(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501766
(P2025-501766A)
(43)公表日　令和7年1月23日(2025.1.23)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*471/04*	*(2006.01)*	C07D	471/04	106H	4C084
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C086
A61P	*35/04*	*(2006.01)*	A61P	35/04		4H045
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全495頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-538382(P2024-538382)
(86)(22)出願日　令和4年12月22日(2022.12.22)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月21日(2024.8.21)
(86)国際出願番号　PCT/AU2022/051576
(87)国際公開番号　WO2023/115150
(87)国際公開日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(31)優先権主張番号　2021904198
(32)優先日　令和3年12月22日(2021.12.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　522489783
アナシス・ファルマ・プロプライエタリー・リミテッド
オーストラリア国 ビクトリア ３０５２，パークビル，フレミントン・ロード ３０，バイオ２１・インスティテュート
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100196243
弁理士　運 敬太
(72)発明者　ガルニエ，ジャン－マルク・ダニエル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　二官能性アリールスルホンアミド化合物

(57)【要約】
本発明は、式（Ｘ）の化合物、並びにそれらの塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、多形体及び／又はプロドラッグに関する。ネクロトーシスを治療し、かつ／又はＭＬＫＬを阻害及び／若しくは分解するための式（Ｘ）の化合物の使用も開示される。
【選択図】なし

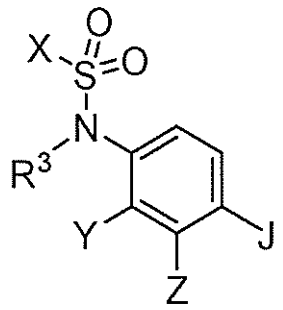
10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｘ）の化合物であって、

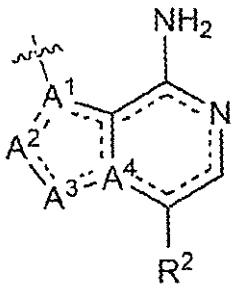
ＭＬＫＬｉ－Ｌ－Ｅ３Ｌ
（Ｘ）

式中、
Ｅ３Ｌが、Ｅ３リガーゼ結合部分であり、
Ｌが、ＭＬＫＬｉをＥ３Ｌに共有結合するリンカーであり、
ＭＬＫＬｉが、式（Ｉ）のラジカルであり、
【化１】

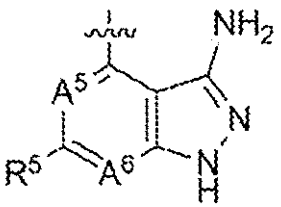


(I)

式中、
Ｊが、以下の部分Ｊ１及びＪ２から選択され、
【化２】



J1



J2

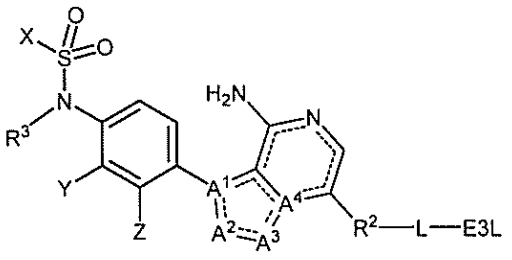
A^1及びA^4が、独立して、Ｎ及びＣから選択され、
A^2及びA^3が、独立して、Ｎ、NR^1、ＣＨ、Ｏ、及びＳから選択され、
A^1、A^2、A^3、及びA^4のうちの少なくとも１つが、Ｎ、NR^1、Ｏ、及びＳから選択され、
A^5が、ＣＨ又はＮであり、
A^6が、Ｎ又はCR^2であり、
R^1及びR^3が、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$－アルキルから選択され、
R^2が、
（ｉ）Ｈ、
（ｉｉ）任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルアミド、
（ｉｉｉ）任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルアリール、
（ｉｖ）任意選択的に置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、

（ｖ）任意選択的に置換されたアリール、
（ｖｉ）任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリル、
（ｖｉｉ）シアノから選択され、
Ｘが、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ２～６アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、
Ｙ及びＺが、独立して、Ｈ、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ４’、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つが、Ｈであり、
Ｒ４が、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルＣ３～１０シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルＣ３～１０シクロアルキル、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリルＣ３～１０シクロアルキル、及び任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、
Ｒ４’が、Ｈ又は任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルであり、
Ｒ５が、Ｈ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアリールから選択される、
化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項２】
Ｊが、Ｊ１である、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項３】
前記式（Ｘ）の化合物が、式（ＸＸ）の化合物として提供される、請求項１若しくは２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【化３】



(XX)

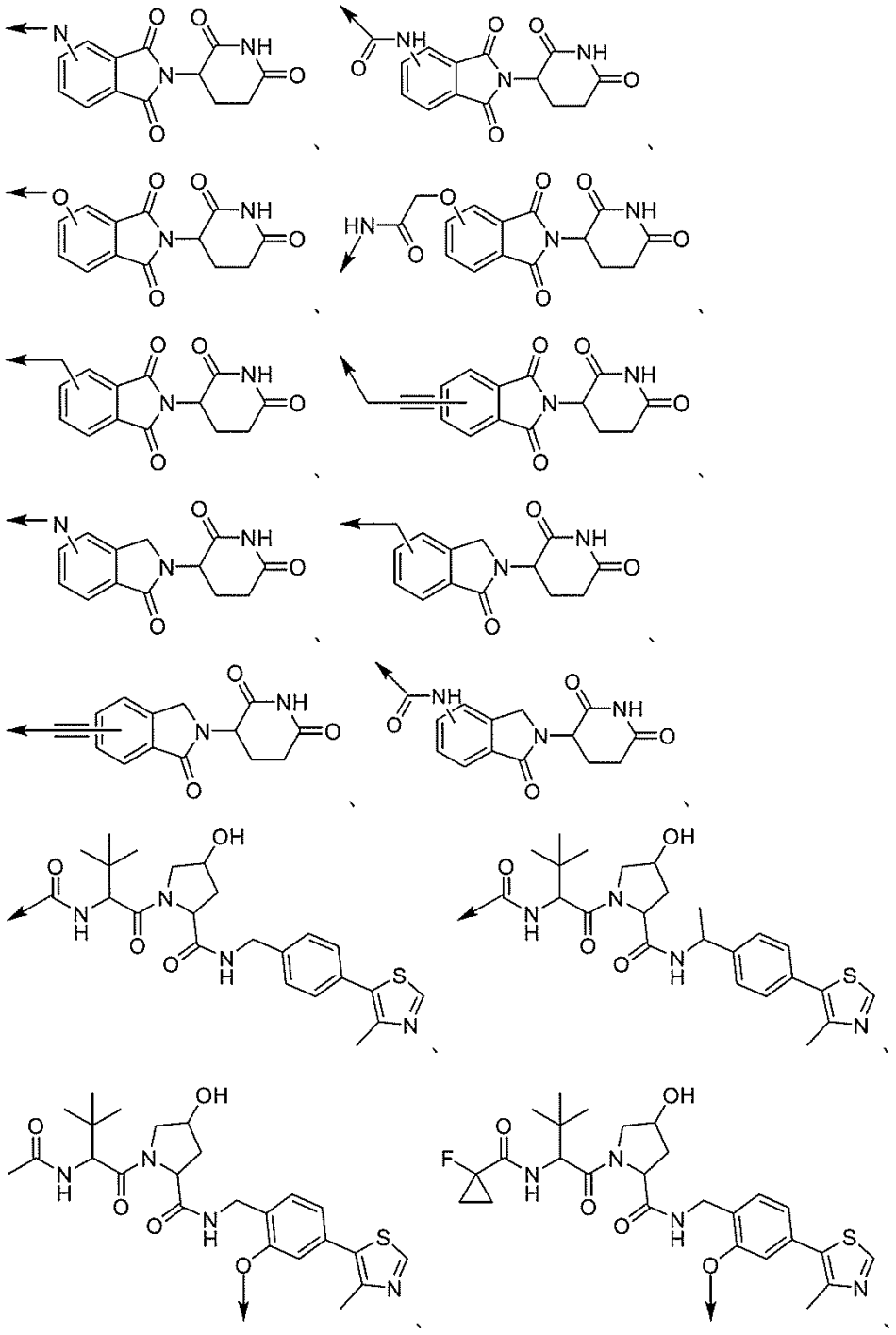
【請求項４】
Ｒ２が、
（ｖｉ）Ｃ１～４アルキルアミド、
（ｖｉｉ）Ｃ１～４アルキルアリール、
（ｖｉｉｉ）Ｃ２～４アルキニル、
（ｉｘ）アリール、
（ｘ）５又は６員ヘテロシクリルから選択され、
基（ｉ）～（ｖ）の各々が、独立して、ハロ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキ

ル、任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルハロ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアリールから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されている、請求項３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

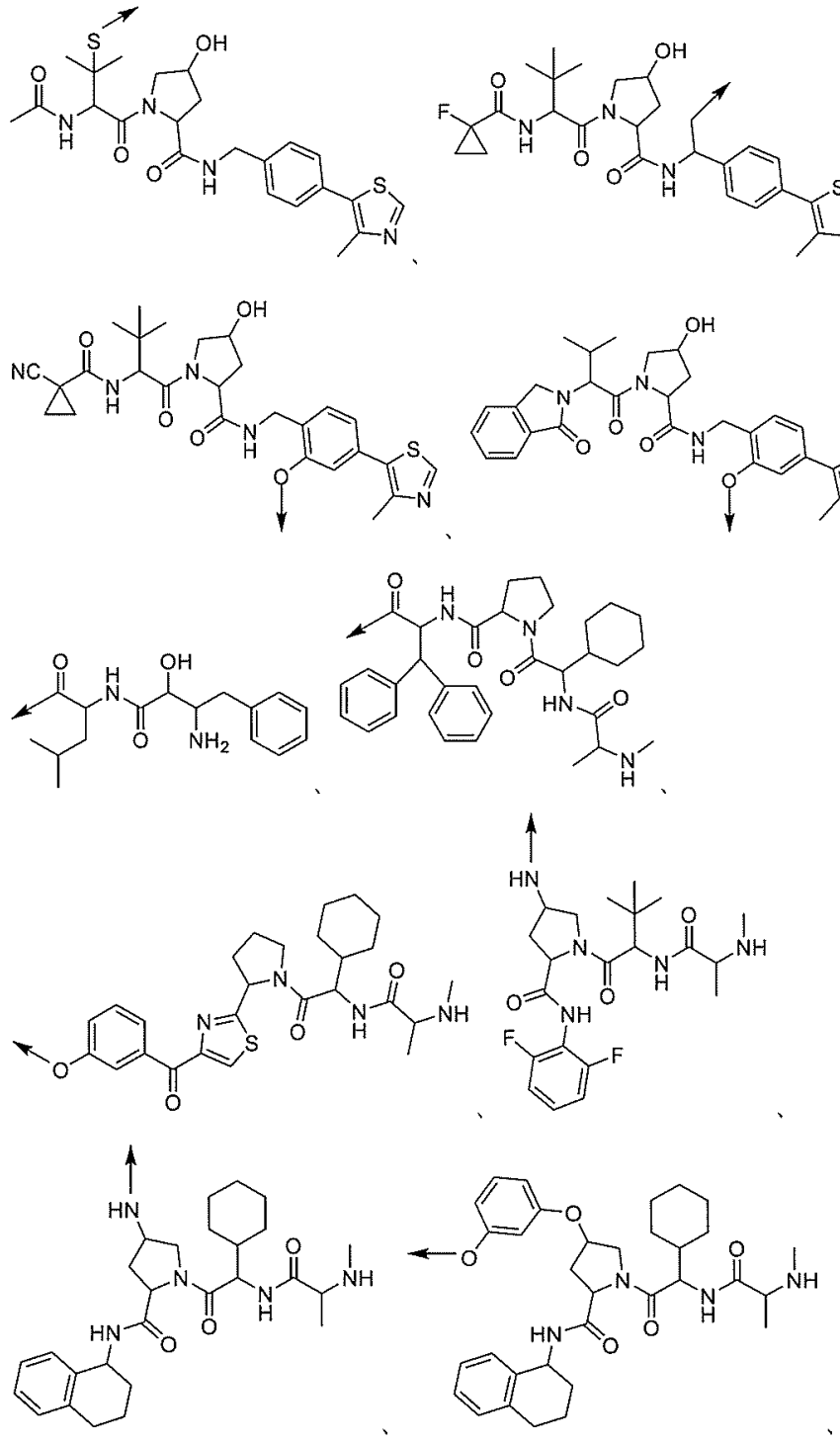
【請求項５】

前記Ｅ３リガーゼ結合部分が、

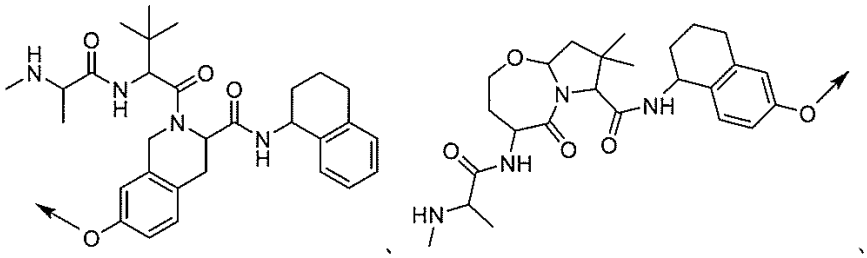
【化４－１】

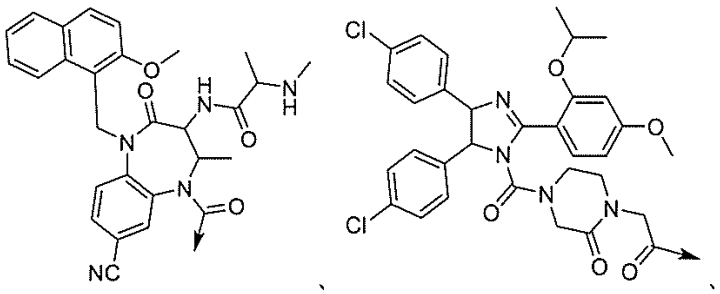


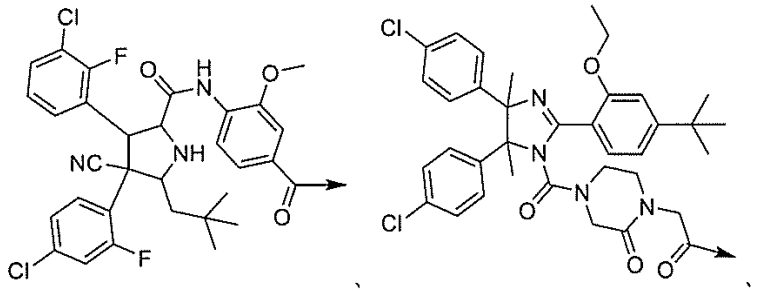
【化４－２】

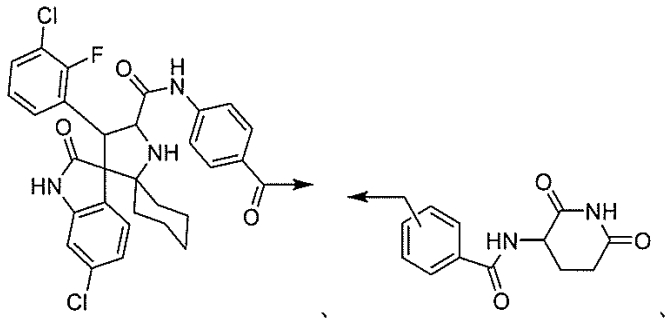


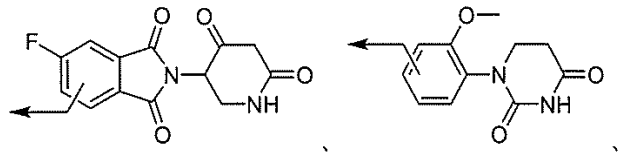
【化４－３】



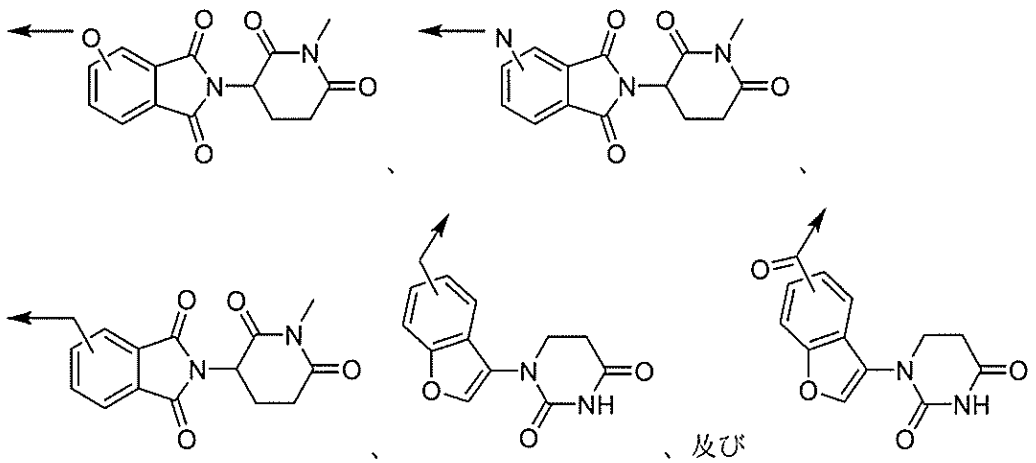






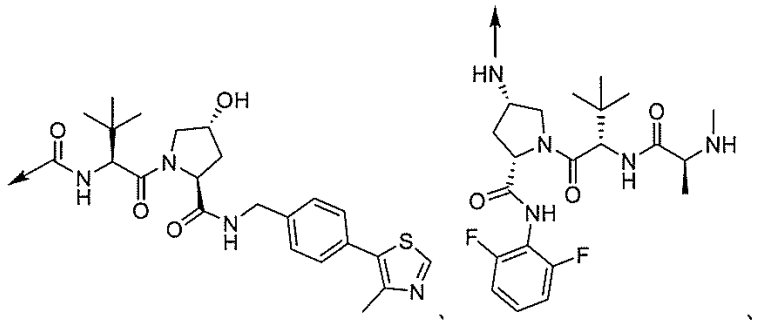


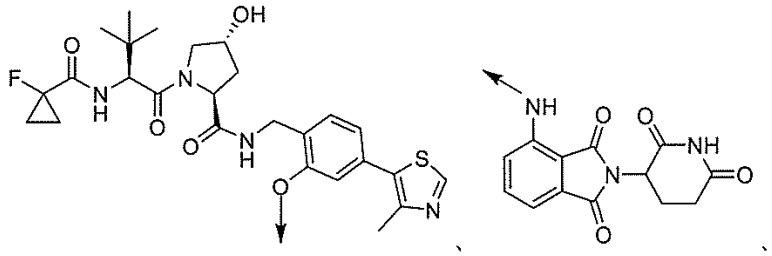
【化４－４】

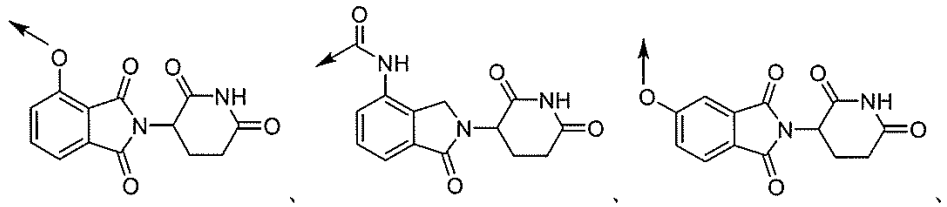


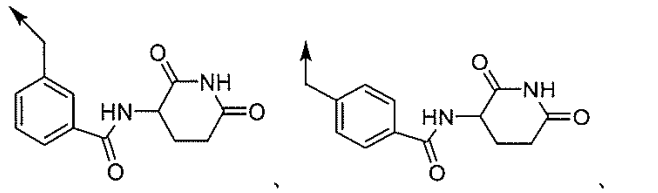
から選択され、
式中、矢印が、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項６】
前記Ｅ３リガーゼ結合部分が、

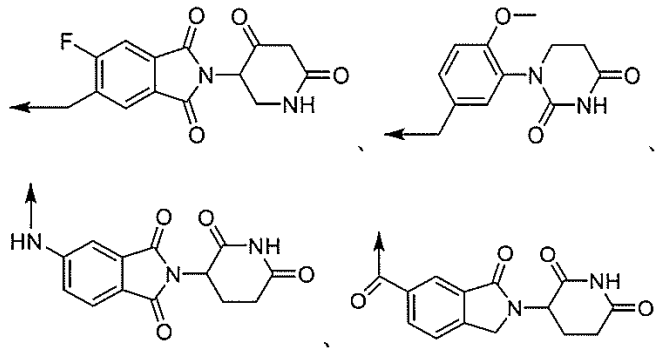
【化５－１】



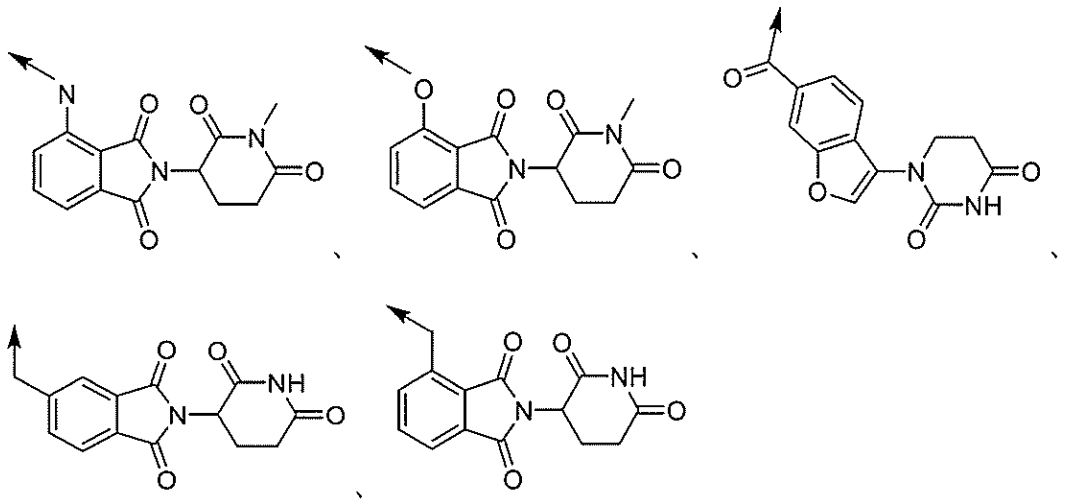








【化５－２】



から選択され、
式中、矢印が、前記Ｌへの共有結合、
構造に描写されていない前記Ｌの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項７】
前記リンカーが、１～５０個の原子の最短直鎖長を有する、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項８】
前記リンカーが、１～１０個の原子の最短直鎖長を有する、請求項７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項９】
前記リンカーが、以下から選択される１つ以上の基によって任意選択的に中断されたＣ$_{1～50}$アルキルであり、
ａ．－Ｏ－、
ｂ．－ＮＲ^{z}－、
ｃ．Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、
ｄ．アリール、
ｅ．Ｃ$_{1～4}$アルカリル、
ｆ．ヘテロアリール、
ｇ．（Ｃ$_{1～4}$アルコキシ）$_{1～4}$アリール、
ｈ．ハロアリール、
ｉ．４～８員非芳香族ヘテロシクリル、
ｊ．各Ｒ^{z}が、独立して、Ｈ及びＣ$_{1～4}$アルキルから選択される、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{z}－、
ｋ．アルケニル、
ｌ．アルキニル、
前記１つ以上の基ａ～ｌの各々が、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、ハロ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＲ$^{z}_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、オキソ、Ｃ$_{1～4}$アルキルケトン、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される基で

更に任意選択的に置換され得る、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項１０】

前記$C_{1\sim50}$アルキルが、前記１つ以上の基のうちの１～２０個によって任意選択的に中断されている、請求項９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項１１】

前記リンカーが、部分－（$OCH_2CH_2)_v$－を含み、式中、ｖが、１～１５の整数である、請求項９若しくは１０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

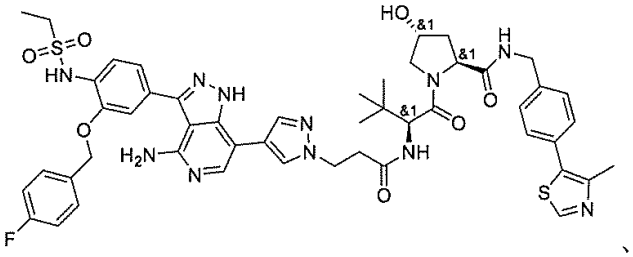
【請求項１２】

前記リンカーが、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）NR^z－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－NR^zＣ（Ｏ）NR^z－、－ＯＣ（Ｏ）NR^z－、トリアゾリル、アリール、α，β－非置換ケトン、β－ヒドロキシ－ケトン、４～８員ヘテロアリール、不飽和C_6－シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたC_2アルケニルから選択される少なくとも１つのカップリング部分を含み、各R^zが、独立して、Ｈ及び$C_{1\sim4}$アルキルから選択される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

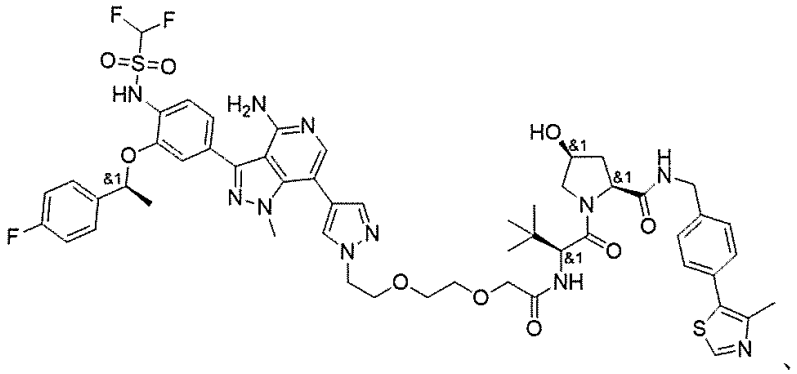
【請求項１３】

以下の化合物のうちのいずれかから選択される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、

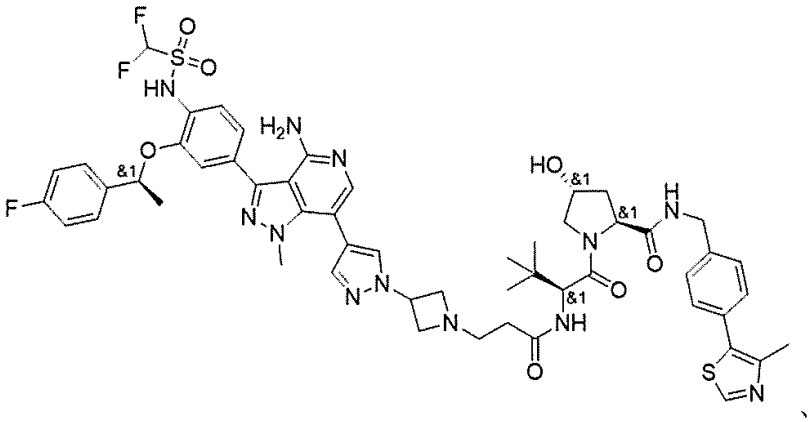
【化６－１】



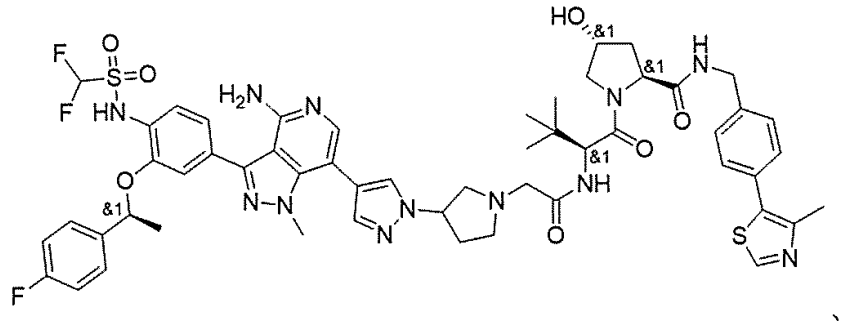
、



、

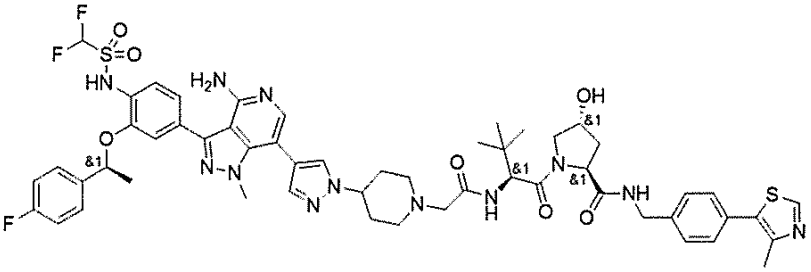


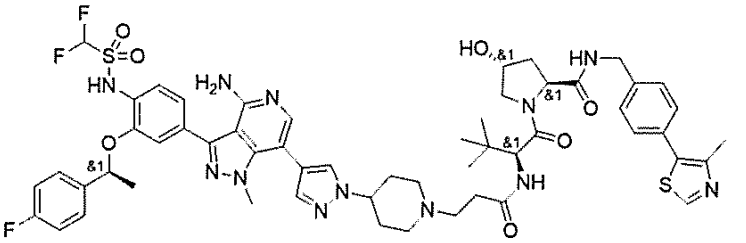
、

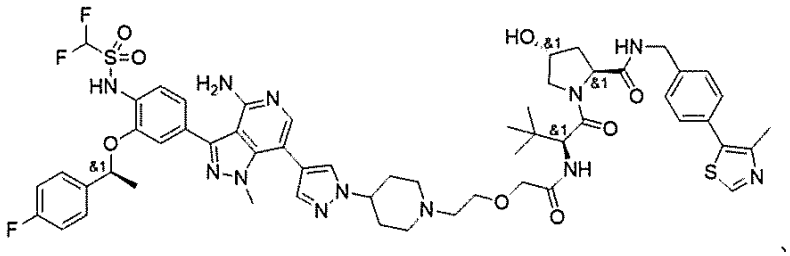


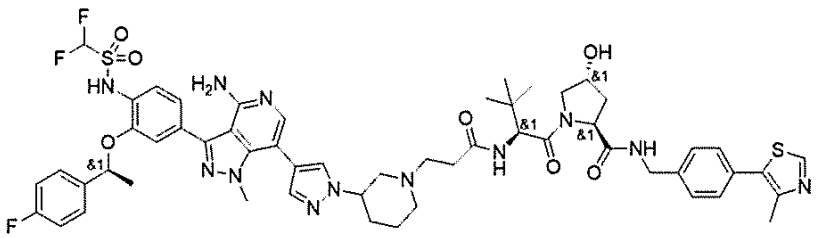
、

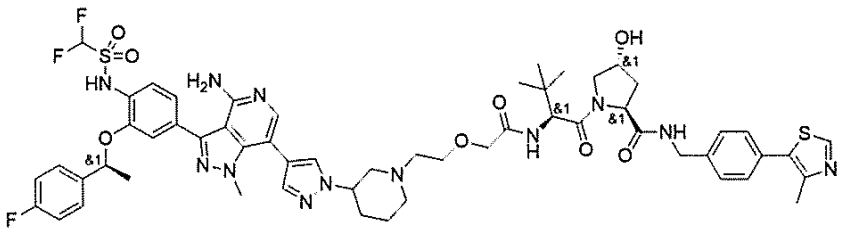
【化６－２】



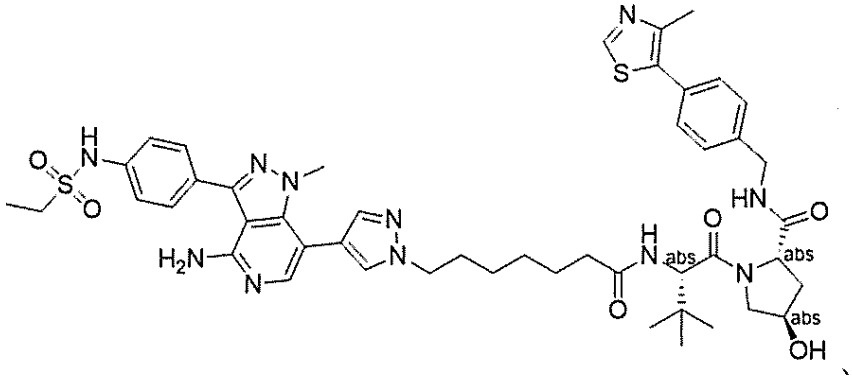


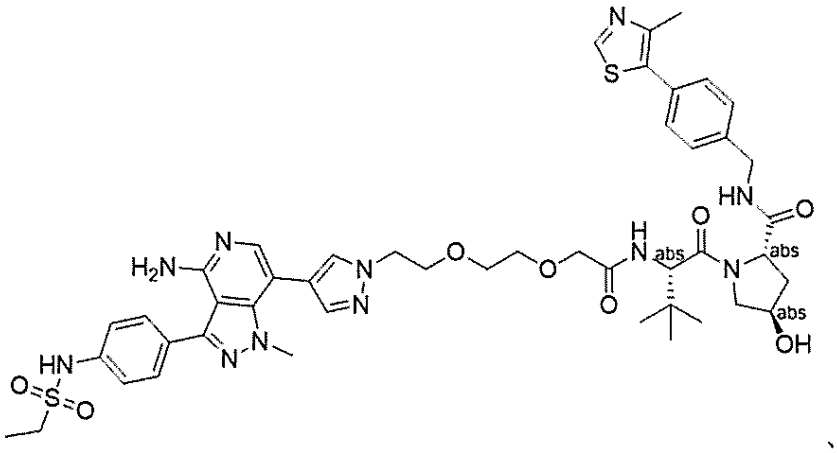


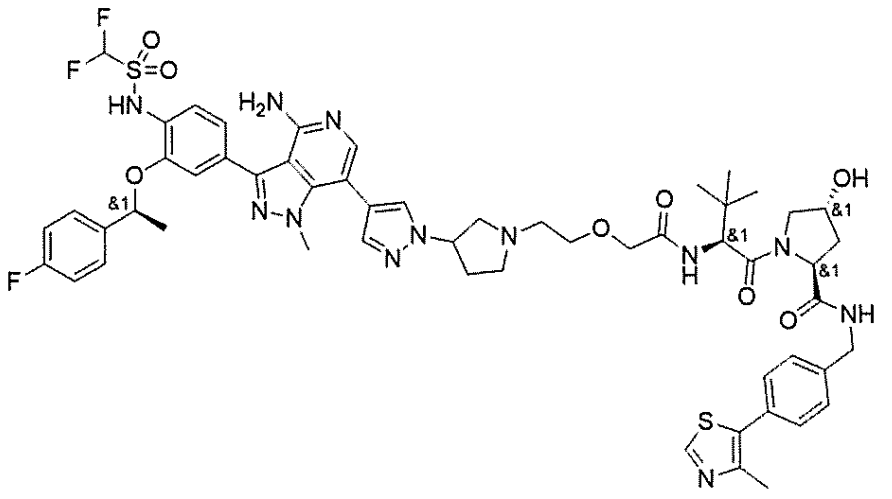




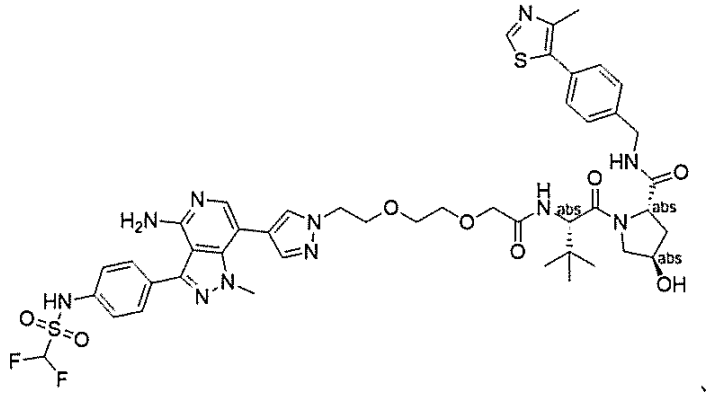
【化６－３】

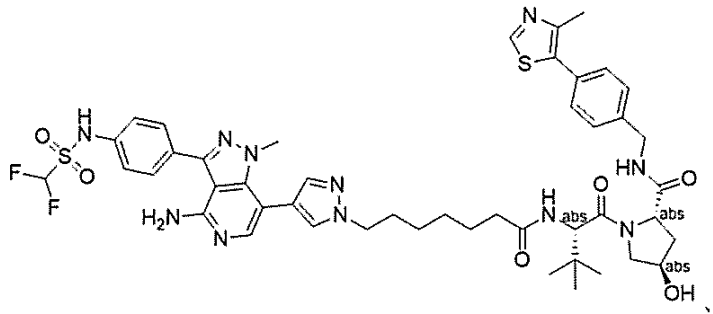


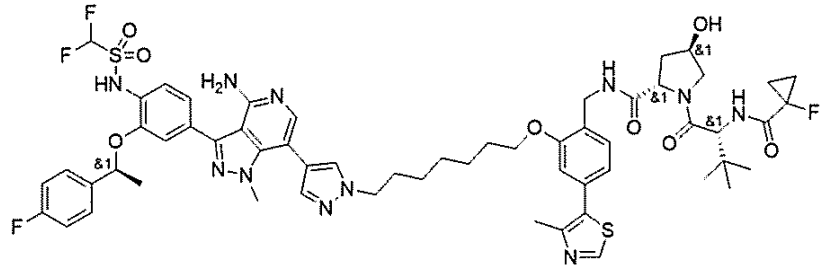


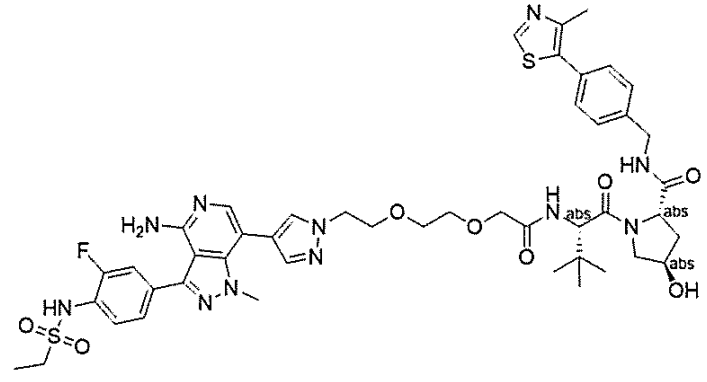


【化６－４】

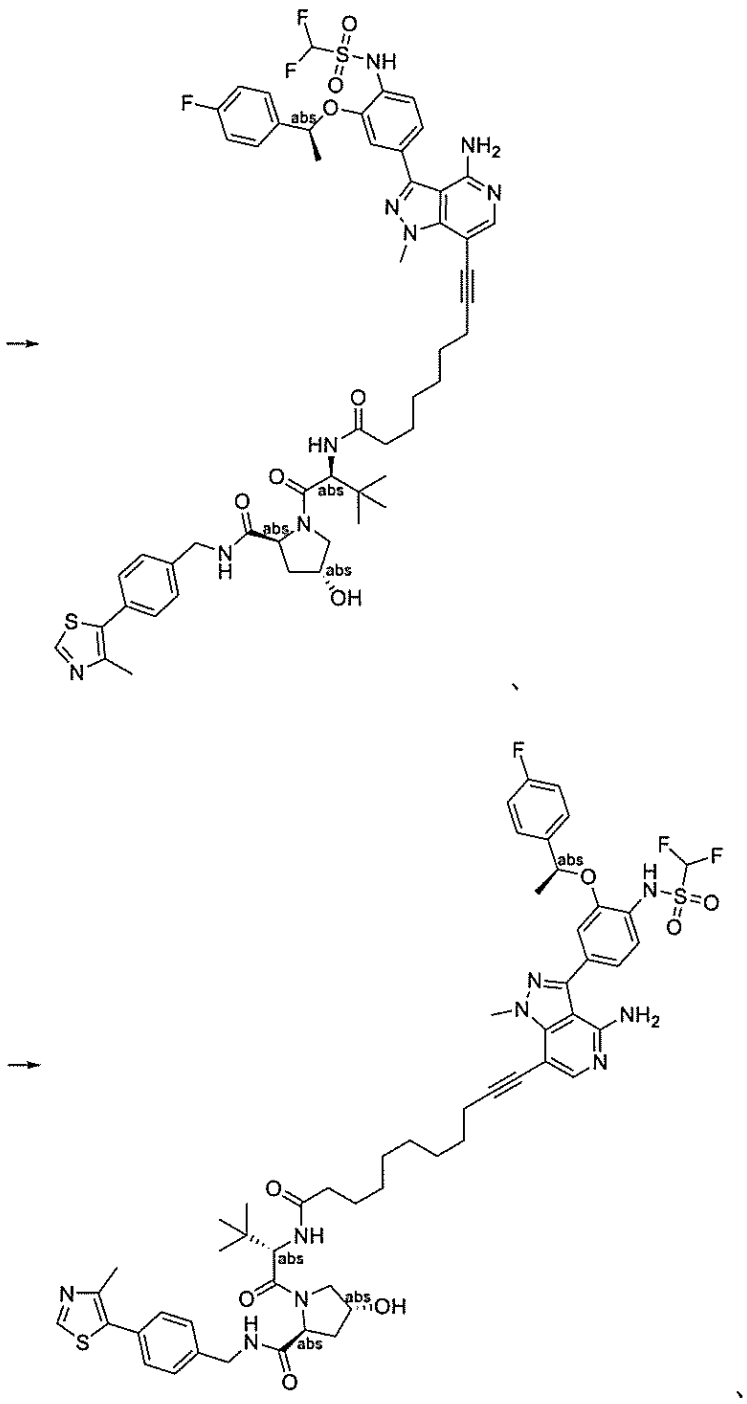




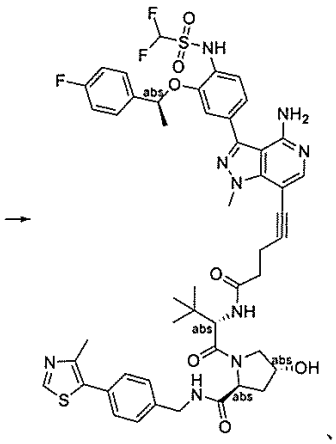


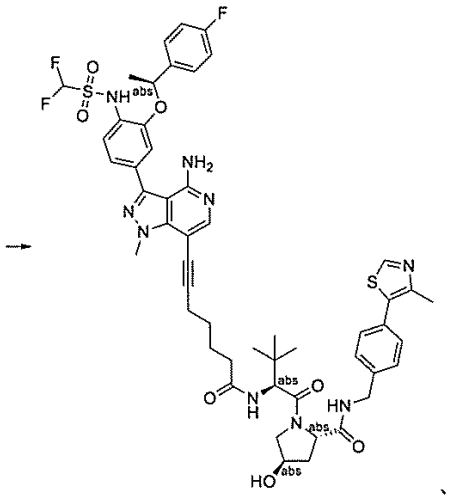


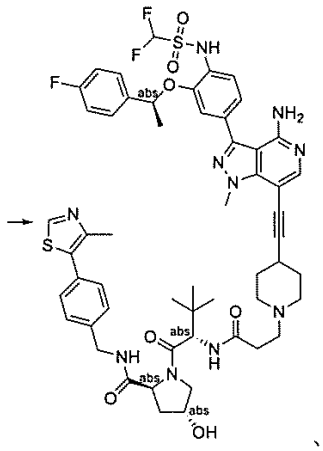
【化６－５】



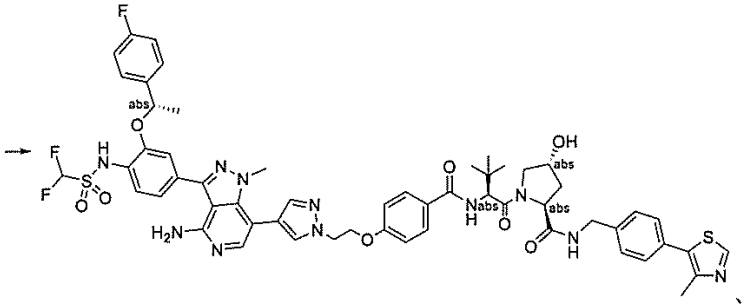
【化６－６】

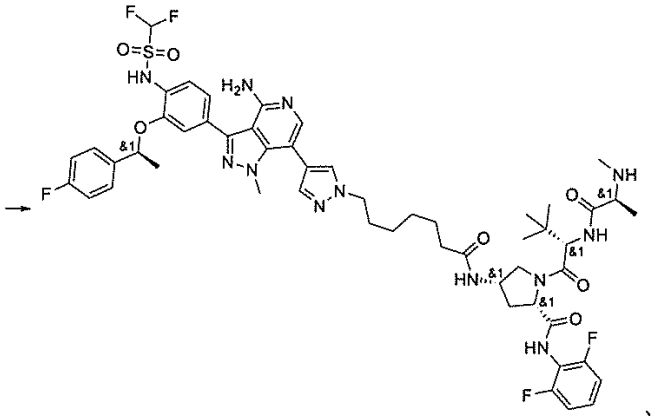


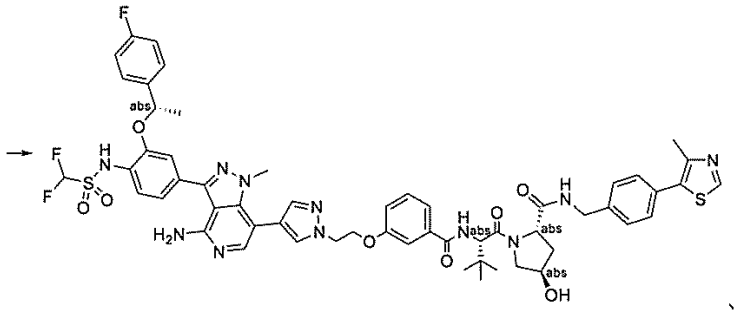


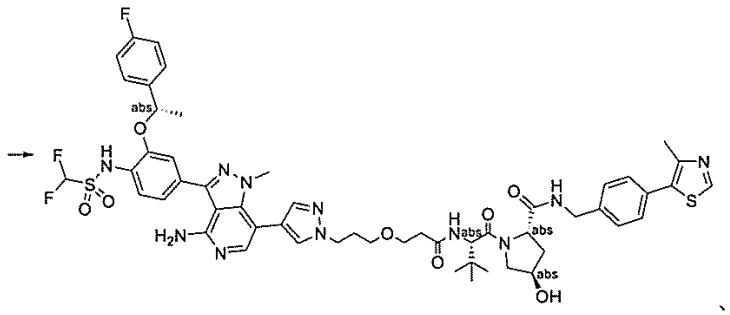


【化６－７】

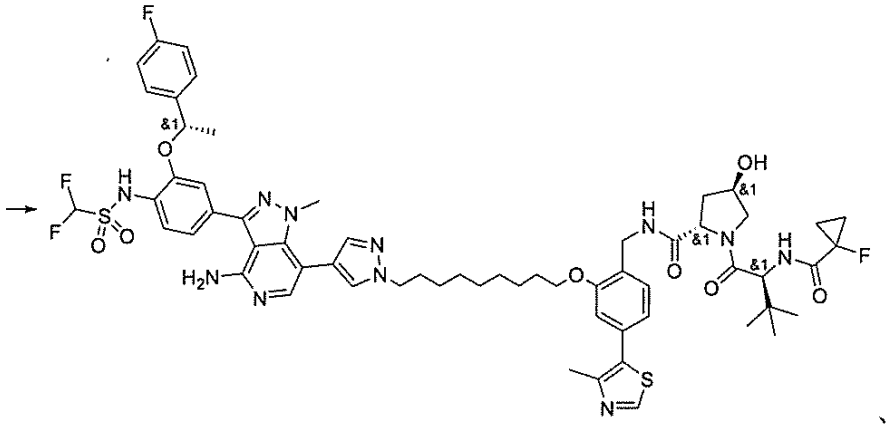


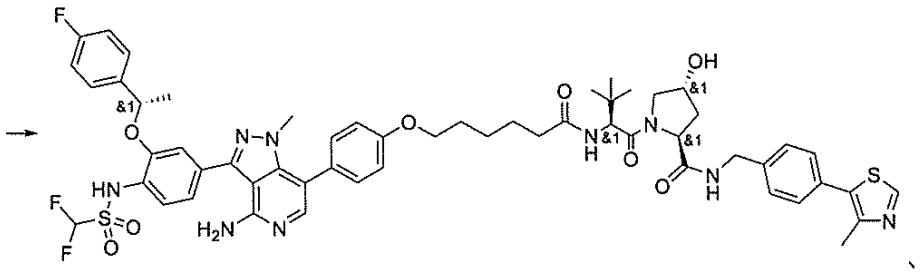


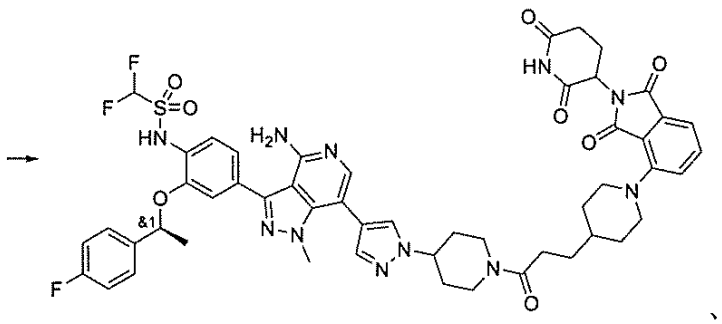


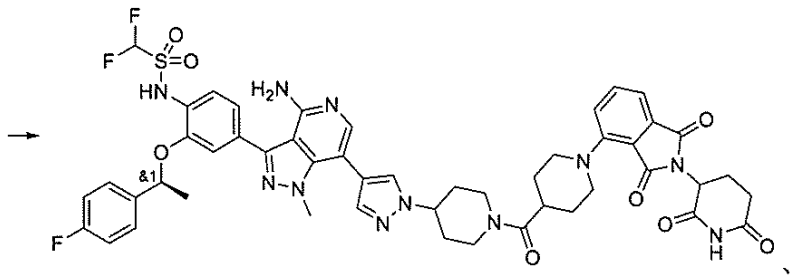


【化６－８】

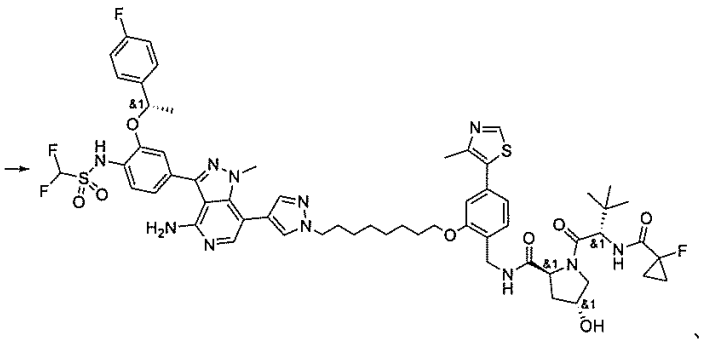


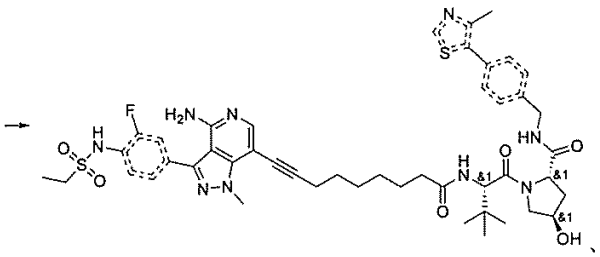


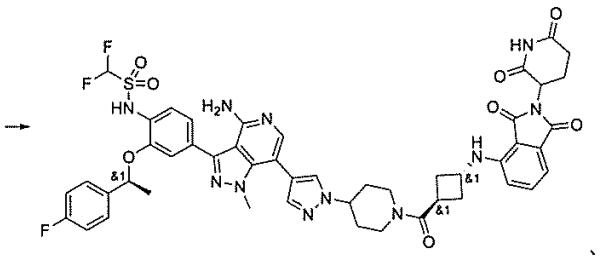


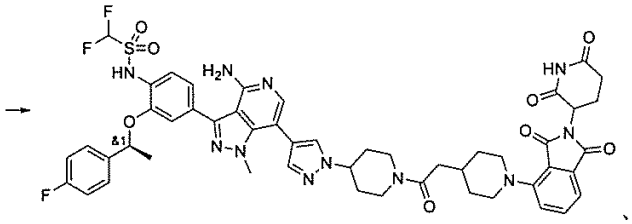


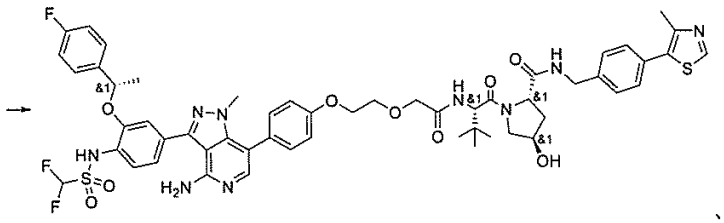
【化６－９】



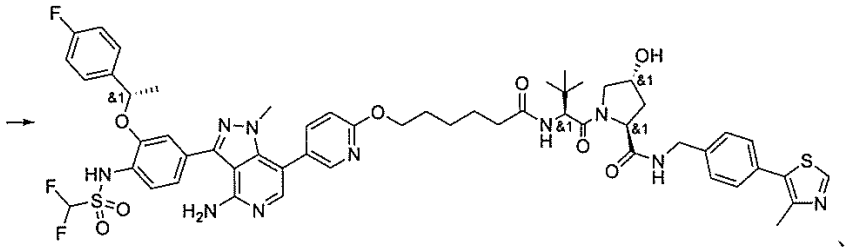


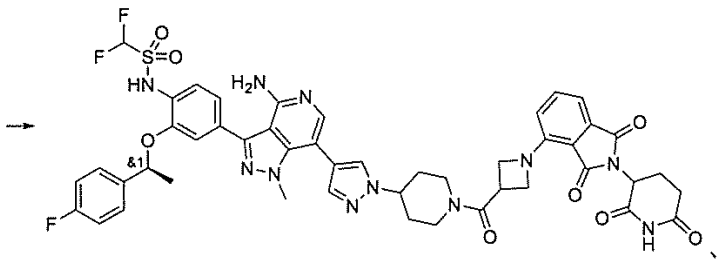


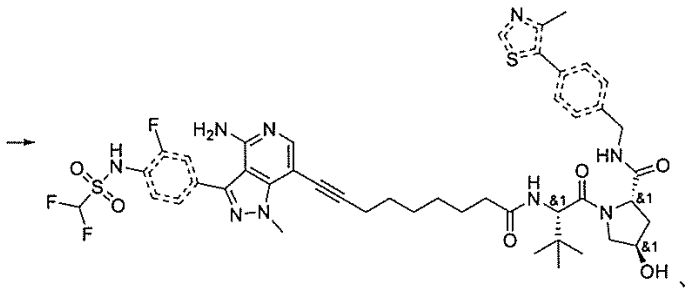


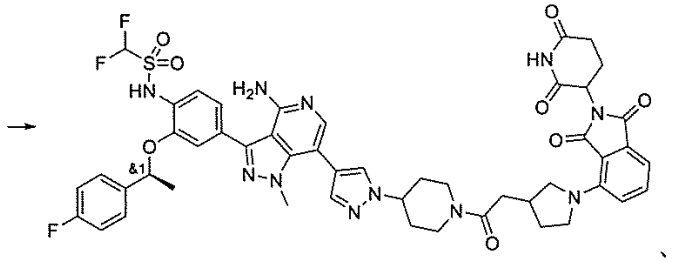


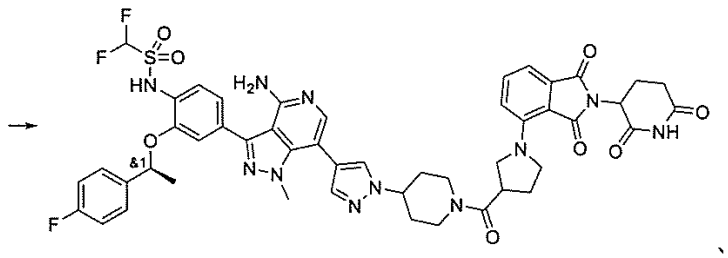
【化６－１０】



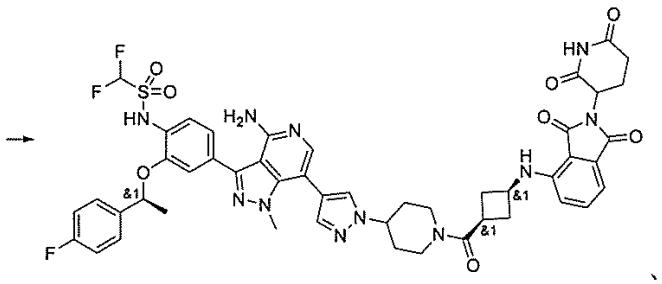


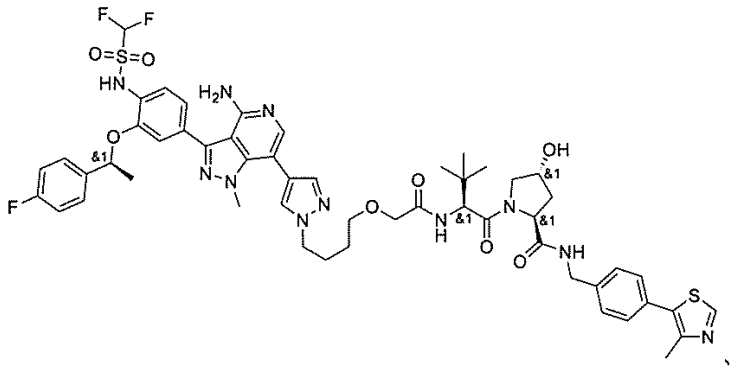


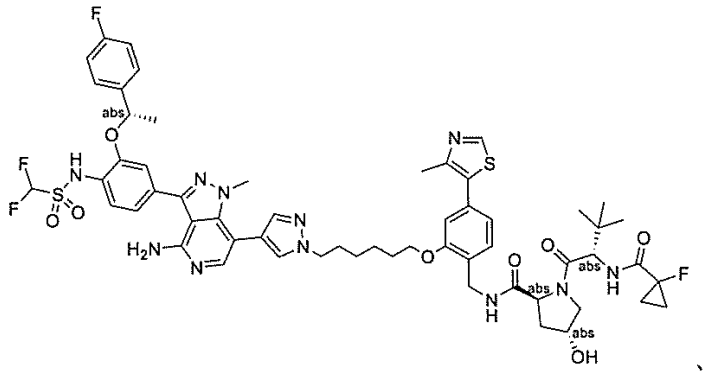


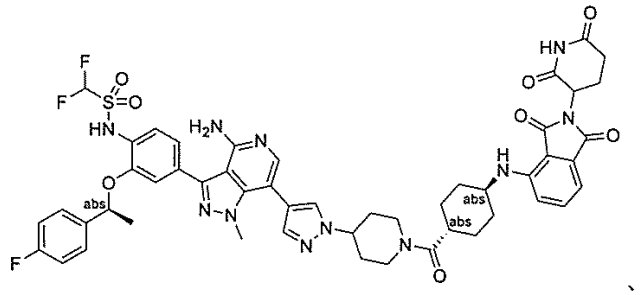


【化６－１１】

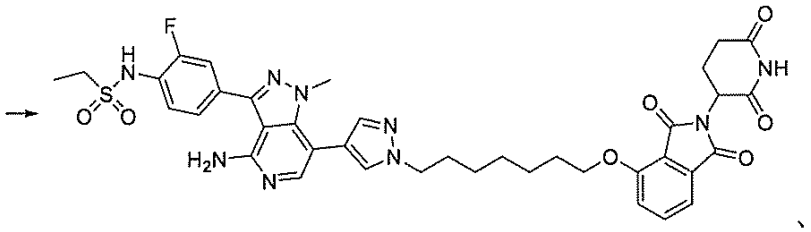


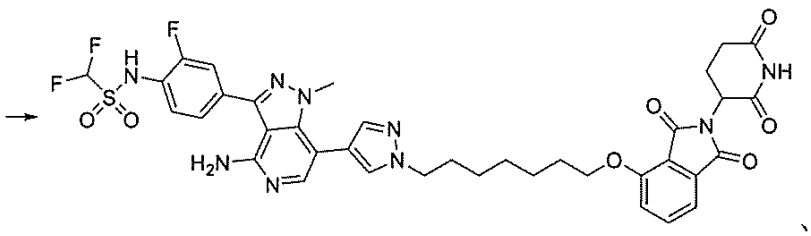


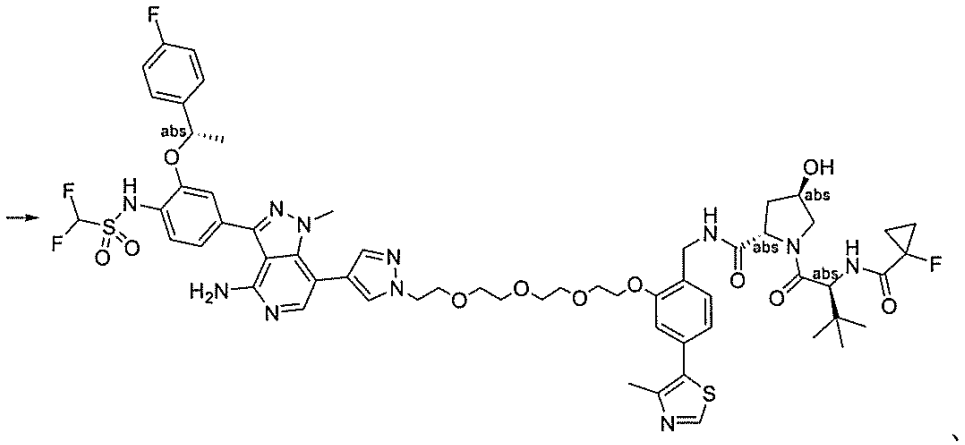


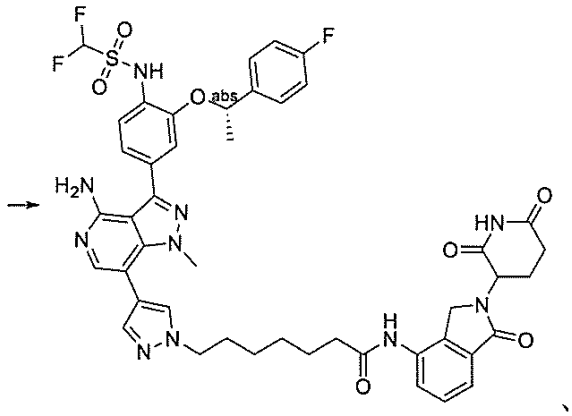


【化６－１２】

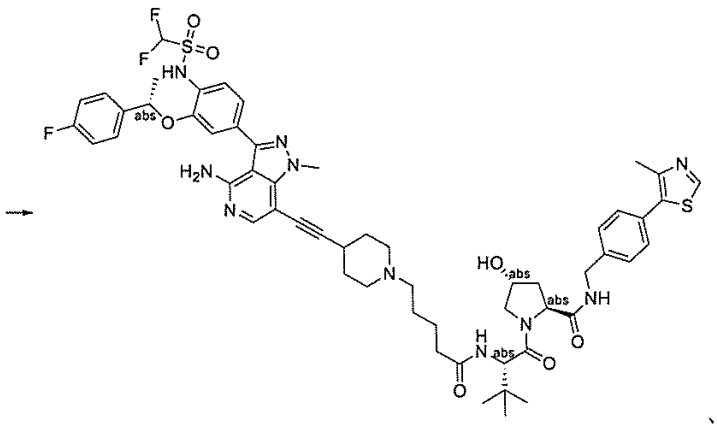


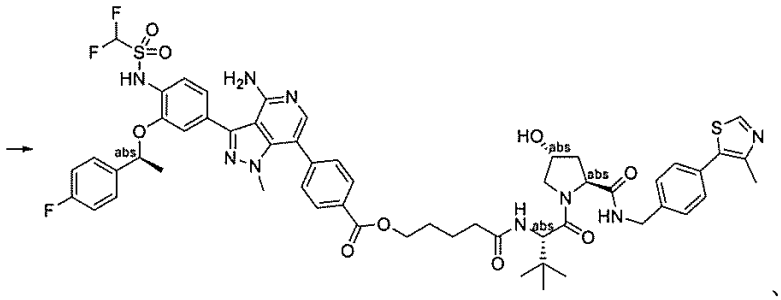


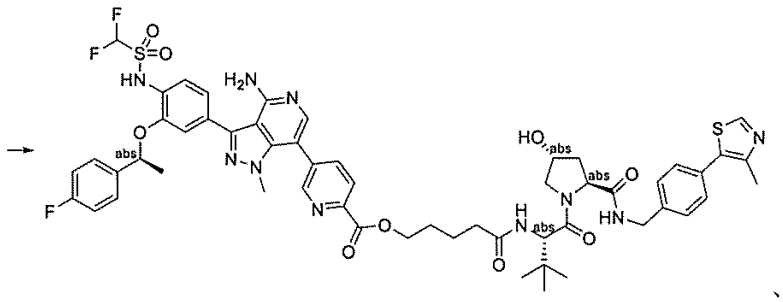


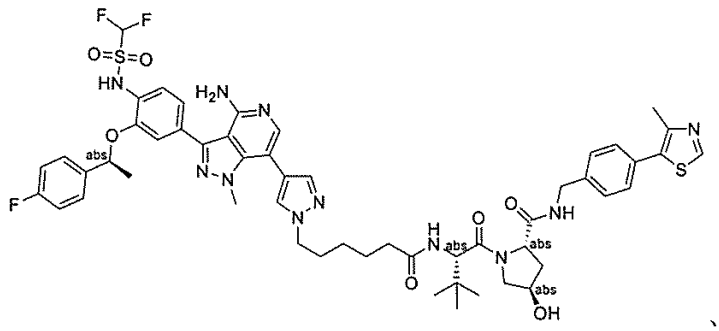


【化６－１３】

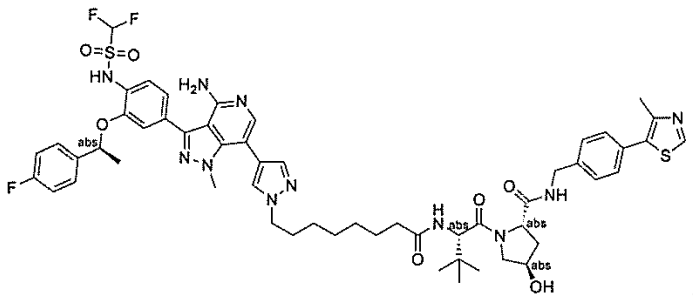


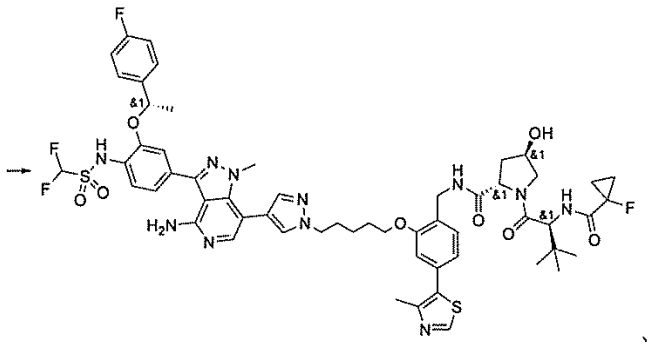


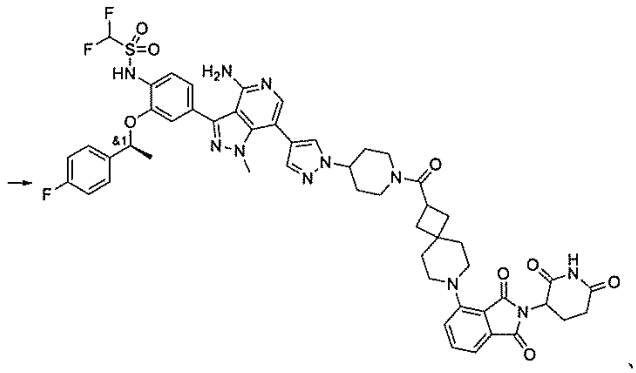


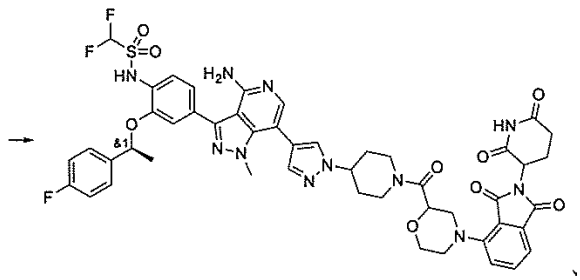


【化６－１４】

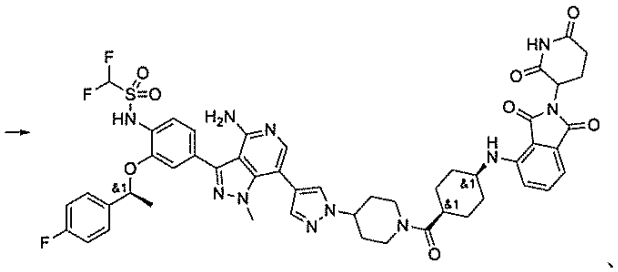


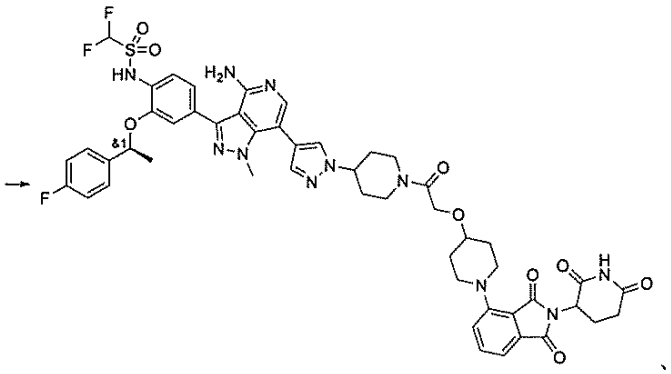


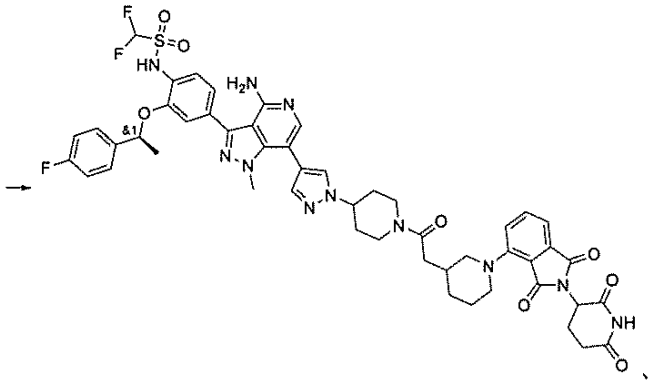


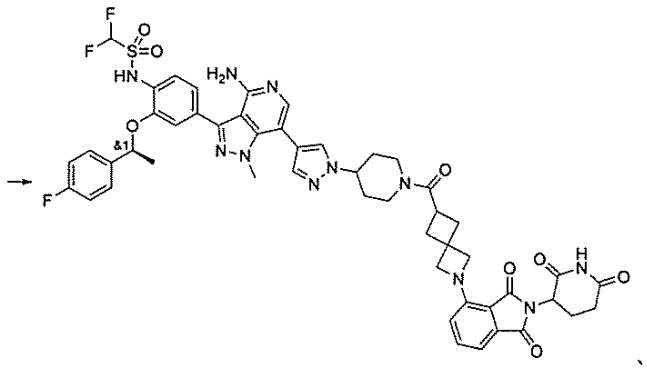


【化６－１５】

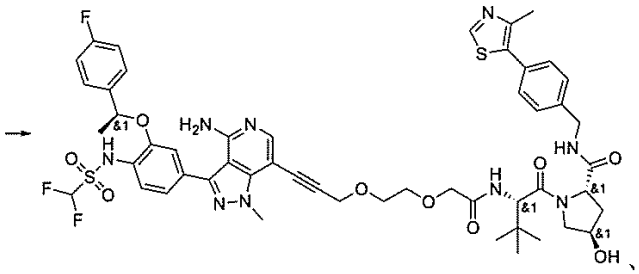


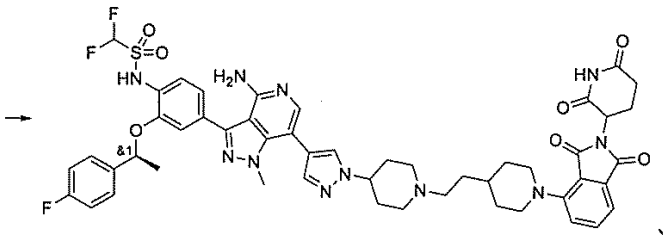


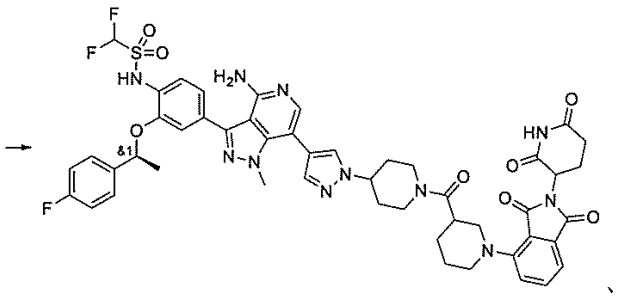


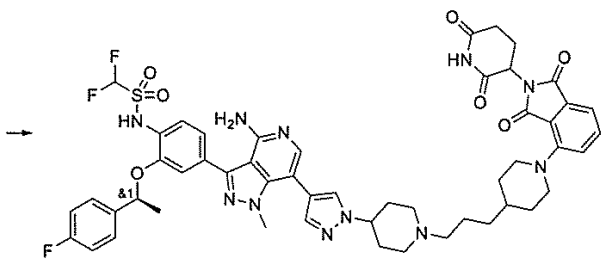


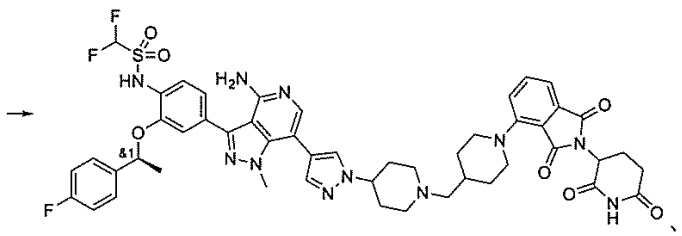
【化６－１６】



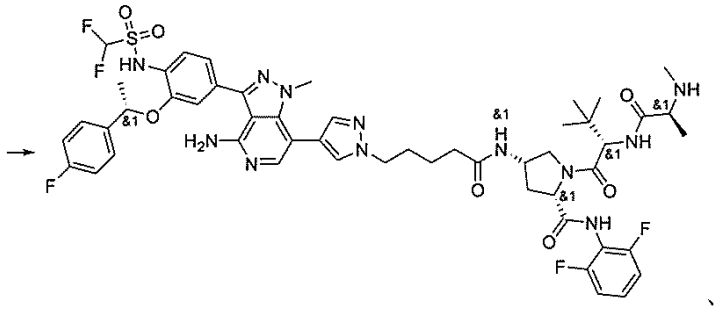




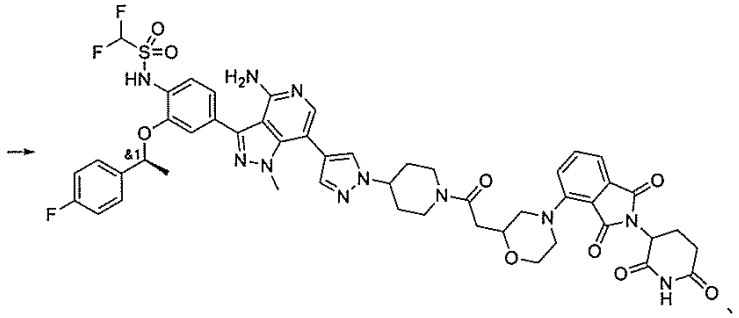




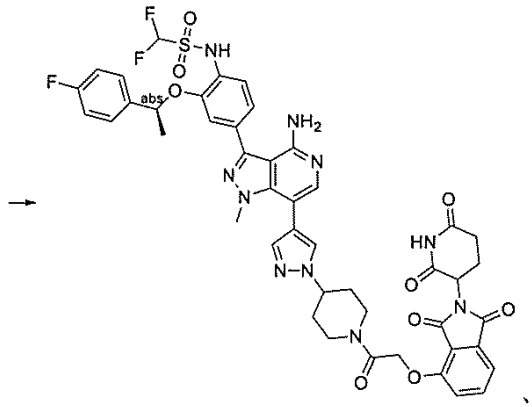
【化６－１７】



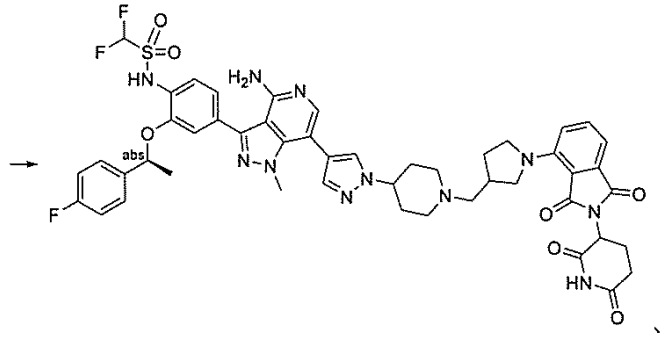
、



、

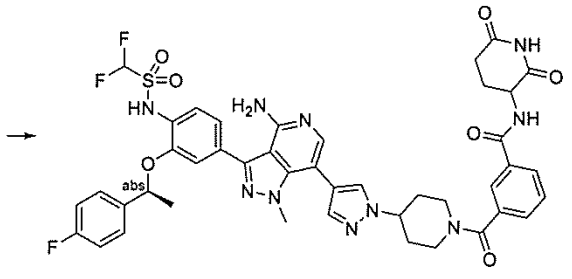


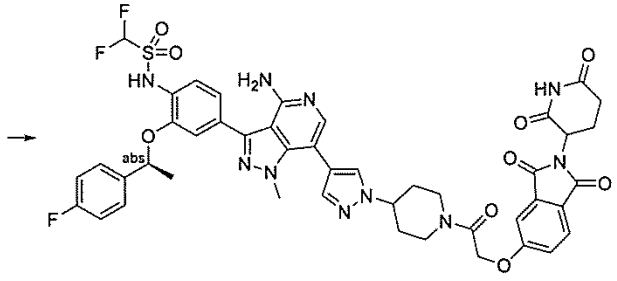
、

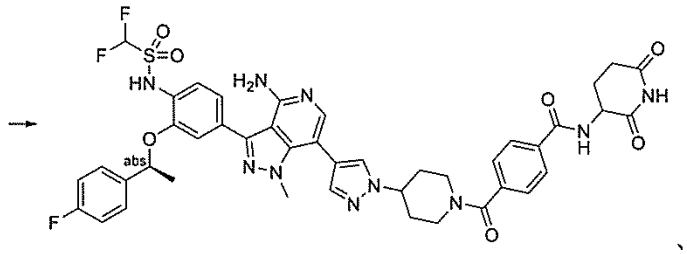


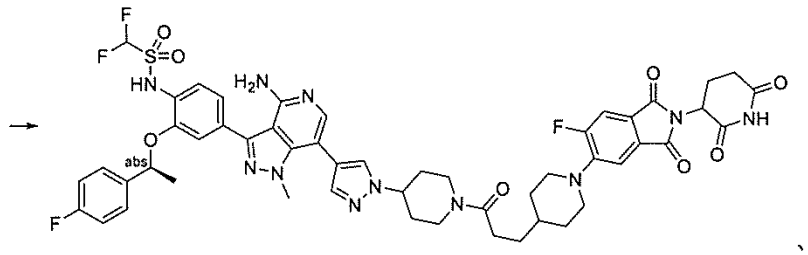
、

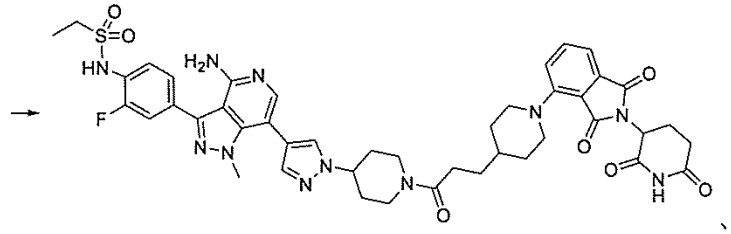
【化６－１８】



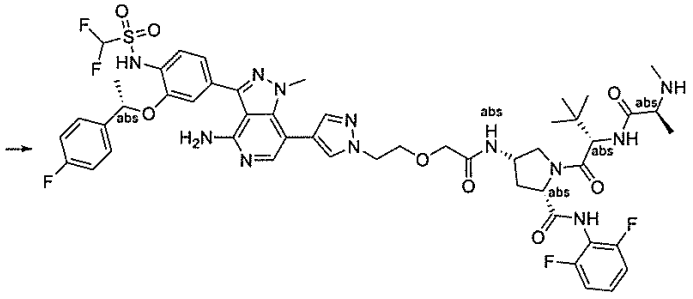


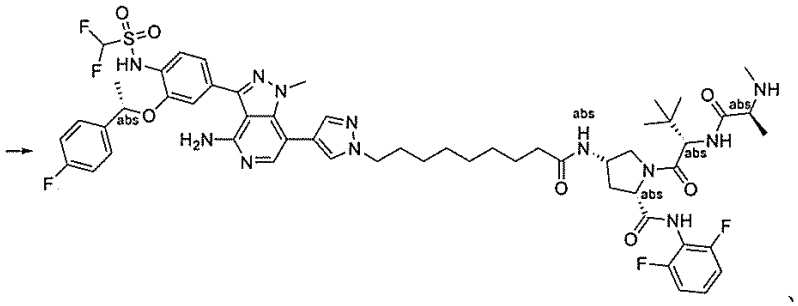


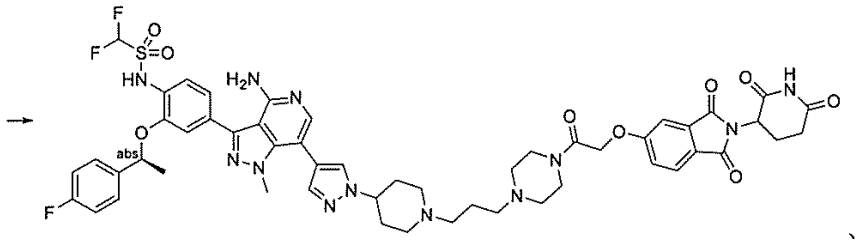


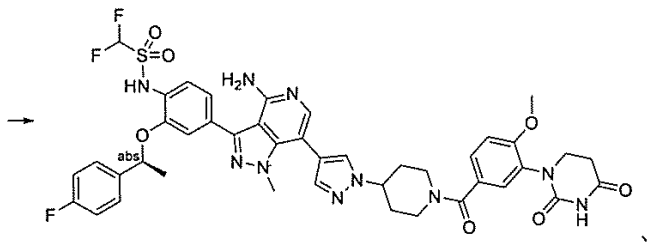


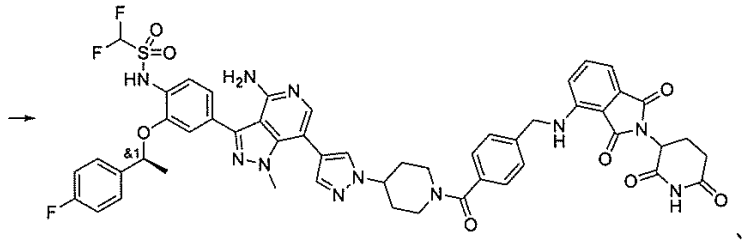
【化６－１９】



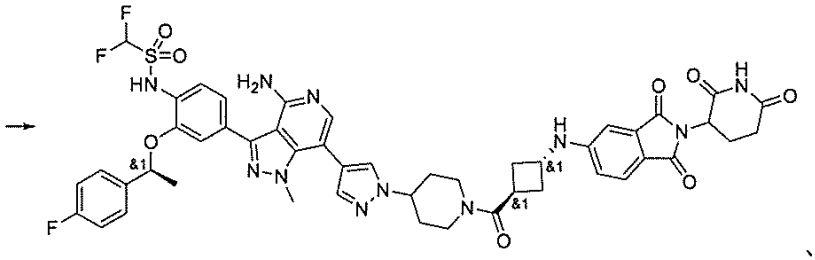


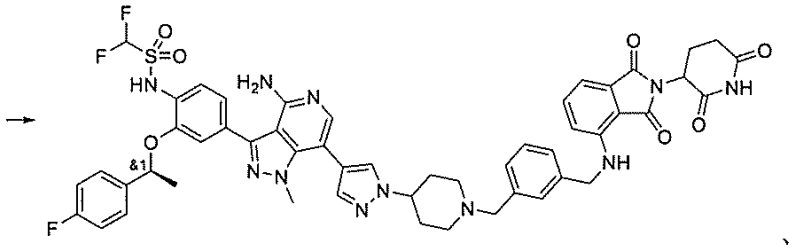


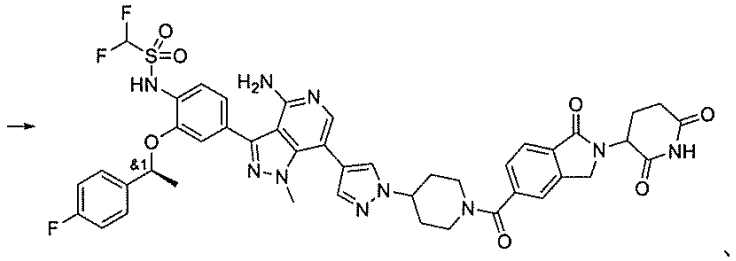


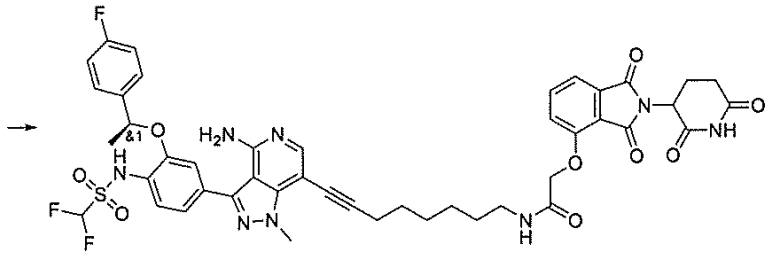


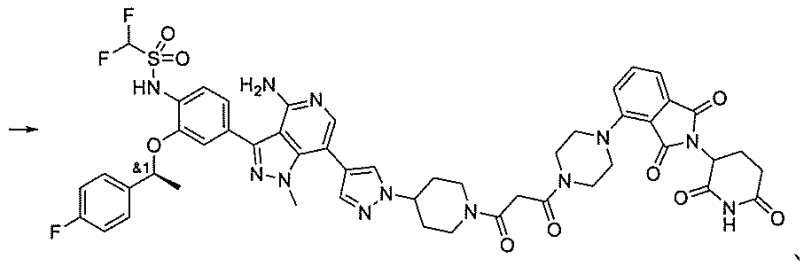
【化６－２０】



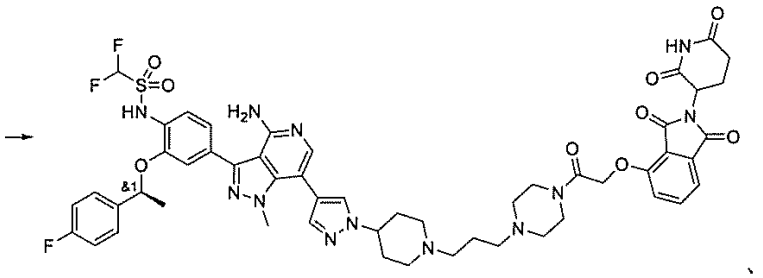


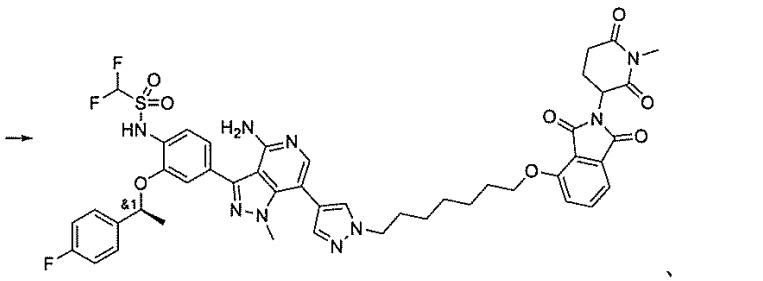


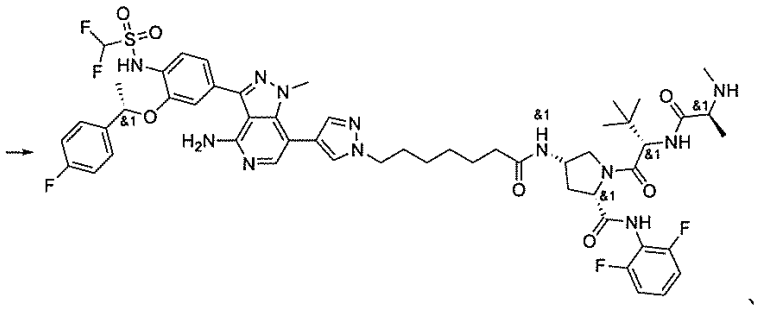


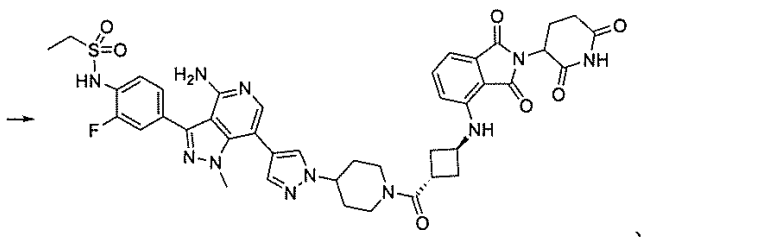


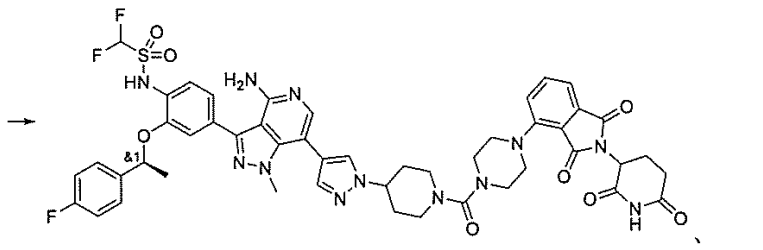
【化６－２１】



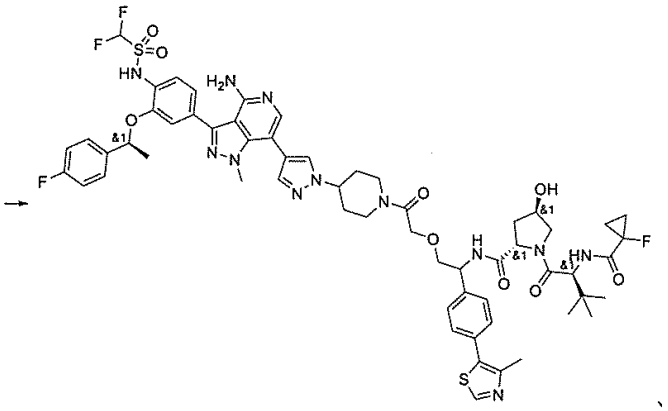


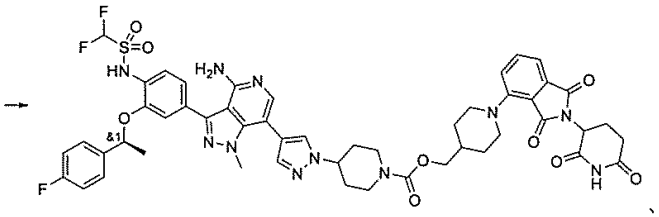


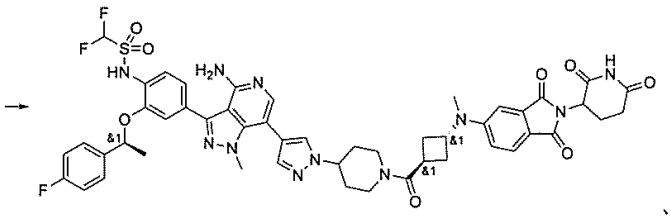


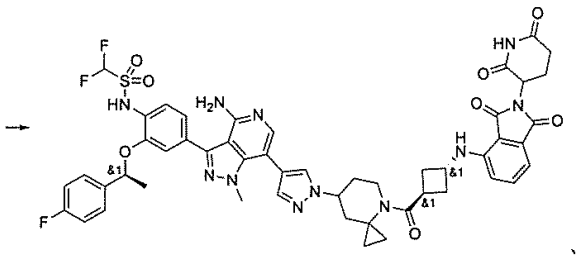


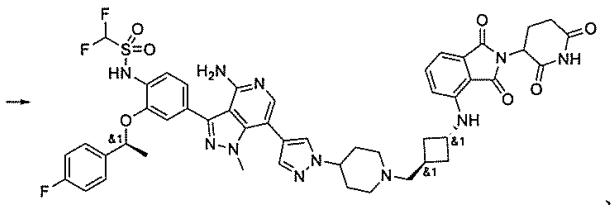
【化６－２２】



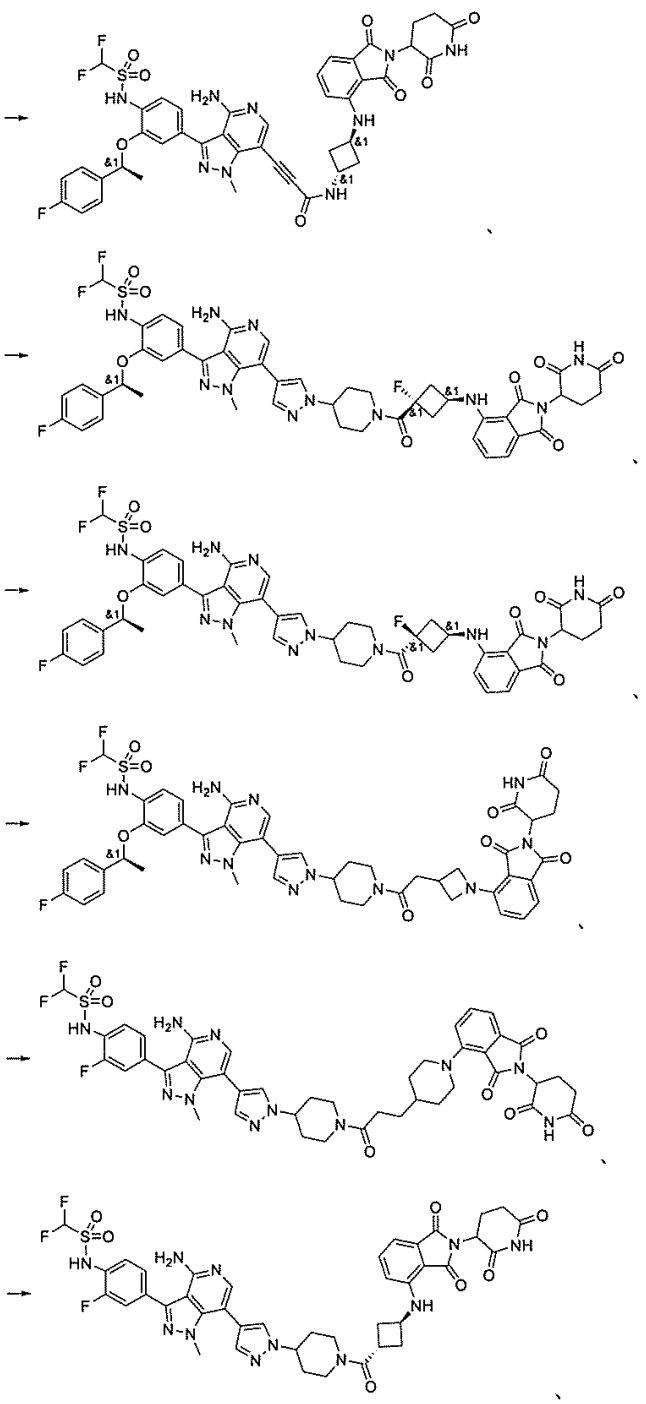




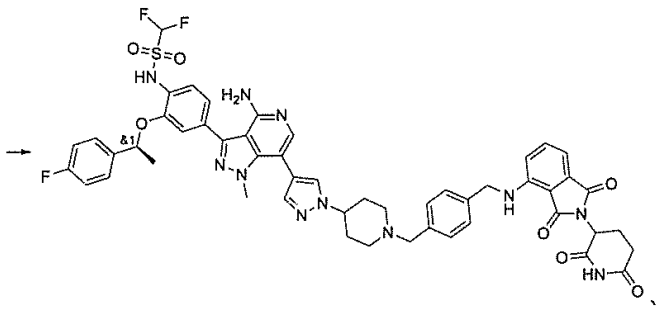


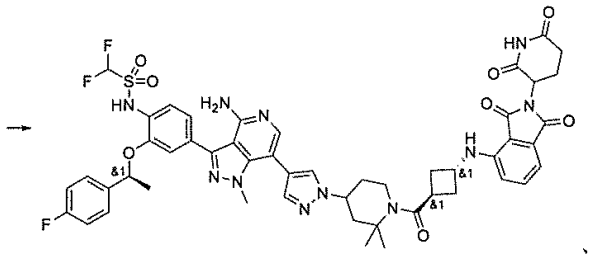


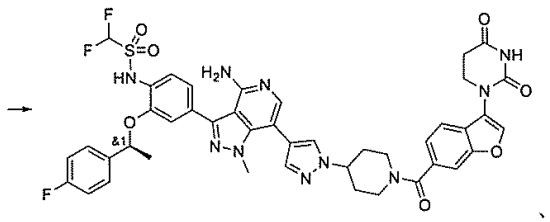
【化６－２３】

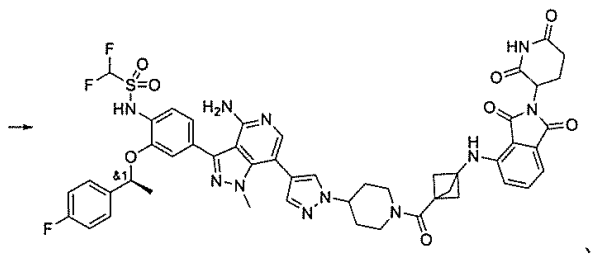


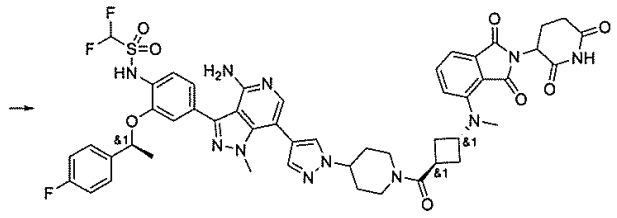
【化６－２４】



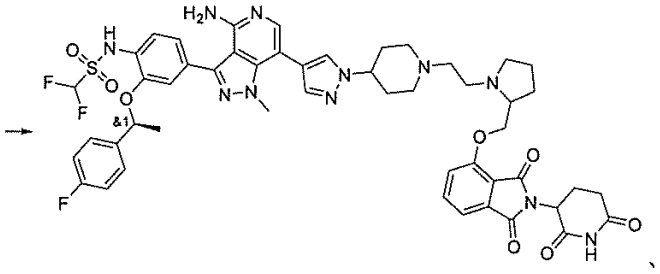


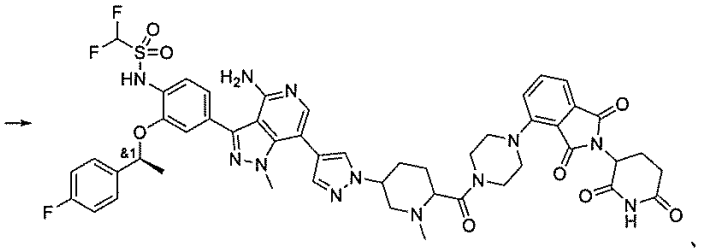


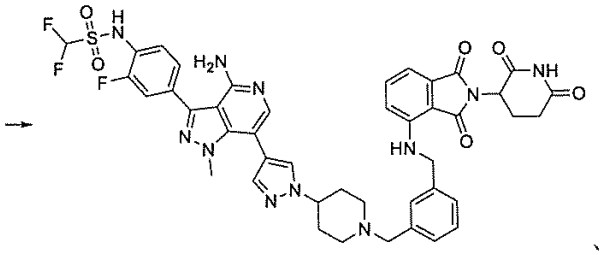


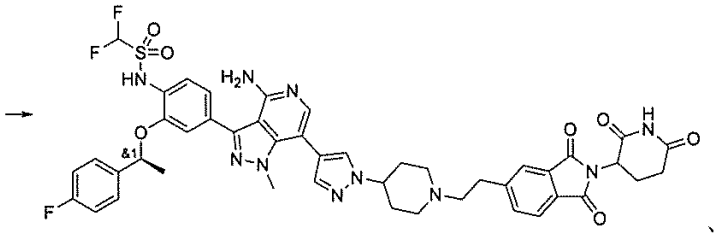


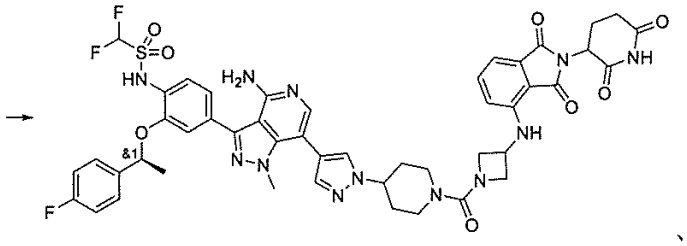
【化６－２５】



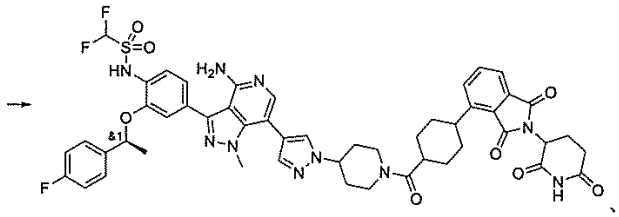


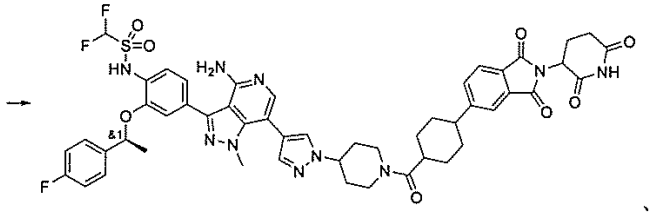


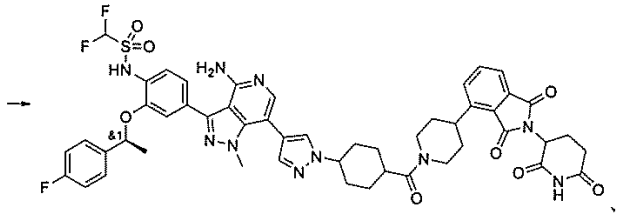


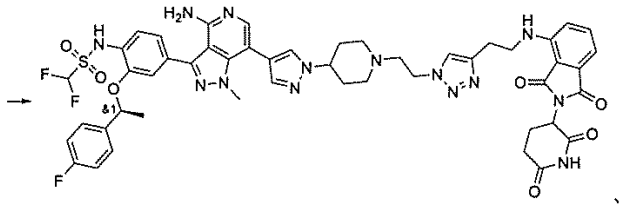


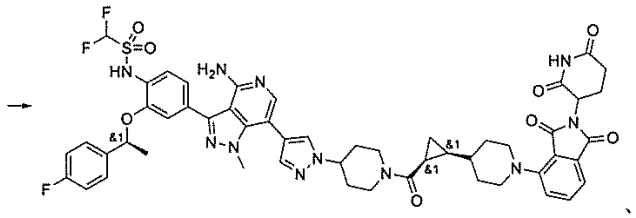
【化６－２６】

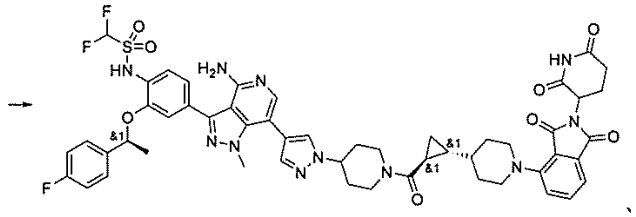




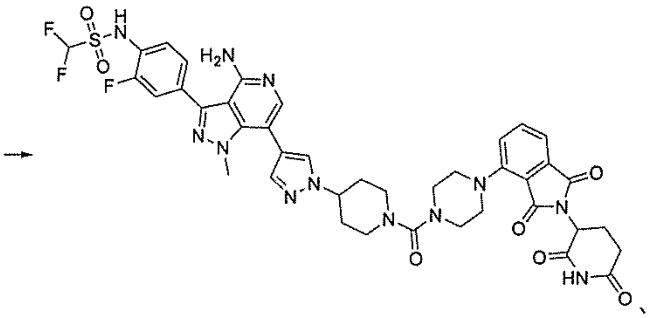


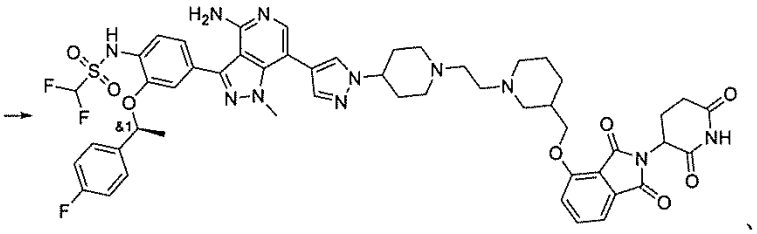


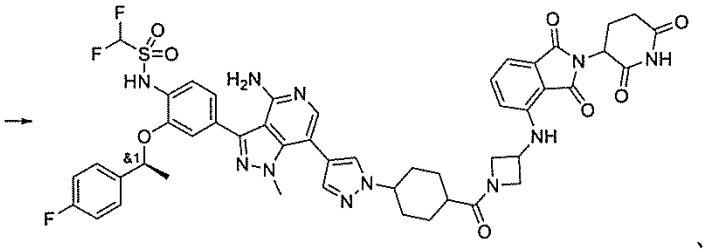


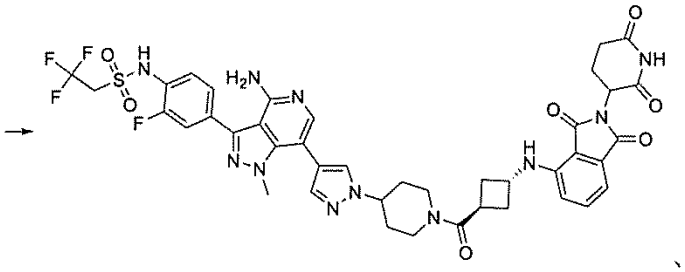


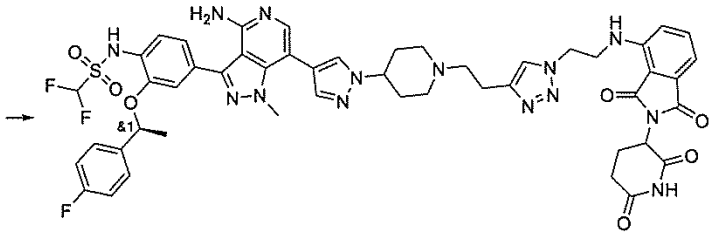
【化６－２７】



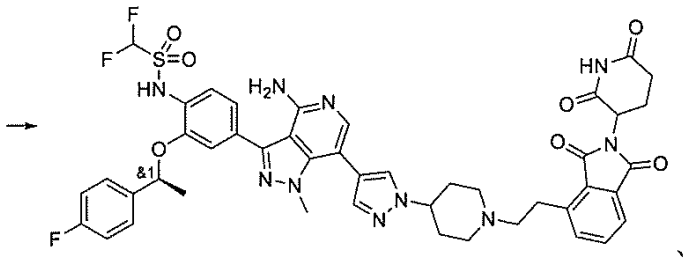


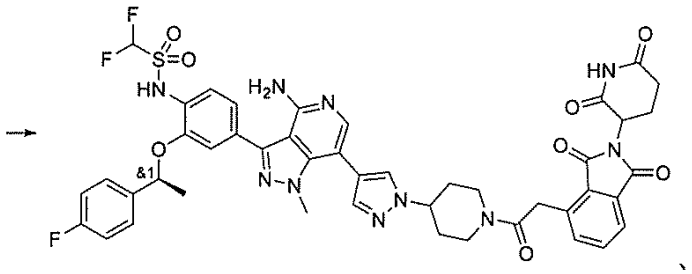


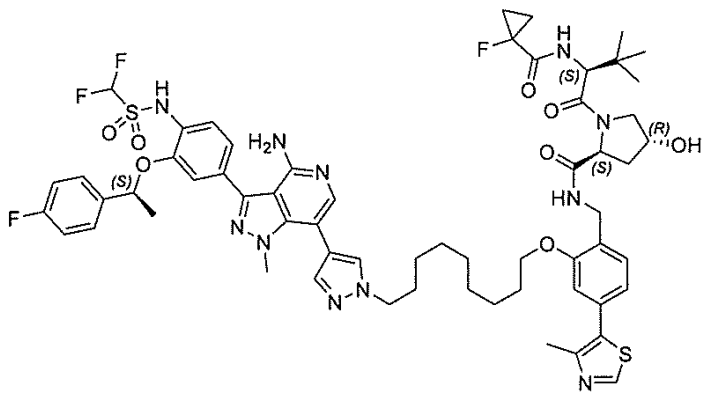


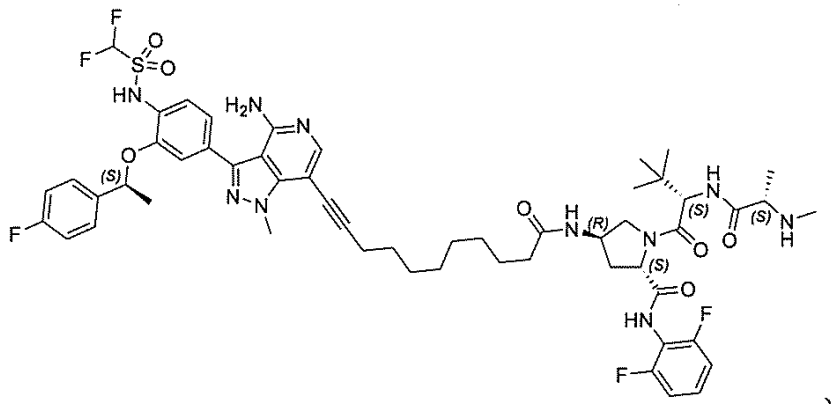


【化６－２８】

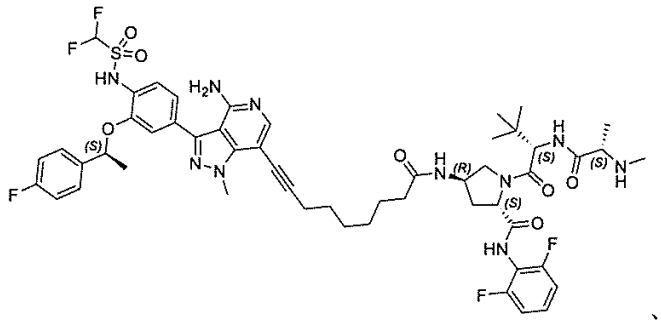




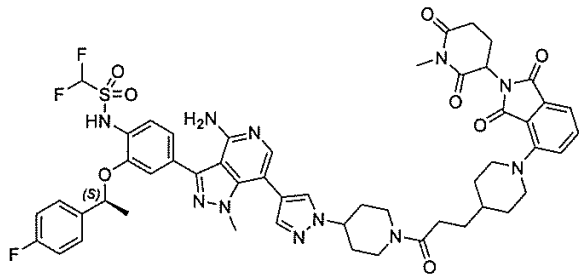




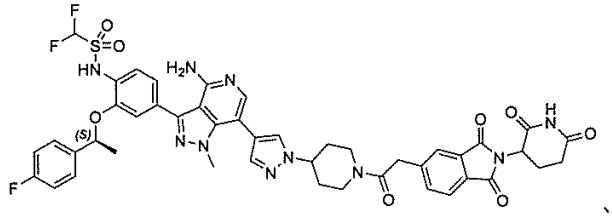
【化６－２９】



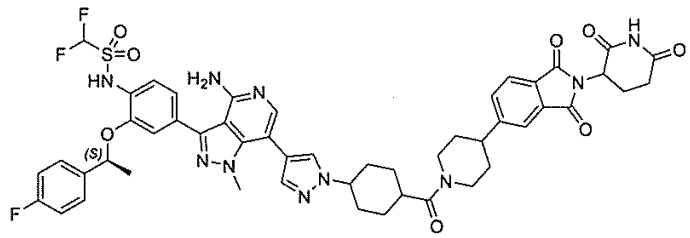
、



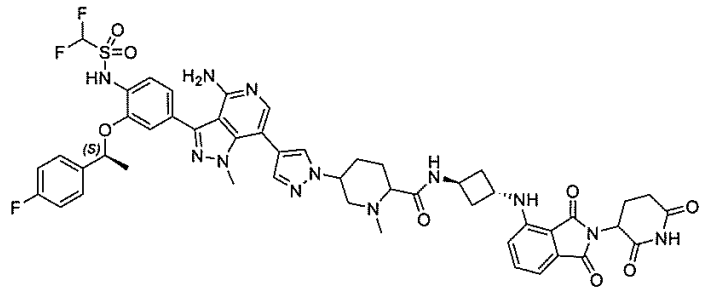
、



、



、



、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項１４】

請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、薬剤。

【請求項１５】

請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグと、薬学的

に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。
【請求項１６】
ネクロトーシスを治療する方法であって、治療を必要とする対象に、有効量の請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ、請求項１４に記載の薬剤、あるいは請求項１５に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項１７】
前記対象が、骨、関節、結合組織及び軟骨の疾患、筋疾患、皮膚疾患、心血管疾患、循環器疾患、血液及び血管疾患、肺の疾患、胃腸管の疾患、肝臓の疾患、膵臓の疾患、代謝疾患、腎臓の疾患、ウイルス及び細菌感染症、重度中毒症、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）に関連する変性疾患、加齢に関連する障害、炎症性疾患、自己免疫疾患、歯科障害、眼疾患又は障害、耳管の疾患、ミトコンドリアに関連する疾患、ニューロン脱落、虚血再灌流傷害、中枢神経系の疾患、がん、並びに転移性がんからなる群から選択される疾患を有する、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
ネクロトーシスを治療するための薬剤の製造における請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグの使用。
【請求項１９】
ネクロトーシスの治療に使用するための請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項２０】
混合系統キナーゼドメイン様タンパク質（ＭＬＫＬ）を阻害及び／又は分解する方法であって、細胞を請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグと接触させることを含む、方法。
【請求項２１】
請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、ＭＬＫＬ分解剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、２０２１年１２月２２日に出願されたオーストラリア特許仮出願第２０２１９０４１９８号の優先権を主張する。
【０００２】
本開示は、ネクロトーシスを治療し、かつ／又は混合系統キナーゼドメイン様タンパク質（ＭＬＫＬ）を阻害及び／若しくは分解する化合物、並びにそれらの使用方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
多くの疾患において、細胞死は、アポトーシス及び／又はネクローシス経路を通して媒介される。アポトーシスを制御する作用機序についてはよく知られているが、ネクローシスの制御はそれほどよく理解されていない。神経変性疾患、脳卒中、冠動脈心疾患、腎疾患、肝疾患、ＡＩＤＳ、及びＡＩＤＳに関連する状態などの状態を治療することができるには、細胞におけるネクローシスとアポトーシスの両方に関する機序を理解することが必要である。

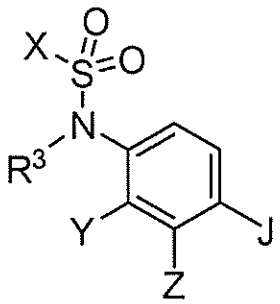
【０００４】
細胞死は、従来的に、形態学的特性に基づいてアポトーシス又はネクローシスのいずれかとして分類されている（Ｗｙｌｌｉｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｒｅｖ．Ｃｙｔｏｌ．６８：２５１（１９８０））。細胞死のこれら２つの様式は最初、それぞれ、調節された（カスパーゼ依存的）プロセス及び調節されていないプロセスを介して生じるとも考えられた。しかしながら、より最近の研究から、これら２つの表現型をもたらす基本的な細胞死の機序ははるかに複雑であり、ある状況下では相関していることが実証されている。更に、ネクローシスに至る状態は、調節されたカスパーゼ非依存的プロセス又は調節されていないプロセスによって生じ得る。
【０００５】
ネクロトーシスと呼ばれる、形態学的特徴がネクローシスに似ている１つの調節されたカスパーゼ非依存的細胞死経路が記載されている（Ｄｅｇｔｅｒｅｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．１：１１２，２００５）。この細胞死モダリティは、様々な刺激（例えば、ＴＮＦ－［アルファ］及びＦａｓリガンド）によって、一連の細胞型（例えば、単球、線維芽細胞、リンパ球、マクロファージ、上皮細胞、及びニューロン）において開始され得る。ネクロトーシスは、高度にエネルギー依存的なアポトーシスプロセスが実行可能でない、過度の細胞ストレス、急速なエネルギー損失、及び大量の酸素種発生を伴う病態の下における細胞死（ｃｅｌｌｕｌａｒ　ｄｅｍｉｓｅ）への大きな一因、及び場合によっては細胞死の主な様式を表し得る。
【０００６】
ＷＯ２０１５／１７２２０３において、本発明者らは、ＵＳ２００５／００８５６３７に記載されている特定の化合物がネクロトーシスを阻害するために好適であると見出されたことを報告した。本発明者らは、ＷＯ２０１６／１２７２１３においてネクロトーシスを阻害するための特に好適な化合物も考察した。
【０００７】
本明細書で引用され得る全ての刊行物、特許、及び特許出願は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。
【０００８】
文献、行為、材料、デバイス、物品などについて本明細書に含まれているいずれの考察も、これらの事項のいずれか若しくは全てが先行技術基準の一部分を形成するか、又は本出願の各請求項の優先日より前に存在していた本開示に関連している分野における共通一般知識であったと認めたものとみなされるべきでない。
【発明の概要】
【０００９】
上記で論じられるように、ＷＯ２０１６／１２７２１３、ＵＳ２００５／００８５６３７、及びＷＯ２０１５／１７２２０３に記載されているある特定の化合物は、ネクロトーシス関連疾患を阻害するために好適であると見出されている。驚くべきことに、本発明の発明者らは、今回、他のタイプの化合物もネクロトーシス関連疾患を阻害するために好適であることを発見した。更に、同等に驚くべきことに、本発明の発明者らは、今回、混合系統キナーゼドメイン様タンパク質（ＭＬＫＬ）を分解する化合物もネクロトーシスを阻害することができることを発見した。加えて、本明細書に記載される化合物は、ヒトＭＬＫＬ及びマウスＭＬＫＬを含む、異なるＭＬＫＬ相同体の強力な阻害剤及び分解剤である。クロスホモログＭＬＫＬ効力は、有用な前臨床安全性及び有効性データを提供し得る。
【００１０】
一態様では、式（Ｘ）による化合物が提供され、

ＭＬＫＬｉ－Ｌ－Ｅ３Ｌ
（Ｘ）

式中、
Ｅ３Ｌは、Ｅ３リガーゼ結合部分であり、
Ｌは、ＭＬＫＬｉをＥ３Ｌに共有結合するリンカーであり、

ＭＬＫＬｉは、式（Ｉ）のラジカルであり、

【化１】

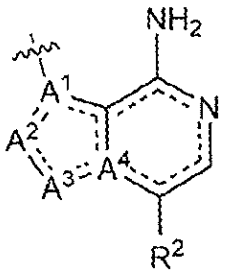


(I)

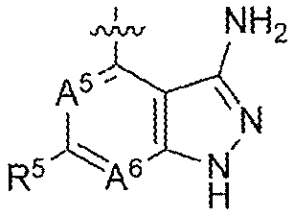
式中、

Ｊは、以下の部分Ｊ１及びＪ２から選択され、

【化２】



J1



J2

Ａ^{1}及びＡ^{4}は、独立して、Ｎ及びＣから選択され、

Ａ^{2}及びＡ^{3}は、独立して、Ｎ、ＮＲ^{1}、ＣＨ、Ｏ、及びＳから選択され、

Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、及びＡ^{4}のうちの少なくとも１つは、Ｎ、ＮＲ^{1}、Ｏ、及びＳから選択され、

Ａ^{5}は、ＣＨ又はＮであり、

Ａ^{6}は、Ｎ又はＣＲ^{2}であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{3}は、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$－アルキルから選択され、

Ｒ^{2}は、

（ｉ）Ｈ、

（ｉｉ）任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアミド、

（ｉｉｉ）任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアリール、

（ｉｖ）任意選択的に置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル、

（ｖ）任意選択的に置換されたアリール、

（ｖｉ）任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリル、

（ｖｉｉ）シアノから選択され、

Ｘは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ$_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{2～6}$アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、

Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^{4}、－ＯＲ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｒ^{4}’、及びハロから選択され、

Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、

R^4は、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキル$C_{3～10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{3～10}$シクロアルキルアリール、任意選択的に置換された$C_{3～10}$シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{3～10}$シクロアルキル$C_{3～10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された3～6員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、任意選択的に置換された3～6員非芳香族ヘテロシクリル$C_{3～10}$シクロアルキル、及び任意選択的に置換された3～6員非芳香族ヘテロシクリル－3～10員ヘテロシクリルから選択され、

$R^{4'}$は、H又は任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルであり、

R^5は、H、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3～10}$シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアリールから選択される。

【００１１】

いくつかの実施形態では、R^2は、

（ｉ）H、

（ｉｉ）任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルアミド、

（ｉｉｉ）任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルアリール、

（ｉｖ）任意選択的に置換された$C_{2～4}$アルキニル、

（ｖ）任意選択的に置換されたアリール、

（ｖｉ）任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルから選択される。

【００１２】

いくつかの実施形態では、ＭＬＫＬｉは、以下の位置にラジカルを含む、式（Ｘ）の化合物である：

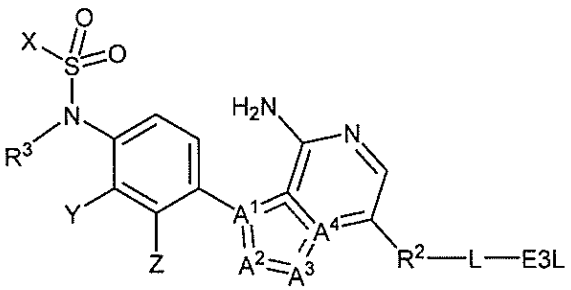
ｉ）R^2及びＬが共有結合されるように、ＪがＪ１である場合、R^2、又は

ｉｉ）R^5及びＬが共有結合されるように、ＪがＪ２である場合、R^5。

【００１３】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸ）の化合物として提供され得、

【化３】



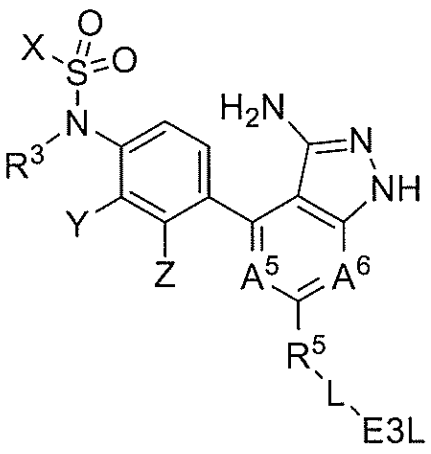
(XX)

式中、A^1、A^2、A^3、A^4、n、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、X、Y、Z、L、及びＥ３Ｌは、本明細書で定義される通りである。

【００１４】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸａ）の化合物として提供され得、

【化４】



（ＸＸａ）

式中、A^5、A^6、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｌ、及びＥ３Ｌは、本明細書で定義される通りである。

【００１５】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本発明の化合物は、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／又はプロドラッグの形態で提供され得る。

【００１６】

本発明者らは、式（Ｉ）の化合物がＭＬＫＬの選択的分解剤であることを見出した。分解が分解されたタンパク質の機能の喪失をもたらす一方で、阻害の効果は、阻害剤がタンパク質と相互作用する限りのみ持続するため、ＭＬＫＬの分解が、ＭＬＫＬの阻害よりも好ましくあり得る。

【００１７】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物１００１～１０３１、１０３７、及び１０３９～１１４５のうちのいずれか、好ましくは化合物１００１～１０３１、１０３７、及び１０３９～１１３７のうちのいずれかから選択される。

【００１８】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物１００１～１０３１のうちのいずれか、好ましくは化合物１００１～１０２３及び１０２９～１０３１のうちのいずれか、より好ましくは化合物１００３、１００５、１００６、１００８～１０１２、１０１４、１０１５、１０１７、及び１０２２のうちのいずれかから選択される。

【００１９】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物１～１７３のうちのいずれかのラジカルを含む。

【００２０】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物７、９、１２、１３、１４、１５、１６、１８、１９、２０、及び７２のうちのいずれかのラジカルを含む。

【００２１】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物１、７、９、１２～１６、１８～２１、２３～３２、３５～４６、４８、５０～５２、５５～６２、７２～８９、９２～１０９、１１１、１１３、１１５～１１７、及び１１９～１２３のうちのいずれかのラジカル、好ましくは化合物１９、２９～３１、３６、３８、４０～４１、７５～７７、８１、１００～１０１、１０３～１０４、１０９、１２０、及び１２３のうちのいずれかのラジカルを含む。

【００２２】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物１、５、７～９、１１～１６、１８～２１、２３～３２、３５～４６、４８、５０～５２、５５～６２、６６、６９、７０、７２～８９、９２～１０９、１１１、１１３、１１５～１１７、及び１１９～１２３のうちのいずれかのラジカル、好ましくは化合物５、７～９、１１～１３、１５、１８～２０、６０、６１、６６、６９、７０、及び７２のうちのいずれかのラジカルを含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物３、１１、１３、１９、２９、３０、４６、７９、８０、８１、９７、９８、９９、１０３、１０４、１０９、１１３、１１６、１２０、１２１、及び１２２のうちのいずれかのラジカルを含む。

【００２４】

別の態様では、本発明の化合物を含む薬剤、及び薬剤の調製における本発明の化合物の使用が提供される。その薬剤は、ネクロトーシスを治療するためのものであり得、薬剤はまた、ＭＬＫＬを分解するためのものであり得る。

【００２５】

別の態様では、本発明の化合物と、任意選択的に、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物が提供される。

【００２６】

別の態様では、ネクロトーシスを治療する方法であって、治療を必要とする対象に有効量の本発明の化合物を投与することを含む、方法が提供される。

【００２７】

別の態様では、ＭＬＫＬを分解する方法であって、細胞を本発明の化合物と接触させることを含む、方法が提供される。

【００２８】

別の態様では、ネクロトーシスの治療に使用するため、及びＭＬＫＬの分解に使用するための本発明の化合物が提供される。

【００２９】

本明細書におけるいずれの実施形態も、特段の記載がない限り、いずれか他の実施形態に必要な修正を加えて準用するようにみなされるものとする。

【００３０】

本開示は、例示の目的のためのみに意図されている、本明細書に記載される具体的な実施形態によって範囲が限定されるものではない。機能的に同等の生成物、組成物、及び方法は、本明細書に記載されるように明確に本発明の範囲内である。

【００３１】

本明細書全体にわたって、特段の記載がない限り、又は文脈上異なる解釈を必要としない限り、単一のステップ、組成物、ステップ群、又は組成物群への言及は、それらのステップ、組成物、ステップ群、又は組成物群のうちの１つ及び複数（すなわち、１つ以上）を包含するとみなされるものとする。

【００３２】

定義

本明細書に別段の定義がない限り、以下の用語は、以下の一般的な意味を有すると理解される。

【００３３】

用語「$C_{1\sim6}$アルキル」は、１～６個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。例としては、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（Ｐｒ）、イソプロピル（ｉ－Ｐｒ）、ブチル（Ｂｕ）、イソブチル（ｉ－Ｂｕ）、ｓｅｃ－ブチル（ｓ－Ｂｕ）、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔ－Ｂｕ）、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。文脈上異なる解釈を必要としない限り、用語「$C_{1\sim6}$アルキル」はまた、基が２つの位置を介して結合されている、すなわち、２価であるように、１個少ない水素原子を含むアルキル基も包含する。メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、及びｔｅｒｔ－ブチルを含む、「

Ｃ１～４アルキル」及び「Ｃ１～３アルキル」が好ましく、メチルが特に好ましい。
【００３４】
用語「Ｃ２～６アルケニル」は、適用可能な場合、Ｅ又はＺ立体化学の少なくとも１つの二重結合及び２～６個の炭素原子を有する、任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。例としては、ビニル、１－プロペニル、１－及び２－ブテニル、並びに２－メチル－２－プロペニルが挙げられる。文脈上異なる解釈を必要としない限り、用語「Ｃ２～６アルケニル」はまた、基が２つの位置を介して結合されている、すなわち、２価であるように、１個少ない水素原子を含むアルケニル基も包含する。エテニル、プロペニル、及びブテニルを含む、「Ｃ２～４アルケニル」及び「Ｃ２～３アルケニル」が好ましく、エテニルが特に好ましい。
【００３５】
用語「Ｃ２～６アルキニル」は、少なくとも１つの三重結合及び２～６個の炭素原子を有する、任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。例としては、エチニル、１－プロピニル、１－及び２－ブチニル、２－メチル－２－プロピニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４－ペンチニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル、並びに５－ヘキシニルなどが挙げられる。文脈上別段の指示がない限り、用語「Ｃ２～６アルキニル」はまた、基が２つの位置を介して結合されている、すなわち、２価であるように、１個少ない水素原子を含むアルキニル基も包含する。Ｃ２～４アルキニル又はＣ２～３アルキニルが好ましい。
【００３６】
用語「Ｃ３～１０シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、及びシクロデシルを含む、３～１０個の炭素原子を有する非芳香族環式基を指す。シクロアルキル基は、シクロヘキシルなどの飽和基、又はシクロヘキセニルなどの不飽和基であり得ることが理解されるであろう。シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルなどのＣ３～６シクロアルキルが好ましい。シクロアルキル基は、多環式炭素環も含み、縮合、架橋、及びスピロ環式系を含む。
【００３７】
用語「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」は、－ＯＨ基を指す。
【００３８】
用語「オキソ」は、＝Ｏ基を指す。
【００３９】
用語「Ｃ１～６アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロキシ（ｉｓｏｐｒｏｘｙ）、ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、及びペントキシなどの１～６個の炭素原子を含む、Ｏ結合を介して共有結合している上記に定義されるアルキル基を指す。メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシを含む、「Ｃ１～４アルコキシ」及び「Ｃ１～３アルコキシ」が好ましく、メトキシが特に好ましい。
【００４０】
用語「ハロＣ１～６アルキル」及び「Ｃ１～６アルキルハロ」は、１つ以上のハロゲンで置換されているＣ１～６アルキルを指す。例えば、－ＣＨ２ＣＦ３及び－ＣＦ３などのハロＣ１～３アルキル基が好ましい。
【００４１】
用語「ハロＣ１～６アルコキシ」及び「Ｃ１～６アルコキシハロ」は、１つ以上のハロゲンで置換されているＣ１～６アルコキシを指す。例えば、－ＯＣＦ３などのＣ１～３アルコキシハロ基が好ましい。
【００４２】
用語「カルボキシレート」又は「カルボキシル」は、－ＣＯＯ－基又は－ＣＯＯＨ基を指す。
【００４３】
用語「エステル」は、水素が、例えば、Ｃ１～６アルキル基（「カルボキシルＣ１～６

アルキル」又は「アルキルエステル」）、アリール基又はアラルキル基（「アリールエステル」又は「アラルキルエステル」）などで置き換えられている、カルボキシル基を指す。例えば、メチルエステル（CO_2Me）、エチルエステル（CO_2Et）、及びプロピルエステル（CO_2Pr）などの$CO_2C_{1\sim3}$アルキル基が好ましく、それらのリバースエステル（例えば、－ＯＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＯＣ（Ｏ）Ｅｔ、及び－ＯＣ（Ｏ）Ｐｒ）を含む。

【００４４】

用語「シアノ」及び「ニトリル」は、－ＣＮ基を指す。

【００４５】

用語「ニトロ」は、$-NO_2$基を指す。

【００４６】

用語「アミノ」は、$-NH_2$基を指す。

【００４７】

用語「置換アミノ」は、少なくとも１個の水素が、例えば、$C_{1\sim6}$アルキル基（「$C_{1\sim6}$アルキルアミノ」）、アリール基又はアラルキル基（「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」）などで置き換えられている、アミノ基を指す。置換アミノ基としては、単一の水素が、例えば、$C_{1\sim6}$アルキル基、アリール基又はアラルキル基などで置き換えられている、アミノ基を指す、「一置換アミノ」（又は「二級アミノ」）基が挙げられる。好ましい二級アミノ基としては、例えば、メチルアミノ（ＮＨＭｅ）、エチルアミノ（ＮＨＥｔ）、及びプロピルアミノ（ＮＨＰｒ）などの$C_{1\sim3}$アルキルアミノ基が挙げられる。置換アミノ基としては、両方の水素が、例えば、同じであるか、又は異なり得る、$C_{1\sim6}$アルキル基（「ジアルキルアミノ」）、アリール基及びアルキル基（「アリール（アルキル）アミノ」）などで置き換えられている、アミノ基を指す、「二置換アミノ」（又は「三級アミノ」）基も挙げられる。好ましい三級アミノ基としては、例えば、ジメチルアミノ（NMe_2）、ジエチルアミノ（NEt_2）、ジプロピルアミノ（NPr_2）、及びそれらのバリエーション（例えば、Ｎ（Ｍｅ）（Ｅｔ）など）などのジ（$C_{1\sim3}$アルキル）アミノ基が挙げられる。

【００４８】

用語「アルデヒド」は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ基を指す。

【００４９】

用語「アシル」及び「アセチル」は、$-C(O)CH_3$基を指す。

【００５０】

用語「ケトン」は、－Ｃ（Ｏ）－によって表され得るカルボニル基を指す。

【００５１】

用語「置換ケトン」は、少なくとも１個の更なる基、例えば、$C_{1\sim6}$アルキル基（「$C_{1\sim6}$アルキルアシル」又は「アルキルケトン」若しくは「ケトアルキル」）、アリール基（「アリールケトン」）、アラルキル基（「アラルキルケトン」）などに共有結合しているケトン基を指す。$C_{1\sim3}$アルキルアシル基が好ましい。

【００５２】

用語「アミド（ａｍｉｄｏ）」又は「アミド（ａｍｉｄｅ）」は、$-C(O)NH_2$基を指す。

【００５３】

用語「置換アミド（ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ａｍｉｄｏ）」又は「置換アミド（ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ａｍｉｄｅ）」は、水素が、例えば、$C_{1\sim6}$アルキル基（「$C_{1\sim6}$アルキルアミド」又は「$C_{1\sim6}$アルキルアミド」）、アリール（「アリールアミド」）基、アラルキル基（「アラルキルアミド」）などで置き換えられている、アミド基を指す。例えば、メチルアミド（$-C(O)NHMe$）、エチルアミド（$-C(O)NHEt$）、及びプロピルアミド（$-C(O)NHPr$）などの$C_{1\sim3}$アルキルアミド基が好ましく、それらのリバースアミド（例えば、$-NHMeC(O)-$、$-NHEtC(O)-$、及び$-NHPrC(O)-$）を含む。

【００５４】
用語「二置換アミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ａｍｉｄｏ）」又は「二置換アミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ａｍｉｄｅ）」は、２個の水素が、例えば、Ｃ１～６アルキル基（「ジ（Ｃ１～６アルキル）アミド」又は「ジ（Ｃ１～６アルキル）アミド」）、アラルキル基及びアルキル基（「アルキル（アラルキル）アミド」）などで置き換えられている、アミド基を指す。例えば、ジメチルアミド（－Ｃ（Ｏ）ＮＭｅ２）、ジエチルアミド（－Ｃ（Ｏ）ＮＥｔ２）、ジプロピルアミド（（－Ｃ（Ｏ）ＮＰｒ２）、及びそれらのバリエーション（例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｍｅ）Ｅｔなど）などのジ（Ｃ１～３アルキル）アミド基が好ましく、それらのリバースアミドを含む。
【００５５】
用語「チオール」は、－ＳＨ基を指す。
【００５６】
用語「Ｃ１～６アルキルチオ」は、水素がＣ１～６アルキル基で置き換えられているチオール基を指す。例えば、チオールメチル、チオールエチル、及びチオールプロピルなどのＣ１～３アルキルチオ基が好ましい。
【００５７】
用語「チオキソ」は、＝Ｓ基を指す。
【００５８】
用語「スルフィニル」は、－Ｓ（＝Ｏ）Ｈ基を指す。
【００５９】
用語「置換スルフィニル」又は「スルホキシド」は、水素が、例えば、Ｃ１～６アルキル基（「Ｃ１～６アルキルスルフィニル」又は「Ｃ１～６アルキルスルホキシド」）、アリール（「アリールスルフィニル」）、アラルキル（「アラルキルスルフィニル」）などで置き換えられている、スルフィニル基を指す。例えば、－ＳＯメチル、－ＳＯエチル、及び－ＳＯプロピルなどのＣ１～３アルキルスルフィニル基が好ましい。
【００６０】
用語「スルホニル」は、－ＳＯ２Ｈ基を指す。
【００６１】
用語「置換スルホニル」は、水素が、例えば、Ｃ１～６アルキル基（「スルホニルＣ１～６アルキル」）、アリール（「アリールスルホニル」）、アラルキル（「アラルキルスルホニル」）などで置き換えられている、スルホニル基を指す。例えば、－ＳＯ２Ｍｅ、－ＳＯ２Ｅｔ、及び－ＳＯ２ＰｒなどのスルホニルＣ１～３アルキル基が好ましい。
【００６２】
用語「スルホニル」は、－ＳＯ２ＮＨ２基を指す。
【００６３】
用語「置換スルホンアミド（ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏ）」又は「置換スルホンアミド（ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｐｈｏｎａｍｉｄｅ）」は、水素が、例えば、Ｃ１～６アルキル基（例えば「スルホニルアミドＣ１～６アルキル」）、アリール（「アリールスルホンアミド」）、アラルキル（「アラルキルスルホンアミド」）などで置き換えられている、スルホニルアミド基を指す。例えば、－ＳＯ２ＮＨＭｅ、－ＳＯ２ＮＨＥｔ、及び－ＳＯ２ＮＨＰｒなどのスルホニルアミドＣ１～３アルキル基が好ましく、それらのリバーススルホンアミド（例えば、－ＮＨＳＯ２Ｍｅ、－ＮＨＳＯ２Ｅｔ、及び－ＮＨＳＯ２Ｐｒ）を含む。
【００６４】
用語「二置換スルホンアミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏ）」又は「二置換スルホンアミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｐｈｏｎａｍｉｄｅ）」は、２個の水素が、例えば、同じであるか、又は異なり得る、Ｃ１～６アルキル基（「スルホニルアミドジ（Ｃ１～６アルキル）」）、アラルキル基及びアルキル基（「スルホンアミド（アラルキル）アルキル」）などで置き換えられている、スルホニルアミド基を指す。例えば、－ＳＯ２ＮＭｅ２、－ＳＯ２ＮＥｔ２、－ＳＯ２ＮＰｒ２、及びそ

れらのバリエーション（例えば、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｍｅ）Ｅｔなど）などのスルホニルアミドジ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）基が好ましく、それらのリザーブ（ｒｅｓｅｒｖｅ）スルホンアミド（例えば、－Ｎ（Ｍｅ）ＳＯ$_2$Ｍｅなど）を含む。

【００６５】

用語「スルフェート」は、ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＨ基を指し、水素が、例えば、Ｃ$_{1～6}$アルキル基（「アルキルスルフェート」）、アリール（「アリールスルフェート」）、アラルキル（「アラルキルスルフェート」）などで置き換えられている、基を含む。例えば、ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＭｅ、ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＥｔ、及びＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＰｒなどのＣ$_{1～3}$スルフェートが好ましい。

【００６６】

用語「スルホネート」は、ＳＯ$_3$Ｈ基を指し、水素が、例えば、Ｃ$_{1～6}$アルキル基（「アルキルスルホネート」）、アリール（「アリールスルホネート」）、アラルキル（「アラルキルスルホネート」）などで置き換えられている、基を含む。例えば、ＳＯ$_3$Ｍｅ、ＳＯ$_3$Ｅｔ及びＳＯ$_3$ＰｒなどのＣ$_{1～3}$スルホネートが好ましい。

【００６７】

用語「アリール」は、炭素環式（非複素環式）芳香族環系、又は単環式、二環式、若しくは三環式環系を指す。多環式環系は、系内の環のうちの少なくとも１つが芳香族であるという条件で「アリール」と称され得る。芳香族環又は環系は、一般に、６～１０個の炭素原子から構成される。アリール基の例としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。フェニルなどの６員アリールが好ましい。用語「アルキルアリール」は、ベンジルなどのＣ$_{1～6}$アルキルアリールを指す。

【００６８】

用語「アルコキシアリール」は、ベンジルオキシなどのＣ$_{1～6}$アルキルオキシアリールを指す。

【００６９】

用語「ヘテロシクリル」は、複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することによって得られる部分を指し、その部分は、（別段の指定がない限り）３～１０個の環原子を有し、そのうちの１、２、３又は４個は、環ヘテロ原子であり、各ヘテロ原子は、独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択される。ヘテロシクリル基は、環系の環のうちの少なくとも１つが少なくとも１個のヘテロ原子を含むという条件で、単環式環系、並びに縮合、架橋、及びスピロ環系などの多環式（二環式など）環系を含む。

【００７０】

この文脈では、３、４、５、６、７、８、９、及び１０員という接頭辞は、炭素原子であろうとヘテロ原子であろうと、環原子の数又は環原子の範囲を表す。例えば、本明細書で使用される場合の用語「３～１０員ヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｌｙｌ）」は、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の環原子を有するヘテロシクリル基に関係する。ヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｌｙｌ）基の例としては、５～６員単環式ヘテロシクリル及び９～１０員縮合二環式ヘテロシクリルが挙げられる。

【００７１】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、１個の窒素原子を含むもの、例えば、アジリジン（３員環）、アゼチジン（４員環）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）、ピロリン（例えば、３－ピロリン、２，５－ジヒドロピロール）、２Ｈ－ピロール若しくは３Ｈ－ピロール（イソピロール、イソアゾール）又はピロリジノン（５員環）、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン（６員環）、及びアゼピン（７員環）；２個の窒素原子を含むもの、例えば、イミダゾリン、ピラゾリジン（ジアゾリジン）、イミダゾリン、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（５員環）、ピペラジン（６員環）；１個の酸素原子を含むもの、例えば、オキシラン（３員環）、オキセタン（４員環）、オキソラン（テトラヒドロフラン）、オキソール（ジヒドロフラン）（５員環）、オキサン（テトラヒドロピラン）、ジヒドロピラン、ピラン（６員環）、オキセピン（７員環）；２個の酸素

原子を含むもの、例えば、ジオキソラン（５員環）、ジオキサン（６員環）、及びジオキセパン（７員環）；３個の酸素原子を含むもの、例えば、トリオキサン（６員環）；１個の硫黄原子を含むもの、例えば、チイラン（３員環）、チエタン（４員環）、チオラン（テトラヒドロチオフェン）（５員環）、チアン（テトラヒドロチオピラン）（６員環）、チエパン（７員環）；１個の窒素原子及び１個の酸素原子を含むもの、例えば、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール（５員環）、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、オキサジン（６員環）；１個の窒素原子及び１個の硫黄原子を含むもの、例えば、チアゾリン、チアゾリジン（５員環）、チオモルホリン（６員環）；２個の窒素原子及び１個の酸素原子を含むもの、例えば、オキサジアジン（６員環）；１個の酸素原子及び１個の硫黄原子を含むもの、例えば、オキサチオール（５員環）及びオキサチアン（チオキサン）（６員環）；並びに１個の窒素原子、１個の酸素原子及び１個の硫黄原子を含むもの、例えば、オキサチアジン（６員環）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７２】

ヘテロシクリルは、芳香族ヘテロシクリル及び非芳香族ヘテロシクリルを包含する。そのような基は、置換又は非置換であり得る。

【００７３】

用語「芳香族ヘテロシクリル」は、用語「ヘテロ芳香族」又は用語「ヘテロアリール」若しくは「ヘタリール」と同義に使用され得る。芳香族ヘテロシクリル基中のヘテロ原子は、独立して、Ｎ、Ｓ、及びＯから選択され得る。芳香族ヘテロシクリル基は、１、２、３、４個、又はそれ以上の環ヘテロ原子を含み得る。縮合芳香族ヘテロシクリル基の場合、環のうちの１つのみがヘテロ原子を含む場合があり、全ての環が芳香族でなければならないわけではない。

【００７４】

「ヘテロアリール」は、芳香族性を有するヘテロ環式基を表すために本明細書で使用され、１つ以上の芳香族環を含む芳香族の単環式環系及び多環式（例えば、二環式）環系を包含する。芳香族ヘテロシクリルという用語は、疑似芳香族ヘテロシクリルも包含する。用語「疑似芳香族」は、厳密には芳香族ではないが、電子の非局在化によって安定化され、芳香族環と同様に挙動する環系を指す。したがって、芳香族ヘテロシクリルという用語は、縮合環の全てが芳香族である多環式環系、及び少なくとも１つの環が芳香族であるという条件で１つ以上の環が非芳香族である環系を包含する。芳香族環及び非芳香族環の両方が縮合している多環式系において、基は、芳香族環又は非芳香族環によって別の部分に結合していてもよい。

【００７５】

ヘテロアリール基の例は、５～１０環員を含む単環式基及び二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、５員若しくは６員単環式環、又は縮合５員及び６員環あるいは２つの縮合６員環若しくは２つの縮合５員環から形成された二環式構造であり得る。各環は、典型的には、窒素、硫黄、及び酸素から選択されるヘテロ原子を約４個まで含み得る。ヘテロアリール環は、４個までのヘテロ原子、更に典型的には３個までのヘテロ原子、更に通常は２個まで、例えば、単一のヘテロ原子を含む。一実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも１個の環窒素原子を含む。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾール若しくはピリジンの場合のように塩基性であり得るか、又はインドール若しくはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、５未満であろう。

【００７６】

芳香族ヘテロシクリル基は、５又は６員単環式芳香族環系であり得る。

【００７７】

５員単環式ヘテロアリール基の例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル（１，２，３及び１，２，４－オキサジアゾリル及びフラザニル、すなわち、１，２，５－オキサジアゾリルを含む）、チアゾリル、イソオキサゾリル、

イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル（１，２，３、１，２，４及び１，３，４－トリアゾリルを含む）、オキサトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル（１，２，３及び１，３，４－チアジアゾリルを含む）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７８】

６員単環式ヘテロアリール基の例としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、チアジアジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。窒素を含む６員芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピリジル（１個の窒素）、ピラジニル、ピリミジニル、及びピリダジニル（２個の窒素）が挙げられる。

【００７９】

芳香族ヘテロシクリル基はまた、二環式若しくは多環式ヘテロ芳香族環系、例えば、縮合環系（プリン、プテリジニル、ナフチリジニル（ｎａｐｔｈｙｒｉｄｉｎｙｌ）、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、チエノ［２，３－ｂ］フリルなどを含む）、又は連結した環系（オリゴチオフェン、ポリピロールなど）であり得る。縮合環系としては、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香族環に縮合した５又は６員芳香族ヘテロシクリル、例えば、フェニル環に縮合した窒素を含む５員芳香族ヘテロシクリル、フェニル環に縮合した１個又は２個の窒素を含む５員芳香族ヘテロシクリルも挙げられ得る。

【００８０】

二環式ヘテロアリール基は、例えば、ａ）１、２又は３個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したベンゼン環；ｂ）１、２又は３個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したピリジン環；ｃ）１個又は２個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したピリミジン環；ｄ）１、２又は３個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したピロール環；ｅ）１個又は２個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したピラゾール環；ｆ）１個又は２個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したイミダゾール環；ｇ）１個又は２個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したオキサゾール環；ｈ）１個又は２個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したイソオキサゾール環；ｉ）１個又は２個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したチアゾール環；ｊ）１個又は２個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したイソチアゾール環；ｋ）１、２又は３個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したチオフェン環；Ｉ）１、２又は３個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したフラン環；ｍ）１、２又は３個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したシクロヘキシル環；及びｎ）１、２又は３個の環ヘテロ原子を含む５又は６員環に縮合したシクロペンチル環から選択される基であり得る。

【００８１】

別の５員環に縮合した５員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、イミダゾチアゾール（例えば、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール）及びイミダゾイミダゾール（例えば、イミダゾ［１，２－ａ］イミダゾール）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８２】

５員環に縮合した６員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ピラゾロピリミジン（例えば、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン）、ベンゾジオキソール及びピラゾロピリジン（例えば、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン）基が挙げられるが、これらに限定されない。５員環に縮合した６員環の更なる例は、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン基などのピロロピリジン基である。

【００８３】

２つの縮合６員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、イソクロマン、ベンゾジオキサン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、及びプテリジン基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８４】

芳香族環及び非芳香族環を含むヘテロアリール基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾフラン、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシン、ベンゾ［１，３］ジオキソール、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾフラン、インドリン、イソインドリン、及びインダン基が挙げられる。

【００８５】

したがって、炭素環式芳香族環に縮合した芳香族ヘテロシクリルの例としては、ベンゾチオフェニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾオキサゾリル（ｉｓｏｂｅｎｚｏｘａｚｏｙｌ）、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、カルボリニルなどが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００８６】

用語「非芳香族ヘテロシクリル」は、Ｎ、Ｓ、及びＯからなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和及び不飽和環を包含する。環は、１、２、又は３個のヘテロ原子を含み得る。環は、単環式環又は多環式環系の一部であり得る。多環式環系には、縮合環及びスピロ環が含まれる。非芳香族ヘテロ環式多環式環系においては、少なくとも１つの環が１つ以上のヘテロ原子を含むという条件で、全ての環がヘテロ原子を含まなければならないというわけではない。

【００８７】

非芳香族ヘテロシクリルは、３～７員単環式環であり得る。

【００８８】

５員非芳香族ヘテロシクリル環の例としては、２Ｈ－ピロリル、１－ピロリニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、ピロリジニル、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピラゾリニル、２－ピラゾリニル、３－ピラゾリニル、ピラゾリジニル、２－ピラゾリジニル、３－ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、３－ジオキサラニル、チアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、２－イミダゾリニルなどが挙げられる。

【００８９】

６員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピペリジニル、ピペリジノイル、ピラニル、ジヒドロピラニル（ｄｉｈｙｒｄｏｐｙｒａｎｙｌ）、テトラヒドロピラニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、チアニル、チアニルオキシド、チアニルジオキシド、ピペラジニル、ジオザニル、１，４－ジオキシニル、１，４－ジチアニル、１，３，５－トリオザラニル、１，３，５－トリチアニル、１，４－モルホリニル、チオモルホリニル、１，４－オキサチアニル、トリアジニル、１，４－チアジニルなどが挙げられる。

【００９０】

７員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、アゼパニル、オキセパニル、チエパニルなどが挙げられる。

【００９１】

非芳香族ヘテロシクリル環はまた、連結した環系（例えば、ウリジニルなど）又は縮合環系などの二環式ヘテロシクリル環であり得る。縮合環系としては、フェニル、ナフチル（ｎａｐｔｈｙｌ）、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香族環に縮合した５、６又は７員非芳香族ヘテロシクリルが挙げられる。炭素環

式芳香族環に縮合した５員、６員、又は７員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、インドリニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾアゼピニル、ジヒドロベンゾフラニルなどが挙げられる。

【００９２】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを指す。

【００９３】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される場合の用語「任意選択的に置換された」又は「任意選択的な置換基」は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、$C_{1\sim6}$アルコキシ、アリールオキシ、$C_{1\sim6}$アルコキシアリール、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキルハロ（CF_3など）、$C_{1\sim6}$アルコキシハロ（OCF_3など）、カルボキシル、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、二置換アミノ、アシル、ケトン、置換ケトン、アミド、アミノアシル、置換アミド、二置換アミド、チオール、アルキルチオ、チオキソ、スルフェート、スルホネート、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルアミド、置換スルホンアミド、二置換スルホンアミド、アリール、$arC_{1\sim6}$アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から選択される１、２、３、４個、又はそれ以上の基、好ましくは１、２、又は３個、より好ましくは１個又は２個の基で更に置換される場合もそうではない場合もある基を指し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリル、並びにそれらを含む基は、更に任意選択的に置換され得る。Ｎを含むヘテロ環の場合における任意選択的な置換基としては、$C_{1\sim6}$アルキル、すなわちＮ－$C_{1\sim3}$アルキル、より好ましくはメチル、特にＮ－メチルも挙げることができるが、これらに限定されない。

【００９４】

任意選択的に置換された「$C_{1\sim6}$アルキル」、「$C_{2\sim6}$アルケニル」、及び「$C_{2\sim6}$アルキニル」については、１つ又は複数の任意選択的な置換基は、好ましくはハロ、アリール、ヘテロシクリル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、ヒドロキシル、オキソ、アリールオキシ、ハロ$C_{1\sim6}$アルキル、ハロ$C_{1\sim6}$アルコキシル、及びカルボキシルから選択される。これらの任意選択的な置換基の各々は、上記に言及した任意選択的な置換基のうちのいずれかで任意選択的に置換され得、ニトロ、アミノ、置換アミノ、シアノ、ヘテロシクリル（非芳香族ヘテロシクリル及びヘテロアリールを含む）、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル（ａｋｅｎｙｌ）、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、ハロ$C_{1\sim6}$アルキル、ハロ$C_{1\sim6}$アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、及びカルボキシルが好ましい。

【００９５】

窒素を含む芳香族ヘテロシクリルの好適な誘導体としては、それらのＮ－オキシドが挙げられることが理解されるであろう。

【００９６】

アルキルアミノ及びアルキルアリールなど、両方ともラジカルを化合物の残りに結合させる結合を形成し得る２つの部分を述べる置換基ラジカルのハイブリッド命名の場合に、基の順序の方向は意図されておらず、したがって、結合点は、ハイブリッドラジカルに含まれる部分のうちのいずれかに対するものであり得る。例えば、用語「アルキルアリール」及び「アリールアルキル」は、同じ基を指すことを意図しており、結合点は、アルキル又はアリール部分（又はジラジカル種の場合には両方）を介し得る。そのようなハイブリッドラジカルの結合の方向は、結合を含むことによって表すことができ、例えば、「－アルキルアリール」又は「アリールアルキル－」は、ラジカルの化合物の残りへの結合点がアルキル部分を介することを表し、「アルキルアリール－」又は「－アリールアルキル」は、結合点がアリール部分を介することを表す。

【００９７】

【化５】

は、必要な原子価に応じて、単結合又は二重結合を示すことが理解されるであろう。特段の記載がない限り、環内の全ての結合が

【化６】

によって示される場合、環は、芳香族であることを意図している。

【００９８】

本明細書で使用される場合、文脈上異なる解釈を必要とする場合を除いて、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」及びその用語の変形、例えば、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、及び「含んだ（ｃｏｍｐｒｉｓｅｄ）」は、別の添加物、成分、整数、又はステップを排除することを意図していない。

【００９９】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、文脈が別様に明確に指示しない限り、複数の指示物を含むことに留意しなければならない。したがって、例えば、「塩」への言及は、複数の塩を含み得、「少なくとも１個のヘテロ原子」への言及は、１つ以上のヘテロ原子を含み得るなどである。

【０１００】

用語「及び／又は」は、「及び」又は「又は」を意味することができる。

【０１０１】

名詞に続く用語「（ｓ）」は、単数形若しくは複数形、又は両方を企図する。

【０１０２】

本発明の様々な特徴は、ある値又は値の範囲を参照して記載される。これらの値は、様々な適切な測定技法の結果に関することを意図しており、したがって、任意の特定の測定技法に固有の誤差の範囲を含むものとして解釈されるべきである。本明細書で言及される値のうちのいくつかは、この変動性を少なくとも部分的に説明するための用語「約」によって表される。用語「約」は、値を記載するために使用されるとき、その値の±１０％、±５％、±１％、又は±０．１％以内の量を意味し得る。

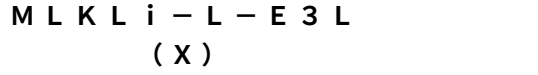
【０１０３】

本発明の更なる態様、及び先行段落に記載されている態様の更なる実施形態は、一例として挙げられる以下の説明から、添付図面を参照して明らかになる。

【０１０４】

実施形態の詳細な説明

本発明は、式（Ｘ）の化合物を提供し、



（Ｘ）

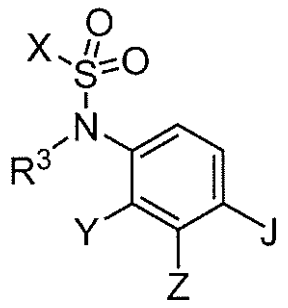
式中、

Ｅ３Ｌは、Ｅ３リガーゼ結合部分であり、

Ｌは、ＭＬＫＬｉをＥ３Ｌに共有結合するリンカーであり、

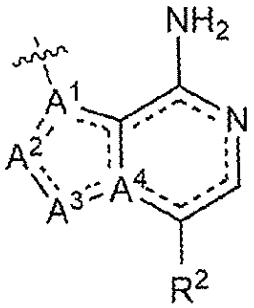
ＭＬＫＬｉは、式（Ｉ）のラジカルであり、

【化７】

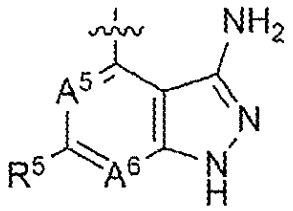


(I)

式中、
Ｊは、以下の部分Ｊ１及びＪ２から選択され、
【化８】



J1



J2

Ａ^{1}及びＡ^{4}は、独立して、Ｎ及びＣから選択され、
Ａ^{2}及びＡ^{3}は、独立して、Ｎ、ＮＲ^{1}、ＣＨ、Ｏ、及びＳから選択され、
Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、及びＡ^{4}のうちの少なくとも１つは、Ｎ、ＮＲ^{1}、Ｏ、及びＳから選択され、
Ａ^{5}は、ＣＨ又はＮであり、
Ａ^{6}は、Ｎ又はＣＲ^{2}であり、
Ｒ^{1}及びＲ^{3}は、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$－アルキルから選択され、
Ｒ^{2}は、
（ｉ）Ｈ、
（ｉｉ）任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアミド、
（ｉｉｉ）任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアリール、
（ｉｖ）任意選択的に置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル、
（ｖ）任意選択的に置換されたアリール、
（ｖｉ）任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリル、
（ｖｉｉ）シアノから選択され、
Ｘは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ$_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{2～6}$アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、
Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^{4}、－ＯＲ^{4}、－ＮＲ^{4}Ｒ^{4}’、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、

R^4は、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキル$C_{3～10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{3～10}$シクロアルキルアリール、任意選択的に置換された$C_{3～10}$シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{3～10}$シクロアルキル$C_{3～10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された3～6員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、任意選択的に置換された3～6員非芳香族ヘテロシクリル$C_{3～10}$シクロアルキル、及び任意選択的に置換された3～6員非芳香族ヘテロシクリル－3～10員ヘテロシクリルから選択され、
$R^{4'}$は、H又は任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルであり、
R^5は、H、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3～10}$シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアリールから選択される。

【0105】

MLKLi

本発明の化合物では、MLKLiは、式（I）の化合物のラジカルである。

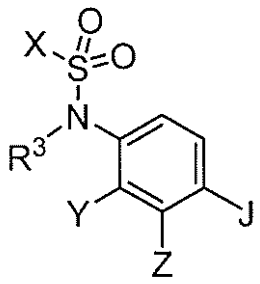
【0106】

式（I）の化合物の様々な実施形態が、以下に記載される。本発明の式（X）の化合物では、MLKL結合が可能な本明細書に記載される化合物のうちのいずれかが、MLKLi部分として含まれ得ることが理解されるであろう。

【0107】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物が提供され、

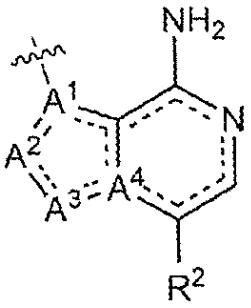
【化9】



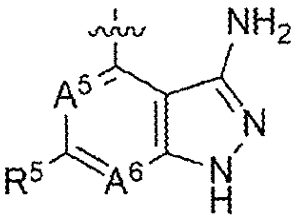
(I)

式中、
Jは、以下の部分J1及びJ2から選択され、

【化10】



J1



J2

A^1及びA^4は、独立して、N及びCから選択され、

A^2及びA^3は、独立して、Ｎ、NR^1、ＣＨ、Ｏ、及びＳから選択され、
A^1、A^2、A^3、及びA^4のうちの少なくとも１つは、Ｎ、NR^1、Ｏ、及びＳから選択され、
A^5は、ＣＨ又はＮであり、
A^6は、Ｎ又はCR^2であり、
R^1及びR^3は、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$－アルキルから選択され、
R^2は、
（ｉ）Ｈ、
（ｉｉ）任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルアミド、
（ｉｉｉ）任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルアリール、
（ｉｖ）任意選択的に置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、
（ｖ）任意選択的に置換されたアリール、
（ｖｉ）任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリル、
（ｖｉｉ）シアノから選択され、
Ｘは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換されたハロ$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{2\sim6}$アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、
Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、R^4、－OR^4、－$NR^4R^{4'}$、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、
R^4は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル$C_{3\sim10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキルアリール、任意選択的に置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル$C_{3\sim10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル$C_{3\sim10}$シクロアルキル、及び任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、
$R^{4'}$は、Ｈ又は任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルであり、
R^5は、Ｈ、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアリールから選択される。

【０１０８】

Ｘ

いくつかの実施形態では、Ｘは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、アリール、－$(CH_2)_n$アリール、－$(CH_2)_n$シクロアルキル、及び－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$から選択され、
式中、
ｎは、１又は２であり、
各アルキル及びアルキニルは、ハロ、ニトリル、－OR^6、－Ｎ（R^7）R^8から選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されており、
R^6、R^7及びR^8は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、及びハロ$C_{1\sim6}$アルキルから選択され、
各アリール及びシクロアルキルは、独立して、ハロ、ニトリル、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、ハロ$C_{1\sim4}$アルキル、及びハロ$C_{1\sim4}$アルコキシから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、Ｘは、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル、任意選択的に置換されたＣ２～４アルキニル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルニトリル、任意選択的に置換されたハロＣ１～４アルキル、任意選択的に置換されたＣ３～６シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１アルキルＣ３～６シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたハロアリール、任意選択的に置換されたＣ１アルキルアリール、任意選択的に置換されたハロＣ１アルキルアリール、任意選択的に置換されたハロＣ１アルコキシアリール、任意選択的に置換されたベンジル、任意選択的に置換されたハロベンジル、任意選択的に置換されたＣ１アルキルベンジル、任意選択的に置換されたＣ１アルコキシベンジル（ａｌｋｏｙｂｅｎｚｙｌ）、及び任意選択的に置換されたハロＣ１アルコキシベンジル（ａｌｋｏｙｂｅｎｚｙｌ）から選択される。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、Ｘは、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ１～４アルキル、及びＣ３～６シクロアルキルから選択される。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、Ｘは、任意選択的に置換されたＣ１～２アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ１～２アルキル、及びＣ３シクロアルキルから選択される。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、Ｘは、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＨＦ２、及び－ＣＨ２ＣＨ２ＣＦ３から選択される任意選択的に置換されたハロＣ１～４アルキルである。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、Ｘは、任意選択的に置換されたハロＣ１～２アルキルである。

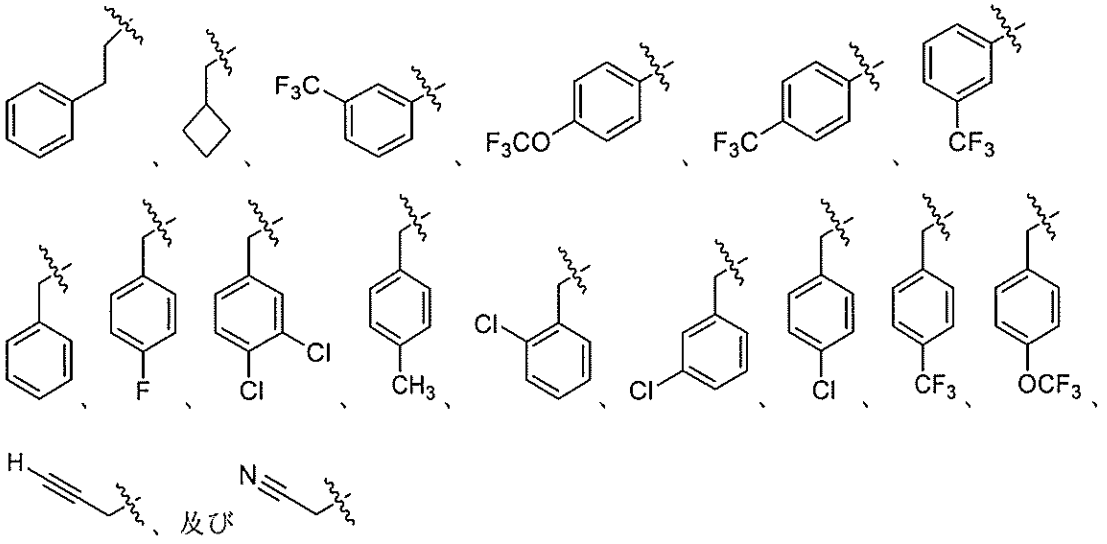
【０１１４】

いくつかの実施形態では、Ｘは、任意選択的に置換されたアミノ、好ましくは、－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２などの二置換アミノである。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ（ＣＨ３）２である。

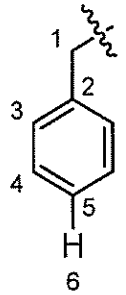
【０１１５】

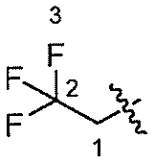
いくつかの実施形態では、Ｘは、以下の基のうちのいずれか１つから選択される：メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＨＦ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、シクロヘキシル、シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ３）２、

【化１１】



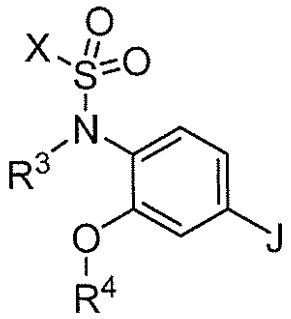
から選択される。
【０１１６】
いくつかの実施形態では、Ｘは、以下の基：エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、及びシクロプロピルのうちのいずれか１つから選択される。
【０１１７】
いくつかの実施形態では、Ｘは、ジフルオロメチルである。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、Ｘは、式（Ｉ）に描写される硫黄原子から６、５、４、３、又は２個以下の原子、好ましくは３～６個の原子だけ伸びる最長直鎖を有する基である。「最長直鎖」は、いずれの分枝又は環も含まない、結合点からの原子の数を意味する。例えば、Ｘがベンジルである場合、最長直鎖は、メチレン炭素原子、４個の環原子、及びベンジルの４位の炭素に結合している水素原子を含む６個の原子であり、Ｘが－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$であるとき、最長直鎖は３個である。これらの例示的なＸ－置換基の各々における最長直鎖は、以下に示される部分式において番号付けされる。
【化１２】





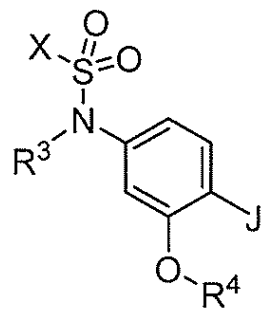
【０１１９】
Ｙ及びＺ
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^4、－ＯＲ^4、及び－ＮＲ^{4}Ｒ$^{4'}$から選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈである。
【０１２０】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^4、－ＯＲ^4、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈである。
【０１２１】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^4、－ＯＲ^4、－ＮＲ^{4}Ｒ$^{4'}$、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、Ｙ及びＺのうちの残りの１つは、Ｒ^4、－ＯＲ^4、－ＮＲ^{4}Ｒ$^{4'}$、及びハロから選択される。
【０１２２】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^4、－ＯＲ^4、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、Ｙ及びＺのうちの残りの１つは、Ｒ^4、－ＯＲ^4、及びハロから選択される。
【０１２３】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^4、－ＯＲ^{4}から選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈである。
【０１２４】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、－ＯＲ^4、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈである。

【０１２５】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ及び－ＯＲ^{4}から選択され、Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈである。
【０１２６】
いくつかの実施形態では、Ｙが－ＯＲ^{4}である場合、Ｚは、Ｈである。これらの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉａ）の化合物として提供され得、
【化１３】



(Ia)

式中、Ｊ、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、Ａ^{4}、Ａ^{5}、Ａ^{6}、ｎ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＸは、式（Ｉ）又はその任意の実施形態について定義される通りである。
【０１２７】
いくつかの実施形態では、Ｚが－ＯＲ^{4}である場合、Ｙは、Ｈである。これらの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｂ）の化合物として提供され得、
【化１４】



(Ib)

式中、Ｊ、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、Ａ^{4}、Ａ^{5}、Ａ^{6}、ｎ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＸは、式（Ｉ）又はその任意の実施形態について定義される通りである。
【０１２８】
いくつかの実施形態では、Ｚが－Ｒ^{4}である場合、Ｙは、Ｈである。
【０１２９】
いくつかの実施形態では、Ｙが－Ｒ^{4}である場合、Ｚは、Ｈである。
【０１３０】
いくつかの実施形態では、Ｚがハロである場合、Ｙは、Ｈである。
【０１３１】
いくつかの実施形態では、Ｙがハロである場合、Ｚは、Ｈである。
【０１３２】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺの両方は、Ｈである。
【０１３３】

いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^{4}、－ＯＲ^{4}、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、Ｙ及びＺのうちの残りの１つは、Ｒ^{4}、－ＯＲ^{4}、及びハロから選択される。
【０１３４】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^{4}、及び－ＯＲ^{4}から選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、Ｙ及びＺのうちの残りの１つは、Ｒ^{4}及び－ＯＲ^{4}から選択される。
【０１３５】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、－ＯＲ^{4}、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、Ｙ及びＺのうちの残りの１つは、－ＯＲ^{4}及びハロから選択される。
【０１３６】
いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺにおけるハロは、フルオロである。
【０１３７】
Ｒ$^{4'}$
いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4'}$は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4'}$は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルである。
【０１３８】
Ｒ^{4}
いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルシクロアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルアリール、及びＣ$_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリルから選択され、
各アルキル（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$アミノ、アリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されており、
各アリール（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルアミノ及び（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$アミノ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、ハロＣ$_{1\sim4}$アルキル、ハロＣ$_{1\sim4}$アルコキシ、アリール、シクロアルキル、並びにヘテロシクリルから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されており、
各シクロアルキル（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルアミノ及び（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$アミノ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、ハロＣ$_{1\sim4}$アルキル、ハロＣ$_{1\sim4}$アルコキシ、アリール、シクロアルキル、並びにヘテロシクリルから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されており、
各ヘテロシクリル（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルアミノ及び（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$アミノ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、ハロＣ$_{1\sim4}$アルキル、ハロＣ$_{1\sim4}$アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、並びにヘテロシクリルから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されている。
【０１３９】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルシクロアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルアリール、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリル、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキルアリール、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキルヘテロシクリル、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキルＣ$_{3\sim10}$シクロアルキル、３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、３～６員非芳香族ヘテロシクリル－Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキル

、及び３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、各シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ$_{1～4}$アルキルアミノ及び（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_2$アミノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、ハロＣ$_{1～4}$アルキル並びにハロＣ$_{1～4}$アルコキシから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｒ^{9}から選択され、

Ｒ^{9}は、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルから選択され、

ｍは、１～６から選択される整数であり、

各シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、ハロＣ$_{1～4}$アルキル及びハロＣ$_{1～4}$アルコキシから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【０１４１】

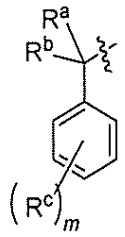
いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1～4}$アルキル、シクロアルキル、ハロアリール、－Ｃ$_{1～2}$アルキルアリール、－Ｃ$_{1～2}$アルキルアリールハロ、－Ｃ$_{1～2}$アルキルＣ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1～2}$アルキルヘテロシクリル、－Ｃ$_{1～2}$アルキルアリールＣ$_1$アルキルハロ、－Ｃ$_{1～2}$アルキルアリールハロＣ$_1$アルキル、－Ｃ$_{1～2}$アルキルアラルキルハロ、－Ｃ$_{1～2}$アルキルアリールハロアルコキシ、シクロアルキルアリール、シクロアルキルヘテロシクリル、シクロアルキルシクロアルキル、３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、３～６員非芳香族ヘテロシクリルシクロアルキル、及び３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、

各アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、及びアルコキシは、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ$_{1～4}$アルキルアミノ及び（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_2$アミノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、ハロＣ$_{1～4}$アルキル、ハロＣ$_{1～4}$アルコキシ、並びにアシルから選択される基で任意選択的に置換されている。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、任意選択的に置換されたＣ$_1$アルキルＣ$_6$アリールである。いくつかの実施形態では、Ｃ$_1$アルキル部分は、置換されている。いくつかの実施形態では、アリール部分は、置換されている。いくつかの実施形態では、Ｃ$_1$アルキルＣ$_6$アリール部分は、以下の部分式によって表され得、

【化１５】



式中、

Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、独立して、Ｈ、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルニトリル、任意選択的に置換されたアミノ、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアミノ、及び任意選択的に置換された（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_2$アミノから選択されるか、又は

Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意選択的に置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル若しくは３～６員非芳香族ヘテロシクリルを形成し、

Ｒ^{c}は、ハロ及び任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルから選択され、

ｍは、０、１、又は２である。

【０１４３】
いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、独立して、Ｈ、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルニトリル、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアミノ、及び任意選択的に置換された（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_2$アミノから選択される。R^a及び／又はR^bが任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアミノであるとき、Ｃ$_{1～4}$アルキル又はアミノ部分は、任意選択的に置換され得る。
【０１４４】
いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意選択的に置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル、又は任意選択的に置換されたシクロプロピル、任意選択的に置換されたシクロブチル、任意選択的に置換されたシクロペンチル、任意選択的に置換されたシクロヘキシル、任意選択的に置換されたオキセタン、及び任意選択的に置換されたアゼチジンから選択される３～６員非芳香族ヘテロシクリルを形成する。
【０１４５】
いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、好ましくはＯ及びＮから選択される、１個又は２個、好ましくは１個のヘテロ原子を含む、３～６員非芳香族ヘテロシクリルを形成する。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、及びアリールから選択される。いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈ及び任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈ及び任意選択的に置換されたアリールから選択される。いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈ、任意選択的に置換されたメチル及び任意選択的に置換されたフェニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈである。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、ｍは、０又は１である。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、ｍは、１又は２である。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、少なくとも１個のR^cは、ベンジル炭素原子に対してパラ位にある。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、R^cは、メチル、フルオロ、及びクロロから選択される。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、R^aは、Ｈ及びメチルから選択され、R^bは、Ｈである。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロプロピルである。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、R^4は、部分構造（Ａ）を有し、
【化１６】



(A)

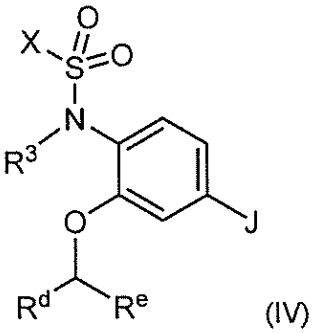
式中、

R^dは、H、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルコキシ、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルコキシ$C_{1～4}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルニトリル、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルアミノ及び任意選択的に置換された（$C_{1～4}$アルキル）$_2$アミノ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルシクロアルキルから選択され、
R^eは、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された$C_{1～5}$アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{1～5}$アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換された$C_{1～5}$アルキル$C_{3～10}$シクロアルキルから選択される。

【０１５４】

これらの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ）の化合物として提供され得、

【化１７】



(IV)

式中、Ｘ、R^3、R^d、R^e、及びＪは、本明細書の任意の化合物について定義される通りである。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、R^dは、メチルである。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、R^eは、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された$C_{1～5}$アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキル$C_{3～10}$シクロアルキルから選択される。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、R^eは、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたヘテロシクリルから選択される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、R^eは、任意選択的に置換されたアリール及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択される。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、R^dは、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルシクロアルキルから選択される。これらの実施形態では、R^d及びR^eが同じ基ではない場合、部分構造（Ａ）は、R^d及びR^eが結合している炭素にキラル中心を含み得る。したがって、R^d及びR^eが結合している炭素原子は、鏡像異性的に富化され得る。いくつかの実施形態では、R^d及びR^eが結合している炭素原子は、例えば、R^eが、立体化学帰属のカーン－インゴルド－プレローグ規則においてR^dより高いランキングを有するとき、（Ｓ）立体異性体として富化されている。いくつかの実施形態では、R^d及びR^eが結合している炭素原子は、例えば、R^eが、立体化学帰属のカーン－インゴルド－プレローグ規則においてR^dより低いランキングを有するとき、（Ｒ）立体異性体として富化されてい

る。いくつかの実施形態では、R^dは、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルから選択され、R^d及びR^eが結合している炭素原子は、（Ｓ）立体異性体として富化されている。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、部分構造（Ａ）は、部分構造（Ａ１）によって示される立体化学的配置を有し得、

【化１８】



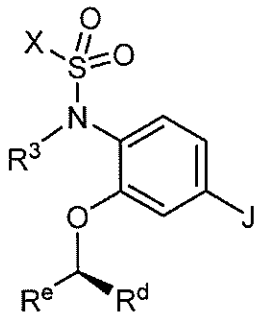
(A1)

式中、R^eは、立体化学帰属のカーン－インゴルド－プレローグ規則においてR^dより高いランキングを有する。本発明者らは、驚くべきことに、この位置にこの配置を有する化合物が、他の配置を有する化合物より高いＭＬＫＬ活性を保有することを見出した。場合によっては、R^eが立体化学帰属のカーン－インゴルド－プレローグ規則においてR^dより高いランキングを有する場合、ＭＬＫＬ活性は、他の対応する立体異性体よりも２倍以上活性であり得、いくつかの実施形態では、ＭＬＫＬ阻害のための他の対応する立体異性体よりも少なくとも約５倍又は約１０倍活性であり得る。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｓ）の化合物として提供され、

【化１９】



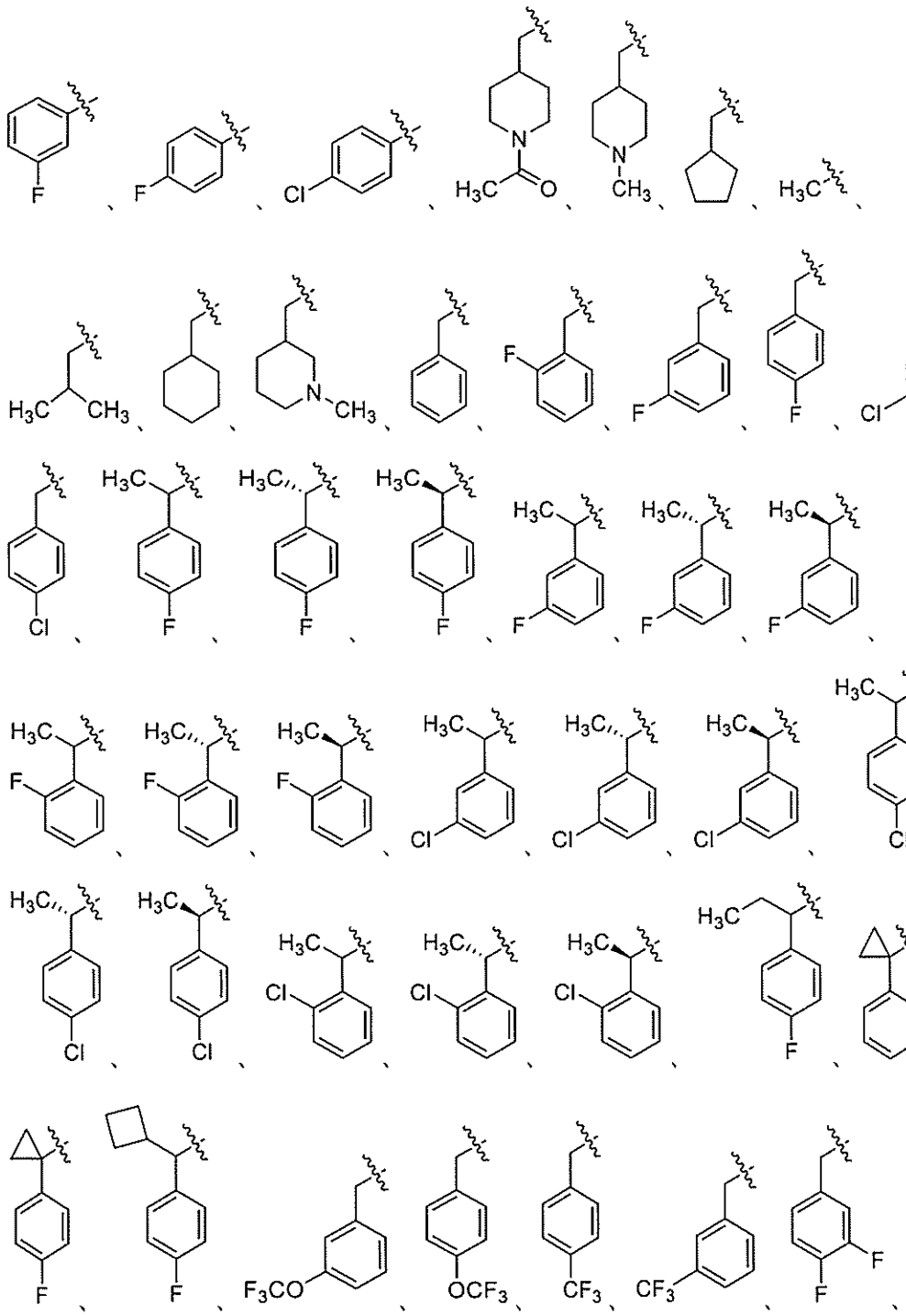
(S)

式中、Ｘ、Ｊ、及びR^3は、式（Ｉ）について定義される通りであり、R^e及びR^dは、部分式（Ａ）について定義される通りである。

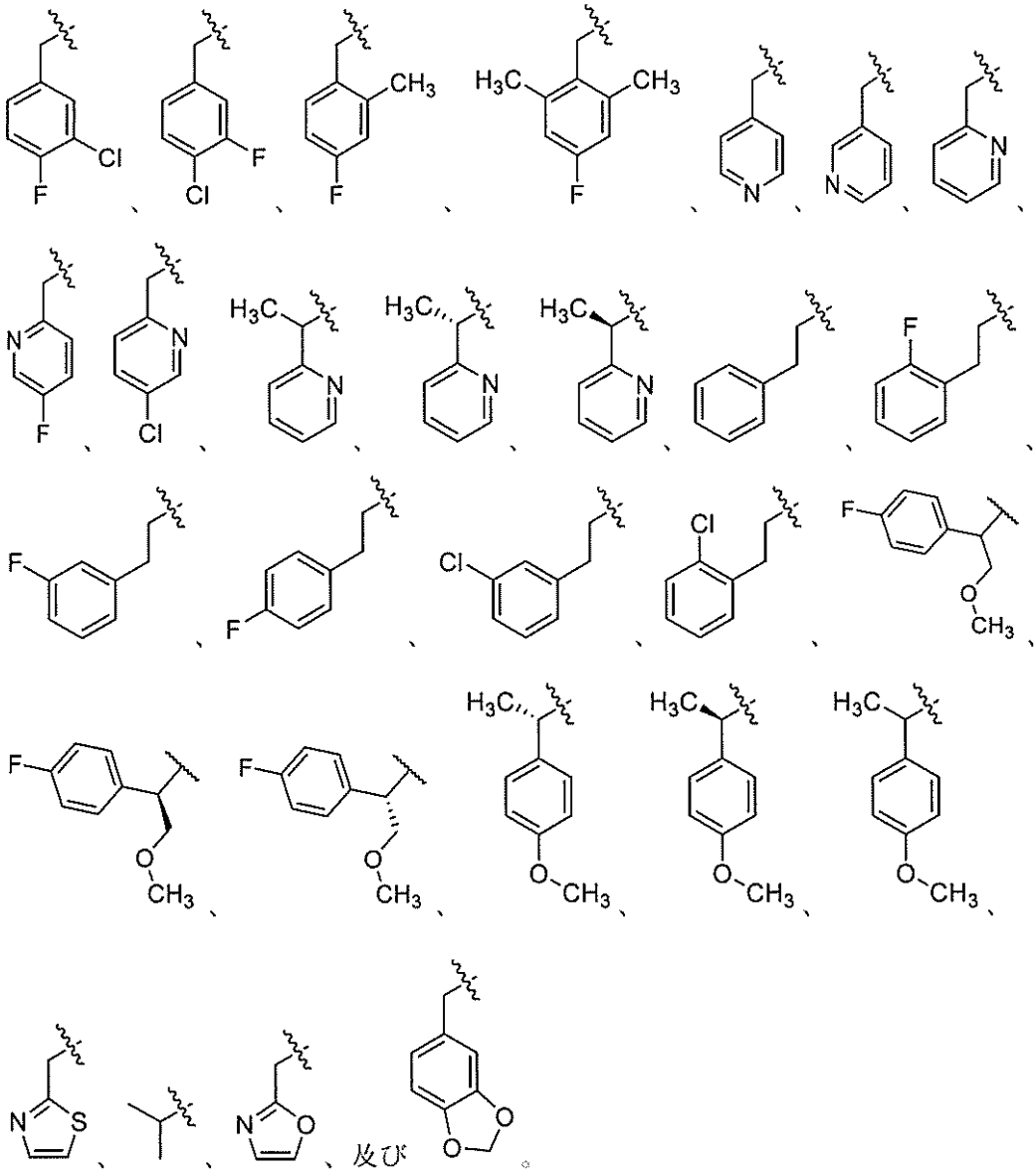
【０１６２】

いくつかの実施形態では、R^4は、以下の基のうちのいずれか１つから選択される：

【化２０－１】


F
F
Cl
N
H3C
O
N
CH3
H3C
H3C
CH3
N
CH3
F
F
F
Cl
Cl
H3C
F
H3C
F
H3C
F
H3C
F
H3C
F
H3C
F
H3C
F
H3C
F
H3C
Cl
H3C
Cl
H3C
Cl
H3C
Cl
H3C
Cl
H3C
Cl
H3C
Cl
H3C
Cl
H3C
Cl
H3C
Cl
H3C
F
F
F
F
F3CO
OCF3
CF3
CF3
F
F

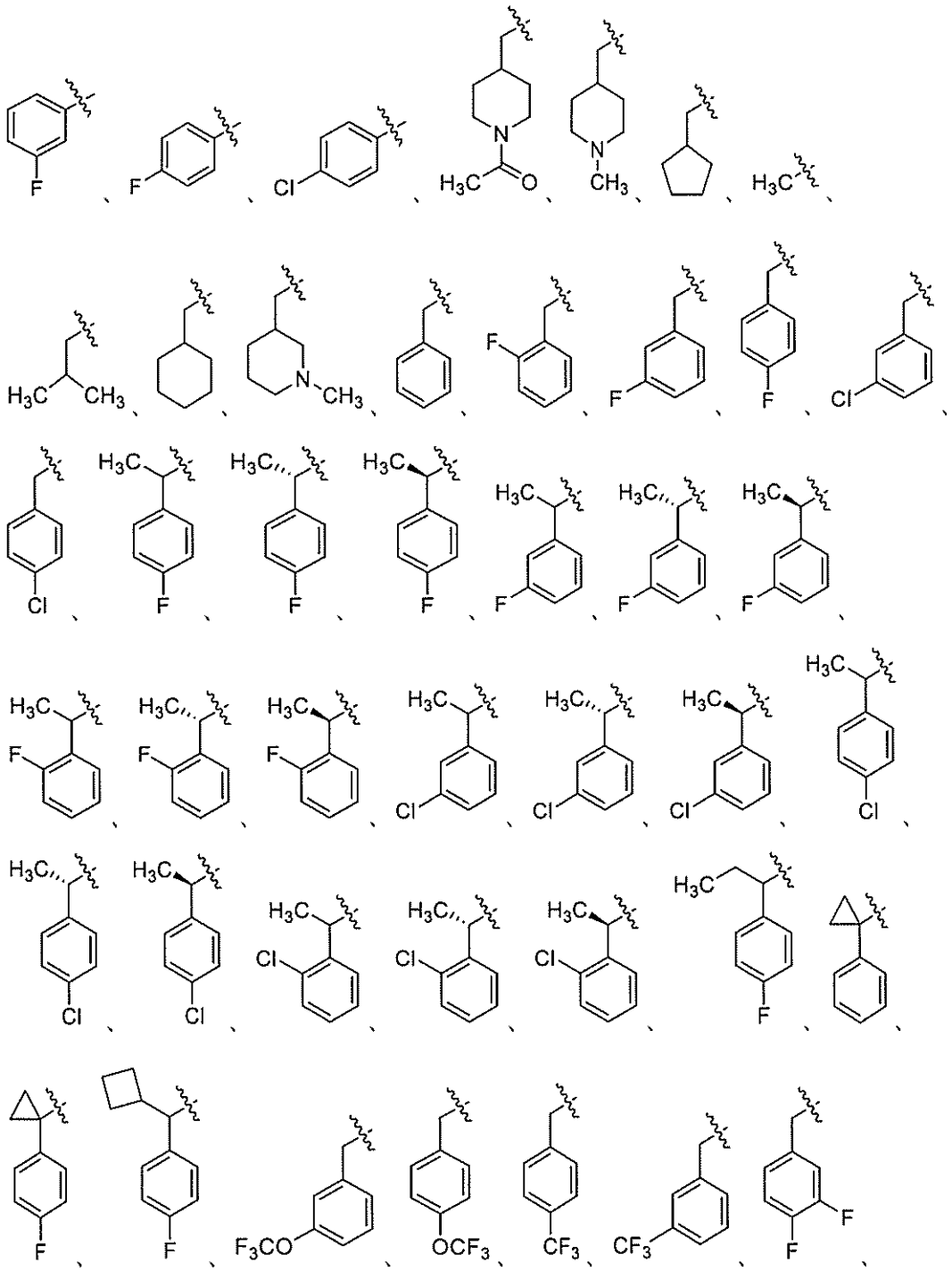
【化２０－２】



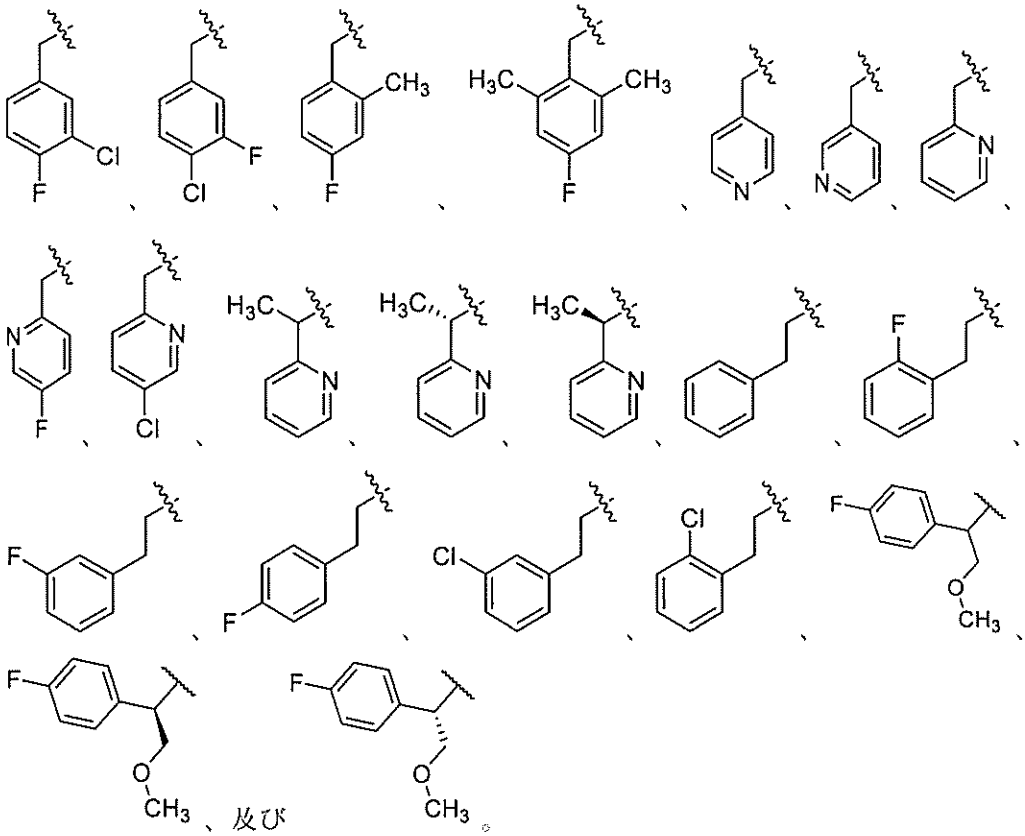
【０１６３】

いくつかの実施形態では、R^4は、以下の基のうちのいずれか１つから選択される：

【化２１－１】



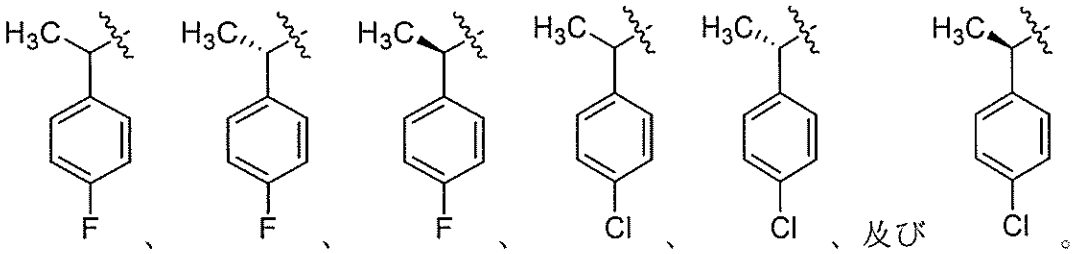
【化２１－２】



【０１６４】

いくつかの実施形態では、R^4は、以下の基のうちのいずれか１つから選択される：

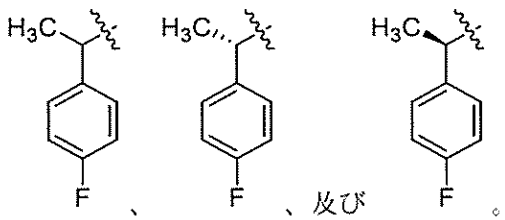
【化２２】



【０１６５】

いくつかの実施形態では、R^4は、以下の基のうちのいずれか１つから選択される：

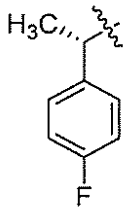
【化２３】



【０１６６】

いくつかの実施形態では、R^4は、

【化２４】



である。

【０１６７】

Ｒ^{1}及びＲ^{3}

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}及びＲ^{3}は、Ｈである。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈであり、Ｒ^{1}は、Ｈ、メチル、及びイソプロピル、好ましくはメチルから選択される。

【０１６９】

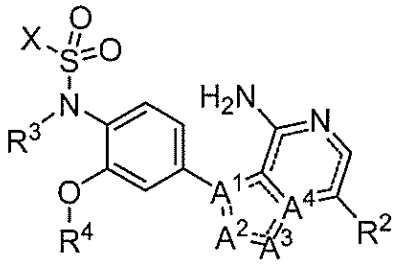
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈ、メチル、及びイソプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、メチルである。

【０１７０】

Ｊ１

いくつかの実施形態では、Ｊは、Ｊ１である。これらの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）の化合物として提供され得、

【化２５】



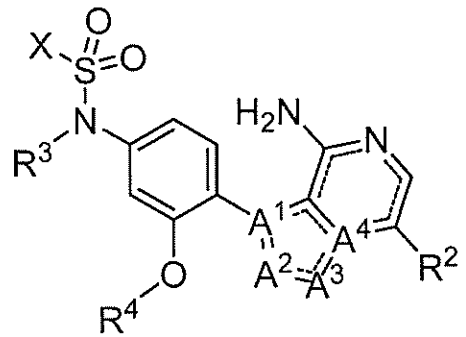
(II)

式中、Ｘ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、及びＡ^{4}は、式（Ｉ）又はその任意の実施形態について定義される通りである。

【０１７１】

ＪがＪ１である実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩｅ）の化合物としても提供され得、

【化２６】



(IIe)

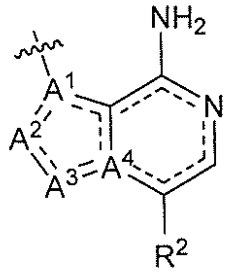
式中、Ｘ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、及びＡ^{4}は、式（Ｉ）又はその任意の

実施形態について定義される通りである。

【０１７２】

以下に示されるＪ１構造（及び他の式内の同等の構造）は、共役縮合芳香環系を示す。

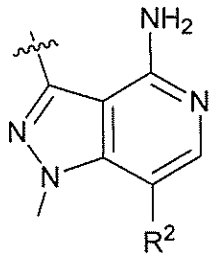
【化２７】



【０１７３】

例えば、いくつかの実施形態では、Ｊ１は、以下の置換パターンを有し得る。

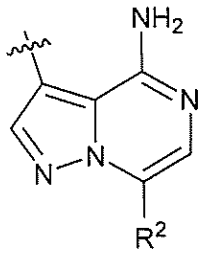
【化２８】



【０１７４】

同様に、他の実施形態では、Ｊ１は、以下の置換パターンを有し得る。

【化２９】



【０１７５】

ＪがＪ１である化合物では、A^1、A^2、A^3、及びA^4のうちの少なくとも１つは、Ｎ、NR^1、Ｏ、及びＳから選択される。いくつかの実施形態では、A^3は、Ｎ、NR^1、Ｏ、及びＳから選択される。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、A^1は、Ｃ又はＮである。

いくつかの実施形態では、A^1は、Ｃである。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、A^2は、Ｎ及びＣＨから選択される。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、A^4は、Ｃ及びＮから選択される。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、A^1、A^2、A^3、及びA^4は、以下の実施形態から選択さ

れる：

【表１】

番号	A^1	A^2	A^3	A^4
1	C	CH	O	C
2	C	N	NMe	C
3	C	CH	N	N
4	C	N	N^iPr	C
5	C	N	CH	N
6	C	N	S	C
7	C	CH	S	C
8	N	CH	N	C

【０１８０】

いくつかの実施形態では、実施形態番号１～４のうちのいずれか１つが好ましい。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、実施形態番号２が好ましい。

【０１８２】

R^2

いくつかの実施形態では、R^2は、

（ｉ）Ｈ、

（ｉｉ）任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアミド、

（ｉｉｉ）任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアリール、

（ｉｖ）任意選択的に置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル、

（ｖ）任意選択的に置換されたアリール、

（ｖｉ）任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルから選択される。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、R^2は、

（ｉ）任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアミド、

（ｉｉ）任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルアリール、

（ｉｉｉ）任意選択的に置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル、

（ｉｖ）任意選択的に置換されたアリール、

（ｖ）任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルから選択される。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル及び任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルから選択される。いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル及び任意選択的に置換された５又は６員芳香族ヘテロシクリルから選択される。いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル及び任意選択的に置換された５員芳香族ヘテロシクリルから選択される。いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル及び任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルから選択され、ヘテロシクリルの環ヘテロ原子は、Ｎである。いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたＣ$_{2～4}$アルキニル及び任意選択的に置換された５又は６員芳香族ヘテロシクリルから選択され、ヘテロシクリルの環ヘテロ原子は、Ｎである。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、R^2は、ハロ、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3～8}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（R^{11}）$_2$、－Ｎ（R^{11}）$_2$、任意選択的に置換された（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$アミノ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、任意選

択的に置換されたＣ１～４アルコキシヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアシルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルハロ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアリールから選択される１つ以上の基（好ましくは１～３個の基）で任意選択的に置換され、各Ｒ１１は、独立して、Ｈ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルハロから選択されるか、又は２個のＲ１１は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～８員ヘテロシクリルを形成する。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、ハロ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル－Ｎ（Ｒ１１）２、－Ｎ（Ｒ１１）２、任意選択的に置換された（Ｃ１～６アルキル）２アミノ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロＣ１～６アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアシルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルハロ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアリールから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルであり、各Ｒ１１は、独立して、Ｈ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルハロから選択されるか、又は２個のＲ１１は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～８員ヘテロシクリルを形成する。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、ハロ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルハロ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアリールから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルである。

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｈである。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、シアノである。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｈ又はシアノである。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアミド又は任意選択的に置換されたＣ２～４アルキニルである。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアリール、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルから選択される。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、

（ｉ）任意選択的に置換されたアリール、

（ｉｉ）ハロ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ

３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルハロ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアリールから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルから選択される。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、イソザゾリル（ｉｓｏｚａｚｏｌｙｌ）、ピリミジニル、ピペリジニル及びテトラヒドロピラニルから選択される５又は６員ヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｌｙｌ）であり、

５又は６員ヘテロシリルは、ハロ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル－Ｎ（Ｒ１１）２、－Ｎ（Ｒ１１）２、任意選択的に置換された（Ｃ１～６アルキル）２アミノ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロＣ１～６アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアシルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルハロ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアリールから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換され、各Ｒ１１は、独立して、Ｈ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルハロから選択されるか、又は２個のＲ１１は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～８員ヘテロシクリルを形成する。

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、ハロ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルアミド、任意選択的に置換されたＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたハロＣ１～６アルキルＣ３～８シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル－ＯＨ、及び任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルハロから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルアミドは、－Ｃ１～６アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’によって提供され、式中、Ｒ’及びＲ’は、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、これらの任意選択的な置換基の任意のヘテロシクリル基は、４～７員ヘテロシクリル（非芳香族ヘテロシクリル基及びヘテロアリール基を含む）であり得る。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、本明細書に記載されるＲ２の任意選択的な置換基のうちのいずれか１、２、又は３個で任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルである。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、メチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－ヒドロキシエチル、ジメチルアミノ、シクロペンチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、Ｎ－メチル－ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、及びＮ－メチル－ピペラジニル－２－エチルから選択される１、２、又は３個の基、好ましくは１個又は２個の基で任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルである。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、R^2は、４－ピリジル、３－ピリジル、４－ピペリジニル、１，４－ピペラジニル、４－テトラヒドロピラニル、２Ｈ，４Ｈ，５Ｈ－３－ピペリジニル、３，４－ピラゾリル、３Ｈ，５Ｈ，６Ｈ－４－テトラヒドロピラニル、２，４－ピリミジニル、及び３，４－イソキサゾリルから選択される任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルである。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたピラゾリル、好ましくは置換ピラゾリル、より好ましくは一置換ピラゾリルである。好ましくは、一置換ピラゾリルは、Ｎにおいて置換される。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルハロ、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリル、及び任意選択的に置換されたハロ$C_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリルから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルである。これらの実施形態では、５又は６員ヘテロシクリルは、好ましくは、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、イソザゾリル（ｉｓｏｚａｚｏｌｙｌ）、ピリミジニル、ピペリジニル、及びテトラヒドロピラニル、より好ましくはピラゾリル、最も好ましくはＮ置換ピラゾリルから選択される。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルハロ、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリル、及び任意選択的に置換されたハロ$C_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリルから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルであり、

任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルハロ、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリル、及び任意選択的に置換されたハロ$C_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリルは、$C_{1\sim4}$アルキル及び$C_{3\sim4}$シクロアルキルから選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される。これらの実施形態では、５又は６員ヘテロシクリルは、好ましくは、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、イソザゾリル（ｉｓｏｚａｚｏｌｙｌ）、ピリミジニル、ピペリジニル、及びテトラヒドロピラニル、より好ましくはピラゾリル、最も好ましくはＮ置換ピラゾリルから選択される。

【０２００】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換された６員非芳香族ヘテロシクリルである。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、R^2は、少なくとも１個の窒素ヘテロ原子を含む、５又は６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^2は、少なくとも１個の酸素ヘテロ原子を含む、５又は６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^2は、少なくとも１個の窒素及び少なくとも１個の酸素ヘテロ原子を含む、５又は６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^2は、２個の窒素ヘテロ原子を含む、５又は６員ヘテロシクリルである。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルである。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換された５又は６員ヘテロアリールである。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたピリジルである。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたイソオキサゾリルである。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたモルホリニルである。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたピリミジニルである。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたピロリルである。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、R^2は、好ましくはメチル置換を含む、任意選択的に置換された１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オンである。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換された１－メチルインドリニル－２－オンである。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換された１－メチル－１Ｈ－インダゾリルである。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、R^2は、以下の微量同位体のうちの１つ以上で富化される：^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、及び／又は^{17}O、好ましくは^{2}H。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換された$C_{2\sim4}$アルキニルである。$C_{2\sim4}$アルキニルは、任意選択的に置換された$C_{3\sim8}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたハロ$C_{3\sim8}$シクロアルキル、任意選択的に置換された（$C_{1\sim6}$アルキル）$_{1\sim3}$ $C_{3\sim8}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、任意選択的に置換された（$C_{1\sim6}$アルキル）$_{1\sim3}$ヘテロシクリル、及び任意選択的に置換された（$C_{1\sim6}$アルキルハロ）$_{1\sim3}$ヘテロシクリルから選択される１つ以上の基（好ましくは１つの基）で任意選択的に置換され得る。

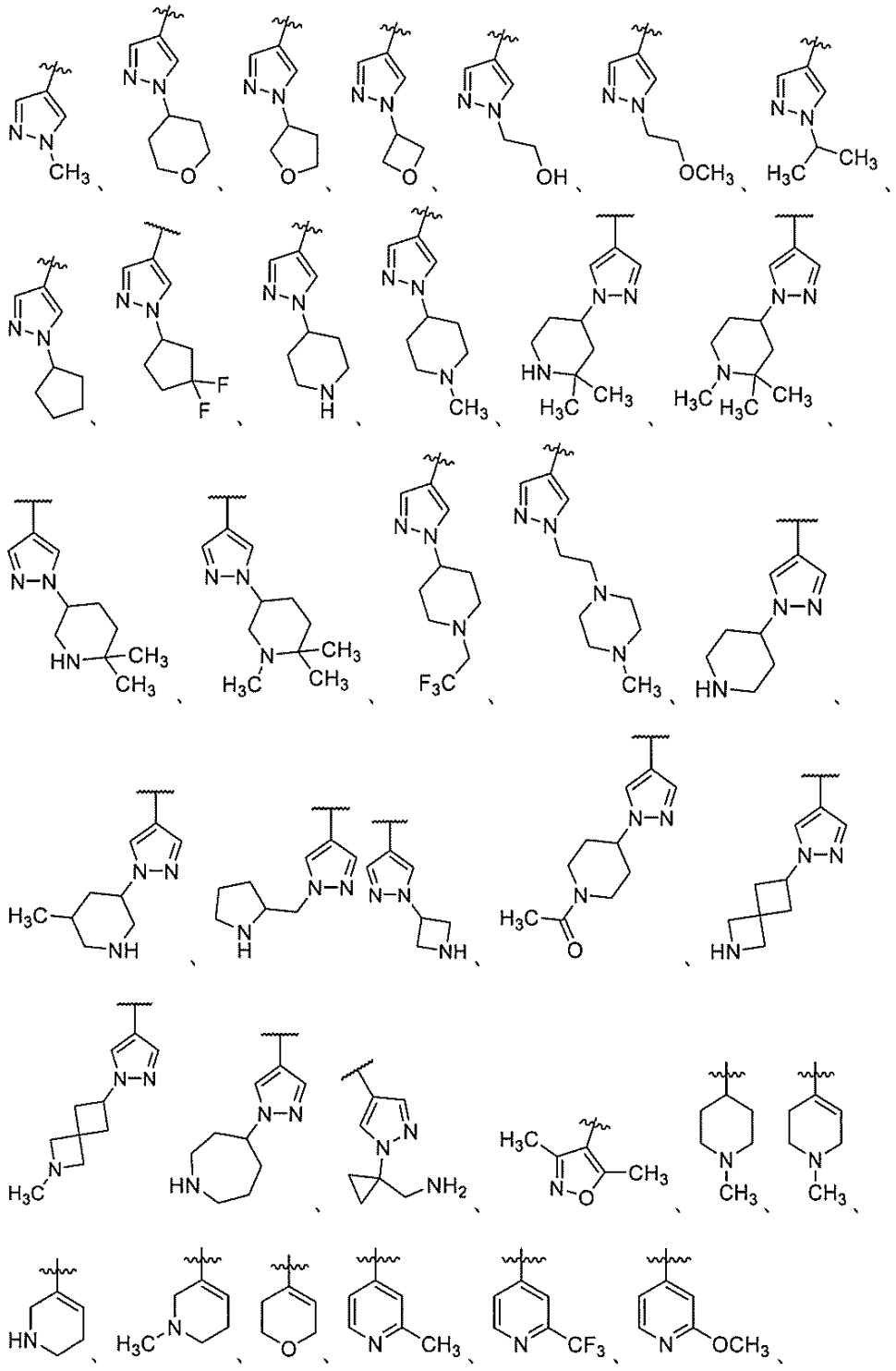
【０２１４】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換された$C_{2\sim4}$アルキニルである。$C_{2\sim4}$アルキニルは、任意選択的に置換された$C_{3\sim8}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたハロ$C_{3\sim8}$シクロアルキル、任意選択的に置換された（$C_{1\sim6}$アルキル）$_{1\sim3}$ $C_{3\sim8}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、及び任意選択的に置換された（$C_{1\sim6}$アルキル）$_{1\sim3}$ヘテロシクリルから選択される１つ以上の基（好ましくは１つの基）で任意選択的に置換され得る。

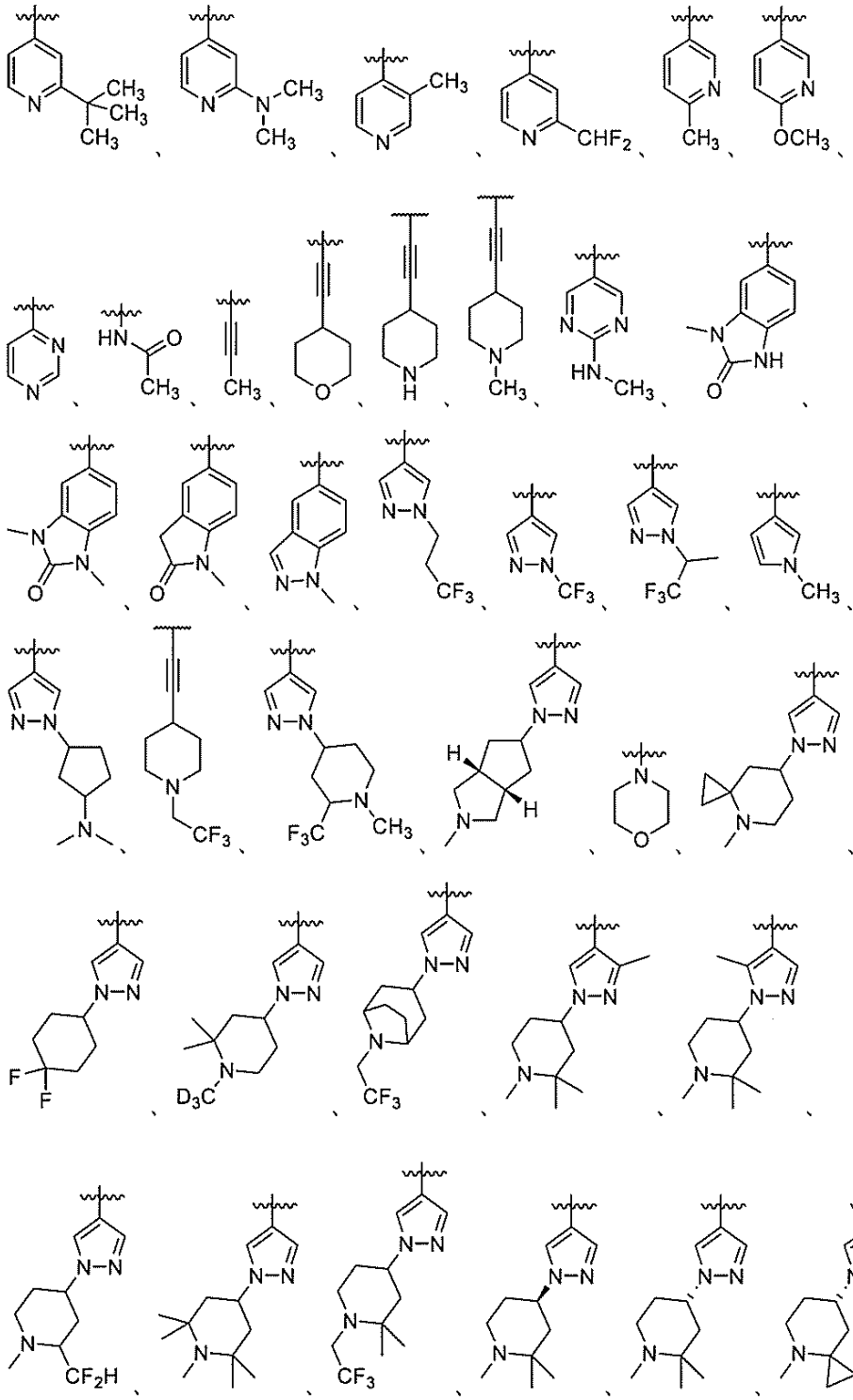
【０２１５】

いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、シアノ、メチル、３－ピリジル、４－ピリジル、ベンジル、

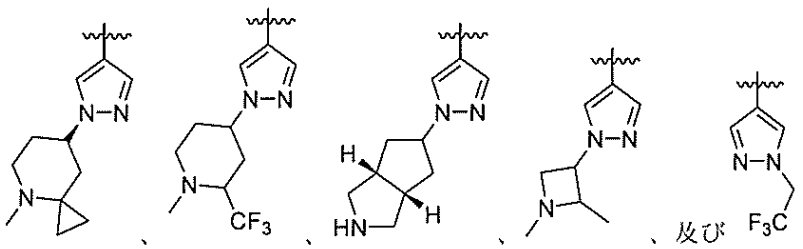
【化３０－１】



【化３０－２】



【化３０－３】

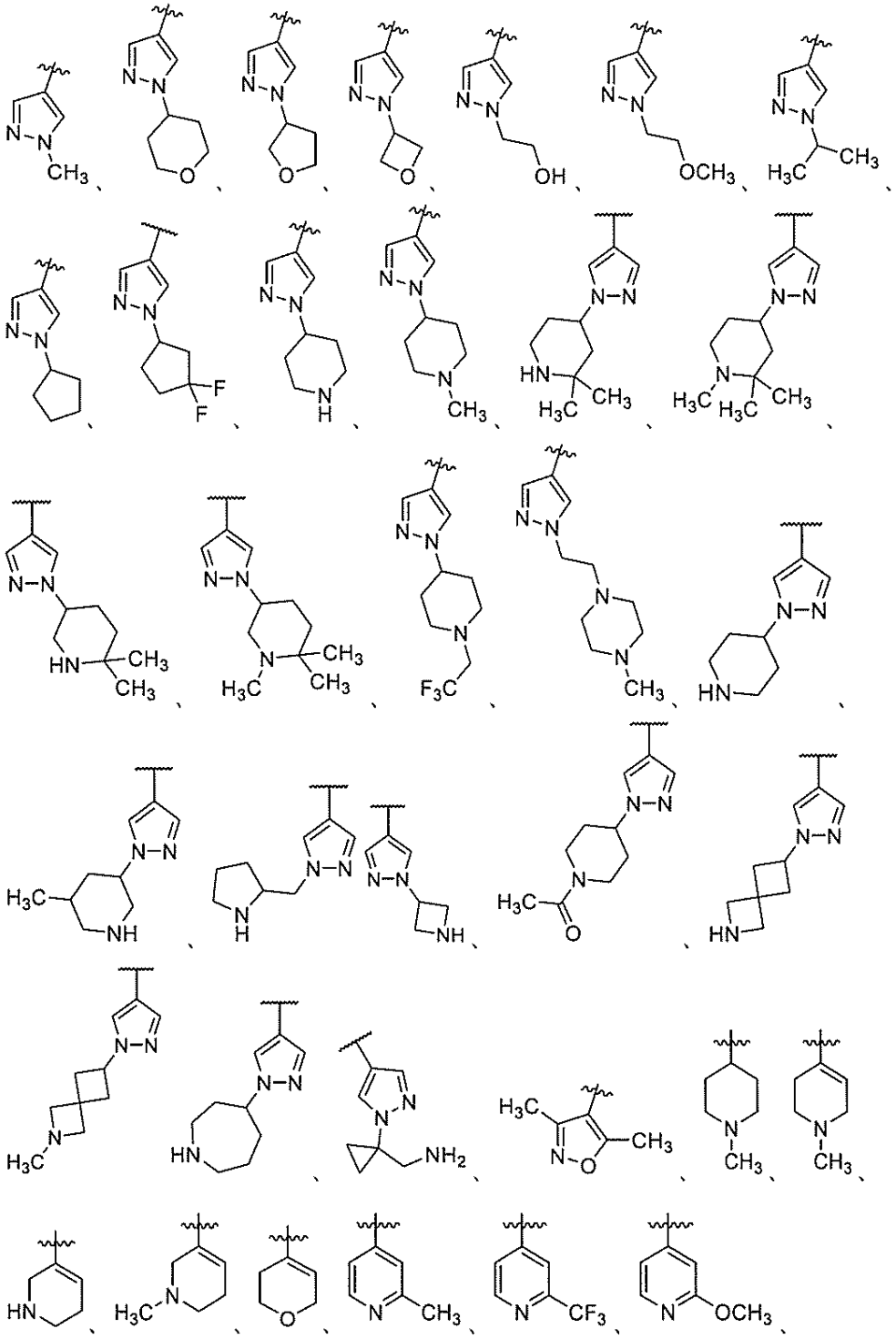


から選択される。

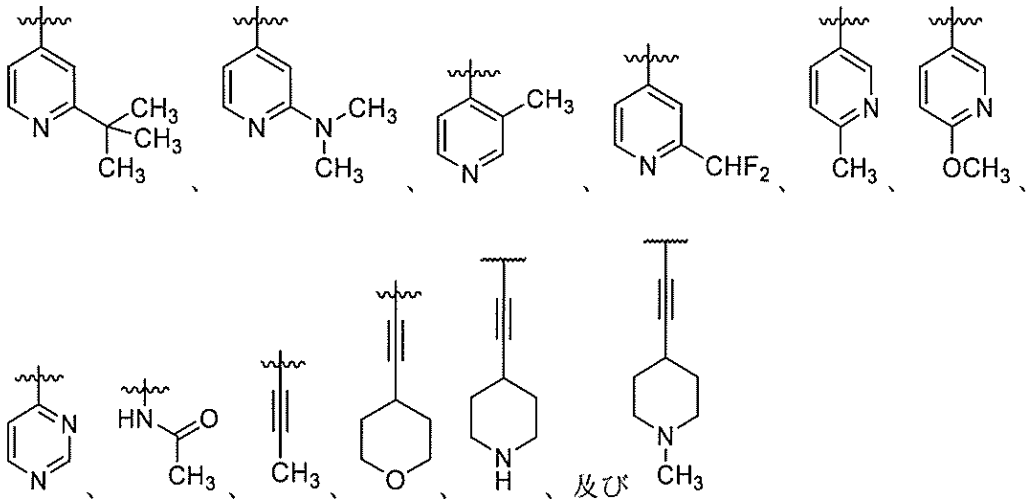
【０２１６】

いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、メチル、３－ピリジル、４－ピリジル、ベンジル、

【化３１－１】



【化３１－２】



から選択される。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、塩基性部分（任意選択的に置換された環状アミンを含む任意選択的に置換されたアミンなど）を含む。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、窒素含有ヘテロシクリルを含み、これらの環状アミンの窒素原子は、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル及び置換ケトン（アシルなど）から選択される基で任意選択的に置換され得る。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、以下の部分式によって表され、

$$-G-(R^{10})_{w}$$

式中、

Ｇは、

（ｉ）Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルアミド、

（ｉｉ）Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルアリール、

（ｉｉｉ）Ｃ$_{2}$～$_{4}$アルキニル、

（ｉｖ）アリール、

（ｖ）５又は６員ヘテロシクリルから選択され、

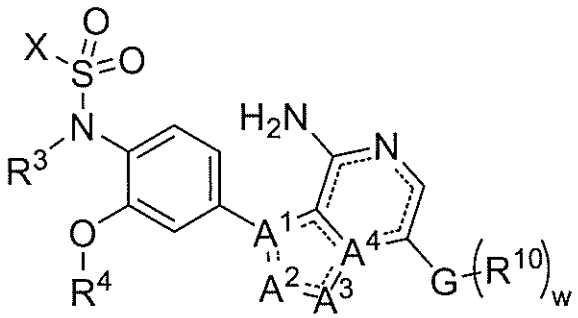
各Ｒ^{10}は、独立して、ハロ、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～$_{8}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{4}$アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{4}$アルキル－ＯＨ、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルハロ、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルＣ$_{3}$～$_{8}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルアリールから選択され、

ｗは、０～３の整数である。

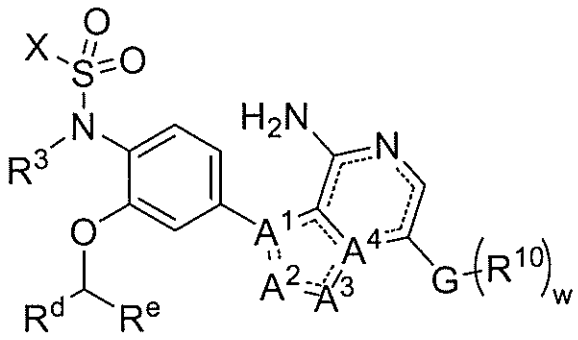
【０２２０】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩＡ）又は（ＩＩＢ）の化合物として提供され、

【化３２】



（ＩＩＡ）又は



（ＩＩＢ）

式中、A^1、A^2、A^3、A^4、R^3、R^4、R^d、R^e、Ｇ、ｗ、及びR^{10}は、本明細書で定義される通りである。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、Ｇは、$C_{2\sim4}$アルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｇは、エチニルであり、ｗは、１である。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、Ｇは、６員ヘテロシクリルである。これらの実施形態では、Ｇは、６員非芳香族ヘテロシクリル又は６員ヘテロアリールであり得る。これらの実施形態では、各R^{10}は、独立して、ハロ、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルコキシ、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルハロ、及び任意選択的に置換された（$C_{1\sim6}$アルキル）$_2$アミンから選択され得る。典型的には、これらの実施形態では、ｗは、１である。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、Ｇは、Ｎ及びＯから選択されるヘテロ原子を含む６員非芳香族ヘテロシクリルである。ヘテロ原子がＮである場合、R^{10}は、好ましくはＮ環原子に結合される。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、Ｇは、５員ヘテロシクリルである。これらの実施形態では、Ｇは、５員非芳香族ヘテロシクリル又は５員ヘテロアリールであり得る。いくつかの実施形態では、５員ヘテロシクリルは、Ｎ及びＯから選択されるヘテロ原子を含み得る。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、Ｇは、少なくとも１個の酸素ヘテロ原子を含む、５又は６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｇは、少なくとも１個の窒素及び少なくとも１個の酸素ヘテロ原子を含む、５又は６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｇは、２個の窒素ヘテロ原子を含む、５又は６員ヘテロシクリルである。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、Ｇは、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルである。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、Ｇは、モルホリニル、ピリミジニル、ピロリル、１，３－ジ

ヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン、１－メチルインドリニル－２－オン、１－メチル－１Ｈ－インダゾリル、ピラゾリル、及びイソオキサゾリルから選択される。

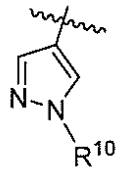
【０２２８】

いくつかの実施形態では、Ｇは、ピラゾリル及びイソオキサゾリルから選択される。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、Ｇは、ピラゾリルである。これらの実施形態では、R^{10}は、窒素環原子に結合され得る。これらの実施形態では、R^{2}は、以下の部分式によって表され得る。

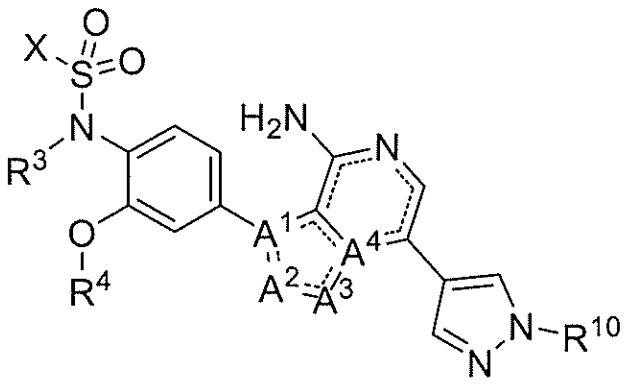
【化３３】



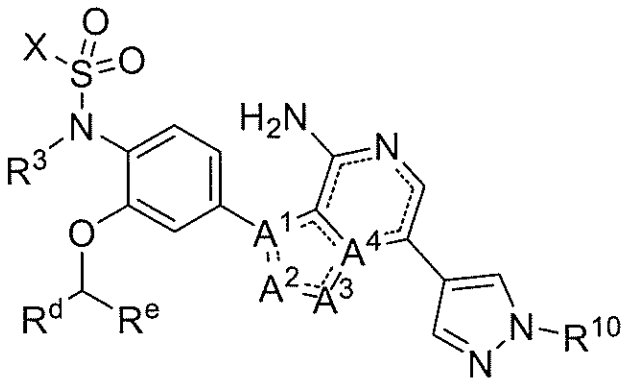
【０２３０】

これらの実施形態では、化合物は、式（ＩＩＣ）又は（ＩＩＤ）の化合物として提供され得、

【化３４】



（ＩＩＣ）又は



（ＩＩＤ）

式中、A^{1}、A^{2}、A^{3}、A^{4}、R^{3}、R^{4}、R^{d}、R^{e}、及びR^{10}は、本明細書で定義される通りである。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、$C_{1\sim6}$アルキル、ヘテロシクリル、$C_{1\sim6}$アルキル－ＯＨ、$C_{1\sim6}$アルキル－NH_2、$C_{1\sim6}$アルコキシ$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキルから選択され、ヘテロシクリル及び$C_{3\sim8}$シクロアルキルは、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロ$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルキル－ＯＨ、$C_{1\sim}$

$_6$アルコキシ$C_{1\sim6}$アルキル、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル－NH_2、$C_{1\sim6}$アルキルケトン（例えば、アシル）、並びに－NH_2から選択される１個以上の基（好ましくは１～３個の基、最も好ましくは１個の基）で更に置換され得る。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、$C_{1\sim6}$アルキル、ハロ$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルキル－ＯＨ、$C_{1\sim6}$アルコキシ$C_{1\sim6}$アルキル、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル－NH_2、$C_{1\sim6}$アルキルケトン（例えば、アシル）、及び－NH_2から選択される１個以上の基（好ましくは１～３個の基、最も好ましくは１個の基）で任意選択的に置換されたヘテロシクリル又はアルキルヘテロシクリルである。

【０２３３】

R^{10}がヘテロシクリル部分を含む基である場合、ヘテロシクリルは、好ましくは、Ｎ及びＯから選択される１つのヘテロ原子、好ましくはＮを含む、好ましくは４～８員ヘテロシクリルであり得る。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、任意選択的に置換されたスピロ環式ヘテロシクリル、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された架橋ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R^{10}は、任意選択的に置換されたスピロ環式ヘテロシクリル又は任意選択的に置換された架橋ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。スピロ環式、縮合、及び架橋ヘテロシクリル基の好ましい任意選択的な置換基としては、$C_{1\sim6}$アルキル及びハロ$C_{1\sim6}$アルキルが挙げられる。

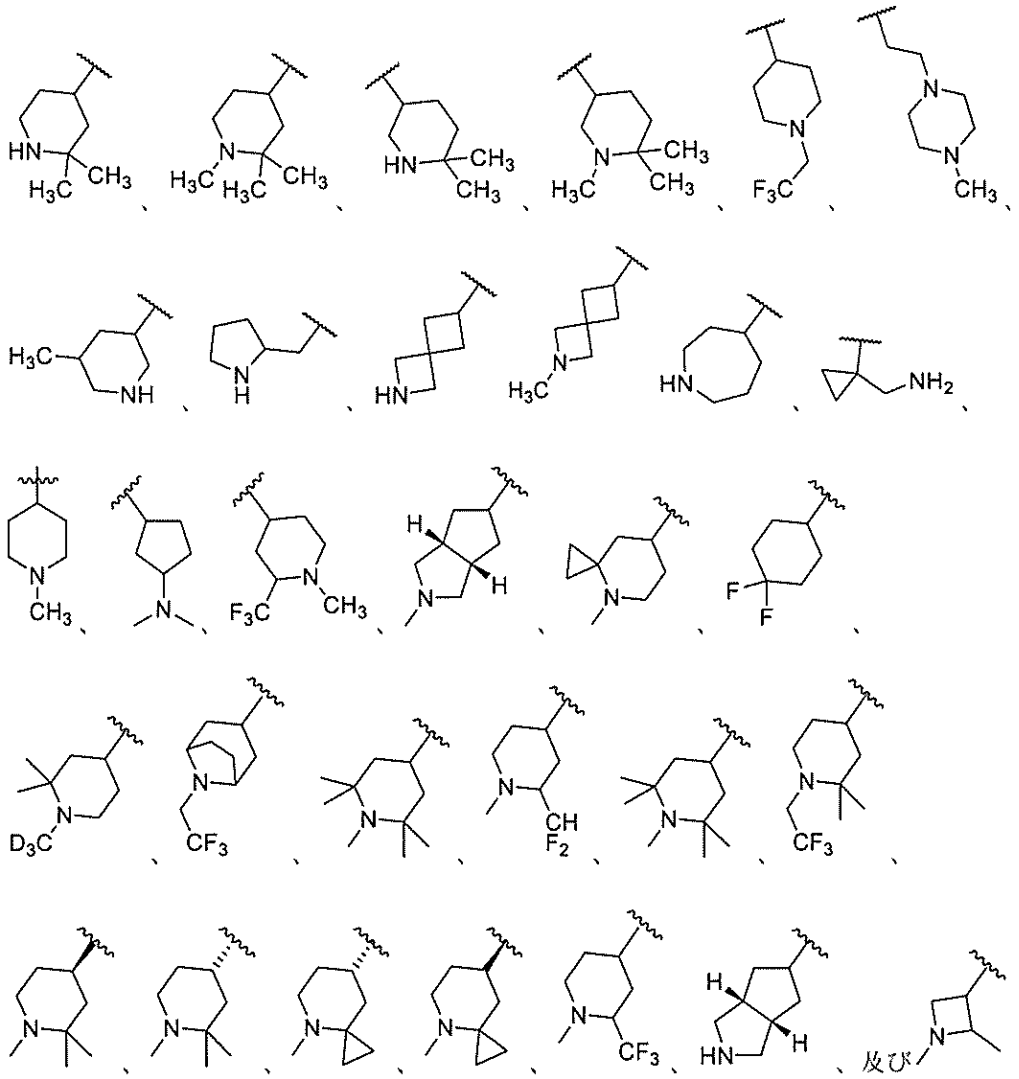
【０２３５】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、以下の微量同位体のうちの１つ以上で富化される：^2H、^3H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、及び／又は^{17}O、好ましくは^2H。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ｔｅｒｔ－ブチル、フェニル、アシル、ジメチルアミノ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、イソプロピル、シクロペンチル、ジフルオロシクロペニル、ピペリジニル、Ｎ－メチルピペリジニル、Ｎ－アセチルピペリジン、アゼチジニル、

【化３５】

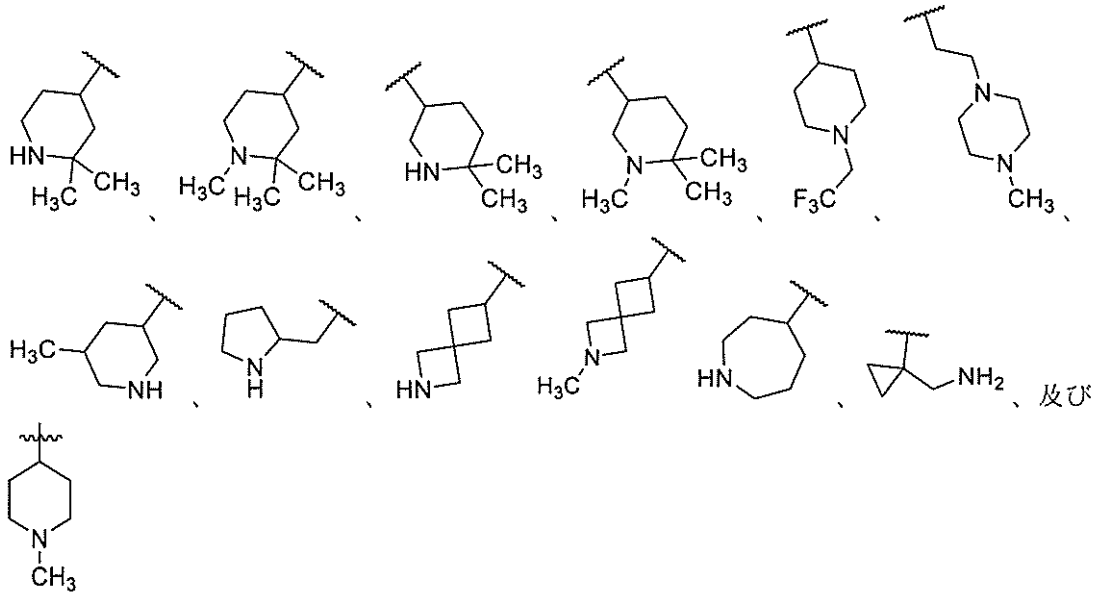


から選択される。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、Ｒ１０は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ｔｅｒｔ－ブチル、フェニル、アシル、ジメチルアミノ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、イソプロピル、シクロペンチル、ジフルオロシクロペニル、ピペリジニル、Ｎ－メチルピペリジニル、Ｎ－アセチルピペリジン、アゼチジニル、

【化３６】



から選択される。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、アリール、及び４～８員ヘテロシクリルから選択され、その各々は、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され得、Ｒ’及びＲ’’は、独立して、Ｈ及び$C_{1\sim4}$アルキル、ハロ$C_{1\sim4}$アルキル、ハロ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、並びに$C_{1\sim4}$アルコキシ$C_{1\sim4}$アルキルから選択される。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、ｗは、０又は１である。

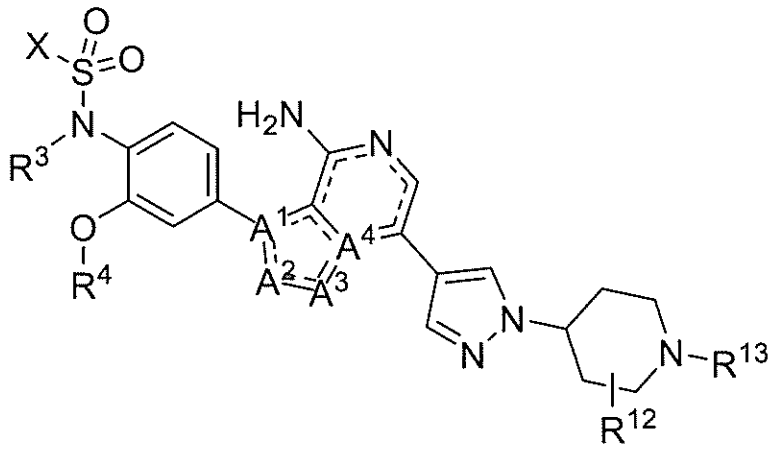
【０２４０】

いくつかの実施形態では、ｗは、０、１、及び３から選択される。

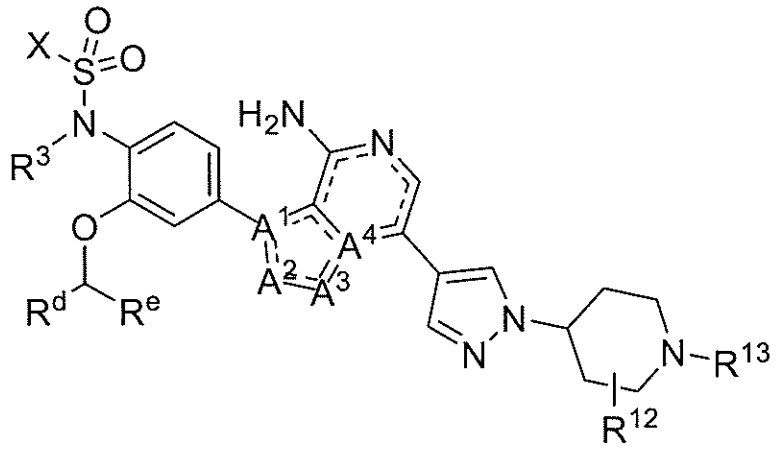
【０２４１】

これらの実施形態では、化合物は、式（ＩＩＦ）又は（ＩＩＧ）の化合物として提供され得、

【化３７】



（ＩＩＦ）又は



（ＩＩＧ）

式中、A^1、A^2、A^3、A^4、R^3、R^4、R^d、及びR^eは、本明細書で定義される通りであり、
R^{12}は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、$C_{1\sim6}$アルコキシ、アリールオキシ、$C_{1\sim6}$アルコキシアリール、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキルハロ、$C_{1\sim6}$アルコキシハロ、及びアミノから選択される１つ以上の基であり、
R^{13}は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、及びハロ$C_{1\sim6}$アルキルから選択される。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、R^{12}は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、及び$C_{3\sim8}$シクロアルキルから選択される１つ以上の基である。いくつかの実施形態では、R^{12}は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim3}$アルキル、及び$C_{3\sim4}$シクロアルキル、好ましくは、C_1アルキル及びC_3シクロアルキルから選択される１つ以上の基である。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、R^{12}は、炭素アルファをピペリジル窒素に置換する。

【０２４４】

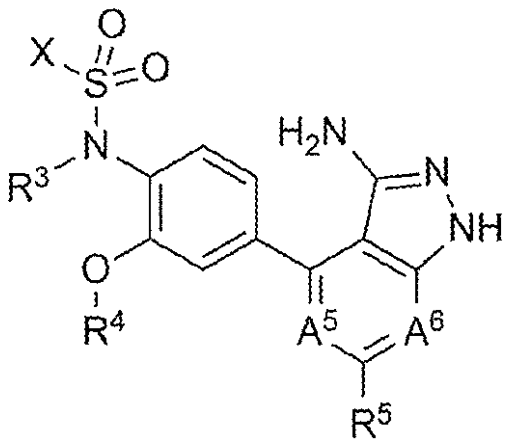
いくつかの実施形態では、R^{13}は、Ｈ、$C_{1\sim3}$アルキル、及びハロ$C_{1\sim3}$アルキル、好ましくは$C_{1\sim3}$アルキル、より好ましくはC_1アルキルから選択される。

【０２４５】

Ｊ２

いくつかの実施形態では、Ｊは、Ｊ２である。これらの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ）の化合物として提供され得、

【化３８】



(III)

式中、Ｘ、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ａ^{5}、及びＡ^{6}は、式（Ｉ）又は本明細書に記載されるその任意の実施形態について定義される通りである。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、ＣＨである。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、Ｎである。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、Ｎである。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、Ａ^{6}は、ＣＲ^{2}である。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、Ｎであり、Ａ^{6}は、Ｎである。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、ＣＨであり、Ａ^{6}は、Ｎである。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、Ａ^{5}は、Ｎであり、Ａ^{6}は、ＣＲ^{2}である。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、Ａ^{5}及びＡ^{6}のうちの少なくとも１つは、Ｎである。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物１００１～１０３１、１０３７、及び１０３９～１１４５のうちのいずれか、好ましくは化合物１００１～１０３１、１０３７、及び１０３９～１１３７のうちのいずれかから選択される。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物１００１～１０３１のうちのいずれか、好ましくは化合物１００１～１０２３及び１０２９～１０３１のうちのいずれか、より好ましくは化合物１００３、１００５、１００６、１００８～１０１２、１０１４、１０１５、１０１７、及び１０２２のうちのいずれかから選択される。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書に記載される化合物１～１７３から選択される化合物のラジカルを含む。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物１～１２５

から選択される化合物のラジカルを含む。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物１１３、１１６、１４５、１５４、１５５、１７０、及び１７１から選択される化合物のラジカルを含む。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、ＭＬＫＬｉは、以下の位置にラジカルを含む、式（Ｘ）の化合物である：

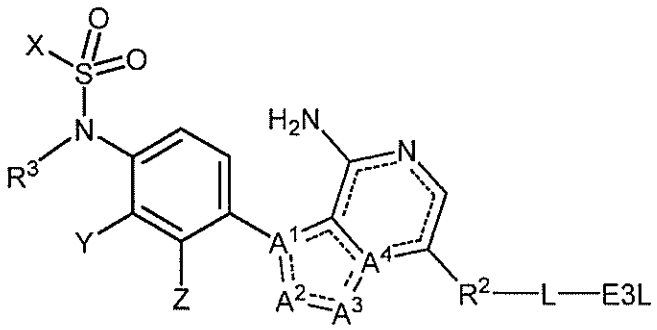
ｉ）R^2及びＬが共有結合されるように、ＪがＪ１である場合、R^2、又は

ｉｉ）R^5及びＬが共有結合されるように、ＪがＪ２である場合、R^5。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸ）の化合物として提供され得、

【化３９】



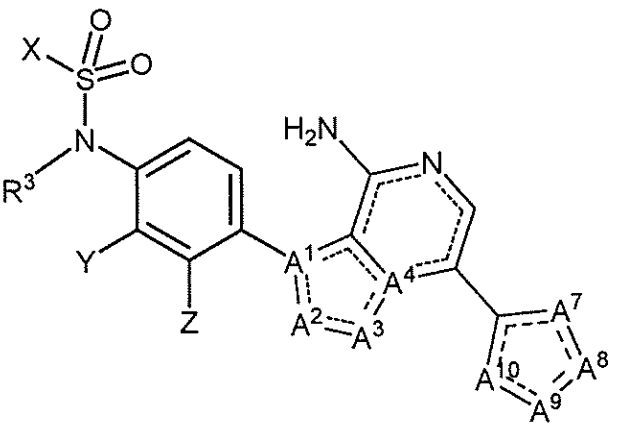
(XX)

式中、A^1、A^2、A^3、A^4、ｎ、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｌ、及びＥ３Ｌは、本明細書で定義される通りである。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸＩ）の化合物として提供され得、

【化４０】



(XXI)

式中、A^1、A^2、A^3、A^4、ｎ、R^1、R^3、R^4、$R^{4'}$、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｌ、及びＥ

３Ｌは、本明細書で定義される通りであり、
A^7、A^8、A^9、及びA^{10}は、独立して、Ｃ（R^{12}）$_q$、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR^{13}、Ｃ（R^{12}）－Ｌ－Ｅ３Ｌ、Ｃ－Ｌ－Ｅ３Ｌ、及びＮ－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、
A^7、A^8、A^9、及びA^{10}のうちの１つは、Ｃ（R^{12}）－Ｌ－Ｅ３Ｌ、Ｃ－Ｌ－Ｅ３Ｌ、及びＮ－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、
A^7、A^8、A^9、及びA^{10}のうちの１つは、Ｃ（R^{12}）$_2$、Ｏ、Ｓ、NR^{13}、Ｃ（R^{12}）－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、
各R^{12}は、独立して、Ｈ及びR^{14}から選択され、
各R^{14}は、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－ＯＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、ハロＣ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、ニトリル、アミド、Ｃ$_{1～6}$アルキルアミド、（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$アミド、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアミド、（ハロＣ$_{1～6}$アルキル）$_2$アミド、アシル、Ｃ$_{1～6}$アルキルアシル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアシル、アリールアシル、ヘテロシクリルアシル、シクロアルキルアシル、ヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、及び－ＣＯＯＨから選択され、
各R^{13}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルアシル、及びハロＣ$_{1～6}$アルキルアシルから選択されるか、
又はA^7、A^8、A^9、及びA^{10}から選択される２個の隣接基が、ＣＲ^{12}、Ｃ（R^{12}）－Ｌ－Ｅ３Ｌ、及びＮR^{13}から選択されるとき、２個のR^{12}、２個のR^{13}、若しくは１個のR^{12}及び１個のR^{13}はともに、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された５～１０員環を形成し得、
ｑは、１又は２である。

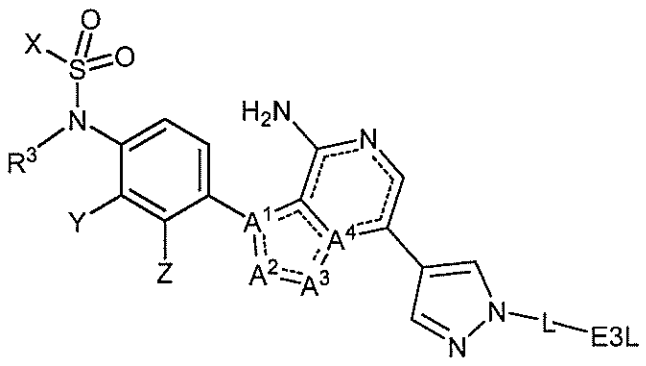
【０２６３】

いくつかの実施形態では、A^9は、Ｎであり、A^8は、Ｎ－Ｌ－Ｅ３Ｌであり、A^7は、ＣR^{12}であり、A^{10}は、ＣR^{12}である。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸＩＩ）の化合物として提供され得、

【化４１】



(XXII)

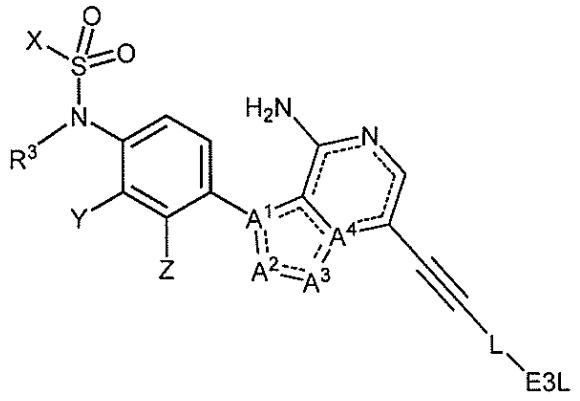
式中、A^1、A^2、A^3、A^4、ｎ、R^1、R^3、R^4、$R^{4'}$、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｌ、及びＥ３Ｌは、本明細書で定義される通りである。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸＩＩＩ）の化合物として提供

され得、

【化４２】



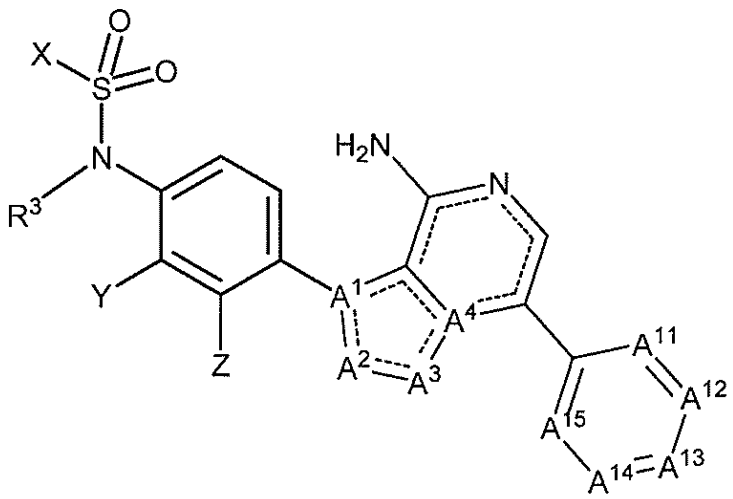
(XXIII)

式中、A^1、A^2、A^3、A^4、n、R^1、R^3、R^4、$R^{4'}$、X、Y、Z、L、及びE３Lは、本明細書で定義される通りである。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸＩＶ）の化合物として提供され得、

【化４３】



(XXIV)

式中、A^1、A^2、A^3、A^4、n、R^1、R^3、R^4、$R^{4'}$、X、Y、Z、L、及びE３Lは、本明細書で定義される通りであり、

A^{11}～A^{15}は、独立して、N、CR^{12}、及びC－L－E３Lから選択され、

A^{11}～A^{15}のうちの１つは、C－L－E３Lであり、

A^{11}、A^{12}、A^{13}、A^{14}、及びA^{15}のうちの２つ以下は、Nであり、

各R^{12}は、独立して、H及びR^{14}から選択され、

各R^{14}は、独立して、ハロ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{3～6}$シクロアルキル、－O$C_{1～6}$アルキル$C_{1～6}$アルコキシ、ハロ$C_{1～6}$アルキル、ハロ$C_{1～6}$アルコキシ、ニトリル、アミド、$C_{1～6}$アルキルアミド、（$C_{1～6}$アルキル）$_2$アミド、ハロ$C_{1～6}$アルキルアミド、（ハロ$C_{1～6}$アルキル）$_2$アミド、アシル、$C_{1～6}$アルキルアシル、ハロ$C_{1～6}$アルキルアシル、アリールアシル、ヘテロシクリルアシル

、シクロアルキルアシル、ヘテロシクリル、ハロＣ１～６アルコキシ、Ｃ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルキルＣ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルコキシＣ３～１０シクロアルキル、ハロＣ１～６アルキルＣ３～１０シクロアルキル、ハロＣ１～６アルコキシＣ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルキルヘテロシクリル、Ｃ１～６アルコキシヘテロシクリル、ハロＣ１～６アルキルヘテロシクリル、ハロＣ１～６アルコキシヘテロシクリル、Ｃ１～６アルキルＣ１～６アルコキシ、及び－ＣＯＯＨから選択されるか、
又はＡ１１、Ａ１２、Ａ１３、Ａ１４、Ａ１５から選択される２個の隣接基がＣＲ１２であるとき、２個のＲ１２はともに、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された５～１０員環を形成し得る。

【０２６７】

Ａ１１～Ａ１５は、実施形態１～４のうちのいずれか１つとして定義され得る。

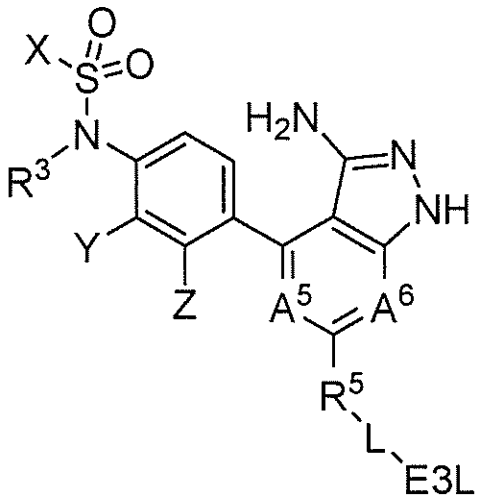
【表２】

実施形態番号	A^{11}	A^{12}	A^{13}	A^{14}	A^{15}
1	CR^{12}	C-L-E3L	N	CR^{12}	CR^{12}
2	N	CR^{12}	C-L-E3L	CR^{12}	CR^{12}
3	N	CR^{12}	C-L-E3L	N	CR^{12}
4	N	C-L-E3L	N	CR^{12}	CR^{12}

【０２６８】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸａ）の化合物として提供され得、

【化４４】



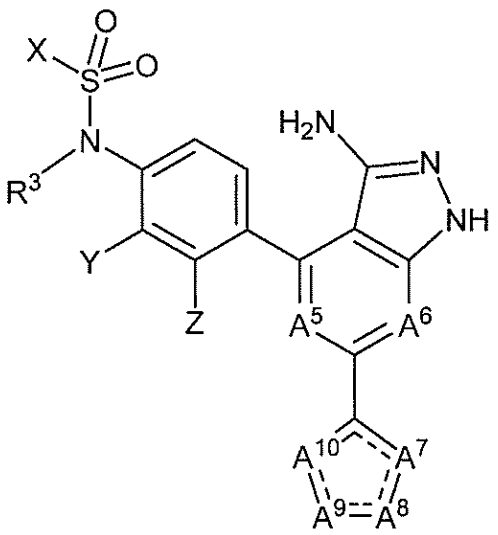
(XXa)

式中、Ａ５、Ａ６、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ４’、Ｒ５、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｌ、及びＥ３Ｌは、本明細書で定義される通りである。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸＩａ）の化合物として提供され得、

【化４５】



(XXIa)

式中、A^5、A^6、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、X、Y、Z、L、及びE３Lは、本明細書で定義される通りであり、
A^7、A^8、A^9、及びA^{10}は、独立して、C（R^{12}）$_q$、O、S、N、NR^{13}、C（R^{12}）－L－E３L、C－L－E３L、及びN－L－E３Lから選択され、
A^7、A^8、A^9、及びA^{10}のうちの１つは、C（R^{12}）－L－E３L、C－L－E３L、及びN－L－E３Lから選択され、
A^7、A^8、A^9、及びA^{10}のうちの１つは、C（R^{12}）$_2$、O、S、NR^{13}、C（R^{12}）－L－E３Lから選択され、
各R^{12}は、独立して、H及びR^{14}から選択され、
各R^{14}は、独立して、ハロ、C$_{1～6}$アルキル、C$_{1～6}$アルコキシ、C$_{3～6}$シクロアルキル、－OC$_{1～6}$アルキルC$_{1～6}$アルコキシ、ハロC$_{1～6}$アルキル、ハロC$_{1～6}$アルコキシ、ニトリル、アミド、C$_{1～6}$アルキルアミド、（C$_{1～6}$アルキル）$_2$アミド、ハロC$_{1～6}$アルキルアミド、（ハロC$_{1～6}$アルキル）$_2$アミド、アシル、C$_{1～6}$アルキルアシル、ハロC$_{1～6}$アルキルアシル、アリールアシル、ヘテロシクリルアシル、シクロアルキルアシル、ヘテロシクリル、ハロC$_{1～6}$アルコキシ、C$_{3～10}$シクロアルキル、C$_{1～6}$アルキルC$_{3～10}$シクロアルキル、C$_{1～6}$アルコキシC$_{3～10}$シクロアルキル、ハロC$_{1～6}$アルキルC$_{3～10}$シクロアルキル、ハロC$_{1～6}$アルコキシC$_{3～10}$シクロアルキル、C$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、C$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、ハロC$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、ハロC$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、C$_{1～6}$アルキルC$_{1～6}$アルコキシ、及び－COOHから選択され、
各R^{13}は、独立して、H、C$_{1～6}$アルキル、ハロC$_{1～4}$アルキル、C$_{1～6}$アルキルアシル、及びハロC$_{1～6}$アルキルアシルから選択されるか、
又はA^7、A^8、A^9、及びA^{10}から選択される２個の隣接基が、CR^{12}、C（R^{12}）－L－E３L、及びNR^{13}から選択されるとき、２個のR^{12}、２個のR^{13}、若しくは１個のR^{12}及び１個のR^{13}はともに、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された５～１０員環を形成し得、
qは、１又は２である。

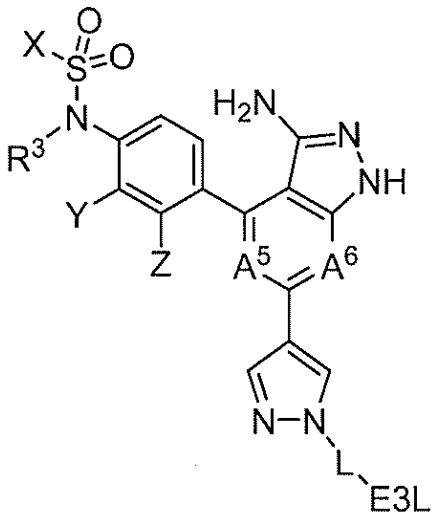
【０２７０】

いくつかの実施形態では、A^9は、Nであり、A^8は、N－L－E３Lであり、A^7は、CR^{12}であり、A^{10}は、CR^{12}である。

いくつかの実施形態では、式（X）の化合物は、式（ＸＸＩＩａ）の化合物として提供

され得、

【化４６】



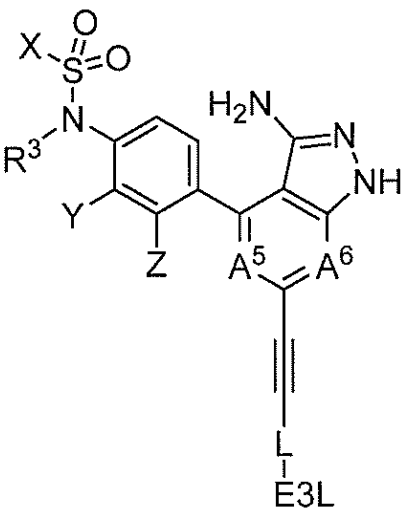
(XXIIa)

式中、A^5、A^6、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｌ、及びＥ３Ｌは、本明細書で定義される通りである。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸＩＩＩａ）の化合物として提供され得、

【化４７】



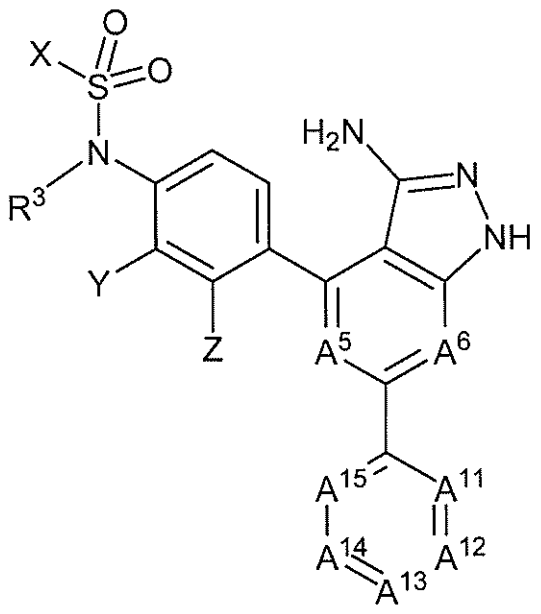
(XXIIIa)

式中、A^5、A^6、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｌ、及びＥ３Ｌは、本明細書で定義される通りである。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＸＩＶａ）の化合物として提供され得、

【化４８】



(XXIVa)

式中、A^5、A^6、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｌ、及びＥ３Ｌは、本明細書で定義される通りであり、
A^{11}～A^{15}は、独立して、Ｎ、ＣＲ^{12}、及びＣ－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、
A^{11}～A^{15}のうちの１つは、Ｃ－Ｌ－Ｅ３Ｌあり、
A^{11}、A^{12}、A^{13}、A^{14}、及びA^{15}のうちの２つ以下は、Ｎであり、
各Ｒ^{12}は、独立して、Ｈ及びＲ^{14}から選択され、
各Ｒ^{14}は、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－ＯＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、ハロＣ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、ニトリル、アミド、Ｃ$_{1～6}$アルキルアミド、（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$アミド、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアミド、（ハロＣ$_{1～6}$アルキル）$_2$アミド、アシル、Ｃ$_{1～6}$アルキルアシル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアシル、アリールアシル、ヘテロシクリルアシル、シクロアルキルアシル、ヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、及び－ＣＯＯＨから選択されるか、
又はA^{11}、A^{12}、A^{13}、A^{14}、A^{15}から選択される２個の隣接基がＣＲ^{12}であるとき、２個のＲ^{12}はともに、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された５～１０員環を形成し得る。

【０２７３】

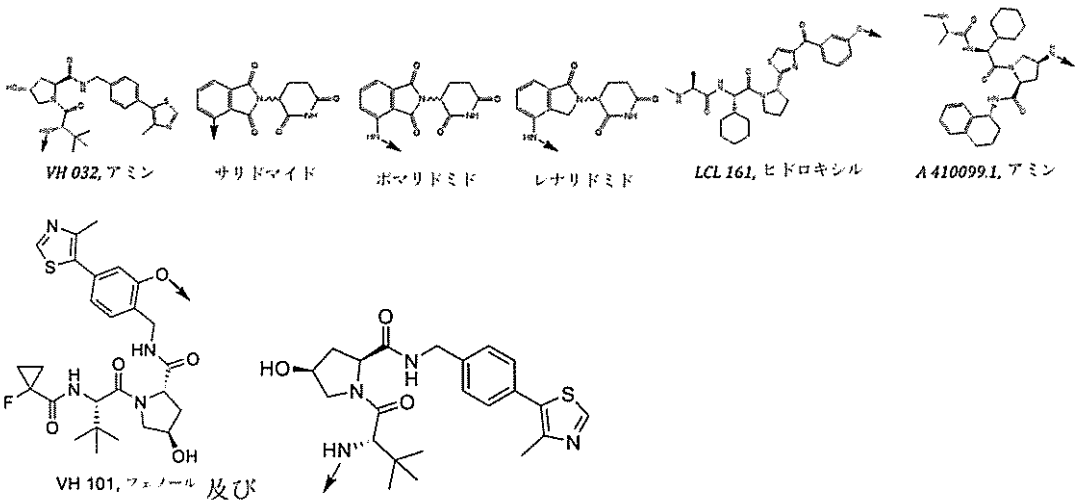
A^{11}～A^{15}は、実施形態１～４のうちのいずれか１つとして定義され得る。

【表３】

実施形態番号	A^{11}	A^{12}	A^{13}	A^{14}	A^{15}
1	CR^{12}	C-L-E3L	N	CR^{12}	CR^{12}
2	N	CR^{12}	C-L-E3L	CR^{12}	CR^{12}
3	N	CR^{12}	C-L-E3L	N	CR^{12}
4	N	C-L-E3L	N	CR^{12}	CR^{12}

【０２７４】
Ｅ３Ｌ
式（Ｘ）の化合物では、Ｅ３Ｌは、Ｅ３リガーゼ結合部分を表す。任意の好適なＥ３リガーゼ結合部分が、本発明の化合物に含まれ得る。好適なＥ３リガーゼ結合部分は、異なる好適なリンカー結合点及び／又はＥ３リガーゼ結合部分の異なる好適な立体化学を含む。Ｅ３リガーゼ結合部分は、各々の内容全体が参照により組み込まれる、Ｂｒｉｃｅｌｊｅｔ ａｌ，Ｆｒｏｎｔ．Ｃｈｅｍ．，２０２１，９，７０７３１７、Ｓｃｈａｐｉｒａ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０１９，１８，９４９、Ｂｒｉｃｅｌｊ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ．Ｃｈｅｍ．２０２１，９，７０７３１７、Ｍａｐｌｅ，Ｈ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２０１９，１０，１７５５、及びＩｓｈｉｄａ，Ｔ．ａｎｄ Ｃｉｕｌｌｉ，Ａ．ＳＬＡＳ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０２１，２６（４），４８４で概説されている。当業者は、好適なＥ３リガーゼ結合部分が、Ｂｒｉｃｅｌｊ ｅｔ ａｌ，Ｆｒｏｎｔ．Ｃｈｅｍ．，２０２１，９，７０７３１７、Ｓｃｈａｐｉｒａ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０１９，１８，９４９、Ｂｒｉｃｅｌｊ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ．Ｃｈｅｍ．２０２１，９，７０７３１７、Ｍａｐｌｅ，Ｈ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２０１９，１０，１７５５、及びＩｓｈｉｄａ，Ｔ．ａｎｄ Ｃｉｕｌｌｉ，Ａ．ＳＬＡＳ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０２１，２６（４），４８４で描写されているＥ３リガーゼ結合構造、並びに異なる好適なリンカー結合点及び／又は異なる好適な立体化学を特徴とするＥ３リガーゼ結合構造を含むことを理解するであろう。
【０２７５】
ヒトゲノムは、６００個を超えるＥ３リガーゼ（又はＥ３ユビキチンリガーゼ）を含む。Ｅ３リガーゼは、タンパク質ユビキチン化カスケードに関与し、それにより、ユビキチンの１つ以上の分子が、基質タンパク質に連結され、ユビキチン－プロテアソーム経路を介した分解のためにそれらのタンパク質をマークする。Ｅ３リガーゼは、３つの広範なクラスに分類される：本当に興味深い新しい遺伝子（Ｒｅａｌｌｙ Ｉｎｔｅｒｅｓｔｉｎｇ Ｎｅｗ Ｇｅｎｅ、ＲＩＮＧ）、Ｅ６ＡＰ Ｃ末端に相同（ＨＥＣＴ）、及びＲＩＮＧ間ＲＩＮＧ（ＲＢＲ）。これらのうち、ＲＩＮＧ Ｅ３リガーゼが最も一般的である。したがって、Ｅ３リガーゼ結合部分は、ＲＩＮＧ、ＨＥＣＴ、又はＲＢＲ Ｅ３リガーゼに結合し得、Ｅ３Ｌが、典型的には、ＲＩＮＧ Ｅ３リガーゼ結合部分を表す。例としては、限定されないが、ＭＤＭ２（マウス二重微小染色体２ホモログ）及び細胞ＩＡＰ（アポトーシス阻害剤）が挙げられる。
【０２７６】
Ｅ３Ｌはまた、これらのＥ３リガーゼのうちのいずれかに結合することが可能な部分であり得る。以下のＥ３リガーゼの結合剤が記載されている：ＲＩＮＧ型ジンクフィンガータンパク質１１４（ＲＮＦ１１４）、損傷特異的ＤＮＡ結合タンパク質１（ＤＤＢ１）－ＣＵＬ４関連因子１６（ＤＣＡＦ１６）、Ｋｅｌｃｈ様ＥＣＨ関連タンパク質１（ＫＥＡＰ１）、セレブロン（ＣＲＢＬ又はＣＲＢＮ）、及びフォンヒッペル・リンドウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質。好ましくは、Ｅ３Ｌが、これらのＥ３リガーゼのうちのいずれかに結合すること可能な部分である場合、それは、ＣＲＢＬ及び／又はＶＨＬに結合することが可能な部分である。
【０２７７】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化４９】

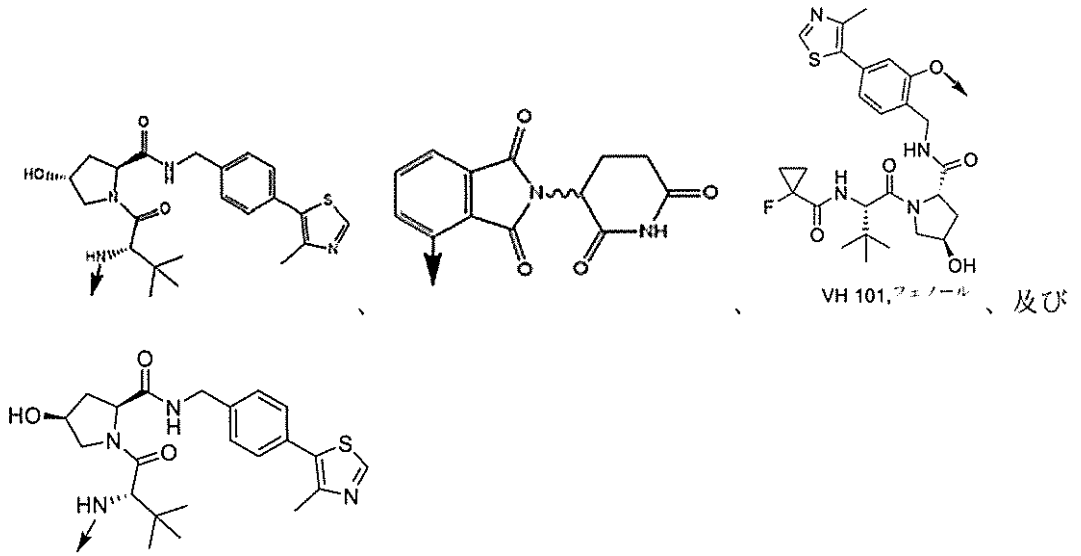


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化５０】

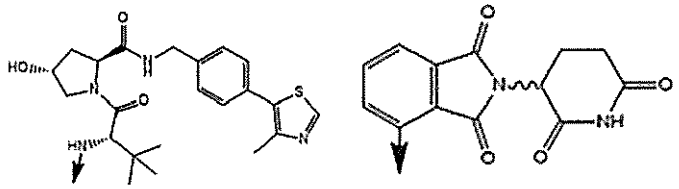
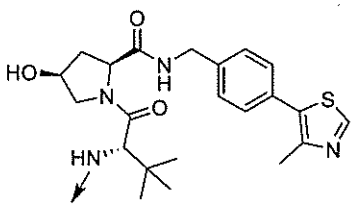


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

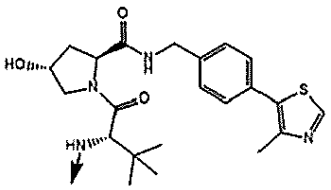
【０２７９】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

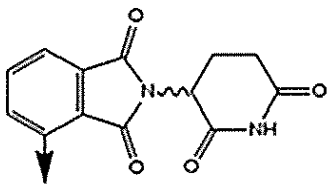
【化５１】


及び


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２８０】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、以下であり、
【化５２】

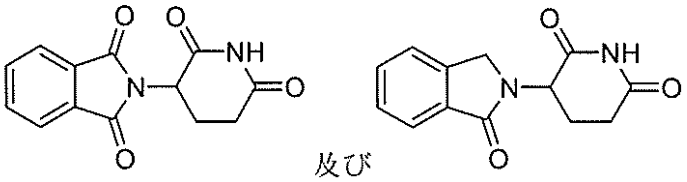


式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２８１】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、以下であり、
【化５３】



式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２８２】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化５４】

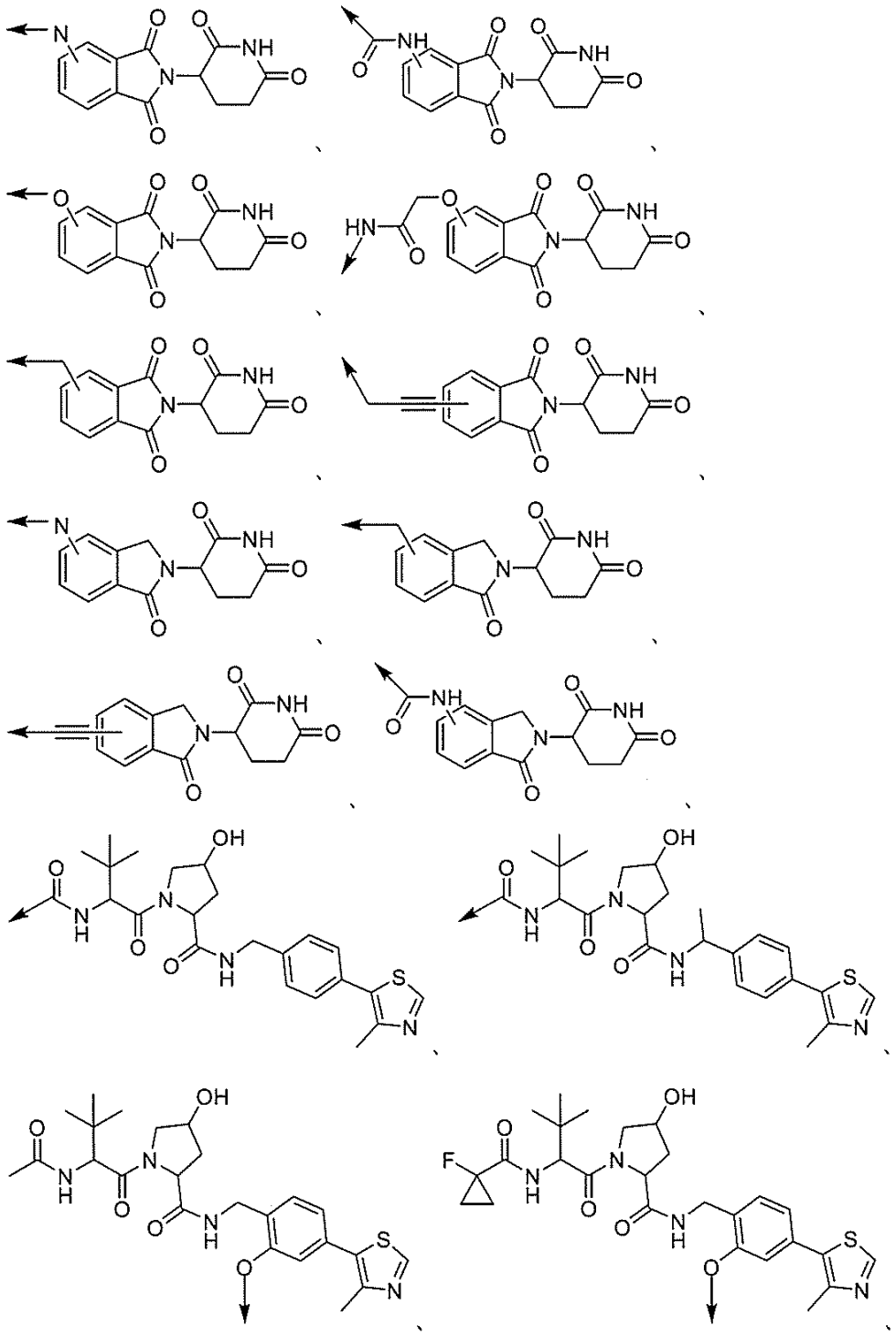


のラジカルから選択される。

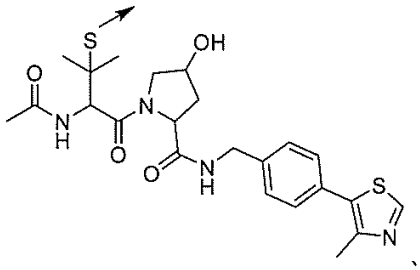
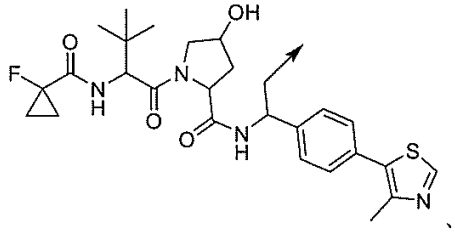
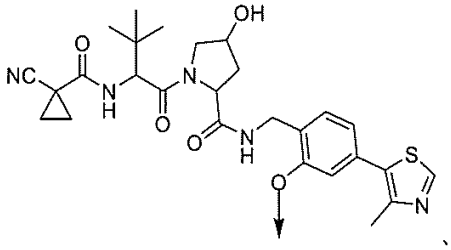
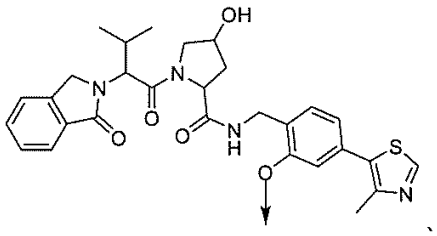
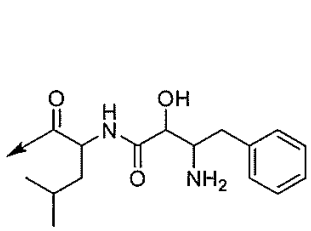
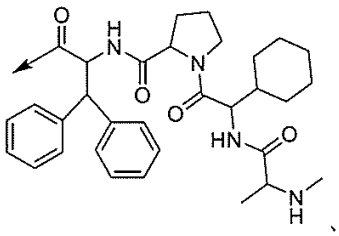
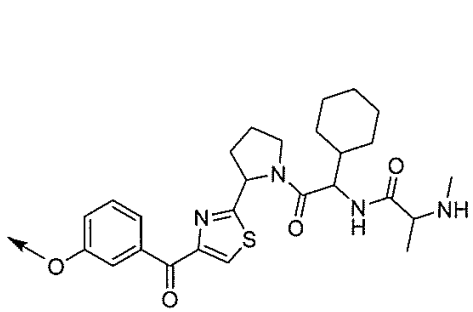
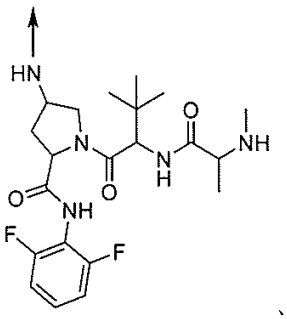
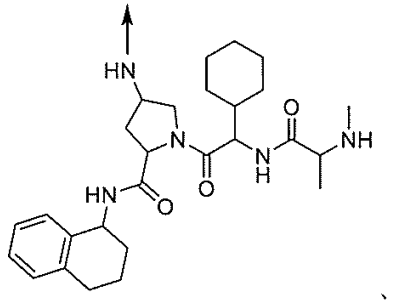
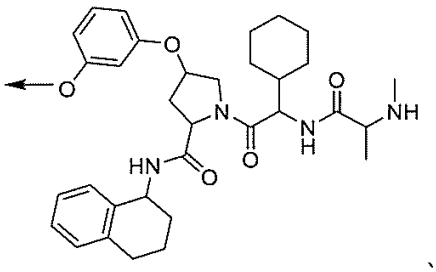
【０２８３】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

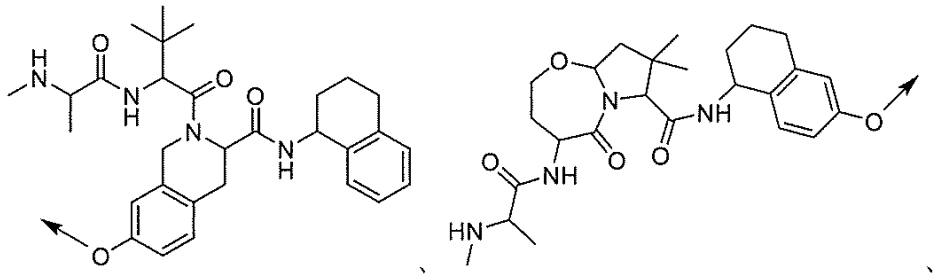
【化５５－１】

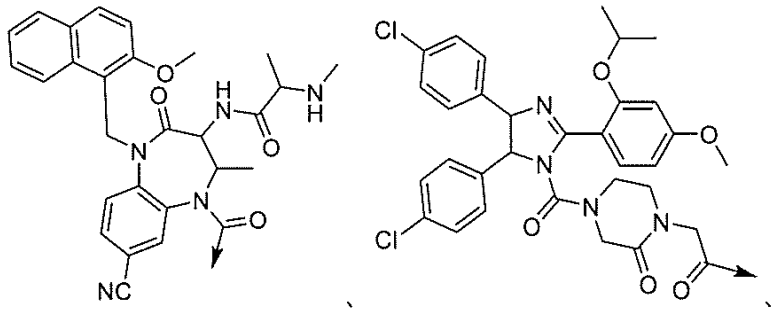


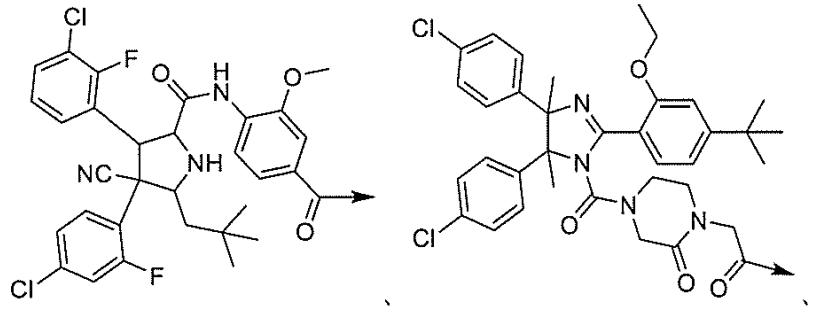
【化５５－２】

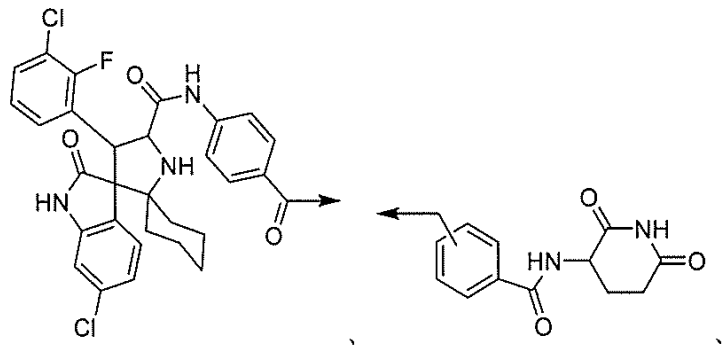











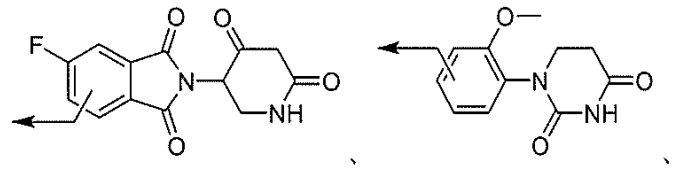
【化５５－３】



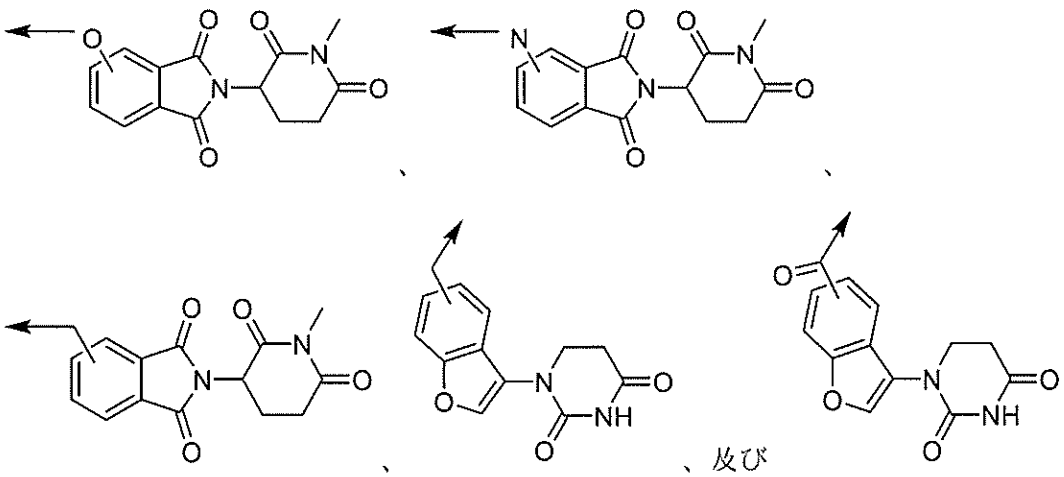








【化５５－４】

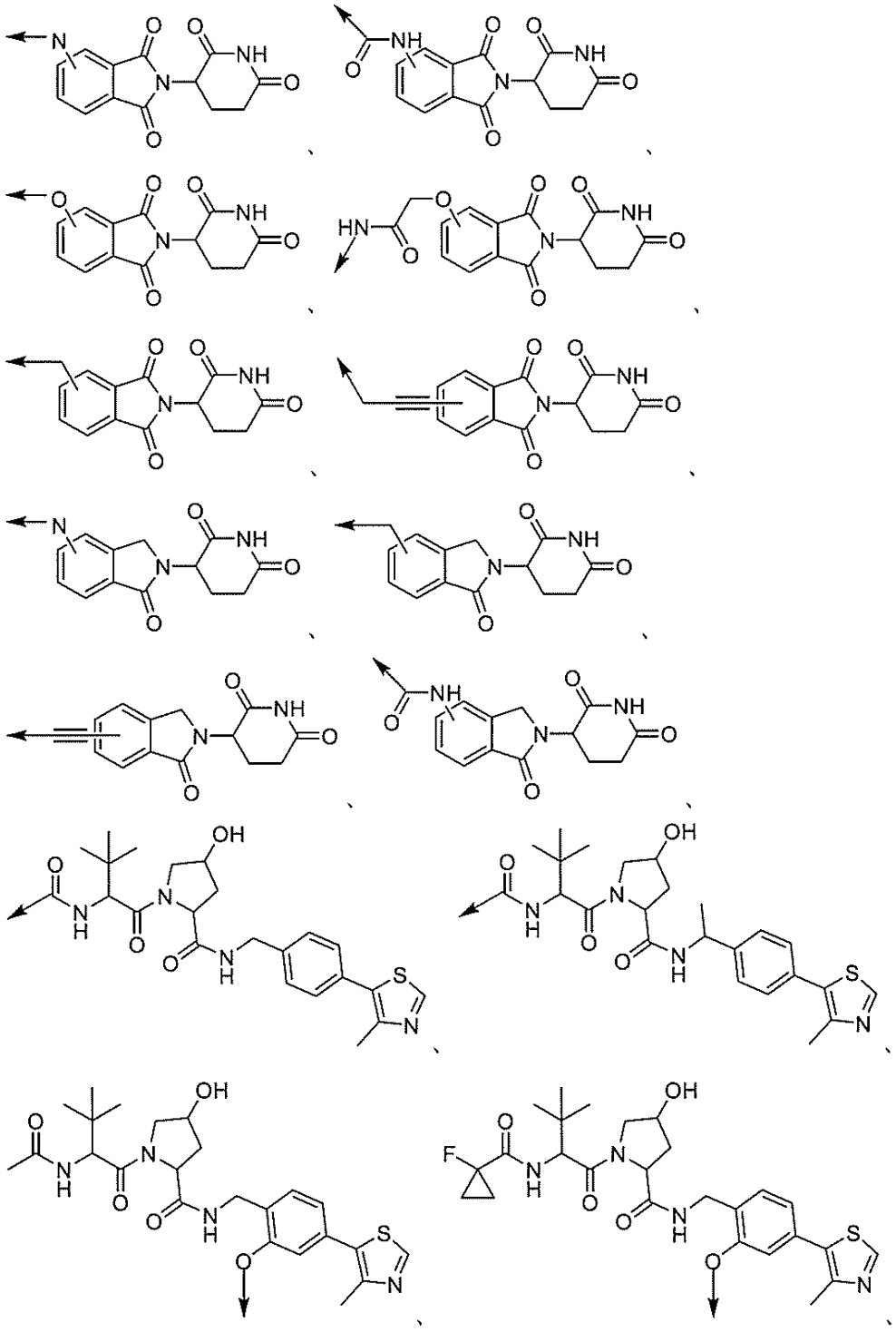


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

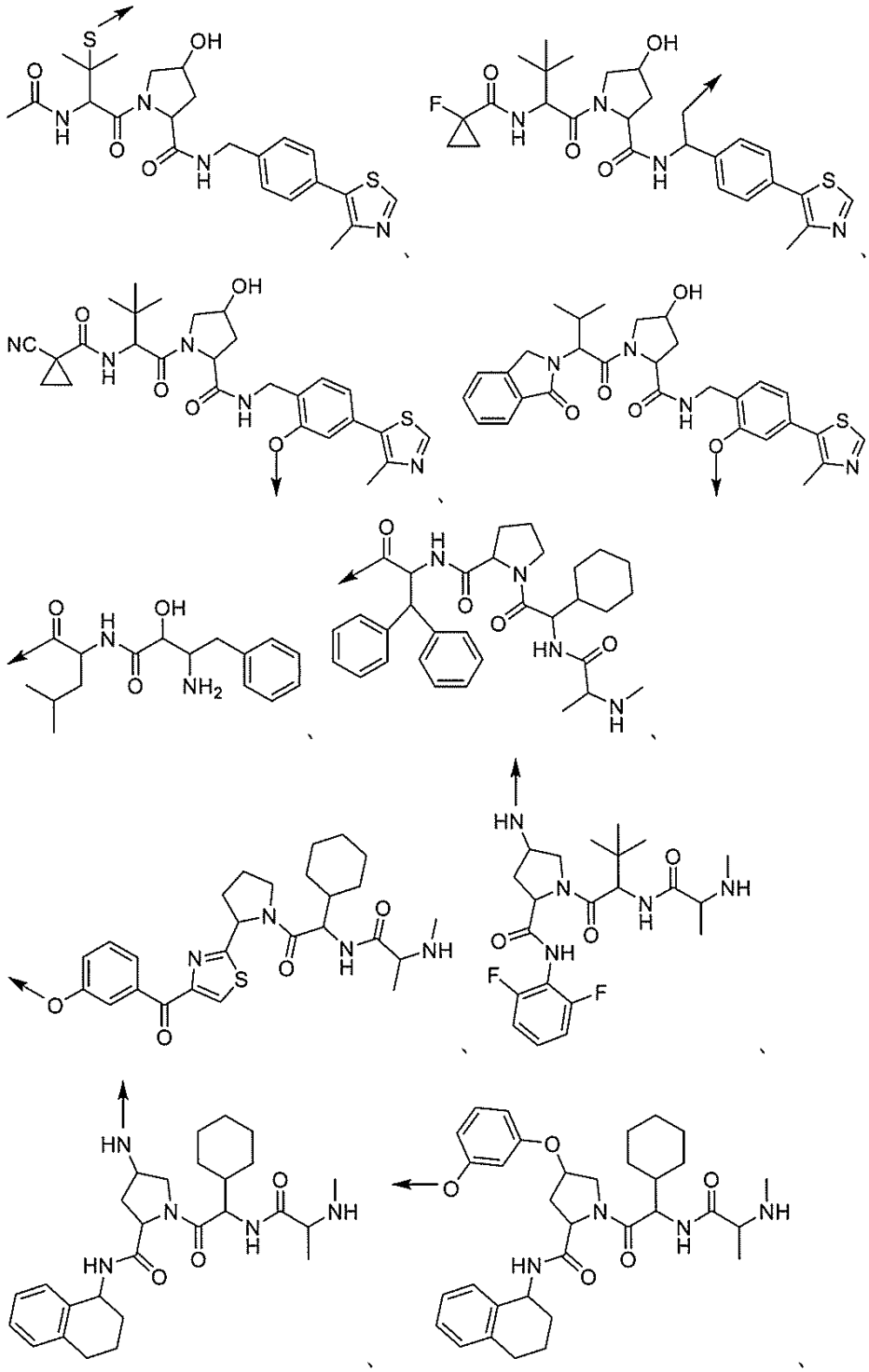
【０２８４】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

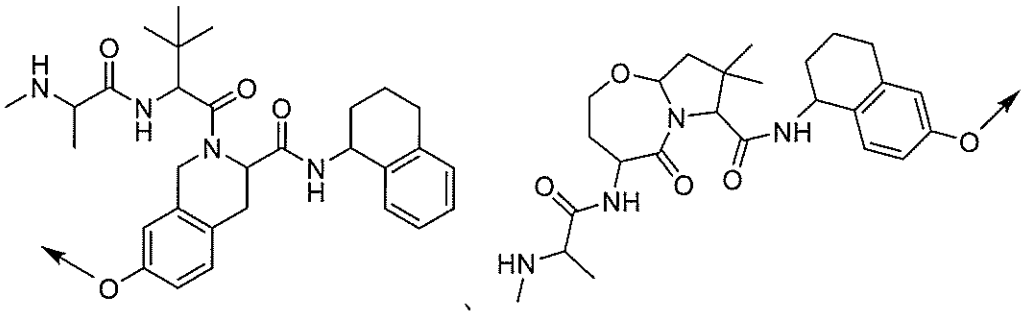
【化５６－１】

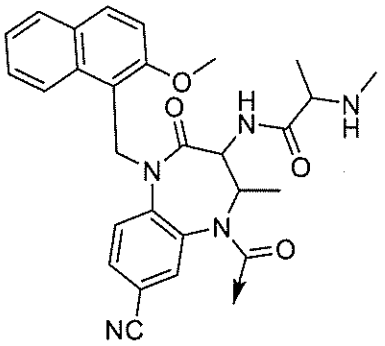
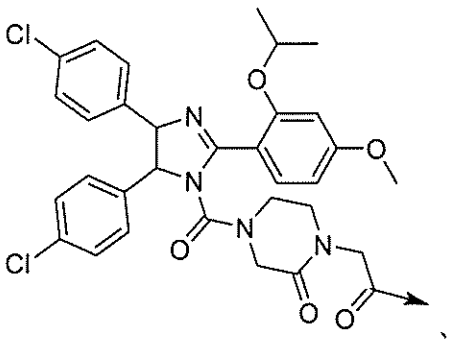
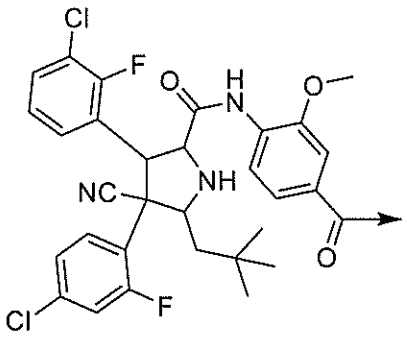
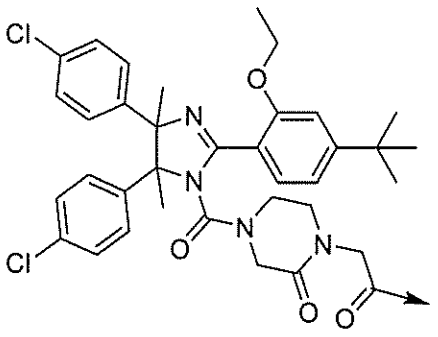
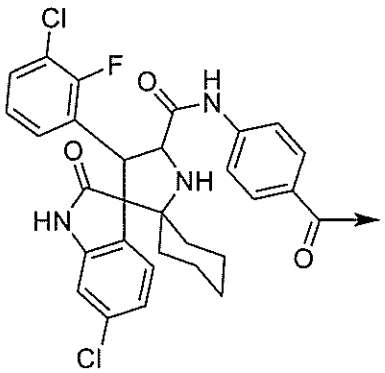


【化５６－２】



【化５６－３】


、

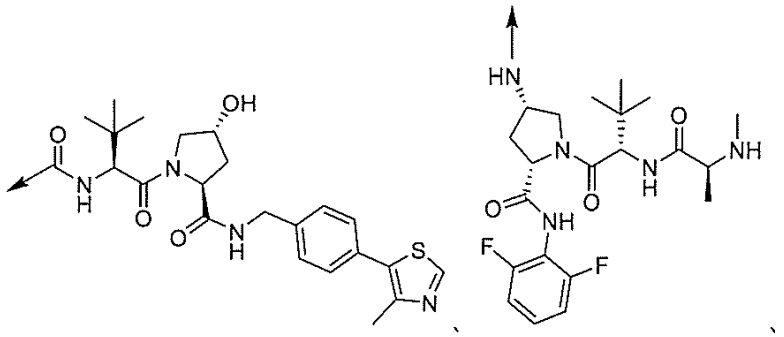
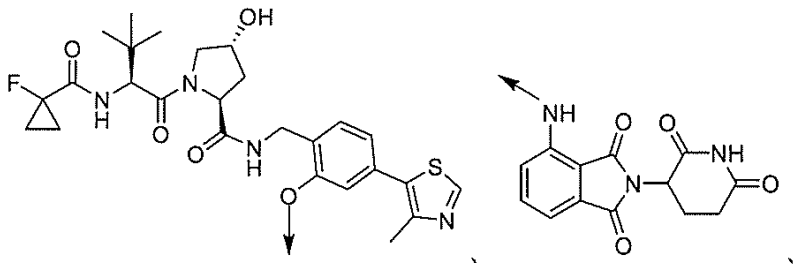
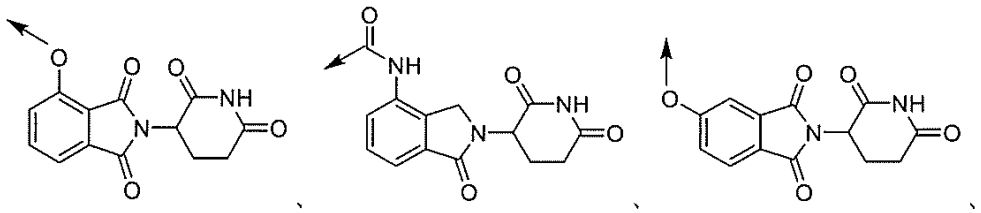
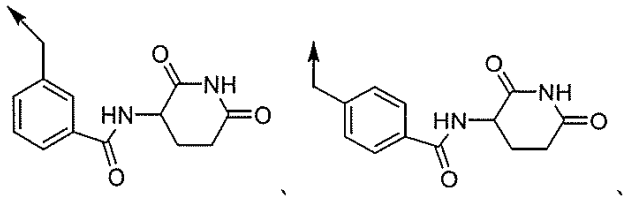
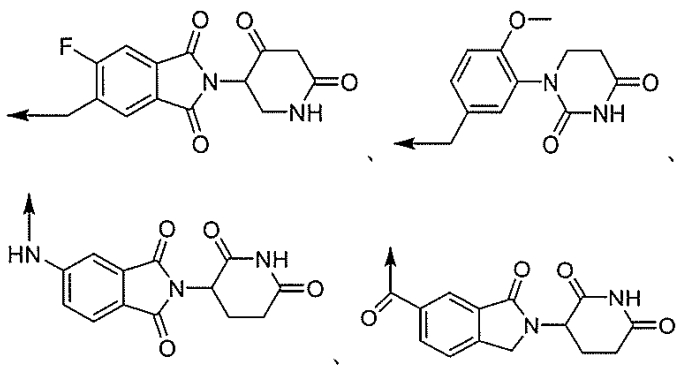
、

、

、

、

、及び


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

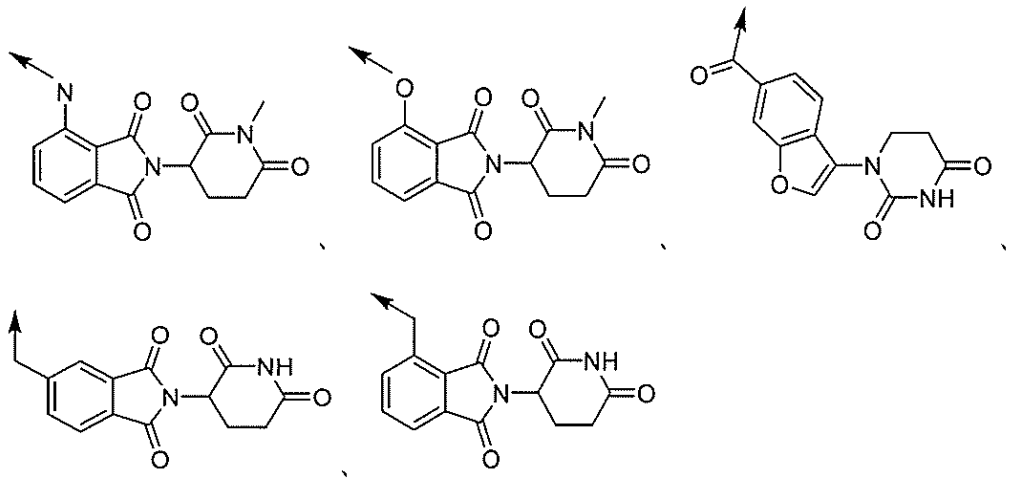
【０２８５】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化５７－１】

【化５７－２】

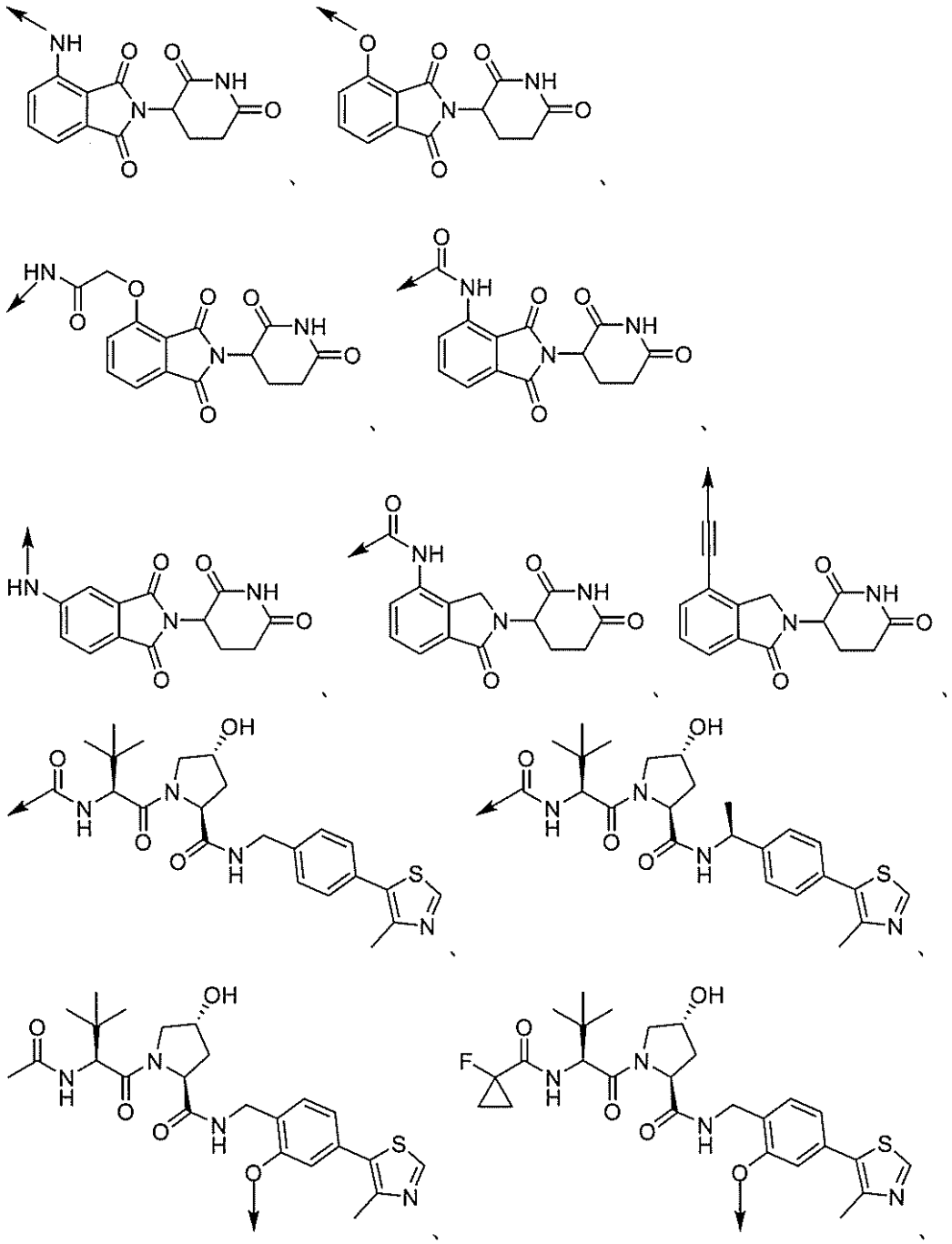


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

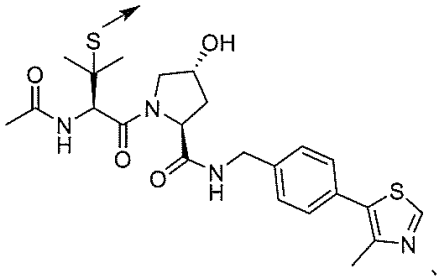
【０２８６】

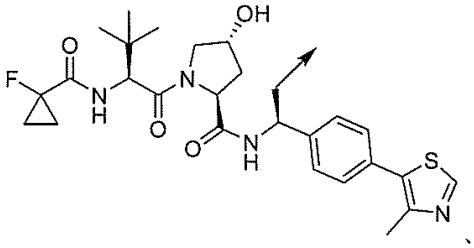
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

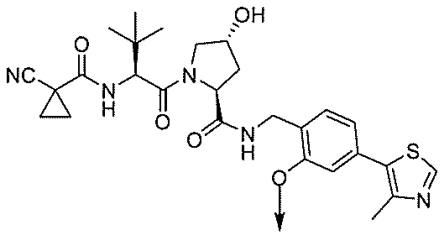
【化５８－１】

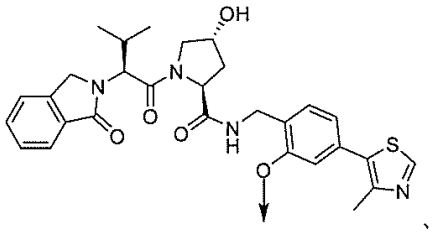


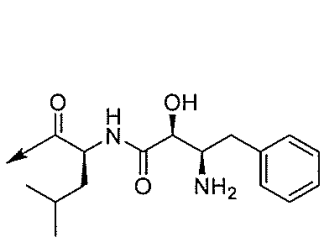
【化５８－２】

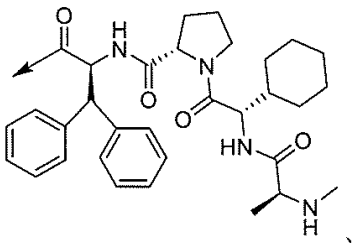


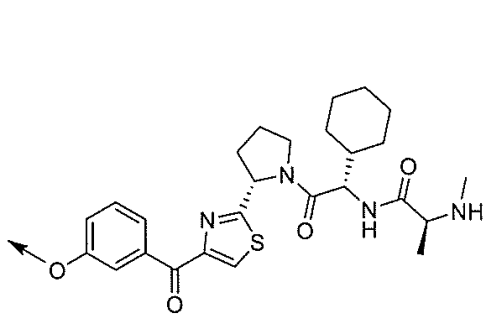


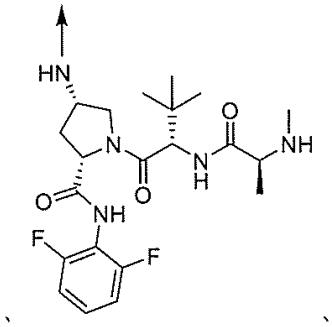


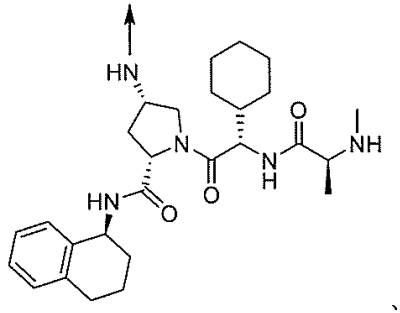


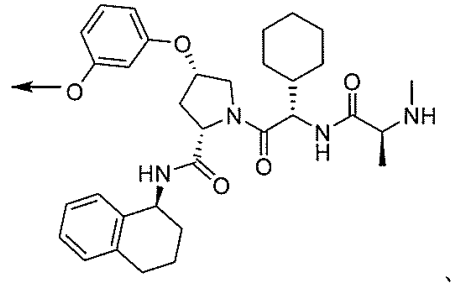




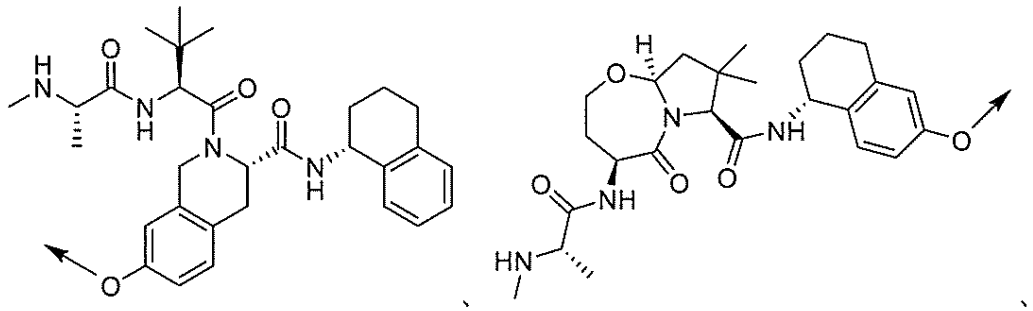


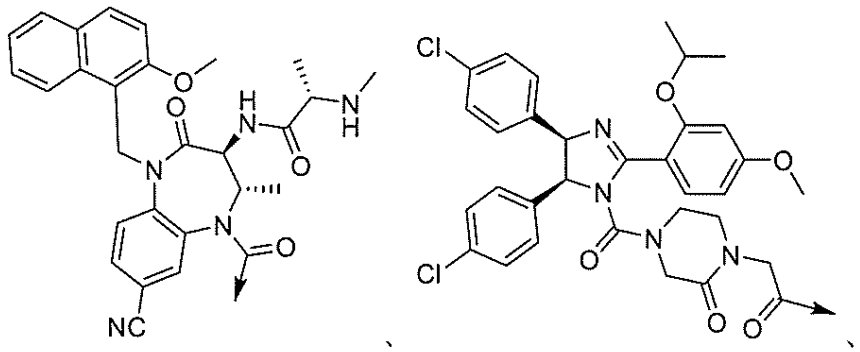


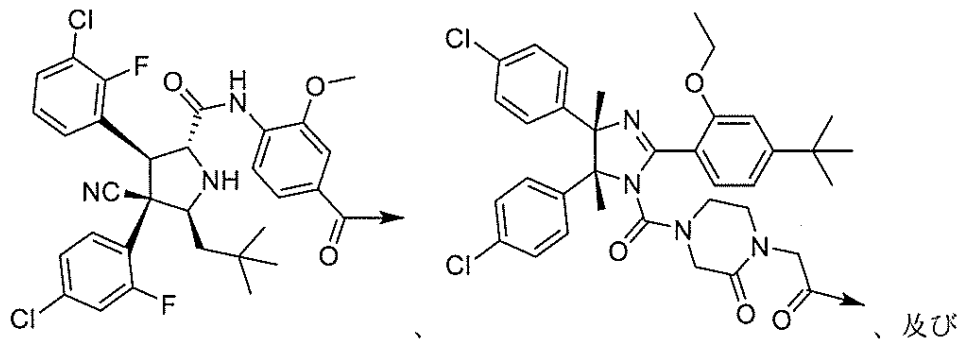


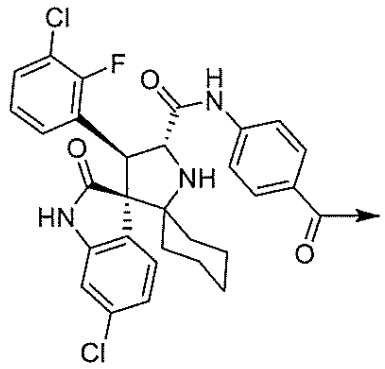


【化５８－３】


、

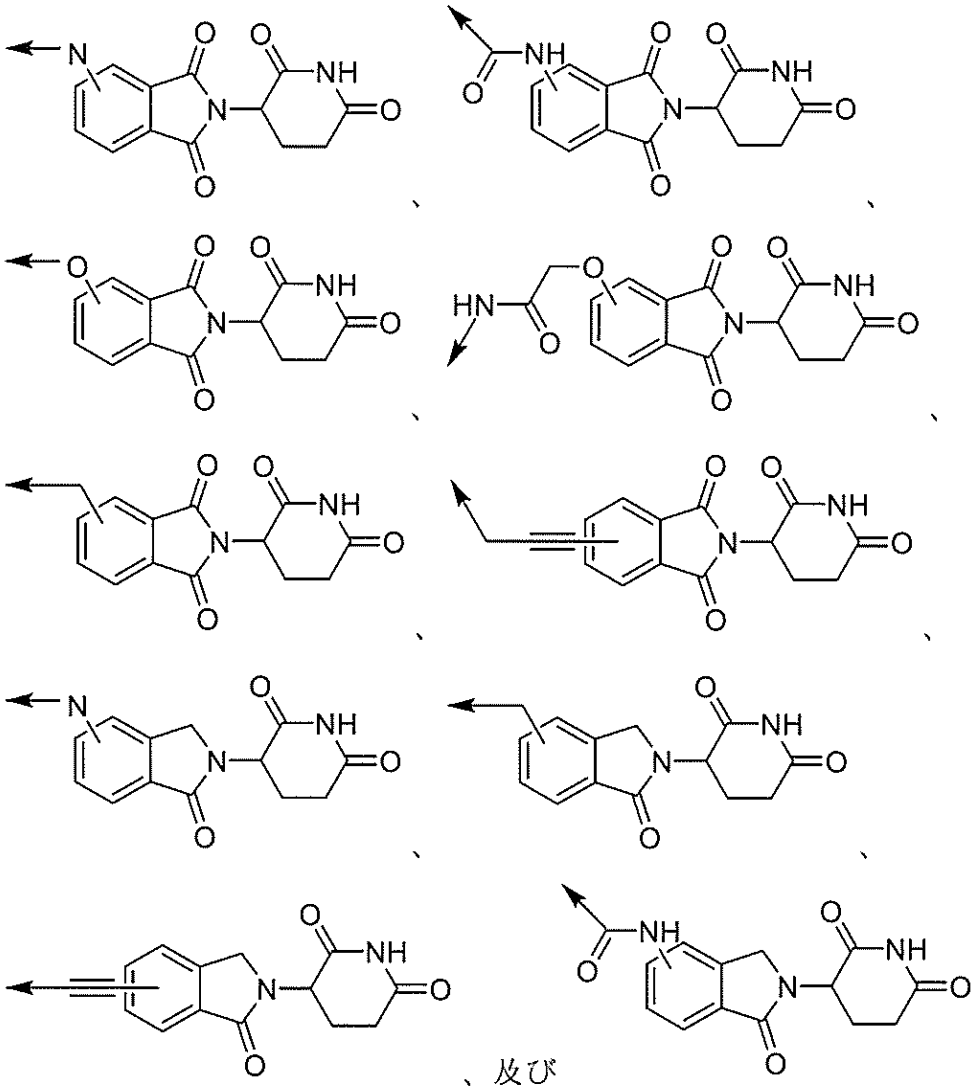

、


、及び



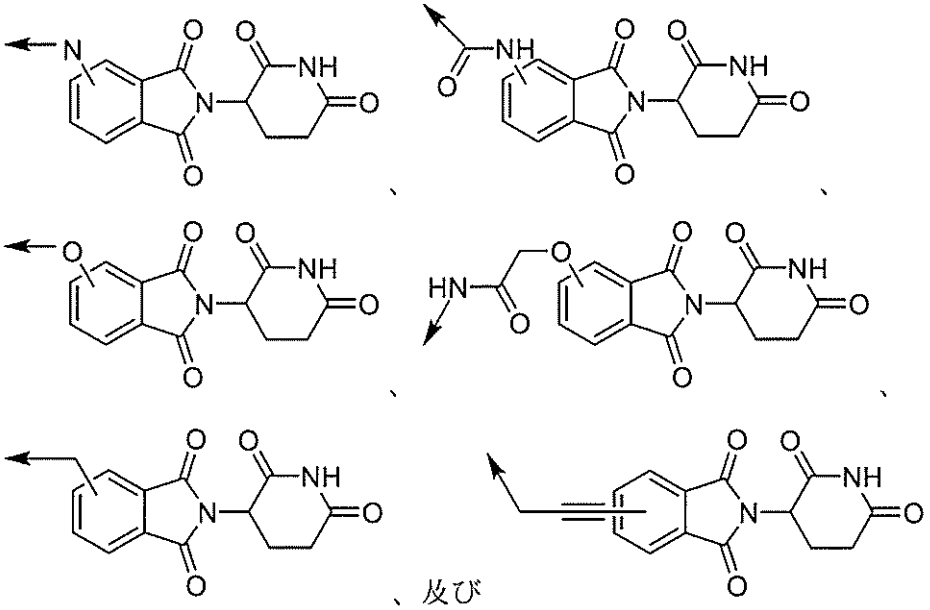
から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２８７】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化５９】

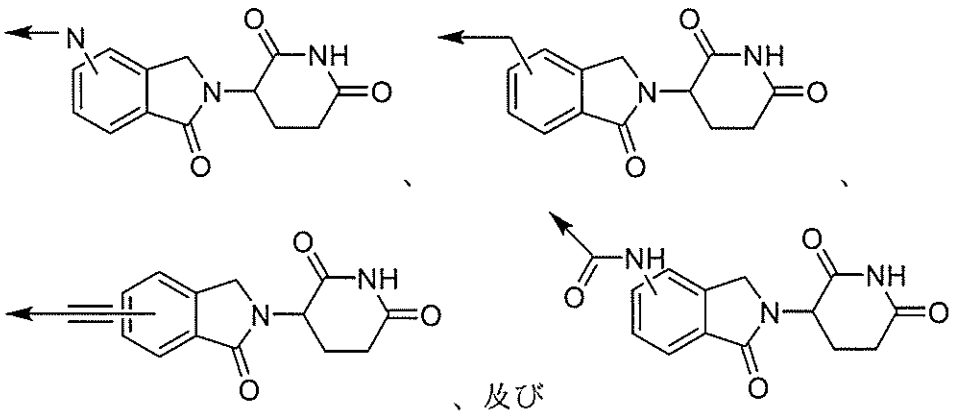


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２８８】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化６０】

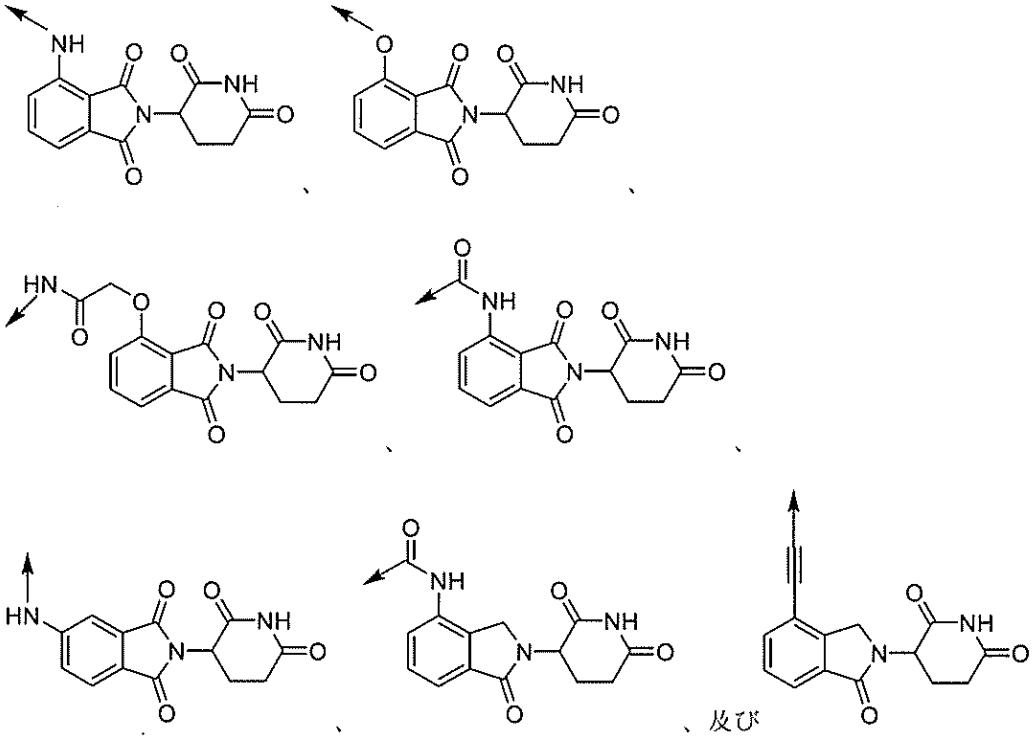


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２８９】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、
【化６１】



から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２９０】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化６２】

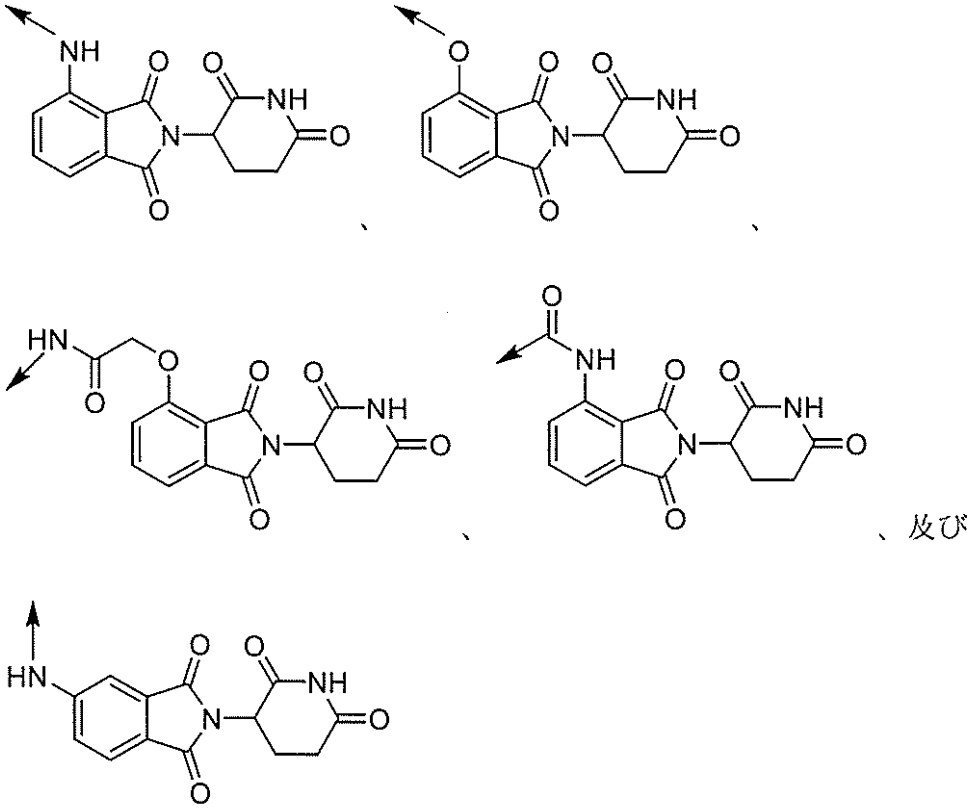


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化６３】

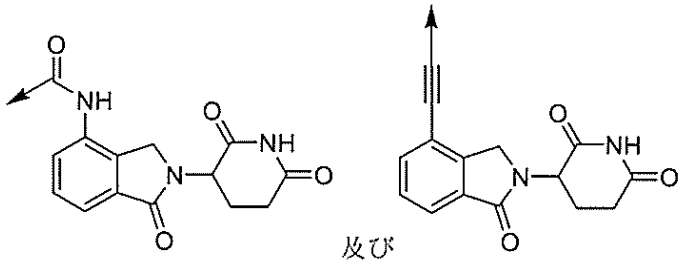


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化６４】

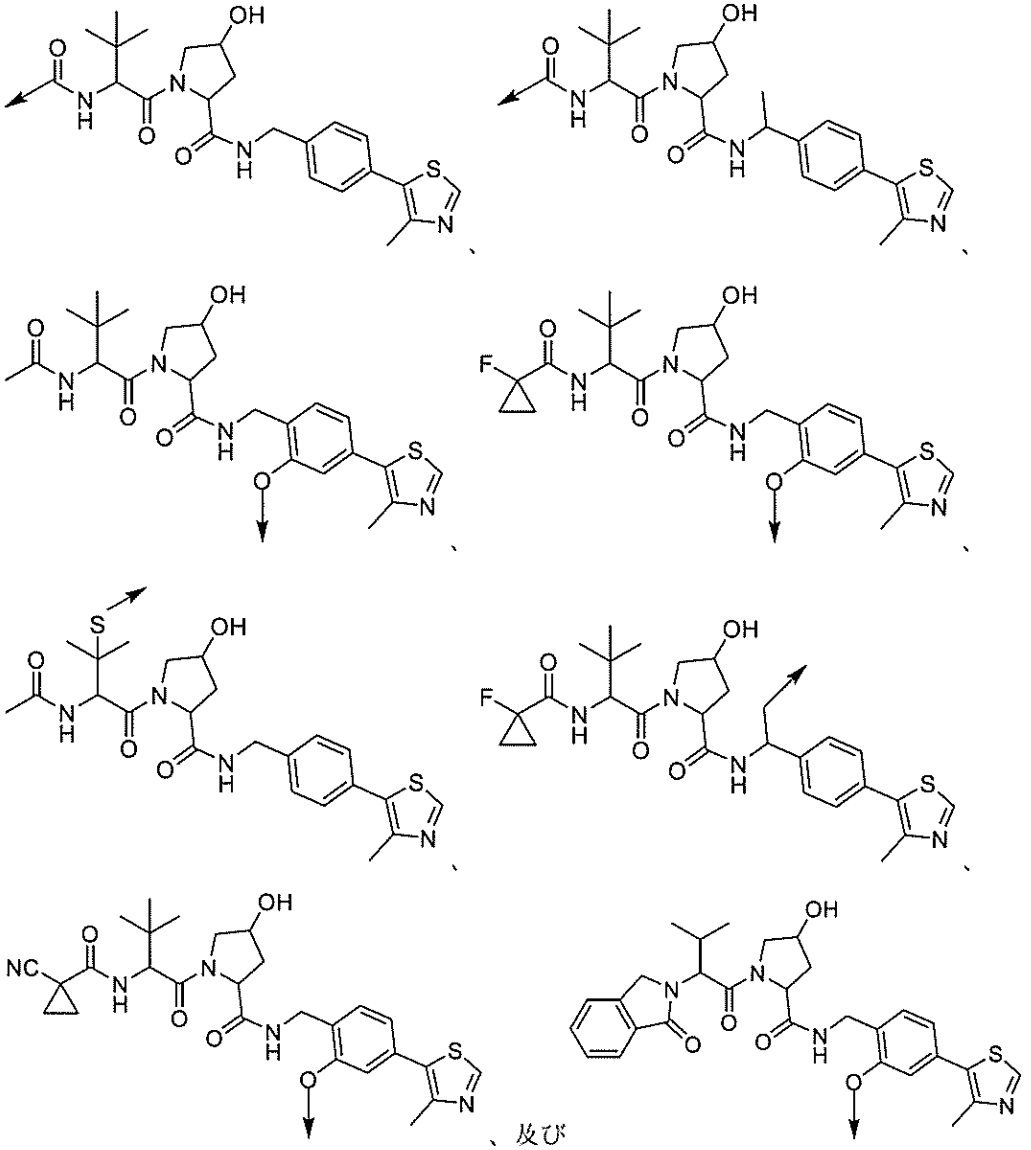


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２９３】

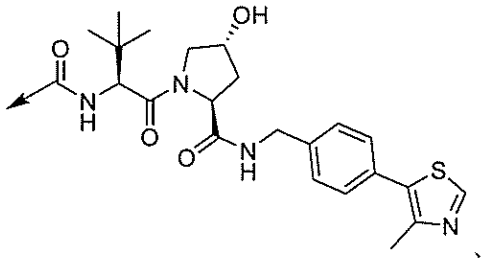
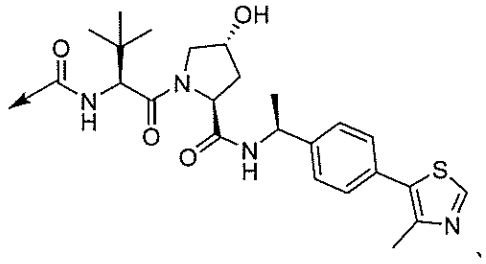
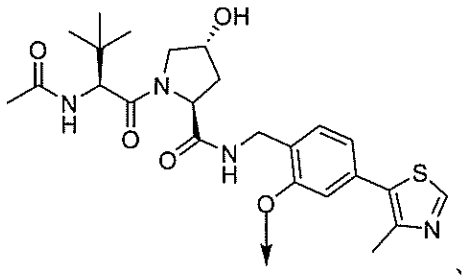
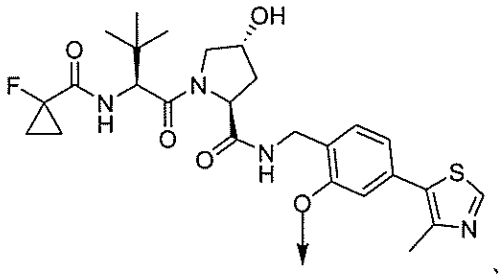
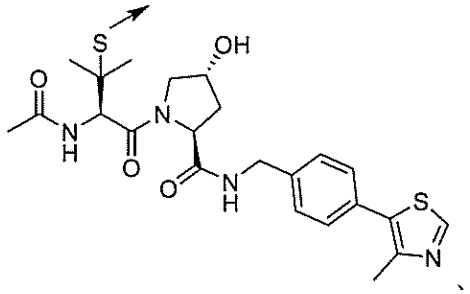
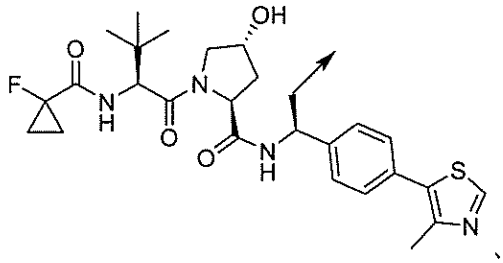
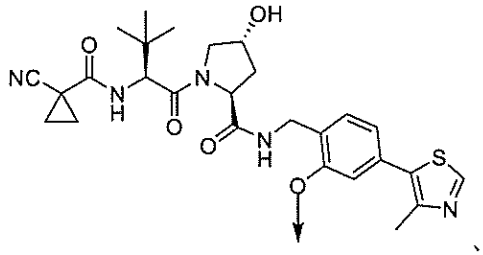
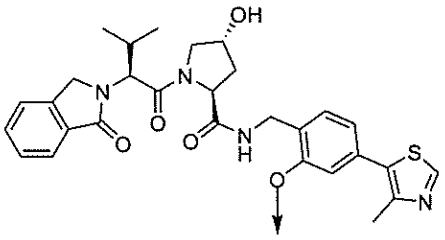
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化６５】



から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２９４】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化６６】

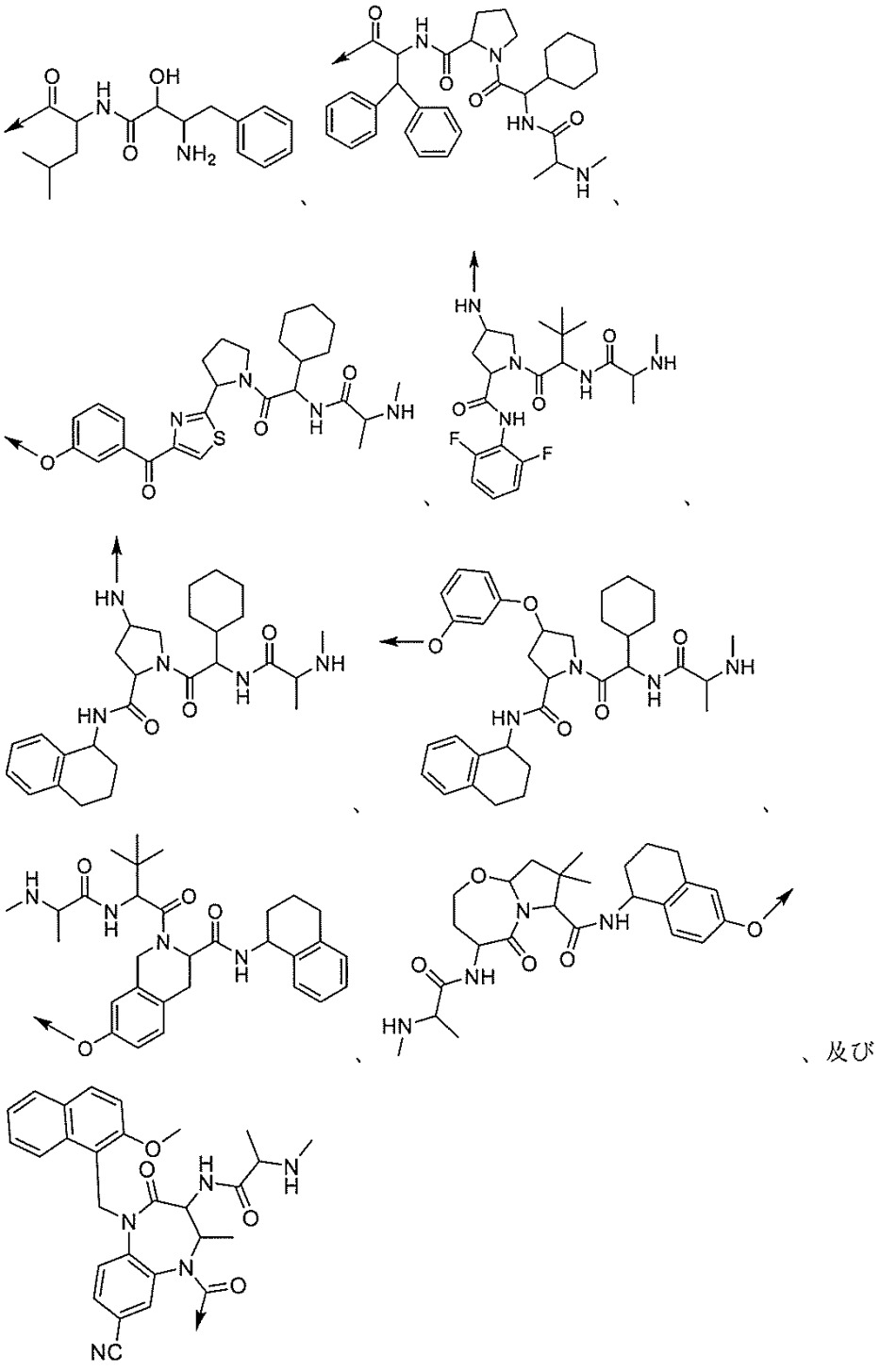

、

、

、

、

、

、


、及び

から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２９５】

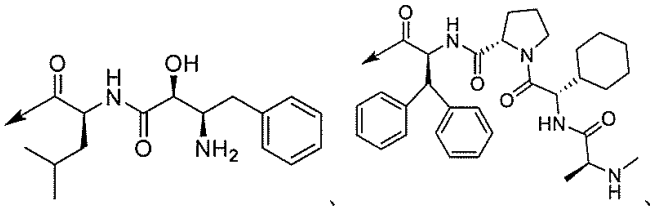
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

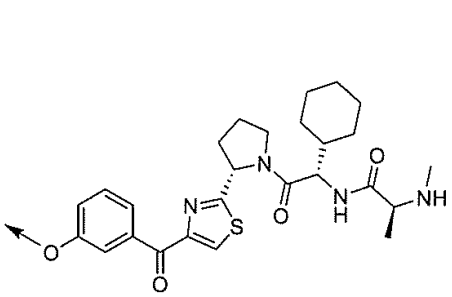
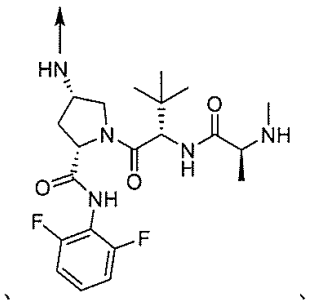
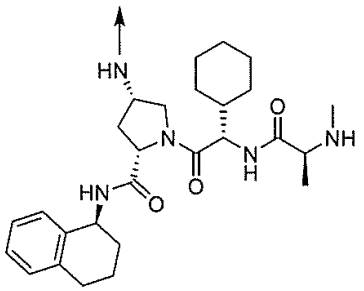
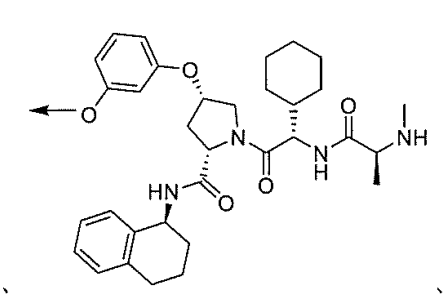
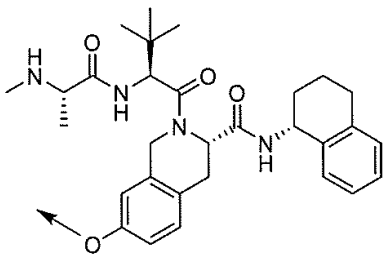
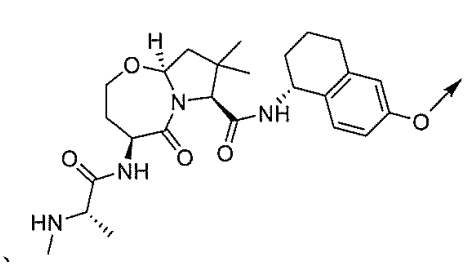
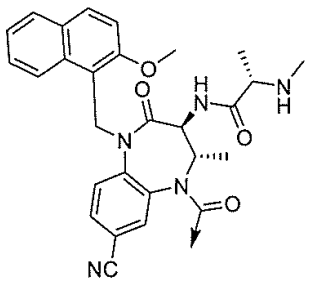
【化６７】



から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２９６】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化６８】


、

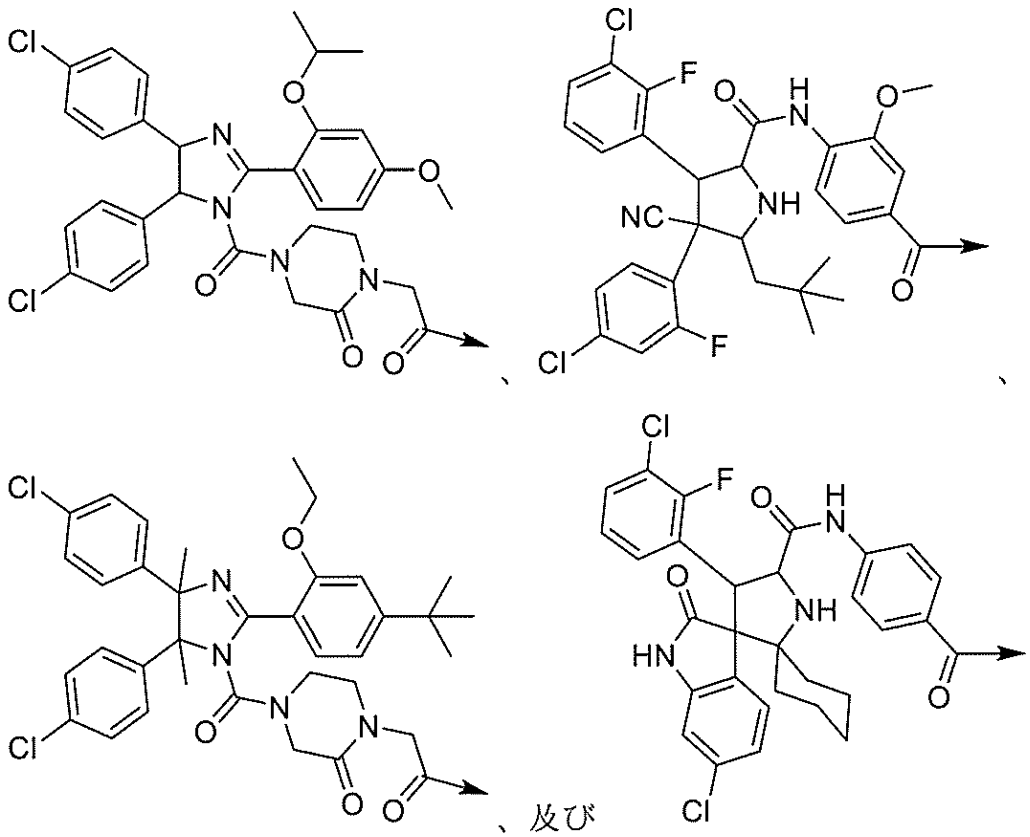
、

、

、

、

、

、

、及び


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２９７】

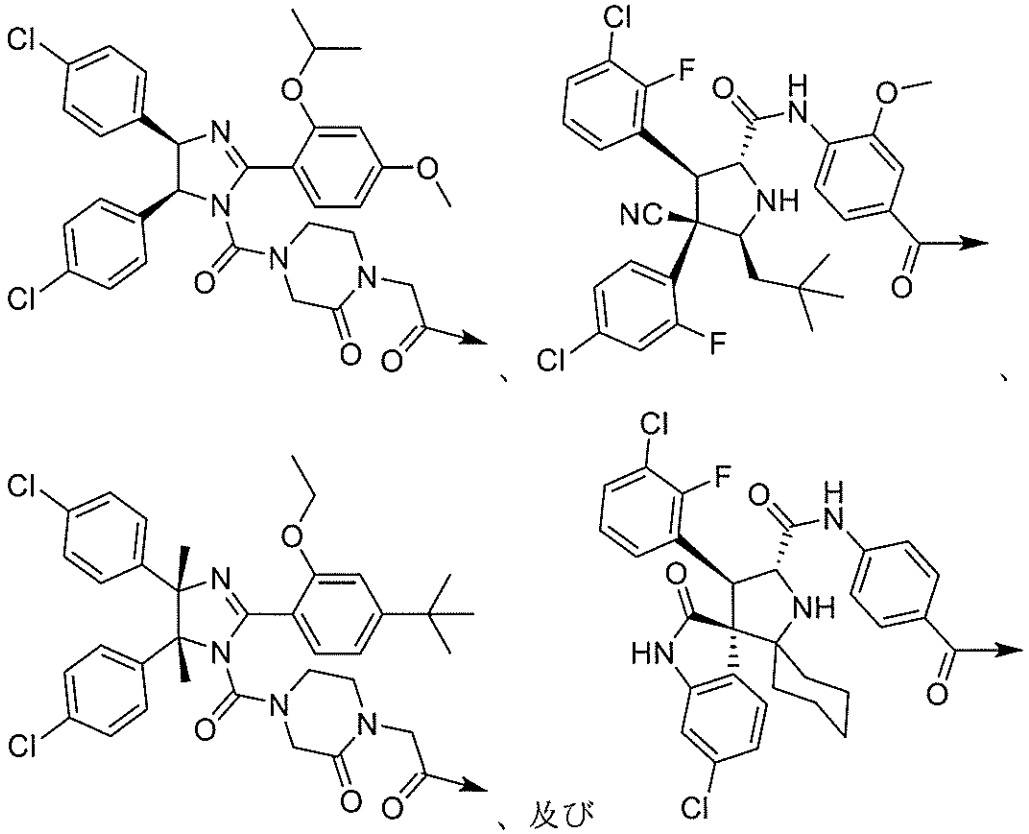
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化６９】



から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２９８】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化７０】



から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合誘導体は、本明細書に記載されるＥ３リガーゼ結合部分のうちのいずれかの任意選択的に置換された誘導体である。

【０３００】

Ｌ

式（Ｘ）の化合物では、Ｌは、ＭＬＫＬｉ及びＥ３Ｌを共有結合するリンカーを表す。ＭＬＫＬｉ及びＥ３Ｌと互換性があり、ＭＬＫＬｉ及びＥ３Ｌのそれぞれのタンパク質標的への結合を妨げず、Ｅ３リガーゼからＭＬＫＬへのユビキチン移動を可能にする、任意の好適な連結基が使用され得る。

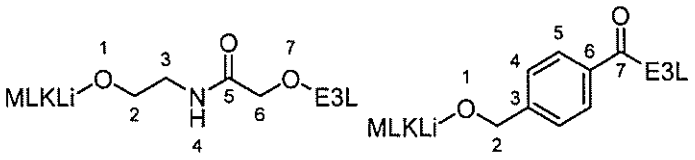
【０３０１】

いくつかの実施形態では、リンカーは、１～５０個の原子の最短直鎖長を有する。

【０３０２】

本明細書で使用される場合、「最短直鎖長」は、本発明の化合物中のＭＬＫＬｉからＥ３Ｌまでの最短経路を定義する鎖内の原子の数を定義する。例えば、以下の構造の各々における最短直鎖長は、７個の原子である（最短鎖長が各構造において番号付けされる）。

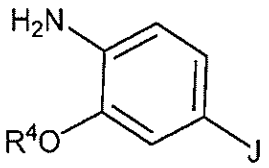
【化７１】



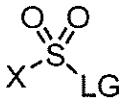
【０３０３】
いくつかの実施形態では、リンカーは、少なくとも１、２、３、４、５、６、又は７個の原子の最小最短直鎖長を有する。リンカーは、５０、４５、４０、３５、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、又は７個以下の原子の最大最短直鎖長を有し得る。リンカーは、最小が最大よりも小さいという条件で、これらの最小長のうちのいずれかからこれらの最大長のうちのいずれかまでの最短直鎖長を特徴とし得る。例えば、リンカーは、１～３５個の原子、１～２５個の原子、１～２０個の原子、１～１０個の原子、２～１０個の原子、３～１０個の原子、又は５～９個の原子の最短直鎖長を特徴とし得る。
【０３０４】
いくつかの実施形態では、リンカーは、以下から選択される１つ以上の基によって任意選択的に中断されたＣ$_{1～50}$アルキルであり、
ａ．－Ｏ－、
ｂ．－ＮＲ^{z}－、
ｃ．Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、
ｄ．アリール、
ｅ．Ｃ$_{1～4}$アルカリル、
ｆ．ヘテロアリール、
ｇ．（Ｃ$_{1～4}$アルコキシ）$_{1～4}$アリール、
ｈ．ハロアリール、
ｉ．４～８員非芳香族ヘテロシクリル、
ｊ．－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{z}－、
ｋ．アルケニル、
ｌ．アルキニル、
式中、各Ｒ^{z}は、独立して、Ｈ及びＣ$_{1～4}$アルキルから選択され、
１つ以上の基ａ～ｌの各々は、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、ハロ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＲ$^{z}_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、オキソ、Ｃ$_{1～4}$アルキルケトン、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される基で更に任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の基ａ～ｌは、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される１つ以上の基で任意選択的に置換され得る。
【０３０５】
いくつかの実施形態では、１つ以上の基ａ～ｌの各々は、ハロ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＲ$^{z}_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、オキソ、Ｃ$_{1～4}$アルキルケトン、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される基で更に任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の基ａ～ｌは、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される１つ以上の基で任意選択的に置換され得る。
【０３０６】
Ｃ$_{1～50}$アルキルは、リンカーの安定性が生理学的条件下でＭＬＫＬｉとＥ３Ｌとの間の共有結合を維持するために十分であるという条件で、任意の数の基ａ～ｌによって任意選択的に中断され得る。典型的には、２つ以下の任意選択的な中断基が、Ｃ$_{1～50}$アルキル鎖に沿った連続した位置に含まれる。いくつかの実施形態では、Ｃ$_{1～50}$アルキルリンカーは、任意の数のａ～ｌ基によって任意選択的に中断され、かつ任意選択的に置換され得る。
【０３０７】
いくつかの実施形態では、Ｃ$_{1～50}$アルキルリンカーは、１つ以上のａ～ｌ基のうちの０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個を含み得る。いくつかの実施形態では、Ｃ$_{1～50}$アルキルリンカーは、これらの数のうちのいずれかからこれらの数のうちの他のいずれかまでの任意の数のａ～ｌ基、例えば、１～２０個又は４～１２個の基を含み得る。

【０３０８】
いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、トリアゾリル又はピラゾリル、好ましくはピラゾリルなどの少なくとも１つのＮヘテロ原子を含む。
【０３０９】
リンカーは、部分－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_v$－を含み得、式中、ｖは、１～１５の整数である。反復エチレンオキシド部分の包含は、本発明の化合物の親水性（したがって、溶解性）を制御することを支援し得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、１～６個のエチレングリコール単位、好ましくは２～５個のエチレングリコール単位を含み得る。
【０３１０】
リンカーは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^z－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^z－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^z－、トリアゾリル、アリール、α，β－非置換ケトン、β－－ヒドロキシ－ケトン、４～８員ヘテロアリール、不飽和Ｃ$_6$－シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたＣ$_2$アルケニルから選択される少なくとも１つのカップリング部分を含み得、各Ｒ^{z}は、独立して、Ｈ及びＣ$_{1～4}$アルキルから選択される。カップリング部分は、典型的には、ＭＬＫＬｉをＥ３Ｌとカップリングするために使用される反応の産物である。いくつかの実施形態では、カップリング部分は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^z－、トリアゾリル、アリール、４～８員ヘテロアリール（ピラゾリルなど）、及びアリールから選択される。
【０３１１】
いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、アリールオキシ、Ｃ$_{1～6}$アルコキシアリール、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキルハロ、Ｃ$_{1～6}$アルコキシハロ、カルボキシル、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、二置換アミノ、アシル、ケトン、置換ケトン、アミド、アミノアシル、置換アミド、二置換アミド、チオール、アルキルチオ、チオキソ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルアミド、置換スルホンアミド、二置換スルホンアミド、アリール、ａｒＣ$_{1～6}$アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される１つ以上の基によって任意選択的に置換されたＣ$_{1～50}$アルキルであり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリル、並びにそれらを含む基は、更に任意選択的に置換され得る。
【０３１２】
いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～4}$アルケニル、Ｃ$_{2～4}$アルキニル、Ｃ$_{3～4}$シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシアリール、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキルハロ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシハロ、カルボキシル、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、二置換アミノ、アシル、ケトン、置換ケトン、アミド、チオール、アルキルチオ、チオキソ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルフィニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される１つ以上の基によって任意選択的に置換されたＣ$_{1～50}$アルキルであり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリル、並びにそれらを含む基は、更に任意選択的に置換され得る。
【０３１３】
Ｃ$_{1～50}$アルキルは、リンカーの安定性が生理学的条件下でＭＬＫＬｉとＥ３Ｌとの間の共有結合を維持するために十分であるという条件で、任意の数の基によって任意選択的に置換され得る。典型的には、２つ以下の任意選択的な置換基が、Ｃ$_{1～50}$アルキル鎖に沿った連続した位置に含まれる。
【０３１４】
典型的には、本発明の化合物は、当技術分野で公知である技法によって調製され得る。
【０３１５】
別の態様では、式（Ｉ）の化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを調製するためのプロセスも提供される。い

くつかの実施形態では、プロセスは、以下の４つのステップのうちのいずれかを含む：
式（Ｖ）の化合物を式（ＶＩ）の化合物と反応させるステップ
【化７２】

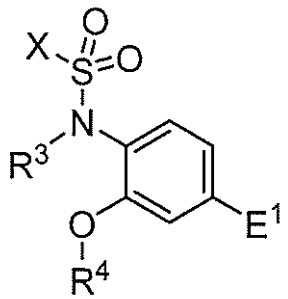


V



VI

式中、Ｊ及びＲ^{4}は、式（Ｉ）について定義される通りであり、
ＬＧは、ハロなどの脱離基である。脱離基は、適切な条件下で式（Ｖ）の化合物の遊離アニリン窒素と反応することが可能な求電子試薬として、式（ＶＩ）の化合物のスルホニル部分を活性化することが可能である、任意の脱離基であり得る。
●式（ＶＩＩ）の化合物を式（ＶＩＩＩ）の化合物と反応させるステップ
【化７３】



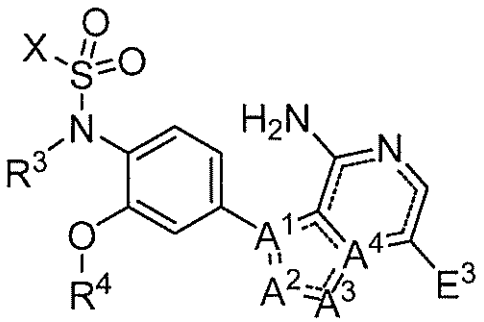
VII



VIII

式中、Ｘ、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＪは、式（Ｉ）又はその任意の実施形態について定義される通りであり、
Ｅ^{1}及びＥ^{2}は、パラジウム触媒クロスカップリング反応を誘導するために好適な求電子対である。いくつかの実施形態では、Ｅ^{1}及びＥ^{2}は、ハロ、ボロン酸、ボロン酸エステル及びトリフラート、又はこれらの部分のうちのいずれかへの変換が可能な基、例えば、ヒドロキシル、混合無水物、テトラフルオロフェニルエーテルなどから選択される。いくつかの実施形態では、Ｅ^{1}は、ハロであり、Ｅ^{2}は、ボロン酸、ボロン酸エステル、及びトリフラートから選択される。いくつかの実施形態では、Ｅ^{2}は、ハロであり、Ｅ^{1}は、ボロン酸、ボロン酸エステル、及びトリフラートから選択される。
●式（ＩＸ）の化合物を式（Ｘ）の化合物と反応させるステップ

【化７４】



IX



X

式中、Ｘ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、及びＡ^{4}は、式（Ｉ）又はその任意の実施形態について定義される通りであり、
Ｅ^{3}及びＥ^{4}が、パラジウム触媒クロスカップリング反応を誘導するために好適な求電子対である。いくつかの実施形態では、Ｅ^{3}及びＥ^{4}は、ハロ、ボロン酸、ボロン酸エステル及びトリフラート、又はこれらの部分のうちのいずれかへの変換が可能な基、例えば、ヒドロキシル、混合無水物、テトラフルオロフェニルエーテルなどから選択される。いくつかの実施形態では、Ｅ^{3}は、ハロであり、Ｅ^{4}は、ボロン酸、ボロン酸エステル、及びトリフラートから選択される。いくつかの実施形態では、Ｅ^{4}は、ハロであり、Ｅ^{3}は、ボロン酸、ボロン酸エステル、及びトリフラートから選択される。

●式（Ｉ）の化合物をその塩のうちの１つに変換するステップ。

【０３１６】

上記のプロセスのいくつかの実施形態では、式（Ｖ）～（Ｘ）の化合物中の反応性部分は、適切な保護基で官能化される。

【０３１７】

これらのステップの実施形態が、以下の一般的スキームに示される。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、プロセスは、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）のうちの１つ以上との反応を含み、

ＬＧＶ－Ｌ’－ＬＧＡ　　ＬＧＶ－Ｌ’－Ｅ３Ｌ’　　ＬＧＶ－Ｅ３Ｌ’
（ＸＩＩＩ）　　（ＸＩＶ）　　（ＸＶ）

式中、
Ｌ’は、リンカー部分又はリンカー部分の保護された形態であり、
Ｅ３Ｌ’は、Ｅ３リガーゼ結合部分又はＥ３リガーゼ結合部分の保護形態であり、
ＬＧ$_{V}$は、そのカップリングパートナーとの反応において切断可能な基であり、カップリングパートナーは、式（Ｉ）、式（１Ａ）、式（１Ｂ）、式（１Ａ’）、式（１Ｂ’）、式（ＩＩ）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＶ）、式（Ｖ）、式（ＶＩ）、式（ＶＩＩ）、及び式（ＶＩＩＩ）の化合物から選択され、
ＬＧ$_{A}$は、Ｈ、又は部分Ｌ’をＥ３Ｌ’と反応させる後続のステップで切断可能な基である。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、プロセスは、式（Ｉ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、プロセスは、式（１Ａ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、プロセスは、式（１Ｂ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（

ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３２２】
いくつかの実施形態では、プロセスは、式（１Ａ’）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３２３】
いくつかの実施形態では、プロセスは、式（１Ｂ’）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３２４】
いくつかの実施形態では、プロセスは、式（ＩＩ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３２５】
いくつかの実施形態では、プロセスは、式（ＩＩＩ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３２６】
いくつかの実施形態では、プロセスは、式（ＩＶ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３２７】
いくつかの実施形態では、プロセスは、式（Ｖ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３２８】
いくつかの実施形態では、プロセスは、式（ＶＩ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３２９】
いくつかの実施形態では、プロセスは、式（ＶＩＩ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３３０】
いくつかの実施形態では、プロセスは、式（ＶＩＩＩ）の化合物を、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）からなる群から選択される化合物と反応させることを含む。
【０３３１】
いくつかの実施形態では、Ｌ’は、Ｅ３Ｌ’の脱保護の前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｌ’は、Ｅ３Ｌ’の脱保護の後に脱保護され得る。
【０３３２】
いくつかの実施形態では、Ｌ’は、カップリングパートナーとカップリングする前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｌ’は、カップリングパートナーとカップリングした後に脱保護され得る。
【０３３３】
いくつかの実施形態では、Ｌ’は、$L G_A$の切断の前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｌ’は、$L G_A$の切断の後に脱保護され得る。
【０３３４】
いくつかの実施形態では、Ｅ３Ｌ’は、カップリングパートナーとカップリングする前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｅ３Ｌ’は、カップリングパートナーとカップリングした後に脱保護され得る。
【０３３５】
いくつかの実施形態では、Ｅ３Ｌ’は、$L G_A$の切断の前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｅ３Ｌ’は、$L G_A$の切断の後に脱保護され得る。
【０３３６】
いくつかの実施形態では、$L G_A$は、カップリングパートナーとカップリングする前に切断される。$L G_A$がカップリングパートナーとカップリングする前に切断される、好ましい実施形態では、プロセスは、式（ＸＩＩＩ）の化合物を式（ＸＩＶ）の化合物と反応

させ、それによって、式（ＸＶ）の化合物を形成することを含む。いくつかの実施形態では、LG_Aは、カップリングパートナーとカップリングした後に切断される。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）のうちの１つ以上との反応を伴うプロセスは、パラジウム媒介クロスカップリング反応を含む。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、及び式（ＸＶ）のうちの１つ以上との反応を伴うプロセスは、アミノタンパク質基の脱保護を含む。

【０３３９】

上記のプロセスのいくつかの実施形態では、PG^1がアミノ保護基である場合、プロセスは、脱保護ステップを更に含む。

【０３４０】

これらのステップの実施形態が、以下の一般的スキームに示される。

【０３４１】

これらのステップの各々をもたらすための具体的な試薬及び条件は、各反応パートナーのために選択される具体的な置換基に依存する。当業者であれば、これらの試薬及び条件を決定及び／又は最適化するための方法を理解するであろう。同様に、出発物質が市販品でない場合、当業者であれば、以前に記載された技法及び反応に基づいてその調製を設計及び実行することができるであろう。これらのステップの実施形態は、本明細書に記載される具体的な化合物に関して実施例に記載されている。

【０３４２】

方法

別の態様では、ネクロトーシスの阻害を必要とする対象においてネクロトーシスを阻害するための方法であって、治療有効量の式（Ｉ）による化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法が提供される。

【０３４３】

特定の理論に拘泥することを望むものではないが、本発明の化合物は、混合系統キナーゼドメイン様（ＭＬＫＬ）タンパク質の疑似キナーゼドメインのＡＴＰ－結合部位に結合し、ユビキチン－プロテアソーム経路を介してそのユビキチン化及びタンパク質分解を誘起することによって、ネクロトーシスを治療すると考えられる。

【０３４４】

したがって、別の態様では、混合系統キナーゼドメイン様タンパク質（ＭＬＫＬ）を分解する方法が存在する。本発明の文脈において本明細書で使用される場合、用語「分解する」及び「分解」は、当業者によって、ユビキチン－プロテアソーム経路を介したタンパク質の部分的は完全タンパク質分解を意味すると理解されるであろう。Ｅ３ユビキチンリガーゼは、Ｅ２ユビキチン結合酵素からのユビキチンの移動を促し、標的タンパク質のユビキチン化及びプロテアソームによる分解につながる。

【０３４５】

本明細書では、用語「有効量」は、例えば、研究者又は臨床医によって求められている組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発する薬物又は薬剤の量を意味する。更に、用語「治療有効量」は、そのような量を受けてこいない対応する対象と比較して、疾患、障害、若しくは副作用の改善された治療、治癒、予防、若しくは回復、又は疾患若しくは障害の進行速度の減少をもたらす、任意の量を意味する。この用語は、その範囲内に正常な生理機能を向上させるのに効果的な量も包含する。

【０３４６】

本開示の一実施形態では、式（Ｉ）による化合物の投与は、ＭＬＫＬの立体構造変化を阻害する。別の実施形態では、ＭＬＫＬの立体構造変化は、ＭＬＫＬの４ヘリックスバンドル（４ＨＢ）ドメインの遊離を伴う。別の実施形態では、化合物の投与は、ＭＬＫＬのオリゴマー化を阻害する。更に別の実施形態では、化合物の投与は、ＭＬＫＬの細胞膜へ

の移行を阻害する。別の実施形態では、化合物の投与は、ＭＬＫＬの立体構造変化を阻害し、ＭＬＫＬのオリゴマー化を阻害し、ＭＬＫＬの細胞膜への移行を阻害する。

【０３４７】

本開示のいくつかの化合物は、様々な種においてＭＬＫＬに結合し、ネクロトーシスを阻害し得ることが想定される。

【０３４８】

本明細書では、用語「疑似キナーゼドメイン」は、当業者によって理解されているように、触媒的に不活性な又は触媒として欠陥のあるキナーゼドメインを含むタンパク質を意味する。「疑似キナーゼドメイン」は、これらのドメインがホスホリル転移を触媒することが知られている保存残基を欠くため、「タンパク質キナーゼ様ドメイン」と呼ばれることが多い。疑似キナーゼドメインは、主として触媒作用非依存的なタンパク質相互作用モジュールとして機能することが予想されるが、いくつかの疑似キナーゼドメインが予想外の触媒機能の原因であるとされていることが、当業者によって理解されるであろう。したがって、本開示では、用語「疑似キナーゼドメイン」は、キナーゼ活性を欠く「疑似キナーゼドメイン」及び弱いキナーゼ活性を保有する「疑似キナーゼドメイン」を含む。

【０３４９】

本明細書では、用語「ＡＴＰ－結合部位」は、当業者によって理解されるように、ＡＴＰの標的タンパク質への結合を促進するタンパク質サブユニットの特異的配列を意味する。ＡＴＰ結合部位は、ＡＴＰが捕捉され、ＡＤＰに加水分解され、それにより、タンパク質の形状を変えること、及び／又は酵素を触媒活性にすることによって働くためにタンパク質によって利用されるエネルギーを放出する、タンパク質の微小環境である。疑似キナーゼドメインにおいて、「ＡＴＰ－結合部位」は、「疑似活性部位」と称されることが多い。用語「ＡＴＰ－結合部位」は、この部位における結合がＡＴＰ以外のヌクレオチドの結合を含むため、「ヌクレオチド－結合部位」とも称され得る。用語「ヌクレオチド」は任意のヌクレオチドも含むことが、当業者によって理解されるであろう。例示的なヌクレオチドとしては、ＡＭＰ、ＡＤＰ、ＡＴＰ、ＡＭＰＰＮＰ、ＧＴＰ、ＣＴＰ、及びＵＴＰが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５０】

本明細書に記載されるように、ネクロトーシスの阻害は、ネクロトーシスの完全阻害及び部分阻害の両方を含む。一実施形態では、ネクロトーシスの阻害は、完全阻害である。別の実施形態では、ネクロトーシスの阻害は、部分阻害である。

【０３５１】

ＭＬＫＬの疑似キナーゼドメインのＡＴＰ－結合部位への化合物の結合は、エフェクターキナーゼによるＭＬＫＬのリン酸化を阻害し得るか、又はＭＬＫＬの疑似キナーゼドメインのＡＴＰ－結合部位への化合物の結合は、エフェクターキナーゼによるＭＬＫＬのリン酸化を阻害しない場合がある。本開示から、本明細書に記載されるＭＬＫＬタンパク質の疑似キナーゼドメインのＡＴＰ－結合部位に結合する化合物は、エフェクターキナーゼによるＭＬＫＬのリン酸化を阻害することなくネクロトーシスを阻害し得ることが実証される。一実施形態では、ＭＬＫＬの疑似キナーゼドメインのＡＴＰ－結合部位への化合物の結合は、エフェクターキナーゼによるＭＬＫＬのリン酸化を阻害しない。別の実施形態では、ＭＬＫＬの疑似キナーゼドメインのＡＴＰ－結合部位への化合物の結合は、エフェクターキナーゼによるＭＬＫＬのリン酸化を阻害する。

【０３５２】

ＲＩＰ１、ＲＩＰ３、及びＭＬＫＬは、ネクロトーシス経路に関与する３つのタンパク質である。（例えば、ＴＮＦ、ＳＭＡＣミメティック、及びＱＶＤ－ＯＰｈの組み合わせを好適な細胞株に使用する）ネクロトーシスの刺激時に、ＲＩＰ１は、自己リン酸化され、ＲＩＰ３との会合に至り、これが順に、それ自体を自己リン酸化する。活性化したＲＩＰ３は、ＭＬＫＬをリン酸化し、そのネクロトーシス活性を誘起する推定立体構造変化に至る（Ｍｕｒｐｈｙ，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，３９，ｐｐ　４４３－４５３，２０１３）。ＭＬＫＬは、ＲＩＰ１及びＲＩＰ３の下流で作用し、したがって、ネクロトーシスの重要な

エフェクターであると理解される。本発明の化合物は、ＭＬＫＬに結合し、この立体構造変化又はその活性化における任意位の他の重要な事象を遮断し得る。

【０３５３】

本発明の化合物は、ＭＬＫＬに対して選択的であり得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＲＩＰ１よりＭＬＫＬに対して選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＲＩＰ３よりＭＬＫＬに対して選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＲＩＰ１及びＲＩＰ３よりＭＬＫＬに対して選択的である。選択的化合物は、ＲＩＰ１及び／又はＲＩＰ３と比較して、ＭＬＫＬに対して５倍、１０倍、５０倍、１００倍、５００倍、１０００倍、又はそれ以上高い選択性を有し得る。典型的には、相対的選択性は、関連するタンパク質（すなわち、ＭＬＫＬ並びにＲＩＰ１及びＲＩＰ３のいずれか一方又は両方）に結合する各それぞれの化合物のK_D値を比較することによって、評価され得る。好適なアッセイ条件が、以下の実施例に記載されている。ＭＬＫＬに対して選択的な化合物は、ＲＩＰ１及び／又はＲＩＰ３機能喪失に関連する望ましくない副作用を回避し得る。

【０３５４】

別の態様では、対象におけるネクロトーシスの阻害のための薬剤の調製における式（Ｘ）の化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／又はプロドラッグの使用が提供される。

【０３５５】

別の態様では、対象におけるネクロトーシスの阻害のための式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、組成物の使用が提供される。

【０３５６】

別の態様では、ネクロトーシスを阻害するための式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグの使用が提供される。

【０３５７】

別の態様では、ネクロトーシスを阻害するための式（Ｘ）の化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、組成物の使用が提供される。

【０３５８】

更に別の態様では、ネクロトーシスの阻害に使用するための式（Ｘ）による化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグが提供される。

【０３５９】

更に別の態様では、ネクロトーシスの阻害に使用するための式（Ｘ）による化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、医薬組成物である。

【０３６０】

更に別の態様では、ネクロトーシスを阻害するために使用されるときの式（Ｘ）による化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグが提供される。

【０３６１】

更に別の態様では、ネクロトーシスを阻害するために使用されるときの式（Ｘ）による化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、組成物が提供される。

【０３６２】

別の態様では、細胞を有効量の式（Ｘ）の化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグと接触させることを含む、Ｍ

ＬＫＬを阻害する方法が提供される。

【０３６３】

式（Ｘ）の化合物の塩は、好ましくは薬学的に許容される塩であるが、例えば、薬学的に許容されない塩が、薬学的に許容される塩の調製又は対象への投与を必要としない方法における中間体として有用であり得るため、これらの薬学的に許容されない塩も本開示の範囲内に入ることが認識されるであろう。

【０３６４】

用語「薬学的に許容される」は、対象に投与すると、式（Ｘ）の化合物又はその活性代謝物若しくは残基を（直接的又は間接的に）提供することが可能であり、典型的には対象にとって有害ではない、任意の塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ、又は他の任意の化合物を記載するために使用され得る。

【０３６５】

好適な薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、及び臭化水素酸の塩、又は薬学的に許容される有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸、及び吉草酸などの薬学的に許容される無機酸の塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３６６】

塩基の塩としては、薬学的に許容されるカチオンと形成される塩、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アンモニウム、トリエチルアミンから形成される塩などのアルキルアンモニウム、エタノールアミンと形成される塩などのアルコキシアンモニウム、及びエチレンジアミン、コリン、又はアルギニン、リシン若しくはヒスチジンなどのアミノ酸から形成される塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩のタイプ及びそれらの形成に関する一般的情報は、当業者に公知であり、“Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｓａｌｔｓ”Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ，Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ，１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，２００２，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨなどの総合的教科書に記載されている通りである。

【０３６７】

固体である化合物の場合、本発明の化合物、作用剤、及び塩は、異なる結晶質又は結晶多形で存在し得、それらの全ては、本発明及び指定式の範囲内であることを意図していることが、当業者によって理解されるであろう。

【０３６８】

本発明は、無水結晶形態、水和物、溶媒和物、及び混合溶媒和物を含む、式（Ｘ）の化合物の全ての結晶形態を含む。これらの結晶形態のうちのいずれかが結晶多形を示す場合、全ての多形体は本発明の範囲内である。

【０３６９】

式（Ｘ）は、適用可能な場合、化合物の溶媒和形態及び非溶媒和形態を含むことを意図している。したがって、式（Ｘ）は、水和形態又は溶媒和形態、並びに非水和形態及び非溶媒和形態を含む、示された構造を有する化合物を含む。

【０３７０】

式（Ｘ）の化合物、又はその塩、互変異性体、Ｎ－オキシド、多形体、若しくはプロドラッグは、溶媒和物の形態で提供され得る。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、結晶化のプロセス中に水、メタノール、エタノール、又はイソプロピルアルコールなどのアルコール、ＤＭＳＯ、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、酢酸などの薬学的に許容される溶媒と形成され得、溶媒和物は、非共有結合又は結晶格子における正孔を占拠することのいずれかによって、結晶格子の部分を形成する。溶媒が水であるときに水和物が形成され、溶媒がアルコールであるときにアルコール

和物が形成される。本発明の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に便宜的に調製又は形成され得る。一般に、溶媒和形態は、本発明の目的のために非溶媒和形態と同等とみなされる。

【０３７１】

塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピル、及び塩化ブチル、ブロミド、及びヨージドなどのＣ$_{1～6}$ハロゲン化アルキル、硫酸ジメチル及びジエチルのような硫酸時アルキル、並びにその他などの作用物質で四級化され得る。

【０３７２】

窒素含有基はまた、Ｎ－オキシドを形成するように酸化され得る。

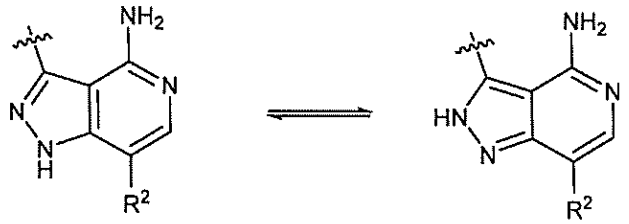
【０３７３】

結晶性固体を形成する式（Ｘ）の化合物、又はその塩、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、多形性を示し得る。化合物、塩、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び／又はプロドラッグの全ての多形形態が、本発明の範囲内である。

【０３７４】

式（Ｉ）の化合物は（したがって、式（Ｘ）の化合物も）、互変異性を示し得る。互変異性体は、典型的に平衡状態内に存在する分子の２つの互換性形態である。式（Ｉ）の化合物の任意の互変異性体は、部分ＭＬＫＬｉとして本発明の化合物に含まれるときに、本発明の範囲内であると理解されるものである。例えば、Ｒ^{1}がＨであるとき、式（１Ａ）及び（１Ｂ）の化合物は、例えば、互いに平衡状態で、互変異性体として存在し得る。Ｒ^{1}がＨである、式（１Ａ）及び（１Ｂ）の化合物は、式（１Ａ’）及び（１Ｂ’）の化合物として以下に描写される。平衡状態の化合物の式（１Ａ’）対（１Ｂ’）の割合は、具体的な化合物及び条件、例えば、溶媒、温度、濃度などに依存し得る。この平衡状態は、以下のように記載され得る。

【化７５】



(1A') (1B')

【０３７５】

同様の互変異性が、式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（ＸＸ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＩＩＩ）、及び（ＸＸＩＶ）の化合物、化合物１～１７３、及び化合物１００１～１１４５を含む、本明細書に記載される任意のピラゾール含有化合物について生じ得る。これらの化合物の全ての互変異性体が企図され、本発明の範囲内であるとみなされる。加えて、別の互変異性形が、例えば、選択される様々な置換基に応じて、本明細書に記載される化合物について存在し得る。

【０３７６】

式（Ｘ）の化合物は、１つ以上の立体中心を含み得る。式（Ｘ）の化合物の全ての立体異性体は、本発明の範囲内である。立体異性体としては、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体（Ｅ及びＺオレフィン形態並びにシス及びトランス置換パターン）、及びアトロプ異性体が挙げられる。いくつかの実施形態では、化合物は、任意の立体中心における式（Ｘ）の化合物の立体異性的に富化された形態である。化合物は、ある立体異性体において別の立体異性体より少なくとも約６０、７０、８０、９０、９５、９８、又は９９％富化され得る。

【０３７７】
式（Ｘ）の化合物、又はその塩、互変異性体、溶媒和物、Ｎ－オキシド、及び／若しくは立体異性体は、化合物中に存在する原子の同位体のうちの１つ以上で同位体的に富化され得る。例えば、化合物は、以下の微量同位体のうちの１つ以上で富化され得る：^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、及び／又は^{17}Ｏ、好ましくは^{2}Ｈ。同位体は、その存在量がその天然存在量より高いときに富化されているとみなされ得る。
【０３７８】
「プロドラッグ」は、本明細書に記載される化合物の構造要件を完全には満たさない場合があるが、対象又は患者への投与に続いて、インビボで改変されて、本明細書に記載される式（Ｘ）の化合物を生成する化合物である。例えば、プロドラッグは、本明細書に記載される化合物のアシル化誘導体であり得る。プロドラッグとしては、ヒドロキシ、カルボキシ、アミン、又はスルフヒドリル基が任意の基に結合している、化合物であって、哺乳類の対象に投与されると、開裂して、それぞれ、遊離ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、又はスルフヒドリル基を形成する、化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、本明細書で提供される化合物内のアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート、ホスフェート、及びベンゾエート誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、改変体がインビボで開裂されて親化合物を生成するように、化合物に存在する官能基を改変することによって、調製され得る。
【０３７９】
プロドラッグとしては、アミノ酸残基、又は２個以上（例えば、２、３、若しくは４個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が式（Ｘ）の化合物の遊離アミノ及びアミド基に共有結合している、化合物が挙げられる。アミノ酸残基は、一般的に３文字の符号で指名される２０個の天然アミノ酸を含み、また、４－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスモシン（ｄｅｍｏｓｉｎｅ）、イソデスモシン（ｉｓｏｄｅｍｏｓｉｎｅ）、３－メチルヒスチジン、ノルブリン、β－アラニン、γ－アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンも挙げられる。プロドラッグとしては、カーボネート、カルバメート、アミド、及びアルキルエステルが、カルボニル炭素プロドラッグ側鎖を通して式（Ｘ）の上記の置換基に共有結合している、化合物も挙げられる。
【０３８０】
医薬組成物は、例えば、経口、直腸、経鼻、膣内、局所（経皮、口腔、眼及び舌下を含む）、非経口（皮下、腹腔内、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、髄腔内、眼内、眼周囲、眼窩内、滑膜内及び腹腔内注射、嚢内注射、並びに他のいずれか同様の注射又は点滴技法を含む）、吸入、吹送、点滴又は埋め込み技法（例えば、無菌水性又は非水性注射溶液又は懸濁液）を含む、任意の適切な投与経路のために式（Ｘ）による化合物から製剤化され得る。
【０３８１】
いくつかの実施形態では、経口使用又は非経口使用に好適な形態の組成物が好ましい。好適な経口用の形態としては、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、乳濁液、硬若しくは軟カプセル、又はシロップ又はエリキシルが挙げられる。静脈内、筋肉内、皮下、又は腹腔内投与のために、１つ以上の化合物が、好ましくはレシピエントの血液と等張である無菌水性溶液と組み併せられ得る。そのような製剤は、固体活性成分を塩化ナトリウム又はグリシンなどの生理学的適合性物質を含み、生理的条件と適合性がある緩衝ｐＨを有する水に溶解して、水性溶液を生成し、当該溶液を無菌にすることによって、調製され得る。製剤は、封止アンプル又はバイアルなどのユニット又は多回用量容器中に存在し得る。成分の例については、Ｍａｒｔｉｎｄａｌｅ－Ｔｈｅ Ｅｘｔｒａ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ １９９３）、及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄ．，２００５，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓに記載されて

いる。全ての方法は、活性成分、例えば、式（Ｘ）によって定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを、１つ以上の副成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に、医薬組成物は、活性成分、例えば、式（Ｘ）によって定義される化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを、液体担体若しくは微細化固体担体又は両方と均一及び緊密に会合させ、次いで、必要であれば、生成物を所望の製剤に造形することによって調製される。医薬組成物において、活性対象化合物は、所望の効果を生じるために十分な量で含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、式（Ｘ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／又は賦形剤とを含む、薬剤を投与することを含む。

【０３８２】

本明細書の文脈では、用語「投与すること」及び「投与する」及び「投与」を含むその用語の変形には、任意の適切な手段によって、本発明の化合物又は組成物を生物又は表面に接触させること、適用すること、送達すること、又は提供することが含まれる。

【０３８３】

ネクロトーシスの阻害のために、本発明による生物学的活性化合物の用量は、広い限度内で変化し得、個々の要件に調整され得る。本発明による活性化合物は、一般に治療有効量で投与される。１日用量は、単回用量又は複数の用量として投与され得る。担体材料と組み合わせられて単一剤形を生成し得る活性成分の量は、治療される対象及び特定の投与様式に応じて変化する。

【０３８４】

しかしながら、任意の特定の対象のための具体的な用量レベルは、採用される具体的な化合物の活性、対象の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事、投与時期、投与経路、及び排泄速度、薬物の組み合わせ（すなわち、対象を治療するために使用されている他の薬物）、並びに治療を受けている特定の障害の重症度を含む、様々な因子に依存することが理解される。そのような治療は、必要に応じて何度でも、治療医師によって必要と判断される期間にわたって投与され得る。当業者は、投与される式（Ｘ）の化合物の投薬計画又は治療有効量が各個体のために最適化される必要があり得ることを理解する。

【０３８５】

異なる投与量が異なる障害を治療するために必要とされ得ることも認識される。有効量の作用剤は、ネクロトーシスの統計学的に有意な減少を引き起こす量である。

【０３８６】

インビトロ分析については、ネクロトーシス阻害は、本明細書に定義される生物学的試験に記載されるように、ＴＳＱ誘導ネクロトーシスを測定するために使用されるアッセイによって決定され得る。

【０３８７】

用語「治療すること」、「治療」、及び「治療法」は、治癒的治療法、予防治療法、及び予防治療法を指すために本明細書で使用される。したがって、本開示の文脈では、用語「治療すること」は、ネクロトーシス及び／若しくは関連疾患若しくはそれらの症状を治癒すること、改善すること、又はそれらの重症度を和らげることを包含する。

【０３８８】

「予防すること」又は「予防」は、ネクロトーシスの発生を予防すること、又は本発明の化合物若しくは医薬組成物の投与の後にネクロトーシスが発症した場合のその重症度を和らげることを意味する。

【０３８９】

「対象」としては、任意のヒト又は非ヒト動物が挙げられる。したがって、ヒトの治療のために有用であることに加えて、本発明の化合物は、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、及びブタなどであるがこれらに限定されない、コンパニオン動物及び家畜を含む、哺乳動物の獣医学的治療のためにも有用であり得る。

【０３９０】

用語「阻害する」は、完全及び部分阻害を含む、ネクロトーシス及び／又はＭＬＫＬ機

能の予防、低減、又は別様に改善をもたらす、任意の形態の阻害を記載するために使用される。

【０３９１】

用語「分解する」は、ＭＬＫＬの機能低下及び別様にネクロトーシスの改善をもたらす、標的タンパク質の任意の程度の分解を説明するために使用される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、それが結合する標的ＭＬＫＬタンパク質の実質的に完全な分解を誘起する。したがって、本明細書では、本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象におけるＭＬＫＬを分解する方法も記載される。

【０３９２】

本発明の化合物が、ＡＵ２０２１９０４２０６（参照により本明細書に完全に組み込まれる）に記載される一連のＭＬＫＬ阻害剤に基づくＭＬＫＬ結合部分－ＭＬＫＬｉ－を両方とも含むため、本発明の化合物は、対象におけるネクロトーシスの改善を増強し得る、ＭＬＫＬの阻害及び分解の両方を行い得る。

【０３９３】

本発明の化合物は、上記に記載される医薬用担体、希釈剤、及び／又は賦形剤とともに投与され得る。

【０３９４】

本開示の方法は、対象における以下の疾患、状態、及び／又は障害を予防又は治療するために使用することができる：

●骨粗鬆症、慢性再発性多発性骨髄炎を含めて骨髄炎、例えば変形性関節症、関節リウマチ及び乾癬性関節炎を含む関節炎、無血管性壊死、進行性骨化性線維異形成症、くる病、クッシング症候群などの骨、関節、結合組織、及び軟骨の疾患、

●筋ジストロフィー、例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、ミオパシー、及び筋無力症などの筋疾患、

●皮膚炎、湿疹、乾癬、加齢、又は更には瘢痕の変化などの皮膚の疾患、

●心及び／又は血管虚血、心筋梗塞、虚血性心疾患、慢性又は急性うっ血性心不全、不整脈（ｃａｒｄｉａｃ　ｄｙｓｒｙｔｈｍｉａ）、心房細動、心室性細動、発作性頻脈、うっ血性心不全、肥大性心疾患、無酸素症、低酸素症、抗がん剤療法による二次効果などの心血管疾患、

●アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症及び末梢血管疾患、脳血管発作を含む発作、動脈瘤などの循環器疾患、

●貧血、再生不良性貧血、血管アミロイドーシス、出血、鎌状赤血球症、赤血球破砕症候群、好中球減少症、白血球減少症、髄質形成不全、汎血球減少症（ｐａｎｔｏｃｙｔｏｐｅｎｉａ）、血小板減少症、血友病などの血液学的及び血管疾患、

●肺炎、喘息を含む、肺疾患、肺の閉塞性慢性疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性気管支炎、及び肺気腫など、

●潰瘍、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患（ＩＢＤ）などの胃腸管の疾患、

●例えば、肝炎、特に、ウイルス起源の肝炎又は病原因子として他の感染病原体を有する肝炎、自己免疫性肝炎、劇症性肝炎、炎症性肝炎、ある特定の遺伝性代謝障害、ウィルソン病、肝硬変、非アルコール性脂肪肝及び／又は非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、薬物誘発性肝傷害などの毒素及び薬物に起因する肝臓の疾患、エタノール（又はアルコール）誘発性肝疾患などの肝臓の疾患、

●例えば、急性又は慢性膵炎などの膵臓の疾患、

●真性糖尿病、糖尿病前症及び尿崩症を含む、糖尿病、甲状腺炎などの代謝性疾患、

●急性腎障害（虚血再灌流傷害（ＩＲＩ）を含む、急性腎傷害（ＡＫＩ）など）、又は糸球体腎炎などの腎臓の疾患、

●敗血症などのウイルス及び細菌感染症、

●化学薬品、毒素、又は薬物による重度中毒症、

●後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）に関連する変性疾患、
●促進加齢の症候群などの加齢に関連する障害、
●クローン病、リウマチ性多発性関節炎、ＴＮＦ誘導性全身性炎症症候群を含む、終末回腸炎などの炎症性疾患、
●紅斑性狼瘡（全身性エリテマトーデスを含む）、切断抵抗性ＲＩＰＫ１誘導性自己炎症（ＣＲＩＡ）症候群などの自己免疫疾患、
●例えば、歯周炎など組織の分解をもたらすものなどの歯科障害、
●糖尿病性網膜症、緑内障、黄斑変性症、網膜の退行変性、色素性網膜炎、網膜円孔又は裂孔、網膜剥離、網膜虚血、外傷に関連する急性網膜症、炎症性変性、術後合併症、薬剤による網膜症、白内障、錐体細胞変性を含む、眼疾患又は障害、
●抗生物質によって誘発された耳硬化症及び聴覚消失などの耳管の障害、
●網膜虚血再灌流傷害を含む、虚血再灌流傷害、
●アルツハイマー病及び筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ、運動ニューロン疾患（ＭＮＤ）及びシャルコー病とも称される）などの神経変性疾患を含む、ニューロン脱落、
●フリードライヒ運動失調症、構造的ミトコンドリア異常を伴う先天性筋ジストロフィー、ある特定の筋障害（ＭＥＬＡＳ症候群、ＭＥＲＦＦ症候群、ピアソン症候群）、ＭＩＤＤ（ミトコンドリア糖尿病及び聴覚消失）症候群、ウォルフラム症候群、ジストニアなどのミトコンドリアに関連している疾患（ミトコンドリア病）、
●非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、扁平上皮肺がん、細気管支肺胞上皮がん（ｂｒｏｃｈｉｏｌｏａｌｖｅｏｌａｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）（ＢＡＣ）、肺腺がん、及び小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）を含む、肺及び気管支のがん；アンドロゲン依存性及びアンドロゲン非依存性前立腺がんを含む前立腺がん；転移性乳がんを含む乳がん；膵がん；結腸及び直腸のがん；甲状腺がん；肝臓及び肝内胆管のがん；肝細胞がん；胃がん；子宮内膜がん；メラノーマ；腎臓、腎盂、膀胱、子宮体部及び子宮頸部のがん；進行性上皮又は原発性腹膜がんを含む卵巣がん；多発性骨髄腫；食道の扁平上皮がん及び腺がんを含む食道がん；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；加速期ＣＭＬ及びＣＭＬ急性転化期（ＣＭＬ－ＢＰ）を含む、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）；リンパ球性白血病；骨髄性白血病；急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；ホジキン病（ＨＤ）；濾胞性リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を含めて、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を含めて、Ｂ細胞リンパ腫；Ｔ細胞リンパ腫；多発性骨髄腫（ＭＭ）；アミロイドーシス；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；不応性貧血（ＲＡ）、環状鉄芽球（ｒｉｎｇｅｄ ｓｉｄｅｒｂｌａｓｔｓ）を伴う不応性貧血（ＲＡＲＳ）、（芽球増加を伴う不応性貧血（ＲＡＥＢ）、及び移行期の芽球増加を伴うＲＡＥＢ（ＲＡＥＢ－Ｔ）を含む、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）；及び骨髄増殖性症候群；神経膠腫／神経膠芽腫、退形成乏突起膠腫、及び成人未分化星細胞腫を含む、脳のがん；転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌がん；例えば、頭頸部の扁平上皮がん及び鼻咽腔がんを含む、頭頸部のがん；口腔、咽頭及び小腸のがん；骨がん；軟部組織肉腫；及び結腸絨毛腺腫を含むが、これらに限定されない、がん及び転移；並びに
●多発性硬化症（ＭＳ）などの中枢神経系の疾患（ＣＮＳ）。

【０３９５】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、本明細書に開示される疾患、状態、及び／又は障害のいずれか１つ以上を治療及び／又は予防するためのものであり得る。例えば、いくつかの実施形態では、網膜虚血再灌流傷害、慢性再発性多発性骨髄炎、再生不良性貧血、ＣＲＩＡ、エタノール誘発性肝疾患、ＮＡＳＨ、炎症性肝炎、急性腎傷害、ＩＲＩ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、発作、全身性エリテマトーデス、心筋梗塞、糖尿病、クローン病、炎症性腸疾患及びＣＯＰＤのいずれか１つ以上を治療及び／予防するための方法であって、治療及び／予防を必要とする対象に、有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法が提供される。

【０３９６】

本方法はまた、移植の前、間（除去、移送及び／又は再埋め込み）、又は後にかかわらず、細胞、組織、及び／又は移植器官を保護するためにも使用することができる。

【０３９７】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、別の医薬品活性成分（ＡＰＩ）と組み合わせて投与され得る。ＡＰＩは、本明細書に記載されるものなどのネクロトーシスに関連する疾患、状態及び／又は障害のうちのいずれかを治療するために好適である任意のものであり得る。本発明の化合物は、本明細書に記載される医薬組成物のうちのいずれかにおいて更なるＡＰＩと共製剤化され得るか、又は本発明の化合物は、同時、逐次、若しくは別個の様式で投与され得る。同時投与としては、共製剤化されたか、又は同じ若しくは異なる経路を通して投与される別個の剤形であるかにかかわらず、本発明の化合物を他のＡＰＩと同時に投与することが挙げられる。逐次投与としては、同じ又は異なる経路により、本発明の化合物及び他のＡＰＩを、他方の約０．５、１、２、３、４、５、又は６時間以内などの決定された投薬計画に従って投与することが挙げられる。逐次投与するとき、本発明の化合物は、他のＡＰＩの投与の前又は後に投与され得る。別個の投与としては、本発明の化合物及び他のＡＰＩを、互いから独立しているレジメンに従って、同じであるか、又は異なり得る、どちらの活性物にも好適な任意の経路によって投与することが挙げられる。

【０３９８】

本方法は、式（Ｘ）の化合物を任意の薬学的に許容される形態で投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、Ｎ－オキシド、多形体、互変異性体、若しくはプロドラッグの形態で、又は任意の比におけるこれらの形態の組み合わせで提供される。

【０３９９】

本方法はまた、式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、Ｎ－オキシド、多形体、互変異性体、若しくはプロドラッグを含む、医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み得る。医薬組成物は、本明細書に記載される任意の薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／又は賦形剤を含み得る。

【０４００】

式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは、本明細書に定義されるように、任意の好適な手段によって、例えば、経口的に、直腸に、経鼻的に、経膣的に、局所的に（口腔及び舌下を含む）、非経口的に、例えば、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、又は嚢内注射、吸入、吹送、点滴又は埋め込み技法（例えば、無菌水性又は非水性注射溶液又は懸濁液として）などによって、投与され得る。

【０４０１】

本発明の化合物は、経口、直腸、経鼻、局所（口腔及び舌下を含む）、非経口投与（筋肉内、腹腔内、皮下、及び静脈内を含む）のためのものを含む、医薬組成物として、又は吸入若しくは吹送による投与に好適な形態で提供され得る。したがって、式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは、従来のアジュバント、担体、又は希釈剤と一緒に、医薬組成物及びその単位投与量の形態中に配置され得、そのような形態で、錠剤若しくは充填されたカプセルなどの固体として、又は溶液、懸濁液、乳濁液、エリキシル、若しくはそれらで充填されたカプセルなどの液体として、全て経口使用のために採用され、あるいは無菌注射液の形態で経口（皮下を含む）使用のために採用され得る。

【０４０２】

また、別個のパーツに、

●式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、Ｎ－オキシド、多形体、互変異性体、若しくはプロドラッグと、

●本発明の方法のうちのいずれかにおけるその使用のための指示書と、を含む、パーツのキットも提供される。

【実施例】

【０４０３】
本明細書に記載される化合物、組成物、キット及び方法は、以下の例証的及び非限定的な実施例によって説明される。
【０４０４】
化学
合成
その塩を含む、本発明の化合物は、公知の有機合成技術を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成することができる。
【０４０５】
本発明の化合物を調製するための反応は、好適な溶媒中で実行することができ、有機合成の技術の当業者によって容易に選択することができる。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までに及び得る温度で、出発物質（反応物）、中間体、又は生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応を、１つの溶媒又は１つより多くの溶媒の混合物中で実行することができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒は、当業者によって選択することができる。
【０４０６】
本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴うことができる。保護及び脱保護の必要性、並びに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ．Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）で見出すことができ、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０４０７】
反応物は、当該技術分野で公知である任意の好適な方法に従って監視することができる。例えば、生成物の形成は、分光学的手段、例えば、核磁気共鳴分光法（例えば、１Ｈ又は１３Ｃ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、ＵＶ－可視）、又は質量分析、又は高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）若しくは薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーによって監視することができる。
【０４０８】
本明細書で使用される場合の「周囲温度」、「室温」、及び「ＲＴ」という表現は、当該技術分野で理解され、一般に、温度、例えば、反応温度、すなわち、反応が実行される部屋の温度、例えば、約２０℃～約３０℃の温度を指す。
【０４０９】
本発明の化合物は、文献に公知の多数の調製経路に従って調製することができる。本発明の化合物を調製するための例示的な合成方法が、以下のスキームで提供される。
【０４１０】
一般化学方法
定義：

【表４－１】

AcCl	(塩化アセチル)、
Ac_2O	(無水酢酸)、
AcOH	(酢酸)、
atm	(雰囲気)、
B_2pin_2	(ビス(ピナコラート)ジボロン)、
BINAP	(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、
BnBr	(臭化ベンジル)、
Boc_2O	(二炭酸ジ-tert-ブチル)、
c-Hex	(シクロヘキサン)、
$CDCl_3$	(重水素化クロロホルム)、
CD_3OD	(重水素化メタノール)、
$CHCl_3$	(クロロホルム)、
Cs_2CO_3	(炭酸セシウム)、
CsF	(フッ化セシウム)、
conc.	(濃縮)、
d	(日)、
DAST	(三フッ化ジエチルアミノ硫黄)、
dba	(ジベンジリデンアセトン)、
DCM	(ジクロロメタン)、
DEAD	(アゾジカルボン酸ジエチル)、
DIAD	(アゾジカルボン酸ジイソプロピル)、
DIPEA	(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)、
DMAP	(4-ジメチルアミノピリジン)、
DME	(1,2-ジメトキシエタン)、
DMF	(N,N-ジメチルホルムアミド)、
DMSO	(ジメチルスルホキシド)、
DMSO-d_6	(重水素化ジメチルスルホキシド)、
EDCI	(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)、
eq	(当量)、
Et_3N	(トリエチルアミン)、
Et_2O	(ジエチルエーテル)、
EtOAc	(酢酸エチル)、
EtOH	(エタノール)、
$EtSO_2Cl$	(塩化エタンスルホニル)、
g	(グラム)、
h	(時間)、
H_2	(水素)、
HATU	(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-酸化ヘキサフルオロホスフェート)、
HCl	(塩酸/塩化水素)、
HOBt	(ヒドロキシベンゾトリアゾール)、
^1H NMR	(陽子核磁気共鳴)、
Hz	(ヘルツ)、
i-PrOH	(イソプロパノール)、
KF	(フッ化カリウム)、
L	(リットル)、
LCMS	(液体クロマトグラフィー質量分析)、
LiHMDS	(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)、

【表４－２】

M	(モルの)、
MeCN	(アセトニトリル)、
Me_2NH	(ジメチルアミン)、
MeOH	(メタノール)、
$MeOD-d_4$	(重水素化メタノール)、
mg	(ミリグラム)、
MHz	(メガヘルツ)、
min	(分)、
mL	(ミリリットル)、
mmol	(ミリモル)、
MsCl	(塩化メタンスルホニル)、
n-BuLi	(n-ブチルリチウム)、
NaH	(水素化ナトリウム)、
$NaHCO_3$	(重炭酸ナトリウム)、
NaOEt	(ナトリウムエトキシド)、
NaOH	(水素化ナトリウム)、
NaOMe	(ナトリウムメトキシド)、
Na_2SO_4	(硫酸ナトリウム)、
NBS	(N-ブロモスクシンイミド)、
NIS	(N-ヨードスクシンイミド)、
NH_4Cl	(塩化アンモニウム)、
NMP	(N-メチル-2-ピロリドン)、
Pd/C	(パラジウム活性炭)、
$Pd_2(dba)_3$	(トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、
$Pd(dppf)Cl_2$	([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))、
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$	([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)と DCM との錯体)、
$Pd(OH)_2$	(水酸化パラジウム(II)炭素-パールマン触媒)、
PE	(石油エーテル)、
prep-HPLC	(分取高速液体クロマトグラフィー)、
prep-TLC	(分取薄層クロマトグラフィー)、
ppm	(百万分率)、
psi	(ポンド/平方インチ)、
p-TSA	(p-トルエンスルホン酸)、
quant.	(定量収率)、
RT	(室温)、
SEMCl	(2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド)、
SPhos	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル)、
TBAF	(フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム)、
$t-BuNHNH_2.HCl$	(tert-ブチルヒドラジン塩酸塩)、
TFA	(トリフルオロ酢酸)、
THF	(テトラヒドロフラン)、
TLC	(薄層クロマトグラフィー)、
v/v	(容量/容量)、
Xantphos	(9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)キサンテン)、

【０４１１】

ＬＣＭＳ方法論

エレクトロスプレー質量分析（ＭＳ）を、以下の方法を使用して実行した。

【０４１２】

方法Ａ（５分）：ＬＣモデル：方法Ａ　１２００（ポンプタイプ：バイナリポンプ、検出器タイプ：ＤＡＤ）ＭＳモデル：方法Ａ　Ｇ６１１０Ａ四重極。カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、２．５μｍ、２．１×３０ｍｍ。カラム温度：３０℃。波長の取得：２１４ｎｍ、２５４ｎｍ。移動相：Ａ：０．０７％のＨＣＯＯＨ水溶液、Ｂ：ＭｅＯＨ。実行時間：５分。ＭＳ：イオン源：ＥＳ＋（又はＥＳ－）。ＭＳ範囲：５０～９００ｍ／ｚ。フ

ラグメンター：６０。乾燥ガス流：１０Ｌ／分。ネブライザー圧力：３５ｐｓｉ。乾燥ガス温度：３５０℃。Ｖｃａｐ：３．５ｋＶ。

【０４１３】

方法Ｂ（３．５分）：ＬＣモデル：方法Ａ　１２００（ポンプタイプ：バイナリポンプ、検出器タイプ：ＤＡＤ）ＭＳモデル：方法Ａ　Ｇ６１１０Ａ四重極。カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、２．５μｍ、２．１×３０ｍｍ。カラム温度：３０℃。波長の取得：２１４ｎｍ、２５４ｎｍ。移動相：Ａ：０．０７％のＨＣＯＯＨ水溶液、Ｂ：ＭｅＯＨ。実行時間：５分。ＭＳ：イオン源：ＥＳ＋（又はＥＳ－）。ＭＳ範囲：５０～９００ｍ／ｚ。フラグメンター：６０。乾燥ガス流：１０Ｌ／分。ネブライザー圧力：３５ｐｓｉ。乾燥ガス温度：３５０℃。Ｖｃａｐ：３．５ｋＶ。

【０４１４】

方法Ｃ：（８分）ＬＣモデル：Ｗａｔｅｒｓ　２６９５　ａｌｌｉａｎｃｅ（ポンプ：クォータナリポンプ、検出器：２９９６フォトダイオードアレイ検出器）ＭＳモデル：Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ　ＬＣ：カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、３．５μｍ、２．１×５０ｍｍカラム温度：２０℃。波長の取得：２１４ｎｍ、２５４ｎｍ　移動相：Ａ：０．０５％のＨＣＯＯＨ水溶液、Ｂ：ＣＡＮ実行時間：８分間のＭＳ：イオン源：ＥＳ＋（又はＥＳ－）ＭＳ範囲：１００～１０００ｍ／ｚ　キャピラリー：３ｋｖ　コーン：４０Ｖ　抽出器：３Ｖ　乾燥ガス流量：８００Ｌ／時間　コーン：５０Ｌ／時間　脱溶媒和温度：５００℃　ソース温度：１２０℃

【０４１５】

方法Ｄ：質量検出器：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｇ６１２０Ｂ　ＭＳＤ　ポンプ：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３１２Ｂバイナリポンプ　オートサンプラー：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３６７Ｅ　ＨｉＰＡＬＳ　検出器：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ４２１２Ｂ　ＤＡＤ　カラム：Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０　ＥＣ－Ｃ１８、２．１×３０ｍｍ　２．７ミクロンカラム　温度：３０℃　注入量：２μＬ　流量：１．０ｍｌ／分　溶媒Ａ：水０．１％ギ酸　溶媒Ｂ：アセトニトリル０．１％ギ酸　勾配：３．８分間にわたって５～１００％のＢ　取得時間：４．１分　検出：２５４ｎｍ及び２５４ｎｍ　イオン源：単一四重極　イオンモード：ＡＰＩ－ＥＳ　乾燥ガス温度：３５０℃　キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（正）キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（負）スキャン範囲：１００～１０００　ステップサイズ：０．１秒

【０４１６】

方法Ｅ：質量検出器：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｇ６１２０Ｂ　ＭＳＤ　ポンプ：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３１２Ｂバイナリポンプ　オートサンプラー：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３６７Ｅ　ＨｉＰＡＬＳ　検出器：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ４２１２Ｂ　ＤＡＤ　カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３、３ｕＭ、１００Ａ、３．０×５０ｍｍ　カラム温度：３０℃　注入量：１μＬ　流量：１．０ｍｌ／分　溶媒Ａ：水０．１％ギ酸　溶媒Ｂ：アセトニトリル０．１％ギ酸　勾配：３．０分間にわたって５～５０％のＢ　取得時間：４．１分　検出：２１４及び２５４ｎｍ　イオン源：単一四重極　イオンモード：ＡＰＩ－ＥＳ　乾燥ガス温度：３５０℃　キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（正）キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（負）スキャン範囲：１００～１０００　ステップサイズ：０．１秒

【０４１７】

方法Ｆ：Ａｇｉｌｅｎｔ：質量検出器：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｇ６１２０Ｂ　ＭＳＤ、ポンプ：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３１２Ｂバイナリポンプ、オートサンプラー：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３６７Ｅ　ＨｉＰＡＬＳ、検出器：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ４２１２Ｂ　ＤＡＤ。ＬＣ条件：カラム：Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０　ＥＣ－Ｃ１８、２．１×３０ｍｍ　２．７ミクロン、カラム温度：３０℃、注入量：１ｕＬ、流量：１．０ｍｌ／分、溶媒Ａ：水０．１％ギ酸、溶媒Ｂ：アセトニトリル０．１％ギ酸、勾配：３．８分間にわたって５～１００％のＢ、取得時間：４．１分、検出：２１４及び２５４ｎｍ。ＭＳ条件：イオン源：単一四重極、イオンモード：ＡＰＩ－ＥＳ、乾燥

ガス温度：３５０℃、キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（正）、キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（負）、スキャン範囲：１００～１０００、ステップサイズ：０．１秒

【０４１８】

方法Ｇ：Ａｇｉｌｅｎｔ高ＭＷ：質量検出器：Ａｇｉｌｅｎｔ Ｇ６１２０Ｂ ＭＳＤ、ポンプ：１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ Ｇ１３１２Ｂバイナリポンプ、オートサンプラー：１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ Ｇ１３６７Ｅ ＨｉＰＡＬＳ、検出器：１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ Ｇ４２１２Ｂ ＤＡＤ。ＬＣ条件：カラム：Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ １２０ ＥＣ－Ｃ１８、２．１×３０ｍｍ ２．７ミクロン、カラム温度：３０℃、注入量：１ｕＬ、流量：１．０ｍｌ／分、溶媒Ａ：水０．１％ギ酸、溶媒Ｂ：アセトニトリル０．１％ギ酸、勾配：３．８分間にわたって５～１００％のＢ、取得時間：４．１分、検出：２１４及び２５４ｎｍ。ＭＳ条件：イオン源：単一四重極、イオンモード：ＡＰＩ－ＥＳ、乾燥ガス温度：３５０℃、キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（正）、キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（負）、スキャン範囲：１００～２０００、ステップサイズ：０．１秒

【０４１９】

方法Ｈ：Ｗａｔｅｒｓ：Ｗａｔｅｒｓ ＺＱ ３１００－質量検出器、Ｗａｔｅｒｓ ２５４５－ポンプ、Ｗａｔｅｒｓ ＳＦＯシステム流体オーガナイザー、Ｗａｔｅｒｓ ２９９６ダイオードアレイ検出器、Ｗａｔｅｒｓ ２７６７サンプルマネージャー。ＬＣ条件：逆相ＨＰＬＣ分析、カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ ＴＭ Ｃ１８ ５μｍ ４．６×１００ｍｍ、注入体積１０μＬ、溶媒Ａ：水０．１％ギ酸、溶媒Ｂ：アセトニトリル０．１％ギ酸、勾配：８分間にわたって１０～１００％のＢ、流量：１．５ｍｌ／分、検出：１００～６００ｎｍ。ＭＳ条件：イオン源：単一四重極、イオンモード：ＥＳ正、ソース温度：１５０℃、脱溶媒和温度：３５０℃、検出：イオン計数、キャピラリー（ＫＶ）－３．００、コーン（Ｖ）：３０、抽出器（Ｖ）：３、ＲＦレンズ（Ｖ）：０．１、スキャン範囲：１００～１０００Ａｍｕ、スキャン時間：０．５秒、取得時間：１０分、ガス流量：脱溶媒和Ｌ／時間－６５０、コーンＬ／時間－１００

【０４２０】

分取ＨＰＬＣ

方法Ａ：機器タイプ：ＶＡＲＩＡＮ ９４０ ＬＣ。ポンプタイプ：バイナリポンプ。検出器タイプ：ＰＤＡ。ＬＣ条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＳｕｎＦｉｒｅ分取Ｃ１８ ＯＢＤ、５μｍ、１９×１００ｍｍ。取得波長：２１４ｎｍ、２５４ｎｍ。移動相：Ａ：０．０７％のＴＦＡ水溶液（又は０．１％のＨＣＯＯＨ水溶液）、Ｂ：ＭｅＯＨ（又はCH_3CN）。

【０４２１】

方法Ｂ：Ｗａｔｅｒｓ ＺＱ ３１００－質量検出器、Ｗａｔｅｒｓ ２５４５－ポンプ、Ｗａｔｅｒｓ ＳＦＯシステム流体オーガナイザー、Ｗａｔｅｒｓ ２９９６ダイオードアレイ検出器、Ｗａｔｅｒｓ ２７６７サンプルマネージャー。ＬＣ条件：カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ（商標）分取Ｃ１８ ＯＢＤ ５μｍ １９×１００ｍｍ、溶媒Ａ：水０．１％ギ酸、溶媒Ｂ：アセトニトリル０．１％ギ酸、勾配：可変、流量：２０ｍｌ／分、検出：１００～６００ｎｍ ＭＳ条件：イオン源：単一四重極、イオンモード：ＥＳ正、ソース温度：１５０℃、脱溶媒和温度：３５０℃、検出：イオン計数、キャピラリー（ＫＶ）－３．００、コーン（Ｖ）：３０、抽出器（Ｖ）：３、ＲＦレンズ（Ｖ）：０．１、スキャン範囲：１００～１０００Ａｍｕ、スキャン時間：０．５秒、取得時間：２０分ガス流量：脱溶媒和Ｌ／時間－６５０、コーンＬ／時間－１００

【０４２２】

方法Ｃ：Ｗａｔｅｒｓ ＺＱ ３１００－質量検出器、Ｗａｔｅｒｓ ２５４５－ポンプ、Ｗａｔｅｒｓ ＳＦＯシステム流体オーガナイザー、Ｗａｔｅｒｓ ２９９６ダイオードアレイ検出器、Ｗａｔｅｒｓ ２７６７サンプルマネージャー。ＬＣ条件：カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ（商標）分取Ｃ１８ ＯＢＤ ５μｍ １９×１００ｍｍ、溶媒Ａ：水、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：可変、流量：２０ｍｌ／分、検出：１００～６００ｎｍ

ＭＳ条件：イオン源：単一四重極、イオンモード：ＥＳ正、ソース温度：１５０℃、脱溶媒和温度：３５０℃、検出：イオン計数、キャピラリー（ＫＶ）－３．００、コーン（Ｖ）：３０、抽出器（Ｖ）：３、ＲＦレンズ（Ｖ）：０．１、スキャン範囲：１００～１００Ａｍｕ、スキャン時間：０．５秒、取得時間：２０分　ガス流量：脱溶媒和Ｌ／時間－６５０、コーンＬ／時間－１００

【０４２３】

ＮＭＲ

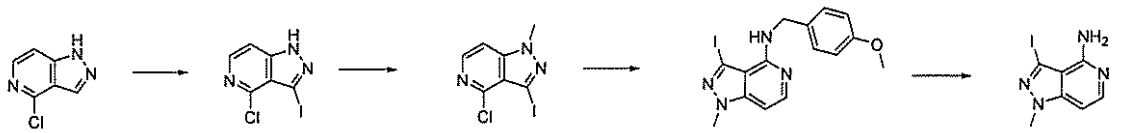
核磁気共鳴スペクトルを、指定される^{1}Ｈ核についてＢｒｕｋｅｒ　４００ＭＨｚ又は３００ＭＨｚで記録した。試料を、指定される重水素化溶媒中で記録し、データを２５℃で取得した。化学シフトは、δスケールでｐｐｍ単位で報告され、適切な溶媒ピークを参照する。スペクトルデータの報告では、以下の略語が使用されている：ｓ、シングレット；ｂｓ、ブロードシングレット；ｄ、ダブレット；ｔ、トリプレット；ｑ、カルテット；ｍ、マルチプレット。

【０４２４】

中間体Ａの合成

中間体Ａ１：３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化７６】



ステップ１：４－クロロ－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（２５ｇ、１６２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（４３．６ｇ、１９４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８５℃で一晩撹拌した。混合物を水（２，５００ｍＬ）で希釈し、固体を濾過して、表題生成物（４３．０ｇ、９４％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９９分、ｍ／ｚ：２７９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２５】

ステップ２：４－クロロ－３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

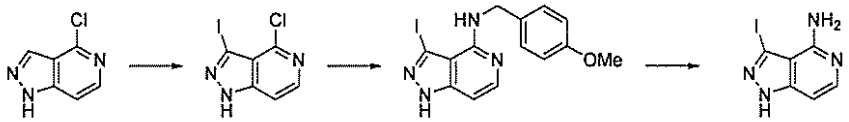
０℃のＤＭＦ（２００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（４３ｇ、１５３ｍｍｏｌ）の予冷溶液に、ＮａＨ（油中６０％、１８．４ｇ、７６５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を$Ｎ_{2}$下にて０℃で１０分間撹拌した。次いで、ヨードメタン（３２．５ｇ、２２９ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。水（２，０００ｍＬ）を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２×１０００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を$ＭｇＳＯ_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＰＥ＝４／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（２３．５ｇ、５２％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４２分、ｍ／ｚ：２９３．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２６】

ステップ３：３－ヨード－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

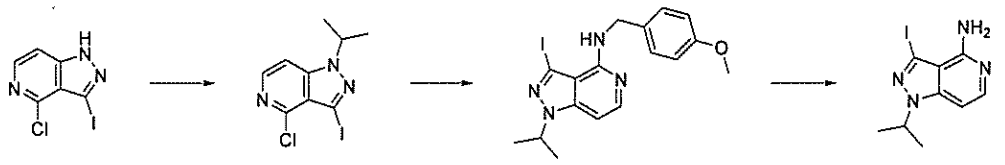
１－ブタノール（２００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（２３．５ｇ、８０．０ｍｍｏｌ）の溶液に、（４－メトキシフェニル）メタンアミン（４４．０ｇ、３２０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１１０℃で一晩撹拌した。水（２，０００ｍＬ）の添加の前に、混合物を減圧下で濃縮した。沈殿物を濾別して、表題生成物（３３．０ｇ）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５８分、ｍ／ｚ：３９５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２７】
ステップ４：３－ヨード－１－メチル－１Ｈピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ＴＦＡ（６０ｍＬ）中の３－ヨード－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３３ｇ、８３．７ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をNa_2CO_3の水溶液（２５０ｍＬ）とＤＣＭ（２５０ｍＬ）との間で分配した。有機物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（１６．４ｇ、２つのステップにわたって７１％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．９１分、ｍ／ｚ：２７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４２８】
中間体Ａ２：３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
【化７７】



ステップ１：４－クロロ－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン
ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（２５ｇ、１６２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（４３．６ｇ、１９４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８５℃で一晩撹拌した。混合物を水（２５００ｍＬ）で希釈し、沈殿物を、濾過を介して収集し、表題生成物（４３．０ｇ、９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９９分、ｍ／ｚ：２７９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４２９】
ステップ２：３－ヨード－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ＤＭＳＯ（１００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（５ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）及び１－（４－メトキシフェニル）メタンアミン（１２．２ｇ、８９．０ｍｍｏｌ）の混合物を、１５０℃で６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（２．２ｇ、３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：０．７０分、ｍ／ｚ：３８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４３０】
ステップ３：３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ＴＦＡ（１５ｍＬ）中の３－ヨード－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１．９１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）の溶液を、７５℃で一晩撹拌した。混合物を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ＝７～８に調整し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（６００ｍｇ、４６％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．３８（ｂｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｂｓ，２Ｈ）．
【０４３１】
中間体Ａ３：３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

【化７８】



ステップ１：４－クロロ－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

アセトニトリル（２００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（６ｇ、２１．４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２０．８ｇ、６４．１ｍｍｏｌ）の混合物に、２－ブロモプロパン（５．２６ｇ、４２．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を７０℃で一晩撹拌した。水（２００ｍＬ）を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１～１／４、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（４ｇ、５８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６０分、ｍ／ｚ：３２２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３２】

ステップ２：３－ヨード－１－イソプロピル－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

１－ブタノール（４０ｍＬ）中の４－クロロ－３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（４ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）の溶液に、（４－メトキシフェニル）メタンアミン（８．５０ｇ、６２．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１１０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で更に抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物（２ｇ、３８％）を褐色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９５分、ｍ／ｚ：４２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３３】

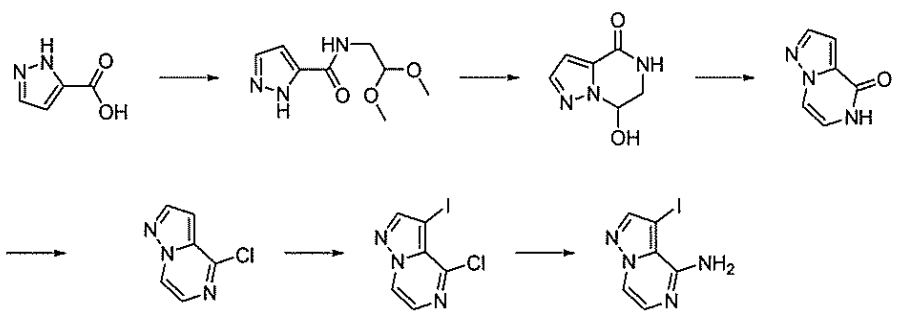
ステップ３：３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ＴＦＡ（２０ｍＬ）中の３－ヨード－１－イソプロピル－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３．７ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をNa_2CO_3の水溶液（２５０ｍＬ）とＤＣＭ（２５０ｍＬ）との間で分配した。有機物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（５００ｍｇ、１９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８３分、ｍ／ｚ：３０３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３４】

中間体Ａ４：３－ヨードピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－アミン

【化７９】



ステップ１：Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

２，２－ジメトキシエタン－１－アミン（１０．３ｇ、９８．１ｍｍｏｌ）の添加の前に、１，４－ジオキサン（１００ｍｌ）中の１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１０ｇ、８９．２ｍｍｏｌ）及びカルボニルジイミダゾール（１５．９ｇ、９８．１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて５０℃で１時間撹拌したし、反応混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（５００ｍＬ）に注いだ。水溶液を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝５に調整し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（１５ｇ、８４％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３２分、ｍ／ｚ：２２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３５】

ステップ２：７－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン

ＤＣＭ（１００ｍｌ）及びＴＦＡ（１００ｍｌ）中のＮ－（２，２－ジメトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（１５ｇ、７５．２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物（１２ｇ、１００％）を褐色の油として生じた。

【０４３６】

ステップ３：ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン

ポリリン酸（５０ｍＬ）中の７－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン（１２ｇ、７８．３ｍｍｏｌ）の溶液を、１４５℃で５時間撹拌した。反応混合物をＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝１０に調整した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（６．１ｇ、５８％）を褐色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．２３（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４３７】

ステップ４：４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

$POCl_3$（５０ｍＬ）及びＤＭＦ（４滴）中のピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン（６．１ｇ、４５．１ｍｍｏｌ）の溶液を、１３０℃で一晩撹拌した。反応混合物を氷水（３００ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、次いで、ＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝１０に調整した。有機物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（３．６ｇ、８５％）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．８６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４３８】

ステップ５：４－クロロ－３－ヨードピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（３．６ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（１０．５ｇ、４６．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８５℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（４．９ｇ、７５％）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４３９】

ステップ６：３－ヨードピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－アミン

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の４－クロロ－３－ヨードピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（

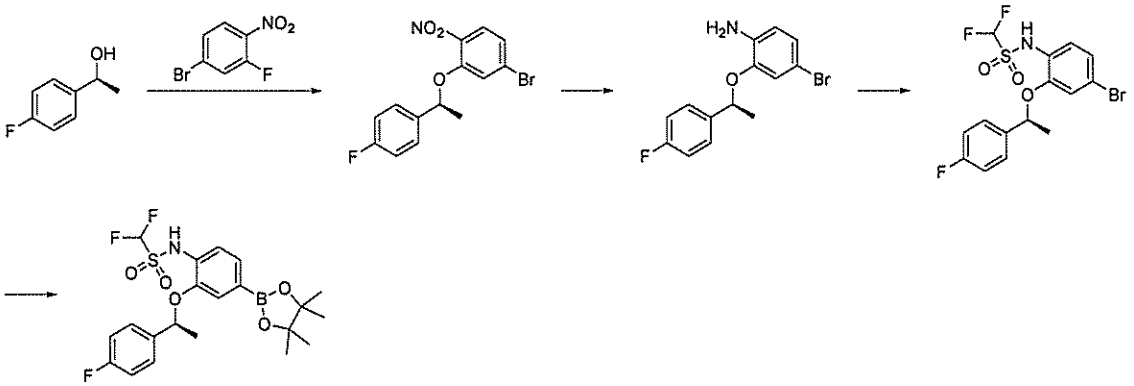
４．９ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＯＨ中のアンモニアの溶液（７Ｍ、１００ｍＬ）を添加し、混合物を密封したチューブ内で１１０℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（３．００ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．０８（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝３７．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４４０】

中間体Ｂの合成

中間体Ｂ１：（Ｓ）－１，１－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタンスルホンアミド

【化８０】



ステップ１：（Ｓ）－４－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－１－ニトロベンゼン

ＴＨＦ（６００ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エタン－１－オール（４０ｇ、２８５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（油中６０％、５７．１ｇ、１４２５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_{2}下にて０℃で３０分間撹拌した。次いで、４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（６２．６ｇ、２８５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（$Na_{2}SO_{4}$）、減圧下で濃縮して、粗生成物（７０ｇ、７２％）を黄色の油として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４１】

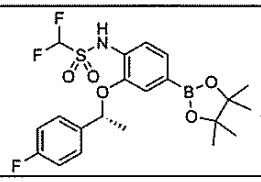
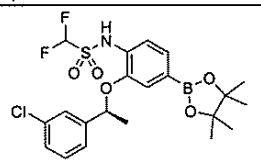
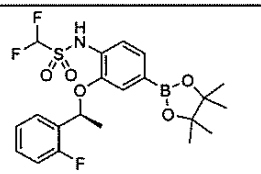
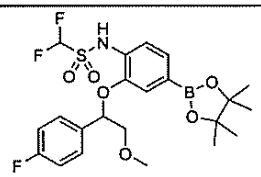
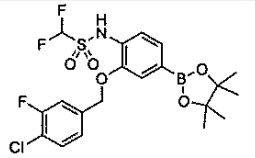
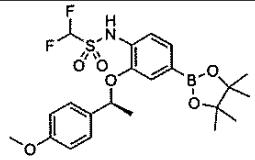
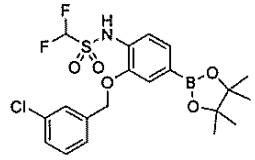
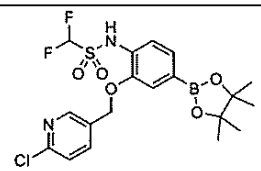
ステップ２：４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］アニリン

ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－１－ニトロベンゼン（７０ｇ、２０５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｚｎ粉末（６７．０ｇ、１０２５ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、飽和含水$NH_{4}Cl$（１７０ｍＬ）を添加した。混合物を６０℃で６時間撹拌し、次いで、水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（$Na_{2}SO_{4}$）、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１００／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（４０ｇ、６３％）を褐色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１３分、ｍ／ｚ：３１１．０、３１２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

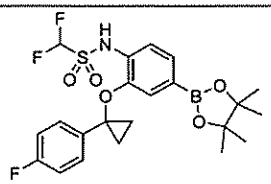
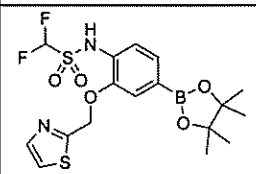
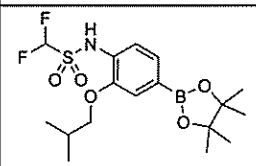
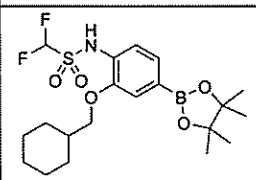
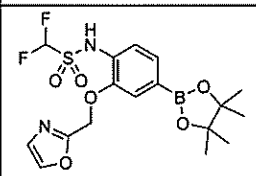
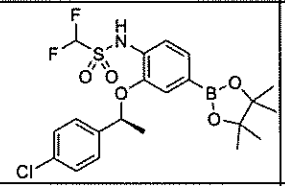
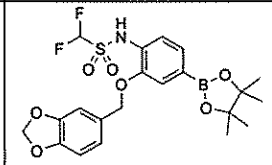
【０４４２】
ステップ３：Ｎ－｛４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
ＤＣＭ（２００ｍＬ）及びピリジン（４０．５ｇ、５１２ｍｍｏｌ）中の４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］アニリン（４０ｇ、１２８ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化ジフルオロメタンスルホニル（２４．９ｇ、１６６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１００／１）によって精製して、表題生成物（３９ｇ、７２％）を褐色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．４３（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０７－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．
【０４４３】
ステップ４：（Ｓ）－１，１－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタンスルホンアミド
ジオキサン（３００ｍＬ）中のＮ－｛４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（３９ｇ、９１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＡｃ（２６．９ｇ、２７５ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（３４．７ｇ、１３７ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２．０１ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５０／１）によって精製して、所望の生成物（４１ｇ、９４％）を黄色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．４１（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１２Ｈ）．
【０４４４】
以下の中間体Ｂを、（Ｓ）－１，１－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタンスルホンアミド（中間体Ｂ１）の調製に従って、適切なベンジルアルコール（ステップ１）から同様に調製した。

【表５－１】

表１：中間体Ｂ２～Ｂ１６

中間体	名称	構造	SM
B2	(R)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド		(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オール
B3	(S)-N-(2-(1-(3-クロロフェニル)エトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(S)-1-(3-クロロフェニル)エタン-1-オール
B4	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド		(1S)-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-オール
B5	1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド		1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエタン-1-オール
B6	N-(2-((4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メタノール
B7	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-メトキシフェニル)エトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド		(S)-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-オール
B8	N-(2-((3-クロロベンジル)オキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(3-クロロフェニル)メタノール
B9	N-(2-((6-クロロピリジン-3-イル)メトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(6-クロロピリジン-3-イル)メタノール

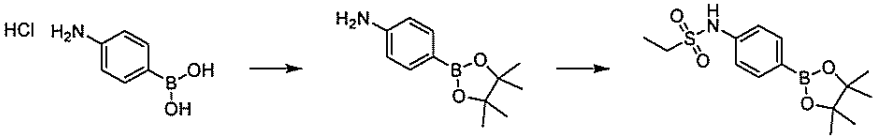
【表５－２】

B10	1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロポキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド		1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-オール
B11	1,1-ジフルオロ-N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)メタンスルホンアミド		チアゾール-2-イルメタノール
B12	1,1-ジフルオロ-N-(2-イソプロポキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド		イソプロパノール
B13	N-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		シクロヘキシルメタノール
B14	1,1-ジフルオロ-N-(2-(オキサゾール-2-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド		オキサゾール-2-イルメタノール
B15	(S)-N-(2-(1-(4-クロロフェニル)エトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(S)-1-(4-クロロフェニル)エタン-1-オール
B16	N-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメタノール

【０４４５】

中間体Ｂ１７：Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド

【化８１】



ステップ１：４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン

無水ＴＨＦ（１１．５ｍＬ）中の（４－アミノフェニル）ボロン酸塩酸塩（２ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）、ピナコール（１．４８ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）、$MgSO_4$（４．１５

ｇ、３４．５ｍｍｏｌ）、及びＮａＨＣＯ$_3$（１．９３ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、セライトで濾過し、濃縮して、オフホワイト色の固体を生じた。固体をＥｔ$_2$Ｏで粉砕し、濾過を介して収集し、Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄し、空気乾燥させて、表題化合物（１．４９ｇ、５９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：１．４４分、ｍ／ｚ：２２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４６】

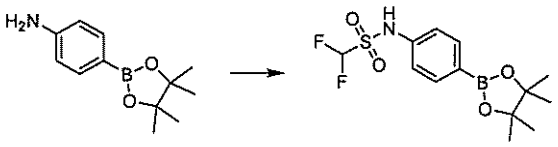
ステップ２：Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド

無水ＤＣＭ（１３．６ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１．４９ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（２．７４ｍＬ、３３．９ｍｍｏｌ）及びＥｔＳＯ$_2$Ｃｌ（１．２８ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をＮ$_2$下にて室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製して、表題化合物（１．８８ｇ、８９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：１．９８分、ｍ／ｚ：３１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），３．１５（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４７】

中間体Ｂ１８：１，１－ジフルオロ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メタンスルホンアミド

【化８２】



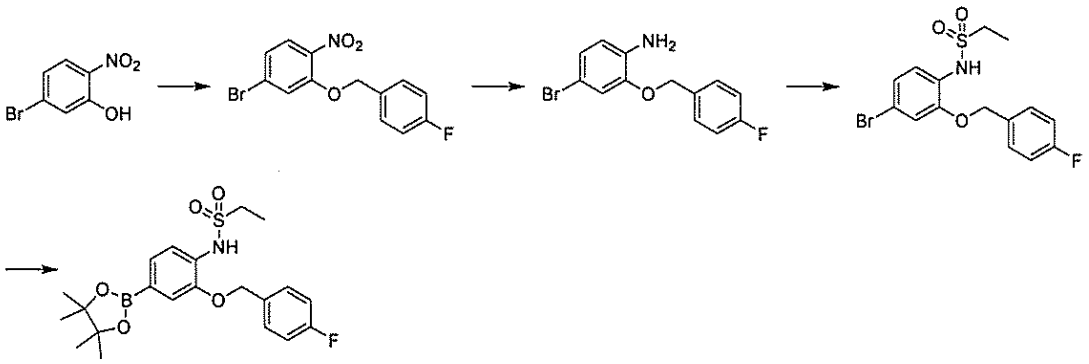
ステップ１：１，１－ジフルオロ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メタンスルホンアミド

ＤＣＭ（８ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（５００ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（９２１μＬ、１１．４ｍｍｏｌ）及び塩化ジフルオロメタンスルホニル（２４１μＬ、２．７３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をＮ$_2$下にて室温で撹拌した。１時間後、混合物を濃縮し、次いで、ＰｈＭｅ（１０ｍＬ）で共沸した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製し、表題化合物（５５５ｍｇ、７３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：２．４７分、ｍ／ｚ：３３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．８１－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝５３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１２Ｈ）．

【０４４８】

中間体Ｂ１９：Ｎ－（２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド

【化８３】



ステップ１：４－ブロモ－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－１－ニトロベンゼン

ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ニトロフェノール（１０ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２．６ｇ、９１．６ｍｍｏｌ）、及び１－（ブロモメチル）－４－フルオロベンゼン（８．６５ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて７０℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮して、表題生成物（１５．０ｇ、１００％）を白色の固体として得た。

【０４４９】

ステップ２：４－ブロモ－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）アニリン

ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）及び飽和含水NH_4Cl（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－１－ニトロベンゼン（１５ｇ、４５．９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｚｎ粉末（１４．９ｇ、２２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をH_2O（２５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）との間で分配し、有機層を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮して、表題生成物（１３．０ｇ、９６％）を黒色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２４分、ｍ／ｚ：２９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５０】

ステップ３：Ｎ－（４－ブロモ－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

４－ブロモ－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）アニリン（１３ｇ、４３．８ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（８．４３ｇ、６５．６ｍｍｏｌ）、ピリジン（５０ｍＬ）、及び$CHCl_3$（５０ｍＬ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題生成物（１２．５ｇ、７３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２４分、ｍ／ｚ：４１０．０［Ｍ＋Ｈ］$_+$。

【０４５１】

ステップ４：Ｎ－（２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド

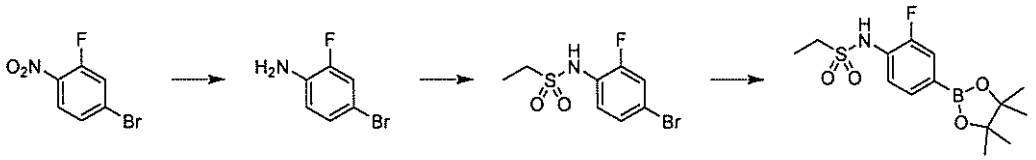
脱気した１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中のＮ－（４－ブロモ－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド（１２．５ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．４６ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（６．２９ｇ、６４．２ｍｍｏｌ）、及びB_2pin_2（８．９６ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（１４．８ｇ、＞１００％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．５１分、ｍ／ｚ：４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6

）：８．９９（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，３Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝１４．８，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４５２】

中間体Ｂ２０：Ｎ－［２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド

【化８４】



ステップ１：４－ブロモ－２－フルオロアニリン

ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）及び飽和含水NH_4Cl（４ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（５ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｚｎ（７．３９ｇ、１１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（２．５ｇ、５８％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３９分、ｍ／ｚ：１８９．９、１９１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５３】

ステップ２：Ｎ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）エタン－１－スルホンアミド

ピリジン（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（８０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロアニリン（５ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）の溶液に、$EtSO_2Cl$（３．３８ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（６．６７ｇ、９０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．７７（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２４，（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４５４】

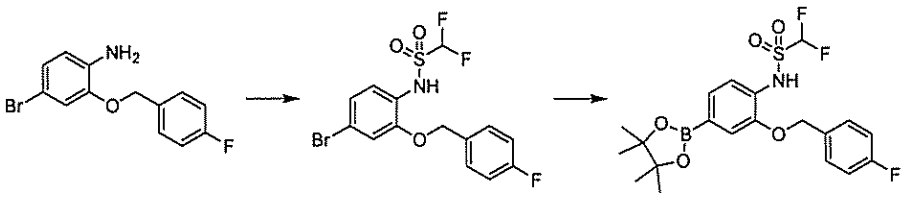
ステップ３：Ｎ－［２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド

ジオキサン（１０ｍＬ）中のＮ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）エタン－１－スルホンアミド（１．１ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）、$B_2(pin)_2$（９８７ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（７６３ｍｇ、７．７８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３１７ｍｇ、３８９μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題化合物（１ｇ、７８％）を黒色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．８７（ｂｓ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，３Ｈ），３．１１（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ），１．２２，（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

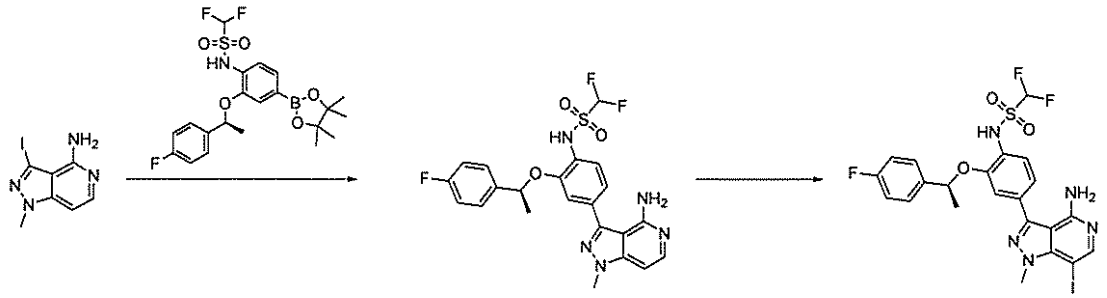
【０４５５】

中間体Ｂ２１：１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フ

ェニル｝メタンスルホンアミド
【化８５】



ステップ１：Ｎ－｛４－ブロモ－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］アニリン（８．２ｇ、２７．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（６．５４ｇ、８２．８ｍｍｏｌ）及び塩化ジフルオロメタンスルホニル（４．９８ｇ、３３．１ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られる混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３０／１）によって精製して、表題生成物（７．７７ｇ、６９％）を白色の固体として生じた。
【０４５６】
ステップ２：１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド
脱気した１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中のＮ－｛４－ブロモ－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（７．７７ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）、$B_2(pin)_2$（５．２５ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（３．７０ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（１．３８ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（７．１４ｇ、８２％）を白色の固体として生じた。
【０４５７】
中間体ＡＢの合成
中間体Ａ１Ｂ１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
【化８６】



ステップ１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－１Ｈピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物１７）
脱気した１，４－ジオキサン及びH_2O（４／１、１５０ｍＬ）中の３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（８ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル

）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（１５．０ｇ、３２．０ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（６．１６ｇ、５８．２ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（１．１８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）によって精製して、表題生成物（１２．０ｇ、８４％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９２分、ｍ／ｚ：４９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５８】

ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

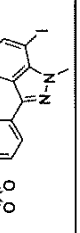
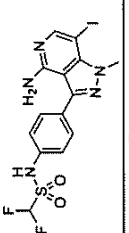
ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１２ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（６．５７ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８５℃で一晩撹拌した。水（１５００ｍＬ）を添加し、固体を濾別し、水（２００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させた。固体をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって更に精製し、表題生成物（８．００ｇ、５３％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３５分、ｍ／ｚ：６１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）：８．００（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１０（ｍ，４Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｓ，２Ｈ），５．６４（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４５９】

以下の中間体を、中間体Ａ１Ｂ１の合成の手順に従って、適切な中間体Ａ及び適切な中間体Ｂから同様に調製した。

【表６】

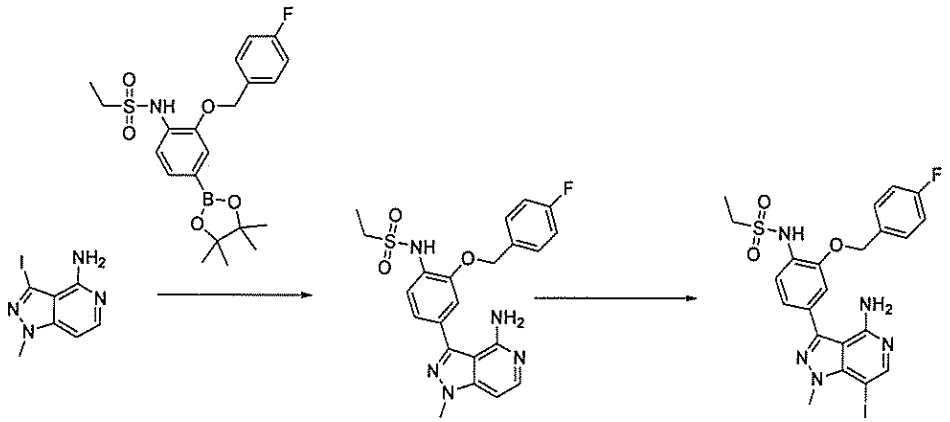
表２：中間体Ａ１Ｂ

中間体	名称	構造	分析データ	SM
A1B17	N-(4-{4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}フェニル)エタン-1-スルホンアミド		LCMS(方法 A):2.63 分、m/z:458.0[M+H]+	中間体 A1 及び 中間体 B17
A1B18	N-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		LCMS(方法 A):2.80 分、m/z:480.0[M+H]+	中間体 A1 及び 中間体 B18
A1B20	N-(4-{4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-フルオロフェニル)エタン-1-スルホンアミド		LCMS(方法 A):2.65 分、m/z:475.8[M+H]+	中間体 A1 及び 中間体 B20
A2B19	N-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法 A):3.31 分、m/z:582.0[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):9.13(s,1H),7.63-7.60(m,2H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=1.6Hz,1H),7.26-7.21(m,2 H,7.18-7.15(m,1H),6.08(bs,2H),5.19(s,2H),4.29(s,3H),2.89(q,J=7.4Hz,2H),1.12(t,J=7.4Hz,3H).	中間体 A2 及び 中間体 B19

【０４６０】

中間体Ａ１Ｂ１９：Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

【化８７】



ステップ１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド

脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、１０ｍＬ）中の３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５０ｍｇ、１８２μｍｏｌ）、Ｎ－｛２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（９４．８ｍｇ、２１８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４．８ｍｇ、１８．２μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（５７．８ｍｇ、５４６μｍｏｌ）の混合物を、μＷ下にて１００℃で１時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（２０ｍｇ、２４％）を褐色の固体として生じた。

【０４６１】

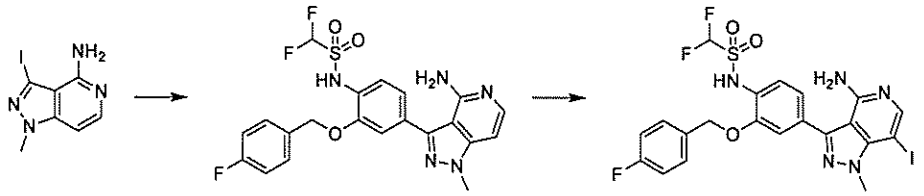
ステップ２：Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド（３．５ｇ、７．６８ｍｍｏｌ）及びＮＩＳ（３．４４ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）の混合物を、８５℃で一晩撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、有機物をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１～１／４、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（１．５ｇ、４７％）を黄色の固体として生じた。

【０４６２】

中間体Ａ１Ｂ２１：Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化８８】



ステップ１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物１０）

１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、７．５ｍＬ）中のメチル３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（１６６ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（７７．３ｍｇ、０．７２９６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２９．７ｍｇ、０．０３６４８ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（１３０ｍｇ、７５％）を灰色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０４分、ｍ／ｚ：４７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．０３－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．３３（ｓ，２Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ）．

【０４６３】

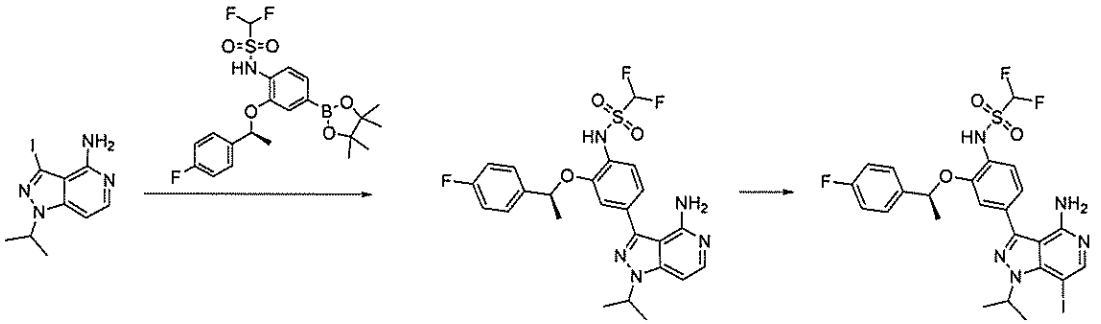
ステップ２：Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１．２８ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）、ＮＩＳ（６６１ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８５℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（５５０ｍｇ、３４％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６０分、ｍ／ｚ：６０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６４】

中間体Ａ３Ｂ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化８９】



ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物５３）

脱気した１，４－ジオキサン／水（４／１、２０ｍＬ）中の３－ヨード－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（１．１６ｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（９８．９ｍｇ、０．９３３４ｍｍｏｌ）、及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（３８．１ｍｇ、０．０４６６７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）によって精製して、表題生成物（９５０ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１７分、ｍ／ｚ：５２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．３２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．０９（ｍ，５Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｓ，２Ｈ），５．６４（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８９（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４５（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ）．

【０４６５】

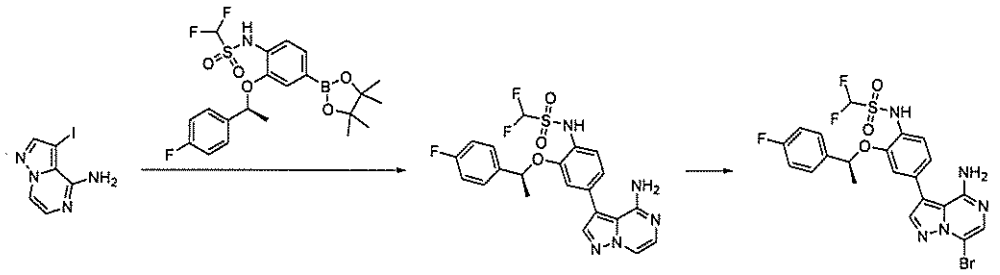
ステップ２：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のＮ－｛４－［４－アミノ－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（９８０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（１．０５ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８５℃で一晩撹拌した。水（３００ｍＬ）を添加し、固体を濾過し、水（２００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させた。固体をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２００／１）によって更に精製し、表題生成物（４５０ｍｇ、３７％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６５分、ｍ／ｚ：６４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６６】

中間体Ａ４Ｂ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化９０】



ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物２２）

脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、１００ｍＬ）中の３－ヨードピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－アミン（２．３ｇ、８．８４ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（４．１６ｇ、８．８４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．４３ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１．８６ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×７０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１）によって精製して、表題生成物（３ｇ、７１％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．６２分、ｍ／ｚ：４７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．４５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．０５－６．８８（ｍ，３Ｈ），５．９９（ｓ，２Ｈ），５．６８（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４６７】

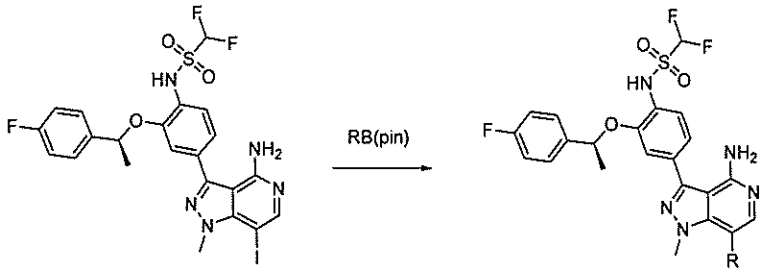
ステップ２：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（３００ｍｇ、６２８μｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（１２２ｍｇ、６９０μｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、２８％）を褐色の固体として生じた。

【０４６８】

中間体Ａ１Ｂ１とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順Ａ１

【化９１】



脱気した１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（４／１、０．２Ｍ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、ボロン酸エステル（１．１当量）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．１当量）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１００℃で一晩（又はμＷ照射下にて８０℃で２時間）撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製し、表題化合物を生じた。

【０４６９】

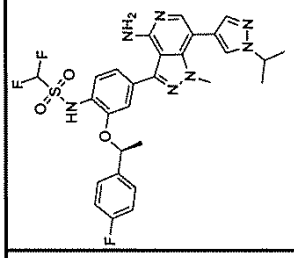
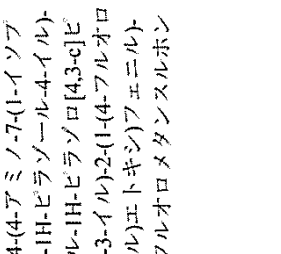
以下の化合物を、中間体Ａ１Ｂ１及び対応するボロン酸エステルを用いて一般手順Ａ１に従って調製した。

【表７－１】

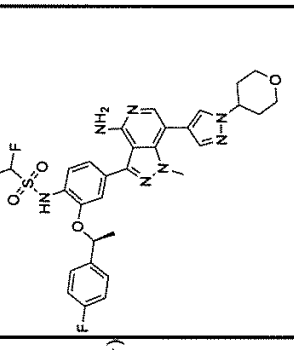
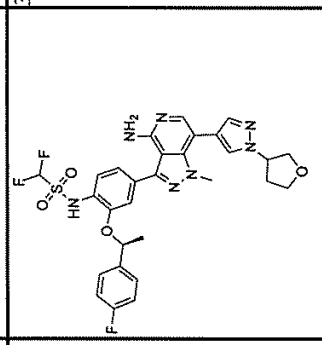
表３：中間体Ａ１Ｂ１及び対応するボロン酸エステルを用いて一般手順Ａに従って調製された化合物。

化合物番号	名称	構造	収率	LCMS データ	^{1}H NMR データ	ボロン酸エステル
24	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		42%	(方法B):2.92 分、m/z:583.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d$_6$):10.59(s.1H),8.50(d,J=5.1Hz,1H),7.63(s,1H),7.60-7.51(m,2H),7.44-7.36(m,2H),7.30(d,J=5.1Hz,1H),7.22-6.86(m,5H),5.91(s,2H),5.66(q,J=6.5Hz,1H),3.95(s,1H),3.72-3.58(m,3H),2.53(s,3H),1.58(d,J=6.3Hz,3H).	2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
30	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		39%	(方法A):3.14 分、m/z:626.3[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d$_6$):7.97(s,1H),7.63-7.52(m,4H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.15(dddd,J=17.7,9.7,7.2,2.1Hz,4H),5.82(s,2H),5.65(d,J=6.4Hz,1H),4.75(p,J=6.9Hz,1H),3.70(s,3H),2.10(dt,J=12.3,6.2Hz,2H),1.97(dqd,J=12.9,6.2,3.2Hz,2H),1.87-1.76(m,2H),1.72-1.62(m,2H),1.58(d,J=6.3Hz,3H).	1-シクロペンチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【表７－２】

31	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		46%	(方法A):3.22分、m/z:600.3[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):10.64(s,1H),7.97(s,1H),7.61-7.52(m,4H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.09(m,4H),6.94(d,J=52.6Hz,1H),5.79(s,2H),5.65(q,J=6.0Hz,1H),4.55(p,J=6.7Hz,1H),3.69(s,3H),1.47(d,J=6.7Hz,6H),1.58(d,J=6.7Hz,6H).	1-(プロパン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
38	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		68%	(方法A):2.94分、m/z:614.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.12(s,1H),7.77(s,1H),7.56(t,J=8.8Hz,3H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.17(t,J=8.8Hz,3H),7.12(d,J=6.8Hz,2H),7.02(t,J=52.4Hz,1H),5.90(s,2H),5.68-5.61(m,2H),4.96(d,J=6.8Hz,4H),3.71(s,3H),1.58(d,J=6.4Hz,3H).	1-(オキセタン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

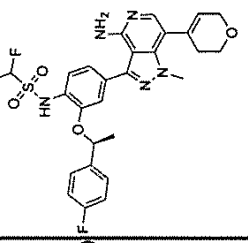
【表７－３】

19	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		49%	(方法A):3.08分、m/z:642.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.01(s,1H),7.61(s,1H),7.58-7.54(m,3H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.18-7.10(m,4H),6.99(t,J=52.4Hz,1H),5.74(s,2H),5.65(q,J=6.4Hz,1H),4.49-4.24(m,1H),3.99-3.95(m,2H),3.69(s,3H),3.52-3.45(m,4H),2.04-2.00(m,4H),1.58(d,J=6.4Hz,3H)	1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
41	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		30%	(方法A):2.97分、m/z:628.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):10.61(s,1H),8.13(s,1H),7.75(s,1H),7.66-7.54(m,5H),7.44(d,J=8.1Hz,1H),7.21-6.90(m,6H),5.11(ddt,J=92.6,7.3,5.5Hz,1H),4.04-3.92(m,3H),3.85(td,J=8.3.5,3.3Hz,1H),3.75(s,3H),2.54(s,1H),2.47-2.38(m,1H),2.33(dddd,J=13.1,8.1,5.3,3.6Hz,1H),1.59(d,J=6.2Hz,3H).	1-(オキソラン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【表７－４】

46	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		36%	(方法A):2.53分、m/z:655.3[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6):7.98(s,1H),7.63(s,1H),7.58-7.52(m,3H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.15(t,J=8.8Hz,2H),7.05(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),6.77(t,J=53.2Hz,1H),5.67(s,2H),5.64(q,J=6Hz,1H),4.40-4.32(m,1H),3.68(s,3H),3.23-3.20(m,2H),2.75-2.68(m,2H),2.54(s,3H),2.22-2.17(m,4H),1.56(d,J=6.4Hz,3H)	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン
21	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		58%	(方法A):2.60分、m/z:587.2[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6):7.56-7.51(m,2H),7.45(s,1H),7.37(d,J=8.1Hz,1H),7.15(t,J=8.9Hz,2H),7.04(d,J=9.8Hz,1H),7.00(s,1H),6.77(t,J=53.3Hz,1H),5.73(s,1H),5.66(s,1H),5.65-5.61(m,1H),3.94(s,3H),3.47(s,2H),3.05(s,2H),2.62(s,3H),2.52(d,J=6.8Hz,2H),1.55(d,J=6.3Hz,3H).	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

【表７－５】

43	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		90%	(方法A):3.14分、m/z:574.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.57(dd,J=8.7,5.6Hz,2H),7.48(s,1H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.17(t,J=8.9Hz,2H),7.14-7.09(m,2H),6.95(d,J=52.6Hz,1H),5.87(s,1H),5.84(s,1H),5.65(q,J=6.2Hz,1H),4.23(d,J=2.5Hz,2H),3.97(s,3H),3.86(t,J=5.3Hz,2H),2.34(s,2H),1.57(d,J=6.3Hz,3H).	2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
28	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		69%	(方法A):3.24分、m/z:599.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):10.98(s,1H),8.94(d,J=2.2Hz,1H),8.80(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.21-8.14(m,2H),7.69-7.57(m,2H),7.55(s,1H),7.41(s,1H),7.21(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),6.17(s,2H),4.08(d,J=7.2Hz,2H),3.88(s,3H),3.85-3.79(m,2H),3.23(td,J=11.6,2.1Hz,2H),2.13(ddp,J=11.4,7.9,3.7Hz,1H),1.46-1.38(m,2H),1.29(td,J=12.3,4.4Hz,2H).	2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【表７－６】

26	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		50%	(方法A):2.80分、m/z:583.2[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6):8.53(d,J=2.3Hz,1H),7.80(dd,J=7.9,2.4Hz,1H),7.57(q,J=5.6,5.0Hz,3H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.36(d,J=7.9Hz,1H),7.21-7.12(m,4H),5.95(s,2H),5.66(d,J=6.3Hz,1H),3.56(s,3H),2.54(s,3H),1.58(d,J=6.2Hz,3H).	2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
25	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		49%	(方法A):2.94分、m/z:569.2[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6):8.68(d,J=2.3Hz,1H),8.63(dd,J=4.8,1.7Hz,1H),7.93(dt,J=7.8,2.0Hz,1H),7.61(s,1H),7.59-7.54(m,2H),7.51(dd,J=7.8,4.8Hz,1H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.20-6.89(m,5H),5.99(s,2H),5.65(q,J=6.2Hz,1H),3.56(s,3H),1.58(d,J=6.3Hz,3H).	3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
32	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(3-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		25%	(方法A):3.04分、m/z:583.2[M+H]+。	(400MHz,MeOD-d4):8.54(s,1H),8.48(d,J=5.0Hz,1H),7.49(dd,J=5.8,2.3Hz,3H),7.39(dd,J=5.1,2.0Hz,1H),7.17(d,J=7.9Hz,1H),7.11-7.03(m,3H),6.64(s,1H),5.57(d,J=6.4Hz,1H),3.48(s,3H),2.17(s,3H),1.69(d,J=6.4Hz,3H).	3-メチルピリジン-4-イルボロン酸

【表７－７】

27	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		63%	(方法A):3.25分、m/z:599.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.22(d,J=4.4Hz,1H),9.59(s,1H),7.55(m,3H),7.18(d,J=7.6Hz,1H),7.17(d,J=7.6Hz,2H),7.11(m,3H),6.89(s,1H),6.83(s,J=52.3Hz,1H),5.57(d,J=6.0Hz,1H),5.49(s,1H),3.97(s,3H),3.68(s,3H),1.69(d,J=5.6Hz,1H)	2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
23	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		50%	(方法A):3.26分、m/z:637.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):10.58(s,1H),8.81(d,J=5.0Hz,1H),8.06(s,1H),7.85(d,J=5.9Hz,1H),7.75(s,1H),7.57(dd,J=8.6,5.6Hz,2H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.21-7.13(m,3H),7.12-6.89(m,2H),6.07(s,2H),5.65(d,J=6.3Hz,1H),3.62(s,3H),1.59(d,J=6.3Hz,3H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン
57	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		34%	(方法A):3.28分、m/z:619.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.74(d,J=5.2Hz,1H),7.80(s,1H),7.71(s,2H),7.57(q,J=4.8Hz,2H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.12(m,4H),7.01(t,J=52.8Hz,1H),5.99(s,2H),5.66(q,J=6.0Hz,1H),3.62(s,3H),1.59(d,J=6.4Hz,3H).	2-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【表７－８】

48	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(tert-ブチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		22%	(方法A):3.42分、m/z:625.6[M+H]+	(400MHz,MeOH-d4):8.58(dd,J=5.0,0.8Hz,1H),7.61(s,1H),7.57-7.53(m,2H),7.49(dd,J=8.6,5.4Hz,2H),7.33(dd,J=5.1,1.7Hz,1H),7.19(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.12(d,J=1.8Hz,1H),7.06(t,J=8.8Hz,2H),6.70(s,1H),5.57(q,J=6.3Hz,1H),3.65(s,3H),1.70(d,J=6.4Hz,3H),1.42(s,9H).	2-(tert-ブチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
49	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		57%	(方法A):2.75分、m/z:612.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.14(d,J=4.8Hz,1H),7.64(s,1H),7.57(t,J=5.6Hz,2H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.12(m,4H),7.03(t,J=52.4Hz,1H),6.67(s,2H),6.02(s,2H),5.65(q,J=6.0Hz,1H),3.66(s,3H),3.07(s,6H),1.59(d,J=6.0Hz,3H).	N,N-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン

【表７－９】

29	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		60%	(方法A):2.99分、m/z:616.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.93(s,1H),7.61(s,1H),7.59-7.55(m,3H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.12(m,4H),7.02(t,J=52.4Hz,1H),5.94(s,2H),5.65(q,J=6.0Hz,1H),4.32(t,J=5.6Hz,2H),3.73(t,J=5.6Hz,2H),3.70(s,3H),1.58(q,J=6.0Hz,3H).	1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
33	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		21%	(方法A):3.15分、m/z:587.2[M+H]+	(400MHz,MeOD-d4):δ 10.82(s,1H),7.58(t,J=8.4Hz,2H),7.55(s,1H),7.40(d,J=8.4Hz,1H),7.18(t,J=8.8Hz,4H),7.14-6.88(m,1H),6.06(s,2H),5.68(q,J=6.0Hz,1H),3.61(s,3H),2.28(s,3H),2.06(s,3H),1.57(d,J=6.0Hz,3H).	3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2-オキサゾール

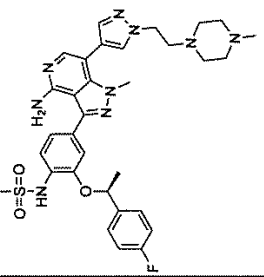
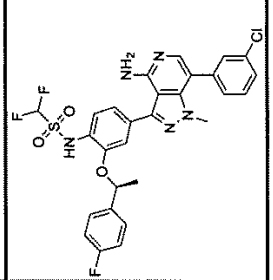
【表７－１０】

15	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フルオロメタンスルホンアミド		51%	(方法A):3.23分、m/z:602.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.90(s,1H),7.60-7.54(m,4H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.19-6.88(m,5H),5.81(s,2H),5.68-5.63(m,1H),4.94(t,J=4.4Hz,1H),4.20(t,J=5.6Hz,2H),3.80-3.77(m,2H),3.71(s,3H),1.58(d,J=6.4Hz,3H).	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタン-1-オール
20	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フルオロメタンスルホンアミド		35%	(方法A):3.04分、m/z:572.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.88(s,1H),7.61-7.52(m,4H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.20-6.84(m,5H),5.89(s,1H),5.63(q,J=6.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.71(s,3H),1.57(d,J=6.2Hz,3H).	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
18	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フルオロメタンスルホンアミド		42%	(方法A):2.95分、m/z:569.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.64(d,J=6.0Hz,2H),7.64(s,1H),7.56(dd,J=8.6,5.6Hz,2H),7.53-7.50(m,2H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.20-6.86(m,5H),5.94(s,2H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),3.61(s,3H),1.58(d,J=6.3Hz,3H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

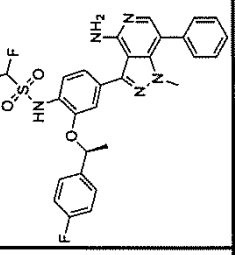
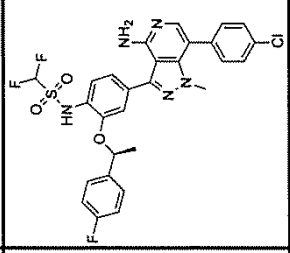
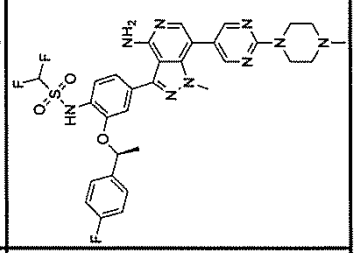
【表７－１１】

34	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-ベンジル-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		21%	(方法A):3.35分、m/z:582.2[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6):11.35(s,1H),7.56(s,3H),7.39(d,J=8.4Hz,1H),7.33(d,J=7.2Hz,2H),7.25-7.10(m,8H),6.98(t,J=52.4Hz,1H),6.27(s,2H),5.65(q,J=6.0Hz,1H),4.31(s,2H),3.89(s,3H),1.56(d,J=6.4Hz,3H).	2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
61	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		51%	(方法A):2.95分、m/z:723.2[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6):10.62(bs,1H),8.00(s,1H),7.60-7.55(m,4H),7.41-7.39(m,1H),7.20-6.86(m,5H),5.73(bs,2H),5.65(q,J=12.8,6.4Hz,1H),4.26-4.19(m,1H),3.30-3.20(m,5H),3.06-3.02(m,2H),2.59-2.52(m,2H),2.05-1.96(m,4H),1.58(d,J=6.4Hz,3H).	中間体C1

【表７－１２】

60	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		17%	(方法A):2.55分、m/z:684.1[M+H]⁻	(400MHz,DMSO-d6):7.92(s,1H),7.57-7.52(m,4H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.16(t,J=8.8Hz,2H),7.07(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.03(s,1H),6.82(t,J=53.2Hz,1H),5.66-5.63(m,3H),4.28(t,J=6.0Hz,2H),3.70(s,3H),2.79(t,J=6.4Hz,2H),2.70(bs,4H),2.55(bs,4H),2.44(s,3H),1.56(d,J=6.0Hz,3H).	中間体C2
84	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		26%	(方法A):2.99分、m/z:602.1[M+H]⁻	(400MHz,DMSO-d6)10.60(s,1H),7.53(dt,J=25.8,8.3Hz,7H),7.41(d,J=7.9Hz,1H),7.21-7.08(m,4H),5.83(s,2H),5.66(q,J=6.3Hz,1H),3.55(s,3H),1.58(d,J=6.1Hz,3H).	2-(3-クロロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
85	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		35%	(方法A):2.93分、m/z:602.1[M+H]⁻	(400MHz,DMSO-d6)7.63(dd,J=6.3,3.0Hz,1H),7.59(td,J=5.7,2.7Hz,2H),7.55(s,1H),7.50(qd,J=6.4,5.6,2.1Hz,2H),7.45-7.39(m,1H),7.22-7.17(m,3H),7.16-6.88(m,1H),6.01(s,2H),5.76-5.66(m,1H),3.46(s,3H),1.58(d,J=6.2Hz,3H).	2-(2-クロロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【表７－１３】

86	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		55%	(方法A):2.81分、m/z:568.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.80(s,1H),7.60-7.56(m,3H),7.58-7.41(m,6H),7.20-7.15(m,4H),7.03(t,J=52Hz,1H),6.04(s,2H),5.66(d,J=8Hz,1H),3.53(s,3H),1.59(t,J=8Hz,3H).	フェニルボロン酸
87	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		27%	(方法A):2.99分、m/z:602.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.60(s,1H),7.53(dt,J=25.8,8.3Hz,7H),7.41(d,J=7.9Hz,1H),7.21-7.08(m,4H),5.83(s,2H),5.66(q,J=6.3Hz,1H),3.55(s,3H),1.58(d,J=6.1Hz,3H).	2-(4-クロロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
105	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		46%	(方法A):2.65分、m/z:669.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.29(s,1H),8.16(s,1H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.58(s,1H),7.42(s,1H),7.24(d,J=8.3Hz,1H),6.19(s,2H),4.08(d,J=7.2Hz,2H),3.96(s,3H),3.53(q,J=6.8Hz,4H),2.81(d,J=11.1Hz,2H),2.19(s,3H),1.95-1.88(m,2H),1.50(d,J=12.4Hz,2H),1.33(d,J=6.8Hz,6H).	2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン

【表７－１４】

107	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		75%	(方法A):2.56分、m/z:667.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d_6)8.19(s,1H),7.68(d,J=7.2Hz,1H),7.55(t,J=6.4Hz,2H),7.51(s,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.16(t,J=8.8Hz,2H),7.10-7.05(m,2H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),6.87(s,0.5H),6.74(s,0.2H),5.77(s,2H),5.65(q,J=6.0Hz,1H),3.70(s,4H),3.61(s,3H),2.83(s,4H),1.56(d,J=6.0Hz,3H),1.23(s,3H).	1-メチル-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)ピリジン-2-イル]ピペラジン
110	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		71%	(方法A):3.05分、m/z:655.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d_6)10.77(s,1H),8.50(s,2H),7.58-7.55(m,3H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.14(m,3H),7.12(s,0.5H),7.09(s,1H),7.01(s,0.3H),6.88(s,0.2H),5.91(s,2H),5.65(q,J=5.6Hz,1H),3.75(d,J=4.8Hz,4H),3.70(d,J=4.4Hz,4H),3.68(s,3H),1.58(d,J=6.4Hz,3H).	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)ピリミジン-2-イル]モルホリン

【表７－１５】

114	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		49%	(方法A):3.31分、m/z:639.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)δ8.45,7.60-7.56(m),7.42(d,J=8.0Hz),7.21-7.11(m),6.98(t,J=52.6Hz),6.14,5.66(q,J=6.1Hz),3.69,3.54(t,J=6.5Hz),1.99-1.95(m),1.59(d,J=6.3Hz).	2-(ピロリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン
106	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		47%	(方法A):3.00分、m/z:613.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)δ10.58(s,1H),8.45(s,1H),7.56(q,J=4Hz,2H),7.52(s,1H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.17(t,J=10Hz,2H),7.10(d,J=8Hz,1H),7.07(s,1H),6.92(t,J=88Hz,1H),5.77(s,2H),5.65(q,J=20Hz,1H),3.67(s,3H),3.18(s,6H),1.57(d,J=8Hz,3H)	N,N-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

【表７－１６】

138	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		41%	(方法A)、2.92分、m/z665.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.95(s,1H),8.37(s,2H),7.92(s,1H),7.58-7.53(m,3H),7.41(d,J=8Hz,1H),7.23(q,J=5.2Hz,1H),7.19-7.10(m,4H),6.99(t,J=52Hz,1H),6.39(s,1H),5.78(s,2H),5.75(s,1H),5.65(q,J=5.2Hz,1H),3.68(s,3H),2.85(d,J=4Hz,3H),1.58(d,J=8Hz,3H).	N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン
115	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		38%	(方法A)3.07分、m/z:654.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.19(d,J=1.9Hz),7.68(dd,J=8.7,2.1Hz),7.60-7.54(m),7.41(d,J=8.0Hz),7.21-7.09(m),6.93(d,J=8.8Hz),5.76,5.66(d,J=6.4Hz),3.76-3.70(m),3.62,3.53-3.49(m),1.58(d,J=6.1Hz).	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)ピリジン-2-イル]モルホリン

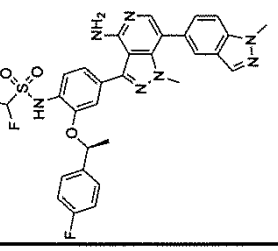
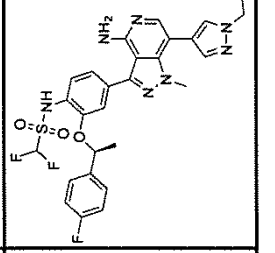
【表７－１７】

117	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		25%	(方法A);3.44分、m/z:637.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.90(d,J=2.1Hz,1H),8.22(dd,J=8.1,2.1Hz,1H),7.99(d,J=8.1Hz,1H),7.69(s,1H),7.61-7.53(m,2H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.21-7.11(m,4H),6.95(d,J=52.6Hz,1H),5.96(s,2H),5.65(d,J=6.4Hz,1H),3.59(s,3H),1.59(d,J=6.2Hz,3H).	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-(トリフルオロメチル)ピリジン
160	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド			(方法A);2.62分、m/z:638.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.94(s,1H),7.58-7.55(m,3H),7.41(d,J=8Hz,1H),7.19-7.06(m,6H),7.01(s,1H),6.99(t,J=52Hz,1H),5.78(s,2H),5.65(q,J=6.8Hz,1H),3.51(s,3H),3.33(s,3H),1.58(d,J=8Hz,3H)	1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

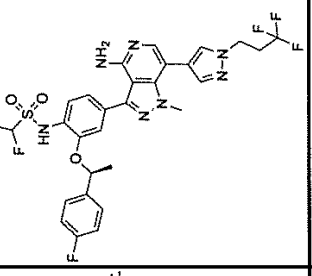
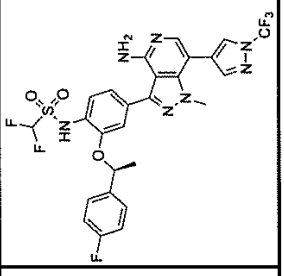
【表７－１８】

161	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド			(方法A):2.72分、m/z:652.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)7.58-7.55(m,3H),7.41(d,J=8Hz,1H),7.25-7.11(m,7H),6.99(t,J=52Hz,1H),5.79(s,2H),5.65(q,J=6.8Hz,1H),3.52(s,3H),3.38(s,3H),3.35(s,3H),1.58(d,J=4Hz,3H)	1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン
165	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド			(方法A):2.76分、m/z:637.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.66(s,1H),7.59-7.54(m,3H),7.41(d,J=8Hz,1H),7.34(d,J=8Hz,2H),7.20-7.13(m,4H),7.07(d,J=8Hz,1H),7.01(t,J=52Hz,1H),5.79(s,2H),5.66(q,J=6.8Hz,1H),3.62(s,2H),3.56(s,3H),3.17(s,3H),1.58(d,J=4Hz,3H)	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-2-オン

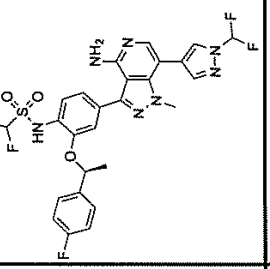
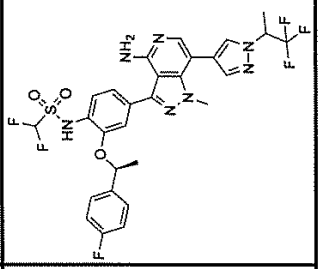
【表７－１９】

166	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド			(方法A):2.74分、m/z:622.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.66(s,1H),8.10(s,1H),7.80(s,1H),7.73(d,J=12Hz,1H),7.59-7.56(m,3H),7.48(d,J=8Hz,1H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.20-7.14(m,4H),7.01(t,J=52Hz,1H),5.81(s,2H),5.67(q,J=5.2Hz,1H),4.10(s,3H),3.49(s,3H),1.59(d,J=4Hz,3H)	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール
116	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		39%	(方法A):3.17分、m/z:640.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.07,7.77,7.57,7.41(d,J=8.0Hz),7.20-7.10(m),6.94(d,J=52.6Hz),5.78,5.66(d,J=6.3Hz),5.21(q,J=9.1Hz),3.68,1.58(d,J=6.2Hz).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール

【表７－２０】

113	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド			(方法A):3.27分、m/z:654.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.02(s,1H),7.67(s,1H),7.59(dd,J=8.2,5.8Hz,2H),7.55(s,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.18(dd,J=19.6,10.6Hz,4H),6.95(d,J=52.7Hz,1H),5.76(s,2H),5.68(q,J=6.2Hz,1H),4.48(t,J=6.7Hz,2H),3.71(s,3H),3.02-2.89(m,2H),1.61(d,J=6.2Hz,3H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール
134	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド			(方法A):3.37分、m/z:626.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.72(s,1H),8.21(s,1H),7.64(d,J=1.5Hz,1H),7.57(dd,J=8.4,5.6Hz,2H),7.43-7.38(m,1H),7.21-7.08(m,4H),6.96(d,J=52.6Hz,1H),5.86(s,2H),5.65(q,J=6.2Hz,1H),3.72(d,J=1.5Hz,3H),1.58(d,J=6.2Hz,3H)	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール

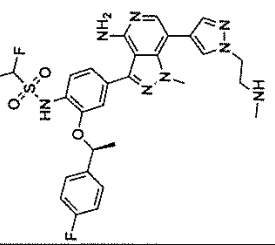
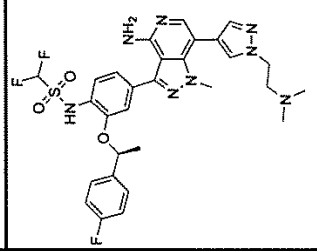
【表７－２１】

123	(S)-N-(4-アミノ-7-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フルオロメタンスルホンアミド		30%	(方法A):3.39分、m/z:608.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.46(s,1H),8.01(s,1H),7.79(d,J=59.1Hz,1H),7.60(s,3H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.09(m,4H),6.94(d,J=52.7Hz,1H),5.81(s,2H),5.65(q,J=6.2Hz,1H),3.70(s,3H),1.58(d,J=6.2Hz,3H).	1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサザボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
142	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド			(方法A):3.31分、m/z:654.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.16(s,1H),7.76(s,2H),7.59-7.55(m,3H),7.41(d,J=8Hz,1H),7.19-7.11(m,4H),7.10(t,J=32Hz,1H),5.86(s,2H),5.66(q,J=6.8Hz,1H),5.49-5.41(m,1H),3.68(s,3H),1.74(d,J=8Hz,3H),1.58(d,J=4Hz,3H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサザボロラン-2-イル)-1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール

【表７－２２】

97	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		53%	(方法A):3.07分、m/z:630.3[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.69(s,1H),7.97(s,1H),7.59-7.55(m,4H),7.41(d,J=8Hz,1H),7.19-7.10(m,4H),6.99(t,J=52Hz,1H),5.73(s,2H),5.66(q,J=8Hz,1H),4.97(t,J=4Hz,1H),3.69(s,3H),3.63(d,J=4Hz,2H),1.59(d,J=4Hz,3H),1.52(s,6H).	2-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1-オール
75	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		52%	(方法A):2.58分、m/z:669.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)7.91(s,1H),7.61(s,1H),7.56-7.51(m,3H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,2H),7.05(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.01(s,1H),6.76(t,J=53.6Hz,1H),5.66-5.63(m,3H),4.18(t,J=6.0Hz,2H),3.71(s,3H),3.11(s,4H),3.07-3.04(m,2H),1.56(d,J=6.4Hz,3H),1.17(s,6H).	中間体C3

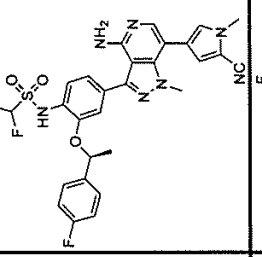
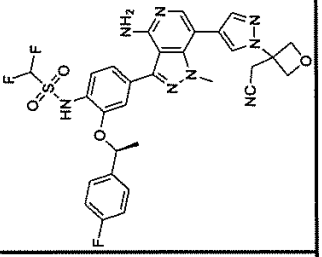
【表７－２３】

82	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-(メチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		19%	(方法A):2.01分、m/z:615.3[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)7.95(s,1H),7.68(s,1H),7.57-7.49(m,3H),7.37-7.35(m,1H),7.16-7.11(m,2H),6.96-6.93(m,1H),6.88-6.87(m,1H),6.57-6.30(m,1H),5.68-5.64(m,3H),4.40-4.37(m,2H),3.70(s,3H),3.29-3.26(m,2H),2.52(s,3H),1.53-1.51(d,J=6.4Hz,2H).	中間体C4
100	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		33%	(方法A):1.99分、m/z:629.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)7.93(s,1H),7.59(s,1H),7.57-7.52(m,3H),7.42-7.38(m,1H),7.19-7.14(m,2H),7.13-7.04(m,2H),6.96-6.69(m,1H),5.75-5.63(m,3H),4.31-4.28(m,2H),3.70(s,3H),2.85-2.82(m,2H),2.29(s,6H),1.57-1.56(d,J=6.4Hz,3H).	中間体C5

【表７－２４】

73	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		24%	(方法A):2.80分、m/z:681.5[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.96(s,1H),8.29(s,1H),8.00(d,J=47.3Hz,1H),7.80(s,1H),7.70(s,2H),7.60-7.53(m,3H),7.40(d,J=8.1Hz,1H),7.13(dt,J=27.3,9.1Hz,4H),5.65(q,J=6.2Hz,1H),3.72(s,3H),3.06-2.93(m,2H),2.82(d,J=20.6Hz,3H),2.71-2.56(m,4H),2.09-2.00(m,2H),1.73(t,J=7.1Hz,2H),1.57(d,J=6.2Hz,3H).	中間体C6
126	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		3%	(方法A):3.21分、m/z:571.1[M+H]+	(400MHz,CCDl3)7.66(d,J=8.2Hz,1H),7.53(s,1H),7.33-7.28(m,2H),7.16(dd,J=8.2.1.8Hz,1H),7.03(d,J=1.8Hz,1H),6.98(t,J=8.6Hz,2H),6.65(dt,J=15.5,2.2Hz,2H),6.33(t,J=53.8Hz,1H),6.16-6.13(m,1H),5.92(s,1H),5.44(q,J=6.4Hz,1H),3.81(s,3H),3.71(s,3H),1.64(d,J=6.4Hz,3H).	1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール

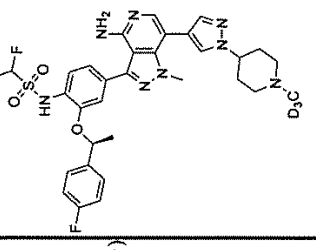
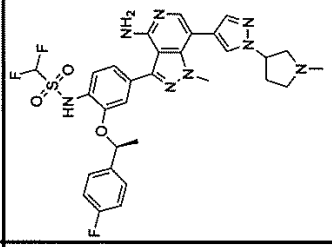
【表７－２５】

83	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		3%	(方法C):4.08分、m/z:596.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)7.63-7.49(m,3H),7.44-7.33(m,2H),7.15(td,J=15.5,13.5,6.9Hz,5H),6.95(dJ=52.6Hz,1H),5.77(s,2H),5.66(d,J=6.4Hz,1H),3.83(s,3H),3.72(s,3H),1.58(d,J=6.2Hz,3H).	中間体C7
98	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(3-(シアノメチル)オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		9%	(方法A):3.04分、m/z:653.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.31(s,1H),7.82(s,1H),7.60(s,1H),7.57(dd,J=8.6,5.7Hz,2H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.11(m,4H),7.01(t,J=52Hz,1H),5.78(s,2H),5.66(q,J=6.3Hz,1H),5.08(d,J=7.2Hz,2H),4.82(d,J=7.2Hz,2H),3.71(s,3H),3.66(s,2H),1.59(d,J=6.2Hz,3H).	中間体C8

【表７－２６】

101	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		46%	(方法C):2.16分、m/z:671.3[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)7.93(s,1H),7.61-7.53(m,4H),7.40-7.38(m,1H),7.18-7.06(m,3H),7.02-6.56(m,1H),5.67-5.63(m,3H),4.54-4.49(m,1H),3.70(s,3H),2.83-2.67(m,3H),2.20(s,3H),1.58-1.56(d,J=6.4Hz,3H),1.46-1.44(d,J=6.8Hz,3H),0.95-0.84(m,6H).	中間体C9
96	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-シアノシクロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		43%	(方法C):2.94分、m/z:623.3[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.59(brs,1H),8.23(s,1H),7.79(s,1H),7.59-7.55(m,3H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.19-6.88(m,5H),5.77(brs,2H),5.66(q,J=12.8,6.4Hz,1H),3.70(s,3H),1.96-1.93(m,2H),1.90-1.86(m,2H),1.58(d,J=6.0Hz,3H).	中間体C10

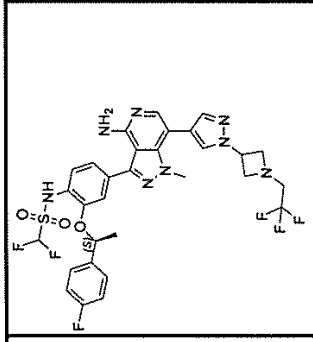
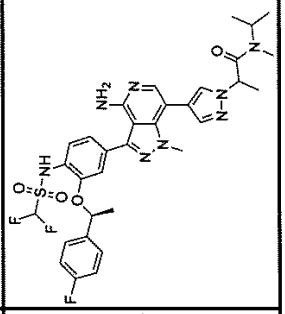
【表７－２７】

103	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(メチル-d3)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		19%	(方法A):2.54分、m/z:658.1[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6)7.97(s,1H),7.61(s,1H),7.55-7.52(m,3H),7.37(d,J=8Hz,1H),7.15(t,J=8.8Hz,2H),7.02(dd,J=1.2,8.4Hz,2H),7.98(s,1H),6.70(t,J=53.6Hz,1H),5.67-5.62(m,3H),4.33-4.26(m,1H),3.67(s,3H),3.13-3.10(m,3H),2.11-2.00(m,5H),1.54(d,J=5.6Hz,3H).	中間体C11
93	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		25%	(方法A):2.79分、m/z:641.3[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6)8.03(s,1H),7.66(s,1H),7.57-7.52(m,3H),7.39(d,J=8.1Hz,1H),7.16(t,J=8.9Hz,2H),7.07(dd,J=8.1,1.7Hz,1H),7.03(d,J=1.5Hz,1H),6.84(t,J=53.2Hz,1H),5.71(s,2H),5.65(q,J=6.2Hz,1H),5.10(tt,J=8.8,4.6Hz,1H),3.69(s,4H),3.33-3.27(m,3H),3.20(d,J=4.2Hz,1H),3.14(d,J=16.4Hz,3H),2.98-2.88(m,2H),2.58(s,3H),1.56(d,J=6.3Hz,3H).	中間体C16

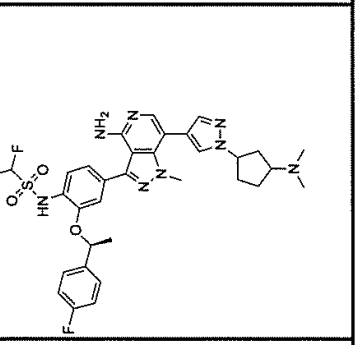
【表７－２８】

76	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		21%	(方法A):3.10分、m/z:655.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)δ8.13(s,1H),7.79(s,1H),7.58-7.54(m,3H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.19-6.82(m,5H),5.74(s,2H),5.67-5.63(m,1H),5.26-5.19(m,1H),4.27-4.22(br,2H),4.06(br,2H),3.72(s,3H),3.19-3.13(m,1H),1.58(d,J=6.4Hz,3H),1.11(d,J=6.4Hz,6H).	中間体C17
92	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		18%	(方法A):3.05分、m/z:627.0[M+H]+	(400MHz,MeOD-d4)7.94(s,1H),7.69(s,1H),7.54-7.45(m,3H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.08-6.99(m,3H),6.90(d,J=1.8Hz,1H),6.36(t,J=54.8Hz,1H),5.51(q,J=6.3Hz,1H),5.09(p,J=7.2Hz,1H),3.90(td,J=7.3,1.8Hz,2H),3.72(s,3H),3.67(dd,J=8.9,7.0Hz,2H),2.49(s,3H),1.65(d,J=6.4Hz,3H).	中間体C18

【表７－２９】

77	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		33%	(方法C):3.00分、m/z:695.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.62(s,1H),8.11(s,1H),7.7(s,1H),7.59-7.55(m,3H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.11(m,4H),7.00-6.87(m,1H),5.75(s,2H),5.67-5.63(m,1H),5.17-5.09(m,1H),3.92(t,J=7.6Hz,2H),3.74-3.71(m,5H),3.40-3.35(m,2H),1.58(d,J=6.4Hz,3H).	中間体C19
81	2-(4-(4-アミノ-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-イソプロピル-N-メチルプロパンアミド		36%	(方法A):2.66分、m/z:685.3[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.61(s,1H),8.00-7.94(m,1H),7.59-7.53(m,4H),7.42-7.40(m,1H),7.19-6.86(m,5H),5.75-5.74(m,2H),5.70-5.63(m,1.5H),5.58-5.53(m,0.5H),4.67-4.60	中間体C20

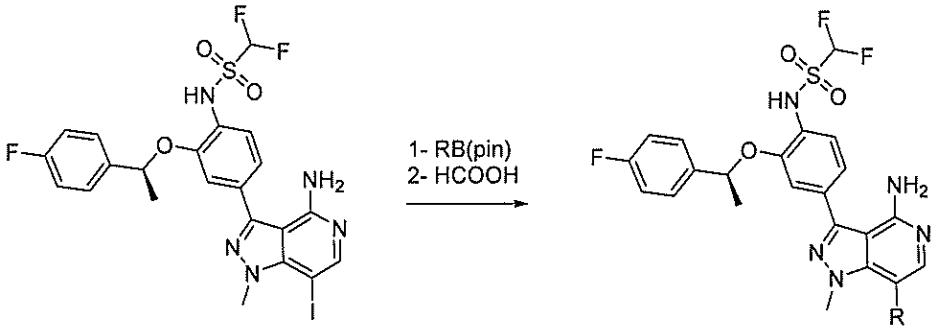
【表７－３０】

168	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(3-(ジメチルアミノ)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		11%	(方法A):2.34分、m/z:669.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.25(s,1H),7.97(s,1H),7.62(s,1H),7.56-7.51(m,3H),7.36(d,J=8Hz,1H),7.14(t,J=8.4Hz,2H),7.01(dd,J=2,8Hz,1H),6.96(d,J=2Hz,1H),6.62(t,J=54Hz,1H),5.75-5.62(m,3H),4.88(s,1H),3.67(s,3H),3.57-3.49(m,1H),2.58(s,6H),2.32-1.74(m,7H),1.54(d,J=6Hz,3H)	中間体C22

【０４７０】

鈴木反応、続いて、中間体Ａ１Ｂ１とＢｏｃ保護ボロン酸エステルとの間の酸性脱保護の一般手順Ａ２

【化９２】



脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、０．２Ｍ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、Ｂｏｃ保護ボロン酸エステル（１．１当量）、Na_2CO_3（３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１当量）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩（又はμＷ照射下にて８０℃で２時間）撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製し、Ｂｏｃ保護生成物を生じた。

【０４７１】

固体を純粋なＨＣＯＯＨ（２Ｍ）に溶解させ、反応混合物を室温で３０分間、又は完了するまで撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ＝８に調整した。残渣を更に水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）、続いて、必要であれば分取ＨＰＬＣ（中性条件方法Ｃ）によって精製し、所望の生成物を生じた。

【０４７２】

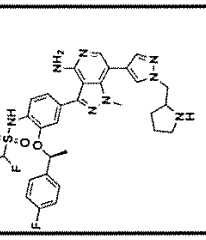
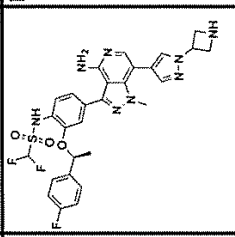
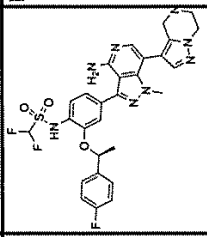
以下の化合物を、一般手順Ａ２に従って調製した。

【表８－１】

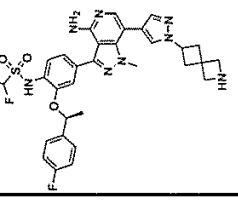
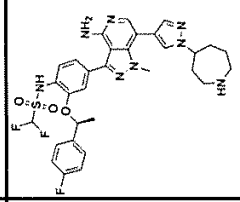
表４：一般手順Ａ２に従って調製された化合物

化合物番号	名称	構造	収率(2つのステップにわたる)	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	ボロン酸エステル
59	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		17%	LCMS(方法A):2.72分、m/z:641.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):7.89(s,1H),7.63(s,1H),7.51-7.48(m,3H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.12(t,J=8.8Hz,2H),6.91(dd,J=8.0,0.8Hz,1H),6.84(s,1H),6.32(t,J=54.8Hz,1H),5.64-5.62(m,3H),4.49-4.44(m,1H),3.65(s,3H),3.34-3.32(m,2H),3.02-2.96(m,2H),2.20-2.02(m,4H),1.51(d,J=6.4Hz,3H).	4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
95	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(5-メチルピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		26%	(方法A):2.67分、m/z:655.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):9.26(s,1H),8.15(s,1H),7.74(s,1H),7.56-7.53(m,3H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.16(t,J=8.8Hz,2H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),7.02(s,1H),6.96(s,0.3H),6.83(s,0.4H),6.70(s,0.3H),5.74(s,1H),5.64(q,J=6.0Hz,1H),4.78(s,1H),3.77(s,2H),3.72(s,3H),3.17(d,J=12.0Hz,2H),2.73(t,J=10.8Hz,1H),2.24(d,J=14.0Hz,1H),2.02-1.97(m,1H),1.84-1.78(m,1H),1.56(d,J=6.0Hz,3H),0.97(d,J=6.8Hz,3H).	中間体C12

【表８－２】

88	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		17%	(方法A):2.06分、m/z:641.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.96(s,1H),7.71(s,1H),7.50(d,J=8.0Hz,3H),7.36-7.34(m,1H),7.12(d,J=12.0Hz,2H),6.94-6.92(m,1H),6.87-6.86(brs,1H),5.65-5.64(m,3H),4.46-4.33(m,2H),3.88-3.84(m,1H),3.88(s,3H),3.31-3.09(m,2H),2.04-1.86(m,1H),1.84-1.81(m,2H),1.67-1.50(m,4H).	中間体C13
94	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		13%	(方法A):2.94分、m/z:613.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):9.23(s,1H),8.12(s,1H),7.88(s,1H),7.61-7.54(m,3H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.22-6.89(m,5H),6.36(s,1H),5.64(q,J=6.2Hz,1H),5.49(p,J=7.6Hz,1H),4.48-4.37(m,4H),3.73(s,3H),1.58(d,J=6.3Hz,3H).	3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
90	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		14%	(方法A):2.74分、m/z:613.2[M+H]+	(400MHz,MeOD-d4):8.29(s,1H),7.66(s,1H),7.55(d,J=8.1Hz,1H),7.51-7.46(m,3H),7.18(d,J=8.1Hz,1H),7.11-7.04(m,3H),5.57(q,J=6.4Hz,1H),4.31(t,J=5.7Hz,2H),4.06(s,2H),3.74(s,3H),3.47(t,J=5.7Hz,2H),1.70(d,J=6.3Hz,3H).	3-ブロモ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル

【表８－３】

78	(S)-N-(4-(7-(1-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		26%	(方法 A):2.75分、m/z:653.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.00(d,J=2.4Hz,1H),7.64(d,J=1.8Hz,1H),7.58-7.52(m,3H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.06(m,5H),5.68(d,J=9.5Hz,2H),5.65(d,J=6.3Hz,1H),4.83(p,J=8.0Hz,1H),4.23(s,1H),4.14(s,1H),3.95(s,1H),3.86(s,1H),3.70(s,3H),2.74-2.65(m,4H),1.74(d,J=5.2Hz,3H).	中間体 C14
74	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(アゼパン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		14%	(方法 C):3.15分、m/z:655.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.52(s,1H),7.94-7.88(m,1H),7.53-7.48(m,4H),7.34-7.29(m,1H),7.11(t,J=8.0Hz,2H),6.89-6.81(m,2H),6.38-6.10(m,1H),5.67-5.60(m,3H),4.48-4.42(m,1H),3.65(s,3H),2.91-2.70(m,3H),2.11-1.97(m,6H),1.76-1.72(m,1H),1.63-1.57(m,1H),1.49(d,J=6.4Hz,3H).	中間体 C15

【０４７３】

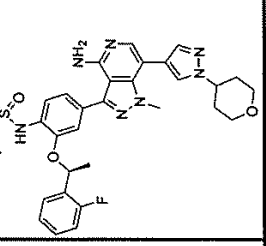
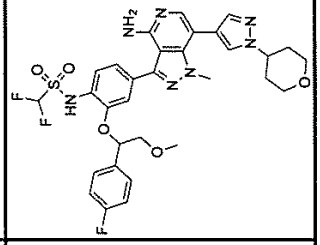
以下の化合物を、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール及び中間体Ｂ２～Ｂ５を用いて一般手順Ａ１に従って調製した

【表９－１】

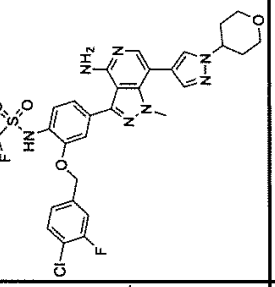
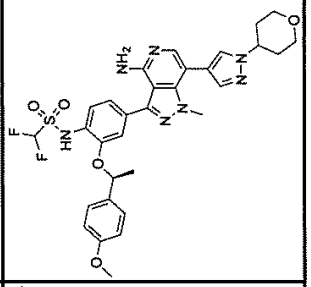
表５：１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール及び中間体Ｂ２～Ｂ１６を用いて一般手順Ａ１に従って調製された化合物

化合物番号	名称	構造	LCMS データ	1H NMR データ	中間体 B
121	(R)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法C):3.10 分、m/z:642.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.64(s,1H),8.02(s,1H),7.61(s,1H),7.58-7.53(m,3H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.09(m,4H),6.93(d,J=52.7Hz,1H),5.74(s,2H),5.65(q,J=6.2Hz,1H),4.45(tt,J=10.3,5.3Hz,1H),4.00-3.93(m,2H),3.69(s,3H),3.48(td,J=11.4,3.5Hz,2H),2.00(td,J=11.2,10.3,4.5Hz,4H),1.57(d,J=6.3Hz,3H).	B2
122	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(3-クロロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):3.07 分、m/z:658.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.03(s,1H),7.67(s,1H),7.62(s,1H),7.55(s,1H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.31(m,3H),7.15-7.09(m,2H),7.00(t,J=52Hz,1H),5.71-5.66(m,2H),4.47-4.44(m,1H),4.04-3.96(m,2H),3.70(s,3H),3.50-3.38(m,2H),2.03-1.99(m,4H),1.58(d,J=6.4Hz,3H).	B3

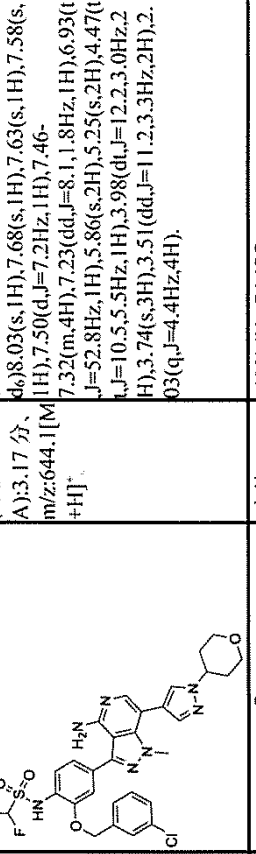
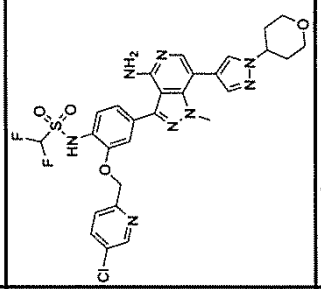
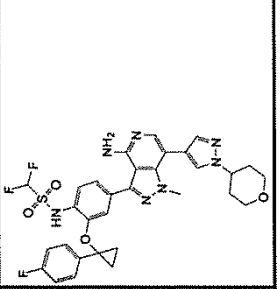
【表９－２】

118	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A);2.98分, m/z:642.0[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6)8.06(s,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.63(s,1H),7.57(s,1H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.35-7.30(m,1H),7.22-7.14(m,3H),7.02(s,1H),6.88(s,0.2H),6.23(s,1.5H),5.81(q,J=6.0Hz,1H),4.50-4.42(m,1H),3.97(d,J=11.2Hz,2H),3.69(s,3H),3.50(d,J=11.2Hz,2H),2.02-1.99(m,4H),1.63(d,J=6.4Hz,3H).	B4
102	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A);3.11分, m/z:672.1[M+H]+。	(400MHz,CDCl3)7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.61(s,1H),7.55(s,1H),7.50(s,1H),7.44-7.37(m,2H),7.33(dd,J=8.4,1.9Hz,1H),7.08(t,J=8.6Hz,2H),6.97(d,J=1.9Hz,1H),6.38(t,J=53.6Hz,1H),5.00(dd,J=9.4,2.7Hz,1H),4.42(t,J=10.7,4.8Hz,1H),4.19-4.09(m,2H),3.81(t,J=9.9Hz,1H),3.73(s,3H),3.65(t,J=6.6Hz,1H),3.61-3.55(m,2H),3.54(s,3H),2.15(qd,J=12.6,11.8,4.3Hz,4H).	B5

【表９－３】

132	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):3.08分、m/z:662.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)δ8.04(s,1H),7.73-7.66(m,1H),7.64(d,J=7.7Hz,2H),7.60(d,J=12.1Hz,1H),7.43(dd,J=14.4,8.3Hz,2H),7.34(d,J=1.8Hz,1H),7.23(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),7.08-6.76(m,1H),5.89(s,2H),5.26(s,2H),4.47(tt,J=10.3,5.5Hz,1H),4.04-3.94(m,2H),3.74(s,3H),3.50(dt,J=10.8,5.4Hz,3H),2.03(q,J=4.4Hz,3H).	B6
129	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):1.70分、m/z:652.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)δ8.04(d,J=8.1Hz,1H),7.64(d,J=6.9Hz,1H)7.57(s,1H),7.47-7.23(m,3H),7.15-7.07(m,2H),6.99(d,J=6.8Hz,1H),6.93-6.86(m,2H),6.08-5.51(m,3H),4.49(s,1H),4.00(d,J=10.9Hz,3H),3.74(s,3H),3.71(s,3H),2.03(d,J=18.1Hz,5H),1.60(d,J=6.2Hz,1H),1.38-1.17(m,3H).	B7

【表９－４】

130	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((3-クロロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):3.17分、m/z:644.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.03(s,1H),7.68(s,1H),7.63(s,1H),7.58(s,1H),7.50(d,J=7.2Hz,1H),7.46-7.32(m,4H),7.23(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),6.93(tJ=52.8Hz,1H),5.86(s,2H),5.25(s,2H),4.47(tt,J=10.5,5.5Hz,1H),3.98(dt,J=12.2,3.0Hz,2H),3.74(s,3H),3.51(dd,J=11.2,3.3Hz,2H),2.03(q,J=4.4Hz,4H).	B8
136	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.90分、m/z:645.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.64(d,J=2.4Hz,1H),8.05(s,2H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),7.62(d,J=22.2Hz,2H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=8.7Hz,1H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),6.89(t,J=53.1Hz,1H),5.88(s,2H),5.32(s,2H),4.55-4.44(m,1H),3.99(d,J=5.7Hz,2H),3.75(s,3H),3.54(d,J=3.4Hz,2H),2.05(d,J=5.1Hz,4H).	B9
140	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロポキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):3.10分、m/z:654.1[M+H]+	(400MHz,CDCl3)7.65(d,J=8.2Hz,1H),7.60(s,1H),7.54(s,1H),7.46(s,1H),7.24(d,J=1.9Hz,1H),7.18(d,J=1.8Hz,1H),7.12(dd,J=8.7,5.1Hz,2H),6.98(t,J=8.6Hz,2H),6.35(t,J=53.8Hz,1H),4.95(s,2H),4.40(ddd,J=15.8,10.7,4.5Hz,1H),4.18-4.09(m,2H),3.73(s,3H),3.57(td,J=11.6,2.8Hz,2H),2.20-2.02(m,5H),1.43(d,J=5.4Hz,2H),1.34(d,J=6.1Hz,3H).	B10

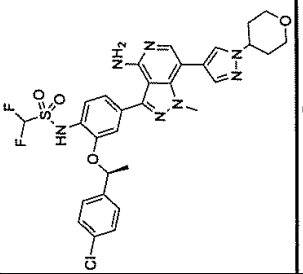
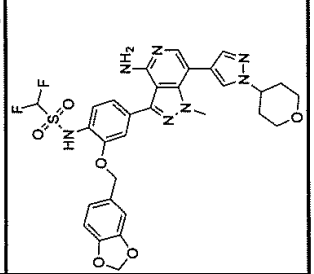
【表９－５】

143	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.77分、m/z:617.1[M+H]+	(400MHz,CDCl3)7.83(d,J=3.2Hz,1H),7.72(d,J=8.2Hz,1H),7.62(s,1H),7.59(s,1H),7.55(s,1H),7.43(d,J=3.2Hz,1H),7.39(d,J=1.8Hz,1H),7.32(d,J=8.2Hz,1H),6.33(t,J=53.6Hz,1H),5.80(s,1H),5.53(s,2H),4.44(dt,J=11.0,5.8Hz,1H),4.15(d,J=11.9Hz,2H),3.79(s,3H),3.65-3.53(m,2H),2.22-2.10(m,4H)	B11
144	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-イソプロポキシフェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):4.25分、m/z:562.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)8.03(s,1H),7.62(s,1H),7.58(s,1H),7.39(dd,J=8.1,3.0Hz,1H),7.26-7.22(m,1H),7.15(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),5.96(s,2H),4.73(p,J=6.0Hz,1H),4.47(td,J=10.2,5.0Hz,1H),4.01-3.96(m,2H),3.74(s,3H),3.49(d,J=3.2Hz,2H),3.17(s,1H),2.02(td,J=10.8,10.0,4.0Hz,4H),1.33(d,J=5.9Hz,6H).	B12

【表９－６】

150	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.40分、m/z:616.1[M+H]+	(400MHz,MeOD-d4)7.91(d,J=3.7Hz,1H),7.64(s,1H),7.61-7.45(m,4H),7.28(d,J=1.8Hz,1H),7.20(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),6.62(t,J=53.3Hz,1H),4.50(dd,J=10.4,5.0Hz,1H),4.09(dt,J=11.5,3.3Hz,2H),3.92(d,J=6.2Hz,2H),3.77(s,3H),3.60(td,J=11.3,3.8Hz,2H),3.35(s,1H),2.12(q,J=4.0Hz,3H),1.95(d,J=12.8Hz,2H),1.78(d,J=14.9Hz,2H),1.42-1.22(m,6H),1.12(td,J=12.1,11.5,4.4Hz,3H).	B13
151	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.34分、m/z:601.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.98(s,1H),8.21(s,1H),8.06(s,1H),7.65(s,1H),7.60(s,1H),7.48(s,1H),7.42(d,J=12Hz,1H),7.30(s,1H),7.25(d,J=8Hz,1H),6.96(t,J=52Hz,1H),6.20(s,2H),5.37(s,2H),4.51-5.43(m,1H),4.00-3.97(m,2H),3.75(s,3H),3.53-3.46(m,2H),2.05-1.99(m,4H).	B14

【表９－７】

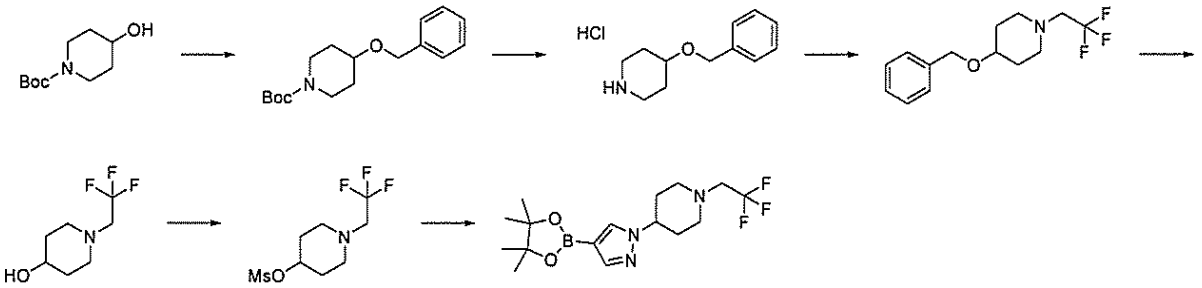
137	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-クロロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A);3.08分、m/z:658.1[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6)10.66(s,1H),8.02(s,1H),7.61(s,1H),7.55(d,J=7.4Hz,3H),7.41(d,J=7.9Hz,3H),7.14(d,J=7.5Hz,1H),7.09(s,1H),7.00(s,1H),5.66(d,J=6.6Hz,1H),4.46(dt,J=10.2,5.6Hz,1H),3.98(d,J=11.8Hz,2H),3.69(s,3H),3.49(ddd,J=14.0,10.8,3.3Hz,2H),2.06-1.97(m,4H),1.58(d,J=6.2Hz,3H).	B15
169	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A);2.91分、m/z:654.1[M+H]+。	(400MHz,DMSO-d6)8.04(s,1H),7.63(s,1H),7.58(s,1H),7.41(d,J=8Hz,1H),7.34(s,1H),7.21(d,J=8Hz,1H),7.17(s,1H),7.01-6.90(m,2H),6.77(t,J=52Hz,1H),6.02(s,2H),5.87(s,1H),5.13(s,2H),3.98(d,J=12Hz,2H),3.67(s,3H),3.46-3.42(m,2H),2.05-1.99(m,4H).	B16

【０４７４】

ボロン酸エステル中間体Ｃの合成

中間体Ｃ１：４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン

【化９３】



ステップ１：４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

０℃の乾燥ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（油中６０％、２３８ｍｇ、９．９２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、（クロロメチル）ベンゼン（７５５ｍｇ、５．９５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（１．３０ｇ、９２％）を無色の油として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．２７－７．１８（ｍ，５Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），３．７３－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．００（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０４７５】

ステップ２：４－（ベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩

ジオキサン（５ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、表題生成物（２．１０ｇ、１００％）を白色の固体として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．３８－７．２６（ｍ，５Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．８１－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，２Ｈ）．

【０４７６】

ステップ３：４－（ベンジルオキシ）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩（２．１ｇ、９．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタン（５．７９ｇ、２７．６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３．８１ｇ、２７．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、μＷ照射を用いて１３０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）との間で分配し、水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（８９６ｍｇ、３６％）を黄色の油として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．３６－７．２４（ｍ，５Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，２Ｈ）．

【０４７７】

ステップ４：１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－オール

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－１－（２，２，２－トリフルオロ

エチル）ピペリジン（８９０ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（９１．２ｍｇ）を添加した。混合物をＨ$_2$下にて５５℃で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、有機物を減圧下で濃縮して、表題生成物（５９０ｍｇ、９８％）を無色の油として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．７２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，２Ｈ）．

【０４７８】

ステップ５：４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－オール（５９０ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（１．４５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）、続いて、ＭｓＣｌ（１．１０ｇ、９．６６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）とＤＣＭ（１０ｍＬ）との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗メシル酸塩（８８０ｍｇ、１００％）を黄色の油として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：４．７８－４．７３（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｓ，１Ｈ），３．０１－２．９４（ｍ，７Ｈ），２．９０－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８８（ｍ，２Ｈ）．

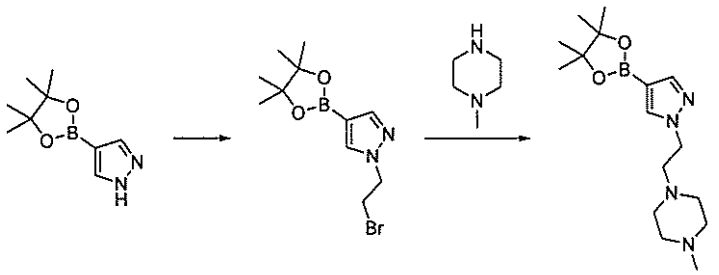
【０４７９】

粗メシル酸塩をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４６５ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．３０ｇ、４．００ｍｍｏｌ）、及びＫＩ（４４．３ｍｇ、２６７μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を密封したチューブ内で１００℃で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝７０／３０、ｖ／ｖ）によって精製し、表題生成物（７０．０ｍｇ、７％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．３６分、ｍ／ｚ：３６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８０】

中間体Ｃ２：１－メチル－４－（２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペラジン

【化９４】



ステップ１：１－（２－ブロモエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＨ（１．４３ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、１，２－ジブロモエタン（９．６３ｇ、５１．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣

をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、表題生成物（３２０ｍｇ、４１％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．０３分、ｍ／ｚ３０１．１／３０３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：７．９９（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ）．

【０４８１】

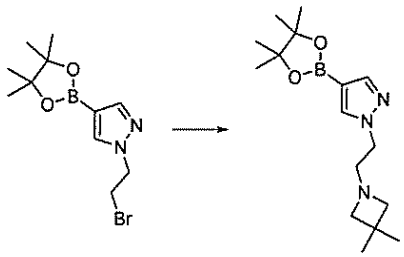
ステップ２：１－メチル－４－（２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペラジン

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の１－（２－ブロモエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１００ｍｇ、３３２μｍｏｌ）の溶液に、１－メチルピペラジン（４９．８ｍｇ、４９８μｍｏｌ）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２１６ｍｇ、６６４μｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で６時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（６０．０ｍｇ、５６％）を薄黄色の油として生じ、これを更に精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．４３分、ｍ／ｚ：３２１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８２】

中間体Ｃ３：１－（２－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）エチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【化９５】



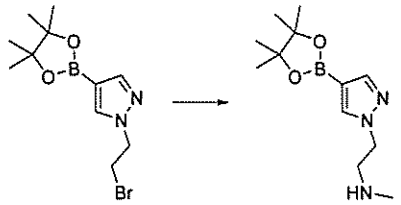
ステップ１：１－（２－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）エチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の１－（２－ブロモエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１００ｍｇ、３３２μｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（５４０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）及び３，３－ジメチルアゼチジン塩酸塩（６０．５ｍｇ、４９８μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４時間還流した。混合物を室温まで冷却し、濾過し、残渣をＭｅＣＮ（２×３ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、表題生成物（１０５ｍｇ、＞１００％）を薄黄色の固体として生じた。更に精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．３２分、ｍ／ｚ：３０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），４．０４－４．０１（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２６－１．２４（ｍ，１２Ｈ），１．１２（ｓ，６Ｈ）．

【０４８３】

中間体Ｃ４：Ｎ－メチル－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－アミン

【化９６】



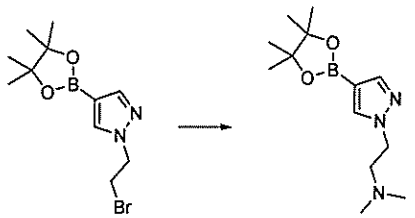
ステップ１：Ｎ－メチル－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－アミン

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の１－（２－ブロモエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１００ｍｇ、３３２μｍｏｌ）の溶液に、塩酸メチルアミン（４４．１ｍｇ、６６４μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５４０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、及びＫＩ（５．５１ｍｇ、３３．２μｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をN_2雰囲気下で４時間還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題生成物（１１８ｍｇ、＞１００％）を黄色の油として生じた。粗製物として次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．３０分、ｍ／ｚ１６９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８４】

中間体Ｃ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－アミン

【化９７】



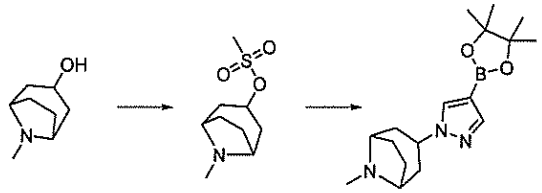
ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－アミン

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の１－（２－ブロモエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１００ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸メチルアミン（２２．４ｍｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５４０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、及びＫＩ（５．５１ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をN_2下にて９０℃で４時間撹拌した。固体を濾過によって除去し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で洗浄し、組み合わせた有機物を減圧下で濃縮して、表題生成物（１２０ｍｇ、＞１００％）を黒色の油として得た。粗製物として次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．４５分、ｍ／ｚ２６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８５】

中間体Ｃ６：８－メチル－３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン

【化９８】



ステップ１：メタンスルホン酸８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オール（３ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（５．５７ｇ、５５．１ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で撹拌した。ＭｓＣｌ（３．１４ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題生成物（２．００ｇ、９．１１ｍｍｏｌ）を橙色の固体として生じた。粗製物として次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．７２分、ｍ／ｚ２１９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８６】

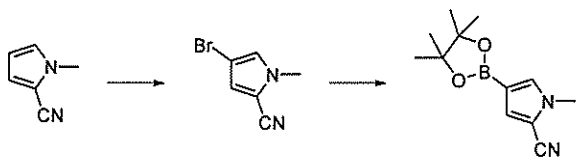
ステップ２：８－メチル－３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のメタンスルホン酸８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４４０ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（９４１ｍｇ、６．８１ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４／１～１／４）によって精製し、表題生成物（２００ｍｇ、２８％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．５８分、ｍ／ｚ３１８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４８７】

中間体Ｃ７：１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル

【化９９】

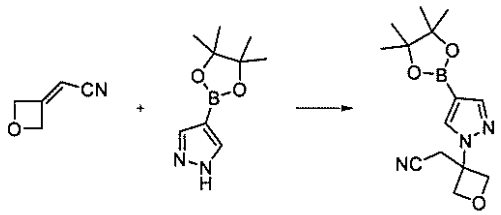


ステップ１：４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル（５００ｍｇ、４．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（８３８ｍｇ、４．７１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１）によって精製し、表題生成物（７００ｍｇ、８０％）を白色の固体として生じた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：６．８１（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ）．

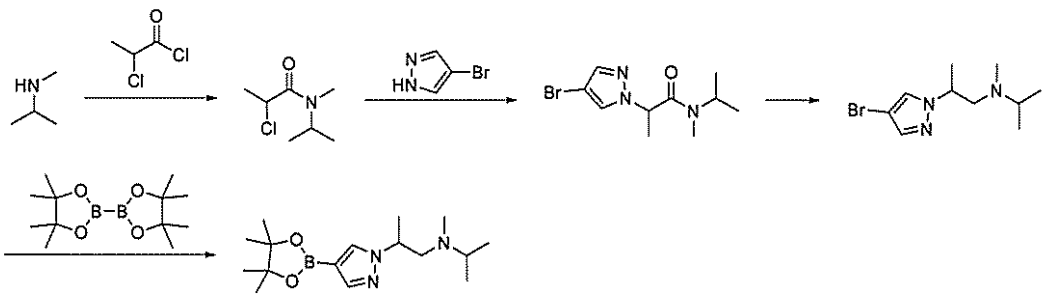
【０４８８】
ステップ２：１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル
脱気した１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル（３００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（４３１ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（４７６ｍｇ、４．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７４．１ｍｇ、８１．０μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（２００ｍｇ、５３％）を白色の固体として生じた。質量イオンなし

【０４８９】
中間体Ｃ８：２－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］オキセタン－３－イル｝アセトニトリル
【化１００】



ステップ１：２－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］オキセタン－３－イル｝アセトニトリル
ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の２－（オキセタン－３－イリデン）アセトニトリル（２００ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５２０ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＢＵ（６３９ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１）によって精製して、表題生成物（２５０ｍｇ、４１％）を黄色の油として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．３０（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），１．２７（ｓ，１２Ｈ）．

【０４９０】
中間体Ｃ９：Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチル－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－アミン
【化１０１】



ステップ１：２－クロロ－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルプロパンアミド
ＤＣＭ（１４ｍＬ）中のメチル（プロパン－２－イル）アミン（１ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（２．２８ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）、続いて、２－クロロプロパノイルクロリド（１．４３ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。溶液をN_2下にて０℃で１時間撹拌した。溶液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）及びブライン（３ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（１．７０ｇ、７６％）を白色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：０．７４分、ｍ／ｚ：１６３．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９１】

ステップ２：２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルプロパンアミド
ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパン－２－イル）プロパンアミド（１．５６ｇ、９．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１．１６ｇ、７．９４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３．２８ｇ、２３．８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。溶液をN_2下にて１３０℃で一晩撹拌した。溶液を水（２５ｍＬ）で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡＣ、５：１）によって精製し、表題生成物（２．００ｇ、７６％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．２０分、ｍ／ｚ：２７５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９２】

ステップ３：２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルプロパン－１－アミン
ＴＨＦ（８ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパン－２－イル）プロペンアミド（５００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、$LiAlH_4$（１３８ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。溶液をN_2下にて室温で１時間撹拌した。溶液を水（２５ｍＬ）で希釈し、有機物をＥｔＯＡＣ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１００／１）によって精製し、表題生成物（２０５ｍｇ、４３％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：０．２９分、ｍ／ｚ２５９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

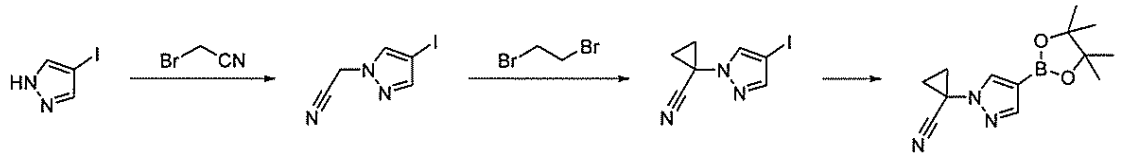
【０４９３】

ステップ４：メチル（プロパン－２－イル）｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロピル｝アミン
１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルプロパン－１－アミン（１００ｍｇ、３８４μｍｏｌ）の溶液に、B_2pin_2（１４６ｍｇ、５７６μｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（２８．０ｍｇ、３８．４μｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（９４．２ｍｇ、９６０μｍｏｌ）を添加した。溶液をN_2下にて１００℃で８時間撹拌した。溶液を濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製して、表題化合物（１８．０ｍｇ、１５％）を白色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：０．３６分、ｍ／ｚ：３０７．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９４】

中間体Ｃ１０：１－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロプロパン－１－カルボニトリル

【化１０２】



ステップ１：２－（４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトニトリル
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（１ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１．４２ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）及び２－ブロモアセトニトリル（６７８ｍｇ、５．６６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製し、表題生成物（１．１０ｇ、９２％）を白色の固体として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．０２（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），５．４９（ｓ，２Ｈ）．

【０４９５】

ステップ２：１－（４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロプロパン－１－カルボニトリル
ＤＭＳＯ（８ｍＬ）中の２－（４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトニトリル（１．１ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（油中６０％、４５１ｍｇ、１８．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を０℃で３０分間撹拌した。ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の１，２－ジブロモエタン（２．６４ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を室温で８時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、有機物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０／１）によって精製して、表題生成物（２７４ｍｇ、２２％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：０．９５分、ｍ／ｚ：２５９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

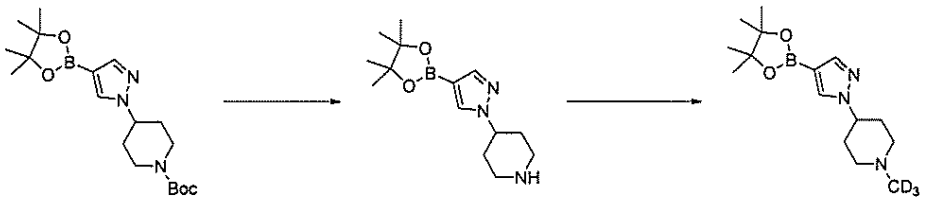
【０４９６】

ステップ３：１－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロプロパン－１－カルボニトリル
脱気したＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の１－（４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロプロパン－１－カルボニトリル（２５５ｍｇ、９８４μｍｏｌ）の溶液に、$B_2(pin)_2$（３７３ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（７１．９ｍｇ、９８．３μｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（２８９ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）との間で分配し、層を分離した。含水画分をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２０／１～５／１）によって精製して、表題生成物（１５０ｍｇ、５９％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：１．０３分、ｍ／ｚ：２５９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９７】

中間体Ｃ１１：１－（メチル－ｄ３）－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン

【化１０３】



ステップ１：４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン

ＨＣＯＯＨ（２ｍＬ）中の４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７７ｍｇ、９９９μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物を無色の油としてのギ酸塩（２７０ｍｇ、９７％）として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．１７分、ｍ／ｚ２７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９８】

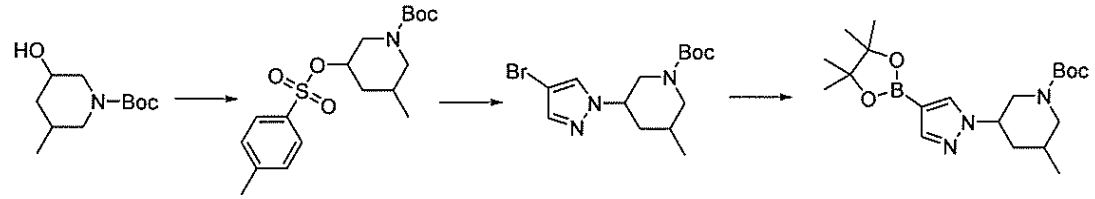
ステップ２：１－（メチル－ｄ３）－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン（２７０ｍｇ、９７４μｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１３４ｍｇ、９７４μｍｏｌ）及びCD_3I（１４１ｍｇ、９７４μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（２９０ｍｇ、＞１００％）を白色の固体として生じた。粗製物として次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．０９分、ｍ／ｚ２９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９９】

中間体Ｃ１２：３－メチル－５－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１０４】



ステップ１：３－メチル－５－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びピリジン（１０ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５７５ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＣｌ（６１０ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２５／１）によって精製し、表題生成物（８００ｍｇ、８１％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２８分、３９２．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０５００】

ステップ２：３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－メチル－５－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボン

酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（２５７ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．３１ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を添加した。N_2下にて１００℃で撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５／１）によって精製し、表題生成物（２３０ｍｇ、５０％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１９分、ｍ／ｚ：２８８．０、２９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５０１】

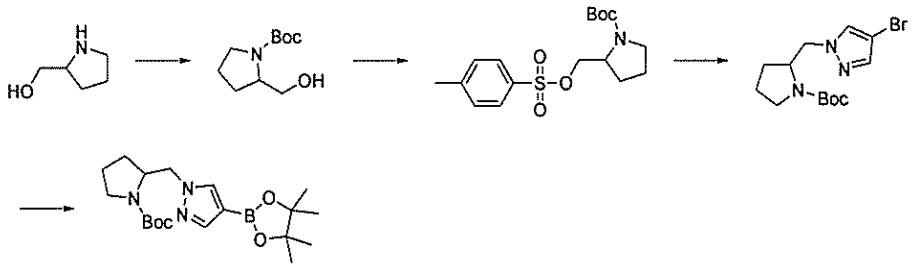
ステップ３：３－メチル－５－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＥ（１０ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｃＯＫ（１１３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（２２１ｍｇ、８７１μｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４２．４ｍｇ、５８．０μｍｏｌ）を添加した。N_2下にて１００℃で一晩撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（４００ｍｇ、＞１００％）を黒色の油として生じた。粗製物として次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５０分、ｍ／ｚ：３９２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５０２】

中間体Ｃ１３：２－（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１０５】



ステップ１：２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（ピロリジン－２－イル）メタノール（５００ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（２．４９ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）、続いて、Boc_2O（１．２９ｇ、５．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、１：１）によって精製して、表題生成物（８５０ｍｇ、８５％）を黄色の油として生じた。

【０５０３】

ステップ２：２－｛［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］メチル｝ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

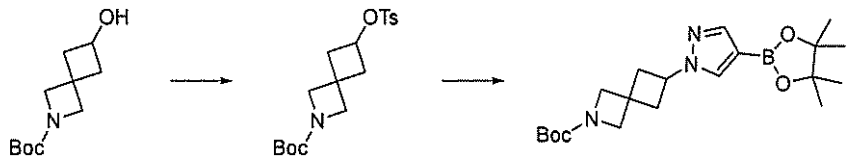
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５０ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＣｌ（２．４０ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）及びEt_3N（２．５６ｇ、２５．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、有機物をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、４：１）によって精製し、表題生成物（１．４０ｇ、９３％）を黄色の油として生じた。

【０５０４】

ステップ３：２－［（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－｛［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］メチル｝ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（３．８０ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）及び４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（６９２ｍｇ、４．７１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、２：１）によって精製し、表題生成物（１．３０ｇ、１００％）を無色の油として生じた。

【０５０５】
ステップ４：２－（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＭＥ（１０ｍＬ）中の２－［（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｃＯＫ（１．１４ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）、$B_2(pin)_2$（１．１９ｇ、４．７１ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（２８７ｍｇ、３９３μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をN_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製して、表題化合物（１．０ｇ、６７％）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），４．２２－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．４１－１．３７（ｍ，９Ｈ），１．２４（ｓ，１２Ｈ）

【０５０６】
中間体Ｃ１４：６－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート
【化１０６】



ステップ１：６－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ／ピリジン（４／１、１００ｍＬ）中の６－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＣｌ（２．９３ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、５：１）によって精製し、表題生成物（３．００ｇ、５８％）を白色の固体として生じた。

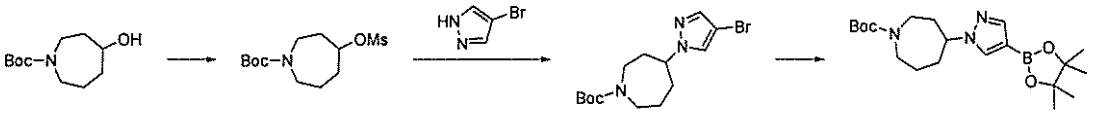
【０５０７】
ステップ２：６－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の６－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、３．２６ｍｍ

ｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（２．１２ｇ、６．５２ｍｍｏｌ）及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（６３２ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、３：１）によって精製して、表題生成物（８００ｍｇ、６３％）を黄色の固体として生じた。

【０５０８】

中間体Ｃ１５：４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１０７】



ステップ１：４－（（メチルスルホニル）オキシ）アゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－ヒドロキシアゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８６０ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、Et_3N（８０８ｍｇ、７．９８ｍｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（６８４ｍｇ、５．９８ｍｏｌ）を添加した。反応物をN_2下にて室温で１時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、有機物をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物（１．１ｇ、９４％）を黄色の油として生じた。^{1}ＨＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：３．３６－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．２２（ｂｒｓ，２Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０５０９】

ステップ２：４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の４－（メタンスルホニルオキシ）アゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１ｇ、３．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（３．６４ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）及び４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（５４９ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を４時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製し、表題生成物（１．０ｇ、７７％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．２０分、ｍ／ｚ ２８７．７、２８９．７［Ｍ＋Ｈ－ｔＢｕ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．０３（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），４．３２－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８１（ｍ，５Ｈ），１．６１－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．

【０５１０】

ステップ３：４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

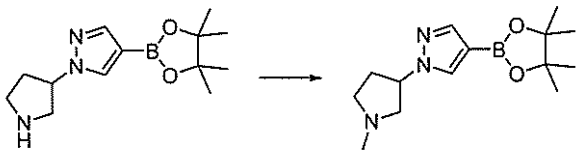
脱気した１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼパン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（５９５ｍｇ、６．０８ｍｍｏｌ）、$B_2(pin)_2$（７７１ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（１４７ｍｇ、２０２μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精

製し、表題化合物（７００ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８０分、ｍ／ｚ３９１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５１１】

中間体Ｃ１６：１－（１－メチルピロリジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【化１０８】



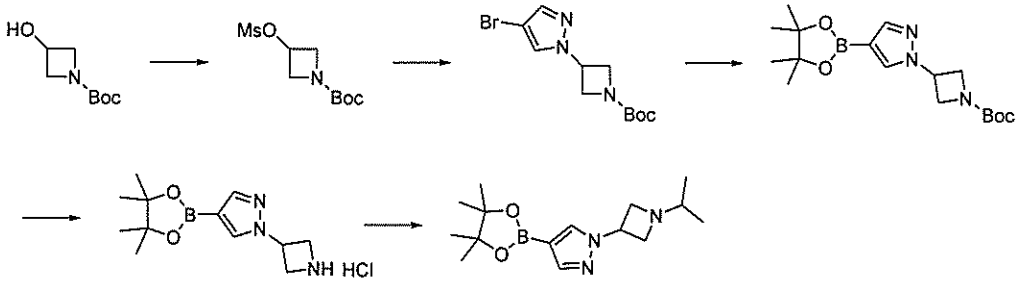
ステップ１：１－（１－メチルピロリジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－（ピロリジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２００ｍｇ、７６０μｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（１８４ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）、及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．２８ｇ、６．０７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、９５：５）によって精製し、表題生成物（１４０ｍｇ、６７％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０４分、ｍ／ｚ２７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５１２】

中間体Ｃ１７：１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【化１０９】



ステップ１：３－（（メチルスルホニル）オキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

０℃のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）及びEt_3N（８．７５ｇ、８６．６０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｓＣｌ（４．９４ｇ、４３．３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で３時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、有機物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物（７．２ｇ、＞１００％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．０７分、ｍ／ｚ１９５．８［Ｍ＋Ｈ－ｔｂｕ］$^+$

【０５１３】

ステップ２：３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（２００ｍｌ）中の３－（（メチルスルホニル）オキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．２ｇ、２８．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（２

７．９ｇ、８５．９５ｍｍｏｌ）及び４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（４．６３ｇ、３１．５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。水（２００ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５／１）によって精製し、表題化合物（７．７ｇ）を生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：０．７９分、ｍ／ｚ２４５．０［Ｍ＋Ｈ－ｔｂｕ］$^+$

【０５１４】

ステップ３：３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

脱気した１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．７ｇ、２５．４８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．８６ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（７．４９ｇ、７６．４４ｍｍｏｌ）の混合物に、$B_2(pin)_2$（９．７１ｇ、３８．２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製して、表題化合物（８．２ｇ）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．０４分、ｍ／ｚ２９３．５［Ｍ＋Ｈ－ｔｂｕ］$^+$

【０５１５】

ステップ４：１－（アゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール塩酸塩

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．２ｇ、２３．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、２０ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物（６．７ｇ）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：０．７６分、ｍ／ｚ２５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５１６】

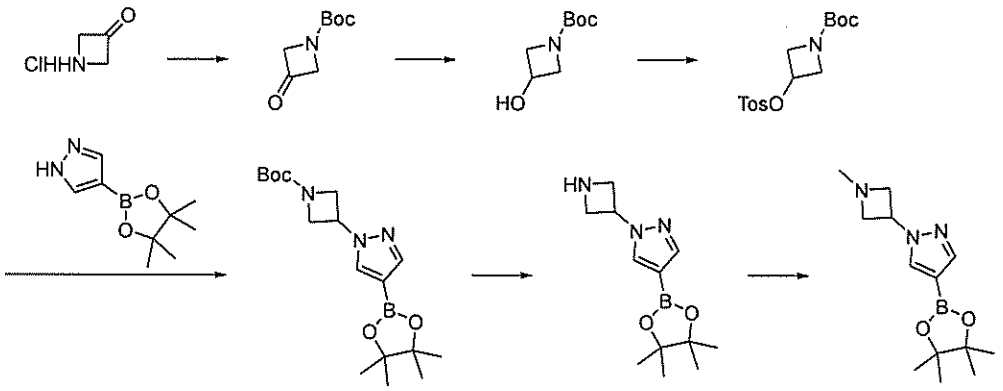
ステップ５：１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の１－（アゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ヨードプロパン（１．０１ｇ、６．００ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２７６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４５℃で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５０／１）によって精製し、表題生成物（７０ｍｇ）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：０．４４分、ｍ／ｚ２９２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５１７】

中間体Ｃ１８：１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【化１１０】



ステップ１：３－オキソアゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のアゼチジン－３－オン塩酸塩（１ｇ、９．２９ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（３．０３ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（２．８１ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、表題生成物（１．１７ｇ、７３．５％）を黄色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：４．６７（ｓ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．

【０５１８】
ステップ２：３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中の３－オキソアゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．７７ｇ、３９．５ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_4$（２．９８ｇ、７９．０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物（４．３０ｇ、６３％）を黄色がかった油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：５．６２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｑｔ，Ｊ＝６．７，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．

【０５１９】
ステップ３：３－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）、ＴｓＣｌ（２．２８ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（２．３２ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（１．２５ｇ、３３％）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．０８（ｔｔ，Ｊ＝６．６，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．００（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．６７（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ）．

【０５２０】
ステップ４：３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の３－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４５ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．８８ｇ、８．８４ｍｍｏｌ）、及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．２８ｇ、６．６３ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で一晩撹拌した。混合物を水（１５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ

（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製し、表題生成物（７５０ｍｇ、４９％）を黄色の油として生じた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．０７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），５．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，１２Ｈ）．

【０５２１】

ステップ５：１－（アゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

含水ＨＣｌ（１Ｍ、２ｍＬ）中の３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物（３５０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、９８．３％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．０３分、ｍ／ｚ２５０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２２】

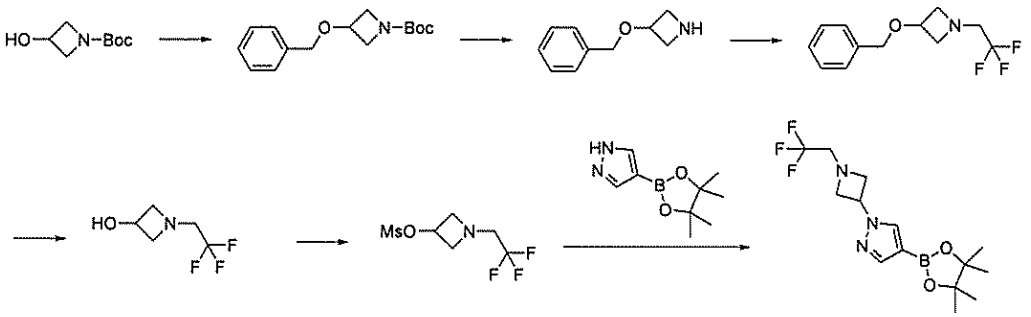
ステップ６：１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の１－（アゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（３３７ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ）、及び$NaBH(OAc)_3$（２．３７ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４５分間撹拌した。飽和含水$NaHCO_3$（３０ｍＬ）を添加する前に、溶液をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。水層をＤＣＭ／ＭｅＯＨ混合物（９：１、３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮して、表題生成物（７０ｍｇ、１９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．３９分、ｍ／ｚ２６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２３】

中間体Ｃ１９：４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【化１１１】



ステップ１：３－（ベンジルオキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）の中の０℃の溶液に、ＮａＨ（油中６０％、２．３ｇ、５７．８ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を０℃で１時間撹拌した。塩化ベンジル（４．４ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）を０℃で溶液に添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。水（２５０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（７．１ｇ、９３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．５

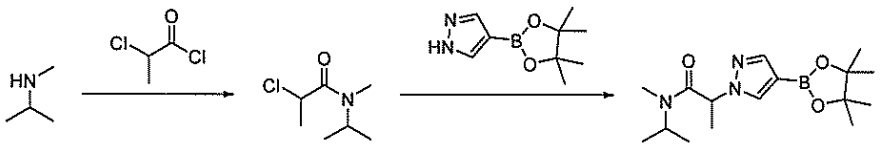
３分、ｍ／ｚ２０８［Ｍ＋Ｈ－ｔＢｕ］$^{+}$
【０５２４】
ステップ２：３－（ベンジルオキシ）アゼチジン
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．８ｇ、１８．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加し、溶液を室温で２時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解させた。ｐＨを飽和含水$NaHCO_3$の添加によってｐＨ＝８に調整した。有機物をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（４．１０ｇ、＞１００％）を無色の油として生じた。粗製物として次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．３６－７．３５（ｍ，５Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．４３－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．７４（ｍ，２Ｈ）．
【０５２５】
ステップ３：３－（ベンジルオキシ）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）アゼチジン（２００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及び１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタン（７６８ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３３７ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１３０℃で９０分間撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製し、表題化合物（８０ｍｇ、２７％）を薄黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８２分、ｍ／ｚ：２４６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．３７－７．２９（ｍ，５Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．１９－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０８（ｍ，４Ｈ）．
【０５２６】
ステップ４：１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－オール
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン（１３０ｍｇ、５３０μｍｏｌ）の溶液に、$Pd(OH)_2$（３７．２ｍｇ、２６５μｍｏｌ）を添加し、反応混合物をH_2下で一晩撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題生成物（８０．０ｍｇ、９７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：５．３７（ｓ，１Ｈ），４．２３－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９６（ｍ，２Ｈ）．
【０５２７】
ステップ５：メタンスルホン酸１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－イル
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－オール（８０ｍｇ、５１５μｍｏｌ）の０℃の溶液に、Et_3N（１０３ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（７０．７ｍｇ、６１８μｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で１時間撹拌し、次いで、水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（１００ｍｇ、８３％）を薄黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：０．７２分、ｍ／ｚ：２３３．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５２８】
ステップ６：４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール

ＤＭＦ（２ｍＬ）中のメタンスルホン酸１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－イル（５００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（１．０４ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、ＫＩ（９３５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及び４－（４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３７２ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で２時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した（ｅｘｔｒａｘｔｅｄ）。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、５：１～１：１）によって精製し、表題生成物（１３０ｍｇ、２０％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．２５分、ｍ／ｚ：３３１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２９】

中間体Ｃ２０：Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパン－２－イル）－２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈピラゾール－１－イル］プロペンアミド

【化１１２】



ステップ１：２－クロロ－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパン－２－イル）プロパンアミドを生じる

ＤＣＭ（１４ｍＬ）中のメチル（プロパン－２－イル）アミン（１ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（２．２８ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）及び２－クロロプロパノイルクロリド（１．４３ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。溶液をN_2下にて０℃で１時間撹拌した。溶液を水（２０ｍＬ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配し、次いで、有機物を収集し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ、５／１）によって精製し、表題生成物（１．４６ｇ、６６％）を白色の油として生じた。

【０５３０】

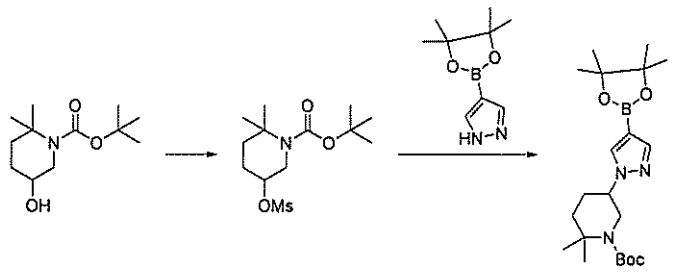
ステップ２：Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパン－２－イル）－２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパンアミド

ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパン－２－イル）プロパンアミド（１．４５ｇ、８．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３．０５ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈピラゾール（１．４３ｇ、７．３８ｍｍｏｌ）を添加した。溶液をN_2下にて１３０℃で一晩撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡＣ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡＣ、５／１）によって精製し、表題生成物（１．４６ｇ、５１％）を白色の固体として生じた。

【０５３１】

中間体Ｃ２１：２，２－ジメチル－５－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１１３】



ステップ１：２，２－ジメチル－５－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の５－ヒドロキシ－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、２１８μｍｏｌ）の混合物に、Et_3N（５１．７ｍｇ、６５４μｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（２９．８ｍｇ、２６１μｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、有機物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、表題化合物（６０．０ｍｇ、８９％）を無色の油として生じた。

【０５３２】

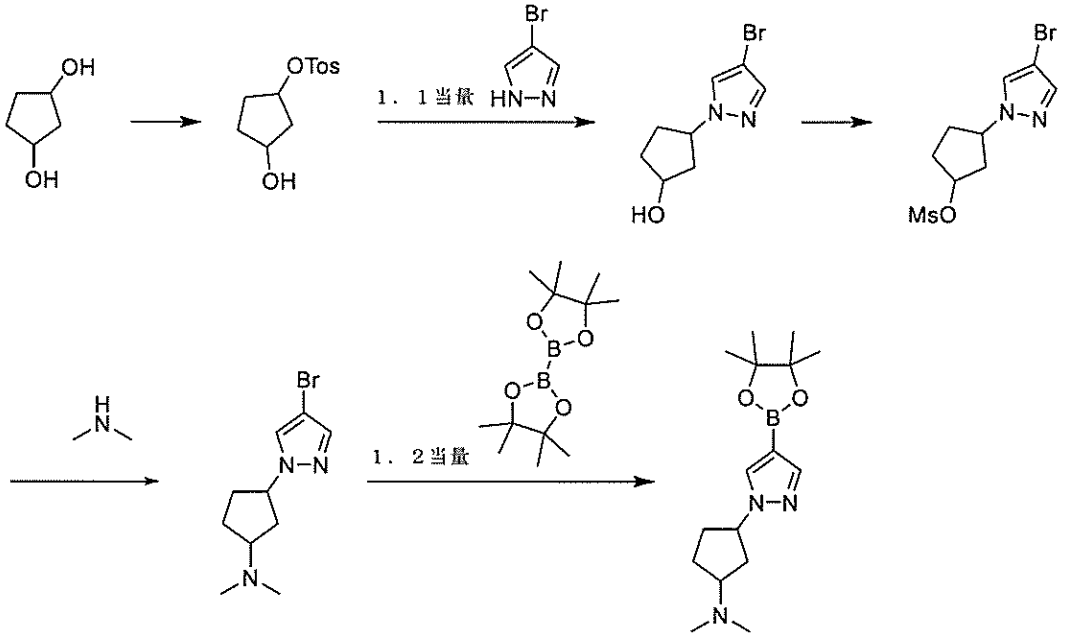
ステップ２：２，２－ジメチル－５－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２，２－ジメチル－５－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２４２ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７７９ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で一晩撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９９／１）によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

【０５３３】

中間体Ｃ２２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］シクロペンタン－１－アミン

【化１１４】



ステップ１：４－メチルベンゼン－１－スルホン酸３－ヒドロキシシクロペンチル

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のシクロペンタン－１，３－ジオール（１ｇ、９．７９ｍｍｏｌ）、Et_3N（３．９５ｇ、３９．１ｍｍｏｌ）及びＴｓＣｌ（１．９４ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で２時間撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２：１）によって精製し、表題生成物（１．２０ｇ、４８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９３分、ｍ／ｚ２７９．０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０５３４】

ステップ２：３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロペンタン－１－オール

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の４－メチルベンゼン－１－スルホン酸３－ヒドロキシシクロペンチル（１．２ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．７７ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）、及び４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（６８７ｍｇ、４．６８ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（７５０ｍｇ、６９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ２３１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５３５】

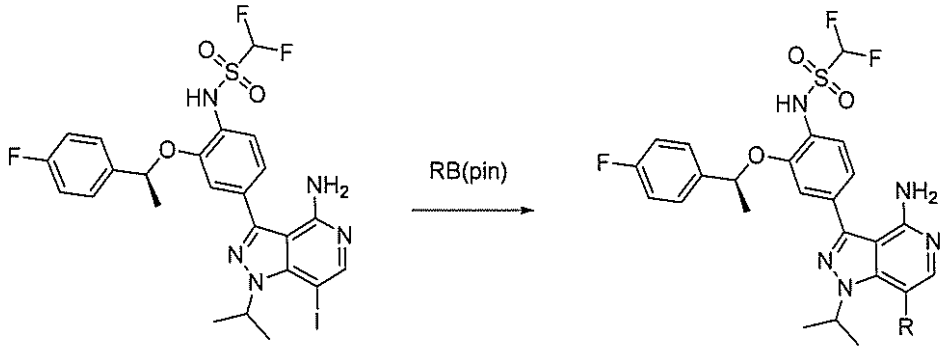
ステップ３：４－メチルベンゼン－１－スルホン酸３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロペンチル

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロペンタン－１－オール（７５０ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）、Et_3N（１．３０ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）、及びＴｓＣｌ（７３９ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で２時間撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２：１）によって精製し、表題生成物（１００ｍｇ、８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９３分、ｍ／ｚ３８６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３６】
ステップ４：３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロペンタン－１－アミン
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－メチルベンゼン－１－スルホン酸３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロペンチル（１００ｍｇ、２５９μｍｏｌ）及びK_2CO_3（２５３ｍｇ、７７７μｍｏｌ）の混合物に、ジメチルアミン（１．２当量）を添加し、混合物を８０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（１１０ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．００分、ｍ／ｚ２５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３７】
ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］シクロペンタン－１－アミン
脱気した１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロペンタン－１－アミン（１１０ｍｇ、４２６μｍｏｌ）、$B_2(pin)_2$（１２９ｍｇ、５１１μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３１．１ｍｇ、４２．６μｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（８３．６ｍｇ、８５２μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（６０ｍｇ、４６％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：３．５分、ｍ／ｚ３０６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

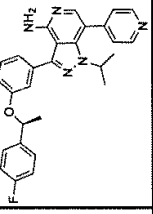
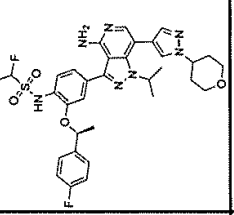
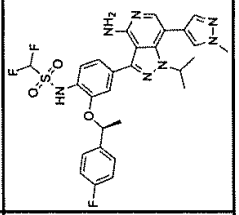
【０５３８】
中間体Ａ３Ｂ１とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順Ａ３
【化１１５】



脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、０．２Ｍ）中の（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、ボロン酸エステル（１．１当量）、Na_2CO_3（３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１当量）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

【０５３９】
以下の化合物を、一般手順Ａ３に従って調製した

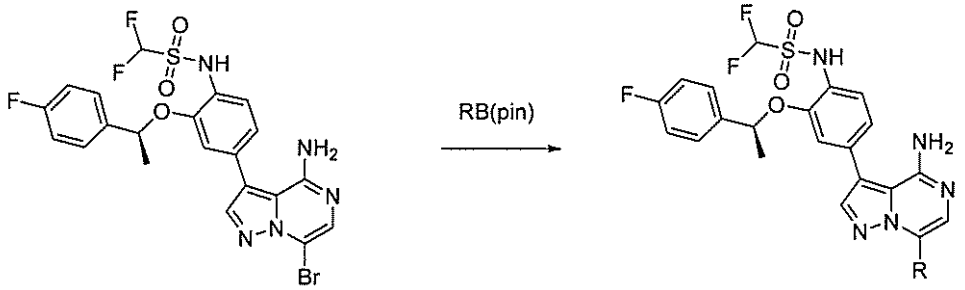
【表１０】

化合物	名称	構造	収率	LCMS データ	^{1}H NMR データ	ボロン酸エステル
50	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		55%	(方法 A):3.07 分、m/z:597.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d$_6$):8.68(d,J=5.6Hz,2H),7.59-7.56(m,3H),7.53(d,J=5.6Hz,2H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.18(t,J=8.8Hz,3H),7.14(t,J=52.4Hz,1H),6.14(s,2H),5.64(q,J=6.0Hz,1H),4.27-4.20(m,1H),1.60(d,J=6.4Hz,3H),1.24(dd,J=2.4,2.0Hz,6H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
51	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		19%	(方法 A):3.28 分、m/z:670.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d$_6$):8.05(s,1H),7.62(s,1H),7.57(t,J=5.6Hz,3H),7.53(s,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.14(m,4H),7.11(s,1H),7.03(t,J=52.4Hz,1H),6.21(s,2H),5.63(q,J=5.2Hz,1H),4.53-4.44(m,1H),3.98(d,J=11.2Hz,2H),5.22(d,J=10.8Hz,2H),2.02(s,4H),1.59(d,J=6.0Hz,3H),1.27(d,J=5.6Hz,6H).	1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
52	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		16%	LCMS(方法 A):3.19 分、m/z:600.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d$_6$):7.92(s,1H),7.64-7.56(m,4H),7.50(s,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.14(m,4H),7.12(s,1H),7.03(s,0.4H),6.90(s,0.2H),6.33(s,2H),5.62(q,J=6.0Hz,1H),4.59-4.53(m,1H),3.92(s,3H),1.59(d,J=5.6Hz,3H),1.28(t,J=5.6Hz,6H).	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【０５４０】

中間体Ａ４Ｂ１とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順Ａ４

【化１１６】

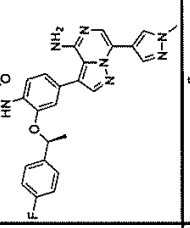
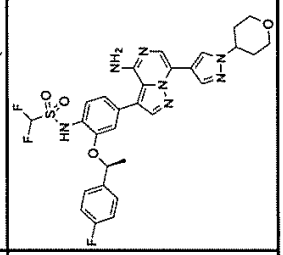


脱気した１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（４／１、０．２Ｍ）中の（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、ボロン酸エステル（１．１当量）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（３当量）、及びＰｄ（ｄｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．１当量）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ又はＰＥ／ＥｔＯＡｃ）によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

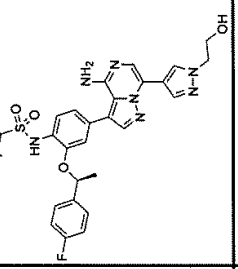
【０５４１】

以下の化合物を、一般手順Ａ４に従って調製した

【表１１－１】

化合物	名称	構造	収率	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	ボロン酸エステル
35	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		31%	(方法A):3.36分、m/z:558.2[M+H]$^+$	(400MHz,CDCl$_3$):8.40(s,1H),8.01(s,1H),7.79(s,1H),7.65-7.60(m,2H),7.31(dd,J=8.6,5.2Hz,2H),7.10-7.03(m,3H),6.86(s,1H),6.37(t,J=53.5Hz,1H),5.45-5.39(m,1H),4.78(s,2H),4.00(s,3H),1.70(d,J=6.4Hz,3H).	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
36	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		52%	(方法A):3.41分、m/z:628.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d$_6$):10.47(s,1H),8.64(s,1H),8.24(s,1H),8.01(s,1H),7.82(s,1H),7.64-7.54(m,2H),7.36(d,J=7.9Hz,1H),7.18(t,J=8.5Hz,2H),7.11-6.64(m,3H),5.91(s,2H),5.68(d,J=6.2Hz,1H),4.51(td,J=10.9,6.0Hz,1H),3.98(d,J=10.6Hz,2H),3.50(dd,J=11.2,3.2Hz,2H),2.10-1.92(m,5H),1.59(d,J=6.1Hz,3H).	1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【表１１－２】

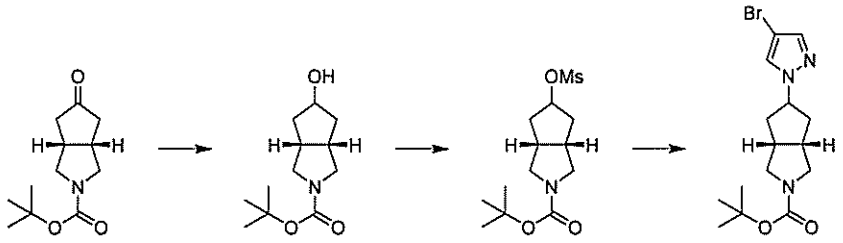
37	(S)-N-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		32%	(方法A):3.10分、m/z:588.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):10.48(s,1H),8.60(s,1H),8.21(s,1H),8.01(s,1H),7.82(s,1H),7.58(dd,J=8.6,5.6Hz,2H),7.35(d,J=8.0Hz,1H),7.18(t,J=8.9Hz,2H),7.10-6.59(m,4H),5.90(s,2H),5.68(q,J=6.2Hz,1H),4.97(t,J=5.2Hz,1H),4.23(t,J=5.4Hz,2H),3.78(q,J=5.3Hz,2H),1.58(d,J=6.2Hz,3H).	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]エタノール
39	(S)-N-(4-アミノ-7-(ピリジン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		33%	(方法A):3.15分、m/z:555.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):10.50(s,1H),8.71(d,J=22.1Hz,2H),7.99(d,J=4.2Hz,3H),7.77(s,1H),7.58(dd,J=8.5,5.6Hz,2H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.23-7.14(m,2H),7.10-6.86(m,3H),6.42-6.22(m,2H),5.68(q,J=6.1Hz,1H),1.59(d,J=6.2Hz,3H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【０５４２】

ハロゲノピラゾール中間体Ｄの合成

中間体Ｄ１：（３ａＲ，６ａＳ）－５－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１１７】



ステップ１：（３ａＲ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の（３ａＲ，６ａＳ）－５－オキソ－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．３ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（１．９２ｇ、５０．９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）とH_2O（１０ｍＬ）との間で分配した。有機相を除去し、水性物をＤＣＭ（２×２５ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（２．２０ｇ、９５％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）：２．７０分、ｍ／ｚ：２２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５４３】

ステップ２：（３ａＲ，６ａＳ）－５－（メタンスルホニルオキシ）－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（３ａＲ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．２ｇ、９．６７ｍｍｏｌ）及びEt_3N（２．９３ｇ、２９．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｓＣｌ（１．６５ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。有機物をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（３．００ｇ、＞１００％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）、３．２２分、ｍ／ｚ：３０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４４】

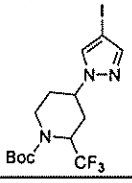
ステップ３：（３ａＲ，６ａＳ）－５－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）中の（３ａＲ，６ａＳ）－５－（メタンスルホニルオキシ）－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ、９．８２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６．３８ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）の混合物に、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（２．１６ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）において分配した。有機相を収集し、水性物をＤＣＭ（２×２５ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製し、表題生成物（２．１７ｇ、６２％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）、２，１９分、ｍ／ｚ：３７８．１、３８０．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０５４５】

以下の中間体Ｄ１３を、４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール及び４－オキソ－２－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを用いて中間体Ｄ１の合成に従って調製した。

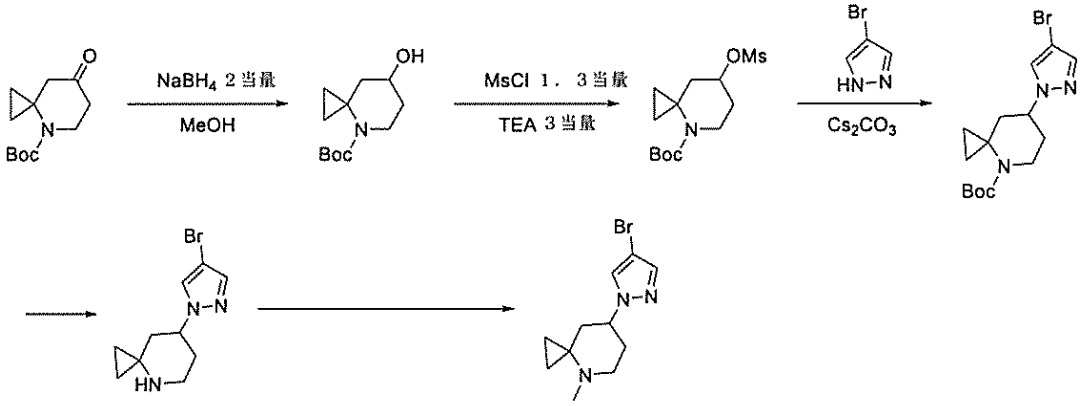
【表１２】

ハロゲノピラゾール	LCMSデータ	中間体D
	(方法A):4.13分、m/z:446.1[M+H]+	中間体D13

【０５４６】

中間体Ｄ２：７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－４－アザスピロ［２．５］オクタン

【化１１８】



ステップ１：７－ヒドロキシ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中の７－オキソ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５ｇ、１１０ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（１２．４ｇ、３３０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈した。有機物を水（３×２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（２６．０ｇ、＞１００％）を無色の油として生じた。粗製物として次のステップで使用した。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）：１．２９分、ｍ／ｚ２５０．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０５４７】

ステップ２：７－（メタンスルホニルオキシ）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の７－ヒドロキシ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６ｇ、１１４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（３４．５ｇ、３４２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｓＣｌ（１５．５ｇ、１３６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水（３×２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（３４．０ｇ、９７％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）：２．０４分、ｍ／ｚ３２８．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０５４８】

ステップ３：７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（３５０ｍＬ）中の７－（メタンスルホニルオキシ）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３４ｇ、１１１ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１９．５ｇ、１３３ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（７２．３ｇ、２２２ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２０／１～１／１）によって精製して、表題生成物（２８．０ｇ、７１％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）：１．９０分、ｍ／ｚ３７８．２、３８０．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０５４９】

ステップ４：７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン

ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、６０ｍＬ）中の７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８ｇ、７８．５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物を白色の固体としてのＨＣｌ塩（２６．０ｇ）として生じた。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）０．９３分、ｍ／ｚ２５６．１、２５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５５０】

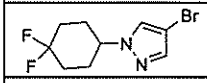
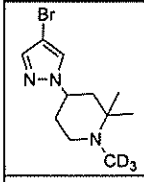
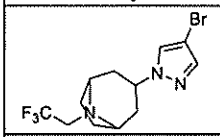
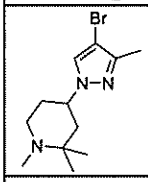
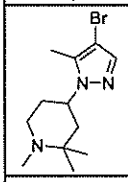
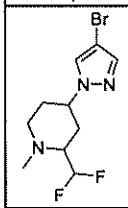
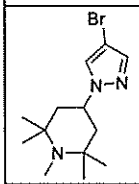
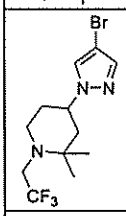
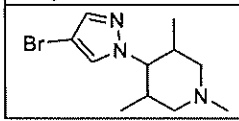
ステップ５：７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－４－アザスピロ［２．５］オクタン

ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン（２６ｇ、１０１ｍｍｏｌ）及び$(CH_2O)_n$（１５．２ｇ、５０５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３１．９ｇ、１５１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。H_2O（１００ｍＬ）を添加し、有機物を分離した。有機層を水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（２０．０ｇ、７３％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）：０．６４分、ｍ／ｚ：２７０．２、２７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５５１】

以下の中間体Ｄ３～Ｄ１０、Ｄ１５を、中間体Ｄ２の合成に従って調製した。

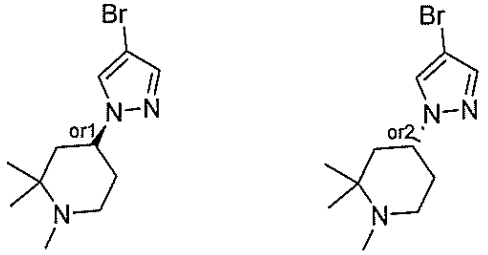
【表１３】

ハロゲノピラゾール	LCMSデータ	中間体D
	(方法A):1.37分、m/z:270.1、272.1[M+H]$^+$	中間体D3
	(方法A):4.09分、m/z:275.1、277.1[M+H]$^+$	中間体D4
	(方法A):3.65分、m/z:338.1、340.1[M+H]$^+$	中間体D5
	(方法A):1.88分、m/z:286.1、288.1[M+H]$^+$	中間体D6
	(方法A):1.82分、m/z:286.1、288.1[M+H]$^+$	中間体D7
	(方法A):1.26分、m/z:294.0、296.0[M+H]$^+$	中間体D8
	(方法A):1.97分、m/z:300.1、302.1[M+H]$^+$	中間体D9
	(方法A):3.86分、m/z:340.1、342.1[M+H]$^+$	中間体D10
	(方法B):1.49分、m/z:272.1、274.1[M+H]$^+$	中間体D15

【０５５２】

中間体Ｄ１１及びＤ１２：（Ｒ）－４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１，２，２－トリメチルピペリジン及び（Ｓ）－４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１，２，２－トリメチルピペリジン

【化１１９】



（Ｒ）－４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１，２，２－トリメチルピペリジン及び（Ｓ）－４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１，２，２－トリメチルピペリジンを、ラセミ混合物（４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート（中間体Ｄ２のステップ４及び５の合成に従って、ステップ４、化合物１３、４－（４－（４－アミノ－３－（（４－ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルから取得された）のキラルＳＦＣ精製によって取得した。機器ＳＦＣ－１５０ｍｇｍ、カラム：ＹＭＣセルロースＳＣ（２０×２５０ｍｍ、５ｕｍ）、温度：３０℃、移動相：ＣＯ２／ＩＰＡ［０．５％ＮＨ３（ＭｅＯＨ中７Ｍ）］＝９５／５、流量：４０ｍｌ／分、背圧：１００バール。ピーク１＝０．８９分、ピーク２＝１．０９分

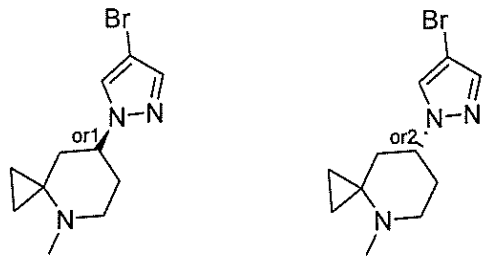
【０５５３】

鏡像体過剰率を、ＵＰＣＣ（Ｗａｔｅｒｓ）、カラム：ＹＭＣセルロースＳＣ（４．６×１００ｍｍ　３ｕｍ）、温度：４０℃、移動相：CO_2／ＩＰＡ［１．０％NH_3（ＭｅＯＨ中７Ｍ）］＝９０／１０、流量：３ｍＬ／分で計算した。両方の鏡像異性体は、＞９８％ｅｅの鏡像体過剰率を有する。

【０５５４】

中間体Ｄ１３及びＤ１４：（Ｒ）－７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－４－アザスピロ［２．５］オクタン及び（Ｓ）－７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－４－アザスピロ［２．５］オクタン

【化１２０】



（Ｒ）－７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－４－アザスピロ［２．５］オクタン及び（Ｓ）－７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－４－アザスピロ［２．５］オクタンを、ラセミ７－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチル－４－アザスピロ［２．５］オクタン（中間体Ｄ２）のキラルＨＰＬＣ精製によって取得した。カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＡＤ－Ｈ、カラムサイズ：２１．２×２５０ｍｍ、５μｍ、移動相：ｎ－ヘキサン／エタノール／ジエチルアミン＝７０／３０／０．１（ｖ／ｖ／ｖ）、流量：２０ｍＬ／分、温度：３５℃。

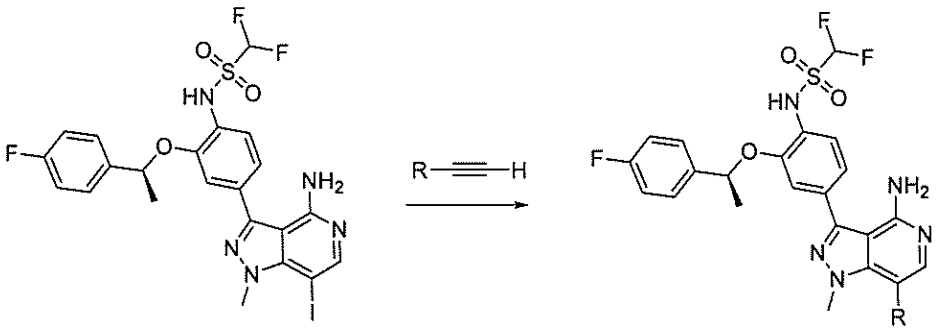
【０５５５】

鏡像体過剰率を計算した：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＡＤ－Ｈ、カラムサイズ：０．４６ｃｍ内径×２５ｃｍ長さ×５μｍ、注入：５μＬ、移動相：ｎ－ヘキサン／エタノール／ジエチルアミン＝７０／３０／０．１（ｖ／ｖ／ｖ）、流量：１．０ｍＬ分、試料溶液：ＭｅＯＨ／ＥｔＯＨ＝１／１（ｖ／ｖ）中１．１ｍｇ／ｍＬ。ピーク１＝４．７２分、ピーク２＝９．６４分。両方の鏡像異性体は、＞９９％ｅｅの鏡像体過剰率を有する。

【０５５６】

中間体Ａ１Ｂ１とアルキンとの間の薗頭反応の一般手順Ｂ

【化１２１】



脱気したＤＭＦ（０．２Ｍ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、ＣｕＩ（１当量）、Et_3N（３当量）、及びアルキン（２当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１当量）を添加し、混合物を、μＷ照射を用いて１３０℃で１時間、又はＴＬＣによってチェックされる反応完了まで撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）又は分取ＴＬＣによって精製して、表題化合物を黄色の固体として生じた。

【０５５７】

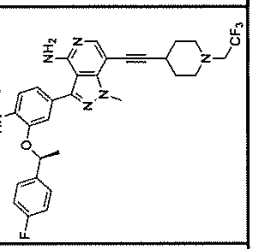
以下の化合物を、一般手順Ｂに従って調製した。

【表１４－１】

表６：一般手順Ｂに従って調製された化合物

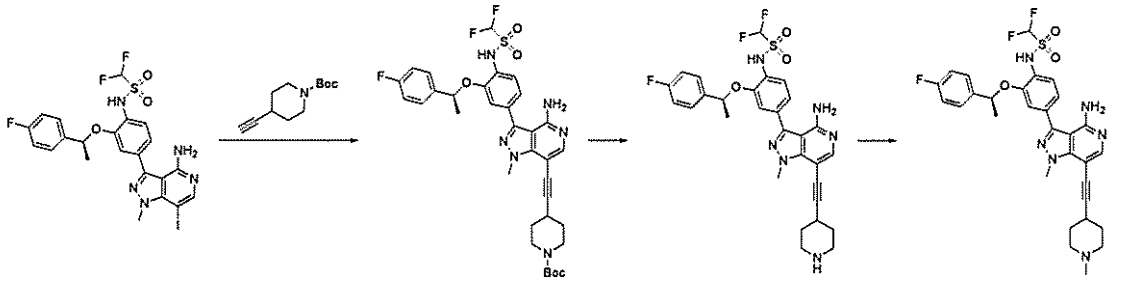
化合物	名称	構造	収率	LCMS データ	^{1}H NMR データ	アルキン SM
56	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(プロプ-1-イン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		35%	(方法 A):3.37 分、m/z:530.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):7.85(s,1H),7.64-7.55(m,1H),7.40(d,J=8.8Hz,1H),7.18-7.12(m,4H),7.01(t,J=52.8Hz,1H),5.99(s,2H),5.66(q,J=6.4Hz,1H),4.22(s,3H),2.12(s,3H),1.58(d,J=6.4Hz,3H)	プロピン(DMF中 1M)
58	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		62%	(方法 A):3.29 分、m/z:600.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):7.66-7.16(m,8H),6.09-5.74(m,3H),4.23(s,3H),3.84-3.80(m,2H),3.48-3.42(m,3H),3.32-2.96(m,1H),1.89-1.85(m,3H)	4-エチニルテトラヒドロ-2H-ピラン

【表１４－２】

128	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)エチニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		11%	(方法 A);3.54 分、m/z:681.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6)10.56(s,1H),7.82(s,1H),8.06(s,1H),7.56(q,J=5.2Hz,2H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.18-7.11(m,4H),7.01(t,J=52Hz,1H),6.02(s,2H),5.65(q,J=6.8Hz,1H),4.23(s,3H),3.17(q,J=10.7Hz,2H),2.89-2.84(m,2H),2.75-2.71(m,1H),2.53(s,2H),1.92-1.88(m,2H),1.71-1.62(m,2H),1.59(d,J=4Hz,3H).	4-エチニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン

【０５５８】
化合物７９及び８０

【化１２２】



ステップ１：４－（２－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝エチニル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

４－エチニルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを用いた一般手順Ｂに従って、表題化合物（８８％）を黄色の固体として取得した。

【０５５９】

ステップ２：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（ピペリジン－４－イルエチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物７９）

HCO_2H（２ｍＬ）中の４－（２－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝エチニル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、４２９μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ＝８に調整した。残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ：９５／５）によって精製し、表題生成物（１４０ｍｇ、５４％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８３分、ｍ／ｚ５９９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｑ，Ｊ＝４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｔ，Ｊ＝５２Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｓ，２Ｈ），５．６３（ｑ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，２Ｈ），１．７６（ｓ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０５６０】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（（１－メチルピペリジン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物８０）

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［２－（ピペリジン－４－イル）エチニル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１２０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（１１．９ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及び$NaBH(OAc)_3$（１２７ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ：１／２０）によって精製し、表題化合物（４０ｍｇ、３２

％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８０分、ｍ／ｚ６１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｑ，Ｊ＝４Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１０（ｍ，４Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝５２Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ）．

【０５６１】

化合物９１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１２３】



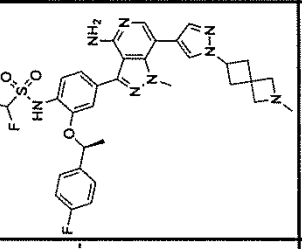
ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物９０、３４ｍｇ、５５．４μｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（５．３７ｍｇ、６６．４μｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（５８．７ｍｇ、２７７μｍｏｌ）を添加した。飽和含水ＮａＨＣＯ$_{3}$（１０ｍＬ）を添加する前に、反応混合物を室温で４５分間撹拌し、水層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題化合物（１０ｍｇ、２９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．８５分、ｍ／ｚ：６２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．４Ｈｚ，３Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，３Ｈ），５．５６（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

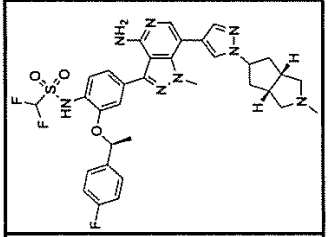
【０５６２】

以下の化合物を、化合物９１と同様に調製した。

【表１５－１】

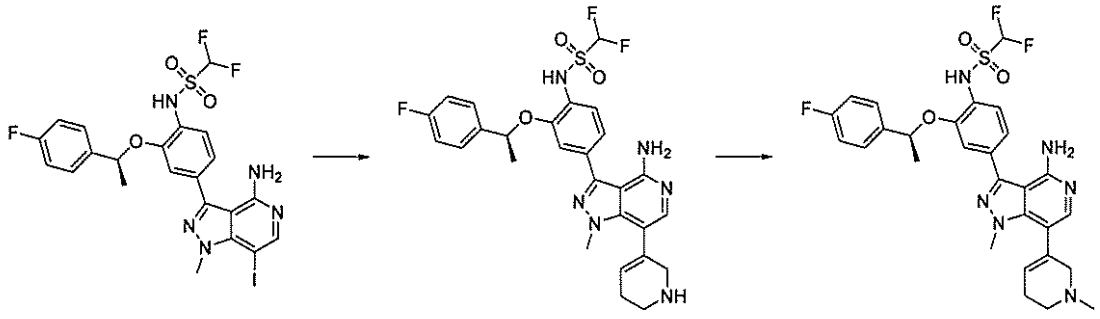
化合物	名称	構造	収率	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
99	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		19%	(方法A):2.78分、m/z:667.2[M+H]$^+$	(400MHz,MeOD-d4):7.83(s,1H),7.66(s,1H),7.49(t,J=4.5Hz,4H),7.14(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.08-7.02(m,3H),5.55(q,J=6.3Hz,1H),4.20(s,2H),4.14(s,2H),3.72(s,3H),2.95-2.85(m,4H),2.84(s,4H),1.69(d,J=6.4Hz,3H).	78
148	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		23%	(方法A):2.92分、m/z:723.2[M+H]$^+$	(400MHz,MeOD-d4):7.83(s,1H),7.54(s,1H),7.42(t,J=4.1Hz,2H),7.41-7.35(m,2H),7.06(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),7.02-6.92(m,3H),6.58(t,J=53.3Hz,1H),5.46(q,J=6.4Hz,1H),4.55-4.44(m,1H),3.63(s,3H),3.55-3.46(m,1H),2.96(d,J=11.7Hz,1H),2.76(d,J=12.8Hz,1H),2.54(d,J=2.2Hz,3H),2.38-2.29(m,1H),2.22(d,J=14.1Hz,1H),2.12(td,J=13.8,12.8,5.0Hz,1H),2.00(dd,J=12.7,4.0Hz,1H),1.59(d,J=6.4Hz,3H).	149

【表１５－２】

163				(方法A):2.29分、m/z:681.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):10.69(s,1H),7.96(s,1H),7.60(s,1H),7.56-7.53(m,3H),7.38(d,J=8Hz,1H),7.17-7.01(m,4H),6.78(t,J=52Hz,1H),5.68(s,2H),5.65(q,J=6.8Hz,1H),5.05-4.98(m,1H),3.68(s,3H),3.24(s 2H),2.96(s,4H),2.66(s,3H),2.28-2.08(m,4H),1.55(d,J=4Hz,3H)
164	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((3aR,6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		31%		

【０５６３】
化合物５４及び化合物５５

【化１２４】



ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物５４）

１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）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）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン（１０ｍＬ）中の２Ｍ　ＨＣｌを添加し、混合物を室温で１０分間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、白色の固体を生じた。固体を脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、１０ｍＬ）に溶解させ、（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（７００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３５８ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９２．２ｍｇ、１１３μｍｏｌ）を添加した。次いで、溶液を１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（３００ｍｇ、４６％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６３分、ｍ／ｚ：５７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．８５（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．０６－６．９８（ｍ，２Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），５．６４（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６４】

ステップ２：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物５５）

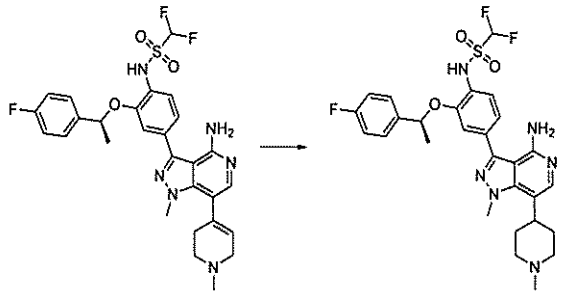
ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（２０ｍｇ、３４．９μｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（２０．８ｍｇ、３４８μｍｏｌ）の混合物を、室温で１２時間撹拌した。$NaBH_3$（ＣＮ）（８．７３ｍｇ、１３９μｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２０分間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、有機物をＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製して、表題生成物（１０．０ｍｇ、４９％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７３分、ｍ／ｚ

：６１１．２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．８５（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．０６－６．９８（ｍ，２Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），５．６４（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６５】

化合物４２：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１２５】

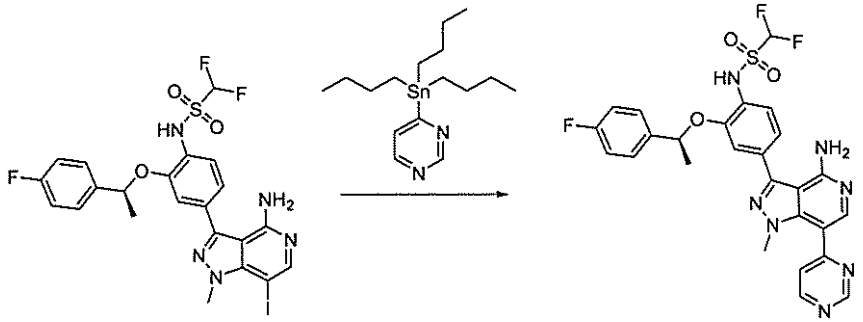


ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド　ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（９０ｍｇ、１５３μｍｏｌ）、ＮａＢＨ$_{4}$（１１．５ｍｇ、３０６μｍｏｌ）、及びＡｃＯＨ（２７．５ｍｇ、４５９μｍｏｌ）の混合物を、４５℃で一晩撹拌した。ＨＣｌ（１Ｍ、５ｍＬ）を添加し、反応混合物を５分間撹拌した。反応混合物を飽和含水Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$でｐＨ＝８に調整し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製し、表題生成物（７ｍｇ、７％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３０分、ｍ／ｚ５８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｓ，２Ｈ），５．４３（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，３Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．８２（ｓ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６６】

化合物４０：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１２６】



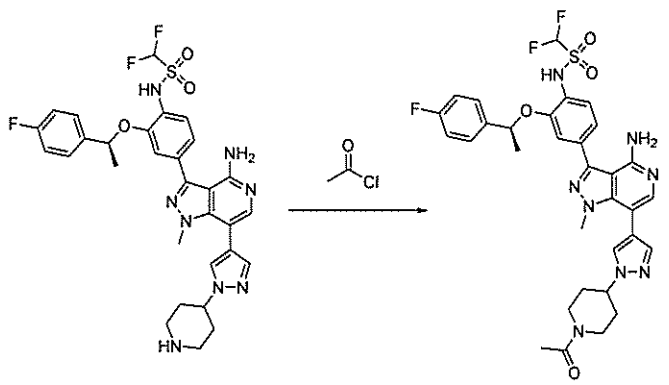
ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

脱気したＭｅＰｈ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（７０ｍｇ、１１３μｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３．０ｍｇ、１１．３μｍｏｌ）、ＫＦ（３２．８ｍｇ、５６５μｍｏｌ）、及び４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（４１．７ｍｇ、１１３μｍｏｌ）を添加し、混合物を、μＷ照射を用いて１３０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）によって精製し、表題生成物（７．０ｍｇ、１１％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：３．３０分、ｍ／ｚ５７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：９．３０（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６７】

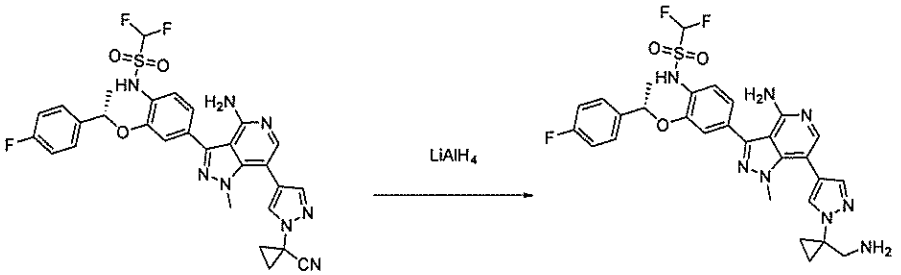
化合物１０９：（Ｓ）－Ｎ－（４－（７－（１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１２７】



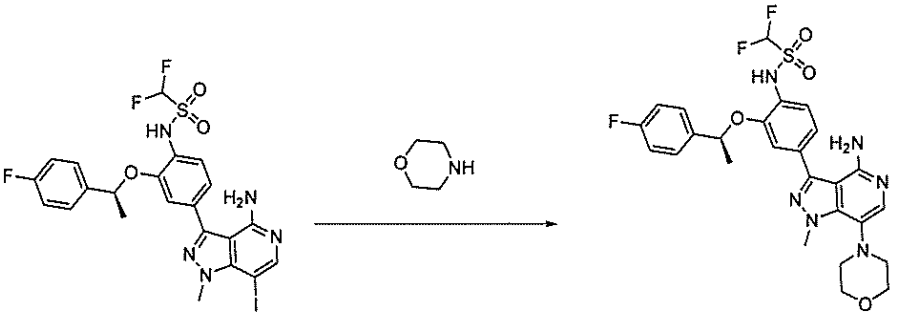
ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（７－（１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ

］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
　ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の化合物５９（１５０ｍｇ、２３４μｍｏｌ）及びEt_3N（７０．９ｍｇ、７０２μｍｏｌ）の溶液に、ＡｃＣｌ（１８．３ｍｇ、２３４μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（８０．０ｍｇ、５０％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）２．８８分、ｍ／ｚ６８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．９９（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．４１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１４（ｍ，４Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝５２Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｓ，２Ｈ），５．６６（ｑ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，３Ｈ）．
【０５６８】
化合物８９：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－（１－（１－（アミノメチル）シクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
【化１２８】



ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－７－（１－（１－（アミノメチル）シクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
　乾燥ＴＨＦ（２ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－シアノシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド９６（３０ｍｇ、４８．１μｍｏｌ）の０℃の溶液に、$LiAlH_4$（３．６５ｍｇ、９６．２μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をN_2下にて室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、９８：２）によって精製して、表題生成物（１５．０ｍｇ、５０％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：０．３４分、ｍ／ｚ：６２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．３６－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９５－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．４０（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｂｒｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．２７（ｓ，２Ｈ），１．５２－１．２３（ｍ，７Ｈ）．
【０５６９】
化合物１４１：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（モルホリン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１２９】



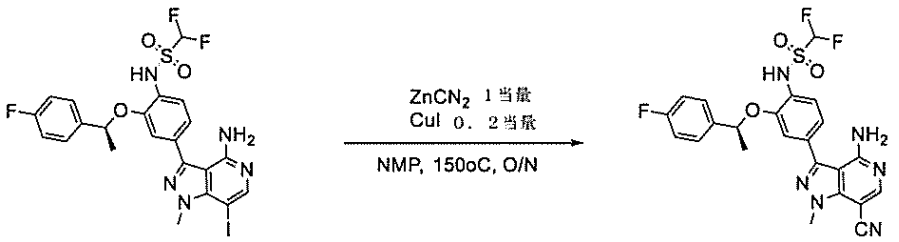
ステップ１：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（モルホリン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

エチレングリコール（３ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（３００ｍｇ、４８５μｍｏｌ）、モルホリン（４２２ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、１３０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗混合物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ：９９／１）によって精製して、表題化合物（８ｍｇ、３％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０４分、ｍ／ｚ：５７７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．６７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｓ，２Ｈ），５．４６（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｓ，３Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８２－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ，４Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５７０】

化合物１３３：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１３０】



ステップ１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

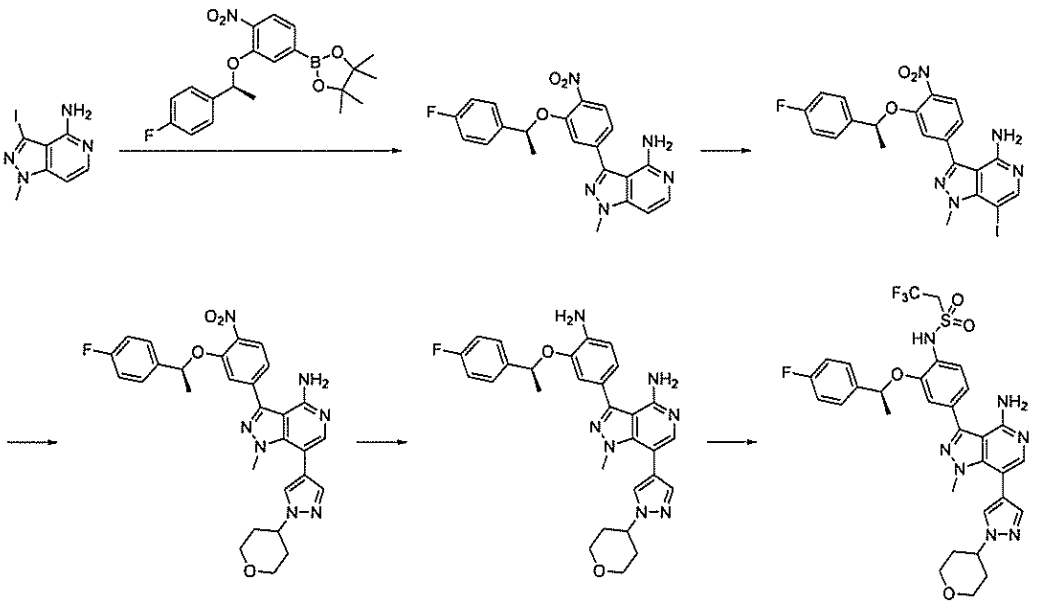
ＮＭＰ（４ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（５０ｍｇ、８０．９μｍｏｌ）、ＣｕＩ（１５．４ｍｇ、８０．９μｍｏｌ）及びＺｎ（ＣＮ）$_2$（９．４９ｍｇ、８０．９μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１３０℃で一晩撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に注ぎ、次いで、有機物を水（２０ｍＬ×３）及びブライン（

１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製し、表題生成物（７ｍｇ、１７％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６９分、ｍ／ｚ５１７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．２１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝５２Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５７１】

化合物４４：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド

【化１３１】



ステップ１：（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－ニトロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、１２５ｍＬ）中の３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－ニトロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５．６１ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６．０１ｇ、４３．５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．１８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１０時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１～１：４）によって精製して、表題生成物（５．２ｇ、８８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３１分、ｍ／ｚ：４０８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５７２】

ステップ２：（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－ニトロフェニル）－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－ニトロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２．５ｇ、６．１３ｍｍｏｌ）及びＮＩＳ（２．７４ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８５℃で６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラム

クロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１～１：４）によって精製して、表題生成物（１．１ｇ、３３％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５１分、ｍ／ｚ：５３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７３】

ステップ３：（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－ニトロフェニル）－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、２５ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－ニトロフェニル）－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１．１ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５７３ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８５４ｍｇ、６．１８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１６８ｍｇ、２０６μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１０時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１～１：４）によって精製し、精製して、表題生成物（０．９ｇ、７６％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１０分、ｍ／ｚ：５５８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７４】

ステップ４：（Ｓ）－３－（４－アミノ－３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ＭｅＯＨ（１８ｍＬ）及び飽和含水NH_4Cl（６ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－ニトロフェニル）－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（０．９ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）及びＺｎ粉末（５２５ｍｇ、８．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で８時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、有機物をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１：４～１：１０）によって精製して、表題生成物（３３０ｍｇ、３９％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８５分、ｍ／ｚ：５２８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７５】

ステップ５：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド

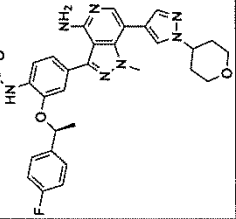
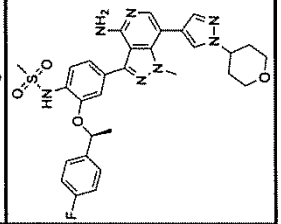
ＤＣＭ（２．５ｍＬ）及びピリジン（０．５ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（４－アミノ－３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１００ｍｇ、１８９μｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（５１．６ｍｇ、２８３μｍｏｌ）の溶液を、３５℃で１０時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（７ｍｇ、６％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１７分、ｍ／ｚ：６７４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：７．７１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．００（ｍ，３Ｈ），５．４７（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔｔ，Ｊ＝１０．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，２．８

Ｈｚ，２Ｈ），２．２６－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

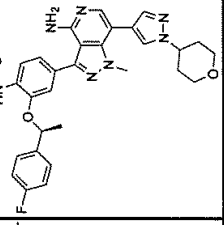
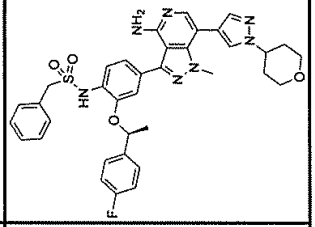
【０５７６】

以下の化合物を、ステップ５における示された塩化スルホニルを用いた（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド（化合物４４）の合成と同様に調製した。

【表１６－１】

化合物番号	名称	構造	収率	LCMS データ	^{1}H NMR データ	塩化スルホニル
45	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		26%	LCMS(方法A):2.97 分、m/z:620.7[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):9.24(s,1H),8.04(s,1H),7.64-7.55(m,4H),7.45(d,J=7.9Hz,1H),7.17(t,J=8.9Hz,2H),7.12(s,2H),5.89(s,2H),5.66(d,J=6.3Hz,1H),4.47(tt,J=10.4,5.3Hz,1H),4.03-3.94(m,2H),3.70(s,3H),3.51(dd,J=11.2,3.2Hz,2H),3.16-3.10(m,2H),2.02(q,J=4.3Hz,4H),1.60(d,J=6.2Hz,3H),1.34-1.28(m,3H).	塩化エタンスルホニル
119	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)メタンスルホンアミド		43%	LCMS(方法A):3.04 分、m/z:606.1[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):9.22(s,1H),8.05(s,1H),7.65-7.56(m,4H),7.43(d,J=8.3Hz,1H),7.21-7.10(m,4H),6.34-6.05(m,2H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),4.47(tt,J=10.4,5.3Hz,1H),3.98(d,J=10.5Hz,2H),3.70(s,3H),3.49(td,J=11.4,3.4Hz,3H),3.05(s,3H),2.01(tt,J=11.6,5.6Hz,4H),1.60(d,J=6.2Hz,3H).	塩化メタンスルホニル

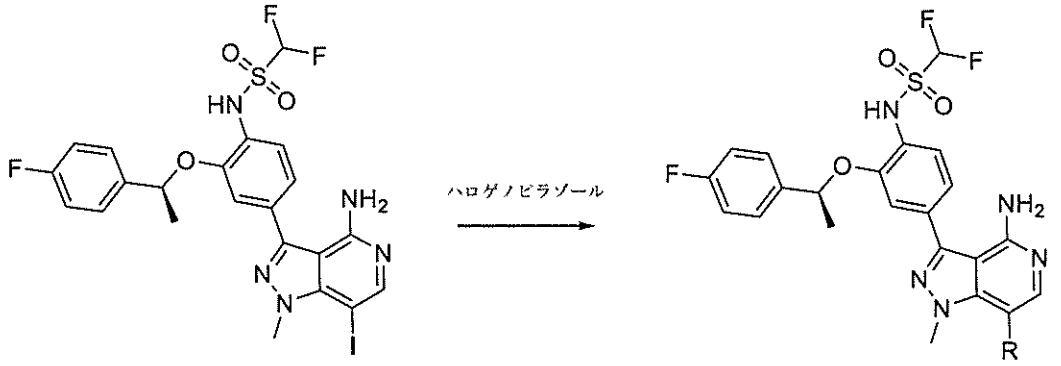
【表１６－２】

124	3-{4-[(ジメチルスルファモイル)アミノ]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-7-[1-(9-オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン		78%	LCMS(方法A):3.03分、m/z:635.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):9.16(s,1H),8.00(s,1H),7.61(d,J=6.3Hz,3H),7.54(s,1H),7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.16(t,J=8.9Hz,2H),7.09(d,J=10.3Hz,2H),5.67(q,J=6.2Hz,1H),5.60(s,2H),4.46(tt,J=9,8,4.7Hz,1H),4.01-3.92(m,2H),3.69(s,3H),3.49(td,J=11.0,3.3Hz,2H),2.73(s,6H),2.09-1.98(m,4H),1.62(d,J=6.2Hz,3H).	N,N-ジメチルスルファモイルクロリド
125	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド			LCMS(方法A):3.32分、m/z:682.0[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):9.18(s,1H),8.02(s,1H),7.61-7.58(m,2H),7.55(s,1H),7.37-7.34(m,6H),7.17(t,J=8.8Hz,2H),7.11(s,1H),7.04(d,J=8Hz,1H),5.67(q,J=6.4Hz,3H),4.54(s,2H),4.50-4.43(m,1H),3.99-3.93(m,2H),3.69(s,3H),3.52-3.46(m,2H),2.04-1.98(m,4H),1.62(d,J=6Hz,3H).	塩化フェニルメタンスルホニル

【０５７７】

中間体Ａ１Ｂ１とハロゲノピラゾールＤとの間のクロスカップリング反応の一般手順Ｃ１

【化１３２】



Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、ハロゲノピラゾール（１．０当量）、$B_2(pin)_2$（２当量）、$Pd(OAc)_2$（０．２当量）、ビス（アダマンタン－１－イル）（ブチル）ホスファン（０．４当量）、及びK_2CO_3（２当量）の混合物を、脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、０．２Ｍ）に溶解させ、溶液をN_2下にて１００℃で一晩（又はμＷ照射下にて８０℃で２時間）撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ若しくはＥｔＯＡｃ／ＰＥ）又は分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製した。

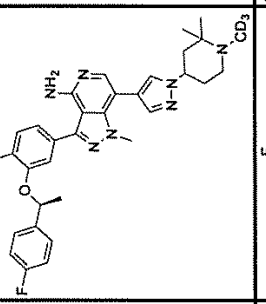
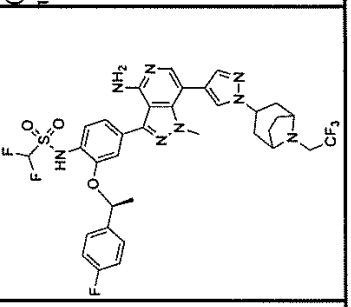
【０５７８】

以下の化合物を、一般手順Ｃ１に従って調製した

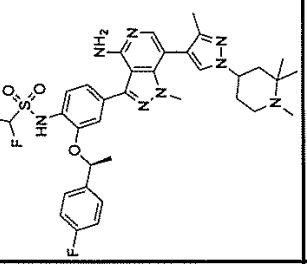
【表１７－１】

化合物	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	中間体D
145	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.31分、m/z:681.1[M+H]$^+$	(400MHz,CDCl$_3$):8.09(s,1H),7.59-7.53(m,3H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.18-7.02(m,4H),6.89(t,J=52Hz,1H),5.67-5.63(m,3H),4.45-4.37(m,1H),3.69(s,3H),2.97-2.89(m,2H),2.39(s,3H),2.23-2.15(m,1H),2.02(s,1H),1.82-1.74(m,2H),1.57(d,J=8Hz,3H),1.25-1.23(m,1H),0.66-0.40(m,4H).	D2
146	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):3.00分、m/z:676.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d$_6$):8.02(s,1H),7.62-7.55(m,4H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.19-7.11(m,4H),7.00(d,J=52Hz,1H),5.76(s,2H),5.65(q,J=8Hz,1H),4.46(s,1H),3.69(s,3H),2.17-1.99(m,8H),1.58(d,J=8Hz,3H).	D3

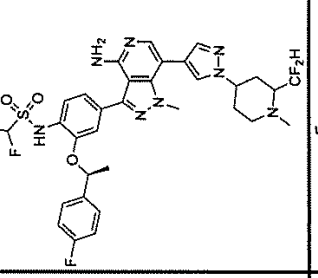
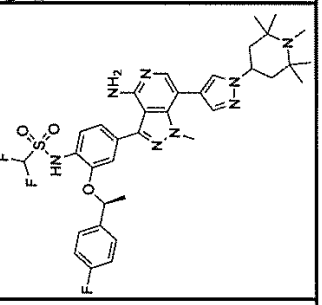
【表１７－２】

152	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2,2-ジメチル-1-(メチル-d3)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.29分、m/z:686.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.95(s,1H),7.62(s,1H),7.55-7.51(m,3H),7.37(d,J=8Hz,1H),7.15(t,J=8Hz,1H),7.04-6.96(m,2H),6.69(t,J=52Hz,1H),5.67-5.64(m,3H),4.59(s,1H),3.67(s,3H),3.09-3.01(m,2H),2.17-2.06(m,4H),1.55(d,J=4Hz,3H),1.27(d,J=20Hz,6H)	D4
153	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(8-(2,2,2-トリフルオロエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.99分、m/z:749.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.17(s,1H),7.64-7.51(m,4H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.22-7.07(m,5H),6.93(d,J=52.6Hz,1H),5.65(d,J=6.3Hz,1H),4.39(t,J=3.2Hz,1H),3.70(d,J=11.1Hz,3H),3.08(d,J=10.1Hz,2H),2.61-2.52(m,2H),2.32(dt,J=14.2,4.1Hz,2H),2.19-2.07(m,1H),2.04-1.86(m,2H),1.81-1.69(m,2H),1.58(d,J=6.2Hz,3H),1.47(d,J=7.7Hz,2H),0.91-0.75(m,1H)	D5

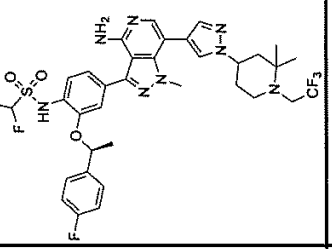
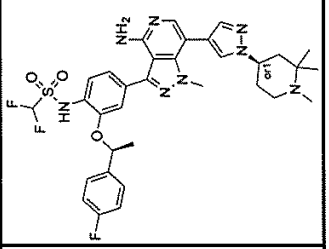
【表１７－３】

156	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(3-メチル-1-(1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.35分、m/z:697.3[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):10.81(s,1H),7.60-7.56(m,3H),7.50(s,1H),7.41(d,J=4Hz,1H),7.20-7.14(m,4H),7.02(t,J=52Hz,1H),6.34(s,2H),5.66(q,J=5.2Hz,1H),4.70-4.63(m,1H),3.58(s,3H),3.38-3.35(m,2H),2.67(s,3H),2.21(s,3H),2.08-2.05(m,2H),1.58(d,J=4Hz,3H),1.44(d,J=16Hz,6H),1.30-1.21(m,2H)	D6
157	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(5-メチル-1-(1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.29分、m/z:697.3[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.81(s,1H),7.59-7.55(m,2H),7.49(s,1H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.19-7.11(m,4H),6.95(t,J=52Hz,1H),5.77(s,2H),5.66(q,J=6.8Hz,1H),4.64-4.57(m,1H),3.58(s,3H),3.38-3.35(m,2H),2.65(s,3H),2.31-2.16(m,4H),2.05(s,3H),1.58(d,J=4Hz,3H),1.39(d,J=16Hz,6H)	D7

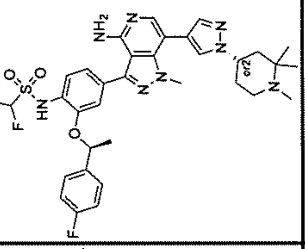
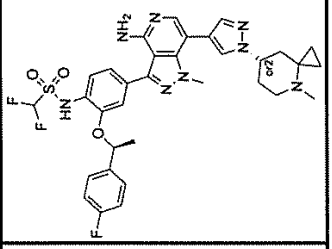
【表１７－４】

158	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(ジフルオロメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A);2.36分、m/z:706.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.01(s,1H),7.62(s,1H),7.58-7.55(m,3H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.19-7.10(m,4H),6.98(t,J=52Hz,1H),6.25(m,1H),5.73(s,2H),5.65(q,J=6.8Hz,1H),4.37-4.28(m,1H),3.69(s,3H),2.95(d,J=12Hz,1H),2.58-2.53(m,1H),2.37-2.33(m,1H),2.32(s,3H),2.22-1.82(m,5H),1.58(d,J=4Hz,3H)	D8
162	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A);2.30分、m/z:711.3[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.98(s,1H),7.62(s,1H),7.55-7.51(m,3H),7.37(d,J=8Hz,1H),7.17-7.12(m,2H),7.04-6.98(m,2H),6.68(t,J=52Hz,1H),5.67-5.63(m,3H),4.74(s,1H),3.68(s,3H),2.45(s,3H),2.09-2.02(m,4H),1.54(d,J=4Hz,3H),1.26(d,J=12Hz,12H)	D9

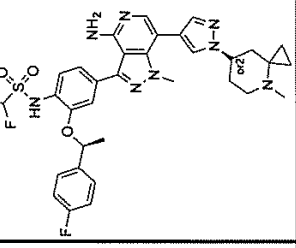
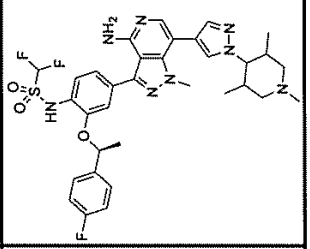
【表１７－５】

167	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2,2-ジメチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法 A):3.12 分、m/z:751.3[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):10.68(s,1H),8.01(s,1H),7.59-7.54(m,4H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.18-7.09(m,4H),6.96(t,J=52Hz,1H),5.87(s,2H),5.65(q,J=6.4Hz,1H),4.49-4.43(m,1H),3.68(s,3H),3.56-3.52(m,1H),2.88-2.73(m,3H),2.02-1.86(m,4H),1.57(d,J=6Hz,3H),1.15(s,3H),1.06(s,3H)	D10
154	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((R*)-1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法 A):2.36 分、m/z:683.3[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):7.98(s,1H),7.66(s,1H),7.58-7.54(m,3H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.19-7.08(m,4H),6.97(t,J=52Hz,1H),5.77(s,2H),5.65(q,J=5.2Hz,1H),4.73-4.67(m,1H),3.69(s,3H),3.39-3.35(m,2H),2.66(s,3H),2.35-2.20(m,4H),1.58(d,J=8Hz,3H),1.40(d,J=16Hz,6H)	D11

【表１７－６】

155	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((S*)-1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.34分、m/z:683.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.99(s,1H),7.66(s,1H),7.58-7.55(m,3H),7.41(d,J=8Hz,1H),7.19-7.09(m,4H),6.99(t,J=52Hz,1H),5.83(s,2H),5.65(q,J=5.2Hz,1H),4.75-4.67(m,1H),3.69(s,3H),3.38-3.35(m,2H),2.67(s,3H),2.35-2.21(m,4H),1.58(d,J=8Hz,3H),1.42(d,J=16Hz,6H)	D12
170	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((S*)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法B):1.45分、m/z:341.2[M+2H]2+	(400MHz,DMSO-d6):8.03(s,1H),7.59(s,1H),7.60-7.55(m,3H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.16(m,2H),7.09(m,2H),6.93(t,J=52Hz,1H),5.70-5.63(m,3H),4.47-4.41(m,1H),3.69(s,3H),3.06-2.98(m,2H),2.56(m,1H),2.45(s,3H),2.24(m,1H),1.88-1.85(m,2H),1.57(d,J=8Hz,3H),1.30(m,1H),0.70(m,2H)0.54-0.45(m,2H)	D13

【表１７－７】

171	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((R*)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法B):1.42分、m/z:341.2[M+2H]2+	D14 (400MHz,DMSO-d6):8.03(s,1H),7.59(s,1H),7.57-7.53(m,3H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.15(m,2H),7.07(m,2H),6.87(t,J=52Hz,1H),5.67-5.63(m,3H),4.45-4.37(m,1H),3.69(s,3H),3.02-2.89(m,2H),2.60(m,1H),2.45(s,3H),2.22(m,1H),1.85-1.82(m,2H),1.56(d,J=8Hz,3H),1.31(m,1H),0.70(m,2H),0.55-0.46(m,2H)
172	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-[1-(1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法B):1.76分、m/z:683.1[M+H]+	D15 (400MHz,DMSO)δ 10.94(s,1H),8.02(s,1H),7.75(s,1H),7.58-7.54(m,3H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.18-7.09(m,5H),6.99(t,J=52.8Hz,1H),5.88(s,2H),5.65(q,J=6.4Hz,1H),4.48(t,J=4Hz,1H),3.69(s,3H),2.82(s,3H),2.64-2.60(m,2H),2.48(s,1H),2.15(s,2H),1.58(d,J=6Hz,3H),0.67(d,J=6.8Hz,6H).

【０５７９】

クロスカップリング反応、続いて、中間体Ａ１Ｂ１とＢｏｃ保護ハロゲノピラゾールＤとの間の酸性脱保護の一般手順Ｃ２

【化１３３】



Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、ハロゲノピラゾール（１．０当量）、$B_2(pin)_2$（２当量）、$Pd(OAc)_2$（０．２当量）、ビス（アダマンタン－１－イル）（ブチル）ホスファン（０．４当量）、及びK_2CO_3（２当量）の混合物を、脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、０．２Ｍ）に溶解させ、溶液をN_2下にて１００℃で一晩（又はμＷ照射下にて８０℃で２時間）撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ若しくはＥｔＯＡｃ／ＰＥ）又は分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製した。

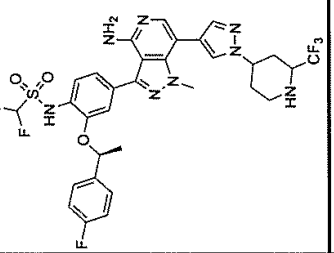
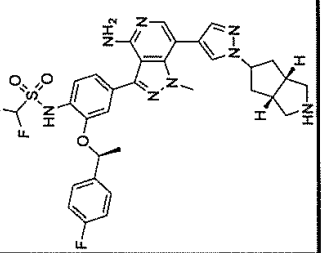
【０５８０】

固体を純粋なＨＣＯＯＨ（２Ｍ）に溶解させ、反応混合物を室温で３０分間、又は完了するまで撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ＝８に調整した。残渣を更に水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）、続いて、必要であれば分取ＨＰＬＣ（中性条件方法Ｃ）によって精製し、所望の生成物を生じた。

【０５８１】

以下の化合物を、一般手順Ｃ２に従って調製した

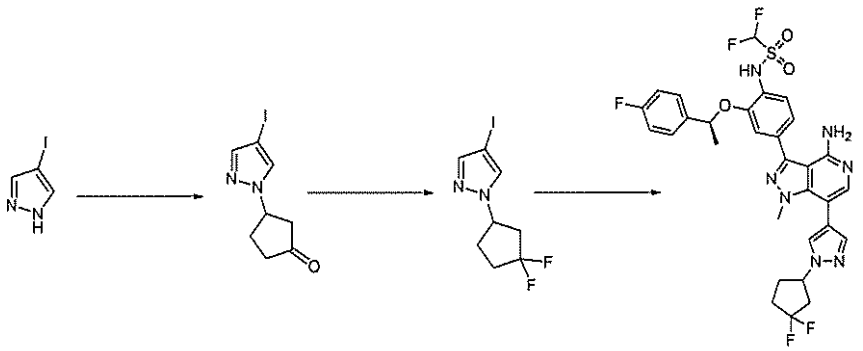
【表１８】

化合物	名称	構造	LCMS データ	^{1}H NMR データ	中間体 D
149	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法 A);2.61分、m/z:709.2[M+H]$^+$	(400MHz,MeOD-d$_4$):7.92(s,1H),7.66(s,1H),7.57-7.46(m,4H),7.18(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.13-7.02(m,3H),6.69(t,J=53.3Hz,1H),5.58(q,J=6.3Hz,1H),4.48(ddd,J=12.0,7.9,4.1Hz,1H),3.75(s,3H),3.49(ddd,J=11.9,7.0,2.6Hz,1H),3.28(s,1H),2.86(td,J=12.8,2.8Hz,1H),2.41-2.34(m,1H),2.19-2.14(m,1H),2.02(d,J=8.1Hz,1H),1.70(d,J=6.4Hz,3H)	D13
163	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((3aR,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法 A);2.27分、m/z:667.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d$_6$):9.29(s,1H),7.96(s,1H),7.61(s,1H),7.57-7.53(m,3H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.18-7.04(m,4H),6.86(t,J=52Hz,1H),5.71(s,2H),5.65(q,J=6.8Hz,1H),5.00-4.97(m,1H),3.69(s,3H),3.00(d,J=8Hz,4H),2.34-2.27(m,2H),2.13-2.07(m,2H),1.56(d,J=4Hz,3H)	D1

【０５８２】

化合物１２０：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１３４】



ステップ１：３－（４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロペンタン－１－オン

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）及びシクロペント－２－エン－１－オン（３１６ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ）の混合物に、$ScCl_3$（７７．７ｍｇ、５１４μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　９５／５～２０／８０）によって精製して、表題生成物（６５７ｍｇ、９３％）を透明な油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２１分、ｍ／ｚ２７７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５８３】

ステップ２：１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール

無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロペンタン－１－オン（１．４３ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＤＡＳＴ（２．４９ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温まで加温し、N_2下で一晩撹拌した。反応混合物を１．５Ｍ　KH_2PO_4（１０ｍＬ）でクエンチし、有機物をＥｔＯＡｃで３回抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　９５／５～２０／８０）によって精製して、表題生成物（９７８ｍｇ、６３％）を透明な油として生じた。

【０５８４】

ステップ３：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

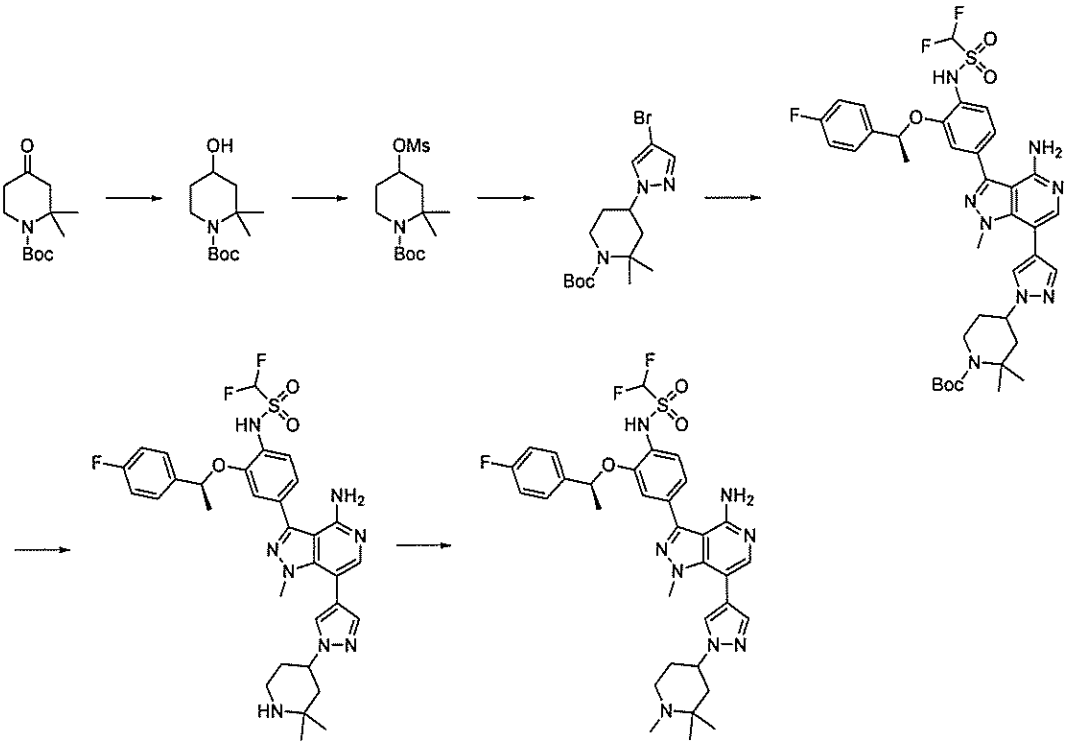
脱気した１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（４７．９ｍｇ、１６１μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、$Pd(OAc)_2$（３．６１ｍｇ、１６．１μｍｏｌ）、K_2CO_3（２２．２ｍｇ、１６１μｍｏｌ）、ブチルジ－１－アダマンチルホスフィン（１１．５ｍｇ、３２．３μｍｏｌ）、及びB_2Pin_2（４０．８ｍｇ、１６１μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１２時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　８０／２０～２０／８０）によって精製して、表題生成物（５．００ｍｇ、９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８６分、ｍ／ｚ６６２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．０３（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）

，７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１０（ｍ，４Ｈ），７．１０－６．８５（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｐ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１９．１，９．７，６．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８５】

化合物１１３：Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１３５】



ステップ１：４－ヒドロキシ－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の２，２－ジメチル－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（４９５ｍｇ、１３．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ：９０／１０～１０／９０）によって精製して、表題生成物（７４０ｍｇ）を黄色の油として生じた。

【０５８６】

ステップ２：４－（メタンスルホニルオキシ）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－ヒドロキシ－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７４０ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（７６４ｍｇ、９．６６ｍｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（５５３ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、有機物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（９００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を無色の油として生じた。粗製物として次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．

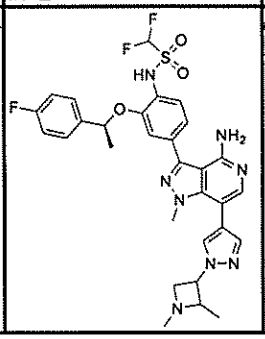
９６分、ｍ／ｚ６７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０５８７】
ステップ３：４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の４－（メタンスルホニルオキシ）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（５５７ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２．８４ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、有機物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ、１０／１）によって精製し、表題生成物（４２０ｍｇ、４０％）を白色の固体として生じた。
【０５８８】
ステップ４：４－（４－（４－アミノ－３－（４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
脱気した１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（３４４ｍｇ、５５８μｍｏｌ）、及び４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、５５８μｍｏｌ）の混合物に、$Pd(OAc)_2$（２４．９ｍｇ、１１１μｍｏｌ）、K_2CO_3（１５３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、ブチルジ－１－アダマンチルホスフィン（７９．９ｍｇ、２２３μｍｏｌ）、及びB_2pin_2（２８１ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下にて１００℃で１２時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、有機物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９５／５）によって精製し、表題生成物（１７０ｍｇ、３９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５７分、ｍ／ｚ７６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０５８９】
ステップ５：Ｎ－（４－（４－アミノ－７－（１－（２，２－ジメチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
ＨＣＯＯＨ（３ｍＬ）中の４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１９５μｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて室温で４時間撹拌した。混合物を飽和含水Na_2CO_3の添加によってｐＨ＝８に調整し、減圧下で濃縮した。固体をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（１２０ｍｇ、９２％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．７３分、ｍ／ｚ６７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０５９０】
ステップ６：Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（２，２－ジメチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４

，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１２０ｍｇ、１７９．４μｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（７２．７ｍｇ、８９７μｍｏｌ）、及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１９０ｍｇ、８９７μｍｏｌ）の混合物を、室温で４５分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、９５／５）によって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、２５％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８８分、ｍ／ｚ６８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），５．６６（ｓ，２Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．１３－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ）．

【０５９１】

以下の化合物を、化合物１１３と同様に調製した。

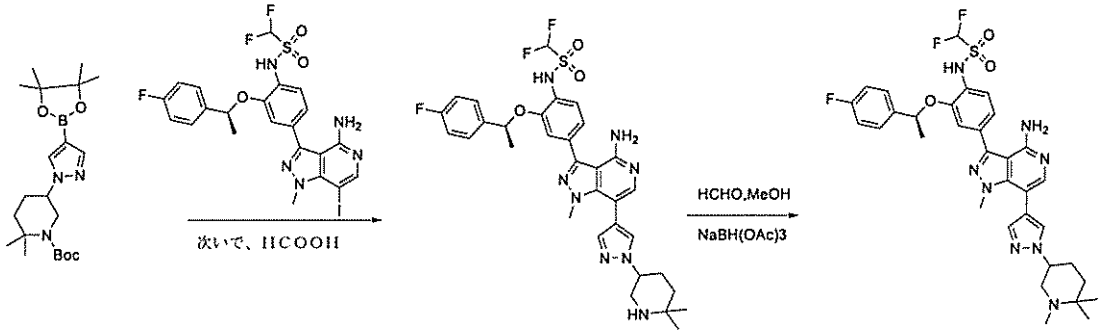
【表１９】

化合物	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ
147	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法A):2.19分、m/z:641.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):8.21(s,1H),7.81(s,1H),7.58-7.55m,3H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.19-7.08(m,4H),6.98(d,J=52.6Hz,1H),5.96(s,1H),5.65(q,J=5.2Hz,1H),4.35(s,1H),3.72(s,3H),2.81(s,3H),1.78-1.65(m,4H),1.57(d,J=8Hz,3H),1.54(d,J=8Hz,3H)

【０５９２】

化合物１０４：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（１，６，６－トリメチルピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１３６】



ステップ１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（６，６－ジメチルピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

鈴木反応、続いて、中間体Ａ１Ｂ１と２，２－ジメチル－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体Ｃ２１、１００ｍｇ、２４６μｍｏｌ）との間の酸性脱保護の一般手順Ａ２に従って、表題化合物（２０ｍｇ、１９％）を無色の油として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．７１分、ｍ／ｚ３３５．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$

【０５９３】

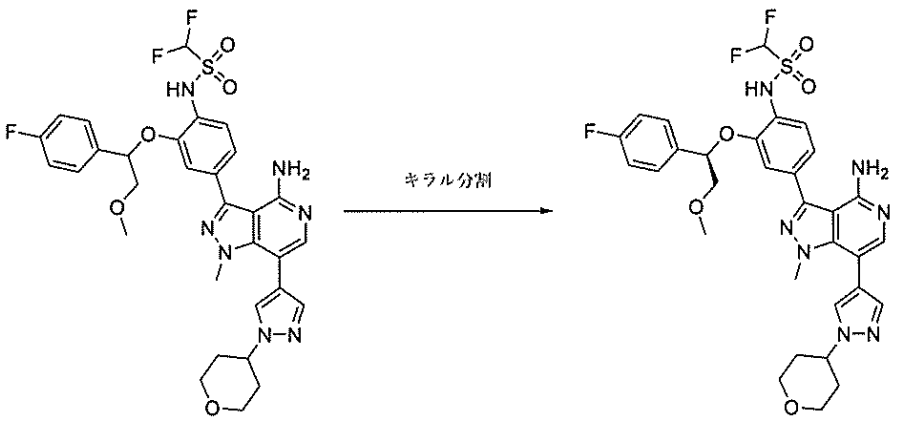
ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（１，６，６－トリメチルピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（６，６－ジメチルピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（３０ｍｇ、４４．８μｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（５．４３ｍｇ、６７．２μｍｏｌ）、及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４７．４ｍｇ、２２４μｍｏｌ）の混合物を、室温で４５分間撹拌した。混合物を飽和含水ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）及びＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。水層をＤＣＭ／ＭｅＯＨ混合物（９／１、３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、９７／３）によって精製して、表題生成物（１０．０ｍｇ、１９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６４分、ｍ／ｚ６８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：７．６５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．０１（ｍ，３Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５，４７（ｑ，Ｊ＝２，４Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３，３０－３，２２（ｍ，２Ｈ），２，５６（ｓ，３Ｈ），２，３０－２．１２（ｍ，４Ｈ），１，８０－１，７６（ｍ，１Ｈ），１，６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｓ，６Ｈ）．

【０５９４】

化合物１１１：（Ｒ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシエトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１３７】



（Ｒ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシエトキシ）フェ

ニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミドを、ラセミ混合物（化合物１０２）のキラルＨＰＬＣ精製によって取得した。移動相としてｎ－ヘキサン／エタノール／ＴＦＡ＝５０／５０／０．１、及び２５℃での流速２５ｍＬ分を使用して、ＵｎｉＣｈｉｒａｌ ＣＮＤ－５Ｈ（カラムサイズ ２１．２ｍｍ内径×２５０ｍｍ長さ）上で分離を実施した。生成物保持時間＝５．３８分であった。

【０５９５】

残渣を飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ＝８に調整した。残渣を更に水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。

【０５９６】

鏡像体過剰率を、ＵｎｉＣｈｉｒａｌ ＣＮＤ－５Ｈ、４．６×２５０ｍｍ（５０％ｎ－ヘキサン／５０％エタノール／０．１％ＴＦＡ、流速１ｍＬ／分、注入１０μＬ、温度３０℃、保持時間５．３８分）で計算し、ｅｅ＞９８％であった。

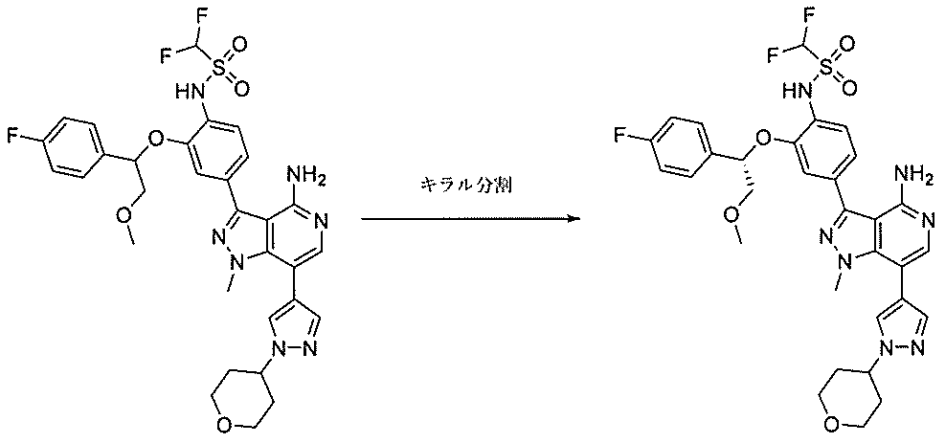
【０５９７】

ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１０分、ｍ／ｚ６７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．８０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｔ，Ｊ＝５３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔｔ，Ｊ＝１０．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，４Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，４Ｈ）．

【０５９８】

化合物１１２：（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシエトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１３８】

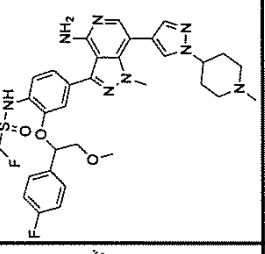
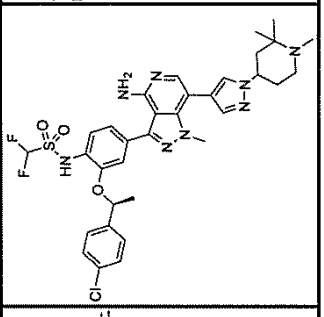


（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－１－メチル－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（１－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシエトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミドを、ラセミ混合物（化合物１０２）のキラルＨＰＬＣ精製によって取得した。移動相としてｎ－ヘキサン／エタノール／ＴＦＡ＝５０／５０／０．１、及び２５℃での流速２５ｍＬ分を使用して、ＵｎｉＣｈｉｒａｌ ＣＮＤ－５Ｈ（カラムサイズ ２１．２ｍｍ内径×２５０ｍｍ長さ）上で分離を実施した。生成物保持時間＝７．１４分であった。

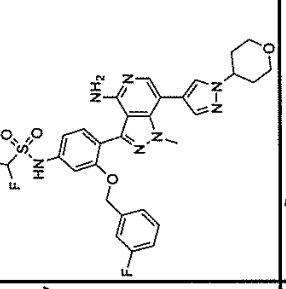
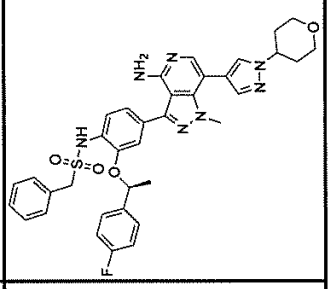
【０５９９】
残渣を飽和Ｎａ２ＣＯ３水溶液でｐＨ＝８に調整した。残渣を更に水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。
【０６００】
鏡像体過剰率を、ＵｎｉＣｈｉｒａｌ　ＣＮＤ－５Ｈ、４．６×２５０ｍｍ（５０％ｎ－ヘキサン／５０％エタノール／０．１％ＴＦＡ、流速１ｍＬ／分、注入１０μＬ、温度３０℃、保持時間５．３８分）で計算し、ｅｅ＞９８％であった。
【０６０１】
ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１２分、ｍ／ｚ６７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：７．８０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｔ，Ｊ＝５３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔｔ，Ｊ＝１０．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，４Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，４Ｈ）．
【０６０２】
本明細書に記載されるものと同様の方法によって調製された更なる例示的な化合物は、以下の表７に詳述される

【表２０－１】

表７：化合物１３９、１５９、１３５、及び１２７

化合物	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ
139	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		LCMS:(方法A)、2.57分、m/z:685.1[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):7.97(s,1H),7.61(s,2H),7.57-7.52(m,3H),7.37(d,J=8Hz,1H),7.18-7.13(m,2H),7.06-7.01(m,2H),6.77(t,J=52Hz,1H),5.69(t,J=8Hz,1H),5.62(s,2H),4.29(s,1H),3.81-3.77(m,1H),3.67(s,3H),3.62-3.58(m,2H),3.17(s,1H),3.13-3.10(m,2H),2.45(s,3H),2.12-2.07(m,3H).
159	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-クロロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		LCMS:(方法A)、3.03分、m/z699.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):7.96(s,1H),7.61(s,1H),7.52-7.50(m,3H),7.39-7.36(m,3H),7.01-6.94(m,2H),6.59(t,J=52Hz,1H),5.66-5.64(m,2H),4.55(s,1H),3.67(s,3H),2.44(s,3H),2.12-2.01(m,6H),1.74-1.66(m,3H),1.53(d,J=4Hz,3H),1.25(d,J=12Hz,6H).

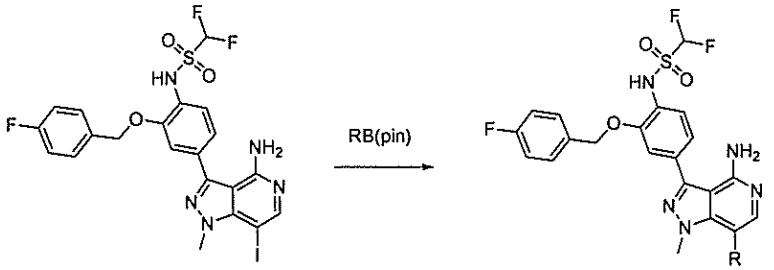
【表２０－２】

135	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		LCMS:(方法A)、2.95分、m/z628.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.05(s,1H),7.64(s,1H),7.53(s,1H),7.32(q,J=7.4,6.9Hz,1H),7.26(d,J=8.1Hz,1H),7.14(d,J=7.8Hz,1H),7.09(d,J=9.7Hz,2H),7.01(s,1H),6.95(s,1H),5.92(s,2H),5.11(s,2H),4.46(dt,J=10.5,5.0Hz,1H),3.98(d,J=11.0Hz,2H),3.73(s,3H),3.50(d,J=12.1Hz,2H),3.46(s,1H),2.02(dt,J=12.0,5.5Hz,4H).
127	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド		LCMS:(方法A)、3.16分、m/z682.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):9.18(s,1H),8.02(s,1H),7.61-7.58(m,3H),7.55(s,1H),7.37-7.44(m,6H),7.17(t,J=8.4Hz,2H),7.11(s,1H),7.04(d,J=8Hz,2H),5.68-5.66(m,3H),4.54(s,2H),4.50-4.43(m,1H),3.99-3.94(m,2H),3.69(s,3H),3.49(td,J=10.8,2.8Hz,2H),2.04-1.98(m,4H),1.62(d,J=6Hz,3H)

【０６０３】

中間体Ａ１Ｂ２１とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順Ａ５

【化１３９】



脱気した１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（４／１、０．２Ｍ）中のＮ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、ボロン酸エステル（１．１当量）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．１当量）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

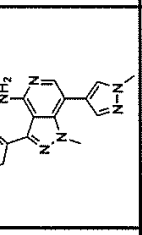
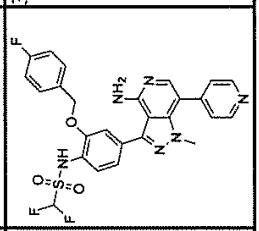
【０６０４】

以下の化合物を、一般手順Ａ５に従って調製した

【表２１－１】

化合物	名称	構造	収率	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	ボロン酸エステル
I3	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		48%	(方法A):3.14分、m/z:628.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):8.04(s,1H),7.63-7.57(m,4H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.36(d,J=1.6Hz,1H),7.26-7.21(m,3H),6.89(t,J=52.8Hz,1H),5.93(s,2H),5.21(s,2H),4.50-4.43(m,1H),3.99-3.96(m,3H),3.74(s,3H),2.04-1.95(m,4H).	1-(オキサン-4-イル)-4-(3,3,4,4-テトラメチルボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
I2	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		51%	(方法A):3.07分、m/z:588.1[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):7.93(s,1H),7.62-7.57(m,4H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.38(d,J=1.2Hz,1H),7.27-7.22(m,3H),6.92(t,J=52Hz,1H),5.99(s,1H),5.22(s,2H),4.96-4.93(m,3H),4.23-4.20(m,2H),3.81-3.77(m,2H),3.76(s,2H).	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタン-1-オール

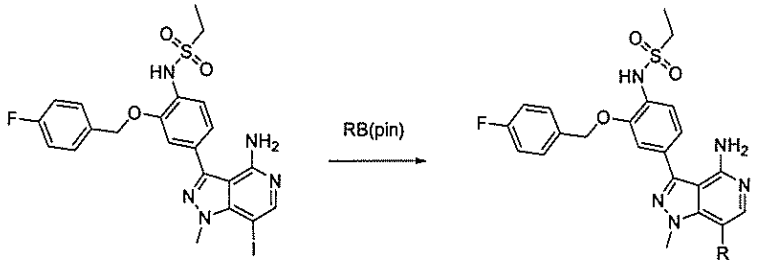
【表２１－２】

16	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		38%	(方法 A):3.12 分、m/z:558.2[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):7.93(s,1H),7.87(s,1H),7.59-7.52(m,3H),7.49(s,1H),7.35(d,J=8.1Hz,1H),7.19(t,J=8.9Hz,2H),7.11(d,J=2.0Hz,1H),7.03(dd,J=8.1,1.9Hz,1H),6.44(t,J=54.1Hz,1H),5.75(s,2H),5.11(s,2H),3.89(s,3H),3.71(s,3H).	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
14	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		38%	(方法 A):2.93 分、m/z:554.1[M+H]+	(400MHz,DMSO-d6):8.66(d,J=6.0Hz,2H),7.68(s,1H),7.63-7.59(m,2H),7.55-7.53(m,2H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),7.39(d,J=1.6Hz,1H),7.27-7.23(m,3H),6.93(t,J=52.8Hz,1H),6.10(s,2H),5.23(s,2H),3.66(s,3H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【０６０５】

中間体Ａ１Ｂ１９とボロン酸エステル／ボロン酸との間の鈴木反応の一般手順Ａ６

【化１４０】

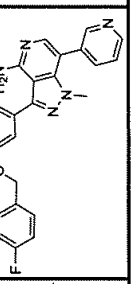


脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、０．２Ｍ）中のＮ－（４－（４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド（１当量）、ボロン酸エステル／ボロン酸（１．１当量）、Na_2CO_3（３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１当量）の混合物を、Ｎ２下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製し、所望の生成物を黄色の固体として生じた。

【０６０６】

以下の化合物を、一般手順Ａ６に従って調製した

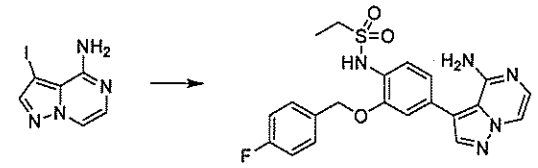
【表２２】

化合物	名称	構造	収率	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
1	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		39%	(方法A):2.95分、m/z:533.2[M+H]$^+$	(400MHz,$CDCl_3$):9.13(s,1H),8.65(d,J=6.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.62(q,J=14.4Hz,2H),7.52(m,2H),7.47(d,8Hz,1H),7.37(d,J=1.6Hz,1H),7.23(m,3H),6.04(s,2H),5.21(s,2H),3.66(s,3H),3.06(q,J=7.4Hz),1.16(t,J=7.4Hz).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-3-イル)ピリジン

【０６０７】

化合物６４：Ｎ－（４－（４－アミノピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）エタン－１－スルホンアミド

【化１４１】



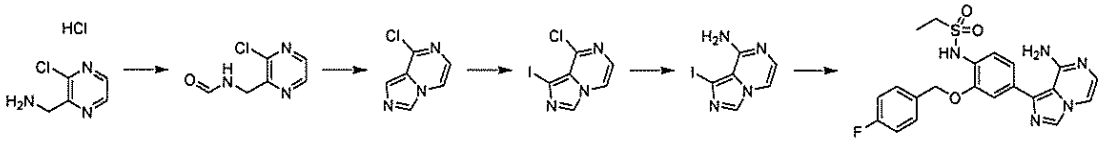
ステップ１：Ｎ－（４－（４－アミノピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）エタン－１－スルホンアミド

１，４－ジオキサン／水（４／１、２ｍＬ）中の３－ヨードピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－アミン（２０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタン－１－スルホンアミド（３６．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１６．３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５．６２ｍｇ、８μｍｏｌ）を添加し、反応物を、μＷ照射を用いて１２０℃で１時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製して、表題生成物（５．６ｍｇ、１７％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．４５分、ｍ／ｚ４４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．８８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，４Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６０８】

化合物６３：Ｎ－（４－（８－アミノイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－１－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）エタン－１－スルホンアミド

【化１４２】



ステップ１：Ｎ－（（３－クロロピラジン－２－イル）メチル）ホルムアミド

ＨＣ（ＯＭｅ）$_3$（６．０６ｍＬ、５５．５ｍｍｏｌ）中の１－（３－クロロピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（１．０ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2の雰囲気下にて１１０℃で一晩加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＤＣＭに取り込んだ。有機相を水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題生成物（７７２ｍｇ、８１％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：０．３３分、ｍ／ｚ１７２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．４６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３５－８．３３（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｂｓ，１Ｈ），４．７６－４．７４（ｍ，２Ｈ）．

【０６０９】

ステップ２：８－クロロイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン

$POCl_3$（１．３４ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）を滴加する前に、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中のＮ－（（３－クロロピラジン－２－イル）メチル）ホルムアミド（０．８３ｇ、４．８３ｍｍｏｌ）の溶液を０℃まで冷却した。ＤＭＦ（２滴）を添加する前に、反応物を０℃で５分間撹拌した。反応物を室温まで加温し、一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を水で希釈した。ｐＨを飽和含水$NaHCO_3$で約８に調整し、含水混合物をＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題生成物（６３１ｍｇ、８５％）をピンク色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：０

．６２分、ｍ／ｚ１５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．７０（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６１０】

ステップ３：８－クロロ－１－ヨードイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の８－クロロイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン（１５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（２４０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題生成物（５１．９ｍｇ、１９％）を淡黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．１５分、ｍ／ｚ２８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．６８（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６１１】

ステップ４：１－ヨードイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の８－クロロ－１－ヨードイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の７Ｍ　NH_3を添加し、反応物を密封したチューブ中で１００℃で一晩加熱した。冷却されると、混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（２４．９ｍｇ、５４％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：０．２１分、ｍ／ｚ２６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．３５（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｂｓ，２Ｈ）．

【０６１２】

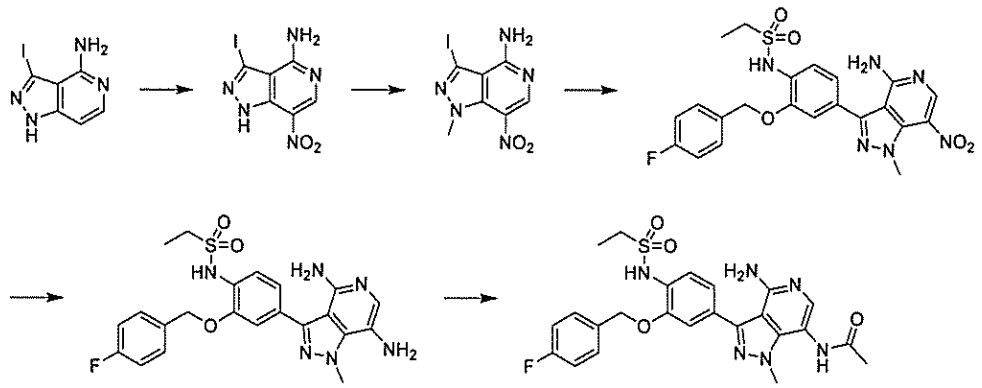
ステップ５：Ｎ－（４－（８－アミノイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－１－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）エタン－１－スルホンアミド

脱気した１，４－ジオキサン／水（４／１、３ｍＬ）中の１－ヨードイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－アミン（５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタン－１－スルホンアミド（９２．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（４０．７ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４．０ｍｇ、１９．２μｍｏｌ）を添加し、反応物を、μＷ照射を用いて１２０℃で１時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）、続いて、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ、勾配３０～６０％のＭｅＣＮ）によって精製して、表題生成物（１２．１ｍｇ、１４％）を橙色の固体（ギ酸塩）として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．２６分、ｍ／ｚ４４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．０６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１３（ｓ，２Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６１３】

化合物２：Ｎ－（４－アミノ－３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド

【化１４３】



ステップ１：３－ヨード－７－ニトロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

H_2SO_4（５０ｍＬ）中の３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、HNO_3（２３８μＬ、５．７６ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を２５℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（１５０ｍＬ）に注ぎ、ＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝８に調整した。混合物をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（２７０ｍｇ、４６％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．３４分、ｍ／ｚ：３０５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１４】

ステップ２：３－ヨード－１－メチル－７－ニトロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の３－ヨード－７－ニトロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１６０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（７２．３ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（７４．４ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加し、固体を濾過した。濾過ケーキを水（５ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（１６０ｍｇ、９６％）を生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１４分、ｍ／ｚ：３１９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１５】

ステップ３：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－ニトロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド

脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、２．５ｍＬ）中の３－ヨード－１－メチル－７－ニトロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４アミン（１９０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、Ｎ－｛２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（２５９ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（２４．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２４５ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製し、表題生成物（２００ｍｇ、６７％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７８分、ｍ／ｚ：５０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１６】

ステップ４：Ｎ－（４－｛４，７－ジアミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及び含水NH_4Cl（５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－ニトロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド（１２５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＺｎ粉末（８１．０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、有機物をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（２７ｍｇ、２３％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９７分、ｍ／ｚ：４７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１７】

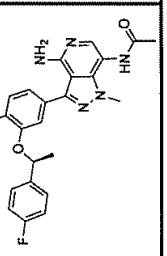
ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド

ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（４－｛４，７－ジアミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド（２７ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（３．４４ｍｇ、５７μｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（２２．２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３０．５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で６時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（８ｍｇ、２７％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．８０分、ｍ／ｚ：５１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．６０（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｂｓ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，３Ｈ），５．７８（ｓ，２Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６１８】

同様に、化合物２の合成のステップ３における中間体Ｂ１（Ｓ）－１，１－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタンスルホンアミドを使用して、以下の化合物を調製した。

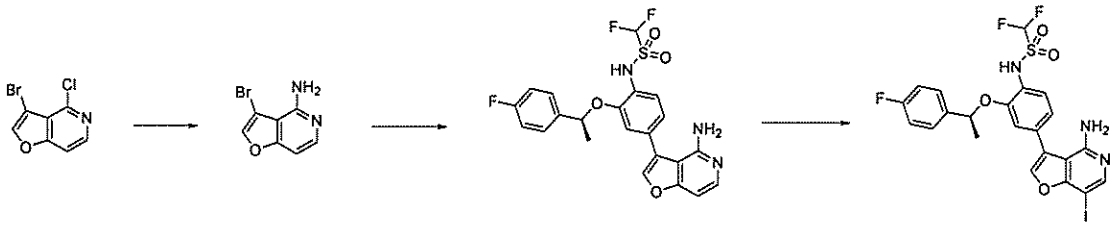
【表２３】

化合物	名称	構造	LCMS データ	^{1}H NMR データ
47	(S)-N-(4-アミノ-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド		(方法 A):2.92 分、m/z:549.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):9.61(s,1H),7.59-7.54(m,2H),7.44(s,1H),7.39(d,J=8.5Hz,1H),7.23-7.08(m,5H),6.92(t,J=52.7Hz,1H),5.72-5.62(m,3H),3.95(s,3H),2.08(s,3H),1.57(d,J=6.3Hz,3H).

【０６１９】

中間体Ｅ１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１４４】



ステップ１：３－ブロモフロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン

含水NH_3（２００ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（１ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）の溶液を、密封したチューブ中で１５０℃で３６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１）によって精製して、表題生成物（４００ｍｇ、４４％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．８９分、ｍ／ｚ：２１２．９、２１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２０】

ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、２０ｍＬ）中の３－ブロモフロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（３５０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（７７２ｍｇ、０．５４２ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３９６ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５２ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。有機物をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）によって精製し、表題生成物（４００ｍｇ、５１％）を黒色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０２分、ｍ／ｚ：４７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２１】

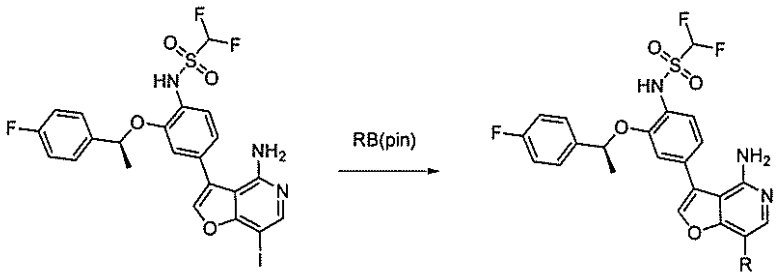
ステップ３：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（４００ｍｇ、０．８３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（３７５ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を添加した。N_2下にて８５℃で４時間撹拌した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２５／１）によって精製して、表題生成物（９０ｍｇ、１８％）を黒色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８２分、ｍ／ｚ：６０４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２２】

中間体Ｅ１とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順Ａ７

【化１４５】

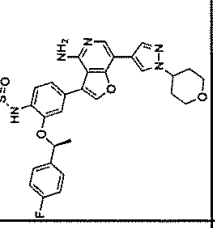


脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、０．２Ｍ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、ボロン酸エステル（１．１当量）、Na_2CO_3（３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１当量）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

【０６２３】

以下の化合物を、一般手順Ａ７に従って調製した

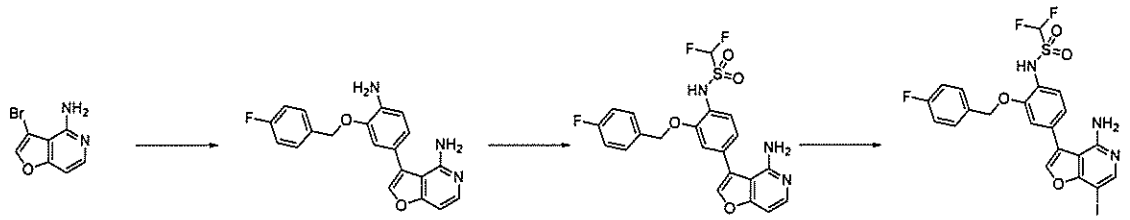
【表２４】

化合物	名称	構造	収率	LCMS データ	^{1}H NMR データ	SM
7	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		48%	(方法 A);3.28 分、m/z:628.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):10.56(s,1H),8.28(s,1H),8.21(s,1H),7.99(d,J=4.0Hz,2H),7.59(t,J=4.0Hz,2H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.17(t,J=8.0Hz,2H),7.07(m,2H),7.01(t,J=54.8Hz,1H),5.67(t,J=8.0Hz,1H),5.45(s,2H),4.51-4.44(m,1H),3.98(d,J=8.0Hz,2H),3.48(t,J=8.0Hz,2H),2.01(s,4H),1.58(d,J=4.0Hz,3H).	1-(オキサン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
9	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		34%	(方法 A);3.07 分、m/z:588.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):8.19(s,2H),7.96(d,J=8.0Hz,2H),7.57(t,J=4.0Hz,2H),7.36(d,J=4.0Hz,1H),7.16(t,J=8.0Hz,2H),7.02(d,J=8.0Hz,2H),6.89(t,J=52.4Hz,1H),5.67(q,J=4.0Hz,1H),5.38(s,2H),4.96(t,J=8.0Hz,1H),4.20(t,J=4.0Hz,2H),3.76(q,J=8.0Hz,2H),1.57(d,J=8.0Hz,3H).	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタン-1-オール
8	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		45%	(方法 A);3.22 分、m/z:558.1[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):10.48(s,1H),8.18(s,2H),7.96(d,J=4.0Hz,2H),7.57(t,J=8.0Hz,2H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.17(t,J=8.0Hz,2H),7.06(s,2H),6.97(t,J=52.8Hz,1H),5.58(q,J=4.0Hz,1H),5.40(s,2H),3.90(s,3H),1.58(d,J=8.0Hz,3H).	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【０６２４】

中間体Ｅ２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１４６】



ステップ１：３－｛４－アミノ－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン

脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、２０ｍＬ）中の３－ブロモフロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（４００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（６４１ｍｇ、０．５４１８ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３９６ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５２ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）を添加した。N_2下にて１００℃で一晩撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）によって精製し、表題生成物（４６０ｍｇ、７０％）を褐色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８９分、ｍ／ｚ：３５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２５】

ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びピリジン（５４１ｍｇ、６．８５ｍｍｏｌ）中の３－｛４－アミノ－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（４８０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジフルオロメタンスルホニルクロリド（５５０μＬ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）によって精製し、表題生成物（２４０ｍｇ、３８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２２分、ｍ／ｚ：４６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２６】

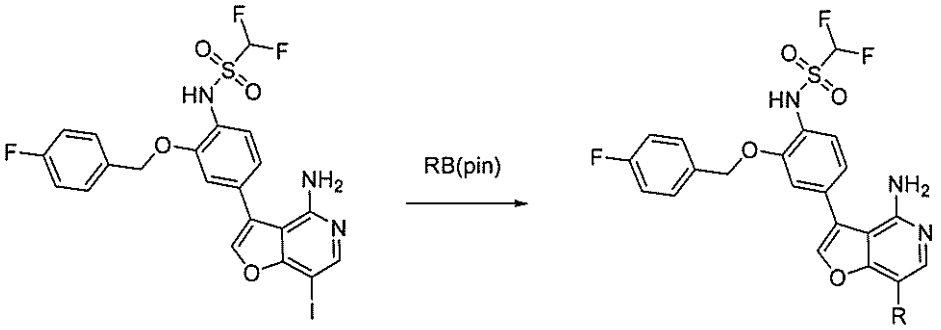
ステップ３：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１２０ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（１１６ｍｇ、０．５１８ｍｍｏｌ）を添加した。N_2下にて８５℃で６時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２５／１）によって精製し、表題生成物（２０ｍｇ、１３％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７８分、ｍ／ｚ：５９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２７】

中間体Ｅ２とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順Ａ８

【化１４７】

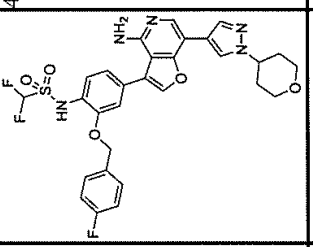
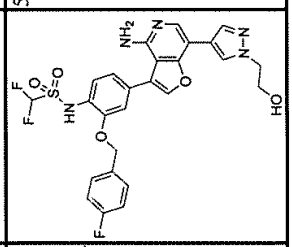


脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、０．２Ｍ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１当量）、ボロン酸エステル（１．１当量）、Na_2CO_3（３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（０．１当量）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

【０６２８】

以下の化合物を、一般手順Ａ８に従って調製した

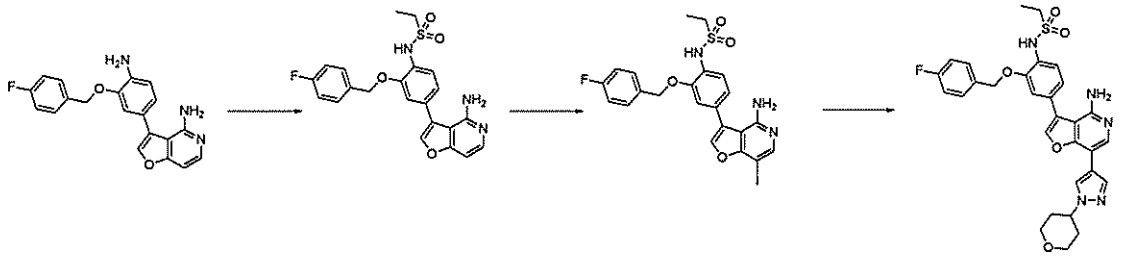
【表２５】

化合物	名称	構造	収率	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	ボロン酸エステル
5	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		48%	(方法A):3.28分、m/z:614.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):10.53(s,1H),8.30(s,1H),8.23(s,1H),8.10(s,1H),8.01(s,1H),7.60(s,2H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.34(s,2H),7.25(t,J=7.2Hz,3H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.90(t,J=52.8Hz,1H),5.56(s,2H),5.23(s,2H),4.49(s,1H),3.98(d,J=10.0Hz,2H),2.02(s,4H).	1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
6	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		51%	(方法A):3.04分、m/z:574.1[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):10.55(s,1H),8.23(d,J=2.0Hz,2H),8.12(s,1H),8.00(s,1H),7.63-7.59(m,2H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.35(s,1H),7.25(t,J=8.8Hz,2H),7.17-7.14(m,1H),6.92(t,J=52.8Hz,1H),5.57(s,2H),5.23(s,2H),4.94(t,J=5.2Hz,1H),4.21(t,J=5.6Hz,2H),3.81-3.77(m,2H).	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタン-1-オール

【０６２９】

化合物３：Ｎ－（４－（４－アミノ－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

【化１４８】



ステップ１：Ｎ－（４－｛４－アミノフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド

ＤＣＭ（２０ｍＬ）及びピリジン（５１０μＬ、５．９９ｍｍｏｌ）中の３－｛４－アミノ－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（４２０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥｔＳＯ$_2$Ｃｌ（２３０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を添加した。水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出する前に、溶液を室温で一晩撹拌した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）によって精製し、表題生成物（４００ｍｇ、７６％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０４分、ｍ／ｚ：４４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３０】

ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド（２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（２０３ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加した。Ｎ$_2$下にて８５℃で６時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２５／１）によって精製し、表題生成物（８０ｍｇ、３１％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６３分、ｍ／ｚ：５６８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３１】

ステップ３：Ｎ－（４－（４－アミノ－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

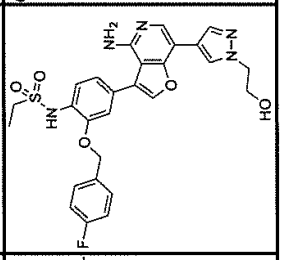
脱気した１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（４／１、１．２５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド（５０ｍｇ、８８μｍｏｌ）の溶液に、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２４．０ｍｇ、８８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$（７．１９ｍｇ、８．８μｍｏｌ）、及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（１８．６ｍｇ、０．１７６２ｍｍｏｌ）を添加した。μＷ照射を用いて１００℃で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、５８％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１３分、ｍ／ｚ：５９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：９．１０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ

），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，２Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），４．５１－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５２－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

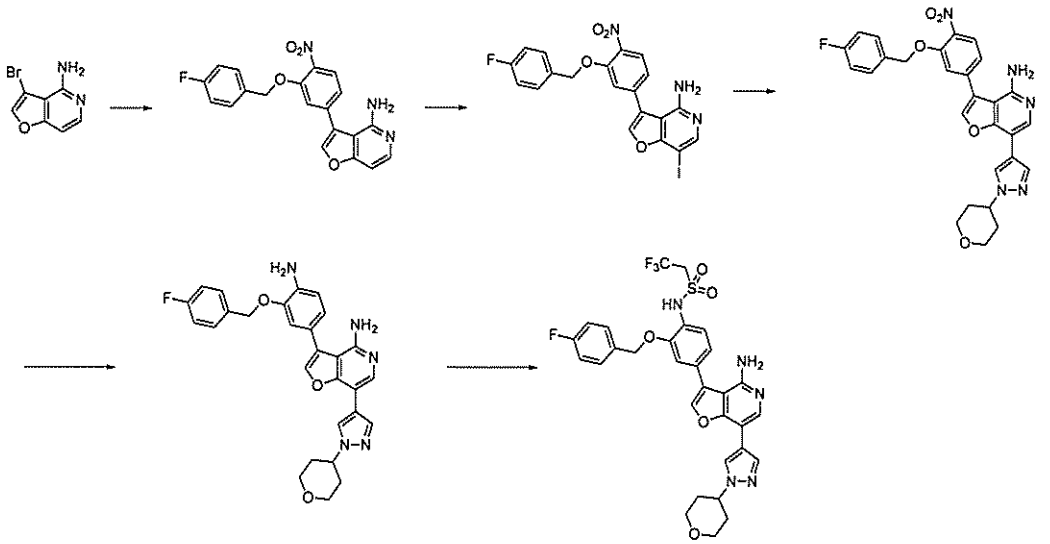
【０６３２】

以下の化合物を、化合物３のステップ３に従って同様に調製した。

【表２６】

化合物	名称	構造	収率	LCMS データ	^{1}H NMR データ	ボロン酸エステル
4	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		69%	(方法 A):2.93 分、m/z:552.2[M+H]$^+$	(400MHz,DMSO-d_6):9.10(s,1H),8.23(s,1H),8.09(s,1H),8.00(s,1H),7.63(t,J=5.6Hz,2H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.33(s,1H),7.24(t,J=8.8Hz,2H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),5.62(s,2H),5.21(s,2H),4.95(t,J=5.2Hz,1H),4.22(t,J=5.6Hz,2H),3.78(q,J=5.6Hz,2H),3.04(q,J=7.2Hz,2H),1.15(t,J=7.2Hz,3H).	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール

【０６３３】
化合物１１：Ｎ－（４－（４－アミノ－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド
【化１４９】



ステップ１：３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン
脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、３０ｍＬ）中の３－ブロモフロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（５７０ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、２－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（９９６ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３９６ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（１５２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。N_2下にて１００℃で一晩混合した後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）によって精製して、表題生成物（６１０ｍｇ、６０％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１３分、ｍ／ｚ：３８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６３４】
ステップ２：３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン
ＤＭＦ（１１ｍＬ）中の３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（５５０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（６４７ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を添加した。N_2下にて８５℃で４時間撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製し、表題生成物（５３０ｍｇ、７３％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０１分、ｍ／ｚ：５０６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６３５】
ステップ３：３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－７－［１－（オキサン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン
脱気した１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、５ｍＬ）中の３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－７－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリ

ジン－４－アミン（２００ｍｇ、３９６μｍｏｌ）の溶液に、１－（オキサン－４－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１１０ｍｇ、３９６μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３２．３ｍｇ、３９．６μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（８３．９ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を添加した。μＷ照射を用いて１００℃で２時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（４５ｍｇ、２２％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４０分、ｍ／ｚ：５３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３６】

ステップ４：３－｛４－アミノ－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－７－［１－（オキサン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン

ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－７－［１－（オキサン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（４５ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）の溶液に、飽和含水NH_4Cl（２ｍＬ）、続いて、Ｚｎ粉末（２７．７ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）を添加した。６０℃で一晩撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（４０ｍｇ、９４％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１６分、ｍ／ｚ：５００．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３７】

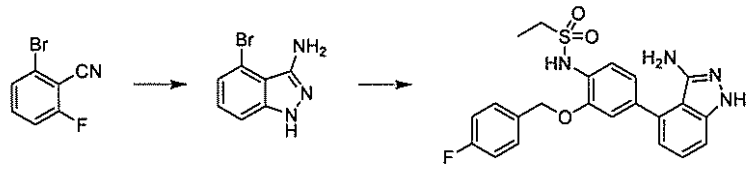
ステップ５：Ｎ－（４－（４－アミノ－７－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド

ＤＣＭ（５ｍＬ）及びピリジン（４０．２μＬ、０．５ｍｍｏｌ）中の３－｛４－アミノ－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－７－［１－（オキサン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１８．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（３０ｍｇ、４７％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３２分、ｍ／ｚ：６４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．９２（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｓ，２Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），４．５１－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，４Ｈ），２．０１（ｓ，４Ｈ）．

【０６３８】

化合物６２：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）エタン－１－スルホンアミド

【化１５０】



ステップ１：４－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
　ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の２－ブロモ－６－フルオロベンゾニトリル（２００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＨ$_2$ＮＨ$_2$・Ｈ$_2$Ｏ（２４１μＬ、４．９９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を還流において１２時間加熱した。水を添加し、混合物を氷上で冷却した。沈殿物を、濾過を介して収集し、空気乾燥させて、表題生成物（１９５ｍｇ、９２％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．０７分、ｍ／ｚ２１４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：７．２６（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，２Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ）．

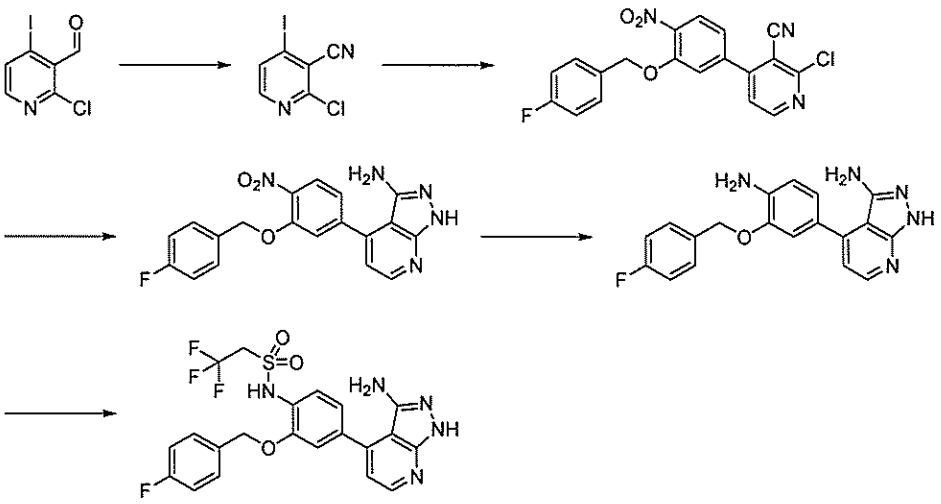
【０６３９】

ステップ２：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）エタン－１－スルホンアミド
　１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（４／１、５ｍＬ）中の４－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタン－１－スルホンアミド（１１２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（４９．９ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１７．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、μＷ照射を用いて１００℃で３０分間加熱した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題化合物（８９．９ｍｇ、８７％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．８８分、ｍ／ｚ４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：９．０６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．２９（ｍ，５Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝３．８，３．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６４０】

化合物６７：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド

【化１５１】



ステップ１：２－クロロ－４－ヨードピリジン－３－カルボニトリル
　ＴＨＦ（１１ｍＬ）中の２－クロロ－４－ヨードピリジン－３－カルバルデヒド（１．０ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、２５％のNH_4OH（１１ｍＬ、６９．９ｍｍｏｌ）及びI_2（１．０４ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１８時間撹拌した。反応物を、飽和$NaHSO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物（９７０ｍｇ、９８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．５４分、ｍ／ｚ　２６４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：８．１８（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６４１】

ステップ２：２－クロロ－４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）ピリジン－３－カルボニトリル
　１，４－ジオキサン／水（９／１、３７ｍＬ）中の２－クロロ－４－ヨードピリジン－３－カルボニトリル（９７０ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）、２－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５０ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（７７５ｍｇ、７．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（２９８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で２０時間加熱した。冷却されると、混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との間で分配した。相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ｎ－Ｈｅｐ）によって精製して、表題化合物（１．０８ｇ、７７％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．５２分、分子イオンは観察されなかった。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．８２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ）．

【０６４２】

ステップ３：４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン
　ｉ－ＰｒＯＨ（２７ｍＬ）中の２－クロロ－４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）ピリジン－３－カルボニトリル（１．０５ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、NH_2NH_2・H_2O（２６４μＬ、５．４６ｍｍｏｌ）を添加し

、反応物を、μＷ照射を用いて８０℃で１時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、表題生成物（８７８ｍｇ、８５％）を橙色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．９７分、ｍ／ｚ３８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．４５（ｂｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ）．

【０６４３】

ステップ４：４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン

ＥｔＯＨ：ＴＨＦ：Ｈ$_{2}$Ｏ（４：４：１、３６ｍＬ）中の４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８７８ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｆｅ（６４２ｍｇ、１１．５ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１２３ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を還流において一晩加熱した。熱い間に、混合物をセライトで濾過し、パッドをＥｔＯＨですすいだ。組み合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（４４５ｍｇ、５５％）を黄色のガラスとして生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．５０分、ｍ／ｚ３５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．１６（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ）．

【０６４４】

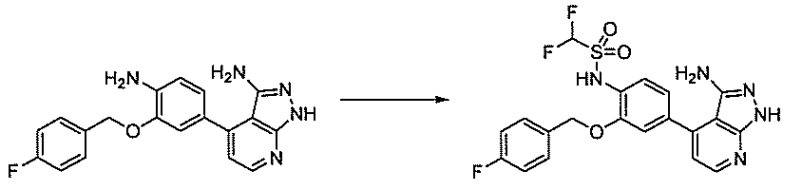
ステップ５：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド

ＣＨＣｌ$_{3}$（３ｍＬ）中の４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１０３．５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（７１．１μＬ、０．８８ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（８０．７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をＮ$_{2}$下で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）、続いて、分取ＨＰＬＣ精製（方法Ｂ、勾配３０～６０％のＭｅＣＮ）によって精製して、表題化合物（１３．３ｍｇ、９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．９３分、ｍ／ｚ４９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．３３（ｓ，１Ｈ），９．９４（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６４５】

化合物６６：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１５２】



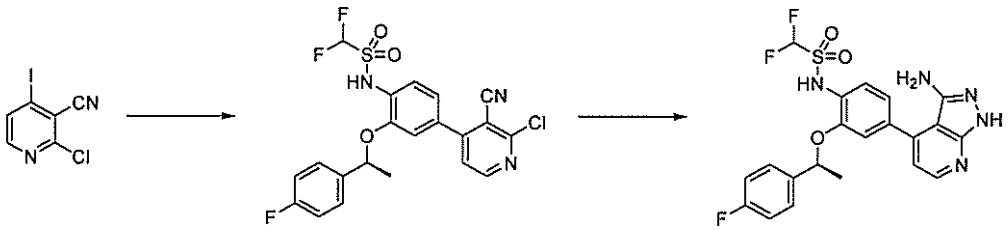
ステップ１：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ピリジン（２．５ｍＬ）中の４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（９０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化ジフルオロメタンスルホニル（４５．６μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭｅＰｈで共沸蒸留した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（０～２０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）、続いて、分取ＨＰＬＣ精製（方法Ｂ、勾配３０～６０％のＭｅＣＮ）によって精製し、表題生成物（３．５０ｍｇ、３％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．７８分、ｍ／ｚ４６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．５４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ）．

【０６４６】

化合物７２：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１５３】



ステップ１：Ｎ－（４－（２－クロロ－３－シアノピリジン－４－イル）－２－（（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

１，４－ジオキサン／水（９／１、６ｍＬ）中の２－クロロ－４－ヨードピリジン－３－カルボニトリル（１５０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタンスルホンアミド（２９４ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１１９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（４６．３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で２３時間加熱した。冷却されると、混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）との間で分配した。相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフ

ィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ｎ－Ｈｅｐ）によって精製し、表題生成物（２１４ｍｇ、７８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．４６分、ｍ／ｚ４８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．６１（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝５２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６４７】

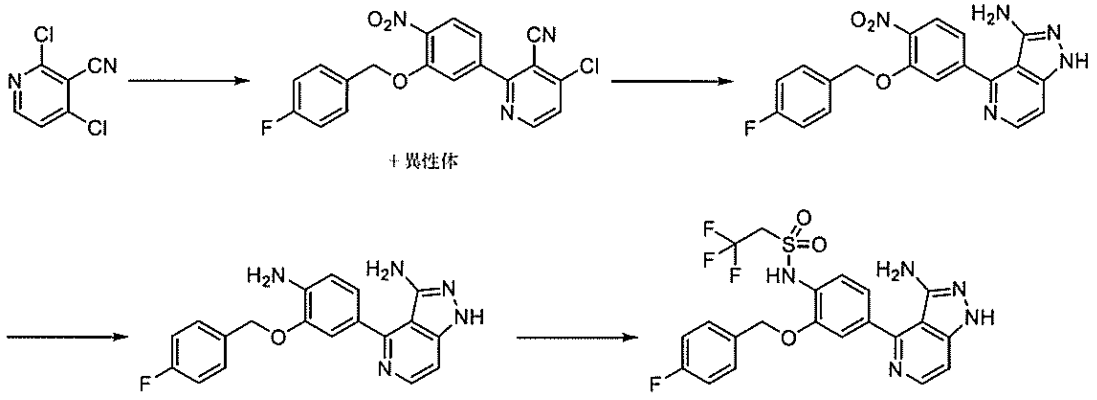
ステップ２：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ｉ－ＰｒＯＨ（５ｍＬ）中のＮ－（４－（２－クロロ－３－シアノピリジン－４－イル）－２－（（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（２１０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$・Ｈ$_{2}$Ｏ（６３．１μＬ、１．３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、μＷ照射を用いて８０℃で１時間加熱した。冷却されると、混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題生成物（１４５ｍｇ、７０％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．８６分、ｍ／ｚ４７８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．５１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１５－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝５１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６４８】

化合物６５：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド

【化１５４】



ステップ１：４－クロロ－２－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）ピリジン－３－カルボニトリル

１，４－ジオキサン：水（９：１、４０ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリジン－３－カルボニトリル（６９２ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）、２－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．６４ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）、及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（８４７ｍｇ、８．００ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２９２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を

添加し、反応物をN_2下にて１００℃で１８時間加熱した。冷却されると、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製して、表題化合物及びその位置異性体（５：２、１．０２ｇ、４８％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．４７分、ｍ／ｚ３８４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４９】

ステップ２：４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン

ｉ－ＰｒＯＨ（５ｍＬ）中の４－クロロ－２－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）ピリジン－３－カルボニトリル及びその位置異性体（１９１ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物に、$NH_2NH_2・H_2O$（４８．４μＬ、１．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、μＷ照射を用いて８０℃で１時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、表題生成物（１３３ｍｇ、７０％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．４６分、ｍ／ｚ３８０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．３４（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ）．

【０６５０】

ステップ３：４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン

ＥｔＯＨ：ＴＨＦ：H_2O（４：４：１、１８ｍＬ）中の４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（２１０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｆｅ（１５４ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（２９．６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を還流において一晩加熱した。熱い間に、混合物をセライトで濾過し、パッドをＥｔＯＨですすいだ。組み合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（１２７ｍｇ、６６％）を黄色のガラスとして生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．２１分、ｍ／ｚ３５０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．３３（ｂｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），４．９４（ｓ，２Ｈ）．

【０６５１】

ステップ４：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド

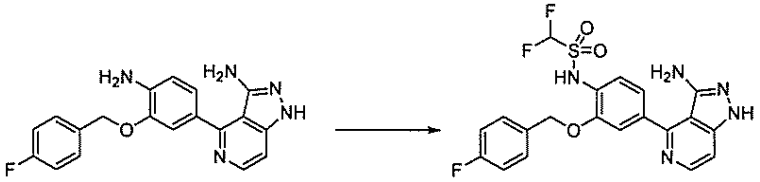
ピリジン（３．４３ｍＬ）中の４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（１２０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（１２５ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭｅＰｈで共沸蒸留した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（０～２０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）、続いて、分取ＨＰＬＣ精製（方法Ｂ、勾配３０～６０％のＭｅＣＮ）によって精製し、表題生成物（１３．４ｍｇ、８％）を黄色の固体として（ギ酸塩として）生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．５０分、ｍ／ｚ４９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．３５（ｓ，２Ｈ），９．９０（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４

（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１８（ｍ，３Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），４．８８（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６５２】

化合物６８：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１５５】



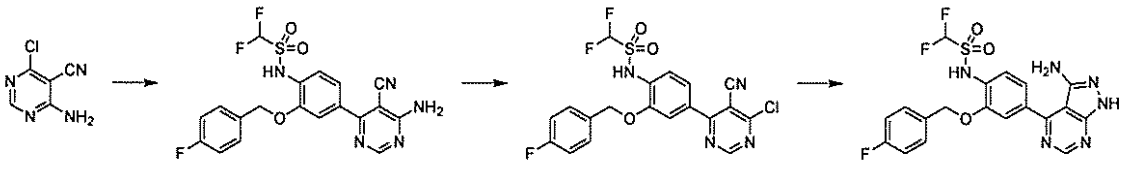
ステップ１：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＣＨＣｌ$_3$（４．５７ｍＬ）中の４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（１６０．３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（１０９μＬ、１．３７ｍｍｏｌ）及び塩化ジフルオロメタンスルホニル（６０．７μＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をＮ$_2$下にて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）、続いて、分取ＨＰＬＣ精製（方法Ｂ、勾配３０～６０％のＭｅＣＮ）によって精製して、表題生成物（５．３４ｇ、３％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．９８分、ｍ／ｚ４６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：８．６２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｓ，２Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ）．

【０６５３】

化合物６９：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１５６】



ステップ１：Ｎ－（４－（６－アミノ－５－シアノピリミジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ジオキサン：Ｈ$_2$Ｏ（９：１、５．０ｍＬ）中の４－アミノ－６－クロロピリミジン－５－カルボニトリル（７６．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－（２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタンスルホンアミド（２２５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（１０４ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４０．１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加し

、反応物をN_2下にて１００℃で２４時間加熱した。冷却されると、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ：ｎ－Ｈｅｐ）によって精製し、表題生成物（９３．１ｍｇ、４２％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．９２分、ｍ／ｚ４５０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．６１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｂｓ，２Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ）．

【０６５４】

ステップ２：Ｎ－（４－（６－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＭｅＣＮ（２．０ｍＬ）中のＮ－（４－（６－アミノ－５－シアノピリミジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（９３．１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、$CuCl_2$（５５．６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及び亜硝酸イソアミル（５５．６μＬ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６５℃で５時間加熱した。冷却されると、混合物を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ３に酸性化し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出した。有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ｎ－Ｈｅｐ）によって精製し、表題生成物（２６．０ｍｇ、２７％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．４５分、ｍ／ｚ４６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：９．１２（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝５３．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ）．

【０６５５】

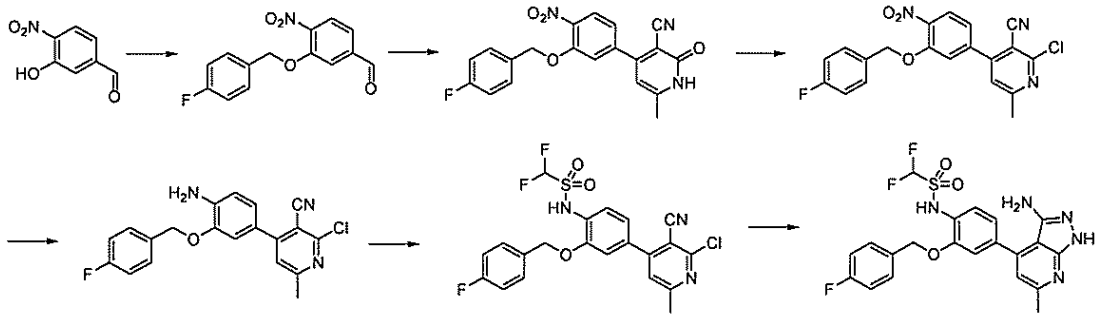
ステップ３：Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ｉ－ＰｒＯＨ（５５４μＬ）中のＮ－（４－（６－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（２６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、$NH_2NH_2・H_2O$（５．３７μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を密封したチューブ内で８０℃で１時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、表題生成物（４．２０ｍｇ、１６％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．６８分、ｍ／ｚ４６５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，５．５，２．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｔ，Ｊ＝５３．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ）．

【０６５６】

化合物７０：Ｎ－（４－（３－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１５７】



ステップ１：３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロベンズアルデヒド
ＭｅＣＮ（２４ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－４－ニトロベンズアルデヒド（２．０ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１．９６ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）及び４－フルオロベンジルブロミド（１．５４ｍＬ、１２．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を還流において２時間加熱した。冷却されると、水（１００ｍＬ）を添加し、混合物をEt_2O（４×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題生成物（７．３３ｇ、９９％）を淡黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．２４分、ｍ／ｚ２７６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：１０．０３（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，８．１，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，２Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ）．

【０６５７】

ステップ２：４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－６－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル
ｎ－ＢｕＯＨ（１５ｍＬ）中の$AcONH_4$（２．２３ｇ、２９．０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、アセトン（２６７μＬ、３．６３ｍｍｏｌ）、２－シアノ酢酸メチル（３１９μＬ、３．６３ｍｍｏｌ）、及び３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロベンズアルデヒド（１．０ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を還流において３時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、ＥｔＯＨ及びｎ－Ｈｅｐで洗浄し、空気乾燥させて、表題生成物（３５１ｍｇ、２６％）を淡橙色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．９９分、ｍ／ｚ３７８．８［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）：８．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ）５．３３（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．

【０６５８】

ステップ３：２－クロロ－４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－６－メチルピリジン－３－カルボニトリル
$POCl_3$（５ｍＬ）中の４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－６－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル（０．４３ｇ、１．１３ｍｍｏｌ、複数回の反復から）、及びPCl_5（４７０ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、還流において５時間加熱した。冷却されると、混合物を氷水に注ぎ、飽和$NaHCO_3$で中和した。沈殿物を、濾過を介して収集し、水で洗浄し、真空下で１５時間乾燥させて、表題生成物（４２５ｍｇ、９５％）を薄橙色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．６４分、ｍ／ｚ３９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）：８．０９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ

，２Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ）．

【０６５９】

ステップ４：４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－２－クロロ－６－メチルピリジン－３－カルボニトリル

ＥｔＯＨ（１０．６ｍＬ）中の２－クロロ－４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－６－メチルピリジン－３－カルボニトリル（４２５ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、$SnCl_2 \cdot 2H_2O$（１．１９ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、反応物をN_2下にて７０℃で２時間加熱した。冷却されると、混合物をNH_4OH（２５％、２５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（９４．７ｍｇ、２４％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．４５分、ｍ／ｚ３６８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．５９－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１４（ｍ，３Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｓ，２Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ）．

【０６６０】

ステップ５：Ｎ－（４－（２－クロロ－３－シアノ－６－メチルピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

$CHCl_3$（２．５ｍＬ）中の４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－２－クロロ－６－メチルピリジン－３－カルボニトリル（９０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（９８．２μＬ、１．２２ｍｍｏｌ）及び塩化ジフルオロメタンスルホニル（４３．３μＬ、０．４９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭｅＰｈで共沸蒸留した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ｎ－Ｈｅｐ）によって精製し、表題生成物（６５．９ｍｇ、５６％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．８０分、ｍ／ｚ４８０．８［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．７２－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．５７－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝５１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ）．

【０６６１】

ステップ６：Ｎ－（４－（３－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

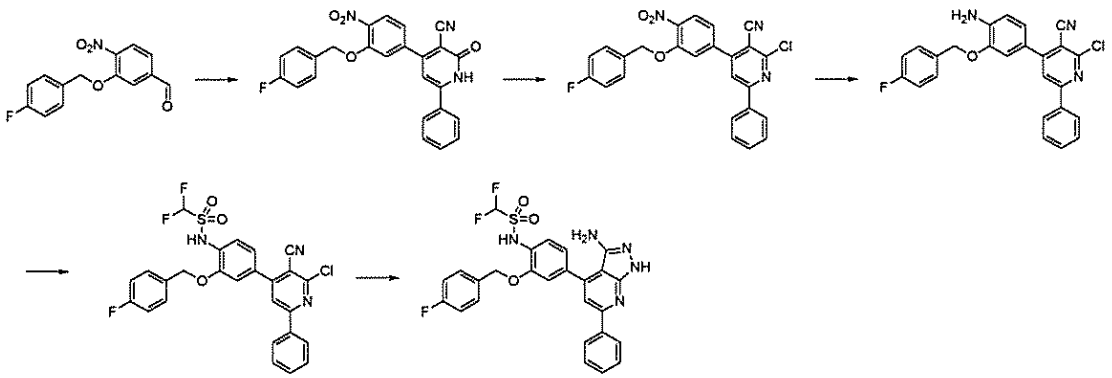
ｉ－ＰｒＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－（４－（２－クロロ－３－シアノ－６－メチルピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（６５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、$NH_2NH_2 \cdot H_2O$（１２．９μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、μＷ照射を用いて８０℃で１時間加熱した。冷却されると、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で分配した。相を分離し、含水画分をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題生成物（１６．３ｍｇ、２５％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．８３分、ｍ／ｚ４７８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．１４（ｓ，１Ｈ），１０．４８（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝５２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（

ｓ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ）．

【０６６２】

化合物７１：Ｎ－（４－（３－アミノ－６－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化１５８】



ステップ１：４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル

ｎ－ＢｕＯＨ（１５ｍＬ）中のＡｃＯＮＨ$_4$（２．２３ｇ、２９．０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、アセトフェノン（４２３μＬ、３．６３ｍｍｏｌ）、２－シアノ酢酸メチル（３１９μＬ、３．６３ｍｍｏｌ）、及び３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロベンズアルデヒド（１．０ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）を連続的に添加し、反応物を還流において３時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、ＥｔＯＨ及びｎ－Ｈｅｐで洗浄し、空気乾燥させて、表題生成物（６８７ｍｇ、４３％）を淡橙色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．３８分、ｍ／ｚ４４２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：８．０７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４６（ｍ，６Ｈ），７．２９－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）５．３７（ｓ，２Ｈ）．

【０６６３】

ステップ２：２－クロロ－４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－６－フェニルピリジン－３－カルボニトリル

ＰＯＣｌ$_3$（７ｍＬ）中の４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル（６８０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）及びＰＣｌ$_5$（６４１ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、還流において５時間加熱した。冷却されると、混合物を氷水に注ぎ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で中和した。沈殿物を、濾過を介して収集し、水で洗浄し、真空下で１５時間乾燥させて、表題生成物（７０３ｍｇ、９９％）を淡黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．３７分、分子イオンは観察されなかった。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４７（ｍ，６Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ）５．３７（ｓ，２Ｈ）．

【０６６４】

ステップ３：４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－２－クロロ－６－フェニルピリジン－３－カルボニトリル

ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の２－クロロ－４－（３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）－４－ニトロフェニル）－６－フェニルピリジン－３－カルボニトリル（７００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＳｎＣｌ$_2$・２Ｈ$_2$Ｏ（１．７３ｇ、７．７０ｍｍｏｌ

）を少量ずつ添加し、反応物をN_2下にて７０℃で２時間加熱した。冷却されると、混合物をNH_4OH（２５％、２５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題生成物（４８．５ｍｇ、７％）を黄色のガラスとして生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：３．０４分、ｍ／ｚ４３０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．２１－８．１８（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，５Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）５．５２（ｓ，２Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ）．

【０６６５】

ステップ４：Ｎ－（４－（２－クロロ－３－シアノ－６－フェニルピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

$CHCl_3$（１．０ｍＬ）中の４－（４－アミノ－３－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－２－クロロ－６－フェニルピリジン－３－カルボニトリル（４５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（４２．０μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）及び塩化ジフルオロメタンスルホニル（１８．４μＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温でN_2下で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭｅＰｈで共沸蒸留した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ：ｎ－Ｈｅｐ）によって精製し、表題生成物（４８．５ｍｇ、８５％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：３．２１分、ｍ／ｚ５４４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２５（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５３（ｍ，７Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝５１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ）．

【０６６６】

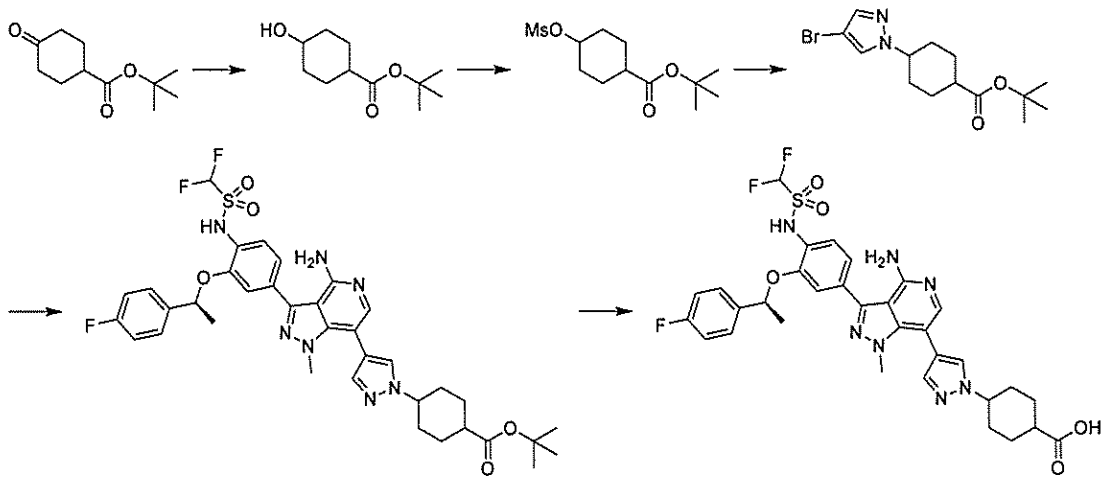
ステップ５：Ｎ－（４－（３－アミノ－６－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ｉ－ＰｒＯＨ（１．０ｍＬ）中のＮ－（４－（２－クロロ－３－シアノ－６－フェニルピリジン－４－イル）－２－（（４－フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（４８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、$NH_2NH_2・H_2O$（８．５５μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、μＷ照射を用いて８０℃で１時間加熱した。冷却されると、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で分配した。相を分離し、含水画分をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題生成物（６．５０ｍｇ、１４％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：２．３５分、ｍ／ｚ５４０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．４０（ｓ，１Ｈ），１０．５３（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６４－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，６Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝５２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ）．

【０６６７】

化合物１７３：４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸

【化１５９】



ステップ１：４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＮａＢＨ$_4$（２．８５ｇ、７５．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Ｈ$_2$Ｏ（６０ｍＬ）で希釈し、Ｅｔ$_2$Ｏ（３×８０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮して、表題生成物（３．０８ｇ、＞１００％）を黄色の油として得た。

【０６６８】

ステップ２：４－（メタンスルホニルオキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＣＮ（４０ｍＬ）中の４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．３６ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（１０．９ｇ、１０８ｍｍｏｌ）の０℃の混合物に、ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中のＭｓＣｌ（４．９７ｇ、４３．４ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくりと添加し、反応物を０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Ｈ$_2$Ｏ（１２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮して、表題生成物（６．６２ｇ、＞１００％）を黄色の油として得た。

【０６６９】

ステップ３：４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）中の４－（メタンスルホニルオキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．１１ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２１．３ｇ、６５．６ｍｍｏｌ）、及び４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（３．２１ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３０／１～２０／１）によって精製して、表題生成物（４．０７ｇ、５６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．６８分、ｍ／ｚ３２９．１、３３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７０】

ステップ４：４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（４／１、３０ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１

Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（８５０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５８３ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（１．０８ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（２６０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、ブチルジ－１－アダマンチルホスフィン（６９５ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（８０３ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で２．５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、H_2O（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝７０／１～６０：１）によって精製して、表題生成物（４８８ｍｇ、２４％）を黒色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．３７分、ｍ／ｚ７４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７１】

ステップ５：４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸

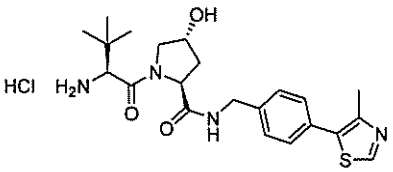
ＨＣＯＯＨ（１５ｍＬ）中の４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８８ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて室温で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製し、表題生成物（８０ｍｇ、１８％）を黒色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．９３分、６８２．２［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，４Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．０８（ｍ，４Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，１Ｈ），２．１２（ｓ，１Ｈ），２．００（ｄｔ，Ｊ＝２５．２，８．５Ｈｚ，５Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ）．

【０６７２】

ＶＨＬ中間体の合成

中間体１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩

【化１６０】

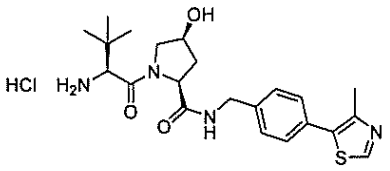


中間体１を、Ｃａｒｌｅｓ Ｇａｌｄｅａｎｏ，Ｍｏｒｇａｎ Ｓ．Ｇａｄｄ，Ｐｅｄｒｏ Ｓｏａｒｅｓ，Ｓａｌｖａｔｏｒｅ Ｓｃａｆｆｉｄｉ，Ｉｎｇｅ Ｖａｎ Ｍｏｌｌｅ，Ｉｐｅｋ Ｂｉｒｃｅｄ，Ｓａｒａｈ Ｈｅｗｉｔｔ，Ｄａｖｉｄ Ｍ．Ｄｉａｓ，ａｎｄ Ａｌｅｓｓｉｏ Ｃｉｕｌｌｉ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１４，５７（２０），８６５７－８６６３に例示される既知の方法に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：２．５４分、ｍ／ｚ：４３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７３】

中間体２：（２Ｓ，４Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩

【化１６１】

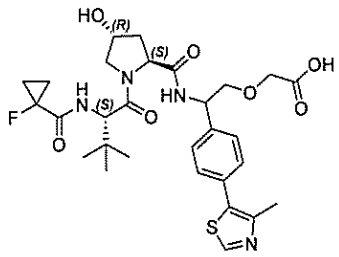


中間体２を、適切なステップでＮ－Ｂｏｃ－（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシプロリンを使用して、中間体１の既知の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．９５分、ｍ／ｚ：４３１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６７４】

中間体３：２－（２－｛［（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［（１－フルオロシクロプロピル）ホルムアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］ホルムアミド｝－２－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エトキシ）酢酸

【化１６２】

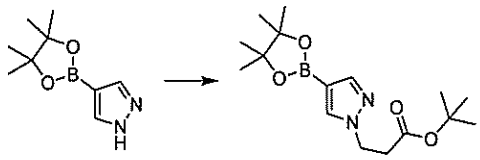


中間体３を、Ｋｏｆｉｎｋ，Ｃ．，Ｔｒａｉｎｏｒ，Ｎ．，Ｍａｉｒ，Ｂ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ，１３，５９６９（２０２２）に例示される既知の方法に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．４９分、ｍ／ｚ：６０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６７５】

中間体Ｆ１：３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６３】



ステップ１：３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（４０ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、３－ブロモプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１５ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）、及びＮａＩ（７７．１ｍｇ、５１５μｍｏｌ）の混合物を、７０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（２８０ｍｇ、８５％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９９分

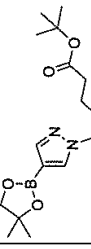
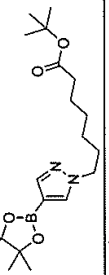
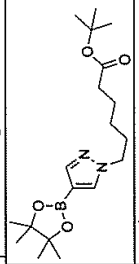
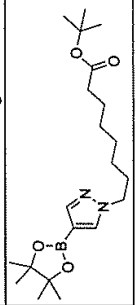
、ｍ／ｚ：３２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６７６】

以下の中間体を、中間体Ｆ１の合成の手順に従って、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール及び適切なエステルから同様に調製した。

【表２７】

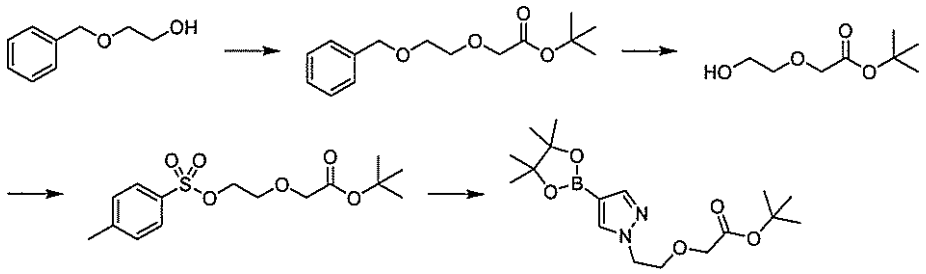
表８：中間体Ｆ２～Ｆ５

中間体	名称	構造	LCMS データ	SM
F2	5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ペンタン酸 tert-ブチル		LCMS(方法 A):4.20 分、m/z:351.2[M+H]$^{+}$	5-ブロモペンタン酸 tert-ブチル
F3	N-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法 A):3.69 分、m/z:379.2[M+H]$^{+}$	7-ブロモヘプタン酸 tert-ブチル
F4	6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ヘキサン酸 tert-ブチル		LCMS(方法 A):2.45 分、m/z:365.2[M+H]$^{+}$	6-ブロモヘキサン酸 tert-ブチル
F5	8-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]オクタン酸 tert-ブチル		LCMS(方法 A):2.82 分、m/z:393.2[M+H]$^{+}$	8-ブロモオクタン酸 tert-ブチル

【０６７７】

中間体Ｆ６：２－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６４】



ステップ１：２－［２－（ベンジルオキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（１３．１ｍＬ）中の２－（ベンジルオキシ）エタン－１－オール（１．０ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、３７％の含水ＮａＯＨ（１３．１ｍＬ）を添加し、続いて、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．８６ｍＬ、２６．２ｍｍｏｌ）及びBu_4NCl（１．８２ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製し、表題生成物（１．８５ｇ、＞１００％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：７．３５－７．３３（ｍ，５Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６５（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０６７８】

ステップ２：２－（２－ヒドロキシエトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の２－［２－（ベンジルオキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８６ｇ、６．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％のＰｄ／Ｃ（７４２ｍｇ）を添加し、反応物をH_2下にて室温で一晩撹拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮して、表題生成物（１．３４ｇ、＞１００％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：４．０９（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６６（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０６７９】

ステップ３：２－｛２－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシエトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３５ｇ、７．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－ＴｓＣｌ（１．６０ｇ、８．４２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１．５８ｍＬ、１１．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ：ｎ－Ｈｅｐ）によって精製して、表題生成物（１．６６ｇ、６６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：７．８０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝０．７，８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）．

【０６８０】

ステップ４：２－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＣＮ（４０ｍＬ）中の２－｛２－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２９３ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．４７ｇ、４．５３ｍｍｏｌ）、及びＮａＩ（１１３ｍｇ、７５５μｍｏｌ）の混合物を、７０℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有

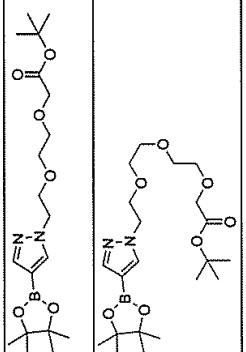
機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（４００ｍｇ、７５％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ：２．６４分、ｍ／ｚ：２７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８１】

以下の中間体を、中間体Ｆ６の合成の手順に従って、適切なアルコールから同様に調製した。

【表２８】

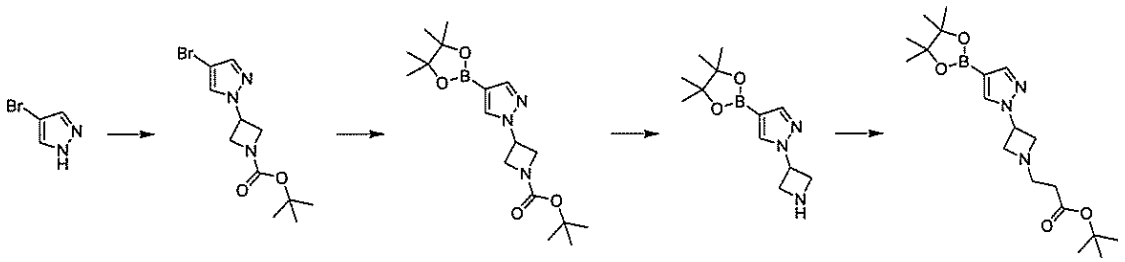
表９：中間体Ｆ７及びＦ８

中間体	名称	構造	LCMS データ	SM
F7	2-(2-{2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エトキシ}エトキシ)酢酸 tert-ブチル		LCMS(方法 A):3.94 分、m/z:397.1[M+H]$^+$	ジエチレングリコールモノベンジルエーテル
F8	N-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法 A):3.71 分、m/z:441.3[M+H]$^+$	トリエチレングリコールモノベンジルエーテル

【０６８２】

中間体Ｆ９：３－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル｝プロパン

酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１６５】



ステップ１：３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＭＦ（２００ｍｌ）中の３－（メタンスルホニルオキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）及び４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（４．４８ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）の混合物に、Cs_2CO_3（２７．１ｇ、８３．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で３時間撹拌した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機画分をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題化合物（７．７０ｇ、９１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：７．５５（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｐ，１Ｈ），４．３８－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．２４（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）

【０６８３】
ステップ２：３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．７ｇ、２５．４ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（７．４５ｇ、７６．１ｍｍｏｌ）、及びビス（ピナコラート）ジボロン（９．６４ｇ、３８．０ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．８５ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題化合物（８．２０ｇ、９２％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．３９分、ｍ／ｚ：３４９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８４】
ステップ３：１－（アゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール
１，４－ジオキサン（１０ｍｌ）中の３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．１ｇ、２３．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ（８．４３ｍｌ、２３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮して、表題化合物（６．２０ｇ、＞１００％）を薄黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．３０分、ｍ／ｚ：２５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

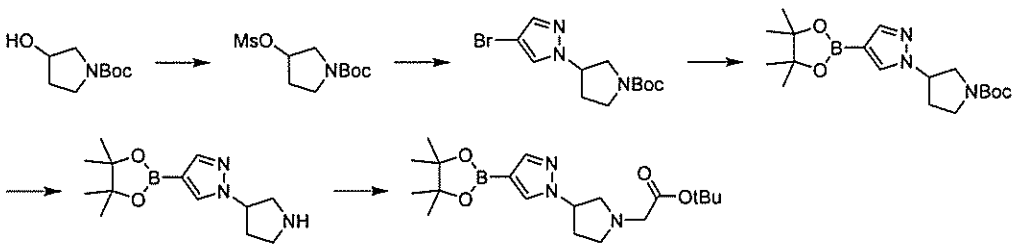
【０６８５】
ステップ４：３－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（アゼチジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ

、２．００ｍｍｏｌ）及びプロプ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５１２ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）の混合物を、３０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮して、表題生成物（４５０ｍｇ、６０％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３７分、ｍ／ｚ：３７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６８６】

中間体Ｆ１０：２－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６６】



ステップ１：３－（メタンスルホニルオキシ）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、Et_3N（５．４０ｇ、５３．４ｍｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（４．５８ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をN_2下にて０℃で１時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を水（１００ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題化合物（７．９０ｇ、＞１００％）を白色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：５．２４（ｓ，１Ｈ），３．４８（ｂｓ，１Ｈ），３．４４－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｂｓ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０６８７】

ステップ２：３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（９０ｍＬ）中の３－（メタンスルホニルオキシ）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．９ｇ、２９．７ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（５．２３ｇ、３５．６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２９．０ｇ、８９．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を水（１００ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０：１）によって精製し、（７．７０ｇ、８２％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．０６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），４．９３（ｂｓ，１Ｈ），３．６９－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０６８８】

ステップ３：３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｃＯＫ（３．７０ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３．８３ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９２１ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ

）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題化合物（３．８０ｇ、８３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．５９分、ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８９】

ステップ４：１－（ピロリジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

１，４－ジオキサン（１１ｍＬ）中の３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（１１ｍＬ）を添加し、反応物をN_2下にて室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮して、表題生成物（８２４ｍｇ、＞１００％）を白色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．４３分、ｍ／ｚ：２６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９０】

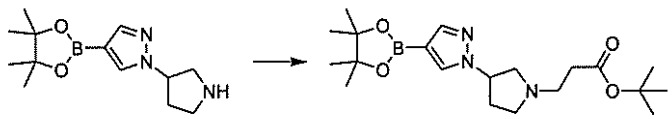
ステップ５：２－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の１－（ピロリジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１４５ｍｇ、５５１μｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３７９ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３９ｍｇ、７１６μｍｏｌ）を添加し、反応物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題化合物（１１０ｍｇ、５３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．４０分、ｍ／ｚ：３７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９１】

中間体Ｆ１１：３－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６７】



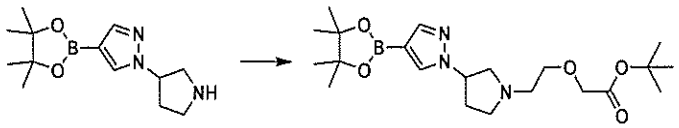
ステップ１：３－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中の１－（ピロリジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２８０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及びプロプ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７１ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、表題生成物（３８０ｍｇ、９２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．２１分、ｍ／ｚ：３９２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９２】

中間体Ｆ１２：２－（２－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－イル｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６８】



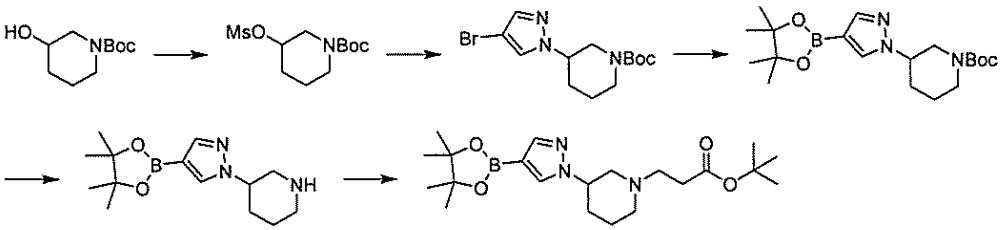
ステップ１：２－（２－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－イル｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の１－（ピロリジン－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５４９ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１．４３ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）を添加し、２－（２－ブロモエトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）を添加する前に、混合物をN_2下にて室温で２０分間撹拌した。反応物をN_2下にて室温で２時間撹拌し、次いで、濾過した。混合物を濃縮して、表題化合物（５１０ｍｇ、５８％）を白色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．１４分、ｍ／ｚ：４２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９３】

中間体Ｆ１３：３－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６９】



ステップ１：３－（メタンスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｓＣｌ（４．２６ｇ、３７．２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（５．０１ｇ、４９．６ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られる混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を飽和ＤＣＭで希釈した。有機画分を水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題生成物（６．９０ｇ、９９％）を黄色の油として得た。

【０６９４】

ステップ２：３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の３－（メタンスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．７５ｇ、２４．１ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（３．５４ｇ、２４．１ｍｍｏｌ）、及びＮａＨ（１．７１ｇ、４３．３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭ中に取り込んだ。有機画分を水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／５、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（２．５０ｇ、３１％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．８２（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｂｓ，１Ｈ），３．８６（ｂｓ，１Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．

１４－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｂｓ，１Ｈ），１．６３－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．

【０６９５】

ステップ３：４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８ｇ、８．４７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２．５６ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（２．４９ｇ、２５．４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６１９ｍｇ、８４７μｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１００℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／５、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（２．５０ｇ、７８％）を黄色の油として得た。

【０６９６】

ステップ４：３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．３ｇ、７９５μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（２．２７ｍＬ、９．０８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、表題化合物（２００ｍｇ、９６％）を黄色の油として得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．７２分、ｍ／ｚ：２７８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９７】

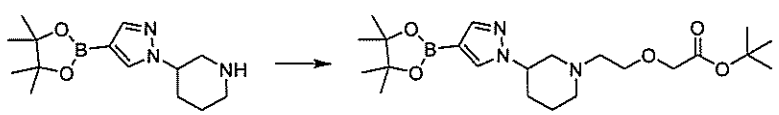
ステップ５：３－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン（０．２ｇ、７２１μｍｏｌ）の溶液に、プロプ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０８μＬ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応物を濃縮して、表題生成物（２８０ｍｇ、９６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．９４分、ｍ／ｚ：４０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｔ，１Ｈ），３．０８（ｄ，１Ｈ），２．８３（ｄ，１Ｈ），２．７２（ｑ，２Ｈ），２．４３（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｔ，１Ｈ），２．０８（ｔ，１Ｈ），１．８３（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３０（ｓ，１２Ｈ）．

【０６９８】

中間体Ｆ１４：２－（２－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７０】



ステップ１：２－（２－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

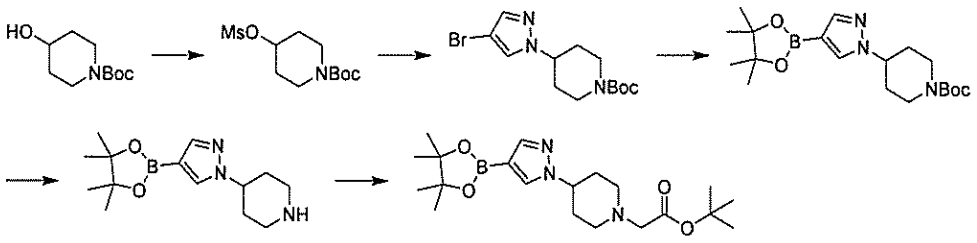
ＭｅＣＮ中の３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン（０．２２ｇ、７９３μｍ

ｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３２７ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）及び２－（２－ブロモエトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８９ｍｇ、７９３μｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、（３００ｍｇ、８７％）を黄色の油として得た。

【０６９９】

中間体Ｆ１５：２－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７１】



ステップ１：４－（メタンスルホニルオキシ）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５ｇ、７４．５ｍｍｏｌ）、ＭｓＣｌ（１０．２ｇ、８９．３ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（１１．２ｇ、１１１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題生成物（１９．５ｇ、９４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３８分、ｍ／ｚ：３０２．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７００】

ステップ２：４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（５ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）、４－（メタンスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．４ｇ、３７．４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２２．１ｇ、６８．０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、表題生成物（９ｇ、８０％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．０５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｂｓ，２Ｈ），１．９９－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．

【０７０１】

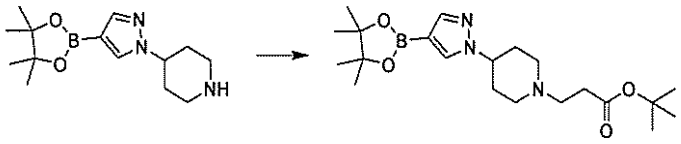
ステップ３：４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．８ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｃＯＫ（３．３８ｇ、３４．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８４１ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、及びビス（ピナコラート）ジボロン（４．３６ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１１０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、表題化合物（２．８０ｇ、７．４２ｍｍｏｌ）を油として得た。

【０７０２】
ステップ４：４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン
１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ＝８に調整した。沈殿物を、濾過を介して収集し、表題生成物（２ｇ、９１％）を黄色のゴム状物質として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８１分、ｍ／ｚ：２７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０３】
ステップ５：２－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
０℃のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン（１．１ｇ、３．９６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．７２ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）の混合物に、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１５ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（５５０ｍｇ、３６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８８分、ｍ／ｚ：３９２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

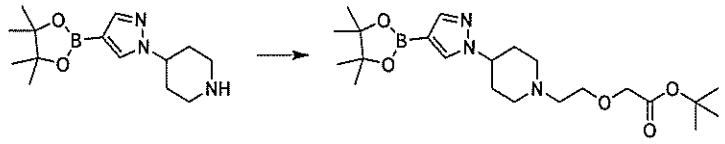
【０７０４】
中間体Ｆ１６：３－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１７２】



ステップ１：３－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン（２３５ｍｇ、８４７μｍｏｌ）の溶液に、プロプ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０８ｍｇ、８４７μｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮して、表題化合物（３４０ｍｇ、９９％）を油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．７１分、ｍ／ｚ：４０６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０５】
中間体Ｆ１７：２－（２－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７３】



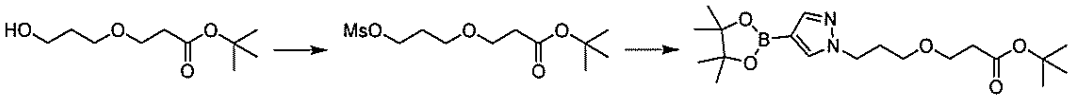
ステップ１：２－（２－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン（２３１ｍｇ、８３６μｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（２８８ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、２－（２－ブロモエトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、４１８μｍｏｌ）を０℃で添加し、溶液をN_2下にて室温で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機物を水（５ｍＬ）及びブライン（３ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５９．０ｍｇ、３２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．２３分、ｍ／ｚ：４３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０６】

中間体Ｆ１８：３－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロポキシ｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７４】



ステップ１：３－［３－（メタンスルホニルオキシ）プロポキシ］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（３－ヒドロキシプロポキシ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（９８７ｍｇ、９．７６ｍｍｏｌ）の０℃の混合物に、ＭｓＣｌ（５５８ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温まで加温し、２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（５００ｍｇ、５８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８１分、ｍ／ｚ：３０５．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７０７】

ステップ２：３－｛３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロポキシ｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

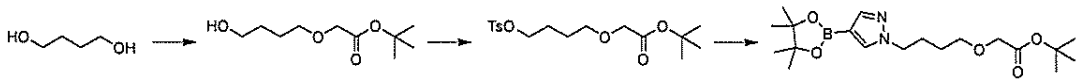
ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、３－［３－（メタンスルホニルオキシ）プロポキシ］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５１９ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１ｇ、３．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて７０℃で一晩撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（４００ｍｇ、６８％）を無色

の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７４分、ｍ／ｚ：３８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７０８】

中間体Ｆ１９：２－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ブトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７５】



ステップ１：２－（４－ヒドロキシブトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ブタン－１，４－ジオール（１．０９ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９．９３ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（３．００ｇ、＞１００％）を無色の油として得た。

【０７０９】

ステップ２：２－｛４－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］ブトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（４－ヒドロキシブトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．０ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｅｔ３Ｎ（４．４３ｇ、４３．８ｍｍｏｌ）及びＴｓＣｌ（３．０５ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（２．５０ｇ、４８％）を無色の油として得た。

【０７１０】

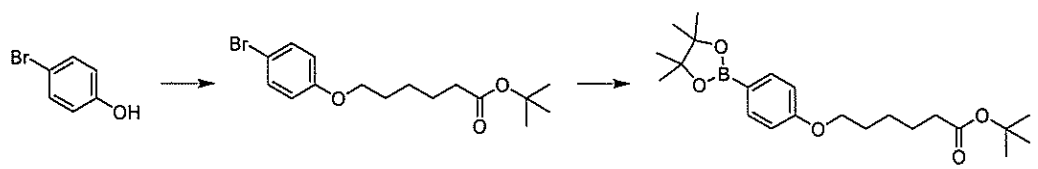
ステップ３：２－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ブトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４０ｍｇ、１８５μｍｏｌ）の溶液に、２－｛４－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］ブトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（８６．０ｍｇ、２４０μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１８０ｍｇ、５５５μｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、表題生成物（３０ｍｇ、４３％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９０分、ｍ／ｚ：３８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１１】

中間体Ｆ２０：６－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７６】



ステップ１：６－（４－ブロモフェノキシ）ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－ブロモフェノール（５００ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）、６－ブロモヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８６９ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１．８８ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で１６時間撹拌し

た。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（５４５ｍｇ、５５％）を白色の油として得た。

【０７１２】

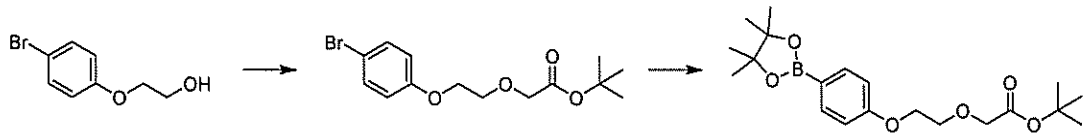
ステップ２：６－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ジオキサン（５ｍｌ）中の６－（４－ブロモフェノキシ）ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、５８２μｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２２１ｍｇ、８７２μｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（１７０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（４０．８ｍｇ、５８．２μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題生成物（９３ｍｇ、４１％）を黄色の油として得た。

【０７１３】

中間体Ｆ２１：２－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７７】



ステップ１：２－［２－（４－ブロモフェノキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（４０ｍＬ）中の２－（４－ブロモフェノキシ）エタン－１－オール（２．０ｇ、９．２１ｍｍｏｌ）、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．６９ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（８．９９ｇ、２７．６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（２．２ｇ、７２％）を無色の油として得た。

【０７１４】

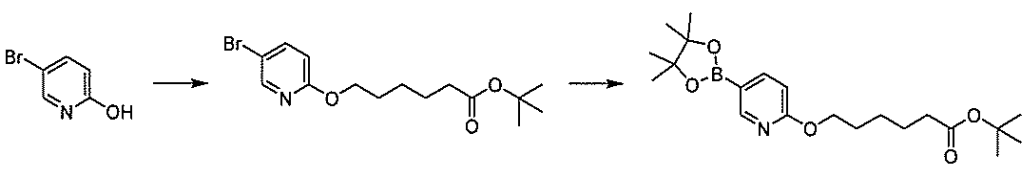
ステップ２：２－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－［２－（４－ブロモフェノキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．４９ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（５０．７ｍｇ、２２６μｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（１．３２ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１、ｖ／ｖ）によって精製し、表題生成物（８００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を無色の油として得た。

【０７１５】

中間体Ｆ２２：６－｛［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル］オキシ｝ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

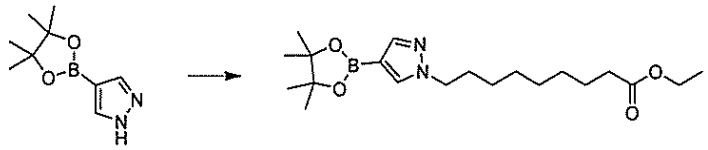
【化１７８】



ステップ１：６－［（５－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の６－ブロモヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５３７ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、及び５－ブロモピリジン－２－オール（２８７ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（５１２ｍｇ、９０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５６分、ｍ／ｚ：３６６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７１６】
ステップ２：６－｛［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル］オキシ｝ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ジオキサン（５ｍＬ）中の６－［（５－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、７２６μｍｏｌ）の溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（２７４ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$（５９．２ｍｇ、７２．６μｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（１４２ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（７０．０ｍｇ、２５％）を白色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９６分、ｍ／ｚ：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

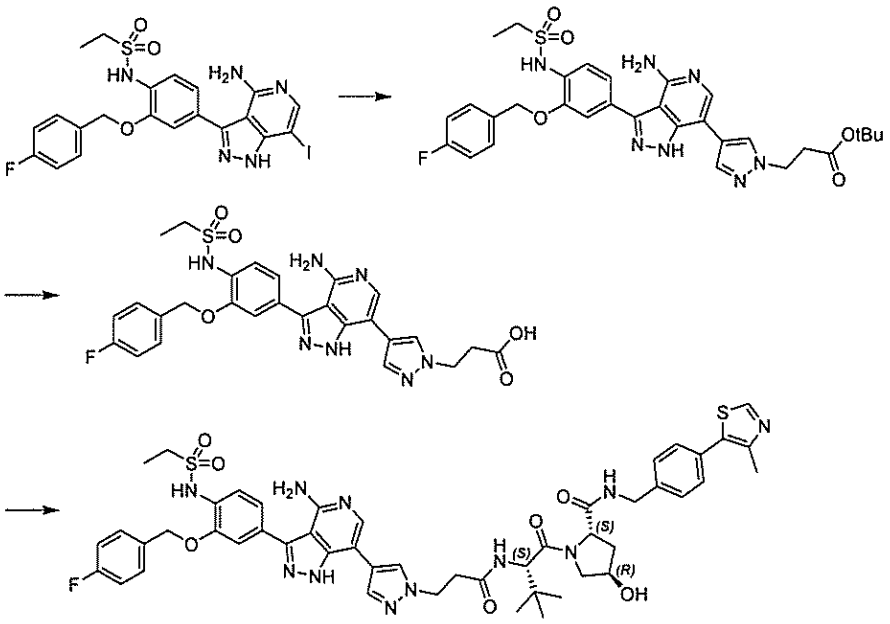
【０７１７】
中間体Ｆ２３：９－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ノナン酸エチル
【化１７９】



ステップ１：９－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ノナン酸エチル
ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中の９－ブロモノナン酸エチル（１．５ｇ、５．６５ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（９９５ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（５．０１ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２００／１）によって精製して、表題化合物（１．５０ｇ、９０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０９分、ｍ／ｚ：３７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７１８】
更なる化合物の合成
化合物１００１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－｛３－［４－（４－アミノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパンアミド｝－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１８０】



ステップ１：３－［４－（４－アミノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド（３５１ｍｇ、６２０μｍｏｌ）、３－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、６２０μｍｏｌ）、Na_2CO_3（１５３ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５０．６ｍｇ、６２．０μｍｏｌ）の混合物を、μＷ照射を用いてN_2下にて１００℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）に注ぎ、次いで、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（２７０ｍｇ、６９％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１０分、ｍ／ｚ：６３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）９．１６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６５－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，３Ｈ），６．３０（ｓ，２Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７１９】

ステップ２：３－［４－（４－アミノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸

ＤＣＭ／ＴＦＡ（１．１６ｍＬ、３／１）中の３－［４－（４－アミノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮して、表題生成物のＴＦＡ塩（１５６ｍｇ、９６％）をベージュ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．６１分、ｍ／ｚ：５８０．２［Ｍ＋Ｈ］

$^{+}$。

【０７２０】

ステップ３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－｛３－［４－（４－アミノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパンアミド｝－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

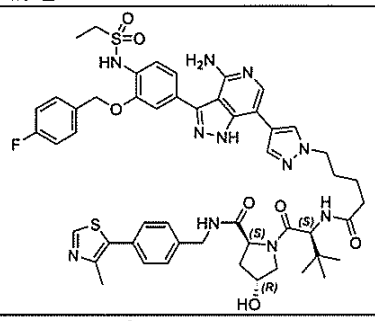
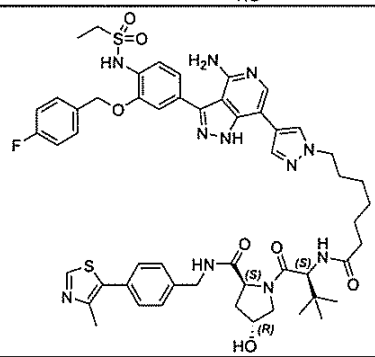
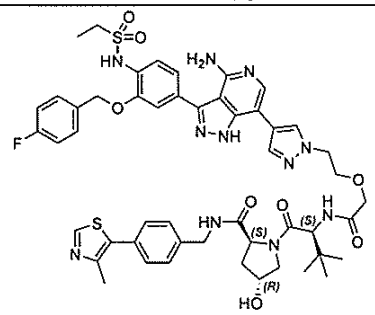
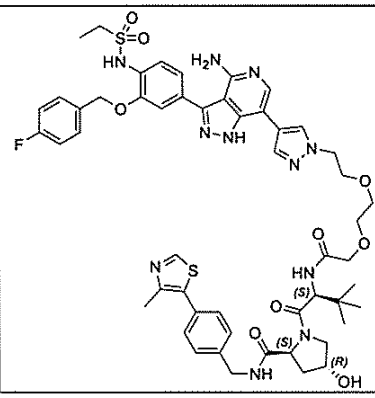
ＤＭＦ（４４８μＬ）中の３－［４－（４－アミノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸（２６ｍｇ、４４．９μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（２０．２ｍｇ、４７．１μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２２．１ｍｇ、５８．３μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２３．３μＬ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）によって精製して、表題化合物（１１．８ｍｇ、２６％）を淡褐色の粉末として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．７６分、ｍ／ｚ：９９３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、４９６．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【０７２１】

以下の実施例を、化合物１００１の合成の手順に従って、中間体Ａ２Ｂ１９及び適切な中間体Ｆから同様に調製した。

【表２９】

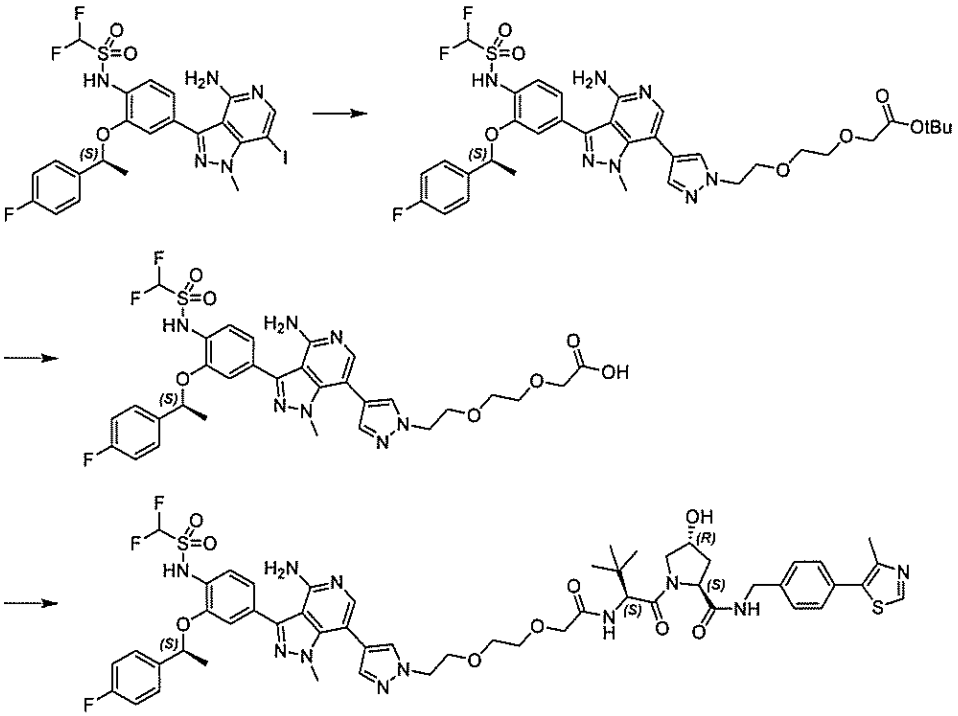
表１０：化合物１００２～１００５

化合物	構造	化合物名及び分析データ
1002		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{5-[4-(4-アミノ-3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ペンタンアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F2 から。 LCMS(方法 D):1.80 分、m/z:510.8[M+2H]$^{2+}$。
1003		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{7-[4-(4-アミノ-3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ヘプタンアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F3 から。 LCMS(方法 D):1.86 分、m/z:1049.4[M+H]$^{+}$、525.2[M+2H]$^{2+}$。
1004		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{2-[4-(4-アミノ-3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エトキシ}アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F6 から。 LCMS(方法 D):1.75 分、m/z:1022.2[M+H]$^{+}$、512.2[M+2H]$^{2+}$。
1005		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-{2-[4-(4-アミノ-3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F7 から。 LCMS(方法 D):1.78 分、m/z:1067.2[M+H]$^{+}$、534.2[M+2H]$^{2+}$。

【０７２２】

化合物１００６：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１８１】



ステップ１：２－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（２００ｍｇ、３２３μｍｏｌ）、２－（２－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４１ｍｇ、３５６μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（６８．５ｍｇ、６４７μｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５２．８ｍｇ、６４．７μｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で４０時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）と水（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（１２９ｍｇ、５３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：１．９７分、ｍ／ｚ：７６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：７．８５（ｂｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｂｓ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｔ，Ｊ＝５３．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｂｓ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｓ，４Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０７２３】

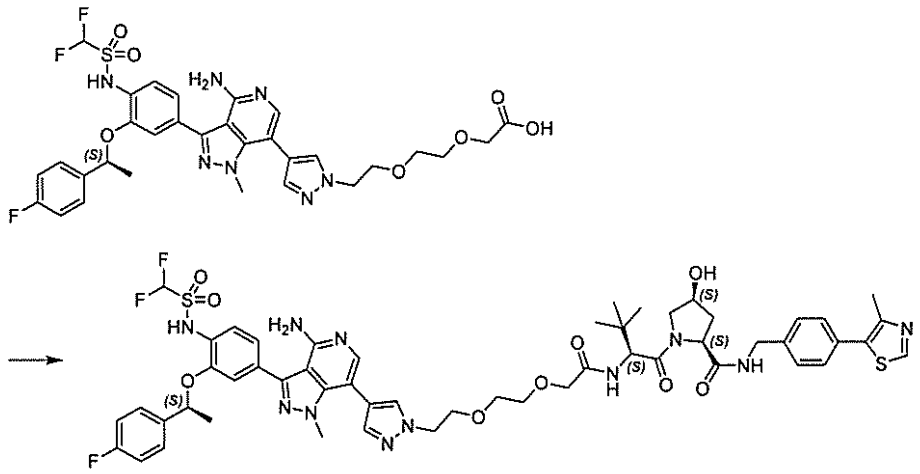
ステップ２：２－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－

１－イル）エトキシ］エトキシ｝酢酸
　HCO_2H（５ｍＬ）中の２－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２５ｍｇ、１６５μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留ギ酸を凍結乾燥によって除去して、表題生成物（９０．６ｍｇ、７９％）を薄黄褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：１．５９分、ｍ／ｚ：７０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５４（ｍ，４Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．１２（ｍ　４Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝５２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｂｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，４Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７２４】
ステップ３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド
　乾燥ＤＭＦ溶液（３５４μＬ）中の２－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝酢酸（５０ｍｇ、７１μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（３７．０μＬ、２１３μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３５．０ｍｇ、９２．３μｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（３６．４ｍｇ、７８．１μｍｏｌ）を連続して添加した。次いで、反応物をN_2下にて室温で２１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％（ＭｅＯＨ中１０％NH_3）：ＤＣＭ）によって精製し、続いて、分取ＨＰＬＣによって更に精製して、表題化合物（１８．５ｍｇ、２３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．８１分、ｍ／ｚ１１１７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９６（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｓ，４Ｈ），７．２３－７．０８（ｍ，３Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝５２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｓ，２Ｈ），５．６３（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３１（ｍ，４Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．５４（ｍ，５Ｈ），３．１７（ｓ，４Ｈ），２．４２（ｓ，２Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，８．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ）．

【０７２５】
化合物１００７：（２Ｓ，４Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝アセトア

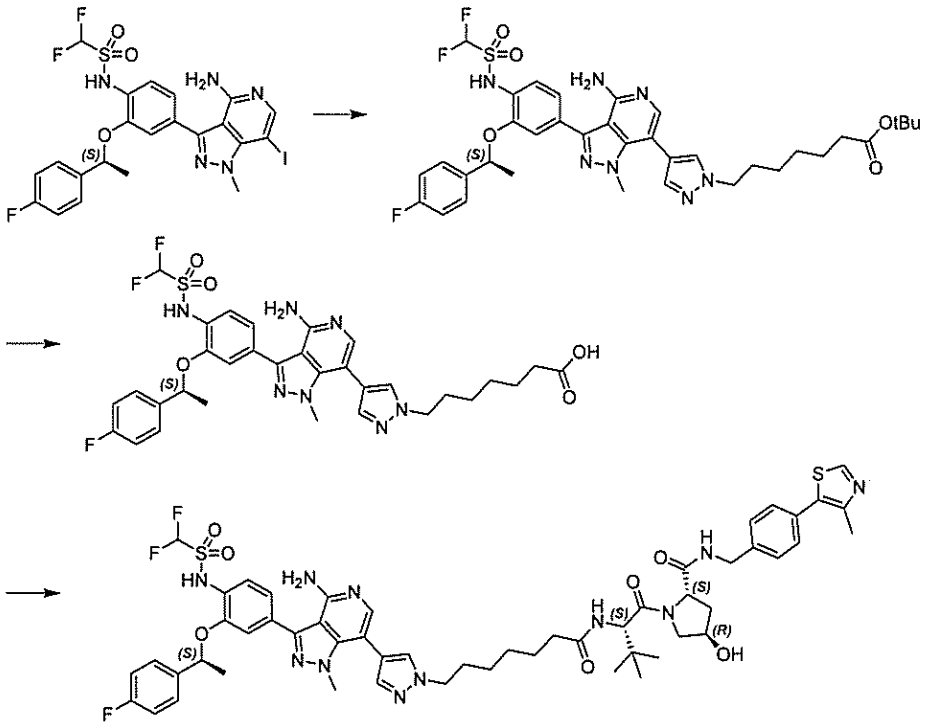
ミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド
【化１８２】



ステップ１：（２Ｓ，４Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド
乾燥ＤＭＦ溶液（２７６μＬ）中の２－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝酢酸（３９ｍｇ、５５．４μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２８．８μＬ、１６６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２７．３ｍｇ、７２．０μｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２８．４ｍｇ、６０．９μｍｏｌ）を連続して添加した。次いで、反応物をN_2下にて室温で２１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％（ＭｅＯＨ中１０％NH_3）：ＤＣＭ）によって精製し、続いて、分取ＨＰＬＣによって更に精製して、表題化合物（１０．９ｍｇ、１８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．９１分、ｍ／ｚ：１１１７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９５（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｓ，４Ｈ），７．２２－７．１０（ｍ，３Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝５２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｂｓ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，３Ｈ），４．４５－４．２２（ｍ，６Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｔｄ，Ｊ＝８．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ）．
【０７２６】
化合物１００８：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－

７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプタンアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１８３】



ステップ１：７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＥ（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（２００ｍｇ、３２４μｍｏｌ）、７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３４ｍｇ、３５６μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（６８．５ｍｇ、６４７μｍｏｌ）の混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（３７．３ｍｇ、３２．３μｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて８０℃で２２時間加熱した。冷却されると、混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃで２回抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（１１６ｍｇ、４９％）を黄色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：２．３３分、ｍ／ｚ：７４２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．６７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－６．９７（ｍ，３Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），２．２１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．６５－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，９Ｈ）．

【０７２７】
ステップ２：７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプタン酸
ＨＣＯ$_2$Ｈ（５ｍＬ）中の７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１４８μｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留ギ酸を凍結乾燥によって除去して、表題生成物（９４．３ｍｇ、９３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：１．７９分、ｍ／ｚ：６８６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２８】
ステップ３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプタンアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド
乾燥ＤＭＦ（６５４μＬ）中の７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプタン酸（９０ｍｇ、１３１μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６８．３μＬ、３９３μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６４．６ｍｇ、１７０μｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（６７．２ｍｇ、１４４μｍｏｌ）を連続して添加した。次いで、反応物を、窒素の雰囲気下にて室温で２１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％（ＭｅＯＨ中１０％ＮＨ$_3$）：ＤＣＭ）によって精製し、続いて、分取ＨＰＬＣによって更に精製して、表題化合物（３７．４ｍｇ、２６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．９４分、ｍ／ｚ：１０９９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，４Ｈ），７．４５－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．０９（ｍ，４Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝５２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝６．９，６．４Ｈｚ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｓ，４Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）．

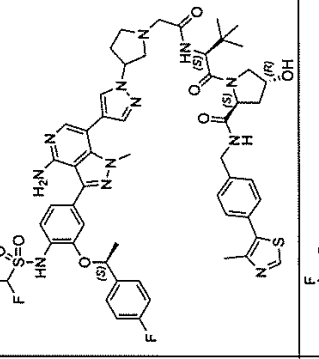
【０７２９】
以下の実施例を、化合物１００８の合成の手順に従って、中間体Ａ１Ｂ１及び適切な中間体Ｆから同様に調製した。

【表３０－１】

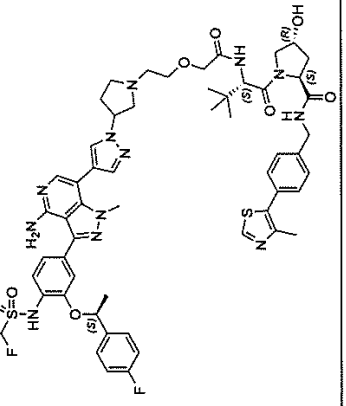
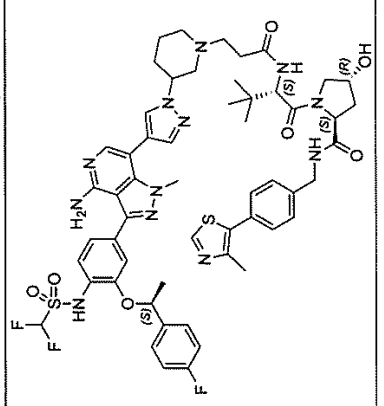
表１１：化合物１０００９～１０１８

実施例番号	構造	化合物名及び分析データ
1009		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-{2-[2-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ]エトキシ}アセトアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F8 から LCMS(方法 G):1.86 分、m/z:1161.6[M+H]$^+$ ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d$_6$):δ8.97(s,1H),8.58(t,J=6.0Hz,1H),7.98(d,J=0.8Hz,1H),7.66(d,J=0.7Hz,1H),7.63-7.52(m,3H),7.47-7.40(m,2H),7.38(s,4H),7.24-7.09(m,4H),6.95(t,J=52.6Hz,1H),6.85(s,2H),5.64(q,J=6.3Hz,1H),5.16(s,1H),4.55(d,J=9.6Hz,1H),4.49-4.17(m,6H),3.92(s,2H),3.79(t,J=5.3Hz,2H),3.72(s,3H),3.68-3.60(m,2H),3.60-3.49(m,8H),2.43(s,3H),2.12-1.99(m,1H),1.97-1.82(m,1H),1.59(d,J=6.2Hz,3H),0.92(s,9H).
1010		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[3-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]プロパンアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F9 から LCMS(方法 G):1.46 分、m/z:1098.6[M+H]$^+$ ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d$_6$):δ8.97(s,1H),8.58(t,J=6.3Hz,1H),8.16(s,1H),7.95(s,1H)7.59-7.54(m,2H),7.46-7.36(m,6H),7.20-7.14(m,2H),7.10(d,J=1.8Hz,1H),7.02(t,J=52.6Hz,1H),5.62,(q,J=6.2Hz,1H),5.45-5.39(m,1H),4.65(bs,1H),4.57(d,J=9.3Hz,2H),4.48-4.36(m,5H),4.21(dd,J=15.8,5.4Hz,1H),3.75(s,3H),2.70-2.61(m,2H),2.44(s,3H),2.06-2.02(m,1H),1.96-1.87(m,1H)1.59(d,J=6.2Hz,3H),0.96(s,9H).[4 つのプロトンが認められない]

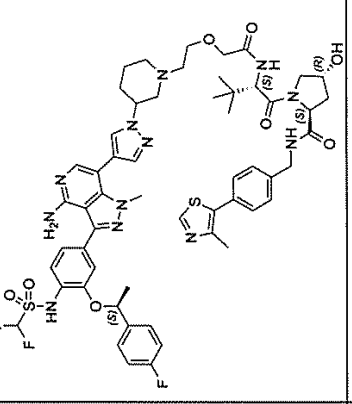
【表３０－２】

1011		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[3-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル]アセトアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F10 から LCMS(方法 G):1.56 分、m/z:1098.2[M+H]⁺ ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):8.92(d,J=9.8Hz,1H),8.59(q,J=6.3Hz,1H),8.13(s,1H),8.01(d,J=7.3Hz,1H),7.81(dd,J=23.1,9.8Hz,1H),7.60-7.51(m,3H),7.40-7.32(m,4H),7.17-7.07(m,3H),6.95(t,J=52.8Hz,1H),5.69(bs,1H),5.62(q,J=6.4Hz,1H),5.17(bs,1H),5.01(bs,1H),4.52(d,J=9.5Hz,1H),4.45-4.33(m,2H),4.28-4.17(m,2H),3.66(d,J=3.8Hz,3H),3.55(s,2H),2.72-2.65(m,2H),2.48(s,3H),2.23-2.17(m,2H),2.08-2.00(m,1H),1.93-1.89(m,1H),1.57(d,J=6.2Hz,3H),0.91(d,J=12.5Hz,9H).
1012		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[3-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル]アセトアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F11 から LCMS(方法 G):1.58 分、m/z:1110.0[M-H]⁻ ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):10.60(s,1H),9.89(d,J=44.3Hz,2H),9.00(s,1H),8.58(t,J=6.1Hz,1H),8.36(d,J=9.3Hz,1H),8.18(s,1H),7.86(s,1H),7.58(dt,J=8.7,2.7Hz,3H),7.50-7.34(m,6H),7.26-7.14(m,3H),7.12(d,J=1.8Hz,1H),7.05(t,J=52.5Hz,1H),5.64(q,J=6.3Hz,1H),5.33(d,J=26.8Hz,2H),5.16(s,1H),4.59(d,J=9.3Hz,1H),4.44(td,J=14.7,12.8,5.5Hz,3H),4.22(dd,J=15.9,5.4Hz,2H),3.76(s,3H),3.70(dd,J=7.1,3.5Hz,2H),3.61(d,J=10.7Hz,2H),3.48(s,1H),2.80-2.74(m,3H),2.45(s,3H),2.09(s,2H),2.04(d,J=8.3Hz,1H),1.93(ddd,J=13.1,8.8,4.5Hz,1H),1.60(d,J=6.3Hz,3H),0.97(s,9H).

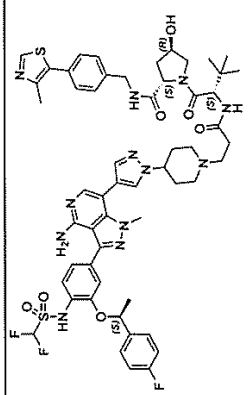
【表３０－３】

1013		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{2-[3-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル]エトキシ}アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F12 から LCMS:rt 1.59 分、m/z1142.2[M-H]⁻。
1014		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[3-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]プロパンアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F13 から LCMS(方法 G):1.61 分、m/z:563.8[M+2H]²⁺ ¹H NMR(300MHz,DMSO-d_6):8.96(s,1H),8.57(t,J=5.9Hz,1H),8.46-8.32(m,1H),8.13(s,1H),7.98(d,J=6.7Hz,1H),7.62-7.48(m,4H),7.47-7.31(m,5H),7.22-7.01(m,5H),6.53(s,1H),5.66-5.63(m,3H),5.13(s,1H),4.60-4.50(m,4H),4.45-4.40(m,2H),4.34(s,1H),4.19(s,2H),3.67(s,3H),3.61(s,2H),2.76(s,1H),2.42(s,3H),2.29(s,1H),2.11-1.99(m,3H),1.88(ddd,J=13.3,8.9,4.8Hz,2H),1.73(s,1H),1.56(d,J=6.2Hz,3H),0.94(d,J=10.5Hz,9H). [2 つのプロトンが認められない]

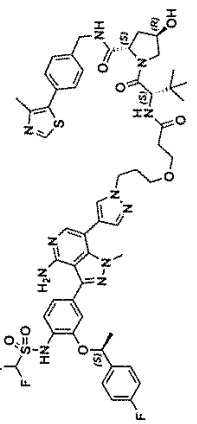
【表３０－４】

1015		(2S,4R)-1-{(2S)-2-{2-[3-{4-[4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル}-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F14 から LCMS(方法 G):1.58 分 ,m/z:579.0[M+2H]$^{2+}$ ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d$_6$):8.98(s,1H),8.60(t,J=5.5Hz,1H),8.10(d,J=3.5Hz,1H),7.73(s,1H),7.57(td,J=5.6,2.6Hz,3H),7.48-7.34(m,6H),7.26-7.08(m,5H),7.05(t,J=52.3Hz,1H),5.65(q,J=6.4Hz,1H),5.17(s,1H),4.57(dd,J=9.6,2.9Hz,2H),4.42(q,J=7.1,6.7Hz,4H),4.34(s,1H),4.23(dd,J=15.8,5.4Hz,2H),4.09(s,2H),3.80(s,2H),3.72(d,J=2.2Hz,3H),3.60(s,2H),2.44(s,3H),2.15(s,2H),2.06(t,J=10.1Hz,2H),1.97-1.78(m,4H),1.59(dd,J=6.4,2.1Hz,3H),0.94(s,9H).[2 つのプロトンが認められない]
1016		(2S,4R)-1-{(2S)-2-{2-[4-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]アセトアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F15 から LCMS(方法 G):1.57 分 ,m/z:1112.8[M+H]$^{+}$ ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d$_6$):8.94(s,1H),8.60(t,J=6.0Hz,1H),8.02(d,J=0.8Hz,1H),7.83(d,J=9.5Hz,1H),7.62-7.51(m,3H),7.40(d,J=3.7Hz,4H),7.24-7.12(m,3H),7.10(d,J=2.4Hz,1H),6.96(t,J=52.8Hz,1H),5.72-5.60(m,3H),5.16(d,J=3.4Hz,1H),4.54(d,J=9.6Hz,1H),4.50-4.38(m,2H),4.38-4.22(m,3H),3.73-3.61(m,5H),2.99(d,J=10.2Hz,2H),2.43(s,3H),2.09-2.07(m,6H),1.91(ddd,J=13.0,8.9,4.4Hz,1H),1.58(d,J=6.2Hz,3H),0.97(s,9H).

【表３０－５】

1017		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]アロバンアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F16 から LCMS(方法 G):1.56 分、m/z:1124.2[M-H]⁻ ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):8.95(s,1H),8.61-8.46(m,2H),8.14(s,1H),7.94(s,1H),7.59-7.48(m,4H),7.42-7.30(m,5H),7.20-7.04(m,3H),6.91((t,J=53.0Hz,1H),5.72-5.59(m,3H),5.16(bs,1H),4.57(d,J=9.4Hz,1H),4.44(q,J=7.2,6.3Hz,2H),4.36(d,J=6.1Hz,2H),4.26(bs,1H),4.17(dd,J=16.0,5.5Hz,2H),3.64(s,3H),3.09(d,J=12.9Hz,4H),2.71(dt,J=14.2,6.2Hz,3H),2.42(s,3H),2.39-2.27(m,2H),2.16-1.99(m,6H),1.91(ddd,J=12.9,8.7,4.5Hz,1H),1.57(d,J=6.3Hz,3H),0.97(s,9H).
1018		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[4-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}アセトアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F17 から LCMS(方法 G):1.57 分、m/z:1156.2[M+H]⁺ ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):8.96(s,1H),8.59(t,J=6.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.96(d,J=0.8Hz,1H),7.62-7.46(m,5H),7.38(s,4H),7.20-7.11(m,2H),7.11-7.02(m,3H),6.88(t,J=53.0Hz,1H),5.71-5.59(m,3H),4.57(d,J=9.5Hz,1H),4.50-4.31(m,4H),4.23(dd,J=15.7,5.6Hz,3H),4.00(d,J=1.8Hz,2H),3.66(d,J=4.5Hz,7H),3.13(s,2H),2.73(s,2H),2.43(s,3H),2.08(d,J=10.1Hz,5H),1.90(ddd,J=13.0,8.9,4.4Hz,2H),1.56(d,J=6.3Hz,3H),0.95(s,9H).

【表３０－６】

1040		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[3-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロポキシ]アロパンアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F18 から LCMS(方法 A):2.83 分、m/z:550.2[M+2H]$^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$):δ:8.65(s,1H),7.67(d,J=0.8Hz,1H),7.61(d,J=8.2Hz,1H),7.56(s,1H),7.50(s,1H),7.34-7.29(m,6H),7.16(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),7.05(d,J=1.6Hz,1H),7.03-6.92(m,3H),6.34(t,J=53.8Hz,1H),5.46(q,J=6.3Hz,1H),4.62(t,J=8.0Hz,1H),4.56(d,J=8.9Hz,1H),4.50(d,J=8.2Hz,2H),4.31-4.28(m,2H),4.01(d,J=11.3Hz,1H),3.77(s,2H),3.64-3.61(m,2H),3.41(t,J=5.6Hz,2H),3.16(d,J=7.3Hz,6H),2.47(s,3H),2.15(dd,J=11.3,5.3Hz,2H),1.65(d,J=6.4Hz,3H),0.94(s,9H).
1056		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[4-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ブトキシ]アセトアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-({4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F19 から LCMS(方法 A2)2.53 分、m/z:1100.3[M+H]$^{+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):9.12(s,1H),8.95(s,1H),8.62(t,J=6.0Hz,1H),7.97(s,1H),7.60(s,1H),7.57(s,3H),7.46-7.38(m,2H),7.37(s,4H),7.19-7.11(m,4H),6.36(s,2H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),5.19(s,1H),4.57(d,J=9.6Hz,1H),4.46(t,J=8.1Hz,1H),4.41-4.31(m,2H),4.26(d,J=5.7Hz,1H),4.21(t,J=7.1Hz,2H),4.02(q,J=7.1Hz,1H),3.94(d,J=2.5Hz,2H),3.71(s,3H),3.61(tt,J=13.2,7.0Hz,6H),3.51(t,J=6.3Hz,3H),3.12(q,J=7.4Hz,4H),2.42(s,2H),1.91(td,J=6.5,5.3,3.2Hz,3H),1.59(d,J=6.3Hz,3H),0.93(s,9H).

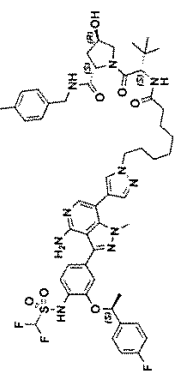
【表３０－７】

1042		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[6-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}フェノキシ)ヘキサンアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F20 から LCMS(方法 A2):2.94 分, m/z 1110.3[M+H]+. ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):10.61(s,1H),8.98(s,1H),8.57(s,1H),7.89(d,J=9.4Hz,1H),7.59(d,J=15.6Hz,7H),7.47-7.37(m,9H),7.19(d,J=4.7Hz,6H),7.10-7.03(m,4H),5.65(d,J=6.2Hz,1H),4.56(d,J=9.3Hz,1H),4.45(d,J=13.2Hz,2H),4.36(s,1H),4.23(s,1H),4.03(d,J=5.3Hz,3H),3.69-3.65(m,2H),3.58-3.56(m,4H),2.82(s,1H),2.55(s,2H),2.46-2.43(m,3H),2.30(d,J=20.7Hz,2H),2.18(s,1H),2.01(s,2H),1.91(ddd,J=12.9,8.6,4.5Hz,1H),1.75(d,J=6.8Hz,3H),1.60(d,J=6.3Hz,4H),1.55(t,J=5.0Hz,3H),1.45(s,3H),1.00-0.91(m,9H).
1049		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}フェノキシ)エトキシ]アセトアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F21 から LCMS(方法 A2):3.17 分, m/z 550.3[M+2H]2+. ^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$):8.66(s,1H),7.71(d,J=8.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.34(s,7H),7.25-7.17(m,3H),7.09-7.02(m,5H),6.36(t,J=53.5Hz,1H),5.49(d,J=6.4Hz,1H),4.75(t,J=7.9Hz,1H),4.55(q,J=8.9,8.5Hz,3H),4.34(dd,J=14.9,5.2Hz,1H),4.23(t,J=4.5Hz,2H),4.16-4.08(m,3H),3.94(dd,J=5.9,3.2Hz,2H),3.77-3.57(m,6H),2.64-2.50(m,2H),2.47(s,3H),2.33-2.07(m,4H),1.71(d,J=6.4Hz,3H),0.97(s,9H).

【表３０－８】

1050		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{6-[(5-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}ピリジン-2-イル)オキシ]ヘキサンアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F22 から LCMS(方法 A2):3.04 分, m/z:556.3[M+2H]2+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):8.97(s,1H),8.56(t,J=6.1Hz,1H),8.20(d,J=2.4Hz,1H),8.14(s,1H),7.88(d,J=9.4Hz,1H),7.80(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),7.59-7.55(m,2H),7.54(s,1H),7.40(q,J=8.2Hz,5H),7.16(t,J=8.8Hz,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),7.08(s,1H),6.87(d,J=8.5Hz,1H),5.76(s,2H),5.65(q,J=6.4Hz,1H),5.13(s,1H),4.55(d,J=9.3Hz,1H),4.48-4.39(m,2H),4.35(s,1H),4.29(t,J=6.6Hz,2H),4.21(dd,J=15.9,5.5Hz,1H),3.66(s,2H),3.58(s,3H),2.44(s,3H),2.23(ddt,J=58.0,14.1,7.2Hz,3H),2.07-1.87(m,3H),1.75(p,J=7.3Hz,2H),1.57(d,J=6.4Hz,6H),1.41(q,J=7.5Hz,2H).
1066		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[6-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキサンアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F4 から LCMS(方法 H):1.99 分, m/z:1085.2[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):8.99(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.95-7.90(m,1H),7.88(d,J=9.0Hz,1H),7.63-7.51(m,4H),7.47-7.34(m,5H),7.23-7.12(m,3H),7.12(q,J=1.8Hz,1H),7.00(t,J=52.1Hz,1H),5.73(s,1H),5.66(q,J=6.2Hz,1H),4.54(d,J=9.3Hz,1H),4.51-4.39(m,2H),4.36(s,1H),4.29-4.10(m,4H),3.69(d,J=17.2Hz,5H),2.45(s,3H),2.28(dt,J=14.6,7.6Hz,1H),2.15(q,J=7.0Hz,1H),2.04(t,J=10.8Hz,1H),1.91(td,J=8.4,4.1Hz,1H),1.83(t,J=7.6Hz,2H),1.59(d,J=6.3Hz,3H),1.56-1.48(m,1H),1.24(t,J=7.7Hz,2H),0.93(s,9H).

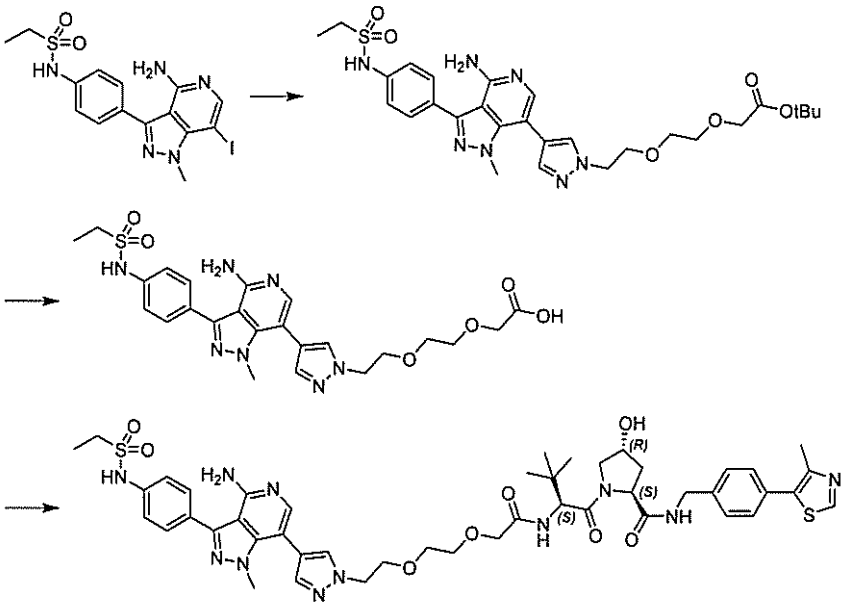
【表３０－９】

1067		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[8-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)オクタンアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F5 から LCMS(方法 H):2.12 分, m/z:1112.2[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.99(s,1H),8.57(t,J=6.1Hz,1H),8.15(s,1H),7.93(s,1H),7.85(d,J=9.4Hz,1H),7.63-7.51(m,5H),7.47-7.34(m,6H),7.17(td,J=8.5,1.9Hz,4H),7.11(d,J=2.4Hz,2H),7.00(t,J=53.1Hz,2H),5.71(s,2H),5.66(d,J=6.4Hz,1H),4.55(d,J=9.4Hz,1H),4.50-4.39(m,3H),4.35(s,1H),4.28-4.01(m,7H),3.70(s,3H),3.67(d,J=10.1Hz,3H),2.45(s,4H),2.33-2.20(m,2H),2.19-1.87(m,5H),1.83(d,J=8.1Hz,2H),1.58(d,J=6.2Hz,4H),1.47(t,J=7.4Hz,3H),1.30-1.22(m,5H),0.93(s,9H).

【０７３０】

化合物１０１９：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－｛２－［２－（２－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エトキシ）エトキシ］アセトアミド｝－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１８４】



ステップ１：２－［２－（２－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エトキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝フェニル）エタン－１－スルホンアミド（５００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（２－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（６４５ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３４６ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７９．７ｍｇ、１０９μｍｏｌ）を添加し、反応物をマイクロ波照射を用いて８０℃で２時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（２２０ｍｇ、３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８８分、ｍ／ｚ：６００．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３１】

ステップ２：２－［２－（２－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エトキシ）エトキシ］酢酸

ＭｅＯＨ（９ｍＬ）及び３７％の含水ＮａＯＨ（３ｍＬ）中の２－［２－（２－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エトキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（６０ｍｇ、３０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４３分、ｍ／ｚ：５４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３２】

ステップ３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－｛２－［２－（２－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エトキシ）エトキシ］アセトアミド｝－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサ

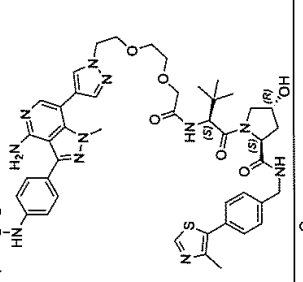
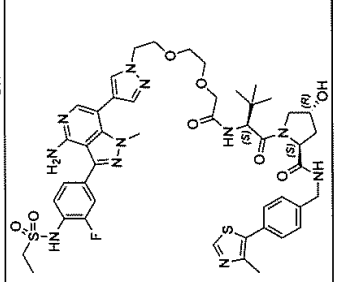
ミド
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［２－（２－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エトキシ）エトキシ］酢酸（３０ｍｇ、５５．２μｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４１．８ｍｇ、１１０μｍｏｌ）及びEt_3N（１６．６ｍｇ、１６５μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（２３．７ｍｇ、５５．１μｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（４０ｍｇ、７６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６６分、ｍ／ｚ：４７８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．１９（ｓ，１Ｈ），１０．１３（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，４Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），５．２０（ｓ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｑ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．５８（ｍ，６Ｈ），３．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｓ，２Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ）．

【０７３３】

以下の化合物を、ステップ１で示された中間体ＡＢを使用して、化合物１０１９の合成の手順に従って調製した。

【表３１】

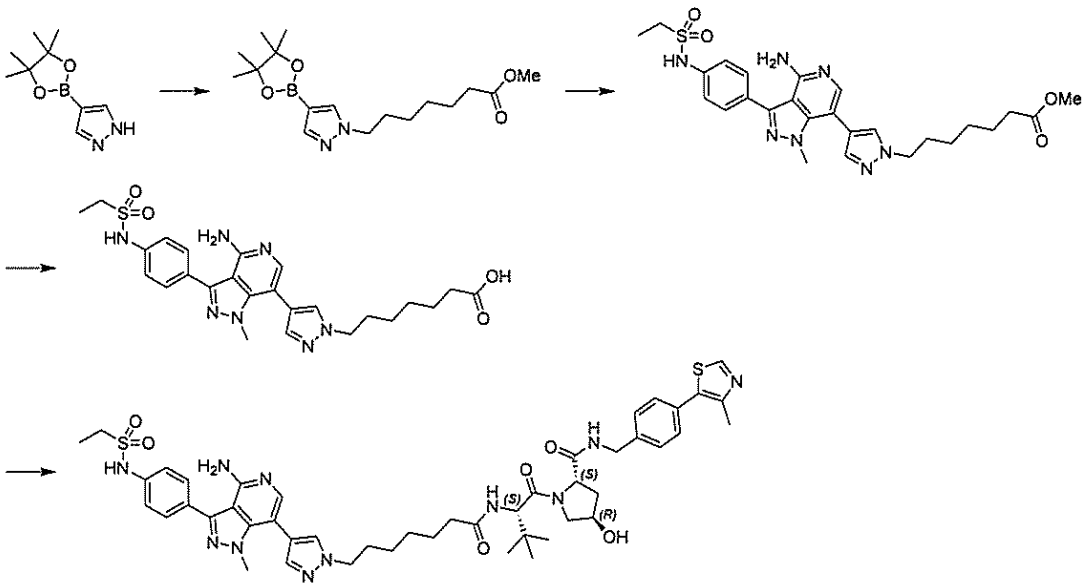
表１２：化合物１０２１及び１０２９

実施例番号	構造	化合物名及び分析データ
1021		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[7-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ヘプタンアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 A1B18 から LCMS(方法 A):2.76 分, m/z:489.6[M+2H]$^{2+}$, ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.97(s,1H),8.66(s,1H),8.00(s,1H),7.64-7.58(m,5H),7.47-7.37(m,8H),7.30-7.04(m,1H),6.77(s,1H),5.24(s,1H),4.55(d,J=9.2Hz,1H),4.46-4.24(m,8H),3.95(s,2H),3.85(s,3H),3.73(s,3H),3.58(s,5H),2.42(s,3H),0.91(s,9H).
1029		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[2-(2-{4-[3-(4-エタンスルホンアミド-3-フルオロフェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}エトキシ)アセトアミド]-3,3-ジメチルブタノイル}-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 A1B20 から LCMS(方法 A):2.65 分, m/z:487.7[M+2H]$^{2+}$, ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):9.83(s,1H),8.96(s,1H),8.59(t,J=6.1Hz,1H),7.92(s,1H),7.61-7.52(m,3H),7.50-7.44(m,J=17.3,9.9Hz,3H),7.37(s,4H),5.91(s,2H),5.75(s,1H),5.16(s,1H),4.56(d,J=9.6Hz,1H),4.43-4.35(m,J=33.6Hz,5H),4.25-4.20(m,J=15.8,5.4Hz,2H),4.10(d,J=5.4Hz,1H),3.95(s,2H),3.86(d,J=6.0Hz,2H),3.72(s,3H),3.64-3.58(m,J=7.0Hz,6H),3.18(q,J=6.3,5.3Hz,4H),2.42(s,3H),2.08-1.85(m,4H),1.29(t,J=7.4Hz,3H),0.91(s,9H).

【０７３４】

化合物１０２０：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（７－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１８５】



ステップ１：７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の７－ブロモヘプタン酸メチル（５ｇ、２２．４ｍｍｏｌ）の溶液に、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４．３４ｇ、２２．４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１４．５ｇ、４４．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を９０℃で１．５時間加熱した。冷却されると、混合物を濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。含水混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラム（ＰＥ／ＥＡ＝５／１）によって精製して、表題化合物（６ｇ、７１％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０３分、ｍ／ｚ：３３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３５】

ステップ２：７－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ヘプタン酸メチル

１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝フェニル）エタン－１－スルホンアミド（５００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸メチル（５４８ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３４６ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（７９．７ｍｇ、１０９μｍｏｌ）を添加した。マイクロ波下にて８０℃で２時間撹拌した後、混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題化合物（３３０ｍｇ、５６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９３分、ｍ／ｚ：５４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３６】

ステップ３：７－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ヘプタン酸

ＭｅＯＨ（９ｍＬ）及びＮａＯＨ（３ｍＬ）中の７－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ヘプタン酸メチル（３００ｍｇ、０．５６

ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いで、混合物を２ＭのＨＣｌでｐＨ＝３～４に調整した。沈殿物を、濾過を介して収集し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物（２３０ｍｇ、７９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６８分、ｍ／ｚ：５２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３７】

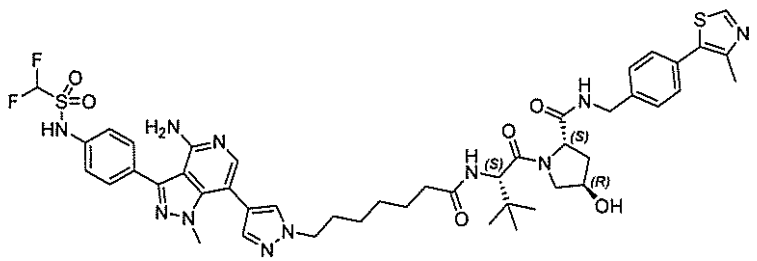
ステップ４：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（７－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の７－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ヘプタン酸（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（２１６ｍｇ、５７０μｍｏｌ）及びEt_3N（８６．５ｍｇ、８５５μｍｏｌ）を添加した。（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（１２２ｍｇ、２８５μｍｏｌ）を添加する前に、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、表題化合物（８０ｍｇ、３０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９２分、ｍ／ｚ：４６９．７［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．０８（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５６（ｍ，４Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ，６Ｈ），６．１５（ｓ，２Ｈ），５．１５（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３４（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，５Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）．

【０７３８】

化合物１０２２：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプタンアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１８６】



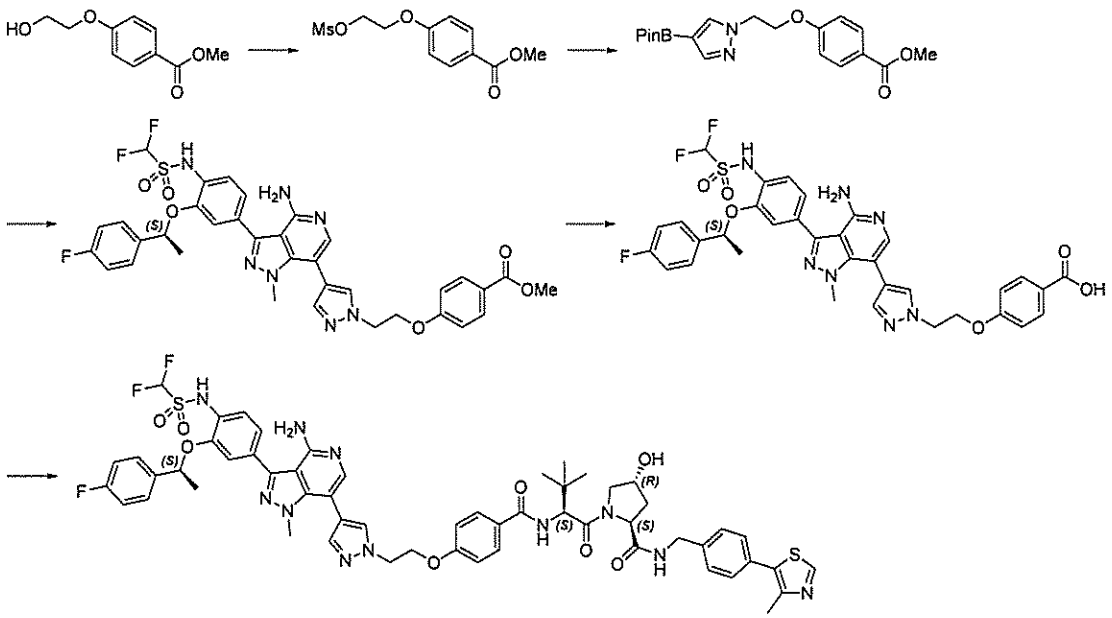
化合物１０２２を、化合物１０２０の合成の手順に従って、中間体Ａ１Ｂ１８から黄色の固体（７０ｍｇ、４５％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．４４分、ｍ／ｚ：４８０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９

８（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），７．３９（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，６Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝５２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，２Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｓ，１Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，３Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４５（ｓ，２Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）．

【０７３９】

化合物１０３７：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（｛４－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］フェニル｝フォルムアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１８７】



ステップ１：４－［２－（メタンスルホニルオキシ）エトキシ］安息香酸メチル

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の４－（２－ヒドロキシエトキシ）安息香酸メチル（２ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）、Et_3N（４．０８ｇ、４０．４ｍｍｏｌ）、及びＭｓＣｌ（２．３１ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（２．７０ｇ、９７％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１７分、ｍ／ｚ２７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４０】

ステップ２：４－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝安息香酸メチル

ＭｅＣＮ（３０ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、４－［２－（メタンスルホニルオキシ）エトキシ］安息香酸メチル（１．４０ｇ、５．１４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（３．３２ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌した。冷却されると、混合物を濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（８００ｍｇ、８４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７６分、ｍ／ｚ３７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

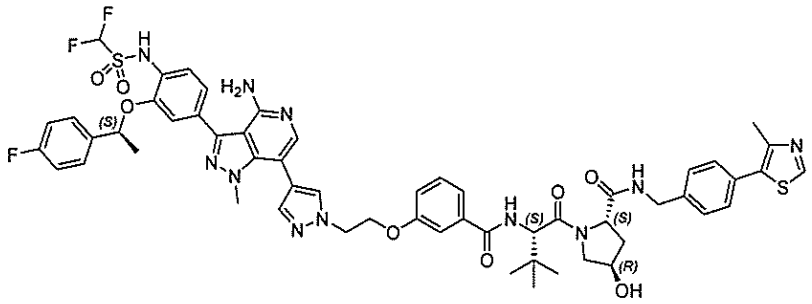
【０７４１】
ステップ３：４－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］安息香酸メチル
Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（中間体ＡＢ４、６２３ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、４－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝安息香酸メチル（７２０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２６９ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（１０３ｍｇ、１２７μｍｏｌ）、８０％の含水ジオキサン（１２ｍＬ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（２５０ｍｇ、２７％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４４分、ｍ／ｚ７３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７４２】
ステップ４：４－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］安息香酸
６６％の含水ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の４－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］安息香酸メチル（２００ｍｇ、２７１μｍｏｌ）及びＮａＯＨ（４３．１ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて６０℃で一晩撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。水層をｐＨ＝１に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（１６．０ｍｇ、８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４７分、ｍ／ｚ７２１．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７４３】
ステップ５：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（｛４－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］フェニル｝フォルムアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド
ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の４－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］安息香酸（２０ｍｇ、２７．７μｍｏｌ）及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１３．５ｍｇ、２９．０μｍｏｌ）、Et_3N（１１．１ｍｇ、１１０μｍｏｌ）、並びにＨＡＴＵ（１１．５ｍｇ、３０．４μｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題生成物（１０．０ｍｇ、３２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２１分、ｍ／ｚ１１３４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：８．６６（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６１（ｍ，３Ｈ），７

．５５（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，７Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝５３．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，５．６Ｈｚ，４Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，４Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ）．

【０７４４】

化合物１０３９：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（｛３－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］フェニル｝フォルムアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１８８】



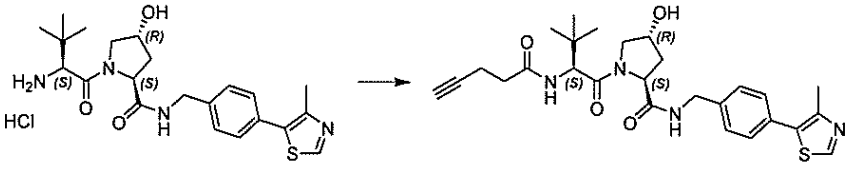
表題生成物を、化合物１０３７の合成手順に従って、３－［２－（メタンスルホニルオキシ）エトキシ］安息香酸メチルから調製した。化合物を黄色の固体（２１．０ｍｇ、１７％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９３分、ｍ／ｚ１１３４．１［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，８Ｈ），７．１９－７．０７（ｍ，５Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝５２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），４．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．２１（ｍ，９Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）．

【０７４５】

中間体Ｇの合成

中間体Ｇ１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（ペント－４－イナミド）ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１８９】



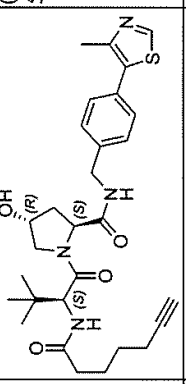
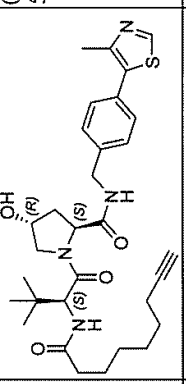
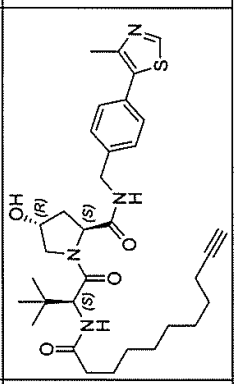
ステップ１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（ペント－４－イナミド）ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド
（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ、４６５μｍｏｌ）を添加する前に、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－ペンチン酸（４５．５ｍｇ、４６４μｍｏｌ）、Et_3N（１８７ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（３５３ｍｇ、９２９μｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで、水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（１９０ｍｇ、８０％）を黄色の固体として得た。

【０７４６】

以下の中間体を、中間体Ｇ１の合成の手順に従って、適切な酸から同様に調製した。

【表３２】

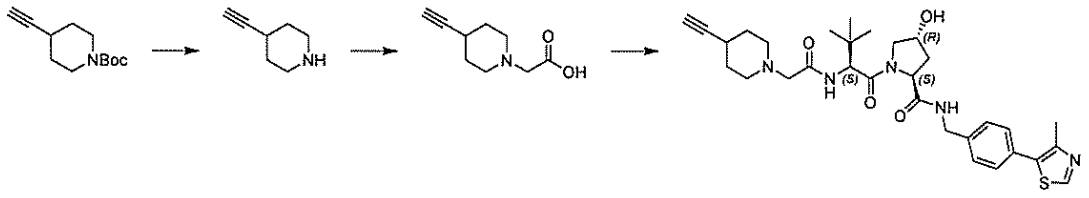
表１３：中間体G２～Ｇ４

中間体	名称	構造	LCMSデータ	SM
G2	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(ヘプト-6-イナミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド		(方法A):3.17分、561.2[M+Na]+	6-ヘプチン酸
G3	(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-ジメチル-2-(ノン-8-イナミド)ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド		(方法A):3.46分、590.2[M+Na]+	8-ノニン酸
G4	(2S,4R)-1-((S)-3,3-ジメチル-2-(ウンデス-10-イナミド)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド			10-ウンデシン酸

【０７４７】

中間体Ｇ５：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［２－（４－エチニルピペリジン－１－イル）アセトアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１９０】



ステップ１：４－エチニルピペリジン

ジオキサン（２ｍＬ）中の４－エチニルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を、Na_2CO_3水溶液でｐＨ＝８に調整し、次いで、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（１．０ｇ、８８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．８１分、ｍ／ｚ：１１０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４８】

ステップ２：２－（４－エチニルピペリジン－１－イル）酢酸

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－エチニルピペリジン（１００ｍｇ、９１５μｍｏｌ）の溶液に、２－ブロモ酢酸（１２７ｍｇ、９１５μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５９２ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をＴＨＦで洗浄して、表題生成物（１００ｍｇ、６６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．９９分、ｍ／ｚ：１６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４９】

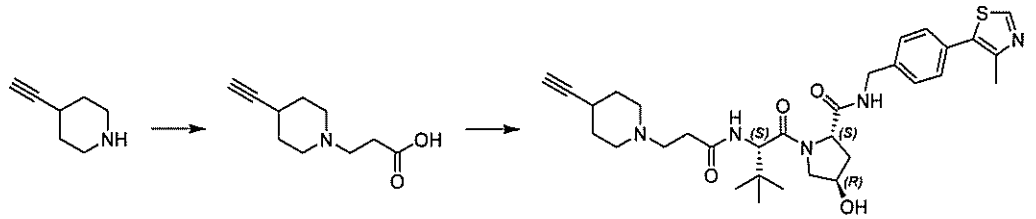
ステップ３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［２－（４－エチニルピペリジン－１－イル）アセトアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（４－エチニルピペリジン－１－イル）酢酸（５０ｍｇ、２９９μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１３ｍｇ、２９９μｍｏｌ）、Et_3N（９０．７ｍｇ、８９７μｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（２５７ｍｇ、５９８μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、表題生成物（５０ｍｇ、２９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６０分、ｍ／ｚ：５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５０】

中間体Ｇ６：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－（４－エチニルピペリジン－１－イル）プロパンアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１９１】



ステップ１：３－（４－エチニルピペリジン－１－イル）プロパン酸

ＤＭＦ中（３ｍＬ中の４－エチニルピペリジン（２００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、３－ブロモプロパン酸（２９３ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１．８７ｇ、５．４９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をＭｅＯＨで洗浄して、表題生成物（３００ｍｇ、９１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．０１分、ｍ／ｚ：１８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５１】

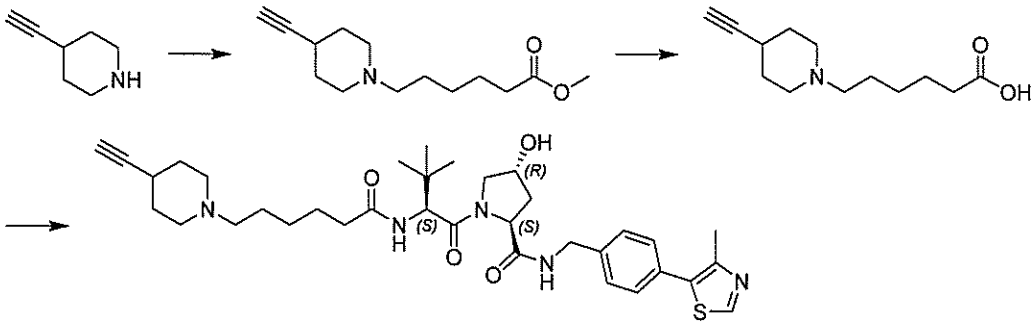
ステップ２：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－（４－エチニルピペリジン－１－イル）プロパンアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（４－エチニルピペリジン－１－イル）プロパン酸（３００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（７１０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、Et_3N（４９９ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１．２５ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（２００ｍｇ、２０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：５９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５２】

中間体Ｇ７：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［５－（４－エチニルピペリジン－１－イル）ペンタンアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１９２】



ステップ１：６－（４－エチニルピペリジン－１－イル）ヘキサン酸メチル

ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中の４－エチニルピペリジン塩酸塩（３８０ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Cs_2CO_3（２．５４ｇ、７．８０ｍｍｏｌ）及び５－ブロモペンタン酸メチル（７６０ｍｇ、３．９０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2下にて７０℃

で２時間撹拌した。完了すると、混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した。有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（２５～５０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ）によって精製し、表題化合物（７２０ｍｇ、＞１００％）を得た。

【０７５３】

ステップ２：６－（４－エチニルピペリジン－１－イル）ヘキサン酸

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－（４－エチニルピペリジン－１－イル）ヘキサン酸メチル（６２０ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、１ＭのＮａＯＨ（１０ｍＬ）を添加し、混合物を６０℃で２時間撹拌した。完了すると、混合物を濃縮し、１ＭのＨＣｌでｐＨ＝５～６に酸性化した。混合物を濃縮して、表題化合物（１ｇ、＞１００％）を得た。

【０７５４】

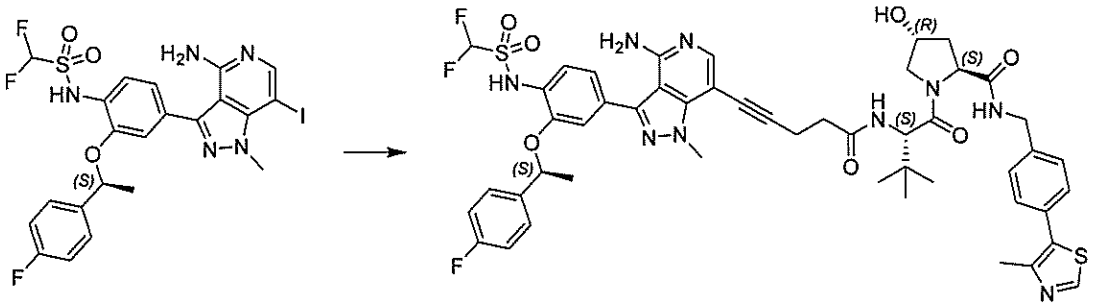
ステップ３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［５－（４－エチニルピペリジン－１－イル）ペンタンアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２００ｍｇ、４２８μｍｏｌ）の溶液に、６－（４－エチニルピペリジン－１－イル）ヘキサン酸（１９１ｍｇ、８５６μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１６５ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（２１１ｍｇ、５５６μｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。完了すると、混合物を水で希釈し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０で抽出した。有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１０～３０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ）によって精製し、表題化合物（３７０ｍｇ、＞１００％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８８分、ｍ／ｚ：６２２．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５５】

化合物１０２５：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（５－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ペント－４－イナミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１９３】



ステップ１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（５－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ペント－４－イナミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラ

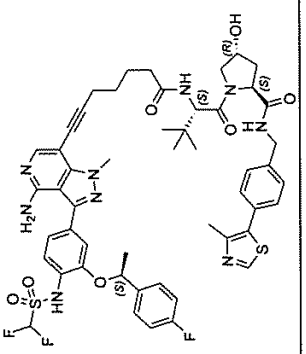
ゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１６２ｍｇ、２６４μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（ペント－４－イナミド）ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（１５０ｍｇ、２６４μｍｏｌ）、ＣｕＩ（５０．２ｍｇ、２６４μｍｏｌ）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１８５ｍｇ、２６４μｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１１０℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（４０．０ｍｇ、１５％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．２６分、１０００．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，５．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），７．１４（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，７．７Ｈｚ，４Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，２Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３０（ｍ，３Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），４．０９（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｓ，２Ｈ），２．７６－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｓ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｓ，５Ｈ）．

【０７５６】

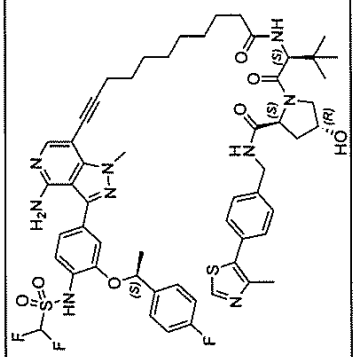
以下の実施例を、化合物１０２５の合成の手順に従って、中間体Ａ１Ｂ１及び適切な中間体Ｇから同様に調製した。

【表３３－１】

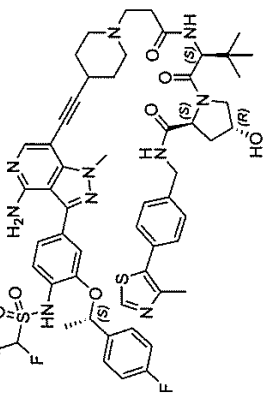
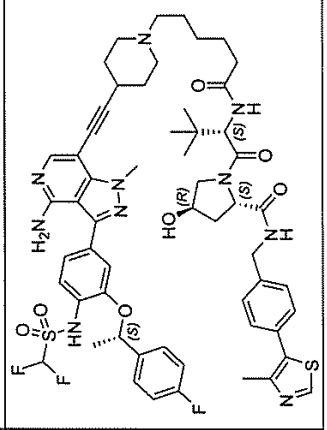
表１４：化合物１０２６～１０２８、１０２３、１０２４、及び１０６３

実施例番号	構造	化合物名及び分析データ
1026		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(7-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}ヘプト-6-イナミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 G2 から LCMS(方法 A):3.21 分、m/z:1028.2[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄):8.88(s,1H),7.76(s,1H),7.57-7.36(m,8H),7.15(d,J=8.2Hz,1H),7.11-7.04(m,3H),6.72(t,J=53.3Hz,1H),5.57(q,J=6.6Hz,1H),4.29(s,3H),3.96(d,J=11.1Hz,1H),3.84(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),2.55(t,J=6.9Hz,2H),2.48(s,3H),2.38(dd,J=10.4,6.3Hz,2H),2.29-2.00(m,3H),1.82(q,J=7.6Hz,2H),1.71(d,J=6.2Hz,3H),1.68(d,J=6.7Hz,2H),1.44-1.26(m,5H),1.06(s,9H).
1027		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(9-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}ノン-8-イナミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 G3 から LCMS(方法 A):3.32 分、m/z:1056.1[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄):8.85(s,1H),7.74(s,1H),7.54-7.35(m,7H),7.13(d,J=8.2Hz,1H),7.09-7.02(m,3H),6.69(t,J=53.3Hz,1H),5.55(q,J=6.5Hz,1H),4.27(s,3H),3.91(d,J=11.1Hz,1H),3.80(dd,J=11.1,3.8Hz,1H),2.50(t,J=6.9Hz,2H),2.45(s,3H),2.35-2.00(m,5H),1.68(d,J=6.5Hz,3H),1.65-1.13(m,13H),1.02(s,9H).

【表３３－２】

1028		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{11-[4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}ウンデス-10-イナミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 G4 から LCMS(方法 A):2.91 分、m/z:542.7[M+2H]$^{2+}$ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):8.98(d,J=2.6Hz,1H),8.57(t,J=6.2Hz,1H),7.91-7.76(m,2H),7.57(dd,J=8.4,5.4Hz,2H),7.40(q,J=8.1Hz,5H),7.15(dd,J=17.2,8.0Hz,3H),6.03(s,1H),5.65(d,J=6.6Hz,1H),5.13(d,J=3.4Hz,1H),4.54(d,J=9.3Hz,1H),4.442(t,J=8.1Hz,2H),4.35(s,1H),4.21(d,J=9.3Hz,3H),3.65(s,2H),3.17(s,1H),2.53-2.47(m,3H),2.44(d,J=2.4Hz,3H),2.25(q,J=6.9Hz,2H),2.16-1.98(m,3H),1.95-1.84(m,1H),1.58(t,J=5.7Hz,4H),0.93(d,J=4.6Hz,9H).
1023		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[4-(2-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}エチニル)ピペリジン-1-イル]アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 G5 から LCMS(方法 A):2.93 分、m/z:535.2[M+2H]$^{2+}$ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):8.88(s,1H),8.64-8.60(m,1H),7.80(s,1H),7.58-7.53(m,2H),7.41-7.37(m,4H),7.15(t,J=8.6Hz,2H),7.09(d,J=10.2Hz,2H),5.99(s,2H),5.65(d,J=6.6Hz,1H),5.18(d,J=3.1Hz,1H),4.51(d,J=9.8Hz,1H),4.45(d,J=7.6Hz,1H),4.36(d,J=5.5Hz,2H),4.29(d,J=7.4Hz,1H),4.22(s,1H),4.20(s,2H),3.73-3.53(m,4H),2.79(s,2H),2.42(s,3H),2.06-1.99(m,2H),1.93(d,J=11.3Hz,2H),1.77-1.70(m,2H),1.56(d,J=5.9Hz,3H),1.34(d,J=6.1Hz,2H),0.95(s,9H).

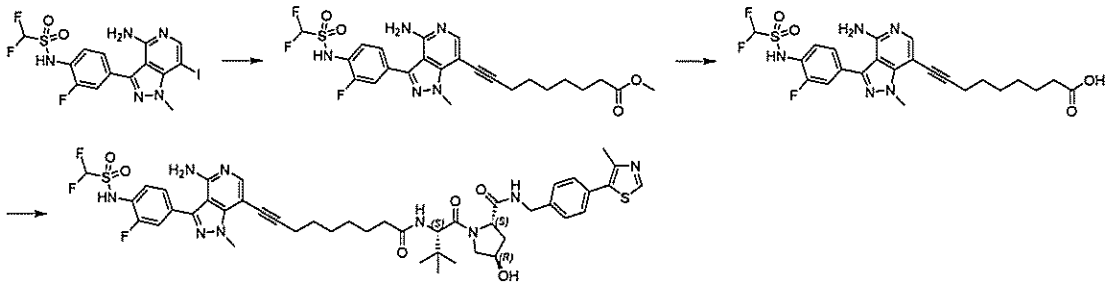
【表３３－３】

1024		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[4-{2-[4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}エチニル)ピペリジン-1-イル]アロハンアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 G6 から LCMS(方法 A):4.0 分、m/z:542.0[M+2H]$^{2+}$; ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):10.60(s,1H),8.94(s,1H),8.61(t,J=5.9Hz,2H),7.79(s,1H),7.58-7.55(m,2H),7.41-7.38(m,4H),7.19-7.14(m,2H),7.11-7.06(m,2H),6.87(s,1H),6.00(s,2H),5.67(q,J=6.3Hz,1H),5.19(d,J=3.4Hz,1H),4.58(d,J=9.4Hz,1H),4.51-4.36(m,4H),4.21(s,3H),3.75-3.57(m,3H),3.19(s,1H),3.03(s,2H),2.85(s,2H),2.58(s,3H),2.44(s,3H),2.05(t,J=7.4Hz,4H),1.97-1.76(m,4H),1.58(d,J=6.2Hz,4H),1.36(d,J=6.2Hz,1H),0.98(s,9H).
1063		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{5-[4-{2-[4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}エチニル)ピペリジン-1-イル]ペンタンアミド}-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 G7 から LCMS(方法 A):2.55 分、m/z:556.3[M+2H]$^{2+}$; ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.98(s,1H),8.56(t,J=6.0Hz,2H),8.36(s,1H),7.92(d,J=9.3Hz,2H),7.84(s,1H),7.54(dd,J=8.5,5.6Hz,2H),7.40(q,J=8.2Hz,6H),7.16(d,J=8.9Hz,1H),7.07(d,J=39.8Hz,2H),6.01(s,1H),5.75(s,1H),5.65(q,J=6.4Hz,1H),5.14(d,J=3.5Hz,1H),4.54(d,J=9.3Hz,2H),4.35(s,1H),4.26-4.16(m,3H),4.16-3.96(m,2H),3.65(s,2H),3.17(d,J=5.1Hz,2H),2.44(s,3H),2.29(d,J=7.9Hz,2H),2.19(dd,J=13.5,6.2Hz,2H),2.07(s,2H),2.03-1.92(m,2H),1.91-1.83(m,2H),1.55(d,J=6.3Hz,2H),1.30(s,2H),1.26(s,2H),1.21(s,3H),0.94(s,9H).

【０７５７】

化合物１０５２：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（９－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－フルオロフェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ノン－８－イナミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１９４】



ステップ１：９－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－フルオロフェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ノン－８－イン酸メチル

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（２００ｍｇ、４０２μｍｏｌ）、ノン－８－イン酸メチル（６７．６ｍｇ、４０２μｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（２８．２ｍｇ、４０．２μｍｏｌ）、ＣｕＩ（１１．４ｍｇ、６０．２μｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（１２１ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて９０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製して、表題化合物（２１０ｍｇ、９７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：５３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５８】

ステップ２：９－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－フルオロフェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ノン－８－イン酸

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の９－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミド－３－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］ノン－８－イン酸メチル（２１０ｍｇ、４０７μｍｏｌ）及び１Ｍ　ＮａＯＨ（２ｍＬ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出して、表題化合物（１７０ｍｇ、８３％）を黄色の油として得た。

【０７５９】

ステップ３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（９－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－フルオロフェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ノン－８－イナミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

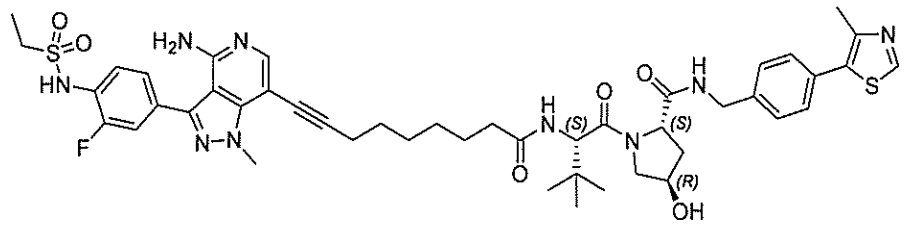
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の９－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－フルオロフェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ノン－８－イン酸（１７０ｍｇ、３２４μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４７ｍｇ、３８８μｍｏｌ）、Ｅｔ$_3$Ｎ（９８．２ｍｇ、９７１μｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１７２ｍｇ、３２４μｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１００℃一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、表題化合物（２３ｍｇ、８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：９３７．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（

４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝５４．７Ｈｚ，２Ｈ），６．０４（ｓ，２Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝９．９，６．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｔｄ，Ｊ＝８．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０７６０】

化合物１０４６：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（９－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－フルオロフェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ノン－８－イナミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１９５】

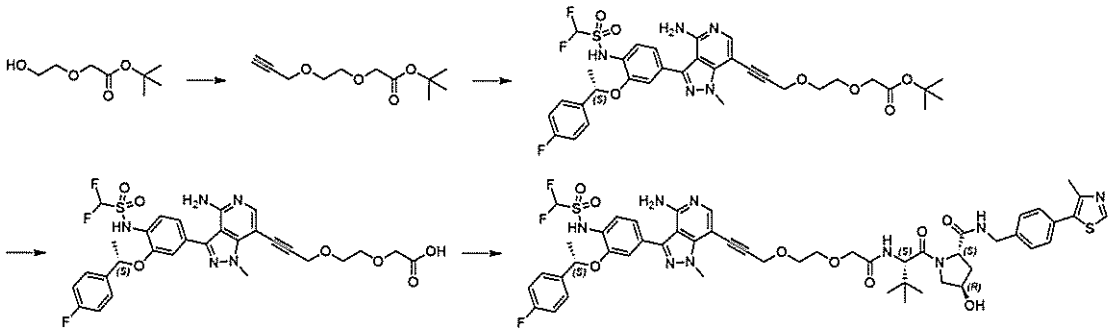


表題化合物を、ステップ１で中間体Ａ１Ｂ２０を使用して、中間体１０５２の合成の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：９３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：９．９４（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．３，７．４Ｈｚ，５Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，３Ｈ），４．３５（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｔ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．４，７．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，８．６，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｄｔ，Ｊ＝１０．６，７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０７６１】

化合物１０７５：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－｛２－［（３－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝プロプ－２－イン－１－イル）オキシ］エトキシ｝アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１９６】



ステップ１：２－［２－（プロプ－２－イン－１－イルオキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシエトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（４９．５ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。次いで、３－ブロモプロプ－１－イン（７４．１ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、反応物を一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水を添加した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物（１１０ｍｇ、９１％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：４．２２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，４Ｈ），２．４３（ｑ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０７６２】

ステップ２：２－｛２－［（３－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝プロプ－２－イン－１－イル）オキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－［２－（プロプ－２－イン－１－イルオキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、４６６μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（２８７ｍｇ、４６６μｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３２．７ｍｇ、４６．６μｍｏｌ）、ＣｕＩ（１３．２ｍｇ、６９．８μｍｏｌ）、及びＥｔ$_{3}$Ｎ（１４０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下にて１３０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（２２０ｍｇ、６７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：７０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６３】

ステップ３：２－｛２－［（３－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝プロプ－２－イン－１－イル）オキシ］エトキシ｝酢酸

ＨＣＯ$_{2}$Ｈ（２ｍＬ）中の２－｛２－［（３－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝プロプ－２－イン－１－イル）オキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２０ｍｇ、３２０μｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（１２０ｍｇ、５９％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：６４８．０［Ｍ

＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６４】

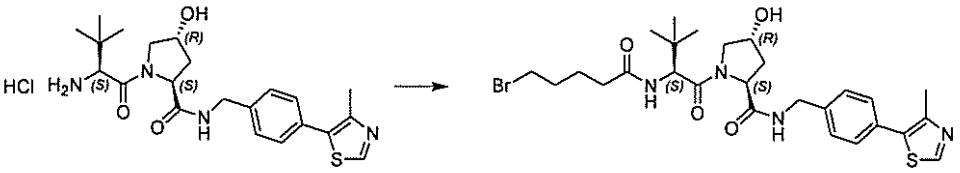
ステップ４：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－｛２－［（３－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝プロプ－２－イン－１－イル）オキシ］エトキシ｝アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－｛２－［（３－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝プロプ－２－イン－１－イル）オキシ］エトキシ｝酢酸（１５０ｍｇ、２３１μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１０７ｍｇ、２３１μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０５ｍｇ、２７７μｍｏｌ）、及びEt_3N（１１６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（１５ｍｇ、６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：５３０．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．５４（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３８（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，４Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｓ，２Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｓ，３Ｈ），４．４７－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｓ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，１０．４，５．３Ｈｚ，６Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｔｄ，Ｊ＝８．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）．

【０７６５】

中間体Ｈ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（５－ブロモペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１９７】



ステップ１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（５－ブロモペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

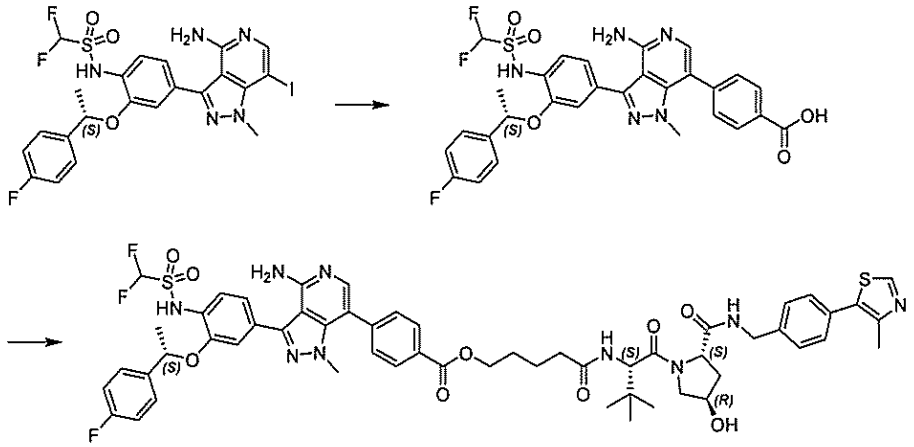
（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、２３２μｍｏｌ）、５－ブロモペンタン酸（４６．１ｍｇ、２５５μｍｏｌ）、Et_3N（７０．４ｍｇ、６９６μｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１０５ｍｇ、２７８μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて２５℃で１６

時間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製して、表題化合物（１４０ｍｇ、１０２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８１分、ｍ／ｚ：５９３．５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６６】

１０６４：４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝安息香酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

【化１９８】



ステップ１：４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝安息香酸

７５％の含水１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１００ｍｇ、１６１μｍｏｌ）、４－（ジヒドロキシボラニル）安息香酸（３９．９ｍｇ、２４１μｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１８．４ｍｇ、１６．０μｍｏｌ）、及び$Ｎａ_{2}ＣＯ_{3}$（５１．０ｍｇ、４８２μｍｏｌ）の混合物を、$Ｎ_{2}$下にて１００℃で２時間撹拌した。完了すると、混合物を水で希釈し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０で抽出した。有機物を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１５）によって精製して、表題化合物（４０．０ｍｇ、４１％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４７分、ｍ／ｚ：６１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６７】

ステップ２：４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝安息香酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

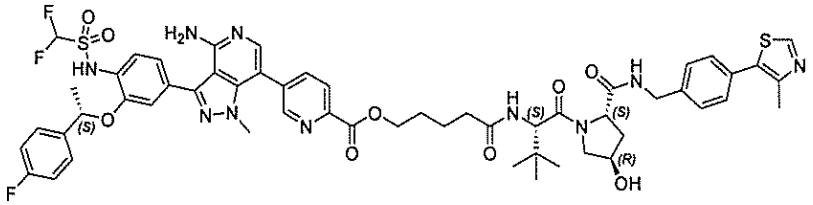
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝安息香酸（３０ｍｇ、４９．０μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（５－ブロモペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チ

アゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（３４．９ｍｇ、５８．８μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（４７．９ｍｇ、１４７μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で２時間撹拌した。完了すると、混合物を水で希釈し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０で抽出した。有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１５）によって精製して、表題化合物（２２．０ｍｇ、４０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８３分、ｍ／ｚ：１１２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．１４（ｍ，１４Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｓ，２Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４３－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０７６８】

化合物１０６５：５－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ピリジン－２－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

【化１９９】



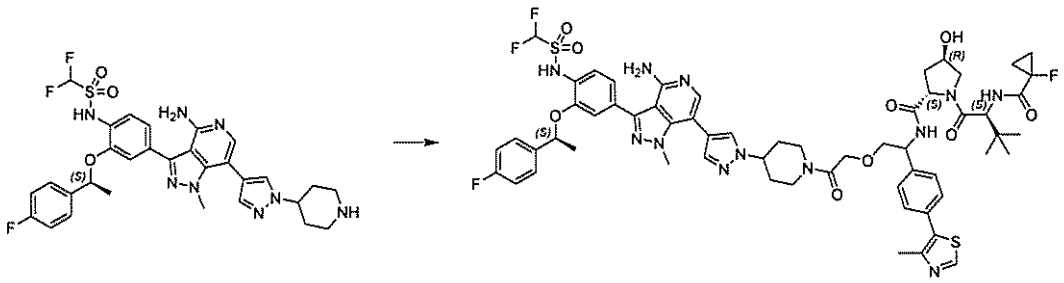
表題化合物を、ステップ１で５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸を使用して、中間体１０６４の合成の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．０８分、１１２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｓ，２Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，７．３Ｈｚ，６Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７．０１－６．８９（ｍ，１Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），５．６６（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｄｄ，Ｊ＝１４．１，７．９Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９６－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０７６９】

化合物１１０４：（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－｛２－［４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－

イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］－２－オキソエトキシ｝－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル）－１－［（２Ｓ）－２－［（１－フルオロシクロプロピル）ホルムアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【化２００】

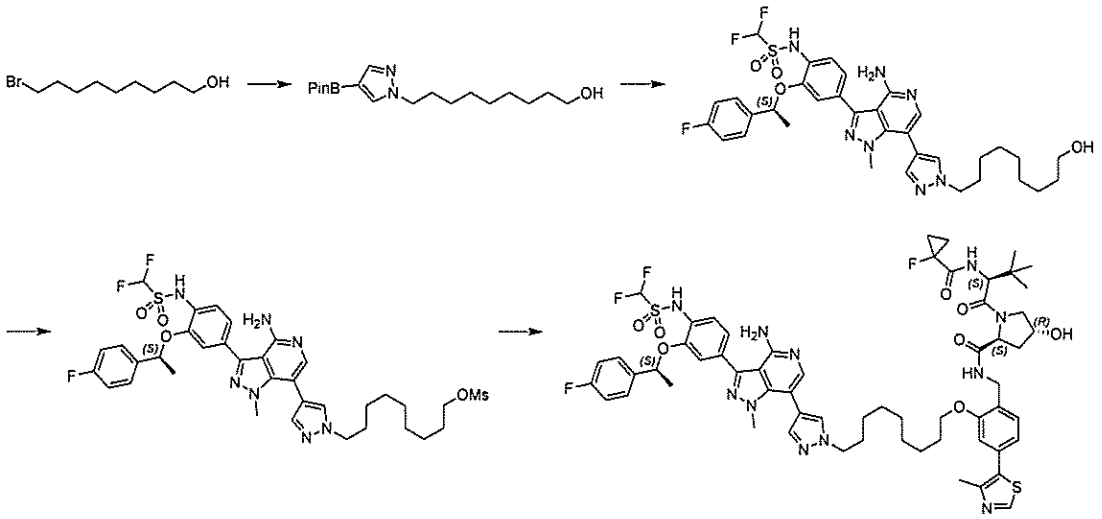


ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（２－｛［（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［（１－フルオロシクロプロピル）ホルムアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル］ホルムアミド｝－２－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エトキシ）酢酸（１００ｍｇ、１６５．３μｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１２７ｍｇ、１９８．３μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１００ｍｇ、２６４．４μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１４２μＬ、８２６．５μｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をブライン（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～１５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）及び分取ＨＰＬＣによって精製し、表題化合物（１４．１ｍｇ、７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｈ）：２．０７分、ｍ／ｚ：１２２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．５８（ｂｓ，１Ｈ），１０．６０（ｂｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．４３（ｍ，４Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１１（ｍ，４Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝５２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｂｓ，１Ｈ），４．９９（ｂｓ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝２４．４，８．７Ｈｚ，４Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，３Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｓ，２Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，３Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｄｄ，Ｊ＝１８．５，４．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．０，３．８Ｈｚ，２Ｈ），０．９８（ｓ，４．５Ｈ），０．９１（ｓ，４．５Ｈ）．

【０７７０】

化合物１１３８：（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－［（２－｛［９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノニル］オキシ｝－４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル）メチル］－１－［（２Ｓ）－２－［（１－フルオロシクロプロピル）ホルムアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【化２０１】



ステップ１：９－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ノナン－１－オール

ＭｅＣＮ（３０ｍＬ）中の９－ブロモノナン－１－オール（２ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．０４ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（５．８３ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で１６時間加熱した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２５０：１）によって精製し、表題生成物（１．１ｇ、７３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５６分、ｍ／ｚ：３３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７１】

ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（９－ヒドロキシノニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

８０％の含水１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の９－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ノナン－１－オール（１ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１．４６ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（５０２ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９６．３ｍｇ、１１８μｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩加熱した。混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２００：１）によって精製して、表題生成物（８９１ｍｇ、５４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９５分、ｍ／ｚ：７００．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７２】

ステップ３：メタンスルホン酸９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノニル

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（９－ヒドロキシノニル

）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（４００ｍｇ、５７１μｍｏｌ）、Et_3N（１１５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、及びＭｓＣｌ（７８．４ｍｇ、６８５μｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、２２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：４．０１分、ｍ／ｚ：７７７．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７３】

ステップ４：（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－［（２－｛［９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノニル］オキシ｝－４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル）メチル］－１－［（２Ｓ）－２－［（１－フルオロシクロプロピル）ホルムアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

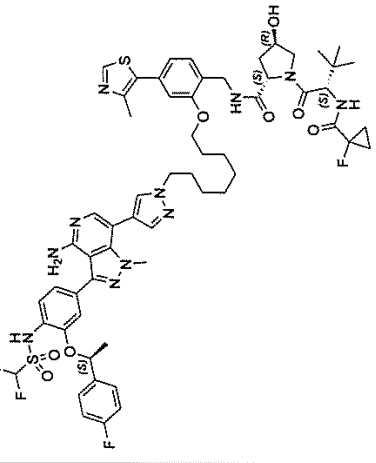
ＮＭＰ（３ｍＬ）中の９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノニルメタンスルホネート（１００ｍｇ、１２８μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［（１－フルオロシクロプロピル）ホルムアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［２－ヒドロキシ－４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（６８．１ｍｇ、１２８μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（８３．４ｍｇ、２５６μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１０５℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（８ｍｇ、５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１９分、１２１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｍ，４Ｈ），６．９６（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝８５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｓ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｓ，１Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｄｔ，Ｊ＝４４．９，６．７Ｈｚ，４Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝４４．８，２４．２，９．９Ｈｚ，４Ｈ），１．７７（ｄｔ，Ｊ＝２８．７，６．９Ｈｚ，４Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４９－１．２８（ｍ，１２Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０７７４】

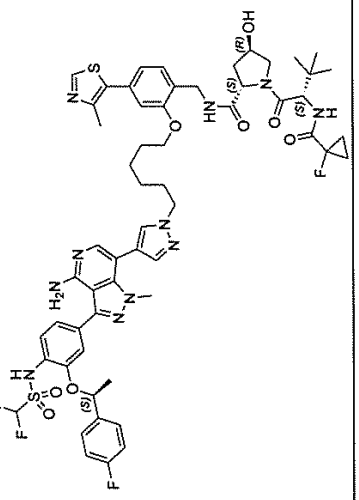
以下の実施例を、化合物１１３８の合成の手順に従って、適切なハロアルコールから同様に調製した。

【表３４－１】

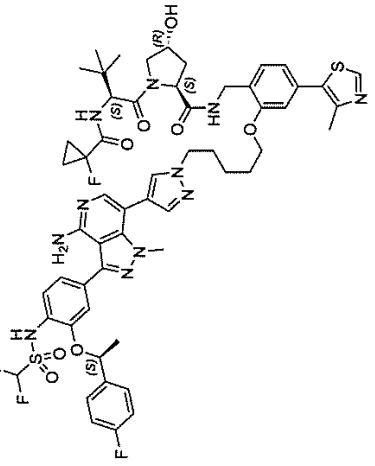
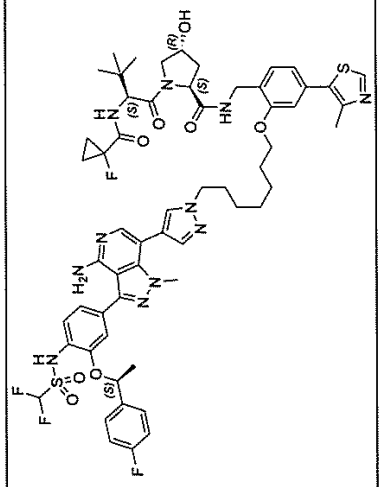
表１５：化合物１０４５、１０５７、１０６１、１０６８、及び１０４１

実施例	構造	化合物名及び分析データ
1045		(2S,4R)-N-[(2-{[8-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)オクチル]オキシ}-4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル)メチル]-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロピル)ホルムアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド 8-ブロモオクタン-1-オールから LCMS(方法A):3.17分、m/z:600.9[M+2H]$^{2+}$、^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):8.97(s,1H),8.49(t,J=6.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.91(s,1H),7.57-7.52(m,3H),7.51(s,1H),7.39(dd,J=7.9,6.0Hz,2H),7.28(dd,J=9.3,2.8Hz,1H),7.15(t,J=8.9Hz,2H),7.08-7.01(m,2H),6.99(d,J=1.7Hz,1H),6.94(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),6.79(s,1H),6.65(s,1H),5.65(d,J=5.9Hz,3H),5.16(s,1H),4.59(d,J=9.3Hz,1H),4.51(t,J=8.2Hz,1H),4.34(s,1H),4.27(d,J=6.1Hz,1H),4.22(d,J=5.6Hz,1H),4.15(t,J=7.1Hz,2H),4.04(t,J=6.3Hz,2H),3.68(s,3H),3.64-3.56(m,2H),2.45(s,3H),2.08(t,J=10.2Hz,1H),1.95-1.89(m,1H),1.83(t,J=7.1Hz,2H),1.75(t,J=7.2Hz,2H),1.55(d,J=6.3Hz,3H),1.45(s,2H),1.34(dd,J=6.5,3.5Hz,6H),1.28-1.19(m,6H),0.95(s,9H).

【表３４－２】

1057		(2S,4R)-N-[(2-{[6-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキシル]オキシ}-4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル)メチル]-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロピル)ホルムアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド 6-ブロモヘキサン-1-オールから LCMS(方法A):3.01分、m/z1172.0[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):8.72.7.74(d,J=0.8Hz),7.54-7.49(m),7.47-7.32(m),7.07(dd,J=8.1,1.9Hz),7.01(d,J=1.8Hz),6.86(dq,J=4.2,1.8Hz),6.60,5.48(q,J=6.3Hz),4.63(d,J=1.3Hz),4.52(t,J=8.3Hz),4.42-4.34(m),4.17(t,J=6.9Hz),2.14-2.07(m),2.01(dd,J=9.0,4.4Hz),1.90-1.83(m),1.76(q,J=7.0Hz),1.60(d,J=6.4Hz),1.34(d,J=3.5Hz),1.32-1.29(m),1.29-1.25(m),1.25-1.21(m),1.13(d,J=7.2Hz),0.91.
1061		(2S,4R)-N-({2-[2-({2-[2-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ]エトキシ}エトキシ)-4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロピル)ホルムアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド 2-{2-[2-(2-クロロエトキシ)エトキシ]エタン-1-オールから LCMS(方法A):4.25分、m/z1249[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):8.96(s,1H),8.49(t,J=6.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.90(s,1H),7.59(s,1H),7.56-7.53(m,2H),7.39(dd,J=7.9,5.6Hz,2H),7.29(dd,J=9.3,2.9Hz,1H),7.18-7.12(m,2H),7.11-7.06(m,2H),7.01(d,J=1.6Hz,1H),6.95(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),5.68(s,1H),5.64(d,J=6.4Hz,1H),4.59(d,J=9.1Hz,1H),4.51(t,J=8.2Hz,1H),4.34(s,1H),4.29(d,J=4.9Hz,2H),4.18-4.12(m,2H),3.80(t,J=5.4Hz,2H),3.72(dd,J=5.8,3.3Hz,2H),3.69(s,3H),3.65-3.60(m,2H),3.57(dd,J=6.2,3.5Hz,2H),3.52(d,J=9.9Hz,8H),2.44(s,3H),2.08(dd,J=12.8,7.8Hz,1H),1.91(ddd,J=13.0,8.9,4.3Hz,1H),1.57(d,J=6.3Hz,3H),1.40-1.32(m,2H),1.24-1.21(m,2H),0.95(s,9H).

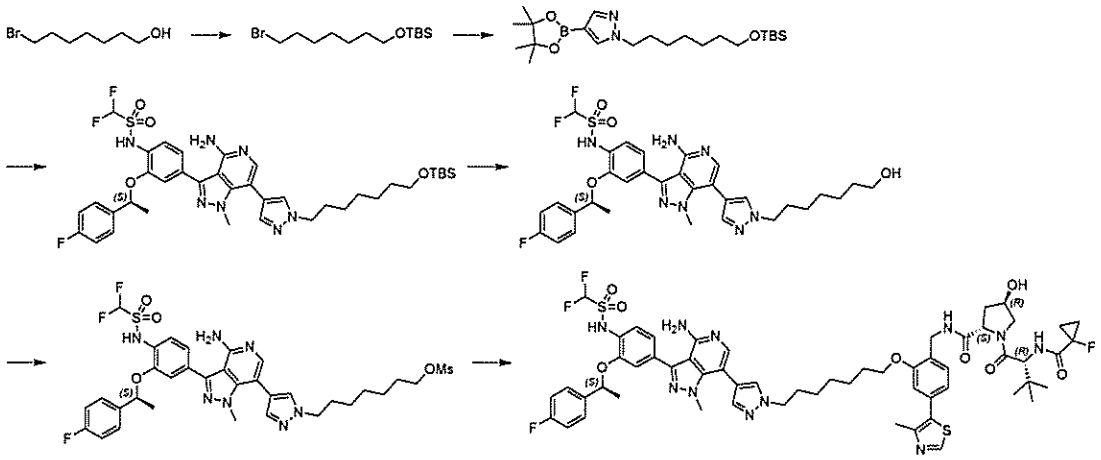
【表３４－３】

1068		(2S,4R)-N-[(2-{[5-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル]オキシ}-4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル)メチル]-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロピル)ホルムアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド 5-ブロモペンタン-1-オールから LCMS(方法 A):4.25 分、m/z:1249[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):8.96(s,1H),8.49(t,J=6.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.90(s,1H),7.59(s,1H),7.56-7.53(m,2H),7.39(dd,J=7.9,5.6Hz,2H),7.29(dd,J=9.3,2.9Hz,1H),7.18-7.12(m,2H),7.11-7.06(m,2H),7.01(d,J=1.6Hz,1H),6.95(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),5.68(s,1H),5.64(d,J=6.4Hz,1H),4.59(d,J=9.1Hz,1H),4.51(t,J=8.2Hz,1H),4.34(s,1H),4.29(d,J=4.9Hz,2H),4.18-4.12(m,2H),3.80(t,J=5.4Hz,2H),3.72(dd,J=5.8,3.3Hz,2H),3.69(s,3H),3.65-3.60(m,2H),3.57(dd,J=6.2,3.5Hz,2H),3.52(d,J=9.9Hz,8H),2.44(s,3H),2.08(dd,J=12.8,7.8Hz,1H),1.91(ddd,J=13.0,8.9,4.3Hz,1H),1.57(d,J=6.3Hz,3H),1.40-1.32(m,2H),1.24-1.21(m,2H),0.95(s,9H).
1041		(2S,4R)-N-[(2-{[9-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ノニル]オキシ}-4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル)メチル]-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロピル)ホルムアミド]-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド 9-ブロモノナン-1-オールから LCMS(方法 A)13.19 分、m/z:1215.4[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,CDCl3):8.66(s,1H),7.68-7.61(m,3H),7.55(d,J=3.4Hz,2H),7.48(s,1H),7.39-7.27(m,7H),7.18(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.04(d,J=1.8Hz,1H),6.98(t,J=8.4Hz,2H),6.81(d,J=8.4Hz,2H),6.73(d,J=8.8Hz,1H),6.34(t,J=53.7Hz,1H),5.43(q,J=6.5Hz,1H),5.01(s,1H),4.71(t,J=9.0Hz,2H),4.54(dd,J=14.9,5.6Hz,4H),4.43(t,J=4.9Hz,2H),4.32(dd,J=14.9,5.2Hz,1H),4.13(d,J=11.4Hz,1H),3.65(s,3H),3.47(s,2H),2.49(s,4H),1.64(d,J=6.3Hz,3H),0.99(s,9H).

【０７７５】

化合物１０３０：（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－［（２－｛［７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプチル］オキシ｝－４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル）メチル］－１－［（２Ｒ）－２－［（１－フルオロシクロプロピル）ホルムアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【化２０２】



ステップ１：［（７－ブロモヘプチル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の７－ブロモヘプタン－１－オール（１．９５ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＴＢＳＣｌ（１．６５ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）、Et_3N（１．７３ｍＬ、１２．５ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（１２２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温まで加温し、一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をEt_2O（２５ｍＬ）と水（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水相をEt_2O（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＤＣＭ：ヘプタン）によって精製して、表題生成物（２．４５ｇ、７９％）を無色の油として得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：３．６０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．２９（ｍ，４Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ）．

【０７７６】

ステップ２：１－｛７－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］ヘプチル｝－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール
ＭｅＣＮ（１２．８ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、［（７－ブロモヘプチル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．５９ｇ、５．１４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（３．３２ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩加熱した。冷却されると、水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を水で２回、ブラインで１回洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製して、表題生成物（６５６ｍｇ、６１％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：３．６４分、ｍ／ｚ：４２３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７７】

ステップ３：Ｎ－｛４－［４－アミノ－７－（１－｛７－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］ヘプチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
ＤＭＥ（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（２００ｍｇ、０．３２３９ｍｍｏｌ）、１－｛７－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］ヘプチル｝－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサ

ボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１５０ｍｇ、３５６μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（６８．５ｍｇ、６４７μｍｏｌ）の混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（３７．３ｍｇ、３２．３μｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で一晩加熱した。冷却されると、混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃで２回抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（１２６ｍｇ、５０％）を褐色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：２．８５分、ｍ／ｚ：７８６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７８】

ステップ４：Ｎ－（４－｛４－ａｍｉｎｏ－７－［１－（７－ヒドロキシヘプチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＮ－｛４－［４－アミノ－７－（１－｛７－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］ヘプチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１２５ｍｇ、１５９μｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＴＢＡＦ（１９０μＬ、１９０μｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー（０～５０％H_2O：ＭｅＣＮ、０．１％ＴＦＡを含む）によって精製して、表題生成物（６７．１ｍｇ、６３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．８２分、ｍ／ｚ：６７０．０［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０７７９】

ステップ５：メタンスルホン酸７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプチル

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（７－ヒドロキシヘプチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１６０ｍｇ、２３８ｍμｍｏｌ）の０℃の溶液に、Et_3N（６４．８μＬ、４７６μｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（１８．３μＬ、２３８μｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（５４．１ｍｇ、３０％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：２．０２分、ｍ／ｚ：７５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７８０】

ステップ６：（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－［（２－｛［７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプチル］オキシ｝－４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル）メチル］－１－［（２Ｒ）－２－［（１－フルオロシクロプロピル）ホルムアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

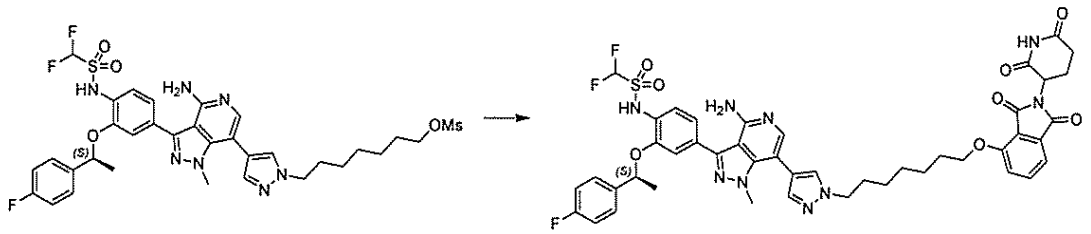
ＤＭＦ（１ｍＬ）中のメタンスルホン酸７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプチル（４５ｍｇ、６０．０μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［（１－フルオロシクロプロピル）ホルムアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［２－ヒドロキシ－４－（４－メチル－１，

３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（２１．３ｍｇ、４０．０μｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１１．０ｍｇ、８０．０μｍｏｌ）の混合物を、７０℃で一晩加熱した。冷却されると、混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物のギ酸塩（９．９０ｍｇ、２１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．２８分、ｍ／ｚ１１８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．４８（ｍ，４Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１２（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｓ，１Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），４．０９－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ），１．４３－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．２７（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．１７（ｍ，２Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０７８１】

化合物１０３１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（７－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝ヘプチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２０３】



ステップ１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（７－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝ヘプチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

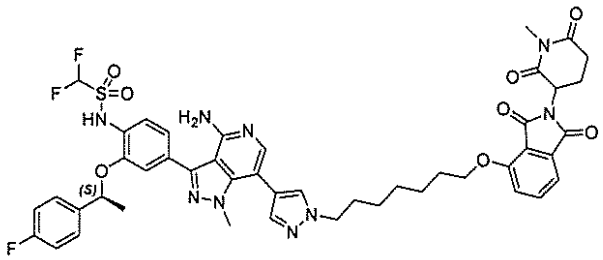
ＤＭＦ（１ｍＬ）中のメタンスルホン酸７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ヘプチル（４５ｍｇ、６０．０μｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１０．９ｍｇ、４０．０μｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１１．０ｍｇ、８０．０μｍｏｌ）の混合物を、７０℃で一晩加熱した。冷却されると、混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（３．９０ｍｇ、１１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｆ）：２．１６分、ｍ／ｚ：９２６．１［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１２（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４８（ｍ，５Ｈ）

，７．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．０９（ｍ，４Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝５２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｂｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１５（ｍ，４Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），２．０１－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７８（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４１－１．２３（ｍ，５Ｈ）．

【０７８２】

化合物１１００：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（７－｛［２－（１－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝ヘプチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２０４】

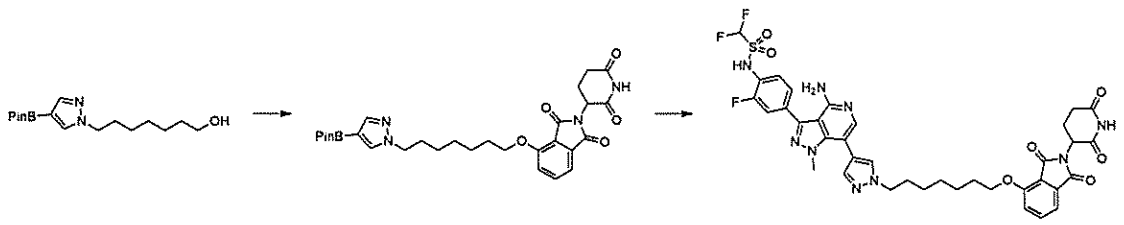


表題化合物を、中間体Ｈを利用して、化合物１０３１の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１２分、ｍ／ｚ：９４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．６２（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．４９（ｍ，５Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２２－７．０９（ｍ，４Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝５２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，６．６Ｈｚ，５Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，９．７，６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｔｄ，Ｊ＝８．３，４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｄｐ，Ｊ＝３５．５，６．９Ｈｚ，５Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４３（ｄｐ，Ｊ＝２２．０，７．４Ｈｚ，６Ｈ）．

【０７８３】

化合物１０６０：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（７－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝ヘプチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２０５】



ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（｛７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラ

ゾール－１－イル］ヘプチル｝オキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１００ｍｇ、３６４μｍｏｌ）、７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプタン－１－オール（１１２ｍｇ、３６４μｍｏｌ）、PPh_3（２８５ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＡＤ（１４．７ｍｇ、７２．８μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（１００ｍｇ、４９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：５６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７８４】

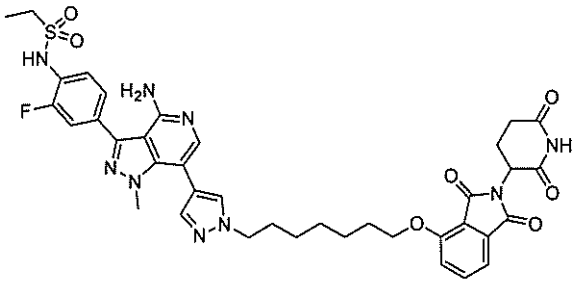
ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（７－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝ヘプチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

８０％の含水ジオキサン（３ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（｛７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプチル｝オキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１００ｍｇ、１７７μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（８８．０ｍｇ、１７７μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２．９ｍｇ、１７．７μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（５６．２ｍｇ、５３１μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（１０ｍｇ、７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（酸性５分）：４．２５分、ｍ／ｚ：８０８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．２６（ｓ，１Ｈ），１１．２３（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，２Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｔｄ，Ｊ＝６．７，２．８Ｈｚ，４Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．００（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，４．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｑ，Ｊ＝８．９，８．４Ｈｚ，４Ｈ）．

【０７８５】

化合物１０５９：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（７－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝ヘプチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）エタン－１－スルホンアミド

【化２０６】

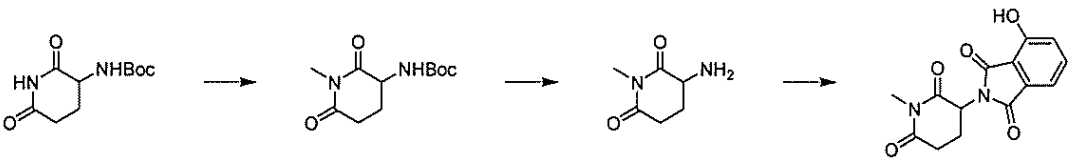


表題化合物を、ステップ２で中間体Ａ１Ｂ２０を使用して、中間体１０６０の合成の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４２分、ｍ／ｚ：７８６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．１３（ｓ，１Ｈ），９．８３（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４０（ｍ，７Ｈ），５．８６（ｓ，２Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．６Ｈｚ，４Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９２－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），０．９２－０．７７（ｍ，１Ｈ）．

【０７８６】

中間体Ｈ：４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

【化２０７】



ステップ１：Ｎ－（１－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（４０ｍＬ）中のＮ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．０ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＩ（２．０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７．２５ｇ、５２．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2下にて５０℃で８時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製し、表題化合物（４０１ｍｇ、９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５１分、ｍ／ｚ：２６５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８７】

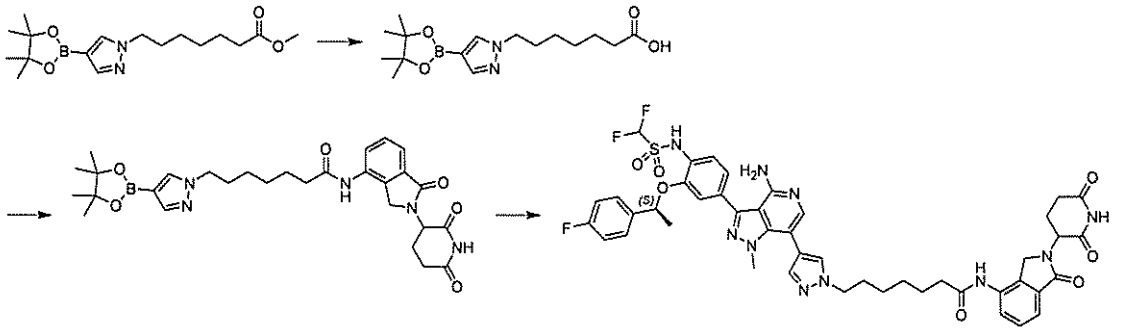
ステップ２：３－アミノ－１－メチルピペリジン－２，６－ジオン

４Ｍ　ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のＮ－（１－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８４０ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、表題化合物（６６０ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．３０分、ｍ／ｚ：１４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８８】

ステップ３：４－ヒドロキシ－２－（１－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イ

ル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン
　ＡｃＯＨ（４ｍＬ）中の３－アミノ－１－メチルピペリジン－２，６－ジオン（３００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシベンゼン－１，２－ジカルボン酸（３８５ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、及びＡｃＯＮａ（５２０ｍｇ、６．３４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１２０℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題化合物（４１．０ｍｇ、７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４４分、ｍ／ｚ：２８９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７８９】
化合物１０６２：７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ヘプタンアミド
【化２０８】



ステップ１：７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸
　８０％の含水ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸メチル（１．５ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（８９１ｍｇ、２２．３ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で４時間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製して、表題生成物（６００ｍｇ、４２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６４分、ｍ／ｚ：３２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７９０】
ステップ２：Ｎ－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］－７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプタンアミド
　ＤＭＦ（６ｍＬ）中の７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸（６００ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）、３－（４－アミノ－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５２８ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（４２７ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（２７２ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて室温で４時間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製して、表題生成物（４７２ｍｇ、４５％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７０分、ｍ／ｚ：５６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７９１】
ステップ３：７－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）

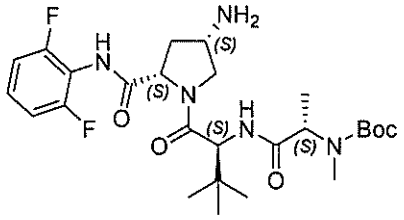
－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ヘプタンアミド

ＤＭＳＯ（６ｍＬ）中のＮ－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］－７－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ヘプタンアミド（３５０ｍｇ、６２１μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（３４４ｍｇ、５５８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（５０．３ｍｇ、６２．１μｍｏｌ）、及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（６５８ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて９０℃で１６時間撹拌した。冷却されると、混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（２００ｍｇ、３５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．７８分、ｍ／ｚ：９２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．０２（ｓ，１Ｈ），１０．６０（ｓ，１Ｈ），９．７９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，４Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．１１（ｍ，４Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝５２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．８，１３．６，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｓ，１Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１１－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｓ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．４２－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．２２－１．１１（ｍ，１Ｈ），０．８９－０．８１（ｍ，１Ｈ）．

【０７９２】

中間体Ｉ：Ｎ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２０９】

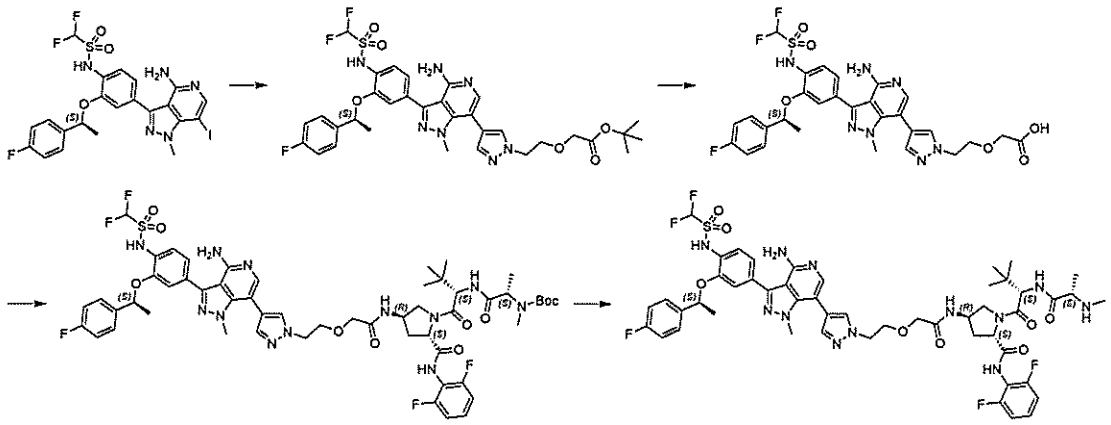


中間体Ｉを、Ｍａｒｅｓ，Ａ．，Ｍｉａｈ，Ａ．Ｈ．，Ｓｍｉｔｈ，Ｉ．Ｅ．Ｄ．ｅｔａｌ．Ｃｏｍｍｕｎ．Ｂｉｏｌ．３，１４０（２０２０）で報告されている手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．５５分、ｍ／ｚ：５４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９３】

化合物１０８９：（２Ｓ）－４－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］アセトアミド｝－Ｎ－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－［（２Ｓ）－２－（メチルアミノ）プロ

パンアミド］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド
【化２１０】



ステップ１：２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（５／１、３６ｍＬ）中の２－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１．２２ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（８９９ｍｇ、８．４９ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２２９ｍｇ、２８３μｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて８０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製して、表題化合物（６９９ｍｇ、３５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）：２．９３分、ｍ／ｚ：７１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７９４】
ステップ２：２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］酢酸
ＨＣＯＯＨ（５ｍＬ）中の２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］酢酸（５００ｍｇ、６９８μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製して、表題化合物（３００ｍｇ、６５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５９分、ｍ／ｚ：６００．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７９５】
ステップ３：Ｎ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－｛２－［２－［４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］アセトアミド｝－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］酢酸（３００ｍｇ、４５４μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２９３ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１７２ｍｇ、４５４μｍｏｌ）の混合物に、Ｎ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－アミノ－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４４ｍｇ、４５４μｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（９０．０ｍｇ、１７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０４分、ｍ／ｚ：１１８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７９６】

ステップ４：（２Ｓ）－４－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］アセトアミド｝－Ｎ－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－［（２Ｓ）－２－（メチルアミノ）プロパンアミド］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド

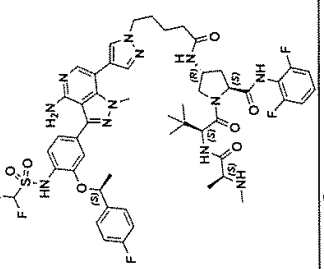
HCO_2H（２ｍＬ）中のＮ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－｛２－［２－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］アセトアミド｝－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、７６．１μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、飽和含水Na_2CO_3で中和した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（１０．０ｍｇ、１２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４２分、１０８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．１０（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１４－６．８９（ｍ，６Ｈ），６．４６（ｔ，Ｊ＝５４Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），４．６２－４．５０（ｍ，３Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０９－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．７２（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．５７－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．５２（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，２Ｈ），２．０３－１．８４（ｓ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）．

【０７９７】

以下の実施例を、ステップ１で示された中間体Ｆを利用して、化合物１０８９の合成の手順に従って調製した。

【表３５】

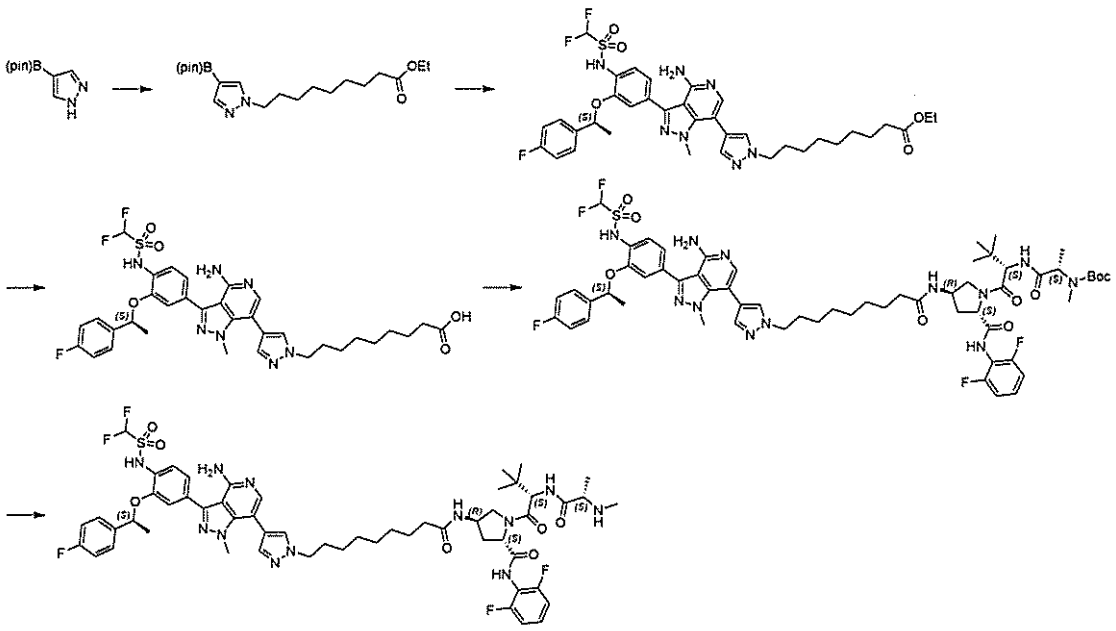
表１６：化合物１０８０及び１１０１

実施例番号	構造	化合物名及び分析データ
1080		(2S)-4-[5-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタンアミド]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-3,3-ジメチル-2-[(2S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F2 から。 LCMS(方法 A):2.48 分、m/z:540.4[M+2H]$^{2+}$. ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):8.44(s,1H),8.16(d,J=7.5Hz,1H),7.92(s,1H),7.57(s,1H),7.50(td,J=5.6,2.6Hz,3H),7.31(dd,J=10.4,8.1Hz,2H),7.23(t,J=7.5Hz,1H),7.16-7.08(m,3H),6.92-6.86(m,1H),6.82(d,J=2.1Hz,1H),5.65(q,J=5.8,5.2Hz,2H),4.59-4.52(m,1H),4.36-4.26(m,1H),4.16(t,J=6.7Hz,2H),3.97(s,1H),3.67(s,3H),2.18(s,1H),2.12(d,J=4.8Hz,1H),2.04-1.98(m,1H),1.81(dd,J=14.8,7.5Hz,2H),1.49(d,J=6.4Hz,3H),1.35(s,1H),1.24(s,9H),1.08(d,J=6.8Hz,2H),0.95(s,3H).
1101		(2S)-4-[7-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ヘプタンアミド]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-3,3-ジメチル-2-[(2S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド]ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 F3 から。 LCMS(方法 A):3.35 分、m/z:554.2[M+2H]$^{2+}$. ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):10.04(s,1H),8.88(d,J=9.5Hz,2H),8.10(s,1H),7.75(s,1H),7.67(s,3H),7.51(d,J=8.0Hz,1H),7.40(d,J=7.5Hz,1H),7.22(d,J=20.9Hz,7H),6.97(s,1H),5.71(d,J=6.4Hz,1H),4.75(d,J=9.5Hz,1H),4.64(d,J=8.0Hz,1H),4.40(d,J=8.0Hz,1H),4.24(s,3H),3.94(d,J=6.9Hz,1H),3.81(s,3H),2.61(d,J=2.2Hz,2H),2.50(s,3H),2.13(t,J=7.3Hz,2H),1.88(d,J=7.5Hz,2H),1.66(d,J=6.2Hz,3H),1.55(d,J=7.7Hz,2H),1.43(d,J=6.8Hz,3H),1.31(s,7H),1.01(s,9H).

【０７９８】

化合物１０９０：（２Ｓ）－４－［９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノナンアミド］－Ｎ－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－［（２Ｓ）－２－（メチルアミノ）プロパンアミド］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド

【化２１１】



ステップ１：９－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ノナン酸エチル

ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中の９－ブロモノナン酸エチル（１．５ｇ、５．６５ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（９９５ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（５．０１ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２００／１）によって精製して、表題生成物（１．５ｇ、９０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０９分、ｍ／ｚ３７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９９】

ステップ２：９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノナン酸エチル

ジオキサン：水（５：１、１８ｍＬ）中の９－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ノナン酸エチル（５００ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（５７０ｍｇ、９２４μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４８．２ｍｇ、６６．０μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（４１９ｍｇ、３．９６ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製して、表題化合物（４００ｍｇ、９０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１９分、ｍ／ｚ：７４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８００】

ステップ３：９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノナン酸

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンス

ルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノナン酸エチル（２００ｍｇ、２６９μｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（３２．２ｍｇ、８０７μｍｏｌ）を添加し、結果として得られる混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製して、表題化合物（１５０ｍｇ、７８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９７分、ｍ／ｚ：７１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０１】

ステップ４：Ｎ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－［９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノナアミド］－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノナン酸（５０ｍｇ、７０．０μｍｏｌ）、Et_3N（２１．２ｍｇ、２１０μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２６．７ｍｇ、７０．０μｍｏｌ）、及びＮ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－アミノ－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１．５ｍｇ、７７．０μｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製して、表題化合物（３０ｍｇ、３５％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．７５分、ｍ／ｚ：５６８．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【０８０２】

ステップ５：（２Ｓ）－４－［９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノナンアミド］－Ｎ－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－［（２Ｓ）－２－（メチルアミノ）プロパンアミド］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド

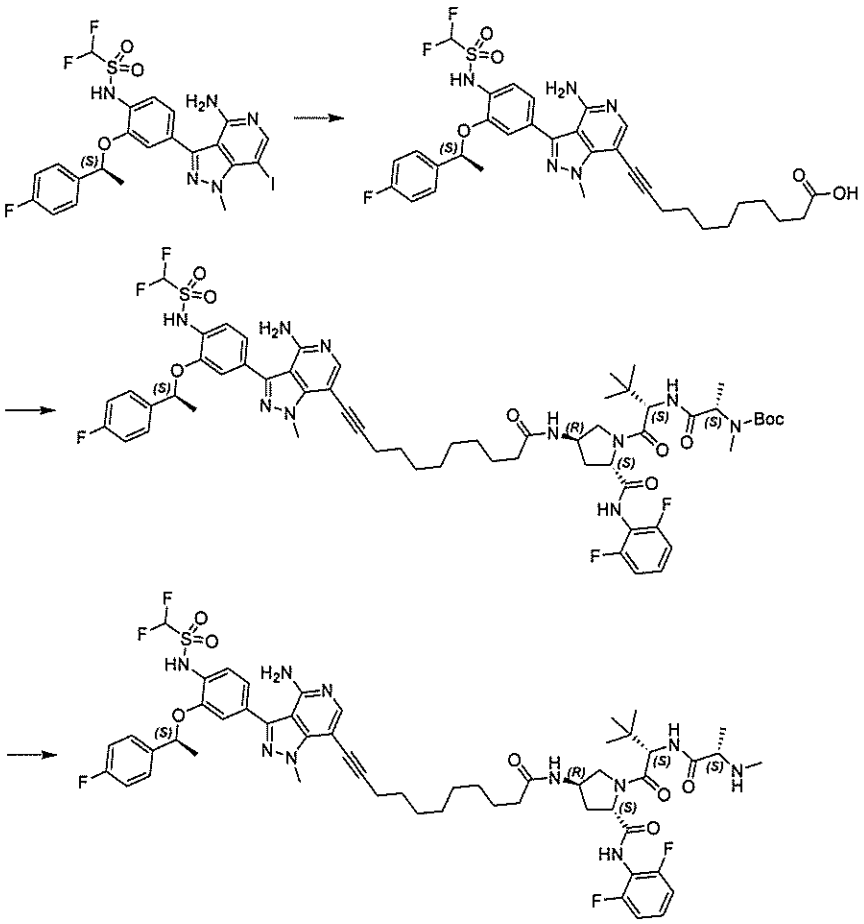
HCO_2H（３ｍＬ）中のＮ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－［９－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ノナンアミド］－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５ｍｇ、２０．２μｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、飽和含水Na_2COで中和した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（６．０ｍｇ、２６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６９分、ｍ／ｚ：５６８．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，３Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．１１－６．９５（ｍ，５Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），５．５６（ｓ，１Ｈ），５．３４（ｓ，１Ｈ），４．６９－４．６３（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，４Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，２Ｈ），

１．６９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．５９（ｓ，５Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｓ，６Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８０３】

化合物１１３９：（２Ｓ）－４－（１１－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ウンデス－１０－イナミド）－Ｎ－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－［（２Ｓ）－２－（メチルアミノ）プロパンアミド］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド

【化２１２】



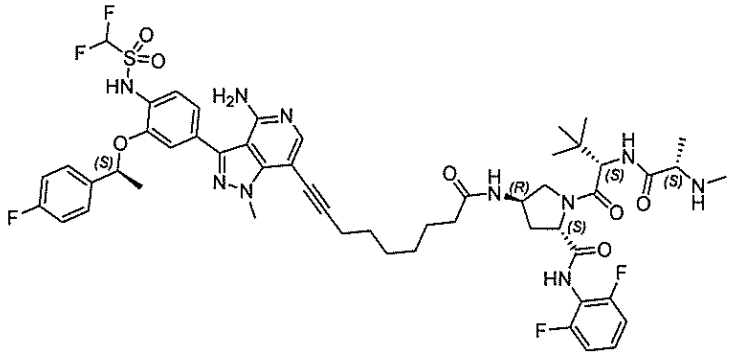
ステップ１：１１－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ウンデス－１０－イン酸

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（５００ｍｇ、８０９μｍｏｌ）、ウンデス－１０－イン酸（１７７ｍｇ、９７１μｍｏｌ）、ＣｕＩ（１５４ｍｇ、８０８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１７１ｍｇ、２４２μｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（８２０ｍｇ、８．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１３０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した。含水混合物をＤＣＭ（３×１５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（１０４ｍｇ、１９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．１６分、ｍ／ｚ６７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８０４】
ステップ２：Ｎ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（１１－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ウンデカ－１０－イナミド）－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中の１１－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ウンデス－１０－イン酸（２９．８７ｍｇ、４４．３μｍｏｌ）、Ｎ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｍｇ、３７．０μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１６．９２ｍｇ、４４．４μｍｏｌ）、及びEt_3N（１１．２６ｍｇ、１１０μｍｏｌ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した。含水混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で精製して、表題生成物（１３．５ｍｇ、３５％）を黄色の固体として生じた。
【０８０５】
ステップ３：（２Ｓ）－４－（１１－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ウンデス－１０－イナミド）－Ｎ－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－［（２Ｓ）－２－（メチルアミノ）プロパンアミド］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド
HCO_2H（１ｍＬ）中のＮ－［（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（１１－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ウンデス－１０－イナミド）－２－［（２，６－ジフルオロフェニル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル］－Ｎ－メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２．２ｍｇ、１８．６μｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した。含水混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で精製して、表題生成物（８．４ｍｇ、４１％）を灰色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．８９分、ｍ／ｚ５４７．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．９９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，４Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝５２Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｓ，３Ｈ），４．１５（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，２Ｈ），２．０６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４９（ｓ，４Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｄｄ，Ｊ＝１９．４，６．１Ｈｚ，９Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）．
【０８０６】

化合物１１４０：（２Ｓ）－４－（９－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝ノン－８－イナミド）－Ｎ－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－３，３－ジメチル－２－［（２Ｓ）－２－（メチルアミノ）プロパンアミド］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド

【化２１３】

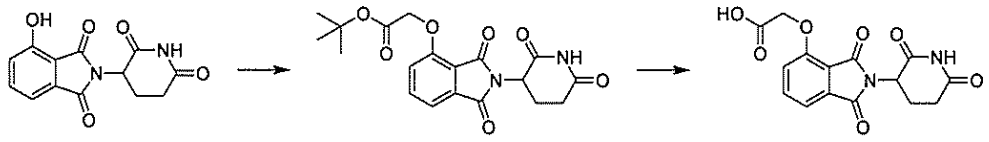


表題化合物を、ステップ１でノン－８－イン酸を使用して、化合物１１３８の合成の手順に従って調製した。化合物を白色の固体（６．２ｍｇ、３５％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．８２分、ｍ／ｚ：５３３．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．９８（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｓ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｓ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，３Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝５２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｓ，３Ｈ），４．１５（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｓ，２Ｈ），２．４８（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４２（ｓ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｓ，４Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ）．

【０８０７】

中間体Ｊ１：２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝酢酸

【化２１４】



ステップ１：２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２．０ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、２－ヒドロキシ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（９６３ｍｇ、７．２９ｍｍｏｌ）及びＰＰｈ$_{3}$（２．４８ｇ、９．４７ｍｍｏｌ）を添加した。ＤＩＡＤ（１

．９１ｇ、９．４７ｍｍｏｌ）を添加する前に、混合物を０℃で５分間撹拌した。混合物を室温まで加温し、２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．３０ｇ、４６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０９分、ｍ／ｚ：３８９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０８】

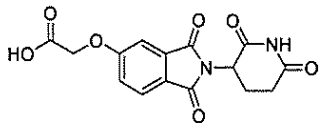
ステップ２：２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝酢酸

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝酢酸（２．６ｇ、６．６９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（４００ｍｇ、１８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．６４分、ｍ／ｚ：３３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０９】

中間体Ｊ２：２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］オキシ｝酢酸

【化２１５】

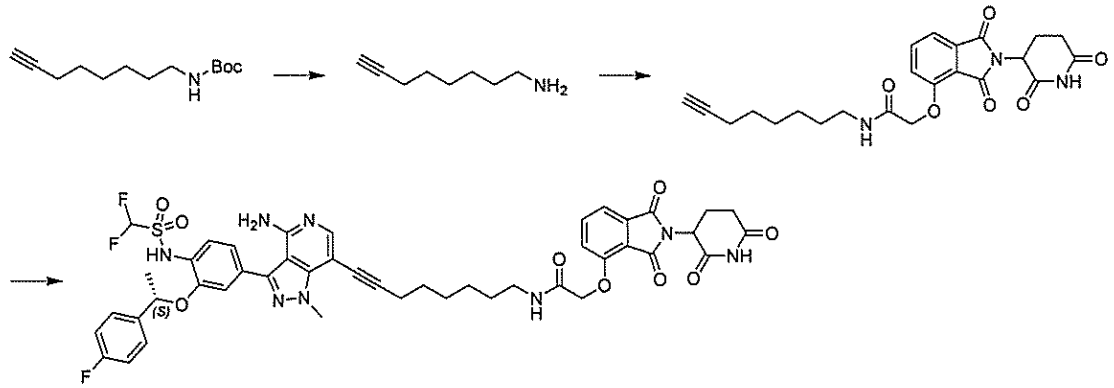


表題化合物を、ステップ１で２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオンを利用して、中間体Ｊ１の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．７３分、ｍ／ｚ：３３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１０】

化合物１０９７：Ｎ－（８－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝オクト－７－イン－１－イル）－２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝アセトアミド

【化２１６】



ステップ１：オクト－７－イン－１－アミン

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）中のＮ－（オクト－７－イン－１－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、４４３μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（５５ｍｇ、９９％）を白色の固体として

得た。

【０８１１】

ステップ２：２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝－Ｎ－（オクト－７－イン－１－イル）アセトアミド

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝酢酸（１３０ｍｇ、３９１μｍｏｌ）、オクト－７－イン－１－アミン（４８．９ｍｇ、３９１μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１７８ｍｇ、４６９μｍｏｌ）、及びEt_3N（１９７ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて０℃で３時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（１２０ｍｇ、７０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：４４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８１２】

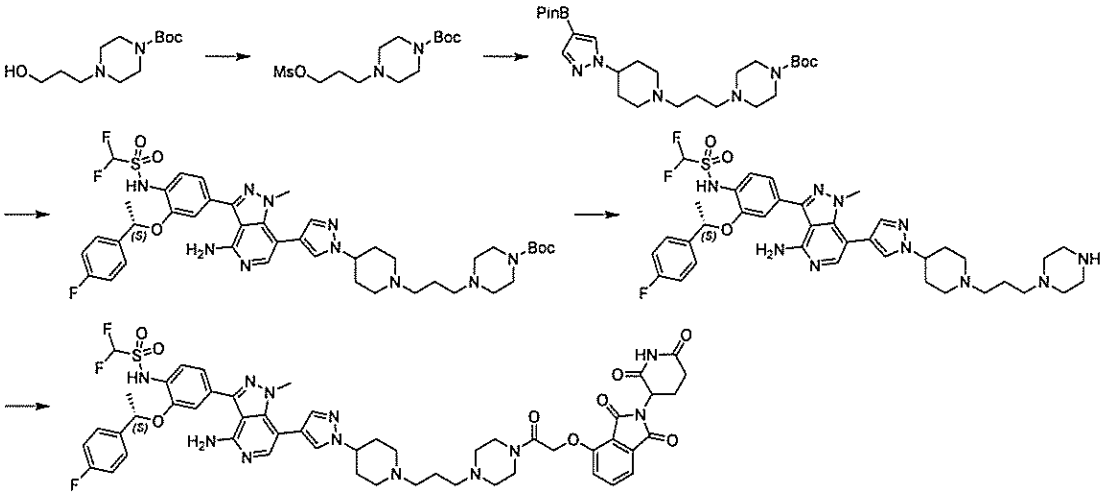
ステップ３：Ｎ－（８－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝オクト－７－イン－１－イル）－２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝アセトアミド

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝－Ｎ－（オクト－７－イン－１－イル）アセトアミド（１００ｍｇ、２２７μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１４０ｍｇ、２２７μｍｏｌ）、ＣｕＩ（７．２ｍｇ、３８．０μｍｏｌ）、及びEt_3N（７７．０ｍｇ、７６２μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１３０℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（５６ｍｇ、３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．０４分、ｍ／ｚ：９２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１２（ｓ，１Ｈ），１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｓ，３Ｈ），３．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．４４（ｑｔ，Ｊ＝１１．２，５．９Ｈｚ，５Ｈ），１．３２（ｑｔ，Ｊ＝１１．７，７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２６－１．２２（ｍ，３Ｈ）．

【０８１３】

化合物１０９９：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛３－［４－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝アセチル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２１７】



ステップ１：４－［３－（メタンスルホニルオキシ）プロピル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．０ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（３．６９ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｓＣｌ（２．０７ｇ、１８．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）との間で分配し、有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（４．００ｇ、１００％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．３５分、ｍ／ｚ：３２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８１４】

ステップ２：４－（３－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝プロピル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン（３．０ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）、４－［３－（メタンスルホニルオキシ）プロピル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．４８ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１０．５ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌した。冷却されると、混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（５．０ｇ、９２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．９７分、ｍ／ｚ：５０４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８１５】

ステップ３：４－｛３－［４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］プロピル｝ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

８０％の含水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１．２ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、４－（３－｛４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－イル｝プロピル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２６ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８０１ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）、及び

Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１６０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（７００ｍｇ、４２％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．１７分、ｍ／ｚ：８６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８１６】

ステップ４：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛１－［３－（ピペラジン－１－イル）プロピル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の４－｛３－［４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－プロピル｝ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加し、反応物を室温で５分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。混合物をＲＰ－カラムによって精製して、表題化合物（１８０ｍｇ、２３％）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．０７分、ｍ／ｚ７６８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８１７】

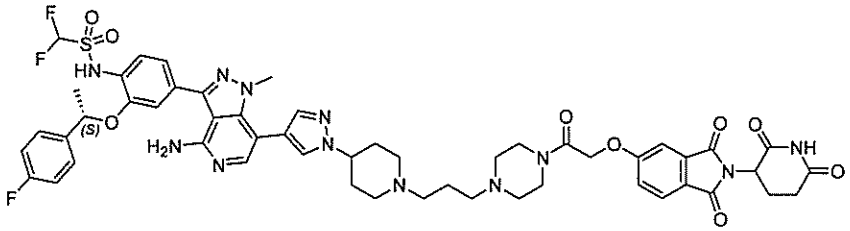
ステップ５：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛３－［４－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝アセチル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝酢酸（５７．１ｍｇ、０．１７２０ｍｍｏｌ）、Et_3N（５７．９ｍｇ、０．５７３６ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（７６．２ｍｇ、０．２００７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で５分間撹拌した。次いで、Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛１－［３－（ピペラジン－１－イル）プロピル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１１０ｍｇ、０．１４３４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で３時間撹拌した。水を添加し、次いで、含水混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ及び分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（６ｍｇ、２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４６分、ｍ／ｚ：５４１．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１２（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．０Ｈｚ，３Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１５．１，８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝４４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，４Ｈ），３．１２－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝２２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，４Ｈ），２．２６（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝２２．９，１２．１Ｈｚ，５Ｈ），１．６８（ｓ，２Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８１８】

化合物１０９１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛３－［４－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］オキシ｝アセチル）ピペラジン－１－イル］プロピル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２１８】

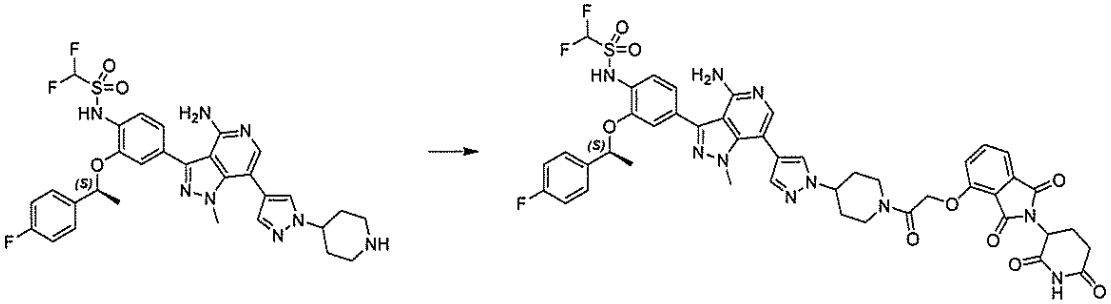


表題化合物を、ステップ５で中間体Ｊ２を利用して、化合物１０９９の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４２分、ｍ／ｚ：１０８２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．１２（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｑ，Ｊ＝５．１，４．６Ｈｚ，３Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１０７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），５．６７（ｓ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，３Ｈ），４．４２（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｓ，５Ｈ），３．００－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．４４（ｓ，５Ｈ），２．２５（ｓ，４Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８１９】

化合物１０８２：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［１－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝アセチル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２１９】



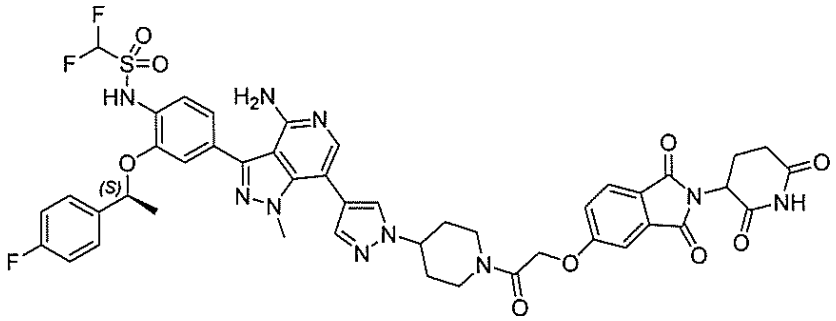
ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（５０ｍｇ、７８．０μｍｏｌ）、２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ

－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝酢酸（９３ｍｇ、２７９μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７５ｍｇ、１９７μｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（０．５ｍＬ、４．９４μｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１２．０ｍｇ、１６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６８分、ｍ／ｚ：９５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．１１（ｓ，１Ｈ），１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ，５Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），５．６６（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，３Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝３０．１Ｈｚ，４Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，３Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０８２０】

化合物１０８５：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［１－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］オキシ｝アセチル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２２０】

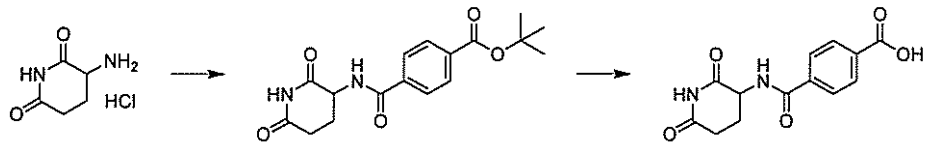


表題化合物を、ステップ１で中間体Ｊ２を利用して、化合物１０８２の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ：（方法Ａ）２．７１分、ｍ／ｚ：９５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．１１（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，４Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝５２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４０（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８２１】

中間体Ｋ１：４－［（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバモイル］安息香酸

【化２２１】



ステップ１：４－［（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバモイル］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］安息香酸（９００ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（４５０ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）、Et_3N（１．２２ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１．６９ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られる混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５０：１）によって精製し、表題化合物（１．１０ｇ、８２％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．９９分、ｍ／ｚ：３３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８２２】

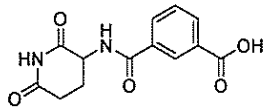
ステップ２：４－［（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバモイル］安息香酸

HCO_2H（８ｍＬ）中の４－［（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバモイル］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、表題化合物（４００ｍｇ、９７％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：３．４１分、ｍ／ｚ：２７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８２３】

中間体Ｋ２：３－［（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバモイル］安息香酸

【化２２２】

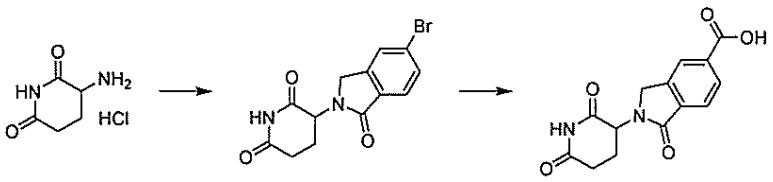


表題化合物を、中間体Ｋ１の合成の手順に従って、３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］安息香酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．１５分、ｍ／ｚ２７７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８２４】

中間体Ｋ３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－カルボン酸

【化２２３】



ステップ１：３－（５－ブロモ－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（ブロモメチル）安息香酸メチル（３．０ｇ、９．７４ｍｍｏｌ）、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（１．６０ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（４．０ｇ、３９．５ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で一晩撹拌した。水を添加し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１）で抽出した。有機物を濃縮し、残

渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（１．２３ｇ、３９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．５８分、ｍ／ｚ：３２３．０［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８２５】

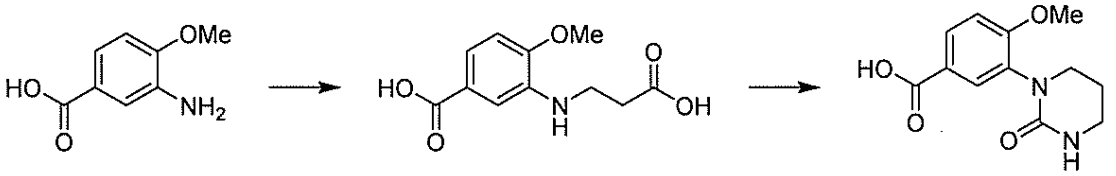
ステップ２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－カルボン酸

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、HCO_2H（１６０ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（３４．５ｍｇ、１５４μｍｏｌ）、Et_3N（６２３ｍｇ、６．１６ｍｍｏｌ）、キサントホス（１７８ｍｇ、３０８μｍｏｌ）、及びＤＣＣ（３１７ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、濾過して、表題化合物（４０９ｍｇ、９２％）を緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：１．１４分、ｍ／ｚ：２８９．０［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８２６】

中間体Ｋ４：４－メトキシ－３－（２－オキソ－１，３－ジアジナン－１－イル）安息香酸

【化２２４】



ステップ１：３－［（２－カルボキシエチル）アミノ］－４－メトキシ安息香酸

３－アミノ－４－メトキシ安息香酸（２００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及びアクリル酸（２ｍＬ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（４．１９ｇ、９８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：１．９２分、ｍ／ｚ：２４０．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８２７】

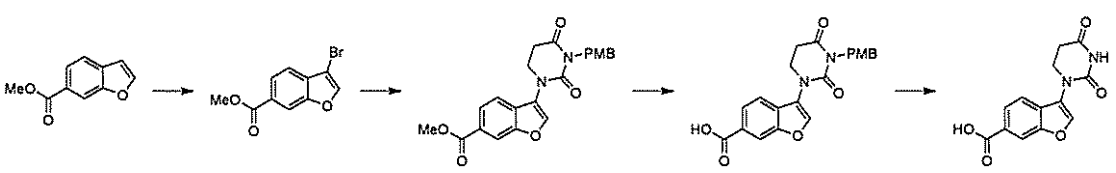
ステップ２：４－メトキシ－３－（２－オキソ－１，３－ジアジナン－１－イル）安息香酸

ＡｃＯＨ（１５ｍＬ）中の３－［（２－カルボキシエチル）アミノ］－４－メトキシ安息香酸（１．０ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）及び尿素（０．５０ｇ、８．３７ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（３０ｍｇ、３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：１．３８分、ｍ／ｚ：２６５．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８２８】

中間体Ｋ５：３－（２，４－ジオキソ－１，３－ジアジナン－１－イル）－１－ベンゾフラン－６－カルボン酸

【化２２５】



ステップ１：３－ブロモ－１－ベンゾフラン－６－カルボン酸メチル

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－ベンゾフラン－６－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、１．１

３ｍｍｏｌ）及びＢｒ$_2$（５４０ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて室温で１２時間撹拌した。反応物を含水Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$でクエンチし、次いで、ＤＣＭで抽出した。有機相を組み合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$の水溶液（７３６ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物を室温で３０分間撹拌した後、次いで、Ｈ$_2$Ｏで希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５０：１）によって精製し、表題化合物（２００ｍｇ、６９％）を白色の固体として生じた。

【０８２９】

ステップ２：３－｛３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，４－ジオキソ－１，３－ジアジナン－１－イル｝－１－ベンゾフラン－６－カルボン酸メチル

ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－１－ベンゾフラン－６－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、７８４μｍｏｌ）、３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１，３－ジアジナン－２，４－ジオン（１８３ｍｇ、７８４μｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（４９８ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１４９ｍｇ、７８４μｍｏｌ）、及びトランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン（８９．５ｍｇ、７８４μｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で一晩撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（２００ｍｇ、６２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：４．３２分、ｍ／ｚ４０９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３０】

ステップ３：３－｛３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，４－ジオキソ－１，３－ジアジナン－１－イル｝－１－ベンゾフラン－６－カルボン酸

１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）中の３－｛３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，４－ジオキソ－１，３－ジアジナン－１－イル｝－１－ベンゾフラン－６－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、７３４μｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（１３０ｍｇ、４５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：３．８０分、ｍ／ｚ３９５．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３１】

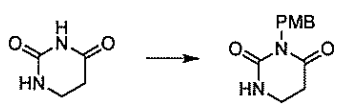
ステップ４：３－（２，４－ジオキソ－１，３－ジアジナン－１－イル）－１－ベンゾフラン－６－カルボン酸

ＴＦＡ（３ｍＬ）及びＣＦ$_3$ＳＯ$_3$Ｈ（２ｍＬ）中の３－｛３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，４－ジオキソ－１，３－ジアジナン－１－イル｝－１－ベンゾフラン－６－カルボン酸（１２０ｍｇ、３０４μｍｏｌ）の混合物を、０℃で２時間撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（３０．０ｍｇ、３６％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：３．２５分、ｍ／ｚ２７５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３２】

中間体Ｋ５’：３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１，３－ジアジナン－２，４－ジオン

【化２２６】

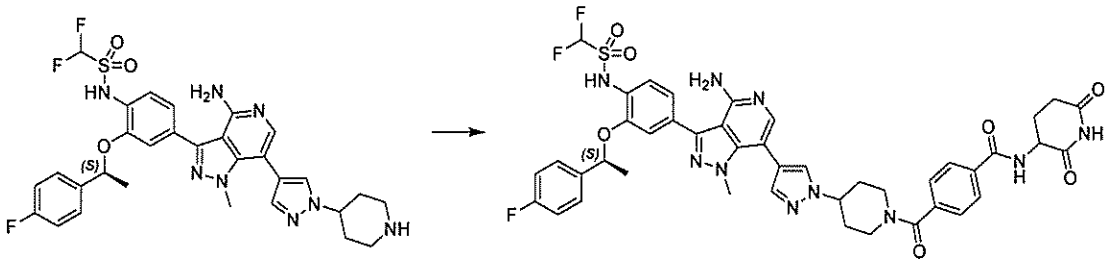


ステップ１：３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１，３－ジアジナン－２，４－ジオン
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１，３－ジアジナン－２，４－ジオン（１５０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．２８ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）、及び４－メトキシベンジルクロリド（２４５ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（１２０ｍｇ、３９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．４８分、ｍ／ｚ２３５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３３】

化合物１０８６：４－［４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］－Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ベンズアミド

【化２２７】



ステップ１：４－［４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］－Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ベンズアミド
ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の４－［（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバモイル］安息香酸（２５ｍｇ、８１．４μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（５２．１ｍｇ、８１．４μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３０．９ｇ、８１．４μｍｏｌ）、及びEt_3N（２４．６ｍｇ、２４４μｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題化合物（１５ｍｇ、２１％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．５８分、ｍ／ｚ：８９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，４Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｔ，Ｊ＝５３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．５２（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．８５－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄｄ，Ｊ＝４．５，３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．１２（ｓ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，８Ｈ）．

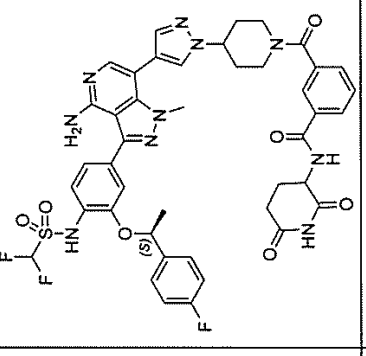
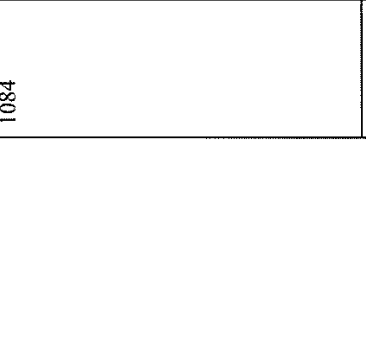
【０８３４】

以下の化合物を、化合物１０８６の合成の手順に従って、化合物５９及び示された中間

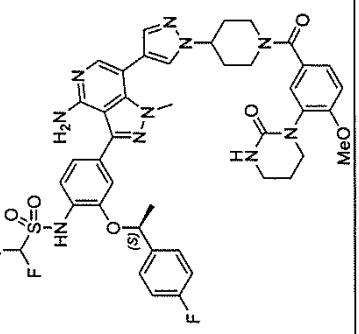
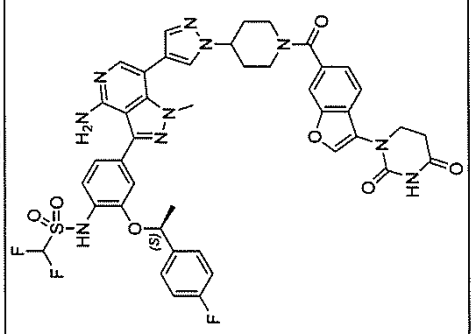
体Ｋから同様に調製した。

【表３６－１】

表１７：化合物１０８４、１０９６、１０９２、及び１１１７

実施例番号	構造	化合物名及び分析データ
1084		3-[4-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ベンズアミド 中間体 K2 から、 LCMS(方法 A2):2.68 分、m/z:899.2[M+H]+、^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):10.88(s,1H),9.04(d,J=8.3Hz,1H),8.09(s,1H),8.02-7.94(m,2H),7.67-7.52(m,6H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.21-7.06(m,4H),6.91(d,J=52.8Hz,1H),5.94(s,1H),5.66(d,J=6.4Hz,1H),4.80(ddd,J=13.0,8.2,5.3Hz,1H),4.69-4.48(m,2H),3.11(d,J=41.2Hz,2H),2.81(ddd,J=17.9,13.2,5.4Hz,1H),2.57(d,J=3.9Hz,1H),2.18(dd,J=12.8,4.7Hz,3H),2.08-1.91(m,4H),1.58(d,J=6.2Hz,3H).
1096		N-{4-[4-アミノ-7-(1-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 K3 から、 LCMS(方法 A2):2.74 分、m/z:911.2[M+H]+、^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):10.90(s,1H),8.04(s,1H),7.92(s,1H),7.69(d,J=7.8Hz,1H),7.58(s,1H),7.51(s,1H),7.48-7.38(m,4H),7.26(d,J=8.1Hz,1H),7.08-7.00(m,2H),6.96-6.87(m,2H),5.54(dd,J=12.4,5.9Hz,3H),5.03(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.45-4.36(m,2H),4.28(d,J=17.6Hz,1H),3.57(s,3H),2.83-2.75(m,1H),2.54-2.45(m,1H),2.43(s,2H),2.30(dd,J=13.1,4.6Hz,1H),2.26-2.01(m,2H),1.99-1.79(m,4H),1.44(d,J=6.3Hz,3H).

【表３６－２】

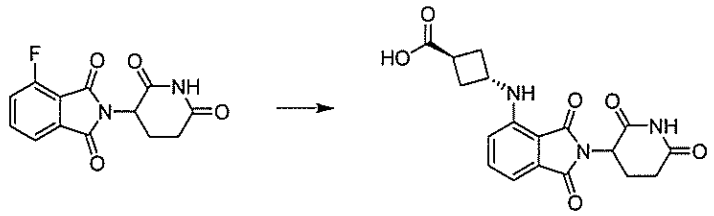
1092		N-{4-[4-アミノ-7-(1-{1-[3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-4-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 K4 から LCMS(方法 A2):2.72 分、m/z:887.2[M+H]+. ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):10.35(s,1H),8.03(s,1H),7.62(s,1H),7.58-7.54(m,3H),7.46-7.39(m,3H),7.19-7.09(m,6H),6.93(d,J=52.7Hz,1H),5.78-5.72(m,2H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),4.53(ddt,J=11.2,8.1,4.1Hz,2H),3.85(s,3H),3.69(s,3H),3.61(t,J=6.7Hz,3H),3.17(s,1H),2.69(t,J=6.7Hz,2H),1.58(d,J=6.2Hz,3H),1.24(d,J=4.9Hz,4H).
1117		N-{4-[4-アミノ-7-(1-{1-[3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-ベンゾフラン-6-カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 K5 から LCMS(方法 A2):2.88 分、m/z:897.3[M+H]+. ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.24(s,1H),8.03(s,1H),7.69(d,J=16.4Hz,3H),7.61(s,1H),7.56-7.24(m,6H),7.12(t,J=8.9Hz,2H),6.95-6.79(m,2H),4.54(s,1H),3.87(d,J=6.6Hz,3H),3.67(s,3H),2.79(d,J=7.6Hz,2H),2.67(s,2H),2.33(s,2H),2.00(s,4H),1.49(d,J=6.4Hz,3H).

【０８３５】

中間体Ｌの合成

中間体Ｌ１：（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸

【化２２８】



ステップ１：（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸

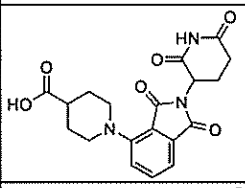
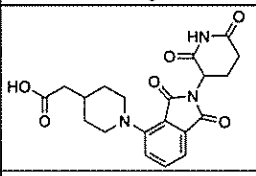
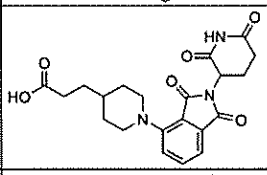
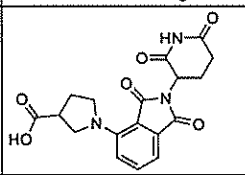
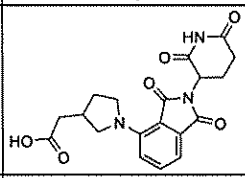
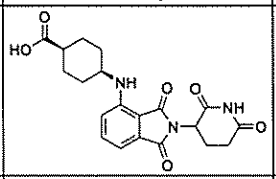
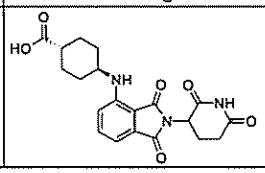
ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中の（トランス）－３－アミノシクロブタン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（５９８ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１．０ｇ、７．８０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（４２３ｍｇ、４４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．８８分、ｍ／ｚ：３７２．４ $[M+H]^+$。

【０８３６】

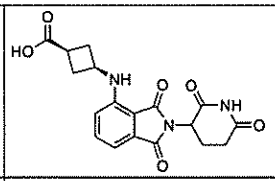
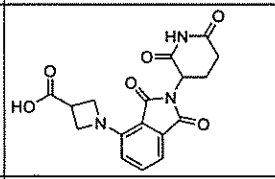
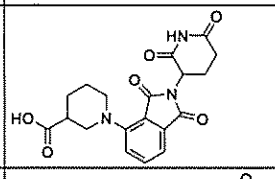
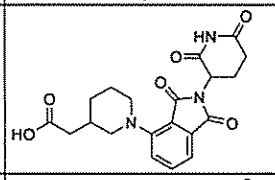
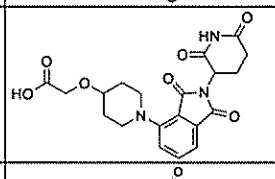
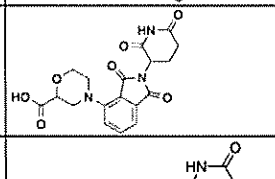
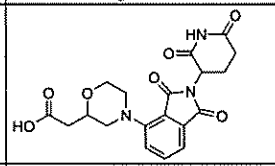
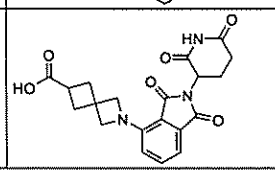
以下の実施例を、ステップ１で示されたアミンを利用して、中間体Ｌ１の合成の手順に従って調製した。

【表３７－１】

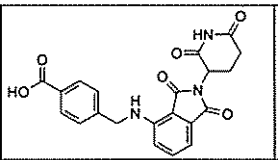
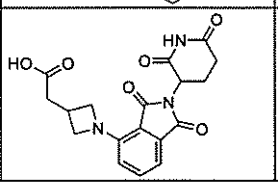
表１８：中間体Ｌ２～Ｌ１８

中間体	名称	構造	LCMSデータ	SM
L2	1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-カルボン酸		LCMS(方法A2):2.50分、m/z:386[M+H]+	ピペリジン-4-カルボン酸
L3	2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}酢酸		LCMS(方法A):2.70分、m/z:400.2[M+H]+	2-(ピペリジン-4-イル)酢酸
L4	3-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}プロパン酸		LCMS(方法A2):3.83分、m/z:414.4[M+H]+	3-(ピペリジン-4-イル)プロパン酸
L5	1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピロリジン-3-カルボン酸		LCMS(方法A):2.58分、m/z:372.1[M+H]+	ピロリジン-3-カルボン酸
L6	2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピロリジン-3-イル}酢酸		LCMS(方法A):2.68分、m/z:386.2[M+H]+	2-(ピロリジン-3-イル)酢酸
L7	(シス)-4-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}シクロヘキサン-1-カルボン酸		LCMS(方法A):2.81分、m/z:400.1[M+H]+	(シス)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸
L8	(トランス)-4-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}シクロヘキサン-1-カルボン酸		LCMS(方法A):2.77分、m/z:400.1[M+H]+	(トランス)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸

【表３７－２】

L9	(シス)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}シクロブタン-1-カルボン酸		LCMS(方法A):2.94分、m/z:372.4[M+H]+	(シス)-3-アミノシクロブタン-1-カルボン酸
L10	1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アゼチジン-3-カルボン酸		LCMS(方法A2):2.46分、m/z:358.2[M+H]+	アゼチジン-3-カルボン酸
L11	1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-3-カルボン酸		LCMS(方法A):2.59分、m/z:386.1[M+H]+	ピペリジン-3-カルボン酸
L12	2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-3-イル}酢酸		LCMS(方法A):2.78分、m/z:400.1[M+H]+	2-(ピペリジン-3-イル)酢酸
L13	2-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}オキシ)酢酸		LCMS(方法A):2.41分、m/z:416.1[M+H]+	2-(ピペリジン-4-イルオキシ)酢酸
L14	4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]モルホリン-2-カルボン酸		LCMS(方法C):2.32分、m/z:388.5[M+H]+	モルホリン-2-カルボン酸
L15	2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]モルホリン-2-イル}酢酸		LCMS(方法C):2.64分、m/z402.8[M+H]+	2-(モルホリン-2-イル)酢酸
L16	2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸		LCMS(方法A):2.16分、m/z:397.4[M+H]+	2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸

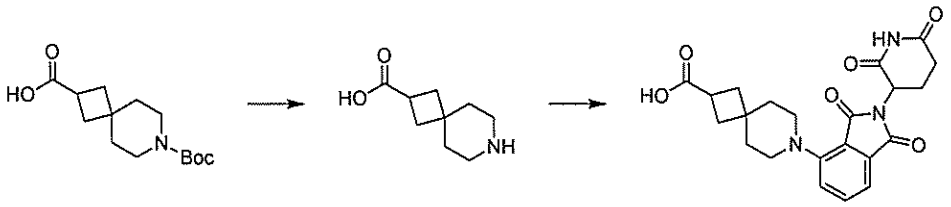
【表３７－３】

L17	4-({[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}メチル)安息香酸		LCMS(方法A):2.66分、m/z:408.1[M+H]+	4-(アミノメチル)安息香酸
L18	2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アゼチジン-3-イル}酢酸		LCMS(方法A):2.56分、m/z:372.1[M+H]+	2-(アゼチジン-3-イル)酢酸

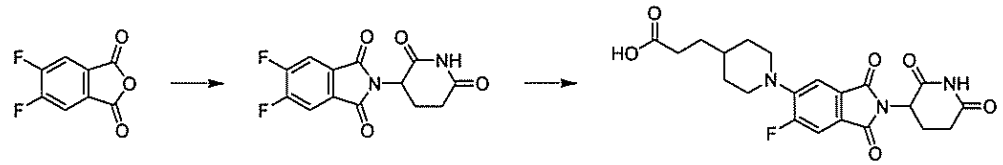
【０８３７】

中間体Ｌ１９：７－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキ

ソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボン酸
【化２２９】



ステップ１：７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボン酸
１，４－ジオキサン（９ｍＬ）中の７－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボン酸（１．０ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、４Ｍ　ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（５ｍＬ）を添加した。反応物を室温で３０分間撹拌し、次いで、濃縮して、表題化合物（６００ｍｇ、９６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：０．４４分、ｍ／ｚ：１７０．３１２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８３８】
ステップ２：７－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボン酸
ＤＭＳＯ（６ｍＬ）中の７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボン酸（６５０ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１．２７ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１．４８ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（７０ｍｇ、２８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：３．８６分、ｍ／ｚ：４２６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８３９】
中間体Ｌ２０：３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパン酸
【化２３０】



ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５，６－ジフルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン
ＡｃＯＨ（５０ｍＬ）中の５，６－ジフルオロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１，３－ジオン（１．０ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（８９４．１ｍｇ、６．９７ｍｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（６８９．８ｍｇ、７．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を、飽和含水$NaHCO_3$でｐＨ＝８～９に調整し、次いで、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）によって精製して、表題化合物（３５３．９ｍｇ、２２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．７３分、ｍ／ｚ：２９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８４０】

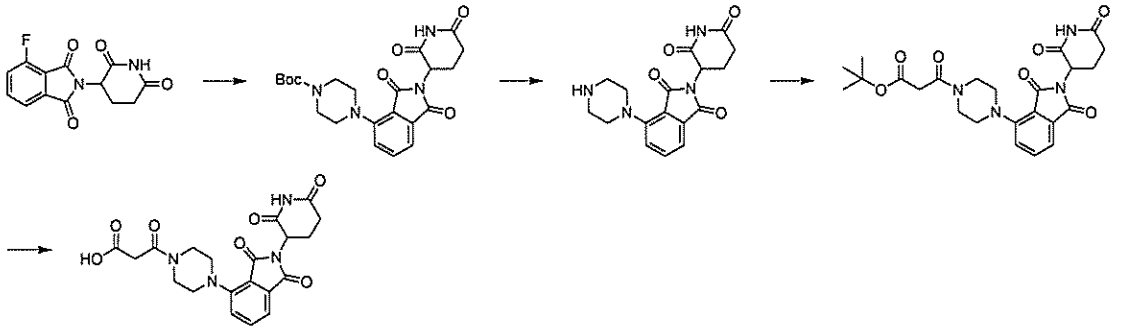
ステップ２：３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパン酸

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５，６－ジフルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２００ｍｇ、６７９μｍｏｌ）、３－（ピペリジン－４－イル）プロパン酸（１１８．５ｍｇ、７５０μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（３５１．４３ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。冷却されると、混合物をブラインで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題化合物（７１．５ｍｇ、２４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．８５分、４３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４１】

中間体Ｌ２１：３－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－イル｝－３－オキソプロパン酸

【化２３１】



ステップ１：４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（４００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９４ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（５５７ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）によって精製して、表題化合物（３０５ｍｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：３．３６分、ｍ／ｚ：３４３．１［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$。

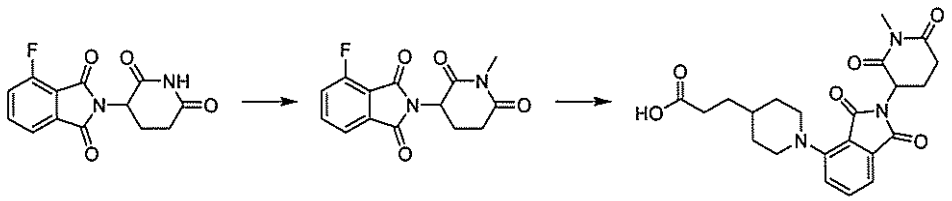
【０８４２】

ステップ２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

４Ｍ　ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０５ｍｇ、６８９μｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて室温で１時間撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（２０７ｍｇ、８８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：０．９１分、ｍ／ｚ：３４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４３】

ステップ３：３－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－イル｝－３－オキソプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１３０ｍｇ、３７９μｍｏｌ）、３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロパン酸（６６．６ｍｇ、４１６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１５８ｍｇ、４１６μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１４６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて室温で１２時間撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２５：１）によって精製して、表題化合物（３０．０ｍｇ、１６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．９７分、ｍ／ｚ：４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８４４】
ステップ４：３－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－イル｝－３－オキソプロパン酸
４Ｍ　ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の３－（４－｛１－［（３Ｚ）－１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メチリデン－２，５－ジオキソピロリジン－３－イリデン］エチル｝ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、６３．２μｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて室温で１時間撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２５：１）によって精製して、表題化合物（２７．０ｍｇ、４７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．６５分、ｍ／ｚ：４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８４５】
中間体Ｌ２２：３－｛１－［２－（１－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパン酸
【化２３２】



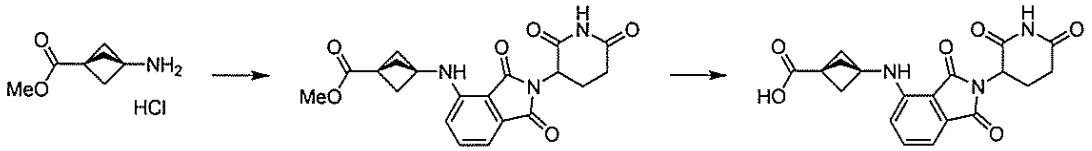
ステップ１：４－フルオロ－２－（１－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４４５ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）、及びＭｅＩ（２２８ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題化合物（３００ｍｇ、９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８７分、ｍ／ｚ：２９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８４６】
ステップ２：３－｛１－［２－（１－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパン酸

ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の３－（ピペリジン－４－イル）プロパン酸（１６１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、４－フルオロ－２－（１－メチル－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２６６ｍｇ、９１８μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２６３ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題化合物（１００ｍｇ、２３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：３．０５分、ｍ／ｚ：４２７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４７】

中間体Ｌ２３：３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸

【化２３３】



ステップ１：３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸メチル

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、３－アミノビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸メチル（１８２ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（４１７ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。有機層を分離し、有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２０：１）によって精製して、表題生成物（３５６ｍｇ、８３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９８分、３９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４８】

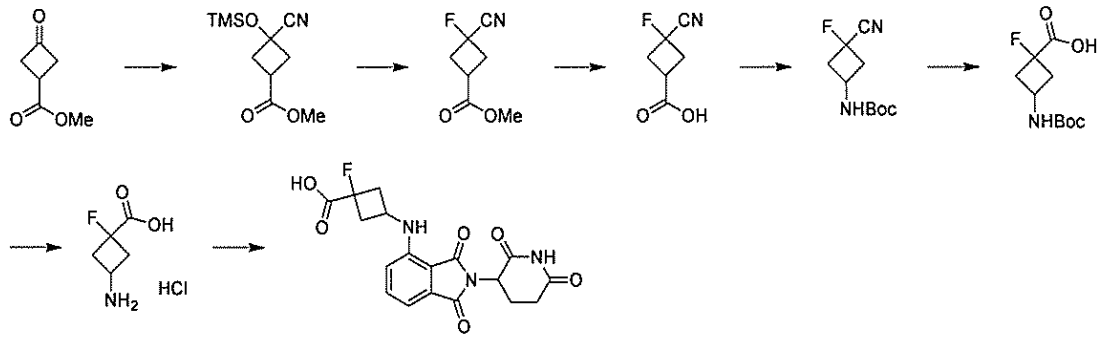
ステップ２：３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸

１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、７５４μｍｏｌ）の溶液に、含水ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ＝６に調整した。沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（２６６ｍｇ、９２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５０分、ｍ／ｚ：３８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４９】

中間体Ｌ２４：３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝－１－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸

【化２３４】



ステップ１：３－シアノ－３－［（トリメチルシリル）オキシ］シクロブタン－１－カルボン酸メチル

３－オキソシクロブタン－１－カルボン酸メチル（２．２ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）、及びＺｎＩ$_2$（６０．０ｍｇ、１８８μｍｏｌ）の懸濁液を、室温で１０分間撹拌し、次いで、ＴＭＳＣＮ（３．３９ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）を滴加して、５０℃を下回って内部温度を維持した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、減圧下で濃縮して、表題化合物（３．８ｇ　９８％）をジアステレオマーの約２：１の混合物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．６５（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｔ，２Ｈ），２．５４－２．５１（ｍ，３Ｈ），０．１７（ｓ，９Ｈ）．

【０８５０】

ステップ２：３－シアノ－３－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸メチル

ＤＣＭ中の３－シアノ－３－［（トリメチルシリル）オキシ］シクロブタン－１－カルボン酸メチル（１ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ｍｏｒｐｈ－ＤＡＳＴ（１．５３ｇ、８．７８ｍｍｏｌ）を添加し、濃縮ＨＣｌ（４７０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を添加する前に、混合物を０℃で２０分間撹拌した。結果として得られる溶液を室温まで加温し、一晩撹拌し、次いで、飽和含水ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（７０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０／１）によって精製し、表題生成物（４４０ｍｇ、６４％）を褐色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．７９（ｓ，３Ｈ），３．４０（ｔ，１Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，２Ｈ）．

【０８５１】

ステップ３：３－シアノ－３－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の３－シアノ－３－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸メチル（９ｇ、５７．２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｈ$_2$Ｏ（１５０ｍＬ）中のＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（２．４０ｇ、５７．２ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。反応物を室温で１６時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。水層を収集し、１０％含水ＮａＨＳＯ$_4$でｐＨ＝２に酸性化し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（５ｇ、６１％）を黄色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３．４７（ｔ，１Ｈ），３．１２－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．９１（ｍ，２Ｈ）．

【０８５２】

ステップ４：Ｎ－［３－シアノ－３－フルオロシクロブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ｔ－ＢｕＯＨ（３５ｍＬ）及びＭｅＰｈ（２８ｍＬ）中の３－シアノ－３－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸（４ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（４．２２ｇ、４１．８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＰＰＡ（９．９５ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を還流までゆっくりと加熱し、次いで、一晩撹拌した。冷却されると、混合物を飽和含水ＮａＨＣＯ$_3$（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽

出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１）によって精製し、表題生成物（１．６ｇ、２７％）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：４．８５（ｂｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），３．２２－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｓ，９Ｈ）．

【０８５３】

ステップ５：３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－１－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸

１Ｍ　ＮａＯＨ（６ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－［３－シアノ－３－フルオロシクロブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４８時間撹拌した。混合物を濃縮し、含水残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄し、１０％の含水$NaHSO_4$でｐＨ＝２に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（２９０ｍｇ、５３％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６５分、ｍ／ｚ：２５６．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０８５４】

ステップ６：３－アミノ－１－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸

ジオキサン（３ｍＬ）中の３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－１－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸（１１０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン（３ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮して、表題生成物のＨＣｌ塩（６０ｍｇ、９５％）を黄色の固体として生じた。

【０８５５】

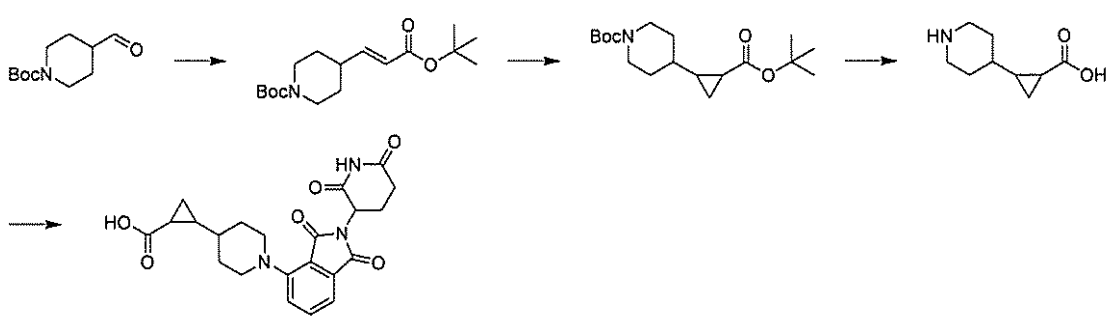
ステップ７：３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝－１－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸

ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の３－アミノ－１－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸（１５０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６０２ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ）及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２５７ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５：１）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、２８％）を黄色の固体（ジアステレオマーの約２：１の混合物）として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．７２分、ｍ／ｚ：３９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５６】

中間体Ｌ２５：２－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝シクロプロパン－１－カルボン酸

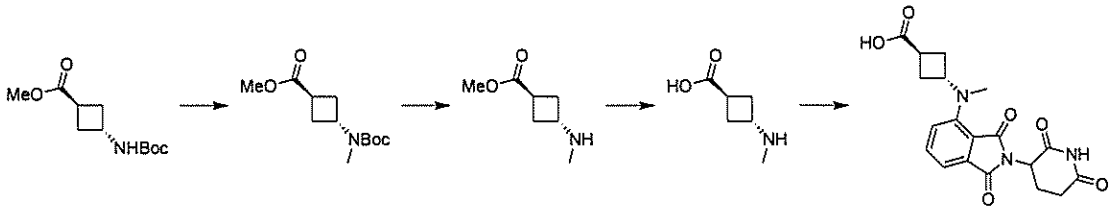
【化２３５】



ステップ１：４－［（１Ｅ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロプ－１－エ

ン－１－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
　ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２－（ジエトキシホスホリル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（５ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＭｅＭｇＢｒ（３．５３ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）を滴加した。４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．２１ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）を添加する前に、反応物をN_2下にて０℃で３０分間撹拌し、混合物を室温まで加温し、５時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２００：１～５０：１）によって精製し、表題生成物（４．４０ｇ、７３％）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：６．７９（ｄｄ，１Ｈ），５．７２（ｄｄ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，２Ｈ），２．７６（ｄｔ，２Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｓ，９Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．５０－１．３２（ｍ，２Ｈ）．
【０８５７】
ステップ２：４－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］シクロプロピル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
　ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のMe_3S（Ｉ）Ｏ（７０４ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（５３８ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌し、４－［（１Ｅ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をN_2下にて室温で５時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～２：１）によって精製して、表題化合物（４２０ｍｇ、８１％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．３９分、ｍ／ｚ：３４８．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。
【０８５８】
ステップ３：２－（ピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸
　ジオキサン（４ｍＬ）中の４－｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］シクロプロピル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（４ｍＬ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、表題生成物（４１５ｍｇ、＞１００％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．７１分、ｍ／ｚ：１７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８５９】
ステップ４：２－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝シクロプロパン－１－カルボン酸
　ジオキサン（４０ｍＬ）中の２－（ピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（４１５ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．５７ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２５７ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５：１）によって精製して、表題生成物（１５０ｍｇ、１４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．９０分、ｍ／ｚ：４２６．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８６０】
中間体Ｌ２６：（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］（メチル）アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸

【化２３６】



ステップ１：（トランス）－３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（トランス）－３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸メチル（５００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（２６１ｍｇ、１０．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を完了（ＴＬＣによって監視される）まで室温で撹拌し、次いで、水（２５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、表題化合物（４２０ｍｇ、７９％）を白色の油として生じた。

【０８６１】

ステップ２：（トランス）－３－（メチルアミノ）シクロブタン－１－カルボン酸メチル

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ）中の（トランス）－３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸メチル（４２０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２０分間撹拌した。混合物を濃縮し、表題生成物（２１０ｍｇ、８６％）を白色の固体として生じた。

【０８６２】

ステップ３：（トランス）－３－（メチルアミノ）シクロブタン－１－カルボン酸

５０％の含水ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の（トランス）－３－（メチルアミノ）シクロブタン－１－カルボン酸メチル（２１０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（１１６ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（１２０ｍｇ、６４％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．３３分、ｍ／ｚ１２９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６３】

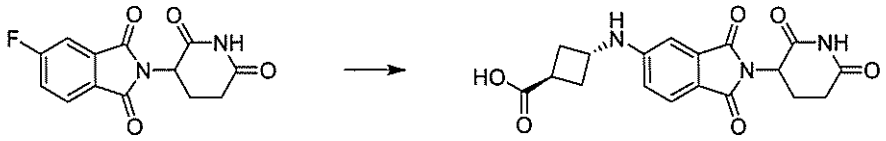
ステップ４：（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］（メチル）アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の（トランス）－３－（メチルアミノ）シクロブタン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、７７４μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２９９ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２５７ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（５０．０ｍｇ、２２％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．６５分、ｍ／ｚ３８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６４】

中間体Ｌ２７：（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸

【化２３７】



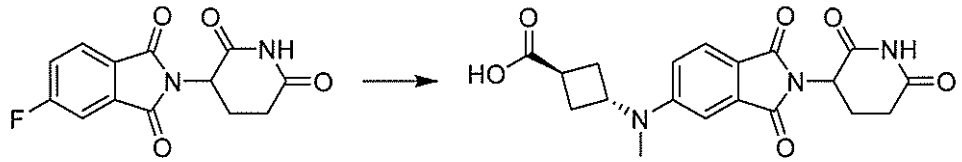
ステップ１：（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の（トランス）－３－アミノシクロブタン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、８６８μｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２３９ｍｇ、８６８μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（３３６ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（７０．０ｍｇ、２２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：２．７５分、ｍ／ｚ：３７２．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６５】

中間体Ｌ２８：（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］（メチル）アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸

【化２３８】



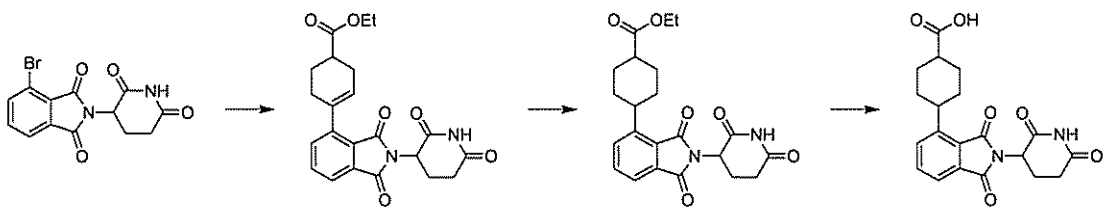
ステップ１：（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］（メチル）アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸

表題化合物を、（トランス）－３－（メチルアミノ）シクロブタン－１－カルボン酸を使用して、中間体Ｌ２７と同様に調製した。化合物を黄色の固体（１００ｍｇ、２２％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．６０分、ｍ／ｚ３８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６６】

中間体Ｌ２９：４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］シクロヘキサン－１－カルボン酸

【化２３９】



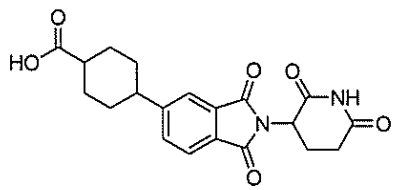
ステップ１：４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］シクロヘキサ－３－エン－１－

カルボン酸エチル
１，４－ジオキサン：H_2O（５：１、２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸エチル（４９５ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１０８ｍｇ、１４８μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（４６９ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を希ＨＣｌでｐＨ＝７に調整し、次いで、H_2O（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×８０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製し、表題生成物（３２４ｍｇ、５３％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．２７分、ｍ／ｚ４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６７】
ステップ２：４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル
ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）中の４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］シクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸エチル（３２４ｍｇ、７８９μｍｏｌ）、及びラネーＮｉ（４６３ｍｇ、７．８９ｍｍｏｌ）の混合物を、H_2雰囲気（５ＭＰａ）下にて室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製して、表題生成物（１６９ｍｇ、５２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．４４分、ｍ／ｚ４１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６８】
ステップ３：４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］シクロヘキサン－１－カルボン酸
４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（１６９ｍｇ、４０９μｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（２０ｍｇ、１３％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．７５分、ｍ／ｚ４０７．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０８６９】
中間体Ｌ３０：４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］シクロヘキサン－１－カルボン酸
【化２４０】

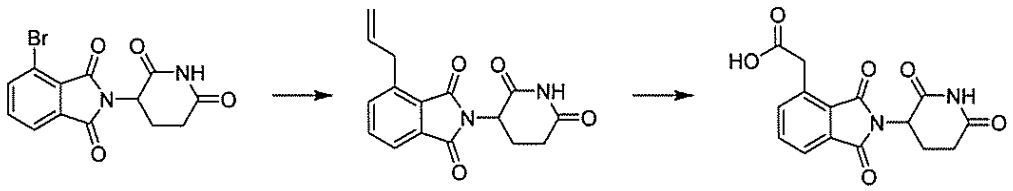


表題化合物を、中間体Ｌ２９の合成の手順に従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオンから調製した。表題化合物を白色の固体（１２０ｍｇ、８６％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．７９分、ｍ／ｚ：３８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７０】
中間体Ｌ３１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛２－［２－（２，６－ジオ

キソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アセチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２４１】



ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（プロプ－２－エン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、１０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（４００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロプ－２－エン－１－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５９４ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８７ｍｇ、１１８μｍｏｌ）、及びK_2CO_3（４９０ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１）によって精製して、表題生成物（２００ｍｇ、５７％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．０９分、ｍ／ｚ：２９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７１】

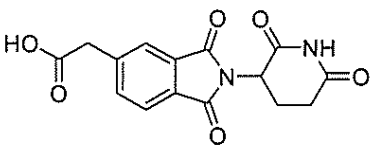
ステップ２：２－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］酢酸

CCl_4（０．５ｍＬ）、H_2O（０．５ｍＬ）、及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）の混合物中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（プロプ－２－エン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１００ｍｇ、３３５μｍｏｌ）の溶液に、$RuCl_3$（７ｍｇ、３３．７μｍｏｌ）及び$NaIO_4$（３５９ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2下にて４０℃で一晩撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ．で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）によって精製して、表題生成物（８０．０ｍｇ、７６％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．２１分、ｍ／ｚ：３１７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７２】

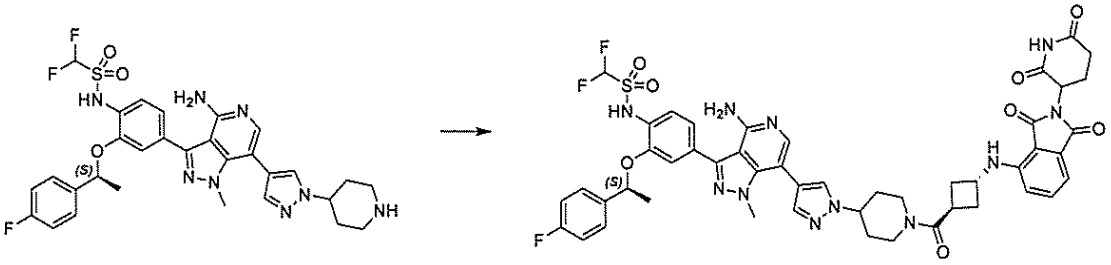
中間体Ｌ３２：２－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］酢酸

【化２４２】



表題化合物を、中間体Ｌ３１の合成の手順に従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオンから調製した。表題化合物を黄色の油（１３０ｍｇ、７３％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．１１分、ｍ／ｚ：３１７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７３】
化合物１０４７：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛１－［（ｔｒａｎｓ）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
【化２４３】



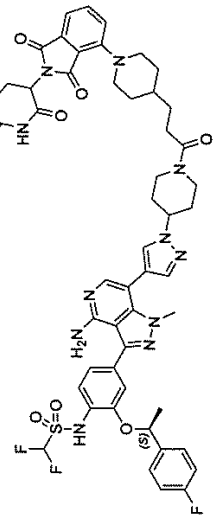
ステップ１：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛１－［（ｔｒａｎｓ）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸（４００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（６８５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４０７ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１３８ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濾過し、次いで、濾液をＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。層を分離し、有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（８５．０ｍｇ、８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：３．１７分、ｍ／ｚ：４９７．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１１（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１１－６．９７（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｑ，Ｊ＝１１．５，１０．５Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｓ，２Ｈ），２．２５（ｓ，２Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９４－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．４３（ｓ，１Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ）．
【０８７４】
以下の実施例を、ステップ１で示された中間体を利用して、化合物１０４７の合成の手順に従って調製した。

【表３８－１】

表１９：化合物１０４４、１０４８、１０４３、１０５４、１０５３、１０７１、１０５８、１０５５、１０５１、１０７７、１０７３、１０７２、１０７０、１０８１、１０７４、１０９３、１１１２、１０６９、１０８７、１０９８、１１４１、１１１８、１１１０、１１１１、１１２９、１１３０、１１１９、１０９４、１１０６、１１２５、１１２６、１１３７、及び１１４２

実施例	構造	化合物名及び分析データ
1044		N-(4-{4-アミノ-7-[1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L2 から LCMS(方法 A2):5.42 分、m/z:1100.5[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.08(s,1H),10.59(s,1H),8.16(s,1H),7.73(s,1H),7.69(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.63(s,1H),7.60-7.56(m,2H),7.44(d,J=8.1Hz,1H),7.34(dd,J=7.8,5.8Hz,2H),7.22-7.15(m,4H),7.13(d,J=1.8Hz,1H),6.97(d,J=52.6Hz,1H),5.65(d,J=6.4Hz,1H),5.09(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.54(d,J=12.2Hz,2H),4.17(d,J=13.5Hz,1H),3.75(s,5H),3.06-2.74(m,6H),2.65-2.53(m,2H),2.27-2.07(m,4H),2.02(dq,J=14.2,6.4Hz,3H),1.78(s,5H),1.59(d,J=6.3Hz,3H).
1048		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}アセチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L3 から LCMS(方法 A1):2.93 分、m/z:511.8[M+2H]2+ ¹H NMR(400MHz,CDCl3):11.08(s,1H),10.58(s,1H),8.14(s,1H),7.73(s,1H),7.68(t,J=8Hz,1H),7.63(s,1H),7.60-7.56(m,2H),7.49(s,1H),7.44(d,J=8Hz,1H),7.33(t,J=8Hz,2H),7.20-7.13(m,4H),7.04(t,J=52Hz,1H),5.64(q,J=8Hz,1H),5.08(dd,J=8Hz,12Hz,1H),4.54(s,2H),4.07(d,J=12Hz,1H),3.75(s,3H),3.68(d,J=12Hz,3H),2.92-2.76(m,5H),2.61-2.57(m,2H),2.39-2.33(m,2H),2.25-1.91(m,9H),1.81(d,J=12Hz,3H),1.59(d,J=8Hz,3H),1.47-1.41(m,2H).

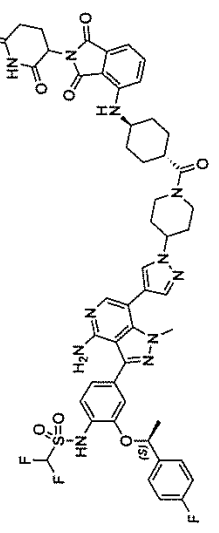
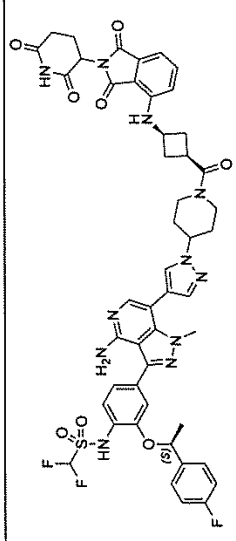
【表３８－２】

1043		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(3-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}プロパノイル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L4 から LCMS(方法 A2):2.94 分, m/z:1036.1[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.09(s,1H),8.03(s,1H),7.68(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.63(s,1H),7.57(tt,J=6.2,2.6Hz,3H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.33(t,J=7.9Hz,2H),7.21-7.09(m,4H),6.94(d,J=52.6Hz,1H),5.66(q,J=6.3Hz,1H),5.09(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.51(d,J=12.6Hz,2H),4.04(d,J=7.3Hz,1H),3.70(s,4H),3.23(t,J=13.0Hz,2H),2.94-2.67(m,4H),2.65-2.54(m,1H),2.47-2.31(m,2H),2.24-1.89(m,4H),1.82(d,J=12.1Hz,3H),1.59(d,J=6.2Hz,3H),1.52(d,J=6.8Hz,2H),1.36(d,J=11.4Hz,2H),0.87(t,J=6.7Hz,1H).
1054		N-(4-{4-アミノ-7-[1-(1-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピロリジン-3-カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L5 から LCMS(方法 A1):2.81 分, m/z:497.8[M+2H]2+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.06(s,1H),8.03(s,1H),7.56-7.40(m,6H),7.17-7.02(m,7H),5.93(s,1H),6.65(d,J=6.8Hz,1H),5.06(d,J=8.8Hz,1H),4.51(q,J=13.2Hz,2H),4.16(d,J=13.6Hz,1H),3.76-3.57(m,9H),2.86-2.82(m,2H),2.22-1.84(m,8H),1.58(d,J=6.4Hz,3H).

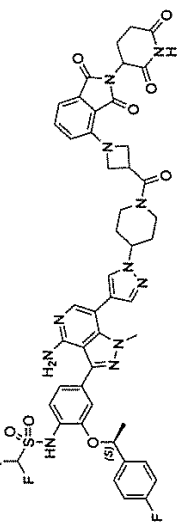
【表３８－３】

1053		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピロリジン-3-イル}アセチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L6 から LCMS(方法 A1):2.96 分、m/z:504.8[M+2H]²⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.05(s,1H),8.14(s,1H),8.00(s,1H),7.61(s,1H),7.55(dd,J=8.3,5.4Hz,4H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.16(t,J=8.8Hz,2H),7.13-7.05(m,4H),7.03-6.74(m,1H),5.65(dd,J=12.4,6.0Hz,3H),5.06(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.49(t,J=12.9Hz,2H),4.02(d,J=12.0Hz,1H),3.68(s,3H),3.61-3.41(m,3H),2.95-2.72(m,2H),2.58(s,2H),2.19-2.05(m,3H),2.02-1.78(m,3H),1.68(s,1H),1.57(d,J=6.3Hz,3H),1.35-1.19(m,2H).
1071		N-{4-[4-アミノ-1-メチル-7-(1-{1-[(シス)-4-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}シクロヘキサンカルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L7 から LCMS:(方法 A):2.96 分、m/z:1022.3[M+H]⁺ ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆):12.65(s,2H),11.10(s,1H),10.55(s,1H),8.13(d,J=1.4Hz,1H),7.71(s,1H),7.60(d,J=14.1Hz,3H),7.44(d,J=8.1Hz,1H),7.24-7.11(m,5H),7.04(d,J=1.8Hz,2H),6.53(s,1H),5.64(d,J=6.4Hz,1H),5.06(s,1H),4.53(s,2H),4.11(d,J=12.3Hz,1H),3.74(s,2H),2.83(s,3H),2.14(s,2H),1.99(s,2H),1.80(s,4H),1.59(d,J=6.3Hz,3H).

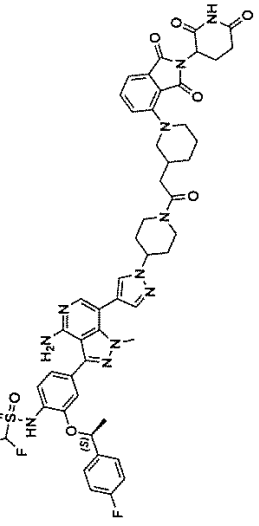
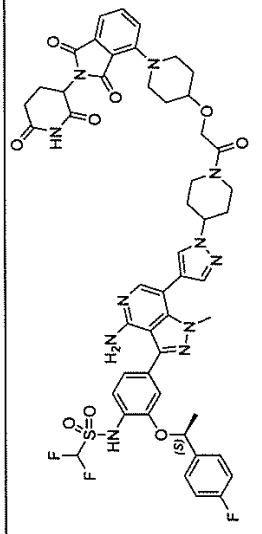
【表３８－４】

1058		N-{4-[4-アミノ-1-メチル-7-{1-{1-[(トランス)-4-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}シクロヘキサンカルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L8 から LCMS:(方法 A):2.87 分、m/z:1022.3[M+H]+ 1 HNMR(400MHz,DMSO-d6):11.09(s,1H),8.04(s,1H),7.63(s,1H),7.57(d,J=2.6Hz,2H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.37-7.07(m,7H),7.05-7.02(m,1H),6.16(d,J=8.3Hz,1H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),5.05(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.67-4.16(m,3H),3.70(s,3H),2.93-2.86(m,1H),2.81-2.54(m,4H),2.19-1.97(m,6H),1.75(dd,J=13.1,6.9Hz,3H),1.58(d,J=6.3Hz,4H),1.56-1.18(m,8H),0.87(t,J=7.4Hz,1H).
1055		N-{4-[4-アミノ-1-メチル-7-(1-{1-[(シス)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}シクロブタンカルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L9 から LCMS(方法 A1):2.84 分、m/z:497.8[M+2H]2+ 1H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.10(s,1H),8.07(s,1H),7.62-7.55(m,5H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.02(m,7H),6.45(d,J=8.0Hz,1H),5.95(s,2H),5.65(q,J=8.0Hz,1H),5.08-5.04(m,1H),4.49-4.48(m,2H),4.09(q,J=8.0Hz,1H),3.11-3.08(m,1H),3.69(s,3H),3.23-3.16(m,3H),2.80-2.57(m,5H),2.54(s,3H),2.14-2.19(m,8H),1.58(d,J=4.0Hz,3H).

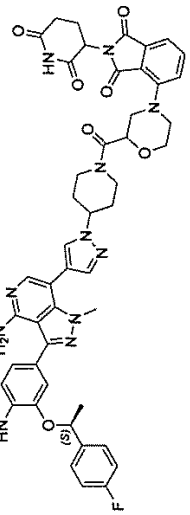
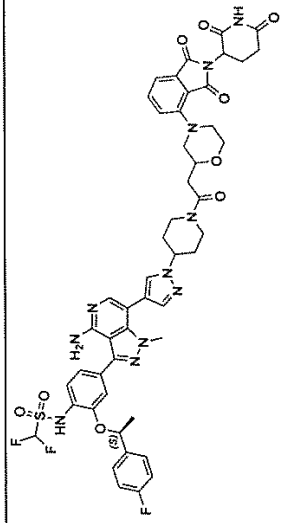
【表３８－５】

1051		N-(4-{4-アミノ-7-[1-(1-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アゼチジン-3-カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L10 から LCMS(方法 A2):2.90 分, m/z:980.3[M+H]⁺ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):11.07(s,1H),8.22(s,2H),8.00(s,1H),7.67-7.46(m,6H),7.33(d,J=8.1Hz,1H),7.12(t,J=9.0Hz,2H),6.91(d,J=8.3Hz,1H),6.86(d,J=9.3Hz,1H),6.33(t,J=54.6Hz,1H),5.64(d,J=6.2Hz,2H),5.12-5.01(m,1H),4.55-4.39(m,3H),4.29(dt,J=16.9,7.2Hz,2H),3.91(q,J=7.7,7.2Hz,2H),3.67(s,3H),2.97-2.58(m,5H),1.99(dd,J=62.0,37.0,13.1Hz,5H),1.50(d,J=6.4Hz,3H).
1077		N-(4-{4-アミノ-7-[1-(1-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-3-カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L11 から LCMS(方法 A):2.89 分, m/z:1008.2[M+H]⁺ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):11.14-11.01(m,1H),8.05-7.96(m,1H),7.70(dd,J=8.4,7.1Hz,1H),7.60(s,1H),7.50(td,J=5.7,2.3Hz,3H),7.40-7.30(m,3H),7.12(t,J=8.9Hz,2H),6.90(s,1H),6.82(d,J=2.3Hz,1H),6.19(d,J=55.0Hz,2H),5.65(d,J=6.6Hz,1H),5.63(s,2H),5.17-5.06(m,1H),4.50(s,2H),4.36-4.16(m,1H),3.77(d,J=30.1Hz,1H),3.66(s,3H),3.08(s,1H),2.87(s,3H),2.67(p,J=1.8Hz,1H),2.33(p,J=1.9Hz,1H),2.11(d,J=12.9Hz,3H),1.99(s,3H),1.79(s,3H),1.49(d,J=6.4Hz,3H).

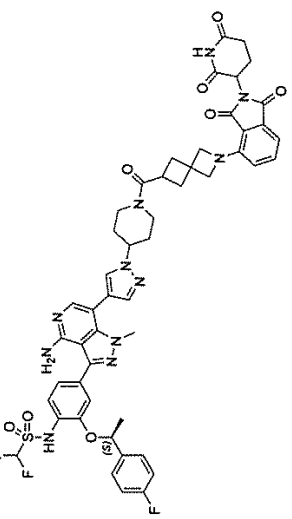
【表３８－６】

1073		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(2-{1-[1,3-ジオキソ-2-(2-オキソピペリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-3-イル}アセチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L12 から LCMS(方法 A):2.89 分、m/z:1022.1[M+H]+ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.10(s,1H),8.09(d,J=7.7Hz,1H),7.96(s,1H),7.69(dd,J=8.0,5.8Hz,2H),7.57(s,3H),7.48-7.36(m,2H),7.31(dd,J=7.3,4.0Hz,1H),7.25-7.10(m,4H),7.04(s,2H),5.65(d,J=6.4Hz,1H),5.17-5.04(m,1H),4.52(s,2H),4.06(s,1H),3.74(s,3H),3.67(s,2H),2.94(s,1H),2.84(s,1H),2.69(d,J=5.1Hz,1H),2.61(s,1H),2.40-2.33(m,2H),2.11(s,4H),2.01(d,J=7.1Hz,2H),1.80(d,J=44.0Hz,4H),1.60(d,J=6.2Hz,3H).
1072		N-{4-[4-アミノ-7-(1-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}オキシ)アセチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L13 から LCMS(方法 A):2.08 分、m/z:1038.2[M+H]+ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.68(s,1H),11.08(s,1H),10.60(s,1H),8.12(d,J=9.1Hz,1H),7.73-7.64(m,2H),7.63-7.54(m,3H),7.44(d,J=8.1Hz,1H),7.34(t,J=8.4Hz,2H),7.22-7.10(m,5H),6.97(d,J=52.6Hz,2H),5.64(t,J=6.3Hz,1H),5.12-5.06(m,1H),4.52(d,J=11.6Hz,1H),4.45(d,J=15.2Hz,2H),4.26(d,J=6.0Hz,2H),4.02(s,1H),3.73(s,3H),3.62(s,1H),3.54(d,J=12.1Hz,2H),3.09(s,3H),2.85(d,J=16.5Hz,3H),2.61(s,1H),2.10(s,2H),2.03(s,3H),1.70(s,3H),1.59(d,J=6.3Hz,3H).

【表３８－７】

1070		N-(4-{4-アミノ-7-[1-(1-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]モルホリン-2-カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L14 から LCMS(方法 C):3.51 分、m/z:505.2[M+2H]$^{2+}$、^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.09(d,J=8.2Hz,1H),8.03(d,J=5.4Hz,1H),7.75(t,J=7.8Hz,1H),7.63(s,1H),7.61-7.54(m,3H),7.41(dd,J=8.0,4.2Hz,3H),7.22-7.09(m,5H),6.96(d,J=52.7Hz,1H),5.84(s,2H),5.66(d,J=6.5Hz,1H),5.11(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),4.49(d,J=32.5Hz,4H),4.21(t,J=16.3Hz,2H),4.02(d,J=11.3Hz,1H),3.91-3.75(m,3H),3.70(s,3H),3.17(d,J=4.8Hz,2H),3.08(s,3H),2.86(s,3H),2.14(d,J=13.6Hz,3H),2.06-1.95(m,3H),1.85(d,J=12.0Hz,1H),1.59(d,J=6.3Hz,3H).
1081		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(2-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]モルホリン-2-イル}アセチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L15 から LCMS(方法 C):3.68 分、m/z:1025.1[M+H]$^+$、^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.10(s,1H),8.10(d,J=28.7Hz,3H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.66(s,1H),7.60-7.52(m,3H),7.45-7.35(m,3H),7.21-7.11(m,5H),7.04(s,1H),6.91(s,1H),6.65(s,1H),5.65(d,J=6.4Hz,1H),5.32(t,J=4.8Hz,1H),5.11(d,J=12.8Hz,2H),4.51(s,3H),4.04(s,3H),3.92(d,J=11.1Hz,2H),3.72(s,5H),3.64-3.55(m,2H),3.00(d,J=2.6Hz,2H),2.93-2.72(m,6H),2.67(d,J=2.0Hz,2H),2.54(s,2H),2.33(s,1H),2.11(s,3H),2.00(q,J=6.9,6.3Hz,5H),1.84(s,2H),1.59(d,J=6.2Hz,3H),1.46(s,2H),1.24(s,12H),0.85(t,J=6.6Hz,2H).

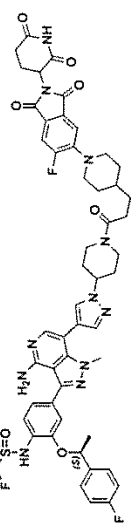
【表３８－８】

1074		N-(4-{4-アミノ-7-[1-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L16 から LCMS(方法 A):2.62 分、m/z:1020.1[M+H]+ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):11.07(s,1H),8.14(s,1H),8.05(s,1H),7.64(s,1H),7.57(d,J=6.7Hz,3H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.22-7.10(m,4H),6.77(d,J=8.5Hz,1H),6.15(s,1H),5.65(d,J=6.4Hz,1H),5.05(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),4.59-4.44(m,2H),4.27(s,2H),4.09(s,2H),3.86(d,J=13.6Hz,2H),3.71(s,4H),3.21-3.12(m,3H),2.75(d,J=7.9Hz,3H),2.62-2.55(m,1H),2.42(dq,J=11.7,5.7,4.0Hz,3H),1.88-1.69(m,2H),1.59(d,J=6.3Hz,3H).
1093		N-{4-[4-アミノ-7-(1-{1-[4-({[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}メチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L17 から LCMS(方法 A):2.88 分、m/z:1030.2[M+H]+ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):11.11(s,1H),8.02(s,1H),7.61(s,1H),7.58-7.49(m,4H),7.40(dd,J=20.8,6.4Hz,5H),7.31(t,J=6.4Hz,1H),7.15(t,J=8.7Hz,2H),7.07-6.94(m,4H),6.76(t,J=53.5Hz,1H),5.65(d,J=6.3Hz,3H),5.07(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.62(d,J=6.3Hz,2H),4.53(td,J=11.0,5.4Hz,2H),3.67(s,3H),3.02(s,1H),2.96-2.82(m,1H),2.65-2.52(m,3H),2.23-1.85(m,6H),1.55(d,J=6.3Hz,3H).

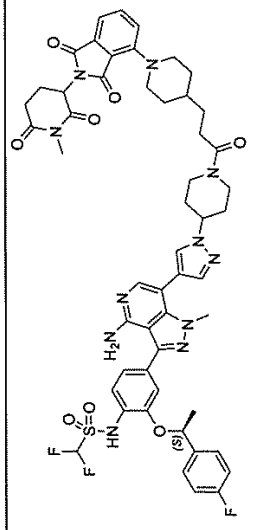
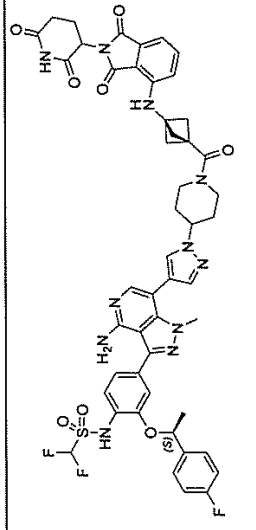
【表３８－９】

1112		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アゼチジン-3-イル}アセチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L18 から LCMS(方法 A):2.95 分、m/z:994.3[M+H]+ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):10.99(s,1H),8.08(s,1H),7.92(s,2H),7.53(s,1H),7.44(d,J=3.7Hz,3H),7.28(s,1H),7.14(s,2H),7.11-7.00(m,3H),6.90(s,1H),6.85(s,1H),6.72(s,1H),6.59(s,2H),5.57(s,3H),5.26(s,2H),4.98(s,1H),4.41(s,3H),4.29(s,3H),3.90(s,2H),3.78(s,3H),3.60(s,3H),2.76(d,J=7.2Hz,3H),2.60(s,2H),2.26(s,1H),2.03(s,3H),1.46(d,J=6.3Hz,3H),1.38(d,J=6.9Hz,4H).
1069		N-(4-{4-アミノ-7-[1-({7-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L19 から LCMS(方法 A2):3.01 分、m/z:524.8[M+2H]2+ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):11.08(s,1H),8.03(s,1H),7.70-7.64(m,1H),7.63(s,1H),7.58(d,J=5.5Hz,1H),7.56(d,J=5.1Hz,2H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.31(dt,J=15.4,8.1Hz,2H),7.17(t,J=7.5Hz,2H),7.15-7.11(m,2H),6.96(d,J=52.6Hz,1H),5.99(s,2H),5.65(d,J=6.4Hz,1H),5.09(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.57-4.44(m,2H),3.86(d,J=13.1Hz,1H),3.70(s,3H),3.40(t,J=8.8Hz,1H),3.24(d,J=5.5Hz,2H),3.15(d,J=8.4Hz,2H),2.93-2.73(m,2H),2.68-2.53(m,2H),2.43-2.16(m,2H),2.15-1.96(m,7H),1.92-1.74(m,4H),1.64(d,J=5.5Hz,2H),1.59(d,J=6.2Hz,3H).

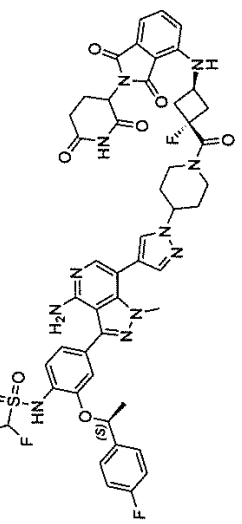
【表３８－１０】

1087		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(3-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]ピペリジン-4-イル}アゼパン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L20 から LCMS(方法 A2):2.95 分、m/z:1054.4[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.10(s,1H),8.03(s,1H),7.69(d,J=11.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.59-7.53(m,3H),7.42(dd,J=15.1,7.7Hz,2H),7.21-7.07(m,5H),6.99(s,1H),5.95(s,2H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),5.09(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.49(dt,J=11.2,6.1Hz,2H),4.02(d,J=13.3Hz,1H),3.69(s,3H),3.60(d,J=12.1Hz,2H),3.27-3.14(m,2H),2.90-2.84(m,2H),2.83-2.69(m,2H),2.67-2.55(m,2H),2.42(t,J=7.4Hz,2H),2.10(s,2H),1.82(d,J=12.4Hz,3H),1.57(d,J=6.3Hz,3H),1.50(q,J=9.7,8.3Hz,3H),1.38(d,J=3.1Hz,1H),1.34(s,2H).
1098		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(3-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペラジン-1-イル}-3-オキソプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L21 から LCMS(方法 A2):2.73 分、m/z:526.3[M+2H]2+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.09(d,J=2.1Hz,1H),10.57(s,1H),8.00(s,1H),7.72(dd,J=8.4,7.2Hz,1H),7.61(s,1H),7.59-7.51(m,3H),7.40(d,J=3.0Hz,1H),7.39-7.32(m,2H),7.17(d,J=8.9Hz,2H),7.16-7.12(m,1H),7.12-7.04(m,2H),6.89(d,J=52.9Hz,1H),5.82-5.61(m,3H),5.11(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.56-4.43(m,2H),4.03(q,J=7.1Hz,1H),3.93(d,J=13.4Hz,1H),3.69(s,3H),3.67-3.59(m,4H),3.28-3.15(m,3H),2.94-2.77(m,2H),2.65-2.54(m,2H),2.11(d,J=12.0Hz,2H),2.00(d,J=8.8Hz,3H),1.90-1.78(m,1H),1.58(d,J=6.2Hz,3H).

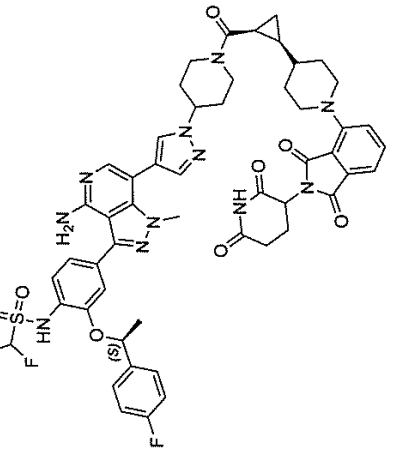
【表３８－１１】

1141		N-[4-(4-アミノ-1-メチル-7-{1-[1-(3-{1-[2-(1-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}プロパノイル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L22 から LCMS(方法 A2):3.02 分、m/z:1050.3[M+H]+ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.01(s,1H),7.70-7.64(m,1H),7.61(s,1H),7.56(d,J=5.7Hz,1H),7.54(t,J=2.8Hz,2H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.32(dd,J=9.8,7.8Hz,2H),7.15(t,J=8.8Hz,2H),7.11-7.06(m,2H),6.89(t,J=53.2Hz,1H),5.76(d,J=4.1Hz,2H),5.65(d,J=6.4Hz,1H),5.16(dd,J=13.0,5.4Hz,1H),4.50(d,J=11.8Hz,2H),4.02(d,J=13.4Hz,1H),3.71(s,1H),3.68(s,3H),3.01(s,3H),2.95-2.71(m,6H),2.58-2.52(m,2H),2.42(t,J=6.7Hz,2H),2.08(d,J=17.8Hz,3H),1.91(d,J=11.4Hz,1H),1.82(s,1H),1.79(s,1H),1.57(d,J=6.3Hz,4H),1.55-1.49(m,2H),1.35(d,J=11.6Hz,1H),0.94(d,J=5.8Hz,1H),0.84(td,J=9.3,8.1,5.7Hz,1H).
1118		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L23 から LCMS(方法 A):2.95 分、m/z:1006.4[M+H]+ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.09(s,1H),8.59(s,3H),8.14(s,1H),7.73(s,1H),7.66(s,1H),7.59(dd,J=8.4,5.5Hz,2H),7.46(dd,J=16.8,8.4Hz,3H),7.18(t,J=8.5Hz,3H),7.14(s,1H),7.04(s,1H),7.02(d,J=2.5Hz,1H),6.99(s,1H),6.53(s,2H),5.66(q,J=6.2Hz,1H),5.38(s,1H),5.27(s,1H),5.05(dd,J=12.9,5.4Hz,2H),4.57(dq,J=11.4,6.5,5.5Hz,1H),3.75(s,3H),2.88(ddd,J=17.4,14.1,5.4Hz,2H),2.62(d,J=3.5Hz,3H),2.12(s,4H),2.06-1.96(m,3H),1.60(d,J=6.2Hz,3H)

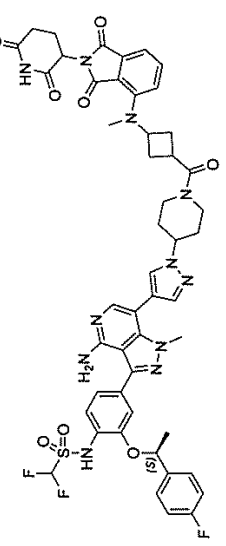
【表３８－１２】

1110		N-{4-[4-アミノ-1-メチル-7-(1-{1-[(トランス)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}-1-フルオロシクロブタンカルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L24 から、分取 HPLC によって分離されたジアステレオマー一 LCMS(方法 A):2.01 分、m/z:1012.9[M+H]+、^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.10(d,J=3.5Hz,1H),8.14(s,1H),8.02(d,J=8.6Hz,1H),7.61(dd,J=7.8,5.9Hz,2H),7.58-7.51(m,3H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.01(m,6H),6.68(dd,J=37.0,6.8Hz,2H),5.65(dd,J=12.8,6.4Hz,3H),5.07(dt,J=12.9,4.9Hz,1H),4.54(d,J=10.4Hz,2H),4.48-4.37(m,2H),3.93(d,J=13.5Hz,1H),3.68(d,J=5.5Hz,3H),2.92(dd,J=19.8,9.5Hz,3H),2.59(d,J=14.7Hz,2H),2.15(d,J=12.0Hz,2H),2.08-2.01(m,1H),1.92(d,J=9.0Hz,2H),1.56(d,J=6.2Hz,3H).
1111		N-{4-[4-アミノ-1-メチル-7-(1-{1-[(cis)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}-1-フルオロシクロブタンカルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L24 から、分取 HPLC によって分離されたジアステレオマー一 LCMS(方法 A):2.01 分、m/z:1012.9[M+H]+、^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.10(d,J=3.5Hz,1H),8.14(s,1H),8.02(d,J=8.6Hz,1H),7.61(dd,J=7.8,5.9Hz,2H),7.58-7.51(m,3H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.01(m,6H),6.68(dd,J=37.0,6.8Hz,2H),5.65(dd,J=12.8,6.4Hz,3H),5.07(dt,J=12.9,4.9Hz,1H),4.54(d,J=10.4Hz,2H),4.48-4.37(m,2H),3.93(d,J=13.5Hz,1H),3.68(d,J=5.5Hz,3H),2.92(dd,J=19.8,9.5Hz,3H),2.59(d,J=14.7Hz,2H),2.15(d,J=12.0Hz,2H),2.08-2.01(m,1H),1.92(d,J=9.0Hz,2H),1.56(d,J=6.2Hz,3H).

【表３８－１３】

1129		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}-(シス)-シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L25 から 分取 TLC によって分離されたジアステレオマー (DCM:MeOH=30:1) LCMS(方法 A):2.15 分、m/z:1048.4[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,CDCl3):7.66(d,J=8.3Hz,1H),7.60-7.50(m,3H),7.37(d,J=7.1Hz,1H),7.34-7.29(m,2H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.07-6.99(m,2H),6.35(t,J=53.5Hz,1H),5.84(s,1H),5.46(t,J=6.8Hz,1H),4.95(dd,J=11.9,5.6Hz,1H),4.81(s,1H),4.51(s,1H),4.39(d,J=13.4Hz,1H),3.78(s,4H),3.63(s,1H),3.34(s,1H),2.95-2.69(m,6H),2.41(s,1H),2.36-2.21(m,2H),2.06(s,1H),2.02-1.97(m,1H),1.93(d,J=12.0Hz,1H),1.78(s,2H),1.69(dd,J=6.4,1.9Hz,3H),1.31(s,2H),0.78-0.72(m,1H).
1130		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}-(トランス)-シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L25 から 分取 TLC によって分離されたジアステレオマー (DCM:MeOH=30:1) LCMS(方法 A):2.15 分、m/z:1048.4[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,CDCl3):7.66(d,J=8.2Hz,1H),7.61-7.51(m,3H),7.39-7.28(m,2H),7.20-7.13(m,1H),7.06-6.98(m,2H),6.36(t,J=53.5Hz,1H),6.01(s,1H),5.46(d,J=6.4Hz,1H),4.95(dd,J=11.9,5.5Hz,1H),4.75(s,1H),4.53-4.35(m,1H),3.77(s,3H),3.34(s,1H),3.09-2.70(m,7H),2.31(s,1H),2.08(t,J=10.8Hz,1H),2.02-1.78(m,3H),1.68(d,J=6.2Hz,3H),1.30(s,2H),1.04(d,J=10.2Hz,1H),0.86(s,1H),0.76(s,1H).

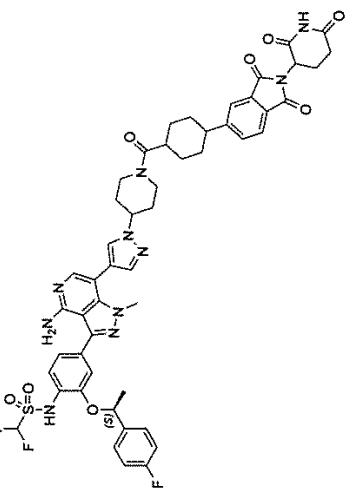
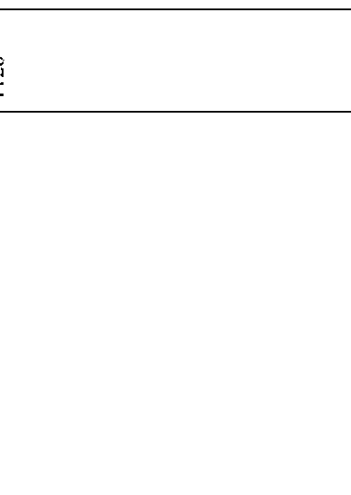
【表３８－１４】

1119		N-{4-[4-アミノ-1-メチル-7-(1-{1-[(トランス)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル](メチル)アミノ}シクロブタンカルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L26 から。 LCMS(方法 B):2.02 分、m/z:504.8[M+2H]²⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.08(d,J=8.7Hz,1H),8.12(s,1H),7.71(d,J=3.2Hz,1H),7.66-7.55(m,4H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),7.29(t,J=6.1Hz,1H),7.22(s,2H),7.18(t,J=8.1Hz,3H),7.11(d,J=11.2Hz,2H),6.97(d,J=52.6Hz,1H),5.64(d,J=6.4Hz,1H),5.09(dd,J=13.4,5.5Hz,1H),4.52(s,1H),4.20-4.06(m,1H),3.91(d,J=12.6Hz,1H),3.73(s,3H),3.09(s,2H),2.96(d,J=17.6Hz,3H),2.85(dt,J=22.7,8.4Hz,2H),2.64(d,J=22.5Hz,4H),2.43-2.23(m,2H),2.09(s,2H),2.07(s,2H),1.83(d,J=13.2Hz,2H),1.59(d,J=6.2Hz,3H).
1094		N-{4-[4-アミノ-1-メチル-7-(1-{1-[(トランス)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アミノ}シクロブタンカルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L27 から。 LCMS(方法 B):3.68 分、m/z995.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.05(s,1H),8.00(s,1H),7.58(d,J=8.2Hz,2H),7.52-7.45(m,4H),7.33(d,J=8.1Hz,1H),7.12(t,J=8.9Hz,2H),6.88(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),6.81(d,J=2.1Hz,1H),6.79-6.73(m,1H),6.25(t,J=55.0Hz,1H),5.68-5.61(m,2H),5.02(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.50(dd,J=14.9,8.6Hz,2H),3.97(d,J=6.9Hz,1H),3.78(d,J=13.4Hz,1H),3.66(s,3H),3.49-3.42(m,1H),3.21-3.14(m,1H),2.84(q,J=14.6,12.3Hz,2H),2.73-2.58(m,3H),2.33(t,J=1.9Hz,1H),2.22-2.06(m,4H),2.00(q,J=6.9Hz,2H),1.86(dd,J=20.9,10.4Hz,2H),1.49(d,J=6.4Hz,3H).

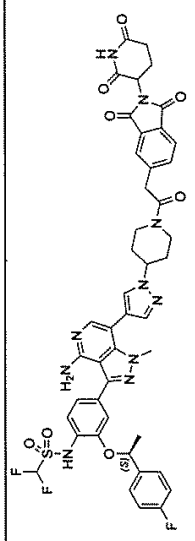
【表３８－１５】

1106		N-{4-[4-アミノ-1-メチル-7-(1-{1-[(トランス)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル](メチル)アミノ}シクロブタンカルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-ルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L28 から、 LCMS(方法 B):1.92 分、m/z1009.4[M+H]⁺ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):11.08(s,1H),8.12(d,J=1.8Hz,1H),7.71(d,J=3.1Hz,1H),7.68-7.55(m,4H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),7.31-7.09(m,8H),6.97(d,J=52.6Hz,1H),5.64(q,J=6.3Hz,1H),5.09(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.52(t,J=12.7Hz,1H),4.14(d,J=7.9Hz,1H),3.73(d,J=2.5Hz,3H),3.24-3.06(m,2H),2.96(d,J=17.6Hz,3H),2.90-2.75(m,2H),2.68-2.54(m,4H),2.37-2.24(m,2H),2.19-1.98(m,4H),1.83(d,J=13.2Hz,2H),1.59(d,J=6.2Hz,3H).
1125		N-(4-{4-アミノ-7-[1-(1-{4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]シクロヘキサンカルボニル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L29 から、 LCMS(方法 B):2.03 分、m/z:1008[M+H]⁺ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):11.11(s,1H),8.04(s,1H),7.95(s,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.76-7.71(m,2H),7.62(s,1H),7.59-7.54(m,3H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.07(m,4H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),5.12(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.69(s,3H),3.06(d,J=5.4Hz,1H),2.89(s,5H),2.73(s,4H),2.17(d,J=7.5Hz,1H),2.08-1.96(m,6H),1.58(d,J=6.3Hz,3H),1.17(t,J=7.1Hz,2H),0.85(t,J=6.5Hz,2H).

【表３８－１６】

1126		N-(4-{4-アミノ-7-[1-({4-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]シクロヘキサンカルボニル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L30 から LCMS(方法 B):1.96 分、m/z:504.3[M+2H]²⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.11(s,1H),8.00(s,1H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.75(d,J=9.0Hz,2H),7.59(s,1H),7.49(q,J=5.5Hz,3H),7.33(d,J=8.2Hz,1H),7.12((t,J=8.7Hz,2H),6.92-6.85(m,1H),6.81(d,J=2.1Hz,1H),6.24(t,J=55.0Hz,1H),5.66-5.61(m,2H),5.12(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.50(d,J=14.8Hz,2H),4.05(s,1H),3.66(s,3H),3.17(s,1H),3.03(s,1H),2.93-2.83(m,2H),2.75(s,1H),2.59(d,J=16.4Hz,2H),2.07(t,J=18.3Hz,5H),1.83(s,4H),1.67(dd,J=37.1,20.3Hz,5H),1.49(d,J=6.4Hz,3H).
1137		N-(4-{4-アミノ-7-[1-({2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アセチル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L31 から LCMS(方法 B):1.94 分、m/z:939 3[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):7.66(d,J=7.6Hz,2H),7.52(s,2H),7.04(d,J=32.8Hz,2H),5.41(d,J=57.1Hz,2H),5.30(s,5H),4.95(s,1H),4.30(s,1H),4.14(d,J=7.5Hz,1H),3.87(d,J=7.4Hz,2H),3.49(s,3H),2.83(d,J=36.9Hz,2H),2.62(s,1H),2.34(s,2H),2.26-2.10(m,3H),2.04(s,3H),1.73(s,3H),0.87(d,J=7.4Hz,8H),0.22(s,1H),-0.08(s,1H).

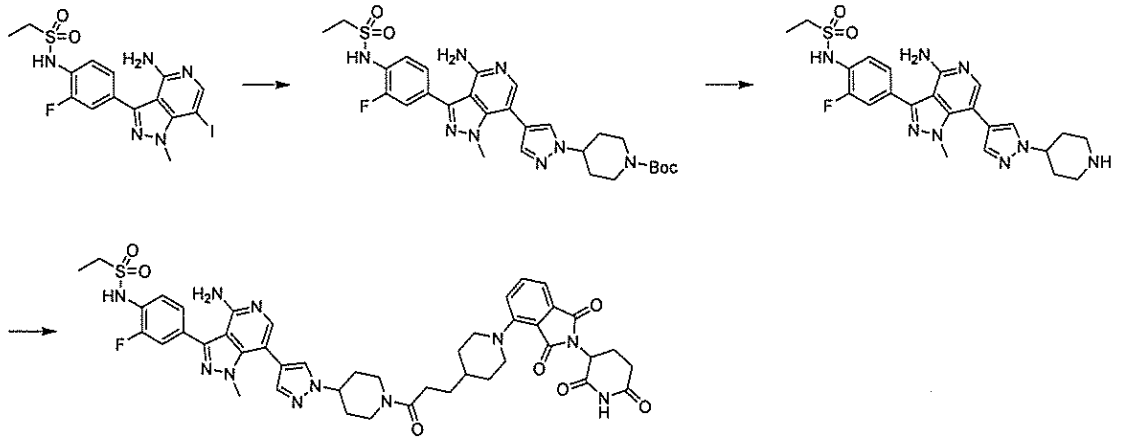
【表３８－１７】

1142		N-(4-{4-アミノ-7-[1-(1-{2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アセチル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 L32 から、 LCMS(方法 B):1.88 分, m/z:939.3[M+H]+. ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.15(s,1H),8.09(d,J=14.9Hz,1H),8.04-7.79(m,3H),7.68(s,1H),7.65-7.50(m,3H),7.43(d,J=8.1Hz,1H),7.16(q,J=10.3Hz,4H),6.97(d,J=52.6Hz,1H),6.64(s,2H),5.65(d,J=6.9Hz,1H),5.18(d,J=12.6Hz,1H),4.58(s,2H),4.09(d,J=38.6Hz,1H),3.72(s,3H),3.60(d,J=14.6Hz,1H),3.08(s,1H),2.89(s,1H),2.61(d,J=17.8Hz,3H),2.14(d,J=65.7Hz,6H),1.59(d,J=6.2Hz,3H).

【０８７５】

化合物１０８８：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［１－（３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパノイル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］エタン－１－スルホンアミド

【化２４４】



ステップ１：４－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミド－３－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

８０％の含水１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）エタン－１－スルホンアミド（４６６ｍｇ、９８０μｍｏｌ）、４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４４３．８ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３１１．９ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（７１．２ｍｇ、９８．１μｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１）及び逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（４９０ｍｇ、２３％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：２．６３分、ｍ／ｚ：５９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７６】

ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）エタン－１－スルホンアミド

ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－｛４－［４－アミノ－３－（４－エタンスルホンアミド－３－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．３６ｇ、６０１μｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（２．５ｍＬ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮して、表題化合物（０．４ｇ、＞１００％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：０．４６分、ｍ／ｚ：４９９．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７７】

ステップ３：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［１－（３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパノイル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］エタン－１－スルホンアミド

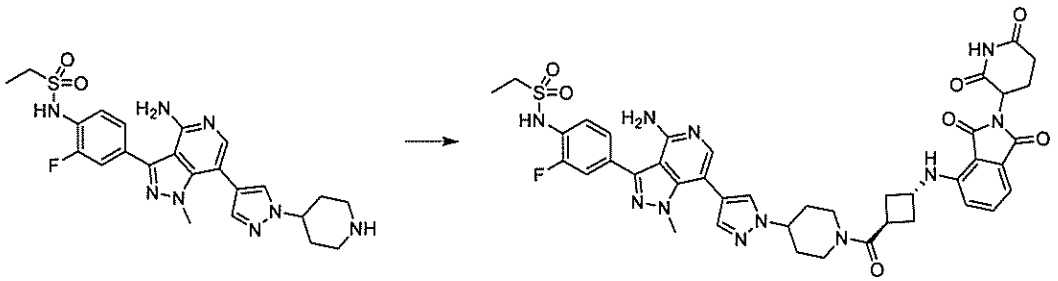
ＤＭＦ（３ｍＬ）及びＭｅＣＮ（４ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）エタン－１－スルホンアミド（１６２ｍｇ、３２６μｍｏｌ）、３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル

］ピペリジン－４－イル｝プロパン酸（１３５ｍｇ、３２６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１８５ｍｇ、４８９μｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（１３１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（２５０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を飽和含水ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（６６．１ｍｇ、１７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：２．５９分、ｍ／ｚ：８９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．１４（ｓ，１Ｈ），９．９０（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，２Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，２Ｈ），６．１６（ｓ，２Ｈ），５．１８－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．２１（ｍ，３Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．５８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５１（ｓ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８７８】

化合物１１０２：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛１－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－フルオロフェニル｝エタン－１－スルホンアミド

【化２４５】



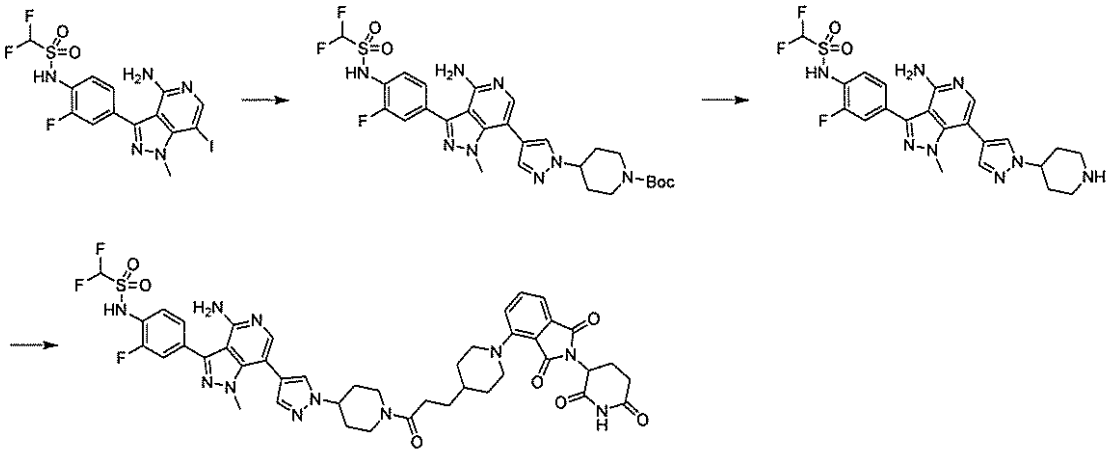
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸（５３ｍｇ、１４２μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）エタン－１－スルホンアミド（７０．７ｍｇ、１４２μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８０．６ｍｇ、２１２μｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（５７．４ｍｇ、５６８μｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（２５０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を飽和含水ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製して、表題化合物（４０ｍｇ、３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：２．４４分、ｍ／ｚ：８５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．１０（ｓ，１Ｈ），９．７４（ｓ，２Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，４Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（

ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｓ，２Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｔ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），２．９５－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．９３－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ）．

【０８７９】

化合物１１１３：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［１－（３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパノイル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２４６】



ステップ１：４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－フルオロフェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ジオキサン：Ｈ$_2$Ｏ（５：１、１２ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１．０ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９１ｇ、２．４１ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（６３９．５８ｍｇ、６．０２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．６４ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題生成物（３５７．１ｍｇ、２９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．６４分、ｍ／ｚ：６２１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８０】

ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）中の４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－フルオロフェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、２４１μｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹

拌した。混合物を濃縮して、表題生成物（１６２．３ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．６７分、ｍ／ｚ：５２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８１】

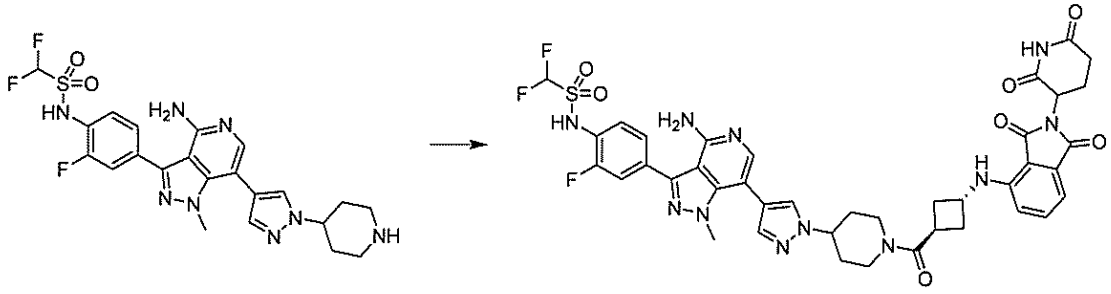
ステップ３：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［１－（３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパノイル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（５０ｍｇ、９６．０μｍｏｌ）、３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパン酸（４７．６９ｍｇ、１１５μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７３．０９ｍｇ、１９１μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（９９．３８ｍｇ、７６８μｍｏｌ）の混合物を、室温で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水に注ぎ、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１、５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、表題生成物（１６．２ｍｇ、１８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６８分、ｍ／ｚ：４５８．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．０８（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，４Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝２９．７Ｈｚ，３Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝１９．８，７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｔ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．５３（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．４２－１．３１（ｍ，２Ｈ）．

【０８８２】

化合物１１１４：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛１－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－フルオロフェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２４７】



ステップ１：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛１－［（１ｒ，３ｒ）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３

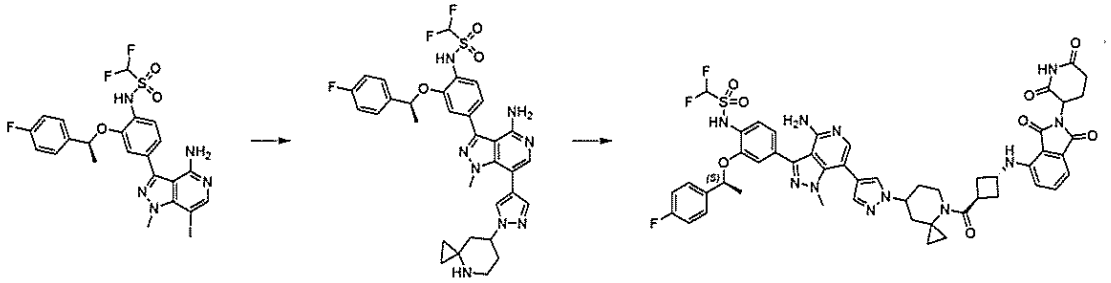
－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－フルオロフェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（５０ｍｇ、９６．０μｍｏｌ）、（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸（５３．５ｍｇ、１４４μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４３．８６ｍｇ、１１５μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（９９．３８ｍｇ、７６８μｍｏｌ）の混合物を、室温で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで。残渣を水で希釈し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１、５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、表題生成物（８．３ｍｇ、１０％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．６８分、８７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２５．３Ｈｚ，３Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｔ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｓ，２Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，２Ｈ），１．８２（ｓ，２Ｈ）．

【０８８３】

化合物１１０７：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛４－［（１ｒ，３ｒ）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］－４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２４８】



ステップ１：Ｎ－｛４－［４－アミノ－７－（１－｛４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

表題化合物を、一般手順Ｃ１に従って、中間体Ａ１Ｂ１及び中間体Ｄ２、ステップ４から調製した。化合物を黄色の固体（２００ｍｇ、６０％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．６３分、ｍ／ｚ：６６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８４】

ステップ２：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛４－［（１ｒ，３ｒ）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３

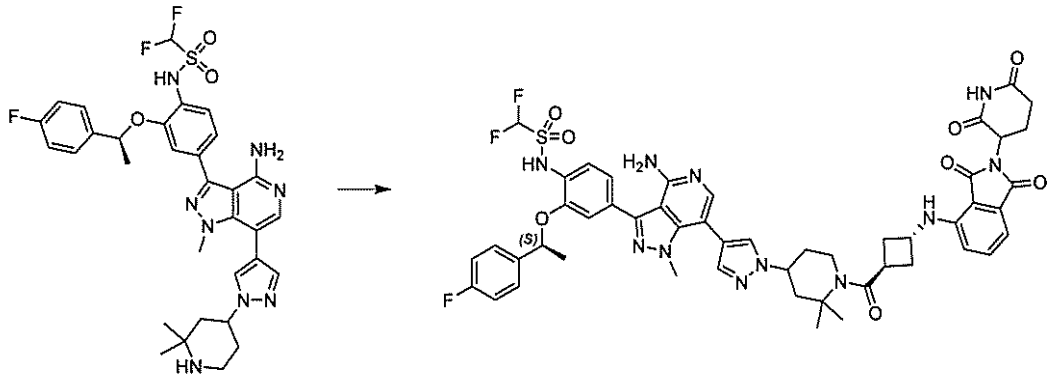
－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］－４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸（５５．３ｍｇ、１４９μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５６．６ｍｇ、１４９μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（５７．７ｍｇ、４４７μｍｏｌ）の混合物に、Ｎ－｛４－［４－アミノ－７－（１－｛４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１００ｍｇ、１４９μｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（３０．０ｍｇ、２０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．９１分、ｍ／ｚ：１０２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．１１（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，５Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｔ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．６６－５．６３（ｍ，３Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．４９（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３５－１．８２（ｍ，８Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９８－０．６４（ｍ，４Ｈ）

【０８８５】

化合物１１１６：Ｎ－｛４－［４－アミノ－７－（１－｛２，２－ジメチル－１－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２４９】



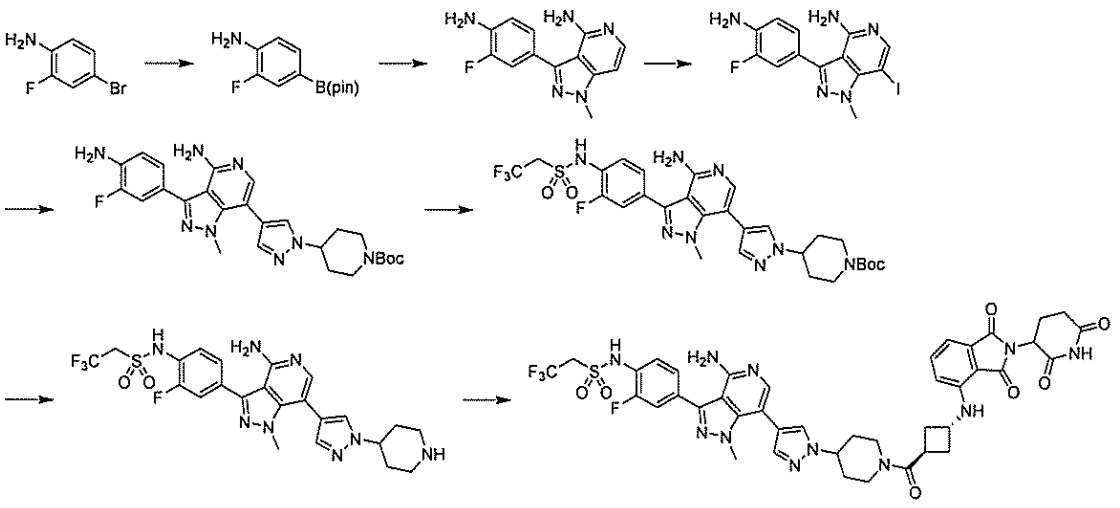
ステップ１：Ｎ－｛４－［４－アミノ－７－（１－｛２，２－ジメチル－１－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）

エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（２，２－ジメチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（３７ｍｇ、５５．３μｍｏｌ）、（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸（２０．５ｍｇ、５５．３μｍｏｌ）、及びＮＭＩ（１５．８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＣＦＨ（２３．２ｍｇ、８３．０μｍｏｌ）を添加する前に、室温で２０分間撹拌した。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１）によって精製して、表題生成物（１１ｍｇ、１９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８４分、ｍ／ｚ：５１１．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１２（ｓ，１Ｈ），１０．０７（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．５，１２．４，６．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝９．９，５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．００－６．８１（ｍ，３Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝５５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，２Ｈ），２．１８－１．９５（ｍ，７Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．４６－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，７Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０８８６】

化合物１１３４：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛１－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－フルオロフェニル｝－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド

【化２５０】



ステップ１：２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン
ジオキサン（５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロアニリン（２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｂ_2$（ｐｉｎ）$_2$（２．６６ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$・ＤＣＭ（８５７ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（２．０６ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（１．７０ｇ、６９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５０分、ｍ／ｚ：２３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８７】
ステップ２：３－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ジオキサン（５０ｍＬ）中の２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１．７ｇ、７．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１．９６ｇ、７．１７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$．ＤＣＭ（５８５ｍｇ、７１７μｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（１．４０ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（１．３０ｇ、７１％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８９分、ｍ／ｚ２５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８８】
ステップ３：３－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン
ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の３－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１．４ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）及びＮＩＳ（１．２２ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（１．２０ｇ、５７％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．３１分、ｍ／ｚ３８４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８９】
ステップ４：４－｛４－［４－アミノ－３－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の３－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１．２ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１８ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$・ＤＣＭ（２５５ｍｇ、３１３μｍｏｌ）、及び$Ｎａ_2ＣＯ_3$（９９４ｍｇ、９．３８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製し、表題生成物（５００ｍｇ、３２％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．７４分、ｍ／ｚ５０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９０】
ステップ５：４－（４－｛４－アミノ－３－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］

ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１７９ｍｇ、９８５μｍｏｌ）、４－｛４－［４－アミノ－３－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、９８６μｍｏｌ）、及び（３８９ｍｇ、４．９３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製し、表題生成物（２５０ｍｇ、３９％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．０２分、ｍ／ｚ６５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８９１】
ステップ６：Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド
４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）中の４－（４－｛４－アミノ－３－［３－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、３８３μｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、次いで、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題生成物（１５０ｍｇ、７１％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．９４分、ｍ／ｚ５５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８９２】
ステップ７：Ｎ－｛４－［４－アミノ－１－メチル－７－（１－｛１－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブタンカルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－フルオロフェニル｝－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド
ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホンアミド（５０ｍｇ、９０．４μｍｏｌ）、（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アミノ｝シクロブタン－１－カルボン酸（５０．１ｍｇ、１３５μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４１．０ｍｇ、１０８μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１１．６ｍｇ、９０．４μｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、次いで、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、表題生成物（１０．０ｍｇ、１２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．７６分、ｍ／ｚ９０６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．０９（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０５（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｓ，２Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，３Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝１９．４Ｈｚ，４Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），２．９３－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝２３．５Ｈｚ，４Ｈ

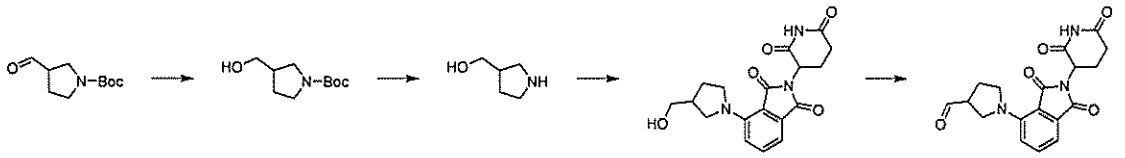
），２．２７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，３Ｈ），２．１２（ｓ，４Ｈ），２．０５（ｓ，１Ｈ），１．８７（ｓ，２Ｈ）．

【０８９３】

中間体Ｍの合成

中間体Ｍ１：１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピロリジン－３－カルバルデヒド

【化２５１】



ステップ１：３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の３－ホルミルピロリジン－１－カルボン酸メチルｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、５０１μｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＮａＢＨ$_4$（５６．７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を０℃で４時間撹拌し、次いで、２ＭのＨＣｌでｐＨ＝３～４に調整した。沈殿物を、濾過を介して収集し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物（９５ｍｇ、９５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６１分、ｍ／ｚ２２４．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$．

【０８９４】

ステップ２：（ピロリジン－３－イル）メタノール

４Ｍ　ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、６８８μｍｏｌ）の溶液を、１０分間室温で撹拌した。次いで、混合物を飽和含水Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$でｐＨ＝８に調整し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製して、表題化合物（４３．６ｍｇ、６３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５０分、ｍ／ｚ２２４．１［２Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０８９５】

ステップ３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（４５３ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、（ピロリジン－３－イル）メタノール（２００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（６３５ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。冷却されると、混合物をＭｅＯＨで希釈し、飽和含水Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$でｐＨ＝８に調整した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製して、表題化合物（１１３ｍｇ、１９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４６分、ｍ／ｚ：３５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９６】

ステップ４：１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピロリジン－３－カルバルデヒド

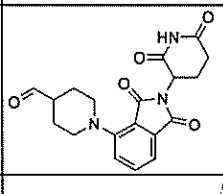
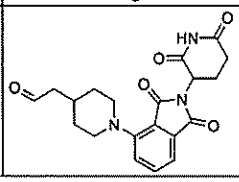
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１５６ｍｇ、４３６μｍｏｌ）及びＤＭＰ（２７７ｍｇ、６５４μｍ

ｏｌ）の混合物を、０℃で２時間撹拌した。反応物をＭｅＯＨでクエンチし、次いで、混合物を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ＝７に調整し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製して、表題化合物（２０ｍｇ、１３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４３分、ｍ／ｚ：３５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９７】

以下の実施例を、ステップ１で示されたアミンを利用して、中間体Ｍ１の合成の手順に従って調製した。

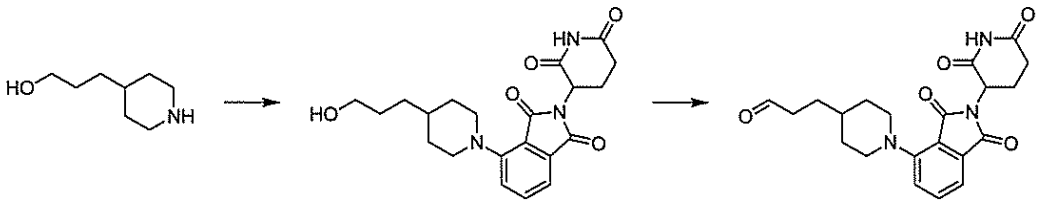
【表３９】

中間体	名称	構造	LCMS データ	SM
M2	1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-カルバルデヒド		LCMS(方法A):2.77 分、m/z:370.1[M+H]$^+$	4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
M3	2-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}アセトアルデヒド		LCMS(方法C):3.31 分、m/z:384.7[M+H]$^+$	4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【０８９８】

中間体Ｍ４：３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパナール

【化２５２】



ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－イル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の３－（ピペリジン－４－イル）プロパン－１－オール（１００ｍｇ、６９８μｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１７４ｍｇ、６２９μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２７１．２ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。冷却されると、混合物をブラインで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をH_2Oで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２１０ｍｇ、７６％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：３．２９分、ｍ／ｚ：４００．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９９】

ステップ２：３－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝プロパナール

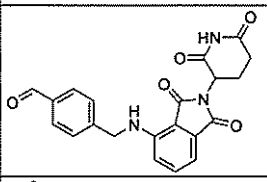
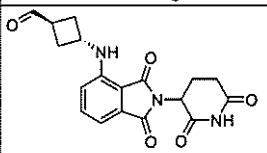
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［４－（

３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－イル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２１０ｍｇ、５２５μｍｏｌ）及びＤＭＰ（４４４ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で５時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機物をH_2Oで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題化合物（２００ｍｇ、９６％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：３．０７分、ｍ／ｚ：３９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９００】

以下の実施例を、ステップ１で示されたアミンを利用して、中間体Ｍ４の合成の手順に従って調製した。

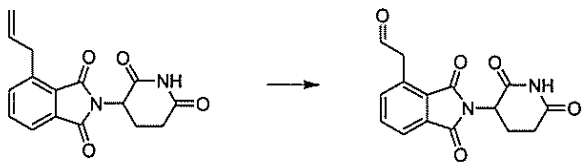
【表４０】

中間体	名称	構造	LCMS データ	SM
M5	3-({[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}メチル)ベンズアルデヒド		LCMS(方法B):3.09 分、m/z:414.1[M+Na]$^+$	[3-(アミノメチル)フェニル]メタノール
M6	(トランス)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}シクロブタン-1-カルバルデヒド		LCMS(方法A):3.20 分、m/z:356.6[M+H]$^+$	[(トランス)-3-アミノシクロブチル]メタノール

【０９０１】

中間体Ｍ７：２－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アセトアルデヒド

【化２５３】



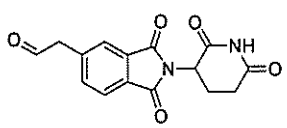
ステップ１：２－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アセトアルデヒド

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（プロプ－２－エン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２７０ｍｇ、９０５μｍｏｌ）の溶液に、O_3（１０ｍＬ）を３０分間にわたって添加し、混合物をO_3下にて－７０℃で１時間撹拌した。反応物をSMe_2（２８．０ｍｇ、４５２μｍｏｌ）でクエンチし、次いで、濃縮して、表題生成物（１００ｍｇ、３７％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．８２分、ｍ／ｚ：３０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９０２】

中間体Ｍ８：２－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］アセトアルデヒド

【化２５４】



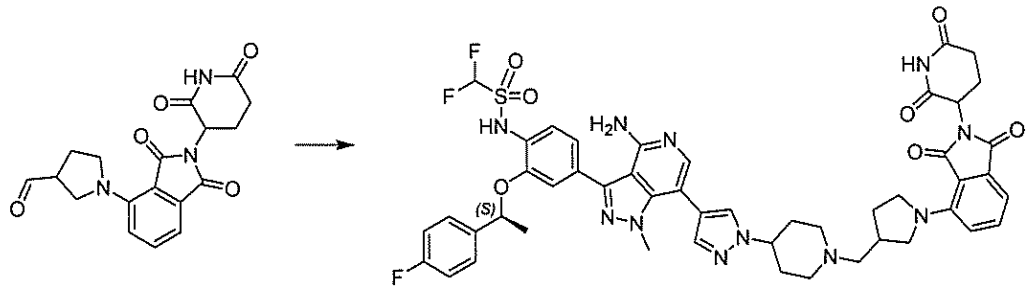
中間体Ｍ８を、中間体Ｍ７の合成の手順に従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（プロプ－２－エン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオンから調製した。表題化合物を白色の固体（８４．０ｍｇ、７０％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．２３分、ｍ／ｚ３０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９０３】

実施例Ｍの合成

化合物１０８３：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［１－（｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピロリジン－３－イル｝メチル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２５５】



ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピロリジン－３－カルバルデヒド（２０ｍｇ、５６．２μｍｏｌ）及びＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（３６．０ｍｇ、５６．２μｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（１０．０ｍｇ、１６８μｍｏｌ）の混合物に、Ｎａ（ＣＮ）ＢＨ$_3$（５．６４ｍｇ、８９．９μｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。水を添加し、沈殿物を、濾過を介して収集し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物（５ｍｇ、９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．３７分、ｍ／ｚ：４９０．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．０８（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．０６（ｍ，７Ｈ），６．９５－６．８０（ｍ，１Ｈ），５．７１（ｓ，２Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，３Ｈ），２．９４－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１６－１．９５（ｍ，７Ｈ），１．７１（ｓ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９０４】

以下の実施例を、ステップ１で示された中間体Ｍを利用して、化合物１０８３の合成の手順に従って調製した。

【表４１－１】

表２０：化合物１０７９、１０７６、１０７８、１０９５、１１０８、１１３６、及び１１２３

実施例番号	構造	化合物名及び分析データ
1079		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}ピペリジン-4-イル}メチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]アニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 M2 から LCMS(方法 A2):2.52 分、m/z:497.8[M+2H]$^{2+}$ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.10(s,1H),8.02(s,1H),7.69(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.62(s,1H),7.60-7.52(m,3H),7.42-7.30(m,3H),7.15(t,J=8.9Hz,2H),7.09-6.97(m,2H),6.75(t,J=53.5Hz,1H),5.79-5.62(m,3H),5.10(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.32(s,1H),3.72(s,1H),3.69(s,3H),2.96-2.84(m,3H),2.16(s,4H),2.07-2.00(m,1H),1.92(s,5H),1.55(d,J=6.3Hz,3H),1.43-1.34(m,2H),1.24(d,J=3.6Hz,2H).
1076		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}ピペリジン-4-イル}エチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 M3 から LCMS(方法 A2):2.73 分、m/z:1009.2[M+H]$^{+}$ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.09(s,1H),8.00(s,1H),7.71-7.65(m,1H),7.61(s,1H),7.56-7.50(m,3H),7.40-7.29(m,3H),7.15(t,J=8.9Hz,2H),7.07-6.98(m,2H),6.82(d,J=55.5Hz,1H),5.65(d,J=6.1Hz,3H),5.09(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.29(s,1H),3.68(s,5H),3.17(s,3H),2.86(t,J=11.0Hz,3H),2.70-2.54(m,4H),2.15-1.96(m,6H),1.80(d,J=12.1Hz,2H),1.58-1.35(m,10H).

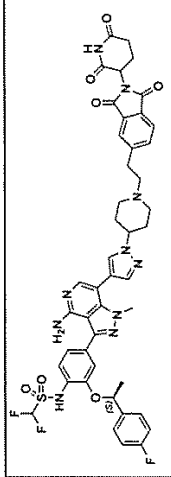
【表４１－２】

1078		N-[4-(4-アミノ-7-{1-[1-(3-{1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]ピペリジン-4-イル}アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 M4 から LCMS(方法 C):3.31 分 . m/z:1023.1[M+H]+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.09(s,1H),8.00(s,1H),7.68(dd,J=8.5,7.0Hz,1H),7.61(s,1H),7.58-7.48(m,3H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),7.33(s,2H),7.17(d,J=2.1Hz,2H),7.05(dd,J=8.1,1.9Hz,1H),7.01(d,J=1.9Hz,1H),6.76(s,2H),5.66(d,J=3.7Hz,1H),5.64(d,J=6.4Hz,1H),5.09(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.30(s,1H),3.71(s,1H),3.69(d,J=2.5Hz,4H),3.19(d,J=12.6Hz,4H),2.90-2.83(m,2H),2.63-2.56(m,2H),2.11(d,J=13.6Hz,3H),2.07-1.93(m,2H),1.79(d,J=11.9Hz,2H),1.59(s,1H),1.55(d,J=6.3Hz,3H),1.46(s,1H),1.32(dd,J=16.1,4.3Hz,3H),1.24(d,J=3.5Hz,3H)
1095		N-(4-{4-アミノ-7-[1-(1-{[3-({[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}メチル)フェニル]メチル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 M5 から LCMS(方法 B):2.67 分 . m/z:508.8[M+2H]2+ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.11(s,1H),7.96(s,1H),7.58(s,1H),7.55(d,J=2Hz,1H),7.58(s,1H),7.49(t,J=8Hz,1H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.35(s,1H),7.31(d,J=4Hz),7.28-7.26(m,1H),7.24-7.20(m,2H),7.16(t,J=10Hz,2H),7.08(d,J=8Hz,1H),7.05(d,J=4Hz,1H),7.02(d,J=4Hz,1H),6.99-8.72(m,1H),6.96(d,J=12Hz),5.67-5.66(m,3H),5.06(q,J=5.3Hz,1H),4.57(d,J=8Hz,2H),4.22-4.15(m,1H),3.68(s,3H),3.54(s,2H),2.92-2.87(m,3H),2.54(s,2H),2.18-2.13(m,2H),2.07-2.00(m,5H),1.56(d,J=8Hz,3H).

【表４１－３】

1108		N-(4-{4-アミノ-1-メチル-7-[1-(1-{[(トランス)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}シクロブチル]メチル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 M6 から LCMS(方法 B):3.09 分、m/z:980.9[M+H]+ ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d6,)δ 11.11(s,1H),7.99(s,1H),7.60(s,2H),7.57-7.45(m,3H),7.38(d,J=8.2Hz,1H),7.15(t,J=8.6Hz,2H),7.10-6.60(m,5H),6.48(dd,J=21.9,6.6Hz,1H),5.66(s,2H),5.06(dd,J=12.9,5.5Hz,1H),4.24(d,J=14.0Hz,1H),4.02(q,J=7.7Hz,1H),3.68(s,3H),3.06(d,J=10.5Hz,2H),2.88(s,2H),2.64(d,J=19.7Hz,5H),2.35(d,J=15.7Hz,2H),2.24(s,1H),2.17-1.98(m,5H),1.69(q,J=10.3,9.7Hz,2H),1.55(d,J=6.2Hz,3H),1.24(d,J=7.4Hz,2H).
1136		N-(4-{4-アミノ-7-[1-(1-{2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]エチル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 M7 から LCMS(方法 B):1.69 分、m/z:463.3[M+2H]$^{2+}$ ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):7.78(s,1H),7.68(s,3H),7.63(s,1H),7.57(s,2H),7.53(s,1H),7.32(s,3H),7.19(s,1H),7.04(s,3H),6.35(t,J=53.5Hz,1H),5.48(d,J=6.6Hz,1H),5.01-4.94(m,1H),4.34(s,1H),3.78(s,3H),3.42(s,2H),3.18(s,2H),2.95(d,J=25.2Hz,2H),2.83(s,5H),2.74(s,2H),2.35(s,3H),2.17(d,J=7.8Hz,6H),2.05-1.97(m,7H),1.71(d,J=6.4Hz,5H),1.64(d,J=6.8Hz,2H),1.50(s,2H),0.88(t,J=6.4Hz,6H).

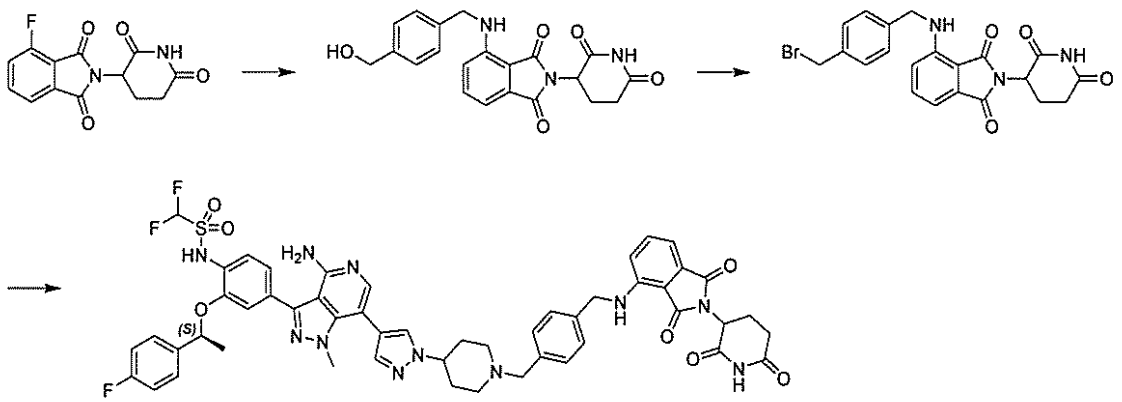
【表４１－４】

1123		N-(4-{4-アミノ-7-[1-({2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]エチル}ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 中間体 M8 から LCMS(方法 B):1.87 分, m/z463.3[M+2H]$^{2+}$, ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.12(s,1H),8.14(s,1H),7.99(s,1H),7.87-7.77(m,2H),7.59(s,1H),7.57-7.48(m,3H),7.38(d,J=8.2Hz,1H),7.15(t,J=8.6Hz,2H),7.04(d,J=11.3Hz,2H),6.74(t,J=53.1Hz,1H),5.65(s,2H),5.20-5.10(m,1H),4.22(s,1H),3.68(s,3H),3.09(d,J=10.5Hz,2H),3.00(s,2H),2.88(d,J=13.2Hz,2H),2.76-2.60(m,4H),2.23(s,2H),2.03(d,J=27.6Hz,5H),1.55(d,J=6.1Hz,3H).

【０９０５】

化合物１１１５：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛［４－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝メチル）フェニル］メチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２５６】



ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］メチル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の［４－（アミノメチル）フェニル］メタノール（３００ｍｇ）、ＤＩＰＥＡ（１ｍＬ）、及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（５００ｍｇ）の混合物を、N_2下にて７０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（１３６ｍｇ、１６％）を黄緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８６分、ｍ／ｚ：４１６．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９０６】

ステップ２：４－（｛［４－（ブロモメチル）フェニル］メチル｝アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

BBr_3（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（｛［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］メチル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（４０ｍｇ、１０２μｍｏｌ）の溶液を、室温で８時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題生成物（４４．０ｍｇ、９５％）を黄緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．２６分、ｍ／ｚ：４５６．１、４５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９０７】

ステップ３：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛［４－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝メチル）フェニル］メチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

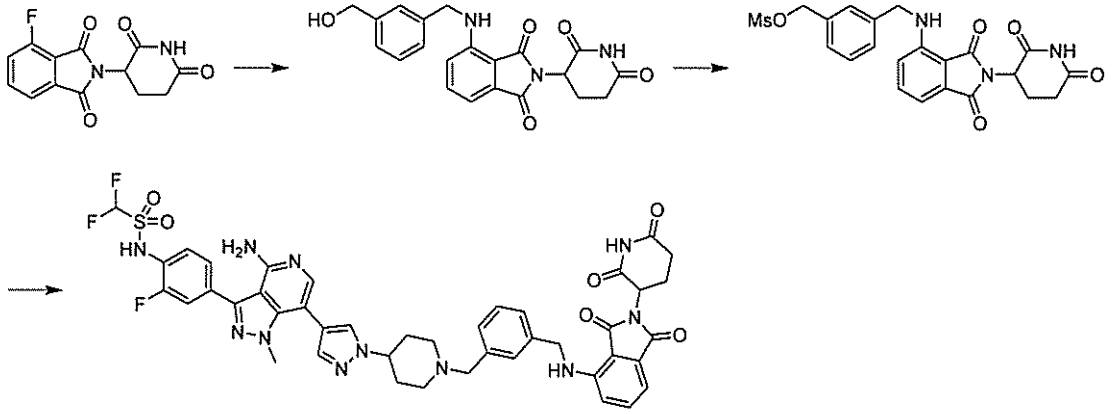
ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の４－（｛［４－（ブロモメチル）フェニル］メチル｝アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（４４ｍｇ、９６．４μｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（６２ｍｇ、９６．８μｍｏｌ）及びEt_3N（０．５ｍＬ、４．９４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2下にて７０℃で８時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題生成物（７．０ｍｇ、７％）を黄緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４８分、ｍ／ｚ：１０１６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：８．４９（ｓ，１Ｈ），７．６７

（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，２Ｈ），５．９２－５．７２（ｍ，２Ｈ），５．４７（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，１Ｈ），３．３３－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．２１（ｍ，８Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９０８】

化合物１１２２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛［３－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝メチル）フェニル］メチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２５７】



ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（｛［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］メチル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の［３－（アミノメチル）フェニル］メタノール（１００ｍｇ、７２８μｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２０１ｍｇ、７２８μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３７６ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて７０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製し、表題生成物（１１０ｍｇ、３８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．７７分、ｍ／ｚ：４１６．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９０９】

ステップ２：メタンスルホン酸［３－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝メチル）フェニル］メチル

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（｛［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］メチル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１００ｍｇ、２５４μｍｏｌ）、ＭｓＣｌ（５８．６ｍｇ、５１０μｍｏｌ）、及びEt_3N（１０３ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ

（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、８４％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．０２分、ｍ／ｚ：４９４．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９１０】

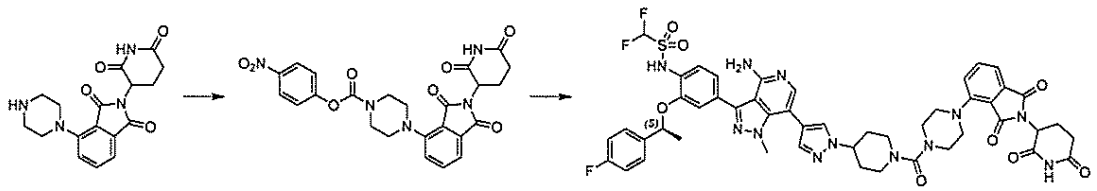
ステップ３：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛［３－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝メチル）フェニル］メチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中のスルホン酸［３－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝メチル）フェニル］メタン（５２．９ｍｇ、１１２μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（５２．９ｍｇ、１３５μｍｏｌ）、及びEt_3N（３４．１ｍｇ、３３７μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１、３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題生成物（６．６ｍｇ、７％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．４８分、ｍ／ｚ：４４８．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１０（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，３Ｈ），７．３０－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，１Ｈ），２．６１（ｓ，１Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｓ，４Ｈ），２．０１（ｄｔ，Ｊ＝１５．８，９．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０９１１】

化合物１１０３：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－カルボニル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２５８】



ステップ１：４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－カルボン酸４－ニトロフェニル

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（５０ｍ

ｇ、１４６μｍｏｌ）、クロロギ酸４－ニトロフェニル（５６．２ｍｇ、２７９μｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（２３５ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて室温で１時間撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２５：１）によって精製して、表題化合物（３８．０ｍｇ、５１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：３．２６分、ｍ／ｚ：５０８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９１２】

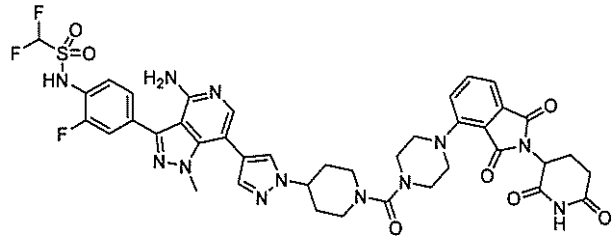
ステップ２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－カルボニル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－カルボン酸４－ニトロフェニル（３８ｍｇ、７４．８μｍｏｌ）、Ｅｔ$_3$Ｎ（２２．６ｍｇ、２２４μｍｏｌ）、及びＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（４７．９ｍｇ、７４．８μｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１２０℃で一晩撹拌した。冷却されると、混合物をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、次いで、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２５：１）によって精製して、表題化合物（１９．０ｍｇ、２５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：２．９１分、ｍ／ｚ５０５．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．０８（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５１（ｍ，４Ｈ），７．４６－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．２０－７．０９（ｍ，４Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝５２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔｔ，Ｊ＝１１．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，８Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９２－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｄｑ，Ｊ＝１１．７，５．７，３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９１３】

化合物１１３１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－カルボニル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２５９】

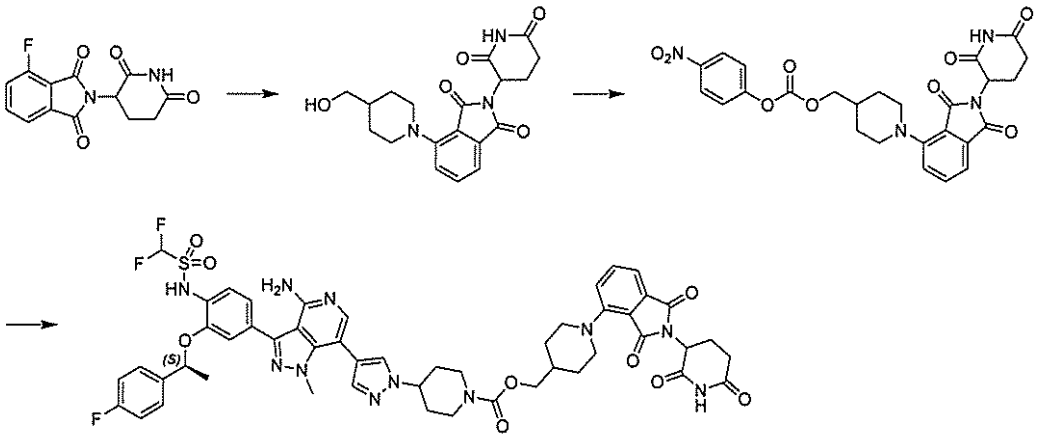


化合物１１３１を、ステップ３でＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミドを使用して、化合物１１０３の合成の手順に従って調製した。表題化合物を黄色の固体（１５ｍｇ、１７％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．７２分、ｍ／ｚ：８８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．０８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝２０．３，１０．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｔ，Ｊ＝５４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｓ，６Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０４－１．８８（ｍ，３Ｈ）．

【０９１４】

化合物１１０５：４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル

【化２６０】



ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（７８９ｍｇ、２．８

６ｍｍｏｌ）、（ピペリジン－４－イル）メタノール（３００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１３５ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題化合物（４７６．１ｍｇ、４５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．４４分、ｍ／ｚ：３７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９１５】

ステップ２：カルボン酸｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル４－ニトロフェニル

無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１５０ｍｇ、４０３μｍｏｌ）及びEt_3N（４０．７ｍｇ、４０３μｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のクロロギ酸４－ニトロフェニル（２４４．３８ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。反応物を０℃で１２時間撹拌し、次いで、濃縮し、水中に注いだ。含水混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１）によって精製して、表題化合物（６７．５ｍｇ、６８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５０分、ｍ／ｚ：５３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９１６】

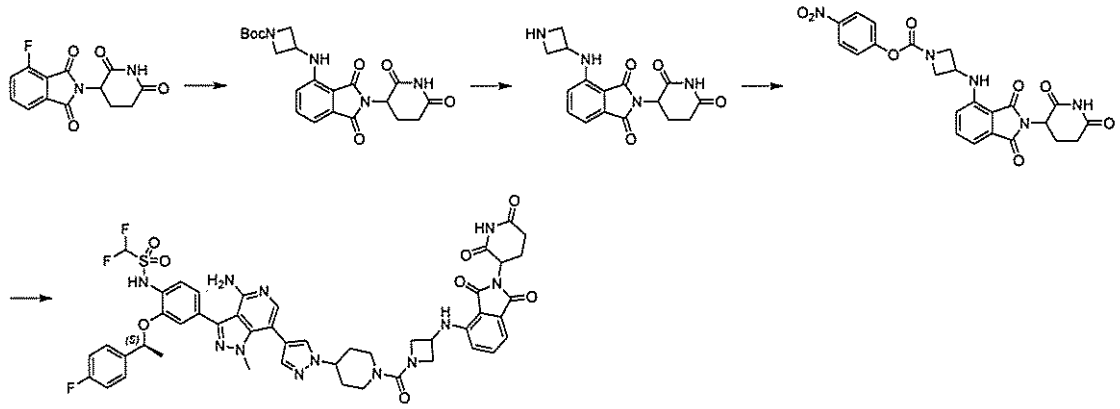
ステップ３：４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－ニトロフェニルカルボン酸｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－４－イル｝メチル（５８．１ｍｇ、１０８μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（８３．２５ｍｇ、１２９μｍｏｌ）及びEt_3N（３２．９０ｍｇ、３２５μｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題化合物（１６．５ｍｇ、１５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８９分、ｍ／ｚ：１０３９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．０８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２０－７．０９（ｍ，４Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝２１．０Ｈｚ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄｑ，Ｊ＝１１．４，７．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．０４（ｓ，２Ｈ），２．８８（ｑ，Ｊ＝１０．３，８．４Ｈｚ，３Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．７５（ｍ，５Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９１７】

化合物１１２４：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［１－（３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝アゼチジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２６１】



ステップ１：３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の３－アミノアゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７２ｍｇ、９９８μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５１５ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）、及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（３２８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（７０ｍＬ）で凍結乾燥させ、次いで、固体を水（５０ｍＬ）中に取り込み、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（１０７ｍｇ、２５％）を緑色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：３．１２分、ｍ／ｚ：４５１．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９１８】

ステップ２：４－［（アゼチジン－３－イル）アミノ］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９６ｍｇ、２２４μｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間撹拌した。反応物を濃縮し、表題生成物（８１ｍｇ、８８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．８９分、ｍ／ｚ：３２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９１９】

ステップ３：３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝アゼチジン－１－カルボン酸４－ニトロフェニル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４－［（アゼチジン－３－イル）アミノ］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（７６ｍｇ、２３１μｍｏｌ）、クロロギ酸４－ニトロフェニル（５５．８ｍｇ、２７７μｍｏｌ）、及びEt_3N（２３２ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、H_2O（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／Ｍ

ｅＯＨ＝３０：１）によって精製し、表題生成物（４０ｍｇ、３５％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．０５分、ｍ／ｚ：４９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９２０】

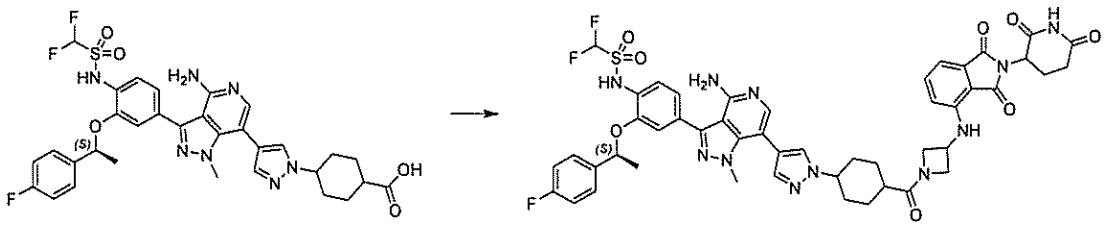
ステップ４：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［１－（３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝アゼチジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝アゼチジン－１－カルボン酸４－ニトロフェニル（３５ｍｇ、７０．９μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（４５．４ｍｇ、７０．９μｍｏｌ）、及びＥｔ$_3$Ｎ（２１．４ｍｇ、２１２μｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、Ｈ２Ｏ（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０：１）によって精製し、表題生成物（３ｍｇ、４％）を緑色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．９３分、ｍ／ｚ：４９８．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１１．０３（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝２６．０，８．１Ｈｚ，５Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．０５（ｍ，５Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７２－５．５８（ｍ，３Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．２８（ｍ，５Ｈ），３．６５（ｓ，４Ｈ），２．１０－１．９１（ｍ，７Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．４３（ｓ，１Ｈ），１．２１（ｓ，１７Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【０９２１】

化合物１１３３：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［４－（３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝アゼチジン－１－カルボニル）シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

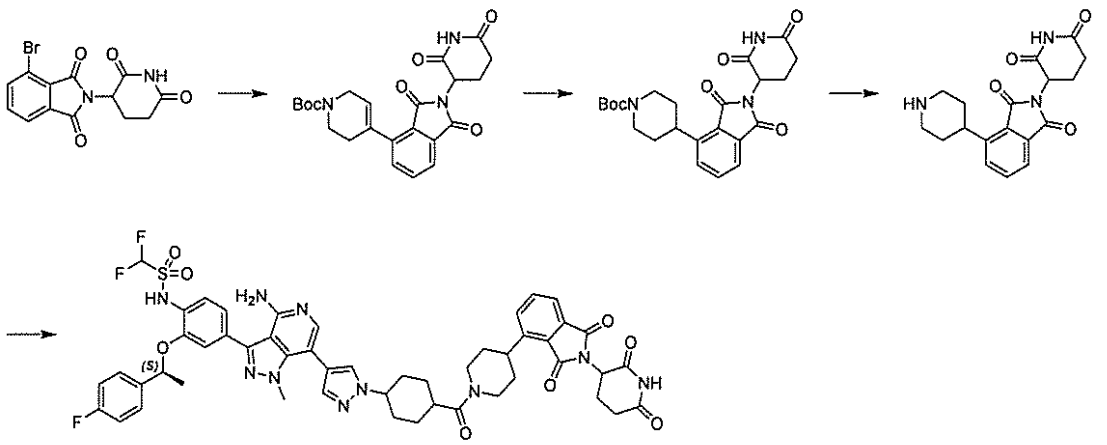
【化２６２】



ステップ１：Ｎ－［４－（４－アミノ－７－｛１－［４－（３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝アゼチジン－１－カルボニル）シクロヘキシル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１，１－ジフ

ルオロメタンスルホンアミド
　ＴＣＦＨ（１１．０ｍｇ、３９．４μｍｏｌ）を添加する前に、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の４－［（アゼチジン－３－イル）アミノ］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１１．１ｍｇ、３４．１μｍｏｌ）、４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸（１８ｍｇ、２６．３μｍｏｌ）、及びＮＭＩ（７．５５ｍｇ、９２．０μｍｏｌ）の混合物を、室温で２０分間撹拌した。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで、濃縮した。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）及び分取ＨＰＬＣによって精製し、表題生成物（１０ｍｇ、１７％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．９８分、ｍ／ｚ：４９７．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．０９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３Ｈ），７．０９－６．９６（ｍ，３Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｔ，Ｊ＝５３．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄｔ，Ｊ＝１５．６，７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．３５－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．６，１４．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｓ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｓ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ）．

【０９２２】
化合物１１２７：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（４－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－１－カルボニル｝シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
【化２６３】



ステップ１：４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
　１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン

－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（３００ｍｇ、８８９μｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７４ｍｇ、８８９μｍｏｌ）、Na_2CO_3（２８１ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６４．９ｍｇ、８８．８μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製し、表題生成物（１４８ｍｇ、３８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．３６分、ｍ／ｚ：４６２．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９２３】

ステップ２：４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４３ｍｇ、３２５μｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ、１８．７μｍｏｌ）の混合物を、H_2下にて室温で一晩撹拌した。反応物をセライトで濾過し、濾液を濃縮して、表題生成物（１４３ｍｇ、１００％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．１８分、ｍ／ｚ：４６２．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９２４】

ステップ３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４３ｍｇ、３２５μｍｏｌ）の溶液を、室温で２０分間撹拌した。混合物を濃縮して、表題生成物（１２１ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．７０、ｍ／ｚ：３４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９２５】

ステップ４：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（４－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペリジン－１－カルボニル｝シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

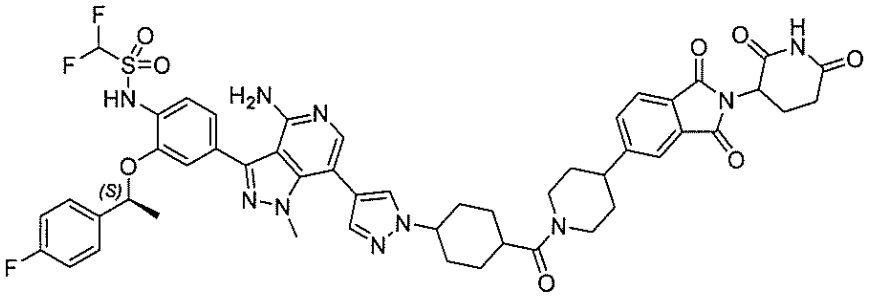
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（５９．７ｍｇ、１７５μｍｏｌ）を添加する前に、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸（９２ｍｇ、１３４μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７６．４ｍｇ、２０１μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（７１．６ｍｇ、４０２μｍｏｌ）の混合物を、室温で１０分間撹拌した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いで、濃縮した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１）によって精製して、表題生成物（３ｍｇ、２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．１４分、ｍ／ｚ：１００７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．０８（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１

Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．０６（ｍ，５Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，２Ｈ），１．９７（ｄｄ，Ｊ＝２２．６，１４．９Ｈｚ，４Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６２（ｓ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｓ，１Ｈ），１．２６（ｓ，２Ｈ）．

【０９２６】

化合物１１４３：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（４－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］ピペリジン－１－カルボニル｝シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２６４】

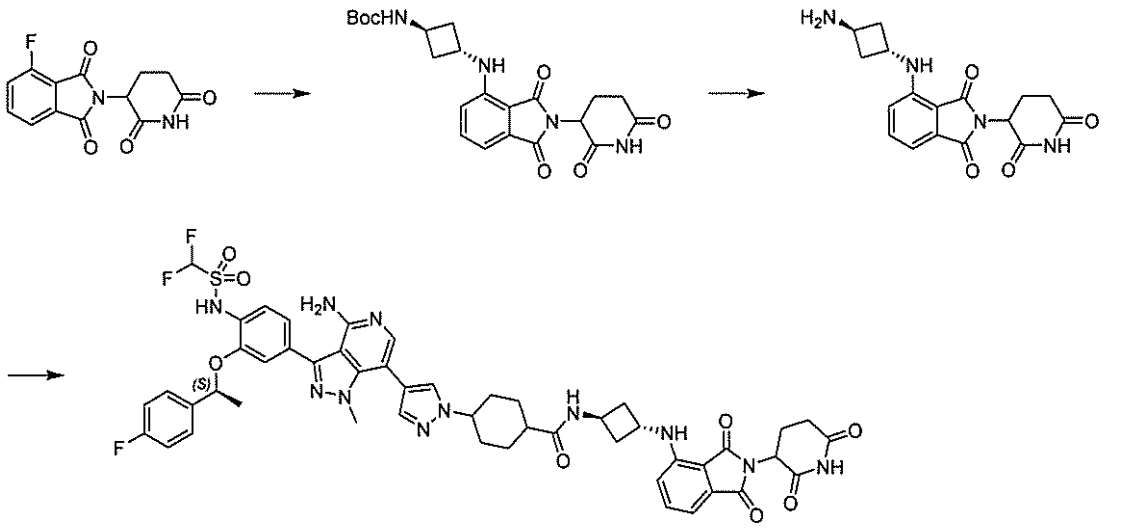


化合物１１４３を、化合物１１２７の合成の手順に従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオンから調製した。表題化合物を白色の固体（１２．３ｍｇ、２３％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．９２分、ｍ／ｚ：１００７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．１１（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１２（ｍ，４Ｈ），７．１２－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．０９（ｓ，２Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｓ，１Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｑ，Ｊ＝６．０，３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｓ，２Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．６４（ｓ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９２７】

化合物１１４４：４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－［（１ｒ，３ｒ）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化２６５】



ステップ１：Ｎ－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（３９７ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、Ｎ－［（トランス）－３－アミノシクロブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（７４４ｍｇ、５．７６ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で一晩撹拌した。冷却されると、混合物をH_2O（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を濃縮して、表題生成物（４８８ｍｇ、７７％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．２４分、ｍ／ｚ：４６５．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９２８】

ステップ２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－｛［（１ｒ，３ｒ）－３－アミノシクロブチル］アミノ｝－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１２ｍＬ）中のＮ－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８８ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間撹拌した。混合物を濃縮して、表題生成物（３９４ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．８１分、ｍ／ｚ：３４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９２９】

ステップ３：４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－［（１ｒ，３ｒ）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］シクロヘキサン－１－カルボキサミド

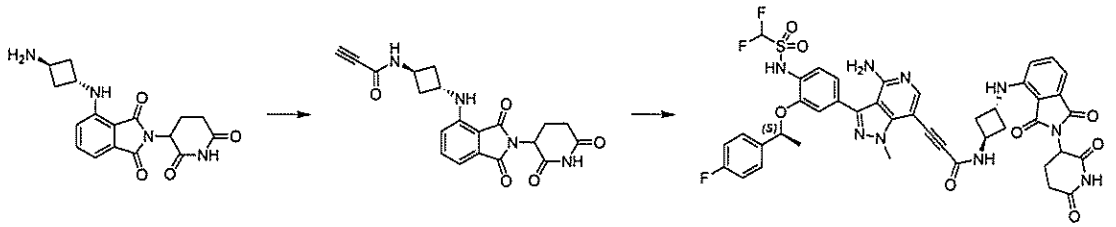
ＴＣＦＨ（１５．３ｍｇ、５４．７μｍｏｌ）を添加する前に、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の４－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸（２５ｍｇ、３６．５μｍｏｌ）及び２－（２，６－ジオキソピペリ

ジン－３－イル）－４－｛［（１ｒ，３ｒ）－３－アミノシクロブチル］アミノ｝－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１６．２ｍｇ、４７．４μｍｏｌ）、及びＮＭＩ（１０．４ｍｇ、１２７μｍｏｌ）の混合物を、室温で２０分間撹拌した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いで、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（１５ｍｇ、４１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（Ａｇｉｌｅｎｔ、方法Ｂ）：２．１６分、１００８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．０９（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１２（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５４（ｍ，４Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．０７（ｍ，６Ｈ），６．９３－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，１２．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，６．０Ｈｚ，３Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），２．０８－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，４Ｈ），１．６４（ｓ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９３０】

化合物１１０９：３－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］プロプ－２－イナミド

【化２６６】



ステップ１：Ｎ－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］プロプ－２－イナミド

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－｛［（トランス）－３－アミノシクロブチル］アミノ｝－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１３０ｍｇ、３７９μｍｏｌ）、プロプ－２－イン酸（７９．１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２４４ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１８７ｍｇ、４９２μｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製し、表題生成物（１２８ｍｇ、７０％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：３．１８分、ｍ／ｚ：３９５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３１】

ステップ２：３－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－Ｎ－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］プロプ－２－イナミド

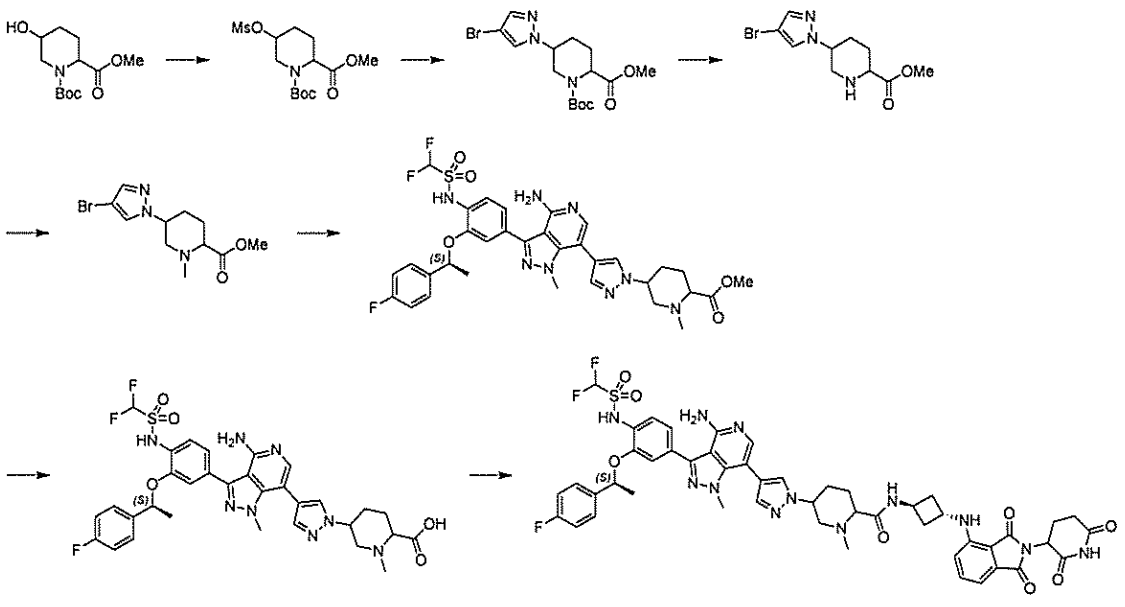
ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中のＮ－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリ

ジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］プロプ－２－イナミド（９０ｍｇ、２２８μｍｏｌ）、ＣｕＩ（４．３４ｍｇ、２２．８μｍｏｌ）、Et_3N（２３０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１４０ｍｇ、２２８μｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１６．０ｍｇ、２２．８μｍｏｌ）の混合物を、密封チューブ中でN_2（５０ｐｓｉ）下にて７０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製し、表題生成物（２２ｍｇ、１１％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．９５分、ｍ／ｚ：８８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１１（ｓ，１Ｈ），１０．５０（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．０８（ｍ，５Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），５．６７（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１４．０，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．０４（ｄｔ，Ｊ＝７．６，２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９３２】

化合物１１４５：５－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチル－Ｎ－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］ピペリジン－２－カルボキサミド

【化２６７】



ステップ１：２－メチル５－（メタンスルホニルオキシ）ピペリジン－１，２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－メチル５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボン酸

１－ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１．１６ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｓＣｌ（５７２ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（１．３０ｇ、１００％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．２１分、３６０．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９３３】

ステップ２：２－メチル５－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１，２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の２－メチル５－（メタンスルホニルオキシ）ピペリジン－１，２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（８４８ｍｇ、５．７７ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（３．７４ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、表題生成物（６００ｍｇ、４０％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．６３分、４１０．１、４１２．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９３４】

ステップ３：５－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－２－カルボン酸メチル

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）中の２－メチル５－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１，２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、表題生成物（６００ｍｇ、＞１００％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．９３分、ｍ／ｚ：２８８．０、２９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９３５】

ステップ４：５－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピペリジン－２－カルボン酸メチル

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の５－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－２－カルボン酸メチル（０．６ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）及びCH_2O（３１４ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）メチルの混合物に、$NaBH(OAc)_3$（８８１ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（４２０ｍｇ、６７％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．２２分、３０２．１、３０４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

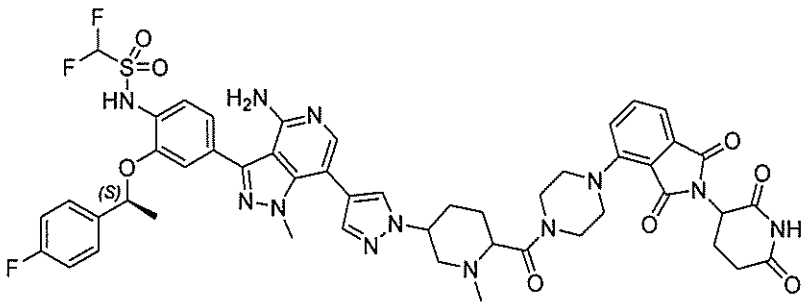
【０９３６】

ステップ５：５－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピペリジン－２－カルボン酸メチル

１，４－ジオキサン／H_2O（４／１、１００ｍＬ）中の５－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピペリジン－２－カルボン酸メチル（４２０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（８５１ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、ビス（アダマンタン－１－イル）（ブチル）ホスファン（４９４ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１９１ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、$B_2(pin)_2$（７００ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）、及び$Pd(OAc)_2$（１５６ｍｇ、６９０μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題生成物（５００ｍｇ、５１％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．７０分、ｍ／ｚ：７１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９３７】
ステップ６：５－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピペリジン－２－カルボン酸
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び２Ｍ　ＮａＯＨ（１０ｍＬ）中の５－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピペリジン－２－カルボキシレート（０．５ｇ、７０１μｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。混合物を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝３に酸性化し、次いで、濃縮し、ＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（４００ｍｇ、８２％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．６４分、ｍ／ｚ：７００．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０９３８】
ステップ７：５－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチル－Ｎ－［（トランス）－３－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝シクロブチル］ピペリジン－２－カルボキサミド
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の５－（４－｛４－アミノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピペリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１４３μｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－｛［（トランス）－３－アミノシクロブチル］アミノ｝－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（４８．９ｍｇ、１４３μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６５．０ｍｇ、１７１μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（５５．４ｍｇ、４２９μｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（８ｍｇ、５％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．６４分、ｍ／ｚ：５１２．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１１（ｓ，１Ｈ），１０．５０（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．０８（ｍ，５Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），５．６７（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１４．０，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．０４（ｄｔ，Ｊ＝７．６，２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．
【０９３９】
化合物１１２１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（６－｛４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］ピペラジン－１－カルボニル｝－１－メチルピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２６８】

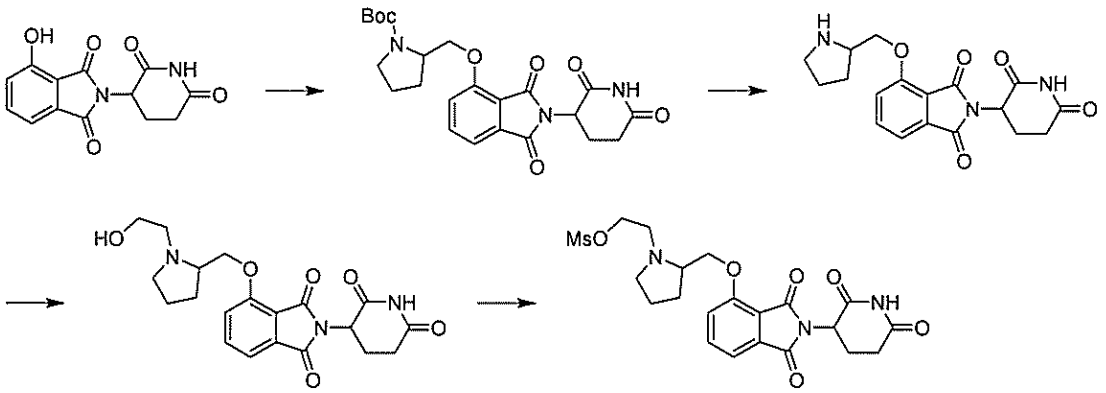


化合物１１２１を、ステップ７で２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオンを使用して、化合物１１４５の合成の手順に従って調製した。表題化合物を黄色の固体（７０ｍｇ、２４％）として取得した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．１１（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，４Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝５２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｓ，２Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４０（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９４０】

中間体Ｎ１：メタンスルホン酸２－［２－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝メチル）ピロリジン－１－イル］エチル

【化２６９】



ステップ１：２－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４４０．３６ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ$_{3}$（４７８．５３ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＡＤ（３６８．９２ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣をＨ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡ

ｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２／１）によって精製して、表題生成物（９６７．２ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．１０分、ｍ／ｚ：４８０．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９４１】

ステップ２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［（ピロリジン－２－イル）メトキシ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）中の２－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９６７．２ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、表題生成物（６９９．３ｍｇ、９３％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．８４分、ｍ／ｚ：３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４２】

ステップ３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－｛［１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－イル］メトキシ｝－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［（ピロリジン－２－イル）メトキシ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（６９９．３ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、２－ブロモエタン－１－オール（４８９．３７ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（１９７ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、表題生成物（３０８．５ｍｇ、３９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．７２分、ｍ／ｚ：４０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４３】

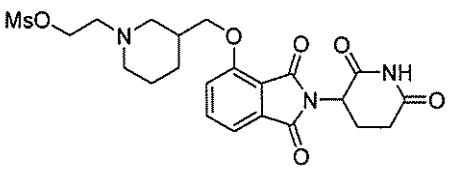
ステップ４：メタンスルホン酸２－［２－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝メチル）ピロリジン－１－イル］エチル

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－｛［１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－イル］メトキシ｝－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２００ｍｇ、４９８μｍｏｌ）、ＭｓＣｌ（１７１．３ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（５０４．５ｍｇ、４．９８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（１２４．６ｍｇ、５２％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．７４分、ｍ／ｚ：４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４４】

中間体Ｎ２：メタンスルホン酸２－［３－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］エチル

【化２７０】



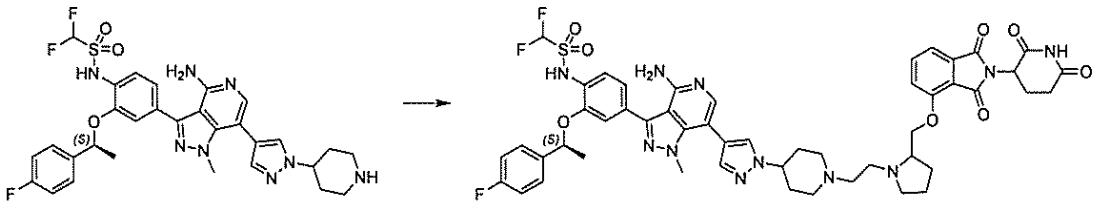
中間体Ｎ２を、ステップ１で３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔ

ｅｒｔ－ブチル使用して、中間体Ｎ１の合成の手順に従って調製した。表題化合物を黄色の固体（１１２ｍｇ、４７％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．６４分、ｍ／ｚ：４９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４５】

化合物１１２０：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛２－［２－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝メチル）ピロリジン－１－イル］エチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２７１】



ステップ１：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛２－［２－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝メチル）ピロリジン－１－イル］エチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

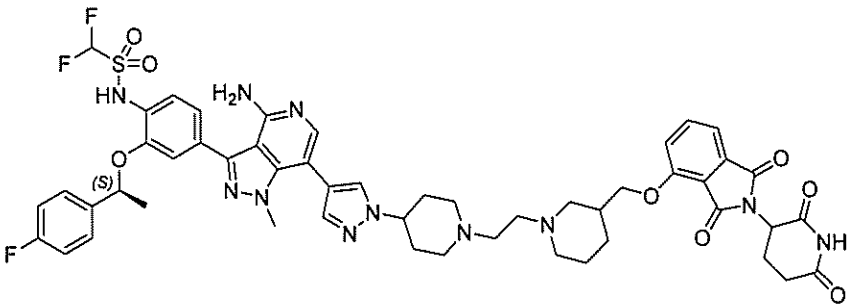
ＤＭＦ（４ｍＬ）中のメタンスルホン酸２－［２－（｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝メチル）ピロリジン－１－イル］エチル（１２４．６ｍｇ、２５８μｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１４８．４ｍｇ、２３１μｍｏｌ）、及びEt_3N（７８．９４ｍｇ、７７９μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、表題生成物（５．９ｍｇ、２％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．６１分、ｍ／ｚ：５１２．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１０（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），５．１３－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．２５（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，５Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，２Ｈ）．

【０９４６】

化合物１１３２：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛２－［３－（｛［２－（

２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］エチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２７２】

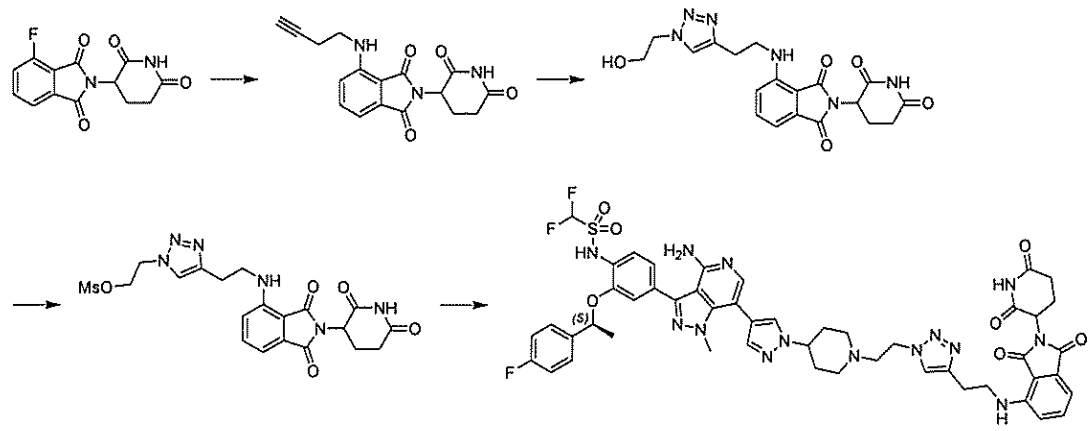


化合物１１３２を、ステップ１で中間体Ｎ２を使用して、化合物１１２０の合成の手順に従って調製した。表題化合物を黄色の固体（２３ｍｇ、１１％）として取得した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．６５分、ｍ／ｚ：５２０．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．３１（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０８－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．５８（ｍ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔｔ，Ｊ＝１１．１，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．０Ｈｚ，３Ｈ），３．０３（ｑｄ，Ｊ＝７．３，５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ，１Ｈ），２．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｓ，１Ｈ），２．０８－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．７７（ｓ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．１４（ｓ，１Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０９４７】

化合１１２８：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛２－［４－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル］エチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２７３】



ステップ１：４－［（ブト－３－イン－１－イル）アミノ］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン
ジオキサン（４０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．８０ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）、及びブト－３－イン－１－アミン（５００ｍｇ、７．２４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（１．６ｇ、６８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．９６分、ｍ／ｚ：３２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４８】

ステップ２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（｛２－［１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル］エチル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン
５０％ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の含水４－［（ブト－３－イン－１－イル）アミノ］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（２５０ｍｇ、７６８μｍｏｌ）、２－アジドエタン－１－オール（６６．９ｍｇ、７６８μｍｏｌ）、アスコルビン酸ナトリウム（４５５ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）、及び$CuSO_4$（１２２ｍｇ、７６８μｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、次いで、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、表題生成物（１３０ｍｇ、４１％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．３３分、ｍ／ｚ：４１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４９】

ステップ３：メタンスルホン酸２－［４－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル］エチル
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（｛２－［１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル］エチル｝アミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（５７．５ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｓＣｌ（３６．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、表題生成物（５１．０ｍｇ、４３％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．６２分、ｍ／ｚ：４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９５０】

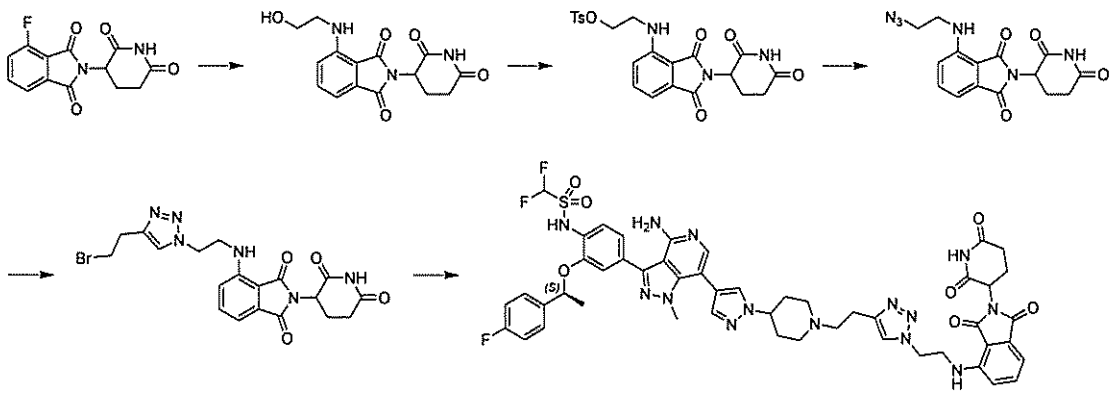
ステップ４：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛２－［４－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル］エチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド
ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド７８．３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、メタンスルホン酸２－［４－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル］エチル（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（３７．０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて５０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０／１）に

よって精製して、表題生成物（２．５ｍｇ、２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．７６分、ｍ／ｚ：５１８．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１１．２４（ｓ，１Ｈ），１０．０１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３８－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ），２．７４（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４６（ｓ，７Ｈ）．

【０９５１】

化合物１１３５：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛２－［１－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル］エチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

【化２７４】



ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

ＤＭＳＯ（８ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、２－アミノエタン－１－オール（１５０ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７０３ｍｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をＮ$_2$下にて９０℃で８時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー及び分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製して、表題生成物（１９３ｍｇ、３４％）を黄緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．１９分、ｍ／ｚ：３１８．１、３４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９５２】

ステップ２：４－メチルベンゼン－１－スルホン酸２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝エチル

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１９３ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及びEt_3N（２ｍＬ、１．９８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴｓＣｌ（１２０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製して、表題生成物（１５２ｍｇ、５３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．０４分、ｍ／ｚ：４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９５３】

ステップ３：４－［（２－アジドエチル）アミノ］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－メチルベンゼン－１－スルホン酸２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝エチル（１５２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、NaN_3（２４ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、表題生成物（１０３ｍｇ、９４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８０分、ｍ／ｚ：３４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９５４】

ステップ４：４－（｛２－［４－（２－ブロモエチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル］エチル｝アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

５０％の含水ＴＨＦ（４ｍＬ）中の４－［（２－アジドエチル）アミノ］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１０３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、４－ブロモブト－１－イン（４０．０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、$CuSO_4 \cdot 5H_2O$（２００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、及びアスコルビン酸ナトリウム（２００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。組み合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題生成物（２４０ｍｇ、＞１００％）を緑色の固体として得た。

【０９５５】

ステップ５：Ｎ－（４－｛４－アミノ－７－［１－（１－｛２－［１－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝エチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル］エチル｝ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の４－（｛２－［４－（２－ブロモエチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル］エチル｝アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１１１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－｛４－アミノ－１－メチル－７－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル｝－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（５０ｍｇ、７８．０μｍｏｌ）、及びEt_3N（０．５ｍＬ、４．９４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、表題生成物（２．５０ｍｇ、１％）を緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．４８分、ｍ／ｚ：５１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．８８－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９７（ｍ，３Ｈ），６．９０－６．８６（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ

＝５５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），３．４８（ｐ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．６２－１．５４（ｍ，７Ｈ）．

【０９５６】

生物学

インビトロアッセイ

ＤｉｓｃｏｖｅｒＸ（ＵＳＡ、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｄｉｓｃｏｖｅｒｘ．ｃｏｍ）によって開発されたＫＩＮＯＭＥｓｃａｎ（商標）技術を使用して、ヒトＭＬＫＬ（完全長）、マウスＭＬＫＬ（完全長）、ヒトＲＩＰＫ１、及びヒトＲＩＰＫ３に対する試験化合物の結合親和性を決定した。製造業者の指示書に従って、アッセイを行った。

【０９５７】

プロトコルの記載

キナーゼアッセイ。大部分のアッセイについては、キナーゼタグを付けたＴ７ファージ株を、ＢＬ２１株に由来するＥ．ｃｏｌｉ宿主において、２４ウェルブロックで同時に増殖させた。Ｅ．ｃｏｌｉを対数期まで増殖させ、凍結ストックのＴ７ファージに感染させ（感染多重度＝０．４）、３２℃で振盪しながら溶菌するまで（９０～１５０分）インキュベートした。溶菌液を遠心し（６，０００×ｇ）、濾過して（０．２μｍ）、細胞砕片を除去した。残ったキナーゼをＨＥＫ－２９３細胞中で産生し、続いてｑＰＣＲ検出用にＤＮＡでタグを付けた。ストレプトアビジンでコーティングした電磁ビーズを、室温においてビオチン化低分子リガンドで３０分間処理し、キナーゼアッセイ用の親和性樹脂を生成した。リガンドを結合させたビーズを過剰のビオチンでブロックし、ブロッキングバッファー（ＳｅａＢｌｏｃｋ（Ｐｉｅｒｃｅ）、１％ＢＳＡ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ ２０、１ｍＭ ＤＴＴ）で洗浄して、未結合リガンドを除去し、非特異的ファージ結合を低減させた。キナーゼ、リガンドを結合させた親和性ビーズ、及び試験化合物を１×結合バッファー（２０％ＳｅａＢｌｏｃｋ、０．１７×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ ２０、６ｍＭ ＤＴＴ）中で組み合わせることによって、試験化合物のキナーゼ結合活性をスクリーニングするための結合反応物を作製した。全ての反応を、ポリプロピレン製３８４ウェルプレート中、最終体積２０μｌで実施した。アッセイプレートを室温で１時間振盪しながらインキュベートし、親和性ビーズを洗浄バッファー（１×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ ２０）で洗浄した。次いで、ビーズを溶出バッファー（１×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ ２０、０．５μＭの非ビオチン化親和性リガンド）に再懸濁し、室温で３０分間振盪しながらインキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度をｑＰＣＲで測定した。

【０９５８】

化合物取扱い

各試験化合物の１１点３倍系列希釈を１００％ＤＭＳＯ中、１００倍最終試験濃度で調製し、続いてアッセイにおいて１倍に希釈した（最終ＤＭＳＯ濃度＝１％）。大部分のK_Dｓは、化合物最高濃度＝３０，０００ｎＭを使用して決定した。決定された初期のK_Dが＜０．５ｎＭ（初期の系列希釈において試験された最低濃度）である場合、測定を、３，０００ｎＭで始まる別の１１点３倍系列希釈を用いて繰り返した。

【０９５９】

結合定数（K_Dｓ）

各試験化合物のK_Dを、標準用量反応曲線でヒルの式（数式（１））を使用して計算した。

【数１】

$$応答 = バックグラウンド + \frac{シグナル - バックグラウンド}{1+(K_D{}^{ヒルスロープ}/用量^{ヒルスロープ})} \quad (1)$$

ヒルスロープを－１に設定した。

【０９６０】

曲線は、Ｌｅｖｅｎｂｅｒｇ－Ｍａｒｑｕａｒｄｔアルゴリズムで非線形最小２乗適合を使用して適合させた。

【０９６１】

参考文献：

●Ｆａｂｉａｎ，Ｍ．Ａ．ｅｔ ａｌ．Ａ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ－ｋｉｎａｓｅ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ｍａｐ ｆｏｒ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｋｉｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３，３２９－３３６（２００５）．

●Ｋａｒａｍａｎ，Ｍ．Ｗ．ｅｔ ａｌ．Ａ ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｋｉｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｓｅｌｅｃｔｉｖｉｔｙ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２６，１２７－１３２（２００８）．

●Ｈｉｌｌ，Ａ．Ｖ．Ｔｈｅ ｐｏｓｓｉｂｌｅ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｔｈｅ ａｇｇｒｅｇａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｏｆ ｈｅｍｏｇｌｏｂｉｎ ｏｎ ｉｔｓ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｃｕｒｖｅｓ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．（Ｌｏｎｄ．）．４０，ｉｖ－ｖｉｉ（１９１０）．

●Ｌｅｖｅｎｂｅｒｇ，Ｋ．Ａ ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ｃｅｒｔａｉｎ ｎｏｎ－ｌｉｎｅａｒ ｐｒｏｂｌｅｍｓ ｉｎ ｌｅａｓｔ ｓｑｕａｒｅｓ．Ｑ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２，１６４－１６８（１９４４）．

【０９６２】

上記に記載される化合物のインビトロスクリーニングの結果は、表２１及び２２に示される。

【０９６３】

表２１：ヒトＭＬＫＬ、ヒトＲＩＰＫ１、及びヒトＲＩＰＫ３に対する本発明の化合物の結合アッセイの結果。結合親和性が、平衡解離定数（K_D）によって測定される。K_D値が低いほど、リガンドのその標的に対する結合親和性は高い。活性が、以下のように提供される：

＋＋＋＋＝K_D＜１ｎＭ

＋＋＋＝１ｎＭ＜K_D＜１００ｎＭ

＋＋＝１００ｎＭ＜K_D＜１０，０００ｎＭ

＋＝K_D＞１０，０００ｎＭ

【表４２－１】

化合物ID	ヒトMLKL(完全長)(K_D)	ヒトRIPK1(K_D)	ヒトRIPK3(K_D)
1	+++	+	+
2	+++	+	+
3	++++	+	+
4	+++	+	+
5	++++	+	+
6	++++	+	+
7	+++	+	+
8	++++	+	+
9	++++	+	+
10	+++	+	+
11	+++	+	+
12	++++	+	+
13	++++	+	+
14	++++	+	+
15	++++	+	+
16	++++	+	+
17	++++	+	+
18	++++	+	+
19	++++	+	+
20	++++	+	+
21	++++	+	+
22	++++	+	+
23	+++	+	+
24	++++	+	+
25	++++	+	+
26	++++	+	+
27	+++	+	+
28	++++	+	+
29	++++	+	+
30	+++	+	+
31	++++	+	+
32	+++	+	+
33	+++	+	+
34	+++	+	+
35	++++	+	+
36	++++	+	+
37	++++	+	+
38	++++	+	+
39	++++	+	+
40	++++	+	+
41	++++	+	+
42	++	+	+
43	+++	+	+

【表４２－２】

44	+++	+	+
45	+++	+	+
46	+++	+	+
47	+++	+	+
48	+++	+	+
49	+++	+	+
50	++++	+	+
51	+++	+	+
52	+++	+	+
53	++++	+	+
54	+++	+	+
55	++++	+	+
56	++++	+	+
57	+++	+	+
58	++++	+	+
59	++++	+	+
60	+++	+	+
61	+++	+	+
62	++	++	+
63	++	+	+
64	++	+	+
65	+++	+	+
66	++++	+	+
67	++++	+	+
68	++	+	+
69	++++	+	+
70	++++	+	+
71	+++	++	+
72	++++	+	+
73	++++	+	+
74	++++	+	+
75	++++	+	+
76	++++	+	+
77	++++	+	+
78	++++	+	+
79	++++	+	+
80	++++	+	+
81	++++	+	+
82	++++	+	+
83	+++	+	+
84	+++	+	+
85	+++	+	+
86	+++	+	+

【表４２－３】

87	+++	+	+
88	++++	+	+
89	++++	+	+
90	+++	+	+
91	++	+	+
92	++++	+	+
93	++++	+	+
94	++++	+	+
95	+++	+	+
96	++++	+	+
97	++++	+	+
98	++++	+	+
99	++++	+	+
100	++++	+	+
101	++++	+	+
102	++++	+	+
103	++++	+	+
104	++++	+	+
105	++++	+	+
106	+++	+	+
107	++++	+	+
108	++++	+	+
109	++++	+	+
110	++++	+	+
111	+++	+	+
112	+++	+	+
113	++++	+	+
114	+++	+	+
115	+++	+	+
116	+++	+	+
117	+++	+	+
118	+++	+	+
119	+++	+	+
120	+++	+	+
121	++++	+	+
122	++++	+	+
123	++++	+	+
124	++	+	+
125	+++	+	+
126	+++	+	+
127	+++	+	+
128	+++	+	+
129	++++	+	+

【表４２－４】

130	++++	+	+
131	+++	+	+
132	++++	+	+
133	++++	+	+
134	+++	+	+
135	++++	+	+
136	nd	nd	nd
137	nd	nd	nd
138	+++	+	+
139	+++	+	+
140	+++	+	+
141	+++	+	+
142	++++	+	+
143	++++	+	+
144	++++	+	+
145	+++	+	+
146	+++	+	+
147	+++	+	+
148	+++	+	+
149	nd	nd	nd
150	++++	+	+
151	++++	+	+
152	nd	nd	nd
153	+++	+	+
154	++++	+	+
155	+++	+	+
156	+++	+	+
157	+++	+	+
158	+++	+	+
159	++++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+	+
163	++++	+	+
164	++++	+	+
165	+++	+	+
166	+++	+	+
167	+++	+	+
168	++++	+	+
169	nd	nd	nd
170	+++	+	+
171	+++	+	+

【表４２－５】

172	+++	+	+

【０９６４】

表２２マウスＭＬＫＬに対する本発明の化合物の結合アッセイの結果。結合親和性が、平衡解離定数（K_D）によって測定される。K_D値が低いほど、リガンドのその標的に対する結合親和性は高い。活性が、以下のように提供される：

＋＋＋＋＝K_D＜１ｎＭ

＋＋＋＝１ｎＭ＜K_D＜１００ｎＭ
＋＋＝１００ｎＭ＜K_D＜１０，０００ｎＭ
＋＝K_D＞１０，０００ｎＭ
【表４３】

化合物ID	マウスMLKL(完全長)(K_D)
化合物5	++++
化合物7	++++
化合物8	++++
化合物9	+++
化合物11	+++
化合物12	++++
化合物13	++++
化合物15	++++
化合物18	+++
化合物19	++++
化合物20	++++
化合物60	++++
化合物61	+++
化合物66	+++
化合物69	+++
化合物70	+++
化合物72	+++

【０９６５】
細胞アッセイ：ＴＳＱ誘導ネクロトーシスの阻害のための化合物のスクリーニング、３８４ウェルプレートフォーマット。
【０９６６】
細胞株ＩＤ：Ｕ９３７ヒト組織球白血病細胞系。
【０９６７】
細胞濃度（細胞／ウェル）：最終細胞密度は、１ウェル当たり２００００細胞である。
【０９６８】
細胞増殖培地：ＨＴ－ＲＰＭＩ培地＋７．４％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）。細胞は、通気式キャップ付きのＣｏｒｎｉｎｇの１５０ｃｍ^{2}組織培養フラスコ中、３７℃／５％CO_2で培養される。
【０９６９】
インキュベーション：化合物及び死刺激（ＴＳＱカクテル）を添加した後に、プレートを加湿インキュベータ中３７℃／５％CO_2で４８時間インキュベートした。
【０９７０】
化合物濃度：３６μＭ開始濃度、１：３希釈、１０点
【０９７１】
ＤＭＳＯ最終濃度（ｖ／ｖ％）：０．３％。
【０９７２】
ＴＳＱカクテル中の化合物（Ｔ：ＴＮＦ；Ｓ：Ｓｍａｃミメティック；Ｑ：Ｑ－ＶＤ－ＯＰｈ）及びそれらの最終濃度：
【０９７３】
ｈＴＮＦ－Ｆｃ（１００ｎｇ／ｍｌ）－Ｂｏｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２００６，２８１（２０），１３９６４－１３９７１によって示される標準手順によって産生された。

【０９７４】
化合物Ａ（５００ｎＭ）－Ｓｍａｃミメティック、Ｔｅｔｒａｌｏｇｉｃ ａｎｄ ＳＹＮｔｈｅｓｉｓ ｍｅｄ ｃｈｅｍ
Ｑ－ＶＤ－ＯＰｈ（１０μＭ）－ＭＰ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ
【０９７５】
アッセイ実験概要
細胞アッセイは、以下のステップに従って実行した。
１．下記の逐次添加により、各ウェルを調製した。
ａ．ＤＭＳＯ（対照；カラム１～２及び２３～２４）又はＤＭＳＯ中の化合物－アコースティックトランスファーを使用して、ｎＬ体積のストック化合物の添加を実施して、３６、１２、４、１．３、０．４４、０．１４８、０．０４９、０．０１６、０．００５、及び０．００２μＭの最終試験濃度を得た。全てのウェルをＤＭＳＯでウェルの最終全体積１００ｎＬに埋め戻した。
ｂ．ステップ（ａ）における化合物／ＤＭＳＯの添加に続いて、４０μＬの細胞懸濁液（５×１０^{5}細胞／ｍＬ）を添加して、最終細胞濃度１ウェル当たり２０，０００細胞を得た。
ｃ．ステップ（ｂ）における細胞の添加に続いて、１０μＬの５×ＴＳＱカクテル（陽性対照を除く；カラム１及び２３）を各ウェルに添加した。
２．４８時間後に、プレートを３７℃のインキュベータから取り出し、室温に４５分間平衡化した。
３．１５μＬの室温のＣｅｌｌＴｉｔｒｅ－Ｇｌｏ２（商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ（商標））を各ウェルに添加した。
４．プレートを２分間（約６００ｒｐｍ）浸透し、室温で１５分間インキュベートすると、シグナルが安定化することができた。
５．プレートリーダー上で発光読み出しを読み取った。
【０９７６】
分析：
各化合物について、数式（２）に従って生存率（％）を計算した。
生存率％＝１００×（（生データ－ＮＳＡ）／（ＴＡ－ＮＳＡ）（２）
式中、
生データは、本発明の化合物を含む任意の細胞の読み出しである。
【０９７７】
ＴＡは、ＤＭＳＯのみのウェルからの発光読み出しによって得られた全活性（カラム２及び２４）＝生存率１００％である。
【０９７８】
ＮＳＡは、ＤＭＳＯ＋ＴＳＱウェルによって提供される非特異的活性（カラム１及び２３）＝生存率０％である。
【０９７９】
曲線適合：１０点滴定曲線を４パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告されたＩＣ$_{50}$は、曲線の屈曲点である。
【０９８０】
分析：データをＤｏｔｍａｔｉｃｓ（商標）にロードし、Ｔｉｂｃｏ（登録商標）Ｓｐｏｔｆｉｒｅ（商標）ソフトウェアを使用して可視化した。１０点滴定曲線を４パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告されたＩＣ$_{50}$は、曲線適合のための曲線の屈曲点を反映する。
【０９８１】
結果の解釈：
ＴＳＱカクテルを含むアッセイ（Ｔ：ＴＮＦ；Ｓ：Ｓｍａｃミメティック；Ｑ：Ｑ－ＶＤ－ＯＰｈ）：ＴＳＱ処置は、細胞がネクロトーシスの細胞死を特異的に受けることを確実にする。ＴＮＦは、ＴＮＦ受容体を活性化し、Ｓｍａｃミメティックは、シグナルを炎

症誘発シグナル伝達からそらし、ＲＩＰＫ１／ＲＩＰＫ３媒介細胞死経路に向け、Ｑ－ＶＤ－ＯＰｈは、アポトーシス応答が遮断され、プログラムネクローシス応答のみを残すことを確実にする。このＴＳＱ誘導アッセイにおいて試験された化合物の活性（ＤＭＳＯ中の溶液）は、ＣｅｌｌｔｉｔｅｒＧｌｏによって測定してＡＴＰの存在量を測定することによって培養状態で生細胞の数を決定することによって評価した。

【０９８２】

カウンタースクリーニング：同時に、全ての化合物を、それらの細胞生存率に影響を及ぼす能力について試験した。同じＵ９３７細胞を、ＴＳＱカクテルなしに、ＤＭＳＯ中の化合物で処置した。このカウンタースクリーニングによって、オフターゲット効果の評価が可能になった。この場合、細胞生存率はＣｅｌｌｔｉｔｅｒＧｌｏによって測定した。

【０９８３】

上記に記載される化合物の細胞スクリーニングの結果は、以下の表２３に示される。

【０９８４】

表２３：実施され、ＴＳＱ誘導ネクロトーシスを５０％阻害するために必要とされる試験化合物の濃度である５０％最大阻害濃度（IC_{50}）として分析されたセルベースアッセイの結果を示す表。IC_{50}が低いほど、化合物が強力である。活性が、以下のように提供される：

＋＋＋＋＝IC_{50}＜１０ｎＭ
＋＋＋＝１０ｎＭ＜IC_{50}＜１，０００ｎＭ
＋＋＝１，０００ｎＭ＜IC_{50}＜１０，０００ｎＭ
＋＝IC_{50}＞１０，０００ｎＭ

【表４４－１】

化合物番号	TSQ誘導ネクロトーシスの阻害 (IC_{50}セルベースアッセイ)	オフターゲット効果 (IC_{50}セルベースアッセイ)
化合物1	++	+
化合物7	+++	++
化合物9	+++	++
化合物12	++	+
化合物13	+++	+
化合物14	++	+
化合物15	+++	+
化合物16	++	+
化合物18	+++	+
化合物19	++++	+
化合物20	+++	+
化合物21	++	+
化合物23	++	+
化合物24	+++	+
化合物25	+++	+
化合物26	+++	+
化合物27	+++	+
化合物28	+++	+
化合物29	++++	+
化合物30	++++	+
化合物31	++++	+
化合物32	++	+
化合物35	+++	+
化合物36	++++	+
化合物37	+++	+
化合物38	++++	+
化合物39	+++	+
化合物40	++++	+
化合物41	++++	+
化合物42	++	+
化合物43	+++	+
化合物44	+++	+
化合物45	+++	+
化合物46	+++	+
化合物48	++	++
化合物50	+++	+
化合物51	+++	+
化合物52	+++	+
化合物55	++	+
化合物56	+++	+
化合物57	+++	+

【表４４－２】

化合物 58	+++	+
化合物 59	+++	+
化合物 60	+++	+
化合物 61	+++	+
化合物 62	++	+
化合物 72	+++	+
化合物 73	+++	+
化合物 74	+++	+
化合物 75	++++	+
化合物 76	++++	+
化合物 77	++++	+
化合物 78	+++	+
化合物 79	+++	+
化合物 80	+++	+
化合物 81	++++	+
化合物 82	+++	+
化合物 83	+++	+
化合物 84	++	+
化合物 85	++	+
化合物 86	+++	+
化合物 87	++	+
化合物 88	+++	+
化合物 89	+++	+
化合物 92	+++	+
化合物 93	+++	+
化合物 94	+++	+
化合物 95	+++	+
化合物 96	+++	+
化合物 97	+++	+
化合物 98	+++	+
化合物 99	+++	+
化合物 100	++++	+
化合物 101	++++	+
化合物 102	+++	+
化合物 103	++++	+
化合物 104	++++	+
化合物 105	+++	+
化合物 106	+++	+
化合物 107	+++	+
化合物 108	+++	+
化合物 109	++++	+
化合物 111	+++	+
化合物 113	++++	+

【表４４－３】

化合物 115	+++	+
化合物 116	++++	+
化合物 117	+++	+
化合物 119	+++	+
化合物 120	++++	+
化合物 121	+++	+
化合物 122	+++	+
化合物 123	++++	+
化合物 126	+++	+
化合物 128	+++	+
化合物 129	+++	+
化合物 131	+++	+
化合物 132	+++	+
化合物 133	+++	+
化合物 134	+++	+
化合物 135	+++	+
化合物 136	+++	+
化合物 137	++++	+
化合物 138	+++	+
化合物 139	+++	+
化合物 140	+++	+
化合物 141	+++	+
化合物 142	+++	+
化合物 145	++++	+
化合物 146	++++	+
化合物 147	+++	+
化合物 148	++++	+
化合物 149	++++	+
化合物 152	++++	+
化合物 153	+++	+
化合物 154	++++	+
化合物 155	++++	+
化合物 156	+++	+
化合物 157	+++	+
化合物 158	++++	+
化合物 159	++++	+
化合物 160	+++	+
化合物 161	++	+
化合物 162	++++	+
化合物 163	+++	+
化合物 164	++++	+
化合物 165	+++	+
化合物 166	+++	+
化合物 167	+++	++

【表４４－４】

化合物 168	+++	+
化合物 170	+++	+
化合物 171	+++	+
化合物 172	+++	+
化合物 173	++	+

【０９８５】
細胞アッセイ：ＴＳＩ誘導ネクロトーシスの阻害のための化合物のスクリーニング、３８４ウェルプレートフォーマット。
【０９８６】
細胞株ＩＤ：不死化マウス皮膚線維芽細胞（ＭＤＦ）。
【０９８７】
細胞濃度（細胞／ウェル）：最終細胞密度は、１ウェル当たり２２００細胞である。
【０９８８】
細胞増殖培地：ＤＭＥＭ培地＋７．４％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）。細胞は、通気式キャップ付きのＣｏｒｎｉｎｇの１５０ｃｍ^{2}組織培養フラスコ中、３７℃／１０％CO_2で培養される。
【０９８９】
インキュベーション：化合物を添加し、次いで、加湿インキュベータ内で３７℃／１０％CO_2において死刺激（ＴＳＩカクテル）とともに3時間インキュベートした後、プレートを３０分間インキュベートした。
【０９９０】
化合物濃度：３６μＭ開始濃度、１：３希釈、１０点
【０９９１】
ＤＭＳＯ最終濃度（ｖ／ｖ％）：０．３％。
【０９９２】
ＴＳＩカクテルの化合物（Ｔ：ＴＮＦ；Ｓ：Ｓｍａｃミメティック；Ｉ：ＩＤＮ－６５５６）及びそれらの最終濃度：
ｒｈＴＮＦ（１００ｎｇ／ｍｌ）
化合物Ａ（５００ｎＭ）－Ｓｍａｃミメティック、Ｔｅｔｒａｌｏｇｉｃ ａｎｄ ＳＹＮｔｈｅｓｉｓ ｍｅｄ ｃｈｅｍ
ＩＤＮ－６５５６（１０μＭ）－Ｓｅｌｌｅｃｋｃｈｅｍ（Ｓ７７７５）
【０９９３】
アッセイ実験概要
細胞アッセイは、以下のステップに従って実行した。
１．下記の逐次添加により、各ウェルを調製した。
ａ．４０μＬの細胞懸濁液（５．５×１０^{4}細胞／ｍＬ）を各ウェルに添加して、１ウェル当たり２，２００細胞の最終細胞濃度を提供した。
ｂ．２４時間後、ＤＭＳＯ（対照；カラム１～２及び２３～２４）又はＤＭＳＯ中の化合物－アコースティックトランスファーを使用して、ｎＬ体積のストック化合物の添加を実施して、３６、１２、４、１．３、０．４４、０．１４８、０．０４９、０．０１６、０．００５、及び０．００２μＭの最終試験濃度を得た。全てのウェルをＤＭＳＯでウェルの最終全体積１００ｎＬに埋め戻した。
ｃ．ステップ（ｂ）における化合物／ＤＭＳＯの添加後、プレートを加湿インキュベータ内で３７℃／１０％CO_2において３０分間インキュベートし、次いで、１０μＬの５×ＴＳＩカクテル（陽性対照を除く、カラム２及び２４）を各ウェルに添加した。
２．３時間後に、プレートを３７℃のインキュベータから取り出し、室温に１５分間平衡化した。
３．１５μＬの室温のＣｅｌｌＴｉｔｒｅ－Ｇｌｏ２（商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ（商標））を各ウェルに添加した。
４．プレートを２分間（約６００ｒｐｍ）浸透し、室温で１５分間インキュベートすると、シグナルが安定化することができた。
５．プレートリーダー上で発光読み出しを読み取った。
【０９９４】
分析：
各化合物について、数式（２）に従って生存率（％）を計算した。

生存率％＝１００×（（生データ－ＮＳＡ）／（ＴＡＮＳＡ）（２）
式中、生データは、本発明の化合物を含む任意の細胞の読み出しである。
ＴＡは、ＤＭＳＯのみのウェルからの発光読み出しによって得られた全活性（カラム２及び２４）＝生存率１００％である。
ＮＳＡは、ＤＭＳＯ＋ＴＳＩウェルによって得られた非特異的活性（カラム１及び２３）＝生存率０％である。
曲線適合：１０点滴定曲線を４パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告されたＩＣ$_{50}$は、曲線の屈曲点である。
分析：データをＤｏｔｍａｔｉｃｓ（商標）にロードし、Ｔｉｂｃｏ（登録商標）Ｓｐｏｔｆｉｒｅ（商標）ソフトウェアを使用して可視化した。１０点滴定曲線を４パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告されたＩＣ$_{50}$は、曲線適合のための曲線の屈曲点を反映する。

【０９９５】
結果の解釈：
ＴＳＩカクテルを含むアッセイ（Ｔ：ＴＮＦ；Ｓ：Ｓｍａｃミメティック；Ｉ：ＩＤＮ－６５５６）：ＴＳＩ処置は、細胞がネクロトーシスの細胞死を特異的に受けることを確実にする。ＴＮＦは、ＴＮＦ受容体を活性化し、Ｓｍａｃミメティックは、シグナルを炎症誘発シグナル伝達からそらし、ＲＩＰＫ１／ＲＩＰＫ３媒介細胞死経路に向け、ＩＤＮ－６５５６（カスパーゼ阻害剤）は、アポトーシス応答が遮断され、プログラムネクローシス応答のみを残すことを確実にする。このＴＳＩ誘導アッセイにおいて試験された化合物の活性（ＤＭＳＯ中の溶液）は、ＣｅｌｌｔｉｔｅｒＧｌｏによって測定してＡＴＰの存在量を測定することによって培養状態で生細胞の数を決定することによって評価した。

【０９９６】
上記に記載される化合物の細胞スクリーニングの結果は、以下の表２４に示される。

【０９９７】
表２４：実施され、ＴＳＩ誘導ネクロトーシスを５０％阻害するために必要とされる試験化合物の濃度である５０％最大阻害濃度（ＩＣ$_{50}$）として分析されたセルベースアッセイの結果を示す表。ＩＣ$_{50}$が低いほど、化合物が強力である。活性が、以下のように提供される：
＋＋＋＝ＩＣ$_{50}$＜１，０００ｎＭ
＋＋＝１，０００ｎＭ＜ＩＣ$_{50}$＜１０，０００ｎＭ

【表４５－１】

化合物番号	MDFにおけるTSI誘導ネクロトーシスの阻害(IC_{50}セルベースアッセイ)
化合物3	++
化合物11	++
化合物13	++
化合物19	+++
化合物29	++
化合物30	++
化合物46	+++
化合物79	++
化合物80	+++
化合物81	++
化合物97	++
化合物98	++
化合物99	++
化合物103	++
化合物104	+++
化合物109	+++
化合物113	+++
化合物116	++
化合物120	++
化合物121	++
化合物122	++
化合物131	++
化合物132	++
化合物137	++
化合物139	++
化合物142	++
化合物145	++++
化合物146	++
化合物147	+++
化合物148	+++
化合物149	+++
化合物150	++
化合物152	+++
化合物153	+++
化合物154	++++
化合物155	+++
化合物157	++
化合物158	++++
化合物159	++++
化合物162	++++
化合物163	++

【表４５－２】

化合物 164	++++
化合物 166	++
化合物 167	++++
化合物 168	+++
化合物 170	++++
化合物 171	++++
化合物 172	++++

【０９９８】

表２５：ｈＭＬＫＬに対する本発明の化合物の結合アッセイの結果。結合親和性が、平衡解離定数（K_D）によって測定される。K_D値が低いほど、リガンドのその標的に対する結合親和性は高い。活性が、以下のように提供される：

＋＋＋＋＝K_D＜１０ｎＭ

＋＋＋＝１０ｎＭ＜K_D＜１，０００ｎＭ

＋＋＝１，０００ｎＭ＜K_D＜３０，０００ｎＭ

＋＝K_D＞３０，０００ｎＭ

【表４６－１】

化合物番号	MLKL(K_D)
1001	++++
1002	++++
1003	++++
1004	++++
1005	++++
1006	++++
1008	++++
1009	++++
1007	+++
1010	++++
1011	nt
1012	++++
1016	nt
1017	++++
1018	++++
1014	nt
1015	++++
1020	+++
1019	+++
1013	++++
1021	++++
1022	++++
1030	+++
1029	nt
1023	nt
1031	+++
1027	nt
1028	nt
1025	nt
1026	+++
1024	++++
1037	+++
1039	+++
1040	++++
1041	+++
1042	+++
1043	+++
1044	++++
1045	+++
1046	nt
1047	++++
1048	++++
1049	+++
1050	+++
1051	+++
1052	+++

【表４６－２】

1053	+++
1054	+++
1055	+++
1056	+++
1057	+++
1058	+++
1059	++++
1060	++++
1061	++++
1062	++++
1063	++++
1064	+++
1065	++++
1066	++++
1067	++++
1068	+++
1069	+++
1070	+++
1071	++++
1072	++++
1073	+++
1074	+++
1075	++++
1076	++++
1077	nt
1078	++++
1079	++++
1080	++++
1081	++++
1082	++++
1083	++++
1084	++++
1085	++++
1086	++++
1087	+++
1088	++++
1089	++++
1090	++++
1091	++++
1092	++++
1093	+++
1094	++++
1095	+++
1096	++++

【表４６－３】

1097	++++
1098	++++
1099	++++
1100	nt
1101	++++
1102	++++
1103	++++
1104	nt
1105	+++
1106	++++
1107	+++
1108	++++
1109	++++
1110	++++
1111	+++
1112	++++
1113	++++
1114	++++
1115	+++
1116	++++
1117	++++
1118	nt
1119	++++
1120	++++
1121	++++
1122	++++
1123	++++
1124	nt
1125	+++
1126	++++
1127	+++
1128	nt
1129	+++
1130	+++
1131	++++
1132	+++
1133	+++
1134	++++
1135	nt
1136	++++
1137	nt
1138	+++
1139	nt
1140	nt

【表４６－４】

1141	++++
1142	nt
1143	nt
1144	nt
1145	nt

【０９９９】

表２６：実施され、ＴＳＱ誘導ネクロトーシスを５０％阻害するために必要とされる試

験化合物の濃度である５０％最大阻害濃度（ＩＣ$_{50}$）として分析されたセルベースアッセイの結果を示す表。ＩＣ$_{50}$が低いほど、化合物が強力である。活性が、以下のように提供される：

＊＊＊＝ＩＣ$_{50}$＜１ｕＭ

＊＊＝１ｕＭ＜ＩＣ$_{50}$＜１０ｕＭ

＊＝ＩＣ$_{50}$＞１０ｕＭ

【表４７－１】

化合物番号	TSQ誘導ネクロトーシスの阻害 (IC_{50}セルベースアッセイ)	オフターゲット効果 (IC_{50}セルベースアッセイ)
1001	*	*
1002	*	*
1003	*	*
1004	*	*
1005	**	*
1006	***	**
1008	***	**
1009	***	**
1007	***	*
1010	**	*
1011	**	*
1012	**	*
1016	***	*
1017	**	*
1018	***	*
1014	***	*
1015	***	*
1020	***	*
1019	**	*
1013	**	*
1021	**	*
1022	***	*
1030	***	*
1029	***	*
1023	***	*
1031	***	
1027	+++	+++
1028	+++	+++
1025	++	+
1026	+++	++
1024	+++	++
1037	++	++
1039	++	+
1040	++	+
1041	++	++
1042	+++	++
1043	+++	+
1044	+++	+
1045	+++	+
1046	+++	++
1047	+++	++

【表４７－２】

1048	+++	+
1049	+++	++
1050	+++	+
1051	+++	+
1052	++	+
1053	+++	+
1054	+++	+
1055	+++	+
1056	+++	++
1057	+++	++
1058	+++	+
1059	+++	+
1060	++	+
1061	+++	++
1062	+++	+
1063	+++	+
1064	+++	+
1065	+	+
1066	++	+
1067	+++	++
1068	+++	++
1069	+++	++
1070	+++	+
1071	+++	+
1072	+++	+
1073	+++	+
1074	+++	+
1075	+++	++
1076	+++	+
1077	+++	+
1078	+++	+
1079	+++	+
1080	++	+
1081	+++	+
1082	++	+
1083	+++	+
1084	++	+
1085	+++	+
1086	+++	+
1087	++	+
1088	+++	+
1089	+	+
1090	++	+
1091	+++	+

【表４７－３】

1092	+++	+
1093	+++	+
1094	+++	+
1095	+++	+
1096	+++	+
1097	+++	+
1098	+++	+
1099	+++	+
1100	+++	+
1101	++	+
1102	+++	+
1103	+++	+
1104	++	++
1105	+++	+
1106	+++	+
1107	+++	+
1108	+++	+
1109	+++	+
1110	+++	+
1111	+++	+
1112	+++	+
1113	++	+
1114	++	+
1115	+++	+
1116	+++	+
1117	+++	+
1118	+	+
1119	+++	+
1120	+++	+
1121	+++	+
1122	++	+
1123	+++	+
1124	+++	+
1125	+++	+
1126	+++	+
1127	+++	+
1128	+++	+
1129	+++	+
1130	+++	+
1131	++	+
1132	+++	+
1133	+++	+
1134	+++	+
1135	+++	+

【表４７－４】

1136	+++	+
1137	+++	+
1138	+++	+
1141	+++	+

【１０００】

表２７：実施され、ＴＳＩ誘導ネクロトーシスを５０％阻害するために必要とされる試

験化合物の濃度である５０％最大阻害濃度（ＩＣ$_{50}$）として分析されたセルベースアッセイの結果を示す表。ＩＣ$_{50}$が低いほど、化合物が強力である。活性が、以下のように提供される：

＋＋＋＝ＩＣ$_{50}$＜１，０００ｎＭ

＋＋＝１，０００ｎＭ＜ＩＣ$_{50}$＜１０，０００ｎＭ

【表４８－１】

化合物番号	MDFにおけるTSI誘導ネクロトーシスの阻害 (IC_{50}セルベースアッセイ)
1006	++
1008	+++
1016	+++
1018	++
1014	++
1015	++
1031	+++
1026	++
1042	++
1043	+++
1044	+++
1047	+++
1048	+++
1049	++
1051	++
1053	+++
1054	+++
1055	+++
1057	++
1058	+++
1061	++
1062	++
1064	++
1066	++
1067	+++
1068	++
1069	+++
1070	+++
1071	+++
1072	++
1073	+++
1074	+++
1076	+++
1077	++
1078	+++
1079	+++
1081	+++
1082	++
1083	+++
1084	++
1085	+++
1086	++

【表４８－２】

1087	+++
1088	+++
1090	++
1091	+++
1093	+++
1094	+++
1095	+++
1096	++
1098	++
1099	++
1102	+++
1103	+++
1104	++
1105	+++
1106	+++
1107	+++
1108	+++
1109	++
1110	+++
1111	+++
1112	++
1113	++
1115	+++
1116	++
1117	++
1119	+++
1121	+++
1122	++
1123	+++
1124	+++
1125	+++
1126	+++
1127	+++
1128	+++
1129	+++
1130	+++
1131	++
1132	+++
1133	++
1134	+++
1136	++
1137	++

【１００１】

分解アッセイ：ヒト及びマウス細胞中の内因性ＭＬＫＬを分解する際の化合物の活性を評価するための化合物スクリーニング手順

マウス皮膚線維芽細胞（ＭＤＦ）細胞株を、実験の前の日に、ウェル当たり０．５ｍＬの体積でウェル当たり５×１０＾４細胞の細胞密度において２４ウェルプレートに播種した、一晩付着させた。ヒト単球細胞株（Ｕ９３７）を、実験当日にウェル当たり０．５ｍＬの体積でウェル当たり５×１０＾５細胞の細胞密度において２４ウェルプレートに播種した。

【１００２】

化合物を、１０ｍＭの開始濃度でＤＭＳＯ中で希釈し、１：５の希釈で段階的に滴定した。０．５μＬの化合物希釈液を適切なウェルに添加して、１０、２、０．４、０．０８、及び０．０１６μＭの最終濃度を達成した。ＤＭＳＯのみのウェルを対照として含んだ。

【１００３】

細胞を、化合物の存在下で、３７℃及び１０％CO_2で２４時間インキュベートした。

【１００４】

２４時間のインキュベーション期間後、培地を除去し、細胞を０．５ｍＬのＰＢＳで洗浄した。次いで、細胞を、６０μＬの１ｘＳＤＳゲルローディングバッファー中で直接溶解させた。

【１００５】

細胞溶解物を１００℃で１０分間加熱変性させた。１ウェル当たり１０μＬの溶解物を、１８ウェルの４～１５％Ｃｒｉｔｅｒｉｏｎ　ＴＧＸ無染色ゲル（ＢＩＯ－ＲＡＤ）上で泳動させた。次いで、タンパク質を、Ｃｒｉｔｅｒｉｏｎ　Ｂｌｏｔｔｅｒ（ＢＩＯ－ＲＡＤ）において湿式移送プロトコルを用いてニトロセルロース膜上に移した。

【１００６】

膜をＴＢＳＴ中の５％脱脂粉乳でブロックした。ＭＬＫＬに対する一次抗体（クローン３Ｈ１、ＭＡＢＣ６０４　Ｍｅｒｃｋ）を、１％ＢＳＡを含むＴＢＳＴ中で１：２０００の希釈で使用し、４℃で一晩振盪させた。ＴＢＳＴで洗浄した後、膜を、１：１００００の希釈における１％脱脂粉乳ＴＢＳＴ中のヤギ抗ラットＩｇＧ　ＨＲＰコンジュゲート抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と室温で１時間インキュベートした。ＴＢＳＴ洗浄後、バンドを、Ｉｍｍｏｂｉｌｉｏｎ　Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｃｈｅｍｉｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ　ＨＲＰ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ　Ｆｏｒｔｅ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を用いてＣｈｅｍｉＤｏｃ　ＭＰ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｙｓｔｍ（ＢＩＯ－ＲＡＤ）上で撮像した。ローディング対照ＧＡＰＤＨを、１％ＢＳＡ　ＴＢＳＴ中の１：２０００の希釈におけるウサギ抗ＧＡＰＤＨ（ＣＳＴ　１４Ｃ１０）を用いて４℃で一晩プローブした。ＴＢＳＴ洗浄に続いて、１：１００００の希釈における１％脱脂粉乳ＴＢＳＴ中のヤギ抗ウサギＩｇＧ　ＨＲＰコンジュゲート抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と室温で１時間インキュベートし、続いて、ＴＢＳＴ洗浄を行った。シグナルを上記に記載されるように検出した。

【１００７】

バンド強度を、ＩｍａｇｅＬａｂソフトウェア（ＢＩＯ－ＲＡＤ）で測定し、ＭＬＫＬ値を、ＧＡＰＤＨをロードするために調整した。分解の割合を、化合物の処理値をＤＭＳＯのみの対照に正規化することによって計算した。

【１００８】

表２８：Ｕ９３７における内因性ＭＬＫＬの分解を示す表（DC_{50}細胞ベースのアッセイ）

＊＊＊＝DC_{50}＜１μＭ

＊＊＝１ｕＭ＜DC_{50}＜１０μＭ

＊＝DC_{50}＞１０μＭ

【表４９－１】

化合物番号	U937における内因性MLKLの分解 (DC_{50}細胞ベースのアッセイ)
1003	**
1005	**
1006	***
1008	***
1009	**
1010	**
1011	**
1012	**
1017	**
1014	***
1015	**
1022	***
1040	**
1041	**
1042	***
1044	***
1046	***
1047	***
1048	**
1050	***
1051	**
1052	**
1054	***
1056	***
1057	***
1058	**
1059	***
1068	**
1069	***
1072	***
1073	***
1074	***
1075	***
1076	***
1077	**
1078	**
1079	***
1081	***
1082	***
1083	***
1085	***
1088	***
1091	***
1093	***
1095	***
1097	***
1098	***
1099	***
1101	***
1104	***

【表４９－２】

1108	**
1109	***
1113	***
1114	***
1115	***
1120	
1121	***
1122	***
1123	***
1124	***
1125	***
1126	***
1127	***
1129	***
1130	***
1131	***
1134	***

【１００９】

表２９：ＭＤＦにおける内因性ＭＬＫＬの分解を示す表（DC_{50}細胞ベースのアッセイ）

＊＊＊＝DC_{50}＜１μＭ

＊＊＝１ｕＭ＜DC_{50}＜１０μＭ

【表５０－１】

化合物番号	MDFにおける内因性MLKLの分解 (DC_{50}細胞ベースのアッセイ)
1022	***
1023	**
1031	***
1027	**
1028	**
1039	**
1041	***
1042	***
1043	***
1044	***
1045	***
1047	***
1048	***
1049	***
1050	**
1051	***
1053	***
1054	***
1055	***
1056	**
1057	**
1058	***
1059	***
1060	**
1068	***
1069	***
1070	***
1071	***
1072	***
1073	***
1074	***
1076	**
1078	**
1079	***
1081	***
1082	**
1083	***
1085	**
1087	***
1088	***
1090	**
1091	***
1093	***
1094	***
1095	***
1096	***
1098	***
1099	**
1100	***
1102	***

【表５０－２】

1103	***
1104	***
1105	***
1106	***
1107	***
1108	***
1109	***
1110	***
1111	***
1113	***
1114	***
1115	***
1116	***
1118	***
1119	***
1121	***
1122	**
1123	***
1124	***
1125	***
1126	***
1127	***
1128	***
1129	***
1130	***
1131	***
1132	***
1133	***
1134	***
1135	**
1137	***

【１０１０】

上記の実施形態に対して、本開示の広範で一般的な精神及び範囲から逸脱することなく、多数の変形及び／又は修正が行われ得ることは当業者によって理解される。したがって、本実施形態は、あらゆる点において例示的なものであって、限定的なものでないとみなされるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2022/051576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01) A61K 47/55 (2017.01) A61P 1/00 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

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)

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)

STN (Registry/CAPlus): Substructure search based upon Formula (I). Keyword search of MLKL, E3, conjugat? and related terms.

Database DOCDB and DWPI: Applicant/Inventor search.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"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	Date of mailing of the international search report
13 February 2023	13 February 2023

Name and mailing address of the ISA/AU	**Authorised officer**
AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	Kathy Ma AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2070

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2022/051576
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2021/253095 A1 (ANAXIS PHARMA PTY LTD) 23 December 2021 abstract, compounds in Table 23	1-21
A	WO 2007/144202 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 21 December 2007 abstract, pages 71-72	1-21
A	WO 2021/053495 A1 (NOVARTIS AG) 25 March 2021 Table 1, page 39, claim 1 page 420	1-21

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2022/051576

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2021/253095 A1	23 December 2021	WO 2021253095 A1	23 Dec 2021
		WO 2021253098 A1	23 Dec 2021
WO 2007/144202 A1	21 December 2007	WO 2007144202 A1	21 Dec 2007
		AR 061345 A1	20 Aug 2008
		CA 2654987 A1	21 Dec 2007
		CL 2007001710 A1	04 Jan 2008
		EP 1867647 A1	19 Dec 2007
		EP 2032572 A1	11 Mar 2009
		EP 2032572 B1	12 Mar 2014
		JP 2009539912 A	19 Nov 2009
		JP 5475441 B2	16 Apr 2014
		TW 200815437 A	01 Apr 2008
		US 2009018129 A1	15 Jan 2009
		US 7825114 B2	02 Nov 2010
		UY 30410 A1	31 Jan 2008
WO 2021/053495 A1	25 March 2021	WO 2021053495 A1	25 Mar 2021
		CN 114521196 A	20 May 2022
		EP 4031247 A1	27 Jul 2022
		JP 2022547716 A	15 Nov 2022
		US 2022387602 A1	08 Dec 2022

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*27/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/16		
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*1/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02		
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*31/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18		
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｐ	*39/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	39/02		
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*3/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00		
Ａ６１Ｐ	*1/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18		
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*7/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*19/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/00		
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*19/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/04		
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｋ	*31/444*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/444		
Ａ６１Ｋ	*31/437*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437		
Ａ６１Ｋ	*31/4545*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545		
Ａ６１Ｋ	*31/496*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		
Ａ６１Ｋ	*31/506*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｋ	*31/46*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/46		
Ｃ０７Ｄ	*519/00*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１	
Ａ６１Ｋ	*31/4985*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4985		
Ａ６１Ｋ	*31/55*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55		
Ｃ０７Ｄ	*487/04*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４１	
Ａ６１Ｋ	*31/438*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/438		
Ｃ０７Ｄ	*491/048*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	491/048		ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ	*31/4355*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4355		
Ａ６１Ｋ	*38/05*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/05		
Ｃ０７Ｋ	*5/06*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	5/06		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア ３０５２，パークビル，フレミントン・ロード ３０，バイオ２１・インスティテュート

(72)発明者 ガードナー，クリストファー

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア ３０５２，パークビル，フレミントン・ロード ３０，バイオ２１・インスティテュート

(72)発明者　レッセン，ギヨーム・ローラント
ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア ３０５２，パークビル，フレミントン・ロード ３０，バイオ２１・インスティテュート

Ｆターム（参考）
4C084 AA02 AA07 BA01 BA08 BA14 BA23 CA59 NA14 ZA011 ZA012 ZA021 ZA022 ZA201 ZA202 ZA331 ZA332 ZA341 ZA342 ZA361 ZA362 ZA511 ZA512 ZA591 ZA592 ZA661 ZA662 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892 ZA941 ZA942 ZA961 ZA962 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZB331 ZB332 ZB351 ZB352 ZC211 ZC212 ZC371 ZC372 ZC411 ZC412
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB15 CB22 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA20 ZA33 ZA34 ZA36 ZA51 ZA59 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB26 ZB33 ZB35 ZC21 ZC37 ZC41
4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 EA20 FA10