(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7328254号
(P7328254)

(45)発行日　令和5年8月16日(2023.8.16)

(24)登録日　令和5年8月7日(2023.8.7)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　401/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	401/14
Ａ６１Ｋ　31/444(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/444
Ａ６１Ｋ　31/4545(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4545
Ａ６１Ｋ　31/497(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/497
Ａ６１Ｋ　31/5355(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5355

ＦＩ　ＣＳＰ

請求項の数　18　（全86頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-560343(P2020-560343)
(86)(22)出願日　令和1年5月1日(2019.5.1)
(65)公表番号　特表2021-522279(P2021-522279A)
(43)公表日　令和3年8月30日(2021.8.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/030183
(87)国際公開番号　WO2019/213244
(87)国際公開日　令和1年11月7日(2019.11.7)
審査請求日　令和4年4月13日(2022.4.13)
(31)優先権主張番号　62/665,789
(32)優先日　平成30年5月2日(2018.5.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　503323970
エナンタ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォータータウン アーセナル ストリート ５００
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　ワン、グオチェン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ベルモント、ベケット ロード ６５
(72)発明者　シェン、ルイチャオ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ベルモント、ポンド ストリート ７２
(72)発明者　グランジャー、ブレット
最終頁に続く

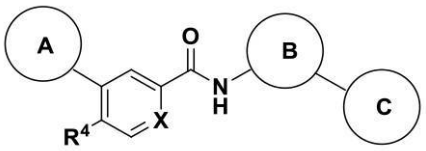
(54)【発明の名称】　アポトーシスシグナル調節キナーゼ１阻害剤を含むテトラゾール及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式Ｉで表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化１】



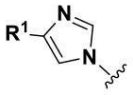
Ｉ

ここで

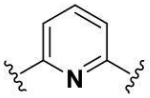
【化２】

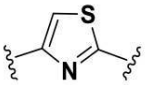
は、任意選択で置換されたアリール又はＮ、Ｏ及びＳから選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含む任意選択で置換されたヘテロアリールである；ただし

【化３】

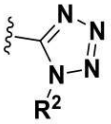
は、
【化４】


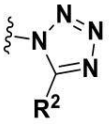
ではない;
【化５】

は、
【化６】


又は
【化７】


である;
【化８】

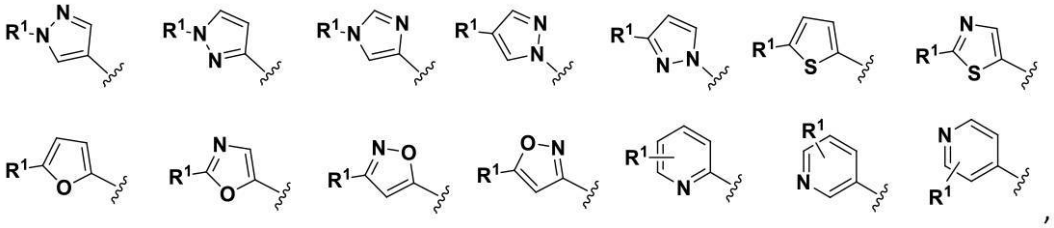
は
【化９】


又は
【化１０】


である;
R^1とR_2は、以下からなる群から独立に選択される：
１）水素；
２）任意選択で置換された‐C_1‐C_8アルキル；
３）任意選択で置換された‐C_2‐C_8アルケニル；
４）任意選択で置換された‐C_2‐C_8アルキニル；
５）任意選択で置換された‐C_3‐C_8シクロアルキル；
６）任意選択で置換されたアリール；
７）任意選択で置換されたアリールアルキル；
８）任意選択で置換された３～８員のヘテロシクロアルキル；

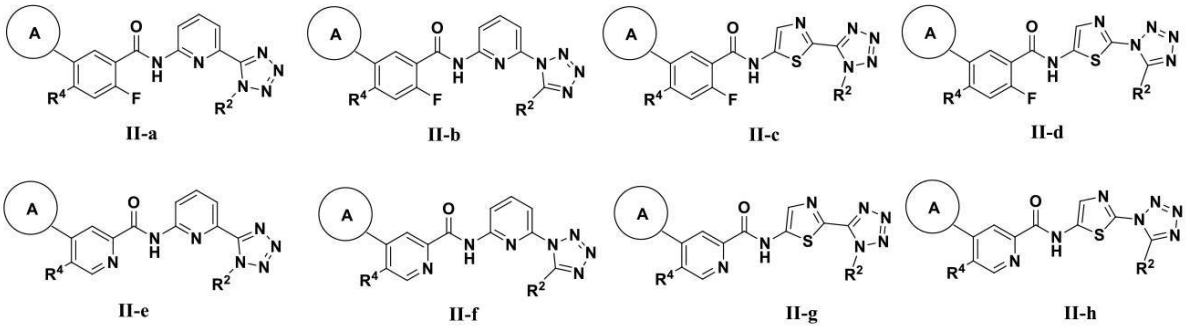
９）任意選択で置換されたヘテロアリール；及び
１０）任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル；
ＸはＮ又はＣ－Ｒ^{3}である。
Ｒ^{3}は、以下からなる群から選択される：
１）水素；
２）ハロゲン；
３）任意選択で置換された-Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル；及び
４）任意選択で置換された-Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシル；
Ｒ^{4}は、以下からなる群から選択される：
１）水素；
２）ハロゲン；
３）任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル；
４）任意選択で置換された－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル；
５）任意選択で置換された－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル；
６）任意選択で置換された－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；
７）任意選択で置換されたアリール；
８）任意選択で置換されたアリールアルキル；
９）任意選択で置換された３～８員のヘテロシクロアルキル；
１０）任意選択で置換されたヘテロアリール；
１１）任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル；及び
１２）－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）；
ここで、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から独立して選択され、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択でハロ、アルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルＣ（Ｏ）ＮＨ－、アリールＣ（Ｏ）ＮＨ－、ヘテロアリールＣ（Ｏ）ＮＨ－、－ＣＮ、アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択される１～３個の置換基で置換されているか；又は、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、任意選択で置換された複素環を形成する。
【請求項２】
【化１１】

が以下の群から選択される請求項１に記載の化合物：
【化１２】



ここで、Ｒ^{1}は、請求項１に定義された通りである。
【請求項３】
式（ＩＩ－ａ）～（ＩＩｈ）のうちの１つで表される請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩：

【化１３】



ここで

【化１４】

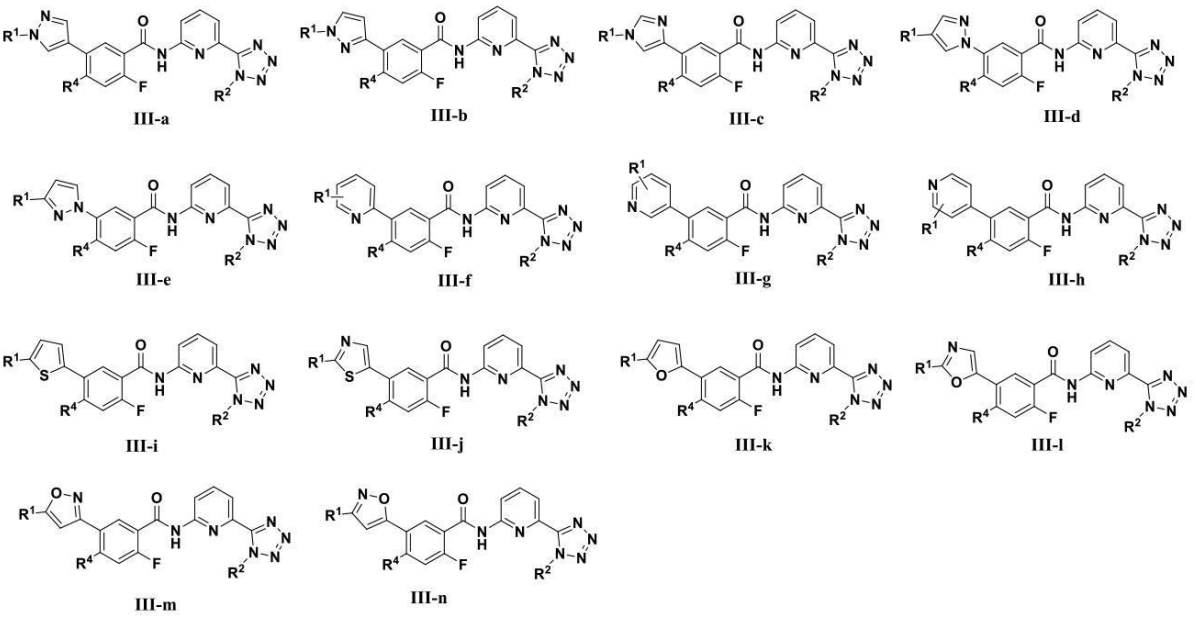
，

R^2及びR^4は、請求項１に定義されている通りである。

【請求項４】

式（ＩＩＩ‐ａ）～（ＩＩＩ‐ｎ）のうちの１つによって表される請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩：

【化１５】

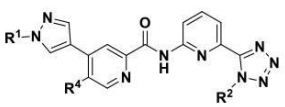


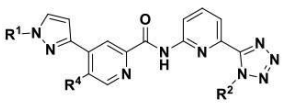
ここで、R^1、R^2及びR^4は、請求項１に定義された通りである。

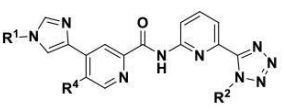
【請求項５】

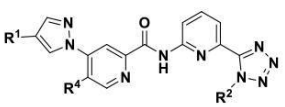
式（ＩＶ‐ａ）～（ＩＶ‐ｎ）のうちの１つで表される請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩：

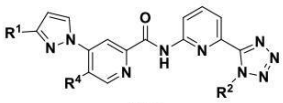
【化１６】

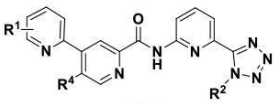

IV-a

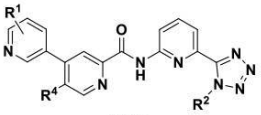

IV-b

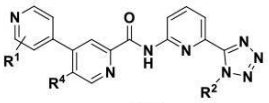

IV-c

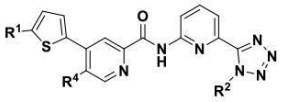

IV-d

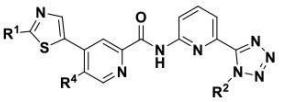

IV-e

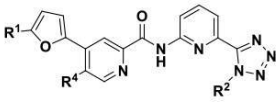

IV-f

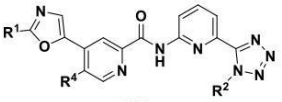

IV-g

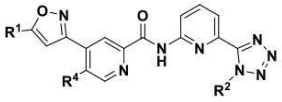

IV-h

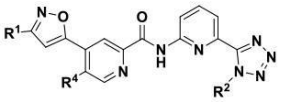

IV-i


IV-j


IV-k


IV-l


IV-m

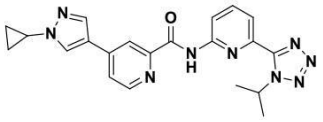
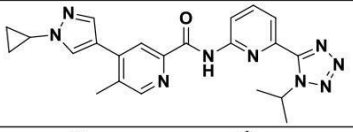
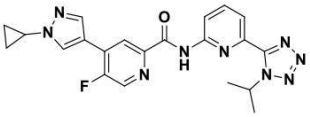
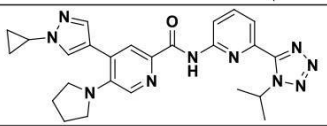
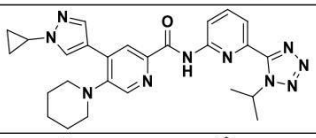
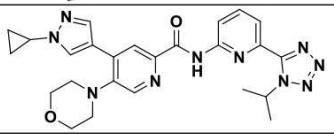
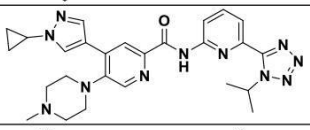
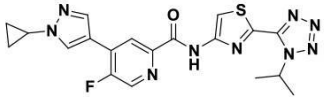
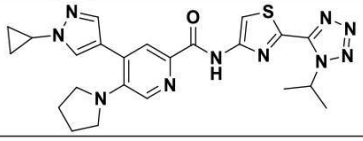
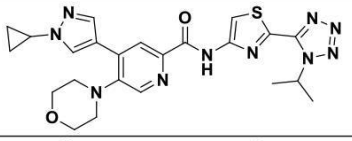
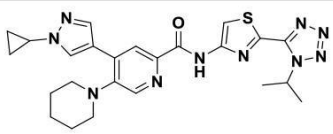
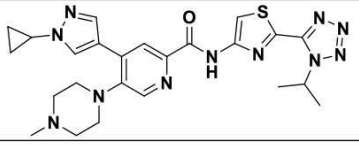
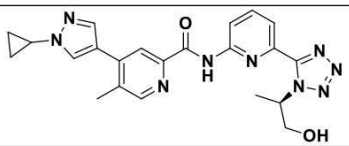
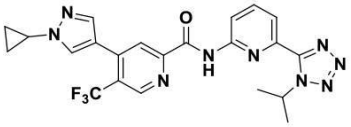
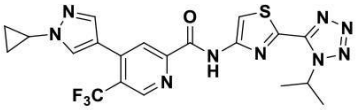
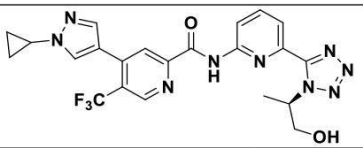
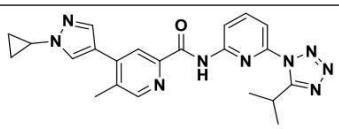
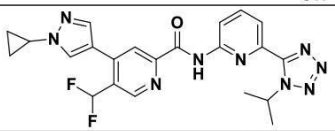
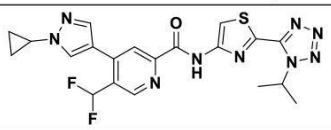
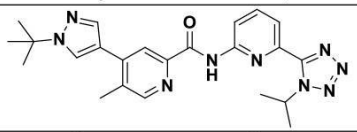
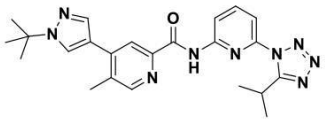
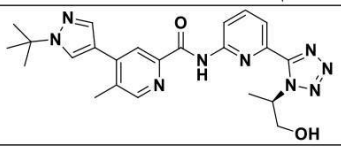

IV-n

ここで、R^1、R^2及びR^4は、請求項１に定義された通りである。

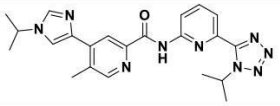
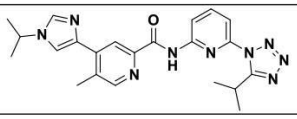
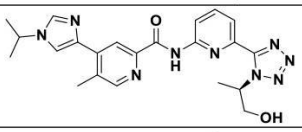
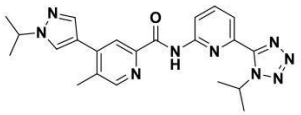
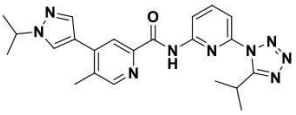
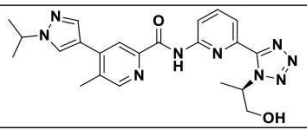
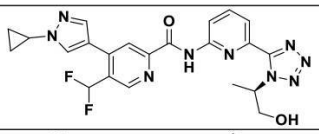
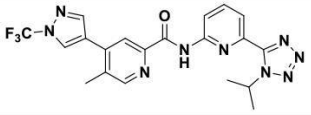
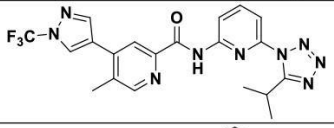
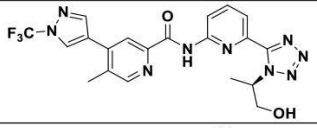
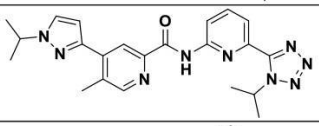
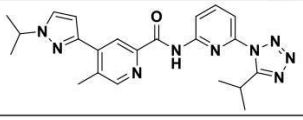
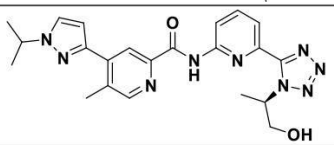
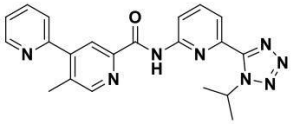
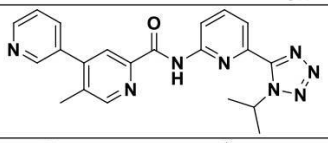
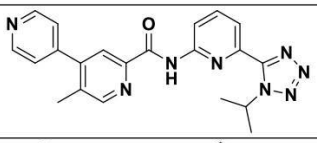
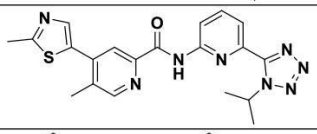
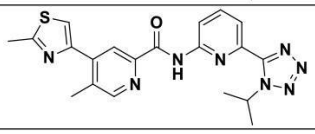
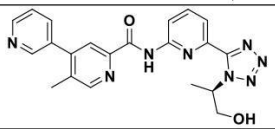
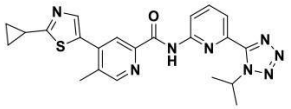
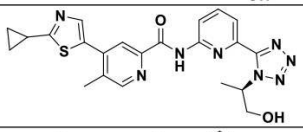
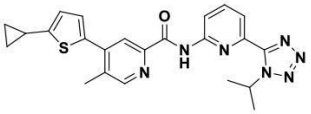
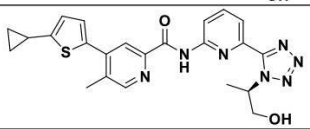
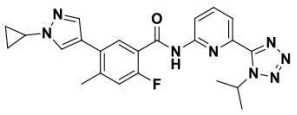
【請求項６】

以下に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項１に記載の化合物：

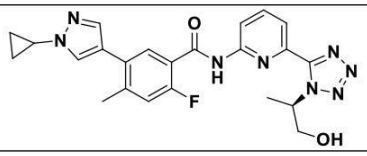
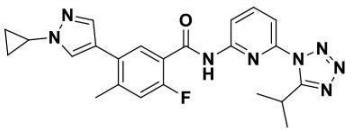
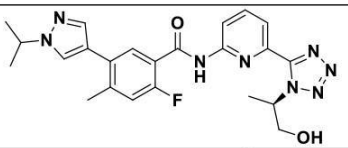
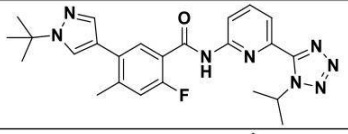
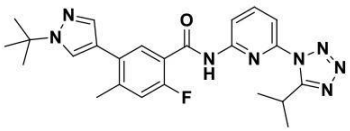
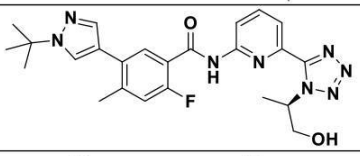
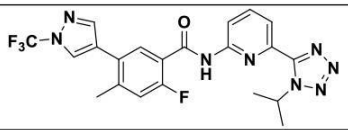
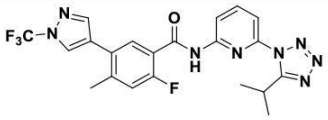
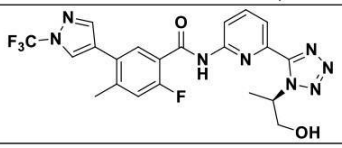
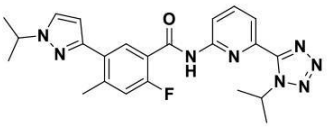
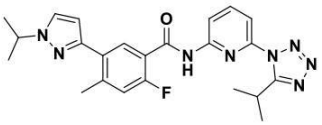
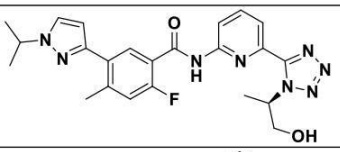
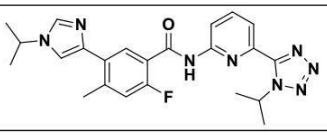
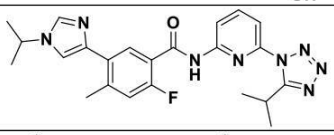
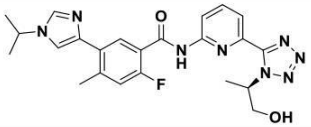
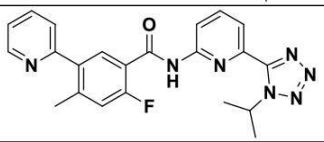
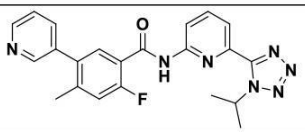
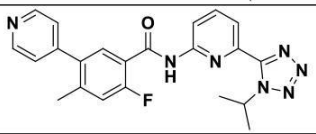
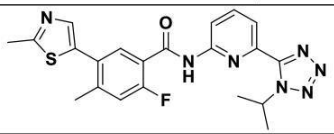
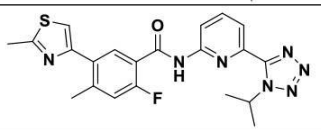
【表１－１】

化合物	構造	化合物	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

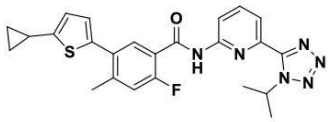
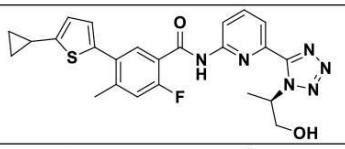
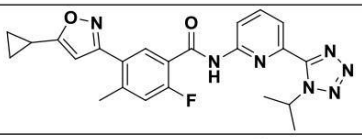
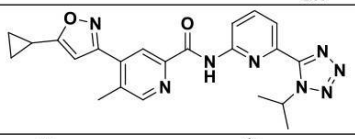
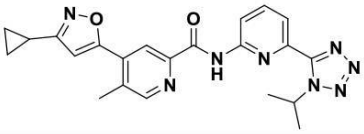
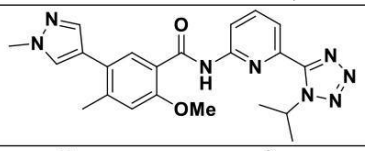
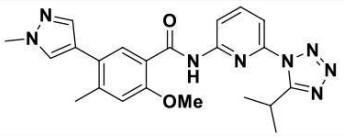
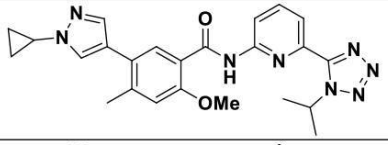
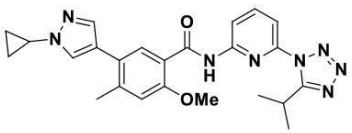
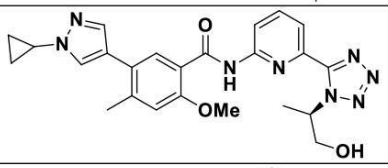
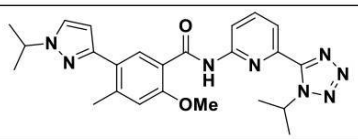
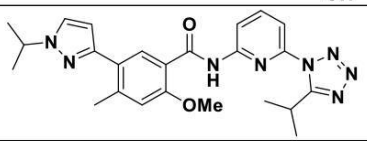
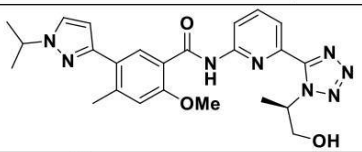
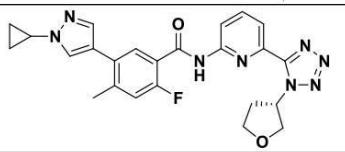
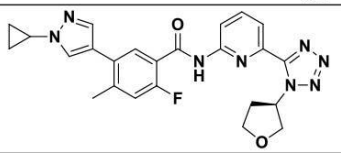
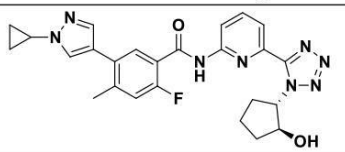
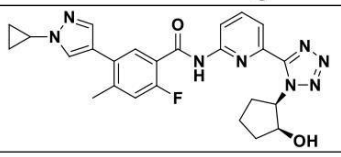
【表１－２】

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

【表１－３】

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

【表１－４】

69		70	
71		72-A	
72-B		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84			

【請求項７】

請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項８】

ＡＳＫ‐１媒介性疾患又は状態の治療のための、請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項９】

ＡＳＫ‐１媒介性疾患又は状態が、自己免疫障害、神経変性障害、炎症性疾患、慢性腎疾患、腎疾患、心血管疾患、代謝性疾患、又は急性又は慢性肝疾患からなる群から選択される、請求項８に記載の医薬組成物。

【請求項１０】

前記ＡＳＫ‐１媒介性疾患又は状態が、原発性胆道肝硬変（ＰＢＣ）、脳腱黄色腫症（ＣＴＸ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠の肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞（ＰＮＡＣ）、細菌の異常増殖又は敗血症関連胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝

疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝移植に関連する移植片対宿主疾患、生体ドナー移植肝再生、先天性肝線維症、胆管結石症、肉芽腫性肝疾患、肝内又は肝外悪性腫瘍、ショグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーチャー病、ヘモクロマトーシス、又はアルファ１‐抗トリプシン欠乏症からなる群から選択される慢性肝疾患である、請求項９に記載の医薬組成物。

【請求項１１】

腎疾患が、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症（ＦＳＧＳ）、高血圧性腎硬化症、慢性糸球体腎炎、慢性移植糸球体症、慢性間質性腎炎、腎線維症、及び多発性嚢胞腎からなる群から選択される、請求項９に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

前記ＡＳＫ‐１媒介性疾患又は状態が、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、脳卒中における再灌流／虚血、心臓肥大、呼吸器疾患、心臓発作、心筋虚血からなる群から選択される心血管疾患である、請求項９に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

前記ＡＳＫ‐１媒介性疾患又は状態が、インスリン抵抗性、Ｉ型及びＩＩ型糖尿病、及び肥満からなる群から選択される代謝性疾患である、請求項９に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

前記ＡＳＫ‐１媒介性疾患又は状態が、多発性嚢胞腎、腎盂腎炎、腎線維症、及び糸球体腎炎からなる群から選択される慢性腎疾患である、請求項９に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、硬化性皮膚炎、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、多発性硬化症、又はシェーグレン症候群からなる群から選択される疾患の治療のための、請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

脳卒中の虚血／再灌流、心臓発作、心筋虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心肥大、肝虚血、うっ血性心不全、病的免疫反応からなる群から選択される疾患の治療のための、請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

骨粗鬆症、変形性関節症、及び多発性骨髄腫関連骨障害からなる群から選択される疾患の治療のための、請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項１８】

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、てんかん、発作、ハンチントン病、ポリグルタミン病、外傷性脳損傷、虚血性及び出血性脳卒中、脳虚血、及び神経変性疾患からなる群から選択される疾患の治療のための、請求項７に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

この出願は、２０１８年５月２日に出願された米国仮出願第６２／６６５，７８９号の利益を主張している。上記の出願の全教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

技術分野

本発明は、一般に、ＡＳＫ‐１阻害剤として有用な化合物及び医薬組成物に関する。具体的には、本発明は、ＡＳＫ‐１の阻害剤として有用な化合物並びにそれらの調製及び使用のための方法に関する。

【背景技術】

【０００３】
発明の背景
アポトーシスシグナル調節キナーゼ１（ＡＳＫ‐１）は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ（ＭＡＰＫＫＫ、ＭＡＰ３Ｋ）ファミリーのメンバーであり、活性化されると下流のＭＡＰキナーゼキナーゼ（ＭＡＰＫＫ、ＭＡＰ２Ｋ）をリン酸化し、ＭＡＰキナーゼ（ＭＡＰＫ）を活性化する。ＭＡＰＫは、細胞基質をリン酸化することによって応答を誘発し、最終的に遺伝子発現を制御する転写因子の活性を調節する。具体的には、ＭＡＰＫＫＫ５としても知られるＡＳＫ‐１は、ＭＡＰＫＫ４／ＭＡＰＫＫ７又はＭＡＰＫＫ３／ＭＡＰＫＫ６をリン酸化し、その後、ｃ‐Ｊｕｎ　Ｎ末端プロテインキナーゼ（ＪＮＫ）及びｐ３８　ＭＡＰＫをそれぞれリン酸化及び活性化する（H. Ichijo, et al., Cell Comm. Signal 2009, 7, 1-10; K. Takeda, et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2008, 48, 199-225; H. Nagai, et al., J. Biochem. Mol. Biol. 2007, 40, 1-6）。ＪＮＫ及びｐ３８経路の活性化は、アポトーシス、炎症、又は分化などの下流のストレス応答を引き起こす（H. Ichijo, et al., Science 1997, 275, 90-94; K. Takeda, et al., J. Biol. Chem. 2000, 275, 9805-9813; K. Tobiume, et al., EMBO Rep. 2001, 2, 222-228; K. Sayama et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 999-1004）。
【０００４】
ＡＳＫ‐１の活性は、ＡＳＫ‐１のＮ末端に結合するチオレドキシン（Ｔｒｘ）によって調節される（M. Saitoh, et al., EMBO J. 1998, 17, 2596-2606）。ＡＳＫ‐１は、酸化ストレス、リポ多糖（ＬＰＳ）、活性酸素種（ＲＯＳ）、小胞体（ＥＲ）ストレス、細胞のカルシウムイオン濃度の増加、Ｆａｓリガンド、及び腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）などの様々なサイトカインを含む環境刺激に応答して、Ｔｈｒ８３８で自己リン酸化に続いて活性化される。（H. Nishitoh, et al., Genes Dev. 2002, 16, 1345-1355; K. Takeda, et al., EMBO Rep. 2004, 5, 161-166; A. Matsuzawa, et al., Nat. Immunol. 2005, 6, 587-592）。
【０００５】
ＡＳＫ‐１は、自己免疫疾患、神経変性疾患、炎症性疾患、慢性腎疾患、心血管疾患、代謝性疾患、及び急性及び慢性肝疾患に関連する（R. Hayakawa, et al., Proc. Jpn. Acad., Ser. B 2012, 88, 434-453）。
【０００６】
より具体的には、ＡＳＫ‐１は、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）及び非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む、肝脂肪症に関連する。マウスモデルでは、高脂肪食が脂肪肝の誘発を引き起こし、最終的に脂肪の蓄積と脂肪酸の酸化を引き起こした。これは、肝細胞の機能不全と死を引き起こすＲＯＳの生成につながった（S. K. Mantena, et al., Free Radic. Biol. Med. 2008, 44, 1259-1272; S. K. Mantena, et al., Biochem. J. 2009, 417, 183-193）。さらに、ＴＮＦはＡＳＫ‐１‐ＪＮＫ経路を介した肝細胞のアポトーシスに重要であることが示され、ＴＮＦ欠損マウスは脂肪肝と線維症の減少を示した（W. Zhang, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010, 391, 1731-1736）。
【０００７】
ＡＳＫ‐１阻害剤として作用する小分子化合物は、以下の刊行物に開示されている：ＷＯ２００８／０１６１３１、ＷＯ２００９／０２７２８３、ＷＯ２００９／０３１８４２５、ＷＯ２００９／１２３９８６、ＵＳ２００９／０３１８４２５、ＷＯ２０１１／０４１２９３、ＷＯ２０１１／０９７０７９、ＵＳ２０１１／０００９４１０、G.P. Volynets, et al., J. Med. Chem. 2011, 54, 2680-2686、ＷＯ２０１２／００３３８７、ＷＯ２０１２／０１１５４８、ＷＯ２０１２／０８０７３５、Y. Terao, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 7326-7329、ＷＯ２０１３／１１２７４１、G.P. Volynets, et al., Eur. J. Med. Chem. 2013, 16, 104-115、ＵＳ２０１４／００１８３７０、ＷＯ２０１４／１００５４１、ＷＯ２０１５／０９５０５９、ＷＯ２０１６／０４９０６９、ＷＯ２０１６／０４９０７０、ＷＯ２０１８／０９０８６９、ＷＯ２０１８／１３３

８６５、ＷＯ２０１８／１３３８６６、ＷＯ２０１８／１４８２０４、ＷＯ２０１８／１４９２８４、ＷＯ２０１８／１５１８３０、ＷＯ／２０１８／１５７８５６、ＷＯ２０１８／１５７８５７、ＷＯ２０１８／１６０４０６、ＷＯ２０１８／１６９７４２、ＷＯ２０１８／１８３１２２、ＷＯ２０１８／１８７５０６、ＷＯ２０１８／２０９３５４、ＷＯ２０１８／２１８０４２、ＷＯ２０１８／２１８０４４、ＷＯ２０１８／２１８０５１、ＷＯ２０１８／２３３５５３、ＵＳ２０１９／００６２３１０、ＷＯ２０１９／０７０７４２、ＷＯ２０１９／０５０７９４、ＷＯ２０１９／０５１２６５、及びＷＯ２０１９／０３４０９６。

【０００８】

病気の治療と予防のためのＡＳＫ‐１阻害剤の開発が必要である。

【発明の概要】

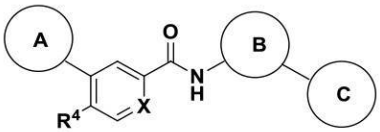
【０００９】

本発明は、ＡＳＫ‐１阻害剤として有用な化合物及び医薬組成物に関する。具体的には、本発明は、ＡＳＫ‐１の阻害剤として有用な化合物並びにそれらの調製及び使用のための方法に関する。さらに、本発明は、前記化合物の調製のためのプロセスを含む。

【００１０】

その主な態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩又はエステルを提供する：

【化１】



Ｉ

ここで

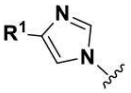
【化２】

は、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、又は３個のヘテロ原子を含む、任意選択で置換されたアリール又は任意選択で置換されたヘテロアリールであるが、ただし、

【化３】

は、

【化４】



ではない。

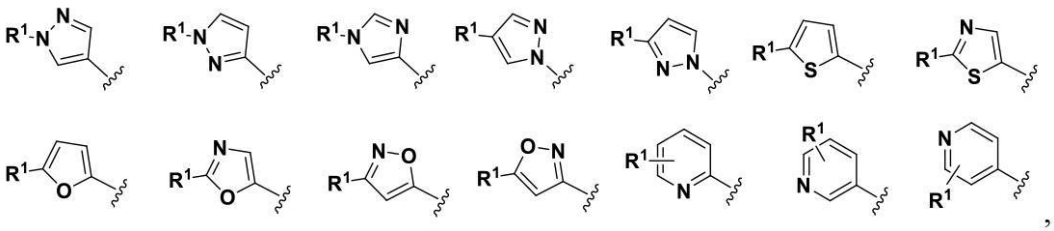
【００１１】

特定の実施形態では、

【化５】

は、以下から選択され、

【化６】

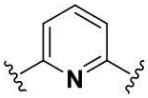


,

【化７】

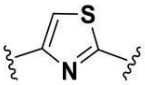
は、

【化８】



又は

【化９】

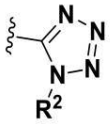


であり、

【化１０】

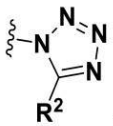
は、

【化１１】



又は

【化１２】



;

であり、

R^1とR^2は、以下からなる群からそれぞれ独立に選択される：

１）水素；

２）任意選択で置換された－C_1－C_8アルキル；

３）任意選択で置換された－C_2－C_8アルケニル；

４）任意選択で置換された－C_2－C_8アルキニル；

５）任意選択で置換された－C_3－C_8シクロアルキル；

６）任意選択で置換されたアリール；

７）任意選択で置換されたアリールアルキル；
８）任意選択で置換された３～８員のヘテロシクロアルキル；
９）任意選択で置換されたヘテロアリール；及び
１０）任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル；
ＸはＮ又はＣ－Ｒ^{3}である；
Ｒ^{3}は、以下からなる群から選択される：
１）水素；
２）ハロゲン；
３）任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル；及び
４）任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシル；
Ｒ^{4}は、以下からなる群から選択される：
１）水素；
２）ハロゲン；
３）任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル；
４）任意選択で置換された－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル；
５）任意選択で置換された－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル；
６）任意選択で置換された－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；
７）任意選択で置換されたアリール；
８）任意選択で置換されたアリールアルキル；
９）任意選択で置換された３～８員のヘテロシクロアルキル；
１０）任意選択で置換されたヘテロアリール；
１１）任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル；及び
１２）-Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）；
ここで、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、水素、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールからなる基から独立して選択され、これらはすべて、ハロ、アルキル、モノ又はジアルキルアミノ、アルキル又はアリール又はヘテロアリールアミド、－ＣＮ、アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$、アリール、及びヘテロアリールから選択される１～３個の置換基で任意選択で置換される。あるいは、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、任意選択で置換された複素環を形成する。

【００１２】

別の実施形態において、本発明は、治療有効量の本発明の化合物又は化合物の組み合わせ、又は薬学的に許容されるその塩、エステル又はそれらの組み合わせを、薬学的に許容される担体又は賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【００１３】

別の実施形態において、本発明は、ＡＳＫ－１媒介性の疾患又は状態の予防又は治療のための方法を提供する。この方法は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物を投与することを含む。本発明はまた、ＡＳＫ－１媒介性の疾患又は状態の予防又は治療のための薬剤の調製のための式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。このような疾患には、自己免疫疾患、神経変性疾患、炎症性疾患、慢性腎疾患、心血管疾患、代謝性疾患、及び急性及び慢性肝疾患が含まれる。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

発明の詳細な説明

本発明の第１の実施形態は、上記の式（Ｉ）によって表される化合物、又はその薬学的に許容される塩又はエステルである。

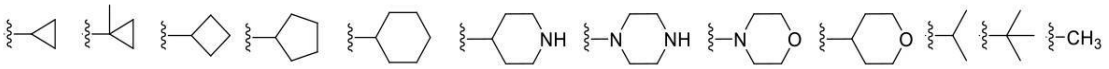
【００１５】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、ＸはＣＨである。
式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、ＸはＣＦである。
式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、ＸはＮである。

【００１６】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態において、Ｒ^{1}は、以下の基から選択され、

【化１３】

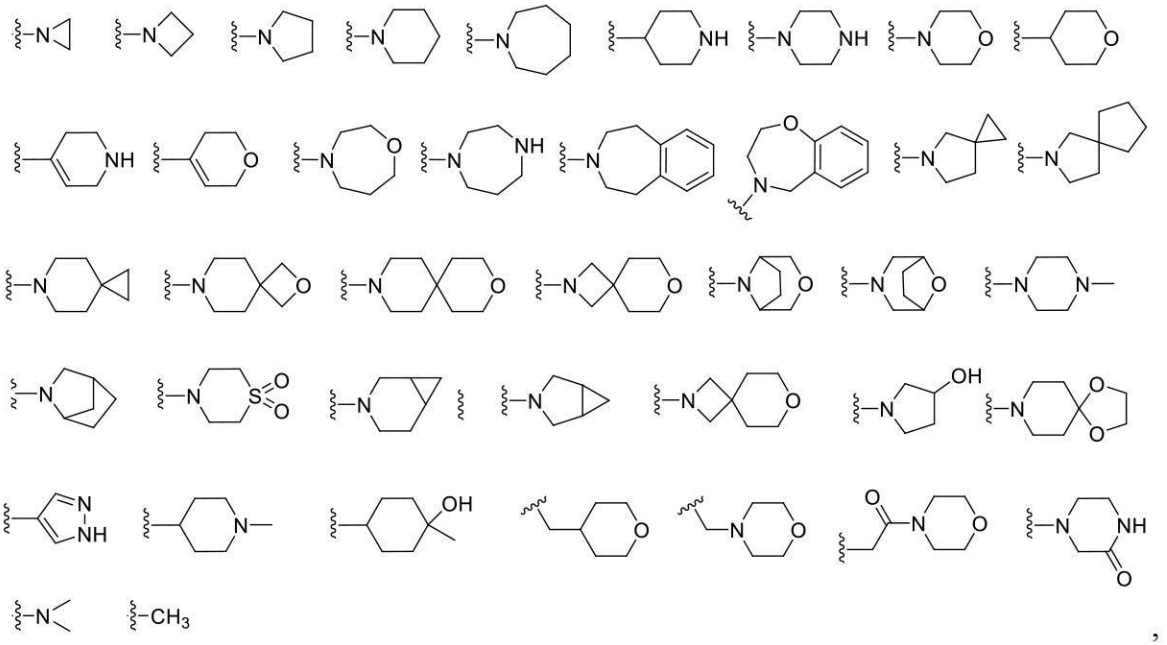


ここで、これらの基のそれぞれは、任意選択でさらに置換される。

【００１７】

特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物のうち、Ｒ^{4}は、以下に示される基から選択される：

【化１４】

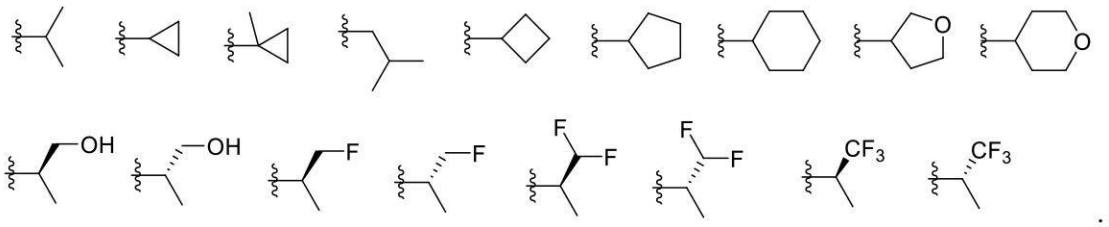


ここで、これらの基のそれぞれは、任意選択でさらに置換される。

【００１８】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態において、Ｒ^{2}は、以下に記載される基から選択される：

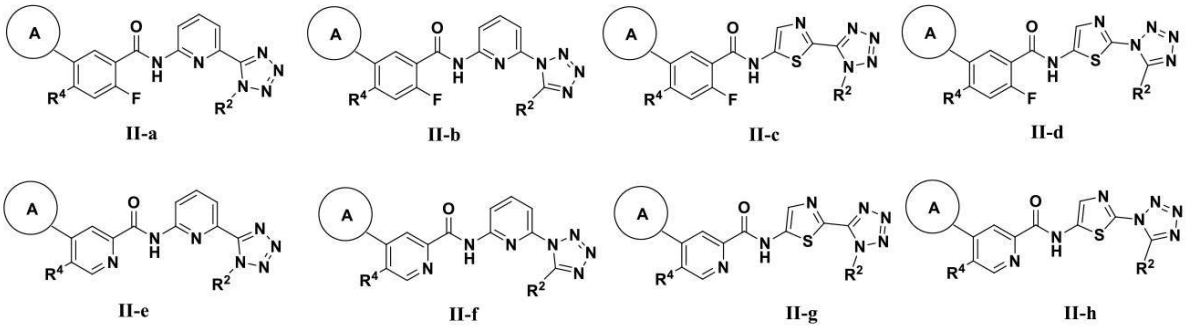
【化１５】



【００１９】

特定の実施形態において、本発明は、式（ＩＩ‐ａ～ＩＩ‐ｈ）によって表される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩及びエステルを提供する：

【化１６】



ここで

【化１７】

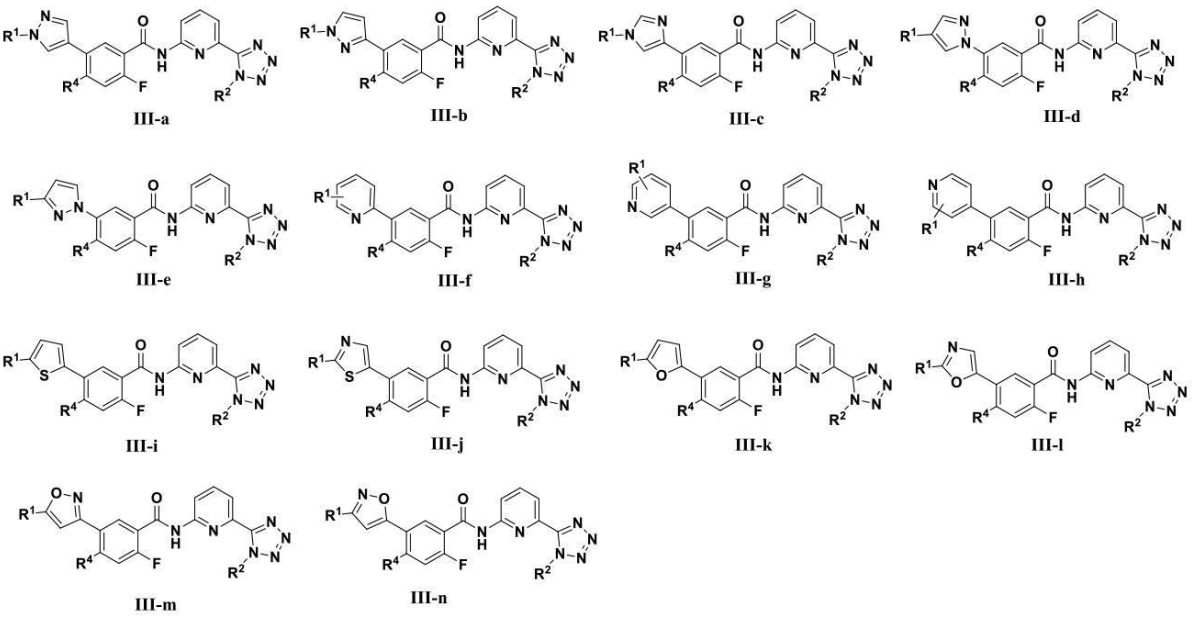
、

Ｒ^{2}及びＲ^{4}は以前に定義された通りである。

【００２０】

特定の実施形態において、本発明は、式（ＩＩＩ‐ａ～ＩＩＩ‐ｎ）によって表される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩及びエステルを提供する。

【化１８】

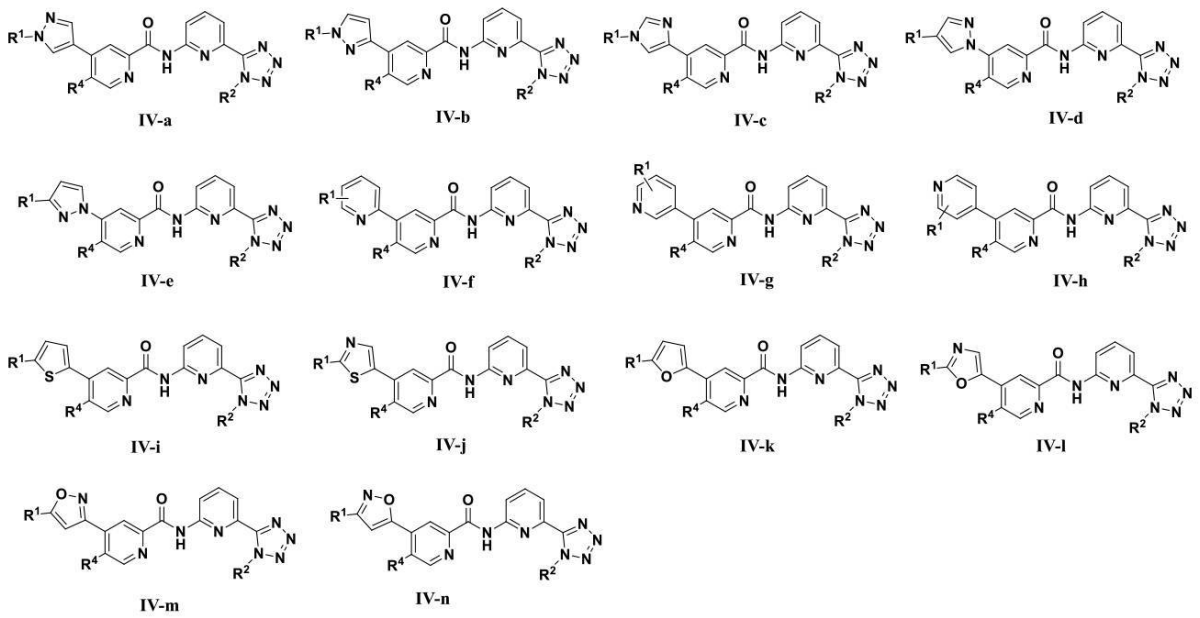


ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{4}は以前に定義された通りである。

【００２１】

特定の実施形態において、本発明は、式（ＩＶ-ａ～ＩＶ-ｎ）によって表される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩及びエステルを提供する。

【化１９】



ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{4}は事前に定義されている。

【００２２】

特定の実施形態において、本発明は、ＡＳＫ‐１媒介性の疾患又は状態の予防又は治療のための方法を提供する。この方法は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。本発明はまた、ＡＳＫ‐１媒介性の疾患又は状態の治療のための薬剤の製造における、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【００２３】

特定の実施形態において、ＡＳＫ‐１媒介性疾患又は状態は、自己免疫障害、神経変性障害、炎症性疾患、慢性腎疾患、腎疾患、心血管疾患、代謝性疾患、又は急性又は慢性肝疾患である。

【００２４】

特定の実施形態において、慢性肝疾患は、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）、脳腱黄色腫症（ＣＴＸ）、原発性硬化性胆汁うっ滞（ＰＳＣ）、薬物誘発性胆汁うっ滞、妊娠の肝内胆汁うっ滞、非経口栄養関連胆汁うっ滞（ＰＮＡＣ）、細菌の異常増殖又は敗血症関連する胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝移植関連移植片対宿主疾患、生体ドナー移植肝再生、先天性肝線維症、胆汁性胆汁症、肉芽腫性肝疾患、肝内又は肝外悪性腫瘍、ショグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーチャー病、ヘモクロマトーシス、又はアルファ１‐抗トリプシン欠乏症である。特定の実施形態では、胃腸疾患は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、細菌異常増殖、吸収不良、放射線照射後大腸炎、又は顕微鏡的大腸炎である。

【００２５】

特定の実施形態において、腎疾患は、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症（ＦＳＧＳ）、高血圧性腎硬化症、慢性糸球体腎炎、慢性移植糸球体症、慢性間質性腎炎、又は多発性嚢胞腎である。

【００２６】

特定の実施形態では、心血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、脳卒中における再灌流／虚血、心肥大、呼吸器疾患、心臓発作、心筋虚血である。

【００２７】

特定の実施形態において、代謝性疾患は、インスリン抵抗性、Ｉ型及びＩＩ型糖尿病、

又は肥満である。

【００２８】

特定の実施形態において、慢性腎疾患は、多発性嚢胞腎、腎盂腎炎、腎線維化及び糸球体腎炎である。

【００２９】

本発明のさらに別の態様は、本明細書に記載の合成手段のいずれかを使用して、本明細書に記載の化合物のいずれかを製造するプロセスである。

【００３０】

定義

以下にリストされているのは、本発明を説明するために使用される様々な用語の定義である。これらの定義は、個別に又はより大きなグループの一部として特定の場合に限定されない限り、本明細書及び特許請求の範囲全体で使用される用語に適用される。本明細書で使用される「アルキル」という用語は、飽和、直鎖又は分岐鎖の炭化水素ラジカルを指す。適切なアルキル基には、「Ｃ１－Ｃ３アルキル」、「Ｃ１－Ｃ６アルキル」、「Ｃ１－Ｃ１０アルキル」、「Ｃ２－Ｃ４アルキル」、又は「Ｃ３－Ｃ６アルキル」が含まれ、これらは、それぞれ、１～３、１～６、１～１０個の炭素原子、２～４及び３～６個の炭素原子を含むアルキル基を指す。Ｃ１～Ｃ８アルキルラジカルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、ヘプチル及びオクチルラジカルが含まれるが、これらに限定されない。

【００３１】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、単一の水素原子の除去による少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。適切なアルケニル基には、「Ｃ２－Ｃ１０アルケニル」、「Ｃ２－Ｃ８アルケニル」、「Ｃ２－Ｃ４アルケニル」、又は「Ｃ３－Ｃ６アルケニル」が含まれ、これらは、それぞれ２～１０、２～８、２～４、又は３～６個の炭素原子を含むアルケニル基を指す。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、１－メチル－２－ブテン－１－イル、ヘプテニル、オクテニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【００３２】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、単一の水素原子の除去により少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。適切なアルキニル基には、「Ｃ２－Ｃ１０アルキニル」、「Ｃ２－Ｃ８アルキニル」、「Ｃ２－Ｃ４アルキニル」、又は「Ｃ３－Ｃ６アルキニル」が含まれ、これらは、それぞれ２～１０、２～８、２～４、又は３～６個の炭素原子を含むアルキニル基を指す。代表的なアルキニル基には、例えば、エチニル、１－プロピニル、１－ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【００３３】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、単環式又は多環式飽和炭素環又は二環式又は三環式基の縮合、架橋又はスピロ系を指し、炭素原子は、任意選択でオキソ置換又は任意選択で環外オレフィン、イミン、又はオキシミック二重結合で置換され得る。好ましいシクロアルキル基には、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル及びＣ４－Ｃ７シクロアルキルが含まれる。Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルの例には、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、シクロペンチル、シクロオクチル、４－メチレン－シクロヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．０］ヘキシル、スピロ［２．５］オクチル、３－メチレンビシクロ［３．２．１］オクチル、スピロ［４．４］ノナニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【００３４】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、単環式又は多環式炭素環、又は少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する二環式又は三環式基の縮合、架橋又はスピロ系を指し、炭素原子は任意選択でオキソ置換又は任意選択で環外オレフィン、イミ

ン又はオキシミック二重結合で置換され得る。好ましいシクロアルケニル基には、C_3－C_{12}シクロアルケニル、C_3－C_8シクロアルケニル又はC_5－C_7シクロアルケニル基が含まれる。C_3－C_{12}シクロアルケニルの例には、これらに限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタ－２－エニル、ビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－エニル、スピロ［２．５］オクタ－４－エニル、スピロ［４．４］ノナ－１－エニル、ビシクロ［４．２．１］ノナ－３－エン－９－イルなどが含まれる。

【００３５】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びインデニルを含むがこれらに限定されない、少なくとも１つの芳香環を含む単環式又は多環式炭素環系を指す。多環式アリールは、少なくとも１つの芳香環を含む多環式環系である。多環式アリールは、縮合環、共有結合環、又はそれらの組み合わせを含むことができる。

【００３６】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、Ｓ、Ｏ及びＮから選択される１つ又は複数の環原子を有する単環式又は多環式芳香族ラジカルを指す。残りの環原子は炭素であり、環内に含まれる任意のＮ又はＳは任意選択で酸化され得る。ヘテロアリールには、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、キノキサリニルが含まれるが、これらに限定されない。多環式ヘテロアリールは、縮合環、共有結合環、又はそれらの組み合わせを含むことができる。

【００３７】

本発明によれば、芳香族基は置換又は非置換であり得る。

【００３８】

「二環式アリール」又は「二環式ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１つの環が芳香族である２つの環からなる環系を指す。２つの環は融合又は共有結合することができる。

【００３９】

本明細書で使用される場合、「アリールアルキル」という用語は、アルキレン鎖がアリール基に結合している官能基、例えば、－CH_2CH_2－フェニルを意味する。「置換アリールアルキル」という用語は、アリール基が置換されているアリールアルキル官能基を意味する。同様に、「ヘテロアリールアルキル」という用語は、アルキレン鎖がヘテロアリール基に結合している官能基を意味する。「置換ヘテロアリールアルキル」という用語は、ヘテロアリール基が置換されているヘテロアリールアルキル官能基を意味する。

【００４０】

本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、典型的には１～２０個の炭素原子（例えば、１～１０個の炭素原子、又は１、２、３、４、５、又は６個の炭素原子）を有する、分岐又は非分岐飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。この用語は、メチレン（－CH_2－）、エチレン（－CH_2CH_2－）、プロピレン異性体（例えば、－$CH_2CH_2CH_2$－及び－CH（CH_3）CH_2－）などのような基によって例示される。

【００４１】

本明細書で使用される「置換」という用語は、重水素、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ－ＯＨ、保護されたヒドロキシ、－NO_2、－ＣＮ、－NH_2、N_3、保護されたアミノ、アルコキシ、チオアルコキシ、オキソ、C_1－C_{12}－アルキル、C_2－C_{12}－アルケニル、C_2－C_{12}－アルキニル、－ハロ－C_1－C_{12}－アルキル、－ハロ－C_2－C_{12}－アルケニル、－ハロ－C_2－C_{12}－アルキニル、－ハロ－C_3－C_{12}－シクロアルキル、－ＮＨ－C_1－C_{12}－アルキル、－ＮＨ－C_2－C_{12}－アルケニル、－ＮＨ－C_2－C_{12}－アルキニル、－ＮＨ－C_3－C_{12}－シクロアルキル、－ＮＨ－アリール、－ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ジアルキルアミノ、－ジアリール

アミノ、‐ジヘテロアリールアミノ、‐Ｏ‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐Ｏ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐Ｏ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐Ｏ‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐Ｏ‐アリール、‐Ｏ‐ヘテロアリール、‐Ｏ‐ヘテロシクロアルキル、‐Ｃ（Ｏ）‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐Ｃ（Ｏ）‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐Ｃ（Ｏ）‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐Ｃ（Ｏ）‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐Ｃ（Ｏ）‐アリール、‐Ｃ（Ｏ）‐ヘテロアリール、‐Ｃ（Ｏ）‐ヘテロシクロアルキル、‐ＣＯＮＨ２、‐ＣＯＮＨ‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＣＯＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＣＯＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＣＯＮＨ‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＣＯＮＨ‐アリール、‐ＣＯＮＨ‐ヘテロアリール、‐ＣＯＮＨ‐ヘテロシクロアルキル、‐ＯＣＯ２‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＯＣＯ２‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＯＣＯ２‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＯＣＯ２‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＯＣＯ２‐アリール、‐ＯＣＯ２‐ヘテロアリール、‐ＯＣＯ２‐ヘテロシクロアルキル、‐ＯＣＯＮＨ２、‐ＯＣＯＮＨ‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＯＣＯＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＯＣＯＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＯＣＯＮＨ‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＯＣＯＮＨ‐アリール、‐ＯＣＯＮＨ‐ヘテロアリール、‐ＯＣＯＮＨ‐ヘテロシクロアルキル、‐ＮＨＣ（Ｏ）‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＮＨＣ（Ｏ）‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＮＨＣ（Ｏ）‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＮＨＣ（Ｏ）‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＮＨＣ（Ｏ）‐アリール、‐ＮＨＣ（Ｏ）‐ヘテロアリール、‐ＮＨＣ（Ｏ）‐ヘテロシクロアルキル、‐ＮＨＣＯ２‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＮＨＣＯ２‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＮＨＣＯ２‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＮＨＣＯ２‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＮＨＣＯ２‐アリール、‐ＮＨＣＯ２‐ヘテロアリール、‐ＮＨＣＯ２‐ヘテロシクロアルキル、‐ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ２、‐ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ‐アリール、‐ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ‐ヘテロアリール、‐ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ‐ヘテロシクロアルキル、ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ２、‐ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ‐アリール、‐ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ‐ヘテロアリール、‐ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ‐ヘテロシクロアルキル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ２、‐ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ‐アリール、‐ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ‐ヘテロアリール、‐ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ‐ヘテロシクロアルキル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＮＨＣ（ＮＨ）‐アリール、‐ＮＨＣ（ＮＨ）‐ヘテロアリール、‐ＮＨＣ（ＮＨ）‐ヘテロシクロアルキル、‐Ｃ（ＮＨ）ＮＨ‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐Ｃ（ＮＨ）ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐Ｃ（ＮＨ）ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐Ｃ（ＮＨ）ＮＨ‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐Ｃ（ＮＨ）ＮＨ‐アリール、‐Ｃ（ＮＨ）ＮＨ‐ヘテロアリール、‐Ｃ（ＮＨ）ＮＨ‐ヘテロシクロアルキル、‐Ｓ（Ｏ）‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐Ｓ（Ｏ）‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐Ｓ（Ｏ）‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐Ｓ（Ｏ）‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐Ｓ（Ｏ）‐アリール、‐Ｓ（Ｏ）‐ヘテロアリール、‐Ｓ（Ｏ）‐ヘテロシクロアルキル‐ＳＯ２ＮＨ２、‐ＳＯ２ＮＨ‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＳＯ２ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＳＯ２ＮＨ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＳＯ２ＮＨ‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＳＯ２ＮＨ‐アリール、‐ＳＯ２ＮＨ‐ヘテロアリール、‐ＳＯ２ＮＨ‐ヘテロシクロアルキル、‐ＮＨＳＯ２‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐ＮＨＳＯ２‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐ＮＨＳＯ２‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐ＮＨＳＯ２‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐ＮＨＳＯ２‐アリール、‐ＮＨＳＯ２‐ヘテロアリール、‐ＮＨＳＯ２‐ヘテロシクロアルキル、‐ＣＨ２ＮＨ２、‐ＣＨ２ＳＯ２ＣＨ３、‐アリール、‐アリールア

ルキル、‐ヘテロアリール、‐ヘテロアリールアルキル、‐ヘテロシクロアルキル、‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、‐メトキシメトキシ、‐メトキシエトキシ、‐ＳＨ、‐Ｓ‐Ｃ１‐Ｃ１２‐アルキル、‐Ｓ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルケニル、‐Ｓ‐Ｃ２‐Ｃ１２‐アルキニル、‐Ｓ‐Ｃ３‐Ｃ１２‐シクロアルキル、‐Ｓ‐アリール、‐Ｓ‐ヘテロアリール、‐Ｓ‐ヘテロシクロアルキル、メチルチオメチル、又は-Ｌ’-Ｒ’、ここで、Ｌ’はＣＣ６アルキレン、Ｃ２‐Ｃ６アルケニレン又はＣ２‐Ｃ６アルキニレンであり、Ｒ’はアリール、ヘテロアリール、複素環式、Ｃ３‐Ｃ１２シクロアルキル又はＣ３‐Ｃ１２シクロアルケニルである。特定の実施形態において、置換基は、ハロ、好ましくはＣｌ及びＦ；Ｃ１‐Ｃ４‐アルキル、好ましくはメチル及びエチル；フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルなどのハロ‐Ｃ１‐Ｃ４‐アルキル；Ｃ２‐Ｃ４‐アルケニル；ハロ‐Ｃ２‐Ｃ４‐アルケニル；シクロプロピルなどのＣ３‐Ｃ６‐シクロアルキル；メトキシ及びエトキシなどのＣ１‐Ｃ４‐アルコキシ；フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシ、‐ＣＮなどのハロ‐Ｃ１‐Ｃ４‐アルコキシ；‐ＯＨ；ＮＨ２；Ｃ１‐Ｃ４‐アルキルアミノ；ジ（Ｃ１‐Ｃ４‐アルキル）アミノ；及びＮＯ２から独立して選択される。アリール、ヘテロアリール、アルキルなどをさらに置換することができることが理解される。場合によっては、置換部分の各置換基は、任意選択で１つ又は複数の基でさらに置換され、各基は、Ｃ１‐Ｃ６‐アルキル、‐Ｆ、‐Ｃｌ、‐Ｂｒ、‐Ｉ、‐ＯＨ、‐ＮＯ２、‐ＣＮ、又は‐ＮＨ２から独立に選択される。好ましくは、置換メチル基などの置換アルキル基は、１つ以上のハロゲン原子、より好ましくは１つ以上のフッ素又は塩素原子で置換される。

【００４２】

本発明によれば、本明細書に記載のアリール、置換アリール、ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールのいずれも、任意の芳香族基であり得る。芳香族基は、置換又は非置換にすることができる。

【００４３】

本明細書に記載の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロアルケニル部分はまた、脂肪族基、脂環式基又は複素環式基であり得ることが理解される。「脂肪族基」は、炭素原子、水素原子、ハロゲン原子、酸素、窒素又は他の原子の任意の組み合わせを含み得、任意選択で、不飽和の１つ以上の単位、例えば、二重結合及び／又は三重結合を含み得る非芳香族部分である。脂肪族基は、直鎖、分枝状、又は環状であり得、好ましくは約１から約２４個の炭素原子、より典型的には約１から約１２個の炭素原子を含む。脂肪族炭化水素基に加えて、脂肪族基には、例えば、ポリアルキレングリコール、ポリアミン、及びポリイミンなどのポリアルコキシアルキルが含まれる。そのような脂肪族基はさらに置換され得る。本明細書に記載のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン基の代わりに脂肪族基を使用できることが理解される。

【００４４】

本明細書で使用される「脂環式」という用語は、単一の水素原子の除去により単環式又は多環式飽和炭素環式環化合物から誘導される一価の基を意味する。例には、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、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、及びビシクロ［２．２．２］オクチルが含まれるが、これらに限定されない。そのような脂環式基はさらに置換され得る。

【００４５】

本明細書で使用される場合、単独で又は他の用語と組み合わせて使用される「アルコキシ」という用語は、特に明記しない限り、酸素原子を介して分子の残りの部分に接続された指定された数の炭素原子を有するアルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、１‐プロポキシ、２‐プロポキシ（イソプロポキシ）及びより高い同族体及び異性体を意味する。好ましいアルコキシは、（Ｃ１～Ｃ３）アルコキシである。

【００４６】

「アリールオキシ」という用語は、アリール‐Ｏ‐基を指し、ここで、アリール基は上

記で定義された通りであり、また上記で定義されたように任意選択で置換されたアリール基を含む。「アリールチオ」という用語は、基Ｒ‐Ｓ‐を指し、ここで、Ｒは、アリールについて定義された通りである。

【００４７】

「複素環式」又は「ヘテロシクロアルキル」という用語は交換可能に使用でき、非芳香環又は二環式又は三環式基の縮合、架橋又はスピロ系を指し、（ｉ）各環系は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む、（ｉｉ）各環系は飽和又は不飽和であることができる、（ｉｉｉ）窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意選択で酸化され得る、（ｉｖ）窒素ヘテロ原子は任意選択で四級化され得る、（ｖ）上記のいずれか環は芳香環に融合することができる、及び（ｖｉ）残りの環原子は炭素原子であり、任意選択でオキソ置換するか、又は任意選択で環外オレフィン、イミン又はオキシミック二重結合で置換することができる。代表的なヘテロシクロアルキル基には、１，３‐ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、２‐アザビシクロ［２．２．１］‐ヘプチル、８‐アザビシクロ［３．２．１］オクチル、５‐アザスピロ［２．５］オクチル、１‐オキサ‐７‐アザスピロ［４．４］ノナニル、７‐オキソオキセパン‐４‐イル、及びテトラヒドロフリルが含まれるが、これらに限定されない。そのような複素環式基はさらに置換され得る。ヘテロアリール又は複素環式基は、Ｃ‐結合又はＮ‐結合（可能な場合）にすることができる。

【００４８】

本明細書に記載の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式及びシクロアルケニル部分もまた、脂肪族基又は脂環式基であり得ることが理解される。

【００４９】

本発明の様々な実施形態において、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクロアルキルが一価又は二価であることを意図していることは明らかであろう。したがって、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン、シクロアクリレン、シクロアルケニレン、シクロアルキニレン、アリールアルキレン、ヘテロアリールアルキレン及びヘテロシクロアルキレン基は、上記の定義に含まれ、本明細書の式に適切な原子価を提供するために適用可能である。

【００５０】

本明細書で使用される「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素から選択される原子を指す。

【００５１】

本明細書で使用される「任意選択で置換された」という用語は、参照される基が置換されていても置換されていなくてもよいことを意味する。一実施形態では、参照される基は、任意選択でゼロ置換基で置換されている、すなわち、参照される基は非置換である。別の実施形態では、参照される基は、本明細書に記載の基から個別にかつ独立して選択される１つ又は複数の追加の基で任意選択で置換される。

【００５２】

「水素」という用語には、水素と重水素が含まれる。さらに、原子に言及した場合、得られる化合物が薬学的に許容できる限り、その原子の他の同位体が含まれる。

【００５３】

特定の実施形態では、本明細書の各式の化合物は、同位体標識された化合物を含むように定義される。「同位体標識化合物」とは、指定された元素の特定の同位体において、少なくとも１つの原子位置がその同位体の天然存在比よりも有意に高いレベルまで濃縮されている化合物である。例えば、化合物中の１つ以上の水素原子位置は、重水素の天然存在比よりも有意に高いレベルまで、例えば、少なくとも１％、好ましくは少なくとも２０％又は少なくとも５０％のレベルまで重水素で濃縮され得る。そのような重水素化化合物は

、例えば、その非重水素化類似体よりもゆっくりと代謝される可能性があり、したがって、対象に投与されたときに、より長い半減期を示す可能性がある。そのような化合物は、当技術分野で知られている方法を使用して、例えば重水素化出発物質を使用することによって合成することができる。そうでないと述べられていない限り、同位体標識された化合物は薬学的に許容される。

【００５４】

本明細書に記載の化合物は、１つ又は複数の不斉中心を含むことができ、したがって、絶対立体化学の観点から、（Ｒ）‐又は（Ｓ）‐、又はアミノ酸について（Ｄ）‐又は（Ｌ）‐として定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を生じさせることができる。本発明は、そのようなすべての可能な異性体、並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことを意図している。光学異性体は、上記の手順によって、又はラセミ混合物を分離することによって、それぞれの光学活性前駆体から調製することができる。分離は、分離剤の存在下で、クロマトグラフィーによって、又は繰り返される結晶化によって、又は当業者に知られているこれらの技術のいくつかの組み合わせによって実行することができる。分離に関するさらなる詳細は、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981)に見出すことができる。本明細書に記載の化合物が、オレフィン二重結合、他の不飽和、又は他の幾何学的非対称中心を含む場合、特に明記しない限り、化合物は、Ｅ及びＺ幾何異性体又はシス及びトランス異性体の両方を含むことが意図される。同様に、すべての互変異性型も含まれることを意図する。互変異性体は、環状又は非環状であり得る。本明細書に記載されている炭素‐炭素二重結合の配置は、便宜上選択されたものであり、本文にそのように記載されていない限り、特定の配置を指定することを意図するものではない。したがって、本明細書でトランスとして任意に示される炭素‐炭素二重結合又は炭素‐ヘテロ原子二重結合は、シス、トランス、又は任意の比率の２つの混合物であり得る。

【００５５】

本明細書で使用される「対象」という用語は、哺乳動物を指す。したがって、対象は、例えば、犬、猫、馬、牛、豚、モルモットなどを指す。好ましくは、対象はヒトである。対象がヒトである場合、対象は本明細書では患者と呼ばれることがある。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適した、合理的な利益／リスク比に見合ったものである、本発明のプロセスによって形成される化合物の塩を指す。薬学的に許容される塩は当技術分野でよく知られている。

【００５７】

薬学的に許容される塩については、Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)に詳細に記載されている。塩は、本発明の化合物の最終的な単離及び精製中にその場で、又は遊離塩基官能基と適切な有機酸との反応によって別々に調製することができる。薬学的に許容される塩の例には、非毒性酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸又はマロン酸のような有機酸で形成される、又はイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することにより形成されるアミノ基の塩が含まれるが、これらに限定されない。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトナート、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミスルファート、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２‐ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２‐ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュ

ウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３‐フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸（ピバル酸）塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアナート、ｐ‐トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれるが、これらに限定されない。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが含まれる。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容されるエステル」という用語は、インビボで加水分解するエステルを指し、人体で容易に分解して親化合物又はその塩を残すエステルを含む。適切なエステル基には、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸及びアルカン二酸に由来するものが含まれ、各アルキル又はアルケニル部分は、有利には６個以下の炭素原子を有する。特定のエステルの例には、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル及びピバリン酸（ピバル酸）エステルなどのC_1‐C_6‐アルカン酸のエステルが含まれるが、これらに限定されない。

【００５９】

本明細書で使用される「ヒドロキシ活性化基」という用語は、置換又は脱離反応などの合成手順中に出発するようにヒドロキシル基を活性化することが当技術分野で知られている不安定な化学部分を指す。ヒドロキシル活性化基の例には、メシラート、トシラート、トリフラート、ｐ‐ニトロベンゾアート、ホスホナートなどが含まれるが、これらに限定されない。

【００６０】

本明細書で使用される「活性化ヒドロキシル」という用語は、例えば、メシラート、トシラート、トリフラート、ｐ‐ニトロベンゾアート、ホスホナート基を含む、上記で定義されたヒドロキシル活性化基で活性化されたヒドロキシ基を指す。

【００６１】

本明細書で使用される「ヒドロキシ保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応からヒドロキシル基を保護することが当技術分野で知られている不安定な化学部分を指す。前記合成手順の後、本明細書に記載のヒドロキシ保護基を選択的に除去することができる。当技術分野で知られているヒドロキシ保護基は、一般に、T.H. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999)に記載されている。ヒドロキシル保護基の例には、ベンジルオキシカルボニル、４‐メトキシベンジルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ‐ブトキシ‐カルボニル、イソプロポキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、２，２，２‐トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ベンゾイル、メチル、ｔ‐ブチル、２，２，２‐トリクロロエチル、２‐トリメチルシリルエチル、アリル、ベンジル、トリフェニル‐メチル（トリチル）、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、２‐（トリメチルシリル）‐エトキシメチル、メタンスルホニル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリルなどが挙げられる。

【００６２】

本明細書で使用される「保護されたヒドロキシ」という用語は、例えば、ベンゾイル、アセチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、メトキシメチル基を含む、上記で定義されたヒドロキシ保護基で保護されたヒドロキシ基を指す。

【００６３】

本明細書で使用される「ヒドロキシプロドラッグ基」という用語は、ヒドロキシ基を被覆又はマスキングすることにより、親薬物の物理化学的、したがって生物学的特性を一時

的に変化させることが当技術分野で知られているプロモエティ基を指す。前記合成手順の後、本明細書に記載のヒドロキシプロドラッグ基は、インビボでヒドロキシ基に戻ることができなければならない。当技術分野で知られているヒドロキシプロドラッグ基は、一般に、Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53)、Marcel Dekker, Inc., New York (1992)、及び“Prodrugs of Alcohols and Phenols”（S. S. Dhareshwar 及び V. J. Stellaによる）, Prodrugs Challenges and Rewards Part-2, (Biotechnology: Pharmaceutical Aspects), （V. J. Stella, et alにより編集）, Springer and AAPSPress, 2007, pp 31-99に記載されている。

【００６４】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、基‐NH_2を指す。

【００６５】

本明細書で使用される「置換アミノ」という用語は、各Ｒが水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される基‐ＮＲＲを指し、ただし両方のＲ基が水素又は‐Ｙ‐Ｚ基でないことを条件とする、ここで、Ｙは任意選択で置換アルキレンであり、Ｚはアルケニル、シクロアルケニル、又はアルキニルである。

【００６６】

本明細書で使用される「アミノ保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することが当技術分野で知られている不安定な化学部分を指す。前記合成手順の後、本明細書に記載のアミノ保護基を選択的に除去することができる。当該技術分野で知られているアミノ保護基は、一般にT.H. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999)に記載されている。アミノ保護基の例には、ｔ‐ブトキシカルボニル、９‐フルオレニルメトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【００６７】

「脱離基」という用語は、求核置換反応などの置換反応において別の官能基又は原子によって置換され得る官能基又は原子を意味する。例として、代表的な脱離基には、クロロ、ブロモ及びヨード基；メシラート、トシラート、ブロシラート、ノシラートなどのスルホン酸エステル基；アセトキシ、トリフルオロアセトキシなどのアシルオキシ基が含まれる。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容されるエステル」という用語は、インビボで加水分解する、本発明のプロセスによって形成される化合物のエステルを指し、人体で容易に分解して親化合物又はその塩を残すものを含む。適切なエステル基には、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸及びアルカン二酸に由来するものが含まれ、各アルキル又はアルケニル部分は、有利には６個以下の炭素原子を有する。特定のエステルの例には、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル及びエチルコハク酸エステルが含まれるが、これらに限定されない。

【００６９】

本明細書で使用される「薬学的に許容されるプロドラッグ」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを有するヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適し、合理的な利益／リスク比に見合ったものであり、それらの意図された使用、及び可能であれば本発明の化合物の双性イオン形態に効果的である本発明のプロセスによって形成される化合物のプロドラッグを指す。本明細書で使用される「プロドラッグ」は、代謝手段によって（例えば、加水分解によって）インビボで変換可能であり、本発明の式によって描写される任意の化合物を与える化合物を意味する。様々な形態のプロドラッグが当技術分野で知られており、例えば、Bundgaard, (ed.), Desi

gn of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, Vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975);及び Bernard Testa & Joachim Mayer, “Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology,” John Wiley and Sons, Ltd. (2002)で論じられている。

【００７０】

本明細書で使用される「治療する」という用語は、緩和、軽減、低減、排除、調節、又は改善すること、すなわち、病状又は状態の退行を引き起こすことを意味する。治療はまた、例えば、病状又は状態がすでに存在する可能性がある場合に、既存の病状又は状態の抑制、すなわち、発症の阻止、及び既存の病状又は状態の緩和又は改善、すなわち、その退行を引き起こすことを含み得る。

【００７１】

本明細書で使用される「予防する」という用語は、特に患者又は対象がそのような素因を有するか、又は病状又は状態に罹患するリスクがある場合に、病状又は状態が患者又は対象において発生するのを完全に又はほぼ完全に停止することを意味する。

【００７２】

さらに、本発明の化合物、例えば、化合物の塩は、水和又は非水和（無水）形態のいずれかで、又は他の溶媒分子との溶媒和物として存在することができる。水和物の非限定的な例には、一水和物、二水和物などが含まれる。溶媒和物の非限定的な例には、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが含まれる。

【００７３】

「溶媒和物」は、化学量論的又は非化学量論的量の溶媒のいずれかを含む溶媒添加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶性固体状態の溶媒分子の固定モル比をトラップする傾向があり、したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコラートである。水和物は、１つ又は複数の水の分子と、水がH_2Oとしてその分子状態を保持する物質の１つとの組み合わせによって形成され、そのような組み合わせは１つ又は複数の水和物を形成することができる。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「類似体」という用語は、構造的には別のものと類似しているが、（ある原子を異なる元素の原子で置き換える場合、又は特定の官能基の存在下で、又は、ある官能基を別の官能基に置き換えるように）組成がわずかに異なる化合物を指す。したがって、類似体は、機能及び外観が参照化合物と類似又は同等である化合物である。

【００７５】

本明細書で使用される「非プロトン性溶媒」という用語は、プロトン活性に対して比較的不活性である、すなわち、プロトン供与体として作用しない溶媒を指す。例としては、ヘキサン及びトルエンなどの炭化水素、例えば、塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、例えば、テトラヒドロフラン及びＮ‐メチルピロリジノンなどの複素環化合物、並びにジエチルエーテル、ビス‐メトキシメチルエーテルなどのエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。そのような溶媒は当業者に周知であり、個々の溶媒又はそれらの混合物は、例えば、試薬の溶解度、試薬の反応性及び好ましい温度範囲などの要因に応じて、特定の化合物及び反応条件に好ましい場合がある。非プロトン性溶媒の詳細については、有機化学の教科書又は専門のモノグラフ、例えば、Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wi

ley & Sons, NY, 1986において見出すことができる。

【００７６】

本明細書で使用される「プロトン性有機溶媒」又は「プロトン性溶媒」という用語は、アルコールなどのプロトンを提供する傾向がある溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ｔ‐ブタノールなどを指す。そのような溶媒は当業者に周知であり、個々の溶媒又はそれらの混合物は、例えば、試薬の溶解度、試薬の反応性及び好ましい温度範囲などの要因に応じて、特定の化合物及び反応条件に好ましい場合がある。プロトン性溶媒のさらなる詳細については、有機化学の教科書又は専門のモノグラフ、例えば、Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986において見出すことができる。

【００７７】

本発明によって想定される置換基及び変数の組み合わせは、安定な化合物の形成をもたらすもののみである。本明細書で使用される「安定な」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、本明細書に詳述される目的（例えば、対象への治療的又は予防的投与）に有用であるのに十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【００７８】

合成された化合物は、反応混合物から分離され、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、又は再結晶などの方法によってさらに精製され得る。さらに、様々な合成ステップを代替の配列又は順序で実行して、所望の化合物を得ることができる。さらに、本明細書に記載されている溶媒、温度、反応時間などは、例示のみを目的としており、反応条件の変化は、本発明の所望のイソキサゾール生成物を生成することができる。本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成化学変換及び保護基方法論（保護及び脱保護）には、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994);及びL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)に記載されたものが挙げられる。

【００７９】

本発明の化合物は、選択的な生物学的特性を増強するために、本明細書に記載の合成手段を介して様々な機能性を付加することによって修飾され得る。そのような修飾には、所与の生物学的システム（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加させ、経口利用可能性を増加させ、注射による投与を可能にする溶解性を増加させ、代謝を変化させ、排泄速度を変化させるものが含まれる。

【００８０】

医薬組成物

本発明の医薬組成物は、１つ又は複数の薬学的に許容される担体と一緒に処方された治療有効量の本発明の化合物を含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、非毒性、不活性固体、半固体又は液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料、又は任意のタイプの製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体として役立つことができる材料のいくつかの例は、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖；コーンスターチや馬鈴薯澱粉などの澱粉；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターや坐剤ワックスなどの賦形剤；ピーナッツオイル、綿実油などのオイル；ベニバナ油；胡麻油；オリーブオイル；コーン油と大豆油；グリコール；そのようなプロピレングリコール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、リン酸緩衝液、ラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸マグネシウムなどの他の毒性のない適合性潤滑

剤、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味料、芳香剤、防腐剤、抗酸化剤であり、処方者の判断に従って、組成物に存在することができる。本発明の医薬組成物は、経口、直腸、非経口、脳槽内、膣内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、又は滴による）、頬側、又は経口又は鼻スプレーとしてヒト及び他の動物に投与することができる。

【００８１】

本発明の医薬組成物は、経口、非経口、吸入スプレーによって、局所的、直腸的、鼻腔的、頬側、膣内に、又は移植されたリザーバーを介して、好ましくは経口投与又は注射による投与によって投与され得る。本発明の医薬組成物は、任意の従来の非毒性の医薬的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルを含み得る。場合によっては、製剤のｐＨを、医薬的に許容される酸、塩基、又は緩衝液で調整して、製剤化合物又はその送達形態の安定性を高めることができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病変内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。

【００８２】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルが含まれる。活性化合物に加えて、液体投与形態は、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤、乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボナート、エチルアセタート、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３‐ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ油、ゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物などの当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含み得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香味料、及び芳香剤などの補助剤を含むことができる。

【００８３】

注射可能な調製物、例えば、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って処方され得る。無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、１，３‐ブタンジオールの溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液、懸濁液又はエマルジョンであり得る。使用できる許容可能なビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、米国薬局方及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油は、従来、溶媒又は懸濁媒体として使用されている。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の刺激の少ない固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は注射剤の調製に使用される。

【００８４】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することによって、又は使用前に滅菌水又は他の滅菌注射媒体に溶解又は分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【００８５】

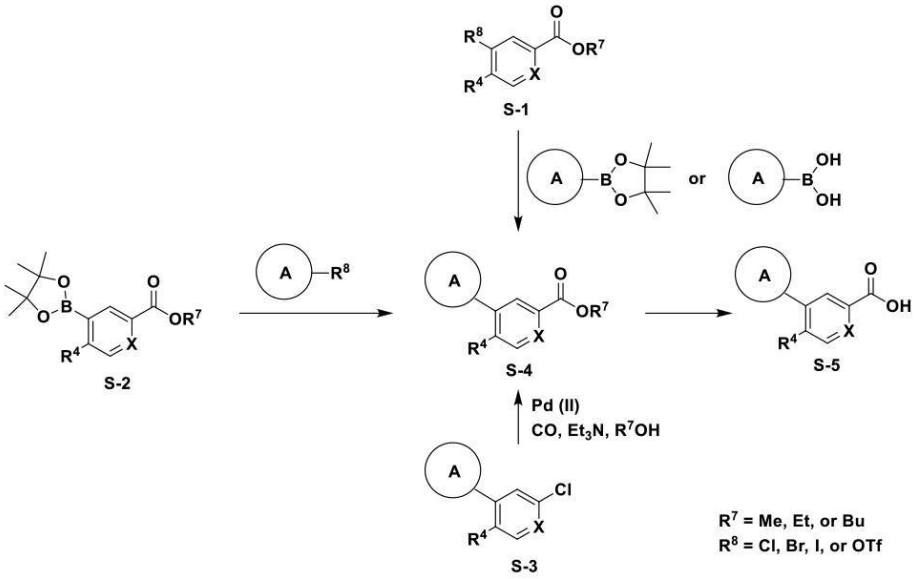
薬物の効果を延長するために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることがしばしば望ましい。これは、水溶性の低い結晶性又は非晶性材料の液体懸濁液を使用することによって達成することができる。その場合、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、それは次に、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与された剤形の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド‐ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーで薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作成される。ポリマーに対する薬物の比率及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。デポー注射用製剤はまた、体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルジョンに薬物を封入することによって調製される。

【００８６】
直腸又は膣投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって、直腸又は膣腔で溶けて、活性化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックスなどの適切な非刺激性賦形剤又は担体と混合することによって調製できる坐剤である。
【００８７】
経口投与用の固形剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、及び顆粒が含まれる。そのような固形剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの少なくとも１つの不活性で薬学的に許容される賦形剤又は担体、及び／又は：ａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸などの充填剤又は増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの吸湿剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶液遅延剤、ｆ）第４級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、ｈ）カオリン及びベントナイト粘土のような吸収剤、及びｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの潤滑剤と、混合される。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。
【００８８】
同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として使用することもできる。
【００８９】
活性化合物はまた、上記のように、１つ又は複数の賦形剤を含むマイクロカプセル化された形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒の固形剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び医薬製剤技術でよく知られている他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトース又はデンプンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合され得る。そのような剤形はまた、通常の慣行として、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、打錠潤滑剤及びステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースなどの他の打錠補助剤を含み得る。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。それらは、任意選択で乳白剤を含み得、また、それらが有効成分のみを、又は優先的に、腸管の特定の部分において、任意選択で、遅延して放出する組成物であり得る。使用できる包埋組成物の例には、高分子物質及びワックスが含まれる。
【００９０】
本発明の化合物の局所又は経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤又はパッチが含まれる。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体及び任意選択で必要な防腐剤又は緩衝液と混合される。眼科用製剤、点耳薬、眼軟膏、粉末及び溶液もまた、本発明の範囲内であると考えられる。
【００９１】
軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本発明の活性化合物に加えて、動植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物などの賦形剤を含み得る。
【００９２】
粉末及びスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物などの賦形剤を含むことができる。スプレーには、クロロフルオロ炭化水素などの通常の噴射剤

を追加で含めることができる。
【００９３】
経皮パッチには、化合物の体への制御された送達を提供するという追加の利点がある。そのような剤形は、化合物を適切な培地に溶解又は分配することによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を横切る化合物の流れを増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、又は化合物をポリマーマトリックス又はゲルに分散させることによって制御することができる。
【００９４】
別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、当業者に一般に知られている意味を与えられている。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許、公開された特許出願、及び他の参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【００９５】
略語
スキームの説明及び以下の例で使用されている略語は次の通りである。
ＢＯＰ‐Ｃｌ　ビス（２‐オキソ‐３‐オキサゾリジニル）ホスフィンクロリド；
ＣＤＩ　カルボニルジイミダゾール；
ＤＢＵ　１，８‐ジアザビシクロウンデカ‐７‐エン；
ＤＣＣ　Ｎ，Ｎ’‐ジシクロヘキシルカルボジイミド；
ＤＣＭ　ジクロロメタン；
ＤＩＰＥＡ　Ｎ，Ｎ‐ジイソプロピルエチルアミン；
ＤＭＡＰ　Ｎ，Ｎ‐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；
ＤＭＰＵ　１，３‐ジメチル‐３，４，５，６‐テトラヒドロ‐２（１Ｈ）‐ピリミジノン；
ＥＤＣ　１‐（３‐ジエチルアミノプロピル）‐３‐エチルカルボジイミド塩酸塩；
Et_3N　トリエチルアミン；
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル；
ＨＡＴＵ　１‐［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］‐１Ｈ‐１，２，３‐トリアゾール［４，５‐ｂ］ピリジニウム３‐オキシドヘキサフルオロホスフェート；
ＨＣｌ　塩酸；
ｍＣＰＢＡ　メタクロロペルオキシ安息香酸；
ＮＭＯ　Ｎ‐メチルモルホリン‐Ｎ‐オキシド；
ＰＥ　石油エーテル
ＰｈＭｅ　ＰＥトルエン；
ＰｙＡＯＰ　７‐アザベンゾトリアゾール‐１‐イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート；
ＰｙＢＯＰ　ベンゾトリアゾール‐１‐イル‐オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート；
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン。
【００９６】
合成方法
本発明の化合物及びプロセスは、本発明の化合物を調製することができる方法を説明する以下の合成スキームに関連してよりよく理解され、これらは、例示としてのみ意図され、本発明の範囲を限定するものではない。開示された実施形態に対する様々な変更及び修正は当業者には明らかであり、そのような変更及び修正は、本発明の化学構造、置換基、誘導体、及び／又は方法に関連するものを含むが、これらに限定されるものではなく、本発明の精神及び添付の特許請求の範囲から逸脱することなく行うことができる。
【００９７】

スキーム１に示すように、Ｒ^{4}、Ｘ、及び
【化２０】

が以前に定義された式（Ｓ‐４）のエステル化合物は、式（Ｓ‐１）の化合物及び対応するボロン酸エステル又は酸から；又は対応するハロゲン化物と式（Ｓ‐２）の化合物からのいずれかから、鈴木‐宮浦カップリング条件下で調製することができる。あるいは、鈴木‐宮浦カップリング条件によって調製することができる式（Ｓ‐３）の化合物は、アルコールへのＰｄ触媒ＣＯ挿入によって式（Ｓ‐４）のエステル化合物に変換することができる。式（Ｓ‐４）の化合物を塩基性条件下で加水分解すると、式（Ｓ‐５）のカルボン酸化合物が得られる。
【００９８】
スキーム１
【化２１】



【００９９】
スキーム２に示すように、有機塩基の存在下で非プロトン性溶媒中で式（Ｓ‐５）のカルボン酸化合物及び式（Ｓ‐６）のアミン化合物を適切なカップリング試薬で処理すると、式（Ｉ）のアミド化合物が形成される。ここで、
【化２２】

、

Ｒ^{4}、Ｘ、
【化２３】

、

及び
【化２４】

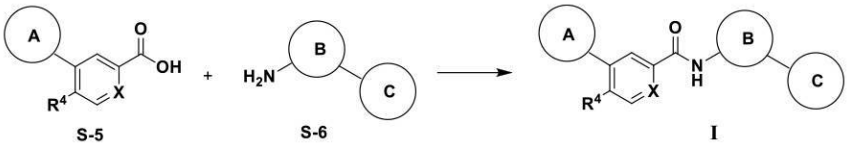
は以前に定義されている。適切なカップリング試薬は、ＢＯＰ‐Ｃｌ、ＣＤＩ、ＤＣＣ、

ＥＤＣ、ＨＡＴＵ、ＰｙＡＯＰ又はＰｙＢＯＰであり得るが、これらに限定されない。有機塩基は、Et_3N、ＤＩＰＥＡ、ピリジン又はＮ‐メチルモルホリンなどであり得るが、これらに限定されない。非プロトン性溶媒は、ＴＨＦ、ＤＣＭ及びＤＭＦであり得るが、これらに限定されない。反応温度は－２０℃から８０℃である。

【０１００】

スキーム２

【化２５】



S-5　S-6　I

【０１０１】

スキーム３に示されるように、式（Ｓ‐５）のカルボン酸化合物は、塩化オキサリル又はゴセズ試薬など（これらに限定されない）を使用して、最初に式（Ｓ‐７）の塩化アシル化合物に変換することができる。ピリジンなどの有機塩基の存在下で式（Ｓ‐６）のアミン化合物で塩化アシル（Ｓ‐７）を処理すると、式（Ｉ）の化合物が得られ、ここで、

【化２６】

、

R^4、Ｘ、

【化２７】

、

及び

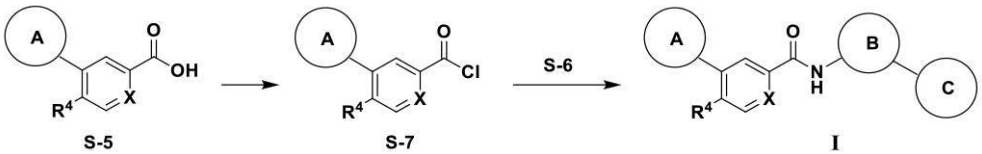
【化２８】

は、先に定義されている。

【０１０２】

スキーム３

【化２９】



S-5　S-7　I

【０１０３】

スキーム４に示すように、式（Ｉ）のアミド化合物であって、

【化３０】

、

R^4、Ｘ、

【化３１】

、

及び

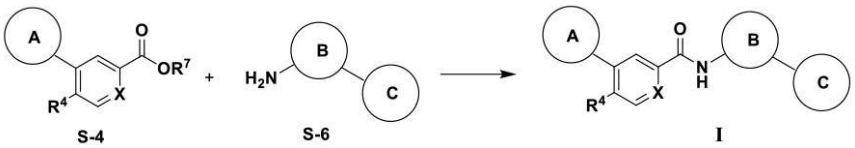
【化３２】

が先に定義されているものは、エステル‐アミド交換条件下で、式（Ｓ‐４）のエステル化合物及び式（Ｓ‐６）のアミン化合物から調製することもできる。これらの条件には、高温でのＤＭＦ中の$Ｃｓ_2ＣＯ_3$又は$Ｋ_2ＣＯ_3$又は周囲温度又は高温でのＤＣＭ中のＡｌ$Ｍｅ_3$が含まれるが、これらに限定されない。

【０１０４】

スキーム４

【化３３】

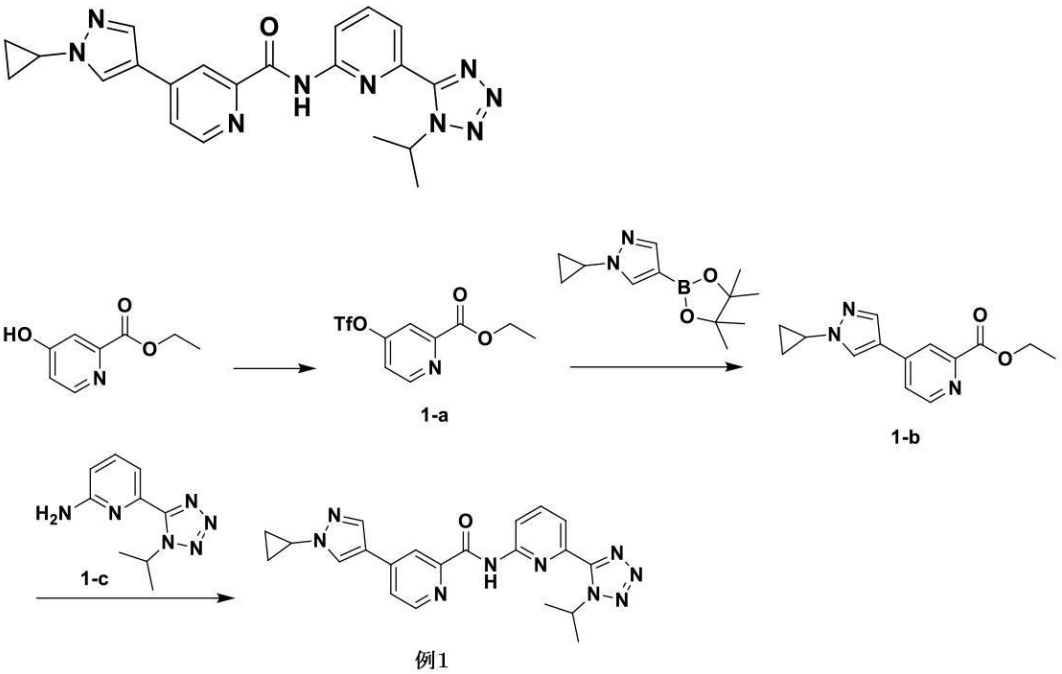


【実施例】

【０１０５】

例１

【化３４】



【０１０６】

ステップ１‐１

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４‐ヒドロキシピリジン‐２‐カルボン酸エチル（２００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の０℃での溶液に、トリエチルアミン（２４２．１ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）と$Ｔｆ_2Ｏ$（５０６．３ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温に温め、１時間撹拌し、真空中で濃縮した。ＰＥ中の０～２０％ＥｔＯＡｃを用いたシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーによる残留物の精製により、化合物１－ａ（１７０ｍｇ、４７．４９％）を黄色の油として得た。

【０１０７】

ステップ１－２

ジオキサン（５ｍＬ）中の、化合物１－ａ（１５０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、１－シクロプロピル－４－（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（２３４．７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（５７．９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１３８．６ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。ＰＥ（０－５０％）中のＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによる残留物の精製により、化合物１－ｂ（６０ｍｇ、４６．５２％）を黄色の油として得た。

【０１０８】

ステップ１－３

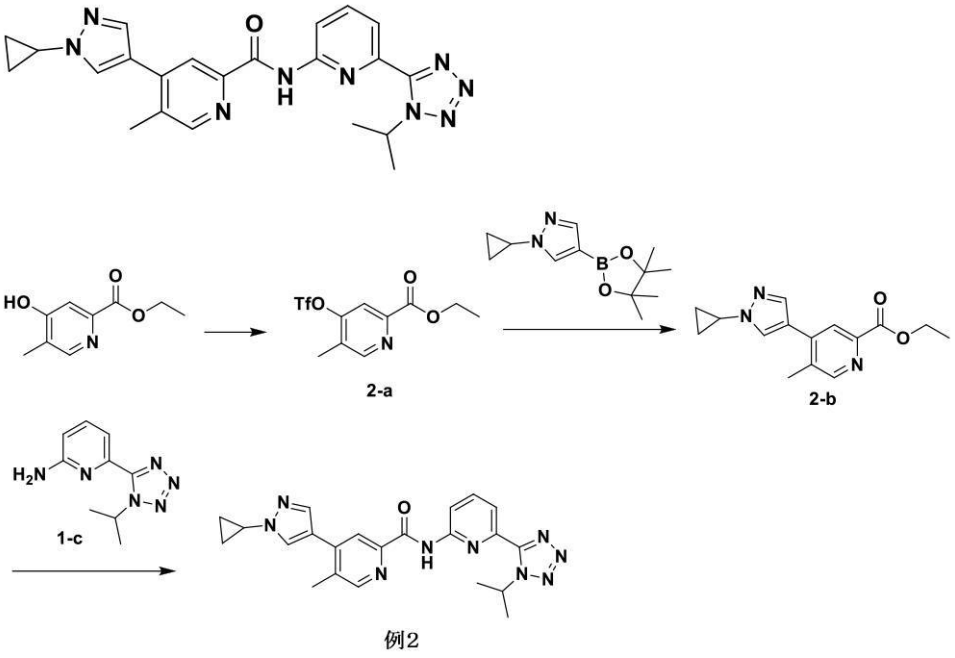
ＤＭＦ中の、化合物１－ｂ（６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、化合物１－ｃ（７１．４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５２．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。H_2O中のCH_3CN（６０－７０％）を用いたＣ－１８カラムによる残留物の精製により、例１（７．８ｍｇ）を白色固体として得た。

$[M+H]^+$, 416. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.61 (s, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.23 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

【０１０９】

例２

【化３５】



例2

【０１１０】

ステップ２－１

０℃で、Tf_2O（１．８６ｇ、６．６０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のエチル４－ヒドロキシ－５－メチルピリジン－２－カルボキシラート（８００ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１．３３ｇ、１３．２０ｍｍｏｌ）の溶液に滴加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、真空下で濃縮した。ＰＥ中のＥｔＯＡｃ（０～２４％）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる残留物の精製により、化合物２－ａ（

５５０ｍｇ、３９．８％）を黄色の油として得た。

【０１１１】

ステップ２－２

ジオキサン（１０ｍＬ）中の、化合物２－ａ（５５０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、１－シクロプロピル－４－（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（８２２．１ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２０２．９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４８５．３ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下で１００℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を、ＰＥ中のＥｔＯＡｃ（０～３５％）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物２－ｂ（４００ｍｇ、８３．９７％）を黄色の油として得た。

【０１１２】

ステップ２－３

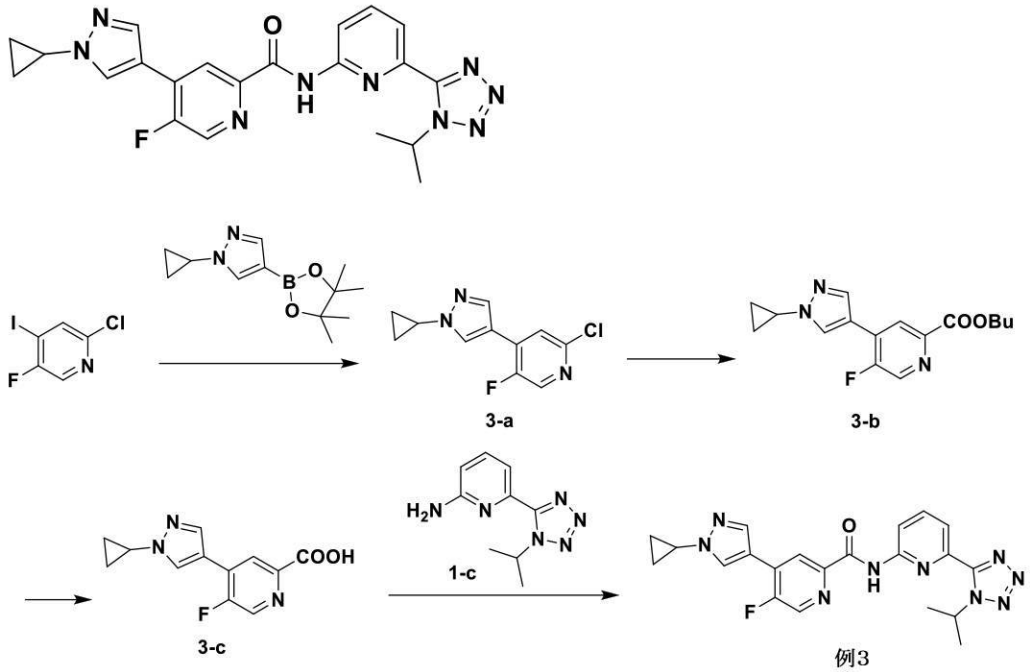
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の、化合物２－ｂ（８０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、化合物１－ｃ（９０．３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１９２．１ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。粗生成物を、H_2O中のCH_3CN（５０～７０％）を用いたＣ１８カラムによって精製して、例２（１５．３ｍｇ）を白色の固体として得た。

$[M+H]^+$, 430; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 5.88 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.75 (d, J= 6.7 Hz, 6H), 1.24 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

【０１１３】

例３

【化３６】



【０１１４】

ステップ３－１

ジオキサン（１０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の、１－シクロプロピル－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（２．０ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、２－クロロ－５－フルオロ－４－ヨードピリジン（２ｇ、７．７７ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（３．２ｇ、２３．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５６８．５ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下室

温で添加した。得られた混合物を窒素下で８０℃で３時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ＊２）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物３‐ａ（１．３ｇ、７０．４１％）を白色の固体として得た。

【０１１５】

ステップ３‐２

５０ｍＬオートクレーブで、化合物３‐ａ（１．２ｇ、５．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３８５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（１．５２ｇ、１５ｍｍｏｌ）のＢｕＯＨ（２０ｍＬ）溶液をＣＯで飽和させ、１０気圧のＣＯ下で７０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物３‐ｂ（１．２ｇ、７８．３５％）を黄色の油として得た。

【０１１６】

ステップ３‐３

アセトニトリル（５ｍＬ）中の化合物３‐ｂ（６００ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液を１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）で処理し、得られた混合物を窒素雰囲気下で１００℃で１４時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去した。残留物を、水中の０～３０％ＭｅＣＮを用いた逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物３‐ｃ（４２０ｍｇ、８５．７９％）を白色固体として得た。

【０１１７】

ステップ３‐４

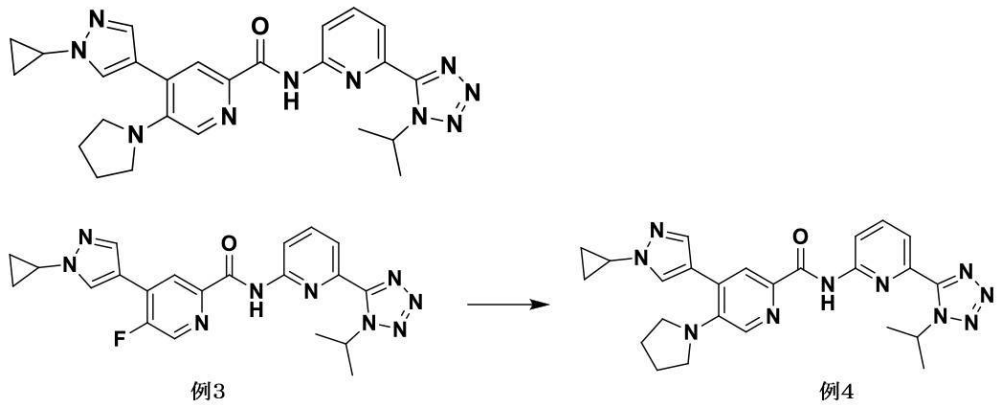
化合物３‐ｃ（２５０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４９９．８ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３９２．１ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、化合物１‐ｃ（２２７．２ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。残留物を、水中の４０～７０％ＭｅＣＮを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、例３（１５０ｍｇ、３４．２２％）をオフホワイトの固体として得た。

$[M+H]^+$, 434; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 2H), 8.12 - 8.09 (m, 3H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

【０１１８】

例４

【化３７】



【０１１９】

ステップ４‐１

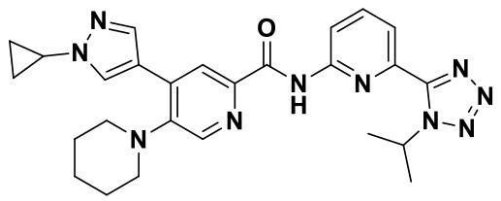
ピロリジン（１ｍＬ）中の例３（３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＢＵ（０．２ｍＬ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で８０℃で４時間撹拌した。反応混

合物を、水中の４０～７０％ＭｅＣＮを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、例４（１７．９ｍｇ、５３．３７％）を白色固体として得た。
[M+H]+, 434; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 - 8.06 (m, 2H), 7.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

【０１２０】

例５

【化３８】



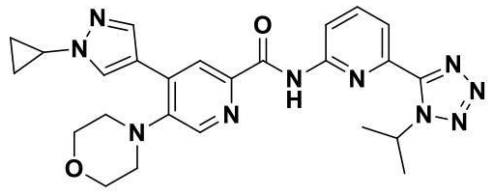
【０１２１】

例５は、例４と同様のプロトコルに従って調製された。
[M+H]+, 499; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.47 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.99 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.03 (m, 4H), 1.76 - 1.70 (m, 10H), 1.70 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

【０１２２】

例６

【化３９】



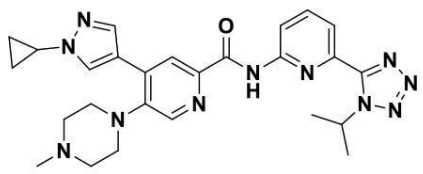
【０１２３】

例６は、例４と同様のプロトコルに従って調製された。
[M+H]+, 501; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.45 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 8.09 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 3.88 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.70 (m, 1H), 3.11 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

【０１２４】

例７

【化４０】



【０１２５】

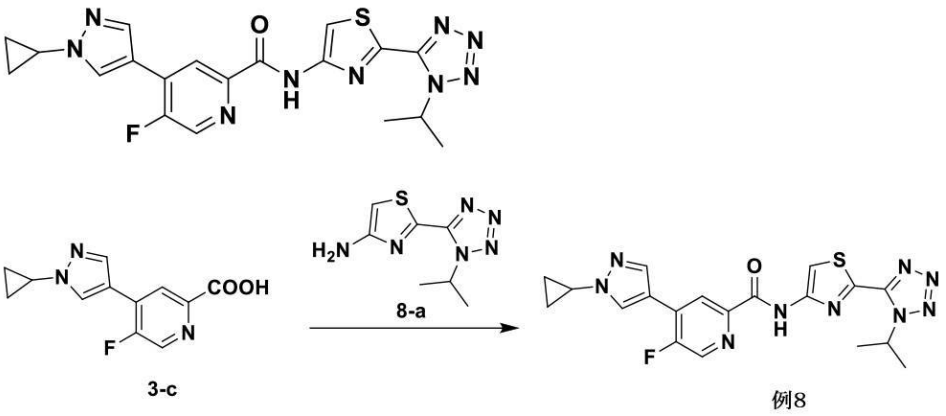
例７は、例４と同様のプロトコルに従って調製された。
[M+H]+, 501; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.45 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (dd, J =7.6,

0.8 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.19 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

【０１２６】

例８

【化４１】



【０１２７】

ステップ８‐１

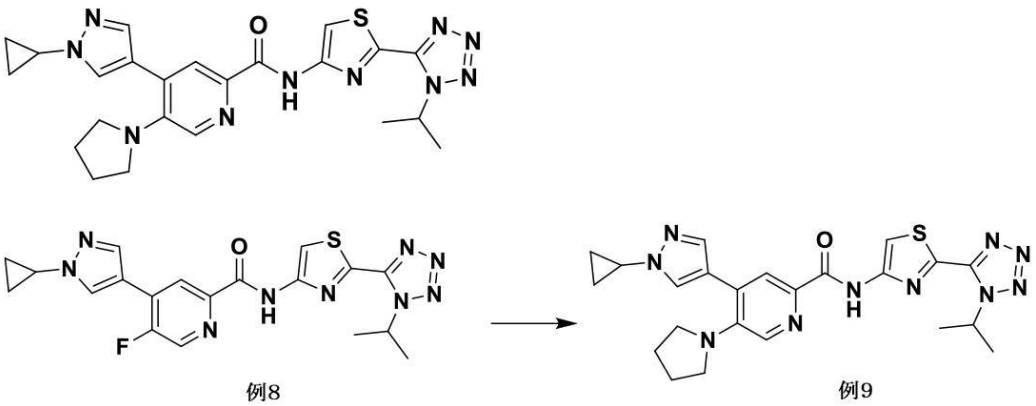
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、化合物３‐ｃ（１５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３４８ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２３９ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、化合物８‐ａ（１４１ｍｇ、０．６７）を窒素雰囲気下、室温で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、水中の５０～８０％ＭｅＣＮを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、例８（１３０ｍｇ、４８．８％）を白色固体として得た。

$[M+H]^+$440; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.58 (s, 1H), 8.51 - 8.50 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

【０１２８】

例９

【化４２】



【０１２９】

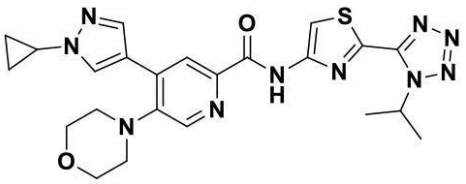
例９は、ステップ４‐１に示されるのと同様のプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$491; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.58 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.20 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.95 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.74 (d, J= 6.7 Hz, 6H), 1.25(m, 2H), 1.12 (m, 2H).

【０１３０】

例１０

【化４３】



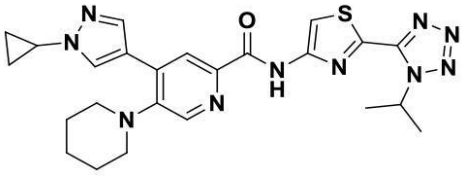
【０１３１】

例１０は、ステップ４－１に示されるのと同様のプロトコルに従って調製された。[M+H]+507; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 3.88 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.70 (m, 1H), 3.11 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 1.74 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.22 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

【０１３２】

Example 11

【化４４】



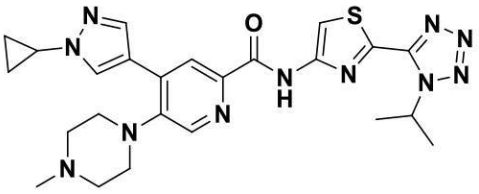
【０１３３】

例１１は、ステップ４－１に示されるのと同様のプロトコルに従って調製された。[M+H]+505; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 3H), 5.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.02 (t, J= 5.2 Hz, 4H), 1.74 - 1.63 (m, 12H), 1.25 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

【０１３４】

例１２

【化４５】



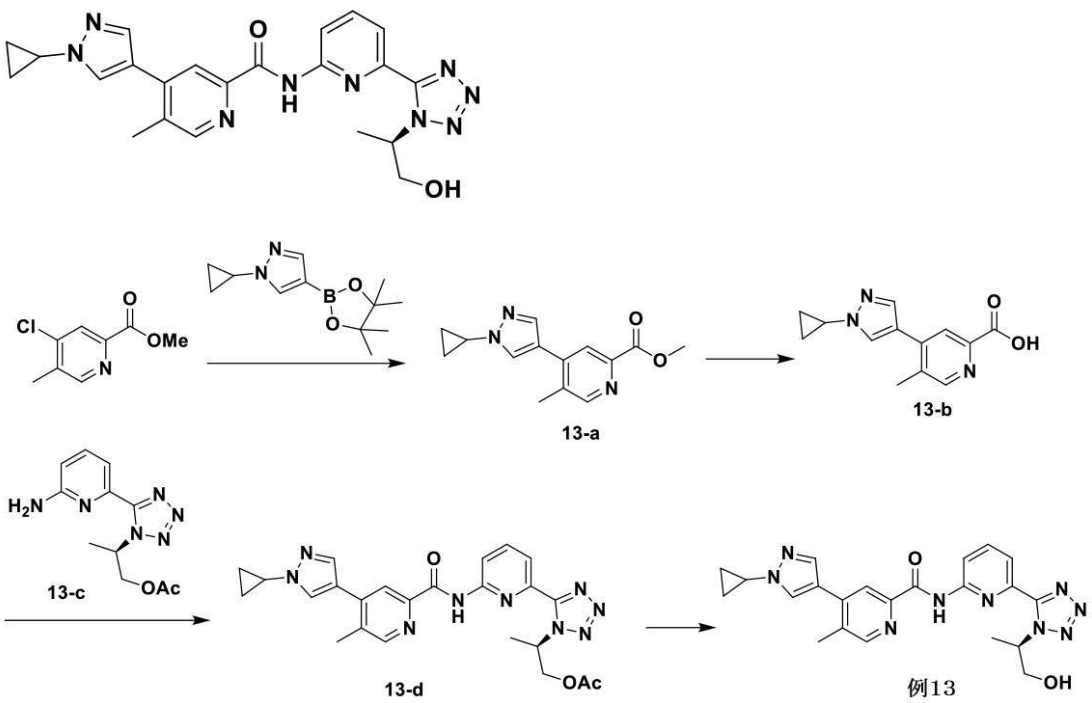
【０１３５】

例１２は、ステップ４－１に示されるのと同様のプロトコルに従って調製された。[M+H]+ 520; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H),8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.22 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

【０１３６】

例１３

【化４６】



【０１３７】

ステップ１３－１

ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の、４－クロロ－５－メチルピリジン－２－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、１－シクロプロピル－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（３０２．７ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2（８８．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（４４６．８ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、残留物を、H_2O中の４０～７０％ＭｅＣＮを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物１３－ａ（６０ｍｇ、２１．６４％）を黄色の固体として得た。

【０１３８】

ステップ１３－２

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の化合物１３－ａ（６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、０℃でＮａＯＨ（１８．７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を５０℃で１時間撹拌し、室温に冷却し、ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ　３に酸性化し、真空下で濃縮した。残留物を、１０～５０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物１３-ｂ（４０ｍｇ、７０．５１％）を白色固体として得た。

【０１３９】

ステップ１３－３

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の、化合物１３－ｂ（４０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（６２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、化合物１３－ｃ（５２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次に１０－８０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物１３－ｄ（３０ｍｇ、３７．４％）を白色固体として得た。

【０１４０】

ステップ１３－４

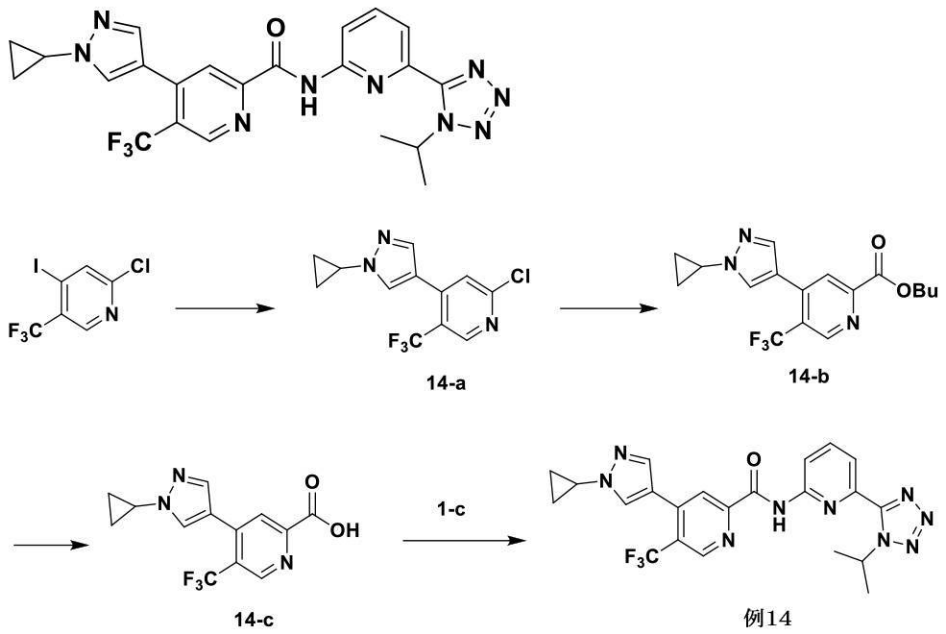
ＭｅＯＨ（２ｍｌ）中の化合物１３－ｄ（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（４２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。固形物を濾過により除去した。濾液を、１０～６０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相フラッシ

ュクロマトグラフィーによって精製して、例１３（３０ｍｇ）を白色固体として得た。
[M+H]+ 446; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 5.91 (m, 1H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.74 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

【０１４１】

例１４

【化４７】



【０１４２】

ステップ１４‐１

エチレングリコールジメチルエーテル（５ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）中の、２‐クロロ‐４‐ヨード‐５‐（トリフルオロメチル）ピリジン（１ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）、１‐シクロプロピル‐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（９９０ｍｇ、４．２３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３７５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１．３５ｇ、９．７５ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、０～１００％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４‐ａ（７５０ｍｇ、８０％）を黄色の固体として得た。

【０１４３】

ステップ１４‐２

５０ｍＬオートクレーブで、化合物１４‐ａ（７５０ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４２５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（９５７ｍｇ、７．８３ｍｍｏｌ）のＢｕＯＨ（１０ｍＬ）溶液を、１０気圧のＣＯ下で７０℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。０‐１００％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた分取ＨＰＬＣによる残留物の精製により、化合物１４‐ｂ（６６０ｍｇ、７２％）を黄色の固体として得た。

【０１４４】

ステップ１４‐３

５０ｍＬのオートクレーブにおいて、１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）水溶液を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の化合物１４‐ｂ（６６０ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた溶液を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を０～４０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物１４-ｃ（４２０ｍｇ、７６％）を白

色固体として得た。

【０１４５】

ステップ１４－４

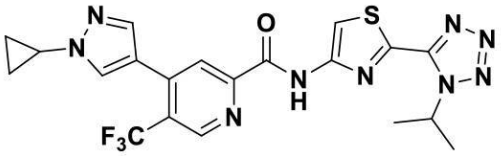
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の、化合物１４－ｃ（３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及び４－メチルモルホリン（３３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、化合物１－ｃ（２４．８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、０～８０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた分取ＨＰＬＣにより精製して、例１４（１６．５ｍｇ）を白色固体として得た。

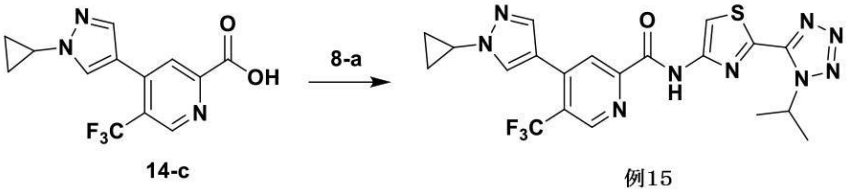
$[M+H]^+$484; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.48 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.4, 1.0Hz, 1H), 8.04 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 5.86 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.25 m, 2H), 1.16 (m, 2H).

【０１４６】

例１５

【化４８】





【０１４７】

ステップ１５－１

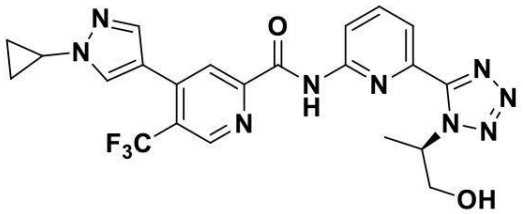
例１５は、ステップ１４－４に示されるのと同様のプロトコルに従って調製された。

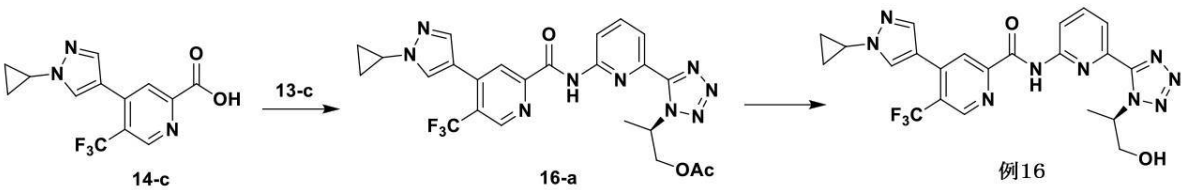
$[M+H]^+$ 490; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.69 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 5.87 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.16 (m, 2H)

【０１４８】

例１６

【化４９】





【０１４９】

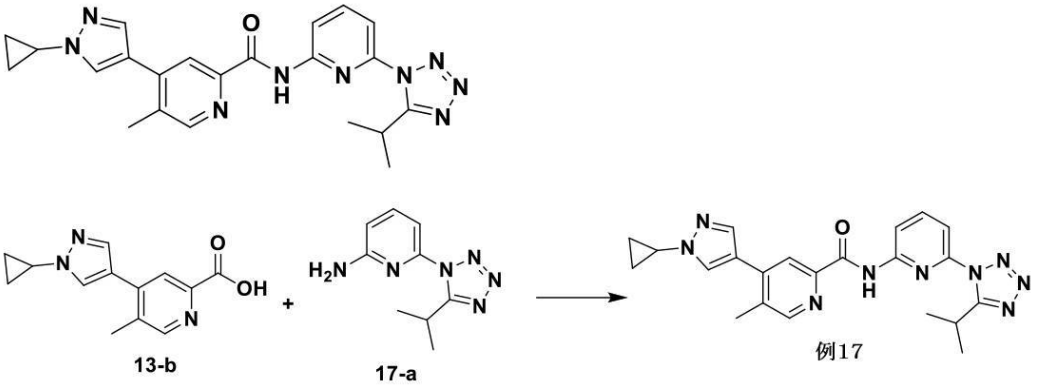
例１６は、ステップ１３－３及びステップ１３－４に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物１４－ｃから調製された。

[M+H]$^+$ 500; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.51 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.17 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 5.88 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

【０１５０】

例１７

【化５０】



【０１５１】

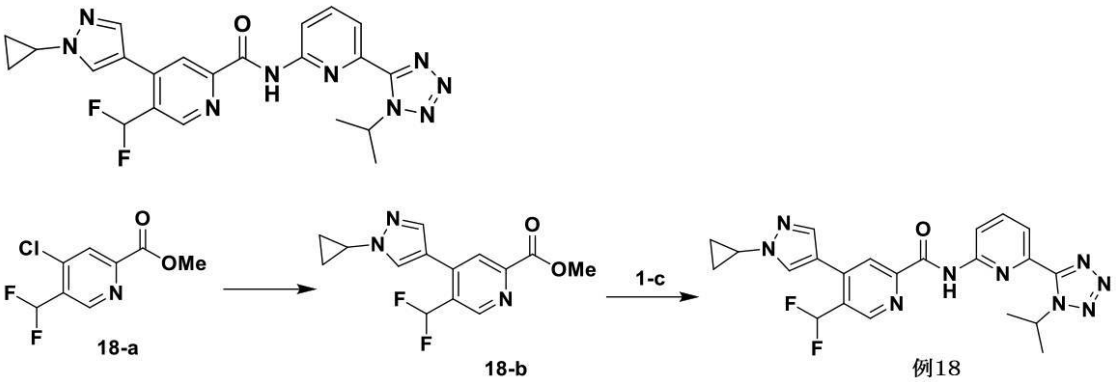
例１７は、ステップ１４－４に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物１３－ｂ及び化合物１７－ａから調製された。

[M+H]$^+$ 430; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.55 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

【０１５２】

例１８

【化５１】



【０１５３】

ステップ１８－１

ジオキサン（５ｍＬ）中の、化合物１８－ａ（ＵＳ２０１７／０１２１３０８）（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、１－シクロプロピル－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（２１１ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１８７ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩窒素雰囲気下で撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物を０～６５％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相カラムによって精製して、化合物１８－ｂ（９５ｍｇ、７１．８％）を黄色の固体として得た。

【０１５４】

ステップ１８－２

８ｍＬのシールチューブに、化合物１８‐ｂ（３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、化合物１‐ｃ（４３．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で１００℃で３時間撹拌し、０～６５％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、例１８（８ｍｇ）をオフホワイトの固体として得た。

$[M+H]^+$466; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.54 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 6.84 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).

【０１５５】

例１９

【化５２】

【０１５６】

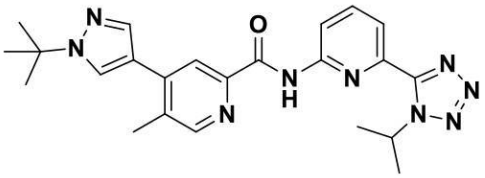
例１９は、ステップ１８‐２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物１８‐ｂ及び化合物８‐ａから調製された。

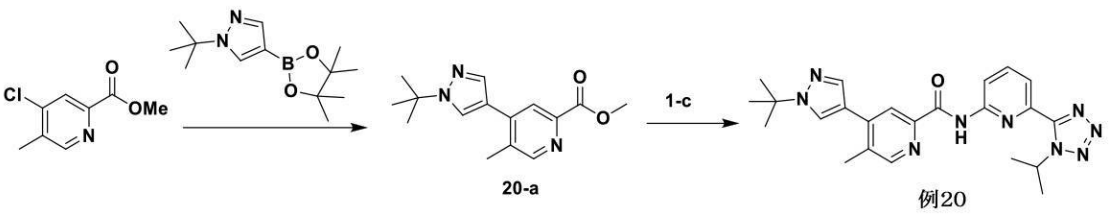
$[M+H]^+$472; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).

【０１５７】

例２０

【化５３】





【０１５８】

ステップ２０‐１

ジオキサン（５ｍＬ）中の、メチル４‐クロロ‐５‐メチルピリジン‐２‐カルボキシラート（３００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、１‐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）‐１Ｈ‐ピラゾール（６０６．５ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（３７３．５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６７０．１ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、０～４０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物２０-ａ（１４０ｍｇ、３１．６９％）を黄色の油として得た。

【０１５９】

ステップ２０－２

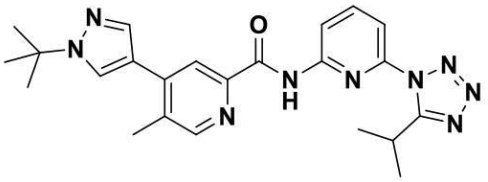
例２０は、ステップ１８－２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物２０－ａ及び化合物１－ｃから調製された。

$[M+H]^+$ 446; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.57 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 5.89 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.70 (s, 9H).

【０１６０】

例２１

【化５４】



【０１６１】

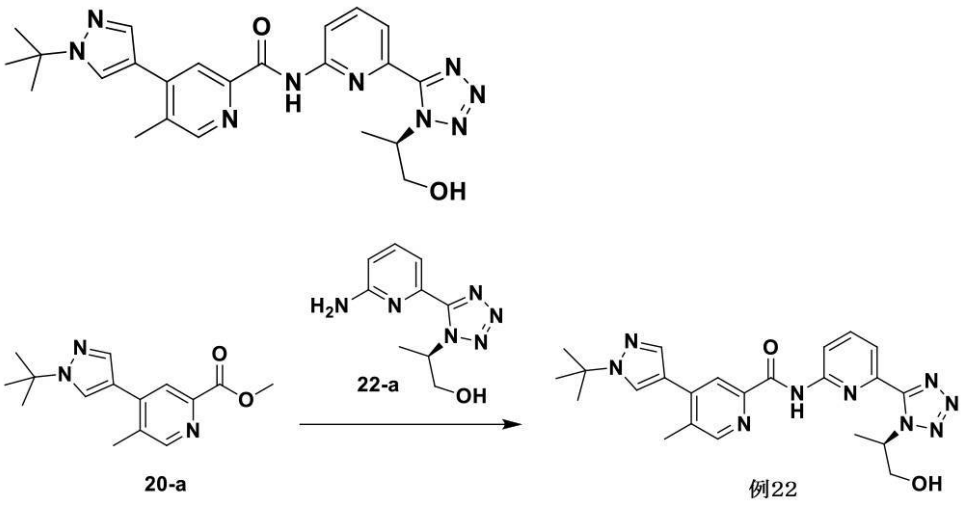
例２１は、ステップ１８－２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物２０－ａ及び１７－ａから調製された。

$[M+H]^+$ 446; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.58 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 1H),7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.71 (s, 9 H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【０１６２】

例２２

【化５５】



【０１６３】

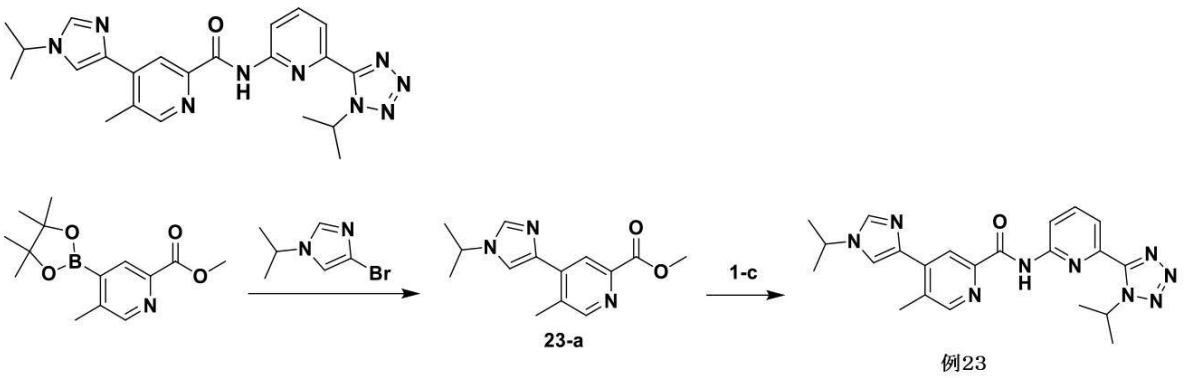
例２２は、ステップ１８-２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物２０-ａ及び化合物２２-ａから調製された。

$[M+H]^+$462; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.69 (s, 9H).

【０１６４】

例２３

【化５６】



【０１６５】

ステップ２３－１

ジオキサン（５ｍｌ）中の、５－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－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール（３０７．０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２５０．２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４４８．８ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃、窒素雰囲気下で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、０～３７％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物２３－ａ（１８０ｍｇ、６４．１２％）を黄色の油として得た。

【０１６６】

ステップ２３－２

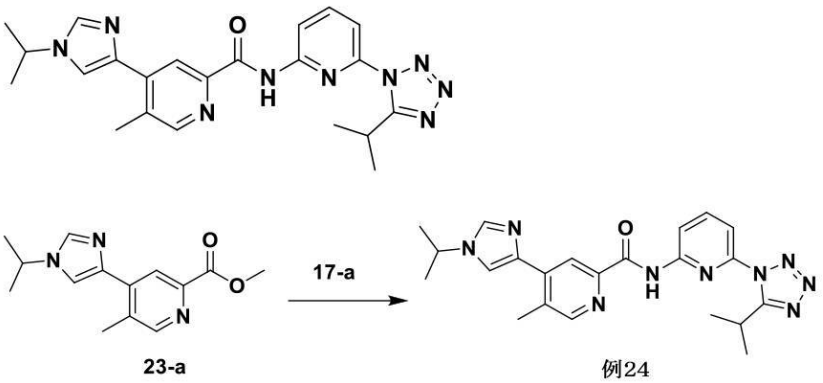
例２３は、ステップ１８－２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物２３－ａから調製された。

$[M+H]^+$ 432; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.57 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０１６７】

例２４

【化５７】



【０１６８】

例２４は、ステップ１８－２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物２３－ａ及び化合物１７－ａから調製された。

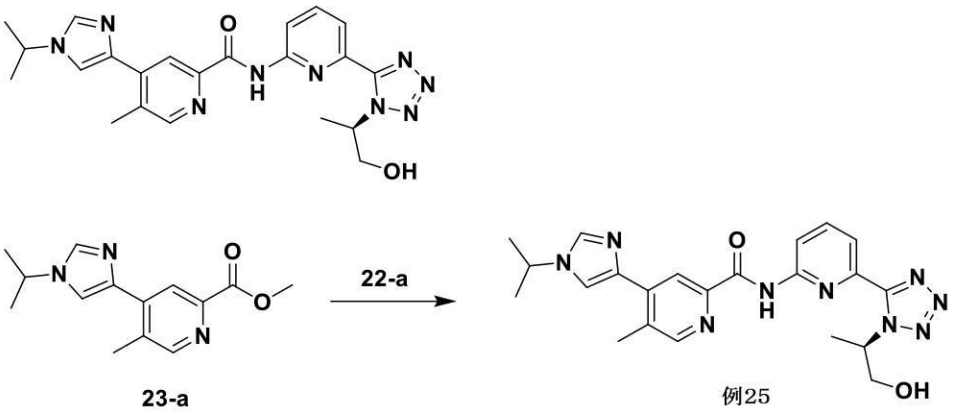
$[M+H]^+$ 432; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.58 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.00 (m, 1H),

2.68 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【０１６９】

例２５

【化５８】



【０１７０】

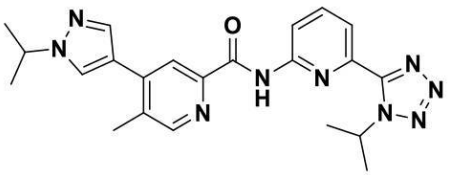
例２５は、ステップ１８－２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物２３－ａ及び化合物２２－ａから調製された。

$[M+H]^+$448; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.61 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０１７１】

例２６

【化５９】



【０１７２】

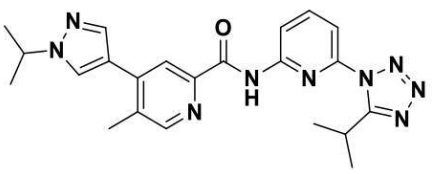
例２６は、例２０に示されるのと同様のプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$ 432; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.55 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.76 (d, J= 6.6 Hz, 6H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０１７３】

例２７

【化６０】



【０１７４】

例２７は、例２１に示されるのと同様のプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$ 432; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.63 (s, 1H), 8.60 (d, J =

8.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【０１７５】

例２８

【化６１】

【０１７６】

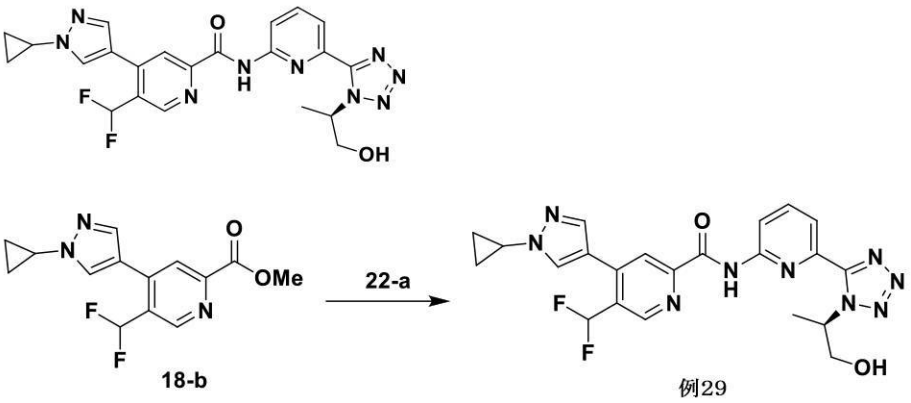
例２８は、例２２に示されるのと同様のプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$ 448; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０１７７】

例２９

【化６２】



【０１７８】

ステップ２９‐１

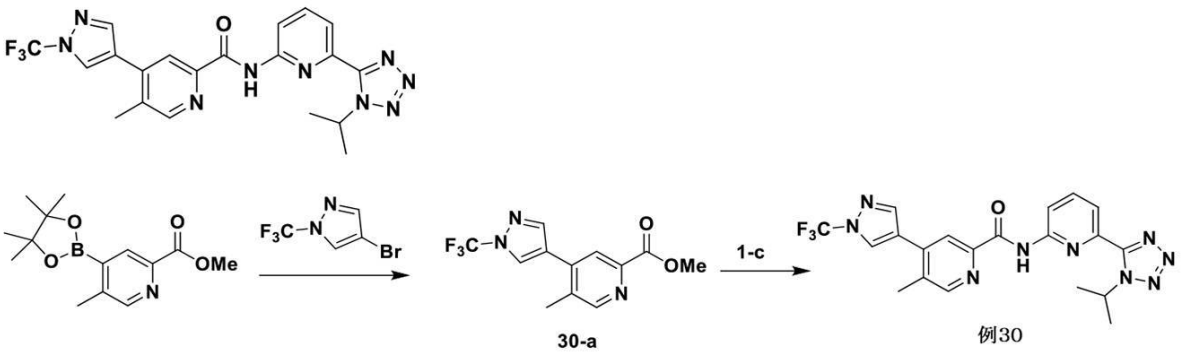
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物２２‐ａ（６０．１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、窒素雰囲気下でトルエン（０．４ｍＬ、０．５６８ｍｍｏｌ）中のMe_3Alを加えた。混合物を１時間撹拌し、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の化合物１８‐ｂ（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。得られた混合物を３５℃で１６時間撹拌し、ＤＣＭで希釈し、ロシェル塩及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、３５～６０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた分取ＨＰＬＣによって精製して、例２９（１１．８ｍｇ）を白色固体として得た。

$[M+H]^+$ 482; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.57 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.46 - 8.37 (m, 2H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1 H), 7.85 (s, 1H), 6.84 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).

【０１７９】

例３０

【化６３】



【０１８０】

ステップ３０－１

ジオキサン（１０ｍＬ）中の、メチル５－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）ピコリナート（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（２５６ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４４７ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で１分間撹拌した。減圧下で溶媒を除去した。残留物を、水中の０－６０％CH_3CNを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物３０－ａ（１７５ｍｇ、５６．７％）を白色固体として得た。

【０１８１】

ステップ３０－２

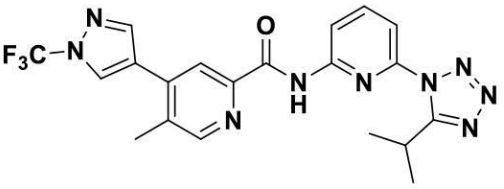
例３０は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物３０－ａ及び化合物１－ｃから調製された。

$[M+1]^+$ 458; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.50 (s, 1H), 8.62 - 8.60 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０１８２】

例３１

【化６４】



【０１８３】

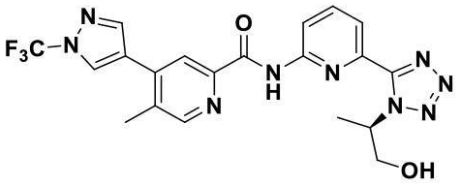
例３１は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物３０－ａ及び化合物１７－ａから調製された。

$[M+1]^+$ 458; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.51 (s, 1H), 8.61 - 8.59 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 7H).

【０１８４】

例３２

【化６５】



【０１８５】

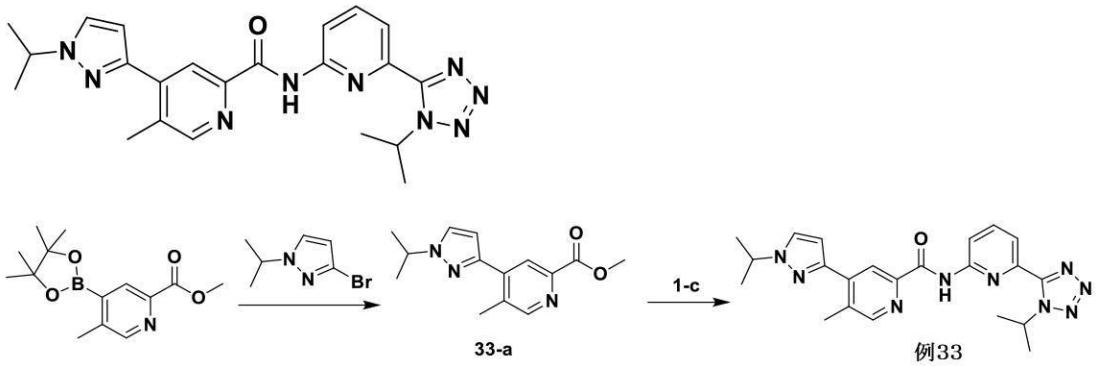
例３２は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物３０－ａ及び化合物２２－ａから調製された。

$[M+1]^+$ 474; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.53 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 2H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【０１８６】

例３３

【化６６】



【０１８７】

ステップ３３－１

ジオキサン（５ｍＬ）中の、５－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－カルボン酸メチル（２５０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３４１．１ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２０８．５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（３７４．０ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を０～４０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物３３-ａ（２００ｍｇ、８５．５０％）を黄色の油として得た。

【０１８８】

ステップ３３－２

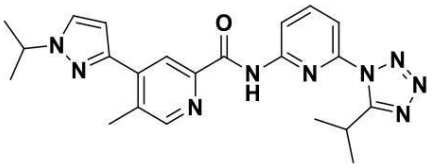
例３３は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物３３－ａ及び化合物１－ｃから調製された。

$[M+H]^+$ 432. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.60 (s, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.92 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 4.61 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【０１８９】

例３４

【化６７】



【０１９０】

例３４は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物３３－ａ及び化合物１７－ａから調製された。

$[M+H]^+$ 432. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.58 (s, 1H), 8.65 - 8.57 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.60 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【０１９１】

例３５

【化６８】

【０１９２】

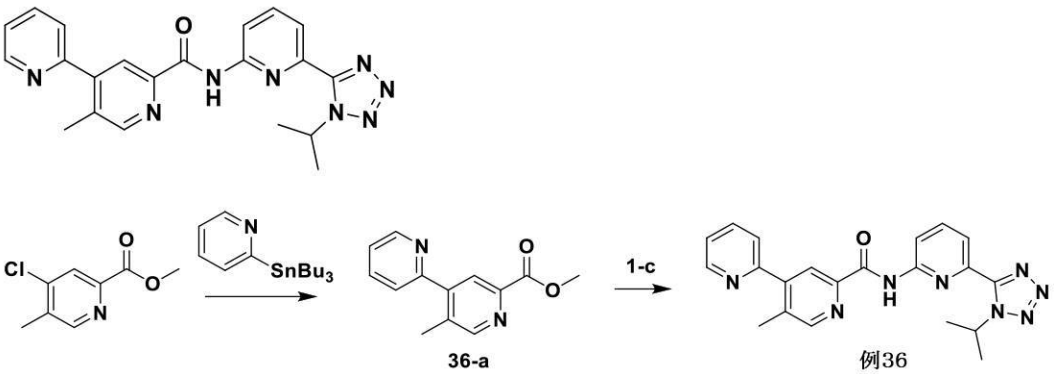
例３５は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物３３－ａ及び化合物２２－ａから調製された。

$[M+H]^+$ 448. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.94 (m, J = 6.5 Hz , 1H), 4.60 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【０１９３】

例３６

【化６９】



【０１９４】

ステップ３６－１

マイクロ波バイアル内で、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－クロロ－５－メチルピリジン－２－カルボン酸メチル（１００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（１９０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_4$（４９ｍｇ、０．

０４ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波で１６０℃で１時間加熱した。溶媒を真空で除去し、残留物を、０～９０％のＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$を用いた分取ＨＰＬＣにより精製して、６０ｍｇ（４９％）の化合物３６－ａを得た。

【０１９５】

ステップ３６－２

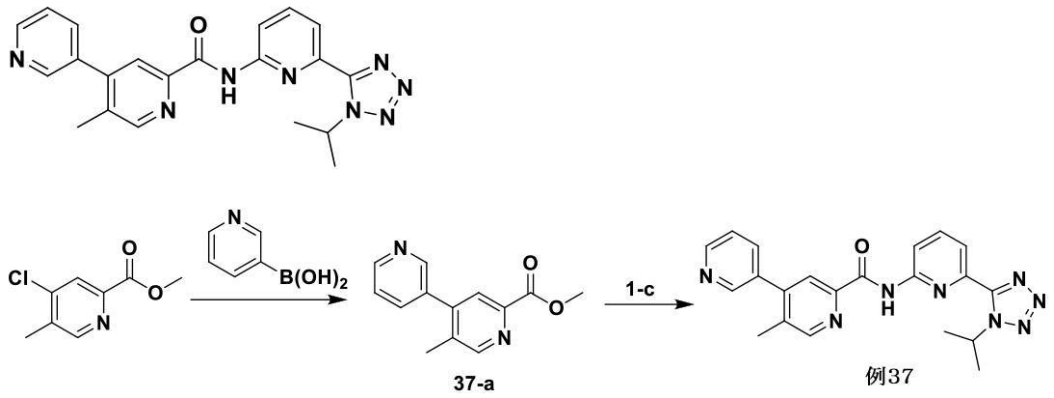
例３６は、ステップ１８－２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物３６－ａ及び化合物１－ｃから調製された。

$[M+H]^+$401; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.55 (s, 1H), 8.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０１９６】

例３７

【化７０】



【０１９７】

ステップ３７－１

ジオキサン（５ｍＬ）中の、４－クロロ－５－メチルピリジン－２－カルボン酸メチル（１００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、（ピリジン－３－イル）ボロン酸（１００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及び$Ｋ_2ＣＯ_3$（２２４ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を０～８０％ＭｅＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$を用いた分取ＨＰＬＣによって精製して、６０ｍｇ（４８．８％）の化合物３７－ａを黄色の固体として得た。

【０１９８】

ステップ３７－２

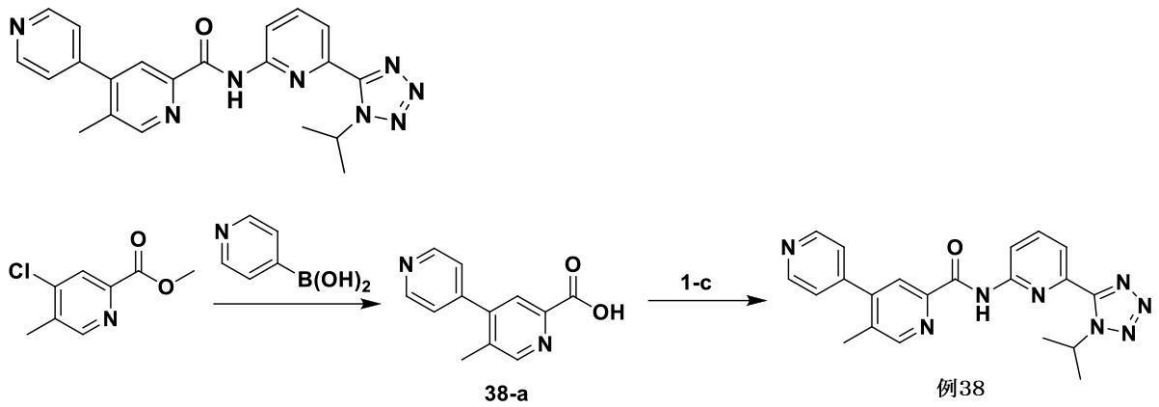
例３７は、ステップ１８－２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物３７－ａから調製された。

$[M+H]^+$401; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.52 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H),8.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０１９９】

例３８

【化７１】



【０２００】

ステップ３８－１

エチレングリコールジメチルエーテル（５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の、４－クロロ－５－メチルピリジン－２－カルボン酸メチル（１００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、（ピリジン－４－イル）ボロン酸（１００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（６２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２２３ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を０～６０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた分取ＨＰＬＣによって精製して、７０ｍｇ（６１％）の化合物３８-ａを黄色の固体として得た。

【０２０１】

ステップ３８－２

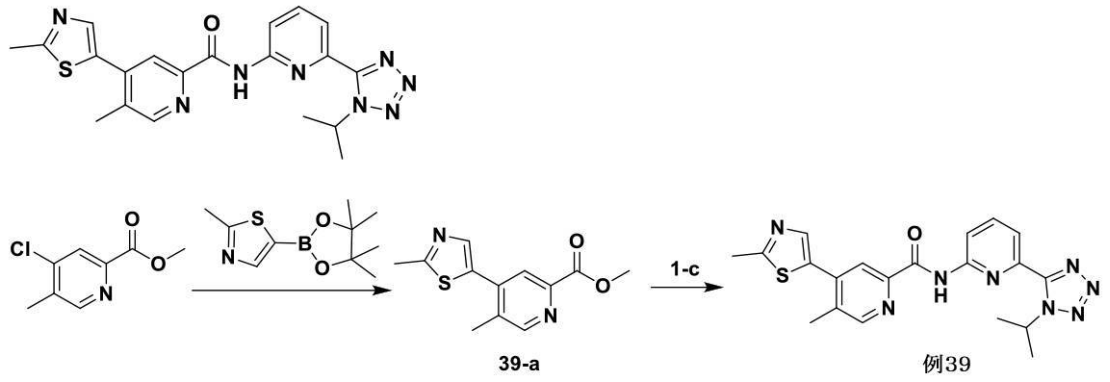
化合物１－ｃ（５７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物３８－ａ（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２６６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、及び４－メチルモルホリン（１１８ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。この溶液を、０～８０％のＭｅＣＮ／H_2Oを用いた分取ＨＰＬＣによって精製して、８．３ｍｇの例３８を白色の固体として得た。

$[M+H]^+$401; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.51 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.88 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０２０２】

例３９

【化７２】



【０２０３】

ステップ３９－１

ジオキサン（５ｍＬ）中の、４－クロロ－５－メチルピリジン－２－カルボン酸メチル

（１００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、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）‐１，３‐チアゾール（２４２．６ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２４．５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（２２３．４ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の混合物を一晩窒素雰囲気下１００℃で撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、０～３３％のＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏを用いた逆相フラッシュクロマトグラフにより精製して、化合物３９-ａ（４０ｍｇ、２９．９０％）を黄色の固体として得た。

【０２０４】

ステップ３９‐２

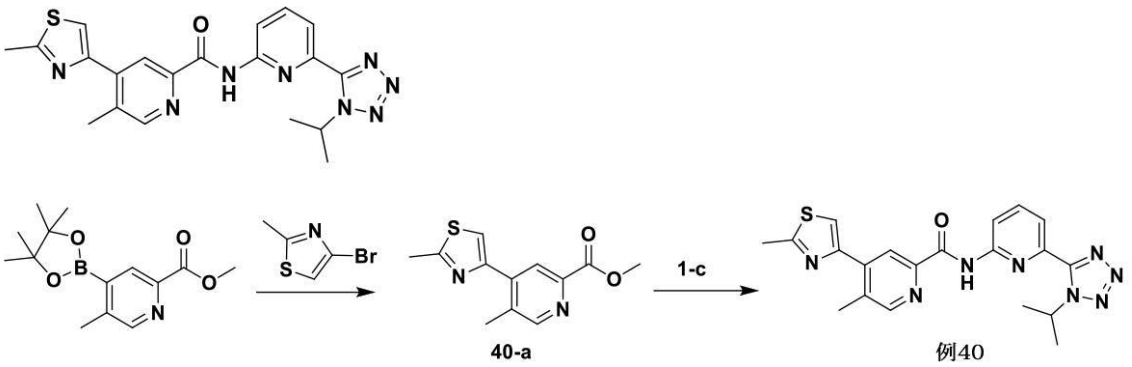
例３９は、ステップ１８‐２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物３９‐ａ及び化合物１‐ｃから調製された。

[M+H]$^+$421; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.49 (s, 1H), 8.61 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.87 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０２０５】

例４０

【化７３】



【０２０６】

ステップ４０‐１

ジオキサン（５ｍＬ）中の５‐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‐カルボン酸メチル（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、４‐ブロモ‐２‐メチル‐１，３‐チアゾール（１２８．５ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８３．４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（１４９．６ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で窒素雰囲気下で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を０～３６％ＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物４０‐ａ（８０ｍｇ、８９．２９％）を褐色の油として得た。

【０２０７】

ステップ４０‐２

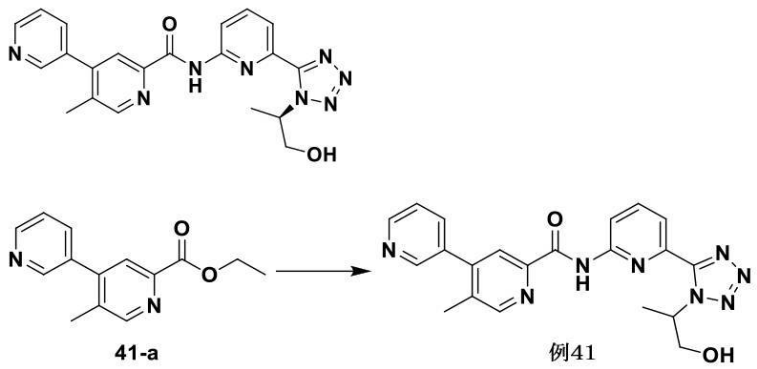
例４０は、ステップ１８‐２に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物４０‐ａ及び化合物１‐ｃから調製された。

[M+H]$^+$421; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.66 - 8.57 (m, 3H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【０２０８】

例４１

【化７４】



【０２０９】

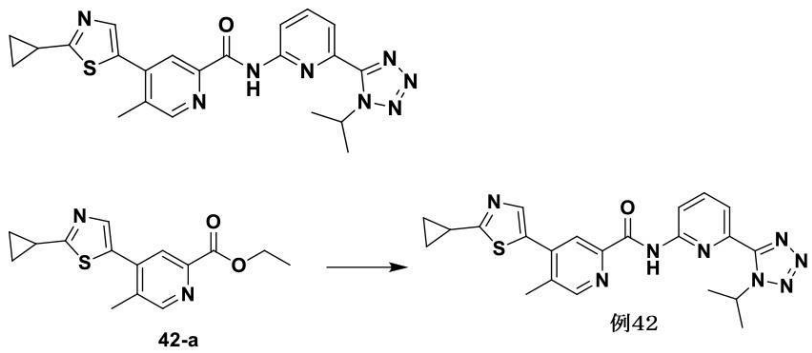
化合物４１－ａは、ステップ３７－１で説明したのと同じプロトコルに従って調製した。例４１は、ステップ２９－１に記載された同様のプロトコルに従って、化合物４１－ａ及び化合物２２－ａから調製された。

$[M+H]^+$417. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.55 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.20 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

【０２１０】

例４２

【化７５】



【０２１１】

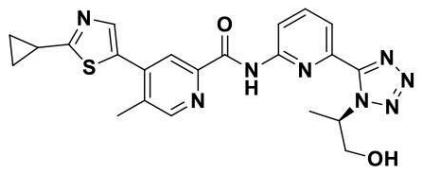
化合物４２－ａは、ステップ４０－１に示したのと同様のプロトコルに従って調製した。例４２は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物４２－ａ及び１－ｃから調製された。

$[M+H]^+$447. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.49 (s, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.87 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

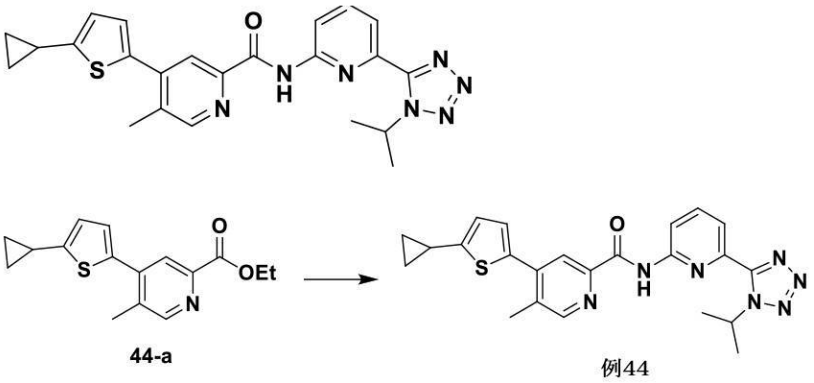
【０２１２】

例４３

【化７６】

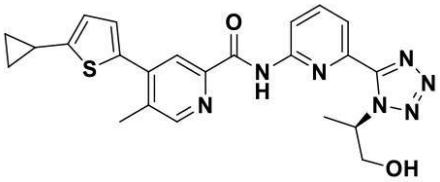


例４３は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物４２－ａ及び２２－ａから調製された。
[M+H]+463. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.53 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.19 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 4H).
【０２１３】
例４４
【化７７】



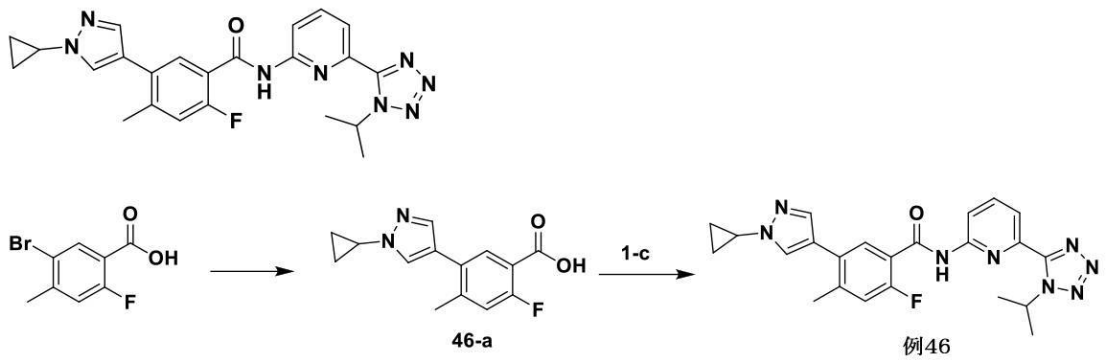
例44

化合物４４－ａは、ステップ４０－１に示されるのと同様のプロトコルに従って調製された。例４４は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物４４－ａ及び１－ｃから調製された。
[M+H]+446. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.52 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.00 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.16 - 1.07 (m, 2H), 0.87 - 0.85 (m, 2H).
【０２１４】
例４５
【化７８】



例４５は、ステップ２９－１に示されるのと同様のプロトコルに従って、化合物４４－ａ及び２２－ａから調製された。
[M+H]+462. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.22 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.74 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.16 - 1.07 (m, 2H), 0.87 - 0.85 (m, 2H).
【０２１５】
例４６

【化７９】



【０２１６】

ステップ４６－１

ＤＭＥ（５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の、５－ブロモ－２－フルオロ－４－メチル安息香酸（１５０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、１－シクロプロピル－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（２２６．０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（７４．４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２６６．９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃ＨＣｌでｐＨ３～４に酸性化した。溶媒を真空で除去し、残留物を０～４０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物４６-ａ（１５０ｍｇ、８９．５４％）を薄茶色の固体として得た。

【０２１７】

ステップ４６－２

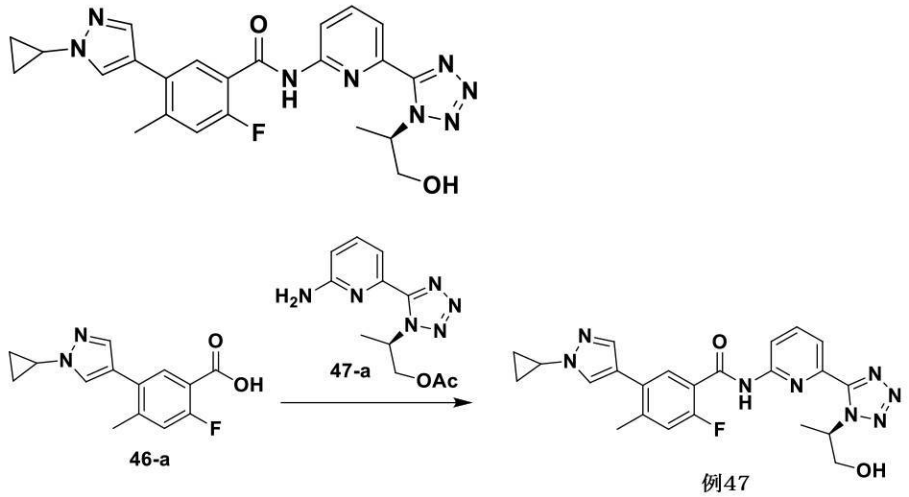
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物４６－ａ（５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－プロペニルアミン（３０．８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。上記の溶液に、ピリジン（４５．６ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及び化合物１－ｃ（５８．９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を、０～６０％のCH_3CN／H_2Oを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、例４６（１２．５ｍｇ）を白色の固体として得た。

$[M+H]^+$447; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.99 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 2H), 7.13 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.19 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

【０２１８】

例４７

【化８０】



【０２１９】

ステップ４７－１

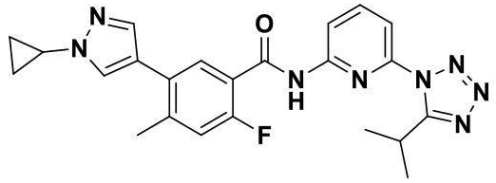
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物４６－ａ（５０ｍｇ、１９０ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－プロペニルアミン（３０．８ｍｇ、２３０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１分間撹拌した。ピリジン（４５．６ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及び化合物４７－ａ（７５．６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応をＭｅＯＨ（２ｍＬ）でクエンチし、K_2CO_3（５３．１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で５時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を０～６０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、例４７（９．５ｍｇ）を白色固体として得た。

$[M+H]^+$ 463; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 2H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.13 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

【０２２０】

例４８

【化８１】



【０２２１】

例４８は、ステップ４６－２に示されるのと同じプロトコルに従って、化合物４６－ａ及び化合物１７－ａから調製された。

$[M+H]^+$463; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.15 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.14 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.22 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

【０２２２】

例４９

【化８２】

【０２２３】

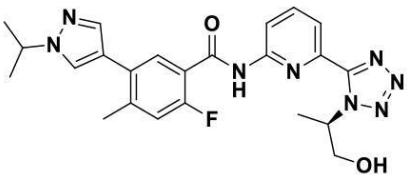
例４９は、例４６に記載されたのと同じプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$ 449; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.20 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.13 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０２２４】

例５０

【化８３】



【０２２５】

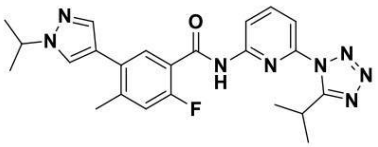
例５０は、例４７に記載されたのと同じプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$ 465; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 8.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.60 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

【０２２６】

例５１

【化８４】



【０２２７】

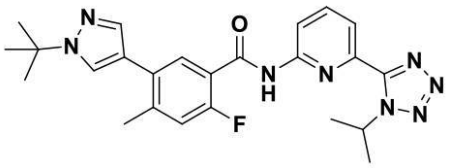
例５１は、例４８に記載されたのと同じプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$ 449; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.14 (d, J= 13.1 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【０２２８】

例５２

【化８５】



【０２２９】

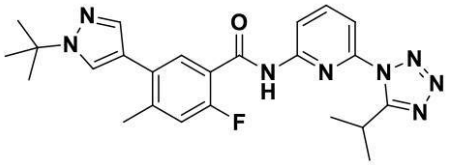
例５２は、例４６に記載されたのと同じプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$ 463; ^{1}HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 9H).

【０２３０】

例５３

【化８６】



【０２３１】

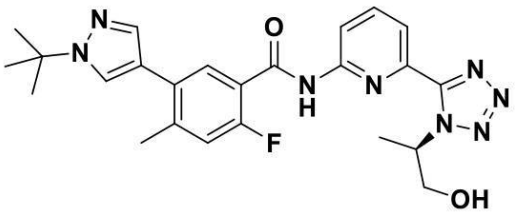
例５３は、例４８に記載されたのと同じプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$ 463; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 3H), 7.14 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.68(s, 9H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【０２３２】

例５４

【化８７】



【０２３３】

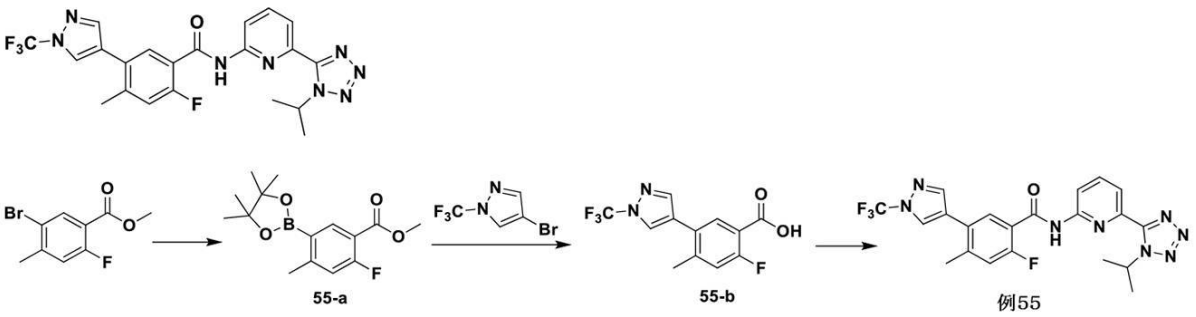
例５４は、例４７に記載されたのと同じプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$ 479; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 2H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.73(d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.66 (s, 9H).

【０２３４】

例５５

【化８８】



【０２３５】

ステップ５５‐１

ジオキサン（２０ｍＬ）中の、５‐ブロモ‐２‐フルオロ‐４‐メチル安息香酸メチル（１．７ｇ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’‐オクタメチル‐２，２’‐ビ（１，３，２‐ジオキサボロラン）（２．３ｇ、７．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2CH_2Cl_2$（２４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（１．６ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）の混合物を８５℃で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去した。残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１０：１～５：１）を用いたシリカゲルカラムの残留物の精製により、１．５ｇの化合物５５‐ａ（７９．３％、２ステップ）をオフホワイトの固体として得た。

【０２３６】

ステップ５５‐２

ＤＭＥ（８ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の、化合物５５‐ａ（３００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、４‐ブロモ‐１‐（トリフルオロメチル）‐１Ｈ‐ピラゾール（２５８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１１５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４１４ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃ＨＣｌでｐＨ３～４に酸性化した。溶媒を真空で除去し、残留物を水中の０～６０％CH_3CNを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物５５‐ｂ（１７０ｍｇ、５７．８％）を薄茶色の固体として得た。

【０２３７】

ステップ５５‐３

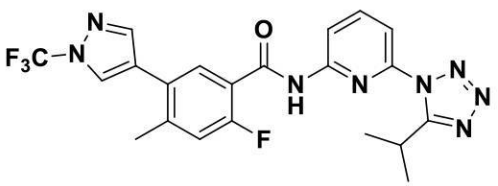
例５５は、ステップ４６-２に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物５５-ｂから調製された。

$[M+H]^+$ 475; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.18 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.97 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【０２３８】

例５６

【化８９】



【０２３９】

例５６は、ステップ４６‐２に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物５５‐ｂ及び化合物１７‐ａから調製された。

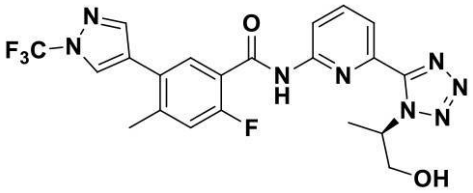
$[M+H]^+$ 475; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.15 (d, J = 16.6 Hz, 1H),

8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【０２４０】

例５７

【化９０】



【０２４１】

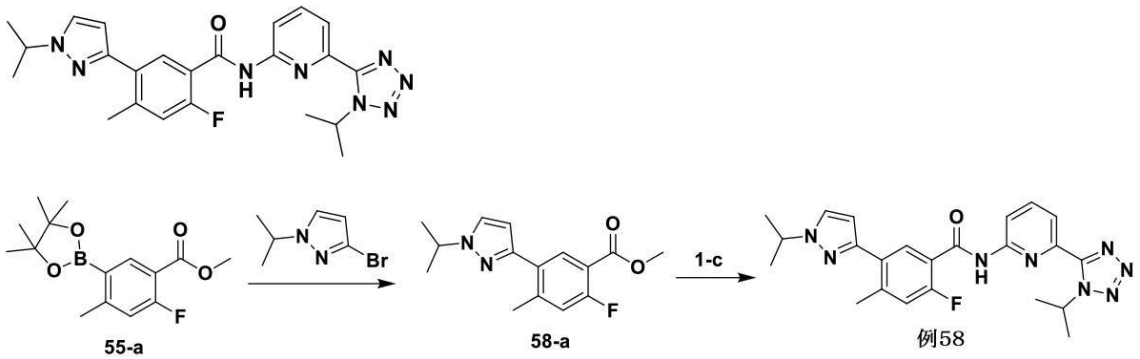
例５７は、ステップ４７－１に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物５５－ｂから調製された。

$[M+1]^+$ 491; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.18 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 8.03 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.20 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【０２４２】

例５８

【化９１】



【０２４３】

ステップ５８－１

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の、化合物５５－ａ（３００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２６７．６ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１８ｍｇ、０．１０）、K_2CO_3（４２２ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２１０ｍｇ（７４．６％）の化合物５８－ａを白色の固体として得た。

【０２４４】

ステップ５８－２

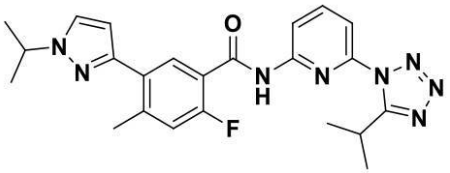
例５８は、ステップ１８-２に記載されたのと同様のプロトコルに従って、化合物５８-ａから調製された。

$[M+H]^+$ 449. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０２４５】

例５９

【化９２】



【０２４６】

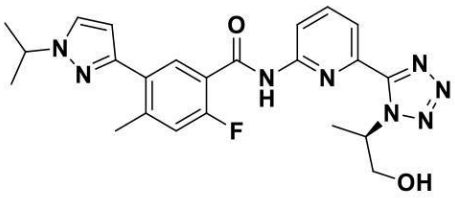
例５９は、ステップ１８-２に記載されたのと同様のプロトコルに従って、化合物５８-ａ及び化合物１７-ａから調製された。

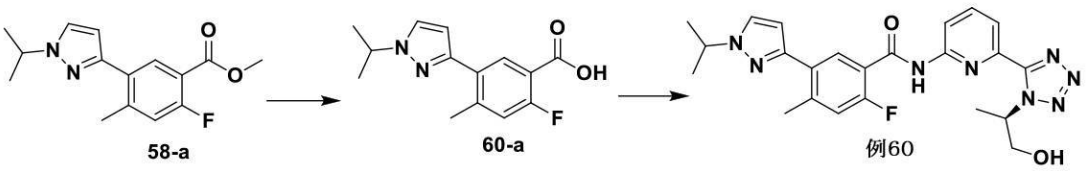
[M+H]$^+$ 449. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.14 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【０２４７】

例６０

【化９３】





【０２４８】

ステップ６０‐１

ＭｅＯＨ（６ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の化合物５８-ａ（６０ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（５２ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を０～１００％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製して、４０ｍｇ（７０％）の化合物６０‐ａを白色固体として得た。

【０２４９】

ステップ６０‐２

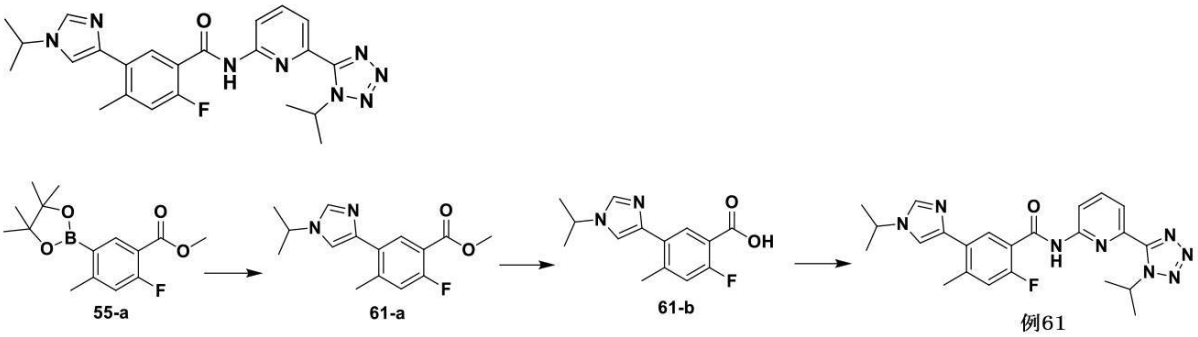
例６０は、ステップ４７‐１に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物６０‐ａから調製された。

[M+H]$^+$465. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０２５０】

例６１

【化９４】



【０２５１】

ステップ６１－１

１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の、化合物５５－ａ（３００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール（２３０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１７．７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（４２２ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を、ＰＥ中の３０％ＥｔＯＡｃを用いてシリカゲルカラムで精製して、１３０ｍｇ（４６％）の化合物６１－ａを黄色の固体として得た。

【０２５２】

ステップ６１－２

化合物６１－ａ（１３０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、メタノール（６ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（９４ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、粗生成物を、０～１００％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製して、１００ｍｇ（８１％）の化合物６１－ｂを白色固体として得た。

【０２５３】

ステップ６１－３

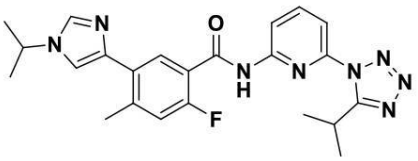
例６１は、ステップ４６－２に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物６１－ｂから調製された。

$[M+H]^+$ 449; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.19 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０２５４】

例６２

【化９５】



【０２５５】

例６２は、ステップ４６－２に記載されたのと同様のプロトコルに従って、化合物６１－ｂ及び化合物１７－ａから調製された。

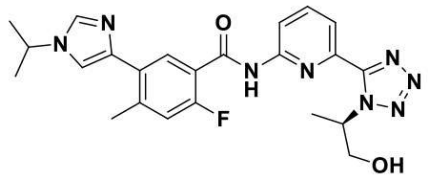
$[M+H]^+$ 449; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.15 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.

8 Hz, 2H).

【０２５６】

例６３

【化９６】



【０２５７】

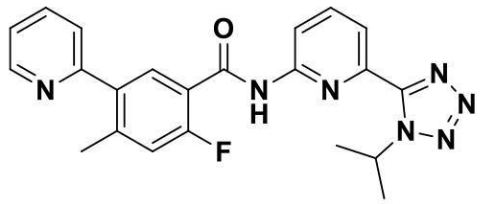
例６３は、ステップ４７－１に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物６１－ｂから調製された。

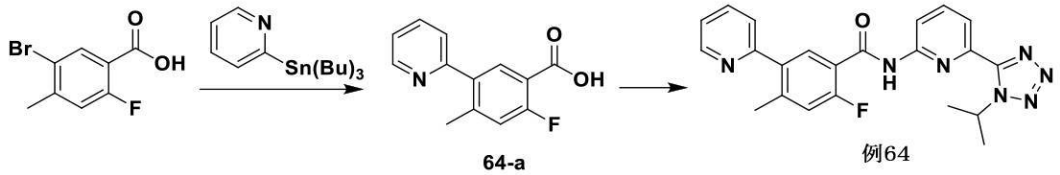
$[M+H]^+$465; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.60 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

【０２５８】

例６４

【化９７】





64-a

例64

【０２５９】

ステップ６４－１

密封バイアル内で、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の５－ブロモ－２－フルオロ－４－メチル安息香酸（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（１９０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をマイクロ波で１６０℃で１時間加熱した。溶媒を真空で除去し、残留物を０～１００％ＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏを用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣにより精製して、４０ｍｇ（３７％）の化合物６４－ａを黄色の固体として得た。

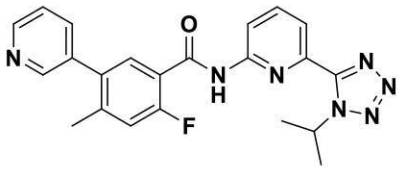
【０２６０】

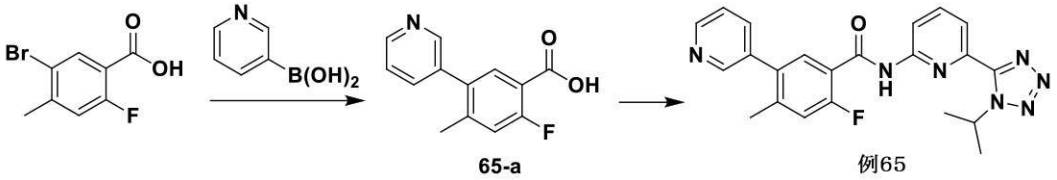
ステップ６４－２

例６４は、ステップ４６-２に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物６４-ａから調製された。

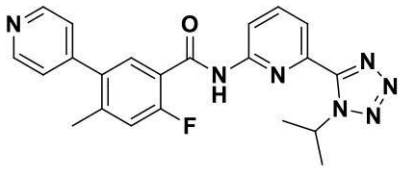
$[M+H]^+$ 418; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

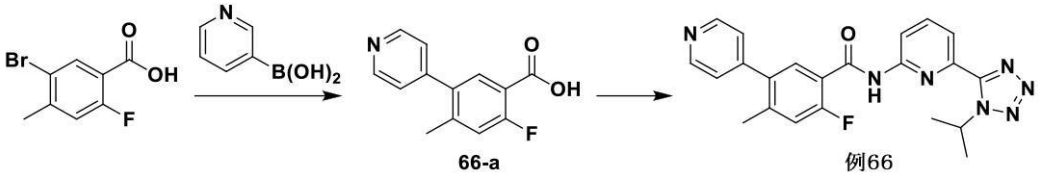
【０２６１】
例６５
【化９８】





【０２６２】
ステップ６５－１
エチレングリコールジメチルエーテル（４ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の、５－ブロモ－２－フルオロ－４－メチル安息香酸（１００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、（ピリジン－３－イル）ボロン酸（６４ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９９ｍｇ、０．０８）、及びK_2CO_3（１７９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を０～７０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製して、４０ｍｇ（３７％）の化合物６５－ａを黄色の固体として得た。
【０２６３】
ステップ６５－２
例６５は、ステップ４６-２に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物６５-ａから調製された。
$[M+H]^+$418; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.19 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.69 - 8.64 (m, 2H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 2H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
【０２６４】
例６６
【化９９】





【０２６５】
ステップ６６－１
エチレングリコールジメチルエーテル（４ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の、５－ブロモ－２－フルオロ－４－メチル安息香酸（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、（ピリジン－４－イル）ボロン酸（６４ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９９ｍｇ

、０．０８ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１７９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、粗生成物を、０～１００％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製して、７０ｍｇ（７５％）の化合物６６‐ａを白色固体として得た。

【０２６６】

ステップ６６‐２

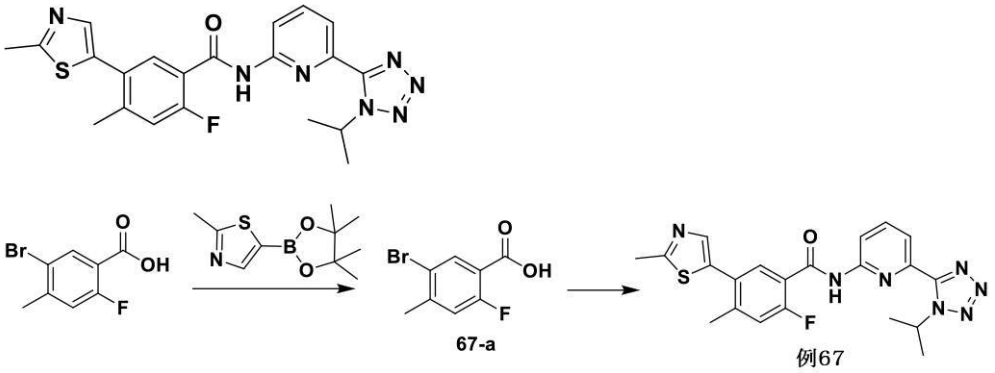
例６６は、ステップ４６-２に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物６６-ａから調製された。

$[M+H]^+$ 418; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.18 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 8.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０２６７】

例６７

【化１００】



【０２６８】

ステップ６７‐１

エチレングリコールジメチルエーテル（５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の、５‐ブロモ‐２‐フルオロ‐４‐メチル安息香酸（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、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）‐１，３‐チアゾール（１９３．２ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９９．２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１７７．９ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、１Ｎ ＨＣｌでｐＨ３～４に酸性化した。溶媒を真空で除去し、残留物を０～３８％ＭｅＣＮ／H_2O＝３８：６２を用いた逆相クロマトグラフィーによって精製して、化合物６７‐ａ（４０ｍｇ、３７．１０％）を黄色の固体として得た。

【０２６９】

ステップ６７‐２

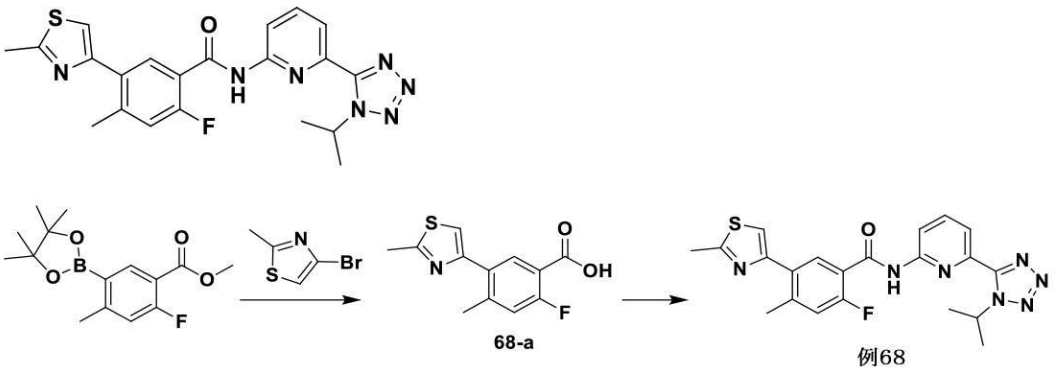
例６７は、ステップ４６‐２に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物６７‐ａから調製された。

$[M+H]^+$438; ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.15 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０２７０】

例６８

【化１０１】



【０２７１】

ステップ６８－１

エチレングリコールジメチルエーテル（５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の、２－フルオロ－４－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）安息香酸メチル（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２－メチル－１，３－チアゾール（７２ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１４１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を０～８０％ＭｅＣＮ／H_2Oを用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製し、５５ｍｇ（６５％）の化合物６８－ａを固体として得た。

【０２７２】

ステップ６８－２

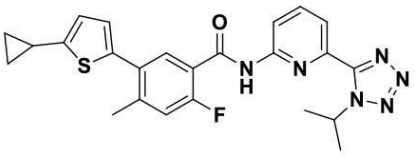
例６８は、ステップ４６-２に記載されたのと同じプロトコルに従って、化合物６８-ａから調製された。

$[M+H]^+$ 438; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.17 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【０２７３】

例６９

【化１０２】



【０２７４】

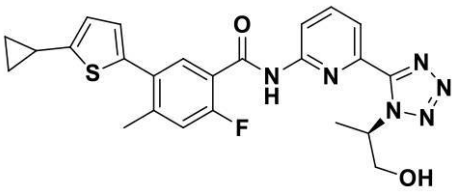
例６９は、例６１に記載されたのと同様のプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$463. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.15 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 13.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.13 (m, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.15 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).

【０２７５】

例７０

【化１０３】



【０２７６】

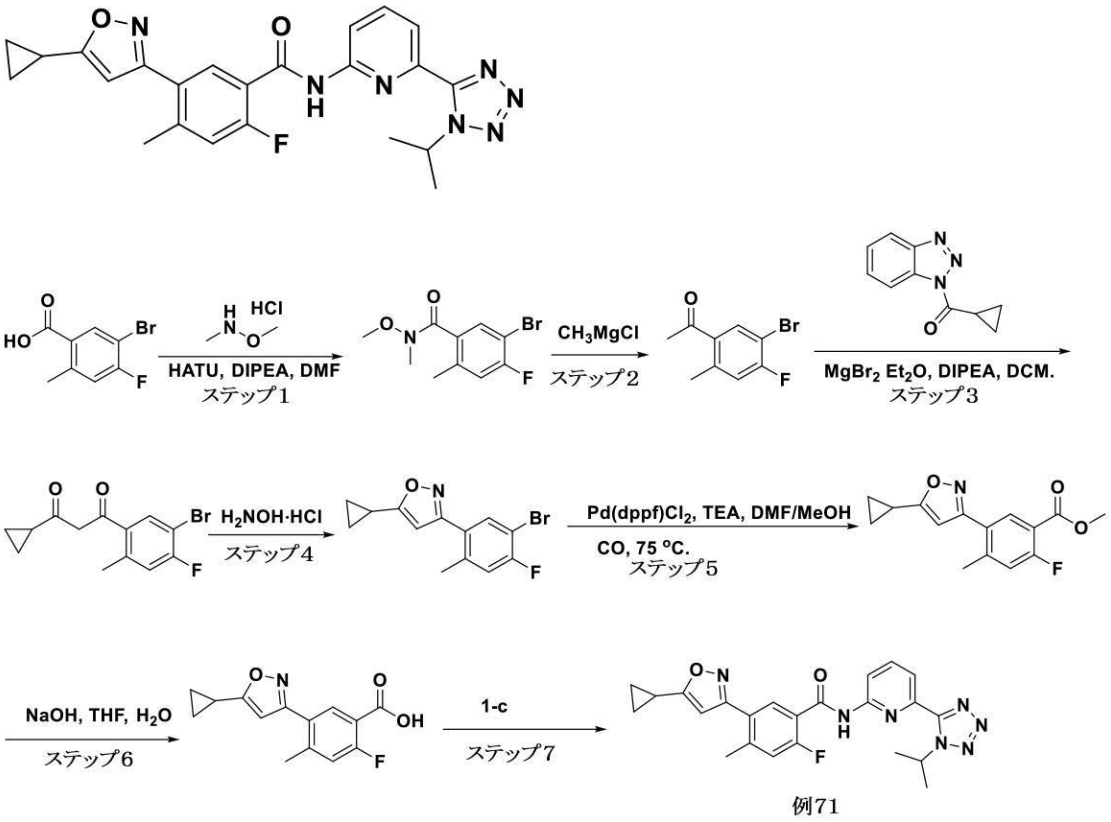
例７０は、例６３に記載されているのと同様のプロトコルに従って調製された。

$[M+H]^+$479. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.13 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 13.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.17 (m, J = 11.9, 5.9 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).

【０２７７】

例７１

【化１０４】



例71

【０２７８】

ステップ７１－１

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の、５－ブロモ－４－フルオロ－２－メチル安息香酸（９００ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）、メトキシ（メチル）アミン塩酸塩（５７３ｍｇ、５．９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．３ｇ、６．０ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）の溶液を室温で一晩撹拌した。次に、得られた溶液を飽和ＮａＣｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ－４－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２－ジメチルベンズアミド（９００ｍｇ、８４．４％）を淡黄色の油として得た。

【０２７９】

ステップ７１‐２
３つ口丸底フラスコにおいて、ＴＨＦ中の５‐ブロモ‐４‐フルオロ‐Ｎ‐メトキシ‐Ｎ，２‐ジメチルベンズアミド（９００ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下で－３０℃に冷却した。温度を０℃未満に維持しながら、ＴＨＦ中のCH_3MgCl（３Ｍ）（１４．６ｍＬ、４３．８ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴加した。反応溶液を０℃で０．５時間撹拌し、飽和NH_4Clで０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１‐（５‐ブロモ‐４‐フルオロ‐２‐メチルフェニル）エタン‐１‐オン（６００ｍｇ、７９．６％）を淡黄色の固体として得た。

【０２８０】
ステップ７１‐３
ＤＣＭ（ｍＬ）中の、１‐（５‐ブロモ‐４‐フルオロ‐２‐メチルフェニル）エタン‐１‐オン（６００ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、１‐シクロプロパン‐カルボニル‐１Ｈ‐１，２，３‐ベンゾトリアゾール（８８５ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）、臭化マグネシウムエチルエーテラート（４．９ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１．２ｇ、９．３ｍｍｏｌ）の混合物を室温で３日間撹拌した。得られた混合物を飽和ＮａＣｌ（１０ｍＬ）で希釈し、次にＥｔＯＡｃ（１０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＦＡ（０．１％）水中のＡＣＮ、２５分で０％から１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）を用いた逆フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１‐（５‐ブロモ‐４‐フルオロ‐２‐メチルフェニル）‐３‐シクロプロピルプロパン‐１，３‐ジオン（４００ｍｇ、５１．４％）を黄色の油として得た。

【０２８１】
ステップ７１‐４
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の、１‐（５‐ブロモ‐４‐フルオロ‐２‐メチルフェニル）‐３‐シクロプロピルプロパン‐１，３‐ジオン（４００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びヒドロキシルアミン塩酸塩（３１８ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）の溶液を４５℃で一晩撹拌した。得られた溶液を飽和ＮａＣｌ（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＡＣＮ、２５分で０～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）を用いた逆フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、３‐（５‐ブロモ‐４‐フルオロ‐２－メチルフェニル）－５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール（１７０ｍｇ、４２．９％）を黄色の油として得た。

【０２８２】
ステップ７１‐５
ＤＭＦ／ＭｅＯＨ（４／１ｍＬ）中の、３‐（５‐ブロモ‐４‐フルオロ‐２‐メチルフェニル）‐５‐シクロプロピル‐１，２‐オキサゾール（１７０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2CH_2Cl_2$（２５８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４７８ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）の混合物を、ＣＯ雰囲気下、７５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を飽和ＮａＣｌで希釈し、その後、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＡＣＮ、２０分で０から８０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）を用いた逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、メチル５‐（５‐シクロプロピル）‐１，２‐オキサゾール‐３‐イル）‐２‐フルオロ‐４‐メチルベンゾアート（８０ｍｇ、５０．６％）を黄色の油として得た。

【０２８３】
ステップ７１‐６
ＴＨＦ／H_2O（１／０．３ｍＬ）中の、メチル５‐（５‐シクロプロピル‐１，２‐

オキサゾール‐３‐イル）‐２‐フルオロ‐４‐メチルベンゾアート（８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（２４ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。次に、混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ４～５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、５‐（５‐シクロプロピル‐１，２‐オキサゾール‐３‐イル）‐２‐フルオロ‐４‐メチル安息香酸（５０ｍｇ、６５．８％）を黄色い油として得た。

【０２８４】

ステップ７１‐７

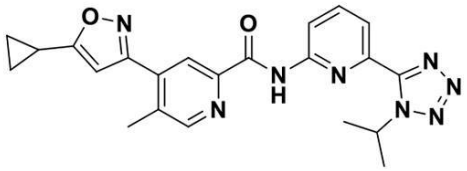
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の５‐（５‐シクロプロピル‐１，２‐オキサゾール‐３‐イル）‐２‐フルオロ‐４‐メチル安息香酸（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に（１‐クロロ‐２‐メチルプロプ‐１‐エン‐１‐イル）ジメチルアミン（３３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、室温で滴加した。１時間撹拌した後、ＤＣＭ（１ｍＬ）中のピリジン（４８ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及び６‐（１‐イソプロピル‐１Ｈ‐テトラゾール‐５‐イル）ピリジン‐２‐アミン（８６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液が追加された。さらに１時間撹拌した後、溶液を水（１０ｍＬ）でクエンチし、次にＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＡＣＮ、２０分で０％から９０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）を用いた逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、１４ｍｇの例７１をオフホワイトの固体として得た。

MS m/z: [M + H]$^+$ = 448.20, t = 1.928 min. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.13 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.74 (d, J= 6.7 Hz, 6H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 0.97 - 0.89 (m, 2H).

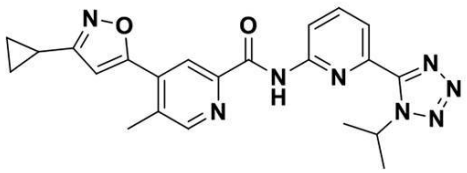
【０２８５】

例７２‐Ａ及び７２‐Ｂ

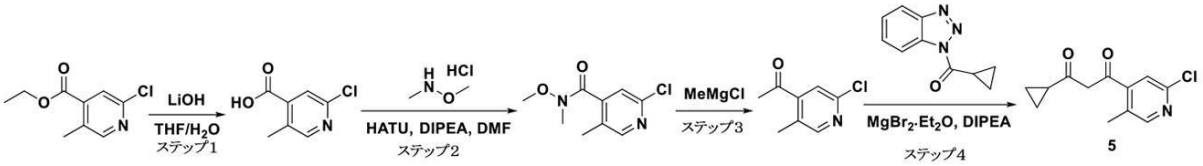
【化１０５】

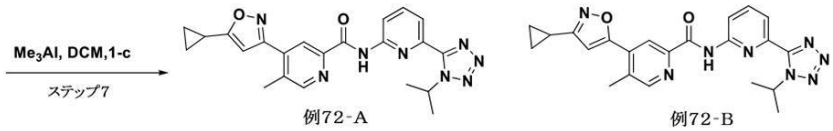


例72-A



例72-B

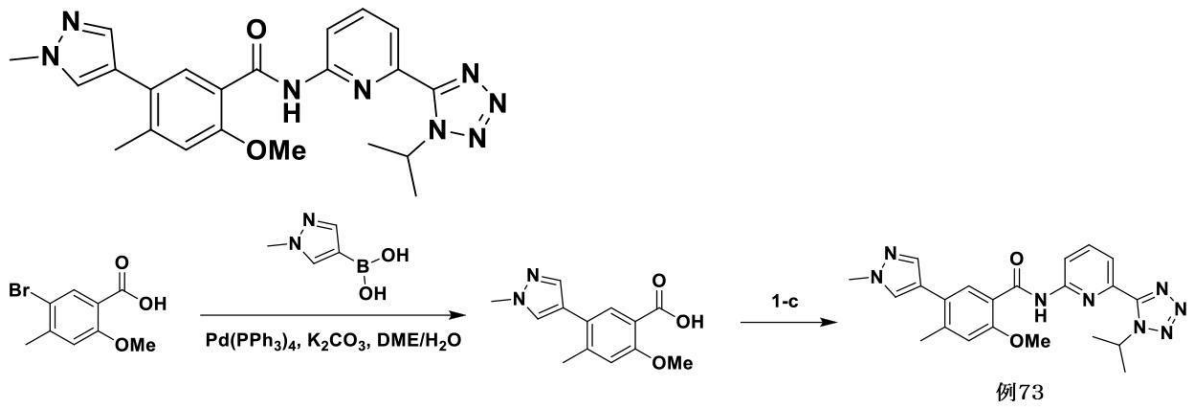




【０２８６】

ステップ７２－１
ＴＨＦ／H_2O（２０／５ｍＬ）中のエチル２－クロロ－５－フルオロピリジン－４－カルボキシラート（１．０ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（１．５ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（水溶液）で酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、７６０ｍｇ（８８．４％）の２－クロロ－５－メチルイソニコチン酸をオフホワイトの固体として得た。
【０２８７】
ステップ７２－２
２－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ，５－ジメチルイソニコチンアミドは、ステップ７１－１に記載されるように調製された。７００ｍｇ（７３．６％）がオフホワイトの固体として得られた。
【０２８８】
ステップ７２－３
１－（２－クロロ－５－メチルピリジン－４－イル）エタン－１－オンは、ステップ７１－２に記載されているように調製した。４００ｍｇ（８４．４％）が淡黄色の油として得られた。
【０２８９】
ステップ７２－４
１－（２－クロロ－５－メチルピリジン－４－イル）－３－シクロプロピルプロパン－１，３－ジオンは、ステップ７１－３に記載されているように調製した。２２０ｍｇ（４１．３％）が白色固体として得られた。
【０２９０】
ステップ７２－５
３－（２－クロロ－５－メチルピリジン－４－イル）－５－シクロプロピルイソキサゾールと５－（２－クロロ－５－メチルピリジン－４－イル）－３－シクロプロピルイソキサゾールの混合物（１９０ｍｇ、９６．２％）はステップ７１－４に記載されているように淡黄色の固体として調製した。
【０２９１】
ステップ７２－６
メチル４－（５－シクロプロピルイソキサゾール－３－イル）－５－メチルピコリナート（２０ｍｇ）及びメチル４－（３－シクロプロピルイソキサゾール－５－イル）－５－メチルピコリナート（１８ｍｇ）を、ステップ７１－５に記載されるように淡黄色の固体として調製した。
【０２９２】
ステップ７２－７
例７２－Ａは、ステップ２９－１に記載されているように調製された。暗黄色の固体として１０ｍｇが得られた。
MS m/z: $[M + H]^+$ = 431.20; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.50 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.20 - 1.17 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H).
例７２－Ｂは、ステップ２９－１に記載されるように調製された。４．８ｍｇがオフホワイトの固体として得られた。
MS m/z: $[M + H]^+$ = 431.20. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.86 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H).
【０２９３】
例７３

【化１０６】



【０２９４】

ステップ７３‐１

ＤＭＥ／Ｈ$_2$Ｏ（５／１ｍＬ）中の、１‐メチルピラゾール‐４‐イルボロン酸（１１３ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、５‐ブロモ‐２‐メトキシ‐４‐メチル安息香酸（２００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（４５１ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。溶液をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（ａｑ．）でｐＨ４～５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮した。残留物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（３０：１）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２‐メトキシ‐４‐メチル‐５‐（１‐メチル‐１Ｈ‐ピラゾール‐４‐イル）安息香酸（１４０ｍｇ、Ｙ＝６９．９％）を黄色の油として得た。

【０２９５】

ステップ７３‐２

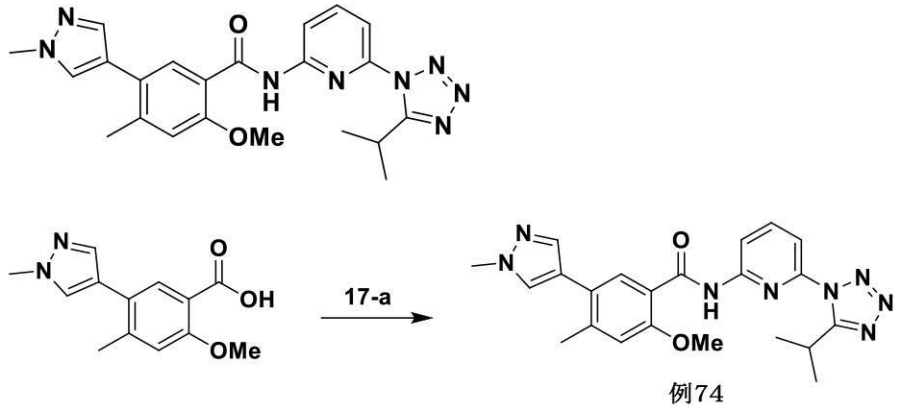
例７３は、ステップ７１‐７に記載されるように調製された。オフホワイトの固体として１２ｍｇが得られた。

MS m/z: [M+H]$^+$ = 433.20. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.73 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【０２９６】

例７４

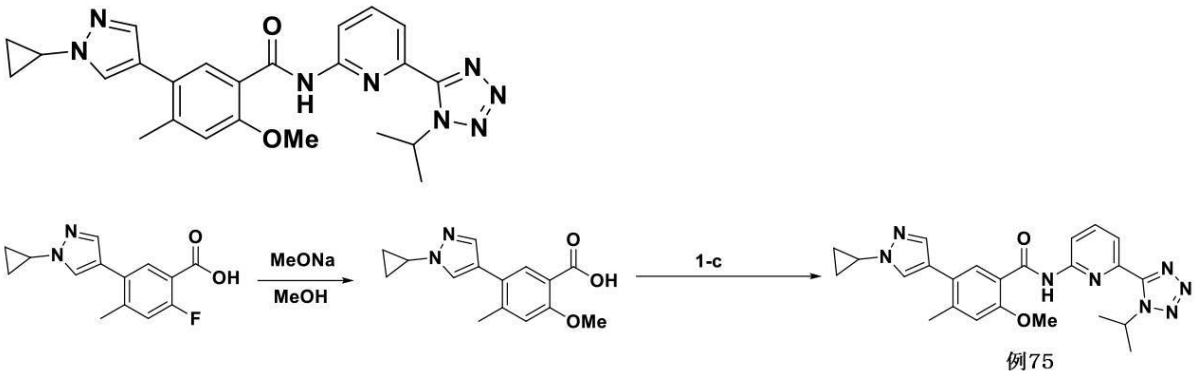
【化１０７】



【０２９７】

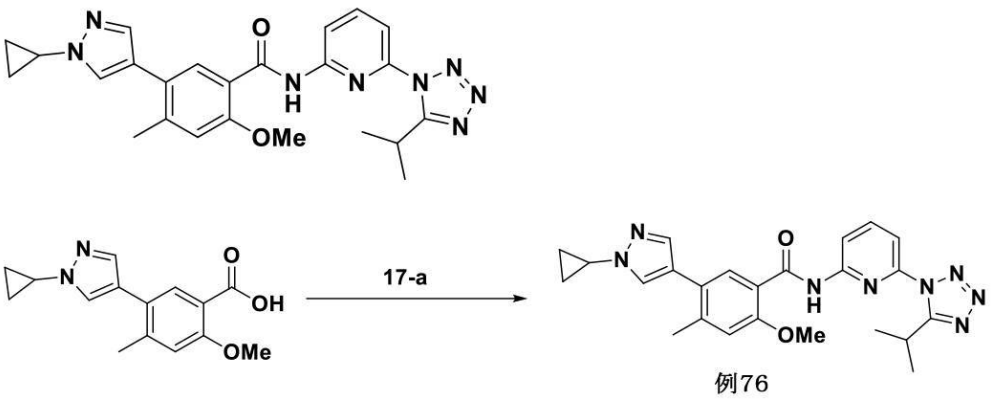
例７４は、ステップ７１‐７に記載されるように調製された。オフホワイトの固体とし

て１２ｍｇが得られた。
MS m/z 432.20, 433.20 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.69 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
【０２９８】
例７５
【化１０８】



【０２９９】
ステップ７５－１
５－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－フルオロ－４－メチル安息香酸（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）とナトリウムメチラート（１５ｍＬ、３０％）の溶液を８０℃で一晩撹拌した。溶液を水でクエンチし、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ４～５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（３０：１）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メトキシ－４－メチル安息香酸（３１０ｍｇ、９８．７７％）をライトピンクの固体として得た。
【０３００】
ステップ７５－２
例７５は、ステップ７１－７に記載されるように調製された。オフホワイトの固体として１５．３ｍｇが得られた。
MS m/z: [M + H] + = 459.40. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.55 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.24 - 1.21 (m, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 2H).
【０３０１】
例７６

【化１０９】



例76

【０３０２】

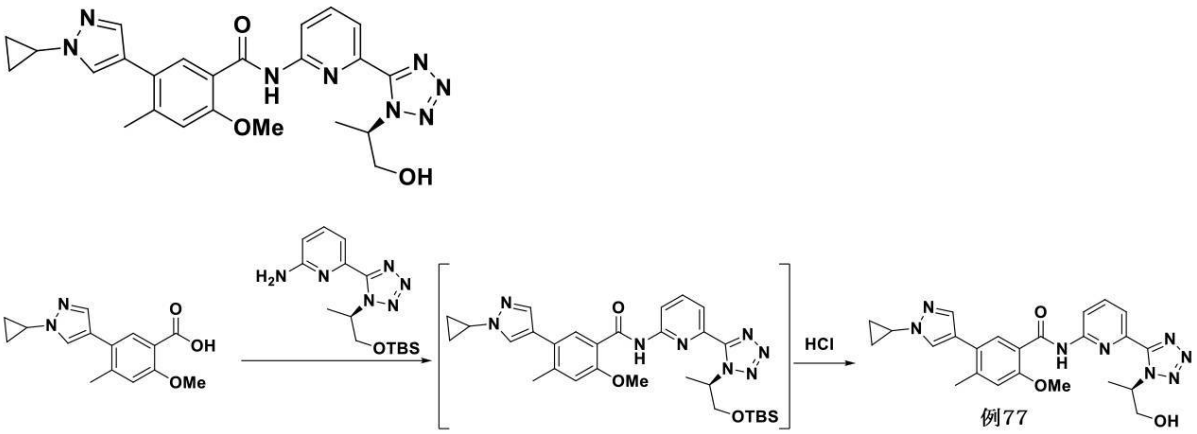
例７６は、ステップ７１－７に記載されるように調製された。オフホワイトの固体として１２．６ｍｇが得られた。

MS m/z: [M + H]$^+$ = 459.25. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.55 (s, 1H), 8.58 (dd, J= 8.3, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.57 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 1.25 - 1.13 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 2H).

【０３０３】

例７７

【化１１０】



例77

【０３０４】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の５－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メトキシ－４－メチル安息香酸（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に（１－クロロ－２－メチルプロプ－１－エン－１－イル）ジメチルアミン（３０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、室温で滴加した。２時間後、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－［１－［（２Ｒ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］プロパン－２－イル］－１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル］ピリジン－２－アミン（９３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びピリジン（４４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応物を２時間撹拌し、濃ＨＣｌ（０．４ｍＬ）を室温で滴加した。１時間後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＡＣＮ、２５分で０～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）を用いた逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、５－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（６－［１－［（２Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル］ピリジン－２－イル）－２－メトキシ－４－メチルベンズアミド（１３ｍｇ、１４．８％）をオフホワイトの固体として得た。

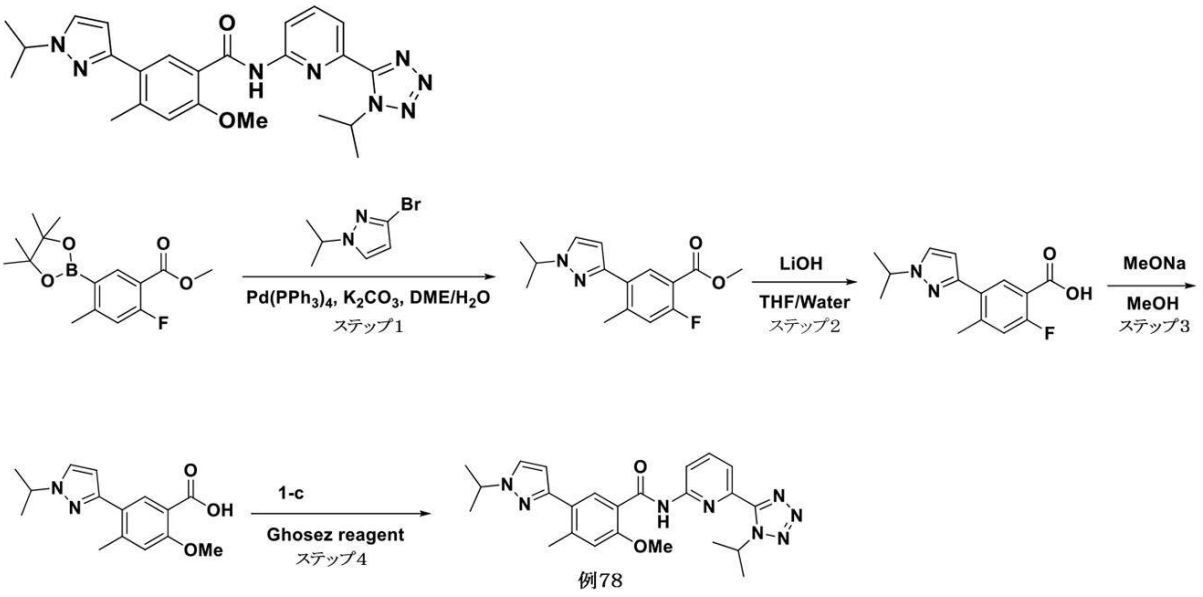
MS m/z: [M + H]$^+$ = 475.25. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.65 (s, 1

H), 8.57 (dd, J= 7.1, 2.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.16 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.22 - 1.19 (m, 2H), 1.17 - 1.02 (m, 2H).

【０３０５】

例７８

【化１１１】



【０３０６】

ステップ７８－１

ＤＭＥ／H_2O（／５／１ｍＬ）中の、２－フルオロ－４－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）安息香酸メチル（４００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３１２ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５６０ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（PPh_3）$_4$（８０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２０：１）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－フルオロ－４－メチル－５－［１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］安息香酸メチル（１７３ｍｇ、４６％）を黄色の油として得た。

【０３０７】

ステップ７８－２

メチル２－フルオロ－４－メチル－５－［１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］ベンゾアート（１７３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／H_2O（３／１ｍＬ）の撹拌溶液にＬｉＯＨ（２００ｍｇ、８．４ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。次に、混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ４～５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－フルオロ－５－（１－イソプロピルピラゾール－３－イル）－４－メチル安息香酸（１６０ｍｇ）を灰色の固体として得た。

【０３０８】

ステップ７８－３

メタノール（１２ｍＬ）中の、２－フルオロ－５－（１－イソプロピルピラゾール－３－イル）－４－メチル安息香酸（１６０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）と３０％ナトリウムメト

キシドの混合物を８０℃で一晩撹拌した。混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ４～５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－（１－イソプロピルピラゾール－３－イル）－２－メトキシ－４－メチル安息香酸（１６２ｍｇ、９６．８％）を灰色固体として得た。

【０３０９】

ステップ７８－４

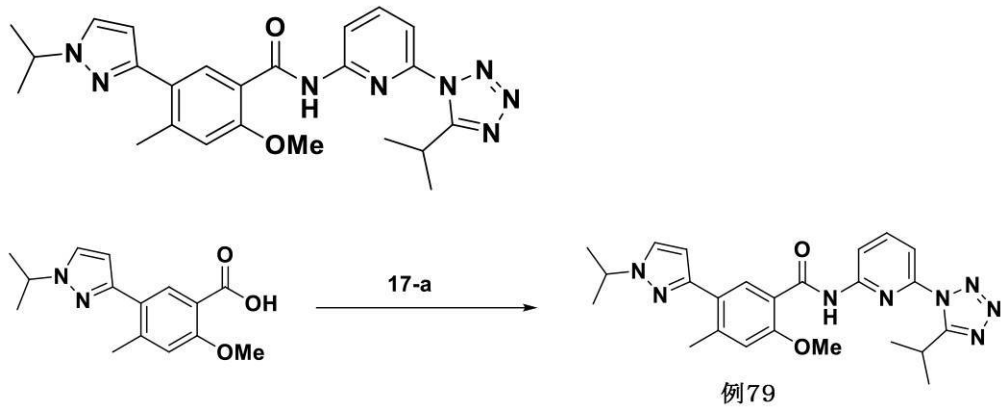
例７８は、ステップ７１－７に記載されるように調製された。

MS m/z: [M + H]$^+$ = 461.35. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.78 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【０３１０】

例７９

【化１１２】



例79

【０３１１】

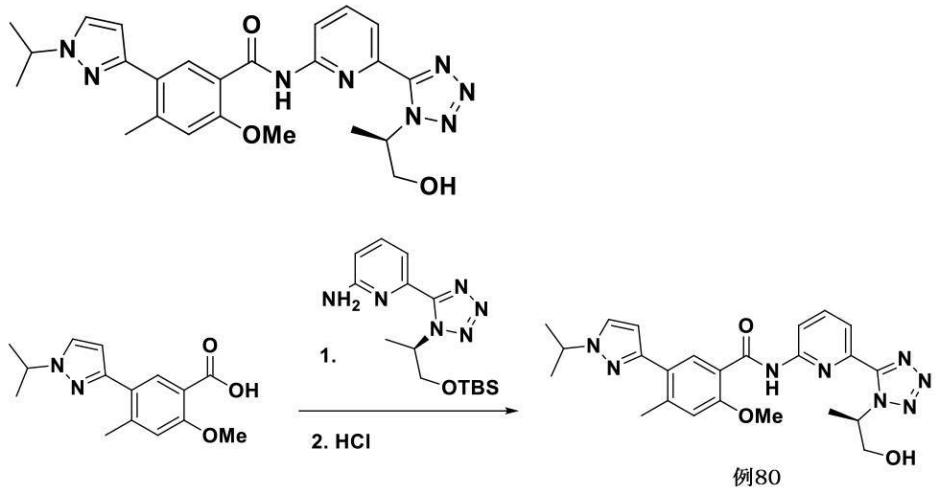
例７９は、ステップ７１－７に記載されるように調製された。

MS m/z: [M + H]$^+$ = 461.25. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.53 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.59 - 1.56 (m, 12H).

【０３１２】

例８０

【化１１３】



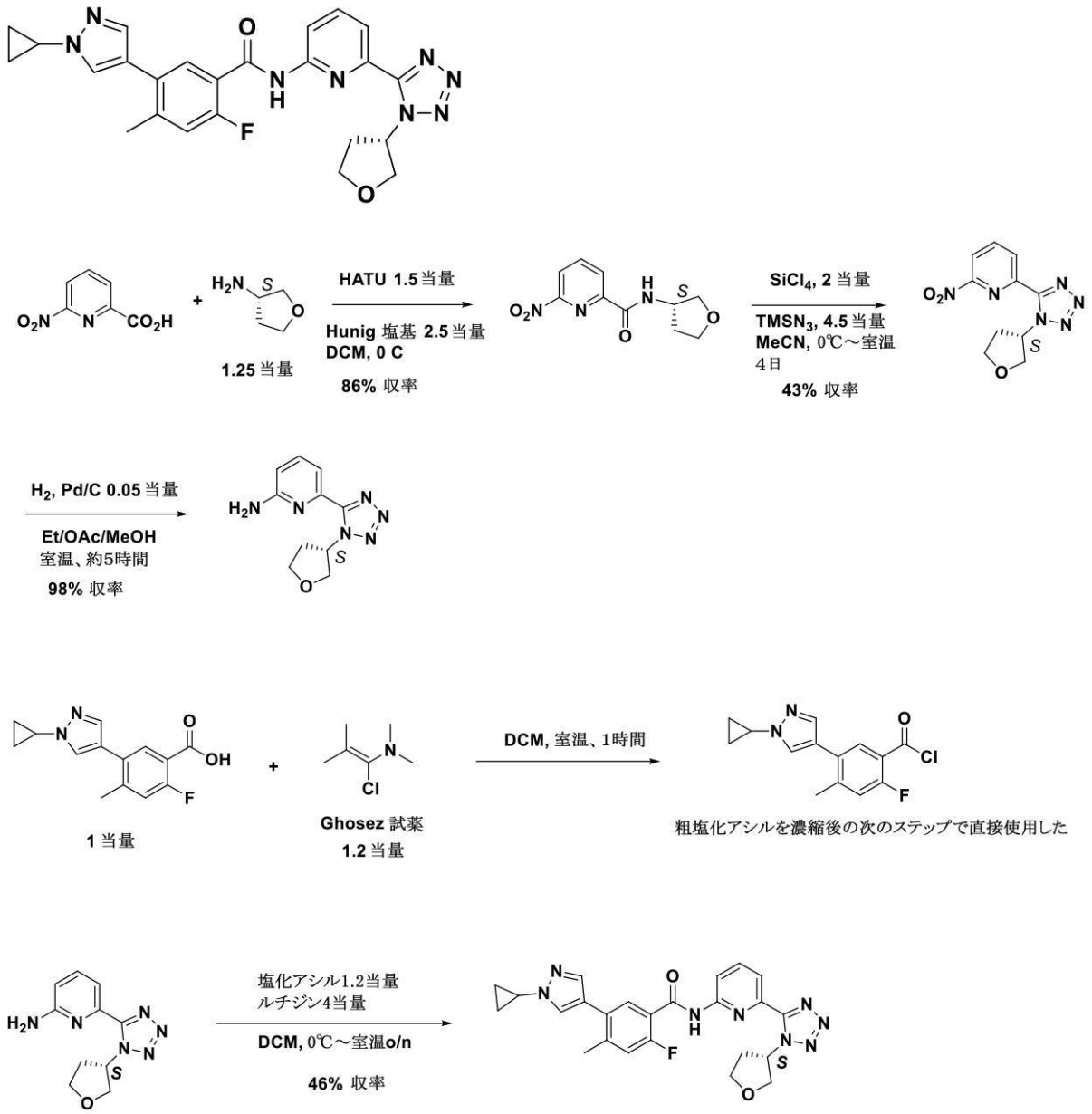
【０３１３】

例８０は、例７７に示されるのと同様の手順を使用して白色固体として調製された。MS m/z: [M + H] + = 477.25. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.64 (s, 1 H), 8.59 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4. 17 - 4.14 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【０３１４】

例８１

【化１１４】



【０３１５】

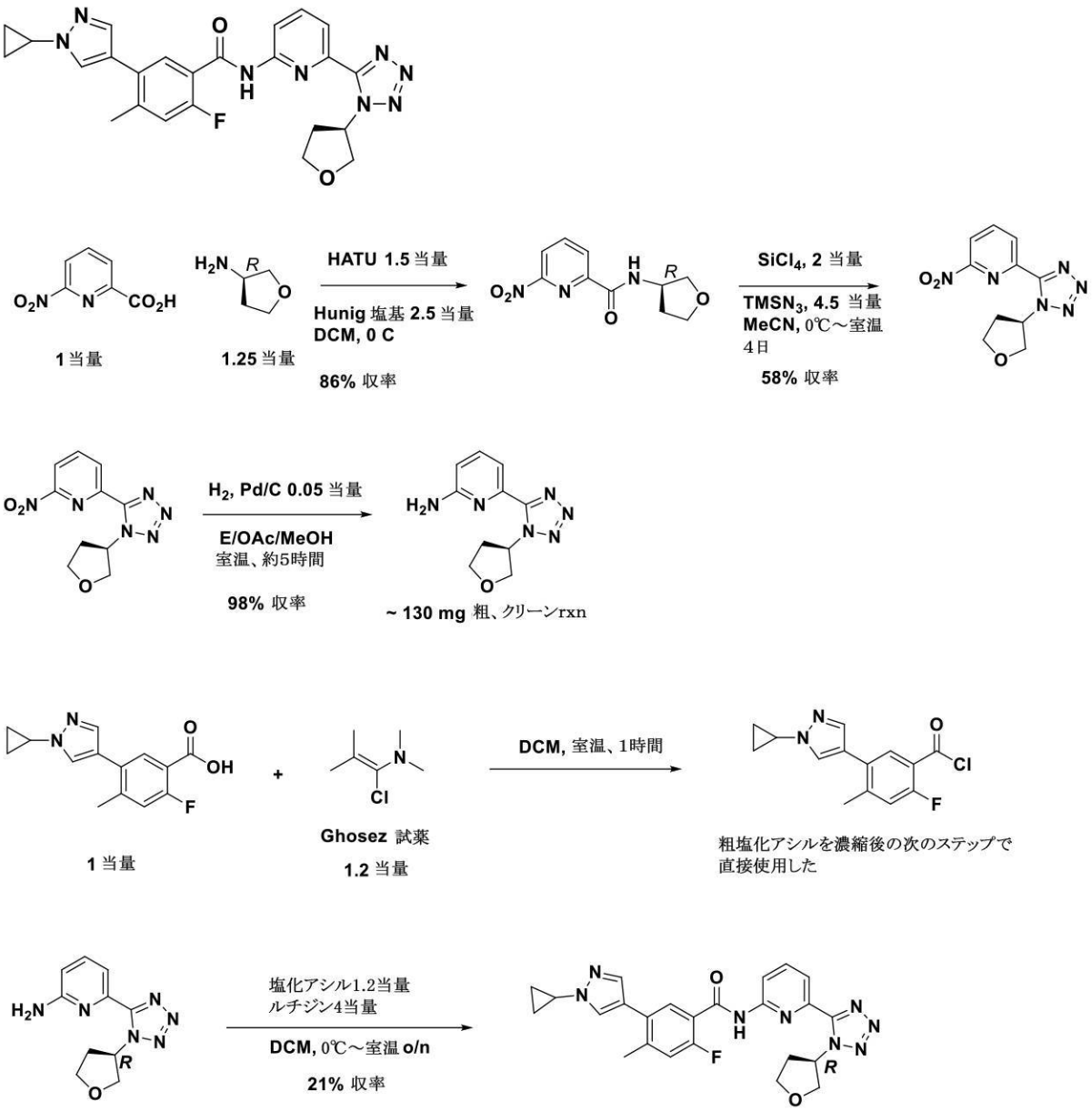
例８１は、上記の合成スキームに示される化学に従って調製された。

$[M+H]^+$475.2. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.19 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J= 3.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.09 (ddt, J = 9.6, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.25 - 1.18 (m, 2H), 1.16 - 1.05 (m, 2H).

【０３１６】

例８２

【化１１５】



【０３１７】

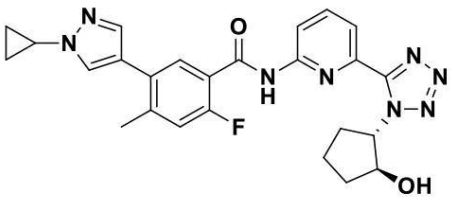
例８２は、上記の合成スキームに示される化学に従って調製された。

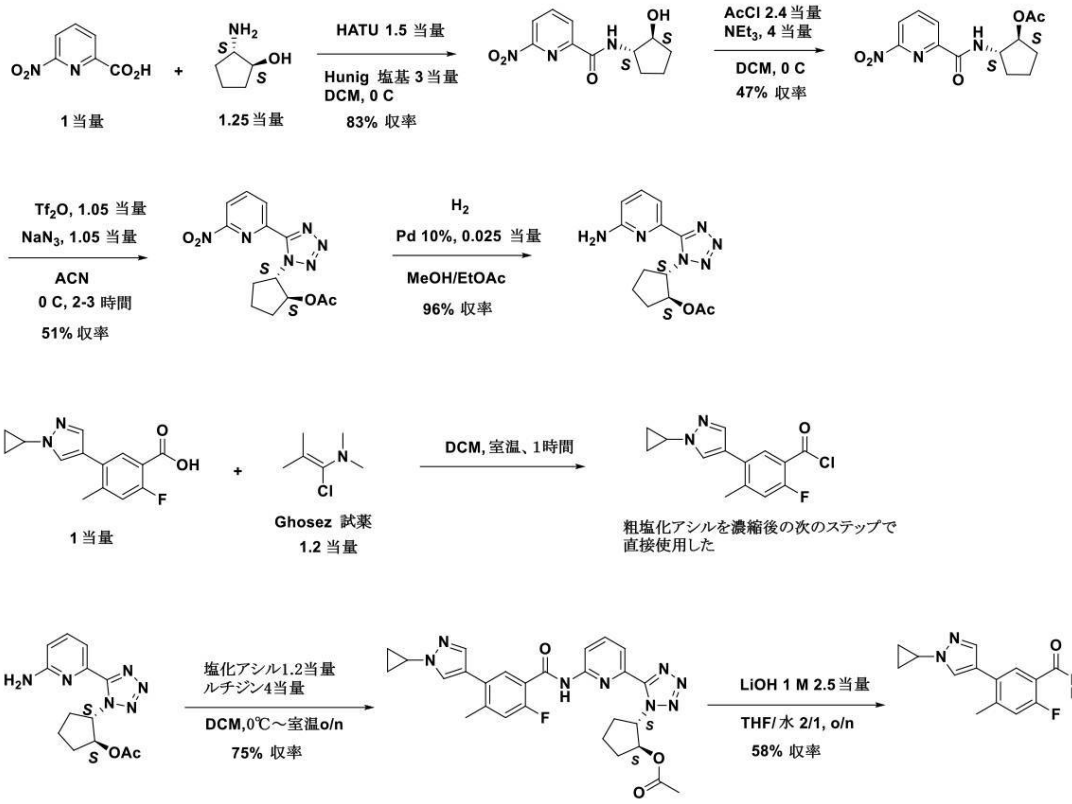
$[M+H]^+$475.2. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 3.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.09 (ddt, J = 9.6, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.25 - 1.18 (m, 2H), 1.16 - 1.05 (m, 2H).

【０３１８】

例８３

【化１１６】





【０３１９】

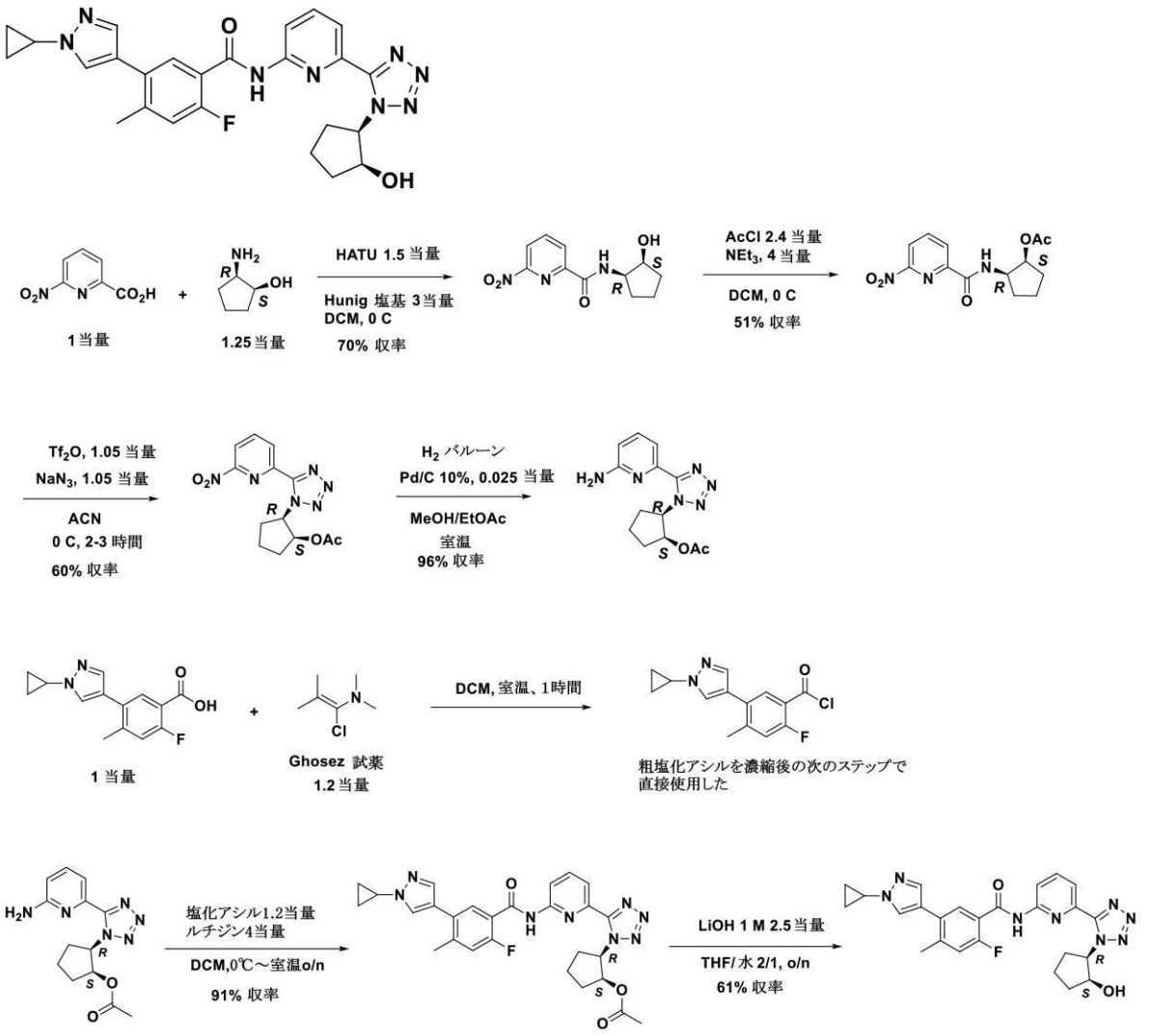
例８３は、上記の合成スキームに示される化学に従って調製された。

$[M+H]^+$489.2. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.26 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.14 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.59 (td, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H).

【０３２０】

例８４

【化１１７】



【０３２１】

例８４は、上記の合成スキームに示される化学に従って調製された。

$[M+H]^+$489.2. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.17 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.64 - 5.49 (m, 1H), 4.64 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H).

【０３２２】

アッセイ

ＡＳＫ１キナーゼ活性を阻害する化合物の能力（$ＩＣ_{５０}$）は、ＨＴＲＦ（登録商標）ＫｉｎＥＡＳＥ（商標）アッセイシステムによって決定された。

【０３２３】

ＡＳＫ１はＴｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ（カタログ番号ＰＶ４０１１）から購入し、ＡＴＰはＳｉｇｍａ（カタログ番号Ａ７６９９）から購入し、ＨＴＲＦ（登録商標）ＫｉｎＥＡＳＥ（商標）アッセイシステムはＣｉｓｂｉｏ（マサチューセッツ州ベッドフォード）から購入した。1/2エリアプレートはＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ（カタログ番号＃６００５５６０）から購入した。ＨＴＲＦ（登録商標）ＫｉｎＥＡＳＥ（商標）‐ＳＴＫは、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（ＴＲ‐ＦＲＥＴ）イムノアッセイを使用してセリン／スレ

オニンキナーゼ活性を測定するための一般的な方法である。各化合物のＩＣ$_{50}$値は、化合物（０～１０μＭのさまざまな濃度）及び一定量のＡＴＰ及びペプチド基質の存在下で決定された。試験化合物、１ｕＭ　ＳＴＫ３ペプチド基質、及び５ｎＭのＡＳＫ１キナーゼを、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５、０．０１％ＢＲＩＪ‐３５、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$、及び１ｍＭ　ＥＧＴＡを含むキナーゼ反応バッファーと３０分間インキュベートする。１００ｕＭ　ＡＴＰを加えてキナーゼ反応を開始し、３時間インキュベートする。Ｅｕ$^{3+}$‐Ｃｒｙｐｔａｔｅ及び１２５ｎＭストレプトアビジン‐ＸＬ６６５で標識されたＳＴＫ３‐抗体は、キナーゼ反応を停止するために使用されるＣｉｓｂｉｏキットによって提供される停止試薬と１回の添加で混合される。蛍光は、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒのＥｎｖｉｓｉｏｎ　Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌｅｄ２０１４リーダーを使用して検出される。蛍光は６１５ｎｍ（Ｃｒｙｐｔａｔｅ）及び６６５ｎｍ（ＸＬ６６５）で測定され、各ウェルについて６６５ｎｍ／６１５ｎｍの比率が計算される。結果として得られるＴＲ‐ＦＲＥＴはリン酸化レベルに比例する。スタウロスポリンを陽性対照として使用した。ＩＣ$_{50}$はＸＬｆｉｔ５．３によって決定された。

【０３２４】

上記の方法を使用することにより、式（Ｉ）の化合物についてＡＳＫ１の阻害を試験した。ＩＣ$_{50}$の範囲は次の通りである。Ａ＜１ｎＭ；１ｎＭ＜Ｂ＜１０ｎＭ；１０ｎＭ＜Ｃ＜１００ｎＭ；１００ｎＭ＜Ｄ＜１μＭ；Ｅ＞１μＭ。

【０３２５】

表１

【表１】

表１

例	IC_{50}	例	IC_{50}	例	IC_{50}
1	C	2	C	3	C
4	C	5	C	6	B
7	B	8	C	9	B
10	B	11	C	12	B
13	B	14	C	15	C
16	B	17	C	18	B
19	B	20	B	21	C
22	B	23	C	24	E
25	B	26	B	27	B
28	B	29	B	30	C
31	E	32	B	33	C
34	E	35	B	36	C
37	B	38	C	39	B
40	C	41	B	42	B
43	B	44	C	45	B
46	B	47	B	48	B
49	B	50	B	51	B
52	B	53	B	54	B
55	C	56	D	57	B
58	C	59	E	60	C
61	C	62	E	63	C
64	D	65	B	66	C
67	C	68	D	69	C
70	B	71	C	72-A/B	C
73	B	74	B	75	A
76	A	77	A	78	B
79	C	80	A	81	B
82	B	83	B	84	B

【０３２６】

本発明は、その好ましい実施形態を参照して特に示され、説明されてきたが、当業者には、添付の特許請求の範囲に含まれる本発明の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細の様々な変更を行うことができることが理解される。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
A61P	*1/00*	*(2006.01)*	A61P	1/00	
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	3/00	
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*7/00*	*(2006.01)*	A61P	7/00	
A61P	*7/02*	*(2006.01)*	A61P	7/02	
A61P	*7/06*	*(2006.01)*	A61P	7/06	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*19/08*	*(2006.01)*	A61P	19/08	
A61P	*19/10*	*(2006.01)*	A61P	19/10	
A61P	*21/04*	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P	*23/02*	*(2006.01)*	A61P	23/02	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*25/08*	*(2006.01)*	A61P	25/08	
A61P	*25/14*	*(2006.01)*	A61P	25/14	
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*37/08*	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	37/08	
C07D	*407/14*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
C07D	*409/14*	*(2006.01)*	C07D	407/14	
C07D	*413/14*	*(2006.01)*	C07D	409/14	
C07D	*417/14*	*(2006.01)*	C07D	413/14	
			C07D	417/14	

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、サドベリー、リリアン アベニュー １
(72)発明者 へ、チン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ、サマービル、シーダー アベニュー ２１
(72)発明者 シン、シュエチャオ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウィルミントン、シーダー ストリート ２０
(72)発明者 へ、ヨン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ、レキシントン、カルビン ストリート ３４
(72)発明者 ロン、チャン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウェイランド、ウォレス ロード １５
(72)発明者 マー、チュン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ベルモント、ヒル ロード ５３、アパートメント ３０４
(72)発明者 ワン、ビン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ブライトン、コモンウェルス アベニュー １９２５、アパートメント １４１６
(72)発明者 オル、ヤット、サン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウォルサム、マイケルクリス ドライブ ２９

審査官 長谷川 莉慧霞

(56)参考文献 特表２０１２－５３２９３１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５１４０２４（ＪＰ，Ａ）

特表２０１６－５４００２９（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５３０２４０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５０３８０１（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１３／０２０３７３１（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２００８／０１６１３１（ＷＯ，Ａ１）
中国特許出願公開第１０７７９３４００（ＣＮ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）