

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5964407号
(P5964407)

(45) 発行日 平成28年8月3日 (2016. 8. 3)

(24) 登録日 平成28年7月8日 (2016. 7. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/14 (2006. 01)
C O 7 D 413/12 (2006. 01)
C O 7 D 471/04 (2006. 01)
C O 7 D 487/04 (2006. 01)
C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 231/14 C S P
 C O 7 D 413/12
 C O 7 D 471/04 1 O 8 A
 C O 7 D 487/04 1 4 4
 C O 7 D 413/14

請求項の数 9 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-505683 (P2014-505683)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)
 (65) 公表番号 特表2014-511895 (P2014-511895A)
 (43) 公表日 平成26年5月19日 (2014. 5. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/FI2012/000022
 (87) 国際公開番号 W02012/143599
 (87) 国際公開日 平成24年10月26日 (2012. 10. 26)
 審査請求日 平成27年3月9日 (2015. 3. 9)
 (31) 優先権主張番号 570/KOL/2011
 (32) 優先日 平成23年4月21日 (2011. 4. 21)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

前置審査

(73) 特許権者 300046083
 オリオン コーポレーション
 フィンランド共和国、O 2 2 O O エスボ
 ー、オリオニンチエ 1
 (74) 代理人 110001896
 特許業務法人朝日奈特許事務所
 (72) 発明者 テルメカンガス、オッリ
 フィンランド共和国、エフイー-2 O 3 8
 O ツルク、ロッシンポルク 2 デー
 4
 (72) 発明者 ボールファールト、ゲルト
 フィンランド共和国、エフイー-O O 2 1
 O ヘルシンキ、バツツニエメンカツ 1
 4 セー 3 5

最終頁に続く

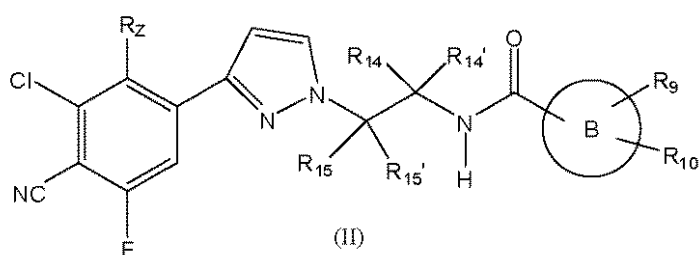
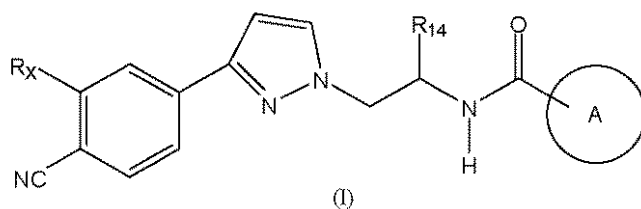
(54) 【発明の名称】 アンドロゲン受容体調節カルボキシアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

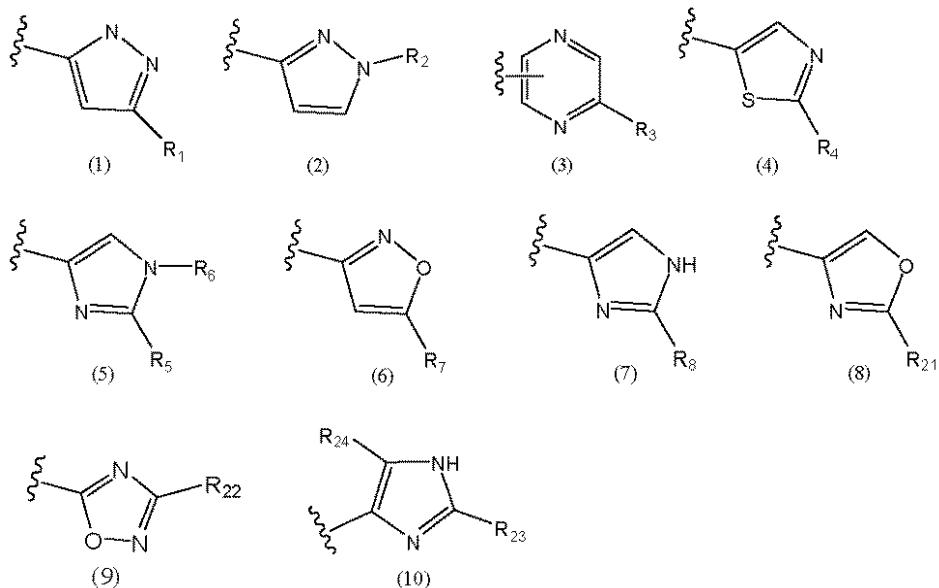
式 (I) または (II)

【化 1】



式中、環 A は、以下の群のいずれか 1 つまたはその互変異性体であり、

【化 2】



式中、

R_XはハロゲンまたはC F₃であり；

R_Zは水素またはハロゲンであり；

R₁は、ヒドロキシC₃~₇アルキル、イミダゾリルまたは-R_A-O C (O) -R_Bであり；

R_Aは、C₁~₇アルキルであり；

R_Bは、C₁~₇アルキル、ヒドロキシC₁~₇アルキルまたはカルボキシC₁~₇アルキルであり；

R₂は、C₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₃~₇シクロアルキル、C₃~₇シクロアルキルC₁~₇アルキル、メチルピラゾリルまたはピリミジニルであり；

R₃は、ハロゲンまたはピリジニルであり；

R₄は、ピリジニルであり；

R₅は、C₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₃~₇シクロアルキル、C₃~₇シクロアルキルC₁~₇アルキル、シアノ、ヒドロキシC₁~₇アルキル、オキソC₁~₇アルキル、ハロゲンまたはメチルピラゾリルであり；

R₆は、C₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₃~₇シクロアルキル、C₃~₇シクロアルキルC₁~₇アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁~₇アルキル、シアノC₁~₇アルキルまたはC₁~₇アルコキシカルバモイルC₁~₇アルキルであり；

R₇は、ヒドロキシC₄アルキルであり；

R₈は、ハロゲン、C₂~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₃~₇シクロアルキル、C₃~₇シクロアルキルC₁~₇アルキル、シアノ、カルボキシ、オキソC₁~₇アルキル、ハロC₁~₇アルキル、ヒドロキシC₁~₇アルキル、テトラヒドロ-2H-チオピランまたは-C (O) -NHR₂₀であり；

R₉は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、オキソ、C₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₃~₇シクロアルキル、C₁~₇アルコキシ、ハロC₁~₇アルキル、ヒドロキシC₁~₇アルキル、シアノC₁~₇アルキル、アミノC₁~₇アルキル、オキソC₁~₇アルキル、C₁~₇アルコキシC₁~₇アルキル、C₁~₇アルキルアミノ、ヒドロキシC₁~₇アルキルアミノ、C₁~₇アルコキシC₁~₇アルキルアミノ、C₁~₇アルキルアミノC₁~₇アルキル、ヒドロキシC₁~₇アルキルアミノC₁~₇アルキル、ヒドロキシイミノC₁~₇アルキル、C₁~₇アルコキシカルバモイルC₁~₇アルキル、-C (O) R₁₁、-O C (O) R₁₇、-NH-C (O) R₁₈、-NH-SO₂-R₁₉または任意に置換された5~12員炭素もしくは複素環であって、各基は結合またはC₁~₇アルキレンリンカーを介してB環に連結している；

10

20

30

40

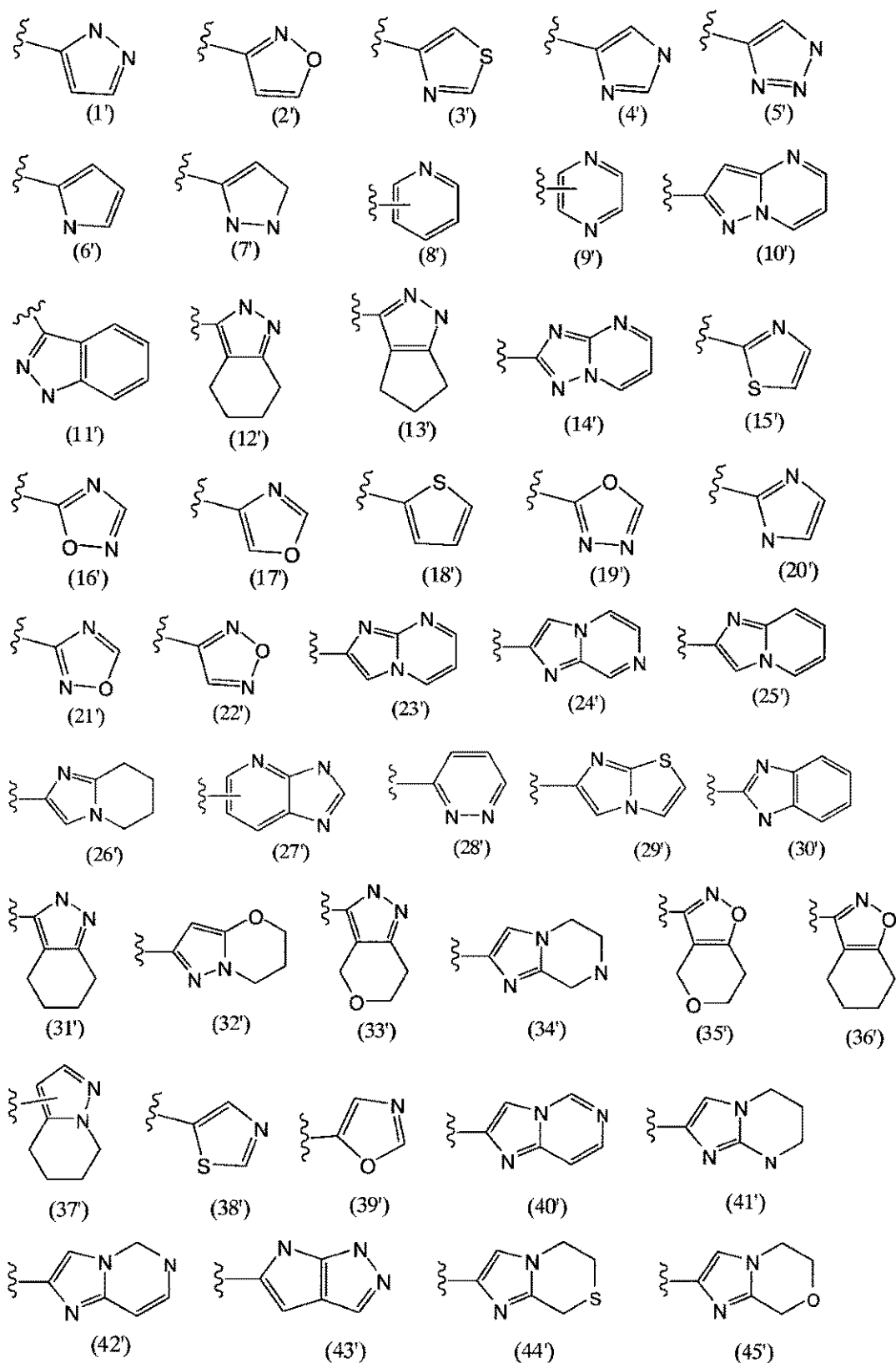
50

R_{10} は、水素、ハロゲン、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル $C_{1\sim7}$ アルキル、オキソ、ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキル、オキソ $C_{1\sim7}$ アルキル、または任意に置換された5～6員炭素もしくは複素環であり；
 R_{11} は、水素、ヒドロキシ、 $C_{1\sim7}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{1\sim7}$ アルコキシ、 $NR_{12}R_{13}$ 、または任意に置換された5～12員炭素もしくは複素環であり；
 R_{12} は、水素、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{1\sim7}$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキル、アミノ $C_{1\sim7}$ アルキルまたは $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ $C_{1\sim7}$ アルキルであり；
 R_{13} は、水素または $C_{1\sim7}$ アルキルであり；
 R_{14} および R_{15} は独立して水素または $C_{1\sim7}$ アルキルであり；
 R_{14}' および R_{15}' は独立して水素または $C_{1\sim7}$ アルキルであるか、または R_{14}' および R_{15}' が一緒に結合を形成し；
 R_{17} は、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{1\sim7}$ アルコキシ、アミノ $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{1\sim7}$ アルキルアミノまたは $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ $C_{1\sim7}$ アルキルであり；
 R_{18} は、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル $C_{1\sim7}$ アルキル、アミノ $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{1\sim7}$ アルキルアミノまたは $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ $C_{1\sim7}$ アルキルであり；
 R_{19} は、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキルまたは $C_{3\sim7}$ シクロアルキル $C_{1\sim7}$ アルキルであり；
 R_{20} は、水素、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル $C_{1\sim7}$ アルキルまたは $C_{1\sim7}$ アルコキシであり；
 R_{21} は、シアノ $C_{1\sim7}$ アルキルであるか、 R_X が CF_3 である場合、 R_{21} はヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルでもよく；
 R_{22} は、ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルであり；
 R_{23} は、 $C_{1\sim7}$ アルキルまたはヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルであり；
 R_{24} は、ヒドロキシ、ハロゲンまたは $C_{1\sim7}$ アルコキシであり；
 環Bは、以下の群のいずれか1つまたはその互変異性体である

10

20

【化 3】



の化合物およびその薬学的に許容され得る塩；

ただし、式 (II) の化合物は、つぎの化合物

(S) - 3 - アセチル - N - (1 (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド；

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H -

10

20

30

40

50

ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-(ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-(2-フルオロエチル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3-(1H-イミダゾール-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-5-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) イソオキサゾール-3-カルボキシアミド;

10

N-(S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -5-(1-ヒドロキシエチル) イソオキサゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-5-アセチル-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) イソオキサゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

20

N-(S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3-(1-ヒドロキシエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド;

(R)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-{1-[3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-{1-[3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

30

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-(ピリジン-3-イル) チアゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

40

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-メチル-1-(3-オキソブチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド;

50

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキシアミド;

10

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン - 2 - カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキシアミド;

20

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] イソオキサゾール - 3 - カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキシアミド

30

のいずれでもない。

【請求項 2】

R_xがハロゲンであり、R₁₄がC₁~₇アルキルであり、かつ環Aが基(1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(7)または(8)のいずれかである式(I)の化合物である請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

R_xがクロロであり、R₁₄がメチルであり、かつ環Aは基(1)、(2)、(5)、(6)または(7)のいずれかであり、R₁がヒドロキシC₃~₇アルキル、イミダゾリルまたはカルボキシC₁~₇アルキルカルボニルオキシC₁~₇アルキルであり、R₂がC₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニルまたはメチルピラゾリルであり、R₅がC₁~₇アルキル、C₃~₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁~₇アルキルまたはメチルピラゾリルであり、R₆はC₁~₇アルキル、シアノC₁~₇アルキルまたはヒドロキシC₁~₇アルキルであり、かつR₈がC₂~₇アルキル、ハロゲン、オキシC₁~₇アルキルまたはヒドロキシC₁~₇アルキルである請求項2記載の化合物。

40

【請求項 4】

R₁₄がC₁~₇アルキルであり、R₁₄'、R₁₅およびR₁₅'が水素であり、環Bが基(1')、(2')、(3')、(4')、(8')、(16')、(17')、(21')、(23')、(24')、(25')、(26')、(29')、(39')、(40')、(42')または(43')のいずれかであり、R₉が水素、ハロゲン、シアノ、オキシ、C₁~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、C₃~₇シクロアルキル、ハロC₁~₇アルキル

50

、シアノ $C_{1\sim7}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキル、オキソ $C_{1\sim7}$ アルキル、 $-NH-SO_2-R_{19}$ または任意に置換された5～12員複素環であって、各 R_9 基は結合または $C_{1\sim7}$ アルキレンリンカーを介してB環に結合しており、 R_{10} が、水素、 $C_{1\sim7}$ アルキルまたは $C_{3\sim7}$ シクロアルキルであり、かつ R_{19} が $C_{1\sim7}$ アルキルである式 (II) の化合物である請求項1記載の化合物。

【請求項5】

5～12員複素環が、ピラゾール、ピリジン、イソオキサゾールまたはイミダゾール環であって、結合または $C_{1\sim7}$ アルキレンリンカーを介してB環に結合している請求項4記載の化合物。

【請求項6】

5～12員複素環が、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、ハロゲンまたはヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキル基から選択される1～3個の置換基を含む請求項5記載の化合物。

【請求項7】

R_Z が、水素またはフルオロであり、 R_{14} がメチルであり、 R_{14}' 、 R_{15} および R_{15}' が水素であり、環Bが基 (1')、(2')、(4')、(17')、(21')または (25') のいずれかであり、 R_9 が水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、ハロ $C_{1\sim7}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim7}$ アルキル、ピラゾリル、N-メチルピラゾリル、ピリジニル、イソキサゾリル、イミダゾリルまたはイミダゾリルメチルであり、かつ R_{10} が水素、 $C_{1\sim7}$ アルキルまたは $C_{3\sim7}$ シクロアルキルである請求項4記載の化合物。

【請求項8】

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5, 7-ジメチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-カルボキシアミド;

(S)-5-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)イソオキサゾール3-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-オキソ-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1, 6-ジヒドロピロロ [2, 3-c] ピラゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-6-

10

20

30

40

50

カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－6－ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－2－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－2－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－1－イソプロピル－2－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

10

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－5－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)－1H－ピラゾール－3－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－1－(2, 2－ジフルオロエチル)－2－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

N－((S)－1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－1－((R)－2－ヒドロキシプロピル)－2－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－1'－メチル－1'H－1, 4'－ビピラゾール－3－カルボキシアミド；

20

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－1H, 2'H－3, 3'－ビピラゾール－5－カルボキシアミド；

N－((S)－1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－1－((S)－2－ヒドロキシプロピル)－2－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－3, 3'－ビピリジン－6－カルボキシアミド；

30

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－6－(3, 3－ジメチルウレイド)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－2－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－6－(メチルスルホンアミド)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－2－カルボキシアミド；

N－((S)－1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－5－(1－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)イソオキサゾール－3－カルボキシアミド；

40

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－5－(1, 5－ジメチル－1H－ピラゾール－3－イル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－5－(イソオキサゾール－3－イル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－3－(1H－イミダゾール－4－イル)－1H－ピラゾール－5－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－

50

ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-(クロロプロパン-2-イル) オキサゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-(2-プロペン-2-イル) オキサゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -N5-シクロプロピルイソオキサゾール-3, 5-ジカルボキシアミド;

(S)-2-ブromo-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

10

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-(2-メチルプロプ-1-エニル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-(1-ヒドロキシエチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

20

(S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) -プロパン-2-イル) -1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシアミド;

30

4-(1-(3-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル-カルバモイル) -1H-ピラゾール-5-イル) エトキシ) -4-オキソブタン酸;

(S)-5-クロロ-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) ピラジン-2-カルボキシアミド;

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-((S)-2-ヒドロキシプロピル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

40

(S)-1-ブチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1'-メチル-1'H-1, 4-ビピラゾール-3-カルボキシアミド;

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1

50

－イル) プロパン－2－イル) －1－((R)－2－ヒドロキシプロピル)－2－メチル
－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－2－ブromo－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピ
ラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －1H－イミダゾール－4－カルボキシアミ
ド；

N－((S)－1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －5－(1－ヒドロキシ－2－メチルプロピル) イソオキ
サゾール－3－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －1－(2－シアノエチル) －2－メチル－1H－イミダ
ゾール－4－カルボキシアミド；

10

N－((S)－1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －1－(1－シアノエチル) －2－メチル－1H－イミダ
ゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －1－(2－メチルプロプ－1－エニル) －1H－ピラゾ
ール－3－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －3－(1H－イミダゾール－4－イル) －1H－ピラゾ
ール－5－カルボキシアミド；

20

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －1－シクロプロピル－1H－ピラゾール－3－カルボキ
シアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －1－(6－(ジメチルアミノ) ピリジン－3－イル) －
1H－ピラゾール－3－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －4, 5, 6, 7－テトラヒドロピラゾロ [1, 5－a]
ピリジン－2－カルボキシアミド；

N－((S)－1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －2－(1－ヒドロキシエチル) －1H－イミダゾール－
4－カルボキシアミド；

30

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －2－イソプロピル－1H－イミダゾール－4－カルボキ
シアミド；

(S)－2－ブチル－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピ
ラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －1－メチル－1H－イミダゾール－4－カ
ルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －2－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル) －1－メチ
ル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

40

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －1－メチル－2－(1－メチル－1H－ピラゾール－4
－イル) －1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－1
－イル) プロパン－2－イル) －2－シクロプロピル－1－メチル－1H－イミダゾール
－4－カルボキシアミド；

(S)－N⁴－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール－
1－イル) プロパン－2－イル) －1H－イミダゾール－2, 4－ジカルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(4－シアノ－3－(トリフルオロメチル) フェニル) －1H

50

ーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー2ー(2ーヒドロキシプロパンー2ーイル)オキサゾールー4ーカルボキシアミド

またはそれらの薬学的に許容され得る塩である請求項1記載の化合物。

【請求項9】

(S)ーNー(2ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロピル)ー2ー(2ーヒドロキシプロパンー2ーイル)オキサゾールー4ーカルボキシアミド；

(R)ーNー(2ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロピル)ー2ー(2ーヒドロキシプロパンー2ーイル)オキサゾールー4ーカルボキシアミド；

(R)ーNー(2ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロピル)ー2ー(2ーヒドロキシプロパンー2ーイル)ー1Hーイミダゾールー4ーカルボキシアミド；

(S)ーNー(1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー2ー(2, 2, 2ートリフルオロエチル)ー1Hーイミダゾールー4ーカルボキシアミド；

(S)ーNー(1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー2ー(トリフルオロメチル)ー1Hーイミダゾールー4ーカルボキシアミド；

Nー((S)ー1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー3ー((S)ー1ーヒドロキシエチル)ー1, 2, 4ーオキサジアゾールー5ーカルボキシアミド；

Nー((S)ー1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー3ー((R)ー1ーヒドロキシエチル)ー1, 2, 4ーオキサジアゾールー5ーカルボキシアミド；

(S)ーNー(2ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロピル)ー3ー(2ーヒドロキシプロパンー2ーイル)ー1, 2, 4ーオキサジアゾールー5ーカルボキシアミド；

(S)ーNー(1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー3ー(2ーヒドロキシプロパンー2ーイル)ー1, 2, 4ーオキサジアゾールー5ーカルボキシアミド；

(S)ーNー(1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー2ーシクロプロピルー1Hーイミダゾールー4ーカルボキシアミド；

(S)ーN⁴ー(1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ーN², N²ージメチルー1Hーイミダゾールー2, 4ージカルボキシアミド；

(S)ーNー(1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー2ー(2ーエトキシプロパンー2ーイル)ー1Hーイミダゾールー4ーカルボキシアミド；

Nー((S)ー1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー2ー(1ーエトキシエチル)ー1Hーイミダゾールー4ーカルボキシアミド；

(S)ーNー(1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー2ー(2ーエトキシプロパンー2ーイル)オキサゾールー4ーカルボキシアミド；

(S)ーNー(1ー(3ー(3ークロロー4ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー1ーイル)プロパンー2ーイル)ー5ー(2ーヒドロキシー2ーメチルプロピル)ー1Hーピラゾールー3ーカルボキシアミド

またはその薬学的に許容され得る塩である請求項1記載の化合物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、核受容体、とりわけステロイド受容体、および特定のアンドロゲン受容体（AR）依存状態および疾患の治療において有用な治療活性化合物およびその薬学的に許容され得る塩およびエステルに関し、またそれらの化合物を含む医薬組成物に関する。特に、本発明は、非ステロイド系カルボキシアミドと組織選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（SARM）としての有用性を有する構造化された化合物を開示する。本発明の化合物は、ARアンタゴニスト活性を有し、アンドロゲン受容体アンタゴニスト療法を必要とする患者を治療するために有用である。特に、本発明のARアンタゴニストは、ガン、特に前立腺ガンなどのAR依存性ガンおよびARアンタゴニズムが望まれる他の疾患の治療または予防において有用である。

10

【背景技術】

【0002】

近年、ステロイド受容体に対する治療用の非ステロイド系モジュレーターの開発に対する関心が高まっている。非ステロイド系リガンドは、良好な受容体選択性と良好な物理化学的、薬物動態的および薬理学的性質を達成できることが示されている。アンドロゲン受容体（AR）について、非ステロイド系アンタゴニスト（抗アンドロゲン）は、過剰なアンドロゲンの望ましくない作用を中和するために臨床で現在使用されている。

【0003】

20

ARを通して機能するアンドロゲンは、前立腺ガンの開始と進行に不可欠である。したがって、進行した前立腺ガンの治療は、外科的去勢や、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト、抗アンドロゲンもしくはその両方を用いるホルモン操作などのアンドロゲン除去療法を伴う。そのような治療は、初期には疾患の退行を導くが、最終的には、全ての患者は現在の治療が無効である去勢抵抗性の後期ステージに進行する。去勢抵抗性前立腺ガン（CRPC）は、ARのレベルの増加と関連する。ビカルタミドなどの第一世代の抗アンドロゲン類は、より高いARレベルを発現するように操作された細胞においてはアゴニスト特性を示す。インビトロおよびインビボにおけるAR発現の増加は、抗アンドロゲン療法に対する前立腺ガン細胞株の耐性を付与することが示されている。耐性の問題を克服するために、過剰AR発現細胞においてアンタゴニズムを維持する第二世代の抗アンドロゲン類がCRPCの治療に有用であり得る。

30

【0004】

非ステロイド系アンドロゲン受容体アンタゴニストは、これまで、例えば特許文献1～11に説明されている。

【0005】

関連するカルボキシアミド構造化合物は、特許文献12に説明されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】欧州特許出願公開第100172号明細書

40

【特許文献2】欧州特許出願公開第1790640号明細書

【特許文献3】米国特許第6,087,509号明細書

【特許文献4】米国特許第6,673,799号明細書

【特許文献5】米国特許第7271188号明細書

【特許文献6】国際公開第03/057669号

【特許文献7】国際公開第2004/099188号

【特許文献8】国際公開第2006/133567号

【特許文献9】国際公開第2008/124000号

【特許文献10】国際公開第2009/028543号

【特許文献11】国際公開第2009/055053号

50

【特許文献 12】国際公開第 2008/062878 号

【発明の概要】

【0007】

式 (I) または (II) の化合物が、強力なアンドロゲン受容体 (AR) モジュレーター、特に AR アンタゴニストであることを見出した。式 (I) または (II) の化合物は、アンドロゲン受容体に顕著に高い親和性と強力なアンタゴニスト活性を示す。また、AR を過剰に発現する細胞 (「AR 過剰発現細胞」) においても、本発明の化合物は、高い AR アンタゴニズムから完全な AR アンタゴニズムを有し、ほとんどアゴニズムは示さない。本発明の化合物はまた、前立腺ガン細胞株の増殖を効率的に阻害する。さらに、本発明の化合物は、薬物-薬物相互作用に対する低い潜在力、アンドロゲン受容体に対する高い選択性、さらに好ましくは安全性プロファイルおよび充分な水溶性を有する。

10

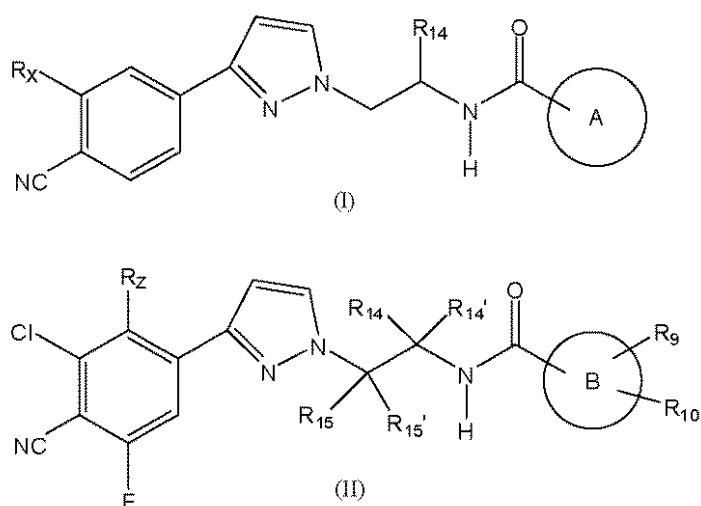
【0008】

本発明の化合物は、したがって、前立腺ガンおよび AR アンタゴニズムが望まれる他の AR 依存性状態および疾患の治療における医薬として特に有用である。

【0009】

本発明は、式 (I) または (II)

【化 1】

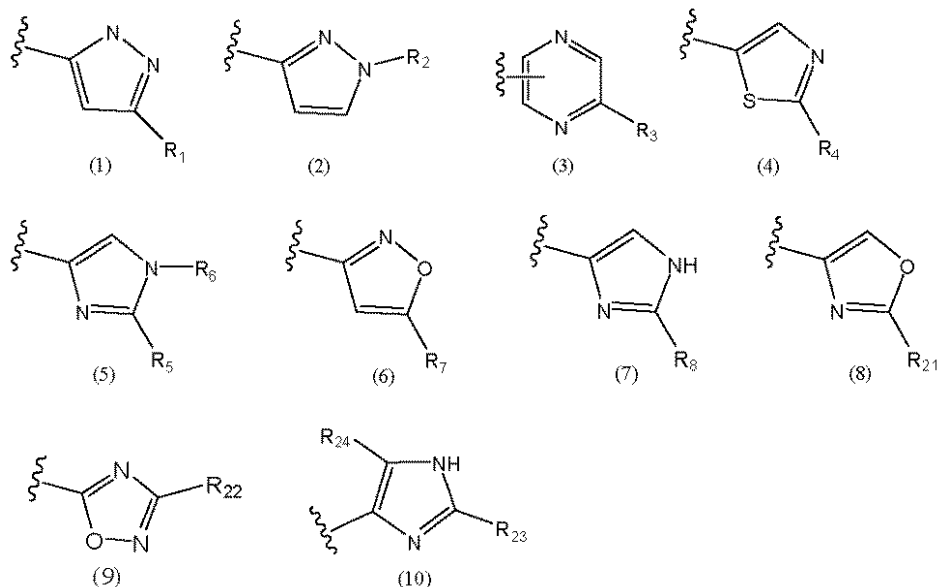


20

30

式中、環 A は、以下の群のいずれか 1 つまたはその互変異性体であり

【化 2】



40

式中、

50

- R_X はハロゲンまたは CF_3 であり；
 R_Z は水素またはハロゲンであり；
 R_1 は、ヒドロキシ $C_3 \sim 7$ アルキル、イミダゾリルまたは $-R_A-OC(O)-R_B$ であり；
 R_A は、 $C_1 \sim 7$ アルキルであり；
 R_B は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキルまたはカルボキシ $C_1 \sim 7$ アルキルであり；
 R_2 は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル $C_1 \sim 7$ アルキル、メチルピラゾリルまたはピリジニルであり；
 R_3 は、ハロゲンまたはピリジニルであり；
 R_4 は、ピリジニルであり；
 R_5 は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル $C_1 \sim 7$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、オキソ $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロゲンまたはメチルピラゾリルであり；
 R_6 は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 7$ アルキルまたは $C_1 \sim 7$ アルコキシカルバモイル $C_1 \sim 7$ アルキルであり；
 R_7 は、ヒドロキシ C_4 アルキルであり；
 R_8 は、ハロゲン、 $C_2 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル $C_1 \sim 7$ アルキル、シアノ、カルボキシ、オキソ $C_1 \sim 7$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、テトラヒドロ-2H-チオピランまたは $-C(O)-NHR_{20}$ であり；
 R_9 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 7$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 7$ アルキル、オキソ $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシイミノ $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシカルバモイル $C_1 \sim 7$ アルキル、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)R_{17}$ 、 $-NH-C(O)R_{18}$ 、 $-NH-SO_2-R_{19}$ または任意に置換された5～12員炭素もしくは複素環であって、各基は結合または $C_1 \sim 7$ アルキレンリンカーを介してB環に結合している；
 R_{10} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル $C_1 \sim 7$ アルキル、オキソ、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、オキソ $C_1 \sim 7$ アルキル、または任意に置換された5または6員炭素もしくは複素環であり；
 R_{11} は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、 $NR_{12}R_{13}$ 、または任意に置換された5～12員炭素もしくは複素環であり；
 R_{12} は、水素、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 7$ アルキルまたは $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ $C_1 \sim 7$ アルキルであり；
 R_{13} は、水素または $C_1 \sim 7$ アルキルであり；
 R_{14} および R_{15} は独立して水素または $C_1 \sim 7$ アルキルであり；
 R_{14}' および R_{15}' は独立して水素または $C_1 \sim 7$ アルキルであるか、または R_{14}' および R_{15}' が一緒に結合を形成し；
 R_{17} は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルコキシ、アミノ $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノまたは $C_1 \sim 7$ アルキルアミノ $C_1 \sim 7$ アルキルであり；
 R_{18} は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル $C_1 \sim 7$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ アルキルアミノまたは $C_1 \sim 7$ アルキ

ルアミノ $C_{1\sim7}$ アルキルであり；

R_{19} は、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキルまたは $C_{3\sim7}$ シクロアルキル $C_{1\sim7}$ アルキルであり；

R_{20} は、水素、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル $C_{1\sim7}$ アルキルまたは $C_{1\sim7}$ アルコキシであり；

R_{21} は、シアノ $C_{1\sim7}$ アルキルであるか、または R_X が CF_3 である場合、 R_{21} はヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルでもよく；

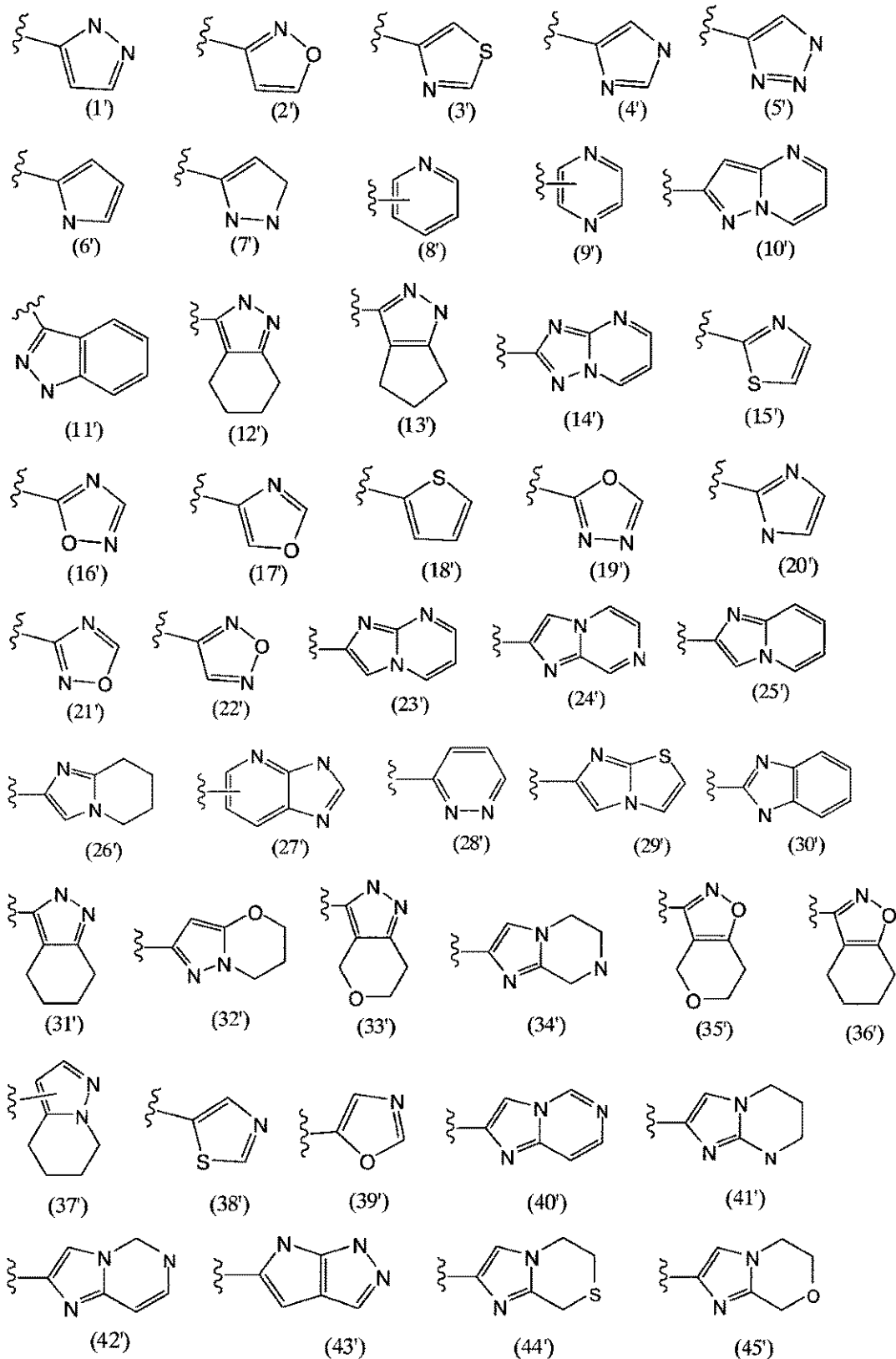
R_{22} は、ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルであり；

R_{23} は、 $C_{1\sim7}$ アルキルまたはヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルであり；

R_{24} は、ヒドロキシ、ハロゲンまたは $C_{1\sim7}$ アルコキシであり；

環 B は、以下の群のいずれか 1 つまたはその互変異性体である

【化 3】



の新規なカルボキシアミド構造化合物およびその薬学的に許容され得る塩を提供する。ただし、式 (II) の化合物は、つぎの化合物

(S) - 3 - アセチル - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1H -

10

20

30

40

50

ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-(ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-(2-フルオロエチル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3-(1H-イミダゾール-4-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-5-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) イソオキサゾール-3-カルボキシアミド;

10

N-(S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -5-(1-ヒドロキシエチル) イソオキサゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-5-アセチル-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) イソオキサゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

20

N-(S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3-(1-ヒドロキシエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド;

(R)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-{1-[3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-{1-[3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

30

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-(ピリジン-3-イル) チアゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-(ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

40

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2-メチル-1-(3-オキソブチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド;

50

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキシアミド ;

10

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] オキサジン - 2 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキシアミド ;

20

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] イソオキサゾール - 3 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキシアミド

30

のいずれでもない。

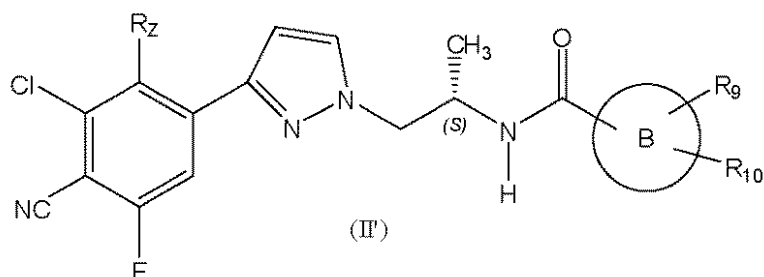
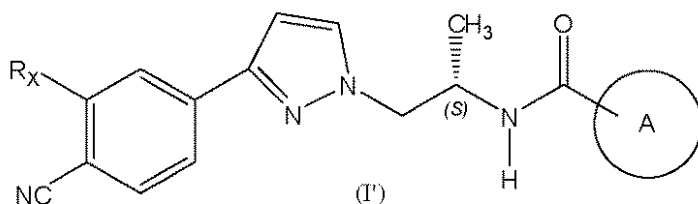
【0010】

上記各B環(1') ~ (45')は、式(II)に示されるようにR₉およびR₁₀により置換されていることは理解されるべきである。

【0011】

式(I)または(II)の化合物のサブクラスは、式(I')または(II')の化合物およびその薬学的に許容され得る塩であり、式中R_X、R_Z、R₉、R₁₀、AおよびBは上記で定義されたとおりである。

【化 4】



10

【0012】

式 (I) または (I') の好ましい化合物のサブクラスは、式中、 R_X がハロゲンであり、 R_{14} が $C_1 \sim 7$ アルキルであり、かつ環 A が基 (1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(7) または (8) のいずれかである化合物およびその薬学的に許容され得る塩である。式 (I) または (I') の好ましい化合物のさらなるサブクラスは、式中、 R_X がクロロであり、 R_{14} がメチルであり、環 A が基 (1)、(2)、(5)、(6) または (7) のいずれかであり、 R_1 がヒドロキシ $C_3 \sim 7$ アルキル、イミダゾリルまたはカルボキシ $C_1 \sim 7$ アルキルカルボニルオキシ $C_1 \sim 7$ アルキルであり、 R_2 が $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニルまたはメチルピラゾリルであり、 R_5 が $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキルまたはメチルピラゾリルであり、 R_6 が $C_1 \sim 7$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 7$ アルキルまたはヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキルであり、かつ R_8 が $C_2 \sim 7$ アルキル、ハロゲン、オキシ $C_1 \sim 7$ アルキルまたはヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキルである化合物およびその薬学的に許容され得る塩である。

20

【0013】

式 (II) または (II') の好ましい化合物のサブクラスは、式中、 R_{14} が $C_1 \sim 7$ アルキルであり、 R_{14}' 、 R_{15} および R_{15}' が水素であり、環 B が基 (1')、(2')、(3')、(4')、(8')、(16')、(17')、(21')、(23')、(24')、(25')、(26')、(29')、(39')、(40')、(42') または (43') のいずれかであり、 R_9 が水素、ハロゲン、シアノ、オキシ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim 7$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 7$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、オキシ $C_1 \sim 7$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_{19}$ または任意に置換された 5 ~ 12 員複素環であって、各 R_9 基が結合または $C_1 \sim 7$ アルキレンリンカーを介して B 環に結合しており、 R_{10} が、水素、 $C_1 \sim 7$ アルキルまたは $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり、かつ R_{19} が $C_1 \sim 7$ アルキルである化合物およびその薬学的に許容され得る塩である。 R_9 における特に好ましい 5 ~ 12 員複素環は、ピラゾール、ピリジン、イソオキサゾールまたはイミダゾール環であって、結合または $C_1 \sim 7$ アルキレンリンカーを介して B 環に結合している。 R_9 における 5 ~ 12 員複素環の特に好ましい置換基は、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ハロゲンまたはヒドロキシ $C_1 \sim 7$ アルキル基から選択される 1 ~ 3 個の置換基である。

30

40

【0014】

好ましい化合物のまた別のクラスは、式中、 R_Z が、水素またはフルオロであり、 R_{14} がメチルであり、 R_{14}' 、 R_{15} および R_{15}' が水素であり、環 B が基 (1')、(2')、(4')、(17')、(21') または (25') のいずれかであり、 R_9 が水素、ハロゲン、シアノ、オキシ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_2 \sim 7$ アルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル

50

、ハロC₁~₇アルキル、ヒドロキシC₁~₇アルキル、シアノC₁~₇アルキル、ピラゾリル、N-メチルピラゾリル、ピリジニル、イソオキサゾリル、イミダゾリルまたはイミダゾリルメチルであり、かつR₁₀が、水素、C₁~₇アルキルまたはC₃~₇シクロアルキルである式(II)または(II')の化合物およびその薬学的に許容され得る塩である。

【0015】

本発明は、さらにアンドロゲン受容体(AR)依存性状態の治療または予防のための方法であって、それを必要とする対象に治療的に有効量の式(I)または(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を投与することを含む方法を提供する。例えば、治療すべきAR依存性状態は、ガン、特に前立腺ガンなどのAR依存性ガン、良性前立腺過形成、アンドロゲン性脱毛症およびニキビである。本発明の1つの実施態様によれば、治療すべきAR依存性状態は、去勢抵抗性前立腺ガン(CRPC)である。

10

【0016】

本発明はまた、式(I)または(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を薬学的に許容され得る担体と共に含む医薬組成物を提供する。

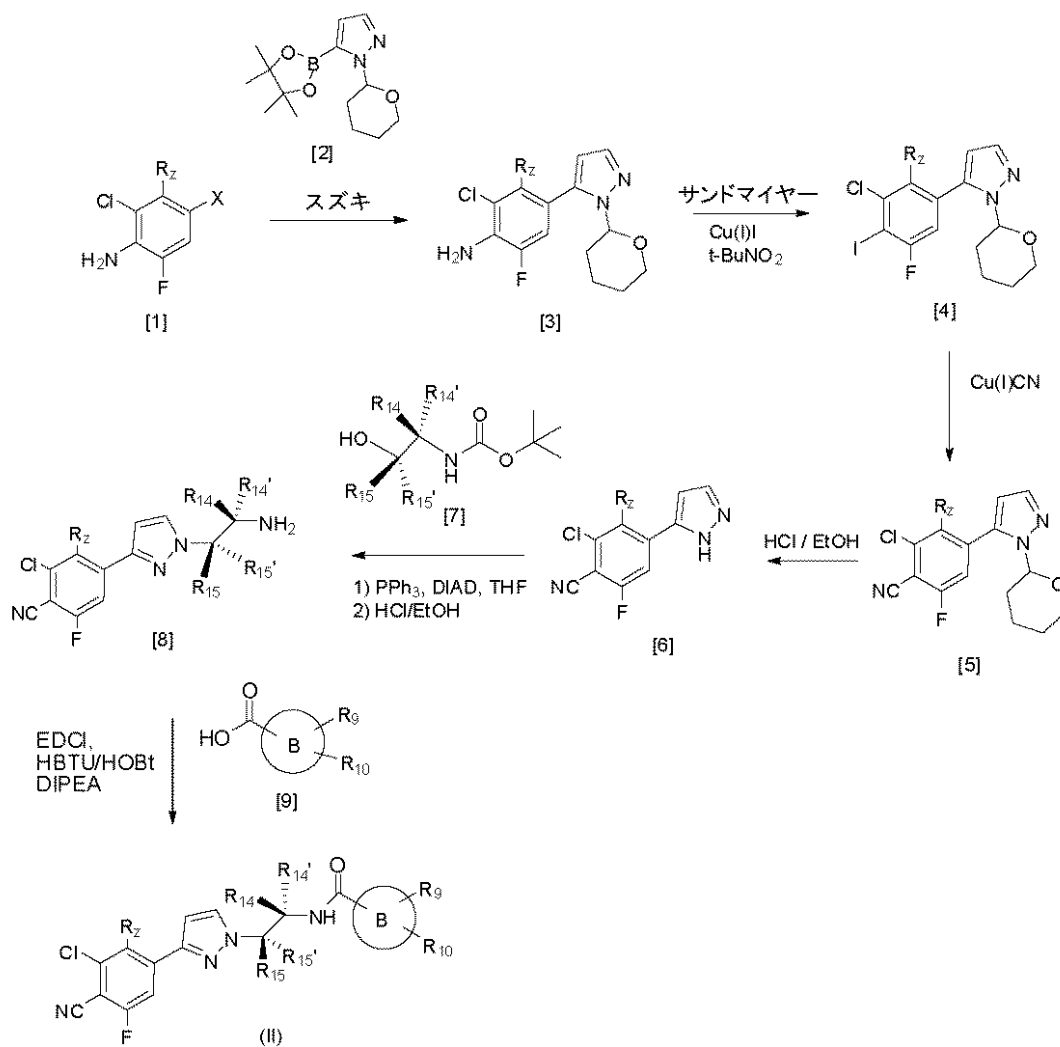
【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明の化合物は、適切な出発材料を用いて、文献に公知の方法に類似した様々な合成経路により製造することができる。例えば、式(I)または(II)の化合物は、反応スキーム1(式中、R₂、R₁₄、R₁₄'、R₁₅、R₁₅'、B、R₉およびR₁₀は前記に定義したものであり、Xはハロゲンである)にしたがって製造することができる。式(II)の化合物の製造は、スキーム1および2に示されるが、式(I)の化合物は、スキーム1および2の方法につづいて、類似の方法により製造することができる。式(I)または(II)の化合物の光学活性エナンチオマーまたはジアステレオマーは、適切な光学的に活性な出発材料を用いることにより製造することができる。同様に、式(I)または(II)のラセミ化合物は、ラセミの出発材料を用いることにより製造することができる。式(I)または(II)に含まれるある化合物は、スキーム1により得られた式(I)または(II)の他の化合物の官能基を、酸化、還元、加水分解、アシル化、アルキル化、アミド化、アミノ化およびその他の周知の反応工程によって変換することにより得ることができる。

20

【化 5】



スキーム 1

【0018】

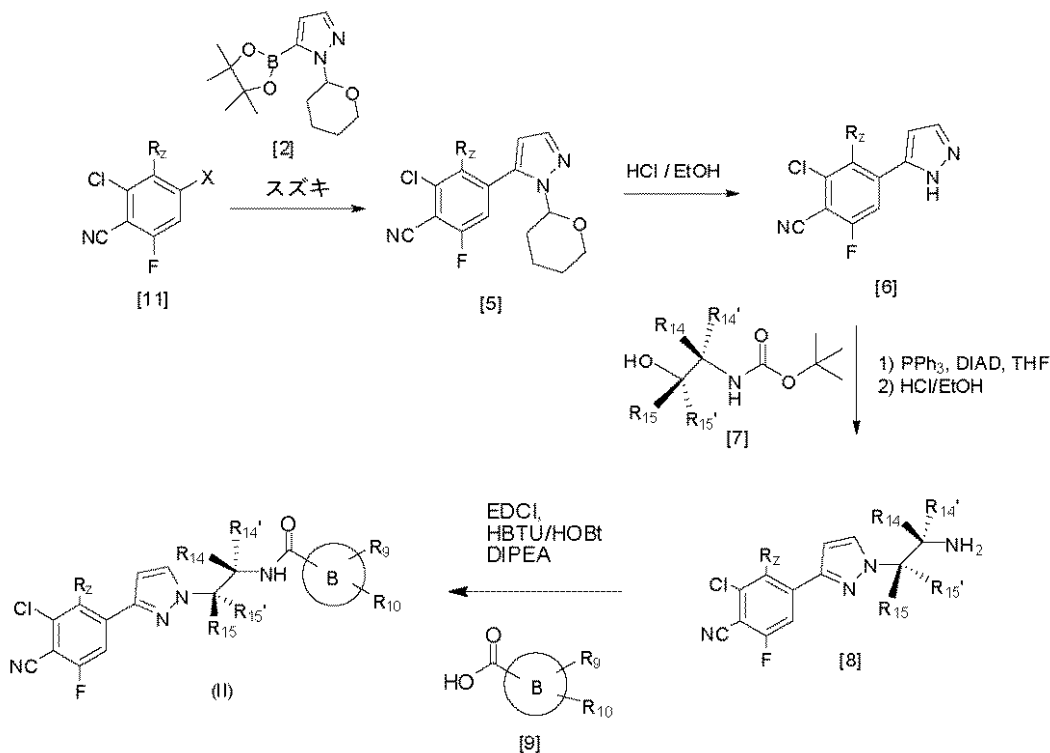
あるいは、式 (I) または (II) の化合物は、スキーム 2 により製造することができる (式中、 R_Z 、 R_{14} 、 R_{14}' 、 R_{15} 、 R_{15}' 、 B 、 R_9 および R_{10} は前記に定義したものであり、 X はハロゲンである)。

10

20

30

【化 6】

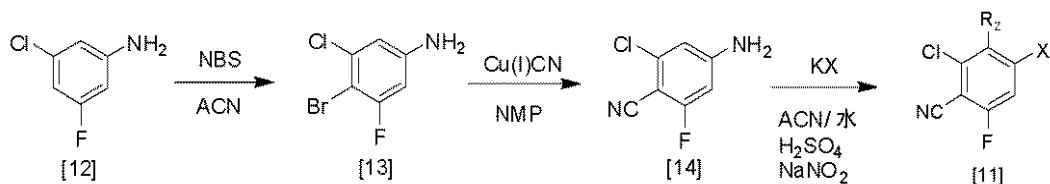


スキーム 2

【0019】

スキーム 2 の出発化合物 [11] は、スキーム 3 により 3-クロロ-5-フルオロアニリンから適切に製造することができる（式中、X はハロゲン）。

【化 7】



スキーム 3

【0020】

上記スキームの他の出発材料は、市販されているかまたは既知の方法により製造することができる。

【0021】

薬学的に許容され得る塩、例えば有機酸および無機酸両方との酸付加塩は、製薬の分野において周知のものである。これらの塩の非限定的な例としては、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩およびアスコルビン酸塩が挙げられる。薬学的に許容され得るエステルは、適用できる場合、製薬の分野において慣例であり、かつ遊離型の薬理学的性質を保持する、薬学的に許容され得る酸を用いて公知の方法により製造することができる。これらのエステルの非限定的な例は、脂肪族または芳香族アルコールのエステルであって、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルエステルが挙げられる。リン酸エステルおよびカルボン酸エステルも本発明の範囲内である。

【0022】

前記式（I）または（II）の定義は、化合物の可能であるすべての同位体および立体異性体、例えばZおよびE異性体（シスおよびトランス異性体）などの幾何異性体、ならびに光学異性体、例えばジアステレオマーおよびエナンチオマー、ならびにリン酸エステルおよび炭酸エステルなどのすべてのプロドラッグエステルを含める。さらに、本発明の範囲には、個々の異性体およびこれらの任意の混合物、例えば、ラセミ混合物の両方が含まれる。

【0023】

1つの実施態様において、用語「異性体」は、本発明の化合物の光学異性体を包含することを意図する。本発明の化合物が少なくとも1つの不斉中心を有することは当業者には当然のことである。したがって、本発明の化合物は、光学活性な形態で、またはラセミの形態で存在し得る。本発明は、ラセミ体、光学活性体またはその混合物のいずれも包含するということは理解されるものである。1つの実施態様において、本発明の化合物は、純粋な（R）-異性体である。別の実施態様において、本発明の化合物は、純粋な（S）-異性体である。別の実施態様において、本発明の化合物は、（R）および（S）異性体の混合物である。別の実施態様において、本発明の化合物は、（R）および（S）異性体を等量含むラセミ混合物である。本発明の化合物は、2つの不斉中心を有し得る。そのような場合、本発明の1つの実施態様によれば、本発明の化合物は純粋なジアステレオマーである。本発明の他の実施態様によれば、本発明の化合物は、いくつかのジアステレオマーの混合物である。個々の異性体は、出発原料の対応する異性体を用いて得てもよく、または慣用の分離方法にしたがい最終化合物の製造後に分離してもよい。光学異性体、例えばエナンチオマーまたはジアステレオマーのその混合物からの分離には、慣用の分割方法、例えば分別結晶化を用いてもよい。

【0024】

本明細書において使用される用語は以下の意味を有する。

【0025】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「ハロ」または「ハロゲン」は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を意味する。

【0026】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として使用される用語「C₁~₇アルキル」、「C₂~₇アルキル」および「C₄アルキル」は、それぞれ1~7個の炭素原子、2~7個の炭素原子および4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭素鎖を意味する。C₁~₇アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0027】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「C₂~₇アルケニル」は、2~7個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ラジカルであって、少なくとも1つの二重結合を含む鎖を意味する。C₂~₇アルケニルの代表的な例としては、エテニル、プロベニル、ブテニルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0028】

用語「C₁~₇アルキレンリンカー」は、2つの基を結び付ける直鎖または分岐鎖の飽和C₁~₇アルキル鎖を意味する。C₁~₇アルキレンリンカーの代表例は、メチレン（-CH₂-）およびエチレン（-CH₂-CH₂-）鎖である。

【0029】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「C₃~₇シクロアルキル」は、3~7個の炭素を含む飽和の環式の炭化水素基を意味する。C₃~₇シクロアルキルの代表的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0030】

本明細書において使用される用語「 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される、本明細書において定義される $C_{3\sim7}$ シクロアルキル基を意味する。

【0031】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「ヒドロキシ」は、 $-OH$ 基を意味する。

【0032】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「シアノ」は、 $-CN$ 基を意味する。

【0033】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される、本明細書において定義される少なくとも1つのヒドロキシ基を意味する。ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルの代表的な例としては、ヒドロキシメチル、2, 2-ジヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、1-メチル-1-ヒドロキシエチル、1-メチル-1-ヒドロキシプロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0034】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「ハロ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される、本明細書において定義される少なくとも1つのハロゲンを意味する。ハロ $C_{1\sim7}$ アルキルの代表的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、3-プロモプロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0035】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「シアノ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される、少なくとも1つのシアノ基を意味する。代表的な例としては、シアノメチル、3-シアノプロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0036】

用語「 $C_{1\sim7}$ アルコキシ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される、本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルコキシ基を意味する。

【0037】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「オキソ」は、置換基として結合された基($=O$)を意味する。

【0038】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「カルボキシル」は、 $-COOH$ 基を意味する。

【0039】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「カルバモイル」は、 $-(C=O)-NH_2$ 基を意味する。

【0040】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「カルバモイル $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合されるカルバモイル基を意味する。

【0041】

本明細書において使用される用語「カルボキシ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される $-COOH$ 基を意味する。

【0042】

10

20

30

40

50

本明細書において使用される用語「 $C_{1\sim7}$ アルコキシカルバモイル $C_{1\sim7}$ アルキル」は、 $-C_{1\sim7}$ アルキル $-(C=O)-NH-O-C_{1\sim7}$ アルキル基であって、 $C_{1\sim7}$ アルキルが本明細書において定義されるものである基を意味する。

【0043】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を意味する。

【0044】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「オキシ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、アルキル鎖のいずれかにカルボニルラジカルを含む本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を意味する。その具体例としては、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル、sec-ブタノイル、tert-ブタノイルおよびペンタノイルが挙げられる。

10

【0045】

本明細書において使用される用語「アミノ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される、本明細書において定義される少なくとも1つのアミノ基を意味する。アミノ $C_{1\sim7}$ アルキルの代表的な例としては、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、2, 2-ジアミノエチル、3-アミノプロピル、2-アミノプロピル、4-アミノブチル、1-メチル-1-アミノエチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

20

【0046】

本明細書において、それ自体または他の基の一部として使用される用語「 $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ」は、親分子部分に本明細書において定義されるアミノ基を通して結合される、本明細書において定義される1つまたは2つの $C_{1\sim7}$ アルキル基を意味する。 $C_{1\sim7}$ アルキルアミノの代表的な例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0047】

本明細書において使用される用語「 $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される、本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ基を意味する。 $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ $C_{1\sim7}$ アルキルの代表的な例としては、N, N-ジメチルアミノメチル、N, N-ジエチルアミノメチル、N-メチルアミノエチル、N-メチルアミノプロピル、N-エチル-N-メチルアミノメチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

30

【0048】

本明細書において使用される用語「ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ基を通して結合される少なくとも1つのヒドロキシ基を意味する。 $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ $C_{1\sim7}$ アルキルの代表的な例としては、N-ヒドロキシメチルアミノ、N-エチル-N-ヒドロキシメチルアミノなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0049】

本明細書において使用される用語「 $C_{1\sim7}$ アルコキシ $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ基を通して結合される、少なくとも1つの $C_{1\sim7}$ アルコキシ基を意味する。代表的な例としては、N-エトキシメチルアミノ、N-エチル-N-メトキシメチルアミノなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

40

【0050】

本明細書において使用される用語「ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される本明細書において定義されるヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ基を意味する。 $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ $C_{1\sim7}$ アルキルの代表的な例としては、N-ヒドロキシメチルアミノエチル、N-

50

エチル-N-ヒドロキシメチルアミノメチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0051】

本明細書において使用される用語「 $C_{1\sim7}$ アルコキシ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される、本明細書において定義される少なくとも1つの $C_{1\sim7}$ アルコキシ基を意味する。 $C_{1\sim7}$ アルコキシ $C_{1\sim7}$ アルキルの代表的な例としては、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、3, 3-ジメトキシプロピル、2, 4-ジメトキシブチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0052】

本明細書において使用される用語「イミノ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される少なくとも1つのイミノ基(=NH)を意味する。

【0053】

本明細書において使用される用語「ヒドロキシイミノ $C_{1\sim7}$ アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される $C_{1\sim7}$ アルキル基を通して結合される=N-OH基を意味する。

【0054】

本明細書において使用される用語「5-または6-員複素環」は、5または6個の環原子を有する飽和環、部分飽和環または芳香環であって、その1~3個の原子がN、OおよびSからなる群より選択されるヘテロ原子である環を意味する。5-または6-員複素環の代表的な例としては、ピラゾリル、ピリジニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、フラニル、ピペラジニル、ピペリジニル環などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0055】

本明細書において使用される用語「5-または6-員炭素環」は、炭素原子のみからなる5または6個の環原子を有する、飽和環、部分飽和環または芳香環を意味する。5-または6-員炭素環の代表的な例としては、フェニルおよびシクロヘキシル環などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0056】

本明細書において使用される用語「5~12員複素環」は、5~12個の環原子を有する単環式もしくは二環式の飽和、部分飽和または芳香環であって、その1~4個の原子がN、OおよびSからなる群より選択されるヘテロ原子である環を意味する。5~12員複素環の代表的な例としては、ピラゾリル、ピリジニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、フラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピラジニル、インダゾリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニル、イソオキサゾリルおよびチアゾリル環などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0057】

本明細書において使用される用語「5~12員炭素環」は、炭素原子のみからなる5~12個の環原子を有する単環式もしくは二環式の飽和、部分飽和または芳香環を意味する。5~12員炭素環の代表的な例としては、フェニルおよびナフチル環などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0058】

様々な残基と関連して本明細書において使用される用語「任意に置換された」は、ハロゲン、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{2\sim7}$ アルケニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロ $C_{1\sim7}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{1\sim7}$ アルコキシ、オキシ $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{1\sim7}$ アルキルアミノ、アミノ $C_{1\sim7}$ アルキル、メチルスルホニル、ニトロ、シアノまたはチオール置換基を意味する。好ましい置換基は、ハロゲン、 $C_{1\sim7}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim7}$ アルキル、オキシ $C_{1\sim7}$ アルキル置換基である。「任意に置換された」基は、前記置換基の1~3個、好ましくは1または2個、最も好

10

20

30

40

50

ましくは1個を含むことができる。

【0059】

式(I)または(II)の化合物の好ましい例としては、

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-6-シアノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド;

10

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5, 7-ジメチルイミダゾ[1, 2-c]

20

ピリミジン-2-カルボキシアミド;

(S)-5-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-オキソ-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-c]ピリミジン-2-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1, 6-ジヒドロピロロ[2, 3-c]ピラゾール-5-カルボキシアミド;

30

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)イミダゾ[2, 1-b]チアゾール-6-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

40

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((R)-2-ヒドロキシプロピル

50

) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1' - メチル - 1' H - 1, 4' - ビピラゾール - 3 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 H, 2' H - 3, 3' - ビピラゾール - 5 - カルボキシアミド ;

N - ((S) - 1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3, 3' - ビピリジン - 6 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6 - (3, 3 - ジメチルウレイド) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6 - (メチルスルホンアミド) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - カルボキシアミド ;

N - ((S) - 1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) イソオキサゾール - 3 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 5 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 5 - (イソオキサゾール - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (クロロプロパン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (2 - プロペン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - N 5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3, 5 - ジカルボキシアミド ;

(S) - 2 - ブロモ - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - メチルプロプ - 1 - エニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシアミド ;

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシアミド ;

N - ((S) - 1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H -

10

20

30

40

50

ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 2 - (1-ヒドロキシエチル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S) - 2 - アセチル-N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - プロパン-2-イル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 2 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 2 - シクロプロピル-1-メチル-1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

10

(S) - N⁴ - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 1 H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシアミド;

4 - (1 - (3 - ((S) - 1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル-カルバモイル) - 1 H-ピラゾール-5-イル) エトキシ) - 4-オキソブタン酸;

(S) - 5-クロロ-N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) ピラジン-2-カルボキシアミド;

N - ((S) - 1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 1 - ((S) - 2-ヒドロキシプロピル) - 2-メチル-1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

20

(S) - 1-ブチル-N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 2-メチル-1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 5 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 1' - メチル-1' H-1, 4' - ビピラゾール-3-カルボキシアミド;

30

N - ((S) - 1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 1 - ((R) - 2-ヒドロキシプロピル) - 2-メチル-1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S) - 2-ブromo-N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

N - ((S) - 1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 5 - (1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) イソオキサゾール-3-カルボキシアミド;

40

(S) - N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 1 - (2-シアノエチル) - 2-メチル-1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

N - ((S) - 1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 1 - (1-シアノエチル) - 2-メチル-1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 1 - (2-メチルプロプ-1-エニル) - 1 H-ピラゾール-3-カルボキシアミド;

(S) - N - (1 - (3 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - 1 H-ピラゾール-1

50

－イル) プロパン－2－イル) －3－(1H－イミダゾール－4－イル) －1H－ピラゾール－5－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －1－シクロプロピル－1H－ピラゾール－3－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －1－(6－(ジメチルアミノ) ピリジン－3－イル) －1H－ピラゾール－3－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －4, 5, 6, 7－テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] 10
ピリジン－2－カルボキシアミド；

N－((S)－1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －2－(1－ヒドロキシエチル) －1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －2－イソプロピル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－2－ブチル－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －1－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド； 20

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －2－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル) －1－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －1－メチル－2－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル) －1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －2－シクロプロピル－1－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N⁴－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －1H－イミダゾール－2, 4－ジカルボキシアミド； 30

(S)－N－(1－(3－(4－シアノ－3－(トリフルオロメチル) フェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －2－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル) オキサゾール－4－カルボキシアミド

およびそれらの薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

【0060】

式(I)または(II)の化合物の好ましいさらなる例としては、

(S)－N－(2－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロピル) －2－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル) オキサゾール－4－カルボキシアミド； 40

(R)－N－(2－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロピル) －2－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル) オキサゾール－4－カルボキシアミド；

(R)－N－(2－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロピル) －2－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル) －1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル) －1H－ピラゾール－1－イル) プロパン－2－イル) －2－(2, 2, 2－トリフルオロエチル) －1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド；

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル) －1H－ 50

ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド;

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-((R)-1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-N², N²-ジメチル-1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(1-エトキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-エトキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド;

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

およびそれらの薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

【0061】

本発明の化合物は、年齢、体重、民族、患者の状態、治療すべき症状、投与経路および使用するアンドロゲン (AR) モジュレーターによって、通常1日あたり約0.1~約5000mg、好ましくは約1~約2000mgの範囲の治療的に有効な量で患者に投与することができる。本発明の化合物は、本技術分野において既知の原理を用いて投与形態に製剤化することができる。化合物は、そのまま、または適切な薬学的賦形剤と組み合わせて、錠剤、顆粒剤、カプセル、座剤、エマルジョン、懸濁液または溶液などの形態で患者に投与することができる。組成物のための適切な成分の選択は、当業者にとって日常的な作業である。適切な担体、溶媒、ゲル形成成分、分散形成成分、抗酸化剤、着色剤、甘味料、湿潤剤およびこの技術分野において通常用いられている他の成分も使用することができる。活性化化合物を含む組成物は、経腸でまたは非経口で投与することができ、経口経路が最も好ましい方法である。組成物における活性化化合物の含有量は、組成物の全重量に対して約0.5~100%であり、好ましくは約1~約85%である。

【0062】

本発明の化合物は、単独活性成分として、またはAR依存症状、例えば前立腺ガンなどのAR依存性ガンおよび他のARアンタゴニズムが望まれる疾患の治療または予防に適した1つ以上の他の活性成分と組み合わせて対象に投与することができる。

【0063】

本発明は、以下の実施例により、より詳細に説明される。実施例は、説明の目的のみを意図しており、特許請求の範囲に定義された本発明の範囲を制限するものではない。

【実施例】

【0064】

以下の実施例の最終生成物は、特段の指摘がない限り、ジアステレオマーの混合物として製造した。

【0065】

実施例 1

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシアミド

10

【0066】

a) 4-ブロモ-2-クロロ-3,6-ジフルオロアニリン

2-クロロ-3,6-ジフルオロアニリン (18.34 mmol, 3 g) を ACN に溶解し、氷浴中で 0℃ に冷却した。ACN に溶解した N-ブロモスクシンイミド (18.34 mmol, 3.26 g) の溶液を、滴下漏斗を用いて反応混合物の内部温度を 5℃ 以下に維持して添加した。添加後、混合物を 15 分間攪拌し、温度を周囲温度までゆっくりと上昇させた。反応混合物を 10% NaHSO₃ 水溶液で希釈し、10 分間攪拌し、元の容量の 1/3 まで蒸発させた。残渣を水で希釈し、過剰量の酢酸エチルで 2 回抽出した。有機物を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。4.087 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.97(s, 2H), 7.42-7.52(m, 1H).

20

【0067】

b) 2-クロロ-3,6-ジフルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)アニリン

4-ブロモ-2-クロロ-3,6-ジフルオロアニリン (12.37 mmol, 3 g) および 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (12.37 mmol, 3.44 g) を DME に溶解した。塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.619 mmol, 0.434 g) および炭酸ナトリウムの 2M 溶液 (12.37 mmol, 1.311 g) を添加した。反応混合物を 80℃ で 4 時間還流し、50℃ で一晩攪拌を続けた。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物を水およびブラインで洗浄した。有機物を乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。1.935 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 1.49-1.79(m, 2H), 1.80-1.88(m, 1H), 1.93-2.19(m, 2H), 2.33-2.47(m, 1H), 3.47-3.77(m, 1H), 3.96-4.07(m, 1H), 5.09-5.43(m, 1H), 6.30-6.39(m, 1H), 7.04-7.13(m, 1H), 7.50-7.63(m, 1H).

30

【0068】

c) 5-(3-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-ヨードフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

40

ヨウ化銅(I) (7.43 mmol, 1.415 g) および亜硝酸tert-ブチル (10.40 mmol, 1.073 g) を ACN 中で攪拌した。混合物を 75℃ に温めた。ACN に溶解した 2-クロロ-3,6-ジフルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)アニリン (6.17 mmol, 1.935 g) を、20 分かけて滴下した。得られた混合物を 75℃ で 6 時間攪拌した。混合物を RT に冷却し、チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.716 g の表題の化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.48-1.74(m, 3H), 1.81-2.02(m, 2H), 2.30-2.44(m, 1H)

50

, 3.47-3.58(m, 1H), 3.86-3.96(m, 1H), 5.28(dd, 1H), 6.60-6.65(m, 1H), 7.46-7.52(m, 1H), 7.69-7.72(m, 1H).

【0069】

d) 2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル

5-(3-クロロ-2, 5-ジフルオロ-4-ヨードフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.686 mmol, 0.716 g) およびシアン化銅(I)(1.686 mmol, 0.151 g)をNMPに懸濁した。得られた混合物を170℃で7時間攪拌した。混合物を12%アンモニア溶液に注いで反応をクエンチし、20分間攪拌した。生成した沈殿をろ過し、水で洗浄した。0.276 gの表題の化合物を得た。生成物の溶解性が低いため、同定は次工程の後に行った。

10

【0070】

e) 2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル

2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル(0.853 mmol, 0.276 g)を、エタノール中で攪拌した。10% HCl/EtOH溶液(5 ml)をゆっくりと添加した。得られた混合物をRTで一晩攪拌した。反応混合物をNaHCO₃で中和し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。0.219 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.86(bs, 1H), 7.88-8.10(m, 2H), 13.57(bs, 1H)。

20

【0071】

f) (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンゾニトリル

2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル(0.835 mmol, 0.2 g)を、窒素雰囲気下THFに溶解した。(S)-tert-ブチル(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート(0.835 mmol, 0.146 g)およびトリフェニルホスフィン(1.252 mmol, 0.328 g)をTHFに溶解し、前述の混合物に添加した。得られた混合物を0℃に冷却した。ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(1.252 mmol, 0.288 g)を少量ずつ添加し、冷却条件下で10分間攪拌した。フラスコをRTに温め、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣をエタノールに溶解し、10% HCl(g)/EtOH溶液(15 ml)をゆっくりと添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機物を水で洗浄した。水相を合せ、pHを2MのNaOHで12に調整した。水相をDCMで3回抽出した。合わせた有機物を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。0.167 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.17(d, 3H), 1.31(bs, 2H), 3.53(bs, 1H), 3.88-4.04(m, 1H), 4.09-4.26(m, 1H), 6.82(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.88(dd, 1H)。

30

【0072】

g) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

40

2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(0.202 mmol, 0.026 g)を、窒素雰囲気下DMF(5 ml)に溶解した。EDCI(0.202 mmol, 0.039 g)、DIPEA(0.270 mmol, 0.035 g)およびHBTU(0.034 mmol, 0.013 g)を添加し、得られた混合物をRTで20分間攪拌した。DMF(2 ml)に溶解した(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンゾニトリル(0.135 mmol, 0.04 g)を添加し、得られた混合物をRTで3日間攪拌した。混合物を水およびEtOAcで希釈し、2MのNa₂CO₃、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機物

50

を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.0324 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1.23(d, 3H), 2.38(s, 3H), 4.28-4.47(m, 2H), 4.48-4.58(m, 1H), 6.77-6.82(m, 1H), 7.46(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.83-7.96(m, 1H).

【0073】

実施例 2

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-5-カルボキシアミド

【0074】

10

a) エチル 2-クロロオキサゾール-4-カルボキシレート

エチル 2-アミノオキサゾール-4-カルボキシレート (20 g、128 mmol) を、塩化第二銅 (32.8 g、192 mmol) および トリブチルニトリル (23 ml、192 mmol) の ACN (500 ml) 溶液に 80 °C で添加し、得られた混合物を 4 時間還流した。反応混合物を濃縮し、濃 HCl で処理し、EtOAc で抽出した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 10.5 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36(t, 3H), 4.39(q, 2H), 8.47(s, 1H).

【0075】

b) エチル 2-(1-エトキシビニル)オキサゾール-4-カルボキシレート

エチル 2-(1-エトキシビニル)オキサゾール-4-カルボキシレートは、エチル 2-クロロオキサゾール-4-カルボキシレート (10.5 g、59.8 mmol) および トリブチル (1-エトキシビニル) スタンナン (24 ml、65.8 mmol) から開始して実施例 33 (a) に記載した手順を用いて製造した。生成物はフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 10.3 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.23-1.46(m, 6H), 3.94-3.99(m, 2H), 4.36-4.42(m, 2H), 4.8(d, 1H), 5.33(s, 1H), 8.19(s, 1H).

20

【0076】

c) エチル 2-アセチルオキサゾール-4-カルボキシレート

エチル 2-アセチルオキサゾール-4-カルボキシレートは、エチル 2-(1-エトキシビニル)オキサゾール-4-カルボキシレート (10.3 g、48.8 mmol) から開始して実施例 33 (b) に記載した手順を用いて製造した。収量 7.0 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46(t, 3H), 2.73(s, 3H), 4.41(q, 2H), 8.34(s, 1H).

30

【0077】

d) エチル 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシレート

エチル 2-アセチルオキサゾール-4-カルボキシレート (2.0 g、10.9 mmol) の THF (50 ml) 溶液を含むフラスコに、3 M の MeMgI のエーテル溶液 (5.0 ml、13.11 mmol) を 0 °C で添加した。得られた混合物を RT で 5 時間攪拌した。NH₄Cl 水溶液で混合物をクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 1.0 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.59(s, 3H), 1.66(s, 6H), 2.70(s, 1H), 4.39(q, 2H), 8.17(s, 1H).

40

【0078】

e) 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボン酸

2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボン酸は、エチル 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシレート (1.0 g、5.02 mmol) から開始して実施例 32 (d) に記載した手順を用いて製造した。収量 500 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.50(s, 6H), 5.67(s, 1H), 8.67(s, 1H), 12.98(s, 1H).

【0079】

f) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)

50

) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 2 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) オキサゾール-5-カルボキシアミド

2 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) オキサゾール-4-カルボン酸 (0.514 mmol, 0.088 g) を、窒素雰囲気下 DMF (10 ml) に溶解した。EDCI (0.514 mmol, 0.098 g)、DIPEA (0.856 mmol, 0.111 g) および HOBt (0.214 mmol, 0.029 g) を添加し、得られた混合物を RT で 20 分間攪拌した。DMF (5 ml) に溶解した (S) - 4 - (1 - (2-アミノ-プロピル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-クロロ-3, 6-ジフルオロベンズニトリル (0.428 mmol, 0.127 g) を添加し、得られた混合物を RT で 3 日間攪拌した。混合物を水および EtOAc で希釈し、2 M の Na_2CO_3 、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機物を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.059 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ 1.26(d, 3H), 1.61(s, 6H), 4.34-4.46(m, 2H), 4.54-4.63(m, 1H), 6.78-6.82(m, 1H), 7.76(d, 1H), 7.87-7.93(m, 1H), 8.24(s, 1H).

【0080】

実施例 3

(S) - N - (1 - (3 - (3-クロロシアノ-5-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシアミド

【0081】

a) 4-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロアニリン

3-クロロ-5-フルオロアニリン (2061 mmol, 300 g) を ACN (3000 ml) に溶解し、溶液を 0 °C に冷却した。NBS (2061 mmol, 367 g) を、反応混合物に温度を 10 °C 以下に保ちながら少量ずつ添加した。反応混合物を 10 ± 5 °C で 3.5 時間攪拌した。10% NaHSO_3 水溶液を添加し、反応混合物を真空下で濃縮して有機溶媒を除去した。水および DCM を添加し、15 分攪拌し、相を分離した。水相を DCM で抽出した。合わせた有機物を水で洗浄した。有機相を蒸発させた。2-プロパノールを残渣に添加し、蒸気温度が 80 °C になるまで蒸留した。水を添加し、温度を 40 ± 10 °C に維持した。混合物を 5 °C まで冷却し、4 時間攪拌した。沈殿をろ過により取り出し、水で洗浄し、真空下で乾燥した。440.7 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.87(s, 2H), 6.42-6.49(m, 1H), 6.62-6.66(m, 1H).

【0082】

b) 4-アミノ-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル

4-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロアニリン (980 mmol, 220 g)、シアン化銅 (I) (980 mmol, 88 g) および NMP (1000 ml) を反応フラスコに添加し、160 °C まで加熱し、反応が完了するまで 3 時間攪拌した。反応混合物を RT に冷却した。水および 25% アンモニア溶液を、混合物を RT に維持しながら添加した。混合物を一晩攪拌し、生成した沈殿をろ過により分離し、水で洗い流した。ろ過した沈殿を真空下で乾燥し、117.7 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.41-6.47(m, 1H), 6.58-6.62(m, 1H), 6.86(bs, 2H).

【0083】

c) 2-クロロ-6-フルオロ-4-ヨードベンズニトリル

4-アミノ-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (293 mmol, 50 g) を ACN (1550 ml) および水 (460 ml) に溶解した。硫酸 (879 mmol, 46.9 ml) を注意深く添加した。反応混合物を 0 °C まで冷却した。水 (150 ml) に溶解した亜硝酸ナトリウム (322 mmol, 22.25 g) を、反応温度を 10 °C 以下に維持しながらゆっくりと添加した。その後、150 ml の水に溶解したヨウ化カリウム (586 mmol, 97 g) を、反応温度を 10 °C 以下に維持しながらゆっくりと添加した。反応混合物を RT まで温め、RT で一晩攪拌した。相を分離し、有機相を酢酸エチルを蒸発残渣に添加し、10% NaHSO_3 水溶液で 3 回洗浄した。有機相を

10

20

30

40

50

蒸発させ、残渣をDCMに溶解した。5 gの活性炭を添加し、2時間攪拌した。混合物をセライト (Celite) の層を通してろ過し、DCMで洗浄した。DCM-相を蒸発させ、ヘプタンを残渣に添加した。混合物を60℃まで加熱し、2時間攪拌した。油層およびヘプタン層をデカンテーションにより分離した。ヘプタン相を蒸発させ、39.6 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.06-8.10(m, 1H), 8.10-8.11(m, 1H).

【0084】

d) 2-クロロ-6-フルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル

2-クロロ-6-フルオロ-4-ヨードベンゾニトリル (291 mmol, 82 g)、THF (800 ml) および1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (350 mmol, 97 g) をフラスコに入れ攪拌した。塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (14.57 mmol, 10.22 g)、炭酸ナトリウム (699 mmol, 74.1 g) および水 (350 ml) を添加した。得られた混合物を60℃まで加熱し、2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。水を添加し、混合物を一晩攪拌した。EtOAcおよび水を添加し、不溶の沈殿物をろ過により取り出した。有機相をろ液から分離し、水相をより多くのEtOAcで抽出した。合わせた有機物を蒸発させ、残渣をその前にろ過した固体とあわせた。回収した固体をEtOHおよび水に懸濁した。混合物を沸点まで加熱し、RTまで冷却し、周囲の温度で1時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、さらに1時間攪拌した。沈殿を少量の冷1:1水/EtOHで洗浄した。ろ過した固体を真空下で乾燥した。91.2 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.50-1.70(m, 3H), 1.79-1.89(m, 1H), 1.92-2.03(m, 1H), 2.30-2.44(m, 1H), 3.56-3.67(m, 1H), 3.93-4.02(m, 1H), 5.36(dd, 1H), 6.78(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.80-7.83(m, 1H).

【0085】

e) 2-クロロ-6-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル塩酸塩

2-クロロ-6-フルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル (298 mmol, 91 g) および10% HCl/EtOH (339 ml) を、窒素雰囲気下フラスコ内で混合した。得られた混合物を5時間還流し、その間に113 mlの10% HCl/EtOHを添加した。混合物をRTまで冷却し、一晩攪拌した。翌朝、40 mlの10% HCl/EtOHを添加し、混合物を3.5時間還流し、0℃まで冷却し、1時間攪拌した。沈殿物をろ過により取り出し、真空下で乾燥した。ろ液の溶媒の半分を蒸発させ、残った混合物を0℃で3時間攪拌した。沈殿物をろ過により再度取り出し、真空下で乾燥した。回収した固体を合せ、51.8 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.06(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.03-8.07(m, 1H).

【0086】

f) 2-クロロ-6-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル

2-クロロ-6-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (201 mmol, 51.8 g) をTHF (510 ml) に溶解した。水酸化ナトリウム50% (401 mmol, 32.1 g) を添加し、得られた混合物をRTで3時間攪拌した。ほとんどすべての溶媒を蒸発させ、水を残渣に加えた。混合物をRTで一晩攪拌した。沈殿物をろ過により取り出し、固体を水で2回洗い流した。固体を真空下で乾燥した。35.8 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.05(d, 1H), 7.88-7.97(m, 2H), 8.02-8.07(m, 1H), 13.37(bs 1H).

【0087】

g) (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル

(S)-tert-ブチル(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート (259 mmol, 45.4 g) およびトリフェニルホスフィン (259 mmol, 68.0 g) を

窒素雰囲気下、乾燥 EtOAc (380 ml) に混合した。2-クロロ-6-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル (130 mmol、35.9 g) を添加し、得られた混合物を10分間攪拌した。DIAD (259 mmol、52.4 g) を、氷浴を用いて15~25℃の温度を維持しながらゆっくりと加えた。添加後、混合物をRTまで温め、4時間攪拌した。水および濃HCl (1296 mmol、106 ml) を混合物に添加して6日間攪拌し、その間に追加のHCl (全量で107 ml) を加えた。水およびDCMを添加し、相を分離する前少しの間、混合物を攪拌した。有機相を水で2回抽出した。水相を合せ、DCMで2回洗浄した。DCMを水相に加え、水相のpHを50% NaOHで12.5に調整した。相を分離し、水相をDCMでもう1回抽出した。DCM相を合せ、水で1回洗浄した。分離したDCM相を蒸発させ、真空下で乾燥した。24.0 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.96(d, 3H), 1.18(bs, 2H), 3.19-3.29(m, 1H), 3.97-4.08(m, 2H), 7.03(d, 1H), 7.85-7.92(m, 2H), 7.98-8.02(m, 1H).

10

【0088】

h) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド ORM-19702

6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (0.770 mmol、0.144 g)、HOBt (0.770 mmol、0.104 g) およびDIPEA (1.539 mmol、0.199 g) を、DCM (5 ml) およびDMF (1 ml) に溶解した。EDCI (0.770 mmol、0.148 g) を添加し、得られた混合物をRTで10分間攪拌した。少量のDCMに溶解した(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル (0.592 mmol、0.22 g) を加え、反応混合物をRTで一晩攪拌した。混合物をDCMで希釈し、1MのNa₂CO₃および水で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をACNから粉碎により精製した。0.054 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15(d, 3H), 4.31-4.45(m, 2H), 4.46-4.57(m, 1H), 7.00(d, 1H), 7.61-7.66(m, 1H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.86-7.92(m, 2H), 7.93-7.96(m, 1H), 8.35-8.37(m, 1H), 8.69(d, 1H), 9.34-9.37(m, 1H).

20

【0089】

30

実施例4

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキシアミド

【0090】

a) エチル7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキシレート

エチル2-アミノ-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (6.45 mmol、1 g) およびトリエチルアミン (10.04 mmol、1.016 g) を乾燥ACN (30 ml) に懸濁し、0℃に冷却した。乾燥ACN (4 ml) に溶解した塩化アクリロイル (9.67 mmol、0.875 g) を滴下した。得られた混合物をゆっくりとRTに温め、その後、16時間50℃に加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.358 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37(t, 3H), 2.92(t, 2H), 4.18(t, 2H), 4.37(q, 2H), 7.40(s, 1H), 8.78(bs, 1H).

40

【0091】

b) 7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸

エチル7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキシレート (1.711 mmol、0.358 g) をエタノール (5 ml)

50

に溶解し、0℃に冷却した。NaOHの1N溶液(5ml)をゆっくりと加えた。得られた混合物を1.5時間60℃に加熱した。エタノールを蒸発させ、残渣をtert-ブチルメチルエーテルで希釈し、冷却条件下2NのHCl溶液で酸性化した。混合物を一晩攪拌した。DCMおよび水を添加し、沈殿をろ過した。ろ液の相を分離し、水相を蒸発させた。水からの残渣と沈殿を合わせた。0.592gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.73(t, 2H), 4.12(t, 2H), 7.58(s, 1H), 11.09(bs, 1H).

【0092】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-カルボキシアミド

7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-カルボン酸(1.513mmol, 0.274g)を、窒素雰囲気下DMF(5ml)に溶解した。EDCI(1.891mmol, 0.362g)、DIPEA(3.78mmol, 0.489g)およびHOBt(1.891mmol, 0.255g)を添加し、得られた混合物をRTで20分間攪拌した。DMF(5ml)に溶解した(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル(1.260mmol, 0.351g)を加え、得られた混合物をRTで2日間攪拌した。混合物を水およびEtOAcで希釈し、2MのNa₂CO₃、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機物を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物を分取HPLCにより精製した。0.0089gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.28(d, 3H), 2.89(t, 2H), 4.16(t, 2H), 4.33-4.39(m, 2H), 4.54-4.65(m, 1H), 6.59(d, 1H), 7.36(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.72-7.75(m, 1H), 7.83(d, 1H).

【0093】

実施例5

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド

【0094】

a) エチル 3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート
(E)-N'-ヒドロキシイソブチルイミドアミド(27.6mmol, 2.82g)をピリジン(10ml)に溶解し、0℃に冷却した。塩化エチルオキサリル(35.9mmol, 4.90g)を先の混合物に滴下し、0℃で10分間攪拌し、RTに加熱し、その後1.5時間70℃に加熱した。混合物を氷冷水に注いだ。残渣をtert-ブチルメチルエーテルで2回および水で抽出した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。1.919gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39(d, 6H), 1.47(t, 3H), 3.14-3.28(m, 1H), 4.54(q, 2H).

【0095】

b) 3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボン酸
エチル 3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート(10.42mmol, 1.919g)をEtOH(20ml)に溶解した。水酸化ナトリウムペレット(12.50mmol, 0.500g)を冷水(10ml)に溶解し、溶液をゆっくりと添加した。得られた溶液を60℃で1.5時間加熱した。EtOHを真空下で除去した。残渣をtert-ブチルメチルエーテルで希釈した。混合物を冷却条件下で2NのHCl溶液を加えることにより酸性化した。混合物を一晩攪拌し、DCMで洗浄した。水相を蒸発させ、生成物を析出させた。1.673gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ 1.33(d, 6H), 3.10-3.25(m, 1H).

【0096】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1

H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド

3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボン酸 (1.281 mmol, 0.2 g) を窒素雰囲気下 DMF (5 ml) に溶解した。EDCI (1.601 mmol, 0.307 g)、DIPEA (3.20 mmol, 0.414 g) および HOBt (1.601 mmol, 0.216 g) を加え、得られた混合物を RT で 20 分間攪拌した。DMF (5 ml) に溶解した (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.067 mmol, 0.298 g) を添加し、得られた混合物を RT で 2 日間攪拌した。混合物を水および EtOAc で希釈し、2 M の Na_2CO_3 、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機物を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC により精製した。0.0056 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25(d, 3H), 1.38(d, 6H), 3.11-3.26(m, 1H), 4.26-4.35(m, 1H), 4.41-4.50(m, 1H), 4.55-4.67(m, 1H), 6.65-6.69(m, 1H), 7.54-7.57(m, 1H), 7.64-7.69(m, 1H), 7.74-7.77(m, 1H), 8.39(d, 1H).

【0097】

実施例 6

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5, 7-ジメチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-カルボキシアミド

【0098】

a) エチル 5, 7-ジメチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-カルボキシレート 4-アミノ-2, 6-ジメチルピリミジン (16.24 mmol, 2 g) をエタノール (30 ml) と混合し、よく攪拌した。ブロモピルビン酸エチル (20.30 mmol, 3.96 g) を少量ずつ添加した。得られた混合物を 5.5 時間還流し、RT で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、DCM を添加し、 Na_2HCO_3 で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび EtOAc/ヘプタンからの粉碎それぞれにより精製した。0.287 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.33(t, 3H), 2.42(d, 3H), 2.80(s, 3H), 4.33(q, 2H), 7.32(s, 1H), 8.50(d, 1H).

【0099】

b) 5, 7-ジメチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-カルボン酸

エチル 5, 7-ジメチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-カルボキシレート (1.268 mmol, 0.278 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、0 °C に冷却した。2 M の NaOH 溶液を反応混合物に添加した。得られた混合物を 0 °C で 30 分間、RT で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、水を残渣に添加した。水相を 1 M の HCl で酸性とし、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。0.292 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.46(s, 3H), 2.83(s, 3H), 7.39(s, 1H), 8.57(s, 1H).

【0100】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5, 7-ジメチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-カルボキシアミド

表題の化合物は、5, 7-ジメチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-カルボン酸 (0.753 mmol, 0.144 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.538 mmol, 0.2 g) から開始して実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。DMF (6 ml) を溶媒として使用し、HBTU (0.054 mmol, 0.020 g) を HOBt の代わりに使用した。生成物は ACN からの粉碎により精製した。0.045 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26(d, 3H), 2.53-2.56(m, 3H), 2.82(s, 3H), 4.30(dd, 1H), 4.48(dd, 1H), 4.60-4.72(m, 1H), 6.63(d, 1H), 7.23

-7.26(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.75-7.83(m, 2H), 8.00-8.06(m, 1H), 8.27(d, 1H).

【0101】

実施例7

(S)-5-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

【0102】

a) 5-(ブロモメチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸

エチル5-(ブロモメチル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート (4.27 mmol, 1 g) および水酸化リチウム (10.68 mmol, 0.256 g) を THF (6.5 ml) および水 (6.5 ml) に溶解した。得られた混合物を RT で 30 分間攪拌した。1 M の HCl で pH を 4 に調整し、水で希釈した。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。0.543 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.88(s, 2H), 6.92(s, 1H), 14.09(bs, 1H).

【0103】

b) (S)-5-(ブロモメチル)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

5-(ブロモメチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸 (0.718 mmol, 0.148 g) を DCM (5 ml) および THF (1 ml) に溶解した。1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.718 mmol, 0.148 g) を添加し、得られた混合物を RT で攪拌した。形成された沈殿をろ過し、(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.359 mmol, 0.1 g)、トリエチルアミン (0.359 mmol, 0.036 g) および乾燥 DCM (5 ml) をろ液に添加した。ろ液を窒素雰囲気下 RT で 2 日間攪拌し、その間に追加の 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.148 g)、トリエチルアミン (0.050 ml) および 5-(ブロモメチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸 (0.1 g) を添加した。反応混合物を DCM で希釈し、NaHCO₃ で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.064 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25(d, 3H), 4.00-4.09(m, 2H), 4.23-4.31(m, 1H), 4.41-4.48(m, 1H), 4.53-4.63(m, 1H), 6.60-6.66(m, 1H), 6.74-6.78(m, 1H), 7.48-7.53(m, 1H), 7.64(d, 1H), 7.79-7.88(m, 2H).

【0104】

c) (S)-5-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

(S)-5-(ブロモメチル)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド (0.137 mmol, 0.064 g) を DMF (5 ml) に懸濁した。イミダゾール (2.74 mmol, 0.187 g) を添加し、得られた混合物を RT で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を 1.5 時間 60 °C に加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、水で 4 回洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC により精製した。0.017 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15(d, 3H), 4.31(d, 2H), 4.37-4.50(m, 1H), 5.50(s, 2H), 6.63(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.99(d, 1H), 7.22-7.24(m, 1H), 7.76(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.84-7.88(m, 1H), 7.96(s, 1H), 8.81(d, 1H).

【0105】

実施例8

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-

ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-オキソ-5, 6-ジヒドロイミダゾ
[1, 2-c]ピリミジン-2-カルボキシアミド

【0106】

a) エチル5-オキソ-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 2-c]ピリミジン-2-カル
ボキシレート

ブロモピルビン酸エチル (18.00 mmol, 3.51 g) をエタノール (50 ml)
に溶解した。シトシン (18.00 mmol, 2 g) を添加し、得られた混合物を5.
5時間還流した。混合物を蒸発させ、DCMを添加した。沈殿をろ過し、水で洗浄した。
ろ液をNaHCO₃、水で洗浄し、蒸発させた。蒸発残渣および先のろ過した沈殿をそれ
ぞれフラッシュクロマトグラフィーおよび水からの粉碎により精製した。0.526 gの
表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.31(t, 3H), 4.29(q, 2H), 6.60(d
, 1H), 7.30-7.38(m, 1H), 8.22(s, 1H), 11.77(bs, 1H).

10

【0107】

b) 5-オキソ-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 2-c]ピリミジン-2-カルボン酸

エチル5-オキソ-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 2-c]ピリミジン-2-カルボ
キシレート (2.510 mmol, 0.52 g) をエタノール (20 ml) に懸濁した。
水 (4 ml) に溶解した炭酸セシウム (5.02 mmol, 1.635 g) を添加し、得
られた混合物をRTで3.5時間攪拌し、その後混合物を8時間還流した。エタノールを
蒸発させ、残渣を水で希釈した。1MのHClでpHを4に調整し、溶媒を蒸発させた。
残渣をDMFからの粉碎により精製した。0.137 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (
400 MHz, CDCl₃): δ 7.17-7.31(m, 2H), 7.86-7.99(m, 1H).

20

【0108】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1
H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-オキソ-5, 6-ジヒドロイミ
ダゾ [1, 2-c]ピリミジン-2-カルボキシアミド

5-オキソ-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 2-c]ピリミジン-2-カルボン酸 (
0.323 mmol, 0.058 g)、HBTU (0.027 mmol, 10.21 mg)
)、DIPEA (0.323 mmol, 0.042 g) およびEDCI (0.323 mm
ol, 0.062 g) をDMF (2 ml) に懸濁し、得られた混合物をRTで10分間攪
拌した。DMF (2 ml) に溶解した(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H
-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.269 mm
ol, 0.1 g) を添加し、得られた混合物をRTで17分間攪拌した。この時点で、追
加の出発原料を、全ての出発原料の量が元の量の半分だけ増えるように添加した。(S)
-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6
-フルオロベンズニトリルの量は変えなかった。反応をさらに22時間継続させ、その後
温度を4.5時間80℃まで上昇させた。反応混合物をEtOAcで希釈し、1MのNa
₂CO₃、ブラインおよび水で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗
生成物を分取HPLCにより精製した。0.006 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (40
0 MHz, MeOH-d₄): δ 1.25(d, 3H), 4.30-4.37(m, 1H), 4.42-4.49(m, 1H), 4.54-4.65(m,
1H), 6.61(dd, 1H), 6.70(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.75-7.82(m, 2H), 8.26
(s, 1H).

30

40

【0109】

実施例9

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-
ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1, 6-ジヒドロピロロ [2, 3-c]
ピラゾール-5-カルボキシアミド

【0110】

a) エチル1, 6-ジヒドロピロロ [2, 3-c]ピラゾール-5-カルボキシレート

3-アミノピラゾール (1.203 mmol, 0.1 g)、ブロモピルビン酸エチル (
1.504 mmol, 0.293 g) およびメタノールをフラスコに添加し、1.5時間

50

還流した。溶媒を蒸発させ、残渣をDCMに溶解し、 Na_2HCO_3 で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。0.238 gの表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30(t, 3H), 4.26(q, 2H), 6.76(d, 1H), 7.68(s, 1H).

【0111】

b) 1, 6-ジヒドロピロロ[2, 3-c]ピラゾール-5-カルボン酸

エチル 1, 6-ジヒドロピロロ[2, 3-c]ピラゾール-5-カルボキシレート (1.328 mmol, 0.238 g) をエタノール (10 ml) に溶解した。水 (2 ml) に溶解した炭酸セシウム (2.66 mmol, 0.866 g) を添加し、得られた混合物をRTで1日攪拌し、その後水 2 ml に溶解した追加の炭酸セシウム (2.66 mmol, 0.866 g) を添加した。温度を7時間80に上昇させた。エタノールを蒸発させ、残渣を水で希釈した。2 MのHClでpHを4に調整し、EtOAcで3回抽出し、水で洗浄した。合わせた有機物を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。0.041 gの表題の化合物を得た。LC-MS[M+1]: 152.

【0112】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1, 6-ジヒドロピロロ[2, 3-c]ピラゾール-5-カルボキシアミド

表題の化合物は、1, 6-ジヒドロピロロ[2, 3-c]ピラゾール-5-カルボン酸 (0.280 mmol, 0.042 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.215 mmol, 0.080 g) から開始して実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。0.0164 gの表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ 1.29(d, 3H), 4.27-4.34(m, 1H), 4.36-4.43(m, 1H), 4.50-4.60(m, 1H), 6.75-6.79(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.60-7.65(m, 1H), 7.69(d, 1H), 7.79-7.82(m, 1H).

【0113】

実施例10

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)イミダゾ[2, 1-b]チアゾール-6-カルボキシアミド

表題の化合物は、イミダゾ[2, 1-b]チアゾール-6-カルボン酸 (1.041 mmol, 0.175 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.041 mmol, 0.290 g) から開始して実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。DMF (10 ml) を溶媒として使用し、反応時間を2日とした。後処理は、反応混合物を水および酢酸エチルで希釈し、2 Mの Na_2CO_3 、水およびブラインで洗浄することにより行った。合わせた有機物を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.186 gの表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ 1.24(d, 3H), 4.32-4.39(m, 1H), 4.40-4.47(m, 1H), 4.53-4.61(m, 1H), 6.79(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.77-7.81(m, 1H), 7.89-7.91(m, 1H), 8.10(s, 1H).

【0114】

実施例11

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド

表題の化合物は、6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (0.551 mmol, 0.114 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.459 mmol, 0.128 g) から開始して実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。

DMF (4 ml) を溶媒として使用し、HBTU (0.046 mmol、0.017 g) をHOBtの代わりに使用した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。0.0405 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 1.37(d, 3H), 4.30-4.37(m, 1H), 4.38-4.46(m, 1H), 4.59-4.72(m, 1H), 6.72(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.72(s, 1H), 7.78(d, 1H), 8.15-8.21(m, 1H), 8.38(s, 1H), 10.40-10.44(m, 1H).

【0115】

実施例12

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド

表題の化合物は、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (2.58 mmol、428 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.717 mmol、479 mg) から開始して実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。DMF (10 ml) を溶媒として使用した。反応混合物を水で希釈し、DCMで3回抽出した。合わせた有機物を水で2回洗浄した。有機相を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。515 mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07(d, 3H), 1.78-1.94(m, 4H), 2.76(t, 2H), 3.95(t, 2H), 4.24-4.31(m, 1H), 4.33-4.46(m, 2H), 7.01(d, 1H), 7.43(s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.90-7.95(m, 1H), 8.00(s, 1H), 8.08(d, 1H).

【0116】

実施例13

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0117】

a) エチル1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート
エチル2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (0.649 mmol、100 mg) および KOH (0.973 mmol、54.6 mg) を、窒素雰囲気下 DMF (2 ml) に溶解した。銅上に安定化された2-ヨードプロパン (イソプロピルヨジド) (+98%, 0.973 mmol、165 mg) を添加し、得られた混合物をRTで一晩攪拌した。NH₄Cl 溶液を添加し、混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。83 mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.25(t, 3H), 1.36(d, 6H), 2.32(s, 3H), 4.18(q, 2H), 4.31-4.43(m, 1H), 7.87(s, 1H).

【0118】

b) 1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (0.423 mmol、83 mg) をメタノール (0.5 ml) および THF (4 ml) に溶解した。2 MのNaOH (2.115 mmol、1.057 ml) を添加し、得られた混合物をRTで一晩攪拌した。反応混合物のpHを1 MのHClで約5に調整し、混合物を蒸発させた。エタノールを添加し、塩をろ過により取り出した。塩をエタノールで数回洗い流した。51 mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.38(d, 6H), 2.39(s, 3H), 4.35-4.49(m, 1H), 7.97(s, 1H).

【0119】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン

酸 (0.303 mmol, 51 mg)、(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1 H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル (0.253 mmol, 70.4 mg) および HOBt の触媒量のみ (0.025 mmol, 3.41 mg) を用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。DMF (2 ml) を反応における溶媒として使用した。後処理は、反応混合物に水を添加し、それを DCM で 3 回抽出した。合わせた有機物を水で 2 回洗浄した。有機相を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。86 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.06(d, 3H), 1.34(d, 6H), 2.35(s, 3H), 4.23-4.47(m, 4H), 7.02(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.90-7.96(m, 1H), 8.00(s, 1H), 8.04(d, 1H).

【0120】

10

実施例 14

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1 H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

【0121】

a) エチル 5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1 H-ピラゾール-3-カルボキシレート

トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛 (2.378 mmol, 0.864 g)、2-メチル-3-ブチン-2-オール (11.89 mmol, 1 g) およびトリエチルアミン (17.83 mmol, 1.804 g) を窒素雰囲気下フラスコに添加した。ジアゾ酢酸エチル (14.27 mmol, 1.628 g) をゆっくりと添加し、温度を注意深く 100 °C に上昇させ、8 時間攪拌した。水を添加し、混合物を DCM で 2 回抽出した。合わせた DCM 相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.658 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.28(t, 3H), 1.45(s, 6H), 4.24(q, 2H), 5.34(s, 1H), 6.52(s, 1H), 13.22(bs, 1H).

20

【0122】

b) 5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸
エチル 5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1 H-ピラゾール-3-カルボキシレート (1.609 mmol, 0.319 g) をエタノール (1 ml) および THF (4 ml) に溶解した。2 M の NaOH (8.05 mmol, 4.02 ml) を添加し、得られた混合物を RT で一晩攪拌した。反応混合物を HCl で注意深く中和し、蒸発させた。残渣を少量のエタノールに溶解し、塩をろ過により除去した。ろ液を蒸発させた。0.227 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.39(s, 6H), 4.72(bs, 1H), 6.24(s, 1H), 12.20(bs, 1H).

30

【0123】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1 H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.646 mmol, 110 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1 H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル (0.539 mmol, 150 mg) および HOBt の触媒量のみ (0.054 mmol, 7.28 mg) を用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。DMF を溶媒として使用した。水を反応混合物に添加し、混合物を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機物を水で 2 回洗浄し、有機相を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC によりそれぞれ精製した。45.4 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13(d, 3H), 1.43(s, 6H), 4.17-4.55(m, 3H), 5.27(bs, 1H), 6.37(bs, 1H), 6.99(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.08(bs, 1H), 12.94(bs, 1H).

40

【0124】

50

実施例 15

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0125】

a) エチル 1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル 2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (1.622 mmol、250 mg) および KOH (2.432 mmol、136 mg) を DMF (2 ml) に懸濁した。1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタン (4.86 mmol、934 mg) を添加し、得られた混合物を RT で一晩攪拌した。攪拌のあいだ、追加の 0.3 ml の 1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタンを添加し、反応を完了させた。NH₄Cl 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.3 g の表題の化合物を得た。2 つの異性体が反応において得られ、その後の工程で分離した。異性体 1: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.28(t, 3H), 2.33(s, 3H), 4.25(q, 2H), 4.45-4.58(m, 2H), 6.23-6.53(m, 1H), 7.80(s, 1H)。異性体 2: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.25(t, 3H), 2.39(s, 3H), 4.19(q, 2H), 4.70-4.83(m, 2H), 6.18-6.49(m, 1H), 7.59(s, 1H)。

【0126】

b) 1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (1.375 mmol、300 mg) をメタノール (0.5 ml) および THF (4 ml) に溶解した。2 M NaOH (4.12 mmol、2.062 ml) を添加し、得られた混合物を RT で 2.5 時間攪拌した。混合物の pH を 5 M の HCl で約 6 に調整し、溶媒を蒸発させた。エタノールを添加し、ろ過した。ろ液を蒸発させた。176 mg の表題の化合物を得た。先の反応において生成された 2 つの異性体がおお存在した。異性体 1: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.25(s, 3H), 4.67-4.80(m, 2H), 6.09-6.44(m, 1H), 6.94(s, 1H)。異性体 2: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.27(s, 3H), 4.32-4.44(m, 2H), 6.17-6.47(m, 1H), 7.15(s, 1H)。

【0127】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.926 mmol、176 mg)、(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.617 mmol、172 mg) および HOBt の触媒量のみ (0.062 mmol、8.34 mg) を用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。DMF を溶媒として使用した。水を反応混合物に添加し、混合物を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機物を水で 2 回洗浄した。有機相を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC によりそれぞれ精製した。15.5 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07(d, 3H), 2.36(s, 3H), 4.23-4.55(m, 5H), 6.19-6.51(m, 1H), 7.02(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.90-7.95(m, 1H), 8.00(s, 1H), 8.12(d, 1H)。

【0128】

実施例 16

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((R)-2-ヒドロキシプロピル

) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド

【0129】

a) (R) - エチル 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート

エチル 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート (3.24 mmol、500 mg) および炭酸カリウム (32.4 mmol、4482 mg) を DMF (10 ml) に溶解した。(R) - (+) - プロピレンオキシド (48.6 mmol、3.41 ml) を添加し、得られた混合物を 60 °C で 5.5 時間攪拌した。追加の (R) - (+) - プロピレンオキシド (1.5 ml) を添加し、もう 1 時間加熱を続けた。混合物を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。525 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.06(d, 3H), 1.25(t, 3H), 2.30(s, 3H), 3.68-4.00(m, 3H), 4.18(q, 2H), 4.95(d, 1H), 7.73(s, 1H).

10

【0130】

b) (R) - 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

(R) - エチル 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート (2.474 mmol、525 mg) をメタノール (1 ml) および THF (8 ml) に溶解した。2 M の NaOH (7.42 mmol、3.71 ml) を添加し、得られた混合物を RT で一晩攪拌した。混合物の pH は 1 M の HCl で約 5 に調整し、溶媒を蒸発させた。エタノールを添加し、塩をろ過により除去した。ろ液を蒸発させた。393 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.03(m, 6H), 2.30(s, 3H), 3.71-3.80(m, 1H), 3.81-3.97(m, 2H), 4.95(bs), 7.67(s, 1H).

20

【0131】

c) N - ((S) - 1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド

表題の化合物は、(R) - 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (1.059 mmol、195 mg) および (S) - 4 - (1 - (2 - アミノプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - クロロ - 6 - フルオロベンズニトリル (0.882 mmol、246 mg) から開始し、乾燥 DMF (2 ml) を溶媒として用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。反応終了後、DCM を添加し、反応混合物を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC によりそれぞれ精製した。177.8 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.00-1.10(m, 6H), 2.34(s, 3H), 3.69-3.90(m, 3H), 4.22-4.48(m, 3H), 4.91(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.91-7.96(m, 1H), 8.00(s, 1H), 8.06(d, 1H).

30

【0132】

実施例 17

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1' - メチル - 1' H - 1, 4' - ビピラゾール - 3 - カルボキシアミド

40

【0133】

a) メチル 1' - メチル - 1' H - 1, 4' - ビピラゾール - 3 - カルボキシレート

メチル 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (10 g、79.3 mmol) の DMF (80 ml) 溶液に、酸化第一銅 (0.567 g、3.96 mmol)、サリチルアルドオキシム (1.08 g、7.93 mmol)、Cs₂CO₃ (64.4 g、198.4 mmol) および 1 - メチル - 4 - ヨードピラゾール (16.5 g、79.9 mmol) を添加し、混合物を 110 °C で 48 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 2.9 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.83(s, 3H), 3.88(s, 3H)

50

, 7.90(s, 1H), 8.29(d, 2H). LC-MS: [M+H]=207.

【0134】

b) 1'-メチル-1'H-1, 4'-ビピラゾール-3-カルボン酸

表題の化合物は、メチル1'-メチル-1'H-1, 4'-ビピラゾール-3-カルボキシレート (2.9 g, 13.5 mmol) から開始して実施例33(c)に記載した手順を用いて製造した。収量1.4 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.88(s, 3H), 6.87(d, 1H), 7.88(s, 1H), 8.25(d, 2H), 12.8(bs, 1H). LC-MS: [M+1]=193.19.

【0135】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1'-メチル-1'H-1, 4'-ビピラゾール-3-カルボキサミド

10

表題の化合物は、1'-メチル-1'H-[1, 4'-ビピラゾール]-3-カルボン酸 (0.861 mmol, 165 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.718 mmol, 200 mg) から開始し、DMF (2 ml) を溶媒として用いて実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。DCMを添加し、反応混合物を蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製した生成物をDCMに溶解し、1 MのNaHCO₃で3回洗浄した。合わせた有機物を蒸発させた。134 mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15(d, 3H), 3.88(s, 3H), 4.28-4.42(m, 2H), 4.42-4.52(m, 1H), 6.75(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.81-7.88(m, 3H), 7.94(s, 1H), 8.13-8.17(m, 2H), 8.18(s, 1H).

20

【0136】

実施例18

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H, 2'H-3, 3'-ビピラゾール-5-カルボキサミド

【0137】

a) エチル1H, 2'H-3, 3'-ビピラゾール-5-カルボキシレート

ナトリウム片 (0.26 g) をナトリウムが溶解するまで攪拌しながらエタノール (12 ml) にゆっくりと添加した。1-(1H-ピラゾール-5-イル)エタノン (8.61 mmol, 0.948 g) およびジエチルオキサレート (8.61 mmol, 1.258 g) を添加した。混合物を75℃で3時間加熱し、その後RTで一晩攪拌を続けた。水 (6 ml) に溶解した塩酸ヒドラジン (8.61 mmol, 0.590 g) を添加した。得られた混合物を再び3時間75℃に加熱した。混合物をRTに冷却し、2 MのNaOHを添加することにより中和した。混合物をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機物を水およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.404 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 1.39(t, 3H), 4.38(q, 2H), 6.69(d, 1H), 7.10(bs, 1H), 7.70(bs, 1H).

30

【0138】

b) 1H, 2'H-3, 3'-ビピラゾール-5-カルボン酸

40

エチル1H, 2'H-3, 3'-ビピラゾール-5-カルボキシレート (1.959 mmol, 0.404 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、氷浴中で冷却した。1 MのNaOH溶液 (1.959 mmol, 4 ml) をゆっくりと添加した。溶液を1時間60℃に加熱した。エタノールを真空下で除去し、残渣をtert-ブチルメチルエーテルで希釈した。溶液を氷浴で再び冷却し、2 NのHCl溶液で酸性化した。溶液を周囲の温度まで温め、一晩攪拌した。水およびDCMを添加し、相を分離した。両方の相を蒸発させて合わせた。0.551 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.70(d, 1H), 7.04(s, 1H), 7.77(d, 1H).

【0139】

50

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H, 2'-H-3, 3'-ビピラゾール-5-カルボキシアミド

表題の化合物は、1H, 2'-H-3, 3'-ビピラゾール-5-カルボン酸 (2.245 mmol, 0.4 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.871 mmol, 0.521 g) から開始し、DMF (10 ml) を溶媒として用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。反応混合物に水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機相を 2 M の Na_2CO_3 、水およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC によりそれぞれ精製した。0.1277 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19(d, 3H), 4.27-4.56(m, 3H), 6.64(bs, 1H), 6.84(bs, 1H), 6.98(d, 1H), 7.77(bs, 1H), 7.81-7.87(m, 2H), 7.93-7.6(m, 1H), 8.07(br.s, 1H), 12.57-13.78(m, 2H).

【0140】

実施例 19

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0141】

a) (S)-エチル 1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル 2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (1.622 mmol, 250 mg) および炭酸カリウム (16.22 mmol, 2241 mg) を、窒素雰囲気下で乾燥 DMF (5 ml) に溶解した。(S)-2-メチルオキシラン (24.32 mmol, 1.723 ml) を添加し、得られた混合物を 60 °C に加熱し、5.5 時間攪拌した。追加の (S)-2-メチルオキシラン (1 ml) を添加し、もう 1 時間 60 °C で攪拌を続けた。溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。139 mg の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.06(d, 3H), 1.24(t, 3H), 2.30(s, 3H), 3.71-3.89(m, 4H), 4.18(q, 2H), 7.73(s, 1H).

【0142】

b) (S)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

(S)-エチル 1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (0.655 mmol, 139 mg) をメタノール (0.5 ml) および THF (4 ml) に溶解した。2 M の NaOH (1.965 mmol, 0.982 ml) を添加し、得られた混合物を RT で一晩攪拌した。混合物を 1 M の HCl で酸性 (pH ~ 5) とし蒸発させた。エタノールを添加し、塩をろ過により除去した。ろ液を蒸発させた。112 mg の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.06(d, 3H), 2.30(s, 3H), 3.70-3.91(m, 4H), 7.59(s, 1H).

【0143】

b) N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.608 mmol, 112 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.507 mmol, 141 mg) から開始し、DMF (2 ml) を溶媒として用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。反応停止後、DCM を添加し、反応混合物を蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製した生成物を MeOH/DCM の混合物に溶解し、1 M の NaHCO_3 で 2 回洗浄

10

20

30

40

50

した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。生成物をジエチルエーテルからの粉碎によりさらに精製し、ろ過し、そして真空下乾燥させた。31 mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.01-1.08(m, 6H), 2.33(s, 3H), 3.68-3.91(m, 3H), 4.22-4.48(m, 3H), 4.91(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.94(d, 1H), 8.01(s, 1H), 8.06(d, 1H).

【0144】

実施例20

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3,3'-ビピリジン-6-カルボキシアミド

10

【0145】

a) 5-ブロモピコリン酸tert-ブチル

5-ブロモピコリン酸(5 g、24.8 mmol)をt-BuOH(100 ml)に溶解した。その溶液に、DMA P(0.303 g、2.47 mmol)、(Boc)₂O(8.1 g、37.12 mmol)を添加し、50℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。残渣をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮した。収量3.6 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.55(s, 9H), 7.92(d, 1H), 8.23(dd, 1H), 8.83(d, 1H).

【0146】

b) tert-ブチル 3,3'-ビピリジン-6-カルボキシレート

20

5-ブロモピコリン酸tert-ブチル(3.5 g、13.56 mmol)のDMF(40 ml)溶液に、Pd(OAc)₂(0.152 g、0.68 mmol)、dppf(0.753 g、1.37 mmol)、CuCl(1.4 g、13.57 mmol)、Cs₂CO₃(8.9 g、27.13 mmol)およびピリジン-3-イルボロン酸(3.4 g、27.13 mmol)を不活性雰囲気下で添加した。反応混合物を110℃で一晩攪拌し、H₂Oで希釈した。混合物をセライト床を通してろ過し、ろ液をEtOAcで抽出した。有機層を濃縮した。収量1.75 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.67(s, 9H), 7.43-7.47(m, 1H), 7.91(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.01(dd, 1H), 8.17(d, 1H), 8.70(dd, 1H), 8.88(d, 1H), 8.97(d, 1H).

【0147】

c) 3,3'-ビピリジン-6-カルボン酸

30

tert-ブチル 3,3'-ビピリジン-6-カルボキシレート(3.2 g、12.5 mmol)の4MのHClジオキサン(100 ml)溶液を110℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、ジエチルエーテルから2回粉碎した。収量3.2 g。¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.23-8.27(m, 1H), 8.50(d, 1H), 8.84(d, 1H), 8.93(d, 1H), 8.98(d, 1H), 9.16(s, 1H), 9.26(s, 1H).

【0148】

d) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3,3'-ビピリジン-6-カルボキシアミド

40

表題の化合物は、3,3'-ビピリジン-6-カルボン酸(0.861 mmol、172 mg)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル(0.718 mmol、200 mg)から開始し、DMF(2 ml)を溶媒として用いて実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。反応停止後、DCMを添加し、反応混合物を蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーおよびメタノールからの粉碎でそれぞれ精製した。75 mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.18(d, 3H), 4.35-4.59(m, 3H), 7.02(d, 1H), 7.55-7.62(m, 1H), 7.87-7.93(m, 2H), 7.98(s, 1H), 8.06-8.10(m, 1H), 8.19-8.25(m, 1H), 8.35(dd, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.99-9.05(m, 2H), 9.13(d, 1H).

【0149】

50

実施例 2 1

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-6-(3,3-ジメチルウレイド)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド

【0150】

a) エチル 6-(3,3-ジメチルウレイド)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート

エチル 6-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (0.975 mmol, 0.2 g) を THF (10 ml) に溶解した。トリエチルアミン (2.92 mmol, 0.296 g) を添加し、反応混合物を 0 °C に冷却した。塩化ジメチルカルバミル (1.462 mmol, 0.135 ml) を注意深く添加し、混合物を攪拌しながら周囲の温度に温めた。追加の塩化ジメチルカルバミル (1.462 mmol, 0.135 ml) を添加し、もう 1 時間攪拌を続けた。溶媒を蒸発させ、DCM を添加し、得られた混合物を NaHCO₃ 溶液と水で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.066 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.31(t, 3H), 2.95(s, 6H), 4.29(q, 2H), 7.39-7.44(m, 1H), 7.50-7.54(m, 1H), 8.41(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.89-8.93(m, 1H).

【0151】

b) 6-(3,3-ジメチルウレイド)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸

エチル 6-(3,3-ジメチルウレイド)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (0.239 mmol, 0.066 g) をエタノール (5 ml) に溶解した。溶液を 0 °C に冷却し、2 M の NaOH 溶液 (0.478 mmol, 0.239 ml) を添加した。得られた混合物を 0 °C で攪拌した。エタノールを蒸発させ、水を添加した。水相の pH を HCl で ~4 に調整した。混合物を EtOAc で抽出し、有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。残渣を MeOH/DCM 1/9 で粉碎した。ろ過した沈殿を真空下で乾燥した。0.067 g の表題の化合物を得た。LC-MS: [M-1]=247.24.

【0152】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-6-(3,3-ジメチルウレイド)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド

表題の化合物は、6-(3,3-ジメチルウレイド)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (0.270 mmol, 0.067 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.108 mmol, 0.04 g) から開始し、DMF (4 ml) を溶媒として用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。HBTU (0.027 mmol, 10.24 mg) を HOBt の代わりに用いた。生成物を水相中に沈殿させ、ろ過により分離した。有機相にも生成物が含まれていた。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。合わせた沈殿を分取 HPLC により精製した。0.0192 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.13(d, 3H), 2.95(s, 6H), 4.30-4.54(m, 3H), 7.01(d, 1H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.87(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.97(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.39(bs, 1H), 8.49(d, 1H), 8.87-8.91(m, 1H).

【0153】

実施例 2 2

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-6-(メチルスルホンアミド)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシアミド

【0154】

a) エチル 6-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート

10

20

30

40

50

エチル 6-アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート (0.975 mmol, 0.2 g) を THF (10 ml) に溶解した。トリエチルアミン (9.75 mmol, 0.986 g) を添加し、混合物を 0℃ に冷却した。塩化メタンスルホン (9.75 mmol, 1.116 g) をゆっくりと添加し、混合物を RT に冷却した。RT で反応が終了するまで攪拌を続けた。溶媒を蒸発させ、DCM を添加し、NaHCO₃ 溶液および水で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.149 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.33(t, 3H), 3.61(s, 6H), 4.34(q, 2H), 7.50(dd, 1H), 7.69-7.74(m, 1H), 8.54-8.56(m, 1H), 9.00-9.02(m, 1H).

【0155】

b) 6-(メチルスルホンアミド) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸
エチル 6-(N-(メチルスルホン)メチルスルホンアミド) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート (0.412 mmol, 0.149 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、氷浴で 0℃ に冷却した。2 M の NaOH 溶液 (0.825 mmol, 0.412 ml) を添加し、0℃ で 3.5 時間攪拌し、その後温度を RT に温めた。攪拌を一晩続けた。温度を 50℃ に上げ、5 時間攪拌した。混合物を再び RT で一晩攪拌した。エタノールを蒸発させ、水を添加した。pH を 1 M の HCl で 4 に調整し、その後生成物が析出し始めた。沈殿をろ過により取り出し、真空下で乾燥した。0.057 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.05(s, 3H), 7.22-7.29(m, 1H), 7.60-7.66(m, 1H), 8.49-8.53(m, 1H), 8.55(s, 1H), 9.81(s, 1H).

【0156】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-6-(メチルスルホンアミド) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシアミド

表題の化合物は、6-(メチルスルホンアミド) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸 (0.215 mmol, 0.055 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.179 mmol, 0.050 g) から開始し、DCM (10 ml) を溶媒として用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。HBTU (0.018 mmol, 6.80 mg) を HOBt の代わりに用いた。混合物を DCM で希釈し、Na₂CO₃ 溶液および水で洗浄した。有機相を蒸発させた。水相および Na₂CO₃ 相を EtOAc で洗浄した。蒸発させた有機相を合せ、分取 HPLC により精製した。0.0174 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14(d, 3H), 3.04(s, 3H), 4.27-4.58(m, 3H), 7.00(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.57-7.62(m, 1H), 7.87(d, 1H), 7.91(dd, 1H), 7.95-7.97(m, 1H), 8.36(d, 1H), 8.49-8.51(m, 1H), 8.55(d, 1H), 9.77(s, 1H).

【0157】

実施例 23

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

【0158】

a) エチル 5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) イソオキサゾール-3-カルボキシレート

クロロオキシイミド酢酸エチル (6.79 mmol, 1.029 g) および 4-メチル-1-ペンチン-3-オール (20.38 mmol, 2 g) をトルエン (20 ml) に溶解した。トルエンに溶解した Et₃N (6.79 mmol, 0.947 ml) を滴下した。混合物を RT で一晩攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.828 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 0.92(d, 3H), 0.97(d, 3H), 1.39(t, 3H), 2.03-2.16(m, 1H), 4.41(q, 2H), 4.58(d, 1H), 6.65(s,

10

20

30

40

50

1H).

【0159】

b) 5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イソオキサゾール-3-カルボン酸
エチル5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート(2.345 mmol, 0.5 g)をエタノール(5 ml)に溶解し、0℃に冷却した。1 MのNaOH溶液(5 ml)をゆっくりと添加し、得られた混合物をRTに温めた。溶液を3時間60℃に加熱した。エタノールを蒸発により除去し、残渣をtert-ブチルメチルエーテルで希釈した。混合物を0℃に冷却し、2 NのHCl溶液で酸性化した。混合物を周囲の温度に温め、一晚攪拌した。混合物をDCMで抽出した。有機相および水相の両方に生成物が含まれるので、両方を合せ、蒸発させた。0.691 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.85(d, 3H), 0.91(d, 3H), 2.03(qd 1H), 4.54(d, 1H), 6.66(s, 1H).

10

【0160】

c) N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イソオキサゾール-3-カルボン酸(2.160 mmol, 0.4 g)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル(1.800 mmol, 0.502 g)から開始し、DMF(10 ml)を溶媒として用いて実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。反応混合物を水およびEtOAcで希釈し、相を分離し、有機相を2 MのNa₂CO₃、水およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取HPLCそれぞれにより精製した。0.0146 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 0.89(d, 3H), 0.92-0.98(m, 3H), 1.26(d, 3H), 2.01-2.13(m, 1H), 4.28-4.45(m, 2H), 4.51-4.64(m, 2H), 6.53(d, 1H), 6.79(d, 1H), 7.68-7.77(m, 2H), 7.91(s, 1H).

20

【0161】

実施例24

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシアミド

30

【0162】

a) エチル5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート

アミノヒドロキシイミノ酢酸エチル(3.78 mmol, 0.5 g)、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(95%, 3.78 mmol, 0.530 g)および1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(4.16 mmol, 0.525 g)を窒素雰囲気下DCM(70 ml)に懸濁した。混合物をRTで1日攪拌した。溶媒を蒸発させ、ピリジンを残渣に添加した。得られた混合物を6時間還流し、RTで一晩攪拌した。ピリジンを蒸発させ、残渣をDCMおよび水で希釈した。相を分離し、水相をDCMで4回抽出した。合わせた有機物をHCl水溶液、飽和NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.285 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 1.43(t, 3H), 2.30(s, 3H), 4.23(s, 3H), 4.49(q, 2H), 6.96(s, 1H).

40

【0163】

b) 5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸

エチル5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(1.206 mmol, 0.285 g)をエタノール

50

(7 ml) に溶解し、氷浴で 0 °C に冷却した。1 M の NaOH 溶液 (3 ml) を添加し、氷浴を除き、混合物を 1.5 時間 60 °C に加熱した。エタノールを蒸発させ、残渣を MTBE で希釈した。混合物を再度氷浴で冷却し、2 M の HCl で酸性化した。混合物を RT に温め、一晩攪拌した。水、MTBE および DCM を添加したが、沈殿は溶解しなかった。有機相および水相を合せ、そして蒸発させた。0.336 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.27(s, 3H), 4.16(s, 3H), 7.01(s, 1H).

【0164】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸 (1.614 mmol, 0.336 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.345 mmol, 0.375 g) から開始し、DMF (10 ml) を溶媒として用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。反応混合物を水および EtOAc で希釈し、相を分離し、有機相を 2 M の Na₂CO₃、水およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC それぞれにより精製した。0.003 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29(d, 3H), 2.34(s, 3H), 4.24(s, 3H), 4.30(dd, 1H), 4.49(dd, 1H), 4.61-4.72(m, 1H), 6.65(d, 1H), 6.88(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.78-7.82(m, 1H), 8.01(d, 1H).

【0165】

実施例 25

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシアミド

【0166】

a) エチル 5-(イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート

アミノヒドロキシミノ酢酸エチル (3.78 mmol, 0.5 g)、3-イソオキサゾールカルボン酸 (3.78 mmol, 0.428 g) および 1,3-ジイソプロピルカルボジイミド (4.16 mmol, 0.525 g) を、窒素雰囲気下 DCM (70 ml) に溶解した。混合物を RT で 1 日攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、残渣をピリジンに溶解し、6 時間還流し、RT で一晩おいた。ピリジンを蒸発させ、残渣を DCM および水で希釈した。水相を DCM で 4 回抽出した。合わせた有機物を HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.396 g の表題の化合物を得た。回転異性体が ¹H-NMR において得られ、分析を高い温度で繰り返した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, +60 °C): δ 1.38(t, 3H), 4.49(q, 2H), 7.21(d, 1H), 9.05(d, 1H).

【0167】

b) 5-(イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸

エチル 5-(イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート (1.893 mmol, 0.396 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、氷浴で 0 °C に冷却した。1 M の NaOH 溶液 (4 ml) をゆっくりと添加し、混合物を 3 時間 60 °C に加熱した。エタノールを蒸発させ、残渣を MTBE で希釈した。混合物を 0 °C に冷却し、2 M の HCl を添加して酸性化した。混合物を RT で一晩攪拌した。水を添加し、相を分離し、水相を蒸発させた。0.533 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ 6.68(d, 1H), 8.65(d, 1H).

【0168】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、5-(イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸 (1.933 mmol, 0.35 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.610 mmol, 0.449 g) から開始し、DMF (10 ml) を溶媒として用いて実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。反応混合物を水および EtOAc で希釈し、相を分離し、有機相を 2 M の Na_2CO_3 、水およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC それぞれにより精製した。0.0065 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26(d, 3H), 4.28(dd, 1H), 4.46(dd, 1H), 4.56-4.66(m, 1H), 6.63(d, 1H), 6.82(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.84-7.86(m, 1H), 7.88(d, 1H), 8.51(d, 1H).

【0169】

実施例 26

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド

【0170】

a) リチウム (Z)-4-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-エトキシ-1,4-ジオキソプト-2-エン-2-オレート

5-アセチル-1-ベンジルイミダゾール (24.97 mmol, 5 g) を、窒素雰囲気下で乾燥ジエチルエーテル (100 ml) に溶解した。混合物を -75°C に冷却し、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (27.5 mmol, 27.5 ml) を滴下した。得られた混合物を -75°C で 1 時間攪拌した。ジエチルオキサレート (32.5 mmol, 4.74 g) を添加し、混合物を周囲の温度に温め、その後混合物を RT で 1 日攪拌した。生成した沈殿をろ過により取り出し、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。沈殿を真空下で乾燥した。7.38 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.22(t, 3H), 4.11(q, 2H), 5.61(s, 2H), 6.17(s, 1H), 7.15-7.31(m, 5H), 7.48(d, 1H), 7.88(d, 1H).

【0171】

b) エチル 3-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

リチウム (Z)-4-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-エトキシ-1,4-ジオキソプト-2-エン-2-オレート (9.80 mmol, 3.0 g) を乾燥エタノール (20 ml) に懸濁した。ヒドラジンジヒドロクロリド (12.74 mmol, 1.337 g) を添加し、得られた混合物を 2 時間還流した。混合物を周囲の温度に冷却し、蒸発させた。粘性の油状物をエタノールからの粉砕により精製した。沈殿をろ過により分離し、冷エタノールで洗い流した。2.614 g の表題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31(t, 3H), 4.33(q, 2H), 5.81(bs, 2H), 7.11-7.39(m, 6H), 8.16(bs, 1H), 9.31(bs, 1H), 14.50(bs, 1H).

【0172】

c) エチル 3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

エチル 3-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (8.77 mmol, 2.6 g) を酢酸 (10 ml) およびエタノール (190 ml) の混合物に溶解した。混合物を H-Cube (10% Pd/C Cat Cart (8.77 mmol) 流速 1.5 ml/分、 $+80^\circ\text{C}$ 、フル水素モード) にかけた。集めた画分を合わせ蒸発させた。得られた固体をトルエン中で攪拌し、蒸発させた

。これをもう1度繰り返した。1. 837 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.33(t, 3H), 4.35(q, 2H), 7.38(s, 1H), 8.07(d, 1H), 9.14(bs, 1H), 14.44(bs, 1H). LC-MS: [M-1]=205.0.

【0173】

d) エチル 3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

エチル 3- (1H-イミダゾール-4-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (6. 79 mmol, 1. 4 g) を、窒素雰囲気下DCM (20 ml) に懸濁した。トリフェニルメチルクロリド (8. 15 mmol, 2. 271 g) を添加し、RTで10分間攪拌した。トリエチルアミン (8. 15 mmol, 1. 136 ml) を添加し、得られた混合物をRTで20時間攪拌し、その後DCM (10 ml) およびトリフェニルメチルクロリド (1 g) を添加した。攪拌をもう4. 5日続けた。追加のトリフェニルメチルクロリド (1. 14 g) およびトリエチルアミン (0. 6 ml) を添加し、混合物をもう1日攪拌した。混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。残渣をACNからの粉碎により精製した。1. 837 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.28(t, 3H), 4.25(q, 2H), 6.89(s, 1H), 7.09-7.18(m, 6H), 7.18-7.33(m, 6H), 7.36-7.47(m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.55(s, 1H), 13.63(bs, 1H).

【0174】

e) 3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸

エチル 3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (4. 01 mmol, 1. 8 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、0 °Cに冷却した。2 MのNaOH溶液 (8. 03 mmol, 4. 01 ml) を添加し、混合物をRTで1時間攪拌した。混合物を60 °Cに加熱し、10時間攪拌した。エタノールを蒸発させ、残渣を水で希釈した。1 MのHCl溶液でpHを4に調整し、生成物を沈殿させた。沈殿をろ過により取り出し、水で洗浄した。固体を真空下で乾燥した。1. 5 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.75(bs, 1H), 7.08-7.17(m, 6H), 7.18-7.34(m, 5H), 7.36-7.49(m, 8H). LC-MS: [M-1]=419.1.

【0175】

f) (S) -N- (1- (3- (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド

表題の化合物は、3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0. 875 mmol, 0. 368 g) および (S) -4- (1- (2-アミノプロピル) -1H-ピラゾール-3-イル) -2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0. 673 mmol, 0. 250 g) から開始し、HOBtの代わりにHBTU (0. 067 mmol, 0. 026 g) を用い、実施例3 (h) に記載した手順を用いて製造した。DMF (4 ml) を溶媒として用いた。反応混合物をDCMで希釈し、1 MのNa₂CO₃および水で洗浄した。分離した有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発して0. 511 gの粗生成物を得た。もう1つの粗バッチ (931 mg) をここに合わせ、まずACNにおける粉碎により精製し、その後フラッシュクロマトグラフィーにより精製して0. 095 gの生成物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.18(d, 3H), 4.13-4.53(m, 3H), 6.64(s, 1H), 6.98(d, 1H), 7.09-7.19(m, 4H), 7.35-7.51(m, 9H), 7.52-7.57(m, 1H), 7.70-7.76(m, 1H), 7.79-7.86(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.06-8.10(m, 1H), 8.14-8.18(m, 1H), 13.35(bs, 1H).

【0176】

g) (S) -N- (1- (3- (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3- (1H-イミダゾール-4-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド (0.139 mmol, 0.095 g) に、ギ酸 (41.8 mmol, 1.926 g)、THF (20 ml) および水 (1 ml) を含む溶液 4 ml を添加した。得られた混合物を最初に RT で攪拌し、その後温度を 2 時間 50 °C に上昇させた。溶媒を蒸発させ、ACN を添加し、再び蒸発させた。これをもう 1 度繰り返した。粗生成物を分取 HPLC により精製した。0.0169 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27(d, 3H), 4.14(dd, 1H), 4.45(dd, 1H), 4.57-4.64(m, 1H), 6.29(bs), 6.63(d, 1H), 6.90(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.73(d, 1H), 7.84-7.86(m, 1H)。LC-MS: [M+1]= 439.0.

10

【0177】

実施例 27

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(クロロプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

【0178】

a) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

20

表題の化合物は、2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボン酸 (2.153 mmol, 0.368 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (2.153 mmol, 0.6 g) から開始し、HOBt の代わりに HBTU (0.215 mmol, 0.082 g) を用い、実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。DCM (15 ml) を溶媒として用いた。反応の間、出発材料の新しいバッチを反応混合物に添加した。バッチに、(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリルを全く添加しなかった以外は、反応の開始に使用された出発材料の半分の量を含めた。得られた混合物を 2 日間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、Na₂CO₃ 溶液および水で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.669 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13(d, 3H), 1.52(s, 6H), 4.27-4.54(m, 3H), 5.63(s, 1H), 7.02(d, 1H), 7.83-7.89(m, 2H), 7.98(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.48(s, 1H)。

30

【0179】

b) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(クロロプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド (0.116 mmol, 0.05 g) を DMF (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.255 mmol, 0.026 g) を添加した。ジエチルクロロホスフェート (0.232 mmol, 0.040 g) を注意深くシリンジで添加した。得られた混合物を RT で一晩攪拌した。氷と水の混合物を添加し、混合物を 1 M の NaOH で中和した。混合物を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC により精製した。0.0047 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26(d, 3H), 2.04(d, 6H), 4.29-4.36(m, 1H), 4.38-4.46(m, 1H), 4.54-4.66(m, 1H), 6.64(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.72-7.75(m, 1H), 8.17(s, 1H)。

40

【0180】

50

実施例 28

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-プロペン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(クロロプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミドを合成した反応からの副生成物であった。この化合物は、分取HPLC精製の間に主生成物から分離した。0.008 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27(d, 3H), 2.13-2.18(m, 3H), 4.31(dd, 1H), 4.42(dd, 1H), 4.54-4.65(m, 1H), 5.45-5.50(m, 1H), 5.98-6.02(m, 1H), 6.62(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 8.11(s, 1H).

【0181】

実施例 29

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-N5-シクロプロピルイソオキサゾール-3, 5-ジカルボキシアミド

【0182】

a) 3-(エトキシカルボニル)イソオキサゾール-5-カルボン酸

クロロオキシイミド酢酸エチル (3.30 mmol, 0.5 g) およびプロピオール酸 (33.0 mmol, 2.311 g) をジエチルエーテル (10 ml) に攪拌しながら溶解した。ジエチルエーテル (5 ml) に溶解したトリエチルアミン (3.30 mmol, 0.334 g) を先の混合物に滴下した。反応混合物をRTで3日間攪拌し、そのあいだ追加のトリエチルアミン (2 × 0.668 g (5 ml のジエチルエーテルに溶解)) を滴下した。反応混合物のpHを2に調整した。有機相を水で2回洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。残渣を真空下で乾燥した。369 mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44(t, 3H), 4.49(q, 2H), 7.41(s, 1H), 10.59(bs, 1H).

【0183】

b) エチル 5-(シクロプロピルカルバモイル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート

表題の化合物は、3-(エトキシカルボニル)イソオキサゾール-5-カルボン酸 (3.78 mmol, 0.7 g) およびシクロプロピルアミン (2.91 mmol, 0.166 g) から開始し、DCM (10 ml) を溶媒として用いて製造した。混合物をDCMで希釈し、1 MのNa₂CO₃および水で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.284 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.58-0.64(m, 2H), 0.70-0.77(m, 2H), 1.33(t, 3H), 2.80-2.90(m, 1H), 4.38(q, 2H), 7.39(s, 1H), 9.04(bs, 1H).

【0184】

c) 5-(シクロプロピルカルバモイル)イソオキサゾール-3-カルボン酸

エチル 5-(シクロプロピルカルバモイル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート (1.267 mmol, 0.284 g) をエタノール (10 ml) に溶解した。混合物を氷浴で冷却し、2 MのNaOH溶液 (2.53 mmol, 1.267 ml) を添加した。得られた混合物を反応が完了するまで冷却下攪拌した。エタノールを蒸発させ、水を添加した。混合物のpHをHClで4に調整した。沈殿をろ過により除去した。ろ液を蒸発させ、1/9のMeOH/DCMから粉碎により精製した。0.058 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.57-0.66(m, 2H), 0.67-0.75(m, 2H), 2.77-2.88(m, 1H), 6.97(s, 1H), 8.85(m, 1H).

【0185】

d) (S)-N-3-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-N5-シクロプロピルイソオキ

サゾール-3, 5-ジカルボキシアミド

表題の化合物は、5-(シクロプロピルカルバモイル)イソオキサゾール-3-カルボン酸(0.377 mmol, 0.074 g)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル(0.377 mmol, 0.14 g)から開始し、DMF(4 ml)を溶媒として用い、実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。HOBtの代わりにHBTU(0.038 mmol, 0.014 g)を用いた。粗生成物を分取HPLCにより精製した。0.0011 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 0.69-0.75(m, 2H), 0.91-0.98(m, 2H), 1.26(d, 3H), 2.87-2.96(m, 1H), 4.26(dd, 1H), 4.46(dd, 1H), 4.55-4.65(m, 1H), 6.58-6.63(m, 1H), 6.64(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.63-7.69(m, 1H), 7.82(s, 1H), 7.93(d, 1H).

10

【0186】

実施例30

(S)-2-ブロモ-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-ブロモ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(4.31 mmol, 0.822 g)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル(3.59 mmol, 1 g)から開始し、DMF(10 ml)を溶媒として用い、実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。DCMおよび水を混合物に添加し、層を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機物を水で3回洗浄した。DCM相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取HPLCそれぞれにより精製した。30.5 mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10(d, 3H), 4.24-4.49(m, 1H), 7.00(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.11(d, 1H), 13.23(bs, 1H).

20

【0187】

実施例31

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(2-メチルプロプ-1-エニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

30

【0188】

a) メチル1-(2-メチルプロプ-1-エニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

表題の化合物は、メチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(8 g, 63.4 mmol)および1-ブロモ-2-メチルプロペン(12.7 g, 95.2 mmol)から開始して実施例17(a)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量2.4 g。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.81(d, 3H), 1.87(d, 3H), 3.93(s, 3H), 6.70(d, 1H), 6.87(d, 1H), 7.47(d, 1H).

【0189】

40

b) 1-(2-メチルプロプ-1-エニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

表題の化合物は、メチル1-(2-メチルプロプ-1-エニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(2.4 g, 13.3 mmol)から開始して実施例32(d)に記載した手順を用いて製造した。収量1.6 g。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.84(s, 6H), 6.77(d, 1H), 6.82(s, 1H), 7.87(d, 1H), 12.7(bs, 1H).

【0190】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(2-メチルプロプ-1-エニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、1-(2-メチルプロプ-1-エニル)-1H-ピラゾール

50

ー 3-カルボン酸 (1.076 mmol、179 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.897 mmol、250 mg) から開始し、DCM (5 ml) を溶媒として用い、実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。混合物を DCM で希釈し、1 M の Na_2CO_3 および水で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。298 mg の表題の化合物を得た。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12(d, 3H), 1.80(d, 3H), 1.84(d, 3H), 4.27-4.50(m, 3H), 6.66(d, 1H), 6.77-6.80(m, 1H), 7.01(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.85-7.89(m, 2H), 7.95-7.98(m, 1H), 8.15(d, 1H).

【0191】

10

実施例 32

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

【0192】

a) 1H-ピラゾール-3-カルボン酸

3-メチルピラゾール (20 g、243.5 mmol) を水 (500 ml) に溶解した。その溶液に、 KMnO_4 水溶液 (96.2 g、608.9 mmol、水 900 ml 中) を添加し、得られた混合物を 12 時間還流した。反応混合物をセライト床を通してろ過し、濃縮した。白色残渣を水に溶解し、濃 HCl を用いて pH 2 とした。析出した固体を真空下でろ過した。収量 15 g。LC-MS: $[M+1]=112.98$.

20

【0193】

b) メチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (15 g、133.8 mmol) を MeOH (250 ml) に溶解した。濃 H_2SO_4 (30 ml) を溶液に添加した。得られた混合物を 12 時間還流し、濃縮した。得られた残渣を NaHCO_3 飽和水溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出した。有機層を濃縮した。収量 12.05 g。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.98(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.85(d, 1H), 11.9(bs, 1H).

【0194】

c) メチル 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

30

メチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (4 g、31.7 mmol) をジクロロエタン (160 ml) に溶解した。 Na_2CO_3 (6.72 g、63.4 mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (5.44 g、63.4 mmol) を溶液に添加した。得られた混合物を 70°C に加熱し、ピピリジン (4.92 g、31.6 mmol) および $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5.72 g、31.6 mmol) のジクロロエタン (49 ml) 熱溶液を添加した。混合物を酸素雰囲気下 70°C で一晩攪拌した。 NaHCO_3 の飽和水溶液を反応混合物に添加し、 EtOAc で抽出した。有機層を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 2.5 g。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.04-1.09(m, 2H), 1.17-1.23(m, 2H), 3.64-3.69(m, 1H), 3.91(s, 3H), 6.78(d, 1H), 7.46(d, 1H).

【0195】

40

d) 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

メチル 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.5 g、15 mmol) を THF (40 ml) および H_2O (10 ml) に溶解した。 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.50 g、22.5 mmol) を添加し、混合物を RT で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、1 N の HCl で pH 2 に酸性化した。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を濃縮した。収量 1.6 g。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.96-1.02(m, 2H), 1.04-1.09(m, 2H), 3.79-3.84(m, 1H), 6.66(d, 1H), 7.88(d, 1H), 12.6(bs, 1H).

【0196】

e) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾ

50

ールー3-カルボキシアミド

1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.30g、1.29mmol)をDCM(20ml)に溶解した。EDCI(0.692g、3.61mmol)、HOBt(0.487g、3.61mmol)およびDIPEA(0.932g、7.22mmol)を0℃で溶液に添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌した。DCM(2ml)に溶解した(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル(0.502g、1.8mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を水の添加によりクエンチし、DCMで抽出した。有機層を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量:400mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97-1.17(m, 7H), 3.74-3.80(m, 1H), 4.26-4.41(m, 3H), 6.53(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.82-7.87(m, 3H), 7.96(s, 1H), 8.14(d, 1H).

10

【0197】

実施例33

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0198】

a) メチル2-(1-エトキシビニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

20

メチル-2-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(10g、29.9mmol)をジオキサン(200ml)に溶解した。トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(16.2g、44.8mmol)を溶液に添加した。得られた混合物を脱気して20分間アルゴンでパージした。その後Pd(PPh₃)₄(3.45g、2.99mmol)を添加し、混合物を一晩還流した。反応混合物をRTに冷却し、冷水で希釈した。混合物をEtOAcで抽出し、KF水溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、所望の生成物を得た。収量12.1g。LC-MS: [M+1]=327.78.

【0199】

b) メチル2-アセチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

30

メチル-2-(1-エトキシビニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(3.5g、10.7mmol)のTHF(25ml)溶液を含むフラスコに、2NのHCl(25ml)をRTで添加し、3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCMで抽出した。有機層を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量2.6g。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ -0.016(s, 9H), 0.94(t, 2H), 2.73(s, 3H), 3.58(t, 2H), 3.94(s, 3H), 5.76(s, 2H), 7.93(s, 1H).

【0200】

c) 2-アセチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

40

表題の化合物は、メチル-2-アセチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(2.5g、8.3mmol)収量2g。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.06(s, 9H), 0.83(t, 2H), 2.57(s, 3H), 3.53(t, 2H), 5.68(s, 2H), 8.23(s, 1H), 12.76(s, 1H).

【0201】

d) (S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-アセチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル

50

)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(400mg、1.4mmol)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル(389g、1.4mmol)から開始して実施例32(e)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量260mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.09(s, 9H), 0.81(t, 2H), 1.15(d, 3H), 2.61(s, 3H), 3.48(t, 2H), 4.33-4.48(m, 3H), 5.66(s, 2H), 7.02(d, 1H), 7.84-7.87(m, 2H), 7.95(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.15(d, 1H).

【0202】

e) N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

10

(S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド(290mg、0.53mmol)をMeOH(20ml)に溶解した。NaBH₄(30mg、0.79mmol)を0℃で部分に分けて溶液に添加し、混合物をRTで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈した。混合物をDCMで抽出し、有機層を濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量245mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.05(s, 9H), 0.81-0.86(m, 2H), 1.07-1.1(m, 3H), 1.49(d, 3H), 3.47-3.51(m, 2H), 4.29-4.43(m, 3H), 4.88-4.91(m, 1H), 5.4-5.45(m, 3H), 7.03(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.86-8.00(m, 4H).

20

【0203】

f) N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド(0.65g、1.2mmol)から開始して実施例52(h)に記載した手順を用いて製造した。収量124mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07(d, 3H), 1.41(d, 3H), 4.27-4.41(m, 3H), 4.73-4.78(m, 1H), 5.51(d, 1H), 7.03(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.01(d, 2H), 12.28(s, 1H).

30

【0204】

実施例34

(S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0205】

a) (S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

40

表題の化合物は、2-アセチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(400mg、1.4mmol)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル(389mg、1.4mmol)から開始して実施例32(e)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量260mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.09(s, 9H), 0.81(t, 2H), 1.15(d, 3H), 2.61(s, 3H), 3.48(t, 2H), 4.33-4.48(m, 3H), 5.66(s, 2H), 7.02(d, 1H), 7.84-7.87(m, 2H), 7.95(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.15(d, 1H).

50

【0206】

b) (S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド (250 mg、0.45 mmol) から開始して実施例 52 (h) に記載した手順を用いて製造した。収量 124 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14(d, 3H), 2.57(s, 3H), 4.31-4.5(m, 3H), 7.02(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.84-7.87(m, 2H), 7.94(s, 1H), 8.11(d, 1H), 13.62(s, 1H).

10

【0207】

実施例 35

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0208】

a) メチル 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

表題の化合物は、メチル 2-アセチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (3 g、10 mmol) から開始して実施例 2 (d) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 1.5 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.03(s, 9H), 0.86(t, 2H), 1.52(s, 6H), 3.56(t, 2H), 3.73(s, 3H), 5.64(s, 2H), 7.94(s, 1H).

20

【0209】

b) 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

表題の化合物は、メチル 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (1.5 g、4.7 mmol) から開始して実施例 32 (d) に記載した手順を用いて製造した。収量 1 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.02(s, 9H), 0.86(t, 2H), 1.52(s, 6H), 3.56(t, 2H), 5.44(s, 1H), 5.62(s, 2H), 7.83(s, 1H).

30

【0210】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (400 mg、1.33 mmol) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (370 mg、1.33 mmol) から開始して実施例 32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 305 mg。LC-MS: [M+1]=561.17.

40

【0211】

d) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H

50

ーイミダゾールー４ーカルボキシアミド（３７０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）から開始して実施例５２（ｈ）に記載した手順を用いて製造した。収量１３６ｍｇ。¹H-NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）: δ 1.09(d, 3H), 1.46(s, 6H), 4.28-4.42(m, 3H), 5.35(s, 1H), 7.04(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.75-7.99(m, 4H), 12.15(s, 1H).

【０２１２】

実施例３６

（Ｓ）－Ｎ－（１－（３－（３－クロロ－４－シアノ－５－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－イル）－２－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシアミド

表題の化合物は、２－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（２６０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－４－（１－（２－アミノプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－クロロ－６－フルオロベンズニトリル（４３５ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）から開始して実施例３２（ｅ）に記載した手順を用いて製造した。収量１２３ｍｇ。¹H-NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）: δ 0.81-0.91(m, 4H), 1.08(d, 3H), 1.95(m, 1H), 3.65(s, 3H), 4.27-4.38(m, 3H), 7.01(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.87(d, 2H), 7.96(s, 1H).

【０２１３】

実施例３７

（Ｓ）－Ｎ⁴－（１－（３－（３－クロロ－４－シアノ－５－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２，４－ジカルボキシアミド

【０２１４】

a) メチル２－シアノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

メチル２－ホルミル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（９ｇ、３１．６ｍｍｏｌ）のMeOH（２００ｍｌ）溶液を含むフラスコに、NH₂OH・HClの５０％水溶液（２．５ｍｌ）を添加し、RTで３時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣をDCM（２００ｍｌ）に溶解した。ピリジン（１２ｍｌ）および無水トリフルオロ酢酸（１８ｍｌ）を上記混合物に添加し、１２時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量４．１ｇ。¹H-NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）: δ -0.04(s, 9H), 0.87(t, 2H), 3.56(t, 2H), 3.81(s, 3H), 5.29(s, 2H), 8.28(s, 1H).

【０２１５】

b) ２－カルバモイル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸

メチル２－シアノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（３ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）をTHF（３０ｍｌ）およびH₂O（８ｍｌ）に溶解した。LiOH・H₂O（１．１ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）を溶液に添加し、混合物をRTで一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、１NのHClを用いてpH 2に酸性化した。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を濃縮した。収量２．２ｇ。¹H-NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）: δ -0.06(s, 9H), 0.85(t, 2H), 2.57(s, 3H), 3.52(t, 2H), 5.79(s, 2H), 7.66(s, 1H), 7.96(s, 1H), 8.09(s, 1H), 12.68(s, 1H).

【０２１６】

c) （Ｓ）－Ｎ⁴－（１－（３－（３－クロロ－４－シアノ－５－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－２，４－ジカルボキシアミド

表題の化合物は、２－カルバモイル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（５００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－４－（１－（２－アミノプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－クロロ

10

20

30

40

50

ー6-フルオロベンゾニトリル (472 mg、1.7 mmol) から開始して実施例 32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 420 mg。LC-MS: [M+]=546.19.

【0217】

d) (S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-2,4-ジカルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2,4-ジカルボキシアミド (0.45 g、0.82 mmol) から開始して実施例 52 (h) に記載した手順を用いて製造した。収量 310 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14(d, 3H), 4.28-4.24(m, 3H), 7.01(s, 1H), 7.63-7.67(m, 3H), 7.84-7.94(m, 4H), 13.39(s, 1H).

【0218】

実施例 38

4-(1-(3-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル-カルバモイル)-1H-ピラゾール-5-イル)エトキシ)-4-オキソブタン酸

【0219】

a) 2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル

4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリル (30 g、139 mmol)、90 ml の THF および 360 ml のトルエンを窒素雰囲気下で反応容器に入れた。ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)クロリド (4.57 g、6.51 mmol)、Na₂CO₃ (33.1 g、312 mmol)、水 180 ml および臭化テトラブチルアンモニウム (0.894 g、2.77 mmol) を添加した。反応混合物を 42℃ まで加熱した。1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (42.4 g; 152 mmol) を 1 時間以内に 3 回に分けて添加した。反応を 42℃ で 1 時間かき混ぜ、180 ml の水を添加して冷却した。反応混合物をろ過し、層を分離した。有機相を 400 ml の水で洗浄した。層を分離し、トルエン相を乾固近くまで蒸留した。180 ml のエタノールを温かい残渣に添加し、混合物を 3 時間 5℃ に冷却した。沈殿をろ過し、冷エタノールで洗浄した。36.4 g の表題の化合物を真空乾燥後に得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.48-1.70(m, 3H), 1.78-1.86(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.29-2.46(m, 1H), 3.55-3.68(m, 1H), 3.93-4.04(m, 1H), 5.29(dd, 1H), 6.72(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.92(d, 1H), 8.13(d, 1H).

【0220】

b) 2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩

HCl/EtOH ~ 10% (35.1 ml、115 mmol) を窒素雰囲気下反応フラスコに仕込んだ。2-クロロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル (12 g、46.2 mmol) を添加した。混合物を 10℃ に冷却し、2 時間かき混ぜた。温度を 0℃ に設定し、混合物をさらに 2 時間攪拌した。沈殿をろ過し、エタノールで洗浄し、真空下で一晩乾燥し、9.24 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.99(d, 3H), 7.86(d, 1H), 7.96-8.02(m, 2H), 8.14-8.17(m, 1H).

【0221】

c) 2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル

2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (8 g、33.3 mmol) を反応フラスコに仕込み、メタノール (74 ml)、活性炭 (0.36 g) およびセライト (0.46 g) を添加した。反応混合物を 1 時間還流し、ろ過し、固体を温メタノールで洗浄した。メタノールの半分を留去し、水 (40 ml) を 55℃ でゆっ

くりと添加した。50%のNaOH溶液(1.916 ml、36.7 mmol)をゆっくりと添加し、混合物を10分間攪拌し、RTに冷却した。MeOHを蒸発させ、残渣をRTに冷却した。水(49 ml)を添加し、沈殿をろ過し、水で洗浄し、真空下、60℃で一晩乾燥して6.21 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.99(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.96-8.01(m, 2H), 8.24-8.16(m, 1H).

【0222】

d) (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゾニトリル

2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル(30 g、145 mmol)、(S)-tert-ブチル-1-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバメート(51.4 g、291 mmol)、トリフェニルホスフィン(77 g、291 mmol)および210 mlのEtOAcを、窒素雰囲気下反応容器に仕込み、15分間攪拌した。DIAD(57.8 ml、291 mmol)を、RTで温度を安定に保ちながら1.5時間かけてゆっくりと添加し、反応をRTで一晩攪拌した。濃HCl(134 ml、1453 mmol)を添加し、混合物をRTで一晩攪拌した。水(165 ml)およびDCM(240 ml)を添加し、混合物を30分間攪拌し、層を分離した。有機相を2×270 mlの酸性水(pH~1)で洗浄した。水相を合わせ、2×120 mlのジクロロメタンで洗浄した。ジクロロメタン(150 ml)を添加し、50%NaOHでpHを11.5に設定し、混合物を75分間攪拌した。溶液をセライトを通してろ過し、層を分離し、有機相を171 mlの水で洗浄した。DCMを減圧下33℃で留去し、60 mlのヘプタンを加えた。析出が始まり、60 mlのヘプタンを添加し、混合物を一晩攪拌した。いくつかのDCMを蒸発させ、ヘプタン60 mlを添加し、混合物を10℃に冷却した。沈殿をろ取し、20 mlのIPA:ヘプタン(10:90)で洗浄し、真空下で乾燥して24.55 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.03(d, 3H), 3.34-3.43(d, 2H), 4.14(d, 2H), 6.99(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 7.99(dd, 1H), 8.12-8.14(m, 1H).

【0223】

e) (S)-5-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

3-アセチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(10.20 g、66.2 mmol)、DCM(195 ml)およびDIPEA(11.52 ml、66.2 mmol)を窒素雰囲気下反応フラスコに入れた。HBTU(3.27 g、8.63 mmol)、EDCI(12.68 g、66.2 mmol)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゾニトリル(15 g、57.5 mmol)をこの順番で加え、混合物をRTで一晩攪拌した。溶媒を乾固近くまで真空下で蒸留し、2-プロパノール(25 ml)を添加し、混合物を蒸留乾固した。2-プロパノール(127 ml)を添加し、加熱して還流させ、水(23 ml)を加え、混合物を15分間攪拌した。混合物をRTに冷却し、一晩攪拌し、5℃に冷却した。沈殿をろ取し、2×10 mlの冷2-プロパノール:水(70:30)で洗浄し、真空下で乾燥して18.7 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.17(d, 3H), 2.50(s, 3H), 4.21-4.53(m, 3H), 6.93(d, 1H), 7.31(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.86-8.07(m, 3H), 8.40-8.54(bs, 1H), 14.14(bs, 1H).

【0224】

f) N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

水素化ホウ素ナトリウム(0.930 g、24.57 mmol)およびEtOH(105 ml)を窒素雰囲気下反応フラスコに入れた。(S)-3-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-

イル) - 1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド (15 g、37.8 mmol) を、温度を 25℃以下に保って少量ずつ添加した。3.5 時間後、水素化ホウ素ナトリウム (0.07 g、1.85 mmol) を添加し、混合物をさらに 60 分間攪拌して反応を完了させた。16 ml の ~10% HCl エタノール溶液を注意深く添加して pH を 3.5 とし、混合物を RT で一晩攪拌した。水 (30 ml) を添加し、3 時間攪拌を続けた。沈殿をろ取し、2 × 10 ml の冷水: EtOH (1:1) で洗浄し、真空下で乾燥して 12.2 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12(d, 3H), 1.39(d, 3H), 4.24-4.52(m, 3H), 4.76-4.86(m, 1H), 5.42(d, 1H), 6.42(bs, 1H), 6.94(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.00(bs, 2H), 8.09(bs, 1H), 8.20(d, 1H), 13.05(bs, 1H).

【0225】

g) 4-(1-(3-(S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-5-イル)エトキシ)-4-オキソブタン酸

N-(S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (1.254 mmol、0.5 g)、ジヒドロフラン-2,5-ジオン (1.504 mmol、0.151 g) および 4-ジメチルアミノピリジン (0.1254 mmol、0.015 g) を THF (10 ml) および DMF (1 ml) に溶解した。得られた混合物を RT で 1 日攪拌し、その後温度を 1 日 50℃に上げた。混合物を RT で週末にかけて攪拌した。反応中、追加のジヒドロフラン-2,5-ジオン (50 mg) を添加した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc に溶解した。有機相を 1M の HCl で洗浄し、分離し、乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。352 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22-1.28(m, 3H), 1.61-1.69(m, 3H), 2.54-2.79(m, 4H), 4.29-4.45(m, 2H), 4.52-4.64(m, 1H), 5.97-6.06(m, 1H), 6.58-6.62(m, 1H), 6.76-6.80(m, 1H), 7.50-7.53(m, 1H), 7.62-7.68(m, 1H), 7.70-7.77(m, 1H), 7.90-8.04(m, 2H).

【0226】

実施例 39

(S)-5-クロロ-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキシアミド

【0227】

a) 5-クロロピラジン-2-カルボニルクロリド

5-クロロピラジン-2-カルボン酸 (3.15 mmol、500 mg) を DCM (55 ml) に溶解した。二塩化オキサリル (6.62 mmol、841 mg) をゆっくりと添加し、得られた混合物を 2 時間還流した。反応停止後、混合物を濃縮した。580 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.78(d, 1H), 9.09(d, 1H).

【0228】

b) (S)-5-クロロ-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキシアミド

5-クロロピラジン-2-カルボニルクロリド (3.28 mmol、580 mg) を乾燥 THF (40 ml) に溶解した。トリエチルアミン (9.83 mmol、995 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (3.28 mmol、854 mg) を添加し、得られた混合物を RT で 1 日攪拌した。粗生成物を DCM からの再結晶化により精製した。900 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25(d, 3H), 4.29(dd, 1H), 4.47(dd, 1H), 4.59-4.71(m, 1H), 6.66(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.68-7.73(m, 1H), 7.75-7.80(m, 1H), 8.12(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.77(d, 1H), 9.17(d, 1H).

【0229】

実施例 40

N-(S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1

－イル)プロパン－2－イル)－1－((S)－2－ヒドロキシプロピル)－2－メチル
－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド

【0230】

a) (S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール
－1－イル)プロパン－2－イル)－2－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシ
アミド

2－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボン酸(29.0g、230mmol)、
335mlのDMFおよび165mlのDCMを窒素下反応容器に入れた。HBTU(7.
27g、19.18mmol)、EDCI(44.1g、230mmol)および66.
8mlのDIPPAを添加した。(S)－4－(1－(2－アミノプロピル)－1H－
ピラゾール－3－イル)－2－クロロベンズニトリル(50g、192mmol)を添加
し、反応をRTで一晩攪拌した。600mlの水をゆっくりと加え、水相を335mlお
よび500mlのDCMで洗浄した。DCM相を合わせ、3×600mlの水で洗浄し、
蒸留乾固した。アセトニトリル(300ml)を添加し、混合物を75℃まで加熱した。
水(300ml)を>60℃で加え、溶液を沈殿析出のためにRTに冷却し、混合物をR
Tで一晩攪拌した。攪拌をさらに2時間<10℃で続けた。沈殿をろ取し、冷ACN：水
で洗浄し、真空下で乾燥して47gの粗生成物を得た。表題の化合物は、EtOHから7
5%の収率で再結晶した。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ1.08(d, 3H), 2.30(s, 3H), 4.
23-4.48(m, 3H), 6.95(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.95-8.07(m, 3H), 8.09-8.
12(m, 1H), 12.12(bs, 1H).

【0231】

b) N－((S)－1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール
－1－イル)プロパン－2－イル)－1－((S)－2－ヒドロキシプロピル)－2－メ
チル－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール
－1－イル)プロパン－2－イル)－2－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシア
ミド(0.271mmol、100mg)および炭酸カリウム(2.71mmol、37
5mg)を、窒素雰囲気下で乾燥DMF(3ml)に溶解した。(S)－2－メチルオキ
シラン(0.298mmol、0.021ml)を添加し、得られた混合物をRTで2.
5時間攪拌した。混合物を2日間60℃に加熱し、その間に追加の(S)－2－メチルオ
キシラン(0.252ml)を添加した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグ
ラフィーにより精製した。63mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆):
δ1.05(d, 3H), 1.07(d, 3H), 2.34(s, 3H), 3.67-3.93(m, 3H), 4.20-4.50(m, 3H), 4.9
2(bs, 1H), 6.95(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.98-8.00(m, 2H), 8.04(d, 1H),
8.11-8.12(m, 1H).

【0232】

実施例41

(S)－1－ブチル－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピ
ラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－2－メチル－1H－イミダゾール－4－カ
ルボキシアミド

(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノフェニル)－1H－ピラゾール
－1－イル)プロパン－2－イル)－2－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキシア
ミド(0.407mmol、150mg)、トリフェニルホスフィン(0.610mmol、160mg)および1－ブタノール(0.610mmol、45.2mg)を、窒素
雰囲気下で乾燥THF(5ml)に溶解した。DIAD(0.610mmol、123mg)をゆっくりと添加した。得られた混合物をRTで一晩攪拌した。この時点で1－ブタ
ノール、トリフェニルホスフィンおよびDIADの量を2倍にし、もう1日攪拌を続けた
。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取HPLCそれぞれに
より精製した。22.8mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ0.88
(t, 3H), 1.07(d, 3H), 1.18-1.29(m, 2H), 1.57-1.67(m, 2H), 2.33(s, 3H), 3.88(t, 2

10

20

30

40

50

H), 4.17-4.48(m, 3H), 6.95(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.95-8.00(m, 2H), 8.02(d, 1H), 8.10(s, 1H).

【0233】

実施例42

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.646mmol、110mg)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル(0.539mmol、140mg)から開始し、溶媒としてDMF(2ml)を用い、実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。水を添加し、混合物をDCMで3回抽出した。合わせた有機物を水で2回洗浄した。分離した有機相を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取HPLCそれぞれにより精製した。44.6mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11(d, 3H), 1.45(s, 6H), 4.22-4.52(m, 3H), 5.31(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.94(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.88-8.03(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.16(d, 1H), 12.96(s, 1H).

【0234】

実施例43

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1'-メチル-1'-H-1,4'-ビピラゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、1'-メチル-1'-H-[1,4'-ビピラゾール]-3-カルボン酸(0.921mmol、177mg)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル(0.767mmol、200mg)から開始し、溶媒としてDMF(2ml)を用い、実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。DCMを添加し、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物をさらにDCMに溶解し、1MのNaHCO₃で3回洗浄し、分離したDCM相を蒸発させることにより精製した。220mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14(d, 3H), 3.89(s, 3H), 4.27-4.42(m, 2H), 4.42-4.53(m, 1H), 6.76(d, 1H), 6.95(d, 1H), 7.83-7.87(m, 3H), 7.94(dd, 1H), 8.06(d, 1H), 8.16(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.21(d, 1H).

【0235】

実施例44

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(1.059mmol、195mg)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル(0.882mmol、230mg)から開始し、溶媒としてDMF(2ml)を用い、実施例3(h)に記載した手順を用いて製造した。DCMを添加し、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物をさらにMeOH/DCMに溶解し、1MのNaHCO₃で2回洗浄することにより精製した。分離した有機相を乾燥し、精製し、蒸発させた。289mgの表題の化合物を得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.02-1.10(m, 6H), 2.34(s, 3H), 3.70-3.91(m, 3H), 4.22-4.48(m, 3H), 4.92(d, 1H), 6.95(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.97-8.00(m, 2H), 8.04(d, 1H), 8.09-8.13(m, 1H).

【0236】

実施例45

10

20

30

40

50

(S)-2-ブromo-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-ブromo-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (5.75 mmol、1.099 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (3.84 mmol、1 g) から開始し、溶媒として DMF (10 ml) を用い、実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。DCM および水を添加し、相を分離し、水相を DCM で抽出した。合わせた有機物を水で 3 回洗浄した。DCM 相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC それぞれにより精製した。37.8 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09(d, 3H), 4.23-4.48(m, 3H), 6.95(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.94-8.05(m, 2H), 8.08(s, 1H), 8.21(d, 1H), 13.22(bs, 1H).

10

【0237】

実施例 46

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イソオキサゾール-3-カルボン酸 (1.566 mmol、290 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (1.044 mmol、272 mg) から開始し、溶媒として DCM (5 ml) および DMF (1 ml) の混合物を用い、実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。DCM および水を添加し、相を分離し、水相を DCM で抽出した。合わせた有機物を水で 2 回洗浄した。DCM 相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC それぞれにより精製した。23.4 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94(d, 3H), 0.98(d, 3H), 1.23(d, 3H), 2.06-2.21(m, 1H), 4.21-4.30(m, 1H), 4.37-4.46(m, 1H), 4.51-4.67(m, 2H), 6.57-6.65(m, 2H), 7.50(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.78-7.86(m, 1H), 7.97(d, 1H), 8.04(s, 1H).

20

【0238】

実施例 47

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(2-シアノエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

水酸化ナトリウム 5M (1.085 mmol、0.217 ml) および (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド (0.542 mmol、200 mg) を DMF (2 ml) に溶解した。混合物を氷浴で ~10 °C に冷却し、3-ブロモプロピオニトリル (0.813 mmol、109 mg) をゆっくりと添加した。反応混合物を RT に温め、それを一晩攪拌した。液体を蒸発させた。DCM を添加し、水で 2 回洗浄した。分離した有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC それぞれにより精製した。73.1 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07(d, 3H), 2.38(s, 3H), 3.02(t, 2H), 4.22(t, 2H), 4.24-4.47(m, 3H), 6.95(d, 1H), 7.61(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.96-8.02(m, 2H), 8.07-8.13(m, 2H).

40

【0239】

実施例 48

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(1-シアノエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

50

水酸化ナトリウム 5 M (1.085 mmol, 0.217 ml) および (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド (0.542 mmol, 200 mg) を DMF (2 ml) に溶解した。混合物を氷浴で ~10 °C に冷却し、2-ブロモプロパンニトリル (0.813 mmol, 109 mg) をゆっくりと添加した。混合物を RT に温め、それを 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、DCM を添加し、混合物を水で 2 回洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーおよびジエチルエーテルからの粉砕により精製した。63 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.04-1.12(m, 3H), 1.77(d, 3H), 2.42(s, 3H), 4.23-4.49(m, 3H), 5.72(q, 1H), 6.92-6.97(m, 1H), 7.79-7.85(m, 2H), 7.95-8.01(m, 2H), 8.08-8.11(m, 1H), 8.15(d, 1H).

10

【0240】

実施例 49

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(2-メチルプロプ-1-エニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、1-(2-メチルプロプ-1-エニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.151 mmol, 191 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (0.959 mmol, 250 mg) から開始し、溶媒として DCM (5 ml) を用い、実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。混合物を DCM で希釈し、1 M の Na₂CO₃ で洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。297 mg の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12(d, 3H), 1.80(d, 3H), 1.85(d, 3H), 4.25-4.52(m, 3H), 6.66(d, 1H), 6.77-6.81(m, 1H), 6.95(d, 1H), 7.83(t, 2H), 7.94-7.97(m, 2H), 8.06-8.10(m, 1H), 8.18(d, 1H).

20

【0241】

実施例 50

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド

30

【0242】

a) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド

表題の化合物は、3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (2.493 mmol, 1048 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (1.918 mmol, 500 mg) から開始し、溶媒として DCM (10 ml) および DMF (1 ml) の混合物を用い、実施例 3 (h) に記載した手順を用いて製造した。HBTU (0.384 mmol, 145 mg) を HOBt の代わりに用いた。反応混合物を DCM で希釈し、1 M の Na₂CO₃ および水で洗浄した。分離した有機相を乾燥し、ろ過し、そして蒸発させた。1.637 g の表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12(d, 3H), 4.17-4.52(m, 3H), 6.75(bs, 1H), 6.92(d, 1H), 7.12-7.19(m, 7H), 7.35-7.53(m, 12H), 7.80(d, 1H), 7.97(bs, 1H), 8.04(s, 1H), 8.21(d, 1H), 13.38(bs, 1H).

40

【0243】

b) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド

50

ギ酸 (452 mmol、20.82 g) を、水 (2 ml) および THF (40 ml) の混合物に溶解した。(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド (1.508 mmol、1 g) を添加し、得られた混合物を3時間50℃に加熱した。攪拌をRTで2日間続けた。混合物を濃縮した。ACNを加え、蒸発させた。これをもう1度繰り返した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。0.371 gの表題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14(d, 3H), 4.23-4.56(m, 3H), 6.76(bs, 1H), 6.94(d, 1H), 7.53(bs, 1H), 7.76(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.95-8.04(m, 2H), 8.07-8.10(m, 1H), 8.27(d, 1H), 12.30(bs, 1H), 13.40(bs, 1H).

10

【0244】

実施例51

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.300 g、1.8 mmol) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (0.471 g、1.8 mmol) から開始して実施例32(e)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量400 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.98-1.11(m, 7H), 3.75-3.80(m, 1H), 4.25-4.48(m, 3H), 6.54(d, 1H), 6.96(d, 1H), 7.82(d, 2H), 7.93-7.99(m, 2H), 8.07(s, 1H), 8.16(d, 1H). LC-MS: [M+1]=395.15.

20

【0245】

実施例52

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

【0246】

a) メチル1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (5 g、44.6 mmol) を MeOH (100 ml) に溶解した。その溶液に、H₂SO₄ (10 ml) を0℃で加えた。得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。pHをNaHCO₃水溶液で9に調整し、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、生成物を得た。収量5.2 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.74(s, 3H), 7.79(bs, 2H), 12.75(bs, 1H). LC-MS: [M+1]=127.23.

30

【0247】

b) メチル1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

DMF (70 ml) 中にメチル1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (5 g、39.7 mmol) を含むフラスコに、K₂CO₃ (13.7 g、99.1 mmol)、SEM-Cl (9.3 ml、51.6 mmol) を添加し、80℃で一晩攪拌した。得られた混合物をH₂Oの添加によりクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量3.8 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.05(s, 9H), 0.80(t, 2H), 3.47(t, 2H), 3.74(s, 3H), 5.30(s, 2H), 7.91(s, 1H), 8.01(s, 1H). LC-MS: [M+1]=257.27.

40

【0248】

c) メチル2-ブロモ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

CCl₄ (100 ml) 中にメチル1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (4.0 g; 15.6 mmol) を含

50

むフラスコに、触媒量のAIBN、NBS (3.1 g、17.1 mmol) を添加し、65℃で3時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量3.5 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.04(s, 9H), 0.84(t, 2H), 3.53(t, 2H), 3.75(s, 3H), 5.30(s, 2H), 8.25(s, 1H). LC-MS: [M+1]=335.01.

【0249】

d) メチル2-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

THF (20 ml) 中にメチル2-プロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (5 g、14.9 mmol) を含むフラスコに、i-PrMgClの2MのTHF溶液 (22.4 ml、44.9 mmol) を窒素雰囲気下-40℃で加えた。得られた混合物を-40℃で10分間攪拌し、-78℃に冷却した。反応混合物は、DMF (7.29 ml、89.8 mmol) で処理し、RTにゆっくりと温めた。混合物をRTで1時間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液でクエンチした。粗製物をEtOAcで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。収量3 g。LC-MS: [M+1]=285.15.

【0250】

e) メチル2-(ヒドロキシメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

MeOH (20 ml) 中にメチル2-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (3 g、10.5 mmol) を含むフラスコに、NaBH₄ (0.401 g、10.5 mmol) を0℃で分割して添加した。得られた混合物を0℃で30分攪拌し、その後RTで1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。収量1.5 g。LC-MS: [M+1]=287.17.

【0251】

f) メチル2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

メチル2-(ヒドロキシメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (1 g、3.49 mmol) のDMF (25 ml) 溶液を含むフラスコに、イミダゾール (0.490 g、6.91 mmol)、触媒量のDMAPおよびTBDMSCl (0.790 g、5.27 mmol) を添加した。得られた混合物をRTで12時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃の飽和水溶液でクエンチしEtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量800 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.04(s, 9H), 0.05(s, 6H), 0.80(t, 2H), 0.86(s, 9H), 3.49(t, 2H), 3.74(s, 3H), 4.71(s, 2H), 5.41(s, 2H), 8.02(s, 1H). LC-MS: [M+1]=401.10.

【0252】

g) (S)-2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (0.4 g、17.5 mmol) のトルエン (20 ml) 溶液を含むフラスコに、トリメチルアルミニウムの2Mのヘプタン溶液 (2.62 ml、52.6 mmol) を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、メチル2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (0.7 g、17.5 mmol) のトルエン (20 ml) 溶液を0℃で添加した。反応混合物を4時間110℃に加熱し、水で希釈した。混合物をセライト床でろ過し、ろ液をEtOAcで抽出した。有機層

を減圧下で濃縮した。生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 400 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.05(s, 9H), 0.05(s, 6H), 0.82-0.84(s, 11H), 1.14(d, 3H), 3.47(t, 2H), 4.26-4.40(m, 3H), 4.74(s, 2H), 5.38(s, 2H), 6.94(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.99(d, 2H), 8.10(d, 2H)。LC-MS: [M+]=629.38.

【0253】

h) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド塩酸塩

6 NのHCl (25 ml) 中の (S)-2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド (0.4 g, 1.59 mmol) を、45℃で24時間攪拌した。得られた混合物を完全に蒸発させ、ジエチルエーテルから2回粉砕した。最後に、全ての沈殿を合わせた。収量 200 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.19(d, 3H), 4.31-4.34(m, 3H), 4.68(s, 2H), 6.93(s, 1H), 7.89-7.95(m, 3H), 8.05(s, 1H), 8.30(s, 1H), 9.15(d, 1H), 14.8(bs, 1H).

【0254】

実施例 53

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシアミド

【0255】

a) (S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-アセチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (300 mg, 1.05 mmol) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (273 mg, 1.05 mmol) から開始して実施例 32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 366 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.09(s, 9H), 0.81(t, 2H), 1.15(d, 3H), 2.6(s, 3H), 3.49(t, 2H), 4.31-4.47(m, 3H), 5.66(s, 2H), 6.95(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.92-7.97(m, 2H), 8.06(s, 2H), 8.17(d, 1H).

【0256】

b) (S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-2-アセチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド (350 mg, 0.66 mmol) から開始して実施例 52 (h) に記載した手順を用いて製造した。収量 135 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13(d, 3H), 2.56(s, 3H), 4.3-4.5(m, 3H), 6.96(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.96(s, 2H), 8.06(s, 1H), 8.13(d, 1H), 13.61(s, 1H).

【0257】

実施例 54

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0258】

a) N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-2-アセチル-N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド (300 mg、0.57 mmol) から開始して実施例 33 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 270 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.05(s, 9H), 0.84(t, 2H), 1.08(d, 3H), 1.49(d, 3H), 3.45-3.5(m, 2H), 4.27-4.31(m, 1H), 4.37-4.46(m, 2H), 4.87-4.93(m, 1H), 5.4-5.5(m, 3H), 6.96(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.95-8.03(m, 3H), 8.11(d, 1H).

10

【0259】

b) N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド (260 mg、0.49 mmol) から開始して実施例 52 (h) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 166 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07(d, 3H), 1.41(d, 3H), 4.27-4.46(m, 3H), 4.78(s, 1H), 5.51(d, 1H), 6.96(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.90-8.01(m, 3H), 8.11(s, 1H), 12.27(s, 1H).

20

【0260】

実施例 55

(S)-N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0261】

a) メチル 2-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (5.0 g、39.68 mmol)、AgNO₃ (4.0 g、23.81 mmol)、イソ酪酸 (10.4 g、119.1 mmol) の 10% H₂SO₄ (150 ml) 溶液を 15 分間 80 °C に加熱した。(NH₄)₂S₂O₈ (28.0 g、119.1 mmol) の水溶液を、80 °C で 15 分かけて混合物に滴下した。反応混合物を RT に冷却し、氷に注いだ。混合物をアンモニア水 (pH 9) で塩基性とし、EtOAc (500 ml) で抽出した。有機層を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 1.5 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36(d, 6H), 3.05-3.14(m, 1H), 3.87(s, 3H), 7.62(s, 1H).

30

【0262】

b) メチル 2-イソプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 2-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (2.7 g、16.1 mmol) の DMF (20 ml) 溶液を含むフラスコに、K₂CO₃ (5.5 g、40.2 mmol) および SEM-Cl (3.5 g、21.0 mmol) を添加した。得られた混合物を 18 時間 80 °C で加熱した。反応混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 830 mg。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.04(s, 9H), 0.85-0.89(m, 2H), 1.28(d, 6H), 3.15-3.20(m, 1H), 3.57(t, 2H), 3.83(s, 3H), 5.74(s, 2H), 7.69(s, 1H).

40

【0263】

50

c) 2-イソプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

表題の化合物は、メチル2-イソプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(830mg、27.8mmol)から開始して実施例32(d)に記載した手順を用いて製造した。生成物をエーテルおよびペンタンから粉砕した。収量430mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.04(s, 9H), 0.83(t, 2H), 1.21(s, 6H), 3.10-3.16(m, 1H), 3.41-3.50(m, 2H), 5.34(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.85(s, 1H).

【0264】

d) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-イソプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

10

表題の化合物は、2-イソプロピル-1-((2-トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(0.430g、1.5mmol)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル(0.395g、1.5mmol)から開始して実施例32(e)に記載した手順を用いて製造した。収量360mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.06(s, 9H), 0.80-0.85(m, 2H), 1.10(d, 3H), 1.21-1.24(m, 6H), 3.08-3.15(m, 1H), 3.43-3.47(m, 2H), 4.30-4.44(m, 3H), 5.32(s, 2H), 6.96(d, 1H), 7.63(s, 1H), 7.85-7.87(m, 2H), 7.93-7.95(m, 2H), 8.09(s, 1H).

20

【0265】

e) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-イソプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド(0.36g、0.6mmol)から開始して実施例52(h)に記載した手順を用いて製造した。収量127mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08(t, 3H), 1.23(d, 6H), 2.94-3.01(m, 1H), 4.27-4.44(m, 3H), 6.96(bs, 1H), 7.44(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.90-8.02(m, 3H), 8.10(s, 1H).

30

【0266】

実施例56

(S)-2-ブチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0267】

a) メチル2-ブチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

表題の化合物は、メチル1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(5g、39.7mmol)およびn-バレリアン酸(13ml、119mmol)から開始して実施例55(a)に記載した手順を用いて製造した。収量1.2g。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 0.92(t, 3H), 1.24-1.29(m, 2H), 1.68-1.76(m, 2H), 2.76(t, 2H), 3.87(s, 3H), 7.62(s, 1H), 9.92(bs, 1H).

40

【0268】

b) メチル2-ブチル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

メチル2-ブチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(1.2g、6.6mmol)のアセトン(40ml)溶液を含むフラスコに、Cs₂CO₃(6.5g、19.8mmol)およびヨウ化メチル(0.5ml、6.6mmol)を添加した。反応混合物をRTで4時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量500mg。¹H

50

-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.937(t, 3H), 1.35-1.44(m, 2H), 1.68-1.75(m, 2H), 2.69(t, 2H), 3.62(s, 3H), 3.86(s, 3H), 7.50(s, 1H).

【0269】

c) (S)-2-ブチル-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゾニトリル (664 mg、2.55 mmol) およびメチル2-ブチル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (500 mg、2.55 mmol) から開始して実施例52(g)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量291 mg。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.88(t, 3H), 1.09(t, 3H), 1.28-1.36(m, 2H), 1.54-1.61(m, 2H), 2.62(t, 2H), 3.57(s, 3H), 4.26-4.39(m, 3H), 6.95(bs, 1H), 7.47(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.96(s, 2H), 8.09(s, 1H).

【0270】

実施例57

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0271】

a) メチル2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

表題の化合物は、メチル2-アセチル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (400 mg、2.19 mmol) から開始して実施例2(d)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量255 mg。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.51(s, 6H), 3.70(s, 3H), 3.83(s, 3H), 5.40(s, 1H), 7.81(s, 1H).

【0272】

b) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、メチル2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (200 mg、1 mmol) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (264 mg、1 mmol) から開始して実施例52(g)に記載した手順を用いて製造した。収量140 mg。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08(d, 3H), 1.50(s, 6H), 3.80(s, 3H), 4.28-4.41(m, 3H), 5.36(s, 1H), 6.97(d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.96(s, 2H), 8.10(d, 1H).

【0273】

実施例58

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0274】

a) ベンジル-2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

酸化銀 (12.7 g、54.8 mmol) を、2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (11.7 g、36.5 mmol) の ACN (200 ml) 溶液に添加し、RTで10分間攪拌した。臭化ベンジル (4.2 ml、36.5 mmol) を混合物に添加し、RTで12時間攪拌した。

反応混合物をセライト床を通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 10 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.04(s, 9H), 0.92(t, 2H), 3.54(t, 2H), 5.29(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.30-7.44(m, 5H), 7.76(s, 1H).

【0275】

b) ベンジル 2-ブロモ-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート塩酸塩

表題の化合物は、ベンジル 2-ブロモ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (16.2 g、39.5 mmol) から開始して実施例 52 (h) に記載した手順を用いて製造した。収量 9.0 g。LC-MS: [M+1]=281.

10

【0276】

c) ベンジル 2-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

表題の化合物は、ベンジル 2-ブロモ-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート塩酸塩 (8.3 g、29.4 mmol) から開始して実施例 56 (b) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 1.6 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.66(s, 3H), 5.33(s, 2H), 7.26-7.43(m, 5H), 7.63(s, 1H).

【0277】

d) ベンジル 1-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

20

ベンジル 2-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (2 g、6.77 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) 溶液を含むフラスコに、リン酸カリウム (2.3 g、20.3 mmol) および 1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.41 g、6.77 mmol) を、アルゴン雰囲気下 RT で添加した。得られた混合物を脱気し、アルゴンで 10 分間バージした。その後、Pd(PPh₃)₄ (0.310 g、0.2 mmol) を反応混合物に添加し、90 °C で 12 時間加熱した。反応混合物をセライト床を通してろ過し、ろ液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 1.1 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.77(s, 3H), 3.95(s, 3H), 5.36(s, 2H), 7.30-7.37(m, 3H), 7.45(d, 2H), 7.59(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.89(s, 1H).

30

【0278】

e) 1-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

ベンジル 1-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (1 g、3.4 mmol) の EtOH (25 ml) 溶液を含むフラスコに、10% Pd/C (100 mg) を RT で添加した。得られた混合物を H₂ 雰囲気下、RT で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をジエチルエーテルから 2 回粉碎した。収量 500 mg。LC-MS: [M+1]=207.04.

40

【0279】

f) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、1-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.3 g、1.44 mmol) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (0.377 g、1.44 mmol) から開始して実施例 32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 200 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10(d, 3H), 3.72(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.23-4.

50

45(m, 3H), 6.95(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.83(t, 2H), 7.99(d, 1H), 8.03(d, 1H), 8.07(s, 1H), 8.17(s, 1H).

【0280】

実施例59

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0281】

a) ベンジル 2-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

ベンジル 2-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (2.8 g, 9.49 mmol) の THF (40 ml) と水 (20 ml) の溶液に、炭酸セシウム (7.71 g, 23.7 mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (1.22 g, 14.2 mmol) をアルゴン雰囲気下、RT で添加した。得られた混合物を脱気し、アルゴンで10分間パージした。Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.332 g, 0.04 mmol) を混合物に添加し、100℃で12時間加熱した。反応混合物をセライト床を通してろ過し、ろ液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量1.1 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95-1.02(m, 2H), 1.07-1.11(m, 2H), 1.72-1.78(m, 1H), 3.70(s, 3H), 5.32(s, 2H), 7.29(s, 1H), 7.42-7.62(m, 5H), LC-MS: [M+1]=257.

【0282】

b) 2-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

表題の化合物は、ベンジル 2-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (1.1 g, 1.95 mmol) から開始して実施例58(e)に記載した手順を用いて製造した。収量400 mg。LC-MS: [M+1]=167.06.

【0283】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.160 g, 0.96 mmol) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (0.251 g, 0.96 mmol) から開始して実施例32(e)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量166 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.80-0.92(m, 4H), 1.07(d, 3H), 1.94-1.98(m, 1H), 3.65(s, 3H), 4.26-4.38(m, 3H), 6.95(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.96(s, 2H), 8.08(s, 1H). LC-MS: [M+1]=409.28.

【0284】

実施例60

(S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-2,4-ジカルボキシアミド

【0285】

a) (S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2,4-ジカルボキシアミド

表題の化合物は、2-カルバモイル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (400 mg, 1.4 mmol) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンズニトリル (366 mg, 1.4 mmol) から開始して実施例32(e)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量

410 mg。LC-MS: [M+1]=528.24.

【0286】

b) (S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシアミド (0.41 g、0.77 mmol) から開始して実施例 52 (g) に記載した手順を用いて製造した。収量 310 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13(d, 3H), 4.32-4.50(m, 3H), 6.96(s, 1H), 7.64(s, 2H), 7.72(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.93-7.98(m, 3H), 8.06(s, 1H), 13.40(s, 1H).

【0287】

実施例 61

(S)-N-(1-(3-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-オキサゾール-4-カルボン酸 (0.3 g、1.75 mmol) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (0.516 mg、1.75 mmol) から開始して実施例 32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 270 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13(d, 3H), 1.51(s, 6H), 4.30-4.52(m, 3H), 5.67(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.86(d, 1H), 8.17(d, 2H), 8.28(d, 2H), 8.47(s, 1H).

【0288】

実施例 62

(S)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

【0289】

a) (S)-4-(1-(1-アミノプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル

表題の化合物は、2-クロロ-6-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル (13.5 mmol、3 g) および (R)-tert-ブチル (2-ヒドロキシプロピル)カルバメート (27 mmol、4.72 g) から開始して実施例 3 (g) に記載した手順を用いて製造した。収量 1.3 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47(d, 3H), 3.02-3.19(m, 2H), 4.30-4.38(m, 1H), 6.60(d, 1H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.75(s, 1H). LC-MS: [M+1]=279.17.

【0290】

b) (S)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、エチル 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシレート (0.75 mmol、150 mg) および (S)-4-(1-(1-アミノプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル (0.75 mmol、209 mg) から開始して実施例 52 (g) に記載した手順を用いて製造した。収量 87 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.45(d, 3H), 1.49(s, 6H), 3.55-3.61(m, 1H), 3.66-3.73(m, 1H), 4.69-4.74(m, 1H), 5.66(s, 1H), 7.03(d, 1H), 7.88-7.93(m, 2H), 8.0(s, 1H), 8.19(t, 1H), 8.51(s, 1H). LC-MS: [M+1]=432.31.

【0291】

実施例63

(R)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

【0292】

a) (R)-4-(1-(1-アミノプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル

表題の化合物は、2-クロロ-6-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル (14.9 mmol、3.3 g) および (S)-tert-ブチル (2-ヒドロキシプロピル) カルバメート (29.8 mmol、5.23 g) から開始して実施例3 (g) に記載した手順を用いて製造した。収量 2.2 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.53 (d, 3H), 3.44-3.61(m, 2H), 4.48-4.54(m, 1H), 6.59(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.75(s, 1H). LC-MS: [M+1]=279.12.

【0293】

b) (R)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、エチル 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシレート (0.5 mmol、139 mg) および (R)-4-(1-(1-アミノプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル (0.5 mmol、100 mg) から開始して実施例52 (g) に記載した手順を用いて製造した。収量 27 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.45(d, 3H), 1.49(s, 6H), 3.55-3.61(m, 1H), 3.66-3.73(m, 1H), 4.67-4.76(m, 1H), 5.65(s, 1H), 7.03(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.91(d, 1H), 8.0(s, 1H), 8.19(t, 1H), 8.51(s, 1H). LC-MS: [M+1]=432.02.

【0294】

実施例64

(R)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0295】

a) (R)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (1.43 mmol、430 mg) および (R)-4-(1-(1-アミノプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル (1.43 mmol、400 mg) から開始して実施例32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 410 mg。LC-MS: [M+1]=561.21.

【0296】

b) (R)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(R)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

ールー４－カルボキシアミド（０．７３ｍｍｏｌ、４１０ｍｇ）から開始して実施例５２（ｈ）に記載した手順を用いて精製した。収量１３０ｍｇ。¹H-NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）: δ 1.42(s, 6H), 1.44(d, 3H), 3.56-3.69(m, 2H), 4.67-4.71(m, 1H), 5.31(s, 1H), 7.04(bs, 1H), 7.40(bs, 1H), 7.76(bs, 1H), 7.90(d, 1H), 7.94(s, 1H), 8.01(s, 1H), 12.17(s, 1H). LC-MS: [M+1]=431.22.

【０２９７】

実施例６５

（Ｓ）－Ｎ－（１－（３－（３－クロロ－４－シアノ－５－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－イル）－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシアミド

10

【０２９８】

ａ）３，３，３－トリフルオロ－Ｎ’－ヒドロキシプロパンイミドアミド

MeOH（１０ｍｌ）中のナトリウム（４５．８７ｍｍｏｌ、２．５ｇ）を含むフラスコに、NH₂OH・HCl（４５．８７ｍｍｏｌ、３．２ｇ）のMeOH（１１ｍｌ）懸濁液を、滴下ロートを用いて加えた。添加後、混合物を１５分間攪拌した。懸濁液をろ過して沈殿したNaClを取り除いた。ろ液を０℃に冷却し、３，３，３－トリフルオロプロピオニトリル（４５．８７ｍｍｏｌ、５ｇ）を添加した。反応混合物を１時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を精製することなく、次工程に進めた。収量３．０ｇ。

【０２９９】

20

ｂ）エチル３－（（（１－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピリデン）アミノ）オキシ）アクリレート

３，３，３－トリフルオロ－Ｎ’－ヒドロキシプロパンイミドアミド（２１ｍｍｏｌ、３ｇ）のACN（５０ｍｌ）を含むフラスコに、Et₃N（２１ｍｍｏｌ、３．５ｍｌ）をRTで添加した。得られた混合物を８０℃に加熱し、プロピオン酸エチル（２５．１ｍｍｏｌ、２．５ｇ）のACN（２０ｍｌ）溶液を添加した。反応混合物を一晩８０℃で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量３．８ｇ。¹H-NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）: δ 1.17(t, 3H), 3.18(q, 2H), 4.09(q, 2H), 5.44(d, 1H), 6.78(bs, 2H), 7.70(d, 1H). LC-MS: [M-1]=239.17.

【０３００】

30

ｃ）エチル２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

エチル３－（（（１－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピリデン）アミノ）オキシ）アクリレート（４．１７ｍｍｏｌ、１ｇ）をジフェニルエーテル（２ｍｌ）に溶解し、１８０℃で３０分間加熱した。反応混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量１２０ｍｇ。¹H-NMR（４００ MHz; DMSO-d₆+D₂O）: δ 1.23(t, 3H), 3.73(q, 2H), 4.19(q, 2H), 7.80(s, 1H). LC-MS: [M+1]=223.14.

【０３０１】

ｄ）エチル２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

40

表題の化合物は、エチル２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（３．６ｍｍｏｌ、０．８ｇ）およびSEM-Cl（４．３ｍｍｏｌ、０．８ｍｌ）から開始して実施例５２（ｂ）に記載した手順を用いて製造した。収量６０２ｍｇ。¹H-NMR（４００ MHz, CDCl₃）: δ 0.01(s, 9H), 0.91(t, 2H), 1.39(t, 3H), 3.48(t, 2H), 3.75(q, 2H), 4.39(q, 2H), 5.33(s, 2H), 7.69(s, 1H).

【０３０２】

ｅ）２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸

エチル２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（２．４１ｍｍｏｌ、

50

850mg)をTHF(30ml)およびH₂O(20ml)に溶解した。NaOH(4.82mmol、200mg)を添加し、混合物をRTで48時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1NのHClを用いてpH2に酸性化した。混合物をDCMで抽出し、有機層を濃縮した。収量310mg。LC-MS: [M+1]=325.01.

【0303】

f) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(0.98mmol、320mg)および(S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル(0.98mmol、273mg)から開始して実施例32(e)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量310mg。LC-MS: [M+1]=585.25.

【0304】

g) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド(0.74mmol、430mg)から開始して実施例52(h)に記載した手順を用いて製造した。収量220mg。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.07(d, 3H), 3.73(q, 2H), 4.24-4.47(m, 3H), 7.03(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.80-7.98(m, 2H), 8.0(s, 1H), 8.10(d, 1H), 12.64(s, 1H). LC-MS: [M+1]=455.12.

【0305】

実施例66

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0306】

a) 2,2,2-トリフルオロ-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド

表題の化合物は、2,2,2-トリフルオロアセトニトリル(558mmol、53g)およびNH₂OH・HCl(558mmol、39g)から開始して実施例65(a)に記載した手順を用いて製造した。粗生成物は、直接次工程に用いた。収量70g。

【0307】

b) エチル3-(((1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチリデン)アミノ)オキシ)アクリレート

表題の化合物は、2,2,2-トリフルオロ-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド(218.7mmol、28g)およびプロピオン酸エチル(262.5mmol、25.7g)から開始して実施例65(b)に記載した手順を用いて製造した。収量45.2g。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.32(t, 3H), 4.31(q, 2H), 7.03(d, 1H), 7.60(bs, 2H), 8.29(d, 1H). LC-MS: [M-1]=225.34.

【0308】

c) エチル2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

表題の化合物は、エチル3-(((1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチリデン)アミノ)オキシ)アクリレート(4.42mmol、1g)から開始して実施例65(c)に記載された手順を用いて製造した。収量177mg。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.28(t, 3H), 4.27(q, 2H), 8.16(s, 1H), 14.27(bs, 1H). LC-MS: [M+1]=209.32.

【0309】

d) エチル 2- (トリフルオロメチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1 H-イミダゾール-4-カルボキシレート

表題の化合物は、エチル 2- (トリフルオロメチル) -1 H-イミダゾール-4-カルボキシレート (9.5 mmol、2 g) および SEM-Cl (11.5 mmol、2.1 ml) から開始して実施例 52 (b) に記載した手順を用いて製造した。収量 1.9 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.01(s, 9H), 0.91(t, 2H), 1.40(t, 3H), 3.54(t, 2H), 4.40(q, 2H), 5.43(s, 2H), 7.85(s, 1H).

【0310】

e) 2- (トリフルオロメチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1 H-イミダゾール-4-カルボン酸

10

表題の化合物は、エチル 2- (トリフルオロメチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1 H-イミダゾール-4-カルボキシレート (2.06 mmol、700 mg) から開始して実施例 32 (d) に記載した手順を用いて製造した。収量 601 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.07(s, 9H), 0.82(t, 2H), 3.54(t, 2H), 5.85(s, 2H), 7.78(s, 1H). LC-MS: [M+1]=311.07.

【0311】

f) (S)-N- (1- (3- (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2- (トリフルオロメチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

20

表題の化合物は、2- (トリフルオロメチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1 H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.97 mmol、300 mg) および (S)-4- (1- (2-アミノプロピル) -1 H-ピラゾール-3-イル) -2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (0.97 mmol、269 mg) から開始して実施例 32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 230 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.13(s, 9H), 0.65-0.77(m, 2H), 1.17(d, 3H), 3.36-3.43(m, 2H), 4.21-4.42(m, 3H), 5.75(q, 2H), 7.01(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.83-7.88(m, 2H), 7.95(s, 1H), 8.65(d, 1H). LC-MS: [M+1]=571.01.

30

【0312】

g) (S)-N- (1- (3- (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2- (トリフルオロメチル) -1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N- (1- (3- (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2- (トリフルオロメチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1 H-イミダゾール-4-カルボキシアミド (0.39 mmol、220 mg)。収量 153 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12(d, 3H), 4.28-4.49(m, 3H), 7.01(d, 1H), 7.82-7.87(m, 3H), 7.95(s, 1H), 8.23(d, 1H), 14.08(s, 1H). LC-MS: [M+1]=441.17.

40

【0313】

実施例 67

N- ((S)-1- (3- (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3- ((S)-1-ヒドロキシエチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミドおよび

N- ((S)-1- (3- (3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3- ((R)-1-ヒドロキシエチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド

【0314】

a) 2- (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロパンニトリル

50

DCM (25 ml) 中の DL-ラクチニトリル (36.3 mmol, 2.8 g) を含むフラスコに、Et₃N (54.7 mmol, 8.1 ml) および塩化tert-ブチルジフェニルシリル (36.3 mmol, 10 g) を添加した。得られた溶液をRTで24時間攪拌した。反応混合物をH₂Oでクエンチし、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過して蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量4.52 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.10(s, 9H), 1.50(d, 3H), 4.43(q, 1H), 7.39-7.51(m, 6H), 7.65(d, 2H), 7.71(d, 2H)。

【0315】

b) 2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-N'-ヒドロキシプロパンイミド

10

MeOH (50 ml) 中に 2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパンニトリル (14.6 mmol, 4.5 g) を含むフラスコに、NH₂OH・HCl (29.1 mmol, 2 g) および NaHCO₃ (43.7 mmol, 3.6 g) を添加した。得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。混合物をH₂Oでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をH₂Oで洗浄し、乾燥し、ろ過して蒸発させた。収量4.02 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.01(s, 9H), 1.20(d, 3H), 4.12(q, 1H), 7.38-7.46(m, 6H), 7.60-7.64(m, 4H)。LC-MS: [M+1]=343.12。

【0316】

c) エチル 3-(1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート

20

表題の化合物は、2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-N'-ヒドロキシプロパンイミド (3.24 mmol, 1 g) から開始して実施例5(a)に記載した手順を用いて製造した。収量618 mg。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.07(s, 9H), 1.46(t, 3H), 1.52(d, 3H), 4.53(q, 2H), 5.09(q, 1H), 7.30-7.47(m, 6H), 7.61(d, 2H), 7.69(d, 2H)。

【0317】

d) エチル 3-(1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート

エチル 3-(1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート (5.90 mmol, 2.5 g) を THF に溶解し、氷浴で0℃に冷却した。ピリジン (1.5 ml) 中70%のフッ化水素をゆっくりと加えた。添加後、反応混合物を周囲の温度で一晩攪拌した。反応混合物をNaHCO₃水溶液で塩基性とし、DCMで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し、ろ過して蒸発させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量897 mg。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46(t, 3H), 1.66(d, 3H), 4.53(q, 2H), 5.11(q, 1H)。

30

【0318】

e) N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド (ジステレオマー1) および

40

N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-((R)-1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド (ジステレオマー2)

表題の化合物は、エチル 3-(1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート (9.67 mmol, 1.8 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル (9.67 mmol, 2.62 g) から開始して実施例52(g)に記載した手順を用いて製造した。収量1.02 g (ジステレオマーの混合物)。この反応では、N-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)

50

ー 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミドおよびN-((S)-1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-((R)-1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミドのジアステレオマー混合物を生成した。両ジアステレオマーは、カラムクロマトグラフィーにより分離した。

ジアステレオマー 1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.19(d, 3H), 1.44(d, 3H), 4.34(d, 2H), 4.43-4.51(m, 1H), 4.91(q, 1H), 5.84(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.84-7.87(m, 2H), 7.96(s, 1H), 9.46(d, 1H). LC-MS: [M+1]=419.12.

ジアステレオマー 2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.18(d, 3H), 1.44(d, 3H), 4.34(d, 2H), 4.43-4.50(m, 1H), 4.91(q, 1H), 5.84(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.80-7.90(m, 2H), 7.96(s, 1H), 9.46(d, 1H). LC-MS: [M+1]=419.07.

10

【0319】

実施例 68

(S)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド

【0320】

a) エチル 3-アセチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート

DCM (100 ml) 中にエチル 3-(1-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート (53.7 mmol, 10 g) を含むフラスコに、デスマーチンペルヨージナン (80 mmol, 34.2 g) を 0°C で分割して加え、得られた混合物を RT で 16 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を乾燥し、ろ過して蒸発させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 9.12 g. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47(t, 3H), 2.76(s, 3H), 4.58(q, 2H).

20

【0321】

b) エチル 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート

表題の化合物は、エチル 3-アセチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート (10.8 mmol, 2 g) から開始して実施例 2 (d) に記載した手順を用いて製造した。収量 304 mg. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39(t, 3H), 1.59(s, 6H), 4.54(q, 2H). LC-MS: [M+1]=201.04.

30

【0322】

c) (S)-N-(2-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド

表題の化合物は、エチル 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート (1.5 mmol, 300 mg) および (S)-4-(1-(1-アミノプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.5 mmol, 417 mg) から開始して実施例 52 (g) に記載した手順を用いて製造した。収量 160 mg. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.49(bs, 9H), 3.57-3.64(m, 1H), 3.68-3.76(m, 1H), 4.69-4.75(m, 1H), 5.69(s, 1H), 7.02(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.99(s, 1H), 9.46(t, 1H). LC-MS: [M+1]=433.17.

40

【0323】

実施例 69

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシアミド

表題の化合物は、エチル 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 2, 4-オ

50

キサジアゾール-5-カルボキシレート (2 mmol、400 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (2 mmol、556 mg) から開始して実施例 52 (g) に記載した手順を用いて製造した。収量 202 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12(d, 3H), 1.51(bs, 6H), 4.34-4.37(m, 2H), 4.43-4.51(m, 1H), 5.70(s, 1H), 7.02(d, 1H), 7.83-7.88(m, 2H), 7.96(s, 1H), 9.41(d, 1H). LC-MS: [M+1]=433.20.

【0324】

実施例 70

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

10

【0325】

a) ベンジル 2-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

表題の化合物は、ベンジル 2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (7.31 mmol、3 g) およびシクロプロピルボロン酸 (14.63 mmol、1.25 g) から開始して実施例 59 (a) に記載した手順を用いて製造した。収量 1.02 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.02(s, 9H), 0.91(t, 2H), 0.99(bs, 2H), 1.15(bs, 2H), 1.87-1.94(m, 1H), 3.52(t, 2H), 5.32(s, 2H), 5.34(s, 2H), 7.29-7.43(m, 5H), 7.59(s, 1H). LC-MS: [M+1]=373.31.

20

【0326】

b) 2-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

表題の化合物は、ベンジル 2-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (2.68 mmol、1 g) から開始して実施例 58 (e) に記載した手順を用いて製造した。収量 700 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.01(s, 9H), 0.83-0.94(m, 6H), 2.01-2.08(m, 1H), 3.52(t, 2H), 5.43(s, 2H), 7.82(s, 1H), 12.26(bs, 1H).

30

【0327】

c) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、2-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (1.41 mmol、400 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.41 mmol、395 mg) から開始して実施例 32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 249 mg。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.01(s, 9H), 0.93(t, 2H), 0.99(d, 4H), 1.23(d, 3H), 1.88-1.95(m, 1H), 3.52(t, 2H), 4.29-4.40(m, 2H), 4.47-4.54(m, 1H), 5.33(s, 2H), 6.59(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.49-7.51(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.72(s, 1H).

40

【0328】

d) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド (0.46 mmol、250 mg) から開始して実施例 52 (h) に記載

50

した手順を用いて製造した。収量 70 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.81-0.91(m, 4H), 1.08(d, 3H), 1.92-1.97(m, 1H), 4.27-4.40(m, 3H), 7.02(bs, 1H), 7.38(bs, 1H), 7.85-7.90(m, 3H), 7.98(s, 1H), 12.08(s, 1H). LC-MS: [M+1]=413.19.

【0329】

実施例 71

(S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-N², N²-ジメチル-1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシアミド

【0330】

a) 4-ベンジル 2-エチル 1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシレート 10

表題の化合物は、ベンジル 2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (0.609 mmol, 250 mg) およびシアノギ酸エチル (0.91 mmol, 90 mg) から開始して実施例 52 (d) に記載した手順を用いて製造した。収量 97 mg。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.08(s, 9H), 0.91(t, 2H), 1.42(t, 3H), 3.57(t, 2H), 4.43(q, 2H), 5.38(s, 2H), 5.78(s, 2H), 7.30-7.39(m, 3H), 7.43-7.46(m, 2H), 7.90(s, 1H). LC-MS: [M+1]=405.13.

【0331】

b) 2-(エトキシカルボニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 20

表題の化合物は、4-ベンジル 2-エチル 1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシレート (4.94 mmol, 2 g) から開始して実施例 58 (e) に記載した手順を用いて製造した。収量 1.61 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.07(s, 9H), 0.74(t, 2H), 1.32(t, 3H), 3.52(t, 2H), 4.32(q, 2H), 5.70(s, 2H), 8.23(s, 1H), 12.76(bs, 1H). LC-MS: [M+1]=315.04.

【0332】

c) (S)-エチル 4-((1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバモイル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート 30

表題の化合物は、2-(エトキシカルボニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (3.18 mmol, 1 g) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (3.18 mmol, 890 mg) から開始して実施例 32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 1.6 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.01(s, 9H), 0.80(t, 2H), 1.15(d, 3H), 1.30(t, 3H), 3.48(t, 2H), 4.34-4.49(m, 5H), 5.69(s, 2H), 6.98(d, 1H), 7.78-7.82(m, 2H), 7.87(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.21(d, 1H). LC-MS: [M+1]=575.11.

【0333】

d) (S)-4-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバモイル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 40

表題の化合物は、(S)-エチル 4-((1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバモイル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (5.22 mmol, 3 g) および水酸化ナトリウム (7.83 mmol, 313 mg) から開始して実施例 32 (d) に記載した手順を用いて製造した。収量 1.49 g. LC-MS: [M+1]=547.28.

【0334】

e) (S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-N², N²-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-4-((1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバモイル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(0.549 mmol, 300 mg)およびN, N-ジメチルアミン(0.824 mmol, 37 mg)から開始して実施例32(e)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量207 mg。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.01(s, 9H), 0.91(t, 2H), 1.26(d, 3H), 3.11(s, 3H), 3.26(s, 3H), 3.54(t, 2H), 4.31-4.42(m, 2H), 4.51-4.57(m, 1H), 5.74(s, 2H), 6.59(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.84(s, 1H). LC-MS: [M+1]=574.32.

【0335】

f) (S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-N², N²-ジメチル-1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N⁴-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-N², N²-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2, 4-ジカルボキシアミド(0.301 mmol, 200 mg)から開始して実施例52(h)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量87 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11(d, 3H), 3.01(s, 3H), 3.53(s, 3H), 4.30-4.45(m, 3H), 7.0(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.84-7.86(m, 2H), 7.91-7.95(m, 2H), 13.24(s, 1H). LC-MS: [M+1]=444.12.

【0336】

実施例72

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0337】

a) メチル2-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートおよびエチル2-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

DMF (3 ml) 中にメチル2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(0.95 mmol, 300 mg)を含むフラスコに、60%の水素化ナトリウム(2.86 mmol, 68 mg)を0℃で分割して添加した。反応混合物を10分間攪拌した。EtI (1.91 mmol, 298 mg)を加え、周囲の温度で6時間攪拌した。反応完了後、混合物をH₂Oでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し、ろ過して蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。LCMSは、メチル2-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートおよびエチル2-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートの混合物であることを示した。混合物をさらに精製することなく次工程に用いた。収量90 mg (混合物)。LC-MS: [M+1]=343.42, [M+15]: 357.16.

【0338】

b) 2-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エト

キシ)メチル)－1H－イミダゾール－4－カルボン酸

表題の化合物は、メチル2－(2－エトキシプロパン－2－イル)－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－イミダゾール－4－カルボキシレートおよびエチル2－(2－エトキシプロパン－2－イル)－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－イミダゾール－4－カルボキシレートの混合物(90mg)から開始して実施例58(e)に記載した手順を用いて製造した。収量70mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.02(s, 9H), 0.87(t, 2H), 1.06(t, 3H), 1.57(s, 6H), 3.12(q, 2H), 3.58(t, 2H), 5.53(s, 2H), 7.93(s, 1H), 12.28(bs, 1H).

【0339】

c) (S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－2－(2－エトキシプロパン－2－イル)－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド

10

表題の化合物は、2－(2－エトキシプロパン－2－イル)－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－イミダゾール－4－カルボン酸(1.15mmol、380g)および(S)－4－(1－(2－アミノプロピル)－1H－ピラゾール－3－イル)－2－クロロ－6－フルオロベンゾニトリル(1.15mmol、320mg)から開始して実施例32(e)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量260mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.01(s, 9H), 0.80-0.91(m, 5H), 0.94(t, 3H), 1.23(s, 6H), 3.21(q, 2H), 3.58(t, 2H), 4.33-4.42(m, 2H), 4.53-4.59(m, 1H), 5.53(s, 2H), 6.61(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.74(s, 1H). LC-MS: [M+]=589.23.

20

【0340】

d) (S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－2－(2－エトキシプロパン－2－イル)－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)－N－(1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－2－(2－エトキシプロパン－2－イル)－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド(0.39mmol、230mg)から開始して実施例52(h)に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量102mg。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.96(t, 3H), 1.10(d, 3H), 1.49(s, 6H), 3.08(q, 2H), 4.30-4.45(m, 3H), 7.03(bs, 1H), 7.51(bs, 1H), 7.77(d, 1H), 7.83-7.89(m, 2H), 7.99(s, 1H), 12.33(bs, 1H). LC-MS: [M+]=459.34.

30

【0341】

実施例73

N－((S)－1－(3－(3－クロロ－4－シアノ－5－フルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル)プロパン－2－イル)－2－(1－エトキシエチル)－1H－イミダゾール－4－カルボキシアミド

【0342】

40

a) メチル2－(1－ヒドロキシエチル)－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－イミダゾール－4－カルボキシレート

表題の化合物は、メチル2－アセチル－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－イミダゾール－4－カルボキシレート(3.33mmol、1g)から開始して実施例33(e)に記載した手順を用いて製造した。収量970mg。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ -0.01(s, 9H), 0.86(t, 2H), 1.66(d, 3H), 2.92(bs, 1H), 3.52(t, 2H), 3.90(s, 3H), 5.02(m, 1H), 5.41(q, 2H), 7.66(s, 1H).

【0343】

b) メチル2－(1－エトキシエチル)－1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－イミダゾール－4－カルボキシレートおよびエチル2－(1－エトキシ

50

エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート

表題の化合物の混合物は、メチル 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート (1 . 6 6 mmol、5 0 0 mg) から開始して実施例 7 2 (a) に記載した手順を用いて製造した。収量 2 3 0 mg (混合物)。LC-MS: [M+1]=329.21 [M+15]: 343.30.

【 0 3 4 4 】

c) 2 - (1 - エトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

表題の化合物は、メチル 2 - (1 - エトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレートおよびエチル 2 - (1 - エトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレートの混合物 (6 0 0 mg) から開始して実施例 5 8 (e) に記載した手順を用いて製造した。収量 3 7 0 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.01(s, 9H), 0.86(t, 2H), 1.08(d, 3H), 1.45(t, 3H), 3.41(q, 2H), 3.50(t, 2H), 4.71(q, 1H), 5.42(s, 2H), 7.92(s, 1H), 12.13(bs, 1H). LC-MS: [M+1]=315.12.

【 0 3 4 5 】

d) N - ((S) - 1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (1 - エトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド

表題の化合物は、2 - (1 - エトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 . 2 7 mmol、4 0 0 mg) および (S) - 4 - (1 - (2 - アミノプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - クロロ - 6 - フルオロベンゾニトリル (1 . 2 7 mmol、3 5 0 mg) から開始して実施例 3 2 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 2 3 0 mg。LC-MS: [M+1]=575.28.

【 0 3 4 6 】

e) N - ((S) - 1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (1 - エトキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド

表題の化合物は、N - ((S) - 1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (1 - エトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド (0 . 3 9 mmol、2 3 0 mg) から開始して実施例 5 2 (h) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 9 7 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.01-1.09(m, 6H), 1.40(d, 3H), 3 . 22-3.40(m, 2H), 4.27-4.45(m, 3H), 4.51(q, 1H), 7.0(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.83-8. 04(m, 4H), 12.47(s, 1H). LC-MS: [M+1]=445.23.

【 0 3 4 7 】

実施例 7 4

(S) - N - (1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシアミド

【 0 3 4 8 】

a) エチル 2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート

表題の化合物は、エチル 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート (2 . 5 0 mmol、5 0 0 mg) から開始して実施例 7 2 (a) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した

10

20

30

40

50

。収量 260 mg。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13(t, 3H), 1.38(t, 3H), 1.66(s, 6H), 3.27(q, 2H), 4.39(q, 2H), 8.21(s, 1H)。

【0349】

b) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-(2-エトキシプロパン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキシアミド

表題の化合物は、エチル 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート (1.1 mmol, 250 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.1 mmol, 300 mg) から開始して実施例 52 (g) に記載した手順を用いて製造した。収量 86 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.0(t, 3H), 1.12(d, 3H), 1.55(s, 6H), 3.16(q, 2H), 4.29-4.49(m, 3H), 7.02(d, 1H), 7.84-7.87(m, 2H), 7.98(s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.55(s, 1H)。LC-MS: [M+1]=460.05。

【0350】

実施例 75

(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

【0351】

a) エチル 5-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート トルエン (100 ml) 中にジアゾ酢酸エチル (52.63 mmol, 6 g) を含むフラスコに、3-ブチン-2-オール (78.94 mmol, 6.6 g) を RT で添加し、100 °C で 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 697 mg。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22-1.28(m, 3H), 1.39(t, 3H), 2.72-2.78(m, 1H), 2.82-2.91(m, 1H), 4.10-4.17(m, 1H), 4.38(q, 2H), 6.64(s, 1H)。

【0352】

b) エチル 5-(2-ヒドロキシプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

アセトン (60 ml) 中にエチル 5-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (15.65 mmol, 3.2 g) を含むフラスコに、Cs₂CO₃ (13.7 g, 99.1 mmol)、SEM-Cl (9.3 ml, 51.6 mmol) を添加し、RT で一晩攪拌した。反応混合物を H₂O の添加によりクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 3.8 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.05(s, 9H), 0.89(t, 2H), 1.25(d, 3H), 1.40(t, 3H), 2.71-2.83(m, 3H), 3.57(t, 2H), 4.34(q, 2H), 5.79(s, 2H), 6.74(s, 1H)。LC-MS: [M+1]=329.14。

【0353】

c) エチル 5-(2-オキソプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

表題の化合物は、エチル 5-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (8.84 mmol, 2.9 g) から開始して実施例 68 (a) に記載した手順を用いて製造した。収量 3.8 g。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.05(s, 9H), 0.89(t, 2H), 1.36(t, 3H), 2.18(s, 3H), 3.57(t, 2H), 3.76(s, 2H), 4.34(q, 2H), 5.80(s, 2H), 6.82(s, 1H)。LC-MS: [M+1]=327.26。

【0354】

d) エチル 5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

表題の化合物は、エチル 5-(2-オキソプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (5.24 mmol

10

20

30

40

50

、1.7 g) および 3 M の MeMgI のエーテル溶液 (6.78 mmol、2.2 ml) から開始して実施例 2 (d) に記載した手順を用いて製造した。収量 301 mg。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.05(s, 9H), 0.89(t, 2H), 1.24(s, 6H), 1.38(t, 3H), 2.76(s, 2H), 3.57(t, 2H), 4.34(q, 2H), 5.81(s, 2H), 6.76(s, 1H)。

【0355】

e) 5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

表題の化合物は、エチル 5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (1.9 mmol、650 mg) から開始して実施例 32 (d) に記載した手順を用いて製造した。収量 1.49 g。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.01(s, 9H), 0.77(t, 2H), 1.07(s, 6H), 2.64(s, 2H), 3.57(t, 2H), 4.42(bs, 1H), 5.76(s, 2H), 6.74(s, 1H), 12.60(bs, 1H)。LC-MS: [M+1]=315.07。

【0356】

f) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.59 mmol、500 mg) および (S)-4-(1-(2-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル (1.59 mmol、442 mg) から開始して実施例 32 (e) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 295 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -0.13(s, 9H), 0.68(t, 2H), 1.06(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.20(d, 3H), 2.61(s, 2H), 3.40(t, 2H), 4.23-4.42(m, 3H), 4.51(s, 1H), 5.54(d, 1H), 5.68(d, 1H), 6.72(s, 1H), 7.01(d, 1H), 7.84-7.87(m, 2H), 7.96(s, 1H), 8.40(d, 1H)。LC-MS: [M+1]=575.01。

【0357】

g) (S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

表題の化合物は、(S)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (0.514 mmol、295 mg) から開始して実施例 52 (h) に記載した手順を用いて製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 85 mg。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.06(s, 6H), 1.13(d, 3H), 2.67(s, 2H), 4.25-4.48(m, 3H), 4.51(s, 1H), 6.34(s, 1H), 7.0(d, 1H), 7.83-7.88(m, 2H), 7.96(d, 1H), 8.28(d, 1H), 12.78(s, 1H)。LC-MS: [M+1]=445.18。

【0358】

略語:

ACN — アセトニトリル

AIBN — アゾビスイソブチロニトリル

(Boc)₂O — ジ-tert-ブチルジカルボネート

DCM — ジクロロメタン

DIAD — ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート

DIPA — N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DME — エチレングリコールジメチルエーテル

DMF — N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO — ジメチルスルホキシド
DMAP — 4-ジメチルアミノピリジン
Dppf — 1, 1'-ビス(ジフェニルホスファニル)フェロセン
EDCI — 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
EtOAc — 酢酸エチル
EtOH — エタノール
HBTU — O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメ
チルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HOBt — 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
MeOH — メタノール
MTBE — メチル-tert-ブチルエーテル
NBS — N-ブロモスクシンイミド
NMP — N-メチルピロリドン
RT — 室温
SEM-Cl — 塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル
TBME — tert-ブチルメチルエーテル
TBDMSCl — tert-ブチルジメチルクロロシラン
THF — テトラヒドロフラン

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 3 1
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 E
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/4162	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/429	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/4162	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
		A 6 1 K 31/497	
		A 6 1 K 31/4439	

- (72)発明者 サロ、ハッリ
フィンランド共和国、エフイー—20300 ツルク、プオリコンチエ 6 セー
- (72)発明者 ラマスブラマニアン、ラトゥナ ドゥルガー
フィンランド共和国、エフイー—20360 ツルク、レイリカツ 12 エー 19
- (72)発明者 パトラ、プラナブ クマール
インド共和国、アイエヌ—201301 ノイダ、セクター 62、ハーモニー アパートメント 92
- (72)発明者 マーチン、アルプタラージ エベニーザ
インド共和国、アイエヌ—201301 ノイダ、セクター 53、エー/30
- (72)発明者 ヘイッキネン、テルヒ
フィンランド共和国、エフイー—21420 リエト、ヤラスクヤ 7 ベー
- (72)発明者 ベサライネン、アンニーナ
フィンランド共和国、エフイー—21530 パイミオ、バルコブオッコ 10
- (72)発明者 モイラネン、アヌ
フィンランド共和国、エフイー—20900 ツルク、クータモカツ 3
- (72)発明者 カルヤライネン、アルヤ
フィンランド共和国、エフイー—02210 エスポー、イルタチエ 4 ベー 6

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2011/051540 (WO, A1)
国際公開第2008/124000 (WO, A1)
国際公開第2010/032200 (WO, A1)
国際公開第2009/028543 (WO, A1)
国際公開第2003/051358 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 3 1 / 1 4

C07D 401/14
C07D 403/12
C07D 403/14
C07D 413/12
C07D 413/14
C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 513/04
A61K 31/4155~519
A61P 35/00
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)