(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501765
(P2025-501765A)
(43)公表日　令和7年1月23日(2025.1.23)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	CSP	4C076
A61K 31/4545	*(2006.01)*	A61K	31/4545		4C084
A61K 38/05	*(2006.01)*	A61K	38/05		4C086
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P	1/00		4H045
A61P 1/02	*(2006.01)*	A61P	1/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全476頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-538381(P2024-538381)
(86)(22)出願日　令和4年12月22日(2022.12.22)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月19日(2024.8.19)
(86)国際出願番号　PCT/AU2022/051575
(87)国際公開番号　WO2023/115149
(87)国際公開日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(31)優先権主張番号　2021904204
(32)優先日　令和3年12月22日(2021.12.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

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

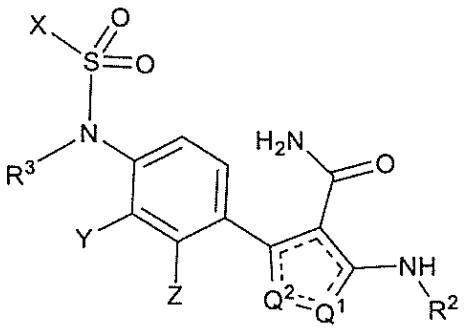
(54)【発明の名称】　二官能性スルホンアミド化合物

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

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｘ）の化合物であって、

ＭＬＫＬｉ－Ｌ－Ｅ３Ｌ
（Ｘ）

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



（Ｉ）

式中、
Q^1及びQ^2が、Ｎ及びNR^1から選択され、Q^1がＮであるとき、Q^2がNR^1であり、Q^2がＮであるとき、Q^1がNR^1であり、
R^1及びR^3が、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$－アルキルから選択され、
R^2が、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$－アルキル、任意選択的に置換されたアリール、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、
Ｘが、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換されたハロ$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{2\sim6}$アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、
Ｙ及びＺが、独立して、Ｈ、R^4、－OR^4、－NR^4R^5、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つが、Ｈであり、
R^4が、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル$C_{3\sim10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキルアリール、任意選択的に置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された$C_{3\sim10}$シクロアルキル$C_{3\sim10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル$C_{3\sim10}$シクロアルキル、及び任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、
R^5が、Ｈ又は任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである、
化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項２】

Ｒ^{2}が、任意選択的に置換されたアリール又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

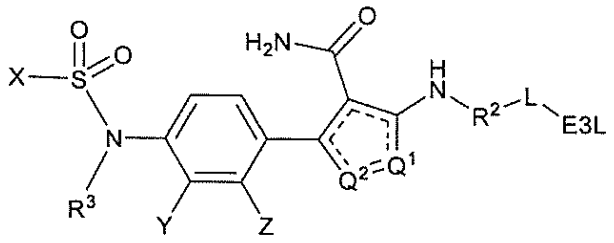
【請求項３】

Ｒ^{2}が、任意選択的に置換された５又は６員ヘテロシクリルである、請求項１若しくは２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項４】

以下の式（ＸＩ）によって提供される、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【化２】

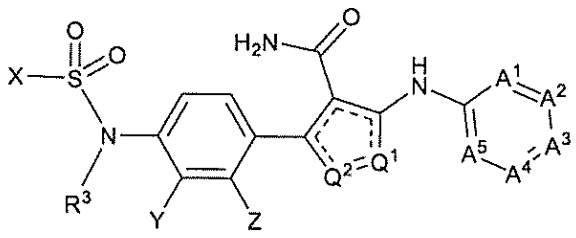


（ＸＩ）

【請求項５】

以下の式（ＸＩＩ）によって提供され、

【化３】



（ＸＩＩ）

式中、Ａ^{1}～Ａ^{5}が、独立して、Ｎ、ＣＲ^{11}、及びＣ－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、
Ａ^{1}～Ａ^{5}のうちの１つが、Ｃ－Ｌ－Ｅ３Ｌであり、
Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、Ａ^{4}、及びＡ^{5}のうちの２つ以下が、Ｎであり、
各Ｒ^{11}が、独立して、Ｈ及びＲ^{10}から選択され、
各Ｒ^{10}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－ＯＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、ハロＣ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、ニトリル、アミド、Ｃ$_{1～6}$アルキルアミド、（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_{2}$アミド、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアミド、（ハロＣ$_{1～6}$アルキル）$_{2}$アミド、アシル、Ｃ$_{1～6}$アルキルアシル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアシル、アリールアシル、ヘテロシクリルアシル、シクロアルキルアシル、ヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、及び－ＣＯＯＨから選択されるか、
又はＡ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、Ａ^{4}、Ａ^{5}から選択される２個の隣接基がＣＲ^{11}であるとき、
２個のＲ^{11}がともに、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択される

任意選択的に置換された５～１０員環を形成し得る、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項６】

Ａ^{1}～Ａ^{5}が、実施形態１～４のうちのいずれか１つについて定義される通りである、請求項５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

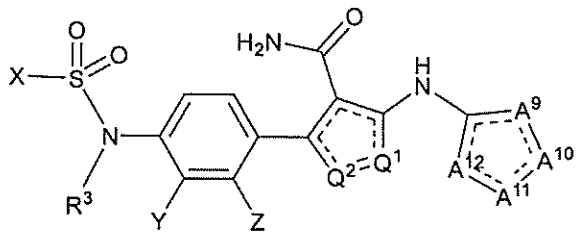
【表１】

実施形態番号	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CR^{11}	C-L-E3L	N	CR^{11}	CR^{11}
2	N	CR^{11}	C-L-E3L	CR^{11}	CR^{11}
3	N	CR^{11}	C-L-E3L	N	CR^{11}
4	N	C-L-E3L	N	CR^{11}	CR^{11}

【請求項７】

以下の式（ＸＩＩＩ）によって提供され、

【化４】



（ＸＩＩＩ）

式中、

Ａ^{9}、Ａ^{10}、Ａ^{11}、及びＡ^{12}が、独立して、Ｃ（Ｒ^{11}）$_{q}$、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＮＲ^{12}、Ｃ（Ｒ^{11}）－Ｌ－Ｅ３Ｌ、Ｃ－Ｌ－Ｅ３Ｌ、及びＮ－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、

Ａ^{9}、Ａ^{10}、Ａ^{11}、及びＡ^{12}のうちの１つが、Ｃ（Ｒ^{11}）－Ｌ－Ｅ３Ｌ、Ｃ－Ｌ－Ｅ３Ｌ、及びＮ－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、

Ａ^{9}、Ａ^{10}、Ａ^{11}、及びＡ^{12}のうちの少なくとも１つが、Ｃ（Ｒ^{11}）$_{2}$、Ｏ、Ｓ、ＮＲ^{12}、Ｃ（Ｒ^{11}）－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、

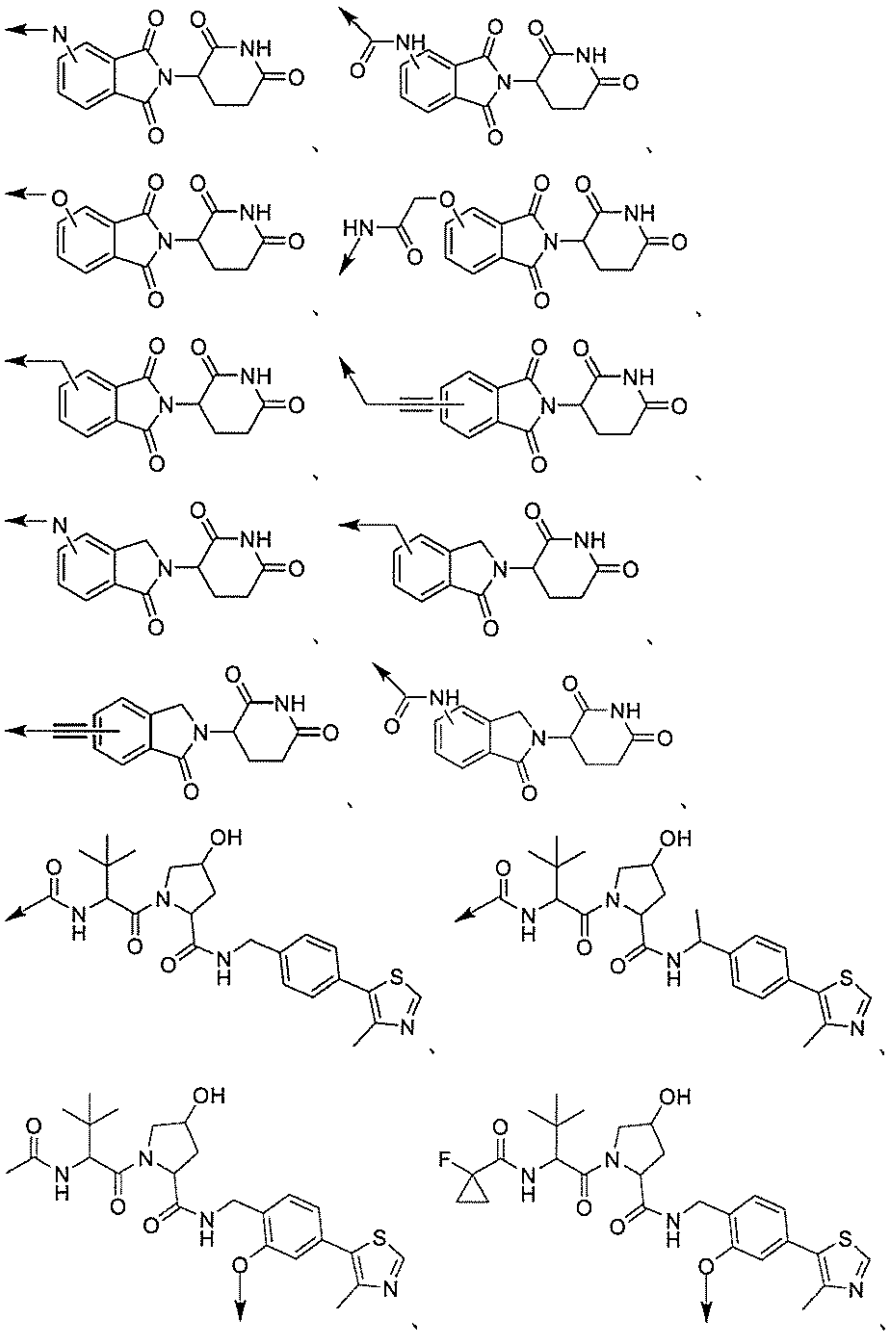
各Ｒ^{11}が、独立して、Ｈ及びＲ^{10}から選択され、

各Ｒ^{10}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－ＯＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、ハロＣ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、ニトリル、アミド、Ｃ$_{1～6}$アルキルアミド、（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_{2}$アミド、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアミド、（ハロＣ$_{1～6}$アルキル）$_{2}$アミド、アシル、Ｃ$_{1～6}$アルキルアシル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアシル、アリールアシル、ヘテロシクリルアシル、シクロアルキルアシル、ヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、及び－ＣＯＯＨから選択されるか、

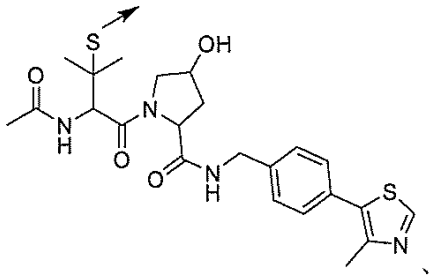
各Ｒ^{12}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルアシル、及びハロＣ$_{1～6}$アルキルアシルから選択されるか、

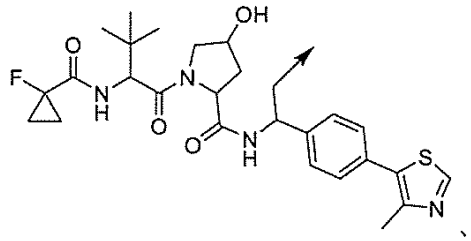
又はＡ^{9}、Ａ^{10}、Ａ^{11}、及びＡ^{12}から選択される２個の隣接基が、ＣＲ^{11}、Ｃ（Ｒ

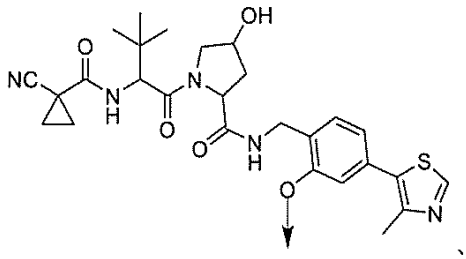
^{11}）－Ｌ－Ｅ３Ｌ、及びＮＲ^{12}から選択されるとき、２個のＲ^{11}、２個のＲ^{12}、又は１個のＲ^{11}及び１個のＲ^{12}がともに、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された５～１０員環を形成し得、
ｑが、１又は２である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項８】
Ａ^{12}が、Ｎであり、Ａ^{11}が、Ｎ－Ｌ－Ｅ３Ｌであり、Ａ^{10}が、ＣＲ^{11}であり、Ａ^{9}が、ＣＲ^{11}である、請求項７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項９】
前記Ｅ３リガーゼ結合部分が、
【化５－１】

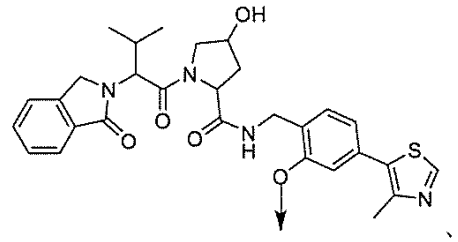


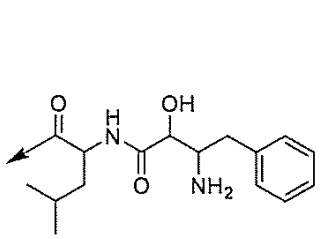
【化５－２】

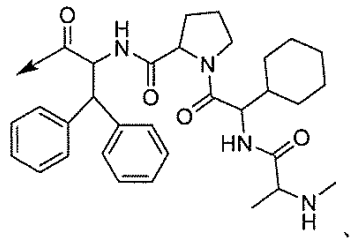


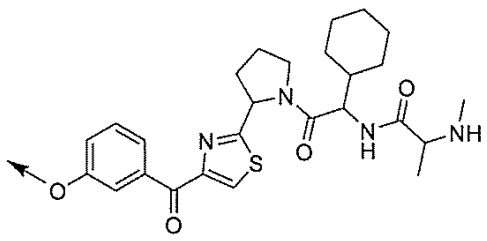


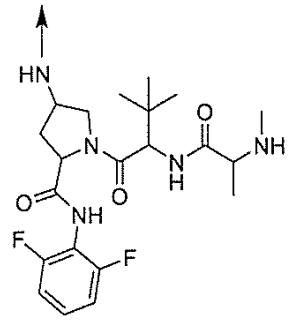


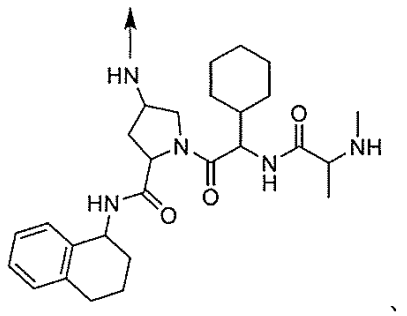


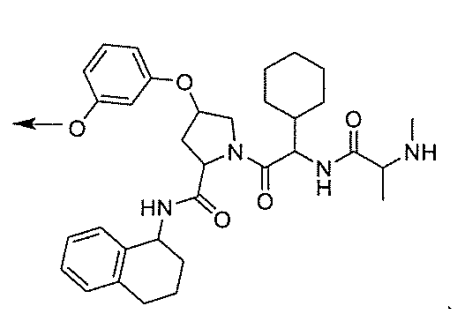




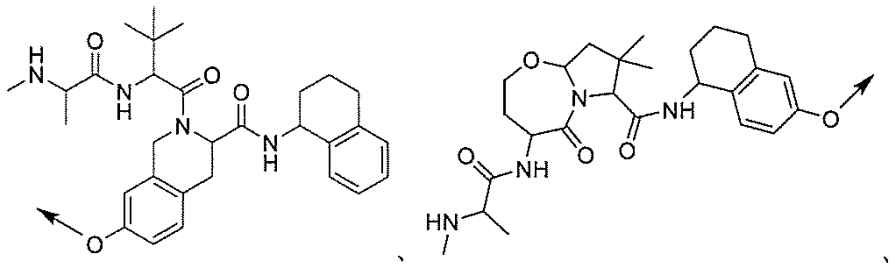


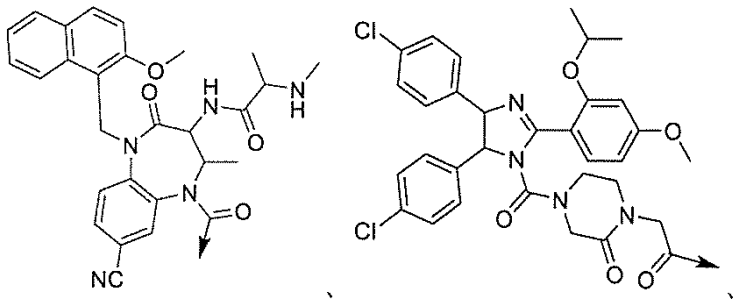


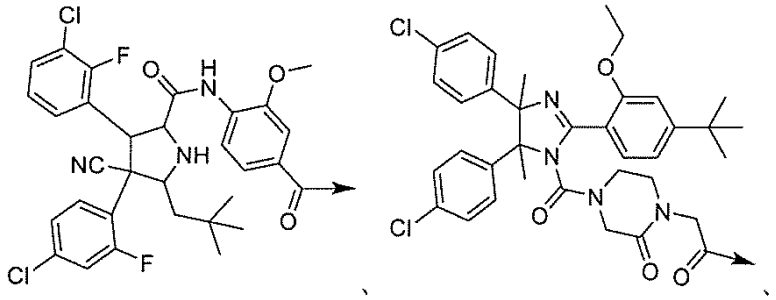


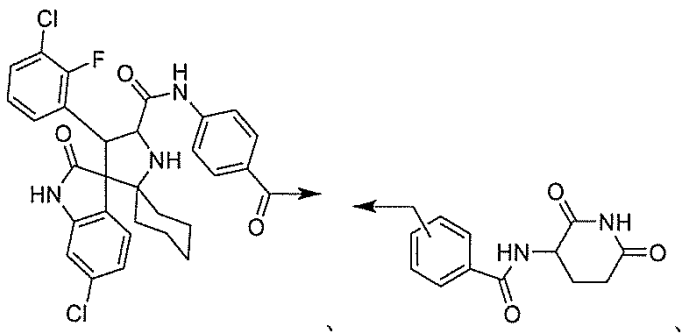


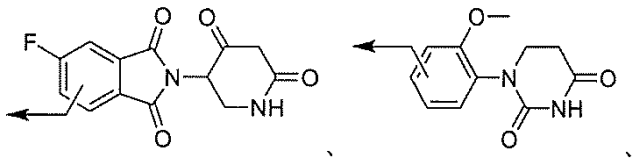
【化５－３】



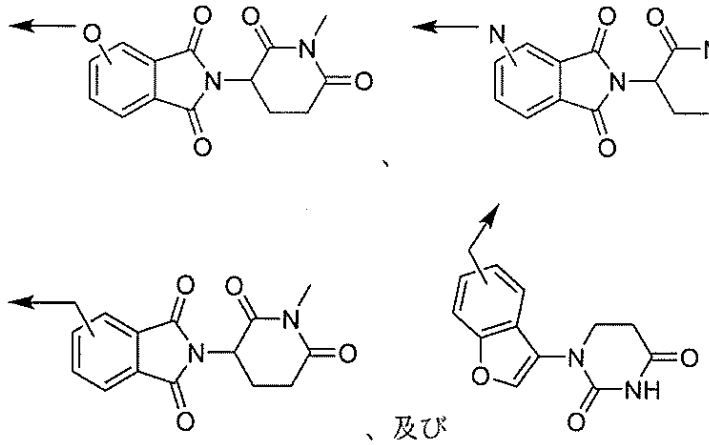








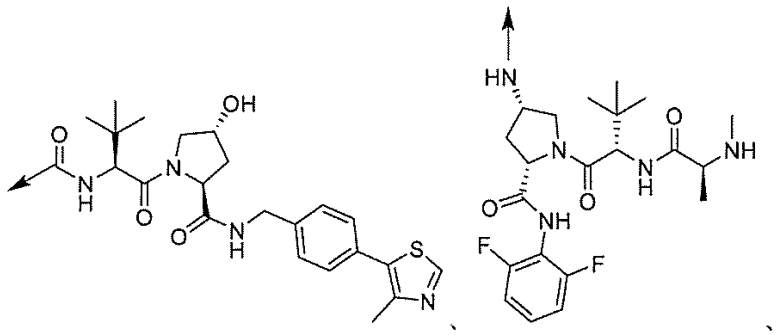
【化５－４】

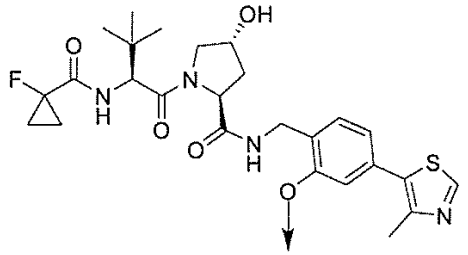
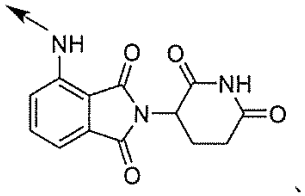
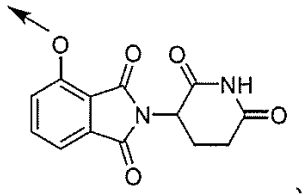
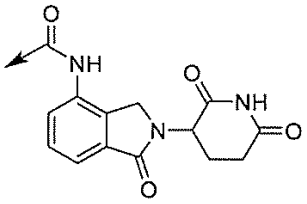
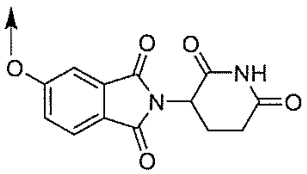
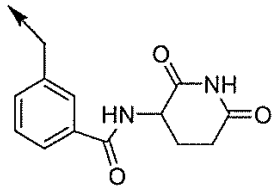
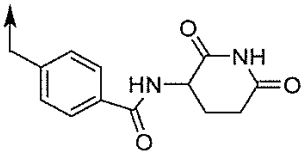
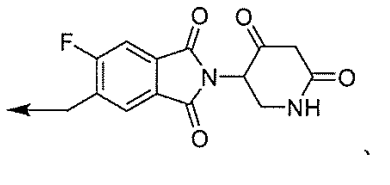
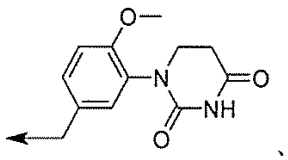
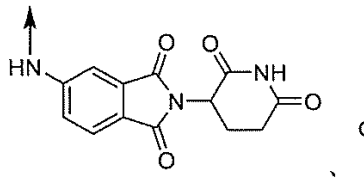
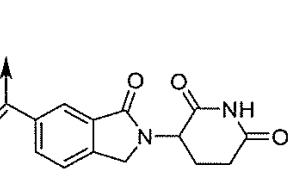


から選択され、
式中、矢印が、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項１０】
前記Ｅ３リガーゼ結合部分が、

【化６－１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

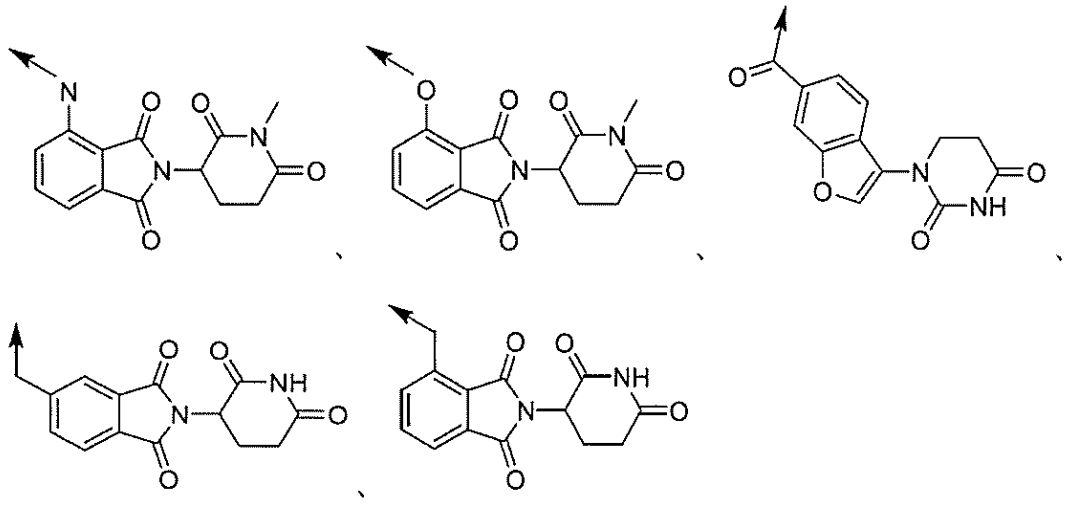
【化６－２】

、

、

、

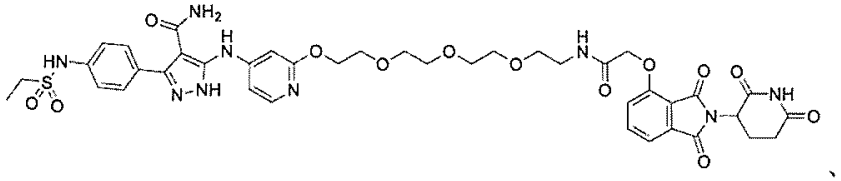
【化６－２】

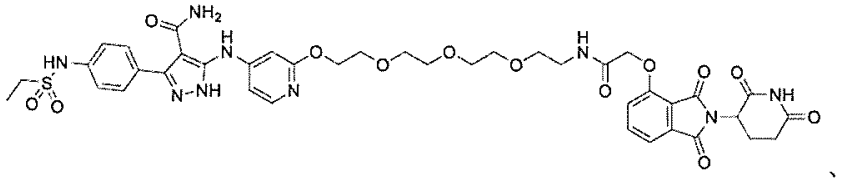


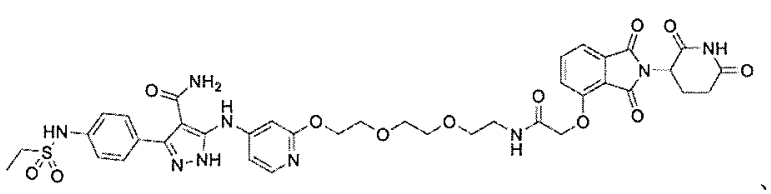
であり、
式中、矢印が、前記Ｌへの共有結合、
構造に描写されていない前記Ｌの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項１１】
前記リンカーが、１～５０個の原子の最短直鎖長を有する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項１２】
前記リンカーが、１～１０個の原子の最短直鎖長を有する、請求項１１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項１３】
前記リンカーが、以下から選択される１つ以上の基によって任意選択的に中断されたＣ$_{1～50}$アルキルであり、
ａ．－Ｏ－、
ｂ．－ＮＲ^{z}－、
ｃ．Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、
ｄ．アリール、
ｅ．Ｃ$_{1～4}$アルカリル、
ｆ．ヘテロアリール、
ｇ．（Ｃ$_{1～4}$アルコキシ）$_{1～4}$アリール、
ｈ．ハロアリール、
ｉ．４～８員非芳香族ヘテロシクリル、
ｊ．各Ｒ^{z}が、独立して、Ｈ及びＣ$_{1～4}$アルキルから選択される、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{z}－、
ｋ．アルケニル、
ｌ．アルキニル、
前記１つ以上の基ａ～ｌの各々が、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、ハロ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＲ$^{z}_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、オキソ、Ｃ$_{1～4}$アルキルケトン、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される基で更に任意選択的に置換され得る、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しく

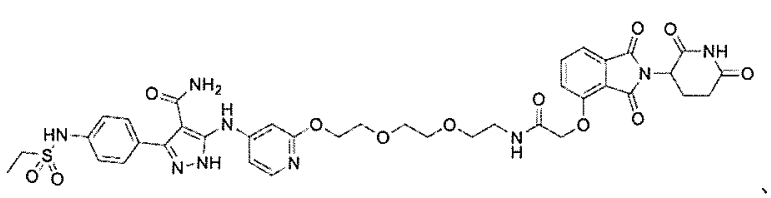
はプロドラッグ。
【請求項１４】
前記Ｃ$_{1～50}$アルキルが、前記１つ以上の基のうちの１～２０個によって任意選択的に中断されている、請求項１３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項１５】
前記リンカーが、部分－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_v$－を含み、式中、ｖが、１～１５の整数である、請求項１３若しくは１４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項１６】
前記リンカーが、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^z－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^z－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^z－、トリアゾリル、アリール、α，β－非置換ケトン、β－ヒドロキシ－ケトン、４～８員ヘテロアリール、不飽和Ｃ$_6$－シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたＣ$_2$アルケニルから選択される少なくとも１つのカップリング部分を含み、各Ｒ^{z}が、独立して、Ｈ及びＣ$_{1～4}$アルキルから選択される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項１７】
前記化合物が、

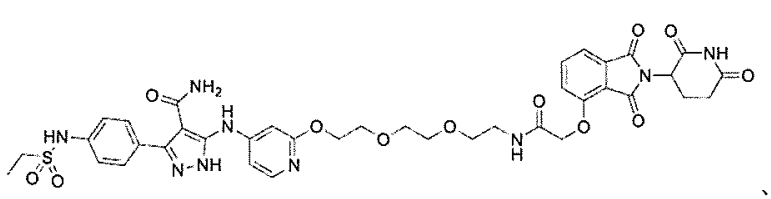
【化７－１】

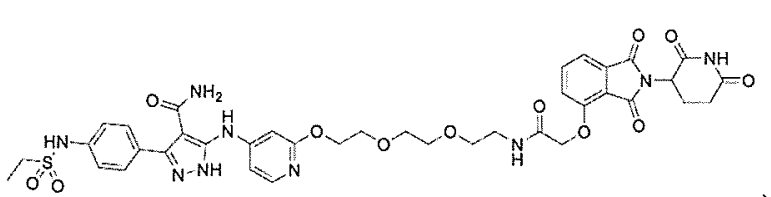

、

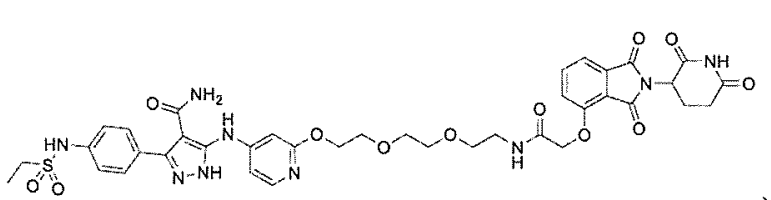

、


、

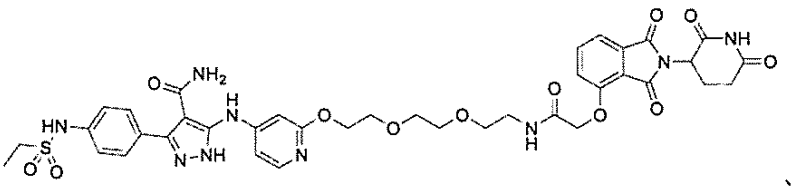

、


、

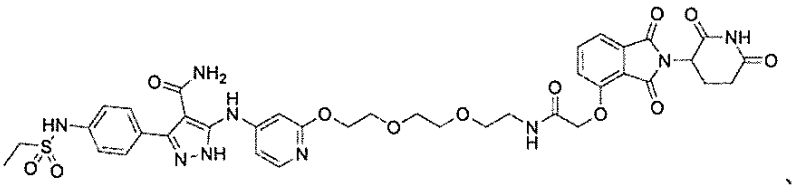

、


、

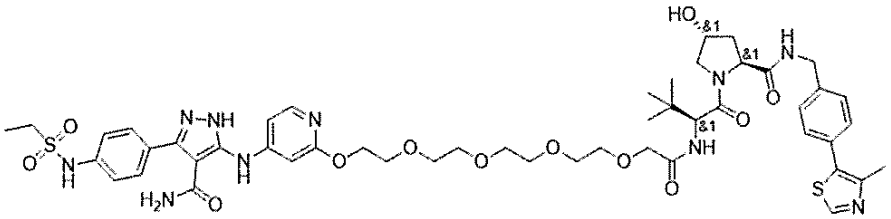
【化７－２】



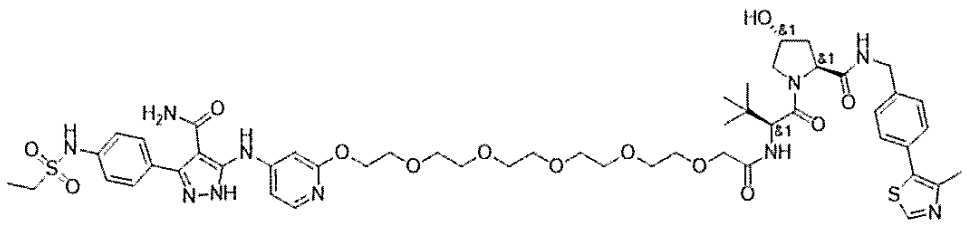
、



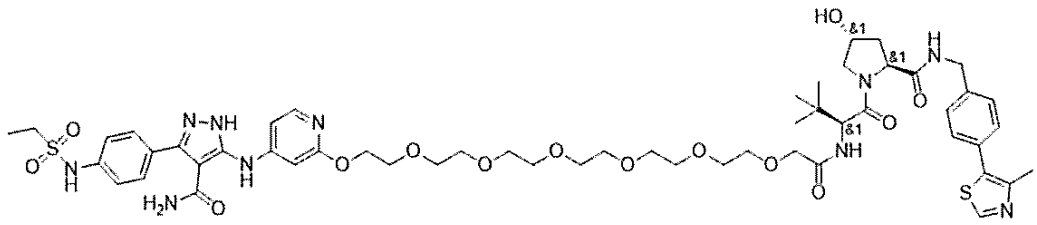
、



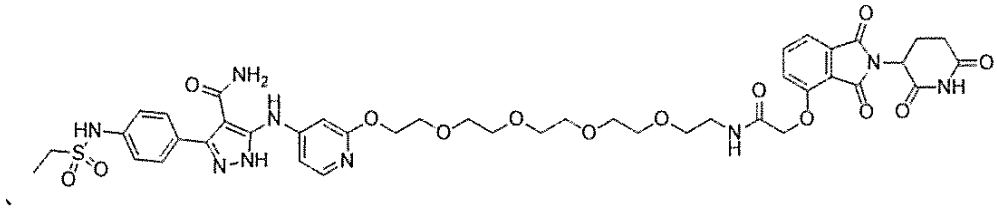
、



、

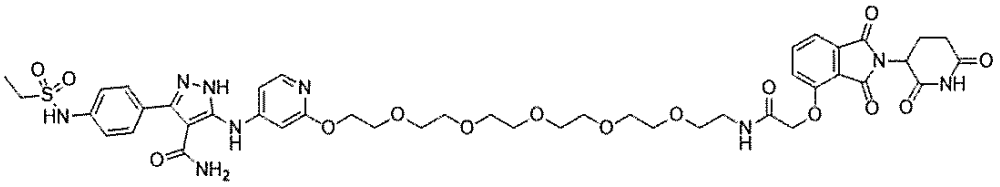


、

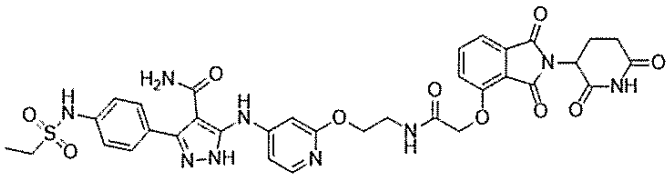


、

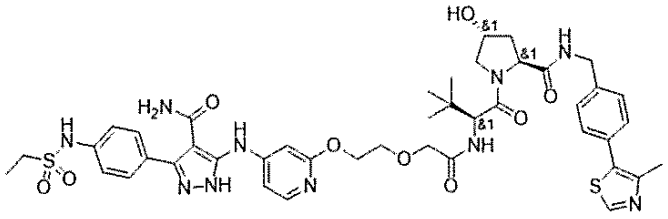
【化７－３】



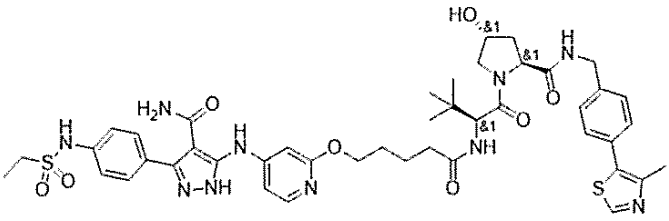
、



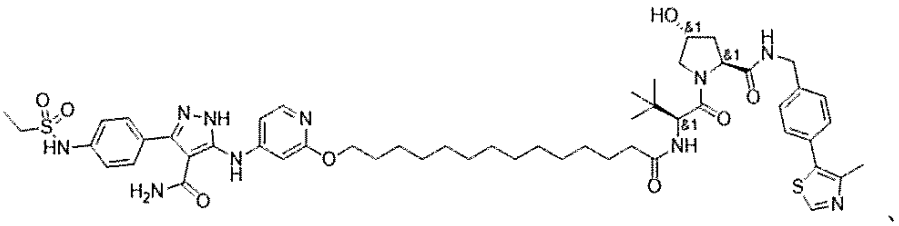
、



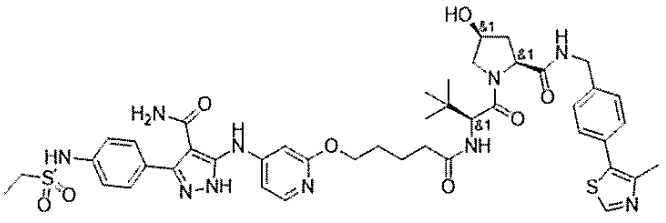
、



、

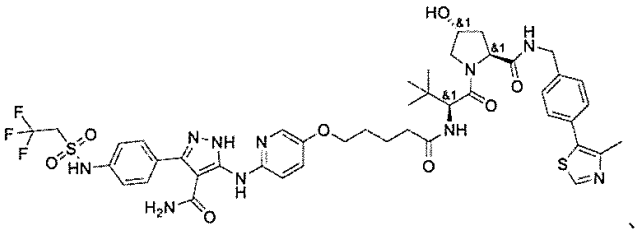


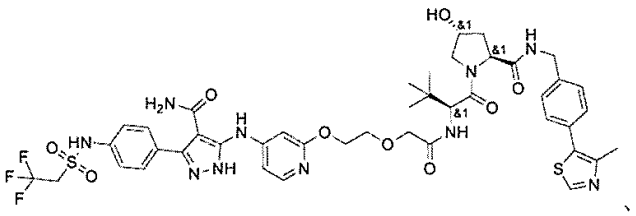
、

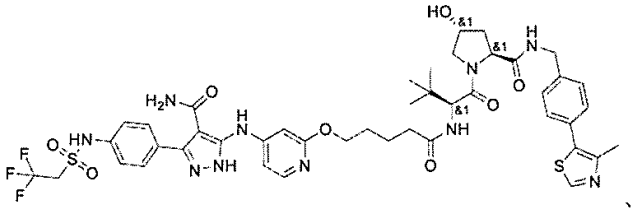


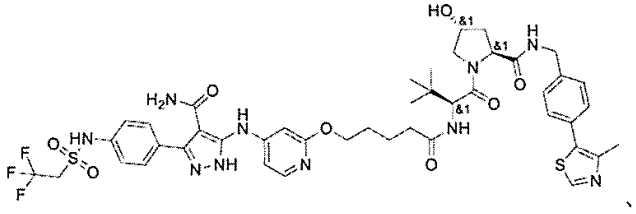
、

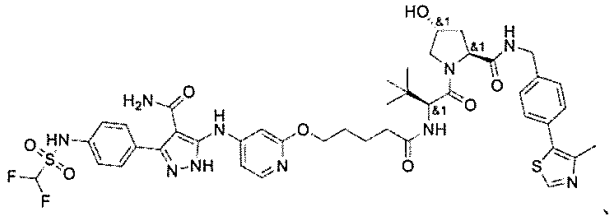
【化７－４】

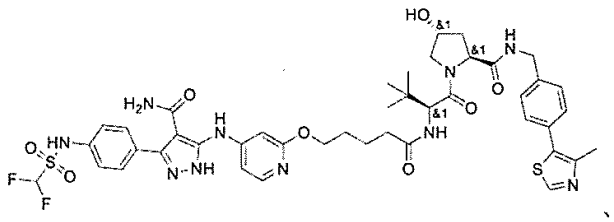




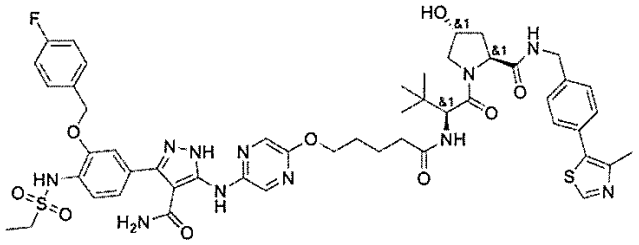




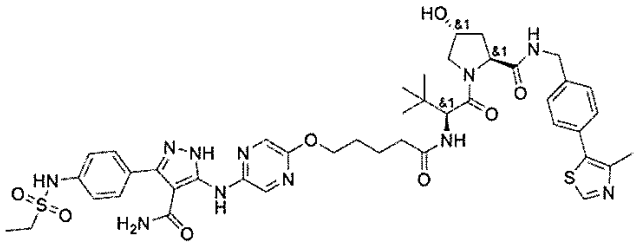




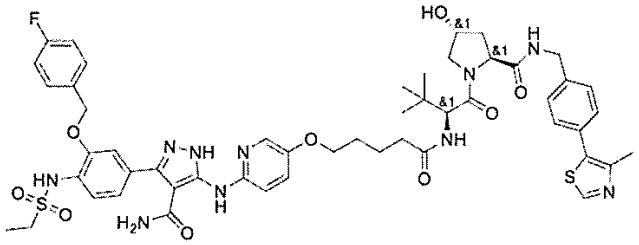
【化７－５】



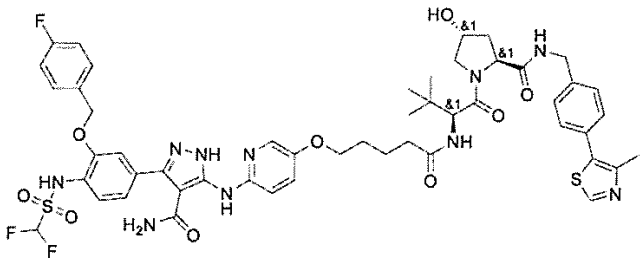
、



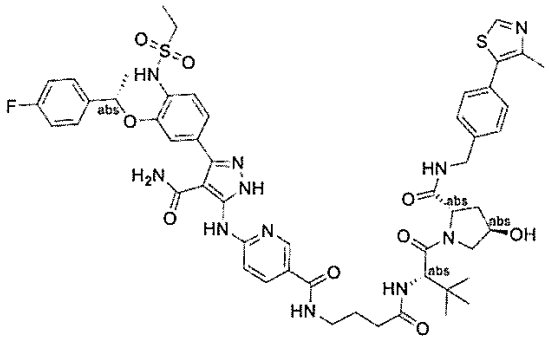
、



、

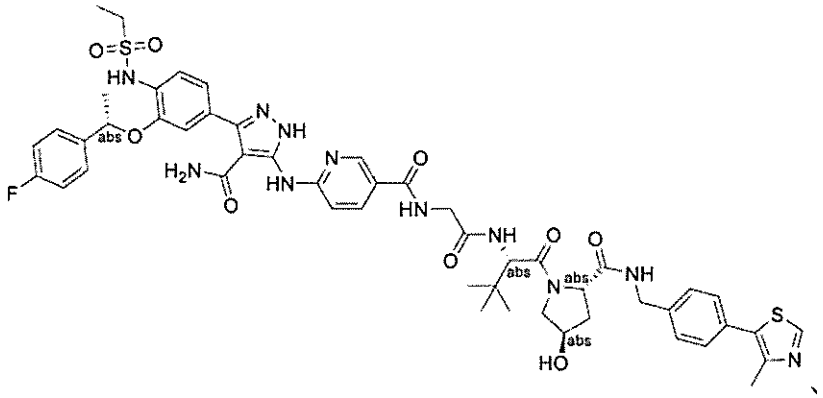


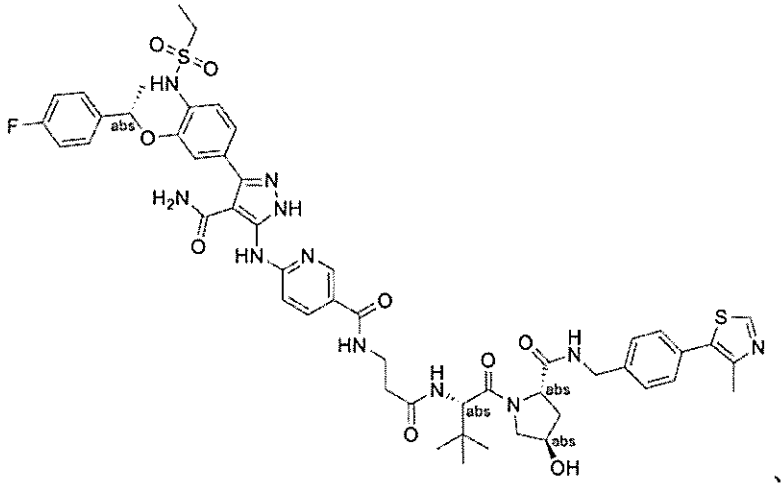
、

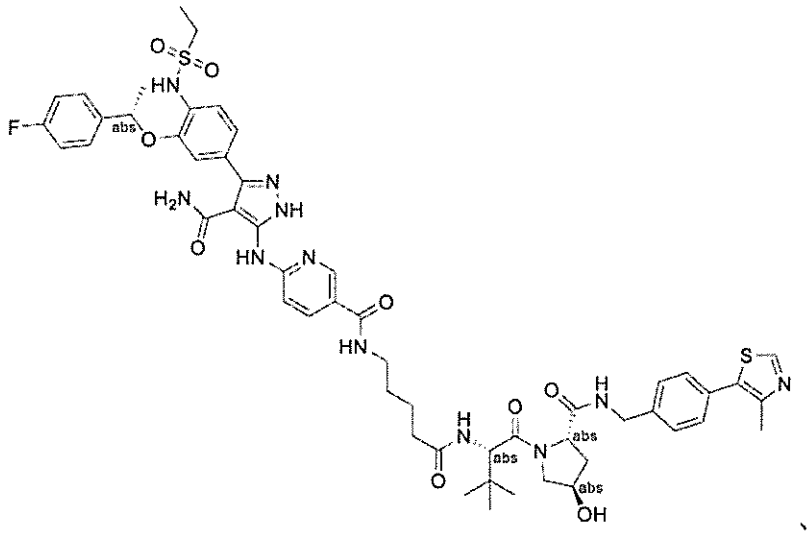


、

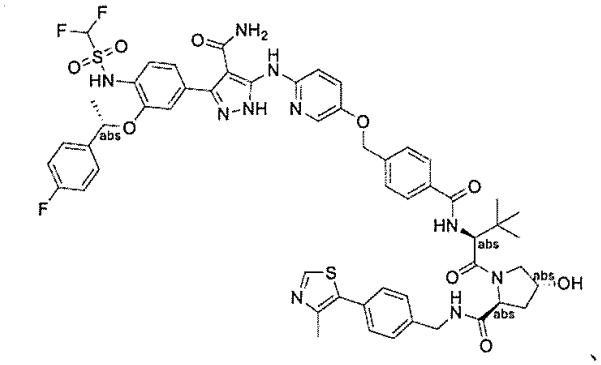
【化７－６】

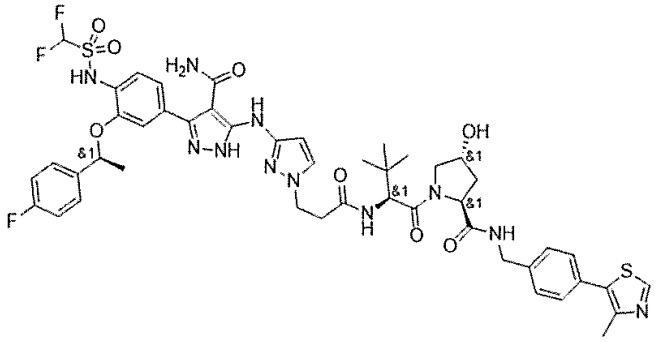


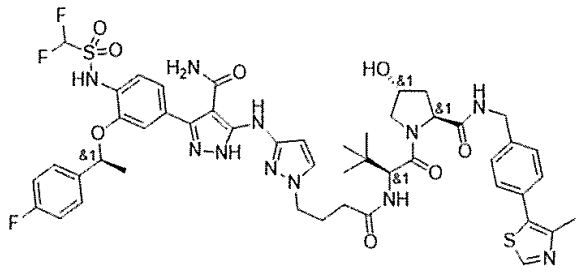


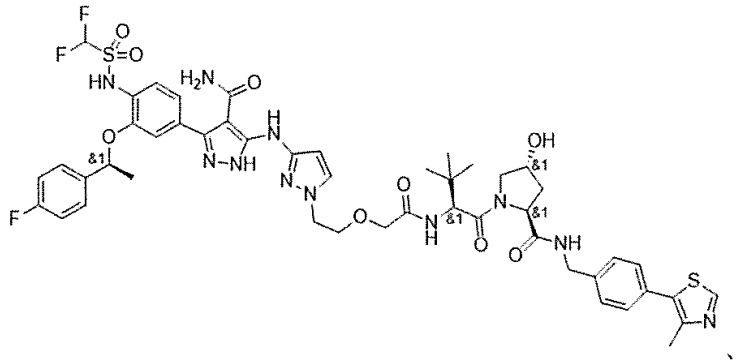


【化７－７】

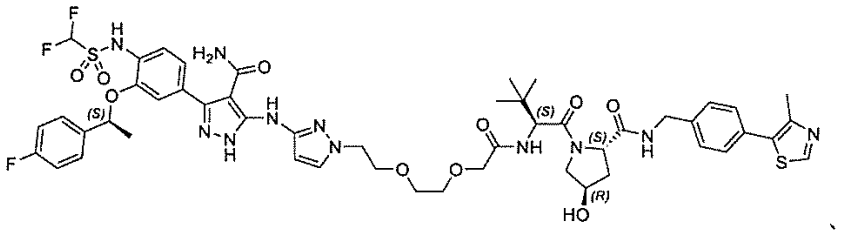


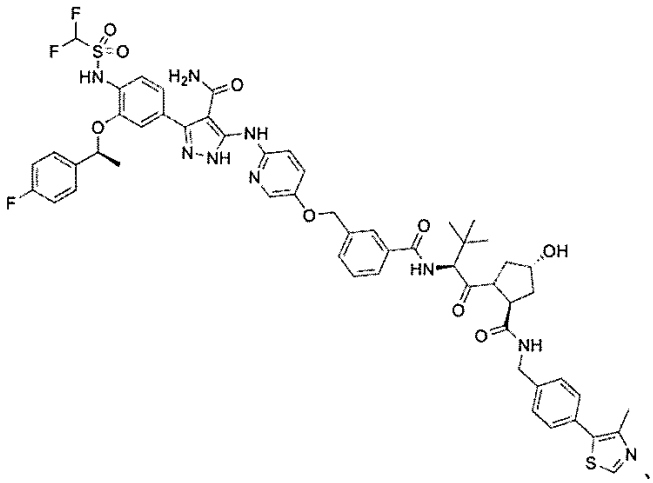


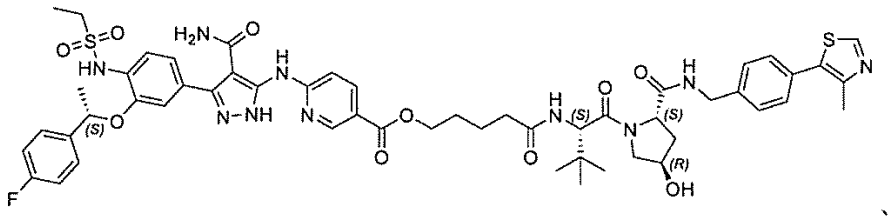


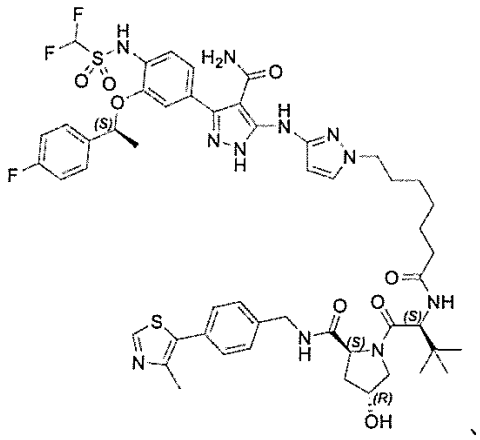


【化７－８】

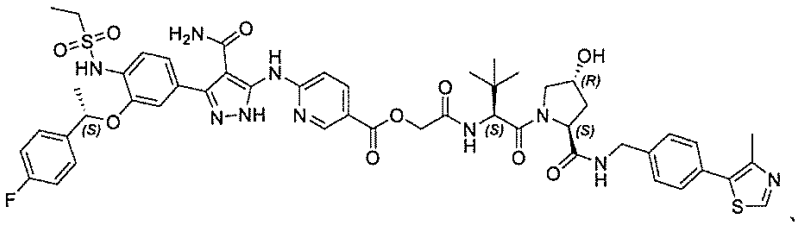


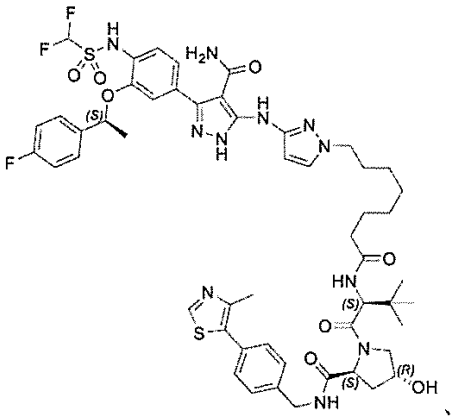


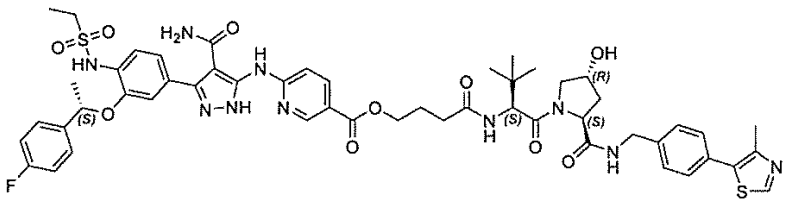


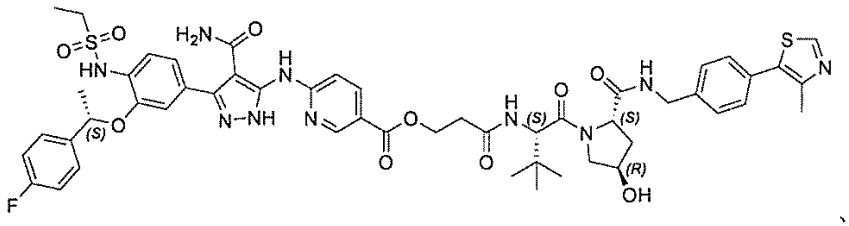


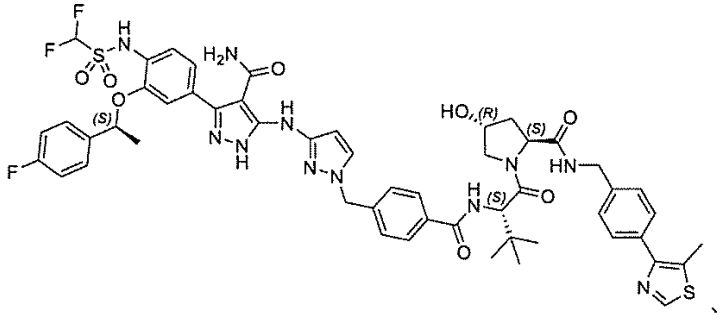
【化７－９】



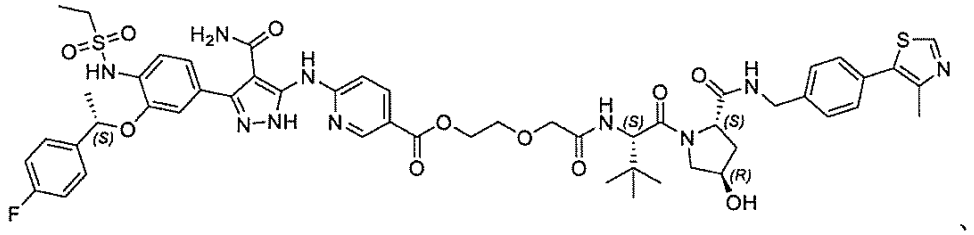




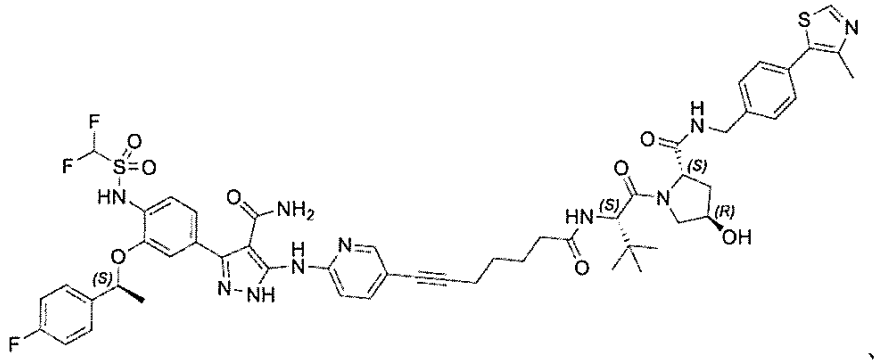




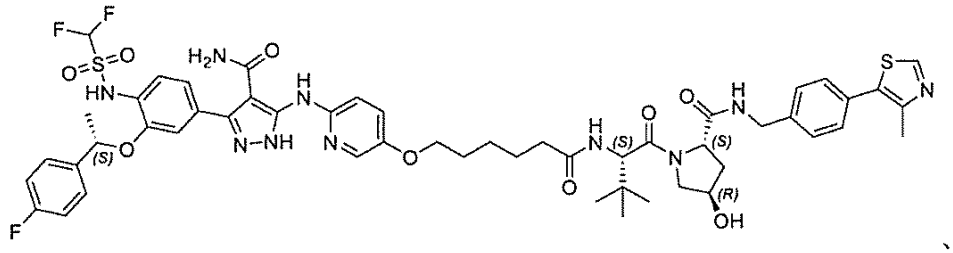
【化７－１０】



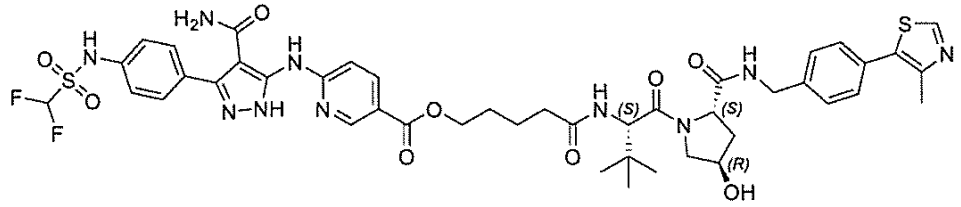
、



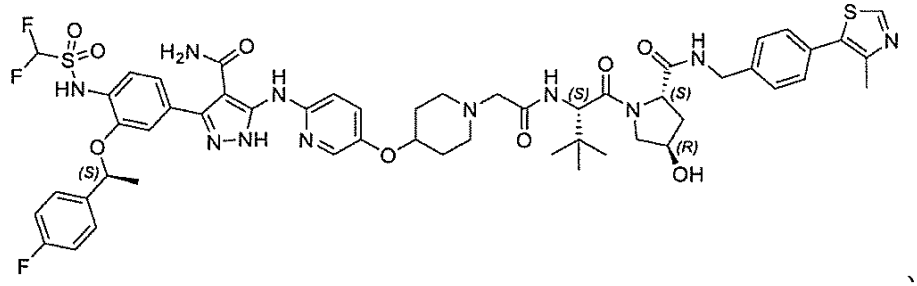
、



、

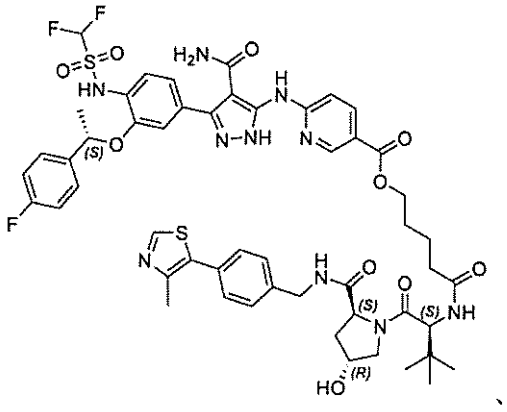


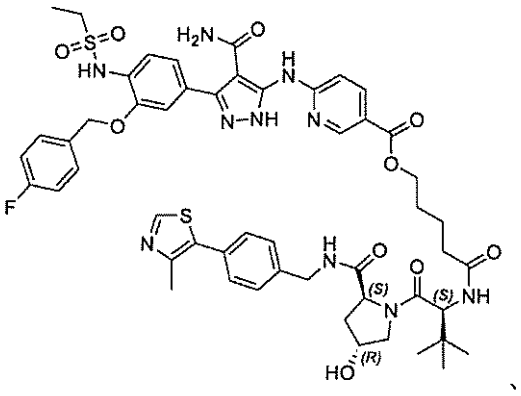
、

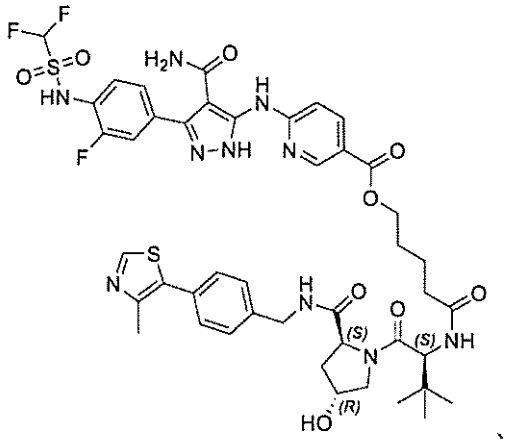


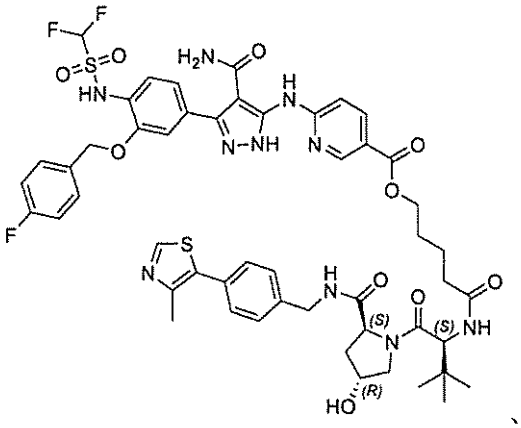
、

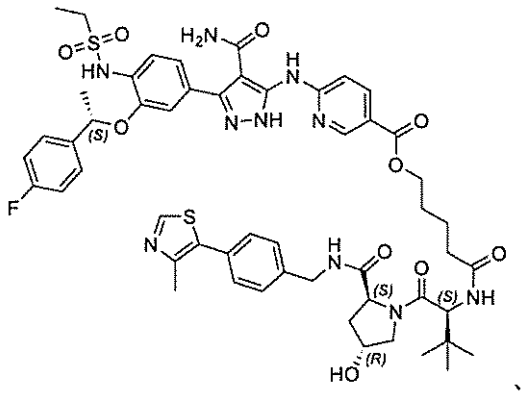
【化７－１１】

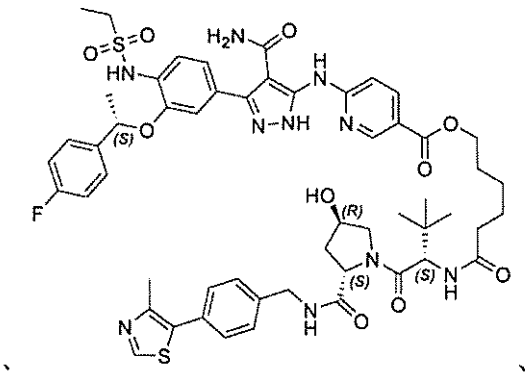




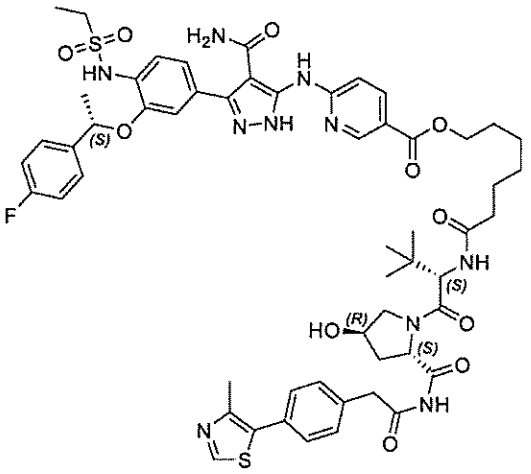




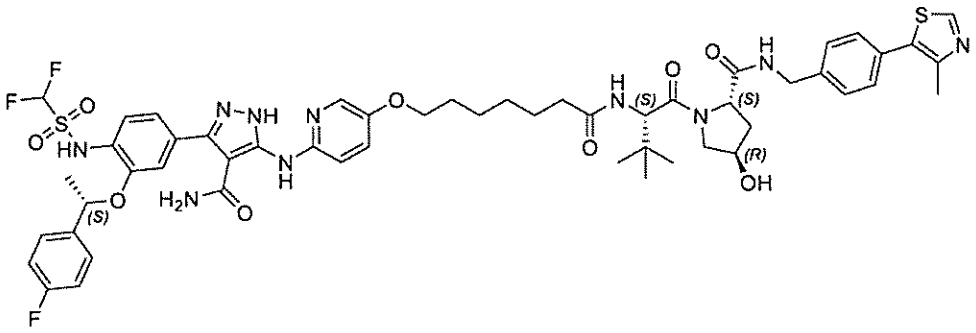




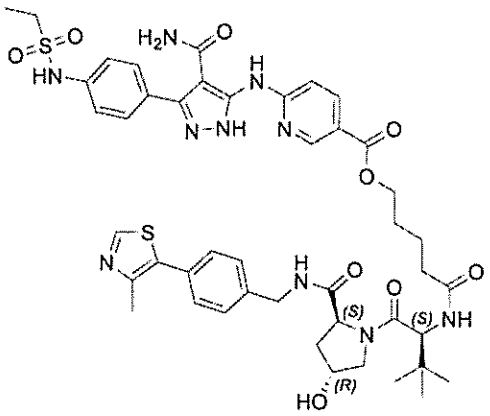
【化７－１２】



、



、及び



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

【請求項１８】

請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、薬剤。

【請求項１９】

請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項２０】

ネクロトーシスを治療する方法であって、治療を必要とする対象に、有効量の請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変

異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ、請求項１８に記載の薬剤、あるいは請求項１９に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項２１】
前記対象が、骨、関節、結合組織及び軟骨の疾患、筋疾患、皮膚疾患、心血管疾患、循環器疾患、血液及び血管疾患、肺の疾患、胃腸管の疾患、肝臓の疾患、膵臓の疾患、代謝疾患、腎臓の疾患、ウイルス及び細菌感染症、重度中毒症、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）に関連する変性疾患、加齢に関連する障害、炎症性疾患、自己免疫疾患、歯科障害、眼疾患又は障害、耳管の疾患、ミトコンドリアに関連する疾患、ニューロン脱落、虚血再灌流傷害、中枢神経系の疾患、がん、並びに転移性がんからなる群から選択される疾患を有する、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
ネクロトーシスを治療するための薬剤の製造における請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグの使用。
【請求項２３】
ネクロトーシスの治療に使用するための請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。
【請求項２４】
混合系統キナーゼドメイン様タンパク質（ＭＬＫＬ）を阻害及び／又は分解する方法であって、細胞を請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグと接触させることを含む、方法。
【請求項２５】
請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、ＭＬＫＬ分解剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、オーストラリア特許仮出願第２０２１９０４２０４号（２０２１年１２月２２日に出願された）の優先権を主張する。
【０００２】
本開示は、ネクロトーシスを治療し、かつ／又は混合系統キナーゼドメイン様タンパク質（ＭＬＫＬ）を阻害及び／若しくは分解する二官能性スルホンアミド化合物、並びにそれらの使用方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
多くの疾患において、細胞死は、アポトーシス及び／又はネクローシス経路を通して媒介される。アポトーシスを制御する作用機序についてはよく知られているが、ネクローシスの制御はそれほどよく理解されていない。神経変性疾患、脳卒中、冠動脈心疾患、腎疾患、肝疾患、ＡＩＤＳ、及びＡＩＤＳに関連する状態などの状態を治療することができるには、細胞におけるネクローシスとアポトーシスの両方に関する機序を理解することが必要である。
【０００４】
細胞死は、従来的に、形態学的特性に基づいてアポトーシス又はネクローシスのいずれかとして分類されている（Ｗｙｌｌｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｒｅｖ．Ｃｙｔｏｌ．６８：２５１，１９８０）。細胞死のこれら２つの様式は最初、それぞれ、調節された（

カスパーゼ依存的）プロセス及び調節されていないプロセスを介して生じるとも考えられた。しかしながら、より最近の研究から、これら２つの表現型をもたらす基本的な細胞死の機序ははるかに複雑であり、ある状況下では相関していることが実証されている。更に、ネクローシスに至る状態は、調節されたカスパーゼ非依存的プロセス又は調節されていないプロセスによって生じ得る。

【０００５】

ネクロトーシスと呼ばれる、形態学的特徴がネクローシスに似ている１つの調節されたカスパーゼ非依存的細胞死経路が記載されている（Ｄｅｇｔｅｒｅｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．１：１１２，２００５）。この細胞死モダリティは、様々な刺激（例えば、ＴＮＦ－［アルファ］及びＦａｓリガンド）によって、一連の細胞型（例えば、単球、線維芽細胞、リンパ球、マクロファージ、上皮細胞、及びニューロン）において開始され得る。ネクロトーシスは、高度にエネルギー依存的なアポトーシスプロセスが実行可能でない、過度の細胞ストレス、急速なエネルギー損失、及び大量の酸素種発生を伴う病態の下における細胞死（ｃｅｌｌｕｌａｒ　ｄｅｍｉｓｅ）への大きな一因、及び場合によっては細胞死の主な様式を表し得る。

【０００６】

ＷＯ２０１５／１７２２０３において、本発明者らは、ＵＳ２００５／００８５６３７に記載されている特定の化合物がネクロトーシスを阻害するために好適であると見出されたことを報告した。本発明者らは、ＷＯ２０１６／１２７２１３においてネクロトーシスを阻害するための特に好適な化合物も考察した。

【０００７】

本明細書で引用され得る全ての刊行物、特許、及び特許出願は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０００８】

文献、行為、材料、デバイス、物品などについて本明細書に含まれているいずれの考察も、これらの事項のいずれか若しくは全てが先行技術基準の一部分を形成するか、又は本出願の各請求項の優先日より前に存在していた本開示に関連している分野における共通一般知識であったと認めたものとみなされるべきでない。

【発明の概要】

【０００９】

上記で考察されるように、ＷＯ２０１６／１２７２１３、ＵＳ２００５／００８５６３７、及びＷＯ２０１５／１７２２０３に記載されているある特定の化合物は、ネクロトーシス関連疾患を治療するために好適であると見出されている。驚くべきことに、本発明の発明者らは、今回、他のタイプの化合物もネクロトーシス関連疾患を治療するために好適であることを発見した。更に、同等に驚くべきことに、本発明の発明者らは、今回、混合系統キナーゼドメイン様タンパク質（ＭＬＫＬ）を分解する化合物もネクロトーシスを阻害することができることを発見した。本発明者らは、本発明に記載される化合物がヒトＭＬＫＬを標的とし、分解することも見出した。

【００１０】

一態様では、式（Ｘ）による化合物が提供され、

ＭＬＫＬｉ－Ｌ－Ｅ３Ｌ

（Ｘ）

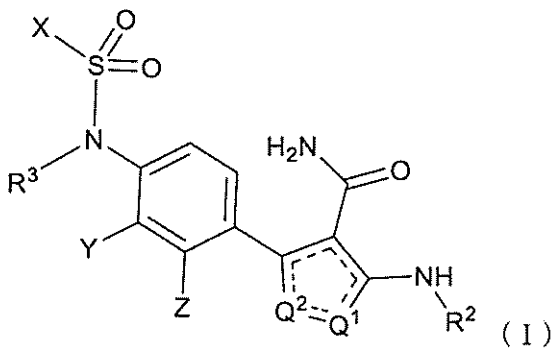
式中、

Ｅ３Ｌは、Ｅ３リガーゼ結合部分であり、

Ｌは、ＭＬＫＬｉをＥ３Ｌに共有結合するリンカーであり、

ＭＬＫＬｉは、式（Ｉ）のラジカルであり、

【化１】



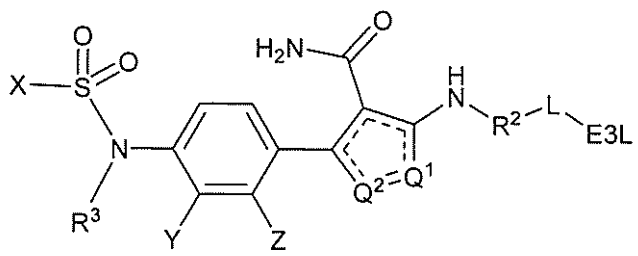
（Ｉ）

式中、
Ｑ^{1}及びＱ^{2}は、Ｎ及びＮＲ^{1}から選択され、Ｑ^{1}がＮであるとき、Ｑ^{2}はＮＲ^{1}であり、Ｑ^{2}がＮであるとき、Ｑ^{1}はＮＲ^{1}であり、
Ｒ^{1}及びＲ^{3}は、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$－アルキルから選択され、
Ｒ^{2}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、任意選択的に置換されたアリール、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、
Ｘは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{2}$～$_{6}$アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、
Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ^{4}、－ＯＲ^{4}、及び－ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、並びにハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、
Ｒ^{4}は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルＣ$_{3}$～$_{10}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～$_{10}$シクロアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～$_{10}$シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～$_{10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリルＣ$_{3}$～$_{10}$シクロアルキル、及び任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、
Ｒ^{5}は、Ｈ又は任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルである。

【００１１】

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

【化２】



Ｅ３Ｌは、Ｅ３リガーゼ結合部分であり、

Ｌは、ＭＬＫＬｉをＥ３Ｌに共有結合するリンカーであり、
Q^1及びQ^2は、Ｎ及びＮＲ^{1}から選択され、Q^1がＮであるとき、Q^2はＮＲ^{1}であり、Q^2がＮであるとき、Q^1はＮＲ^{1}であり、
R^1及びR^3は、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$－アルキルから選択され、
R^2は、任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、任意選択的に置換されたアリール、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、
Ｘは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ$_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{2～6}$アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、
Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、R^4、－ＯR^4、及び－ＮR^4R^5、並びにハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、
R^4は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{3～10}$シクロアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ$_{3～10}$シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ$_{3～10}$シクロアルキル、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、及び任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、
R^5は、Ｈ又は任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。

【００１２】

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

【００１３】

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

【００１４】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物１００１～１０１４、１０１６～１０３７、１０３９～１０５３、及び１０５５～１０６０のうちのいずれかから選択される。

【００１５】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物１００１～１０１４及び１０１６～１０３６のうちのいずれかから、好ましくは化合物１００１～１０１４、１０１６～１０３０、１０３２～１０３３、及び１０３６のうちのいずれかから、より好ましくは化合物１００１、１００５、１００７、１０１３、１０１６、１０１９～１０２１、及び１０２３～１０３０のうちのいずれか１つから選択される。

【００１６】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物１～３２０のラジカル、好ましくは化合物９、１４、２１～２２、２４～２５、３４、３９、４１～４３、５３、６２～６３、６６、６８、７１、８４、８８、９０、９２～９３、１０１～１０２、１０８、１１３、１１５、１２３～１２４、１２７～１２８、１３９～１４０、

１４３～１４４、１４６、１５０、１５２～１５８、１６０～１６６、１６９～１７１、１７５～１７６、１８１、１８８、１９０～１９１、１９４、１９６、１９８～１９９、２０２、２０８、２２２～２２３、２２９、２３３～２３５、２３８、２４２、２４５～２４６、２４８～２４９、２５１～２５３、２５６、２５９～２６０、２６２、２６４～２６６、２７１、２７３～２７９、２８１～２８６、２８８～２９９、３０１～３１２、３１４、及び３１６～３２０のうちのいずれかのラジカルを含む。

【００１７】

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

【００１８】

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

【００１９】

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

【００２０】

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

【００２１】

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

【００２２】

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

【００２３】

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

【００２４】

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

【００２５】

定義

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

【００２６】

用語「$C_{1\sim6}$アルキル」は、１～６個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。例としては、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（Ｐｒ）、イソプロピル（ｉ－Ｐｒ）、ブチル（Ｂｕ）、イソブチル（ｉ－Ｂｕ）、ｓｅｃ－ブチル（ｓ－Ｂｕ）、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔ－Ｂｕ）、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。文脈上異なる解釈を必要としない限り、用語「$C_{1\sim6}$アルキル」はまた、基が２つの位置を介して結合されている、すなわち、２価であるように、１個少ない水素原子を含むアルキル基も包含する。メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、及びｔｅｒｔ－ブチルを含む、「$C_{1\sim4}$アルキル」及び「$C_{1\sim3}$アルキル」が好ましく、メチルが特に好ましい。

【００２７】

用語「$C_{2\sim6}$アルケニル」は、適用可能な場合、Ｅ又はＺ立体化学の少なくとも１つ

の二重結合及び２～６個の炭素原子を有する、任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。例としては、ビニル、１－プロペニル、１－及び２－ブテニル、並びに２－メチル－２－プロペニルが挙げられる。文脈上異なる解釈を必要としない限り、用語「Ｃ$_{2～6}$アルケニル」はまた、基が２つの位置を介して結合されている、すなわち、２価であるように、１個少ない水素原子を含むアルケニル基も包含する。エテニル、プロペニル、及びブテニルを含む、「Ｃ$_{2～4}$アルケニル」及び「Ｃ$_{2～3}$アルケニル」が好ましく、エテニルが特に好ましい。

【００２８】

用語「Ｃ$_{2～6}$アルキニル」は、少なくとも１つの三重結合及び２～６個の炭素原子を有する、任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。例としては、エチニル、１－プロピニル、１－及び２－ブチニル、２－メチル－２－プロピニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４－ペンチニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル、並びに５－ヘキシニルなどが挙げられる。文脈上別段の指示がない限り、用語「Ｃ$_{2～6}$アルキニル」はまた、基が２つの位置を介して結合されている、すなわち、２価であるように、１個少ない水素原子を含むアルキニル基も包含する。Ｃ$_{2～3}$アルキニルが好ましい。

【００２９】

用語「Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、及びシクロデシルを含む、３～１０個の炭素原子を有する非芳香族環式基を指す。シクロアルキル基は、シクロヘキシルなどの飽和基、又はシクロヘキセニルなどの不飽和基であり得ることが理解されるであろう。シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルなどのＣ$_{3～6}$シクロアルキルが好ましい。シクロアルキル基は、多環式炭素環も含み、縮合、架橋、及びスピロ環式系を含む。

【００３０】

用語「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」は、－ＯＨ基を指す。

【００３１】

用語「オキソ」は、＝Ｏ基を指す。

【００３２】

用語「Ｃ$_{1～6}$アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロキシ（ｉｓｏｐｒｏｘｙ）、ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、及びペントキシなどの１～６個の炭素原子を含む、Ｏ結合を介して共有結合している上記に定義されるアルキル基を指す。メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシを含む、「Ｃ$_{1～4}$アルコキシ」及び「Ｃ$_{1～3}$アルコキシ」が好ましく、メトキシが特に好ましい。

【００３３】

用語「ハロＣ$_{1～6}$アルキル」及び「Ｃ$_{1～6}$アルキルハロ」は、１つ以上のハロゲンで置換されているＣ$_{1～6}$アルキルを指す。例えば、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$及び－ＣＦ$_3$などのハロＣ$_{1～3}$アルキル基が好ましい。

【００３４】

用語「ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ」及び「Ｃ$_{1～6}$アルコキシハロ」は、１つ以上のハロゲンで置換されているＣ$_{1～6}$アルコキシを指す。例えば、－ＯＣＦ$_3$などのＣ$_{1～3}$アルコキシハロ基が好ましい。

【００３５】

用語「カルボキシレート」又は「カルボキシル」は、－ＣＯＯ－基又は－ＣＯＯＨ基を指す。

【００３６】

用語「エステル」は、水素が、例えば、Ｃ$_{1～6}$アルキル基（「カルボキシルＣ$_{1～6}$アルキル」又は「アルキルエステル」）、アリール基又はアラルキル基（「アリールエステル」又は「アラルキルエステル」）などで置き換えられている、カルボキシル基を指す。例えば、メチルエステル（ＣＯ$_2$Ｍｅ）、エチルエステル（ＣＯ$_2$Ｅｔ）、及びプロピ

ルエステル（CO_2Pr）などの$CO_2C_{1\sim3}$アルキル基が好ましく、それらのリバースエステル（例えば、－ＯＣ（Ｏ）Ｍｅ、－ＯＣ（Ｏ）Ｅｔ、及び－ＯＣ（Ｏ）Ｐｒ）を含む。

【００３７】

用語「シアノ」及び「ニトリル」は、－ＣＮ基を指す。

【００３８】

用語「ニトロ」は、$-NO_2$基を指す。

【００３９】

用語「アミノ」は、$-NH_2$基を指す。

【００４０】

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

【００４１】

用語「アルデヒド」は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ基を指す。

【００４２】

用語「アシル」及び「アセチル」は、$-C(O)CH_3$基を指す。

【００４３】

用語「ケトン」は、－Ｃ（Ｏ）－によって表され得るカルボニル基を指す。

【００４４】

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

【００４５】

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

【００４６】

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

【００４７】

用語「二置換アミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ａｍｉｄｏ）」又は「二置換アミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ａｍｉｄｅ）」は、２個の水素が、例えば、$C_{1\sim6}$

アルキル基（「ジ（Ｃ１～６アルキル）アミド」又は「ジ（Ｃ１～６アルキル）アミド」）、アラルキル基及びアルキル基（「アルキル（アラルキル）アミド」）などで置き換えられている、アミド基を指す。例えば、ジメチルアミド（－Ｃ（Ｏ）ＮＭｅ２）、ジエチルアミド（－Ｃ（Ｏ）ＮＥｔ２）、及びジプロピルアミド（（－Ｃ（Ｏ）ＮＰｒ２）、並びにそれらのバリエーション（例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｍｅ）Ｅｔなど）などのジ（Ｃ１～３アルキル）アミド基が好ましく、それらのリバースアミド（例えば、－Ｎ（Ｍｅ）Ｃ（Ｏ）Ｍｅ、－Ｎ（Ｅｔ）Ｃ（Ｏ）Ｅｔ、－Ｎ（Ｐｒ）Ｃ（Ｏ）Ｐｒ、及び－Ｎ（Ｍｅ）Ｃ（Ｏ）Ｅｔ）を含む。

【００４８】

用語「チオール」は、－ＳＨ基を指す。

【００４９】

用語「Ｃ１～６アルキルチオ」は、水素がＣ１～６アルキル基で置き換えられているチオール基を指す。例えば、チオールメチル、チオールエチル、及びチオールプロピルなどのＣ１～３アルキルチオ基が好ましい。

【００５０】

用語「チオキソ」は、＝Ｓ基を指す。

【００５１】

用語「スルフィニル」は、－Ｓ（＝Ｏ）Ｈ基を指す。

【００５２】

用語「置換スルフィニル」又は「スルホキシド」は、水素が、例えば、Ｃ１～６アルキル基（「Ｃ１～６アルキルスルフィニル」又は「Ｃ１～６アルキルスルホキシド」）、アリール（「アリールスルフィニル」）、アラルキル（「アラルキルスルフィニル」）などで置き換えられている、スルフィニル基を指す。例えば、－ＳＯメチル、－ＳＯエチル、及び－ＳＯプロピルなどのＣ１～３アルキルスルフィニル基が好ましい。

【００５３】

用語「スルホニル」は、－ＳＯ２Ｈ基を指す。

【００５４】

用語「置換スルホニル」は、水素が、例えば、Ｃ１～６アルキル基（「スルホニルＣ１～６アルキル」）、アリール（「アリールスルホニル」）、アラルキル（「アラルキルスルホニル」）などで置き換えられている、スルホニル基を指す。例えば、－ＳＯ２Ｍｅ、－ＳＯ２Ｅｔ、及び－ＳＯ２ＰｒなどのスルホニルＣ１～３アルキル基が好ましい。

【００５５】

用語「スルホニルアミド（ｓｕｌｆｏｎｙｌａｍｉｄｏ）」、「スルホンアミド（ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏ）」、「スルホンアミド（ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｅ）」、「スルホニルアミド（ｓｕｌｐｈｏｎｙｌａｍｉｄｏ）」、「スルホンアミド（ｓｕｌｐｈｏｎａｍｉｄｏ）」、「スルホニルアミド（ｓｕｌｐｈｏｎｙｌａｍｉｄｅ）」、又は「スルホンアミド（ｓｕｌｐｈｏｎａｍｉｄｅ）」は、－ＳＯ２ＮＨ２基を指す。

【００５６】

用語「置換スルホンアミド（ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏ）」、「置換スルホンアミド（ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｅ）」、「置換スルホンアミド（ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｐｈｏｎａｍｉｄｏ）」又は「置換スルホンアミド（ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｐｈｏｎａｍｉｄｅ）」は、水素が、例えば、Ｃ１～６アルキル基（例えば、「スルホニルアミドＣ１～６アルキル」）、アリール（「アリールスルホンアミド」）、アラルキル（「アラルキルスルホンアミド」）などで置き換えられている、スルホニルアミド基を指す。例えば、－ＳＯ２ＮＨＭｅ、－ＳＯ２ＮＨＥｔ、及び－ＳＯ２ＮＨＰｒなどのスルホニルアミドＣ１～３アルキル基が好ましく、それらのリバーススルホンアミド（例えば、－ＮＨＳＯ２Ｍｅ、－ＮＨＳＯ２Ｅｔ、及び－ＮＨＳＯ２Ｐｒ）を含む。いくつかの実施形態では、アルキルスルホンアミドは、例えば、ハロ基で任意選択的に置換され得る。

【００５７】

用語「二置換スルホンアミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏ）」、「二置換スルホンアミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｅ）」、「二置換スルホンアミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｐｈｏｎａｍｉｄｏ）」又は「二置換スルホンアミド（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｓｕｌｐｈｏｎａｍｉｄｅ）」は、２個の水素が、例えば、同じであるか、又は異なり得る、Ｃ$_{1～6}$アルキル基（「スルホニルアミドジ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）」）、アラルキル基及びアルキル基（「スルホンアミド（アラルキル）アルキル」）などで置き換えられている、スルホニルアミド基を指す。例えば、－ＳＯ$_2$ＮＭｅ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＥｔ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＰｒ$_2$、及びそれらのバリエーション（例えば、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｍｅ）Ｅｔなど）などのスルホニルアミドジ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）基が好ましく、それらのリザーブ（ｒｅｓｅｒｖｅ）スルホンアミド（例えば、－Ｎ（Ｍｅ）ＳＯ$_2$Ｍｅなど）を含む。

【００５８】

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

【００５９】

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

【００６０】

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

【００６１】

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

【００６２】

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

【００６３】

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

【００６４】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、１個の窒素原子を含むもの、例えば、アジリジン（３員環）、アゼチジン（４員環）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）、ピロリン

（例えば、３－ピロリン、２，５－ジヒドロピロール）、２Ｈ－ピロール若しくは３Ｈ－ピロール（イソピロール、イソアゾール）又はピロリジノン（５員環）、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン（６員環）、及びアゼピン（７員環）；２個の窒素原子を含むもの、例えば、イミダゾリン、ピラゾリジン（ジアゾリジン）、イミダゾリン、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（５員環）、ピペラジン（６員環）；１個の酸素原子を含むもの、例えば、オキシラン（３員環）、オキセタン（４員環）、オキソラン（テトラヒドロフラン）、オキソール（ジヒドロフラン）（５員環）、オキサン（テトラヒドロピラン）、ジヒドロピラン、ピラン（６員環）、オキセピン（７員環）；２個の酸素原子を含むもの、例えば、ジオキソラン（５員環）、ジオキサン（６員環）、及びジオキセパン（７員環）；３個の酸素原子を含むもの、例えば、トリオキサン（６員環）；１個の硫黄原子を含むもの、例えば、チイラン（３員環）、チエタン（４員環）、チオラン（テトラヒドロチオフェン）（５員環）、チアン（テトラヒドロチオピラン）（６員環）、チエパン（７員環）；１個の窒素原子及び１個の酸素原子を含むもの、例えば、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール（５員環）、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、オキサジン（６員環）；１個の窒素原子及び１個の硫黄原子を含むもの、例えば、チアゾリン、チアゾリジン（５員環）、チオモルホリン（６員環）；２個の窒素原子及び１個の酸素原子を含むもの、例えば、オキサジアジン（６員環）；１個の酸素原子及び１個の硫黄原子を含むもの、例えば、オキサチオール（５員環）及びオキサチアン（チオキサン）（６員環）；並びに１個の窒素原子、１個の酸素原子及び１個の硫黄原子を含むもの、例えば、オキサチアジン（６員環）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６５】

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

【００６６】

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

【００６７】

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

【００６８】

ヘテロアリール基の例は、５～１０環員を含む単環式基及び二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、５員若しくは６員単環式環、あるいは縮合５員及び６員環又は２つの縮合６員環若しくは２つの縮合５員環から形成された二環式構造であり得る。各環は、典型的には、窒素、硫黄、及び酸素から選択されるヘテロ原子を約４個まで含み得る。ヘテロアリール環は、４個までのヘテロ原子、更に典型的には３個までのヘテロ原子、更に通常は２個まで、例えば、単一のヘテロ原子を含む。一実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも１個の環窒素原子を含む。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾール若しくはピリジンの場合のように塩基性であり得るか、又はインドール若しくはピロー

ル窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、５未満であろう。

【００６９】

芳香族ヘテロシクリル基は、５員又は６員単環式芳香族環系であり得る。

【００７０】

５員単環式ヘテロアリール基の例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル（１，２，３及び１，２，４－オキサジアゾリル並びにフラザニル、すなわち、１，２，５－オキサジアゾリルを含む）、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル（１，２，３、１，２，４、及び１，３，４－トリアゾリルを含む）、オキサトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル（１，２，３及び１，３，４－チアジアゾリルを含む）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７１】

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

【００７２】

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

【００７３】

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

【００７４】

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

【００７５】

５員環に縮合した６員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサ

ゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ピラゾロピリミジン（例えば、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン）、ベンゾジオキソール及びピラゾロピリジン（例えば、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン）基が挙げられるが、これらに限定されない。５員環に縮合した６員環の更なる例は、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン基などのピロロピリジン基である。

【００７６】

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

【００７７】

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

【００７８】

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

【００７９】

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

【００８０】

非芳香族ヘテロシクリルは、３～７員単環式環であり得る。

【００８１】

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

【００８２】

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

【００８３】
７員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、アゼパニル、オキセパニル、チエパニルなどが挙げられる。
【００８４】
非芳香族ヘテロシクリル環はまた、連結した環系（例えば、ウリジニルなど）又は縮合環系などの二環式ヘテロシクリル環であり得る。縮合環系としては、フェニル、ナフチル（ｎａｐｔｈｙｌ）、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香族環に縮合した５、６又は７員非芳香族ヘテロシクリルが挙げられる。炭素環式芳香族環に縮合した５員、６員、又は７員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、インドリニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾアゼピニル、ジヒドロベンゾフラニルなどが挙げられる。
【００８５】
用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを指す。
【００８６】
別段の定義がない限り、本明細書で使用される場合の用語「任意選択的に置換された」又は「任意選択的な置換基」は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、アリールオキシ、Ｃ$_{1～6}$アルコキシアリール、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキルハロ（ＣＦ$_3$など）、Ｃ$_{1～6}$アルコキシハロ（ＯＣＦ$_3$など）、カルボキシル、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、二置換アミノ、アシル、ケトン、置換ケトン、アミド、アミノアシル、置換アミド、二置換アミド、チオール、アルキルチオ、チオキソ、スルフェート、スルホネート、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルアミド、置換スルホンアミド、二置換スルホンアミド、アリール、ａｒＣ$_{1～6}$アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から選択される１、２、３、４個、又はそれ以上の基、好ましくは１、２、又は３個、より好ましくは１個又は２個の基で更に置換される場合もそうではない場合もある基を指し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリル、並びにそれらを含む基は、更に任意選択的に置換され得る。Ｎを含むヘテロ環の場合における任意選択的な置換基としては、Ｃ$_{1～6}$アルキル、すなわちＮ－Ｃ$_{1～3}$アルキル、より好ましくはメチル、特にＮ－メチルも挙げることができるが、これらに限定されない。
【００８７】
任意選択的に置換された「Ｃ$_{1～6}$アルキル」、「Ｃ$_{2～6}$アルケニル」、及び「Ｃ$_{2～6}$アルキニル」については、１つ又は複数の任意選択的な置換基は、好ましくはハロ、アリール、ヘテロシクリル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、ヒドロキシル、オキソ、アリールオキシ、ハロＣ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシル、及びカルボキシルから選択される。これらの任意選択的な置換基の各々は、上記に言及した任意選択的な置換基のうちのいずれかで任意選択的に置換され得、ニトロ、アミノ、置換アミノ、シアノ、ヘテロシクリル（非芳香族ヘテロシクリル及びヘテロアリールを含む）、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル（ａｋｅｎｙｌ）、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、ハロＣ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、及びカルボキシルが好ましい。
【００８８】
窒素を含む芳香族ヘテロシクリルの好適な誘導体としては、それらのＮ－オキシドが挙げられることが理解されるであろう。
【００８９】
アルキルアミノ及びアルキルアリールなど、両方ともラジカルを化合物の残りに結合させる結合を形成し得る２つの部分を述べる置換基ラジカルのハイブリッド命名の場合に、基の順序の方向は意図されておらず、したがって、結合点は、ハイブリッドラジカルに含まれる部分のうちのいずれかに対するものであり得る。例えば、用語「アルキルアリール」及び「アリールアルキル」は、同じ基を指すことを意図しており、結合点は、アルキル

又はアリール部分（又はジラジカル種の場合には両方）を介し得る。そのようなハイブリッドラジカルの結合の方向は、結合を含むことによって表され得、例えば、「－アルキルアリール」又は「アリールアルキル－」は、ラジカルの化合物の残りへの結合点がアルキル部分を介することを表し、「アルキルアリール－」又は「－アリールアルキル」は、結合点がアリール部分を介することを表す。

【００９０】

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

【００９１】

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

【００９２】

用語「及び／又は」は、「及び」又は「又は」を意味することができる。

【００９３】

名詞に続く用語「（ｓ）」は、単数形若しくは複数形、又は両方を企図する。

【００９４】

本発明の様々な特徴は、ある値又は値の範囲を参照して記載される。これらの値は、様々な適切な測定技法の結果に関することを意図しており、したがって、任意の特定の測定技法に固有の誤差の範囲を含むものとして解釈されるべきである。本明細書で言及される値のいくつかは、このばらつきを少なくとも一部説明するための用語「約」によって表される。用語「約」は、値を記載するために使用されるとき、その値の±２５％、±１０％、±５％、±１％、又は±０．１％以内の量を意味し得る。

【００９５】

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

【発明を実施するための形態】

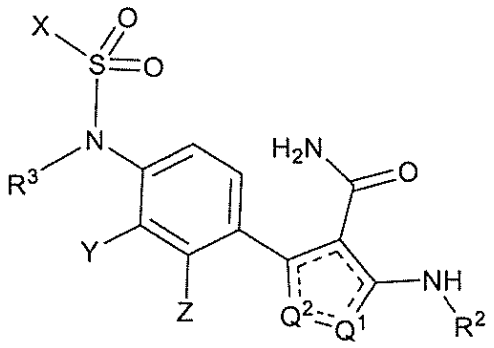
【００９６】

本発明は、式（Ｘ）の化合物であって、

ＭＬＫＬｉ－Ｌ－Ｅ３Ｌ
（Ｘ）

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

【化３】



（Ｉ）

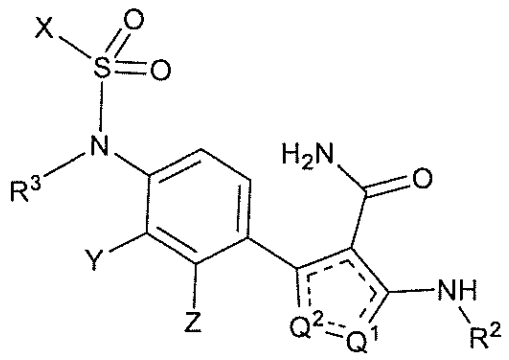
式中、
Ｑ１及びＱ２が、Ｎ及びＮＲ１から選択され、Ｑ１がＮであるとき、Ｑ２がＮＲ１であり、Ｑ２がＮであるとき、Ｑ１がＮＲ１であり、
Ｒ１及びＲ３が、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換されたＣ１～６－アルキルから選択され、
Ｒ２が、任意選択的に置換されたＣ１～６－アルキル、任意選択的に置換されたアリール、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、
Ｘが、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ２～６アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、
Ｙ及びＺが、独立して、Ｈ、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ５、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つが、Ｈであり、
Ｒ４が、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルＣ３～１０シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルＣ３～１０シクロアルキル、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリルＣ３～１０シクロアルキル、及び任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、
Ｒ５が、Ｈ又は任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルである、
化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグが提供される。

【００９７】
ＭＬＫＬｉ
本発明の化合物では、ＭＬＫＬｉは、式（Ｉ）の化合物のラジカルである。

【００９８】
式（Ｉ）の化合物の様々な実施形態が、以下に記載される。本発明の式（Ｘ）の化合物では、ＭＬＫＬ結合が可能な本明細書に記載される化合物のうちのいずれかが、ＭＬＫＬｉ部分として含まれ得ることが理解されるであろう。

【００９９】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物が提供され、

【化４】



（Ｉ）

式中、
Ｑ１及びＱ２は、Ｎ及びＮＲ１から選択され、Ｑ１がＮであるとき、Ｑ２はＮＲ１であり、Ｑ２がＮであるとき、Ｑ１はＮＲ１であり、
Ｒ１及びＲ３は、独立して、Ｈ及び任意選択的に置換されたＣ１～６－アルキルから選択され、
Ｒ２は、任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６－アルキル、任意選択的に置換されたアリール、又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、
Ｘは、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたＣ２～６アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、
Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ５、及びハロから選択され、
Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、
Ｒ４は、独立して、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルＣ３～１０シクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルアリール、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ３～１０シクロアルキルＣ３～１０シクロアルキル、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリルＣ３～１０シクロアルキル、及び任意選択的に置換された３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、
Ｒ５は、Ｈ又は任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルである。

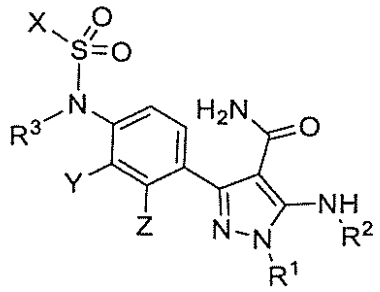
【０１００】

いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、－（ＣＨ２）ｎアリール、－（ＣＨ２）ｎシクロアルキル、及び－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２から選択され、
式中、
ｎは、１又は２であり、
各アルキル及びアルキニルは、ハロ、ニトリル、－ＯＲ６、－Ｎ（Ｒ７）Ｒ８から選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されており、
Ｒ６、Ｒ７及びＲ８は、独立して、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、及びハロＣ１～６アルキルから選択され、
各アリール及びシクロアルキルは、独立して、ハロ、ニトリル、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、ハロＣ１～４アルキル、及びハロＣ１～４アルコキシから選択される１つ

以上の基で任意選択的に置換されている。
【０１０１】
【化５】

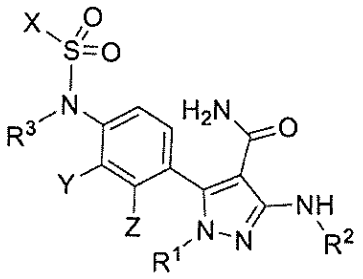
は、単結合又は二重結合を示すことが理解されるであろう。例えば、
【化６】

を有する式（Ｉ）で描写される５員ヘテロシクリルは、２つの異性体形態のうちの１つを採用し得るピラゾールである。
【０１０２】
いくつかの実施形態では、Q^2は、Ｎであり、Q^1は、NR^1である。これらの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（１Ａ）の化合物であり得る。
【化７】



（１Ａ）

【０１０３】
いくつかの実施形態では、Q^2は、NR^1であり、Q^1は、Ｎである。これらの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（１Ｂ）の化合物であり得る。
【化８】



（１Ｂ）

【０１０４】
式（１Ａ）及び／又は（１Ｂ）の化合物では、R^1、R^2、R^3、Ｘ、Ｙ、及びＺは、本明細書に記載される式（Ｉ）又はその任意の実施形態に定義される通りである。
【０１０５】
いくつかの実施形態では、Ｘは、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{2\sim4}$アルキニル、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルニトリル、任意選択的に置換されたハロ$C_{1\sim4}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたC_1アルキル$C_{3\sim6}$シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたハロアリール、任意選択的に置換されたC_1アルキルアリール、任意選択的に置換されたハロC_1アルキルアリール、任意選択的

に置換されたハロＣ$_1$アルコキシアリール、任意選択的に置換されたベンジル、任意選択的に置換されたハロベンジル、任意選択的に置換されたＣ$_1$アルキルベンジル、任意選択的に置換されたＣ$_1$アルコキシベンジル（ａｌｋｏｙｂｅｎｚｙｌ）、及び任意選択的に置換されたハロＣ$_1$アルコキシベンジル（ａｌｋｏｙｂｅｎｚｙｌ）から選択される。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、Ｘは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ$_{1～4}$アルキル、及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルから選択される。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、Ｘは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～2}$アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ$_{1～2}$アルキル、及びＣ$_3$シクロアルキルから選択される。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、Ｘは、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、及び－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$から選択される任意選択的に置換されたハロＣ$_{1～4}$アルキルである。

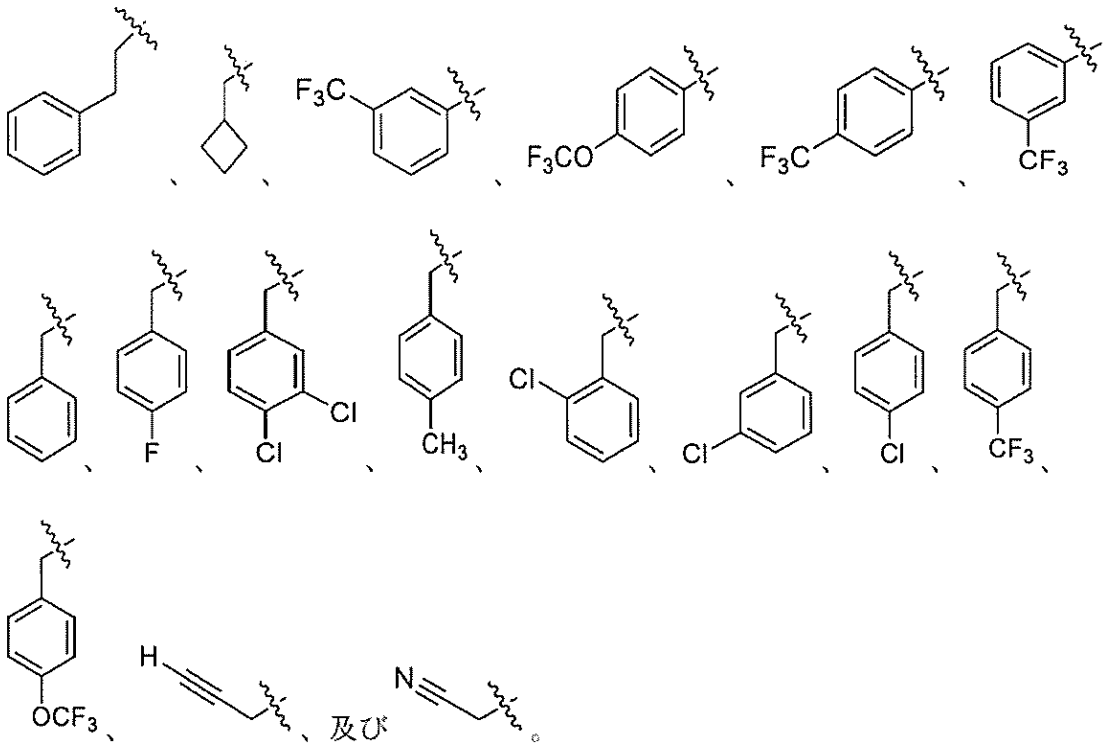
【０１０９】

いくつかの実施形態では、Ｘは、任意選択的に置換されたアミノ、好ましくは、－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_2$などの二置換アミノである。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、Ｘは、以下の基のうちのいずれか１つから選択される：メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、シクロヘキシル、シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、

【化９】



【０１１１】

いくつかの実施形態では、Ｘは、以下の基：エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、及びシクロプロピルのうちのいずれか１つから選択される。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｃ１～４アルキル及びＣ１～４フルオロアルキル（ｆｌｕｒｏａｌｋｙｌ）、好ましくは、－ＣＨＦ２、－ＣＨ２ＣＦ３、及び－ＣＨ２ＣＨ３から選択される。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、Ｘは、ジフルオロメチルである。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、Ｘは、式（Ｉ）に描写される硫黄原子から６、５、４、３、又は２個以下の原子、好ましくは３～６個の原子だけ伸びる最長直鎖を有する基である。「最長直鎖」は、いずれの分枝又は環も含まない、結合点からの原子の数を意味する。例えば、Ｘがベンジルである場合、最長直鎖は、メチレン炭素原子、４個の環原子、及びベンジルの４位の炭素に結合している水素原子を含む６個の原子であり、Ｘが－ＣＨ２ＣＦ３であるとき、最長直鎖は３個である。これらの例示的なＸ－置換基の各々における最長直鎖は、以下に示される部分式において番号付けされる。

【化１０】

【０１１５】

いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ５、及びハロから選択され、Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、Ｒ４は、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルＣ３～１０シクロアルキルから選択される。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺにおけるハロは、フルオロである。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ５、及びフルオロから選択され、Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈである。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ５から選択され、Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、

【０１１９】

Ｒ４は、Ｃ１～６アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、Ｃ１～６アルキルシクロアルキル、Ｃ１～６アルキルアリール、及びＣ１～６アルキルヘテロシクリルから選択され、

各アルキル（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、Ｃ１～４アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ１～４アルキルアミノ、（Ｃ１～４アルキル）２アミノ、アリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されており、

各アリール（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ１～４アルキルアミノ及び（Ｃ１～４アルキル）２アミノ

、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、ハロＣ１～４アルキル、ハロＣ１～４アルコキシ、アリール、シクロアルキル、並びにヘテロシクリルから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されており、
各シクロアルキル（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ１～４アルキルアミノ及び（Ｃ１～４アルキル）２アミノ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、ハロＣ１～４アルキル、ハロＣ１～４アルコキシ、アリール、シクロアルキル、並びにヘテロシクリルから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されており、
各ヘテロシクリル（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ１～４アルキルアミノ及び（Ｃ１～４アルキル）２アミノ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、ハロＣ１～４アルキル、ハロＣ１～４アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、並びにアリールから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、Ｒ４は、Ｃ１～６アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、Ｃ１～６アルキルシクロアルキル、Ｃ１～６アルキルアリール、Ｃ１～６アルキルヘテロシクリル、Ｃ３～１０シクロアルキルアリール、Ｃ３～１０シクロアルキルヘテロシクリル、Ｃ３～１０シクロアルキルＣ３～１０シクロアルキル、３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、３～６員非芳香族ヘテロシクリル－Ｃ３～１０シクロアルキル、及び３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリルから選択され、各シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ１～４アルキルアミノ及び（Ｃ１～４アルキル）２アミノ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、ハロＣ１～４アルキル、並びにハロＣ１～４アルコキシから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ５から選択され、Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、
Ｒ４は、Ｃ１～６アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び－（ＣＨ２）ｍＲ９から選択され、
Ｒ９は、Ｃ３～１０シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルから選択され、
ｍは、１～６から選択される整数であり、
各シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、独立して、ハロ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、ハロＣ１～４アルキル、及びハロＣ１～４アルコキシから選択される１つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ５から選択され、Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｈであり、
Ｒ４は、Ｃ１～４アルキル、シクロアルキル、ハロアリール、－Ｃ１～２アルキルアリール、－Ｃ１～２アルキルアリールハロ、－Ｃ１～２アルキルＣ３～６シクロアルキル、－Ｃ１～２アルキルヘテロシクリル、－Ｃ１～２アルキルアリールＣ１アルキルハロ、－Ｃ１～２アルキルアリールハロＣ１アルキル、－Ｃ１～２アルキルアリールハロアルコキシ、シクロアルキルアリール、シクロアルキルヘテロシクリル、シクロアルキルシクロアルキル、３～６員非芳香族ヘテロシクリル－アリール、３～６員非芳香族ヘテロシクリルシクロアルキル、３～６員非芳香族ヘテロシクリル－３～１０員ヘテロシクリル、３～６員ヘテロアリール－アリール、３～６員ヘテロアリールシクロアルキル、３～６員ヘテロアリール－３～１０員ヘテロアリール、Ｃ１～２アルキル－３～６員非芳香族ヘテロシクリル（ｈｅｒｅｏｃｙｃｌｙｌ）、及びＣ１～２アルキル－３～６員ヘテロアリールから選択され、
各アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、非芳香族ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及びアルコキシは、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、Ｃ１～４アルキル

アミノ及び（Ｃ１～４アルキル）２アミノ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、ハロＣ１～４アルキル、ハロＣ１～４アルコキシ、並びにアシルから選択される基で任意選択的に置換されている。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ及び－ＯＲ４から選択される。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、Ｚは、Ｈである。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、Ｙは、Ｈ、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ５から選択される。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、Ｚは、Ｈであり、Ｙは、Ｒ４、－ＯＲ４、－ＮＲ４Ｒ５から選択される。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、Ｚは、Ｈであり、Ｙは、－ＯＲ４である。

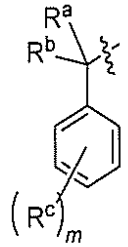
【０１２８】

いくつかの実施形態では、Ｒ４は、任意選択的に置換されたＣ１アルキルＣ６アリール又は任意選択的に置換されたＣ１アルキルヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｃ１アルキル部分は、置換されている。いくつかの実施形態では、アリール又はヘテロアリール部分は、置換されている。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、Ｒ４は、以下の部分式によって表される任意選択的に置換されたＣ１アルキルＣ６アリール部分であり、

【化１１】



式中、

Ｒａ及びＲｂは、独立して、Ｈ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルニトリル、任意選択的に置換されたアミノ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアミノ、及び任意選択的に置換された（Ｃ１～４アルキル）２アミノから選択されるか、又は

Ｒａ及びＲｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意選択的に置換されたＣ３～６シクロアルキル若しくは３～６員非芳香族ヘテロシクリルを形成し、

Ｒｃは、ハロ及び任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルから選択され、

ｍは、０、１、又は２である。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、Ｒａ及びＲｂは、独立して、Ｈ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシＣ１～２アルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルニトリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアミノ、及び任意選択的に置換された（Ｃ１～４アルキル）２アミノから選択される。Ｒａ及び／又はＲｂが任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルアミノであるとき、Ｃ１～４アルキル又はアミノ部分は、任意選択的に置換され得る。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意選択的に置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル、又は任意選択的に置換されたシクロプロピル、任意選択的に置換されたシクロブチル、任意選択的に置換されたシクロペンチル、任意選択的に置換されたシクロヘキシル、任意選択的に置換されたオキセタン、及び任意選択的に置換されたアゼチジンから選択される３～６員非芳香族ヘテロシクリルを形成する。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、好ましくはO及びNから選択される、１個又は２個、好ましくは１個のヘテロ原子を含む、３～６員非芳香族ヘテロシクリルを形成する。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、mは、０又は１である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、mは、１又は２である。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、少なくとも１個のR^cは、ベンジル炭素原子に対してパラ位にある。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、R^cは、メチル、フルオロ、及びクロロから選択される。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、R^aは、H及びメチルから選択され、R^bは、Hである。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロプロピルである。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、R^4は、$-CR^aR^b$ヘテロアリールであり、ヘテロアリール部分は、１個又は２個のR^c基によって任意選択的に置換されている。R^a、R^b、及びR^cは、本明細書に記載される任意の実施形態について定義される通りであり得る。いくつかの実施形態では、$-CR^aR^b$ヘテロアリール基のヘテロアリール部分は、N、S及びOから選択される１個又は２個のヘテロ原子を含む５又は６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部分は、任意選択的に置換されたオキサゾリル又は任意選択的に置換されたチアゾリルから選択される。

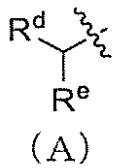
【０１４０】

いくつかの実施形態では、Yは、$-OR^4$、$-NR^4R^5$から選択される。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、Yが、$-OR^4$、$-NR^4R^5$から選択される場合、R^4は部分構造（A）を有し、

【化１２】



(A)

式中、

R^dは、H、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルコキシ、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルコキシ$C_{1\sim4}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルニトリル、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルアミノ、及び任意選択的に置換された（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$アミノ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに任意選

択的に置換されたＣ１～４アルキルシクロアルキルから選択され、
Ｒｅは、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたＣ１～５アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～５アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１～５アルキルＣ３～１０シクロアルキルから選択される。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、Ｒｄは、メチルである。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、Ｒｅは、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたＣ１～５アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルＣ３～１０シクロアルキルから選択される。

【０１４４】

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

【０１４５】

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

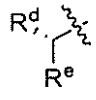
【０１４６】

いくつかの実施形態では、Ｒｄは、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキル、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシ、任意選択的に置換されたＣ１～４アルコキシＣ１～４アルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルシクロアルキルから選択される。これらの実施形態では、Ｒｄ及びＲｅが同じ基ではない場合、部分構造（Ａ）は、Ｒｄ及びＲｅが結合している炭素においてキラル中心を含み得る。したがって、Ｒｄ及びＲｅが結合している炭素原子は、鏡像異性的に富化され得る。いくつかの実施形態では、Ｒｄ及びＲｅが結合している炭素原子は、例えば、Ｒｅが、立体化学帰属のカーン－インゴルド－プレローグ規則においてＲｄより高いランキングを有するとき、（Ｓ）立体異性体として富化されている。いくつかの実施形態では、Ｒｄ及びＲｅが結合している炭素原子は、例えば、Ｒｅが、立体化学帰属のカーン－インゴルド－プレローグ規則においてＲｄより低いランキングを有するとき、（Ｒ）立体異性体として富化されている。いくつかの実施形態では、Ｒｄは、任意選択的に置換されたＣ１～４アルキルから選択され、Ｒｄ及びＲｅが結合している炭素原子は、（Ｓ）立体異性体として富化されている。本発明者らは、驚くべきことに、この位置において（Ｓ）立体配置を有する化合物が、同じ位置において（Ｒ）立体配置を有する化合物より高いＭＬＫＬ活性を保有することを見出した。場合によっては、Ｓ－立体異性体は、対応するＲ－立体異性体より活性が２倍より高く、いくつかの実施形態では、Ｓ－立体異性体は、対応するＲ－立体異性体よりＭＬＫＬ阻害に対する活性が少なくとも約５倍又は約１０倍高くあり得る。

【０１４７】

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

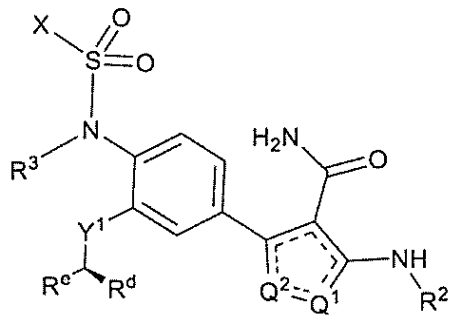
【化１３】



（Ａ１）

式中、Ｒｅは、立体化学帰属のカーン－インゴルド－プレローグ規則においてＲｄより高いランキングを有する。

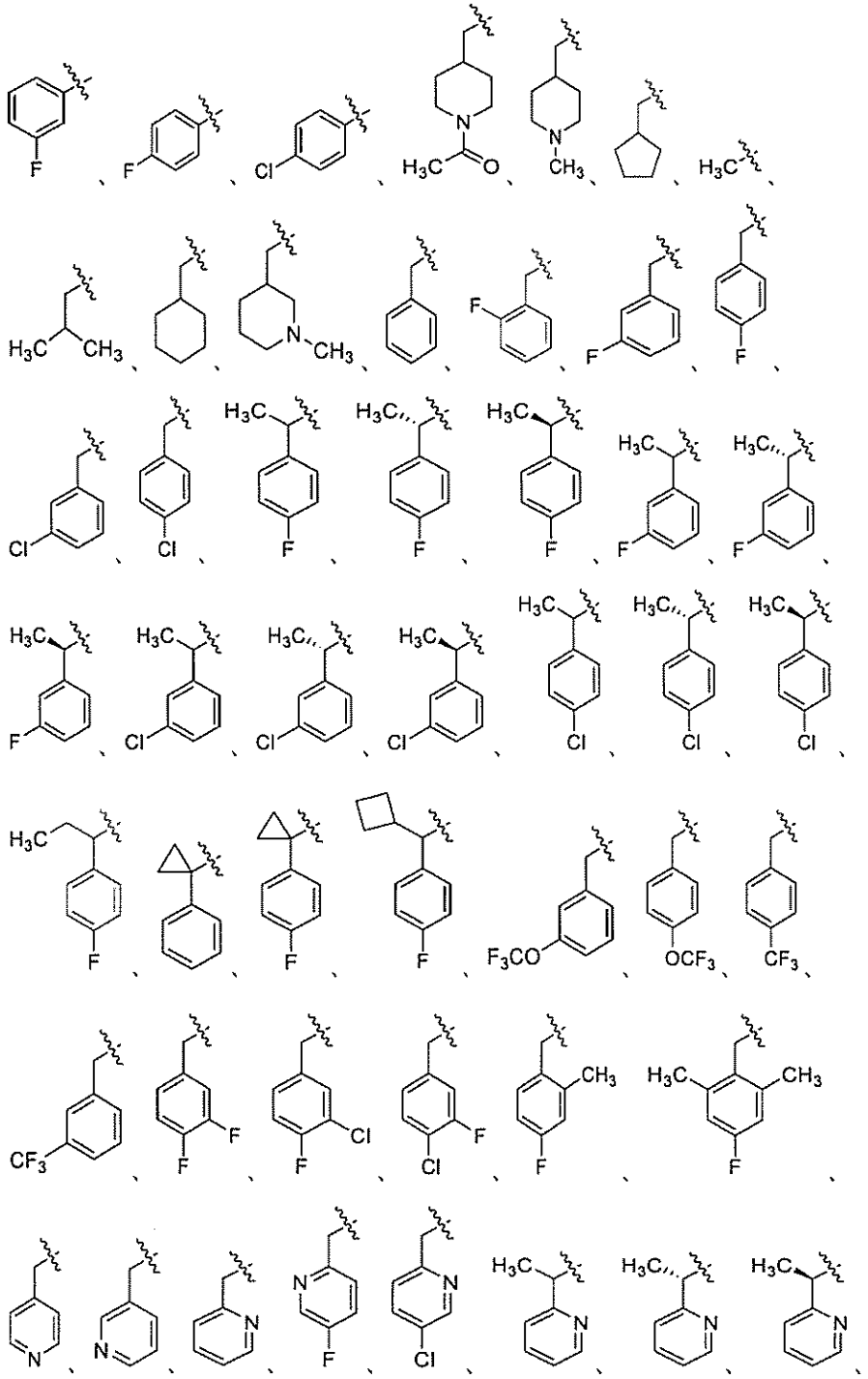
【０１４８】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＳＩ）の化合物として提供され、
【化１４】



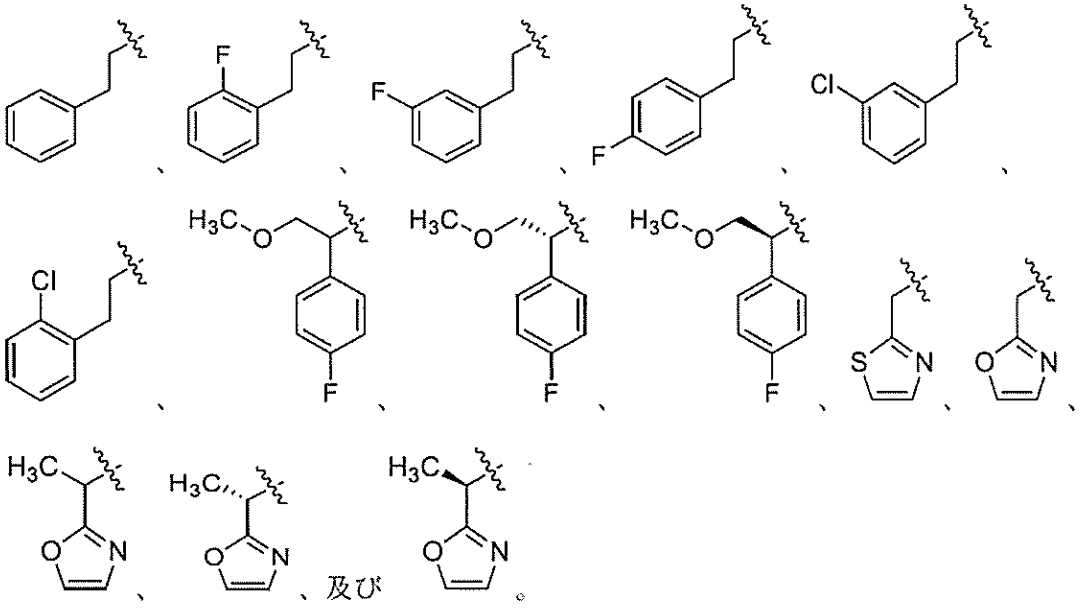
（ＳＩ）

式中、Ｘ、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｒ^{2}、及びＲ^{3}は、式（Ｉ）について定義される通りであり、Ｒ^{e}及びＲ^{d}は、部分式（Ａ）について定義される通りであり、Ｙ^{1}は、Ｏ及びＮＲ^{5}から選択される。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、以下の基のうちのいずれか１つから選択される：

【化１５－１】



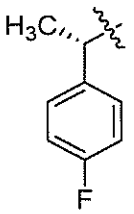
【化１５－２】



【０１５０】

いくつかの実施形態では、R^4は、

【化１６】



である。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈ及びメチルから選択される。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈである。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、Ｙは、Ｈである。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、Ｚは、Ｈである。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、Ｙ及びＺは両方とも、Ｈである。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、R^1及びR^3は、Ｈである。

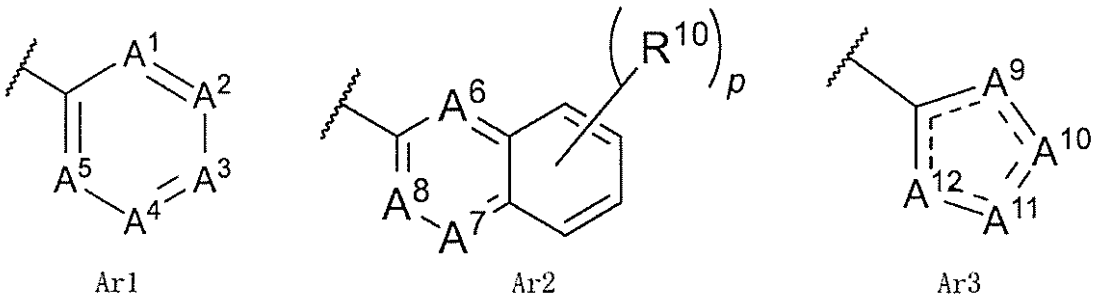
【０１５７】

いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたフェニル、任意選択的に置換された５員ヘテロアリール、任意選択的に置換された６員ヘテロアリール、任意選択的に置換された８員ヘテロアリール、任意選択的に置換された９員ヘテロアリール、及び任意選択的に置換された１０員ヘテロアリールから選択される。

【０１５８】

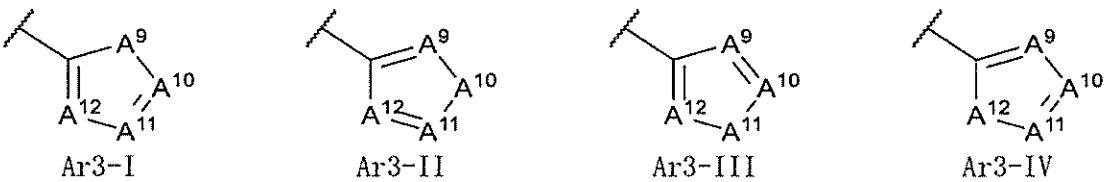
いくつかの実施形態では、R^2は、任意選択的に置換されたフェニル、任意選択的に置換された５員単環式ヘテロアリール、任意選択的に置換された６員単環式ヘテロアリール、及び任意選択的に置換された１０員二環式ヘテロアリールから選択される。

【０１５９】
いくつかの実施形態では、Ｒ２は、部分式Ａｒ１～Ａｒ３のうちのいずれか１つによって表され、
【化１７】



式中、
Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ａ４、Ａ５、Ａ６、Ａ７、及びＡ８は、独立して、ＣＲ１１及びＮから選択され、
Ａ９、Ａ１０、Ａ１１、及びＡ１２は、独立して、Ｃ（Ｒ１１）ｑ、Ｏ、Ｓ、Ｎ、及びＮＲ１２から選択され、
Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ａ４、及びＡ５のうちの２つ以下は、Ｎであり、
Ａ６、Ａ７、及びＡ８のうちの２つ以下は、Ｎであり、
Ａ９、Ａ１０、Ａ１１、及びＡ１２のうちの少なくとも１つは、Ｃ（Ｒ１１）ｑ、Ｏ、Ｓ、及びＮＲ１２から選択され、
各Ｒ１１は、独立して、Ｈ及びＲ１０から選択され、
各Ｒ１０は、独立して、ハロ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～６アルコキシ、Ｃ３～１０シクロアルキル、－ＯＣ１～６アルキルＣ１～４アルコキシ、ハロＣ１～６アルキル、ハロＣ１～６アルコキシ、ニトリル、アミド、Ｃ１～６アルキルアミド、（Ｃ１～６アルキル）２アミド、ハロＣ１～６アルキルアミド、（ハロＣ１～６アルキル）２アミド、アシル、Ｃ１～６アルキルアシル、ハロＣ１～６アルキルアシル、アリールアシル、ヘテロシクリルアシル、Ｃ３～１０シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロＣ１～６アルコキシ、Ｃ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルキルＣ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルコキシＣ３～１０シクロアルキル、ハロＣ１～６アルキルＣ３～１０シクロアルキル、ハロＣ１～６アルコキシＣ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルキルヘテロシクリル、Ｃ１～６アルコキシヘテロシクリル、ハロＣ１～６アルキルヘテロシクリル、ハロＣ１～６アルコキシヘテロシクリル、Ｃ１～６アルキルＣ１～６アルコキシ、及び－ＣＯＯＨから選択され、
各Ｒ１２は、独立して、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、ハロＣ１～４アルキル、Ｃ１～６アルキルアシル、及びハロＣ１～６アルキルアシルから選択されるか、
又はＡ１、Ａ２、Ａ３、Ａ４、Ａ５、Ａ７、Ａ８、Ａ９、Ａ１０、Ａ１１、及びＡ１２から選択される２個の隣接基（例えば、Ａ１及びＡ２、Ａ２及びＡ３、Ａ３及びＡ４、Ａ４及びＡ５、Ａ８及びＡ７、Ａ９及びＡ１０、Ａ１０及びＡ１１、Ａ１１及びＡ１２）が、ＣＲ１１及びＮＲ１２から選択されるとき、２個のＲ１１、２個のＲ１２、又は１個のＲ１１及び１個のＲ１２はともに、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された５～１０員環を形成し得、
ｐは、０～４の整数であり、
ｑは、１又は２である。
【０１６０】
いくつかの実施形態では、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ａ４、及びＡ５のうちの０、１、又は２個は、Ｎである。
【０１６１】
いくつかの実施形態では、Ａ６、Ａ７、及びＡ８のうちの０、１、又は２個は、Ｎであ

る。
【０１６２】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、フルオロ、クロロ、メチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロエトキシ、ニトリル、アミド、トリフロオロメトキシ、－$OCH_2CH_2OCH_3$、シクロプロピル、及びモルホリノから選択される。
【０１６３】
いくつかの実施形態では、化合物は、R^{10}の１、２、３、又は４個以下の事例を含む。
【０１６４】
いくつかの実施形態では、R^2は、部分式Ａｒ１によって表される。
【０１６５】
いくつかの実施形態では、R^2は、部分式Ａｒ３によって表される。
【０１６６】
いくつかの実施形態では、A^{10}は、NR^{12}であり、A^{12}は、CR^{11}である。
【０１６７】
いくつかの実施形態では、A^9及びA^{11}は、独立して、CR^{11}、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択され得る。いくつかの実施形態では、A^9がCR^{11}であるとき、A^{11}は、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、A^9がＮ、Ｏ、又はＳであるとき、A^{11}は、CR^{11}である。
【０１６８】
いくつかの実施形態では、A^9及びA^{11}は各々、CR^{11}である。
【０１６９】
いくつかの実施形態では、A^{10}及びA^{12}は各々、CR^{11}である。
【０１７０】
いくつかの実施形態では、A^9、A^{10}、A^{11}、及びA^{12}のうちの少なくとも１つは、Ｏ、Ｓ、Ｎ、及びNR^{12}から選択される。
【０１７１】
いくつかの実施形態では、A^9、A^{10}、A^{11}、及びA^{12}のうちの１つは、Ｏ、Ｓ、及びNR^{12}から選択される。
【０１７２】
いくつかの実施形態では、部分式Ａｒ３は、部分式Ａｒ３－Ｉ、Ａｒ３－ＩＩ、Ａｒ３－ＩＩＩ、及びＡｒ３－ＩＶのうちのいずれか１つによって提供され、
【化１８】



式中、
Ａｒ３－Ｉにおいて、A^9は、$C(R^{11})_2$、Ｏ、Ｓ、及びNR^{12}、好ましくはＯ、Ｓ、及びNR^{12}から選択され、
Ａｒ３－ＩＩにおいて、A^{10}は、$C(R^{11})_2$、Ｏ、Ｓ、及びNR^{12}、好ましくはＯ、Ｓ及びNR^{12}から選択され、
Ａｒ３－ＩＩＩにおいて、A^{11}は、$C(R^{11})_2$、Ｏ、Ｓ、及びNR^{12}、好ましくはＯ、Ｓ及びNR^{12}から選択され、
Ａｒ３－ＩＶにおいて、A^{12}は、$C(R^{11})_2$、Ｏ、Ｓ、及びNR^{12}、好ましくはＯ、Ｓ及びNR^{12}から選択される。
【０１７３】

いくつかの実施形態では、A^{10}及びA^{11}は、２個のR^{11}、２個のR^{12}、又はR^{11}及びR^{12}がともに、５～１０員シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリル環を形成するように、独立して、CR^{11}及びNR^{12}から選択される。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、A^{10}は、CR^{11}であり、A^{11}は、NR^{12}であり、R^{11}及びR^{12}はともに、５～１０員シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリル環を形成する。これらの実施形態では、A^{12}は、Ｎであり得、かつ／又はA^{9}は、CR^{11}であり得る。いくつかの実施形態では、A^{10}がCR^{11}であり、A^{11}がNR^{12}であるとき、R^{11}及びR^{12}はともに、５～１０員ヘテロシクリル環、好ましくは非芳香族ヘテロシクリル環を形成する。いくつかの実施形態では、A^{10}がCR^{11}であり、A^{11}がNR^{12}であるとき、R^{11}及びR^{12}はともに、５～８員シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリル環、好ましくは６又は７員環、より好ましくは６又は７員ヘテロシクリル環を形成する。

【０１７５】

隣接環原子上の２個のR^{11}、２個のR^{12}、又は１個のR^{11}及びR^{12}が縮合環を形成するとき、縮合環は、１～３個のR^{10}基によって任意選択的に置換され得る。本明細書に記載される任意のR^{10}基が、好適であり得る。

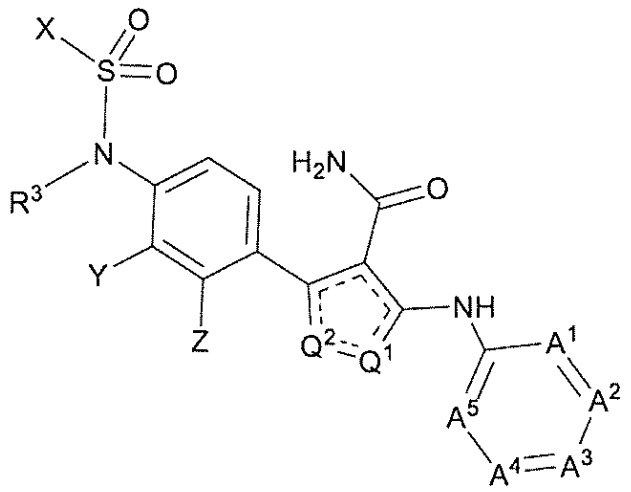
【０１７６】

いくつかの実施形態では、R^{12}は、メチルである。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）の化合物であり、

【化１９】



（ＩＩ）

式中、Q^{1}、Q^{2}、Ｘ、Ｙ、Ｚ、及びR^{3}は、式（Ｉ）に定義される通りであり、A^{1}～A^{5}は、部分式Ａｒ１について定義される通りである。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、A^{1}は、Ｎである。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、A^{4}は、Ｎである。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、A^{1}及びA^{4}は、Ｎである。

【０１８１】

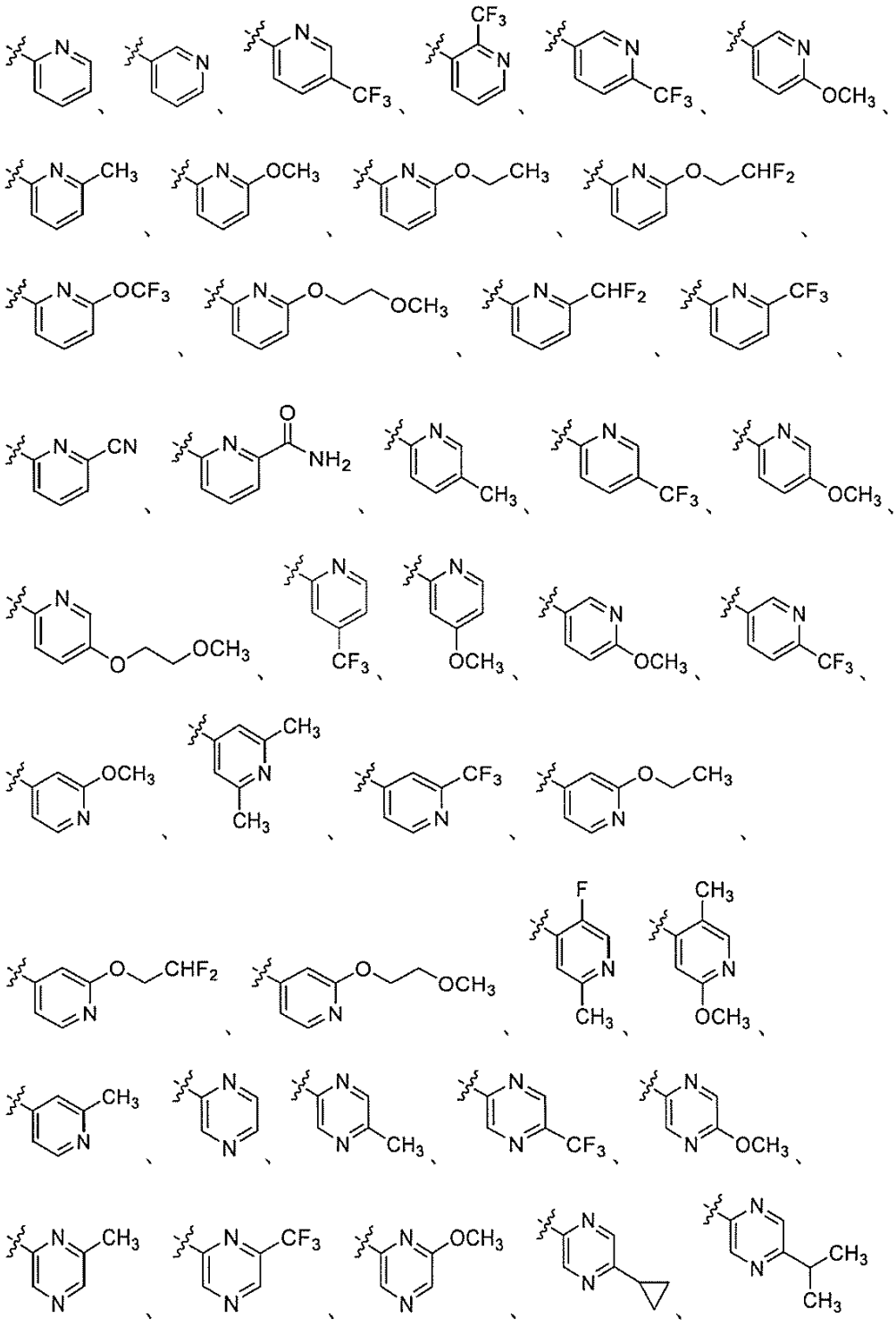
いくつかの実施形態では、A^{2}は、Ｎである。

【０１８２】

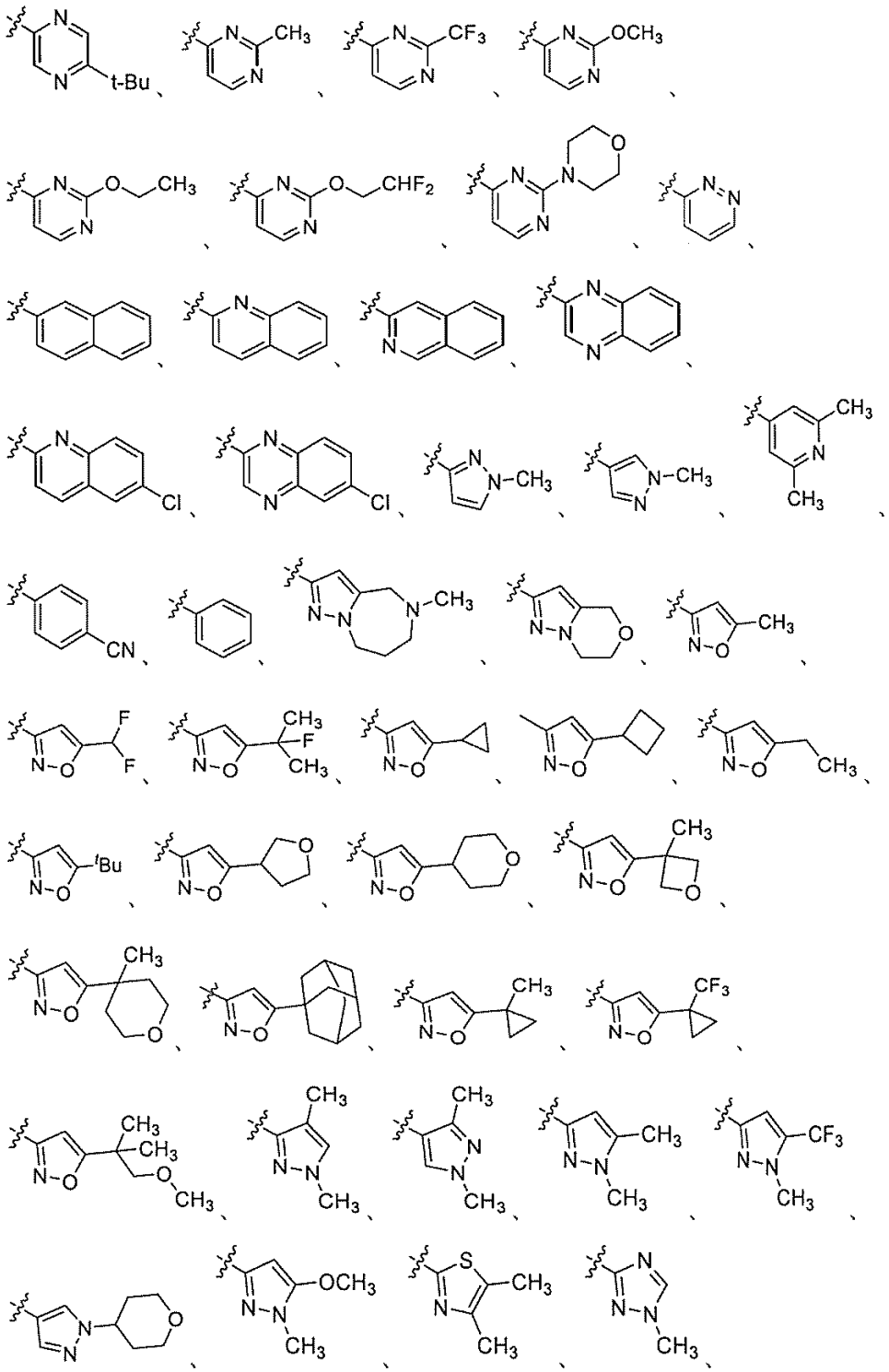
いくつかの実施形態では、A^{1}及びA^{3}は、Ｎである。

【０１８３】
いくつかの実施形態では、A^2は、CR^{10}である。
【０１８４】
いくつかの実施形態では、A^6は、Ｎである。
【０１８５】
いくつかの実施形態では、A^7は、Ｎである。
【０１８６】
いくつかの実施形態では、A^6及びA^7は、Ｎである。
【０１８７】
いくつかの実施形態では、R^2は、フルオロ、クロロ、メチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフロオロメトキシ、－$OCH_2CH_2OCH_3$、シクロプロピル、ニトリル、アミド、及びモルホリノから選択される０、１、又は２個の置換基を含む、５、６、又は１０員ヘテロアリールである。好ましくは、置換基は、メチル、トリフルオロメチル、及びメトキシから選択される。好ましくは、R^2が１０員ヘテロアリールであるとき、縮合二環式環系である。
【０１８８】
いくつかの実施形態では、R^2は、０、１、又は２個の置換基によって置換されている、１個又は２個の窒素原子を含む、５、６、又は１０員ヘテロアリールである。
【０１８９】
いくつかの実施形態では、R^2は、メチル、トリフルオロメチル、及びメトキシから選択される０個又は１個の置換基によって置換されている、１個又は２個の窒素原子を含む６員ヘテロアリールである。典型的には、置換基が存在する場合、それは、R^2が結合している窒素原子に対してメタ位又はパラ位（例えば、部分式Ａｒ１におけるA^2又はA^3について示される位置に対応する）に存在する。
【０１９０】
いくつかの実施形態では、R^2は、以下のラジカルのうちのいずれか１つから選択される：
メチル、

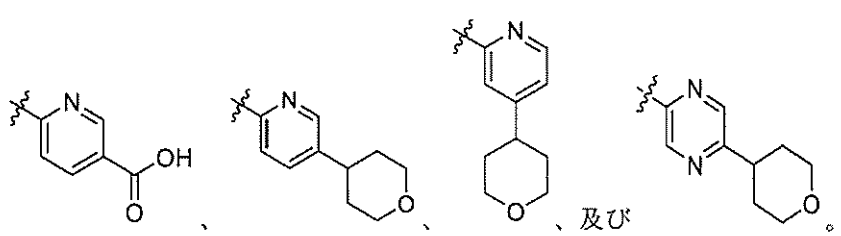
【化２０－１】



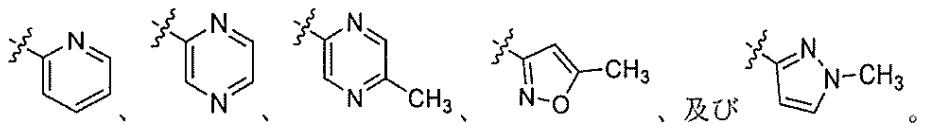
【化２０－２】



【化２０－３】

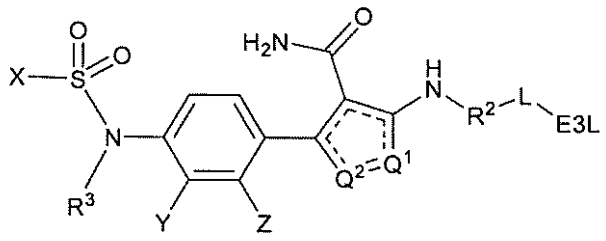


【０１９１】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、以下のラジカルのうちのいずれか１つから選択される：
【化２１】



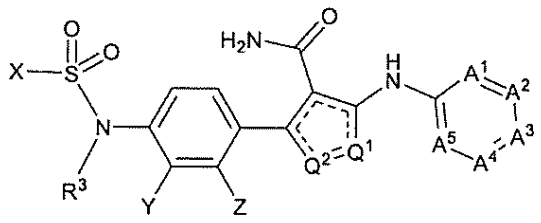
【０１９２】
式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態では、
Ｘは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキル、任意選択的に置換されたハロＣ$_{1～4}$アルキル、及び任意選択的に置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキルから選択され、
Ｙ及びＺは、独立して、Ｈ及び－ＯＣ$_{1}$アルキルアリールから選択され、
Ｒ^{1}及びＲ^{3}は、Ｈであり、
Ｒ^{2}は、メチル、トリフルオロメチル、及びメトキシから選択される０個又は１個の置換基によって置換されている、１個又は２個の窒素原子を含む６員ヘテロアリールである。
【０１９３】
式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態では、
Ｘは、任意選択的に置換されたハロＣ$_{1～4}$アルキル、好ましくは任意選択的に置換されたハロＣ$_{1～2}$アルキル、より好ましくはジフルオロメチルから選択され、
Ｙは、－ＯＲ^{4}、好ましくは任意選択的に置換された－ＯＣ$_{1～4}$アルキルアリール、より好ましくは（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－メトキシであり、
Ｚは、Ｈであり、
Ｒ^{1}及びＲ^{3}は、Ｈであり、
Ｒ^{2}は、メチル、トリフルオロメチル、及びメトキシから選択される０個又は１個の置換基によって置換され、好ましくは０個又は１個のメチル置換基によって置換されている、Ｎ及びＯから選択される１個又は２個のヘテロ原子を含む、５又は６員ヘテロアリールである。
【０１９４】
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物１００１～１０１４、１０１６～１０３７、１０３９～１０５３、及び１０５５～１０６０のうちのいずれかから選択される。
【０１９５】
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、明細書に記載される化合物１００１～１０１４及び１０１６～１０３６のうちのいずれかから、好ましくは化合物１００１～１０１４、１０１６～１０３０、１０３２～１０３３、及び１０３６のうちのいずれかから、より好ましくは化合物１００１、１００５、１００７、１０１３、１０１６、１０１９～１０２１、及び１０２３～１０３０のうちのいずれか１つから選択される。
【０１９６】
いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書に記載される化合物１～３２０、好ましくは９、１４、２１～２２、２４～２５、３４、３９、４１～４３、５３、６２～６３、６６、６８、７１、８４、８８、９０、９２～９３、１０１～１０２、１０８、１１３、１１５、１２３～１２４、１２７～１２８、１３９～１４０、１４３～１４４、１４６、１５０、１５２～１５８、１６０～１６６、１６９～１７１、１７５～１７６、１８１、１８８、１９０～１９１、１９４、１９６、１９８～１９９、２０２、２０８、２２２～２２３、２２９、２３３～２３５、２３８、２４２、２４５～２４６、２４８～２４９、２５１～２５３、２５６、２５９～２６０、２６２、２６４～２６６、２７１、２７３～２７９、２８１～２８６、２８８～２９９、３０１～３１２、３１４、及び３１６～３２０のラジカルを含む。

【０１９７】
いくつかの実施形態では、ＭＬＫＬｉは、Ｒ^{2}及びＬが共有結合されるように、Ｒ^{2}にラジカルを含む式の化合物である。
【０１９８】
いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＩ）の化合物として提供され得、
【化２２】



（ＸＩ）

式中、Ｘ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｙ、Ｚ、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｌ、及びＥ３Ｌは、本明細書に定義される通りである。
【０１９９】
式（Ｘ）又は（ＸＩ）の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、任意選択的に置換されたアリール又は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。
【０２００】
いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、以下の式（ＸＩＩ）によって提供され得、
【化２３】



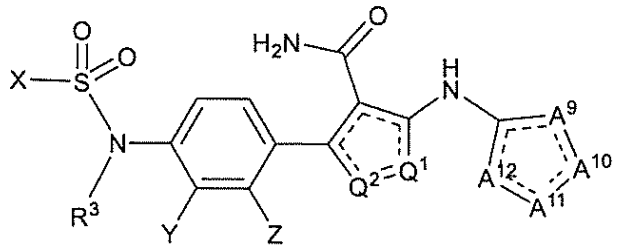
（ＸＩＩ）

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

【０２０１】
Ａ^{1}～Ａ^{5}は、実施形態１～４のうちのいずれか１つとして定義され得る。
【表１】

実施形態番号	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CR^{11}	C-L-E3L	N	CR^{11}	CR^{11}
2	N	CR^{11}	C-L-E3L	CR^{11}	CR^{11}
3	N	CR^{11}	C-L-E3L	N	CR^{11}
4	N	C-L-E3L	N	CR^{11}	CR^{11}

実施形態１～３が好ましい。
【０２０２】
いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、以下の式（ＸＩＩＩ）によって提供され得、
【化２４】

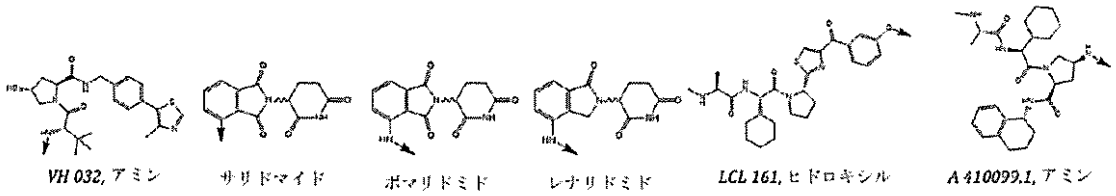


（ＸＩＩＩ）

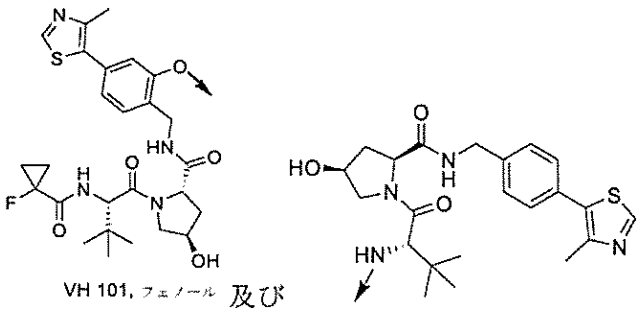
式中、
Ａ^{9}、Ａ^{10}、Ａ^{11}、及びＡ^{12}は、独立して、Ｃ（Ｒ^{11}）$_{q}$、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＮＲ^{12}、Ｃ（Ｒ^{11}）－Ｌ－Ｅ３Ｌ、Ｃ－Ｌ－Ｅ３Ｌ、及びＮ－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、
Ａ^{9}、Ａ^{10}、Ａ^{11}、及びＡ^{12}のうちの１つは、Ｃ（Ｒ^{11}）－Ｌ－Ｅ３Ｌ、Ｃ－Ｌ－Ｅ３Ｌ、及びＮ－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、
Ａ^{9}、Ａ^{10}、Ａ^{11}、及びＡ^{12}のうちの少なくとも１つは、Ｃ（Ｒ^{11}）$_{2}$、Ｏ、Ｓ、ＮＲ^{12}、Ｃ（Ｒ^{11}）－Ｌ－Ｅ３Ｌから選択され、
各Ｒ^{11}は、独立して、Ｈ及びＲ^{10}から選択され、
各Ｒ^{10}は、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－ＯＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、ハロＣ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、ニトリル、アミド、Ｃ$_{1～6}$アルキルアミド、（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_{2}$アミド、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアミド、（ハロＣ$_{1～6}$アルキル）$_{2}$アミド、アシル、Ｃ$_{1～6}$アルキルアシル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルアシル、アリールアシル、ヘテロシクリルアシル、シクロアルキルアシル、ヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルＣ$_{3～10}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシＣ$_{3～10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルキルヘテロシクリル、ハロＣ$_{1～6}$アルコキシヘテロシクリル、Ｃ$_{1～6}$アルキルＣ$_{1～6}$アルコキシ、及び－ＣＯＯＨから選択され、
各Ｒ^{12}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキルアシル、及びハロＣ$_{1～6}$アルキルアシルから選択されるか、
又はＡ^{9}、Ａ^{10}、Ａ^{11}、及びＡ^{12}から選択される２個の隣接基が、ＣＲ^{11}、Ｃ（Ｒ^{11}）－Ｌ－Ｅ３Ｌ、及びＮＲ^{12}から選択されるとき、２個のＲ^{11}、２個のＲ^{12}、又は１個のＲ^{11}及び１個のＲ^{12}はともに、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された５～１０員環を形成し得、
ｑは、１又は２である。

【０２０３】
いくつかの実施形態では、A^{12}は、Ｎであり、A^{11}は、Ｎ－Ｌ－Ｅ３Ｌであり、A^{10}は、CR^{11}であり、A^{9}は、CR^{11}である。
【０２０４】
Ｅ３Ｌ
式（Ｘ）の化合物では、Ｅ３Ｌは、Ｅ３リガーゼ結合部分を表す。任意の好適なＥ３リガーゼ結合部分が、本発明の化合物に含まれ得る。好適なＥ３リガーゼ結合部分は、Ｅ３リガーゼ結合部分の異なる好適なリンカー結合点及び／又は異なる好適な立体化学を含む。Ｅ３リガーゼ結合部分は、各々の内容全体が参照により組み込まれる、Ｂｒｉｃｅｌｊｅｔ ａｌ，Ｆｒｏｎｔ．Ｃｈｅｍ．，２０２１，９，７０７３１７、Ｓｃｈａｐｉｒａ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０１９，１８，９４９、Ｂｒｉｃｅｌｊ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ．Ｃｈｅｍ．２０２１，９，７０７３１７、Ｍａｐｌｅ，Ｈ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２０１９，１０，１７５５、及びＩｓｈｉｄａ，Ｔ．ａｎｄ Ｃｉｕｌｌｉ，Ａ．ＳＬＡＳ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０２１，２６（４），４８４で概説されている。当業者は、好適なＥ３リガーゼ結合部分が、Ｂｒｉｃｅｌｊ ｅｔ ａｌ，Ｆｒｏｎｔ．Ｃｈｅｍ．，２０２１，９，７０７３１７、Ｓｃｈａｐｉｒａ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０１９，１８，９４９、Ｂｒｉｃｅｌｊ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ．Ｃｈｅｍ．２０２１，９，７０７３１７、Ｍａｐｌｅ，Ｈ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２０１９，１０，１７５５、及びＩｓｈｉｄａ，Ｔ．ａｎｄ Ｃｉｕｌｌｉ，Ａ．ＳＬＡＳ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０２１，２６（４），４８４で描写されているＥ３リガーゼ結合構造、並びに異なる好適なリンカー結合点及び／又は異なる好適な立体化学を特徴とするＥ３リガーゼ結合構造を含むことを理解するであろう。
【０２０５】
ヒトゲノムは、６００個を超えるＥ３リガーゼ（又はＥ３ユビキチンリガーゼ）を含む。Ｅ３リガーゼは、タンパク質ユビキチン化カスケードに関与し、それにより、ユビキチンの１つ以上の分子が、基質タンパク質に連結され、ユビキチン－プロテアソーム経路を介した分解のためにそれらのタンパク質をマークする。Ｅ３リガーゼは、３つの広範なクラスに分類される：本当に興味深い新しい遺伝子（Ｒｅａｌｌｙ Ｉｎｔｅｒｅｓｔｉｎｇ Ｎｅｗ Ｇｅｎｅ、ＲＩＮＧ）、Ｅ６ＡＰ Ｃ末端に相同（ＨＥＣＴ）、及びＲＩＮＧ間ＲＩＮＧ（ＲＢＲ）。これらのうち、ＲＩＮＧ Ｅ３リガーゼが最も一般的である。したがって、Ｅ３リガーゼ結合部分は、ＲＩＮＧ、ＨＥＣＴ、又はＲＢＲ Ｅ３リガーゼに結合し得、Ｅ３Ｌが、典型的には、ＲＩＮＧ Ｅ３リガーゼ結合部分を表す。例としては、限定されないが、ＭＤＭ２（マウス二重微小染色体２ホモログ）及び細胞ＩＡＰ（アポトーシス阻害剤）が挙げられる。
【０２０６】
Ｅ３Ｌはまた、これらのＥ３リガーゼのうちのいずれかに結合することが可能な部分であり得る。以下のＥ３リガーゼの結合剤が記載されている：ＲＩＮＧ型ジンクフィンガータンパク質１１４（ＲＮＦ１１４）、損傷特異的ＤＮＡ結合タンパク質１（ＤＤＢ１）－ＣＵＬ４関連因子１６（ＤＣＡＦ１６）、Ｋｅｌｃｈ様ＥＣＨ関連タンパク質１（ＫＥＡＰ１）、セレブロン（ＣＲＢＬ又はＣＲＢＮ）、及びフォンヒッペル・リンドウ（ＶＨＬ）腫瘍抑制タンパク質。好ましくは、Ｅ３Ｌが、これらのＥ３リガーゼのうちのいずれかに結合すること可能な部分である場合、それは、ＣＲＢＬ及び／又はＶＨＬに結合することが可能な部分である。
【０２０７】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化２５】



【化２６】

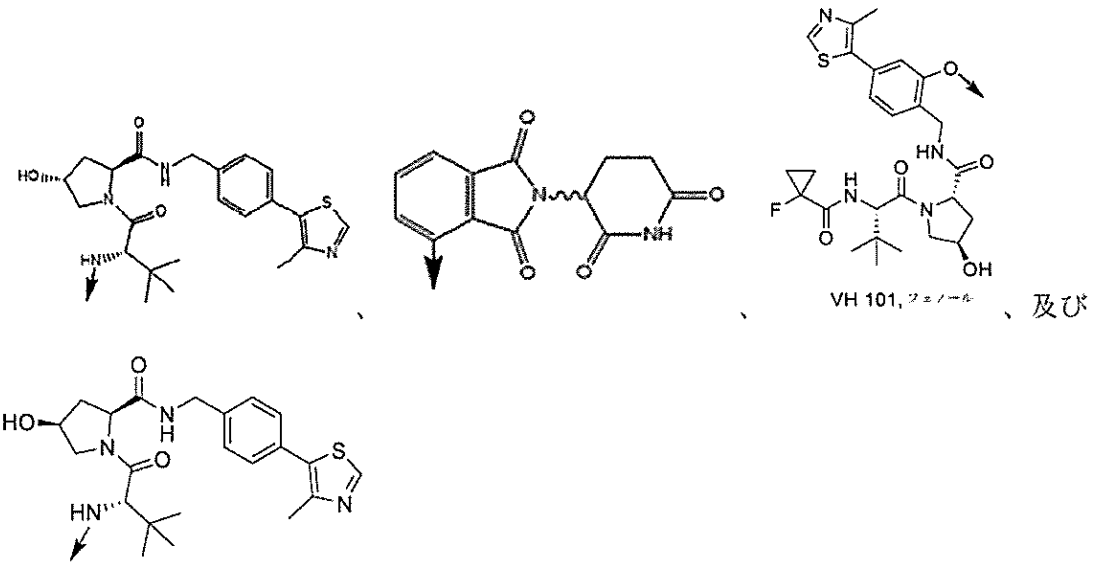


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化２７】

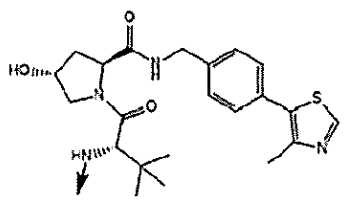
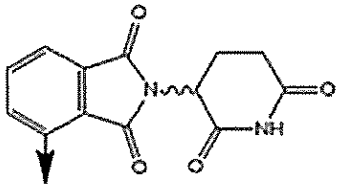
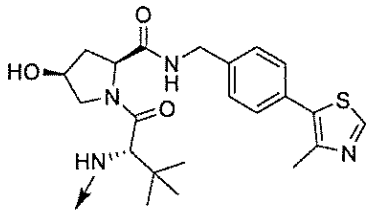


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

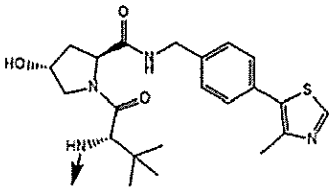
【０２０９】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

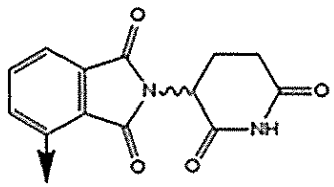
【化２８】


、

及び


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２１０】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、以下であり、
【化２９】

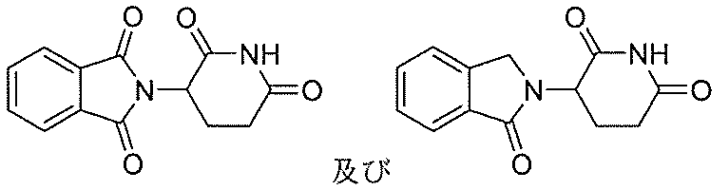


式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２１１】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、以下であり、
【化３０】



式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２１２】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化３１】

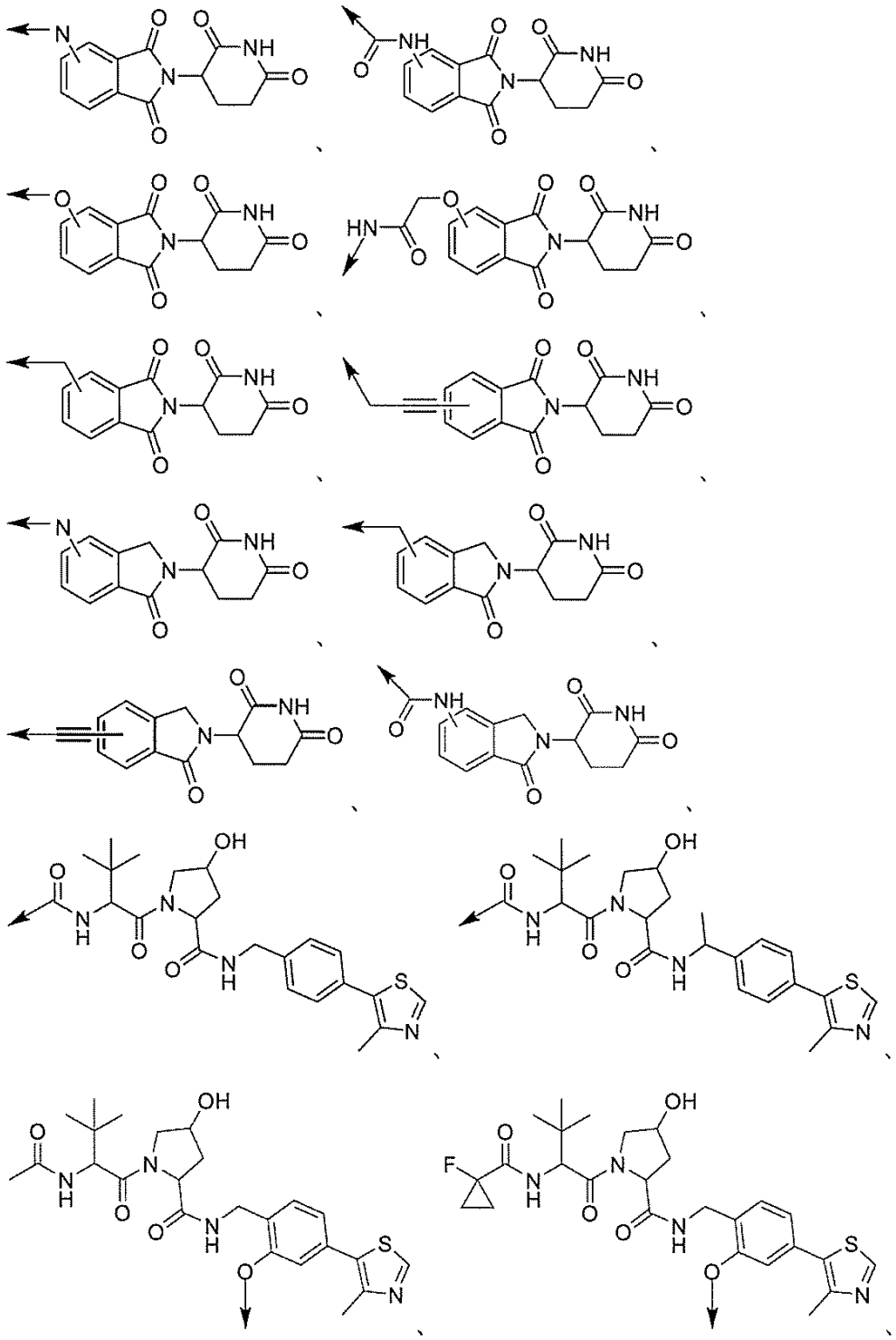


のラジカルから選択される。

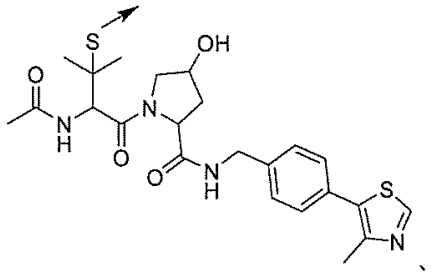
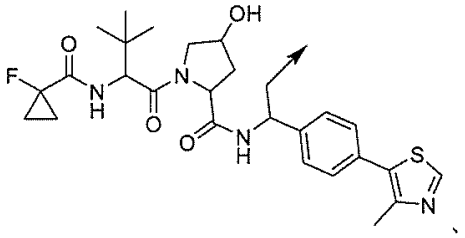
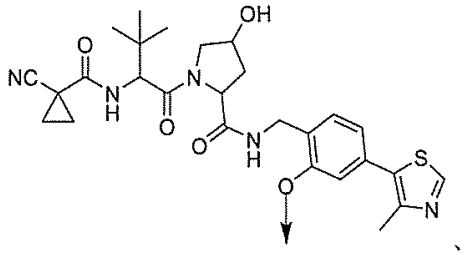
【０２１３】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

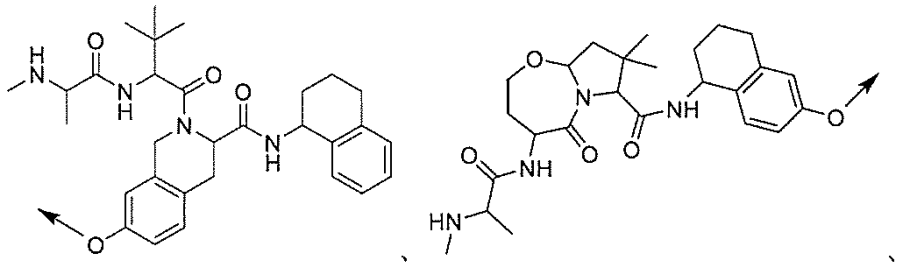
【化３２－１】

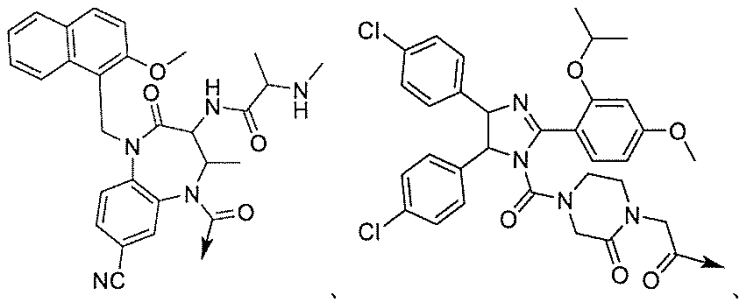


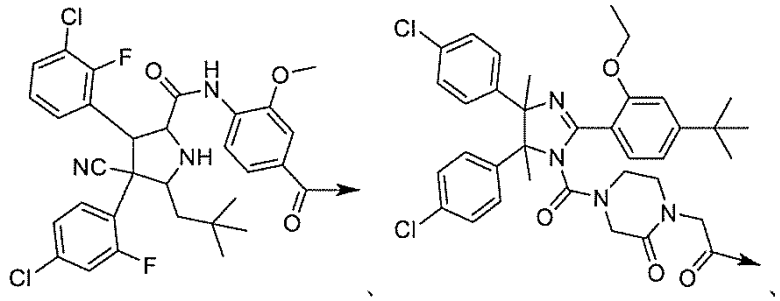
【化３２－２】

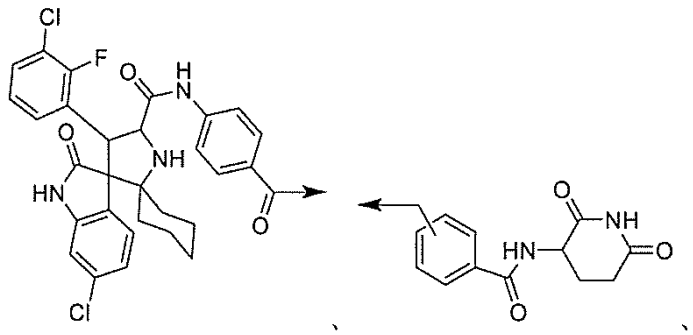

、

、

、

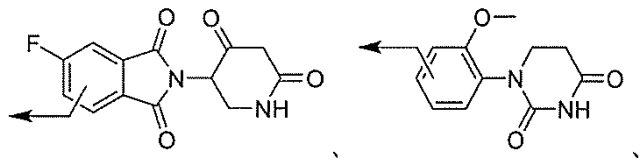
【化３２－３】



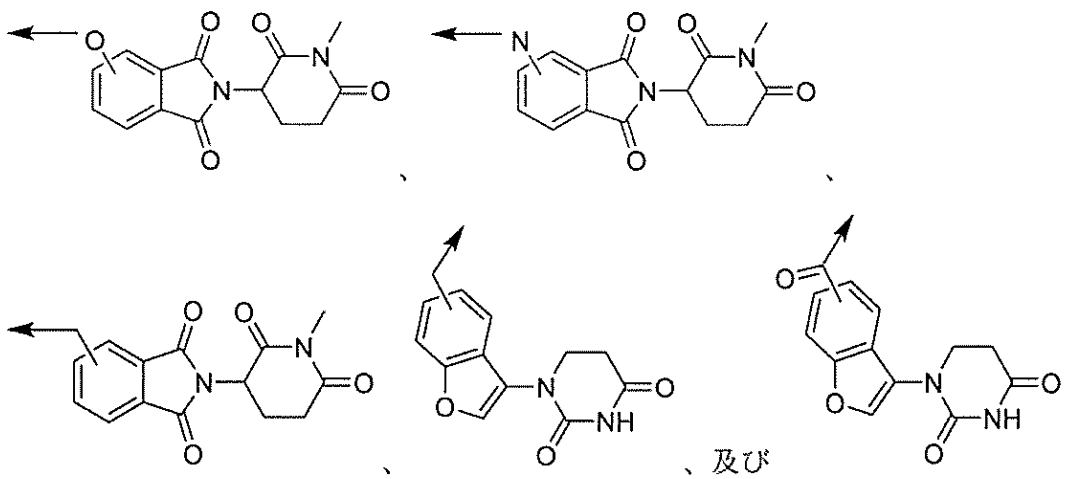








【化３２－４】

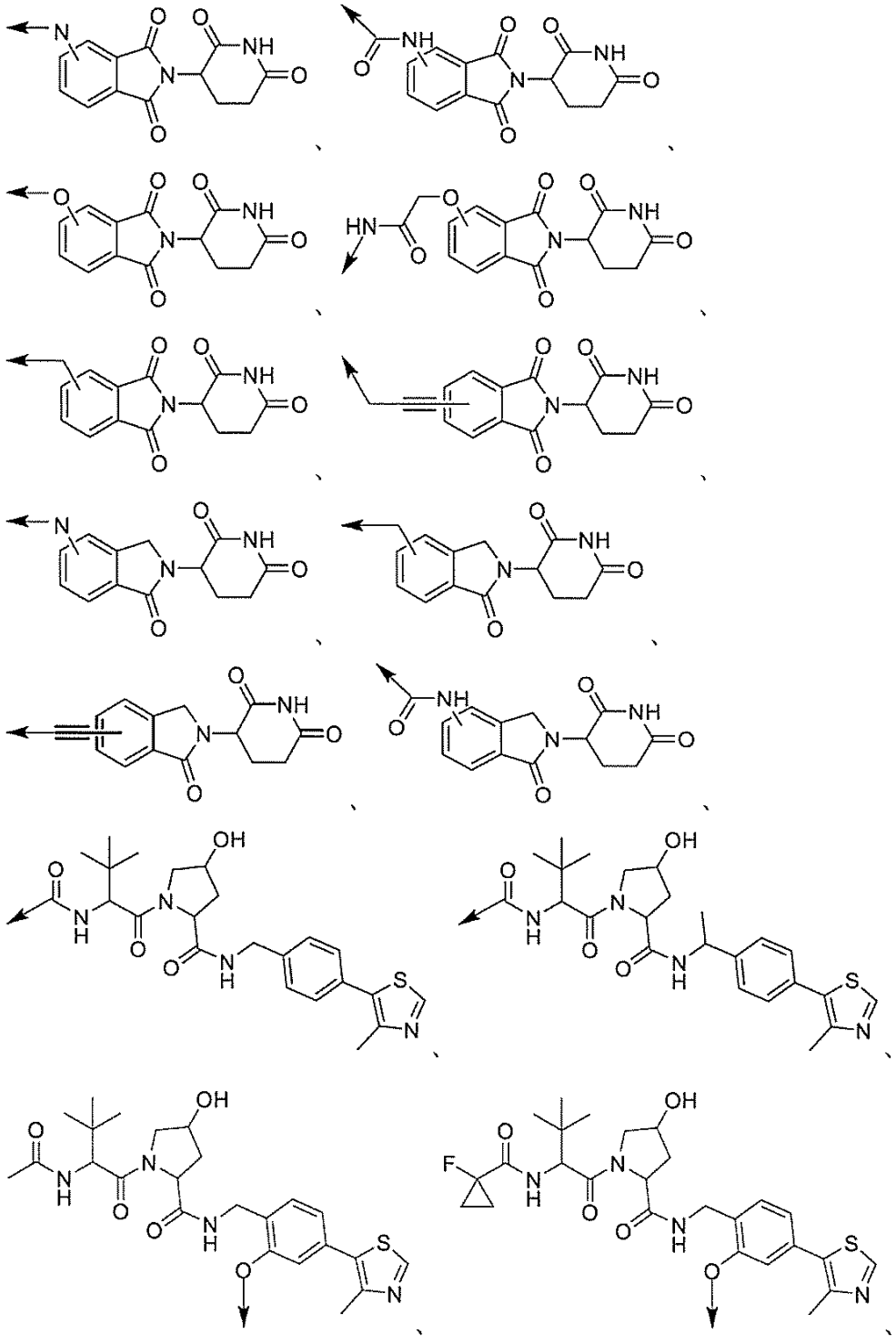


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

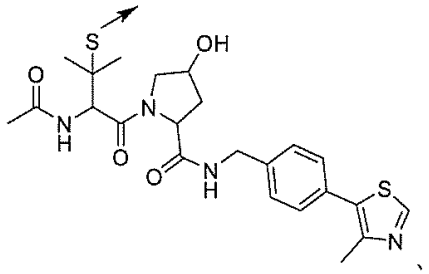
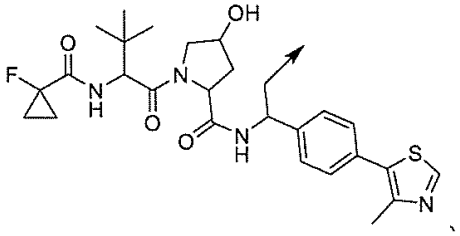
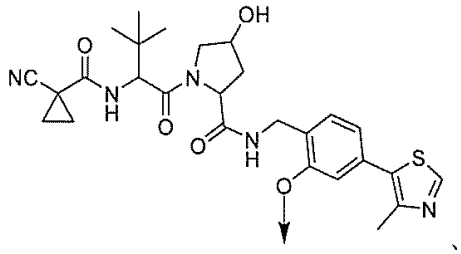
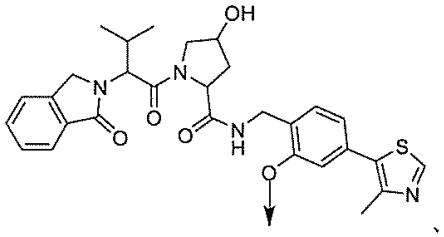
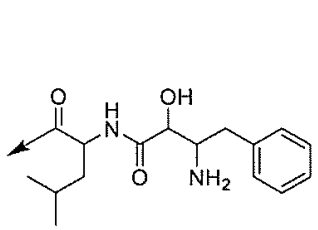
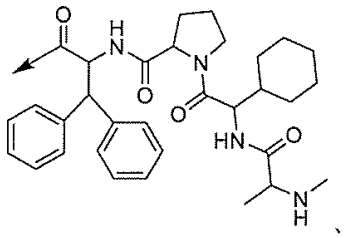
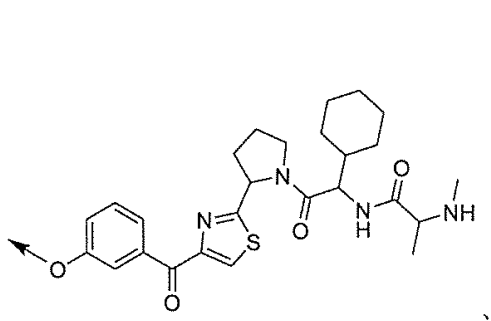
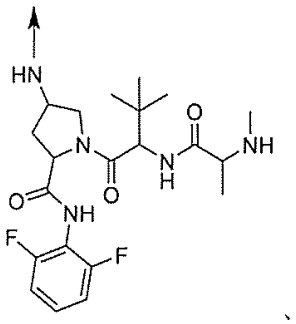
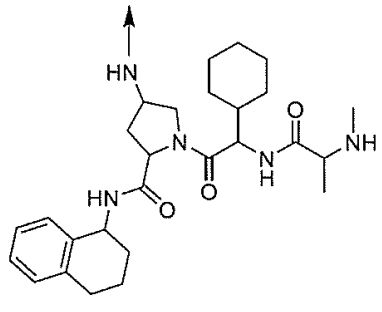
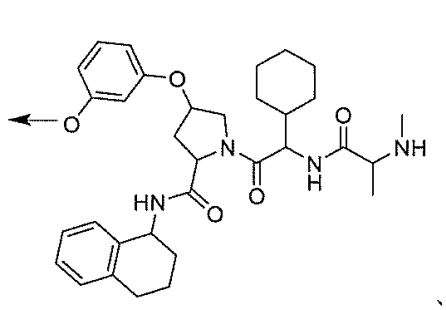
【０２１４】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

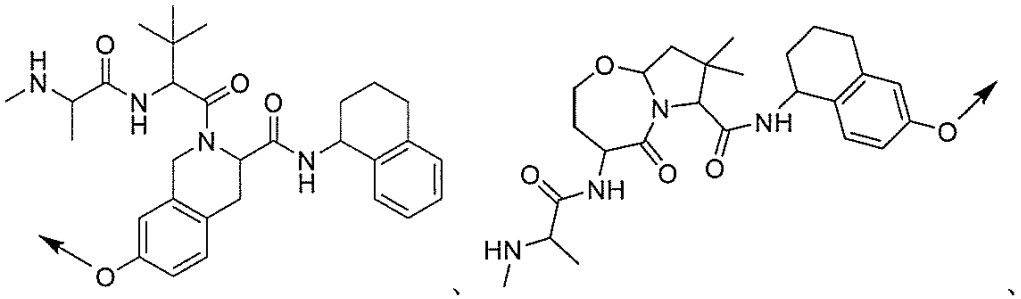
【化３３－１】

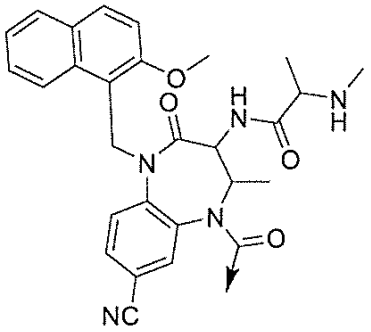
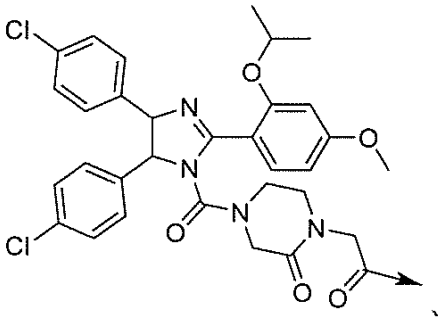
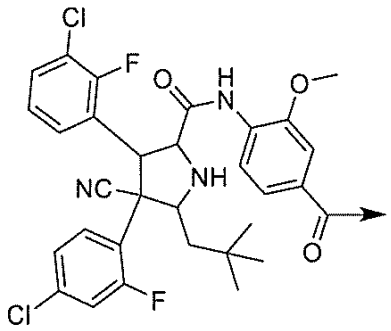
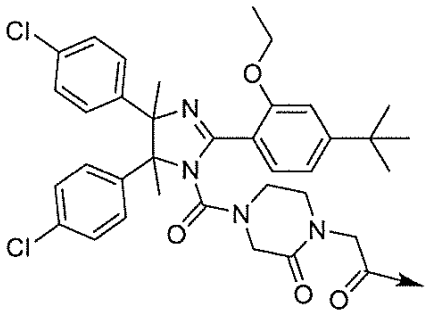
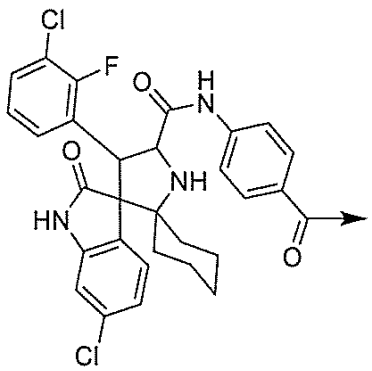


【化３３－２】

【化３３－３】


、

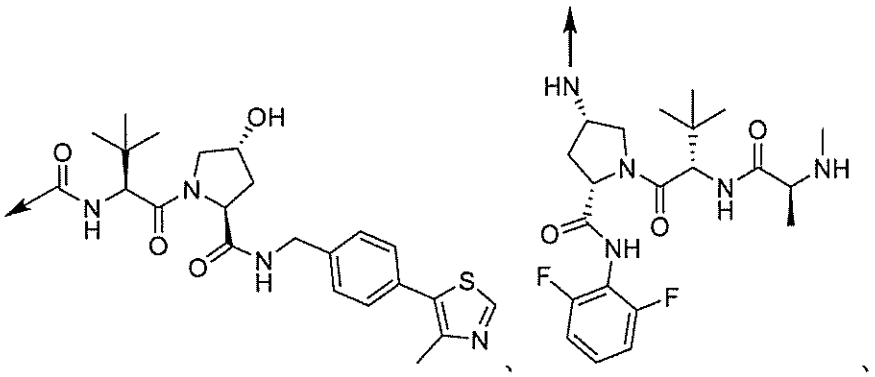
、

、

、

、

、及び


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

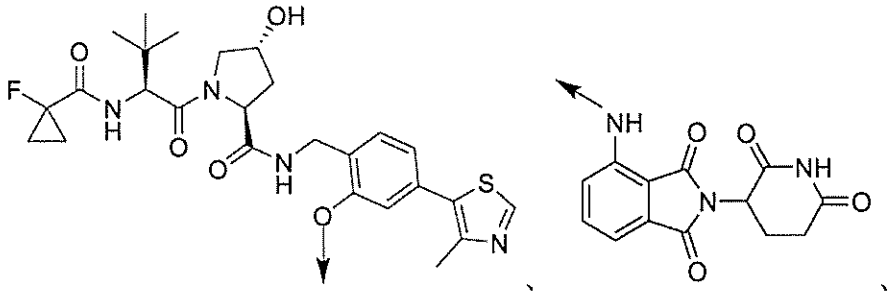
【０２１５】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

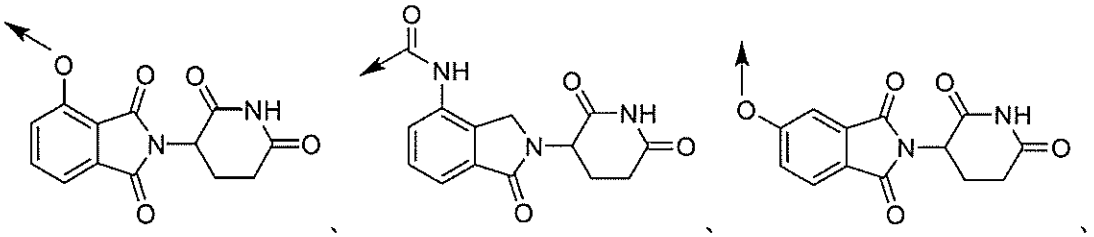
【化３４－１】



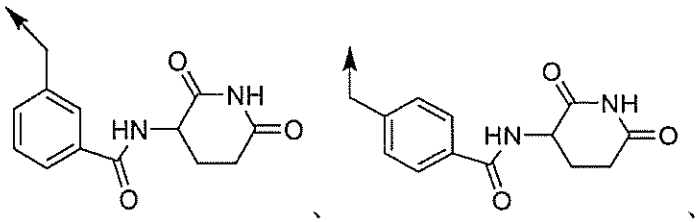
、



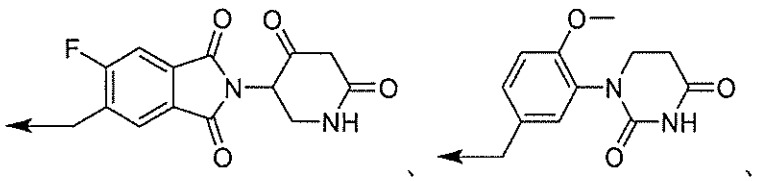
、



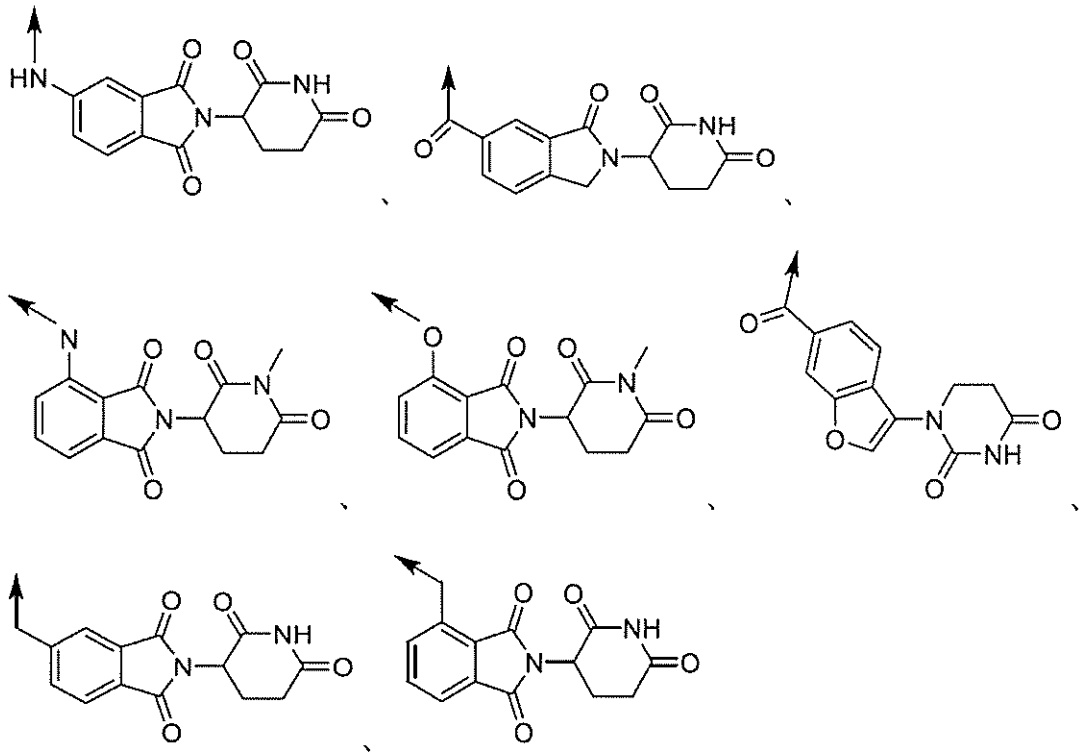
、



、

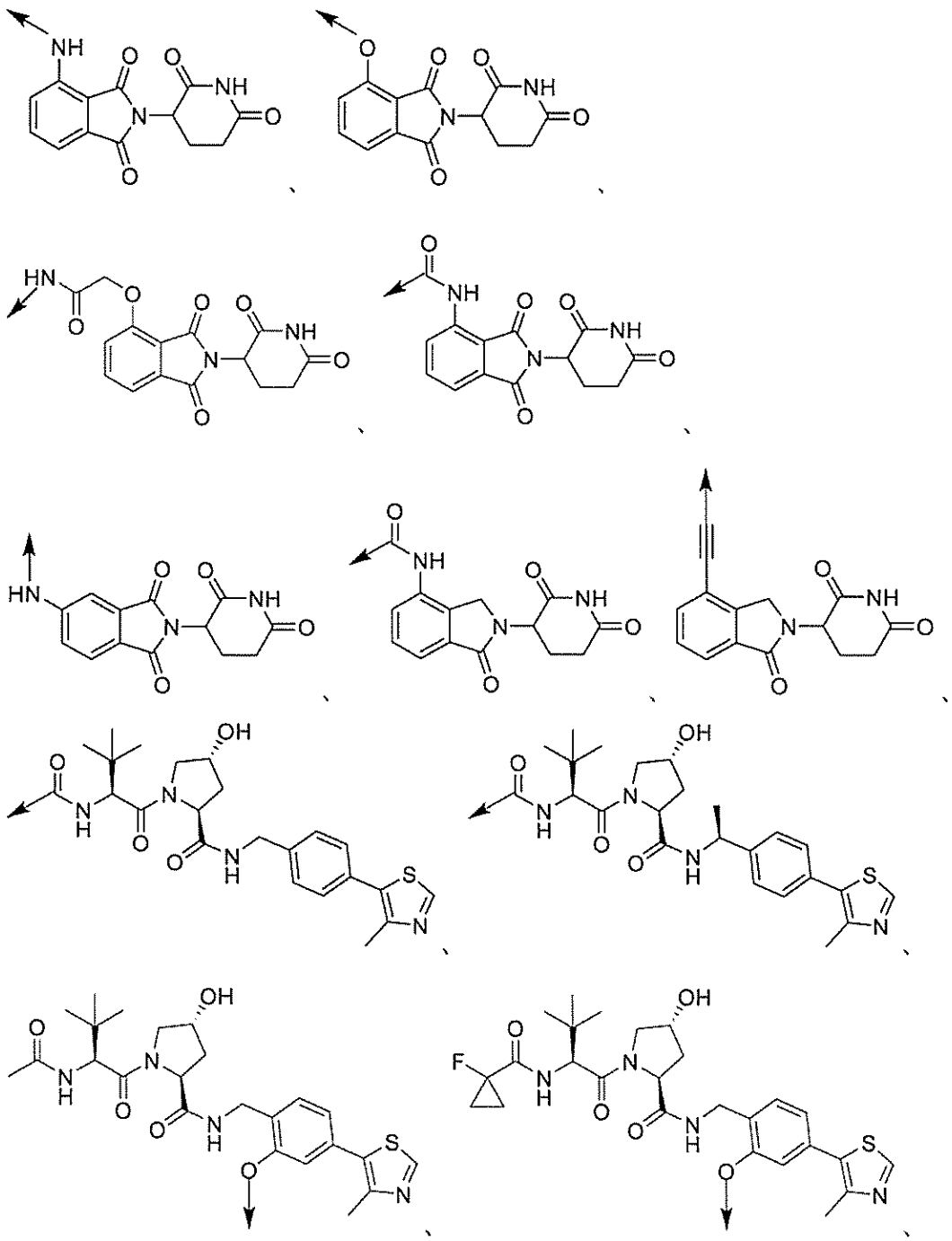


【化３４－２】

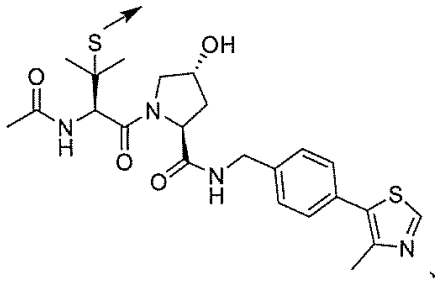
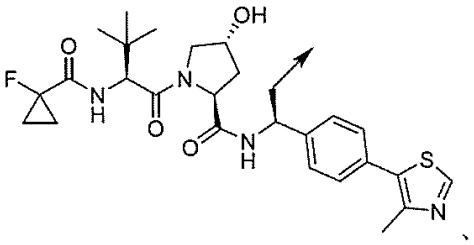
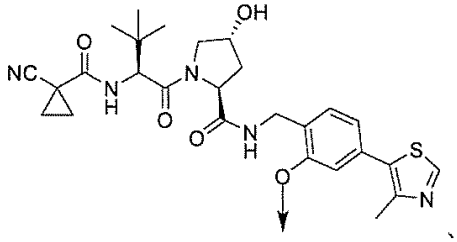


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２１６】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

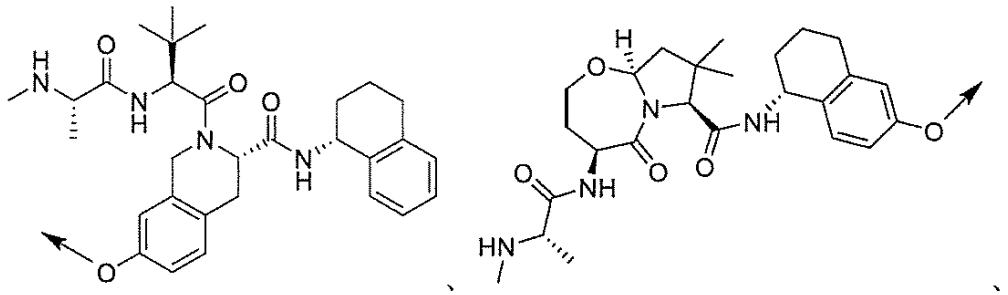
【化３５－１】

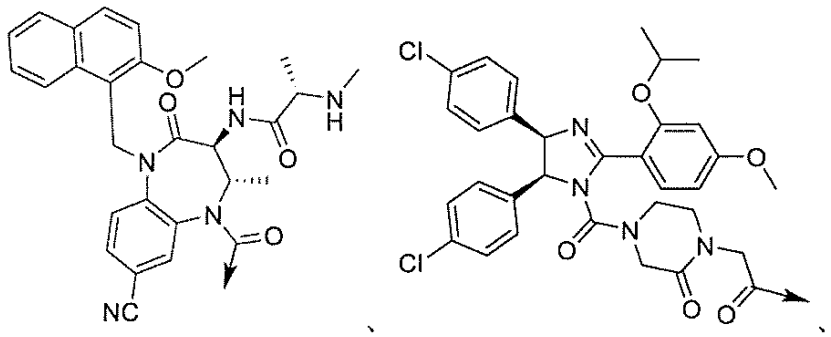


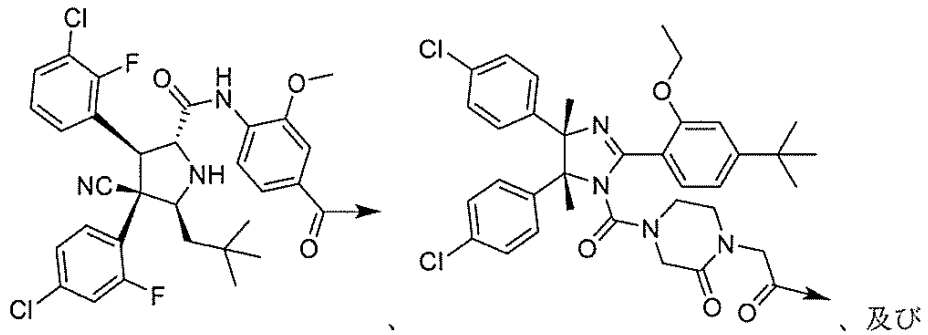
【化３５－２】

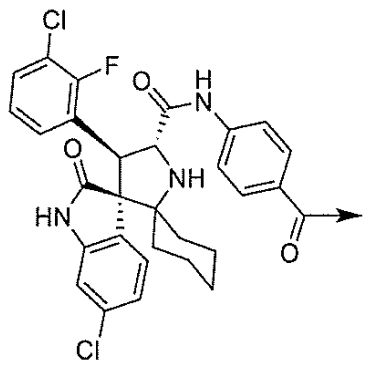

、

、

、

【化３５－３】


、

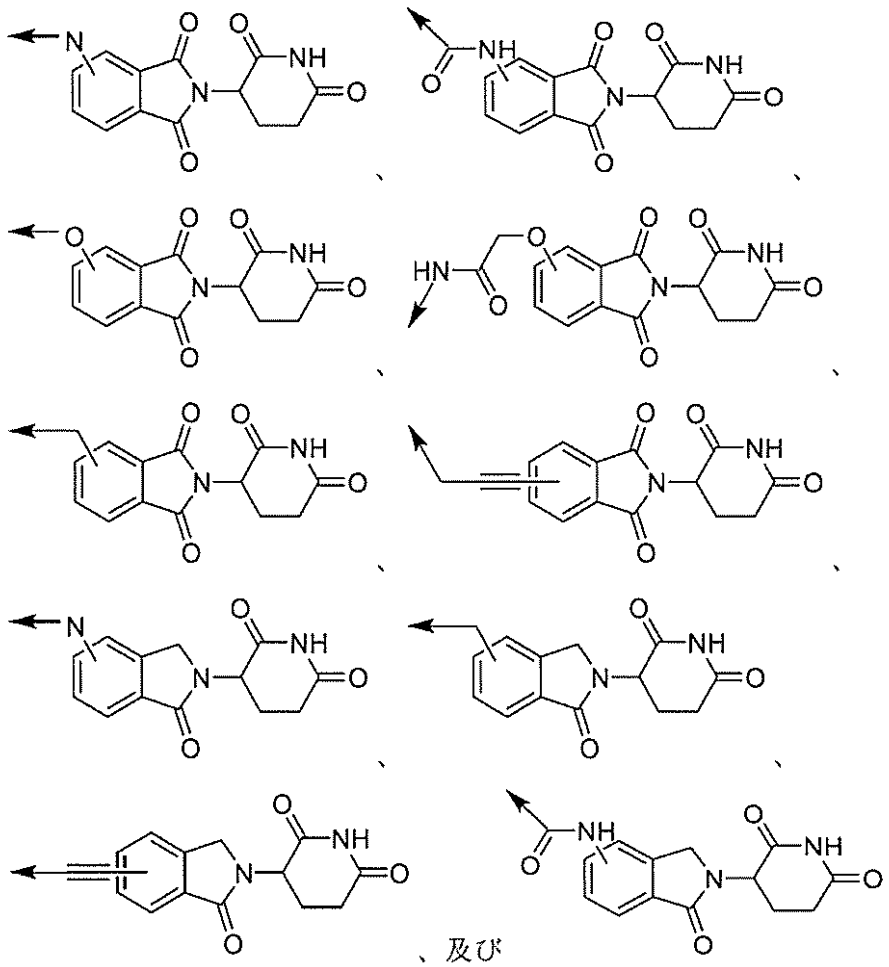

、


、及び



から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２１７】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化３６】

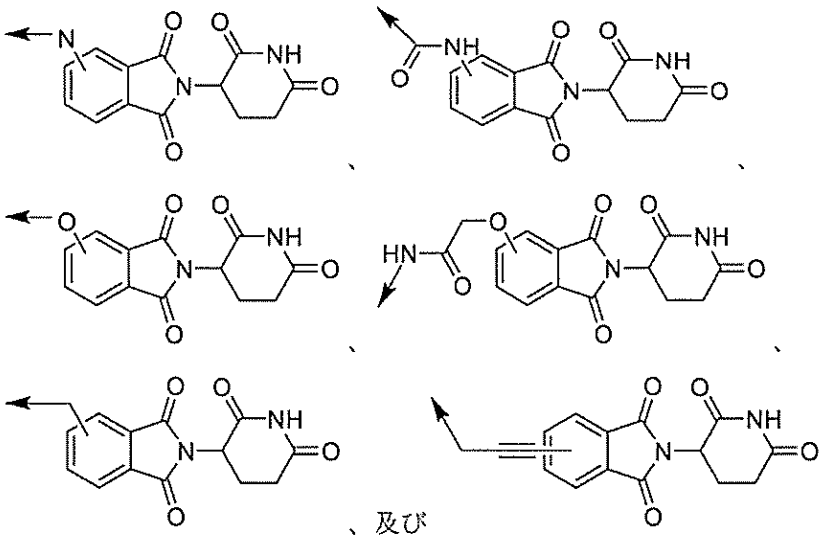


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化３７】

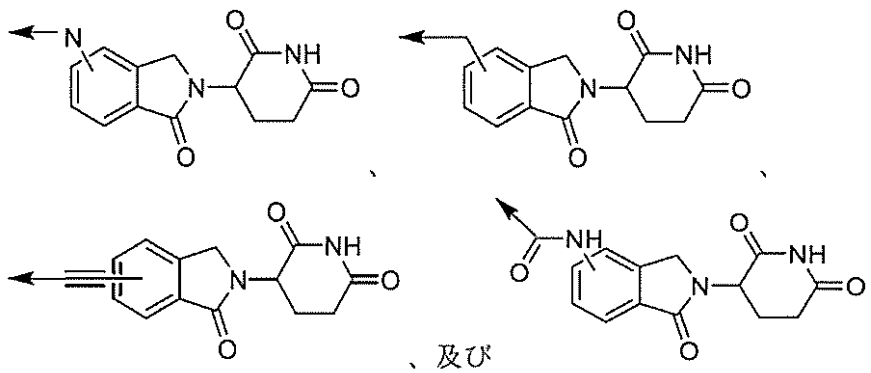


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化３８】

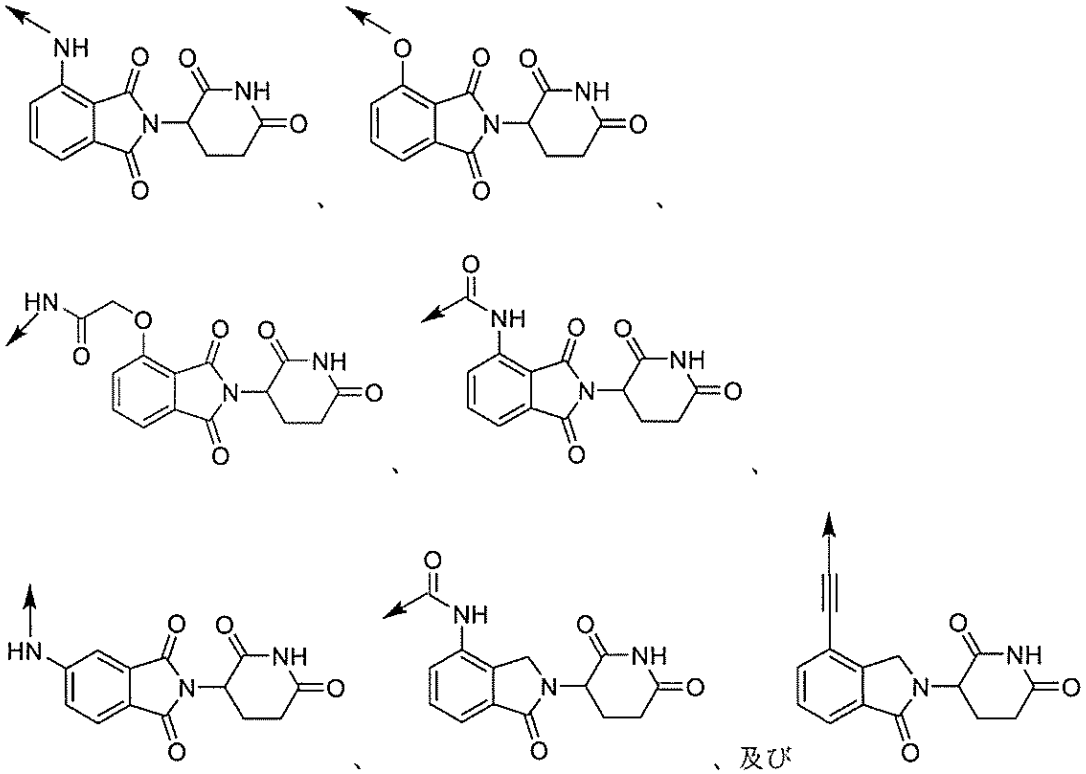


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化３９】

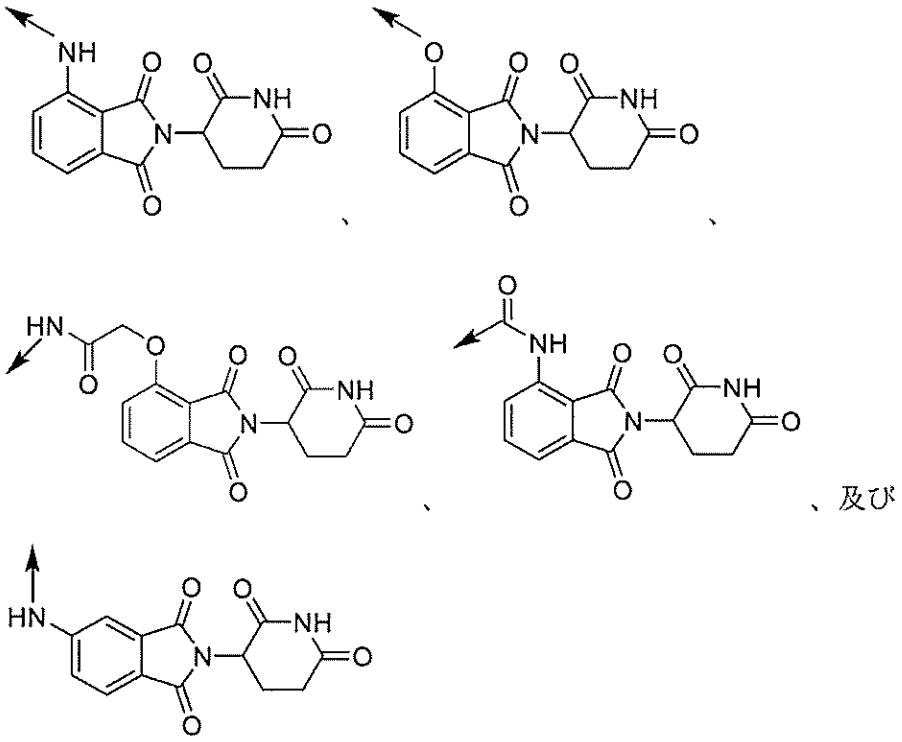


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。

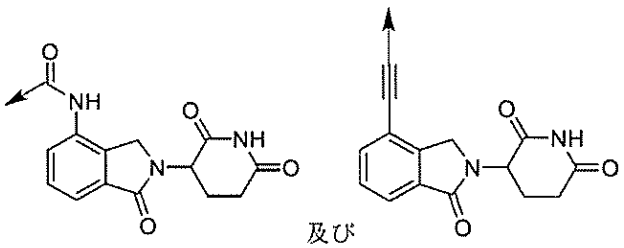
【０２２１】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化４０】

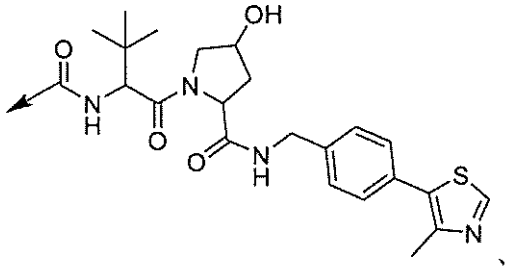
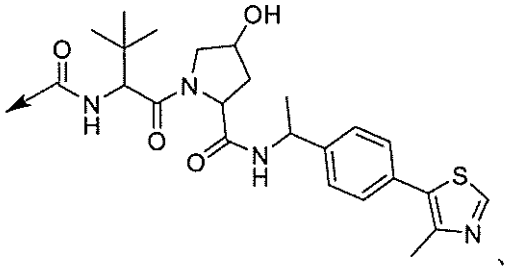
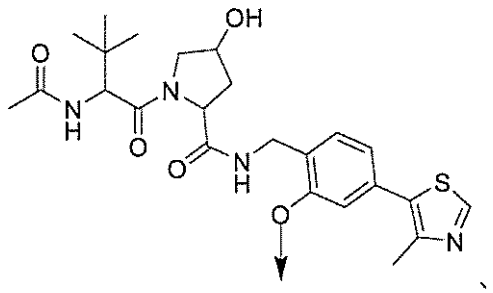
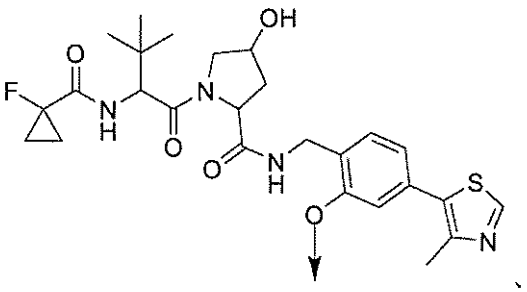
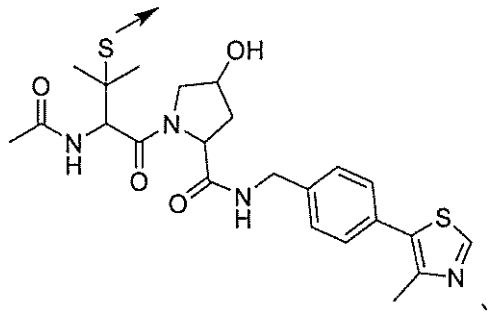
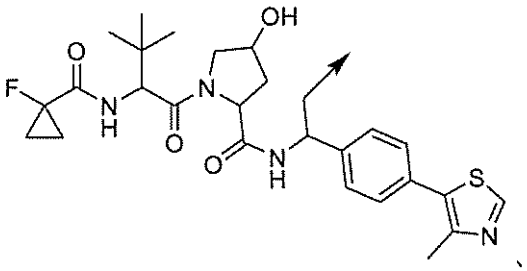
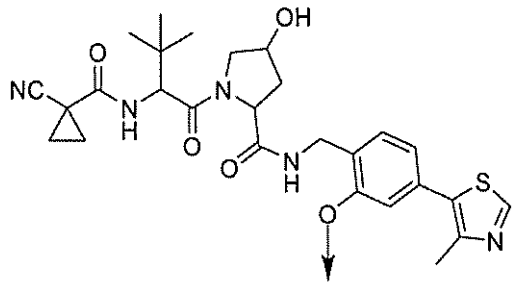
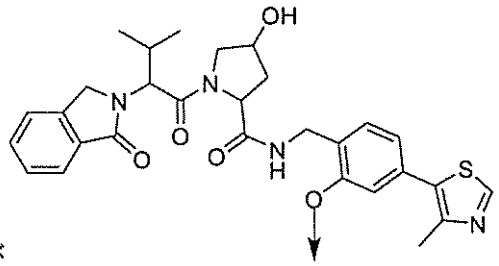


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２２２】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、
【化４１】



から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
構造に描写されていないＬの一部、又は
そのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２２３】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化４２】

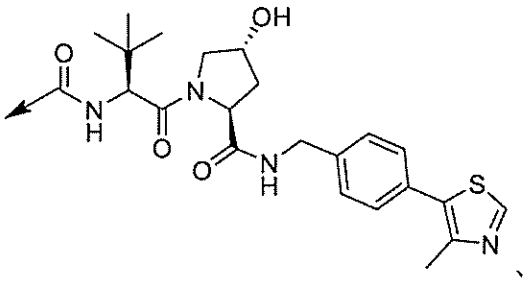
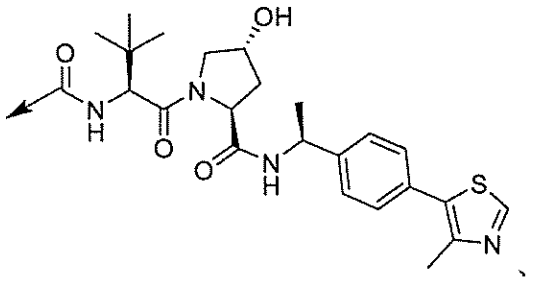
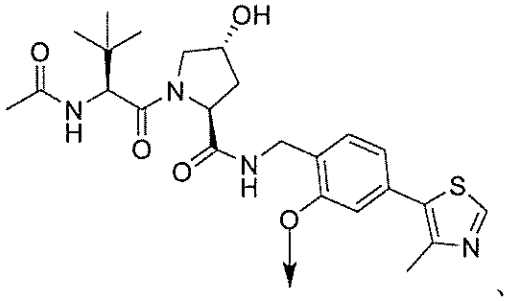
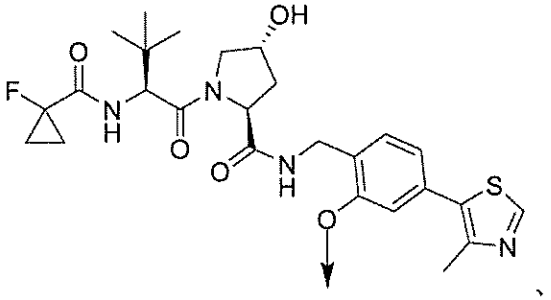
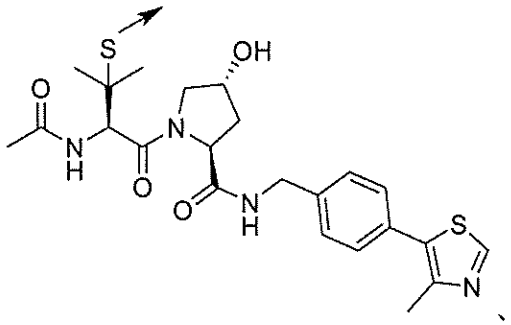
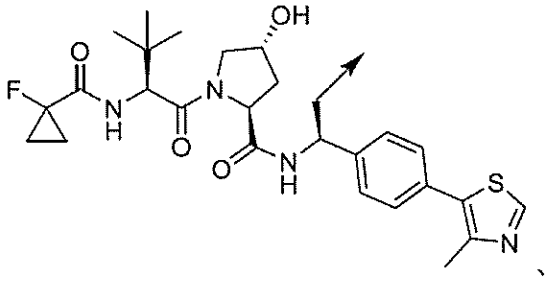
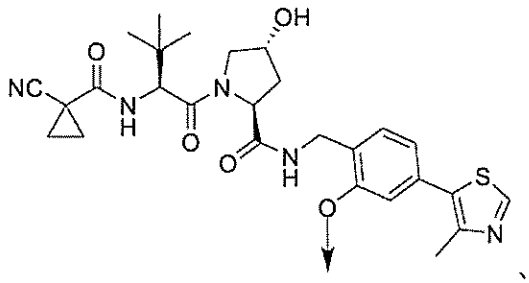
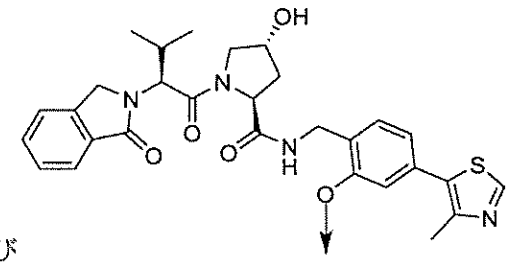

、

、

、

、

、

、

、及び


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

【０２２４】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化４３】

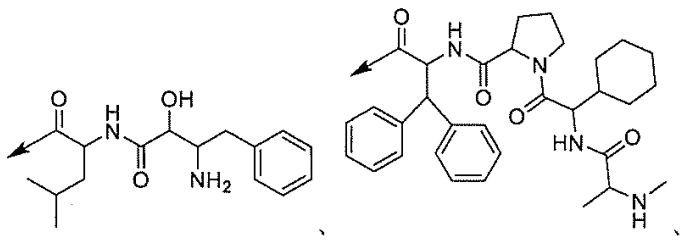
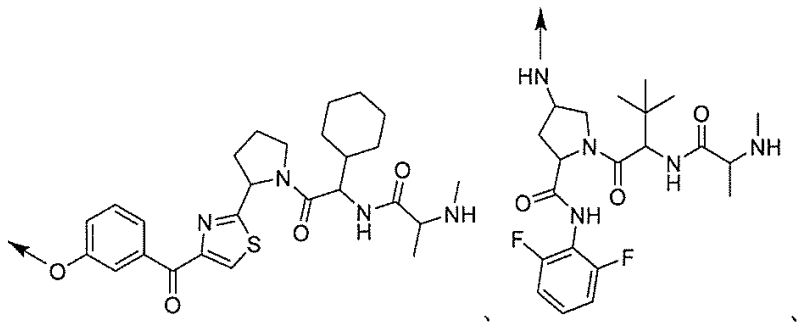
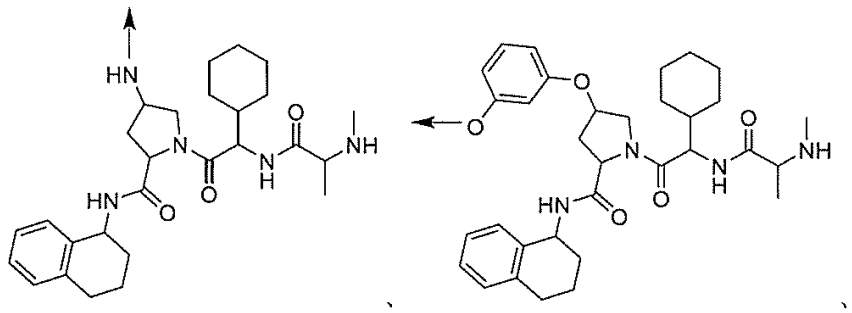
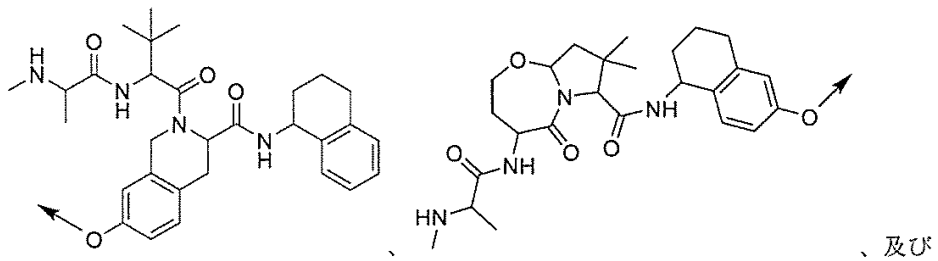
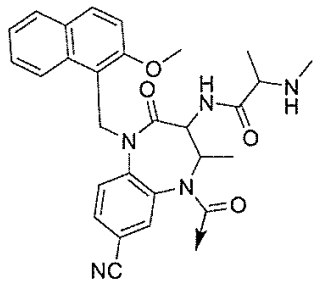

、

、

、

、

、

、


、及び

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

【０２２５】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化４４】

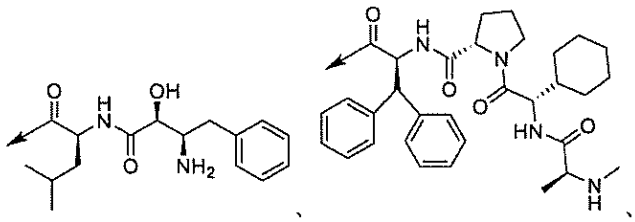
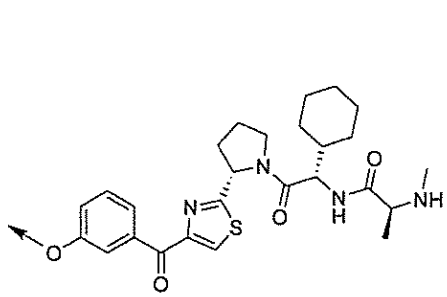
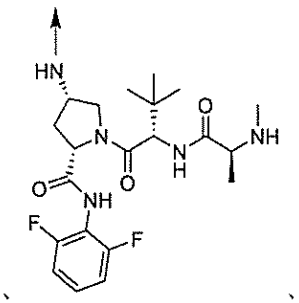
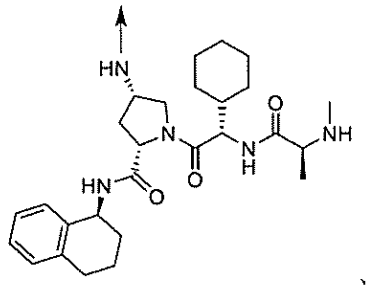
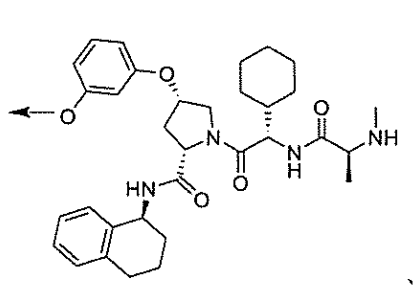
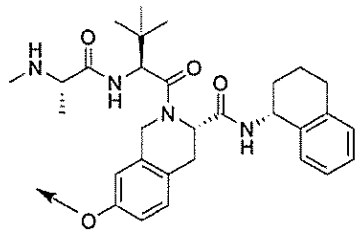
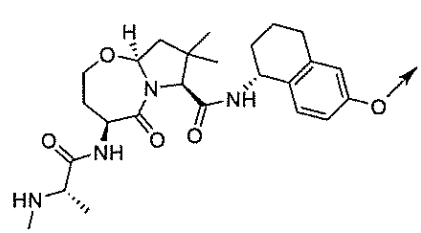
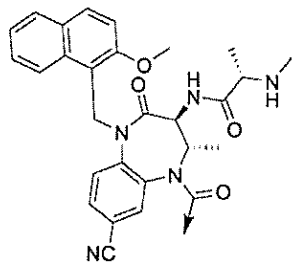

、

、

、

、及び


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

【０２２６】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化４５】

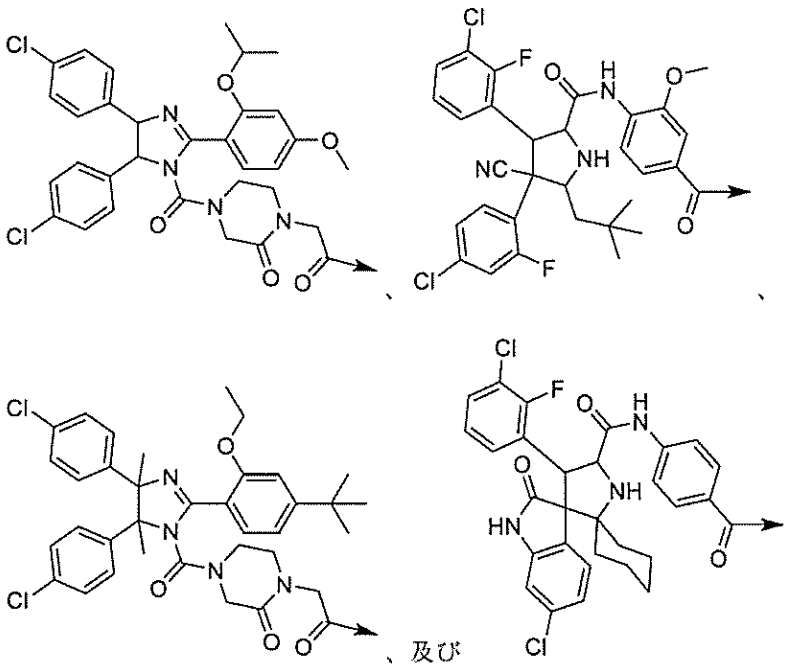

、

、

、

、

、

、

、及び


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

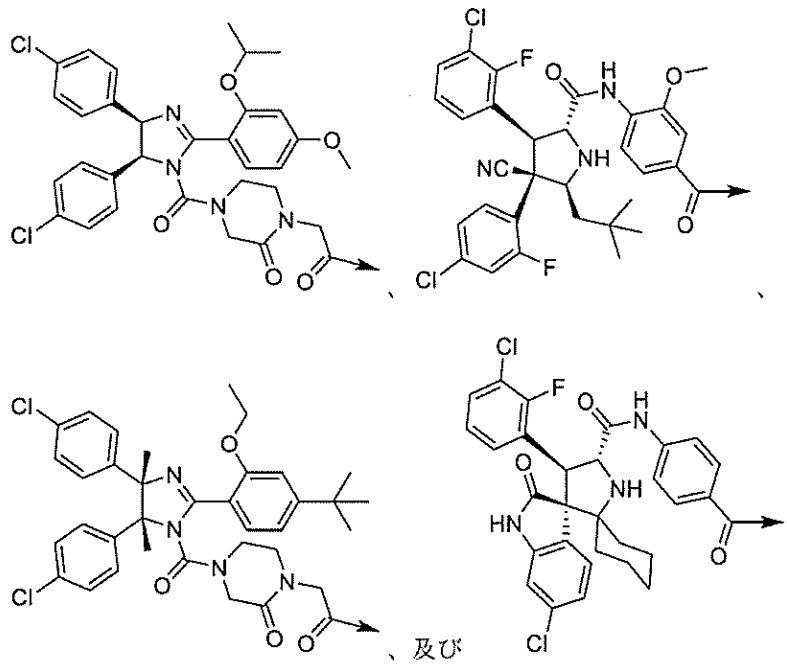
【０２２７】

いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、

【化４６】

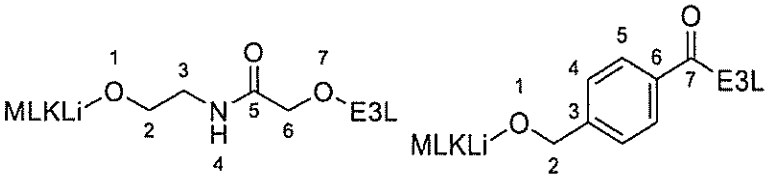


から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２２８】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合部分は、
【化４７】



から選択され、
式中、矢印は、Ｌへの共有結合、
又はそのＥ３リガーゼ結合誘導体を表す。
【０２２９】
いくつかの実施形態では、Ｅ３リガーゼ結合誘導体は、本明細書に記載されるＥ３リガ

ーゼ結合部分のうちのいずれかの任意選択的に置換された誘導体である。
【０２３０】
Ｌ
式（Ｘ）の化合物では、Ｌは、ＭＬＫＬｉ及びＥ３Ｌを共有結合するリンカーを表す。ＭＬＫＬｉ及びＥ３Ｌと互換性があり、ＭＬＫＬｉ及びＥ３Ｌのそれぞれのタンパク質標的への結合を妨げず、Ｅ３リガーゼからのユビキチン移動を可能にする、任意の好適な連結基が使用され得る。
【０２３１】
いくつかの実施形態では、リンカーは、１～５０個の原子の最短直鎖長を有する。
【０２３２】
本明細書で使用される場合、「最短直鎖長」は、本発明の化合物中のＭＬＫＬｉからＥ３Ｌまでの最短経路を定義する鎖内の原子の数を定義する。例えば、以下の構造の各々における最短直鎖長は、７個の原子である（最短鎖長が各構造において番号付けされる）。
【化４８】



【０２３３】
いくつかの実施形態では、リンカーは、少なくとも１、２、３、４、５、６、又は７個の原子の最小最短直鎖長を有する。リンカーは、５０、４５、４０、３５、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、又は７個以下の原子の最大最短直鎖長を有し得る。リンカーは、最小が最大よりも小さいという条件で、これらの最小長のうちのいずれかからこれらの最大長のうちのいずれかまでの最短直鎖長を特徴とし得る。例えば、リンカーは、１～３５個の原子、１～２５個の原子、１～２０個の原子、１～１０個の原子、２～１０個の原子、３～１０個の原子、又は５～９個の原子の最短直鎖長を特徴とし得る。
【０２３４】
いくつかの実施形態では、リンカーは、以下から選択される１つ以上の基によって任意選択的に中断されたＣ$_{1～50}$アルキルであり、
ａ．－Ｏ－、
ｂ．－ＮＲ^{z}－、
ｃ．Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、
ｄ．アリール、
ｅ．Ｃ$_{1～4}$アルカリル、
ｆ．ヘテロアリール、
ｇ．（Ｃ$_{1～4}$アルコキシ）$_{1～4}$アリール、
ｈ．ハロアリール、
ｉ．４～８員非芳香族ヘテロシクリル、
ｊ．－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{z}－、
ｋ．アルケニル、
ｌ．アルキニル、
式中、各Ｒ^{z}は、独立して、Ｈ及びＣ$_{1～4}$アルキルから選択され、
１つ以上の基ａ～ｌ．の各々は、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、ハロ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＲ$^{z}_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、オキソ、Ｃ$_{1～4}$アルキルケトン、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される基で更に任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の基ａ～ｌは、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される１つ以上の基で任意選択的に置換され得る。

【０２３５】
いくつかの実施形態では、１つ以上の基ａ～ｌ．の各々は、ハロ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＲ$^{z}_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、オキソ、Ｃ$_{1～4}$アルキルケトン、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される基で更に任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の基ａ～ｌ．は、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、及び－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}から選択される１つ以上の基で任意選択的に置換され得る。
【０２３６】
Ｃ$_{1～50}$アルキルは、リンカーの安定性が生理学的条件下でＭＬＫＬｉとＥ３Ｌとの間の共有結合を維持するために十分であるという条件で、任意の数の基ａ～ｌによって任意選択的に中断され得る。典型的には、２つ以下の任意選択的な中断基が、Ｃ$_{1～50}$アルキル鎖に沿った連続した位置に含まれる。いくつかの実施形態では、Ｃ$_{1～50}$アルキルリンカーは、任意の数のａ～ｌ基によって任意選択的に中断され、かつ任意選択的に置換され得る。
【０２３７】
いくつかの実施形態では、Ｃ$_{1～50}$アルキルリンカーは、１つ以上のａ～ｌ基のうちの０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個を含み得る。いくつかの実施形態では、Ｃ$_{1～50}$アルキルリンカーは、これらの数のうちのいずれかからこれらの数のうちの他のいずれかまでの任意の数のａ～ｌ基、例えば、１～２０個又は４～１２個の基を含み得る。
【０２３８】
いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、トリアゾリル又はピラゾリル、好ましくはピラゾリルなどの少なくとも１つのＮヘテロ原子を含む。
【０２３９】
リンカーは、部分－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{v}$－を含み得、式中、ｖは、１～１５の整数である。反復エチレンオキシド部分の包含は、本発明の化合物の親水性（したがって、溶解性）を制御することを支援し得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、１～６個のエチレングリコール単位、好ましくは２～５個のエチレングリコール単位を含み得る。
【０２４０】
リンカーは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{z}－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{z}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{z}－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{z}－、トリアゾリル、アリール、α，β－非置換ケトン、β－－ヒドロキシ－ケトン、４～８員ヘテロアリール、不飽和Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたＣ$_{2}$アルケニルから選択される少なくとも１つのカップリング部分を含み得、各Ｒ^{z}は、独立して、Ｈ及びＣ$_{1～4}$アルキルから選択される。カップリング部分は、典型的には、ＭＬＫＬｉをＥ３Ｌとカップリングするために使用される反応の産物である。いくつかの実施形態では、カップリング部分は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{z}－、トリアゾリル、アリール、４～８員ヘテロアリール（ピラゾリルなど）、及びアリールから選択される。
【０２４１】
いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、アリールオキシ、Ｃ$_{1～6}$アルコキシアリール、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキルハロ、Ｃ$_{1～6}$アルコキシハロ、カルボキシル、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、二置換アミノ、アシル、ケトン、置換ケトン、アミド、アミノアシル、置換アミド、二置換アミド、チオール、アルキルチオ、チオキソ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルアミド、置換スルホンアミド、二置換スルホンアミド、アリール、ａｒＣ$_{1～6}$アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される１つ以上の基によって任意選択的に置換されたＣ$_{1～50}$アルキルであり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリル、並びにそれらを含む基は、更に任意選択的に置換され得る。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ２～４アルキニル、Ｃ３～４シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４アルコキシアリール、ハロ、Ｃ１～４アルキルハロ、Ｃ１～４アルコキシハロ、カルボキシル、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、二置換アミノ、アシル、ケトン、置換ケトン、アミド、チオール、アルキルチオ、チオキソ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルフィニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される１つ以上の基によって任意選択的に置換されたＣ１～５０アルキルであり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリル、並びにそれらを含む基は、更に任意選択的に置換され得る。

【０２４３】

Ｃ１～５０アルキルは、リンカーの安定性が生理学的条件下でＭＬＫＬｉとＥ３Ｌとの間の共有結合を維持するために十分であるという条件で、任意の数の基によって任意選択的に置換され得る。典型的には、２つ以下の任意選択的な置換基が、Ｃ１～５０アルキル鎖に沿った連続した位置に含まれる。典型的には、本発明の化合物は、当該技術分野で公知の技法によって調製され得る。

【０２４４】

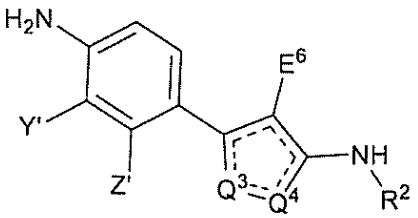
別の態様では、式（Ｉ）の化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを調製するためのプロセスも提供される。

【０２４５】

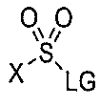
いくつかの実施形態では、プロセスは、以下の４つのステップのうちのいずれかを含む：

●式（ＩＩＩ）の化合物を式（ＩＶ）の化合物と反応させるステップ

【化４９】



III



IV

式中、Ｘ及びＲ２は、式（Ｉ）について定義される通りであり、

Ｑ３及びＱ４は、Ｎ及びＮ－ＰＧ１から選択され、Ｑ３がＮであるとき、Ｑ４はＮ－ＰＧ１であり、Ｑ４がＮであるとき、Ｑ３はＮ－ＰＧ１であり、

Ｙ’は、ハロ及びＹから選択され、Ｙは、式（Ｉ）について定義される通りであり、

Ｚ’は、ハロ及びＺから選択され、Ｚは、式（Ｉ）について定義される通りであり、

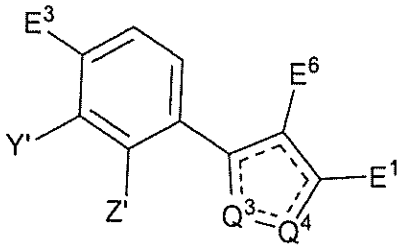
ＰＧ１は、Ｒ１又はアミノ保護基、例えば、ｔｅｒｔ－ブチル、ベンジル、ＢＯＣなどであり、Ｒ１は、式（Ｉ）について定義される通りであり、

ＬＧは、ハロなどの脱離基である。脱離基は、適切な条件下で式（ＩＩＩ）の化合物の遊離アニリン窒素と反応することが可能な求電子試薬として、式（ＩＶ）の化合物のスルホニル部分を活性化することが可能である、任意の脱離基であり得る。

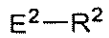
Ｅ６は、－ＣＮ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２から選択される。

●式（Ｖ）の化合物を式（ＶＩ）の化合物と反応させるステップ

【化５０】



V



VI

式中、Q^3、Q^4、E^6、Y’及びZ’は、式（ＩＩＩ）について定義される通りであり、R^2は、式（Ｉ）について定義される通りであり、

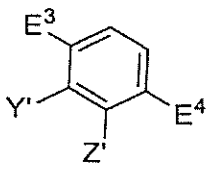
E^3は、－NO_2、－NHR^3、－NR^3PG^2、及び－$NHSO_2X$から選択され、X及びR^3は、式（Ｉ）に定義される通りであり、PG^2は、アミノ保護基であり、

E^1は、NH_2又はハロから選択され、

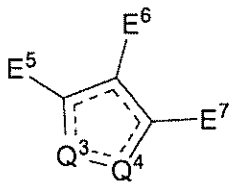
E^2は、E^1及びE^2の一方がNH_2であり、他方がハロであるという条件で、NH_2又はハロから選択される。

●式（ＶＩＩ）の化合物を式（ＶＩＩＩ）の化合物と反応させるステップ

【化５１】



VII



VIII

式中、E^3は、式（Ｖ）について定義される通りであり、Q^3、Q^4、E^6、Y’及びZ’は、式（ＩＩＩ）について定義される通りであり、

E^4は、ハロ、ボロン酸、及びボロン酸エステルから選択され、

E^5は、E^4及びE^5の一方がハロであり、他方がボロン酸又はボロン酸エステルであるという条件で、ハロ、ボロン酸、及びボロン酸エステルから選択され、

E^7は、ハロ、－NH_2、及び－NHR^2から選択され、R^2は、式（Ｉ）について定義される通りである。

●式（Ｉ）の化合物をその塩のうちの１つに変換するステップ。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、Q^3は、Ｎであり、Q^4は、Ｎ－PG^1である。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、Q^3は、Ｎ－PG^1であり、Q^4は、Ｎである。

【０２４８】

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

【０２４９】

いくつかの実施形態では、Y’がハロである場合、プロセスは、式（ＩＩＩ）、（Ｖ）、又は（ＶＩＩ）の化合物をＹ－LG^2と反応させることを含み、LG^2は、脱離基であり、Yは、式（Ｉ）に定義される通りである。典型的には、この反応は、パラジウム媒介架橋反応である。いくつかの実施形態では、この反応は、式（ＩＩＩ）及び（ＩＶ）、（Ｖ）及び（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）及び（ＶＩＩＩ）の化合物の反応生成物で起こる。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、Z’がハロである場合、プロセスは、式（ＩＩＩ）、（Ｖ）

、又は（ＶＩＩ）の化合物をＺ－ＬＧ^{3}と反応させることを含み、ＬＧ^{3}は、脱離基であり、Ｚは、式（Ｉ）に定義される通りである。典型的には、この反応は、パラジウム媒介架橋反応である。いくつかの実施形態では、この反応は、式（ＩＩＩ）及び（ＩＶ）、（Ｖ）及び（ＶＩ）、又は（ＶＩＩ）及び（ＶＩＩＩ）の化合物の反応生成物で起こる。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、Ｅ^{6}が－ＣＮである場合、プロセスは、－ＣＮの－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$への変換を更に含む。

【０２５２】

これらのステップの実施形態は、Ｒ^{2}が部分式Ａｒ１によって表される化合物に関して、以下のスキーム１～７に示されている。

【０２５３】

別の態様では、式（Ｘ）の化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを調製するためのプロセスも提供される。

【０２５４】

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

【数１】

LG_V-L'-LG_A (XIII)　　LG_V-L'-E3L' (XIV)　　LG_V-E3L' (XV)

式中、

Ｌ’は、リンカー部分又はリンカー部分の保護された形態であり、

Ｅ３Ｌ’は、Ｅ３リガーゼ結合部分又はＥ３リガーゼ結合部分の保護された形態であり、

ＬＧ$_{V}$は、そのカップリングパートナーとの反応において切断可能な基であり、カップリングパートナーは、式（Ｉ）、式（１Ａ）、式（１Ｂ）、式（１Ａ’）、式（１Ｂ’）、式（ＳＩ）、式（ＩＩ）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＶ）、式（Ｖ）、式（ＶＩ）、式（ＶＩＩ）、及び式（ＶＩＩＩ）の化合物から選択され、

ＬＧ$_{A}$は、Ｈ、又は部分Ｌ’をＥ３Ｌ’と反応させる後続のステップで切断可能な基である。

【０２５５】

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

【０２５６】

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

【０２５７】

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

【０２５８】

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

【０２５９】

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

【０２６０】

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

【０２６１】

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

【０２６２】

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

【０２６３】

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

【０２６４】

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

【０２６５】

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

【０２６６】

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

【０２６７】

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

【０２６８】

いくつかの実施形態では、Ｌ’は、Ｅ３Ｌ’の脱保護の前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｌ’は、Ｅ３Ｌ’の脱保護の後に脱保護され得る。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、Ｌ’は、カップリングパートナーとカップリングする前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｌ’は、カップリングパートナーとカップリングした後に脱保護され得る。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、Ｌ’は、LG_Aの切断の前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｌ’は、LG_Aの切断の後に脱保護され得る。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、Ｅ３Ｌ’は、カップリングパートナーとカップリングする前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｅ３Ｌ’は、カップリングパートナーとカップリングした後に脱保護され得る。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、Ｅ３Ｌ’は、LG_Aの切断の前に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、Ｅ３Ｌ’は、LG_Aの切断の後に脱保護され得る。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、LG_Aは、カップリングパートナーとカップリングする前に切断される。LG_Aがカップリングパートナーとカップリングする前に切断される、好ましい実施形態では、プロセスは、式（ＸＩＩＩ）の化合物を式（ＸＩＶ）の化合物と反応させ、それによって、式（ＸＶ）の化合物を形成することを含む。いくつかの実施形態では、LG_Aは、カップリングパートナーとカップリングした後に切断される。

【０２７４】

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

【０２７５】

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

【０２７６】
上記のプロセスのいくつかの実施形態では、PG^1がアミノ保護基である場合、プロセスは、脱保護ステップを更に含む。
【０２７７】
これらのステップの実施形態が、以下の合成に示される。
【０２７８】
これらのステップの各々をもたらすための具体的な試薬及び条件は、各反応パートナーのために選択される具体的な置換基に依存する。当業者であれば、これらの試薬及び条件を決定及び／又は最適化するための方法を理解するであろう。同様に、出発物質が市販品でない場合、当業者であれば、以前に記載された技法及び反応に基づいてその調製を設計及び実行することができるであろう。これらのステップの実施形態は、本明細書に記載される具体的な化合物に関して実施例に記載されている。
【０２７９】
方法
別の態様では、ネクロトーシスの阻害を必要とする対象においてネクロトーシスを阻害するための方法であって、治療有効量の式（Ｘ）による化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法が提供される。
【０２８０】
特定の理論に拘泥することを望むものではないが、本発明の化合物は、混合系統キナーゼドメイン様（ＭＬＫＬ）タンパク質の疑似キナーゼドメインのＡＴＰ－結合部位に結合し、ユビキチン－プロテアソーム経路を介してそのユビキチン化及びタンパク質分解を誘起することによって、ネクロトーシスを治療すると考えられる。
【０２８１】
したがって、別の態様では、混合系統キナーゼドメイン様タンパク質（ＭＬＫＬ）を分解する方法が存在する。本発明の文脈において本明細書で使用される場合、用語「分解する」及び「分解」は、当業者によって、ユビキチン－プロテアソーム経路を介したタンパク質の部分的又は完全タンパク質分解を意味すると理解されるであろう。Ｅ３ユビキチンリガーゼは、Ｅ２ユビキチン結合酵素からのユビキチンの移動を促し、標的タンパク質のユビキチン化及びプロテアソームによる分解につながる。
【０２８２】
本明細書では、用語「有効量」は、例えば、研究者又は臨床医によって求められている組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発する薬物又は薬剤の量を意味する。更に、用語「治療有効量」は、そのような量を受けてこいない対応する対象と比較して、疾患、障害、若しくは副作用の改善された治療、治癒、予防、若しくは回復、又は疾患若しくは障害の進行速度の減少をもたらす、任意の量を意味する。この用語は、その範囲内に正常な生理機能を向上させるのに効果的な量も包含する。
【０２８３】
本開示の一実施形態では、式（Ｘ）による化合物の投与は、ＭＬＫＬの立体構造変化を阻害する。別の実施形態では、ＭＬＫＬの立体構造変化は、ＭＬＫＬの４ヘリックスバンドル（４ＨＢ）ドメインの遊離を伴う。別の実施形態では、化合物の投与は、ＭＬＫＬのオリゴマー化を阻害する。更に別の実施形態では、化合物の投与は、ＭＬＫＬの細胞膜への移行を阻害する。別の実施形態では、化合物の投与は、ＭＬＫＬの立体構造変化を阻害し、ＭＬＫＬのオリゴマー化を阻害し、ＭＬＫＬの細胞膜への移行を阻害する。
【０２８４】
本開示のいくつかの化合物は、様々な種においてＭＬＫＬに結合し、ネクロトーシスを阻害し得ることが想定される。
【０２８５】
本明細書では、用語「疑似キナーゼドメイン」は、当業者によって理解されているように、触媒的に不活性な又は触媒として欠陥のあるキナーゼドメインを含むタンパク質を意

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

【０２８６】

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

【０２８７】

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

【０２８８】

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

【０２８９】

ＲＩＰ１、ＲＩＰ３、及びＭＬＫＬは、ネクロトーシス経路に関与する３つのタンパク質である。（例えば、ＴＮＦ、ＳＭＡＣミメティック、及びＱＶＤ－ＯＰｈの組み合わせを好適な細胞株に使用する）ネクロトーシスの刺激時に、ＲＩＰ１は、自己リン酸化され、ＲＩＰ３との会合に至り、これが順に、それ自体を自己リン酸化する。活性化したＲＩＰ３は、ＭＬＫＬをリン酸化し、そのネクロトーシス活性を誘起する推定立体構造変化に至る（Ｍｕｒｐｈｙ，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，３９，ｐｐ　４４３－４５３，２０１３）。ＭＬＫＬは、ＲＩＰ１及びＲＩＰ３の下流で作用し、したがって、ネクロトーシスの重要なエフェクターであると理解される。本発明の化合物は、ＭＬＫＬに結合し、この立体構造変化又はその活性化における任意位の他の重要な事象を遮断し得る。

【０２９０】

本発明の化合物は、ＭＬＫＬに対して選択的であり得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＲＩＰ１よりＭＬＫＬに対して選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＲＩＰ３よりＭＬＫＬに対して選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ＲＩＰ１及びＲＩＰ３よりＭＬＫＬに対して選択的である。選択的化合物は、ＲＩＰ１及び／又はＲＩＰ３と比較して、ＭＬＫＬに対して５倍、１０倍

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

【０２９１】

別の態様では、薬剤として使用するための式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、Ｎ－オキシド、及び／若しくはプロドラッグが提供される。

【０２９２】

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

【０２９３】

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

【０２９４】

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

【０２９５】

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

【０２９６】

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

【０２９７】

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

【０２９８】

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

【０２９９】

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

【０３００】

別の態様では、細胞を有効量の式（Ｘ）の化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、Ｎ－オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグと接触させることを含む、ＭＬＫＬを阻害する方法が提供される。

【０３０１】

式（Ｘ）の化合物の塩は、好ましくは薬学的に許容される塩であるが、例えば、薬学的に許容されない塩が、薬学的に許容される塩の調製又は対象への投与を必要としない方法

における中間体として有用であり得るため、これらの薬学的に許容されない塩も本開示の範囲内に入ることが認識されるであろう。

【０３０２】

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

【０３０３】

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

【０３０４】

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

【０３０５】

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

【０３０６】

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

【０３０７】

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

【０３０８】

式（Ｘ）の化合物、又はその塩、互変異性体、Ｎ－オキシド、多形体、若しくはプロドラッグは、溶媒和物の形態で提供され得る。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、結晶化のプロセス中に水、メタノール、エタノール、又はイソプロピルアルコールなどのアルコール、ＤＭＳＯ、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、酢酸などの薬学的に許容される溶媒と形成され得、溶媒和物は、非共有結合又は結晶格子における正孔を占拠することのいずれかによって、結晶格子の部分を形成する。溶媒が水であるときに水和物が形成され、溶媒がアルコールであるときにアルコール和物が形成される。本発明の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に便宜的に調製又は形成され得る。一般に、溶媒和形態は、本発明の目的のために非溶媒和形態と同等とみなされる。

【０３０９】

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

【０３１０】

窒素含有基はまた、Ｎ－オキシドを形成するように酸化され得る。

【０３１１】

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

【０３１２】

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

【化５２】

(1A') (1B')

【０３１３】

同様の互変異性が、式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（Ｖ）、（ＶＩＩＩ）、及び（ＳＩ）の化合物、化合物１～３２０、並びに化合物１００１～１０１４、１０１６～１０３７、１０３９～１０５３、及び１０５５～１０６０を含む、本明細書に記載される任意のピラゾール含有化合物について生じ得る。これらの化合物の全ての互変異性体が企図され、本発明の範囲内であるとみなされる。加えて、別の互変異性形が、例えば、選択される様々な置換基に応じて、本明細書に記載される化合物について存在し得る。

【０３１４】

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

【０３１５】

式（Ｘ）の化合物、又はその塩、互変異性体、溶媒和物、Ｎ－オキシド、及び／若しく

は立体異性体は、化合物中に存在する原子の同位体のうちの１つ以上で同位体的に富化され得る。例えば、化合物は、以下の微量同位体のうちの１つ以上で富化され得る：^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、及び／又は^{17}Ｏ。同位体は、その存在量がその天然存在量より高いときに富化されているとみなされ得る。

【０３１６】

「プロドラッグ」は、本明細書で提供される化合物の構造要件を完全には満たさない場合があるが、対象又は患者への投与に続いて、インビボで改変されて、本明細書で提供される式（Ｘ）の化合物を生成する化合物である。例えば、プロドラッグは、本明細書で提供される化合物のアシル化誘導体であり得る。プロドラッグとしては、ヒドロキシ、カルボキシ、アミン、又はスルフヒドリル基が任意の基に結合している、化合物であって、哺乳類の対象に投与されると、開裂して、それぞれ、遊離ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、又はスルフヒドリル基を形成する、化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、本明細書で提供される化合物内のアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート、ホスフェート、及びベンゾエート誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される化合物のプロドラッグは、改変体がインビボで開裂されて親化合物を生成するように、化合物に存在する官能基を改変することによって、調製され得る。

【０３１７】

プロドラッグとしては、アミノ酸残基、又は２個以上（例えば、２、３、若しくは４個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が式（Ｘ）の化合物の遊離アミノ及びアミド基に共有結合している、化合物が挙げられる。アミノ酸残基は、一般的に３文字の符号で指名される２０個の天然アミノ酸を含み、また、４－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスモシン（ｄｅｍｏｓｉｎｅ）、イソデスモシン（ｉｓｏｄｅｍｏｓｉｎｅ）、３－メチルヒスチジン、ノルブリン、β－アラニン、γ－アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンも挙げられる。プロドラッグとしては、カーボネート、カルバメート、アミド、及びアルキルエステルが、カルボニル炭素プロドラッグ側鎖を通して式（Ｘ）の上記の置換基に共有結合している、化合物も挙げられる。

【０３１８】

医薬組成物は、例えば、経口、直腸、経鼻、膣内、局所（経皮、口腔、眼及び舌下を含む）、非経口（皮下、腹腔内、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、髄腔内、眼内、眼周囲、眼窩内、滑膜内及び腹腔内注射、嚢内注射、並びに任意の他の同様の注射又は点滴技法を含む）、吸入、吹送、点滴又は埋め込み技法（例えば、無菌水性又は非水性注射溶液又は懸濁液として）を含む、任意の適切な投与経路のために式（Ｘ）による化合物から製剤化され得る。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、経口使用又は非経口使用に好適な形態の組成物が好ましい。好適な経口用の形態としては、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、乳濁液、硬若しくは軟カプセル、又はシロップ又はエリキシルが挙げられる。静脈内、筋肉内、皮下、又は腹腔内投与のために、１つ以上の化合物が、好ましくはレシピエントの血液と等張である無菌水性溶液と組み併せられ得る。そのような製剤は、固体活性成分を塩化ナトリウム又はグリシンなどの生理学的適合性物質を含み、生理的条件と適合性がある緩衝ｐＨを有する水に溶解して、水性溶液を生成し、当該溶液を無菌にすることによって、調製され得る。製剤は、封止アンプル又はバイアルなどのユニット又は多回用量容器中に存在し得る。成分の例については、Ｍａｒｔｉｎｄａｌｅ－Ｔｈｅ Ｅｘｔｒａ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ １９９３）、及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄ．，２００５，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓに記載されている。全ての方法は、活性成分、例えば、式（Ｘ）によって定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、Ｎ－オキシド、及び／若し

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

【０３２０】

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

【０３２１】

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

【０３２２】

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

【０３２３】

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

【０３２４】

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

【０３２５】

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

【０３２６】

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

【０３２７】

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

【０３２８】

用語「阻害する」は、完全及び部分阻害を含む、ネクロトーシス及び／又はＭＬＫＬ機能の予防、低減、又は別様に改善をもたらす、任意の形態の阻害を記載するために使用される。

【０３２９】

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

【０３３０】

本発明の化合物が、ＷＯ２０２１／２５３，０９５Ａ１（参照により本明細書に完全に組み込まれる）に記載される一連のＭＬＫＬ阻害剤に基づくＭＬＫＬ結合部分－ＭＬＫＬｉ－を両方とも含むため、本発明の化合物は、対象におけるネクロトーシスの改善を増強し得る、ＭＬＫＬの阻害及び分解の両方を行い得る。

【０３３１】

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

【０３３２】

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

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

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

●皮膚炎、湿疹、乾癬、加齢、又は更には瘢痕の変化などの皮膚の疾患、

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

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

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

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

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

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

●例えば、急性又は慢性膵炎などの膵臓の疾患、

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

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

●敗血症などのウイルス及び細菌感染症、

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

【０３３３】

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

【０３３４】
本方法はまた、移植の前、間（除去、移送及び／又は再埋め込み）、又は後にかかわらず、細胞、組織、及び／又は移植器官を保護するためにも使用することができる。
【０３３５】
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、更なる医薬品活性成分（ＡＰＩ）と組み合わせて投与され得る。ＡＰＩは、本明細書に記載されるものなどのネクロトーシスに関連する疾患、状態及び／又は障害のうちのいずれかを治療するために好適である任意のものであり得る。本発明の化合物は、本明細書に記載される医薬組成物のうちのいずれかにおいて更なるＡＰＩと共製剤化され得るか、又は本発明の化合物は、同時、逐次、若しくは別個の様式で投与され得る。同時投与としては、共製剤化されたか、又は同じ若しくは異なる経路を通して投与される別個の剤形であるかにかかわらず、本発明の化合物を他のＡＰＩと同時に投与することが挙げられる。逐次投与としては、同じ又は異なる経路により、本発明の化合物及び他のＡＰＩを、他方の約０．５、１、２、３、４、５、又は６時間以内などの決定された投薬計画に従って投与することが挙げられる。逐次投与するとき、本発明の化合物は、他のＡＰＩの投与の前又は後に投与され得る。別個の投与としては、本発明の化合物及び他のＡＰＩを、互いから独立しているレジメンに従って、同じであるか、又は異なり得る、どちらの活性物にも好適な任意の経路によって投与することが挙げられる。
【０３３６】
本方法は、式（Ｘ）の化合物を任意の薬学的に許容される形態で投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、式（Ｘ）の化合物は、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、Ｎ－オキシド、多形体、互変異性体、若しくはプロドラッグの形態で、又は任意の比におけるこれらの形態の組み合わせで提供される。
【０３３７】
本方法はまた、式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、Ｎ－オキシド、多形体、互変異性体、若しくはプロドラッグを含む、医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み得る。医薬組成物は、本明細書に記載される任意の薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／又は賦形剤を含み得る。
【０３３８】
式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは、本明細書に定義されるように、任意の好適な手段によって、例えば、経口的に、直腸に、経鼻的に、経膣的に、局所的に（口腔及び舌下を含む）、非経口的に、例えば、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、又は嚢内注射、吸入、吹送、点滴又は埋め込み技法（例えば、無菌水性又は非水性注射溶液又は懸濁液として）などによって、投与され得る。
【０３３９】
本発明の化合物は、経口、直腸、経鼻、局所（口腔及び舌下を含む）、非経口投与（筋肉内、腹腔内、皮下、及び静脈内を含む）のためのものを含む、医薬組成物として、又は吸入若しくは吹送による投与に好適な形態で提供され得る。したがって、式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは、従来のアジュバント、担体、又は希釈剤と一緒に、医薬組成物及びその単位投与量の形態中に配置され得、そのような形態で、全て経口使用のために、錠剤若しくは充填されたカプセルなどの固体として、又は溶液、懸濁液、乳濁液、エリキシル、若しくはそれらで充填されたカプセルなどの液体として、あるいは経口（皮下を含む）使用のために無菌注射液の形態で採用され得る。
【０３４０】
また、別個のパーツに、
●式（Ｘ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、Ｎ－オキシド、多形体、互変異性体、若しくはプロドラッグと、
●本発明の方法のうちのいずれかにおけるその使用のための指示書と、を含む、パーツのキットも提供される。
【０３４１】

本明細書に記載される化合物、組成物、キット及び方法は、以下の例証的及び非限定的な実施例によって説明される。

【実施例】

【０３４２】

化学合成

その塩を含む、本発明の化合物は、公知の有機合成技術を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成することができる。

【０３４３】

本発明の化合物を調製するための反応は、好適な溶媒中で実行することができ、有機合成の技術の当業者によって容易に選択することができる。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までに及び得る温度で、出発物質（反応物）、中間体、又は生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応を、１つの溶媒又は１つより多くの溶媒の混合物中で実行することができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒は、当業者によって選択することができる。

【０３４４】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴うことができる。保護及び脱保護の必要性、並びに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ．Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）で見出すことができ、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０３４５】

反応物は、当該技術分野で公知である任意の好適な方法に従って監視することができる。例えば、生成物の形成は、分光学的手段、例えば、核磁気共鳴分光法（例えば、１Ｈ又は１３Ｃ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、ＵＶ－可視）、又は質量分析、又は高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）若しくは薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーによって監視することができる。

【０３４６】

本明細書で使用される場合の「周囲温度」、「室温」、「ＲＴ」、及び「ｒ．ｔ．」という表現は、当該技術分野で理解され、一般に、温度、例えば、反応温度、すなわち、反応が実行される部屋の温度、例えば、約２０℃～約３０℃の温度を指す。

【０３４７】

本発明の化合物は、文献に公知の多数の調製経路に従って調製することができる。本発明の化合物を調製するための例示的な合成方法が、以下のスキームで提供される。

【０３４８】

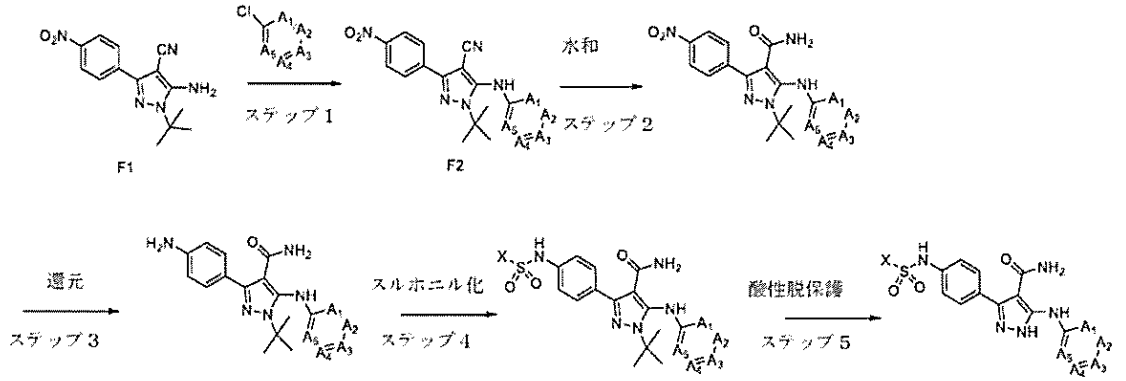
化学の概要

スキーム１は、本発明のアミノピラゾロカルボキサミド化合物の一般的な合成を示す。当業者に公知の経路を介して調製することができるアミノピラゾロニトリル（Ｆ１）は、６５℃などの高温において、又は１５０℃などのマイクロ波反応下で、１，４－ジオキサン又はジグライムなどの溶媒中のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）又は酢酸パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム及び炭酸セシウムなどの塩基を有するキサントホスなどのリガンドの存在下で、ハロヘテロアレーンで処理することによって、Ｎ－ヘテロアリールアミノピラゾロニトリルＦ２に変換することができる（ステップ１）。ニトリル基は、１００℃などの高温において、１，４－ジオキサン及び水などの溶媒中のＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒などの試薬の存在下で、又は１００℃などの高温において、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒及びエタノールなどのプロトン性溶媒中の水酸化ナトリウム水溶液を含む水中の３０％過酸化水素を用いて、一級アミドに変換することができる（ステップ２）。ニトロ置換基は、室温で、亜鉛粉末の存在下で、メタノールなどのプロトン性溶媒中の塩化アンモニウム水溶液の存在下で、アニリンに還元すること

ができる（ステップ３）。アニリンは、続いて、ジクロロメタン若しくはクロロホルムなどの塩素化溶媒中のピリジン若しくはトリエチルアミンなどのアミン塩基の存在下で、又は室温で溶媒なしで、適切な塩化スルホニルを有するスルホンアミドに変換することができる（ステップ４）。本発明の化合物は、室温で、ジクロロメタンのような溶媒中で、トリフルオロ酢酸のような酸による酸性脱保護を介して得ることができる。

スキーム１

【化５３】



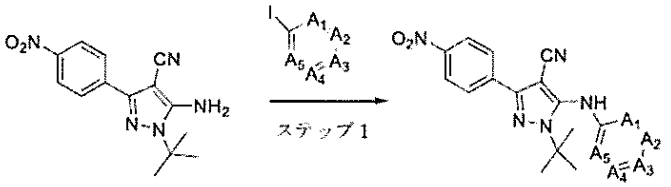
F1　　F2

【０３４９】

代替的に、化合物Ｆ２は、６５℃などの高温において、１，４－ジオキサンなどの溶媒中の炭酸セシウムなどの塩基を有するキサントホスなどのリガンドの存在下で、酢酸パラジウムなどのパラジウム種で処理することによって、ヨードヘテロアレーン（Ａ１及びＡ５がＣＨである例）から調製することができる。

スキーム２

【化５４】



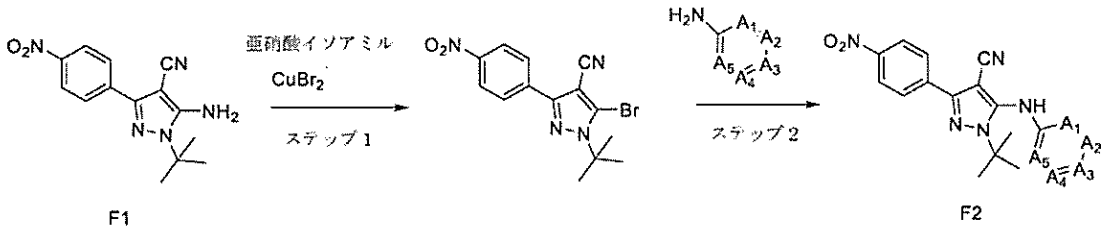
F1　　F2

【０３５０】

代替的に、化合物Ｆ２は、室温において、アセトニトリルなどの極性溶媒中の臭化銅（ＩＩ）などの銅種の存在下で、亜硝酸イソアミルなどの試薬で処理することによって、Ｆ１から調製することができる（ステップ１）。ブロモピラゾールは、６５℃などの高温において、１，４－ジオキサンなどの溶媒中の炭酸セシウムなどの塩基を有するキサントホスなどのリガンドの存在下で、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）などのパラジウム種で処理することによって、アリールアミンを有するＦ２に変換することができる。

スキーム３

【化５５】



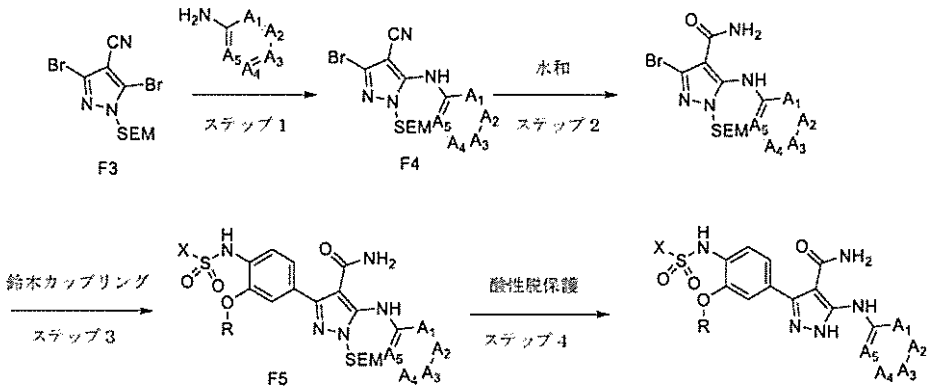
F1　　F2

【０３５１】

スキーム４は、本発明のアミノピラゾロカルボキサミド化合物の代替の一般的な合成を示す。ジブロモピラゾール（Ｆ３）は、当業者に公知の経路を介して調製することができ、６５℃などの高温において、１，４－ジオキサンなどの非極性溶媒中のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）などのパラジウム触媒、キサントホスなどのホスフィンリガンド、炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、Ｎ－ヘテロアリールブロモピラゾロニトリルＦ４に変換することができる（ステップ１）。ニトリル基の一級アミドへの変換は、１００℃などの高温において、１，４－ジオキサン及び水などの溶媒中のＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒などの試薬の存在下で、又は１００℃などの高温において、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒及びエタノールなどのプロトン性溶媒中の水酸化ナトリウム水溶液を含む水中の３０％過酸化水素を用いて、実施することができる（ステップ２）。後続のカップリング反応は、１００℃などの高温において、又は１００℃などの高温でのマイクロ波照射下で、１，４－ジオキサン及び水又はアセトニトリル及び水の混合物などの溶媒中のＳＰｈｏｓなどのリガンド及び炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムなどの塩基とともに、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）又は酢酸パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム触媒の存在下で実施して、Ｆ５を提供することができる（ステップ３）。ＳＥＭ保護基を除去して、ジクロロメタンなどの溶媒中のトリフルオロ酢酸などの酸性条件下で、又は室温の塩化水素水溶液を使用して、本発明の化合物を提供することができる。

スキーム４

【化５６】

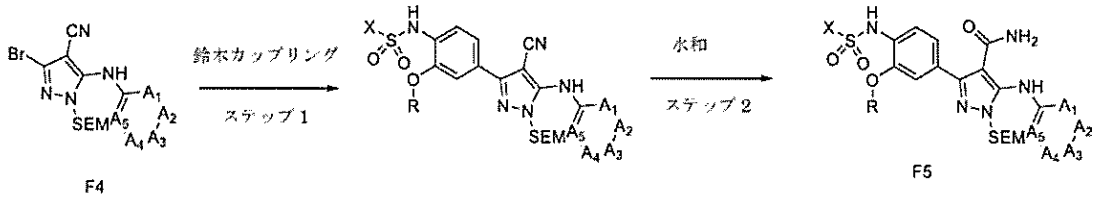


【０３５２】

代替的に（スキーム５）、スキーム４からのステップ２及びステップ３を相互変換して、スキーム４に描写されている同じ説明に従って、Ｆ４からＦ５を提供することができる。

スキーム５

【化５７】

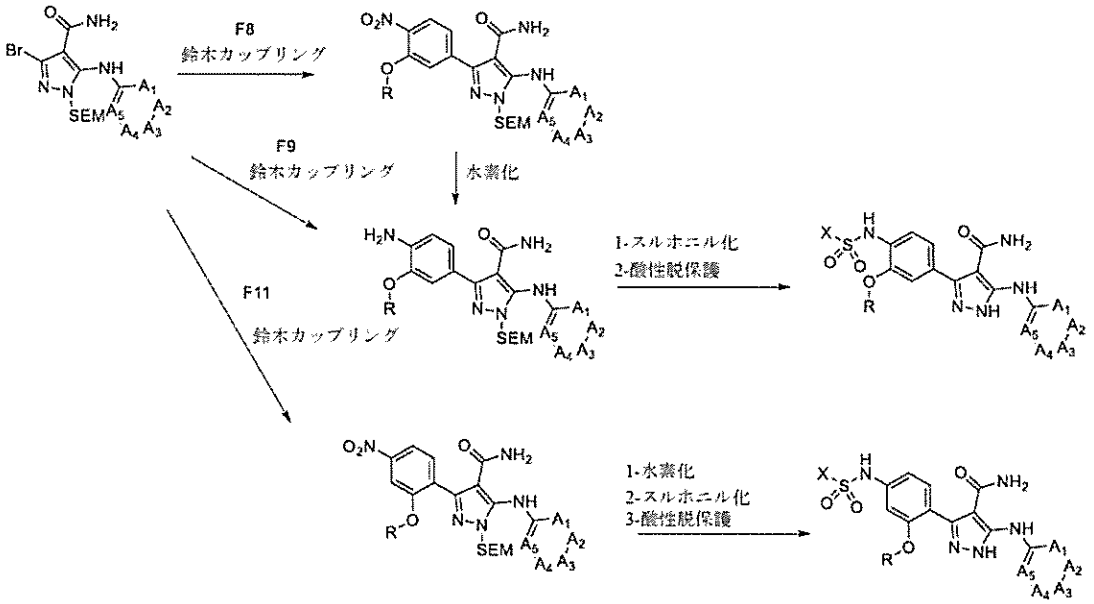


【０３５３】

代替的に、鈴木クロスカップリング反応を、前述の反応に続いて、ボロン酸エステルＦ８、Ｆ９、又はＦ１１と実施することができる（スキーム６）

スキーム６

【化５８】



【０３５４】

スキーム７は、ブロモアリールＦ６、並びにＦ６又はＦ１０から得ることができるボロン酸エステルＦ７、Ｆ８、Ｆ９、及びＦ１１の調製を要約する。

【０３５５】

Ｆ７は、１００℃などの高温において、１，４－ジオキサンなどの溶媒中のビス（ピナコラート）ジボロン及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］－ジクロロパラジウム（ＩＩ）などのパラジウム種並びに酢酸カリウムなどの塩基の存在下で、上記で以前に記載されたニトロ還元反応及びスルホニル化反応、並びにホウ素化反応に続いて得ることができる。Ｆ８は、以前に記載されたホウ素化反応を介してＦ６から得ることができ、Ｆ９は、以前に記載されたニトロ還元を介してＦ８から得ることができる。

【０３５６】

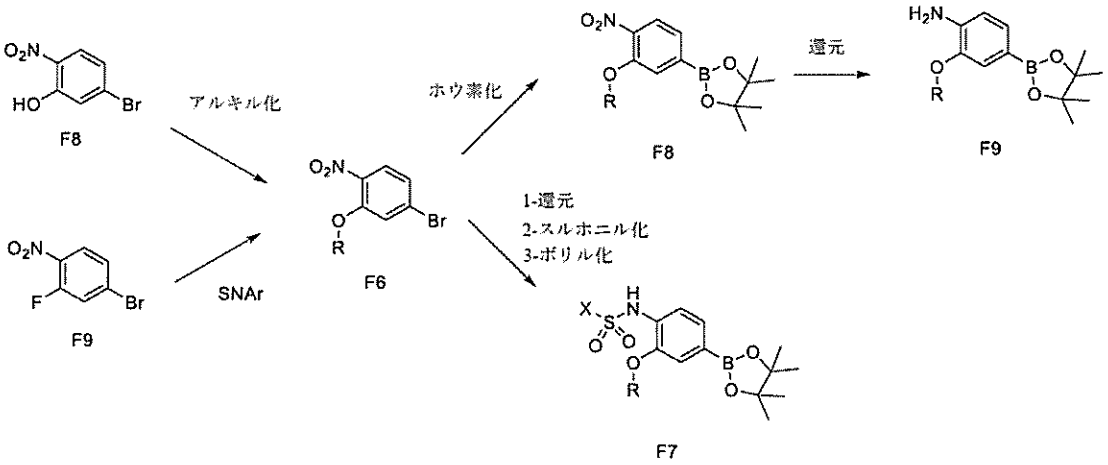
Ｆ１１は、以前に記載されたホウ素化反応を介してＦ１０から得ることができ、Ｆ１０は、室温又は７０℃などの高温において、ＴＨＦ又はトルエンなどの溶媒中で、PPh_3、ＤＩＡＤ、又はＤＥＡＤとの光延反応を介して、フェノール及び所望のアルコールから得ることができる。

【０３５７】

Ｆ６は、アセトニトリルなどの溶媒中の炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、置換フェノールＦ８を対応するハロゲノアルキル若しくはハロゲノメチル（ヘテロ）アリールでアルキル化することを介して、又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド若しくはテトラヒドロフランなどの極性溶媒中の水素化ナトリウムなどの強塩基の存在下で、フルオロニトロアレーンＦ９を対応するアルコール／（ヘテロ）アリールアルコールで求核置換することを介して、得ることができる。

スキーム７

【化５９】

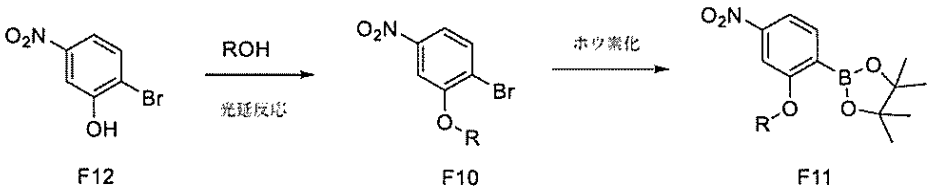


【０３５８】

スキーム８は、Ｆ１０及びＦ１１の合成を要約する。Ｆ１０は、アセトニトリルなどの溶媒中の炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、置換フェノールＦ１２を対応するハロゲノアルキル又はハロゲノメチル（ヘテロ）アリールでアルキル化することを介して得ることができ、Ｆ１１は、既に記載されているＦ１０のホウ素化反応を介して得ることができる。

スキーム８

【化６０】

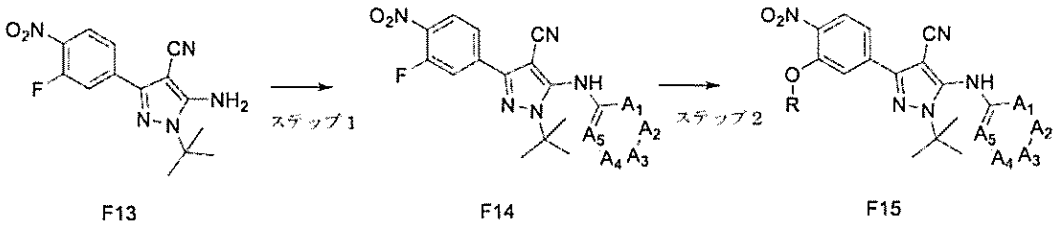


【０３５９】

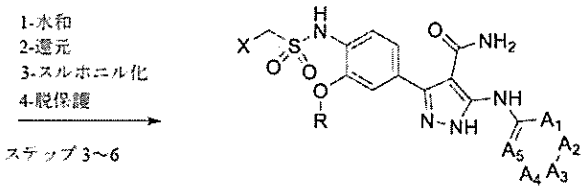
スキーム９は、三置換フェニル誘導体合成のための代替経路を示す。化合物Ｆ１３は、当業者に公知の経路を介して調製することができ、前述のようにＮ－（ヘテロ）アリールピラゾロニトリルＦ１４に変換することができる（ステップ１）。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランなどの極性溶媒中の水素化ナトリウムなどの強塩基とともに、アルコール／（ヘテロ）アリールアルコールの存在下で、フルオロアリールＦ１４の置換によってＦ１５を提供することができ、次いで、以下に記載される経路に従って、これを本発明の化合物に置換することができる（ステップ３～６）。

スキーム９

【化６１】



F13 F14 F15



【０３６０】

一般化学方法

定義：

【表２－１】

AcCl	(塩化アセチル)、
Ac_2O	(無水酢酸)、
AcOH	(酢酸)、
atm	(雰囲気)、
B_2pin_2	(ビス(ピナコラート)ジボロン)、
BINAP	(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、
BnBr	(臭化ベンジル)、
Boc_2O	(二炭酸ジ-tert-ブチル)、
c-Hex	(シクロヘキサン)、
$C_6H_{19}O_3P_3Pt$	(ジメチルホスフィナイト;ジメチルホスフィン酸;白金(2+)-Ghaffar-Parkins 触媒)、
$CDCl_3$	(重水素化クロロホルム)、
CD_3OD	(重水素化メタノール)、
$CHCl_3$	(クロロホルム)、
Cs_2CO_3	(炭酸セシウム)、
CsF	(フッ化セシウム)、
conc.	(濃縮)、
d	(日)、
DAST	(三フッ化ジエチルアミノ硫黄)、
dba	(ジベンジリデンアセトン)、
DCM	(ジクロロメタン)、
DEAD	(アゾジカルボン酸ジエチル)、
DIAD	(アゾジカルボン酸ジイソプロピル)、
DIPEA	(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)、
DMAP	(4-ジメチルアミノピリジン)、
DME	(1,2-ジメトキシエタン)、
DMF	(N,N-ジメチルホルムアミド)、
DMSO	(ジメチルスルホキシド)、
$DMSO-d_6$	(重水素化ジメチルスルホキシド)、
EDCI	(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)、
eq	(当量)、
ES-API	(エレクトロスプレー大気圧イオン化)、
Et_3N	(トリエチルアミン)、
Et_2O	(ジエチルエーテル)、
EtOAc	(酢酸エチル)、
EtOH	(エタノール)、
$EtSO_2Cl$	(塩化エタンスルホニル)、
g	(グラム)、
h	(時間)、
H_2	(水素)、
H_2O_2	(過酸化水素)、
HATU	(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-酸化ヘキサフルオロホスフェート)、
HCl	(塩酸/塩化水素)、
HOBt	(ヒドロキシベンゾトリアゾール)、
^1H NMR	(陽子核磁気共鳴)、
Hz	(ヘルツ)、
i-PrOH	(イソプロパノール)、

【表２－２】

KF	(フッ化カリウム)、
KI	(ヨウ化カリウム)、
L	(リットル)、
LCMS	(液体クロマトグラフィー質量分析)、
LiHMDS	(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)、
M	(モルの)、
MeCN	(アセトニトリル)、
Me_2NH	(ジメチルアミン)、
MeOH	(メタノール)、
$MeOD-d_4$	(重水素化メタノール)、
mg	(ミリグラム)、
MHz	(メガヘルツ)、
min	(分)、
mL	(ミリリットル)、
mmol	(ミリモル)、
MsCl	(塩化メタンスルホニル)、
n-BuLi	(n-ブチルリチウム)、
NaH	(水素化ナトリウム)、
$NaHCO_3$	(重炭酸ナトリウム)、
NaOEt	(ナトリウムエトキシド)、
NaOH	(水素化ナトリウム)、
NaOMe	(ナトリウムメトキシド)、
Na_2SO_4	(硫酸ナトリウム)、
NBS	(N-ブロモスクシンイミド)、
NIS	(N-ヨードスクシンイミド)、
NH_4Cl	(塩化アンモニウム)、
NMP	(N-メチル-2-ピロリドン)、
Pd/C	(パラジウム活性炭)、
$Pd_2(dba)_3$	(トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$	([1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)とDCMとの錯体)、
$Pd(OH)_2$	(水酸化パラジウム(II)炭素-パールマン触媒)、
PE	(石油エーテル)、
prep-HPLC	(分取高速液体クロマトグラフィー)、
prep-TLC	(分取薄層クロマトグラフィー)、
ppm	(百万分率)、
psi	(ポンド/平方インチ)、
p-TSA	(p-トルエンスルホン酸)、
quant.	(定量収率)、
RT	(室温)、
SEMCl	(2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド)、
SPhos	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル)、
TBAF	(フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム)、
$t-BuNHNH_2.HCl$	(tert-ブチルヒドラジン塩酸塩)、
TFA	(トリフルオロ酢酸)、
THF	(テトラヒドロフラン)、
TLC	(薄層クロマトグラフィー)、

【表２－３】

v/v	(容量/容量)、
Xantphos	(9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)キサンテン)、

【０３６１】

ＬＣＭＳ方法論

エレクトロスプレー質量分析（ＭＳ）を、以下の方法を使用して実行した。

方法Ａ（５分）：ＬＣモデル：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００（ポンプタイプ：バイナリポ

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

【０３６２】

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

【０３６３】

方法Ｃ（４分）：Ａｇｉｌｅｎｔ Ｇ６１２０Ｂ質量検出器、１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ Ｇ１３１２Ｂバイナリポンプ、１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ Ｇ１３６７Ｅ ＨｉＰＡＬＳオートサンプラー、及び１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ Ｇ４２１２Ｂダイオードアレイ検出器で構成されるＡｇｉｌｅｎｔ ＬＣＭＳシステム。ＬＣＭＳの条件は以下の通りであった：カラム、Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ １２０ ＥＣ－Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、３０℃で２．７μｍ、注入量、２μＬ；勾配、３分間にわたって５～１００％のＢ（溶媒Ａ：水／０．１％ギ酸；溶媒Ｂ：ＡｃＣＮ／０．１％ギ酸）；流量、１．０ｍＬ／分；検出、２１４及び２５４ｎｍ；取得時間、４．１分；イオン源：単一の四重極；イオンモード：ＡＰＩ－ＥＳ；乾燥ガス温度：３５０℃；キャピラリー電圧：４．０ｋＶ；スキャン範囲１００～１０００；ステップサイズ：０．１。

【０３６４】

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

【０３６５】

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

【０３６６】

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

源：単一四重極　イオンモード：ＡＰＩ－ＥＳ　乾燥ガス温度：３５０°Ｃ　キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（正）　キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（負）　スキャン範囲：１００～１０００　ステップサイズ：０．１秒

【０３６７】

方法Ｇ：Ａｇｉｌｅｎｔ、質量検出器：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｇ６１２０Ｂ　ＭＳＤ、ポンプ：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３１２Ｂ　バイナリポンプ、オートサンプラー：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３６７Ｅ　ＨｉＰＡＬＳ、検出器：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ４２１２Ｂ　ＤＡＤ。ＬＣ条件：カラム：Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０　ＥＣ－Ｃ１８、２．１×３０ｍｍ　２．７ミクロン、カラム温度：３０℃、注入量：１ｕＬ、流量：１．０ｍｌ／分、溶媒Ａ：水０．１％ギ酸、溶媒Ｂ：アセトニトリル０．１％ギ酸、勾配：３．８分間にわたって５～１００％のＢ、取得時間：４．１分、検出：２１４及び２５４ｎｍ。ＭＳ条件：イオン源：単一四重極、イオンモード：ＡＰＩ－ＥＳ、乾燥ガス温度：３５０°Ｃ、キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（正）、キャピラリー電圧（Ｖ）：４０００（負）、スキャン範囲：１００～１０００、ステップサイズ：０．１秒。

【０３６８】

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

【０３６９】

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

【０３７０】

分取ＨＰＬＣ

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

【０３７１】

別段の指示がない限り、分取ＨＰＬＣを方法Ａに従って実施した。

【０３７２】

方法Ｂ：Ｗａｔｅｒｓ　ＺＱ　３１００－質量検出器、Ｗａｔｅｒｓ　２５４５－ポンプ、Ｗａｔｅｒｓ　ＳＦＯシステム流体オーガナイザー、Ｗａｔｅｒｓ　２９９６ダイオ

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

【０３７３】

ＮＭＲ

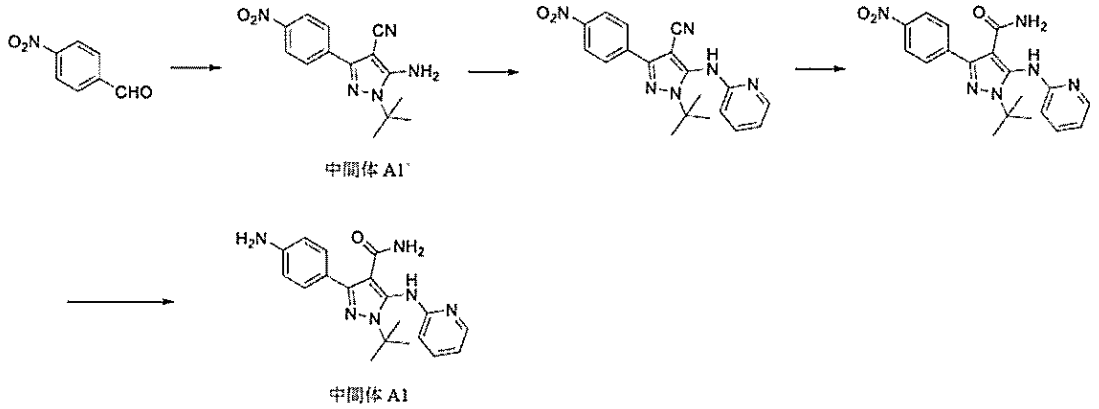
核磁気共鳴スペクトルを、指定される１Ｈ核についてＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＤＲＸ　３００装置上で３００．１３ＭＨｚ又はＢｒｕｋｅｒの４００ＭＨｚで記録した。試料を、指定される重水素化溶媒中で記録し、データを２５℃で取得した。化学シフトは、δスケールでｐｐｍ単位で報告され、適切な溶媒ピークを参照する。スペクトルデータの報告では、次の略語が使用される：ｓ、シングレット；ｂｒ　ｓ、ブロードシングレット；ｄ、ダブレット；ｔ、トリプレット；ｑ、カルテット；ｍ、マルチプレット。

【０３７４】

共通の中間体の合成

中間体Ａ１：３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化６２】



ステップ１：中間体Ａ１’：５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の４－ニトロベンズアルデヒド（１００ｇ、０．６６ｍｏｌ）とｔ－ＢｕＮＨＮＨ$_2$．ＨＣｌ（９０．７ｇ、０．７３ｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、ＮＢＳ（１２９．６ｇ、０．７３ｍｏｌ）をゆっくりと添加した。結果として得られた混合物を０℃で５時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中のマロノニトリル（５２．５ｇ、０．７９ｍｏｌ）及びＮａＯＥｔ（１１２．７ｇ、１．６６ｍｏｌ）の溶液を０℃で３０分の期間にわたってゆっくりと添加した。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、Ｈ$_2$Ｏ（３Ｌ）とＥｔＯＡｃ（３Ｌ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（２×３Ｌ）で抽出し、組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製し、中間体Ａ１’（５８ｇ、３１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．９３分、ｍ／ｚ：２８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７５】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

ジグリム（２００ｍＬ）中の５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１３ｇ、４５．６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ブロモピリジン（７．６ｇ、４７．８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（６１４ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）、キサントホス（１．６ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（３７．１ｇ、１１４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2下にて１５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製して、表題生成物（７．０ｇ、４２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９１分、ｍ／ｚ：３６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７６】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（３５ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１３０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１１ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、３０％の含水H_2O_2（３５ｍＬ）及び５％の含水ＮａＯＨ（０．３ｍＬ）を添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈して、黄色の懸濁液を形成した。固体を濾過によって収集し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（１０．５ｇ、９０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６５分、ｍ／ｚ：３８１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７７】

ステップ４：３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

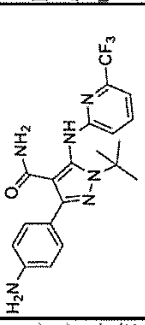
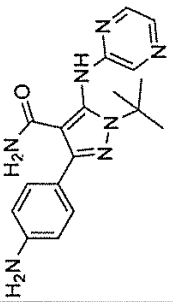
ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１０ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）の溶液に、飽和含水NH_4Cl（１００ｍＬ）及びＺｎ粉末（８．６ｇ、１３１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、H_2Oで希釈し、次いで、飽和含水Na_2CO_3でｐＨ１０に塩基性化した。混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（８．０ｇ、７５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．５３分、ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７８】

以下の中間体（表１）を、５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリルから、３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ａ１）の合成について記載される方法に従って同様に調製した。

【表３】

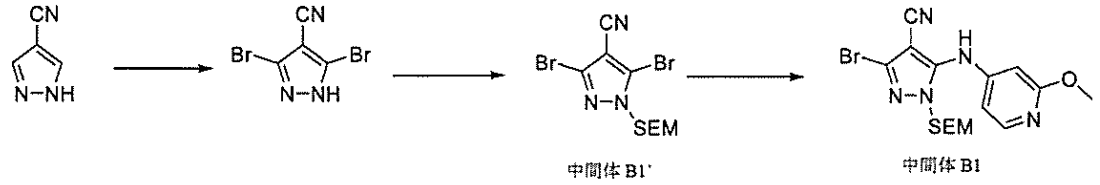
表１

化合物番号	名前	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	出発物質
中間体A2	3-(4-アミノフェニル)-1-(tert-ブチル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.44分、m/z:419.1[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):8.84(s, 1H), 7.75(d, J=16.0Hz, 1H), 7.41(t, J=8.4Hz, 1H), 7.15(br s, 2H), 6.83(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.56(t, J=8.4Hz, 2H), 5.28(s, 2H), 1.54(s, 9H).	2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン
中間体A3	3-(4-アミノフェニル)-1-(tert-ブチル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.53分、m/z:352.4[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):8.72(s, 1H), 8.02(d, J=8.4Hz, 2H), 7.92(d, J=2.4Hz, 1H), 7.37(d, J=8.4Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.55(d, J=8.4Hz, 2H), 5.16(s, 2H), 1.54(s, 9H).	2-クロロピラジン

【０３７９】

中間体Ｂ１：３－ブロモ－５－（（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

【化６３】



ステップ１：３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

４０％の含水ＥｔＯＨ（５５０ｍＬ）中の１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１５．０ｇ、１６１ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（８９．３ｇ、１．０９ｍｏｌ）の撹拌溶液に、Br_2（２４ｍＬ、６４４ｍｍｏｌ）を室温でゆっくりと添加した。混合物を３０℃で３．５時間撹拌し、次いで、H_2O（６００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（２５ｇ、６２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．８７分、ｍ／ｚ：２４９．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８０】

ステップ２：中間体Ｂ１’：３，５－ジブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２５ｇ、９９．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（油中６０％、２．８５ｇ、１１９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、混合物を０．５時間撹拌した。ＳＥＭ－Ｃｌ（２４．８ｇ、１４９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で４時間撹拌し、次いで、H_2O（２００ｍＬ）で希釈し、Et_2O（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２０：１）によって精製し、中間体Ｂ１’（１６．０ｇ、４２％）を透明な油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．４３分、ｍ／ｚ：３８０．０、３８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８１】

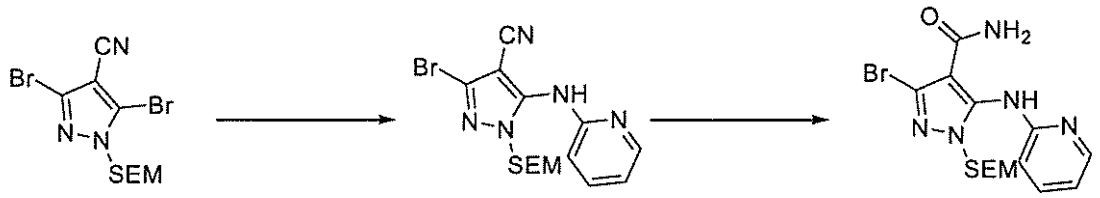
ステップ３：３－ブロモ－５－［（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

脱気した１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１３．８ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）、２－メトキシピリジン－４－アミン（４．９ｇ、３９．８ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（８１２ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）、キサントホス（４．１８ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１７．６ｇ、５４．３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１１０℃まで１２時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１２：１）によって精製して、表題生成物（７．５ｇ、４９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．５６分、ｍ／ｚ：４２４．１、４２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８２】

中間体Ｂ２：３－ブロモ－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化６４】



中間体B2

ステップ１：３－ブロモ－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

脱気した１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１０ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）、ピリジン－２－アミン（２．４６ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２．３９ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）、キサントホス（３．０３ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２５．６ｇ、７８．６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製し、表題生成物（５．０ｇ、４９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７９分、ｍ／ｚ：３９４．０、３９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８３】

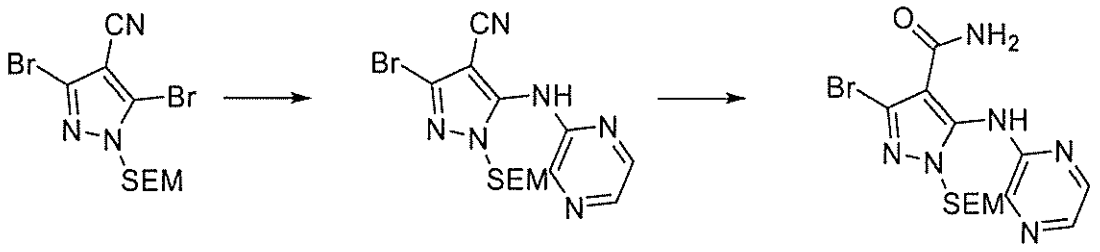
ステップ２：３－ブロモ－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｂ２）

５０％の含水１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（４．３ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（５０．０ｍｇ、０．１１７０ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製し、表題生成物（２．５ｇ、５６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７７分、ｍ／ｚ：４１２．１、４１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：８．８４（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），０．７４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），０．１１（ｓ，９Ｈ）．

【０３８４】

中間体Ｂ３（３－ブロモ－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル）及び中間体Ｂ４（３－ブロモ－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）

【化６５】



中間体B3　　中間体B4

ステップ１：３－ブロモ－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ３）
　脱気した１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（４ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）、ピラジン－２－アミン（９８９ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９５２ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、キサントホス（１．２０ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１０．１ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）ですすいだ。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１～８：１）によって精製して、表題化合物（２．５ｇ、６１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１４分、ｍ／ｚ：３９５．０、３９７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

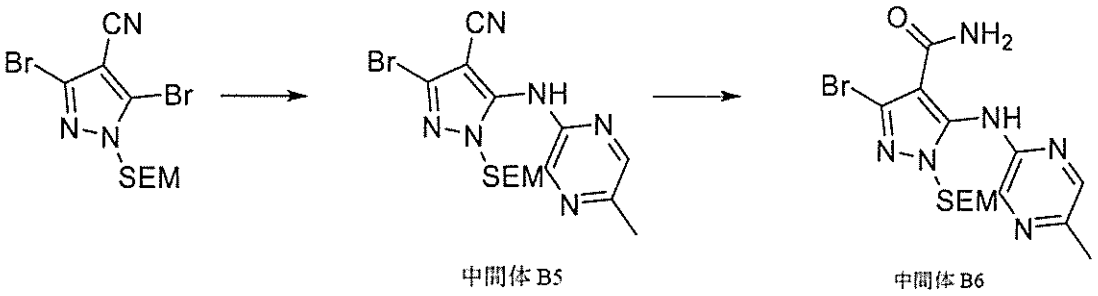
【０３８５】

ステップ２：３－ブロモ－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｂ４）
　３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（６ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１００ｍｇ、０．２３４０ｍｍｏｌ）、及び５０％の含水１，４－ジオキサン（１２０ｍＬ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２００：１～１０：１）によって精製して、表題生成物（２．１ｇ、３４％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５９分、ｍ／ｚ：４１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．３４（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－８．０３（ｍ，１Ｈ），８．０２－８．００（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ）．５．３１（ｓ，２Ｈ），８．４６（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），０．７５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），－０．１１（ｓ，９Ｈ）．

【０３８６】

中間体Ｂ５　３－ブロモ－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル及び中間体Ｂ６　３－ブロモ－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化６６】



ステップ１：３－ブロモ－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ５）

１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、５－メチルピラジン－２－アミン（５７１ｍｇ、５．２４ｍｍｏｌ）、キサントホス（３０２ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３．３８ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（２３９ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を排出し、N_2で３回埋め戻し、次いで、１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２０：１）によって精製して、表題生成物（１．０３ｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１０分、ｍ／ｚ：４０９．１、４１１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８７】

ステップ２：３－ブロモ－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｂ６）

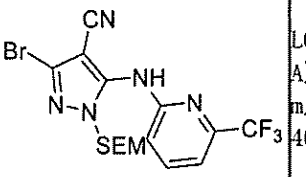
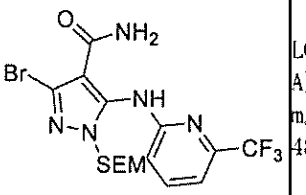
３－ブロモ－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．０５ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎ’ｓ触媒（１５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、及び７５％の含水１，４－ジオキサン（５５ｍＬ）の混合物を、N_2下にて１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、６０：１）によって精製して、表題生成物（４９０ｍｇ、４５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５８分、ｍ／ｚ：４２７．１、４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８８】

以下の中間体Ｂ（下記の表２参照）を、中間体Ｂ５の合成について記載される方法に従って、適切なアミノアリール／アルキル（ステップ１）から同様に調製した。

【表４】

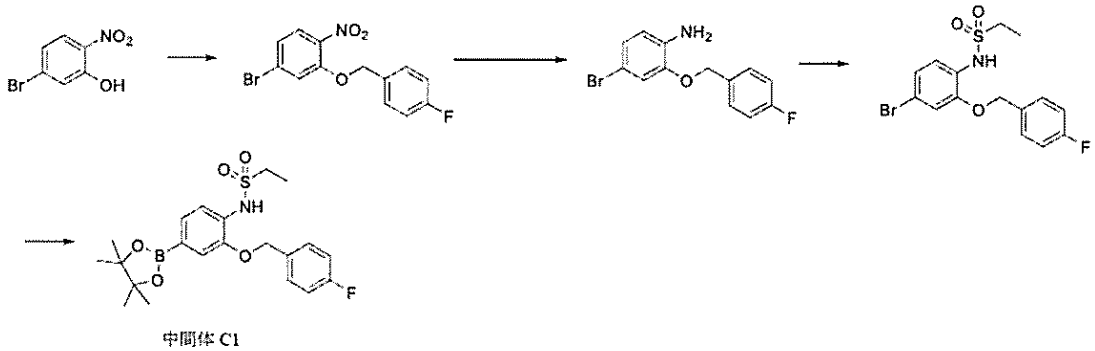
表２

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	SM
中間体B7	3-ブロモ-5-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル		LCMS(方法A):4.51分、m/z:462.1、464.1[M+H]+	6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン
中間体B8	3-ブロモ-5-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.11分、m/z:480.1、482.1[M+H]+	n/a

【０３８９】

中間体Ｃ１：Ｎ－（２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド

【化６７】



中間体C1

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

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

【０３９０】

ステップ２：４－ブロモ－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）アニリン

ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）及び飽和含水NH_4Cl（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－

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

【０３９１】

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

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

【０３９２】

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

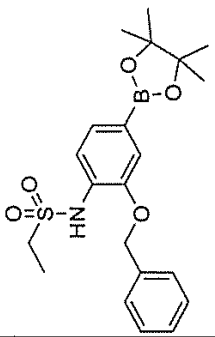
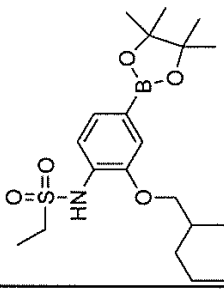
脱気した１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中のＮ－（４－ブロモ－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド（１２．５ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（１．４６ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（６．２９ｇ、６４．２ｍｍｏｌ）、及びB_2pin_2（８．９６ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（１４．８ｇ、＞１００％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．５１分、ｍ／ｚ：４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９９（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，３Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝１４．８，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３９３】

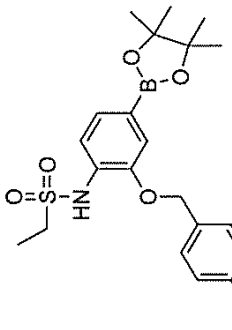
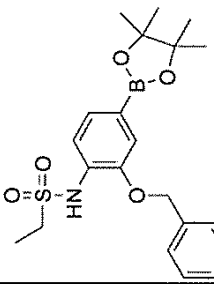
以下の中間体Ｃ（表３）を、Ｎ－（２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド（中間体Ｃ１）の合成について記載される方法に従って、適切なブロモアリール／アルキル（ステップ１）から同様に調製した。

【表５－１】

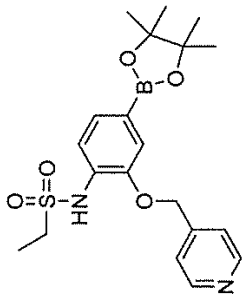
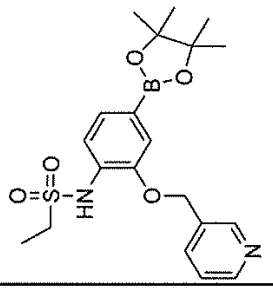
表３

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	SM
中間体C2	N-(2-(ベンジルオキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法A):4.51分、m/z:440.1[M+Na]+。	(ブロモメチル)ベンゼン
中間体C3	N-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法A):3.85分、m/z:424.0[M+H]+。	(ブロモメチル)シクロヘキサン

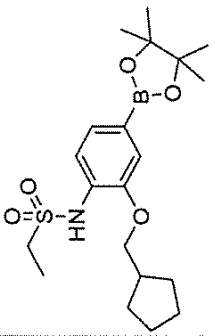
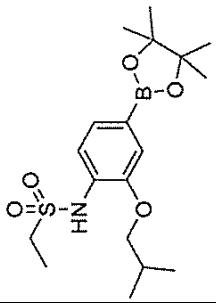
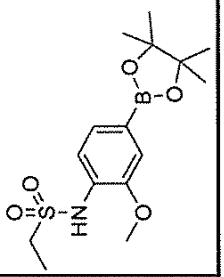
【表５－２】

中間体C4	N-(2-((4-クロロベンジル)オキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法A):4.65分、m/z:474.1[M+Na]+。	1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン
中間体C5	N-(2-((3-クロロベンジル)オキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法A):4.65分、m/z:474.1[M+Na]+。	1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン

【表５－３】

中間体C6	N-(2-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法A):3.29分、m/z:419.1[M+H]+。	4-(ブロモメチル)ピリジン
中間体C7	N-(2-(ピリジン-3-イルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法A):3.55分、m/z:419.2[M+H]+。	3-(ブロモメチル)ピリジン

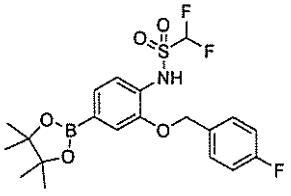
【表５－４】

中間体C8	N-(2-(シクロペンチルメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法A):4.79分、m/z:410.2[M+H]+。	(ブロモメチル)シクロペンタン
中間体C9	N-(2-イソブトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法A):4.61分、m/z:384.2[M+H]+。	1-ブロモ-2-メチルプロパン
中間体C10	N-(2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタンスルホンアミド		LCMS(方法A):4.02分、m/z:364.1[M+Na]+。	ヨウ化メチル

【０３９４】

中間体Ｃ１ａ：

【化６８】

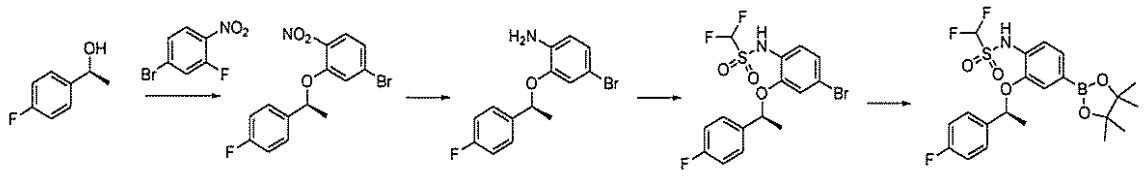


中間体Ｃ１ａを、適切なステップでジフルオロメタンスルホニルクロリドを使用して、中間体Ｃ１の手順に従って調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：７．５５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１　Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，４　Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，３　Ｈ），６．２２（ｔ，Ｊ＝５３．５Ｈｚ，１　Ｈ），５．１１（ｓ，２　Ｈ），１．３４（ｓ，１２　Ｈ）．

【０３９５】

中間体Ｃ１１

【化６９】



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

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

【０３９６】

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

ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－１－ニトロベンゼン（７０ｇ、２０５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｚｎ粉末（６７．０ｇ、１０２５ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、飽和含水ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１７０ｍＬ）を添加した。混合物を６０℃で６時間撹拌し、次いで、水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１００：１）によって精製し、表題生成物（４０ｇ、６３％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１３分、ｍ／ｚ：３１１．０、３１１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９７】

ステップ３：Ｎ－｛４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

ＤＣＭ（２００ｍＬ）及びピリジン（４０．５ｇ、５１２ｍｍｏｌ）中の４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］アニリン（４０ｇ、１２８ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化ジフルオロメタンスルホニル（２４．９ｇ、１６６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１００：１）によって精製し、表題生成物（３９ｇ、７２％）を褐色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．４３（ｓ，１Ｈ），７．５

７（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０７－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３９８】

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

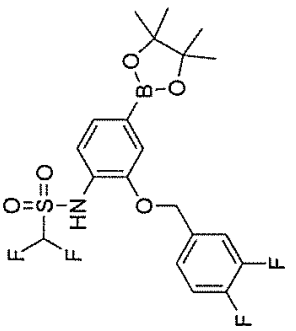
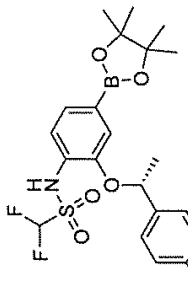
ジオキサン（３００ｍＬ）中のＮ－｛４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（３９ｇ、９１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＡｃ（２６．９ｇ、２７５ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（３４．７ｇ、１３７ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（２．０１ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５０：１）によって精製し、表題生成物（４１ｇ、９４％）を黄色の油として生じた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．４１（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１２Ｈ）．

【０３９９】

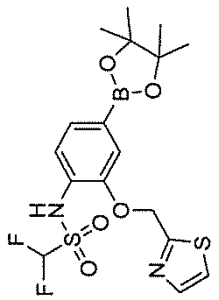
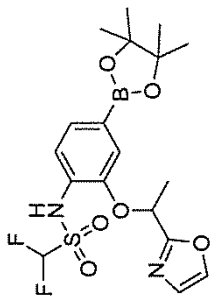
以下の中間体Ｃ１２～Ｃ１５（表４）を、（Ｓ）－１，１－ジフルオロ－Ｎ－（２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタンスルホンアミド（中間体Ｃ１１）の合成について記載される方法に従って、同様に調製した。

【表６－１】

表４

化合物番号	名称	構造	^{1}H NMR データ	SM
中間体 C12	N-{2-[(3,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) : 10.48 (br s, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 6.91 (t, J=52.5Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.29 (s, 12H).	(3,4-ジフルオロフェニル)メタノール
中間体 C13	(R)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) : 10.41 (s, 1H), 7.58 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.27 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, J=52.4Hz, 1H), 5.63 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.25 (d, J=4.8Hz, 12H).	(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オール

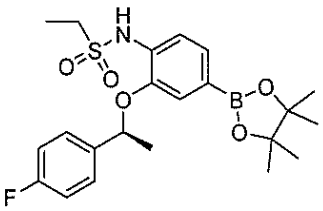
【表６－２】

中間体C14	1,1-ジフルオロ-N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)メタンスルホンアミド		LCMS(方法A):4.1分、[M+H]+=447.2	チアゾール-2-イルメタノール
中間体C15	1,1-ジフルオロ-N-{2-[1-(1,3-オキサゾール-2-イル)エトキシ]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル}メタンスルホンアミド		LCMS(方法A):4.00分、[M+H]+=445.2	1-(オキサゾール-2-イル)エタン-1-オール

【０４００】

中間体Ｃ１１ａ：Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝エタン－１－スルホンアミド

【化７０】

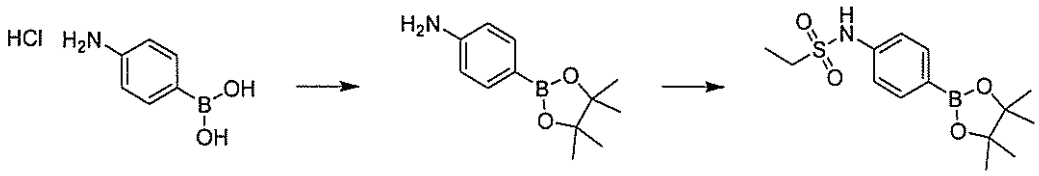


中間体Ｃ１１ａを、適切なステップで塩化メタンスルホニルを使用して、中間体Ｃ１１の手順に従って調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．０８（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），５．６４（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２９－１．１３（ｍ，１５Ｈ）．

【０４０１】

中間体Ｃ１６：Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド

【化７１】



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

無水ＴＨＦ（１１．５ｍＬ）中の（４－アミノフェニル）ボロン酸塩酸塩（２ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）、ピナコール（１．４８ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）、ＭｇＳＯ$_{4}$（４．１５ｇ、３４．５ｍｍｏｌ）、及びＮａＨＣＯ$_{3}$（１．９３ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下にて室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、セライトで濾過し、濃縮して、オフホワイト色の固体を生じた。固体をＥｔ$_{2}$Ｏで粉砕し、濾過を介して収集し、Ｅｔ$_{2}$Ｏで洗浄し、空気乾燥させて、表題化合物（１．４９ｇ、５９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．４４分、ｍ／ｚ：２２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０２】

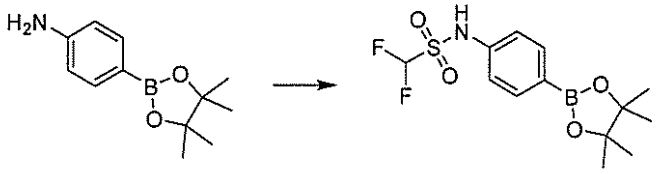
ステップ２：Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド

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

【０４０３】

中間体Ｃ１７：１，１－ジフルオロ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メタンスルホンアミド

【化７２】



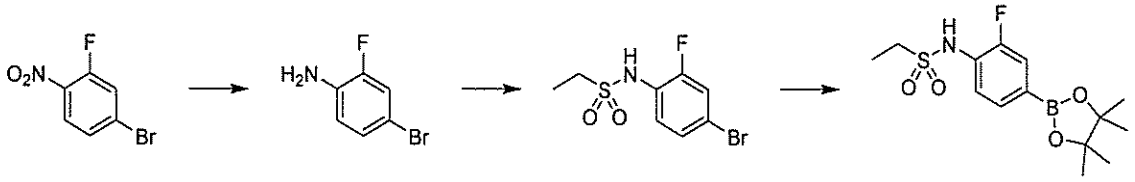
ステップ１：１，１－ジフルオロ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メタンスルホンアミド

ＤＣＭ（８ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（５００ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（９２１μＬ、１１．４ｍｍｏｌ）及び塩化ジフルオロメタンスルホニル（２４１μＬ、２．７３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて室温で撹拌した。１時間後、混合物を濃縮し、次いで、ＰｈＭｅ（１０ｍＬ）で共沸した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製し、表題化合物（５５５ｍｇ、７３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．４７分、ｍ／ｚ：３３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．８１－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｂｒ．　ｓ，１Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝５３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１２Ｈ）．

【０４０４】

中間体Ｃ１８：Ｎ－［２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド

【化７３】



ステップ１：４－ブロモ－２－フルオロアニリン

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

【０４０５】

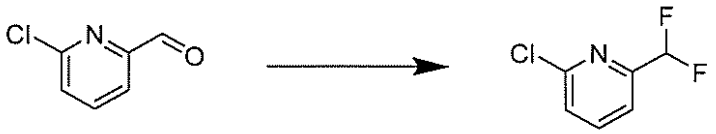
ステップ２：Ｎ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）エタン－１－スルホンアミド

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

【０４０６】

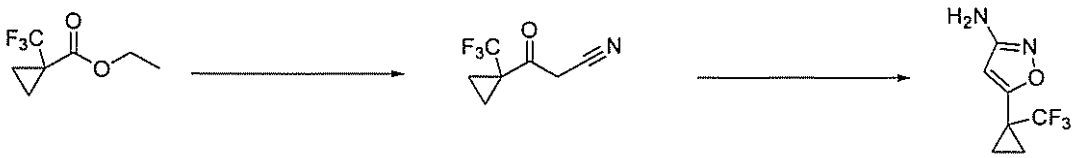
ステップ３：Ｎ－［２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド
ジオキサン（１０ｍＬ）中のＮ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）エタン－１－スルホンアミド（１．１ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（９８７ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（７６３ｍｇ、７．７８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３１７ｍｇ、３８９μｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題化合物（１ｇ、７８％）を黒色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：９．８７（ｂｓ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，３Ｈ），３．１１（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ），１．２２，（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４０７】
中間体Ｄ１：５－（（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド。
【化７４】



ステップ１：５－（（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド。
ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の６－クロロピリジン－２－カルバルデヒド（５ｇ、３５．３ｍｍｏｌ）の溶液を、－２０℃で１時間撹拌した。次いで、ＤＡＳＴ（９．６５ｍｌ、６０．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を飽和含水ＮａＨＣＯ$_3$でｐＨ７～８に中和し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をＨ$_2$Ｏで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮して、表題生成物（１．６５ｇ、２９％）を黒色の液体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．９２分、ｍ／ｚ：１６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０８】
中間体Ｅ１：５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソキサゾール－３－アミン
【化７５】



ステップ１：３－オキソ－３－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）プロパンニトリル
ＴＨＦ（７０ｍＬ）中のＮａＨ（油中６０％、２．１８ｇ、５４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン－１－カルボン酸エチル（５ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、アセトニトリル（１．６８ｇ、４１．０ｍｍｏｌ）を４５分間にわたって滴加した。懸濁液を７０℃で一晩加熱した。一旦冷却されると、反応混合物を水（１５０ｍＬ）に注ぎ、有機物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮して、表題化合物（４．６０ｇ、９５％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：３

．９５（ｓ，２Ｈ），１．６０（ｄｔｄ，Ｊ＝５．４，３．８，１．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４０９】

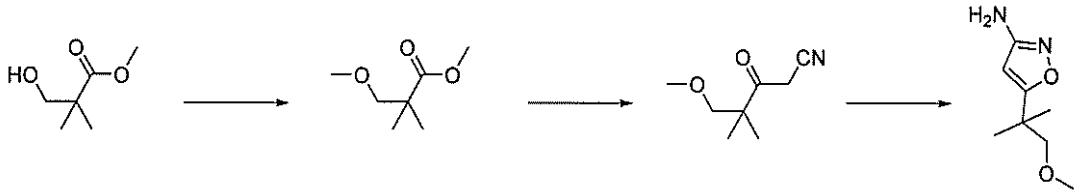
ステップ２：５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソキサゾール－３－アミン

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及び水（９ｍＬ）中の３－オキソ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパンニトリル（４６０ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）、NH_2OH．ＨＣｌ（０．２１５ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）、及び$NaHCO_3$（４３５ｍｇ、５．２ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下にて１４０℃で５分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（３３０ｍｇ、６６％）を淡黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．００分、ｍ／ｚ：１９３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１０】

中間体Ｅ２：５－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソキサゾール－３－アミン

【化７６】



ステップ１：３－メトキシ－２，２－ジメチルプロパン酸メチル

ＤＭＳＯ（１５０ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（５ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）、ＫＯＨ（８．４７ｇ、１５１ｍｍｏｌ）、及びＭｅＩ（２１．４ｇ、１５１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（５００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×５）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（３ｇ、５４％）を黄色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：３．５９（ｓ，３Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｓ，６Ｈ）．

【０４１１】

ステップ２：５－メトキシ－４，４－ジメチル－３－オキソペンタンニトリル

アセトニトリル（１．６８ｇ、４１．０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のＬＤＡ（４．３９ｇ、４１．０ｍｍｏｌ）の溶液に滴加し、溶液を－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、３－メトキシ－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（３ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（２．３ｇ、７２％）を黄色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：４．１８（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），１．０６（ｓ，６Ｈ）．

【０４１２】

ステップ３：５－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソキサゾール－３－アミン

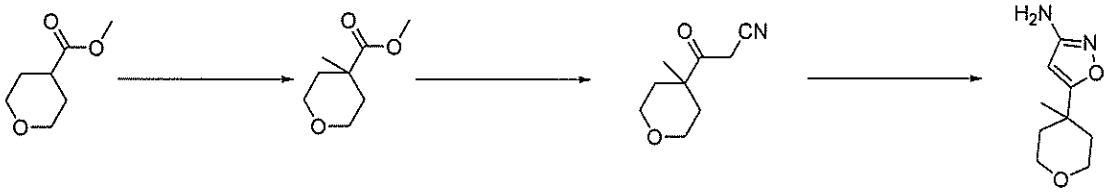
水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の５－メトキシ－４，４－ジメチル－３－オキソペンタンニトリル（２．３ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）、NH_2OH．ＨＣｌ（１．１２ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）、及びＮａＯＨ（６４７ｍｇ、１６．２ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）に注ぎ

、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（９６０ｍｇ、３８％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．９分、ｍ／ｚ：１７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１３】

中間体Ｅ３：５－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）イソキサゾール－３－アミン

【化７７】



ステップ１：４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル

乾燥ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のオキサン－４－カルボン酸メチル（５ｇ、３４．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（ＴＨＦ中２Ｍ、３４．６ｍＬ、６９．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、ＭｅＩ（５．８９ｇ、４１．５ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を、含水ＨＣｌ（０．５Ｍ）でｐＨ＝３に調整し、有機物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１００／１、Ｖ／Ｖ）によって精製し、表題生成物（５．４０ｇ、３４．１ｍｍｏｌ、９８．７％）を黄色の油として生じた。

【０４１４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：３．７８（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．４２（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｓ，３Ｈ）．

【０４１５】

ステップ２：３－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３－オキソプロパンニトリル

アセトニトリル（４．３１ｇ、１０５ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のリチウムジイソプロピルアミド（２Ｍ／ＴＨＦ、１０．９ｇ、１０２ｍｍｏｌ）の溶液にゆっくりと添加し、－７８℃で１時間撹拌し、続いて、乾燥ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－メチルオキサン－４－カルボン酸メチル（５．４ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）を１０分間にわたって添加した。混合物を－７８℃で１時間、及び室温で一晩撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ｐＨをＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ＝３に調整した。有機物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（４．２０ｇ、７４％）を黄色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：３．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．４，３．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７，８．１，３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ）．

【０４１６】

ステップ３：５－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）イソキサゾール－３－アミン

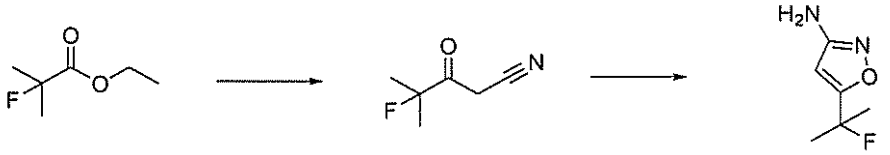
水（６３ｍＬ）及びＭｅＯＨ（７ｍＬ）中の３－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３－オキソプロパンニトリル（７ｇ、４１．８ｍｍｏｌ）、$NH_2OH.HCl$（３．３０ｇ、５０．１ｍｍｏｌ）、及び$NaHCO_3$（８．７３ｇ、１０４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６５℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせ

た有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、９：１～１：９）によって精製し、表題生成物（１．２０ｇ、１６％）を赤色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：４．９６（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．８２－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，９．５，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）．

【０４１７】

中間体Ｅ４：５－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソキサゾール－３－アミン

【化７８】



ステップ１：４－フルオロ－４－メチル－３－オキソペンタンニトリル

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のＮａＨ（油中６０％、２．４９ｇ、１０４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、２－フルオロ－２－メチルプロパン酸エチル（３．５ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、アセトニトリル（１．６６ｇ、４０．５ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として得られる混合物を７０℃で３時間加熱した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（３．１０ｇ、９２％）を黄色の油として得た。

【０４１８】

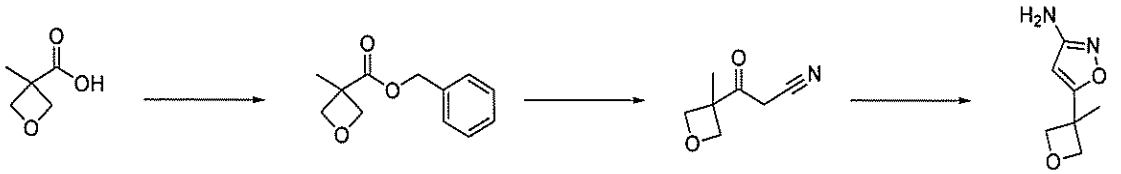
ステップ２：５－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソキサゾール－３－アミン

H_2O（２７ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の４－フルオロ－４－メチル－３－オキソペンタンニトリル（２．３ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）、$NaHCO_3$（３．７３ｇ、４４．５ｍｍｏｌ）、及びNH_2OH．ＨＣｌ（７０３ｍｇ、２１．３ｍｍｏｌ）の混合物を、６５℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上のクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、５：１）によって精製し、表題生成物（４５０ｍｇ、１８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４９６分、ｍ／ｚ：１４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１９】

中間体Ｅ５：５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソキサゾール－３－アミン

【化７９】



ステップ１：３－メチルオキセタン－３－カルボン酸ベンジル

アセトニトリル（５０ｍＬ）中の３－メチルオキセタン－３－カルボン酸（４ｇ、３４．４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１４．２ｇ、１０３ｍｍｏｌ）及び臭化ベンジル（５．８８ｇ、３４．４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて７０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製し、表題生成物（６．９ｇ、９７％）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：７．４１－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．７７

（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ）．

【０４２０】

ステップ２：３－（３－メチルオキセタン－３－イル）－３－オキソプロパンニトリル

アセトニトリル（２．０４ｇ、４９．７ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＬＤＡ（ＴＨＦ中２Ｍ、２５ｍＬ、４９．７ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、溶液をN_2下にて－７８℃で１時間撹拌した。次いで、３－メチルオキセタン－３－カルボン酸ベンジル（７．９ｇ、３８．３ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（３ｇ、５６％）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：４．７４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，４Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０４２１】

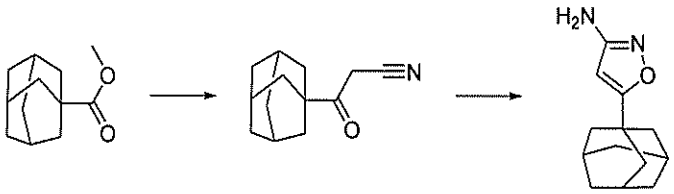
ステップ３：５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソキサゾール－３－アミン

水（４０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中の３－（３－メチルオキセタン－３－イル）－３－オキソプロパンニトリル（３ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）、$NH_2OH.HCl$（１．６３ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）、及びＮａＯＨ（９４３ｍｇ、２３．６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）に注いだ。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（１．９ｇ、５７％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２２分、ｍ／ｚ：１５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２２】

中間体Ｅ６：５－（アダマンタン－１－イル）イソキサゾール－３－アミン

【化８０】



ステップ１：３－（アダマンタン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル

ＬＤＡ（ＴＨＦ中２Ｍ、２３．１ｍＬ、４６．２ｍｍｏｌ）の溶液を、乾燥ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のアセトニトリル（１．２６ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）の予冷溶液に－７８℃でゆっくりと添加し、混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、乾燥ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のアダマンタン－１－カルボン酸メチル（３ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴加し、混合物を室温で一晩撹拌した。　NH_4Clの飽和水溶液（５０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（３．５ｇ、９９％）を黄色の液体として得た。

【０４２３】

ステップ２：５－（アダマンタン－１－イル）イソキサゾール－３－アミン

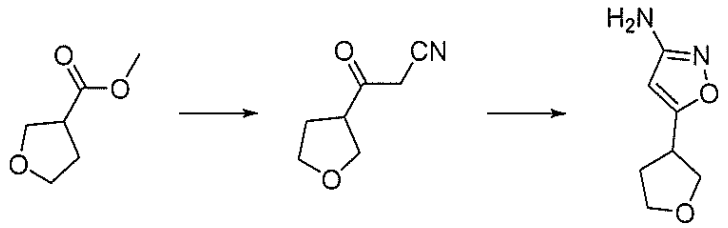
水（５４ｍＬ）及びＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の３－（アダマンタン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル（３．５ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）、$NH_2OH.HCl$（１．３６ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）、及び$NaHCO_3$（３．６０ｇ、４２．９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６５℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（

ＰＥ：ＥＡ、５：１）によって精製し、表題生成物（０．８ｇ、２１％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．７４分、ｍ／ｚ：２９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２４】

中間体Ｅ７：５－（テトラヒドロフラン－３－イル）イソキサゾール－３－アミン

【化８１】



ステップ１：３－オキソ－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパンニトリル

アセトニトリル（４．１４ｍＬ）を、乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のＬＤＡ（ＴＨＦ中２Ｍ、１２．５ｍＬ、２４．９ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物をN_2下にて－７８℃で１時間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン－３－カルボン酸メチル（２．５ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（２ｇ、７５％）を黄色の油として生じた。

【０４２５】

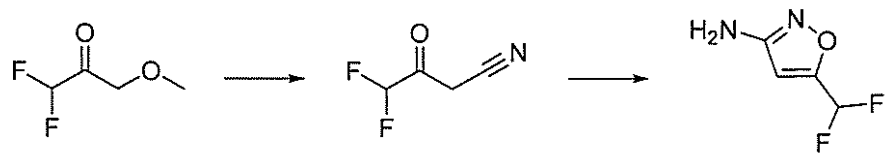
ステップ２：５－（テトラヒドロフラン－３－イル）イソキサゾール－３－アミン

H_2O（１０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の３－オキソ－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパンニトリル（２ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）の溶液に、$NH_2OH.HCl$（１．０９ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（６２７ｍｇ、１５．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、有機物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（１．９ｇ、８６％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．０８分、ｍ／ｚ：１５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２６】

中間体Ｅ８：５－（ジフルオロメチル）イソキサゾール－３－アミン

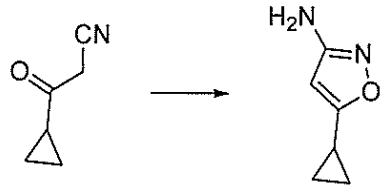
【化８２】



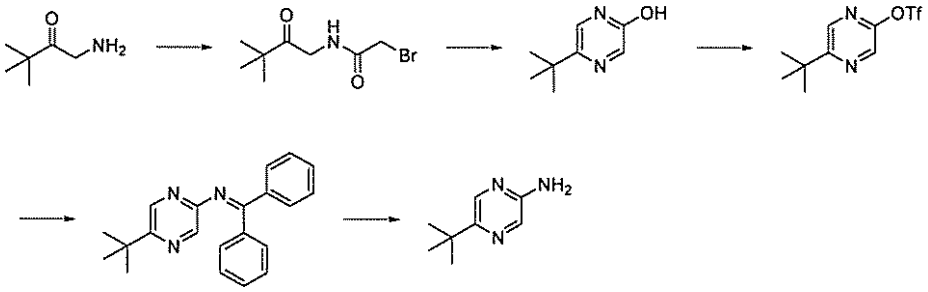
ステップ１：４，４－ジフルオロ－３－オキソブタンニトリル

乾燥ＴＨＦ（１００ｍｌ）中のジイソプロピルアミン（５．２８ｇ、５２．２ｍｍｏｌ）の溶液をN_2下にて－７８℃まで冷却し、ｎ－ＢｕＬｉの溶液（ヘキサン中１．６Ｍ、５２．２ｍｍｏｌ）を滴加し、－７８℃で１時間撹拌した。次いで、乾燥ＴＨＦ（２０ｍｌ）中のＭｅＣＮ（２．１４ｇ、５２．２ｍｍｏｌ）の溶液を滴加し、結果として得られる混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、乾燥ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の２，２－ジフルオロ酢酸エチル（５ｇ、４０．２ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、水（１００ｍＬ）を添加し、混合物を減圧下で濃縮した。含水残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出し、組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（５ｇ、＞１００％）を褐色

の油として生じた。
【０４２７】
ステップ２：５－（ジフルオロメチル）イソキサゾール－３－アミン
　ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）中の４，４－ジフルオロ－３－オキソブタンニトリル（５ｇ、４１．９ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（１．８３ｇ、４６．０ｍｍｏｌ）の混合物に、$NH_2OH.HCl$（３．１９ｇ、４６．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で一晩撹拌した。水（３０ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、１０：１）によって精製し、表題生成物（８７６ｍｇ、１６％）を黄色の油として生じた。
【０４２８】
中間体Ｅ９：５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－アミン
【化８３】



ステップ１：５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－アミン
　ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及びH_2O（１８ｍＬ）中の３－シクロプロピル－３－オキソプロパンニトリル（１ｇ、９．１６ｍｍｏｌ）、$NH_2OH.HCl$（３５９ｍｇ、１０．９ｍｍｏｌ）、及び$NaHCO_3$（１．９２ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、５：１）によって精製し、表題生成物（３２０ｍｇ、２８％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．７８分、ｍ／ｚ：１４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４２９】
中間体Ｆ１：５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピラジン－２－アミン
【化８４】



ステップ１：２－ブロモ－Ｎ－（３，３－ジメチル－２－オキソブチル）アセトアミド
　ＤＣＭ（１２０ｍＬ）中の２－ブロモアセチルブロミド（１７．５ｇ、８６．８ｍｍｏｌ）の溶液に、飽和含水Na_2CO_3（６０ｍＬ）を添加し、続いて、１－アミノ－３，３－ジメチルブタン－２－オン（１０ｇ、８６．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。溶液を室温で４時間撹拌した。次いで、水（１００ｍＬ）を添加し、有機物をＤＣＭ（２００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（６．７６ｇ、３３％）を白色の固体として生

じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８０分、ｍ／ｚ：２３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３０】

ステップ２：５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピラジン－２－オール

ＥｔＯＨ．NH_3（２０ｍＬ）中の２－ブロモ－Ｎ－（３，３－ジメチル－２－オキソブチル）アセトアミド（６．７６ｇ、２８．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＩ（９４９ｍｇ、５．７２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で一晩撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ、有機物をＤＣＭ（１２０ｍＬ×４）で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）によって精製し、表題生成物（２．６ｇ、５０％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．９０分、ｍ／ｚ：１５２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３１】

ステップ３：トリフルオロメタンスルホン酸５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピラジン－２－イル

０℃のＤＣＭ（７０ｍＬ）中の５－ｔｅｒｔ－ブチルピラジン－２－オール（２．６ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）及びEt_3N（３．４４ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）の混合物に、Tf_2O（７．１９ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を水（６０ｍＬ）に注ぎ、有機相をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２０：１）によって精製し、表題生成物（２．７２ｇ、５６％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：５．３０分、ｍ／ｚ：２８４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３２】

ステップ４：Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピラジン－２－イル）－１，１－ジフェニルメタンイミン

脱気した１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）中のトリフルオロメタンスルホン酸５－ｔｅｒｔ－ブチルピラジン－２－イル（２．７２ｇ、９．５６ｍｍｏｌ）、キサントホス（１．１０ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８７５ｍｇ、９５６μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６．２２ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）、及びジフェニルメタンイミン（２．０６ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製して、表題生成物（２ｇ、６６％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：５．４２分、ｍ／ｚ：３１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３３】

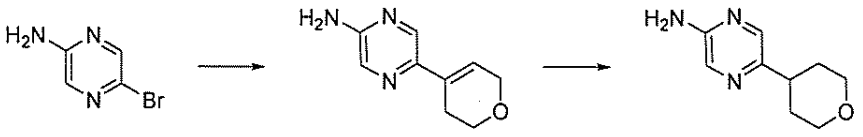
ステップ５：５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピラジン－２－アミン

含水ＨＣｌ（２Ｍ、６ｍＬ）及びＭｅＯＨ（６ｍＬ）中のＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルピラジン－２－イル）－１，１－ジフェニルメタニミン（１５０ｍｇ、４７５μｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製し、表題生成物（４７ｍｇ、６５％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：４．３３分、ｍ／ｚ１５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３４】

中間体Ｆ２：５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピラジン－２－アミン

【化８５】



ステップ１：５－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピラジン－２－アミン

脱気した１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及びH_2O（７．５ｍＬ）中の５－ブロモピ

ラジン－２－アミン（８２８ｍｇ、４．７６ｍｍｏｌ）、２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１．５０ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２１７ｍｇ、２３８μｍｏｌ）を添加し、反応混合物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１～０：１）によって精製して、表題生成物（７００ｍｇ、８３％）を褐色の固体として生じた。

【０４３５】

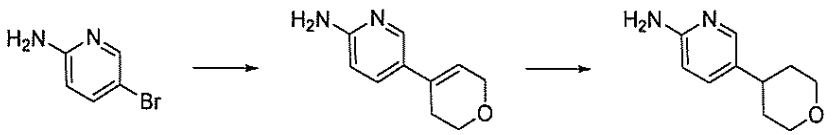
ステップ２：５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピラジン－２－アミン

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の５－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピラジン－２－アミン（７００ｍｇ、３．９５ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（７０ｍｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）の混合物を、H_2下にて５０℃で一晩撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１～１：４）によって精製し、表題生成物（５２０ｍｇ、７４％）を褐色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．８５分、ｍ／ｚ：１８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３６】

中間体Ｆ３：５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－アミン

【化８６】



ステップ１：５－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－アミン

脱気した１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）及びH_2O（２０ｍＬ）中の５－ブロモピリジン－２－アミン（２ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）、２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．４１ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４．８７ｇ、４６．０ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５１６ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１２時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、有機物をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製し、表題生成物（８００ｍｇ、４．５３ｍｍｏｌ）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０２分、ｍ／ｚ：１７７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３７】

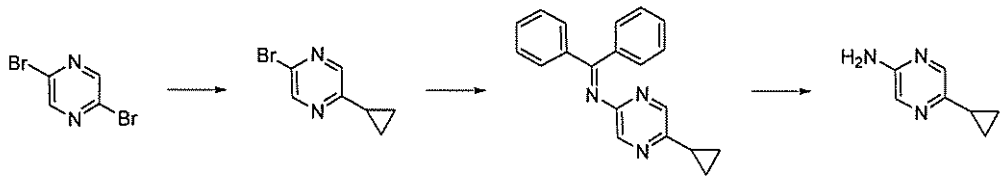
ステップ２：５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－アミン

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の５－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－アミン（３ｇ、１７ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（３６１ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）の混合物を、H_2下にて室温で６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１～１：５）によって精製して、表題生成物（２．０ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．７２分、ｍ／ｚ：１７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３８】

中間体Ｆ４：５－シクロプロピルピラジン－２－アミン

【化８７】



ステップ１：２－ブロモ－５－シクロプロピルピラジン

脱気した１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）中の２，５－ジブロモピラジン（４．０ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２０ｍＬ）中のK_2CO_3（５．８０ｇ、４２．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、続いて、シクロプロピルボロン酸（１．７２ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（１８８ｍｇ、８４０μｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（６８５ｍｇ、８４０μｍｏｌ）を添加した。セライトを通して濾過する前に、反応混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。濾液をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、有機物を分離し、水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ、１００：１）によって精製し、表題生成物（１．６ｇ、４３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８３分、ｍ／ｚ：２００．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３９】

ステップ２：Ｎ－（５－シクロプロピルピラジン－２－イル）－１，１－ジフェニルメタンイミン

脱気した１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の２－ブロモ－５－シクロプロピルピラジン（７００ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１６０ｍｇ、１７５μｍｏｌ）、キサントホス（２０３ｍｇ、３５１μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．２８ｇ、７．０２ｍｍｏｌ）、及びジフェニルメタンイミン（６９９ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、有機物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製し、表題生成物（１．３ｇ、６２％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２７分、ｍ／ｚ３００．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４０】

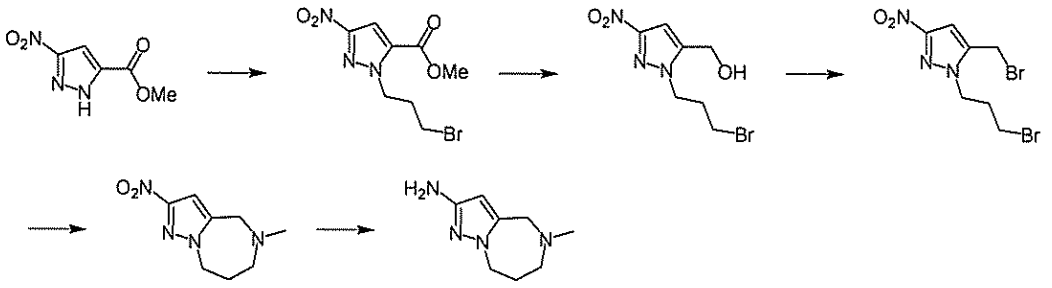
ステップ３：５－シクロプロピルピラジン－２－アミン

ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中のＮ－（５－シクロプロピルピラジン－２－イル）－１，１－ジフェニルメタニミン（１．３ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、含水ＨＣｌ（２Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、混合物を３０℃で一晩撹拌した。ＭｅＯＨの大部分を減圧下で除去し、残りの混合物を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ＝８に調整した。含水混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製し、表題生成物（１００ｍｇ、１７％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．４５分、ｍ／ｚ：１３６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４１】

中間体Ｇ１：５－メチル－２－ニトロ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］［１，４］ジアゼピン

【化８８】



ステップ１：１－（３－ブロモプロピル）－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸メチル

アセトン（３０ｍＬ）中の３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸メチル（１．０ｇ、５．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（４．０２ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）及び１，３－ジブロモプロパン（２．１０ｍＬ、１７．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応物を還流で２時間加熱した。次いで、混合物を０℃まで冷却し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ｎ－Ｈｅｐ　０～５０％）によって精製し、表題化合物（１．２２ｇ、７２％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．９０分、ｍ／ｚ２９１．８／２９３．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４２】

ステップ２：［１－（３－ブロモプロピル）－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メタノール

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の１－（３－ブロモプロピル）－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸メチル（１．２２ｇ、４．１７ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、$LiBH_4$（２．０８ｍＬ、４．１７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を０℃で４時間撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、表題化合物（８８２ｍｇ、８０％）を無色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．１７分、ｍ／ｚ２６３．８／２６５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４３】

ステップ３：５－（ブロモメチル）－１－（３－ブロモプロピル）－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール

$CHCl_3$（３０ｍＬ）中の［１－（３－ブロモプロピル）－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メタノール（８８０ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、PBr_3（４６８μＬ、４．９９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を還流で２時間加熱した。一旦冷却されると、混合物を飽和$NaHCO_3$でｐＨ９に塩基性化した。混合物を$CHCl_3$（３×２５ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物を水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、表題化合物（１．０９ｇ、定量）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：１．９８分、ｍ／ｚ３２７．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４４】

ステップ４：５－メチル－２－ニトロ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］［１，４］ジアゼピン

ＴＨＦ（３３．３ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－１－（３－ブロモプロピル）－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１．０９ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、$MeNH_2$（ＴＨＦ中２．０Ｍ、９．９５ｍＬ、１９．９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を飽和$NaHCO_3$（１５ｍＬ）で希釈した。含水混合物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物を水（１５ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％のＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題化合物（４６８ｍｇ、７２％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：０．１４分、ｍ／ｚ１９７．

０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４５】

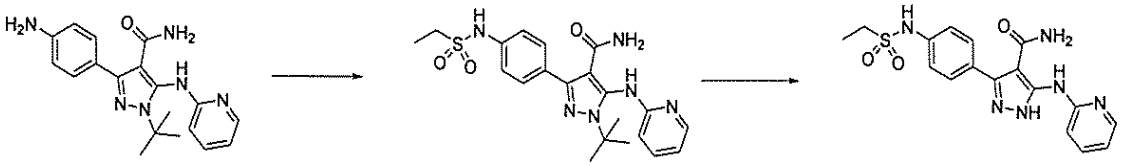
ステップ５：５－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－アミン

ＭｅＯＨ（１１．７ｍＬ）中の５－メチル－２－ニトロ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］［１，４］ジアゼピン（４６５ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（２５１ｍｇ、２３６μｍｏｌ）の混合物を、H_2下で一晩撹拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮して、表題化合物（３８７ｍｇ、９９％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：室温０．１０分、ｍ／ｚ１６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４６】

化合物１３１

【化８９】



ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

$CHCl_3$（５ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ａ、２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（８８ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、及びピリジン（９０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、次いで、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、４０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．１２分、ｍ／ｚ：４４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４７】

ステップ２：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１３１）

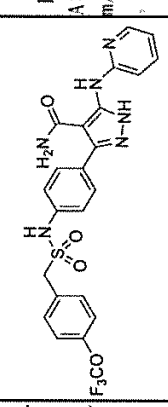
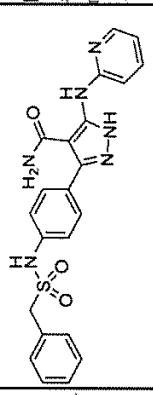
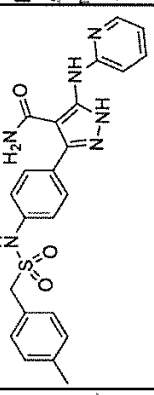
ＴＦＡ（４ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、NH_4OH（１ｍＬ）で塩基性化し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH、１０：１：０．１）によって精製して、表題生成物（４０ｍｇ、９４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．２９分、ｍ／ｚ：３８７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．８３（ｓ，１Ｈ），１０．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．４８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１３－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．８５－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４８】

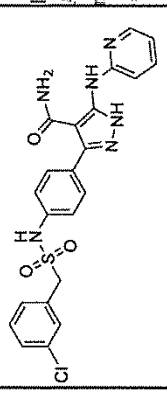
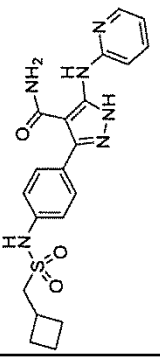
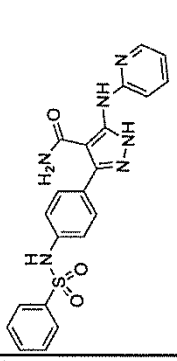
以下の化合物（表５）を、３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、適切な塩化スルホニル及び中間体Ａ１から同様に調製した。

【表７－１】

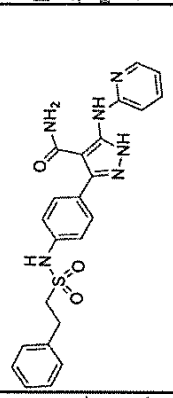
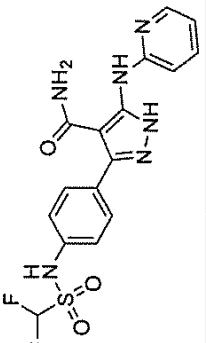
表5

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
135	5-(ピリジン-2-イルアミノ)-3-(4-(((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.37分、m/z:533.2[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):8.31-8.30(m, 1H), 7.76(t, J=6.4Hz, 1H), 7.59(d, J=6.8Hz, 2H), 7.45-7.43(m, 3H), 7.37(d, J=8.8Hz, 2H), 7.29(d, J=8.4Hz, 2H), 7.00(t, J=6.8Hz, 1H), 4.56(s, 2H).	(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルメタンスルホニルクロリド
136	3-(4-(フェニルメチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.95分、m/z:449.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.80(s, 1H), 10.17(s, 1H), 9.54(s, 1H), 8.18(d, J=2.8Hz, 1H), 8.00(d, J=8.2Hz, 1H), 7.73-7.68(m, 1H), 7.53(d, J=8.8Hz, 1H), 7.37-7.28(m, 9H), 6.85(s, 1H), 5.98(br s, 1H), 4.57(s, 2H).	塩化フェニルメタンスルホニル
132	5-(ピリジン-2-イルアミノ)-3-(4-((p-トリルメチル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.22分、m/z:463.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.7(br s, 1H), 10.0-9.98(m, 1H), 9.67(br s, 1H), 8.99(d, 1H, J=7.2Hz), 8.36-8.21(m, 2H), 7.85-7.71(m, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 1H), 7.33-7.29(m, 3H), 7.18-7.16(m, 5H), 7.03-6.89(m, 1H), 4.49(d, J=5.2Hz, 2H), 2.30(s, 3H).	p-トリルメタンスルホニルクロリド

【表７－２】

129	3-(4-(((3-クロロフェニル)メチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.21分、m/z:483.0[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.55(br s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.83 (t, J=6.4Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.98 (s, 2H).	(3-クロロフェニル)メタンスルホニルクロリド
134	3-(4-((シクロブチルメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A:2.54分、m/z:426.9[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):8.28 (br s, 1H), 7.71-7.36 (m, 6H), 6.95 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 2H), 1.95-1.62 (m, 4H).	塩化シクロブチルメタンスルホニル
133	3-(4-(フェニルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.98分、m/z:434.9[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.83 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.18 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.68 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 6.84 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.87 (s, 1H).	塩化ベンゼンスルホニル

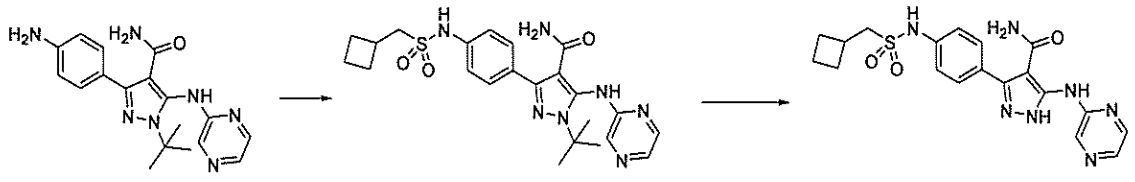
【表７－３】

130	3-(4-((2-フェニルエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.61分、m/z:463.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.77 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37-7.20 (m, 8H), 6.85 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.46 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.03 (t, J=6.8Hz, 2H).	2-フェニルエタンスルホニルクロリド
48	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.70分、m/z:409.0[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.81 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.21-6.95 (m, 1H), 6.85 (br s, 1H).	塩化ジフルオロメタンスルホニル
268	5-[(ピリジン-2-イル)アミノ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法D):3.29分、m/z:440.9[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.80 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.61 (t, J=9.6Hz, 2H).	2,2,2-トリフルオロエタンスルホニルクロリド

【０４４９】

化合物８１

【化９０】



ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－（（シクロブチルメチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＣＨＣｌ$_3$（１０ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ａ３、３００ｍｇ、８５３μｍｏｌ）、塩化シクロブチルメタンスルホニル（２８６ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、及びピリジン（２０２ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１２：１）によって精製し、表題生成物（１２０ｍｇ、２９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５３分、ｍ／ｚ：４８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５０】

ステップ２：３－（４－（（シクロブチルメチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物８１）

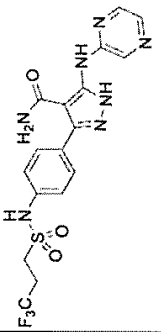
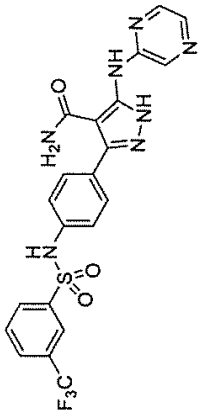
ＤＣＭ（４ｍＬ）及びＴＦＡ（４ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－（（シクロブチルメチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（６０ｍｇ、１２４μｍｏｌ）の混合物を、３０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をNH_4OHでｐＨ７～８に中和し、次いで、ＤＣＭ（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１２：１）によって精製して、表題生成物（２０ｍｇ、３７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２０分、ｍ／ｚ：４２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：１２．９４（ｓ，１Ｈ），１０．１０（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），２．０８（ｓ，１Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，４Ｈ）．

【０４５１】

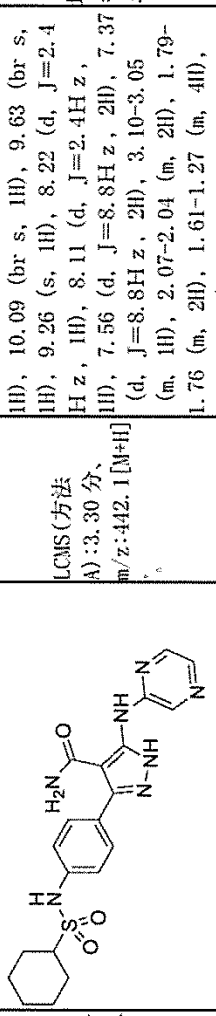
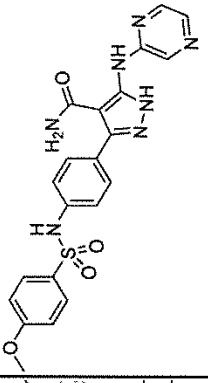
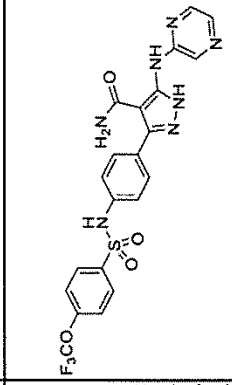
以下の化合物（表６）を、３－（４－（（シクロブチルメチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、適切なスルホニルクロリド及び中間体Ａ３から同様に調製した。

【表８－１】

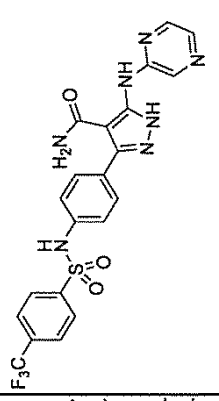
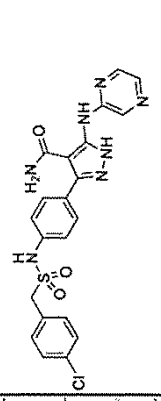
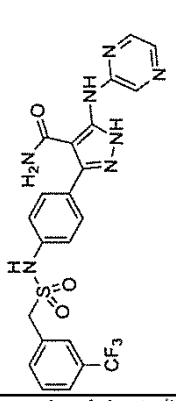
表６

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
72	5-(ピラジン-2-イルアミノ)-3-(4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.21分、m/z:456.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.97(s,1H),10.35(s,1H),9.63(s,1H),9.26(s,1H),8.25-8.21(m,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.59(d,J=8.8Hz,2H),7.38(d,J=8Hz,2H),6.15(s,1H),3.45(t,J=7.6Hz,3H),2.85-2.72(m,J=8.8Hz,3H).	3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド
73	5-(ピラジン-2-イルアミノ)-3-(4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.56分、m/z:504.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.91(br s,1H),9.59(br s,1H),9.21(br s,1H),8.20-7.80(m,7H),7.44(d,J=8.0Hz,2H),7.22(d,J=8.0Hz,2H).	4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド

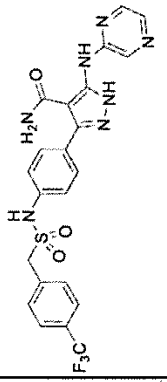
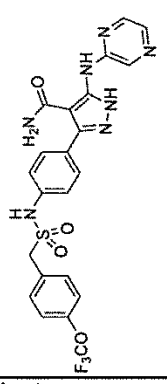
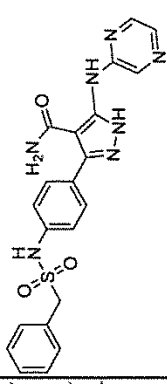
【表８－２】

74	3-(4-(シクロヘキサンスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.30分、m/z:442.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.96(br s,1H),10.09(br s,1H),9.63(br s,1H),9.26(s,1H),8.22(d,J=2.4Hz,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.56(d,J=8.8Hz,2H),7.37(d,J=8.8Hz,2H),3.10-3.05(m,1H),2.07-2.04(m,2H),1.79-1.76(m,2H),1.61-1.27(m,4H),1.33-1.11(m,2H).	塩化シクロヘキサンスルホニル
82	3-(4-((4-メトキシフェニル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.24分、m/z:466.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.89(s,1H),10.57(s,1H),9.58(s,1H),9.23(s,1H),8.22(s,1H),8.11(d,J=2.8Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,2H),7.48(d,J=8.8Hz,2H),7.24(d,J=8.8Hz,2H),7.10(d,J=8.8Hz,2H),5.98(s,1H),3.81(s,3H).	4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド
78	5-(ピラジン-2-イルアミノ)-3-(4-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.63分、m/z:520.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.90(s,1H),10.83(s,1H),9.54(s,1H),9.20(s,1H),8.20(s,1H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.60(s,2H),7.50(s,2H),7.26(s,3H).	4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド

【表８－３】

79	5-(ピラジン-2-イルアミノ)-3-(4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.42分、m/z:503.6[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.92(s, 1H), 11.03(s, 1H), 9.56(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.07(s, J=11.6Hz, 4H), 7.50(s, 2H), 7.27(s, 2H), 8.20(s, 1H).	4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド
70	3-(4-(((4-クロロフェニル)メチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.48分、m/z:484.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.97(s, 1H), 10.16(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.51(br s, 4H), 7.32(s, 4H), 4.59(s, 2H).	(4-クロロフェニル)メタンスルホニルクロリド
83	5-[(ピラジン-2-イル)アミノ]-3-(4-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンスルホンアミド}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.55分、m/z:518.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 10.25(s, 1H), 9.66(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.73-7.68(m, 2H), 7.59-7.54(m, 5H), 7.32(d, J=7.2Hz, 2H), 6.07(s, 1H), 4.74(s, 3H).	(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンスルホニルクロリド

【表８－４】

76	5-[(ピラジン-2-イル)アミノ]-3-(4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンスルホンアミド}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.69分、m/z:518.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.00(s, 1H), 10.24(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.23-8.22(m, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 2H), 7.58-7.52(m, 5H), 7.35(d, J=8.4Hz, 3H), 4.71(s, 2H).	(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンスルホニルクロリド
80	5-(ピラジン-2-イルアミノ)-3-(4-(((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.63分、m/z:534.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.00(s, 1H), 10.24(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.23-8.22(m, 1H), 8.11(d, 1H), 7.56(d, 2H), 7.46-7.33(m, 6H), 6.14(br s, 1H), 4.64(s, 2H), 2.08(s, 1H).	(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンスルホニルクロリド
77	3-(4-((フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.22分、m/z:450.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, CDCl$_3$):12.98(s, 1H), 10.17(s, 1H), 9.67(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.12(d, J=2.4Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36(t, J=3.6Hz, 3H), 7.32(s, 2H), 7.31(d, J=2.8Hz, 2H), 4.56(s, 2H), 0.87-0.84(m, 1H).	塩化フェニルメタンスルホニル

10

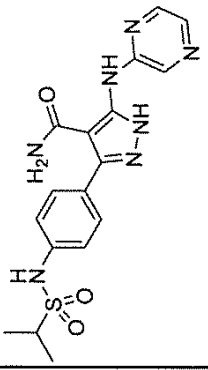
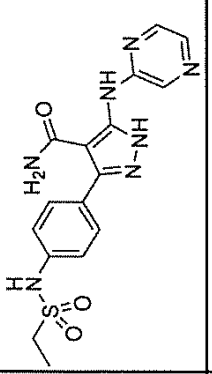
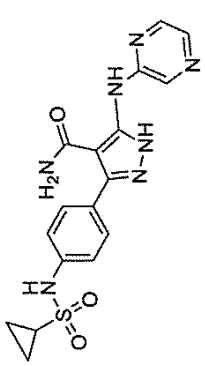
20

30

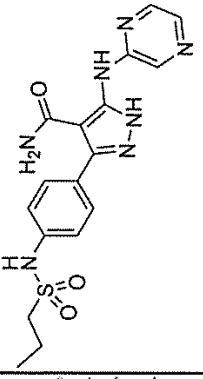
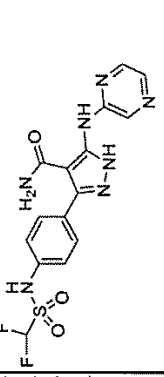
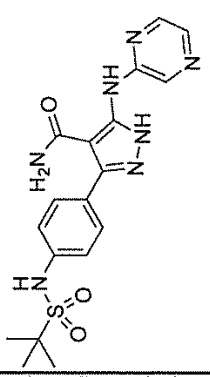
40

50

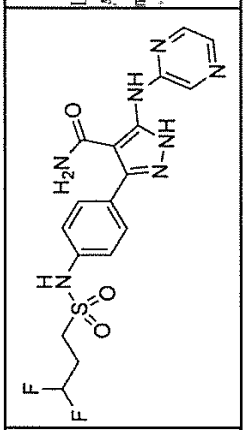
【表８－５】

71	3-(4-((1-メチルエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.92分、m/z:402.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.93(s, 1H), 10.09(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.55(t, J=8.4Hz, 2H), 7.33(t, J=8.4Hz, 2H), 1.28(t, J=6.8Hz, 6H).	プロパン-2-スルホニルクロリド
108	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.78分、m/z:388.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.94(s, 1H), 10.13(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.22(t, J=4.0Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.32(d, J=8.0Hz, 2H), 3.30(s, 2H), 2.08(s, 1H), 1.83-1.73(m, 4H).	塩化エタンスルホニル
68	3-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.25分、m/z:400.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):12.99(s, 1H), 10.11(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.45(dd, J=7.6, 7.2Hz, 5H), 6.04(s, 1H), 2.72(s, 1H), 0.99(s, 4H).	塩化シクロプロパンスルホニル

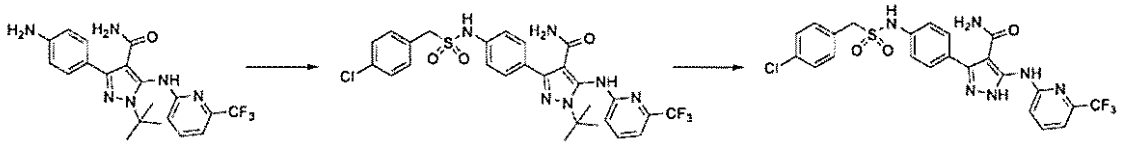
【表８－６】

97	3-(4-(プロピルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.06分、m/z:401.8[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.95(s, 1H), 10.13(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(d, J=1.6Hz, 1H), 7.57(d, J=8.0Hz, 2H), 7.35(d, J=7.2Hz, 2H), 3.15(t, J=5.6Hz, 2H), 1.72(q, J=14.8Hz, 2H), 0.45(t, J=14.8Hz, 3H).	プロパン-1-スルホニルクロリド
63	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.05分、m/z:410.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.99(s, 1H), 11.24(s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.59(d, J=9.4Hz, 2H), 7.39-7.34(m, 3H), 7.21-7.08(m, 1H), 6.17(s, 1H).	塩化ジフルオロメタンスルホニル
69	3-(4-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.15分、m/z:416.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.96(br s, 1H), 9.93(br s, 1H), 9.65(br s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.51(d, J=8.4Hz, 2H), 7.41(d, J=8.0Hz, 2H), 1.33(s, 9H). 2つの活性プロトンが認められない。	2-メチルプロパン-2-スルホニルクロリド

【表８－７】

123	3-(4-((3,3-ジフルオロプロピル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.06分、m/z:438.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.03(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.23(br s, 1H), 8.11(t, J=2.8Hz, 1H), 7.59(t, J=8.4Hz, 2H), 7.37(t, J=8.4Hz, 2H), 6.21(m, 1H), 2.30(br s, 2H).	3,3-ジフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド

【０４５２】
化合物６０
【化９１】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－［（４－クロロフェニル）メタンスルホンアミド］フェニル｝－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

０℃のピリジン（５ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ａ２、１２４ｍｇ、２９６μｍｏｌ）の溶液に、（４－クロロフェニル）メタンスルホニルクロリド（１１５ｍｇ、５１０μｍｏｌ）を添加し、結果として得られる混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製し、表題生成物（７０ｍｇ、３９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．３２分、ｍ／ｚ：６０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５３】

ステップ２：３－（４－（（（４－クロロフェニル）メチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物６０）

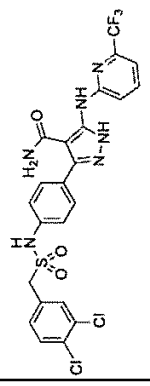
ＤＣＭ（４ｍＬ）及びＴＦＡ（４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－［（４－クロロフェニル）メタンスルホンアミド］フェニル｝－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（７０ｍｇ、１１５μｍｏｌ）の溶液を、３５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を、濾過を介して収集し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（１８ｍｇ、２８％）を黄色の固体として得た。

【０４５４】

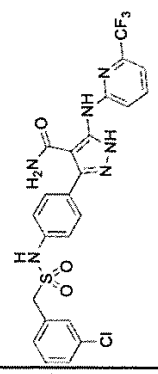
以下の化合物（表７）を、３－（４－（（（４－クロロフェニル）メチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、適切なスルホニルクロリド出発物質（ＳＭ）及び中間体Ａ２から同様に調製した。

【表９－１】

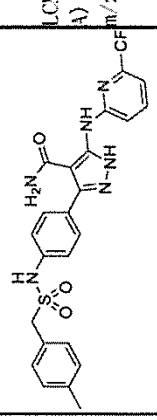
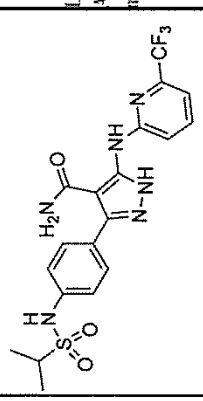
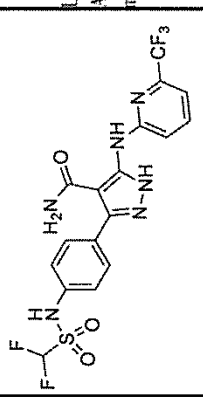
表７

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
56	3-(4-((3,4-ジクロロフェニル)メチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.23分、m/z:585.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.97(s, 1H), 10.22(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.24(d, J=8.8Hz, 1H), 7.99(t, J=8.0Hz, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.57(d, J=2.8Hz, 2H), 7.35-7.26(m, 5H), 6.13(br s, 1H), 4.65(s, 2H).	(3,4-ジクロロフェニル)メタンスルホニルクロリド
55	3-(4-(((4-フルオロフェニル)メチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.03分、m/z:535.1[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.96(s, 1H), 10.16(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.33(s, 5H), 7.21(t, J=8.4Hz, 2H), 7.57(s, 2H). 3つの活性プロトンが認められない。	(4-フルオロフェニル)メタンスルホニルクロリド

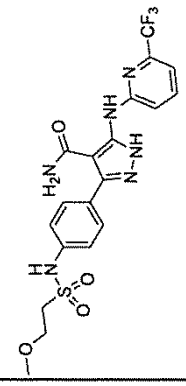
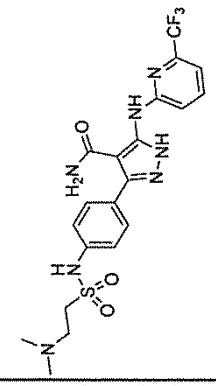
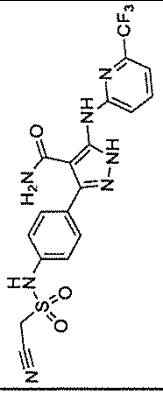
【表９－２】

59	3-(4-(((3-クロロフェニル)メチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.10分、m/z:551.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.96(s, 1H), 10.23(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.24(d, J=8.8Hz, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.45-7.25(m, 7H), 4.63(s, 2H).3つの活性プロトンが認められない。	(3-クロロフェニル)メタンスルホニルクロリド
58	3-(4-(((2-クロロフェニル)メチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.08分、m/z:551.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.73(s, 1H), 9.92(s, 1H), 8.29(d, J=7.6Hz, 1H), 7.47(q, J=5.6Hz, 1H), 7.38(q, J=5.6Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 6H), 7.08(d, J=8.4Hz, 1H), 4.28(s, 2H).4つの活性プロトンが認められない。	(2-クロロフェニル)メタンスルホニルクロリド
126	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.53分、m/z:455.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):8.20-8.16(m, 1H), 7.85-7.77(m, 1H), 7.49-7.46(m, 2H), 7.32-7.30(m, 2H), 7.23-7.10(m, 1H), 3.10(q, J=7.2Hz, 2H), 1.25(t, J=7.6Hz, 3H).	塩化エチルスルホニル

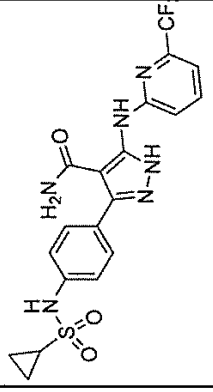
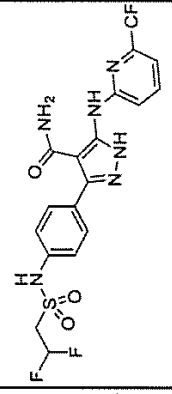
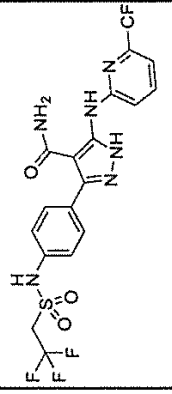
【表９－３】

57	3-(4-((p-トリルメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.12分、m/z:531.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.96(s, 1H), 10.12(br s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.23(d, J=7.6Hz, 1H), 7.98(t, J=7.6Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.34-7.30(m, 3H), 7.17(s, 4H), 4.50(s, 2H), 2.29(s, 3H).	p-トリルメタンスルホニルクロリド
54	3-(4-((1-メチルエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.78分、m/z:469.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.93(s, 1H), 10.09(s, 1H), 9.76(s, 1H), 8.22(d, J=8.0Hz, 1H), 9.78(t, J=7.6Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.37(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(d, J=7.2Hz, 1H), 6.11(s, 1H), 1.28(d, J=6.8Hz, 6H).	プロパン-2-スルホニルクロリド
53	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.85分、m/z:477.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 11.29(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 7.98(t, J=8Hz, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 7.38(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31-7.05(m, 2H).	塩化ジフルオロメタンスルホニル

【表９－４】

150	3-(4-((2-メトキシエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.59分、m/z:485.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.96(s, 1H), 10.14(s, 1H), 9.77(s, 1H), 8.22(d, J=8.4Hz, 1H), 7.98(t, J=8.0Hz, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36-7.30(m, 4H), 6.10(s, 1H), 3.67(t, J=6.0Hz, 2H), 3.44(t, J=6.0Hz, 2H), 3.19(s, 3H).	2-メトキシエタン-1-スルホニルクロリド
151	3-(4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.83分、m/z:498.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.78(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.24(d, J=7.2Hz, 1H)、7.97(t, J=8.0Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(d, J=7.2Hz, 1H), 7.13(d, J=8.4Hz, 2H), 5.93(s, 1H), 3.09-3.05(m, 2H), 2.61-2.58(m, 2H), 2.08(s, 6H).	2-クロロエタン-1-スルホニルクロリド
29	3-(4-((シアノメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.59分、m/z:466.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.12(s, 1H), 11.06(s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.61(d, J=8.8Hz, 2H), 7.42-7.39(m, 4H), 4.99(s, 2H).	塩化シアノメタンスルホニル

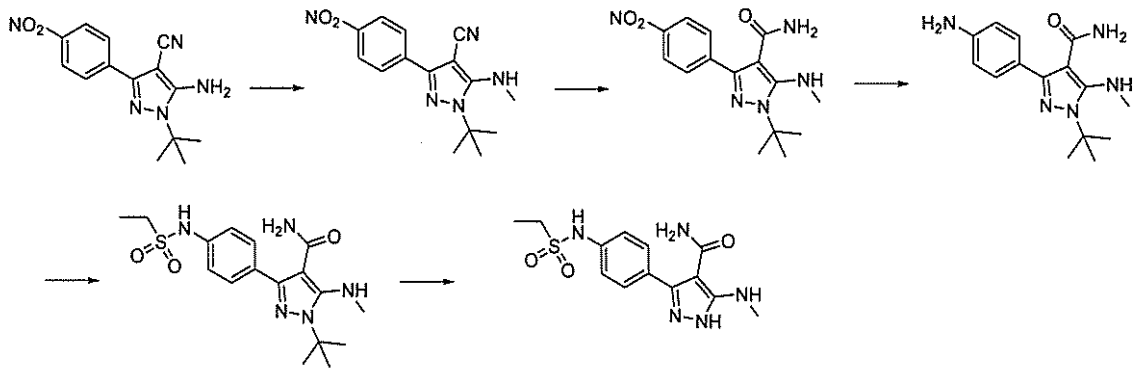
【表９－５】

52	3-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.68分、m/z:467.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.96(s,1H),10.10(br s,1H),9.75(s,1H),8.21(s,1H),7.98(t,J=8.0Hz,1H),7.58-7.56(m,2H),7.39-7.30(m,4H),6.10(br s,1H),2.76-2.70(m,1H),1.00-0.98(m,4H).	塩化シクロプロパンスルホニル
49	3-(4-((2,2-ジフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.72分、m/z:491.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.97(s,1H),10.54(s,1H),9.79(s,1H),8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.99(t,J=8.0Hz,1H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.37(d,J=8.4Hz,2H),7.31(d,J=7.2Hz,1H)6.41(tt,J=5.4Hz,4.4Hz,1H),4.02(dt,J=14.8,4.0Hz,2H).	2,2-ジフルオロエタン-1-スルホニルクロリド
43	3-(4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.86分、m/z:509.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.72(s,1H),9.92(s,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.29(d,J=7.2Hz,1H),7.25(d,J=8.4Hz,2H),7.02(d,J=8.4Hz,2H),5.84(s,1H),3.66(q,J=10.4Hz,2H).	2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホニルクロリド

【０４５５】

化合物１１９

【化９２】



ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（メチルアミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（３００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（３１５ｍｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、ＮａＯＭｅ（２２８ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（２０ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。$NaBH_4$（１６０ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮して、粗生成物（３００ｍｇ、７６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．４５分、ｍ／ｚ：３００．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５６】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（メチルアミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（メチルアミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２７０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の溶液に、３０％の含水H_2O_2（２０ｍＬ）及び５％の含水ＮａＯＨ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２０分間撹拌し、次いで、８０℃まで１６時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、H_2O（２０ｍＬ）で希釈した。沈殿物を、濾過を介して収集し、H_2Oで洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（２５０ｍｇ、８７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．９２分、ｍ／ｚ：３１８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５７】

ステップ３：３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（メチルアミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１８５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、飽和含水NH_4Cl（５ｍＬ）、Ｚｎ粉末（１９０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の混合物を、６０℃まで１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、次いで、H_2Oで希釈した。沈殿物を濾過によって収集し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（１５０ｍｇ、９０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．３５分、ｍ／ｚ：２８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５８】

ステップ４：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

$CHCl_3$（５ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びピリジン（５５．０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の溶液に、$EtSO_2Cl$（５３

．６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（３５ｍｇ、２７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．８７分、ｍ／ｚ：３８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５９】

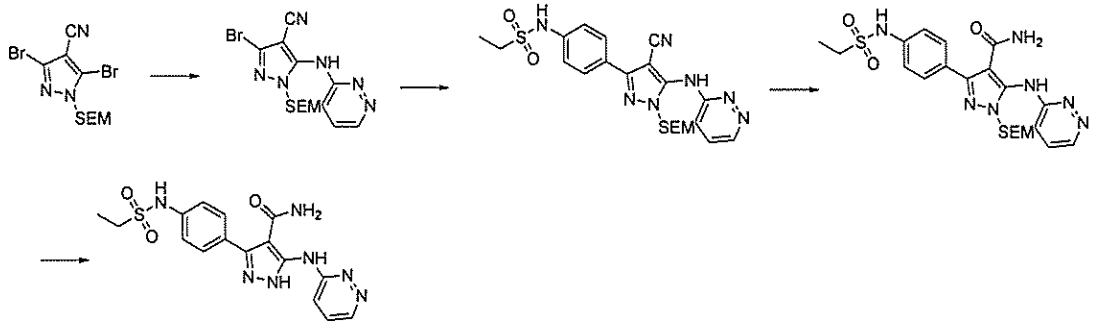
ステップ５：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１１９）

ＴＦＡ（２ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH、１０：１：０．１）によって精製し、表題生成物（１２ｍｇ、４０％）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：３．５０分、ｍ／ｚ：３２４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１９－３．１４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４６０】

化合物６４

【化９３】



ステップ１：３－ブロモ－５－［（ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

脱気した１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）、ピラジン－３－アミン（４９８ｍｇ、５．２４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４７９ｍｇ、５２４μｍｏｌ）、キサントホス（５９９ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（５．１１ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題生成物（３８０ｍｇ、１８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１５分、ｍ／ｚ：３９５．０、３９７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６１】

ステップ２：Ｎ－（４－｛４－シアノ－５－［（ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）エタン－１－スルホンアミド

脱気した１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（３００ｍｇ、７５８μｍｏｌ）、Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド（２３５ｍｇ、７５８μｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（６９．４ｍ

ｇ、７５．８μｍｏｌ）及びNa_2CO_3（３．７９ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下にて１００℃で２０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：０～０：１）によって精製して、表題生成物（２３０ｍｇ、８７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３１分、ｍ／ｚ：５００．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６２】

ステップ３：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

５０％の含水１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－シアノ－５－［（ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）エタン－１－スルホンアミド（２００ｍｇ、４００μｍｏｌ）の溶液に、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１０ｍｇ、２３．４μｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2下にて１００℃まで１６時間加熱した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製し、表題生成物（８０ｍｇ、３８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５３分、ｍ／ｚ：５１８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６３】

ステップ４：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（ピリダジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物６４）

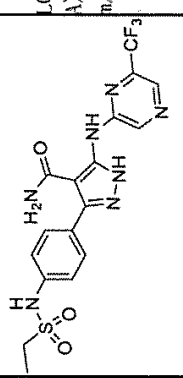
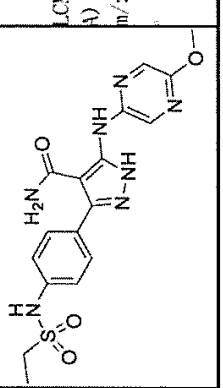
３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（８０ｍｇ、１５４μｍｏｌ）、１２．０ＭのＨＣｌ（０．５ｍＬ）、及びＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を、N_2下にて３０℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH、１０：１：０．１）によって精製し、表題生成物（１０ｍｇ、２５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４４分、ｍ／ｚ：３８８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－　７．３７（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｓ，１Ｈ），３．２０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４６４】

化合物６４の完全合成に続いて、ステップ１に記載されるように使用される記述された中間体とともに３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリルから始めて、以下の化合物（表８）を調製した。

【表１０】

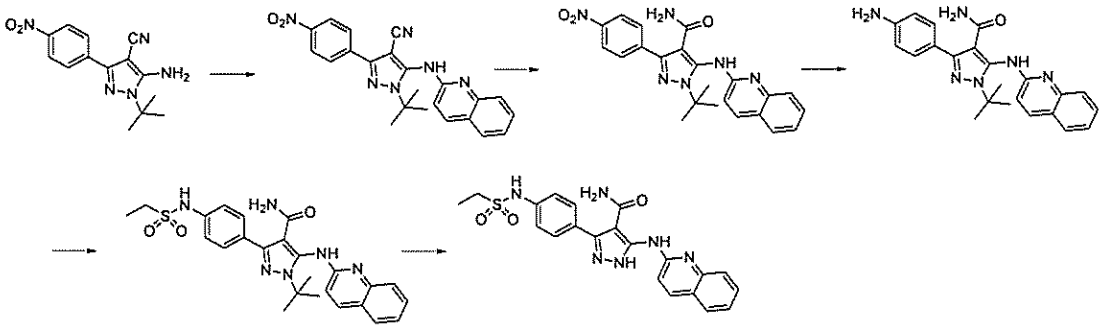
表８

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	中間体
44	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.44分、m/z:456.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):13.17 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.6Hz, 2H), 3.18 (q, J=6.4Hz, 2H), 1.23 (t, J=6.4Hz, 3H).	6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン
90	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.13分、m/z:418.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.81 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (q, J=6.8Hz, 2H), 1.23 (t, J=6.8Hz, 3H).	5-メトキシピラジン-2-アミン

【０４６５】

化合物８９

【化９４】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－５－［（キノリン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
脱気した１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２ｇ、７．００ｍｍｏｌ）、２－クロロキノリン（１．０３ｇ、６．３０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６４１ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、キサントホス（８１０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６．８４ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（５２０ｍｇ、１８％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５４分、ｍ／ｚ：４１３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６６】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－５－［（キノリン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－５－［（キノリン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５２０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、３０％の含水H_2O_2（１０ｍＬ）及び５％の含水ＮａＯＨ（１．５ｍＬ）を添加し、反応物を８０℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、残渣をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×７０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（１ｇ、＞１００％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８０分、ｍ／ｚ：４３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６７】

ステップ３：３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（キノリン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－５－［（キノリン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（５０ｍｇ）の混合物を、H_2下にて室温で一晩撹拌した。懸濁液をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題生成物（４６０ｍｇ、９９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６０分、ｍ／ｚ：４０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６８】

ステップ４：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（キノリン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
$CHCl_3$（５ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（キノリン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４６０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（１７４ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、及びピリジン（２７０ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１２：１）によって精製して、表題生成物

（１２０ｍｇ、２１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．１２分、ｍ／ｚ：４９３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６９】

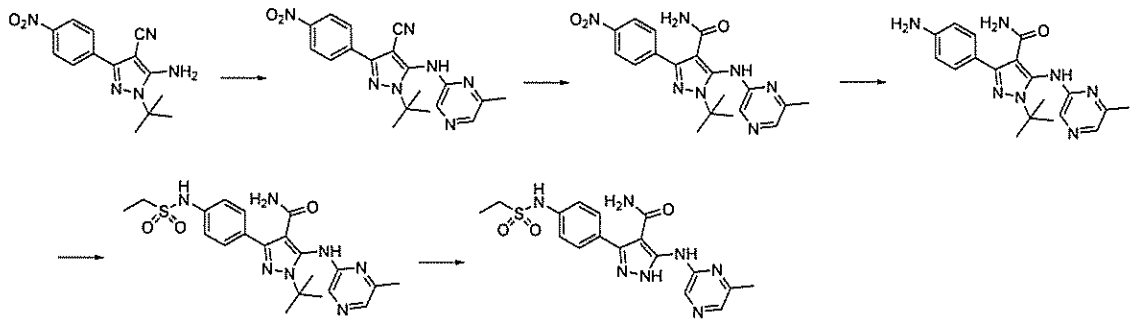
ステップ５：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（キノリン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物８９）

ＴＦＡ（５ｍＬ）及びＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（キノリン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２０ｍｇ、０．２４３６ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を１．０ＭのＮＨ$_4$ＣｌでｐＨ９～１０に塩基性化した。沈殿物をＰＥ（３×５ｍＬ）で粉砕し、濾過によって収集し、次いで、減圧下で乾燥させて、表題生成物（８０ｍｇ、７５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８０分、ｍ／ｚ：４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１３．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．３１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．０４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．６６（ｍ，８Ｈ），６．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４７０】

化合物８４

【化９５】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

脱気した１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２ｇ、７．００ｍｍｏｌ）、２－クロロ－６－メチルピラジン（８９９ｍｇ、７．００ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（６４１ｍｇ、７００μｍｏｌ）、キサントホス（８１０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（６．８４ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（２．２２ｇ、８４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２０分、ｍ／ｚ：３７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７１】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）及びＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、３０％の含水Ｈ$_2$Ｏ$_2$（１５ｍＬ）及び５％の含水ＮａＯＨ（０．８ｍＬ）を添加した。混合物を８０℃まで一晩加熱し、次いで、減圧下で濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈した。沈殿物を濾過によって収集し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（７５０ｍｇ、７２％）を黄色の固体とし

て得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６５分、ｍ／ｚ：３９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７２】

ステップ３：３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２００ｍｇ、５０５μｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ）の混合物を、H_2下にて室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製し、表題生成物（２１０ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．０２分、ｍ／ｚ：３６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７３】

ステップ４：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

$CHCl_3$（７ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２００ｍｇ、５４７μｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（８４．３ｍｇ、６５６μｍｏｌ）、及びピリジン（８６．２ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（１４０ｍｇ、５６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．４９分、ｍ／ｚ：４５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７４】

ステップ５：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物８４）

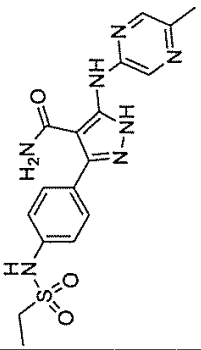
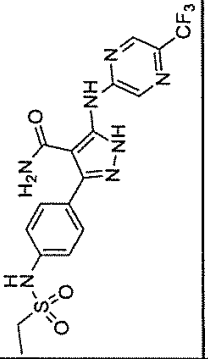
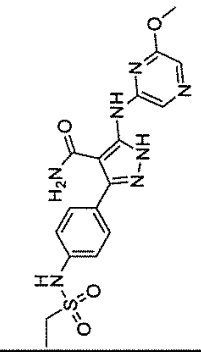
ＤＣＭ（４ｍＬ）及びＴＦＡ（４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１３０ｍｇ、２８４μｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、NH_4OHでｐｈ＝７～８に中和した。沈殿物を濾過によって収集し、ＰＥ（２×５ｍＬ）で粉砕し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（８０ｍｇ、７０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９７分、ｍ／ｚ：４０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９１（ｓ，１Ｈ），１０．１３（ｓ，１Ｈ），９．５５（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．０９（ｓ，１Ｈ），３．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４７５】

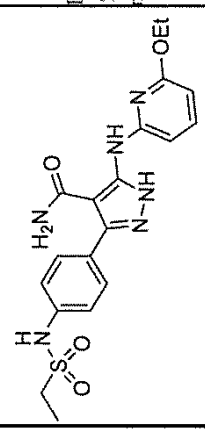
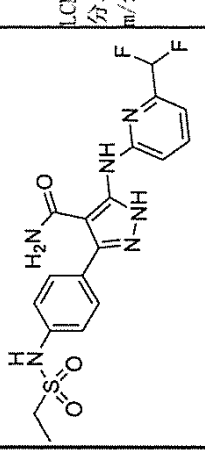
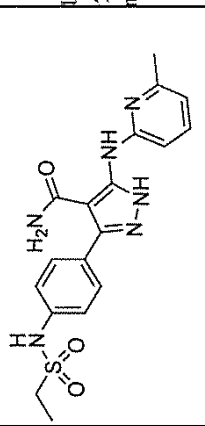
化合物８４の完全合成に続いて、ステップ１に記載されるように使用される記述された出発物質とともに５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリルから始めて、以下の化合物（表９）を調製した。

【表１１－１】

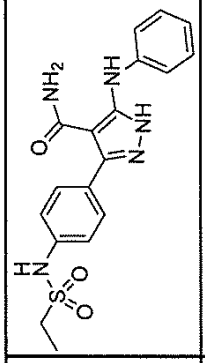
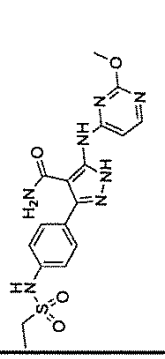
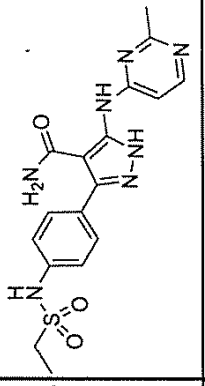
表９

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	出発物質
101	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法B):3.50分、m/z:402.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):9.54(br s,1H),9.12(br s,1H),8.11(s,1H),7.53(d,J=8.4Hz,2H),7.33(d,J=8.4Hz,2H),2.39(s,3H),3.18(q,J=6.0Hz,2H),1.23(t,J=6.0Hz,3H).5つの活性プロトンが検出されない。	2-クロロ-5-メチルピラジン
75	3-(4-エタンスルホンアミドフェニル)-5-{[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.48分、m/z:456.1[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.16(s,1H),10.13(s,1H),9.19(s,1H),8.66(s,1H),7.58(d,J=8.8Hz,2H),7.34(d,J=8.0Hz,2H),6.36(s,1H),3.18(q,J=7.2Hz,2H),1.23(t,J=7.2Hz,3H).	2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン
99	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.63分、m/z:418.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.95(br s,1H),10.15(br s,1H),9.47(br s,1H),8.82(s,1H),7.75(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,2H),7.36(d,J=8.0Hz,2H),6.13(br s,1H),3.88(s,3H),3.20(q,J=6.0Hz,2H),1.24(t,J=6.8Hz,3H).2つの活性プロトンが認められない。	2-クロロ-6-メトキシピラジン

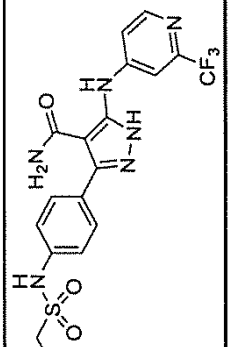
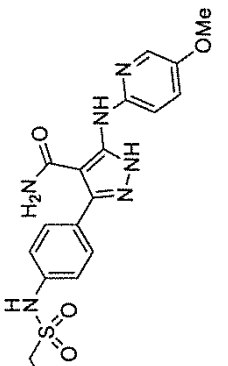
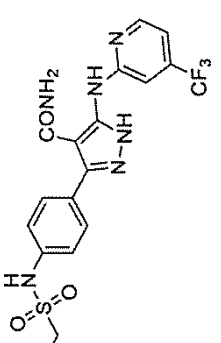
【表１１－２】

96	5-((6-エトキシピリジン-2-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.53分、m/z:431.5[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.74(s,1H),10.21(s,1H),9.33(s,1H),7.59(s,1H),7.51(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=8.4Hz,2H),6.24(d,J=8.0Hz,1H),5.99(S,1H),4.25(q,J=6.8Hz,2H),3.14(q,J=7.2Hz,3H),1.31(t,J=7.2Hz,3H),1.22(q,J=7.2Hz,3H).	2-クロロ-6-エトキシピリジン
92	5-((6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.84分、m/z:437.8[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.87(s,1H),10.08(s,1H),9.68(s,1H),8.12(d,J=8.4Hz,1H),7.90(t,J=7.6Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.35(d,J=7.6Hz,2H),7.13(d,J=7.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.83(s,1H),6.69(s,1H),3.18(q,J=6.8Hz,2H),1.23(d,J=7.2Hz,3H).	中間体D1
94	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.95分、m/z:401.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):12.73(s,1H),10.09(s,1H),9.40(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.35(d,J=8.0Hz,2H),6.70(s,1H),5.98(s,1H),3.18(d,J=7.2Hz,2H),2.35(s,3H),1.23(t,J=7.6Hz,3H).	2-クロロ-6-メチルピリジン

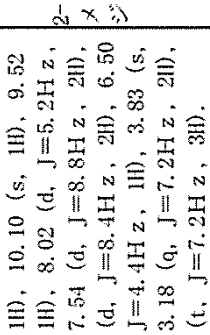
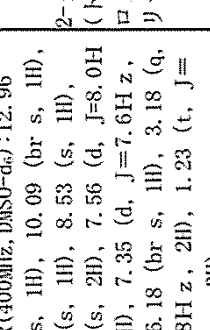
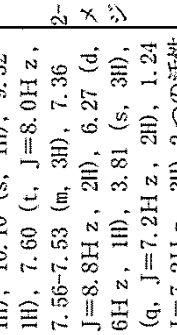
【表１１－３】

124	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(フェニルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.02分、m/z:386.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400Mhz,MeOD-d$_4$):7.57(d,J=8.8Hz,2H),7.43(m,4H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),6.87(t,J=7.6Hz,1H),3.20(q,J=7.2Hz,2H),1.33(t,J=7.2Hz,3H).	ブロモフェニル
123	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.34分、m/z:418.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400Mhz,MeOD-d$_4$):8.11(d,J=4.8Hz,1H),7.48(m,3H),7.31(d,J=6.4Hz,2H),4.48(s,3H),3.11(q,J=7.6Hz,2H),1.22(t,J=7.6Hz,3H).	4-クロロ-2-メトキシピリミジン
125	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法B):0.32分、m/z:402.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400Mhz,MeOD-d$_4$):8.41(d,J=5.6Hz,1H),8.02(d,J=4.2Hz,1H),7.56(d,J=8.0H z,2H),7.43(d,J=7.6H z,2H),3.20(q,J=7.2Hz,2H),2.42(s,3H),1.35(t,J=7.2Hz,3H).	4-クロロ-2-メチルピリミジン
111	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((5-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.39分、m/z:419.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400Mhz,MeOD-d$_4$):8.54(d,J=7.6Hz,1H),8.48(d,J=9.2Hz,1H),7.60(d,J=8.8H z,2H),7.46(d,J=8.8H z,2H),3.23(q,J=7.2Hz,2H),2.63(s,3H),1.36(t,J=7.2Hz,3H).	4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルピリジン

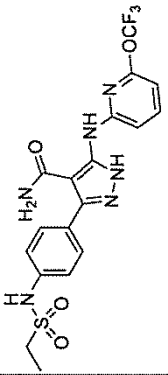
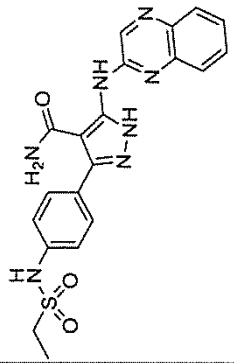
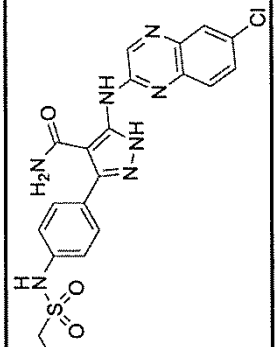
【表１１－４】

104	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.25分、m/z:455.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):8.37(d, J=6.0Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.67(d, J=4.4Hz, 1H), 7.59(d, J=8.8Hz, 2H), 7.44(d, J=8.4Hz, 2H), 3.21(q, J=7.2Hz, 2H), 1.35(t, J=7.2Hz, 3H).	4-クロロ-(2-トリフルオロメチル)ピリジン
88	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((5-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.20分、m/z:417.4[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):9.83(br s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.78(d, J=2.8Hz, 1H), 7.65(dd, J=6.8, 2.0Hz, 2H), 7.26(dd, J=9.2, 3.2Hz, 1H), 7.20(dd, J=9.2, 2.0Hz, 2H), 7.09(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.52(d, J=8.8Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.13(q, J=7.6Hz, 2H), 1.55(t, J=7.6Hz, 3H).	2-クロロ-5-メトキシピリジン
85	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.52分、m/z:455.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):12.96(s, 1H), 10.14(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.44(d, J=4.4Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 7.55(d, J=8.0Hz, 2H), 7.35(d, J=8.8Hz, 2H), 7.17(d, J=4.0Hz, 1H), 6.12(s, 1H), 3.18(d, J=7.2Hz, 2H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H).	2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン

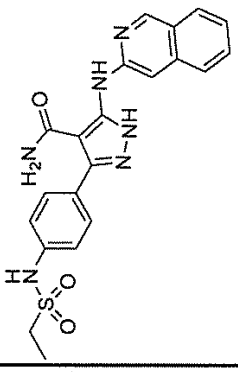
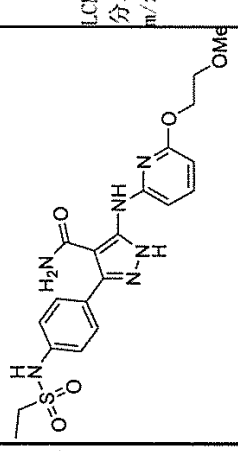
【表１１－５】

95	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.02分、m/z:416.8[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.87(s, 1H), 10.10(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.02(d, J=5.2Hz, 1H), 7.54(d, J=8.8Hz, 2H), 7.34(d, J=8.4Hz, 2H), 6.50(d, J=4.4Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.18(q, J=7.2Hz, 2H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H).	2-クロロ-4-メトキシピリジン
93	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.45分、m/z:454.8[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.96(br s, 1H), 10.09(br s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.07(s, 2H), 7.56(d, J=8.0Hz, 2H), 7.35(d, J=7.6Hz, 2H), 6.18(br s, 1H), 3.18(q, J=6.8Hz, 2H), 1.23(t, J=6.8Hz, 3H).	2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン
107	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.11分、m/z:417.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.76(s, 1H), 10.10(s, 1H), 9.32(s, 1H), 7.60(t, J=8.0Hz, 1H), 7.56-7.53(m, 3H), 7.36(d, J=8.8Hz, 2H), 6.27(d, J=7.6Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.20(q, J=7.2Hz, 2H), 1.24(t, J=7.2Hz, 3H). 2つの活性プロトンが認められない。	2-クロロ-6-メトキシピリジン

【表１１－６】

103	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.20分、m/z:471.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):7.98-7.82(m,2H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),7.42(d,J=8.4Hz,2H),6.72-6.55(m,1H),3.20(q,J=7.2Hz,2H)1.33(t,J=7.2Hz,3H).	2-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン
67	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(キノキサリン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.29分、m/z:438.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.49(s,1),13.06(s,1H),9.91(s,1H),9.44(s,1H),8.88(s,1H),8.21(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.71(d,J=6.8Hz,1H),7.61(d,J=8.4Hz,2H),7.56(d,J=6.8Hz,2H),7.34(d,J=7.2Hz,2H),6.43(br s,1H),3.18(q,J=7.2Hz,2H),1.24(t,J=7.2Hz,3H).	2-クロロキノキサリン
65	5-((6-クロロキノキサリン-2-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.48分、m/z:472.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):9.51(s,1H),8.30(s,1H),7.70(m,4H),7.46(s,1H),7.15(s,1H),6.54(s,1H),4.13(s,1H),3.16(s,2H),1.21(t,J=7.2Hz,3H).	2,6-ジクロロキノキサリン

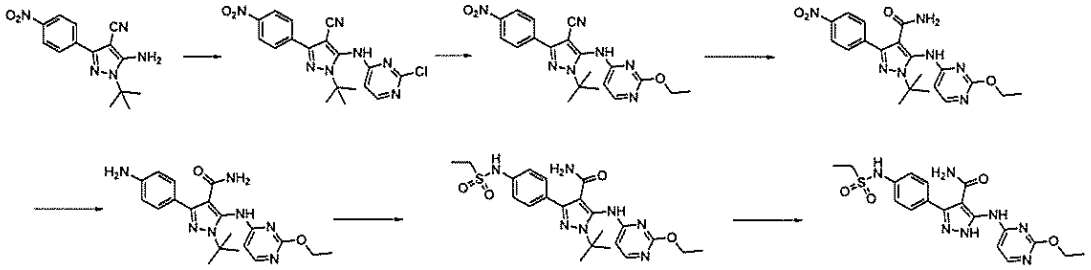
【表１１－７】

S7	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(イソキノリン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.38分、m/z:437.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.82(s,1H),9.71(s,1H),9.04(s,1H),8.23(s,1H),7.97(d,J=7.2Hz,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.64-7.60(m,1H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.39-7.36(m,3H),3.18(q,J=7.2Hz,2H),1.23(t,J=6.8Hz,3H).	3-クロロイソキノリン
128	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.38分、m/z:461.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.77(s,1H),10.12(s,1H),9.32(s,1H),7.61(t,J=7.4Hz,1H),7.52-7.57(m,4H),7.35(d,J=8.6Hz,2H),7.33(brs,1H),6.05(br s,1H),4.33(t,J=5.4Hz,2H),3.65(t,J=5.4Hz,,2H),3.31(s,3H),3.18(q,J=7.0Hz,2H),1.23(t,J=7.5Hz,3H).	2-ブロモ-6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン

【０４７６】

化合物９８

【化９６】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
脱気した１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロピリミジン（１．６ｇ、１１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９６０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１０．２７ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）、及びキサントホス（１．２ｇ、２．１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題生成物（１．２ｇ、２８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４６分、ｍ／ｚ：３９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４７７】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（７００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）及びＮａＯＥｔ（５９５ｍｇ、８．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６５℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１５：１）によって精製して、表題生成物（７３５ｍｇ、９６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３８分、ｍ／ｚ：４０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４７８】

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＤＭＳＯ（４４．５ｍＬ）及びＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（６３５ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の混合物に、３０％の含水H_2O_2（４４．５ｍＬ）及びＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、５滴）を添加し、結果として得られる混合物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をH_2O及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機相を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（６７５ｍｇ、８８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６１分、ｍ／ｚ：４２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４７９】

ステップ４：３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（６２５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（１２ｍＬ）、及びＺｎ粉末（４７６ｍｇ、７．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６０℃で一晩撹拌した。反応混

合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をH_2O及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（４７５ｍｇ、８２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１４分、ｍ／ｚ：３９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８０】

ステップ５：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＣＨＣｌ$_3$（２５ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７１ｍｇ、０．６８５ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（１３１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、及びピリジン（１０７ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌し、次いで、H_2O及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５０：１）によって精製し、表題生成物（１１０ｍｇ、１９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１２分、ｍ／ｚ：４８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８１】

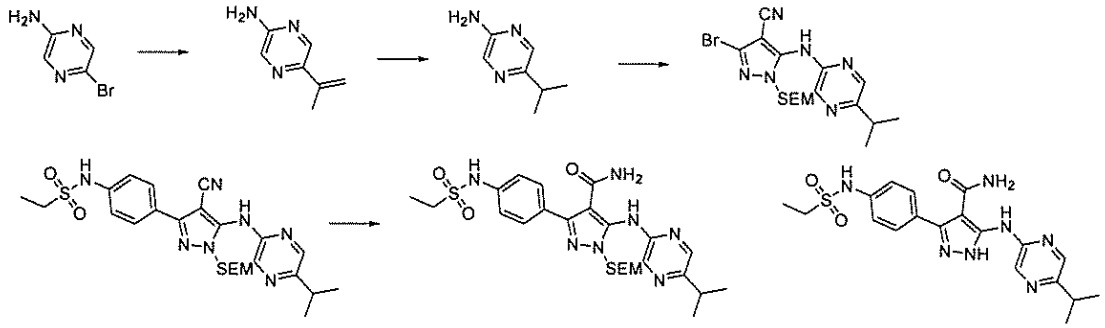
ステップ６：５－（（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物９８）

ＴＦＡ（２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１１０ｍｇ、２２５μｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和NH_4Cl（２ｍＬ）で塩基性化した。沈殿物を濾過し、濾過ケーキをEt_2O（２×２ｍＬ）、続いて、ｎ－ヘキサン（２ｍＬ）で洗浄して、表題生成物（７１ｍｇ、７３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．９６分、ｍ／ｚ：４３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．０４（ｓ，１Ｈ），１０．１１（ｓ，１Ｈ），９．７５（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４８２】

化合物６６

【化９７】



ステップ１：５－（プロプ－１－エン－２－イル）ピラジン－２－アミン

脱気した８０％の含水１，４－ジオキサン（３００ｍＬ）中の５－ブロモピラジン－２－アミン（５ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロプ－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．７８ｇ、３４．４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（７．９３ｇ、５７．４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２．

３４ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃まで一晩加熱した。混合物をH_2O（３００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１）によって精製して、表題生成物（２．９ｇ、７５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．３８分、ｍ／ｚ：１３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８３】

ステップ２：５－（プロパン－２－イル）ピラジン－２－アミン

５－（プロプ－１－エン－２－イル）ピラジン－２－アミン（１ｇ、７．３９ｍｍｏｌ）、$Pd(OH)_2$（２４ｍｇ、１６７μｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（８ｍＬ）の混合物を、H_2下にて室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題生成物（８５０ｍｇ、８４％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．９４分、ｍ／ｚ：１３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８４】

ステップ３：３－ブロモ－５－｛［５－（プロパン－２－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

脱気した１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２．０８ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）、５－（プロパン－２－イル）ピラジン－２－アミン（７５０ｍｇ、５．４６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４９９ｍｇ、５４６μｍｏｌ）、キサントホス（６３０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（５．３１ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、８：１）によって精製して、表題生成物（１．４８ｇ、６２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．６４分、ｍ／ｚ：４３８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８５】

ステップ４：Ｎ－［４－（４－シアノ－５－｛［５－（プロパン－２－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド

脱気した８０％の含水１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－｛［５－（プロパン－２－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．３８ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）、Ｎ［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド（９８０ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（２５７ｍｇ、３１５μｍｏｌ）、及びK_2CO_3（８７０ｍｇ、６．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１）によって精製して、表題生成物（１．２ｇ、７１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．３９分、ｍ／ｚ：５４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８６】

ステップ５：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－｛［５－（プロパン－２－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＥｔＯＨ（１２０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（６０ｍＬ）中のＮ－［４－（４－シアノ－５－｛［５－（プロパン－２－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］エタン－１

－スルホンアミド（５４０ｍｇ、９９６μｍｏｌ）、３０％の含水H_2O_2（６０ｍＬ）、及び５％含水ＮａＯＨ（６０滴）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（９０ｍｇ、１６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９９分、ｍ／ｚ：５６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８７】

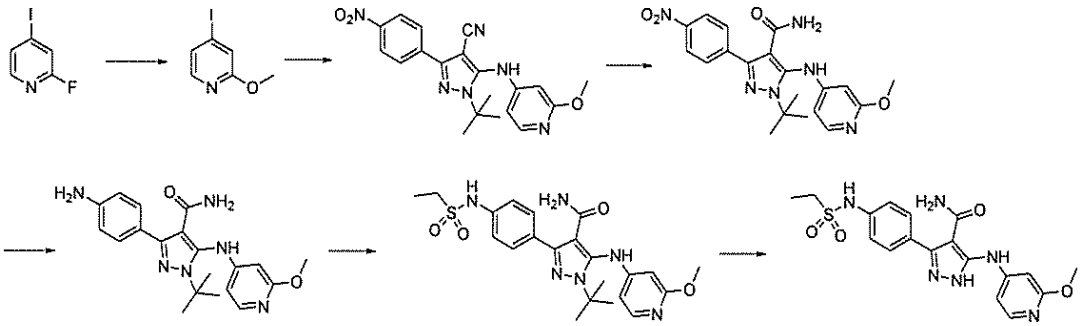
ステップ６：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（５－イソプロピルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物６６）

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－｛［５－（プロパン－２－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及び２．０ＭのＨＣｌ（０．５ｍＬ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。反応混合物をNH_4OHでｐＨ７～８に中和し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（１２ｍｇ、１７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３４分、ｍ／ｚ：４３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９０（ｓ，１Ｈ），１０．０７（ｓ，１Ｈ），９．５２（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．１９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－２．９９（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，９Ｈ）．

【０４８８】

化合物１２１

【化９８】



ステップ１：４－ヨード－２－メトキシピリジン

２－フルオロ－４－ヨードピリジン（１．００ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４．４１ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（２０ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）の混合物を、９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、次いで、減圧下で濃縮して、表題化合物（８６８ｍｇ、８２％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．８３（ｄｄ，Ｊ＝５．４，０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１．４，０．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ）．

【０４８９】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

１，４－ジオキサン（２２ｍＬ）中の５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．０５ｇ、３．６８

ｍｍｏｌ）、４－ヨード－２－メトキシピリジン（８０４ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（８３．４ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、キサントホス（４２６ｍｇ、０．７３６ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１．８１ｇ、５．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、水層をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：０～０：１）によって精製して、表題化合物（１．０４ｇ、７７％）を橙色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：２．３１分、ｍ／ｚ：３９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：８．３３－８．２８（ｍ，２Ｈ），８．１９－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），１．７０（ｓ，９Ｈ）．

【０４９０】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

９０％の含水ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（（２－エトキシピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（２５．７ｍｇ、５９．９μｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物（５３０ｍｇ、定量）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．９８分、ｍ／ｚ：４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２７（ｍ，２Ｈ），８．０３－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ）．

【０４９１】

ステップ４：３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２８０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及び５％のＰｄ／Ｃ（１４ｍｇ）の混合物を、H_2下にて室温で３日間撹拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮して、表題化合物（２５７ｍｇ、９９％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．３６分、ｍ／ｚ：３８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．７６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４３（ｍ，２Ｈ），６．７８－６．７３（ｍ，２Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｍ，９Ｈ）．

【０４９２】

ステップ５：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５０．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びピリジン（１０６μＬ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃まで冷却し、$EtSO_2Cl$（２５μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を滴加した。１時間後、反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１、５×２ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１：０～９

：１）によって精製して、表題化合物（２８．０ｍｇ、４５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．８１分、ｍ／ｚ：４７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）：７．７７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，２Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．１１（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６５（ｓ，９Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４９３】

ステップ６：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１２１）

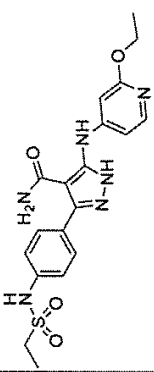
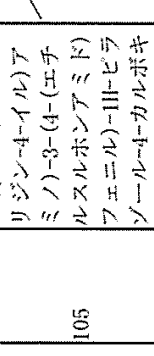
ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（２－メトキシピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２８．０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をＳＣＸカートリッジ（ＭｅＯＨ、次いで、ＭｅＯＨ中の２．０ＭのＮＨ$_{3}$）によって精製し、表題化合物（２４．２ｍｇ、９８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．５８分、ｍ／ｚ：４１７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）：７．８４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．９３－６．９０（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４９４】

ステップ１における対応するアルコールとの化合物１２１の完全合成に続いて、以下の化合物（表１０）を調製した。

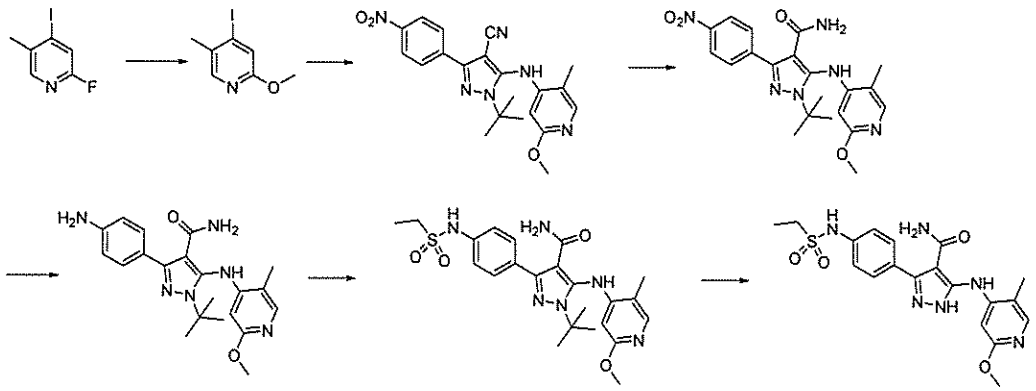
【表１２】

表１０

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
105	5-((2-エトキシピリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.29分、m/z:431.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):7.92(d, J=7.2Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.44(d, J=8.4Hz, 2H), 7.28(br s, 1H), 5.35(t, J=4.8Hz, 1H), 4.44(q, J=7.2Hz, 2H), 3.23(q, J=7.2Hz, 2H), 1.53(t, J=7.6Hz, 3H).	エタノール
106	5-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.47分、m/z:467.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.90(s, 1H), 10.14(s, 1H), 9.33(s, 1H), 7.89(d, J=6.0Hz, 1H), 7.57(d, J=8.4Hz, 2H), 7.37(d, J=8.4Hz, 2H), 7.19(s, 1H), 6.97(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 6.36(tt, J=54.8, 3.6Hz, 1H), 4.51(q, J=7.2Hz, 2H), 3.18(q, J=7.2Hz, 2H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H). 2つの活性プロトンが認められない。	2,2-ジフルオロエタノン-1-オール

【０４９５】
化合物１１８

【化９９】



ステップ１：４－ヨード－２－メトキシ－５－メチルピリジン
２－フルオロ－４－ヨード－５－メチルピリジン（１．０６ｇ、４．４７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４．３６ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（５４２μＬ、１３．４ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（１０ｍＬ）の混合物を、９０℃で３時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、Et_2O（５×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：０～９：１）によって精製し、表題化合物（７４６ｍｇ、６７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：２．４４分、ｍ／ｚ：２５０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．９１（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）．

【０４９６】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
１，４－ジオキサン（３５ｍＬ）中の５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（６９６ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）、４－ヨード－２－メトキシ－５－メチルピリジン（７２４ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（５４．５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、キサントホス（２８１ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１．１８ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で２１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：０～２：３）によって精製し、表題化合物（９９２ｍｇ、８３％）を橙色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：２．３１分、ｍ／ｚ：４０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．４３－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．１８－８．１３（ｍ，３Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），５．６２（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｓ，９Ｈ）．

【０４９７】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（４４３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（２３．１ｍｇ、５４．０μｍｏｌ）及び９０％の含水ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）の混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を再結晶化（ＥｔＯＨ）によって精製し、表題化合物（３４６ｍｇ、７２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（

方法Ｃ）：１．９５分、ｍ／ｚ：４２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．３０－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．０６－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．４３（ｓ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ）．

【０４９８】

ステップ４：３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２４６ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（２５ｍｇ）の混合物を、Ｈ$_{2}$下にて室温で１６時間撹拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物（２１５ｍｇ、９６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．４４分、ｍ／ｚ：３９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５８－６．５１（ｍ，２Ｈ），５．４１（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）．

【０４９９】

ステップ５：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１１５ｍｇ、０．２９１ｍｍｏｌ）、ＥｔＳＯ$_{2}$Ｃｌ（５５μＬ、０．５８３ｍｍｏｌ）、ピリジン（２３５μＬ、２．９１ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（５ｍＬ）の混合物を、室温で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１：０～４：１）によって精製して、黄色の残渣を生じた（７５．７ｍｇ）。ＳＣＸカートリッジ（ＭｅＯＨ、次いで、ＭｅＯＨ中の２ＭのＮＨ$_{3}$）によって更に精製し、表題化合物（３２．７ｍｇ、２２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．８２分、ｍ／ｚ：４８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６８（ｍ，３Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．４１（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．１１（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５００】

ステップ６：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１１８）

ＴＦＡ（０．５ｍＬ）及びＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２９．６ｍｇ、０．０５６９ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＳＣＸカートリッジ（ＭｅＯＨ、次いで、ＭｅＯＨ中の２ＭのＮＨ$_{3}$）によって精製し、表題化合物（２２．０ｍｇ、９０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：１．６６分、ｍ／ｚ：４３１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．８８（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ　２Ｈ），３．７７（ｓ，３

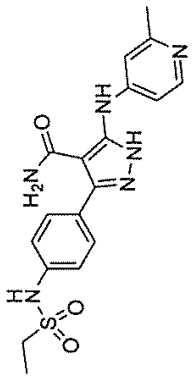
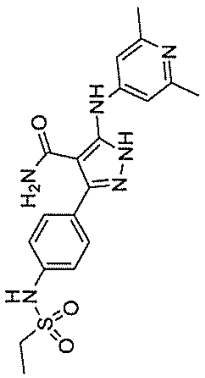
Ｈ），３．２２－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５０１】

化合物１１８の完全合成に続いて、ステップ２に記載される記述された中間体とともに５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリルから始めて、以下の化合物（表１１）を調製した。

【表１３】

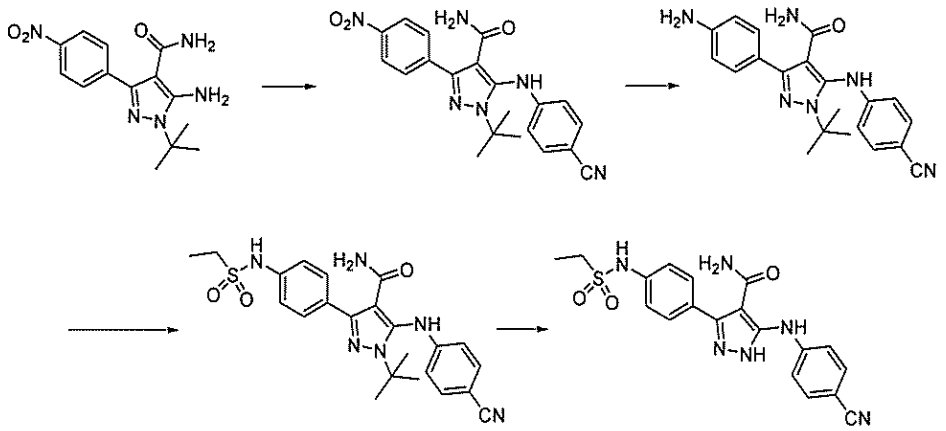
表１１

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
113	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法C):1.33分、m/z:401.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6):12.84 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.14 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.3Hz, 3H).	4-ブロモ-2-メチルピリジン
112	5-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法C):1.38分、m/z:415.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6):12.82 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 3.17 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.22 (t, J=7.3Hz, 3H).	4-ブロモ-2,6-ジメチルピリジン

【０５０２】

化合物１０２

【化１００】



ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（４－シアノフェニル）アミノ）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４５５ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（６８３ｍｇ、４．５０ｍｍｏｌ）、及び４－フルオロベンゾニトリル（２３６ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下にて１５０℃で３時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（３０４ｍｇ、２３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．４０分、ｍ／ｚ：４０５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０３】

ステップ２：３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（４－シアノフェニル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＭｅＯＨ（１８ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（４－シアノフェニル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０４ｍｇ、０．７５１ｍｍｏｌ）、飽和含水NH_4Cl（６ｍＬ）、及びＺｎ粉末（２４５ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）との間で分配した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（２５５ｍｇ、９０％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．８２分、ｍ／ｚ：３７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０４】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（４－シアノフェニル）アミノ）－３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

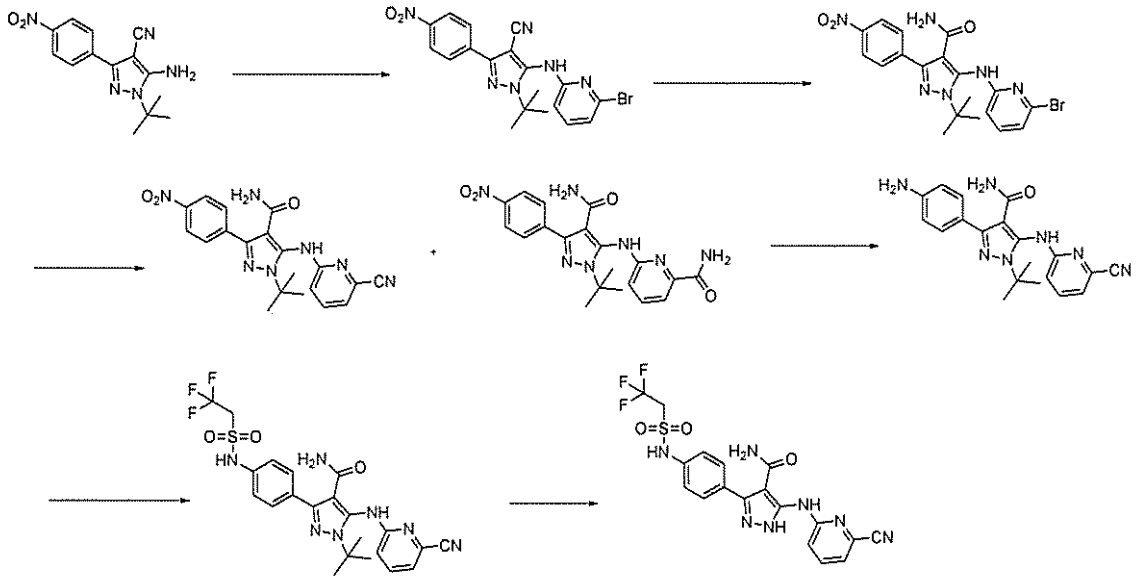
$CHCl_3$（１０ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（４－シアノフェニル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１５０ｍｇ、４００ｍｍｏｌ）及びピリジン（１２６ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$EtSO_2Cl$（１０２ｍｇ、８００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、H_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（２７ｍｇ、１４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５７分、ｍ／ｚ：４６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０５】

ステップ４：５－（（４－シアノフェニル）アミノ）－３－（４－（エチルスルホンアミ

ド）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１０２）
　ＴＦＡ（１ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（４－シアノフェニル）アミノ］－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｍｇ、０．０５７８ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をEt_2O（３×３ｍＬ）で粉砕し、次いで、減圧下で乾燥させて、表題生成物を黄色の固体としてのＴＦＡ塩（１０ｍｇ、４０％）として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．２８分、ｍ／ｚ：４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６２－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５０６】
化合物２３７
【化１０１】



ステップ１：５－［（６－ブロモピリジン－２－イル）アミノ］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
　１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（３．０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、２，６－ジブロモピリジン（２．４８ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９６１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、キサントホス（１．２１ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６．８４ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）によって精製して、表題生成物（３．６ｇ、７７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．３７分、ｍ／ｚ：４４１．１、４４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０７】
ステップ２：５－（（６－ブロモピリジン－２－イル）アミノ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
　５－［（６－ブロモピリジン－２－イル）アミノ］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２．０ｇ、４．５３ｍｍｏｌ）、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎ’ｓ触媒（１９４ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、及び９０％の含水１，４－ジオキサン（１１０ｍＬ）の混合物を、N_2下にて１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、４０：１）によって精製して、表題生成物（６３０ｍｇ、３０％

）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９２分、ｍ／ｚ：４５９．０、４６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０８】

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド及び６－（（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－カルバモイル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）ピコリンアミド

ＮＭＰ（１００ｍＬ）中の５－［（６－ブロモピリジン－２－イル）アミノ］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１０ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４．１３ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）、及びＣｕＣＮ（３．８８ｇ、４３．４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１５０℃で一晩撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に注ぎ、水（１００ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ、１：４）によって精製し、１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２．２ｇ、２５％）を黄色の固体、ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６５分、ｍ／ｚ：４０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$として、６－（（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－カルバモイル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）ピコリンアミド（３９０ｍｇ）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２５分、ｍ／ｚ：４２４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０９】

ステップ４：３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（９０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（７１．９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（２ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（５０ｍｇ、６０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８０分、ｍ／ｚ：３７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１０】

ステップ５：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（３１．５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ピリジン（３１．５ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（４ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（２０ｍｇ、２９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５３分、ｍ／ｚ：５２２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１１】

ステップ６：５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２３７）

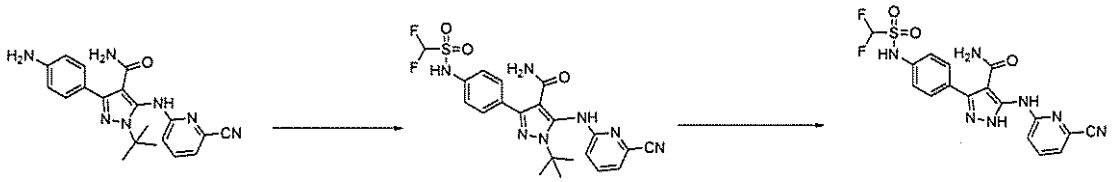
ＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、空気乾

燥させて、表題化合物（１０ｍｇ、５６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３２分、ｍ／ｚ：４６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．８８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｑ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５１２】

化合物２５８

【化１０２】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、F_2CHSO_2Cl（１２０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、ピリジン（２１０ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、３８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４８分、ｍ／ｚ：４９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１３】

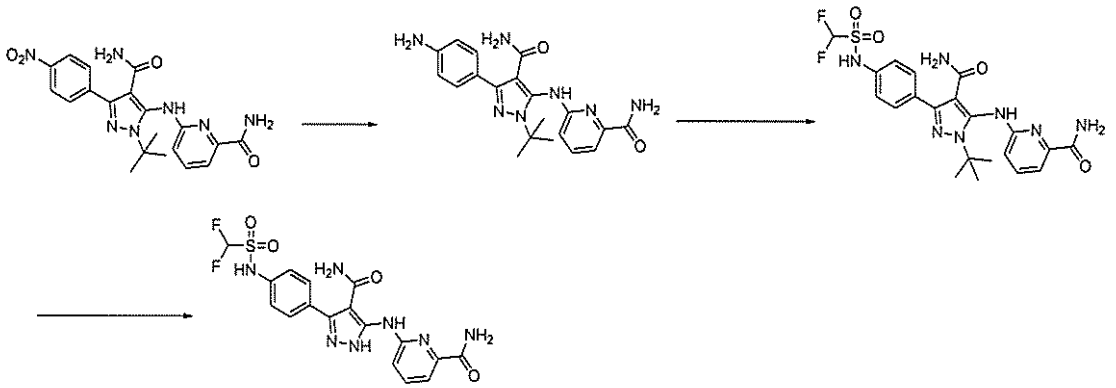
ステップ２：５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２５８）

１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（６－シアノピリジン－２－イル）アミノ］－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１０２１ｍｍｏｌ）及び１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（８ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。　結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（２０ｍｇ、４５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１８分、ｍ／ｚ：４３４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１３．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），９．２５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５１４】

化合物２５７

【化１０３】



ステップ１：６－（（３－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－カルバモイル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）ピコリンアミド

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び含水飽和NH_4Cl（２ｍＬ）中の６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－カルボキサミド（化合物２３７から、３９０ｍｇ、０．９２１０ｍｍｏｌ）及びＺｎ粉末（３００ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ）の混合物を、４５℃で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、１：３５）によって精製し、表題生成物（３２０ｍｇ、８８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．３３分、ｍ／ｚ：３９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１５】

ステップ２：６－（｛１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－２－カルボキサミド

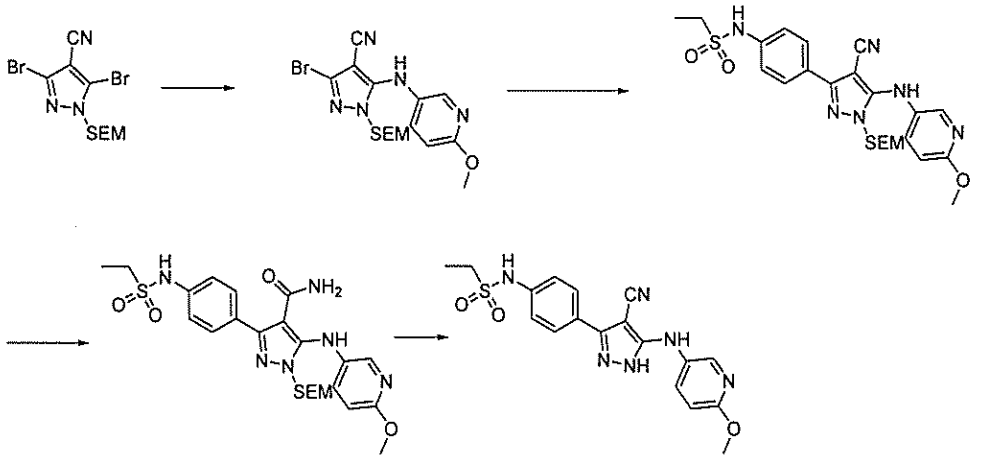
６－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、F_2CHSO_2Cl（８６．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ピリジン（１５０ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（７５ｍｇ、３９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１２分、ｍ／ｚ：５０８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１６】

ステップ３：６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－２－カルボキサミド（化合物２５７）

１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（４ｍＬ）中の６－（｛１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－２－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。　結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、乾燥させて、表題生成物（３０ｍｇ、６８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．７１分、ｍ／ｚ：４５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．２８　ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．２４（ｔ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）．

【０５１７】
化合物１１５
【化１０４】



ステップ１：３－ブロモ－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（４００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、５－アミノ－２－メトキシピリジン（１５３ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（２３．３ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）、キサントホス（１２０ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（５０８ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、セライトを通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：０～３：２）によって精製し、表題化合物（２５７ｍｇ、５８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８０分、ｍ／ｚ：４２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．２３（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝２．８，０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，２Ｈ），０．８９－０．８４（ｍ，２Ｈ），－０．０４（ｓ，９Ｈ）．

【０５１８】
ステップ２：Ｎ－（４－（４－シアノ－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）エタンスルホンアミド

６０％の含水ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２００ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド（中間体Ｃ１６、２１９ｍｇ、０．７０６ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（５．２８ｍｇ、２３．５μｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（１９．３ｍｇ、４７．１μｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１９４ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：０～１：１）によって精製して、表題化合物（１９１ｍｇ、７６％）を無色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．７２分、ｍ／ｚ：５２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１０．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝２．８，０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１

Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９０－０．８４（ｍ，２Ｈ），－０．０６１（ｓ，９Ｈ）．

【０５１９】

ステップ３：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

８０％の含水ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のＮ－（４－（４－シアノ－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）エタンスルホンアミド（１８０ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（７．３０ｍｇ、１７．０μｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物（１８１ｍｇ、９７％）を無色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４７分、ｍ／ｚ：５４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．９，０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，０．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．５２－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），０．７９－０．７４（ｍ，２Ｈ），－０．１０（ｓ，９Ｈ）．

【０５２０】

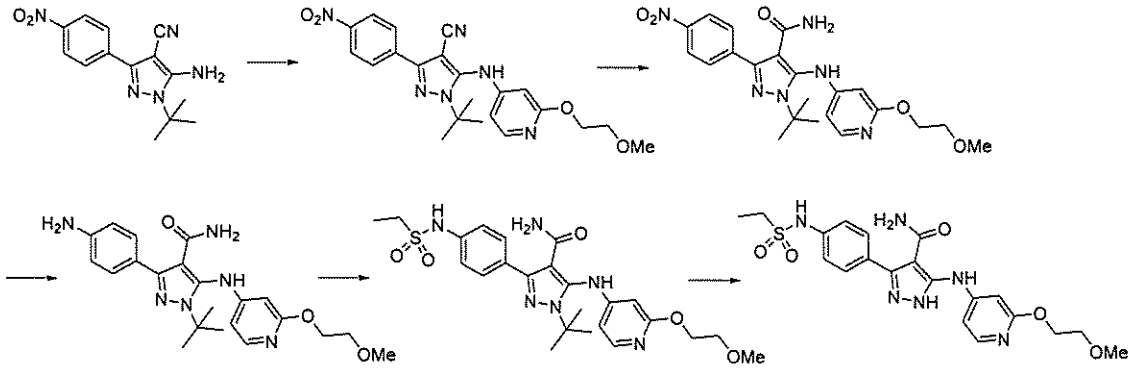
ステップ４：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１１５）

ＴＦＡ（０．５ｍＬ）及びＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｍｇ、５４．８μｍｏｌ）の溶液を、室温で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、表題化合物を白色の固体（６．７ｍｇ、２９％）として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８３分、ｍ／ｚ：４１７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．５９（ｓ，１Ｈ），１０．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．１４（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５２１】

化合物１２７

【化１０５】



ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の３－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ａ、１０３ｍｇ、０．３６０ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン（０．１ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（８．１１ｍｇ、０．０４００ｍｍｏｌ）、キサントホス（３６ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（０．１８ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて８０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を１００℃まで更に１．５時間加熱し、次いで、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：０～１：１）によって精製し、表題化合物（１０５ｍｇ、６７％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．３７分、ｍ／ｚ：４３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２２】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１０５ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．１０ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、及び３０％の含水H_2O_2（２ｍＬ）の混合物を、６０℃で１時間撹拌した。H_2O_2の追加の充填を添加し、混合物を更に２時間撹拌した。混合物をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：０～１：１）によって精製し、表題生成物（２５ｍｇ、２３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．００分、ｍ／ｚ：４５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２３】

ステップ３：５－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１０％のＰｄ／Ｃ（５ｍｇ）及びＭｅＯＨ（５ｍＬ）の混合物を、H_2下にて室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮し、表題生成物（２１ｍｇ、９０％）を静置すると固化する黄色の油として得た。ＬＣ

ＭＳ（方法Ａ）：１．５２分、ｍ／ｚ：４２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２４】

ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の５－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２１ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（０．０１ｍＬ、０．１０ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．０４ｍＬ、０．４９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１：０～９：１）によって精製し、表題生成物（１２ｍｇ、４７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８２分、ｍ／ｚ：５１７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２５】

ステップ５：５－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１２７）

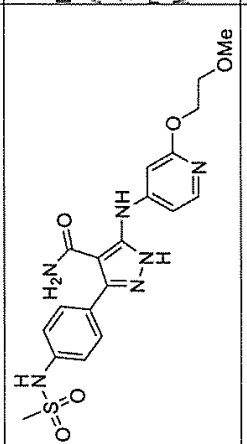
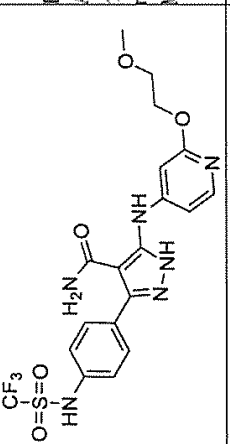
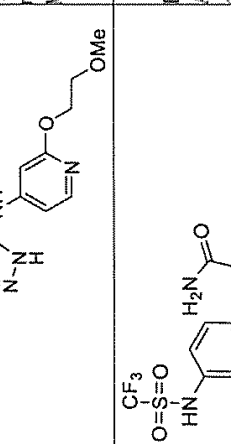
ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をＳＣＸカートリッジ（ＭｅＯＨ、次いで、ＭｅＯＨ中の２．０ＭのNH_3）によって精製し、表題生成物（１０ｍｇ、９３％）をクリーム色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．６４分、ｍ／ｚ：４６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．８５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝５．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５２６】

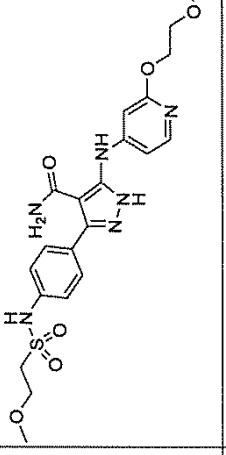
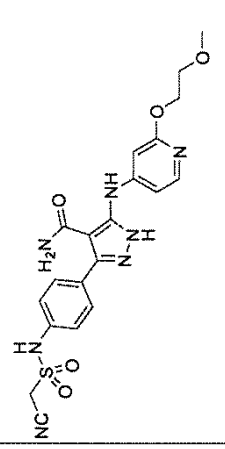
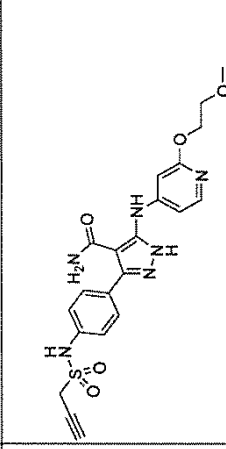
化合物１２７の完全合成に続いて、ステップ４に記載される対応する塩化スルホニルとともに５－（４－アミノフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドから始めて、以下の化合物（表１２）を調製した。

【表１４－１】

表１２

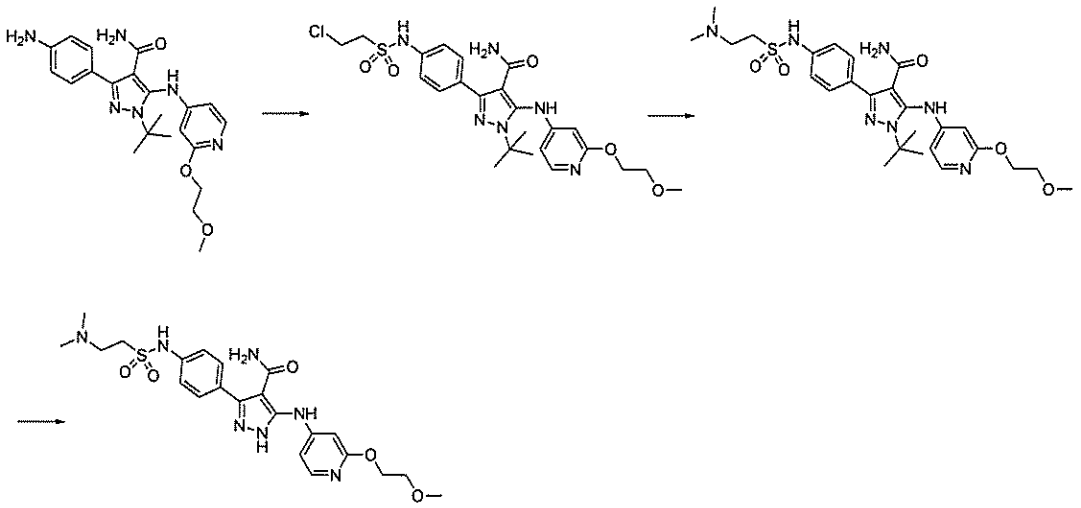
化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
122	5-((2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.25分、m/z:447.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):7.85(d,J=5.2Hz,1H),7.59-7.42(m,4H),7.25(br s,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),4.35(t,J=4.4Hz,2H),3.75(t,J=4.4Hz,2H),3.44(s,3H),3.06(s,3H).	塩化メタンスルホニル
114	5-((2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-((トリフルオロメチル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.62分、m/z:501.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):7.94(d,J=7.2Hz,1H),7.68-7.62(m,3H),7.49(d,J=8.8Hz,2H),7.38(br s,1H),4.5(t,J=4.0Hz,2H),3.82(t,J=4.0Hz,2H),3.43(s,3H).	トリフルオロメタンスルホニルクロリド
221	3-(4-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)フェニル)-5-((2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.42分、m/z:476.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):7.83(d,J=6.0Hz,1H),7.46(d,J=8.4Hz,2H),7.34(d,J=8.4Hz,2H),7.22(s,1H),6.91(dd,J=5.6,0.8Hz,1H),4.34(t,J=4.4Hz,2H),3.75(t,J=4.4Hz,2H),3.42(s,3H),2.79(s,6H).	塩化ジメチルスルファモイル

【表１４－２】

120	5-((2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-((2-メトキシエチル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.30分、m/z:491.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):7.92(d,J=6.8 1H),7.67(br s,1H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),7.44(d,J=8.4Hz,2H),7.36(d,J=6.0Hz,1H),4.51(t,J=4.4Hz,2H),3.83-3.77(m,4H),3.43-3.40(m,5H),3.30(m,3H).	2-メトキシエチルスルホニルクロリド
110	3-(4-((シアノメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.73分、m/z:472.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):7.84(d,J=6.0Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.49(d,J=8.4,2H),7.23(s,1H),6.93(dd,J=5.6,0.8Hz,1H),4.58(s,1H),4.35(t,J=4.4Hz,2H),3.75(t,J=4.4,2H),3.64(s,1H),3.42(s,3H).	塩化シアノメタンスルホニル
109	5-((2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-(プロプ-2-イン-1-イルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法B):0.39分、m/z:471.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):7.94(d,J=7.2Hz,1H),7.66(s,1H),7.62-7.59(m,2H),7.50-7.48(m,2H),7.36(s,1H),4.50(q,J=2.8Hz,2H),4.14(d,J=2.4Hz,2H),3.84-3.81(m,2H),3.43(s,3H),2.90(t,J=2.4Hz,1H).	プロプ-2-イン-1-スルホニルクロリド

【０５２７】
化合物１１６

【化１０６】



ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－（（２－クロロエチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４００ｍｇ、０．９４２２ｍｍｏｌ）、２－クロロエタン－１－スルホニルクロリド（３０６ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及びピリジン（２９７ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製し、表題生成物及び脱離生成物１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－（ビニルスルホンアミド）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミの混合物ド（１００ｍｇ、１９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．４３分、ｍ／ｚ：５５１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２８】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホンアミド］フェニル｝－５－｛［２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［４－（２－クロロエタンスルホンアミド）フェニル］－５－｛［２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、Me_2NH（９０５μＬ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を４０℃で一晩撹拌した。追加のMe_2NH（１３６μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を更に精製することなく次ステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．３４分、ｍ／ｚ：５６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２９】

ステップ３：３－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

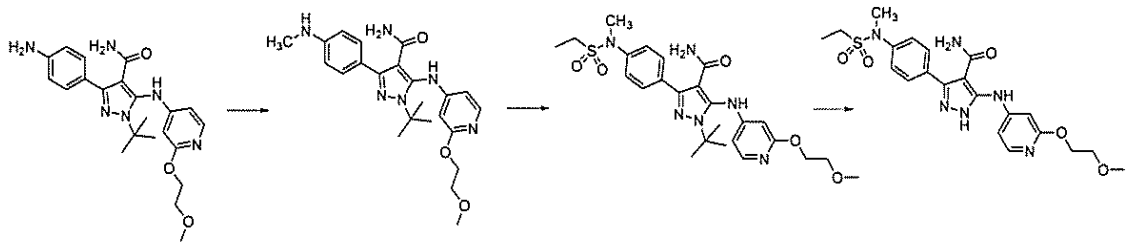
ＴＦＡ（１．５ｍＬ）及びＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－［２－（ジメチルアミノ）エタンスルホンアミド］フェニル｝－５－｛［２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で

濃縮し、次いで、Et_2O（２×５ｍＬ）で粉砕し、表題生成物を白色の固体としてのモノＴＦＡ塩（２８ｍｇ、３８％）として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．３３分、ｍ／ｚ：５０５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：７．９３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．６１（ｄ，３Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｓ，６Ｈ）．５つの活性プロトンが認められない。

【０５３０】

化合物１１７

【化１０７】



ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－（メチルアミノ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．１１７７ｍｍｏｌ）、ＮａＯＭｅ（２５．４ｍｇ、０．４７０８ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（３５．１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６０℃まで３時間加熱した。次いで、$NaBH_4$（４４．２ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られる混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１２：１）によって精製して、表題化合物（４５ｍｇ、４４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：０．４８分、ｍ／ｚ：４３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３１】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－３－［４－（Ｎ－メチルエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

$CHCl_3$（５ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－３－［４－（メチルアミノ）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４０ｍｇ、０．０９１２１ｍｍｏｌ）の溶液に、$EtSO_2Cl$（２３．４ｍｇ、０．１８２４ｍｍｏｌ）及びピリジン（２８．８ｍｇ、０．３６４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、H_2O（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１２：１）によって精製して、表題生成物（１３ｍｇ、２７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：１．１３分、ｍ／ｚ：５３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３２】

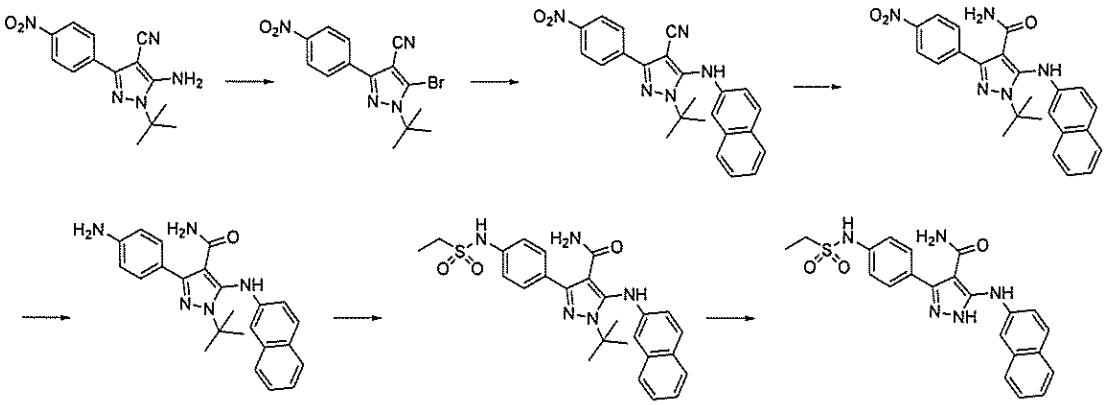
ステップ３：５－（（２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル）アミノ）－３－（４－（（２－メトキシエチル）スルホンアミド）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１１７）

ＴＦＡ（１．５ｍＬ）及びＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－３－［４－（Ｎ－メチルエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１３ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、褐色の固体としてのモノＴＦＡ塩（１０ｍｇ、８６％）として表題生成物を得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．３７分、ｍ／ｚ：４７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）：７．９４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６２（ｍ，５Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５３３】

化合物８６

【化１０８】



ステップ１：５－ブロモ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）中の５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、ＣｕＢｒ$_{2}$（４４８ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、及び亜硝酸イソブチル（２１５ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下にて室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び飽和含水ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１５：１）によって精製して、表題生成物（３１０ｍｇ、５０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：２．１３分、ｍ／ｚ：３４９．０、３５１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．４１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｓ，１Ｈ）．

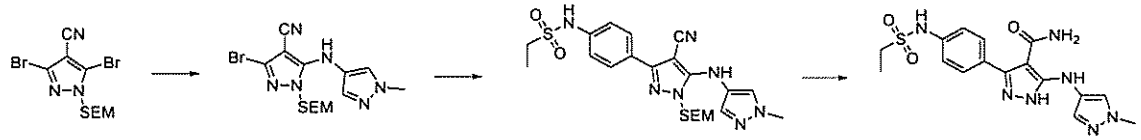
【０５３４】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ナフタレン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

脱気した１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の５－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２ｇ、５．７２ｍｍｏｌ）、ナフタレン－２－アミン（８１９ｍｇ、５．７２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（５２３ｍｇ、０．５７２０ｍｍｏｌ）、キサントホス（６５９ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５．５７ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１５０ｍＬ）で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製し、表題生成物（９７０ｍｇ、４１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９２分、ｍ／ｚ：４１２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３５】
ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ナフタレン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ナフタレン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（９７０ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、３０％の含水H_2O_2（１５ｍＬ）、５％の含水ＮａＯＨ（１．５ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（１５ｍＬ）の混合物を、を８０℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H_2Oで希釈した。沈殿した固体を濾過によって収集し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（１．０ｇ、１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．１２分、ｍ／ｚ：４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５３６】
ステップ４：３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ナフタレン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ｉ－ＰｒＯＨ（１５ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ナフタレン－２－イル）アミノ］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の１０％のＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ）の混合物を、H_2下にて室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（１６０ｍｇ、３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９７分、ｍ／ｚ：３９９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５３７】
ステップ５：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（ナフタレン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
$CHCl_3$（７ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ナフタレン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１６０ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（６１．７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、及びピリジン（７６．０ｍｇ、０．９６１２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１２：１）によって精製し、表題生成物（８０ｍｇ、４１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０２分、ｍ／ｚ：４９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５３８】
ステップ６：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（ナフタレン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物８６）
ＴＦＡ（３ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－［（ナフタレン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（７５ｍｇ、０．１５２５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をNH_4OHでｐＨ９～１０に塩基性化した。沈殿した固体を濾過によって収集し、洗浄し（H_2O）、減圧下で乾燥させて、表題生成物（２０ｍｇ、３０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７０分、ｍ／ｚ：４３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．７３（ｓ，１Ｈ），１０．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１８（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ）．
【０５３９】
化合物１００

【化１０９】



ステップ１：３－ブロモ－５－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（１２７ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１９ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）、キサントホス（１５１ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．２８ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題生成物（２２０ｍｇ、４２％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０５分、ｍ／ｚ：３９６．９、３９８．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．８１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）．

【０５４０】

ステップ２：Ｎ－（４－｛４－シアノ－５－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）エタン－１－スルホンアミド

８０％の含水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２１０ｍｇ、０．５２８４ｍｍｏｌ）及びＮ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド（１６４ｍｇ、０．５２８４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３８．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（１１１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下にて１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製し、表題生成物（１７０ｍｇ、６４％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９１分、ｍ／ｚ：５０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．００（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），－０．０４（ｓ，９Ｈ）．

【０５４１】

ステップ３：３－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１００）

濃縮H_2SO_4（１ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－シアノ－５－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）エタン－１－スルホンアミドの混合物（２０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で２日間撹拌した。反応混合物をNH_4OHでｐＨ９～１０に塩基性化し、次いで、ＤＣＭ（３×１０ｍ

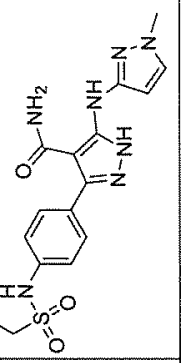
Ｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH、８：１：０．１）によって精製して、表題生成物（４ｍｇ、２５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５７分、ｍ／ｚ：３９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．３９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．６４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｍ，３Ｈ）．

【０５４２】

化合物１００の合成に続いて、ステップ１に記載される記述された中間体とともに３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリルから始めて、以下の化合物（表１３）を調製した：

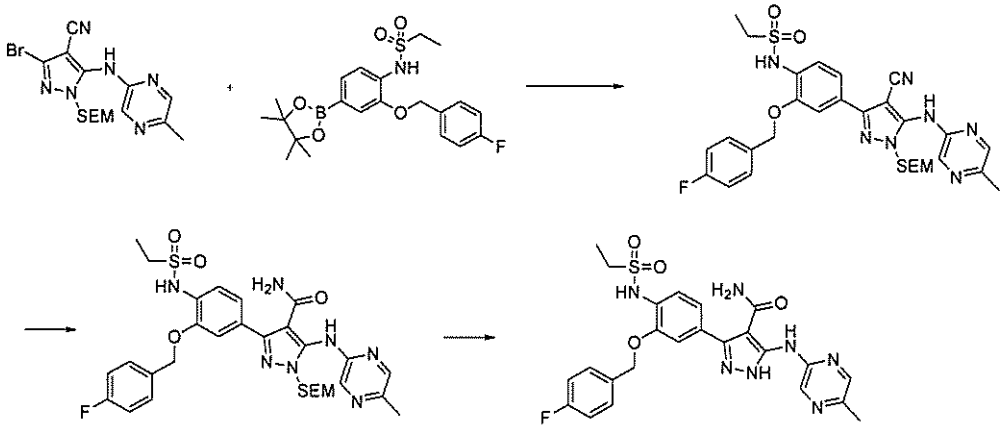
【表１５】

表１３

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
91	3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.80分、m/z:390.1[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.52 (br s, 1H), 10.00 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 4H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.39 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H).	1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン

【０５４３】
化合物２２

【化１１０】



ステップ１：Ｎ－（４－（４－シアノ－５－（（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

脱気した８０％の含水１，４－ジオキサン（１２．５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ５、２００ｍｇ、４８８μｍｏｌ）、Ｎ－｛２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（中間体Ｃ１、２１２ｍｇ、４８８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３９．８ｍｇ、４８．８μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１０３ｍｇ、９７６μｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下にて１００℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題生成物（２００ｍｇ、６４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．４９分、ｍ／ｚ：６３８．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０５４４】

ステップ２：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－５－（（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

５０％の含水ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中のＮ－（４－（４－シアノ－５－（（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド（２００ｍｇ、３１３μｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製し、表題生成物（１００ｍｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１４分、ｍ／ｚ：６５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４５】

ステップ３：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－５－（（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＴＦＡ（２ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－５－（（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１５２μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に調整し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（

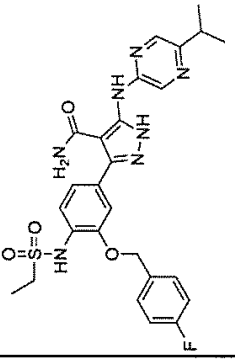
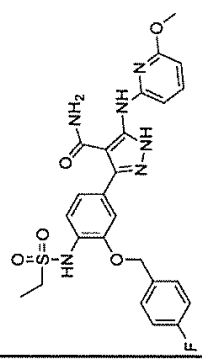
４０．０ｍｇ、５０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５０分、ｍ／ｚ：５２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１３．０５（ｓ，１Ｈ），９．５１（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，８Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５４６】

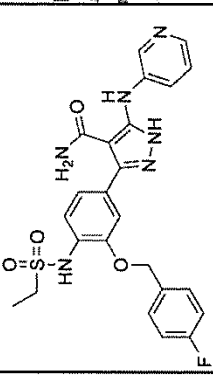
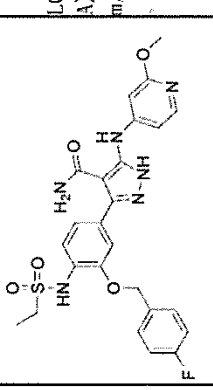
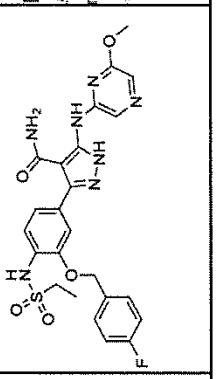
以下の化合物（表１４）を、３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－５－（（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、適切なアリールアミン出発物質から同様に調製した。

【表１６－１】

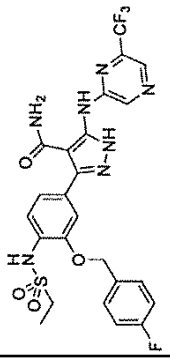
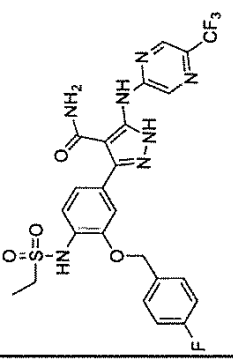
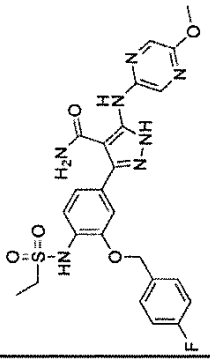
表１４

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	アリールアミン
34	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((5-イソプロピルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.93分、m/z:554.2[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.97(s, 1H), 9.53(s, 1H), 9.20(s, 2H), 8.15(s, 1H), 7.65-7.62(m, 2H), 7.48-7.41(m, 2H), 7.28-7.22(m, 4H), 6.20(br s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.08-3.03(m, 3H), 1.25(d, J=6.4Hz, 6H), 1.17(t, J=6.8Hz, 3H).	5-イソプロピルピラジン-2-アミン
11	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.85分、m/z:541.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.83(s, 1H), 9.33(s, 1H), 9.12(s, 1H), 7.62-7.60(m, 3H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.45(d, J=8.0Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.25(t, J=8.8Hz, 2H), 7.18(d, J=8.04Hz, 2H), 6.27(d, J=7.6Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.07(q, J=7.2Hz, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).	6-メトキシピリジン-2-アミン

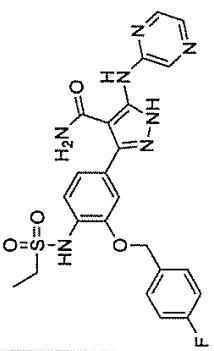
【表１６－２】

16	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.89分、m/z:511.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):9.19(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 2H), 7.63-7.61(m, 2H), 7.44(t, J=8.0Hz, 2H), 7.29-7.23(m, 3H), 7.20(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.05(t, J=7.2Hz, 2H), 1.84(t, J=7.6Hz, 3H).	ピリジン-3-アミン
18	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.90分、m/z:541.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.97(s, 1H), 9.51(s, 1H), 9.28(s, 1H), 9.18(s, 1H), 7.87(d, J=5.6Hz, 1H), 7.62(q, J=4.8Hz, 2H), 7.43(d, J=8.4Hz, 2H), 7.27-7.09(m, 4H), 5.18(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.04(q, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H).	2-メトキシピリジン-4-アミン
15	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.72分、m/z:542.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):9.51(br s, 1H), 8.81(br s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.44-7.36(m, 3H), 7.24(t, J=8.8Hz, 2H), 7.16(d, J=7.6Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.01(q, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H).	6-メトキシピラジン-2-アミン

【表１６－３】

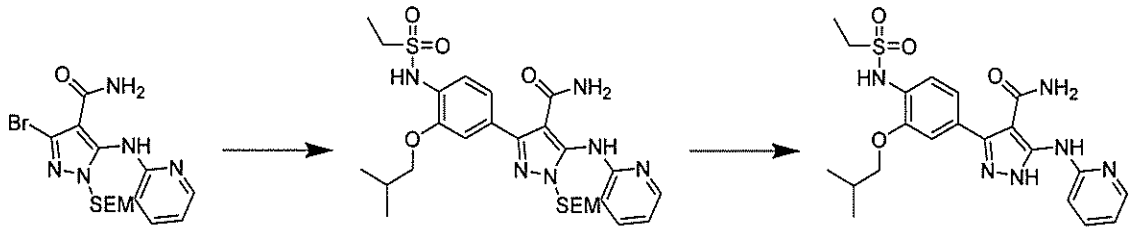
17	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.81分、m/z:580.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.21(s, 1H), 9.99(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.62(d, J=4.8Hz, 2H), 7.44(d, J=9.6Hz, 2H), 7.27-7.21(m, 3H), 5.19(s, 2H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 2.40(s, 3H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).	6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン
9	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.88分、m/z:580.2[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.23(s, 1H), 10.12(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.63(q, J=6.0Hz, 2H), 7.44(d, J=10.4Hz, 2H), 7.25(q, J=8.8Hz, 3H), 6.47(m, 1H), 5.18(s, 2H), 3.05(d, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.6Hz, 3H).	5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン
14	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.60分、m/z:542.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.88(s, 1H), 9.41(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.62(t, J=5.6Hz, 2H), 7.45(d, J=8.0Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.25(t, J=8.8Hz, 2H), 7.18(d, J=8.0Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).	5-メトキシピラジン-2-アミン

【表１６－４】

62	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.41分、m/z:512.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):8.27(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.60(d, J=7.2Hz, 1H), 7.47(s, 2H), 7.26(s, 1H), 7.19(d, J=7.2Hz, 1H), 7.10(t, J=7.2Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 3.11(q, J=4.8Hz, 2H), 1.29(t, J=6.8Hz, 3H).	ピラジン-2-アミン

【０５４７】
化合物３７

【化１１１】



ステップ１：３－［４－エタンスルホンアミド－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

８０％の含水１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｂ２、９０ｍｇ、０．２１８２ｍｍｏｌ）、Ｎ－［２－（２－メチルプロポキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド（中間体Ｃ９、８３．６ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１６．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（６９．３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下にて１００℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１８：１）によって精製して、表題生成物（１１０ｍｇ、８６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１８分、ｍ／ｚ：５８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４８】

ステップ２：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－イソブトキシフェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物３７）

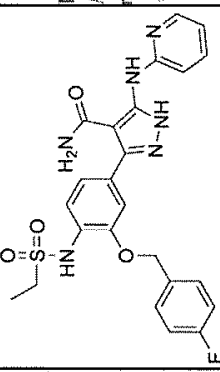
ＴＦＡ（２ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－［４－エタンスルホンアミド－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．１６９８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、飽和含水Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$でｐＨ７～８に中和した。混合物をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、沈殿した固体を濾過によって収集した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（２０ｍｇ、２５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０６分、ｍ／ｚ：４５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_4$）：１２．８４（ｓ，１Ｈ），９．５７（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５４９】

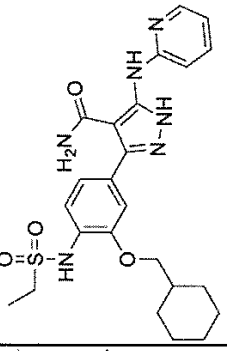
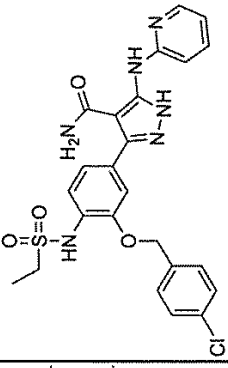
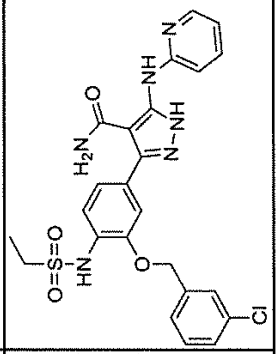
以下の化合物（表１５）を、３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－イソブトキシフェニル）－５－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、中間体Ｂ１及び適切な中間体Ｃから同様に調製した。

【表１７－１】

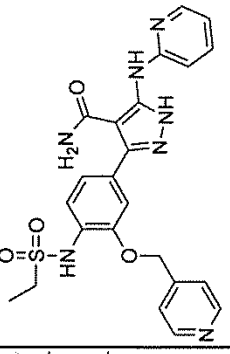
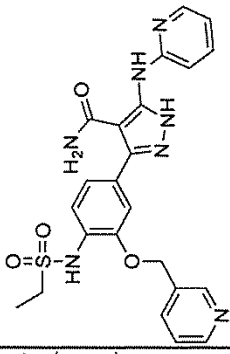
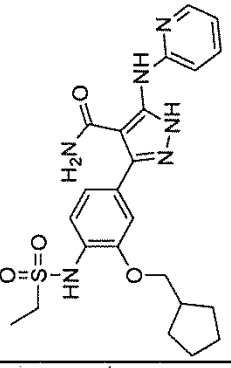
表１５

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
30	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.16分、m/z:511.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.86(s, 1H), 9.50(s, 1H), 9.15(br s, 1H), 8.27-8.18(m, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 1H), 7.71(t, J=8.0Hz, 1H), 7.64-7.61(m, 2H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.25(t, J=8.8Hz, 2H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 6.86-6.85(m, 1H), 5.19(s, 2H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).	中間体C1
20	3-(3-(ベンジルオキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.96分、m/z:493.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.87(s, 1H), 9.44(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.95(d, J=8.0Hz, 1H), 7.70(t, J=8.0Hz, 1H), 7.54(d, J=7.6Hz, 2H), 7.41(d, J=7.6Hz, 3H), 7.35(d, J=7.2Hz, 2H), 7.16(d, J=7.2Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.12(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.04(q, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H).	中間体C2

【表１７－２】

35	3-(3-(シクロヘキシルメトキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.47分、m/z:499.2[M+H]+	中間体C3 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.82(s, 1H), 9.50(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.97(d, J=8.0Hz, 1H), 7.70(t, J=7.6Hz, 1H), 7.50-7.37(m, 1H), 7.26-7.13(m, 2H), 6.85(d, J=5.2Hz, 1H), 3.86(d, J=5.6Hz, 2H), 3.12(q, J=7.2Hz, 2H), 1.91-1.88(m, 3H), 1.74-1.65(m, 3H), 1.28-1.25(m, 6H), 1.09-1.01(m, 2H).
39	3-(3-((4-クロロベンジル)オキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.33分、m/z:527.1[M+H]+	中間体C4 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.86(s, 1H), 9.49(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.97(d, J=8.0Hz, 2H), 7.70(t, J=8.4Hz, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.18(d, J=8.0Hz, 2H), 6.84(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.05(q, J=7.6Hz, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).
38	3-(3-((3-クロロベンジル)オキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.31分、m/z:527.1[M+H]+	中間体C5 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.85(s, 1H), 9.50(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.22(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.72(s, 2H), 7.51-7.39(m, 6H), 7.16(m, 2H), 6.88(m, 1H), 5.22(s, 2H), 3.07(s, 2H), 1.18(s, 3H).

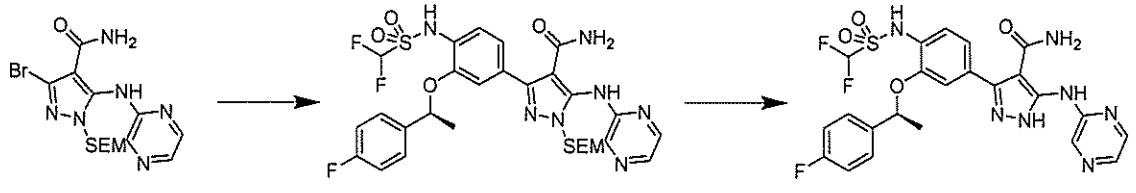
【表１７－３】

27	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.35分、m/z:494.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.01(s,1H),9.48(s,1H),9.34(s,1H),8.61(d,J=4.8Hz,2H),8.18(s,1H),7.96(s,1H),7.72-7.68(m,1H),7.61(d,J=4.8Hz,2H),7.54(s,3H),7.41(s,3H),7.29(s,3H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),6.85(s,1H),5.30(s,2H),3.09(q,J=6.8Hz,2H),1.20(t,J=7.2Hz,3H).	中間体C6
31	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.38分、m/z:494.1[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):9.56(s,1H),8.80(d,J=1.6Hz,1H),8.57(dd,J=4.8,1.2Hz,1H),8.20(s,1H),8.02-7.99(m,1H),7.73-7.69(m,1H),7.47-7.43(m,3H),7.20(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.87(t,J=4.2Hz,1H),6.10(s,1H),5.25(s,2H),3.04(q,J=7.2Hz,2H),1.15(t,J=7.2Hz,3H).	中間体C7
36	3-(3-(シクロペンチルメトキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.31分、m/z:485.2[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):9.79(s,1H),8.98(s,1H),8.22(d,J=4.8Hz,1H),7.79(s,2H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.26(s,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.21(s,1H),3.93(d,J=7.2Hz,2H),3.11(m,2H),1.80(m,2H),1.59(m,4H),1.34(m,2H),1.28(t,J=7.2Hz,3H).	中間体C8

【０５５０】

化合物２２３

【化１１２】



ステップ１：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

脱気した８０％の含水１，４－ジオキサン（２５０ｍＬ）中の１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ１１、２３．５ｇ、５０ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｂ４、１８．２ｇ、４４ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（１０．６ｇ、１００ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（２．５ｇ、３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題化合物（２３ｇ、７７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９９分、ｍ／ｚ：６７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５１】

ステップ２：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２２３）

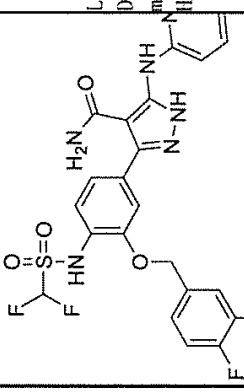
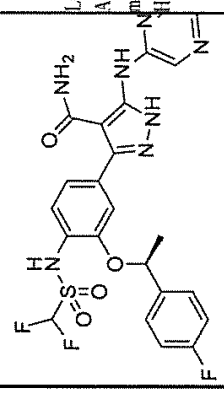
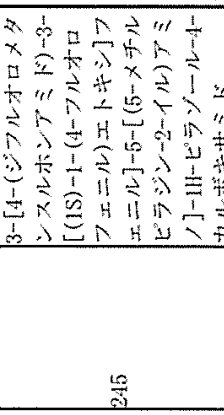
３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２３ｇ、３３．９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（４００ｍＬ）、及びＴＦＡ（２０ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$でｐＨｈ７～８に中和し、有機相を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた（Na_2SO_4）。有機層を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１：０～２０：１）によって精製し、表題生成物（５．８ｇ、３１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４５分、ｍ／ｚ：５４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：１２．４０（ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５２】

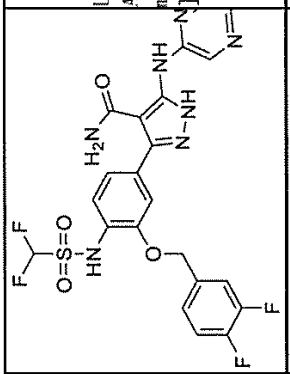
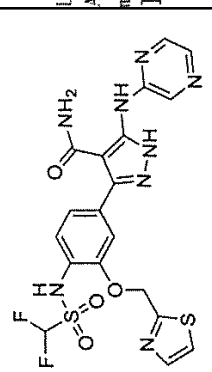
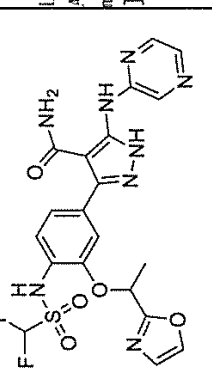
以下の化合物（表１６）を、３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、適切な中間体Ｃ及び中間体Ｂから同様に調製した。

【表１８－１】

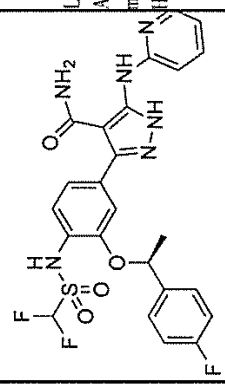
表１６

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	中間体	
226	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法D):4.44分、m/z:551.0[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):12.80(s, 1H), 10.57(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.69(m, 2H), 7.45(m, 4H), 7.18(m, 5H), 5.17(s, 2H).	B2	C12
245	3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-5-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.52分、m/z:562.1[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.91(s, 1H), 10.52(s, 1H), 9.44(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.57(s, 2H), 7.39(d, J=7.6Hz, 1H), 7.20-7.10(m, 5H), 5.64(s, 1H), 2.39(s, 3H), 1.57(d, J=5.6Hz, 3H).	B6	C11
271	(R)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(酸性5分):3.67分、$[M+H]^+$=548.2	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.99(s, 1H), 10.53(s, 1H), 9.54(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.10(d, J=2.5Hz, 1H), 7.63-7.54(m, 2H), 7.40(d, J=8.1Hz, 1H), 7.24-6.85(m, 6H), 5.64(q, J=6.1Hz, 1H), 1.58(d, J=6.3Hz, 3H).	B4	C13

【表１８－２】

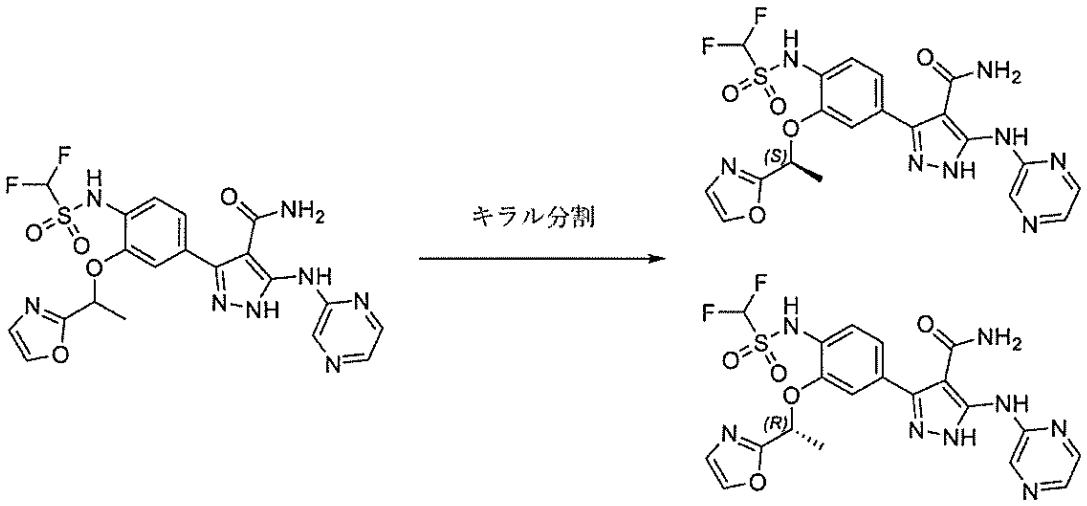
291	3-(3-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.56分、m/z566.1[M+H]+。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):12.95 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.83 (t, J=51.0Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).	B6	C12
275	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.25分、m/z523.5[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.08 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.22 (dd, J=2.6, 1.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.88 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.83 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.55 (s, 2H).	B4	C14
293	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(オキサゾール-2-イル)エトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.00分、m/z521.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.84 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.34 (t, J=54.8Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.82 (q, J=6.5Hz, 1H), 1.68 (d, J=6.6Hz, 3H).	B4	C15

【表１８－３】

260	3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-5-[(ピリジン-2-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.21分、m/z:547.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.77(s, 1H), 9.46(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.95(d, J=7.2Hz, 1H), 7.68(t, J=8.4Hz, 1H), 7.56(t, J=6.8Hz, 2H), 7.39(d, J=7.2Hz, 1H), 7.16(t, J=8.4Hz, 2H), 7.09(s, 2H), 6.84(t, J=52.8Hz, 1H), 5.64(q, J=7.6Hz, 1H), 1.56(d, J=5.6Hz, 3H).	B2	C11

【０５５３】
化合物２７９及び２８０

【化１１３】



ラセミ体化合物２９３（５００ｍｇ）を、ＵｎｉＣｈｉｒａｌ ＣＮＤ－５Ｈカラム（カラムサイズ５０ｍｍ内径×２５０ｍｍ長さ、移動相６０％ｎ－ヘキサン／４０％エタノール／０．１％ＴＦＡ（ｖ／ｖ／ｖ）、流速９０ｍＬ／分、温度２５℃）上のキラルＨＰＬＣによって精製した。適切なピークに対応する画分を組み合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解させ、混合物を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。 有機相を水で洗浄し（３×５０ｍＬ）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１：０～２０：１）によって精製し、表題生成物を得た。鏡像体過剰率を、ＵｎｉＣｈｉｒａｌ ＣＮＤ－５Ｈ、（４．６×２５０ｍｍ、５０％ｎ－ヘキサン／５０％エタノール。流量１ｍＬ／分、注入５μＬ、温度３０℃）上で計算した。

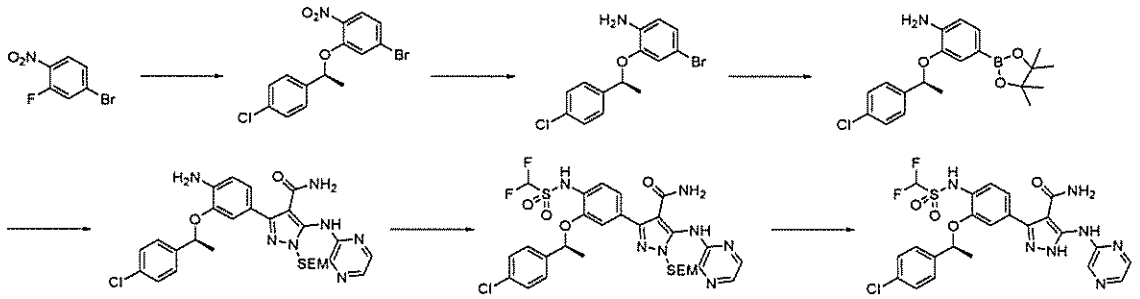
【０５５４】

ピーク１：（Ｓ）－３－（４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（１－（オキサゾール－２－イル）エトキシ）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１４３ｍｇ、保持時間７．４９分、ｅｅ＞９９％）。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．００分、ｍ／ｚ：５２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１２．４１（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝４．５，３．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｔ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５５】

ピーク２：（Ｒ）－３－（４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（１－（オキサゾール－２－イル）エトキシ）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１４７ｍｇ、保持時間９．０６分、ｅｅ＞９９％）。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．００分、ｍ／ｚ：５２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：１２．４１（ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝４．５，３．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｔ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５６】
化合物２５２
【化１１４】



ステップ１：４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］－１－ニトロベンゼン
０°ＣのＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エタン－１－オール（１．００ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（油中６０％、７６３ｍｇ、１９．１ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（１．４０ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製し、表題生成物（１．７８ｇ、７８％）を黄色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｓ，４Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９１（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５７】
ステップ２：４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］アニリン
４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］－１－ニトロベンゼン（１．７８ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（１．６２ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（３ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１２ｍＬ）の混合物を、６０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製し、表題生成物（１．４０ｇ、８６％）を黄色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．４８－７．３９（ｍ，４Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５８】
ステップ３：２－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン
４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］アニリン（１．４ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（１．１９ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１７４ｍｇ、２１４μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（８４０ｍｇ、８．５６ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、

１：１）によって精製し、表題生成物（１．０８ｇ、６８％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：７．４９－７．３８（ｍ，４Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝７．６，０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｓ，１２Ｈ）．

【０５５９】

ステップ４：３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

２－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（９４５ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｂ４、９８７ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（１０２ｍｇ、１２６μｍｏｌ）、Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５３４ｍｇ、５．０４ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）の混合物を、マイクロ波反応器内で１００℃で照射した。１時間後、反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）によって精製し、表題生成物（５６１ｍｇ、３８％）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０７分、ｍ／ｚ：５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６０】

ステップ５：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］－４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１：１のＤＣＭ：ピリジン（４ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（７０ｍｇ、１２０μｍｏｌ）及びＦ$_{2}$ＣＨＳＯ$_{2}$Ｃｌ（２７．０ｍｇ、１８０μｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、３６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：５．０６分、ｍ／ｚ：７１５．９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０５６１】

ステップ６：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］－４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２５２）

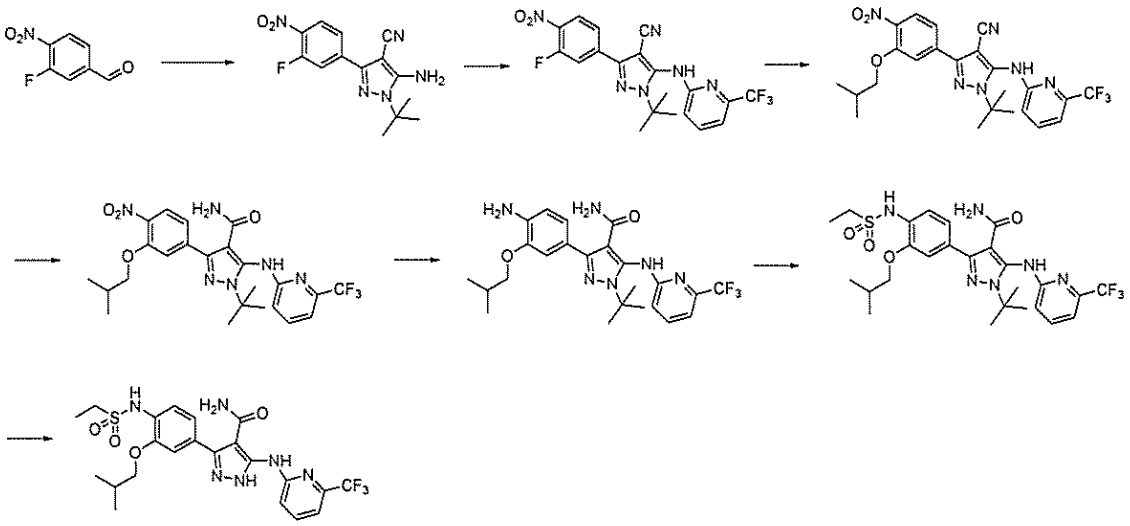
１０：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（５ｍＬ）中の３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］－４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４０ｍｇ、５７．６μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$で中和し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題化合物（１０．６ｍｇ、３３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．８０分、ｍ／ｚ：５６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．５４（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），

７．０４（ｔ，Ｊ＝５２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．６３（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６２】

化合物１２

【化１１５】



ステップ１：５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の３－フルオロ－４－ニトロベンズアルデヒド（１０ｇ、５９．１ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＮＨＮＨ$_2$．ＨＣｌ（８．０９ｇ、６５．０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌し、ヒドラゾン中間体の溶液を生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．３８分、ｍ／ｚ：２４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。この混合物に、ＮＢＳ（１１．４ｇ、６４．３ｍｍｏｌ）を０℃で５時間にわたってゆっくりと添加し、混合物を室温で更に５時間撹拌した。次いで、反応混合物を０℃まで冷却し、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中のマロニトリル（８．３９ｇ、１２７ｍｍｏｌ）及びＮａＯＥｔ（１４．４ｇ、２１２ｍｍｏｌ）の予混合溶液を添加した。０℃で２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、Ｈ$_2$Ｏで希釈した（２０ｍＬ）。沈殿した固体を濾過によって収集し、Ｈ$_2$Ｏで洗浄し（２×１０ｍＬ）、減圧下で乾燥させて、表題生成物（１５ｇ、６０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１８分、ｍ／ｚ：３０４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６３】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

脱気した１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）、２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（３．５５ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１．５０ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、キサントホス（１．８９ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１５．９ｇ、４９．１ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和含水ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３０：１）によって精製して、表題生成物（２．５ｇ、３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．６０分、ｍ／ｚ：４４９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６４】

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［３－（２－メチルプロポキシ）－４－ニトロ

フェニル］－５－｛［６－トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
　ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の２－メチルプロパン－１－オール（１３１ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（８００ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、及びＮａＨ（８７６ｍｇ、７．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、飽和含水$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製して、表題生成物（７４０ｍｇ、８２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５５分、ｍ／ｚ：５０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５６５】
ステップ４：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［３－（２－メチルプロポキシ）－４－ニトロフェニル］－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
　５０％の含水１，４－ジオキサン（２２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［３－（２－メチルプロポキシ）－４－ニトロフェニル］－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（６８０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１０６ｍｇ、２７０μｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和含水$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（６１０ｍｇ、８７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６７分、ｍ／ｚ：５２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５６６】
ステップ５：３－［４－アミノ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
　ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［３－（２－メチルプロポキシ）－４－ニトロフェニル］－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４６０ｍｇ、８８３μｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（３ｍＬ）、及びＺｎ粉末（２８８ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（２７０ｍｇ、６１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０８分、ｍ／ｚ：４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５６７】
ステップ６：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［４－エタンスルホンアミド－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
　３－［４－アミノ－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１３６ｍｇ、２７７μｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（４２．６ｍｇ、３３２μｍｏｌ）、及びピリジン：$CHCl_3$（１：１、６ｍＬ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（７９ｍｇ、４９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２７分、ｍ／ｚ：５８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

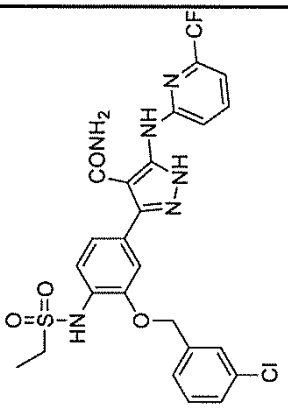
【０５６８】
ステップ７：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－イソブトキシフェニル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１２）
ＤＣＭ（４ｍＬ）及びＴＦＡ（４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［４－エタンスルホンアミド－３－（２－メチルプロポキシ）フェニル］－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１７１μｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、NH_4OHでｐＨ７～８に中和し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥（させNa_2SO_4）、濃縮して、表題生成物（３０ｍｇ、３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２１分、ｍ／ｚ：５２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９７（ｓ，１Ｈ） １２．９７（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｓ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｑ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．
【０５６９】
以下の化合物（表１７）を、３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－イソブトキシフェニル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、ステップ３における適切なアリール／アルキルメタノールを使用して同様に調製した。

【表１９－１】

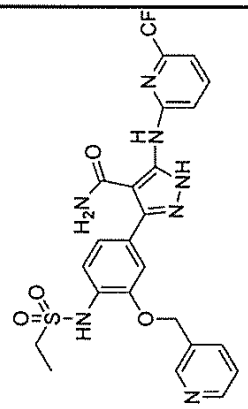
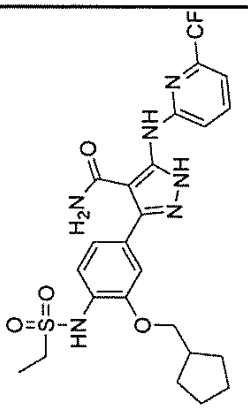
表１７

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
4	3-(3-((4-クロロベンジル)オキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.32分、m/z:595.1[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.01(s, 1H), 9.77(s, 1H), 7.61(d, J=8.0Hz, 2H), 7.49(q, J=8.4Hz, 4H), 7.31(d, J=7.6Hz, 2H), 7.20(d, J=8.0Hz, 2H), 5.21(s, 2H), 3.07(q, J=8.0Hz, 2H), 1.17(t, J=7.2Hz, 3H).	(4-クロロフェニル)メタノール
8	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.05分、m/z:579.4[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.03(s, 1H), 9.77(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.22(d, J=8.4Hz, 1H), 7.98(t, J=8.0Hz, 1H), 7.62(t, J=6.8Hz, 2H), 7.45(t, J=7.2Hz, 2H), 7.31(d, J=7.2Hz, 1H), 7.27-7.19(m, 3H), 6.21(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.05(q, J=6.4Hz, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).	(4-フルオロフェニル)メタノール

【表１９－２】

3	3-(3-((3-クロロベンジル)オキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.31分、m/z:595.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.04(s,1H),9.76(s,1H),9.30(s,1H),8.21(d,J=8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.52(d,J=7.2Hz,1H),7.47(q,J=7.6Hz,1H),7.30(d,J=7.2Hz,1H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),5.22(s,2H),3.06(q,J=8.0Hz,2H),1.18(t,J=7.2Hz,3H).	(3-クロロフェニル)メタノール
16	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.20分、m/z:562.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.07(s,1H),9.82(s,1H),9.40(s,1H),8.67(d,J=4.4Hz,1H),8.27(d,J=4.8Hz,1H),8.04(t,J=8.0Hz,1H),7.65(d,J=5.2Hz,2H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.43(d,J=1.2Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.29-7.27(m,2H)6.30(br s,1H)5.34(s,2H),3.16(q,J=7.2Hz,2H),1.27(t,J=7.6Hz,3H).	ピリジン-4-イルメタノール

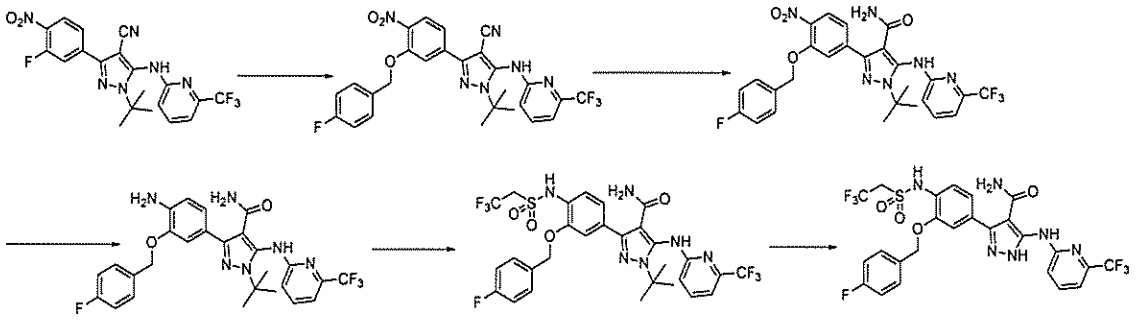
【表１９－３】

33	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.17分、m/z:562.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):13.02(s,1H),9.78(s,1H),9.26(s,1H),8.79(d,J=1.6Hz,1H),8.57(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.22(d,J=8.4Hz,1H),8.01-7.96(m,2H),7.48-7.44(m,3H),7.31(d,J=7.2Hz,1H),7.21(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),5.25(s,2H),3.05(q,J=7.2Hz,2H),1.15(t,J=7.2Hz,3H).	ピリジン-3-イルメタノール
10	3-(3-(シクロペンチルメトキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.24分、m/z:553.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):8.30(d,J=8.0Hz,1H),7.95(m,1H),7.63-7.56(m,1H),7.40(m,1H),7.26(d,J=1.6Hz,1H),7.22-7.19(m,1H),4.02(d,J=7.2Hz,2H),3.19-3.13(m,2H),2.53-2.46(m,1H),1.94-1.89(m,2H),1.71-1.63(m,4H),1.46-1.39(m,2H),1.35(t,J=8.0Hz,3H).	シクロペンチルメタノール

【０５７０】

化合物５

【化１１６】



ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－４－ニトロフェニル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

０℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（４－フルオロフェニル）メタノール（２０９ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１３３ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５０：１）によって精製して、表題生成物（５００ｍｇ、８１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．８７分、ｍ／ｚ：５５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７１】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－４－ニトロフェニル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

７０％の含水１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－４－ニトロフェニル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１００ｍｇ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（４００ｍｇ、７８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６６分、ｍ／ｚ：５７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７２】

ステップ３：３－（４－アミノ－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物５）

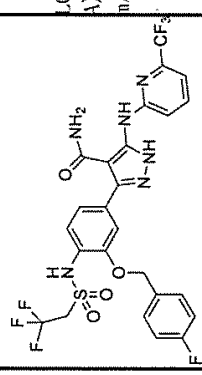
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－４－ニトロフェニル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の混合物、飽和含水NH_4Cl（２ｍＬ）、及びＺｎ粉末（２８５ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、H_2Oで希釈した。沈殿した固体を濾過によって収集し、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５０：１）によって精製して、表題生成物（２３０ｍｇ、４９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１７分、ｍ／ｚ：５４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７３】

表１８に示される化合物を、化合物４６について記載される同様の合成経路（ステップ６及び７）によって調製した。

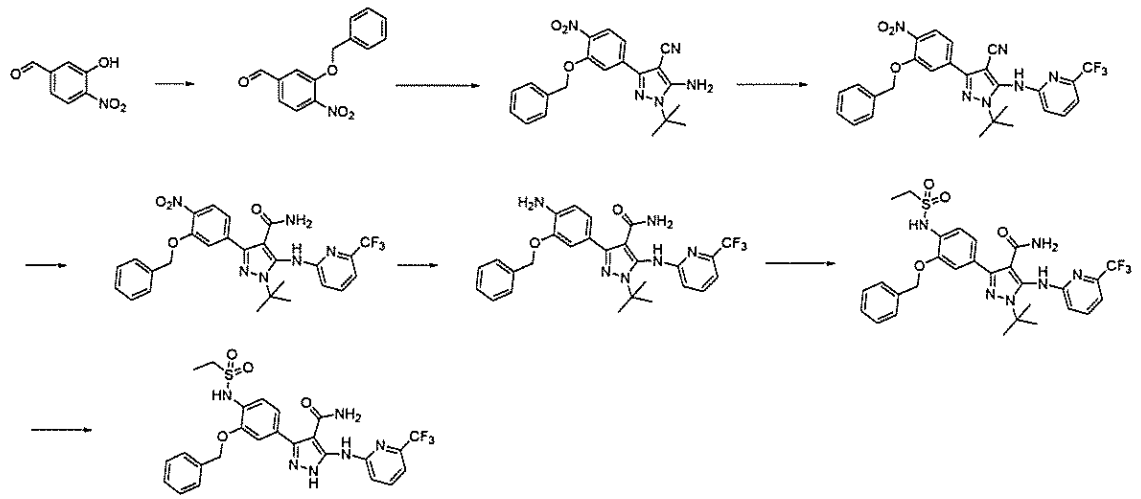
【表２０】

表１８

化合物番号	名前	構造	LCMSデータ	H NMRデータ	SM
5	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.32分、m/z:633.1[M+H]+	H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.11(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.76(s, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 7.98(t, J=8.0Hz, 1H), 7.61(q, J=4.8Hz, 2H), 7.45(q, J=5.6Hz, 2H), 7.30(d, J=7.6Hz, 1H), 7.24(d, J=8.8Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.35(q, J=9.6Hz, 2H).	2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホニルクロリド

【０５７４】
化合物４６

【化１１７】



ステップ１：３－（ベンジルオキシ）－４－ニトロベンズアルデヒド
ＭｅＣＮ（２００ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－４－ニトロベンズアルデヒド（１０ｇ、５９．８ｍｍｏｌ）、ベンジルブロミド（１０．２ｇ、５９．８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１６．４ｇ、１１９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて７０℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１５：１）によって精製して、表題生成物（３ｇ、２０％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．７０（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３４（ｍ，５Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ）．

【０５７５】

ステップ２：５－アミノ－３－［３－（ベンジルオキシ）－４－ニトロフェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）－４－ニトロベンズアルデヒド（３ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＮＨＮＨ$_2$．ＨＣｌ（１．４４ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。混合物を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和し、H_2O（１００ｍＬ）で希釈した。沈殿した固体を濾過によって収集し、減圧下で乾燥させて、ヒドラジン中間体（３．５ｇ、９２％）を提供した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．６１分、ｍ／ｚ：３２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。粗物質をＤＭＦ（６０ｍＬ）に溶解させ、ＮＢＳ（２．０６ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。２時間後、ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中のマロノニトリル（１．０４ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）及びＮａＯＥｔ（１．０６ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）の予混合溶液を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（７０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×６０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１）によって精製して、表題生成物（１．６ｇ、３９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．４９分、ｍ／ｚ：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５７６】

ステップ３：３－［３－（ベンジルオキシ）－４－ニトロフェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
脱気した１，４－ジオキサン（７５ｍＬ）中の５－アミノ－３－［３－（ベンジルオキシ）－４－ニトロフェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニ

トリル（１．５ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）、２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（７６４ｍｇ、４．２１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３５０ｍｇ、３８３μｍｏｌ）、キサントホス（２２１ｍｇ、３８３μｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２．４９ｇ、７．６６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１）によって精製して、表題生成物（２ｇ、９８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．７８分、ｍ／ｚ：５３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５７７】

ステップ４：３－［３－（ベンジルオキシ）－４－ニトロフェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中の３－［３－（ベンジルオキシ）－４－ニトロフェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．９ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）、３０％の含水H_2O_2（１００ｍＬ）、５％の含水ＮａＯＨ（１０ｍＬ）、及びＤＭＳＯ（１００ｍＬ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水（６０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を形成した。沈殿した固体を濾過によって収集し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（１．８ｇ、９２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．４５分、ｍ／ｚ：５５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５７８】

ステップ５：３－［４－アミノ－３－（ベンジルオキシ）フェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中の３－［３－（ベンジルオキシ）－４－ニトロフェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５００ｍｇ、９０１μｍｏｌ）、飽和含水NH_4Cl（２ｍＬ）、及びＺｎ粉末（２９４ｍｇ、４．５０ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で一晩撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（３００ｍｇ、６３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２７分、ｍ／ｚ：５２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５７９】

ステップ６：３－［３－（ベンジルオキシ）－４－エタンスルホンアミドフェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ピリジン（５ｍＬ）中の３－［４－アミノ－３－（ベンジルオキシ）フェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）と$EtSO_2Cl$（７３．４ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の混合物を、３５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製し、表題生成物（１４０ｍｇ、６０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２８分、ｍ／ｚ：６１７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８０】

ステップ７：３－（３－（ベンジルオキシ）－４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物４６）

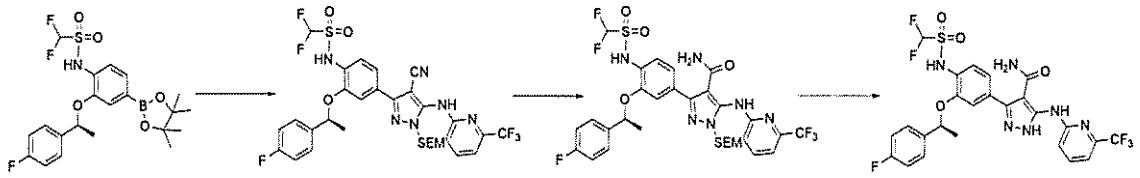
ＴＦＡ（２ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－［３－（ベンジルオキシ）－４－エタンスルホンアミドフェニル］－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［６－（トリフルオロメチ

ル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２０ｍｇ、１９４μｍｏｌ）の溶液を、３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和し、H_2O（１０ｍＬ）で希釈した。沈殿した固体を濾過によって収集し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（５０ｍｇ、４６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１３分、ｍ／ｚ：５６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．０１（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．１５（ｍ，１０Ｈ），６．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），３．０６（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８１】

化合物２２９

【化１１８】



ステップ１：Ｎ－［４－（４－シアノ－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド

１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ１１、２００ｍｇ、４２４μｍｏｌ）、３－ブロモ－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１９６ｍｇ、４２４μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（３４．６ｍｇ、４２．４μｍｏｌ）、Na_2CO_3（８９．８ｍｇ、８４８μｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）の混合物を、N_2下にて１００℃で撹拌した。１時間後、反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）によって精製して、表題生成物（１９０ｍｇ、６１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．３５分、ｍ／ｚ：７２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８２】

ステップ２：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

５０％含水１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中のＮ－［４－（４－シアノ－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（１６０ｍｇ、２２０μｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１６ｍｇ、３７．４μｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗

残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）によって精製して、表題生成物（７０．０ｍｇ、４３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：６．４１分、ｍ／ｚ：７４５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８３】

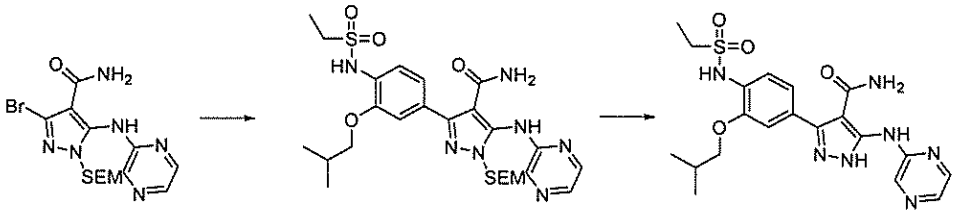
ステップ３：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２２９）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（４：１、２．５ｍＬ）中の３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４５ｍｇ、６０．４μｍｏｌ）の溶液を、室温で５分間撹拌した。反応混合物をNH_4OHでｐＨ７～８に中和し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、６０：１）によって４回続けて精製して、表題化合物（１９．２ｍｇ、５２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０３分、ｍ／ｚ：６１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．０１（ｓ，１Ｈ），１０．５５（ｓ，１Ｈ），９．６７（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１４（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝５２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１２（ｂｒ ｓ １Ｈ），５．６５（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８４】

化合物４５

【化１１９】



ステップ１：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－イソブトキシフェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

脱気した７０％の含水１，４－ジオキサン（６．５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｂ４、１００ｍｇ、０．２４１９ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２－イソブトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド（中間体Ｃ９、１２０ｍｇ、０．３１３０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１７．７ｍｇ、２４．１μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（７６．９ｍｇ、０．７２５７ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１８：１）によって精製して、表題生成物（９０ｍｇ、６３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１６分、ｍ／ｚ：５９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８５】

ステップ２：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－イソブトキシフェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物４５）

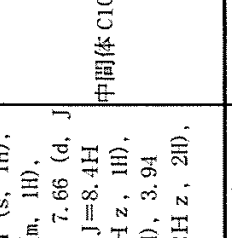
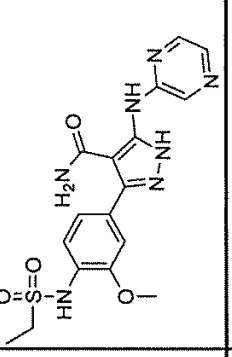
ＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（３ｍＬ）中の３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－イソブトキシフェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（９０ｍｇ、０．１５２５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和し、次いで、H_2O（３０ｍＬ）で希釈した。沈殿した固体を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（２５ｍｇ、３６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４５分、ｍ／ｚ：４６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：８．２７（ｓ，１Ｈ），１３．００（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｓ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５８６】

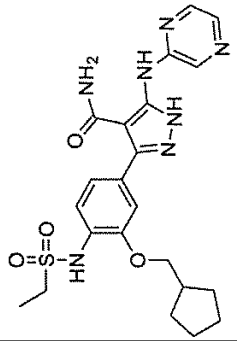
３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－イソブトキシフェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、以下の化合物（表１９）を、ステップ１における適切な中間体Ｃを使用して、同様に調製した。

【表２１－１】

表１９

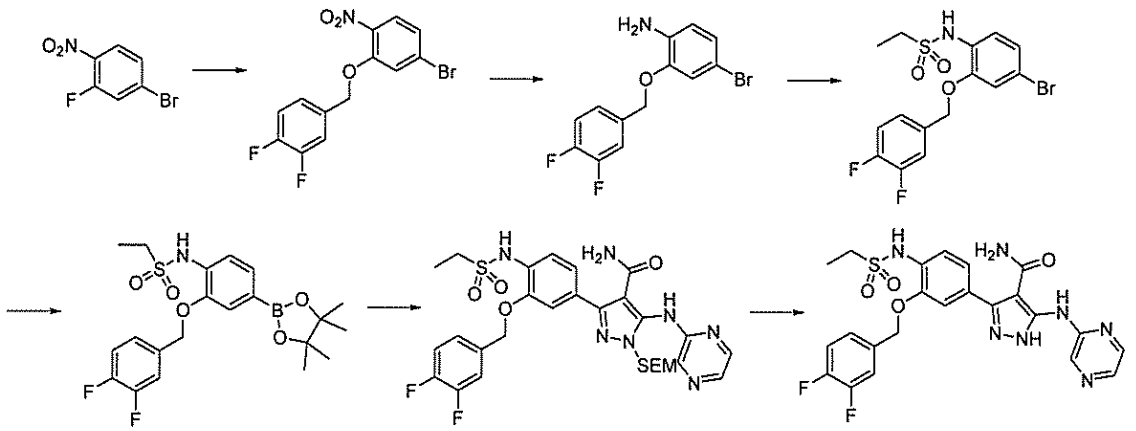
化合物番号	名前	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
61	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-メトキシフェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.86分、m/z:418.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):10.34 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 8.17 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.37 (t, J=7.2Hz, 3H).	中間体C10
47	3-(3-(シクロヘキシルメトキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.82分、m/z:500.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.99 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.86 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.11 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.91-1.68 (m, 7H), 1.28-1.25 (m, 5H), 1.07-1.04 (m, 2H).	中間体C3

【表２１－２】

10	3-(3-(シクロペンチルメトキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.63分、m/z:486.2[M+H]+	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d$_4$):12.98(s,1H),9.64(s,1H),9.26(s,1H),9.00(s,1H),8.22(s,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.29(s,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.24(s,1H),3.94(d,J=6.8Hz,2H),3.12(q,J=6.8Hz,2H),2.41(m,1H),1.83(m,2H),1.58(m,4H),1.37(m,2H),1.27(t,J=7.2Hz,3H).	中間体C8

【０５８７】
化合物１

【化１２０】



ステップ１：４－ブロモ－２－［（３，４－ジフルオロフェニル）メトキシ］－１－ニトロベンゼン

０℃のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（３，４－ジフルオロフェニル）メタノール（９８１ｍｇ、６．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（４８９ｍｇ、２０．４ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（１．５ｇ、６．８１ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られる混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３０：１）によって精製し、表題生成物（１．８ｇ、７７％）を白色の固体として得た。

【０５８８】

ステップ２：４－ブロモ－２－［（３，４－ジフルオロフェニル）メトキシ］アニリン

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［（３，４－ジフルオロフェニル）メトキシ］－１－ニトロベンゼン（１ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）、飽和含水NH_4Cl（５ｍＬ）、及びＺｎ粉末（９４１ｍｇ、１４．４ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製し、表題生成物（８１０ｍｇ、８９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１８分、ｍ／ｚ：３１４．０、３１６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８９】

ステップ３：Ｎ－｛４－ブロモ－２－［（３，４－ジフルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝エタン－１－スルホンアミド

$CHCl_3$（８ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［（３，４－ジフルオロフェニル）メトキシ］アニリン（８００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（４８９ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）及びピリジン（８ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＤＣＭ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製し、表題生成物（７２０ｍｇ、７０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２６分、ｍ／ｚ：４２７．９、４２９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９０】

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

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のＮ－｛４－ブロモ－２－［（３，４－ジフルオロ

フェニル）メトキシ］フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（６００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．０７ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（４３２ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、及びB_2pin_2（５５８ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製し、表題生成物（４８０ｍｇ、７２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．４６分、ｍ／ｚ：４７６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９１】

ステップ５：３－｛３－［（３，４－ジフルオロフェニル）メトキシ］－４－エタンスルホンアミドフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

７０％の含水１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中のＮ－｛２－［（３，４－ジフルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（２００ｍｇ、４４１μｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｂ４、１８２ｍｇ、４４１μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３２．２ｍｇ、４４．１μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１３９ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）によって精製し、表題生成物（１８０ｍｇ、６２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１５分、ｍ／ｚ：６６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９２】

ステップ６：３－（３－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１）

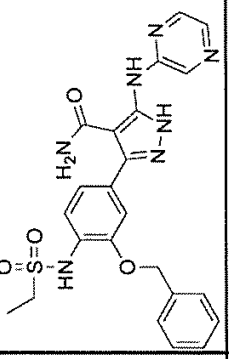
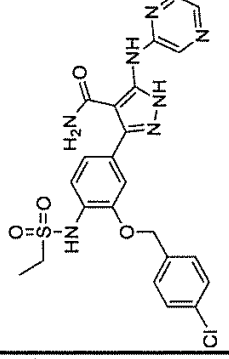
ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（５ｍＬ）中の３－｛３－［（３，４－ジフルオロフェニル）メトキシ］－４－エタンスルホンアミドフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１５０ｍｇ、２２７μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３時間撹拌した。混合物を飽和含水$NaHCO_3$でｐＨ７～８に中和し、次いで、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）によって精製して、表題生成物（５０ｍｇ、４１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５９分、ｍ／ｚ：５３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．０１（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，２Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），３．１１－３．０５（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５９３】

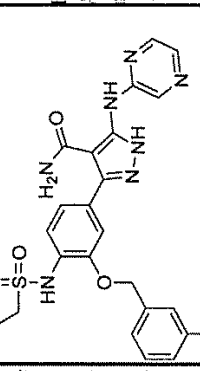
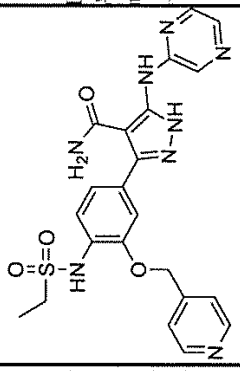
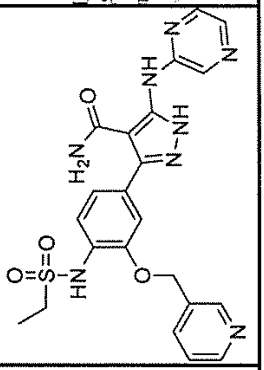
３－（３－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、以下の化合物（表２０）を、ステップ１における適切なアルコールを使用して同様に調製した。

【表２２－１】

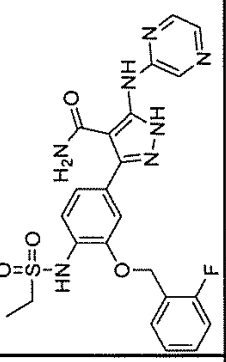
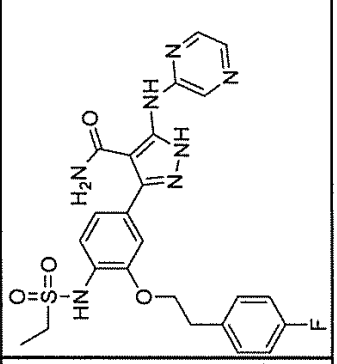
表２０

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	SM
25	3-(3-(ベンジルオキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.32分、m/z:494.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):13.05(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.55(d, J=7.2Hz, 2H), 7.40(m, 5H), 7.19(d, J=7.6Hz, 1H), 6.23(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.05(q, J=6.8Hz, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).	フェニルメタノール
42	3-(3-((4-クロロベンジル)オキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.65分、m/z:528.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.02(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.23(d, J=9.2Hz, 2H), 8.22(q, J=1.6Hz, 1H), 8.11(d, J=2.8Hz, 2H), 7.60(d, J=8.8Hz, 2H), 7.45(q, J=8.4Hz, 4H), 7.20(q, J=1.6Hz, 1H), 5.75(s, 1H), 5.20(s, 1H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).	(4-クロロフェニル)メタノール

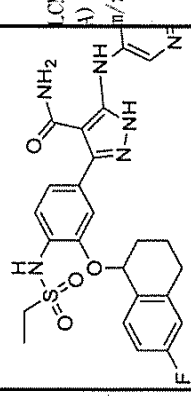
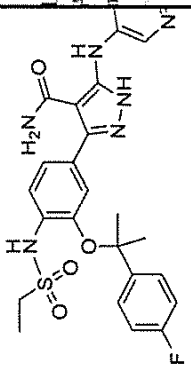
【表２２－２】

41	3-(3-((3-クロロベンジル)オキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.65分、m/z:528.1[M+H]+	1H NMR(400MHz, MeOD-d4):8.87(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.08(d, J=2.4Hz, 2H), 7.60(t, J=8.0Hz, 2H), 7.46-7.32(m, 4H), 7.21(d, J=7.6Hz, 2H), 5.26(s, 2H), 3.12(q, J=7.6Hz, 4H), 1.29(s, 1H).	(3-クロロフェニル)メタノール
28	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.44分、m/z:495.1[M+H]+	1H NMR(400MHz, DMSO-d6):9.65(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.66(s, 2H), 8.22(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.61(d, J=3.6Hz, 2H), 7.47(d, J=8.0Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 5.28(s, 2H), 3.10(q, J=7.2Hz, 2H), 1.21(t, J=7.2Hz, 3H).	ピリジン-4-イルメタノール
32	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.41分、m/z:495.1[M+H]+	1H NMR(400MHz, DMSO-d6):13.12(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.00(d, J=7.6Hz, 1H), 7.47(s, 3H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 5.26(s, 2H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H).	ピリジン-3-イルメタノール

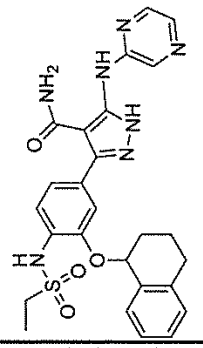
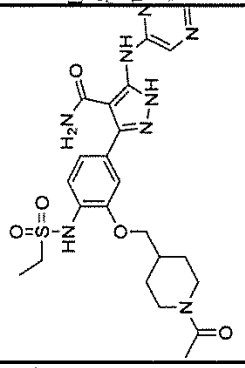
【表２２－３】

22	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.34分、m/z:512.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):9.74(s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.22(t, J=2.4Hz, 1H), 8.11(d, J=2.8Hz, 1H), 7.40-7.34(m, 3H), 7.22-7.14(m, 3H), 7.09(s, 1H), 6.96(q, J=1.6Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.09(d, J=4.4Hz, 2H), 1.23(s, 3H).	(2-フルオロフェニル)メタノール
24	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(4-フルオロフェネトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.58分、m/z:526.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.97(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.21(q, J=1.6Hz, 1H), 8.10(d, J=2.8Hz, 1H), 7.44-7.40(m, 3H), 7.32(s, 1H), 7.17-7.11(m, 3H), 4.28(t, J=6.8Hz, 2H), 3.13(t, J=6.8Hz, 2H), 2.96(q, J=7.2Hz, 2H), 1.13(t, J=7.6Hz, 3H).	2-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オール

【表２２－４】

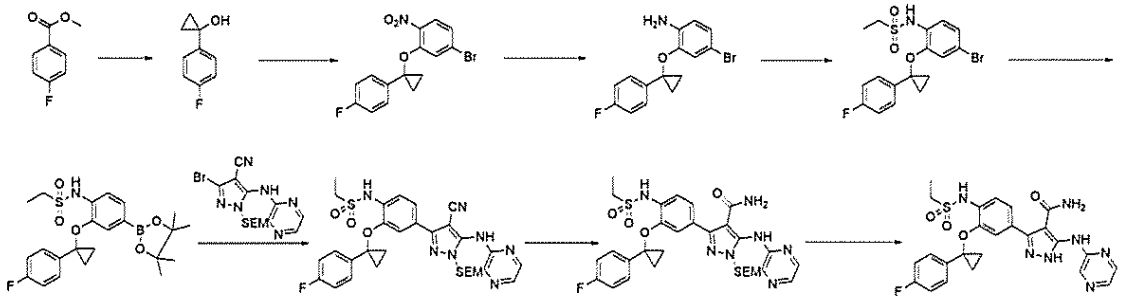
224	3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]フェニル}-5-[(ピラジン-2-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):5.40分、m/z:456.1[M+H]+	1H NMR(400MHz, DMSO-d6):13.03(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.23(t, J=1.2Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.44-7.38(m, 3H), 7.18(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.05-7.02(m, 2H), 5.23(t, J=1.2Hz, 1H), 2.96(t, J=5.2Hz, 2H), 2.85-2.75(m, 2H), 2.13-1.95(m, 3H), 1.75-1.72(m, 1H), 1.04(d, J=8.4Hz, 3H).	6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール
228	3-(4-エタンスルホンアミド-3-{[2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-5-[(ピラジン-2-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.44分 m/z:540.2[M+H]+	1H NMR(400MHz, DMSO-d6):12.85(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.13(s, 2H), 8.19(s, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 7.49(q, J=4.8Hz, 3H), 7.17-7.06(m, 3H), 6.44(s, 1H), 3.17(q, J=7.2Hz, 2H), 1.77(s, 6H), 1.36(t, J=8.4Hz, 3H).	2-(4-フルオロフェニル)-2-プロパノール

【表２２－５】

232	3-[4-エタンスルホンアミド-3-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ)フェニル]-5-[(ピラジン-2-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.51分、m/z:534.2[M+H]+	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):13.04(s,1H),9.65(s,1H),9.27(s,1H),8.22-8.19(m,1H),8.02-8.00(m,1H),7.54(s,1H),7.44-7.42(m,1H),7.35(d,J=7.2Hz,2H),7.28-7.25(m,1H),7.21-7.26(m,3H),5.67(s,1H),2.97-2.93(m,2H),2.89-2.84(m,1H),2.78-2.71(m,1H),2.16-2.10(m,1H),2.05-1.98(m,2H),1.76-1.72(m,1H),1.03(t,J=7.2Hz,3H).	1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール
7	3-(3-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.02分、m/z:543.2[M+H]+	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):13.03(s,1H),9.63(s,1H),9.26(s,1H),9.08(s,1H),8.24(s,1H),8.11(s,1H),7.44(d,J=7.6Hz,1H),7.28(s,1H),7.16(m,J=8.4Hz,1H),3.93(d,J=6.4Hz,2H),3.10(m,4H),2.58(m,2H),2.10(br s,1H),2.00(s,3H),1.99(s,1H),1.87(t,J=17.2Hz,3H),1.26(t,J=7.2Hz,3H).	1-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オン

【０５９４】
化合物２４８

【化１２１】



ステップ１：１－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１－オール

０℃のＴＨＦ（１８０ｍＬ）中の４－フルオロ安息香酸メチル（９．０ｇ、５８．３ｍｍｏｌ）及びＴｉ（Ｏｉ－Ｐｒ）$_4$（２９．５ｇ、１０４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥｔＭｇＢｒ（２３．１ｇ、１７４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２０：１）によって精製して、表題生成物（７．５ｇ、８５％）を黄色の油として得た。

【０５９５】

ステップ２：４－ブロモ－２－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］－１－ニトロベンゼン

０℃のＴＨＦ（９０ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１－オール（４．５ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（３．２０ｇ、８０．４ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（５．８９ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（５０ｍＬ）でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、粗生成物（１０．０ｇ、＞１００％）を褐色の油として得た。

【０５９６】

ステップ３：４－ブロモ－２－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］アニリン

４－ブロモ－２－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］－１－ニトロベンゼン（１３．０ｇ、３６．９ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（１２．０ｇ、１８４ｍｍｏｌ）の混合物、飽和NH_4Cl（３５ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１０５ｍＬ）の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、粗生成物（１０．０ｇ、４２％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：５．２０分、ｍ／ｚ：３２２．０、３２４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９７】

ステップ４：Ｎ－｛４－ブロモ－２－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］フェニル｝エタン－１－スルホンアミド

$CHCl_3$：ピリジン（４：１、２５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］アニリン（２．０ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）と$EtSO_2Cl$（９５６ｍｇ、７．４４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３０：１）によって精製して、表題生成物（１．０ｇ、３９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．０５分、ｍ／ｚ：３２２．０、３２４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９８】

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

Ｎ－｛４－ブロモ－２－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（５００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（４５４ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８７．７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２３５ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２０：１）で精製して、表題生成物（２４０ｍｇ、４３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：５．４８分、４６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９９】

ステップ６：Ｎ－（４－｛４－シアノ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝－２－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド

Ｎ－｛２－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（２５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ３、２１４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（４４．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（１１４ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物を、マイクロ波照射下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、H_2O（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（５０ｍｇ、１４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：５．４８分、６５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６００】

ステップ７：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈピラゾール－４－カルボキサミド

Ｎ－（４－｛４－シアノ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝－２－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド（５０ｍｇ、７６．９μｍｏｌ）、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（２０ｍｇ、４６．８μｍｏｌ）、及び６５％の含水１，４－ジオキサン（４．５ｍＬ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、５９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．８２分、ｍ／ｚ：６６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０１】

ステップ８：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２４８）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、３ｍＬ）中の３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［１－（４－フルオロフェニル）シクロプロポキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル

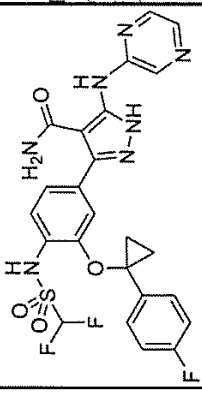
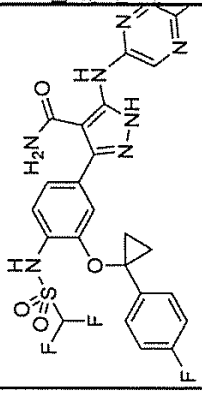
）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｍｇ、４４．９μｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、ＭｅＯＨで洗浄して、表題化合物（１０ｍｇ、４１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８７分、ｍ／ｚ：５３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：１２．９３（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，３Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），３．１６（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，２Ｈ），１．４１（ｓ，２Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６０２】

以下の化合物（表２１）を、化合物２４８の合成に続いて、ステップ４における適切なスルホニルクロリド及びステップ６におおける適切な中間体Ｂを使用して同様に調製した。

【表２３】

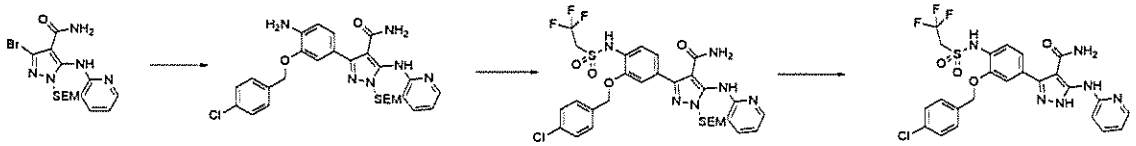
表２１

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ	塩化スルホニル	中間体B
307	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロポキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.48分、m/z:560.1[M+H]	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.00(s, 1H), 9.50(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.40-6.99(m, 9H), 6.19(s, 1H), 1.41(s, 4H).	塩化ジフルオロメタンスルホニル	中間体B3
290	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロポキシ)フェニル)-5-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.59分、m/z574.1[M+H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.93(s, 1H), 9.42(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.40-7.00(m, 9H), 2.38(s, 3H), 1.42(d, J=6.8Hz, 4H).	塩化ジフルオロメタンスルホニル	中間体B5

【０６０３】

化合物２６９

【化１２２】



ステップ１：３－｛４－アミノ－３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

８０％の含水１，４－ジオキサン（１２．５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの混合物（中間体Ｂ２、５００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、２－［（４－クロロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（４３５ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９８．８ｍｇ、１２１μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（２５６ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応器内で１００℃で照射した。１時間後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２０：１）によって精製して、表題生成物（６８０ｍｇ、９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．４３分、ｍ／ｚ：５９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０４】

ステップ２：３－｛３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

$CHCl_3$：ピリジン（１：１、６ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３００ｍｇ、５３０μｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１４５ｍｇ、７９５μｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５６分、ｍ／ｚ：７１０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０５】

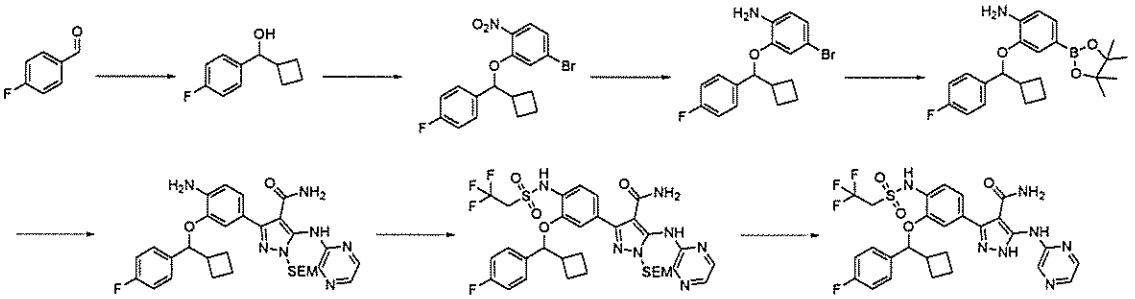
ステップ３：３－｛３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２６９）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、６ｍＬ）中の３－｛３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、２８．１μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、２６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４１分、ｍ／ｚ：５８０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．５６（ｓ，１Ｈ），９．６７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３２（ｍ，８Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５８（ｍ，２Ｈ）．

【０６０６】

化合物２６６

【化１２３】



ステップ１：シクロブチル（４－フルオロフェニル）メタノール

０℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４－フルオロベンズアルデヒド（３．１０ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ｃ－ＢｕＭｇＢｒ（２１．４０ｇ、１６１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２０：１～５：１）によって精製し、表題生成物（４．３０ｇ、９５％）を無色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．３８－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０５（ｍ，２Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．６１（ｍ，５Ｈ）．

【０６０７】

ステップ２：４－ブロモ－２－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－１－ニトロベンゼン

０℃のＴＨＦ（１００ｍＬ）中のシクロブチル（４－フルオロフェニル）メタノール（４．３０ｇ、２３．８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（２．８５ｇ、７１．４ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後、４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（５．２３ｇ、２３．８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×８０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題生成物（６．５０ｇ、７２％）を褐色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．８０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，２Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．７４（ｍ，６Ｈ）．

【０６０８】

ステップ３：４－ブロモ－２－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］アニリン

４－ブロモ－２－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－１－ニトロベンゼン（６．５０ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（５．５５ｇ、８５．０ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（３０ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１００ｍＬ）の混合物を、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題生成物（６．００ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）を褐色の油として得た。

【０６０９】

ステップ４：２－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン

４－ブロモ－２－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］アニリン（１．０ｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（７２３ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄ

ｐｐｆ）Cl_2（２６０ｍｇ、２８５μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（５５９ｍｇ、５．７０ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製し、表題生成物（６６０ｍｇ、５８％）を黒色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．６７分、ｍ／ｚ：３９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１０】

ステップ５：３－｛４－アミノ－３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

２－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（６００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（６２４ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（１２３ｍｇ、１５１μｍｏｌ）、Na_2CO_3（３２０ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）の混合物を、N_2下にて１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、６０：１）によって精製し、表題生成物（４００ｍｇ、４３％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１８分、ｍ／ｚ：６０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１１】

ステップ６：３－｛３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－｛４－アミノ－３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４００ｍｇ、６６２μｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（１８１ｍｇ、９９３μｍｏｌ）及びＤＣＭ：ピリジン（１：１、３０ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５０：１）によって精製し、表題生成物（３５０ｍｇ、７０％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．３２分、ｍ／ｚ：７５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１２】

ステップ７：３－｛３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２６６）

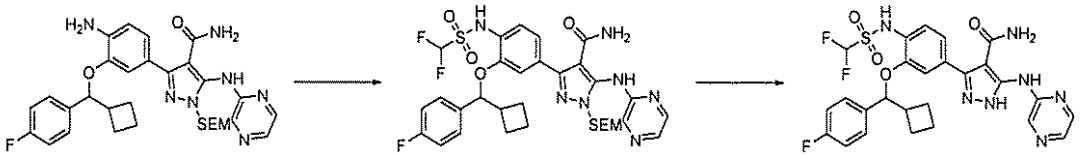
ＤＣＭ：ＴＦＡ（１０：１、１１ｍＬ）中の３－｛３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２００ｍｇ、２６６μｍｏｌ）の溶液を、室温で５分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（２０．０ｍｇ、１２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８５分、ｍ／ｚ：６２０．２

［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１３．０１（ｓ，１Ｈ），９．９４（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．０９（ｍ，３Ｈ），５．４６－５．４４（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．４２（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，１Ｈ）．

【０６１３】

化合物２３６

【化１２４】



ステップ１：３－｛３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（１：１、１０ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（７００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及びF_2CHSO_2Cl（２５８ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５５：１）によって精製し、表題生成物（４００ｍｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．３７分、７１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１４】

ステップ２：３－｛３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２３６）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（８：１、９ｍＬ）中の３－｛３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１８０ｍｇ、２５０μｍｏｌ）の溶液を、室温で５分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（２０ｍｇ、１３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７４分、ｍ／ｚ：５８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．９２（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），９．５６（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０７（ｍ，５Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），５．３９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，３Ｈ）．

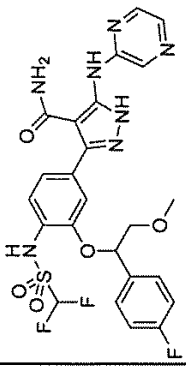
【０６１５】

以下の化合物（表２２）を、化合物２３の合成について記載される方法による、化合物

２６６の合成のステップ２に従って、適切なベンジルアルコール１－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシエタン－１－オールから同様に調製した。

【表２４】

表２２

化合物番号	名前	構造	LCMSデータ	^{1}H NMRデータ
319	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.34分、m/z:578.2[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):12.31(s, 1H), 10.26(s, 1H), 8.35(d, J=1.5Hz, 1H), 8.19(dd, J=2.9, 1.4Hz, 1H), 8.15(d, J=2.9Hz, 1H), 7.72(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.10(t, J=8.6Hz, 2H), 6.92(d, J=1.9Hz, 1H), 6.37(t, J=53.6Hz, 1H), 4.98(dd, J=9.4, 2.8Hz, 1H), 3.81(dd, J=10.4, 9.4Hz, 1H), 3.57(dd, J=10.5, 2.9Hz, 1H), 3.54(s, 3H).
298	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)-5-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.54分、m/z:581.2[M+H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.77(s, 1H), 10.61(s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.58(dd, J=8.6, 5.6Hz, 2H), 7.38(d, J=8.1Hz, 1H), 7.18(t, J=8.8Hz, 2H), 7.16-6.89(m, 3H), 6.55(s, 1H), 6.03(br s, 1H), 5.67(dd, J=7.2, 4.0Hz, 1H), 3.81(dd, J=10.8, 7.1Hz, 1H), 3.60(dd, J=10.8, 3.9Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 2.35(s, 3H).

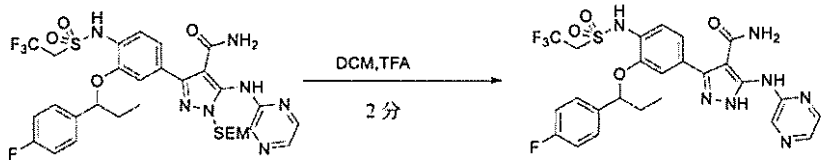
【０６１６】

以下の化合物を、３－｛３－［シクロブチル（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成について記載される方法に従って、ステップ１に続いて適切なベンジルアルコールから同様に調製した。

【０６１７】

化合物２６３

【化１２５】



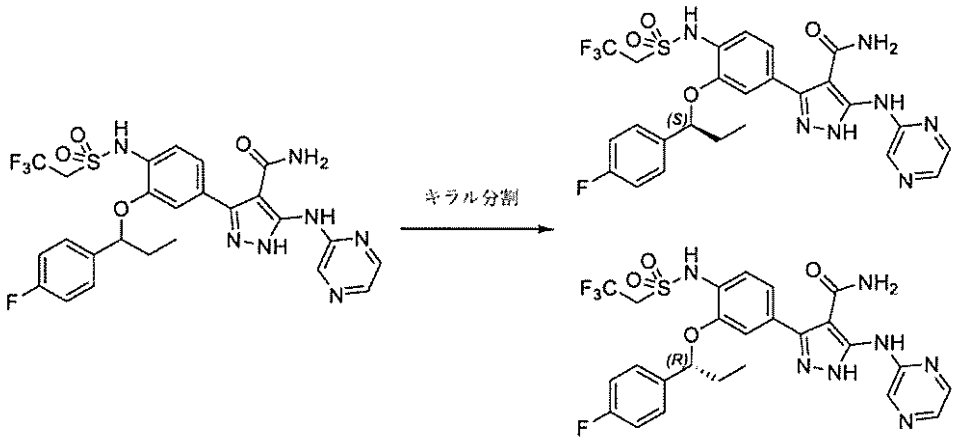
３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）プロポキシ）－４－（２，２，２－トリフルオロエチルスルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＣＨＣｌ$_3$：ＴＦＡ（１：１、５ｍＬ）中の３－｛３－［１－（４－フルオロフェニル）プロポキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（９０ｍｇ、１２４μｍｏｌ）の溶液を、室温で２分間撹拌した。反応混合物をＮＨ$_4$ＯＨでｐＨ７～８に中和し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（２２．０ｍｇ、２９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６７分、ｍ／ｚ：５９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１３．０６（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３６－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．５４－５．４４（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６１８】

化合物２５０及び２５１

【化１２６】



ラセミ体の３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）プロポキシ）－４－（２，２，２－トリフルオロエチルスルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドが、移動相として０．１％のＥｔ$_2$ＮＨを含むヘプタン：ＥｔＯＨ、６０：４０を使用して、ＡＤ－Ｈカラム上でキラルＨＰＬＣによる精製を受けた。

【０６１９】

ピーク１：（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）プロポキシ）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド。生成物の保持時間＝２．７２分。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．１３分、ｍ／ｚ：５９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ

（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１２．９５（ｓ，１Ｈ），９．９３（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１０（ｍ，５Ｈ），５．４０（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０８－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，１Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

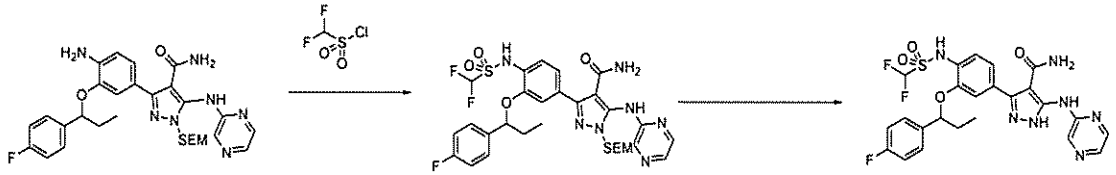
【０６２０】

ピーク２：（Ｒ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）プロポキシ）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド。生成物の保持時間＝７．２９分。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．１３分、ｍ／ｚ：５９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１２．９３（ｓ，１Ｈ），９．９１（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，５Ｈ），５．３８（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，１Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６２１】

化合物２３３

【化１２７】



ステップ１：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［１－（４－フルオロフェニル）プロポキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＣＨＣｌ$_3$：ピリジン（２：１、１５ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［１－（４－フルオロフェニル）プロポキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４２０ｍｇ、７２６μｍｏｌ）、及びＦ$_2$ＣＨＳＯ$_2$Ｃｌ（１４１ｍｇ、９４３μｍｏｌ）の混合物を、室温で５分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１～０：１）によって精製して、表題生成物（１９０ｍｇ、３７％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１０分、ｍ／ｚ：６９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２２】

ステップ２：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［１－（４－フルオロフェニル）プロポキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

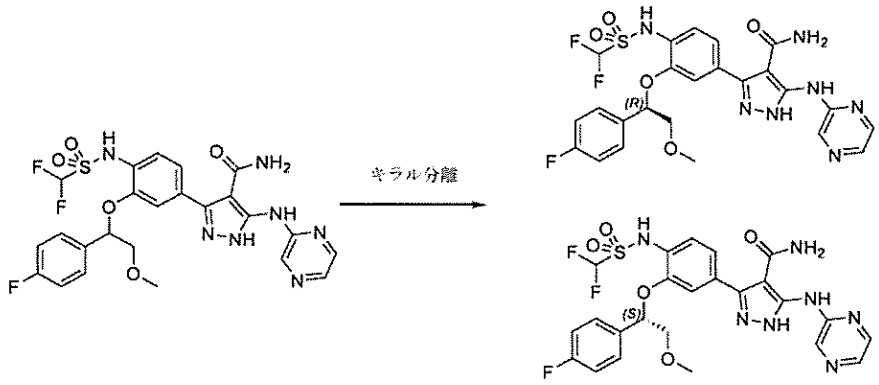
ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、６ｍＬ）中の３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［１－（４－フルオロフェニル）プロポキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１９０ｍｇ、２７４μｍｏｌ）の溶液を、室温で５分間撹拌した。反応混合物をＮＨ$_4$ＯＨでｐＨ７～８に中和し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（７．９ｍｇ、５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５７分、ｍ／ｚ：５６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ

ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１２．９６（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．０６（ｍ，４Ｈ），６．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３９（ｓ，１Ｈ），２．１０－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７６（ｍ，１Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６２３】

化合物２７２及び２７３

【化１２８】



ラセミ化合物２３３（２３２ｍｇ）をキラルＨＰＬＣによる精製に供した。分離を、ＵｎｉＣｈｉｒａｌ　ＣＭＤ－５Ｈカラム（カラムサイズ内径２１．２ｍｍ×長さ２５０ｍｍ、移動相１００％エタノール、流速１２ｍＬ／分、温度２５℃）上で実施した。鏡像体過剰率を、ＵｎｉＣｈｉｒａｌ　ＣＭＤ－５Ｈ、４．６×２５０ｍｍ（１００％ＭｅＯＨ、流速１ｍＬ／分、注入１０μＬ、温度２５℃）上で計算した。

【０６２４】

ピーク１：（Ｒ）－３－（４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（２－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシプロピル）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（９１ｍｇ、保持時間５．８９分、ｅｅ＞９９％）．

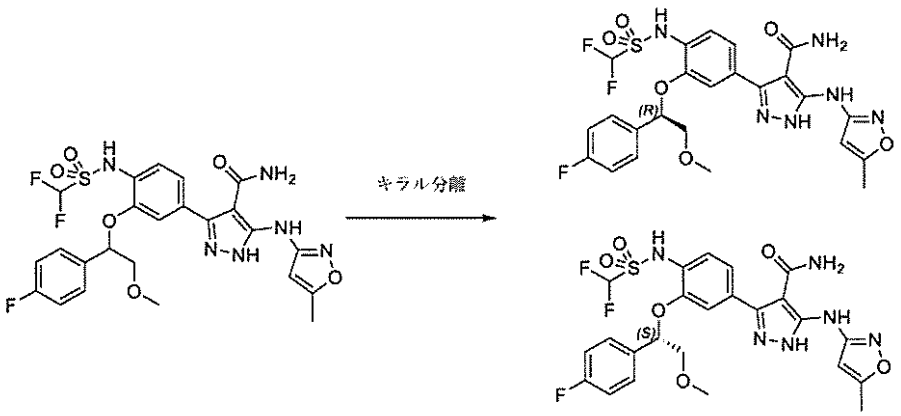
【０６２５】

ピーク２：（Ｓ）－３－（４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（２－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシプロピル）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１１４ｍｇ、保持時間１１．９２分、ｅｅ＞９９％）．

【０６２６】

化合物２９９及び３００

【化１２９】



ラセミ化合物２９８が、キラルＳＦＣ分離（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ　４．６×１００ｍｍ　３μｍ、CO_2：メタノール５５：４５、１３０バール、流速２．５ｍＬ／分）による精製を受けた。

【０６２７】

ピーク１：（Ｒ）－３－（４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（１－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシエトキシ）フェニル）－５－（（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド。

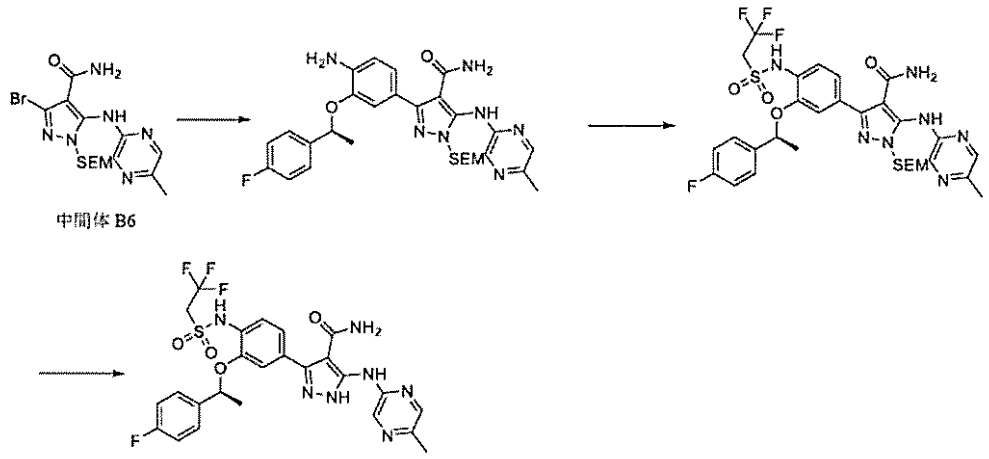
【０６２８】

ピーク２：（Ｓ）－３－（４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（１－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシエトキシ）フェニル）－５－（（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド。

【０６２９】

化合物２６４

【化１３０】



ステップ１：３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－ブロモ－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（中間体Ｂ６、３００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２５０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５７．３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２２２ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）の混合物を、N_2下で１００℃で１６時間撹

拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（２２０ｍｇ、５４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８６分、ｍ／ｚ：５７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３０】

ステップ２：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（３：１、２０ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール４－カルボキサミド（２１０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（９９ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（１５０ｍｇ、５７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３７分、ｍ／ｚ：７２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３１】

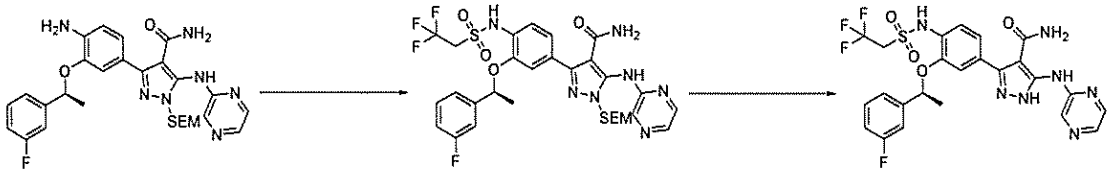
ステップ３：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２６４）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１０：１、２１ｍＬ）中の３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（５－メチルピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１９０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。混合物を濃縮し、残渣をＭｅＯＨで粉砕して、表題化合物（４０ｍｇ、２６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．９５分、ｍ／ｚ：５９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：１２．９１（ｓ，１Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ），９．４８（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１１（ｍ，５Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．４３（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６３２】

化合物２６５

【化１３１】



ステップ１：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（３：１、４ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］

－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（７７．６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（１３０ｍｇ、５１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３０分、ｍ／ｚ：７１０．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０６３３】

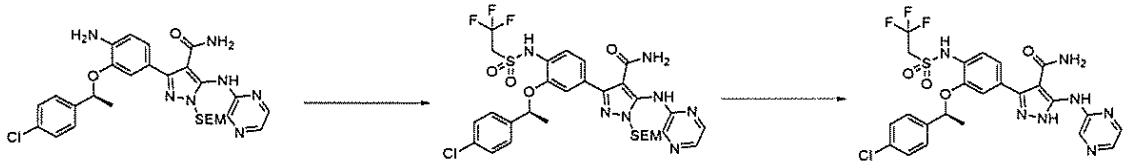
ステップ２：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２６５）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１０：１、１３ｍＬ）中の３－｛３－［（１Ｓ）－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１３０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和Na_2CO_3で中和し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題化合物（５４ｍｇ、４７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５２分、ｍ／ｚ：５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９８（ｓ，１Ｈ），１０．０１（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．０７（ｍ，４Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），５．６６（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６３４】

化合物２５９

【化１３２】



ステップ１：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（３：１、４ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２４０ｍｇ、４１３μｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１１２ｍｇ、６１９μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（２１０ｍｇ、７０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：５．２７分、ｍ／ｚ：７４７．８［Ｍ＋Ｎａ］＋。

【０６３５】

ステップ２：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２５９）

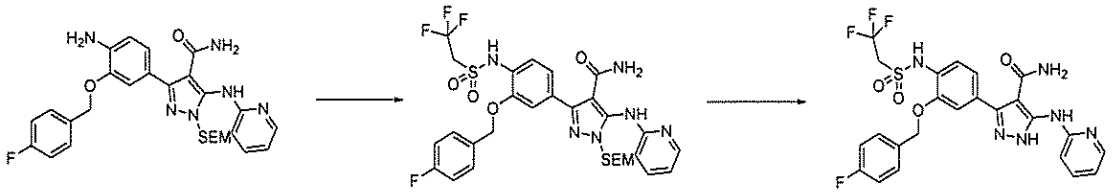
ＤＣＭ：ＴＦＡ（１０：１、１１ｍＬ）中の３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－クロロ

フェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２１０ｍｇ、２８９μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和Na_2CO_3で中和し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣで精製し、表題化合物（９．０ｍｇ、２２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．１７分、ｍ／ｚ：５９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９５（ｓ，１Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．６５－５．６４（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．４２（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６３６】

化合物２３９

【化１３３】



ステップ１：３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

$CHCl_3$（３ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４００ｍｇ、７２９μｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１４５ｍｇ、７９５μｍｏｌ）及びピリジン（２０９ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、２４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１３分、ｍ／ｚ：６９４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３７】

ステップ２：３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２３９）

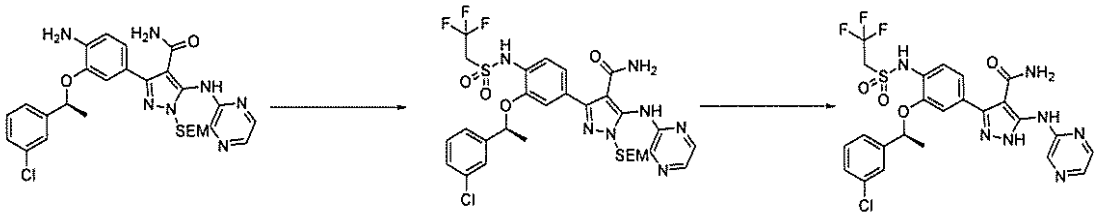
ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、６ｍＬ）中の３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２００ｍｇ、２８７μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。　結果として得られる沈殿物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製し、表題化合物（１００ｍｇ、６２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２７分、ｍ／ｚ：５６５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９０（ｓ，１Ｈ），９．９５（ｓ，１Ｈ），９．５２（ｓ，１Ｈ）

，８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．１６（ｍ，６Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．０９（ｓ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ）．

【０６３８】

化合物２５６

【化１３４】



ステップ１：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（１：１、６ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１８０ｍｇ、３１０μｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（８４．５ｍｇ、４６５μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（１５０ｍｇ、６６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１９分、ｍ／ｚ：７２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３９】

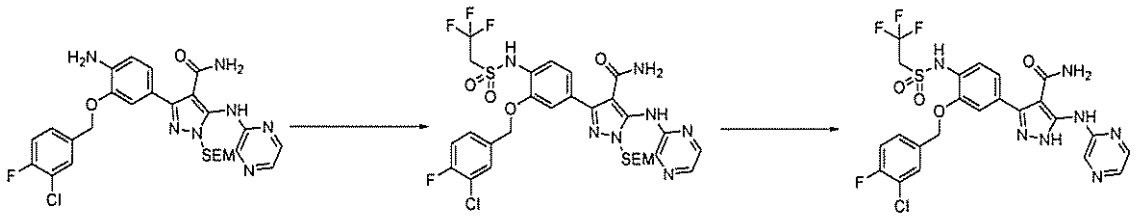
ステップ２：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２５６）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１０：１、１６ｍＬ）中の３－｛３－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１５０ｍｇ、２０６μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をNH_4OHでｐＨ７～８に中和し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題化合物（６０ｍｇ、５０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．９９分、ｍ／ｚ：５９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９８（ｓ，１Ｈ），１０．０２（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．１５（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．４５（ｍ，３Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６４０】

化合物２２５

【化１３５】



ステップ１：３－｛３－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタン－スルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－｛４－アミノ－３－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３２０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１４９ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、ピリジン（１３１ｕＬ、１．６４ｍｍｏｌ）、及び$CHCl_3$（１０ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５０：１）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、２５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１０分、ｍ／ｚ：７３０．２、７３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４１】

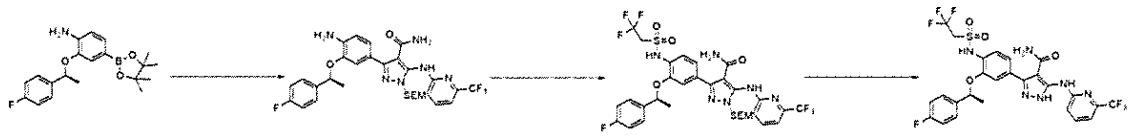
ステップ２：３－｛３－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２２５）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、８ｍＬ）中の３－｛３－［（３－クロロ－４－フルオロフェニルメトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１３６μｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、Et_2Oで粉砕して、表題化合物（３３．０ｍｇ、４０％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６０分、ｍ／ｚ：６００．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．８１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．０１－６．９８（ｍ，２Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｑ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６４２】

化合物２４９

【化１３６】



ステップ１：３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（３６０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４８０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８１．６ｍｇ、１００μｍｏｌ）、Na_2CO_3（２１１ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）の混合物を、マイクロ波反応器内で１００℃で照射した。１時間後、混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、８０：１）によって精製して、表題生成物（３３０ｍｇ、５６％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７１分、ｍ／ｚ：６３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４３】

ステップ２：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタン－スルホンアミド）フェニル｝－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

$CHCl_3$：ピリジン（１：１、２０ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３３０ｍｇ、５２３μｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（１４３ｍｇ、７８４μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、残渣をH_2O（８０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、７０：１）によって精製して、表題生成物（４００ｍｇ、９８％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８４分、ｍ／ｚ：７７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４４】

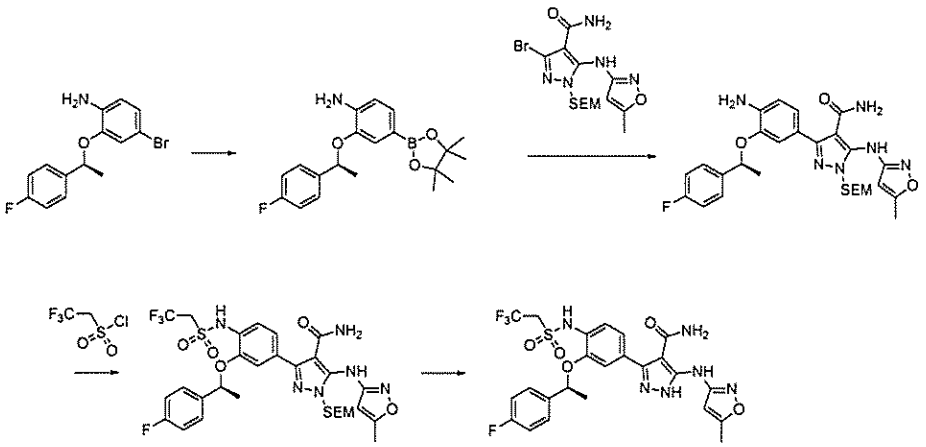
ステップ３：３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２４９）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（５：１、１２ｍＬ）中の３－｛３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１５０ｍｇ、１９３μｍｏｌ）の溶液を、室温で５分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（８４ｍｇ、６７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０８分、ｍ／ｚ：６４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９７（ｓ，１Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ），９．７４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，３Ｈ），５．６６（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．４３（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６４５】

化合物３１１

【化１３７】



ステップ１：（Ｓ）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］アニリン（３ｇ、９．６７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（７８９ｍｇ、９６７μｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（２．８４ｇ、２９．０ｍｍｏｌ）、及びＢ$_2$ｐｉｎ$_2$（２．９４ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製し、表題生成物（１．５５ｇ、４５％））を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４６】

ステップ２：（Ｓ）－３－（４－アミノ－３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－５－（（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

脱気した１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１．５ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（１．３２ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３４３ｍｇ、４１９μｍｏｌ）及び３－ブロモ－５－［（５－メチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１．９１ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、有機相を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製し、表題生成物（９００ｍｇ、３８％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１０分、ｍ／ｚ：５６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４７】

ステップ３：（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（５－メチルイソキサゾール３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（４－アミノ－３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－５－（（５－メチルイソキサゾール－３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４００ｍｇ、７０５μｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（１５４ｍｇ、８４６μｍｏｌ）、及びピリジン（２７８ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、７：３～２：８）によって精製して、表題生成物（３４０ｍｇ、６８％）を褐色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｂ）：５．４３分、ｍ／ｚ：７１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４８】

ステップ４：（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（５－メチルイソキサゾール３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物３１１）

ＨＣＯＯＨ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（５－メチルイソキサゾール３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３００ｍｇ、４２０μｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。混合物を、飽和含水ＮａＨＣＯ$_{3}$でｐＨ＝８に塩基性化し、有機物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、９５：５～５：９５）によって精製し、表題生成物（１０３．３ｍｇ、４２％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６８分、ｍ／ｚ：５８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．７６（ｓ，１Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１３（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．６３（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．３４（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

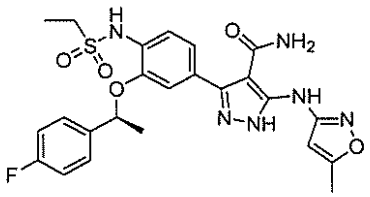
【０６４９】

以下の化合物を、ステップ１における２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリドの代わりにＥｔＳＯ$_{2}$Ｃｌを採用して、同様に調製した。

【０６５０】

化合物３１７

【化１３８】



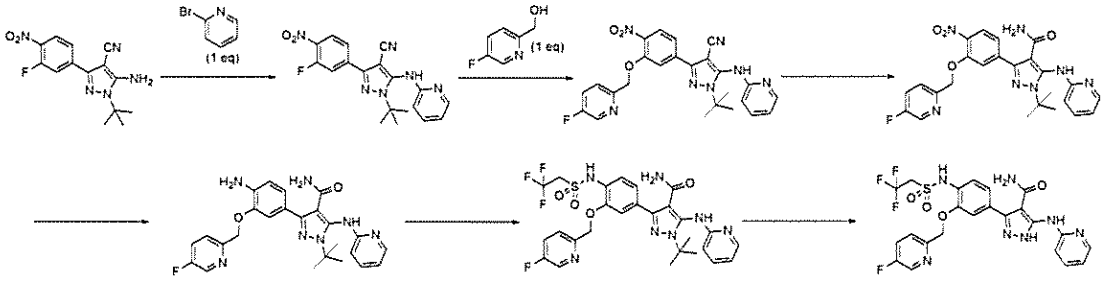
（Ｓ）－３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－５－（（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５０分、［Ｍ＋Ｈ］＋５２９．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．７１（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｄ，Ｊ＝１９．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７０－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１２（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，３Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６５１】

化合物２４０

【化１３９】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５．０ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）、２－ブロモピリジン（２．５９ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１．５０ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、キサントホス（１．８９ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１５．９ｇ、４９．１ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（６０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製し、表題生成物（７６０ｍｇ、１２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：３．７０分、ｍ／ｚ：３８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５２】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

０℃の（５－フルオロピリジン－２－イル）メタノール（１８３ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）の混合物に、ＮａＨ（１７２ｍｇ、７．１９ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５５０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製し、表題生成物（６００ｍｇ、８５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：３．９０分、ｍ／ｚ：４８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５３】

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（６００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（５２．５ｍｇ、１２３μｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し

、表題生成物（５５０ｍｇ、７２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：３．９０分、ｍ／ｚ：５０６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５４】

ステップ４：３－｛４－アミノ－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２８０ｍｇ、５５３μｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（１８０ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（２ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の混合物を、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（１７８ｍｇ、６７％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．５６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７２－６．６９（ｍ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．９６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）．

【０６５５】

ステップ５：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタン－スルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（１：１、８ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２００ｍｇ、４２０μｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１１５ｍｇ、６３０μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（３９ｍｇ、１４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．７７分、ｍ／ｚ：６２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５６】

ステップ６：３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２４０）

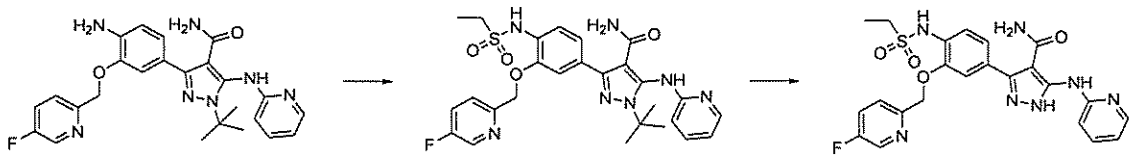
ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１　４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１６０μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をNH_4OHでｐＨ７～８に中和し、次いで、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、濃縮して、表題化合物（４５ｍｇ、４９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．００分、ｍ／ｚ：５６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．８４（ｓ，１Ｈ），１０．１０（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｓ，１Ｈ），９．５２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８

４－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．１０（ｓ，１Ｈ），５．２８（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，１Ｈ）．

【０６５７】

化合物２４１

【化１４０】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（１：１　１０ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１７０ｍｇ、３５７μｍｏｌ）及び$EtSO_2Cl$（６８．７ｍｇ、５３５μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（７０ｍｇ、３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．０５分、ｍ／ｚ：５６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５８】

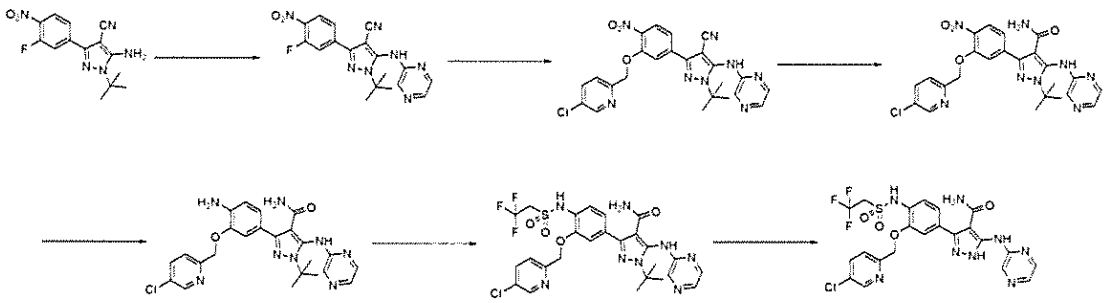
ステップ２：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２４１）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、１０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（７０ｍｇ、１２３μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和し、次いで、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（１７．９ｍｇ、２８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．７１分、ｍ／ｚ：５１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．８３（ｓ，１Ｈ），９．４９（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｍ，２Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｍ，１Ｈ），６．１３（ｓ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝２２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６５９】

化合物２６２

【化１４１】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１０．０ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）、２－ブロモピラジン（３．７２ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１．０７ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、キサントホス（１．３５ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２２．８ｇ、７０．２ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）の混合物を、１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製して、表題生成物（５．１０ｇ、４３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：５．６０分、ｍ／ｚ：３８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６０】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

０℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（５－クロロピリジン－２－イル）メタノール（３８３ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（３１３ｍｇ、７．８６ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．０ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１）によって精製し、表題生成物（７２０ｍｇ、５４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：５．７９分、ｍ／ｚ：５０５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６１】

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

５０％の含水１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（７２０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（７２ｍｇ、１６８μｍｏｌ）の溶液を、N_2下で１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題生成物（６８０ｍｇ、９１％）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．７５分、ｍ／ｚ：５２３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６２】

ステップ４：３－（４－アミノ－３－（（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（６８０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（４２４ｍｇ、６．５０ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（３ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１２ｍＬ）の混合物を６０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、次いで、分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製して、表題生成物（７０．０ｍｇ、１１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：３．７７分、ｍ／ｚ：４９３．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６３】

ステップ５：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタン－スルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－（４－アミノ－３－（（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（７０ｍｇ、１４１μｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（５１．４ｍｇ、２８２μｍｏｌ）、及びＤＣＭ：ピリジン（１：１、２ｍＬ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（５３．０ｍｇ、５９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．６４分、ｍ／ｚ：６３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６４】

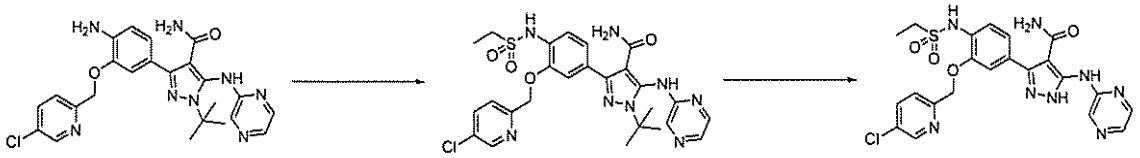
ステップ６：３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２６２）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５０ｍｇ、７８．２μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題化合物（１１．２ｍｇ、２４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３７分、ｍ／ｚ：５８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．０４（ｓ，１Ｈ），１０．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．６５（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６６５】

化合物２４２

【化１４２】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－エタンスルホンアミドフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（２：１、３ｍＬ）中の３－（４－アミノ－３－（（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４２．９ｍｇ、８７μｍｏｌ）と$EtSO_2Cl$（１４．３ｍｇ、１１２μｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（３０．０ｍｇ、５９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．１８分、ｍ／ｚ：５８５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６６】

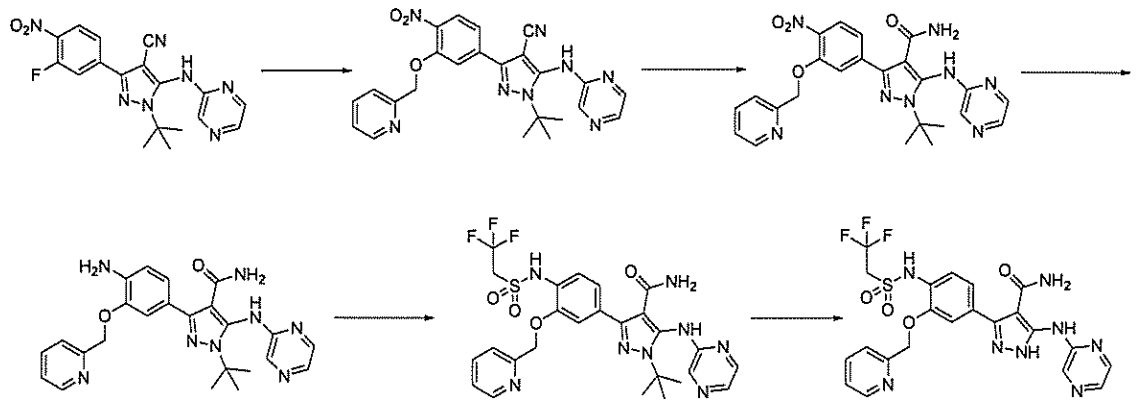
ステップ２：３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－エタンスルホンアミドフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミ（化合物２４２）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－クロロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－エタンスルホンアミドフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｍｇ、５１．２μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題化合物（６．９０ｍｇ、２５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１４分、ｍ／ｚ：５２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．０１（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．２１（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｂｒ．　ｓ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６６７】

化合物２２７

【化１４３】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－ニトロ－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

０℃のＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（ピリジン－２－イル）メタノール（２８５ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（３１４ｍｇ、１３．１ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－［（ピラ

ジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．０ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×８０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（１．０ｇ、８１％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．５３分、ｍ／ｚ：４７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６８】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－ニトロ－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－ニトロ－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．５ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（４００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（１．０ｇ、６５％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２８分、ｍ／ｚ：４８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６９】

ステップ３：３－｛４－アミノ－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－ニトロ－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１．３ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（８６３ｍｇ、１３．２ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（５ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１５ｍＬ）の混合物を、６０℃で撹拌した。２時間後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（４８０ｍｇ、４０％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４９分、ｍ／ｚ：４５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７０】

ステップ４：１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－３－｛３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（３：１、８ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１５０ｍｇ、３２７μｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（８９．５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１６時間撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（４０ｍｇ、２０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２６分、ｍ／ｚ：６０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７１】

ステップ５：５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－３－｛３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２２７）

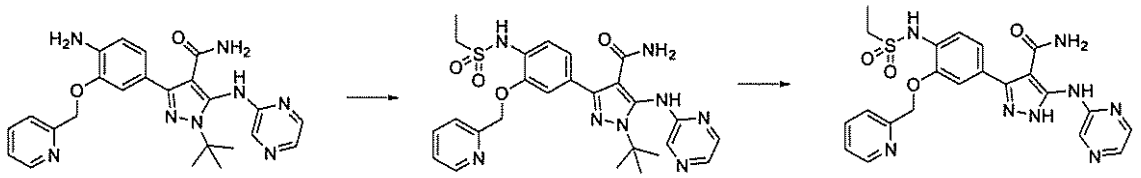
ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピラジン－２

－イル）アミノ］－３－｛３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２８ｍｇ、４６．３μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中でスラリー化し、濾過し、濾液を濃縮し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（２０ｍｇ、７８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０３分、ｍ／ｚ：５４９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：１３．０６（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２１（ｍ，７Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６７２】

化合物２６１

【化１４４】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（１：１、２ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、$EtSO_2Cl$（３３．６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、２５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９７分、ｍ／ｚ：５５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

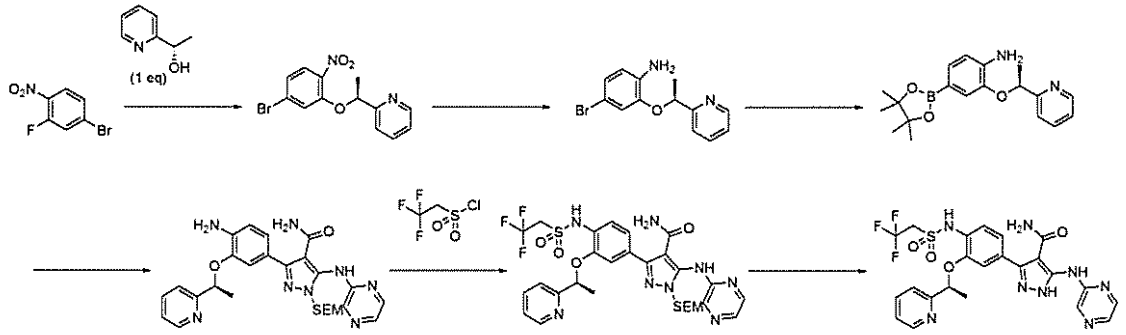
【０６７３】

ステップ２：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２６１）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（ピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｍｇ、５４．４μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、残渣を含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（１０ｍｇ、３７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６６分、ｍ／ｚ：４９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：１３．０６（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６７４】

化合物２６７
【化１４５】



ステップ１：２－［（１Ｓ）－１－（５－ブロモ－２－ニトロフェノキシ）エチル］ピリジン
　０℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エタン－１－オール（１．０ｇ、８．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（９８１ｍｇ、４０．９ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（１．８ｇ、８．１８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２０：１）によって精製し、表題生成物（１．２５ｇ、５０％）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：５．０１分、ｍ／ｚ：３２２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６７５】
ステップ２：４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］アニリン
　２－［（１Ｓ）－１－（５－ブロモ－２－ニトロフェノキシ）エチル］ピリジン（２．２０ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（２．２１ｇ、３３．９ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（１０ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（３０ｍＬ）の混合物を、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製し、表題生成物（８８０ｍｇ、７５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：３．９０分、ｍ／ｚ：２９４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６７６】
ステップ３：２－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン
　４－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］アニリン（１．１７ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（１．２１ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３２５ｍｇ、３９９μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．１６ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）の混合物を、１００℃で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製し、表題生成物（６００ｍｇ、７４％）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５０分、ｍ／ｚ：３４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６７７】
ステップ４：３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

２－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（６８０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（８２２ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１６２ｍｇ、１９９μｍｏｌ）、Na_2CO_3（７４０ｍｇ、５．９７ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物を、１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（３３０ｍｇ、３０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１８分、ｍ／ｚ：５４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７８】

ステップ５：５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－３－｛３－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（１：１、８ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３３０ｍｇ、６０３μｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１６５ｍｇ、９０４μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（１８０ｍｇ、４３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７９分、ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７９】

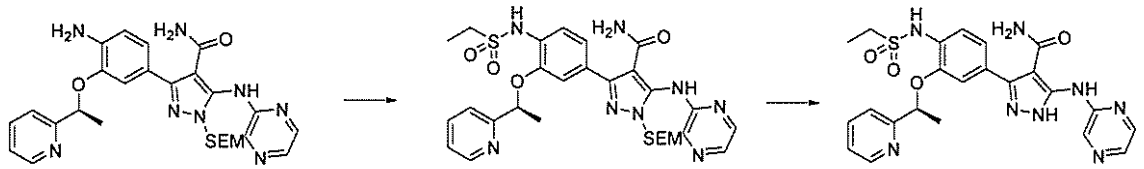
ステップ６：５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－３－｛３－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２６７）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（４：１、２０ｍＬ）中の５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－３－｛３－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１８０ｍｇ、２５９μｍｏｌ）の溶液を、５分間撹拌した。反応混合物をNH_4OHでｐＨ７～８に中和し、次いで、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題化合物（５０ｍｇ、３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２０分、ｍ／ｚ：５６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９８（ｓ，１Ｈ），１０．１６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．１２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．６２（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｑ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６８０】

化合物２３０

【化１４６】



ステップ１：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ピリジン（１：１、１０ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１８２μｍｏｌ）及び$EtSO_2Cl$（３５．０ｍｇ、２７３μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（６５ｍｇ、５６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５７分、ｍ／ｚ：６３９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８１】

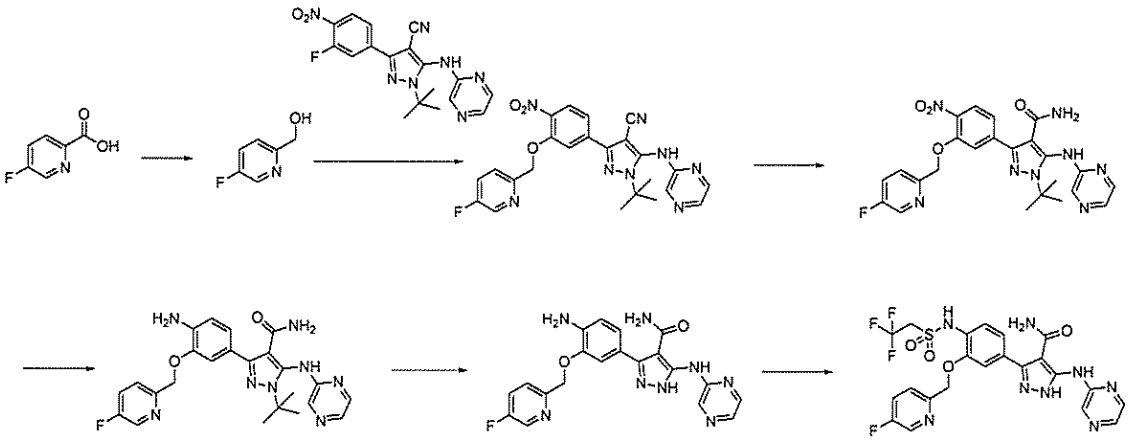
ステップ２：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２３０）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１０：１、１０ｍＬ）中の３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（ピリジン－２－イル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１５６μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１２：１）によって精製して、表題化合物（５０ｍｇ、６３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８５分、ｍ／ｚ：５０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９６（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，２Ｈ），７．８１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），５．５６（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６８２】

化合物２３１

【化１４７】



ステップ１：（５－フルオロピリジン－２－イル）メタノール
　０℃のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の５－フルオロピリジン－２－カルボン酸（５．０ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）の溶液に、BH_3．ＤＭＳ（１０．７ｇ、１４１ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られる溶液を６０℃で撹拌した。３時間後、溶液を０℃まで冷却し、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで、還流するまで１時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（２．６ｇ、５８％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．４６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｔｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．７，４．６，０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ）．

【０６８３】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
　０℃のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（５－フルオロピリジン－２－イル）メタノール（２００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（３７．６ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５９８ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製して、表題生成物（３００ｍｇ、３９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．３１分、ｍ／ｚ：４８９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８４】

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
　１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（８００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（６９６ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）の混合物を、１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾

燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、６０：１）によって精製して、表題生成物（６３０ｍｇ、７６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．０６分、ｍ／ｚ：５０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８５】

ステップ４：３－｛４－アミノ－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（６２０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（３９８ｍｇ、６．１０ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（１ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製し、表題生成物（２００ｍｇ、３４％）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：３．０１分、ｍ／ｚ：４７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８６】

ステップ５：３－｛４－アミノ－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、６ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、２０９μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物をｐＨ７～８に中和し、次いで、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、３４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６８分、ｍ／ｚ：４２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８７】

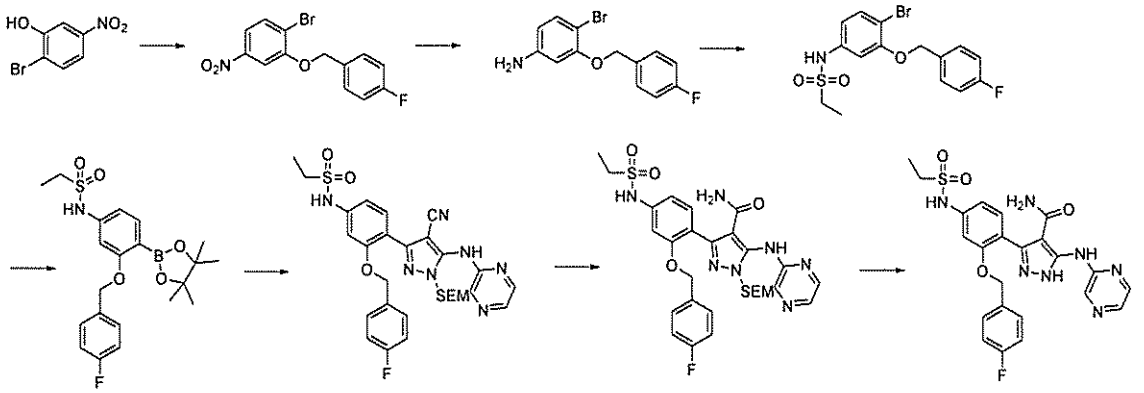
ステップ６：３－（３－（（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２３１）

３－｛４－アミノ－３－［（５－フルオロピリジン－２－イル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｍｇ、７１．３μｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１９．３ｍｇ、１０６μｍｏｌ）及びＤＣＭ：ピリジン（１：１、１０ｍＬ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題化合物（１０ｍｇ、２５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２３分、ｍ／ｚ：５６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．０６（ｓ，１Ｈ），１０．０５（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｍ，１　Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｍ，２Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），４．４５（ｑ，Ｊ＝２９．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６８８】

化合物２１

【化１４８】



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

ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中の２－ブロモ－５－ニトロフェノール（１０ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）、１－（ブロモメチル）－４－フルオロベンゼン（８．６５ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１２．６ｇ、９１．６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて７０℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題化合物（１５．０ｇ、１００％）を白色の固体として得た。

【０６８９】

ステップ２：４－ブロモ－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）アニリン

ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の１－ブロモ－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）－４－ニトロベンゼン（１５ｇ、４５．９ｍｍｏｌ）、飽和含水NH_4Cl（１００ｍＬ）、及びＺｎ粉末（１４．９ｇ、２２９ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、H_2O（２５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（１３．０ｇ、９６％）を黒色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２４分、ｍ／ｚ：２９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９０】

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

$CHCl_3$（５０ｍＬ）中の４－ブロモ－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）アニリン（１３ｇ、４３．８ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（８．４３ｇ、６５．６ｍｍｏｌ）、及びピリジン（５０ｍＬ）の混合物を、N_2下にて室温で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題生成物（１２．５ｇ、７３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２４分、ｍ／ｚ：４１０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９１】

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

脱気した１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中のＮ－（４－ブロモ－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド（１２．５ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（１．４６ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（６．２９ｇ、６４．２ｍｍｏｌ）及びB_2pin_2（８．９６ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、２：１）によって精製して、表題生成物（１４．８ｇ、＞１００％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．５１分、

ｍ／ｚ：４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．９９（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，３Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝１４．８，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６９２】

ステップ５：Ｎ－（４－（４－シアノ－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

脱気した８０％の含水１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中のＮ－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（５００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（４５０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１０４ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）、及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２４１ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題生成物（４２０ｍｇ、５９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０９分、ｍ／ｚ：６２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９３】

ステップ６：３－［４－（エチルスルホンアミド）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル］－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－［（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

６０％の含水１，４－ジオキサン（１４ｍＬ）中のＮ－（４－｛４－シアノ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル）エタン－１－スルホンアミド（４２０ｍｇ、０．６７３ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（４ｍｇ、９．３０μｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下にて１１０℃で一晩撹拌した。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５０：１）によって精製し、表題生成物（１０８ｍｇ、２５％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７６分、ｍ／ｚ：６４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９４】

ステップ７：３－（４－（エチルスルホンアミド）－２－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２１）

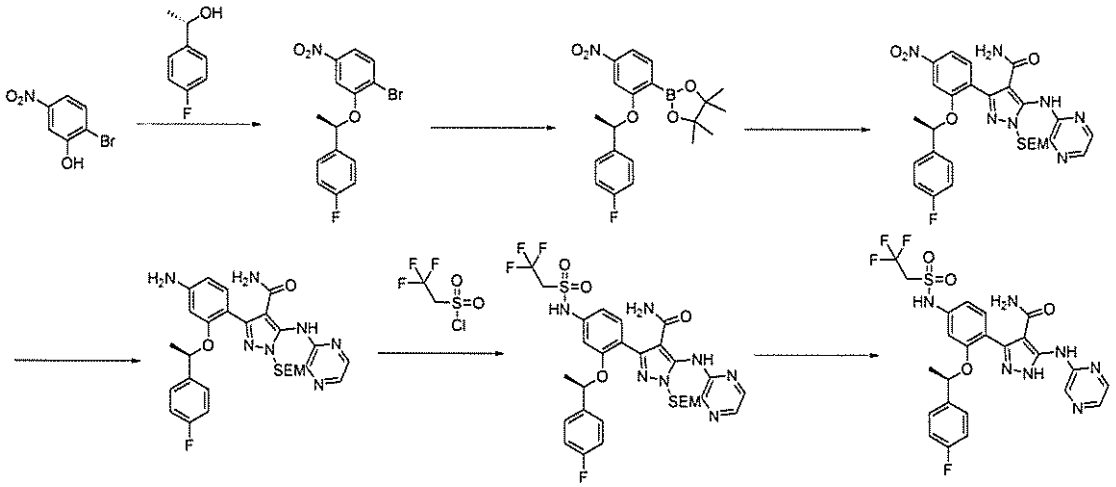
ＤＣＭ（２ｍＬ）及びＴＦＡ（２ｍＬ）中の３－｛４－エタンスルホンアミド－２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１０８ｍｇ、０．１６８２ｍｍｏｌ）の溶液を、３０℃で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をＮＨ$_{4}$ＯＨでｐＨ７～８に中和し、Ｈ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１：０～９：１）によって精製して、表題生成物（６０．６ｍｇ、６８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１９分、ｍ／ｚ：５１２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．８４（ｓ，１Ｈ），１０．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．７４（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ．２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝

８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６９５】

化合物２５４

【化１４９】



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

２－ブロモ－５－ニトロフェノール（２．４０ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）、（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エタン－１－オール（１．５４ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）、PPh_3（４．３２ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（３．３３ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（２０ｍＬ）の混合物を、７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、H_2O（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５０：１）によって精製し、表題生成物（２．５ｇ、７３％）を黄色の液体として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．８６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，２Ｈ），５．８９（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６９６】

ステップ２：２－｛２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロフェニル｝－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

１－ブロモ－２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロベンゼン（２．５０ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（２．１４ｇ、８．４４ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（５９９ｍｇ、７３４μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２．１５ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製し、表題生成物（２．２０ｇ、７７％）を黄色の固体として得た。

【０６９７】

ステップ３：３－｛２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

２－｛２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロフェニル｝－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１．０６ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２１０ｍｇ、２５８μｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（８２０ｍｇ、７．７４ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）によって精製し、表題生成物（１．２０ｇ、６６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１５分、ｍ／ｚ：５９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９８】

ステップ４：３－｛４－アミノ－２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－｛２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１．１ｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（６０４ｍｇ、９．２５ｍｍｏｌ）、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（５ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１５ｍＬ）の混合物を、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮し、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、生成物（５４０ｍｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６９分、ｍ／ｚ：５６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９９】

ステップ５：３－｛２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタン－スルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－｛４－アミノ－２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２５０ｍｇ、４２１μｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（１１５ｍｇ、６３１μｍｏｌ）、及びＤＣＭ：ピリジン（１：１、１２ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、Ｈ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（１２０ｍｇ、４０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９６分、ｍ／ｚ：７１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７００】

ステップ６：３－｛２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２５４）

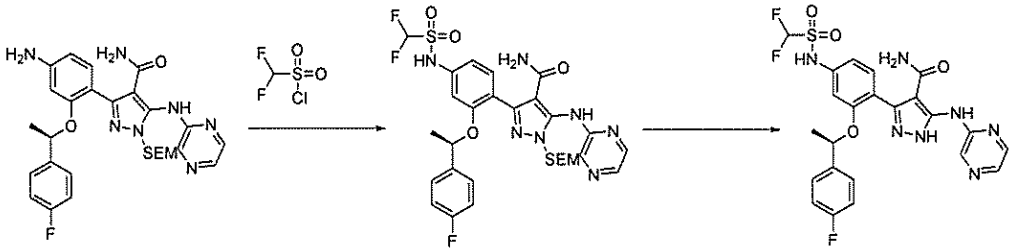
３－｛２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２０ｍｇ、１６９μｍｏｌ）及びＤＣＭ：ＴＦＡ（１０：１、１２ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＮＨ$_4$ＯＨでｐＨ７～８に中和

し、次いで、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題化合物（５０ｍｇ、５１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４４分、ｍ／ｚ：５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．８５（ｓ，１Ｈ），１０．７４（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，３Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．６９（ｓ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７０１】

化合物２５５

【化１５０】



【０７０２】

ステップ２：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２５５）

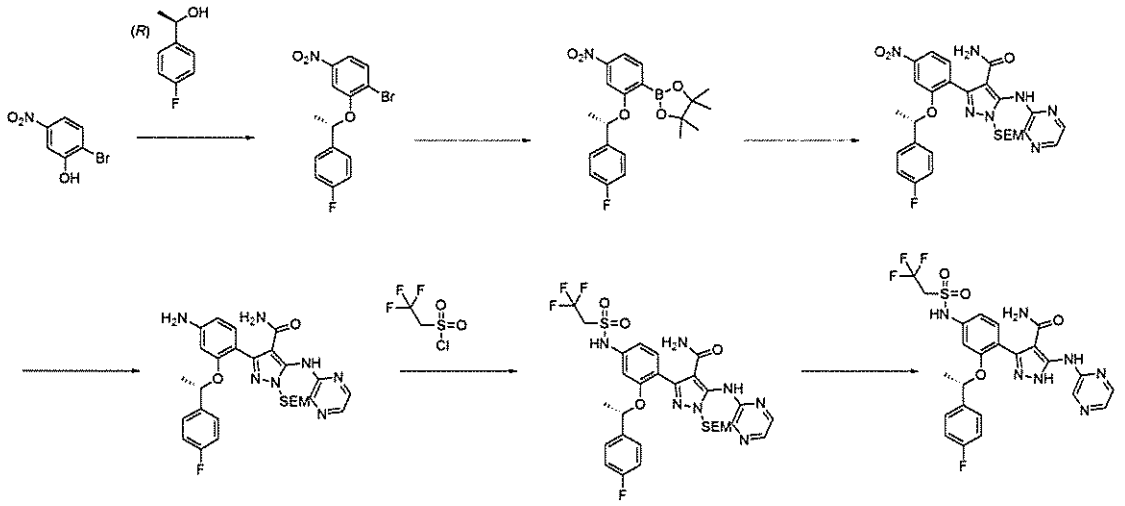
ＤＣＭ：ＴＦＡ（１０：１、２０ｍＬ）中の３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１８０ｍｇ、２６５μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をNH_4OHでｐＨ７～８に中和し、次いで、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題化合物（６０ｍｇ、４１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３５分、ｍ／ｚ：５４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．８６（ｓ，１Ｈ），１１．２２（ｓ，１Ｈ），９．７１（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（

ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），７．２４－６．９８（ｍ，４Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．６６（ｓ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７０３】

化合物２４４

【化１５１】



【０７０４】

ステップ２：２－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロフェニル｝－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

１－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロベンゼン（３．６３ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（２．９４ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８５７ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（３．１２ｇ、３１．８ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）の混合物を、１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製し、表題生成物（２．６０ｇ、５９％）を黄色の液体として得た。

【０７０５】

ステップ３：３－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

２－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロフェニル｝－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．２５ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－

（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１．３３ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２６２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（１．０２ｇ、９．６６ｍｍｏｌ）、及び８０％の含水１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）によって精製し、表題生成物（１．２０ｇ、６６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１１分、ｍ／ｚ：５９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０６】

ステップ４：３－４－アミノ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１．２５ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（６８６ｍｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（５ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１５ｍＬ）の混合物を、６０℃で撹拌した。１時間後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製して、表題生成物（１．１０ｇ、９３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７１分、ｍ／ｚ：５６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０７】

ステップ５：３－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３－｛４－アミノ－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４５０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（２０６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ：ピリジン（１：１、１２ｍＬ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（２６０ｍｇ、４６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９６分、ｍ／ｚ：７１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０８】

ステップ６：３－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２４４）

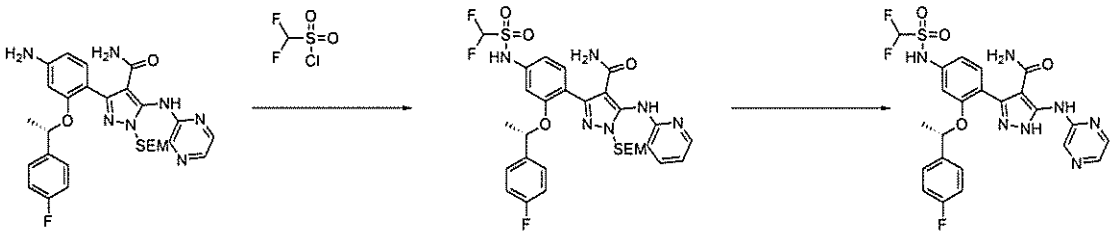
ＤＣＭ：ＴＦＡ（１０：１、１１ｍＬ）中の３－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１４０μｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をNH_4OHで中和し、次いで、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題化合物（４５ｍｇ、５５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４４分、ｍ／ｚ：５８０．１

［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．８４（ｓ，１Ｈ），１０．７２（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｍ，４Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），５．６９（ｓ，１Ｈ），５．４１（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），１．４５（ｓ，３Ｈ）．

【０７０９】

化合物２４３

【化１５２】



ステップ１：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

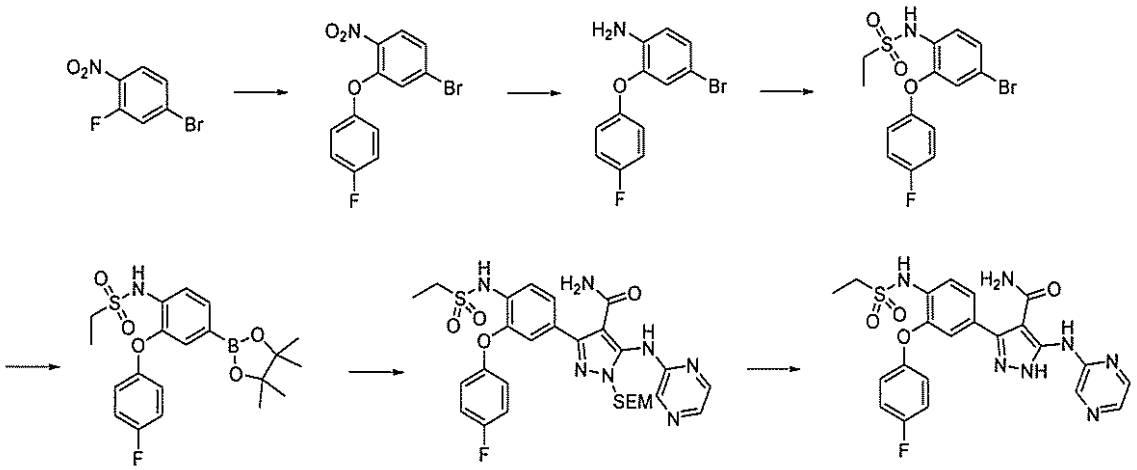
３－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５３０ｍｇ、８９２μｍｏｌ）、Ｆ$_{2}$ＣＨＳＯ$_{2}$Ｃｌ（２００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ：ピリジン（１：１、８ｍＬ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（１５０ｍｇ、２５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９１分、ｍ／ｚ：６７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１０】

ステップ２：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２４３）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（９：１、１０ｍＬ）中の３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（ピリジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（９０ｍｇ、１３２μｍｏｌ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＮＨ$_{4}$ＯＨでｐＨ７～８に中和し、次いで、Ｈ$_{2}$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、次いで、濃縮して、表題生成物（３０ｍｇ、４２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３９分、ｍ／ｚ：５４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．８６（ｓ，１Ｈ），１１．２１（ｓ，１Ｈ），９．７２（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，３Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３８（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ）．

【０７１１】
化合物１９
【化１５３】

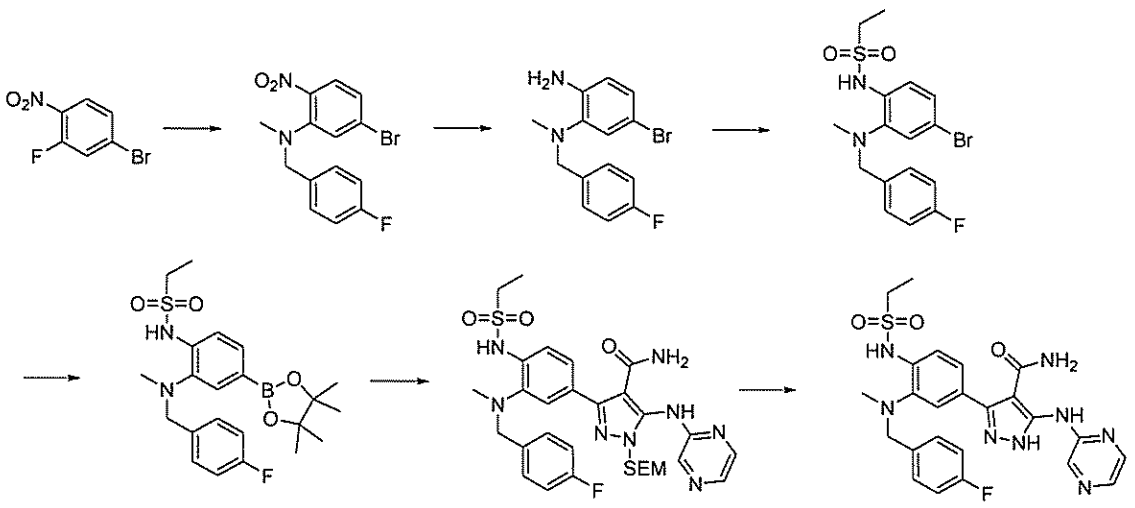


ステップ１：４－ブロモ－２－（４－フルオロフェノキシ）－１－ニトロベンゼン
アセトン（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（１０ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）、４－フルオロフェノール（６．０９ｇ、５４．４ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１８．７ｇ、１３６ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製して、表題生成物（１２ｇ、９９％）を黄色の油として得た。
【０７１２】
ステップ２：４－ブロモ－２－（４－フルオロフェノキシ）アニリン
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（４－フルオロフェノキシ）－１－ニトロベンゼン（１４ｇ、４４．８ｍｍｏｌ）、飽和含水NH_4Cl（５０ｍＬ）、及びＺｎ粉末（１４．６ｇ、２２４ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題生成物（１３ｇ、＞１００％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１３分、ｍ／ｚ：２８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７１３】
ステップ３：Ｎ－（４－ブロモ－２－（４－フルオロフェノキシ）フェニル）エタンスルホンアミド
$CHCl_3$（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（４－フルオロフェノキシ）アニリン（１３ｇ、４６．０ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（８．８７ｇ、６９．０ｍｍｏｌ）及びピリジン（１０．９ｇ、１３８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製して、表題生成物（８ｇ、４６％）を黄色の固体として得た。
【０７１４】
ステップ４：Ｎ－（２－（４－フルオロフェノキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド
脱気した１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のＮ－（４－ブロモ－２－（４－フルオロフェノキシ）フェニル）エタンスルホンアミド（１ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（７４４ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（２１７ｍｇ、２６７μｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（５２４ｍｇ、５．３４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製して、表題生成物（５００ｍｇ、４４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．５０分、ｍ／ｚ：４２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７１５】
ステップ５：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（４－フルオロフェノキシ）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
８０％の含水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１５０ｍｇ、３６２μｍｏｌ）、Ｎ－（２－（４－フルオロフェノキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド（２２８ｍｇ、５４３μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２９．５ｍｇ、３６．２μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１１４ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製し、表題生成物（５００ｍｇ、４４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９５分、ｍ／ｚ：６２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７１６】
ステップ６：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（４－フルオロフェノキシ）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１９）
ＴＦＡ（３ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｍＬ）中の３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（４－フルオロフェノキシ）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｍｇ、４７．７μｍｏｌ）の溶液を、３０℃で２時間撹拌した。混合物を飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ７～８に中和し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１：１）で精製して、表題生成物（８．４ｍｇ、３５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２５分、ｍ／ｚ：４９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．６４（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．０　１Ｈ），３．２５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．３１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）．

【０７１７】
化合物１３
【化１５４】



ステップ１：５－ブロモ－Ｎ－［（４－フルオロフェニル）メチル］－Ｎ－メチル－２－ニトロアニリン
　６０％の含水ＥｔＯＡｃ（２．５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（１００ｍｇ、０．４５４５ｍｍｏｌ）、［（４－フルオロフェニル）メチル］（メチル）アミン（６９．５ｍｇ、０．４９９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１２５ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ）の混合物を、８５℃で１６時間撹拌した。混合物を、１．２Ｍ含水ＨＣｌでｐＨ５～６に酸性化し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（１００ｍｇ、６５％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ）．

【０７１８】

ステップ２：５－ブロモ－Ｎ１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ１－メチルベンゼン－１，２－ジアミン
　ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－Ｎ－［（４－フルオロフェニル）メチル］－Ｎ－メチル－２－ニトロアニリン（４．３ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）、飽和含水NH_4Cl（２ｍＬ）、及びＺｎ粉末（４．０９ｇ、６３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解させ、H_2O（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮し、表題生成物（３．６７ｇ、９４％）を黒色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）．

【０７１９】

ステップ３：Ｎ－（４－ブロモ－２－｛［（４－フルオロフェニル）メチル］（メチル）アミノ｝フェニル）エタン－１－スルホンアミド
　$CHCl_3$（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－Ｎ１－［（４－フルオロフェニル）メチル］－Ｎ１－メチルベンゼン－１，２－ジアミン（３．６７ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（２．２７ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）、及びピリジン（１０ｍＬ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製して、表題生成物（４ｇ、８５％）を黒色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３５分、ｍ／ｚ：４０２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．６２（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７２０】

ステップ４：Ｎ－（２－（（４－フルオロベンジル）（メチル）アミノ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタンスルホンアミド
　Ｎ－（４－ブロモ－２－｛［（４－フルオロフェニル）メチル］（メチル）アミノ｝フェニル）エタン－１－スルホンアミド（８００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、B_2pin_2（７５６ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４５ｍｇ、１９９μｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（５８５ｍｇ、５．９７ｍｍｏｌ）の脱気した１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の混合物を、１００℃で一晩加熱した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１）によって精製して、表題生成物（８００ｍｇ、８９％）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．６９分、ｍ／ｚ：４４９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｍ，４Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝

１８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．２４（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ），１．１９（ｍ，３Ｈ）．

【０７２１】

ステップ５：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（（４－フルオロベンジル）（メチル）アミノ）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

脱気した８０％の含水１，４－ジオキサン（１２．５ｍＬ）中のＮ－（２－｛［（４－フルオロフェニル）メチル］（メチル）アミノ｝－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）エタン－１－スルホンアミド（３００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７６ｍｇ、６６９μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４８．９ｍｇ、６６．９μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（２１１ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製し、表題生成物（４５０ｍｇ、＞１００％）を褐色の液体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１６分、ｍ／ｚ：６５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２２】

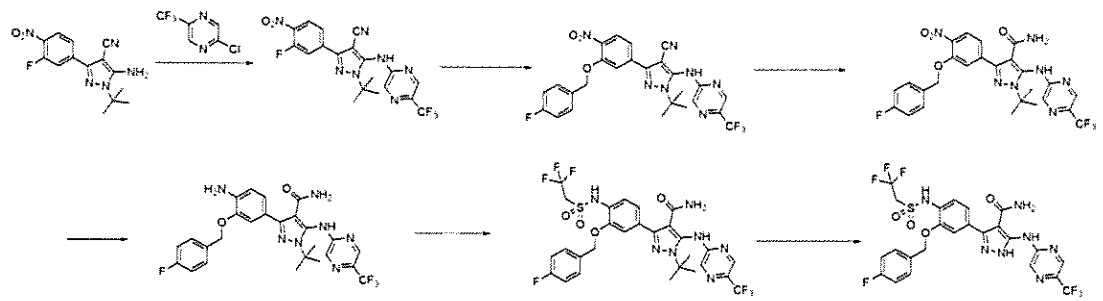
ステップ６：３－（４－（エチルスルホンアミド）－３－（（４－フルオロベンジル）（メチル）アミノ）フェニル）－５－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物１３）

ＴＦＡ（３ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｍＬ）中の３－（４－エタンスルホンアミド－３－｛［（４－フルオロフェニル）メチル］（メチル）アミノ｝フェニル）－５－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２００ｍｇ、３０５μｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ７～８に中和し、次いで、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（４０ｍｇ、２５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６２分、ｍ／ｚ：５２５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９８（ｓ，１Ｈ），９．６８（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．２１（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．３－３．２８（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），１．２６－１．２４（ｍ，３Ｈ）．

【０７２３】

化合物２３８

【化１５５】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－

｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

１，４－ジオキサン（１２０ｍＬ）中の５－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２．２０ｇ、７．２５ｍｍｏｌ）、２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピラジン（１．１０ｇ、６．０２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５５１ｍｇ、６０２μｍｏｌ）、キサントホス（６９２ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（５．８６ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で撹拌した。１６時間後、溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製して、表題生成物（１．７０ｇ、６３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．３２分、ｍ／ｚ：４５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２４】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

０℃のＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（４－フルオロフェニル）メタノール（２３８ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１３６ｍｇ、５．６７ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（８５０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られる混合物を室温で１６時間撹拌した。溶媒を濃縮によって除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をH_2O（３×１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮して、表題生成物（１．３０ｇ、＞１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．５２分、ｍ／ｚ：５５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２５】

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

５０％の含水１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．２ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）とＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（９２．２ｍｇ、２１６μｍｏｌ）の混合物を、１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製し、表題生成物（４５０ｍｇ、３６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１５分、ｍ／ｚ：５７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２６】

ステップ４：３－｛４－アミノ－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３８０ｍｇ、６６２μｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（２１５ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、飽和NH_4Cl（６ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（３０ｍＬ）の混合物を、６０℃で撹拌した。１６時間後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製し、表題生成物

（２００ｍｇ、５５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８３分、ｍ／ｚ：５４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２７】

ステップ５：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＣＨＣｌ$_3$（２０ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１８３μｍｏｌ）及びピリジン（４３．４ｍｇ、５４９μｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（５０．０ｍｇ、２７４μｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（４０ｍｇ、３１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０２分、６９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２８】

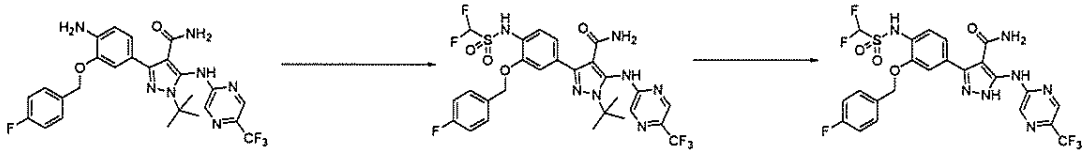
ステップ６：３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２３８）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（６０ｍｇ、８７．０μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。　残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（１０ｍｇ、１８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８５分、６３４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１３．２４（ｓ，１Ｈ），１０．１３（ｓ，１Ｈ），９．９３（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，３Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７２９】

化合物２４６

【化１５６】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＣＨＣｌ$_3$（２０ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１００ｍｇ、１８３μｍｏｌ）及びピリジン（４３．４ｍｇ、５４９μｍｏｌ）の溶液に、CF_2HSO_2Cl（４１．２ｍｇ、２７４μｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、２５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）

：３．９７分、６５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３０】

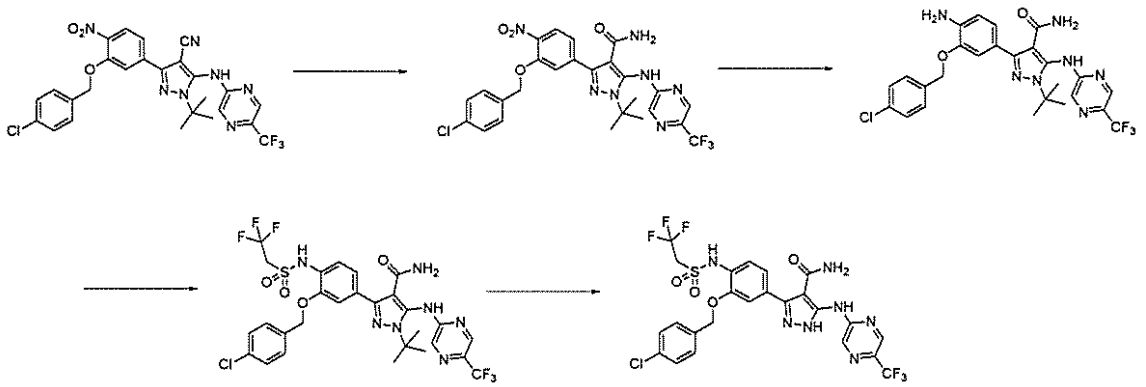
ステップ２：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２４６）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、４ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４０ｍｇ、６０．８μｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（６．０ｍｇ、１６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７９分、６０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）１３．４５（ｓ，１Ｈ），１０．５６（ｓ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝５２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ）．

【０７３１】

化合物２３４

【化１５７】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

５０％の含水１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４００ｍｇ、２１．９ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１５０ｍｇ、３５１μｍｏｌ）の混合物を、１００℃で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、次いで、減圧下で濃縮して表題生成物（４００ｍｇ、１００％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２８分、ｍ／ｚ：５９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３２】

ステップ２：３－｛４－アミノ－３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］－４－ニトロフェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３００ｍｇ、５０８μｍｏｌ）、Ｚｎ粉末（１６５

ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（５ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１５ｍＬ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて６０℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）によって精製し、表題生成物（２００ｍｇ、７０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９９分、ｍ／ｚ：５６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３３】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３－（（４－クロロベンジル）オキシ）－４－［（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＣＨＣｌ$_3$：ピリジン（１：１、６ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５０ｍｇ、８９．２μｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド（１６．２ｍｇ、８９．２μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（２５ｍｇ、５０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１４分、ｍ／ｚ：７０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３４】

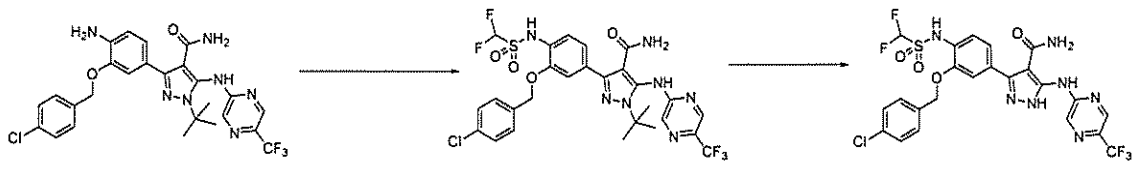
ステップ４：３－｛３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２３４）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、１０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－［３－（（４－クロロベンジル）オキシ）－４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２４ｍｇ、１９０μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（１０ｍｇ、２０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０７分、ｍ／ｚ：６５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１３．２０（ｓ，１Ｈ），１０．１７（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７３５】

化合物２３５

【化１５８】



ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３－（（４－クロロベンジル）オキシ）－４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＣＨＣｌ$_3$：ピリジン（１：１、６ｍＬ）中の３－｛４－アミノ－３－［（４－クロロ

フェニル）メトキシ］フェニル｝－１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５０ｍｇ、８９．２μｍｏｌ）及びF_2CHSO_2Cl（２０．０ｍｇ、１３３μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（２０ｍｇ、３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．０５分、ｍ／ｚ：６７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３６】

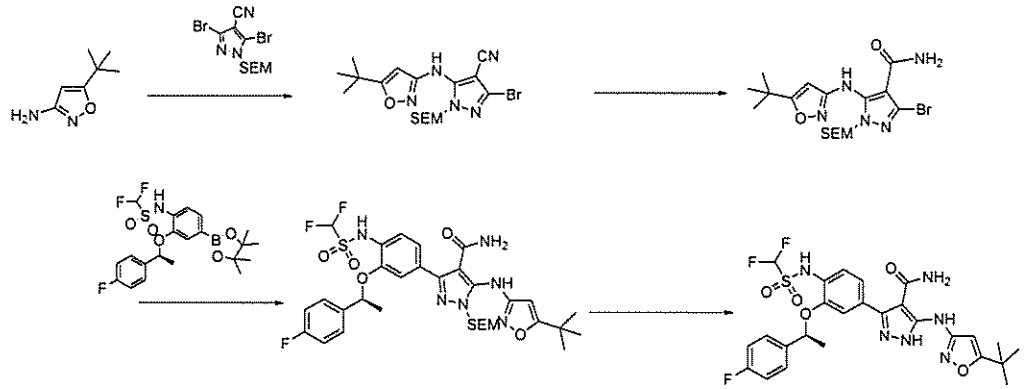
ステップ２：３－（３－（（４－クロロベンジル）オキシ）－４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）フェニル）－５－（（５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２３５）

ＤＣＭ：ＴＦＡ（１：１、１０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛３－［（４－クロロフェニル）メトキシ］－４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル｝－５－｛［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２０．０ｍｇ、２９．６μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。結果として得られる沈殿物を濾過によって収集し、次いで、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（６．０ｍｇ、３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９９分、ｍ／ｚ：６１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．３８（ｓ，１Ｈ），１０．６０（ｓ，１Ｈ），１０．１１（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ）．

【０７３７】

化合物２８２

【化１５９】



ステップ１：３－ブロモ－５－［（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

脱気した１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の５－ｔｅｒｔ－ブチル－１，２－オキサゾール－３－アミン（５００ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）、３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．３５ｇ、３．５６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３２５ｍｇ、３５６μｍｏｌ）、キサントホス（４１１ｍｇ、７１２μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３．４５ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１００℃で１４時間加熱した。反応物を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマト

グラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製し、表題化合物（６００ｍｇ、３９％）を黄色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．９９（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，９Ｈ），０．８１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），－０．０９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１０Ｈ）．

【０７３８】

ステップ２：３－ブロモ－５－［（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソキサゾール３－イル）アミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

５０％の含水１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２７４ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１２１ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下にて１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１～１：４）によって精製して、表題生成物（（７００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、５３％）を黄色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．９３（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，９Ｈ），０．７８（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），－０．０９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，９Ｈ）．

【０７３９】

ステップ３：５－［（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

水（５ｍＬ）及び脱気した１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－［（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５００ｍｇ、１０９０μｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（５３７ｍｇ、１１４０μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（８９ｍｇ、１０９μｍｏｌ）、及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２３１ｍｇ、２１８０μｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、４：１～１：４）によって精製して、表題生成物（（３００ｍｇ、３８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．４７分、ｍ／ｚ：７２３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４０】

ステップ４：（Ｓ）－５－（（５－ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ］－３－（４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２８２）

ＴＦＡ（０．５ｍＬ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）中の５－［（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３００ｍｇ、４１５μｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_{2}$下にて室温で１時間撹拌した。反応混合物を飽和含水Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$でｐＨ＝８に調整した。混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ

、有機物をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）によって精製して、表題生成物（５８．８ｍｇ、２４％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．８８分、ｍ／ｚ５９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．７２（ｓ，１Ｈ），１０．５３（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｓ，９Ｈ）．

【０７４１】

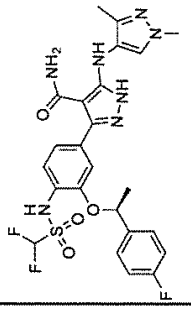
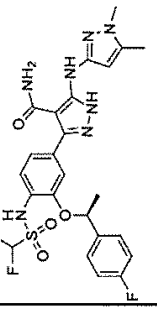
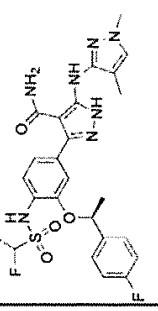
下記の実施例（表２３）を、先の実施例に記載される手順に従って合成した。これらの化合物、並びにそれらの互変異性体、鏡像異性体、立体異性体、及び塩は、本発明の更に好ましい実施形態である。

【０７４２】

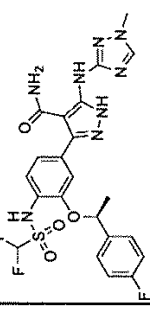
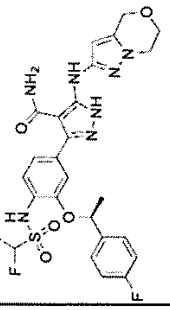
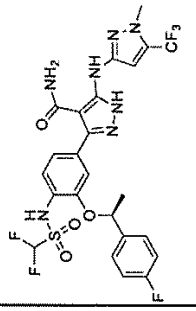
本明細書に記載されるものと同様の方法によって調製される更なる例示的な化合物は、以下の表２４に詳述される。

【表２５－１】

表２３

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	NMRデータ	SM
270	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.36分、m/z564.1[M+H]+。	1H NMR(400MHz, DMSO-d6):12.44(s, 1H), 10.52(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.71(d, J=9.1Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.6, 5.6Hz, 2H), 7.38(d, J=7.4Hz, 1H), 7.18(t, J=8.9Hz, 2H), 7.13-6.86(m, 3H), 5.67-5.59(m, 1H), 3.71(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.57(d, J=6.3Hz, 3H).	1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン
285	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.31分、m/z564.1[M+H]+。	1H NMR(400MHz, MeOD-d4):7.50-7.47(m, 3H), 7.06(dd, J=8.0, 4.0Hz, 4H), 6.80-6.53(t, J=5.2Hz, 1H), 5.53(d, J=8Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 2.27(s, 3H), 1.67(d, J=4.0Hz, 3H).	1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン
286	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.36分、m/z564.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, DMSO-d6):12.24(s, 1H), 10.49(s, 1H), 9.21(s, 1H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.16(t, J=8.9Hz, 2H), 7.09-7.01(m, 2H), 7.00-6.82(m, 1H), 5.58(q, J=6.3Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.56(d, J=6.3Hz, 3H).	1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン

【表２５－２】

283	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.32分、m/z:551.1[M+H]+。	1H NMR(400MHz, MeOD-d4):8.18(s, 1H), 7.51(m, 3H), 7.09(m, 4H), 5.77(t, J=53.4Hz, 1H), 5.56(q, J=18.8Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 1.68(d, J=6.4Hz, 3H).	1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
308	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.55分、m/z:592.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, DMSO-d6):12.54(s, 1H), 10.50(s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.55(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.36(d, J=4.2Hz, 1H), 7.16(t, J=8.8Hz, 2H), 7.11-7.06(m, 2H), 6.98(t, J=52.4Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 5.60(q, J=5.6Hz, 1H), 4.73(s, 2H), 4.04-3.93(m, 4H), 1.56(d, 6Hz, 3H).	6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミン
277	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.79分、m/z618.2[M+H]+。	1HNMR(400MHz, DMSO-d6):12.67(s, 1H), 10.54(s, 1H), 9.04(s, 1H), 7.58(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.39(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 3H), 7.09(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.02(t, J=52.4Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 5.64(q, J=6.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 1.58(d, J=6.4Hz, 3H).	1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミン

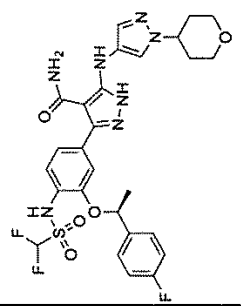
【表２５－３】

274	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-エチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.68分、m/z565.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,CDCl3):9.82(s,1H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),7.30(dd,J=8.7,5.2Hz,2H),7.07(q,J=8.3Hz,3H),6.92(s,1H),6.38(t,J=53.5Hz,2H),5.80(s,1H),5.42(q,J=6.3Hz,1H),5.17(s,2H),2.64(q,J=7.6Hz,2H),1.70(d,J=6.4Hz,3H),1.26(s,3H).	5-エチルイソキサゾール-3-アミン
284	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.41分、m/z:581.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,MeOD-d4):7.56(d,J=8.3Hz,1H),7.53-7.48(m,2H),7.15(d,J=6.2Hz,2H),7.07(t,J=8.8Hz,2H),6.68(t,J=53.2Hz,1H),5.56(q,J=6.3Hz,1H),2.28(s,6H),1.69(d,J=6.4Hz,3H).	4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン
294	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.09分、m/z:580.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):13.08(s,1H),10.58(s,1H),9.53(s,1H),7.58(t,J=5.6Hz,2H),7.37(d,J=8.0Hz,2H),7.20-7.03(m,5H),7.02(t,J=52.4Hz,1H),6.37(s,0.5H),6.63(s,1H),5.27(s,1H),3.07(s,3H),3.00(s,3H),1.58(d,J=5.6Hz,3H).	5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン

【表２５－４】

295	(S)-5-((3-(tert-ブチル)イソオキサゾール-5-イル)アミノ)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.80分、m/z:593.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, DMSO-d6):12.96(s, 1H), 10.59(s, 1H), 9.72(s, 1H), 7.57(t, J=5.6Hz, 2H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.17(t, J=8.8Hz, 3H), 7.08(d, J=8.4Hz, 1H), 6.93-6.68(m, 1H), 6.25(s, 0.5H), 5.91(s, 1H), 5.63(q, J=6.4Hz, 1H), 1.56(d, J=6.4Hz, 3H), 1.25(s, 9H).	3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-アミン
302	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.49分、m/z:551.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, DMSO-d6):12.94(s, 1H), 10.55(s, 1H), 9.73(s, 1H), 7.58(dd, J=8.7, 5.5Hz, 2H), 7.39(d, J=8.1Hz, 1H), 7.21-7.17(m, 2H), 7.17-6.88(m, 3H), 5.85(s, 1H), 5.62(q, J=6.2Hz, 1H), 2.15(s, 3H), 1.58(d, J=6.3Hz, 3H).	3-メチルイソキサゾール-5-アミン
303	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.52分、m/z:621.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, MeOD-d4):7.55(d, J=8.7, 2H), 7.51(dd, J=8.7, 5.3H), 7.13-7.05(m, 4H), 6.05(s, 1H), 5.56(q, J=6.4Hz, 1H), 4.01(ddd, J=11.6, 4.3, 2.2Hz, 2H), 3.56(td, J=11.6, 2.5Hz, 2H), 2.95(tt, J=11.4, 1.1Hz, 1H), 1.92-1.78(m, 4H), 1.69(d, J=6.4Hz, 3H).	5-(テトラヒドロピラン-4-イル)イソキサゾール-3-アミン

【表２５－５】

306	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.39分、m/z:620.2[M+H]⁺。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.45(s, 1H), 10.51(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.56(t, J=8.4Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19(t, J=8.8Hz, 2H), 7.11(d, J=12Hz, 2H), 7.07(s, 0.3H), 7.02(s, 0.4H), 6.89(s, 0.2H), 5.62(q, J=5.6Hz, 1H), 4.35-4.27(m, 1H), 3.95(d, J=10.4Hz, 2H), 3.46(t, J=9.6Hz, 3H), 1.97-1.84(m, 4H), 1.59(d, J=6.4Hz, 3H).	1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン
281	(S)-5-((5-シクロプチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.80分、m/z:591.2[M+H]⁺。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):7.58-7.44(m, 3H), 7.14-7.05(m, 3H), 6.65(t, J=53.3Hz, 1H), 6.06(s, 1H), 5.63-5.30(m, 2H), 3.53(p, J=8.8Hz, 1H), 2.42-2.31(m, 2H), 2.29-2.22(m, 1H), 2.10(q, J=9.3, 8.8Hz, 1H), 1.99(ddd, J=24.3, 16.0, 8.5Hz, 2H), 1.68(d, J=6.4Hz, 3H), 1.31(d, J=10.9Hz, 6H).	5-シクロプチルイソキサゾール-3-アミン

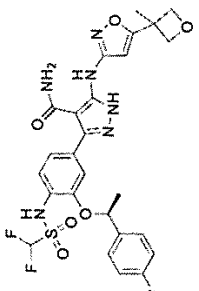
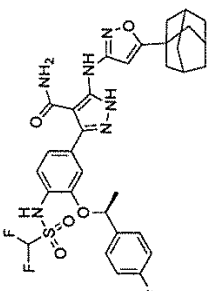
【表２５－６】

289	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.86分、m/z:645.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):12.79(s,1H),10.08(s,1H),9.27(s,1H),7.55(dd,J=8.5,5.7Hz,2H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.16(t,J=8.9Hz,3H),7.10-7.01(m,2H),6.90(s,1H),6.62(d,J=48.0Hz,1H),6.06(s,1H),5.60(q,J=6.1Hz,1H),1.55(d,J=6.3Hz,3H),1.54-1.46(m,4H).	5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソキサゾール-3-アミン
276	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(1-メチルシクロプロピル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.80分、m/z:591.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):12.52(s,1H),9.23(s,1H),7.48(t,J=5.6Hz,2H),7.35(d,J=8.0Hz,1H),7.12(t,J=8.8Hz,2H),6.83(t,J=8.4Hz,2H),6.57(s,1H),6.41-6.14(m,1H),5.63-5.58(m,1H),1.48(d,J=6.4Hz,3H),1.41(s,3H),1.08(q,J=4.4Hz,2H),0.88(q,J=4.0Hz,2H),6.21(s,1H),5.30(s,2H),3.05(q,J=7.2Hz,2H),1.15(t,J=7.6Hz,3H).	5-(1-メチルシクロプロピル)イソキサゾール-3-アミン

【表２５－７】

288	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.83分、m/z:623.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):12.79(s,1H),10.57(s,1H),9.10(s,1H),7.57(dd,J=8.6,5.6Hz,2H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),7.21-7.09(m,4H),7.08-6.86(m,1H),5.56(s,1H),5.62(q,J=6.3Hz,1H),3.39(s,2H),3.24(s,3H),1.57(d,J=6.3Hz,3H),1.25(s,6H).	5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-アミン
301	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.31分、m/z:634.0[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):12.93(s,1H),10.58(s,1H),9.78(s,1H),7.64-7.51(m,2H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),7.24-7.15(m,3H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.95(d,J=2.6Hz,1H),6.28(s,1H),5.89(s,1H),5.61(q,J=6.3Hz,1H),3.69(dt,J=11.6,4.6Hz,2H),3.46(ddd,J=11.8,9.1,2.8Hz,3H),2.01-1.92(m,2H),1.63-1.53(m,4H),1.25(s,3H).	5-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソキサゾール-3-アミン
297	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.71分、m/z:597.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):13.02(s,1H),10.59(s,1H),9.90(s,1H),7.59(d,J=6.8Hz,2H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.25-6.64(m,6H),6.36(s,1H),6.02(s,1H),5.63(t,J=6.6Hz,1H),1.67(d,J=21.9Hz,6H),1.57(d,J=5.8Hz,3H).	5-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-アミン

【表２５－８】

292	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(3-メチルオキセタン-3-イル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.57分、m/z:607.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.94(s, 1H), 10.57(s, 1H), 9.85(s, 1H), 7.57(dd, J=8.6, 5.6Hz, 2H), 7.39(d, J=8.1Hz, 1H), 7.18(t, J=8.9Hz, 3H), 7.13-6.86(m, 2H), 6.04(s, 1H), 5.61(q, J=6.2Hz, 1H), 4.76(d, J=5.7Hz, 2H), 4.51(d, J=5.8Hz, 2H), 1.62(s, 3H), 1.57(d, J=6.3Hz, 3H).	5-(3-メチルオキセタン-3-イル)イソキサゾール-3-アミン
304	(S)-5-((5-(アダマンタン-1-イル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.27分、m/z:671.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, MeOD-d_4):7.54(d, J=8.1Hz, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.13-7.04(m, 4H), 6.67(s, 1H), 6.04(s, 1H), 5.56(q, J=6.4Hz, 1H), 2.06(d, J=5.6Hz, 5H), 1.98(d, J=2.8Hz, 5H), 1.85-1.81(m, 4H), 1.69(d, J=6.4Hz, 3H).	5-(アダマンタン-1-イル)イソキサゾール-3-アミン

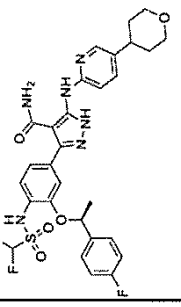
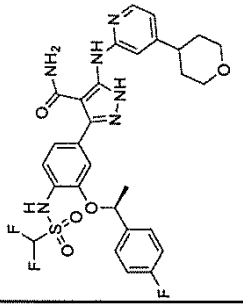
【表２５－９】

305	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(テトラヒドロフラン-3-イル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.46分、m/z:607.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):12.97(s,1H),10.56(s,1H),9.78(s,1H),7.58(t,J=5.6Hz,2H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.18(t,J=8.4Hz,3H),7.12(d,J=8.0Hz,2H),7.03(s,0.4H),6.89(s,0.2H),6.30(s,0.6H),5.62(q,J=5.6Hz,1H),3.97(t,J=8.0Hz,1H),3.88-3.83(m,1H),3.76(q,J=7.2Hz,1H),3.67(t,J=6.4Hz,1H),3.44(s,1H),2.31-2.22(m,1H),2.02-1.93(m,1H),1.58(d,J=6.0Hz,3H).	5-(テトラヒドロフラン-3-イル)イソキサゾール-3-アミン
314	(S)-5-((5-(ジフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.73分、m/z:587.1[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):13.05(s,1H),10.56(s,1H),10.16(s,1H),7.58(dd,J=8.5,5.4Hz,2H),7.38(d,J=8.1Hz,2H),7.29-6.87(m,7H),6.14(s,1H),5.61(q,J=5.9Hz,1H),1.58(d,J=6.1Hz,3H).	5-(ジフルオロメチル)イソキサゾール-3-アミン

【表２５－１０】

310	(S)-5-((5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.73分、m/z:587.1[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):12.88(s,1H),10.56(s,1H),9.73(s,1H),7.63-7.52(m,2H),7.38(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.18(td,J=8.9,1.7Hz,3H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),5.62(d,J=6.4Hz,1H),1.90(tt,J=8.8,5.1Hz,1H),1.57(d,J=6.2Hz,2H),1.01-0.94(m,2H),0.75-0.69(m,2H).	5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-アミン
312	(S)-5-((5-(tert-ブチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.03分、m/z:604.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,DMSO-d6):12.94(s,1H),10.52(s,1H),9.41(s,1H),9.13(s,1H),8.26(s,1H),7.58(dd,J=8.0,5.8Hz,2H),7.40(d,J=8.2Hz,1H),7.23-7.11(m,4H),5.75-5.56(m,1H),1.58(d,J=6.3Hz,3H),1.32(s,9H).	5-(tert-ブチル)ピラジン-2-アミン
296	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.54分、m/z:632.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz,MeOD-d4):9.23(s,1H),8.35(s,1H),8.16(s,1H),7.49(dd,J=8.6,5.5Hz,3H),7.13-7.03(m,4H),6.66(t,J=53.3Hz,1H),5.54(q,J=6.3Hz,1H),4.08-4.01(m,2H),3.57(td,J=11.6,2.5Hz,2H),2.96(td,J=11.7,9.5,5.7Hz,1H),1.95-1.78(m,4H),1.68(d,J=6.3Hz,3H).	5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピラジン-2-アミン

【表２５－１１】

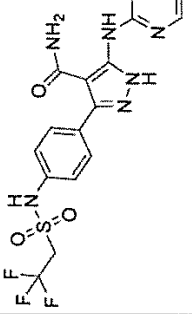
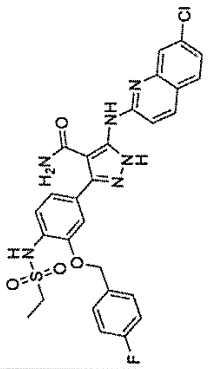
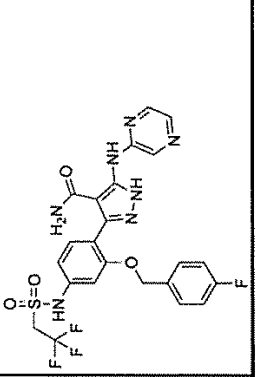
278	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.31分、m/z:631.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, $CDCl_3$):12.78(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.60(d, J=8.2Hz, 1H), 7.56-7.44(m, 2H), 7.38-7.29(m, 2H), 7.13(d, J=8.0Hz, 1H), 7.03(dd, J=16.0, 7.4Hz, 3H), 6.82(d, J=8.5Hz, 1H), 6.34(t, J=53.6Hz, 1H), 5.42(d, J=5.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.11(t, J=7.2Hz, 2H), 3.60-3.50(m, 2H), 2.86-2.67(m, 1H), 1.83-1.72(m, 4H), 1.67(d, J=6.4Hz, 3H).	5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン
287	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.19分、m/z:631.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.83(s, 1H), 10.56(s, 1H), 9.81(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.19-8.04(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.57(dd, J=8.3, 5.7Hz, 2H), 7.39(d, J=8.3Hz, 1H), 7.18(t, J=8.8Hz, 3H), 7.14-7.05(m, 2H), 7.04-6.71(m, 3H), 5.68-5.55(m, 1H), 3.99-3.91(m, 2H), 3.48(t, J=6.4Hz, 2H), 2.76(s, 1H), 1.77-1.61(m, 4H), 1.57(d, J=6.2Hz, 3H).	4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン

【表２５－１２】

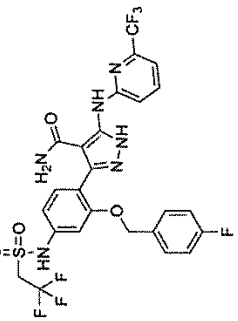
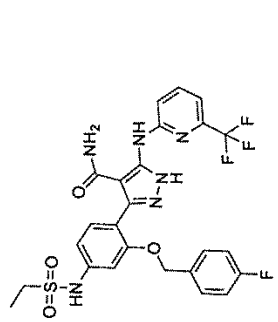
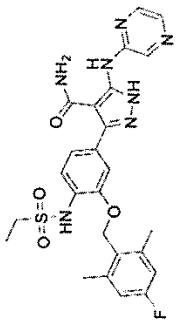
316	(S)-5-((5-シクロプロピルピラジン-2-イル)アミノ)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.88分、m/z:588.2[M+H]+。	1H NMR(400MHz, $CDCl_3$):12.39(s, 1H), 10.07(s, 1H), 8.18(d, J=1.5Hz, 1H), 8.10(d, J=1.4Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.59(d, J=8.3Hz, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.12(dd, J=8.2, 1.7Hz, 2H), 7.04(t, J=8.6Hz, 2H), 6.97(d, J=1.7Hz, 1H), 6.36(t, J=53.6Hz, 1H), 5.39(q, J=7.3, 6.5Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 2.03(tt, J=7.7, 5.1Hz, 1H), 1.66(d, J=6.4Hz, 3H), 1.00(dd, J=7.6, 5.3Hz, 3H).	5-シクロプロピルピラジン-2-アミン
318	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法D):1.42分、m/z:619.8[M+H]+。	1H NMR(300MHz, DMSO-d_6):12.46(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.54(dd, J=8.4, 5.4Hz, 2H), 7.36(d, J=8.1Hz, 1H), 7.16(t, J=8.7Hz, 2H), 7.01(d, J=6.5Hz, 2H), 6.79(dd, J=55.4Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 5.61(q, J=5.8Hz, 1H), 4.18(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.03(s, 2H), 2.34(s, 3H), 1.80(s, 2H), 1.55(d, J=6.2Hz, 3H).	

【表２６－１】

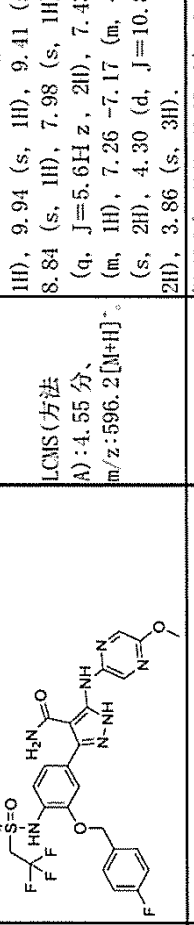
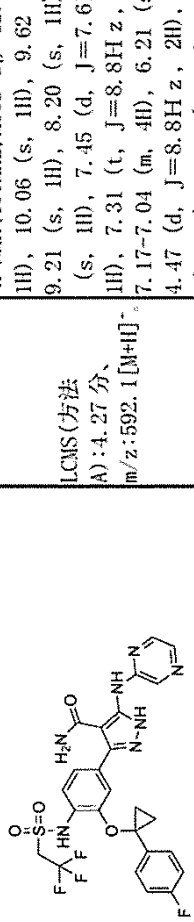
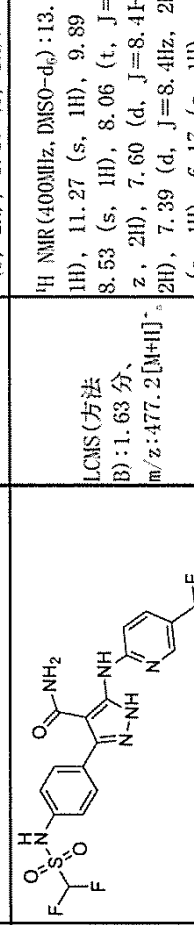
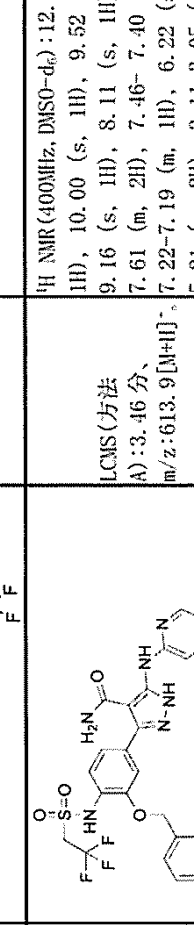
表２４

化合物番号	名前	構造	LCMSデータ	NMRデータ
137	5-(ピラジン-2-イルアミノ)-3-(4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.08分、m/z:442.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d$_4$):12.99(s,1H),9.71(s,1H),9.23(s,1H),8.22(s,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.55(d,J=8.4Hz,2H),7.33(d,J=8.8Hz,2H),6.10(s,1H),4.50(q,J=9.6Hz,2H).
138	5-((7-クロロキノリン-2-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.83分、m/z:595.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):13.56(s,1H),10.40(s,1H),9.10(s,1H),8.48(s,1H),8.25(q,J=8.0Hz,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.63(q,J=5.6Hz,2H),7.46-7.37(m,4H),7.27-7.21(m,3H),6.35(s,1H),5.20(s,2H),3.05(q,J=7.2Hz,2H),1.16(t,J=7.2Hz,3H).
139	3-(2-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.92分、m/z:566.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):12.83(s,1H),9.79(s,1H),9.32(s,1H),8.22(m,1H),8.10(d,J=3.2Hz,1H),7.41(m,2H),7.22(d,J=8.4Hz,1H),7.15(t,J=8.8Hz,2H),6.97(s,1H),6.84(d,J=14.4Hz,1H),5.07(s,2H),4.20(s,2H).

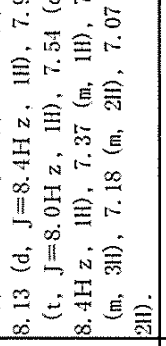
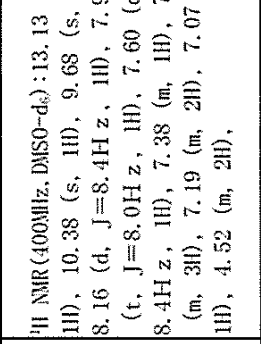
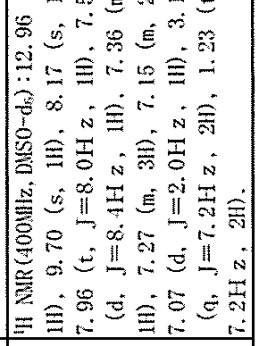
【表２６－２】

140	3-(2-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.92分、m/z:633.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.85(s,1H),10.83(s,1H),9.89(s,1H),8.28(d,J=8.4Hz,1H),7.98(t,J=7.6Hz,1H),7.44-7.39(m,3H),7.30(d,J=7.2Hz,2H),7.17(t,J=8.8Hz,2H),7.10-7.09(m,1H),6.97-6.95(m,1H),5.11(s,2H),4.64(q,J=10.4Hz,2H).
141	3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.58分、m/z:579.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.82(s,1H),10.16(s,1H),9.87(s,1H),8.27(d,J=8.4Hz,1H),7.98(t,J=8.0Hz,1H),7.44-7.41(m,2H),7.37(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=7.2Hz,1H),7.19-7.15(m,2H),7.09-7.08(m,1H),6.96-6.93(m,1H),5.69(s,1H),5.09(s,1H),3.17-3.15(m,2H),1.20(t,J=7.2Hz,1H).
142	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロ-2,6-ジメチルベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.13分、m/z:540.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.05(s,1H),9.66(s,1H),9.27(s,1H),8.23-8.22(m,1H),8.12(d,J=2.4Hz,1H),7.55(br s,1H),7.40(d,J=8.4Hz,1H),7.21(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.98(d,J=9.6Hz,2H),5.11(s,2H),2.96(q,J=14.0,6.8Hz,2H),2.37(s,6H),1.07(t,J=7.2Hz,3H).

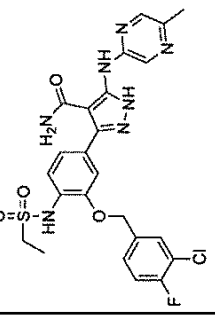
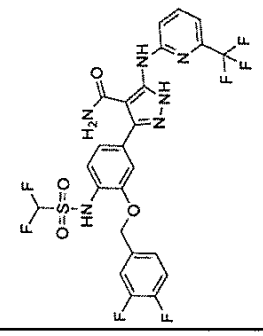
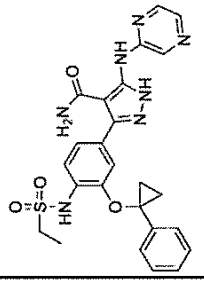
【表２６－３】

143	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.55分、m/z:596.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.92(s, 1H), 9.94(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.59(q, J=5.6Hz, 2H), 7.43-7.40(m, 1H), 7.26-7.17(m, 4H), 5.18(s, 2H), 4.30(d, J=10.8Hz, 2H), 3.86(s, 3H).
144	3-(3-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロポキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.27分、m/z:592.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.97(s, 1H), 10.06(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.45(d, J=7.6Hz, 2H), 7.31(t, J=8.8Hz, 3H), 7.17-7.04(m, 4H), 6.21(s, 1H), 4.47(d, J=8.8Hz, 2H), 1.47(s, 2H).
145	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法B):1.63分、m/z:477.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.02(s, 1H), 11.27(s, 1H), 9.89(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.06(t, J=9.2Hz, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.39(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(s, 1H), 6.17(s, 1H).
146	3-(3-((4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.46分、m/z:613.9[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 10.00(s, 1H), 9.52(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.70-7.61(m, 2H), 7.46-7.40(m, 4H), 7.22-7.19(m, 1H), 6.22(s, 1H), 5.21(s, 2H), 3.11-3.05(m, 2H), 1.19(t, J=7.2Hz, 3H).

【表２６－４】

147	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.90分、m/z:587.1[M+H]+; ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.02(s, 1H), 10.91(s, 1H), 9.61(s, 1H), 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.95(t, J=8.0Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37(m, 1H), 7.27(m, 3H), 7.18(m, 2H), 7.07(m, 2H).
148	3-(3-(4-フルオロフェノキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.01分、m/z:619.1[M+H]+; ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.13(s, 1H), 10.38(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 7.97(t, J=8.0Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38(m, 1H), 7.29(m, 3H), 7.19(m, 2H), 7.07(s, 1H), 4.52(m, 2H),
149	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.82分、m/z:565.1[M+H]+; ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.96(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.96(t, J=8.0Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36(m, 1H), 7.27(m, 3H), 7.15(m, 2H), 7.07(d, J=2.0Hz, 1H), 3.13(q, J=7.2Hz, 2H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H).

【表２６－５】

150	3-(3-((3-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.38分、m/z:560.1[M+H]⁺。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.97(br s, 1H), 9.35(br s, 1H), 9.16(br s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.88(dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 7.59-7.37(m, 5H), 7.18(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 2.40(s, 3H), 1.17(t, J=7.2Hz, 3H).
151	3-(3-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.23分、m/z:619.1[M+H]⁺。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.06(s, 1H), 10.61(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.18(d, J=8.4Hz, 1H), 7.97(t, J=8.0Hz, 1H), 7.71-7.66(m, 1H), 7.51-7.39(m, 4H), 7.30(d, J=7.2Hz, 1H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 6.98(t, J=52.8Hz, 1H), 6.22(s, 1H), 5.21(s, 1H).
152	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(1-フェニルシクロプロポキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法B):1.29分、m/z:520.1[M+H]⁺。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.92(br s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.31(br s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(d, J=2.4Hz, 1H), 7.44(br s, 1H), 7.38-7.22(m, 5H), 7.21-7.12(m, 2H), 7.03(br s, 1H), 6.18(br s, 1H) 3.17(q, J=7.2H z, 2H) 1.49(m, 2H) 1.42(m, 2H) 1.32(t, J=7.6Hz, 3H).

【表２６－６】

153	3-(4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.60分、m/z:509.1[M+H]+。 1H NMR(400MHz,DMSO-d6):12.86(s,1H),10.08(s,1H),8.53(s,1H),8.08(s,2H),7.37(d,J=8.4Hz,3H),7.14(d,J=8.4Hz,2H),5.96(s,1H),4.01(t,J=4.8Hz,2H).
154	(S)-3-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.00分、m/z:578.9[M+H]+。 1H NMR(400MHz,MeOD-d4):8.28(s,1H),7.71(t,J=8.0Hz,1H),7.54-7.48(m,3H),7.14-7.05(m,5H),6.93(t,J=4.8Hz,1H),5.58(q,J=6.0Hz,1H),4.24(q,J=9.2Hz,2H),1.69(d,J=6.4Hz,2H).
155	3-(3-((3-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.58分、m/z:614.1、616.1[M+H]+。 1H NMR(400MHz,DMSO-d6):13.00(br s,1H),12.02(br s,1H),9.51(br s,1H),9.16(br s,1H),8.11(s,1H),7.83(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.58-7.38(m,5H),7.20(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),5.19(s,2H),4.34(q,J=10.0,Hz,2H),2.40(s,3H).

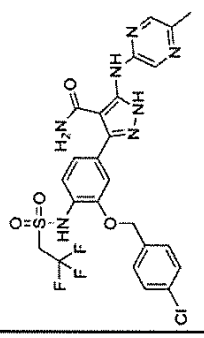
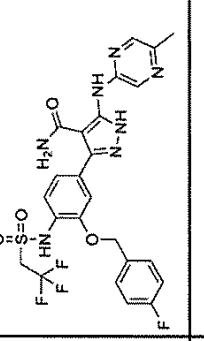
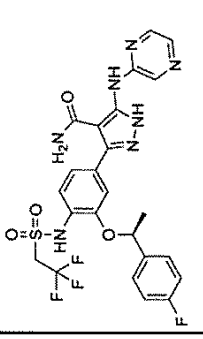
【表２６－７】

156	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.03分、m/z:513.1[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.01(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.10(d, J=2.4Hz, 1H), 7.84(t, J=6.8Hz, 2H), 7.48(m, 4H), 7.21(m, 1H), 6.25(s, 1H), 5.28(s, 2H), 3.09(m, 2H), 1.18(t, J=14.8Hz, 3H).
157	3-(3-((4-クロロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.85分、m/z:612.1[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.83(s, 1H), 9.45(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.54(m, 2H), 7.44(m, 2H), 7.36(m, 1H), 7.06(s, 1H), 5.14(s, 2H), 3.86(m, 3H), 3.35(m, 2H).
158	5-((5-シクロプロピルピラジン-2-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.14分、m/z:428.1[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.88(s, 1H), 9.55(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.18(S, 1H), 7.53(d, J=8.4Hz, 2H), 7.33(d, J=8.4Hz, 2H), 3.17(q, J=14.8Hz, 2H), 2.11(m, 1H), 1.22(m, 2H), 0.93(m, 2H), 0.85(m, 2H).

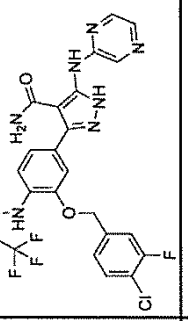
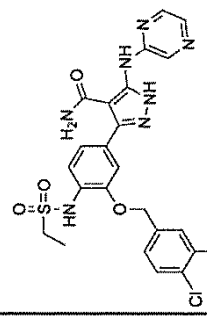
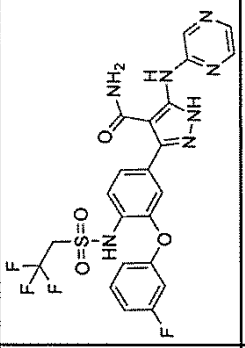
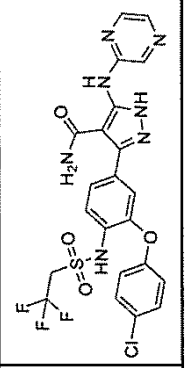
【表２６－８】

159	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.63分、m/z:595.1[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.71(s, 1H), 9.96(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.39(s, 1H), 9.96(d, J=11.2Hz, 1H), 7.62-7.58(m, 2H), 7.43-7.40(m, 2H), 7.26-7.22(m, 2H), 7.19-7.17(m, 1H), 6.75(d, J=8.8Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.31(q, J=10.0Hz, 2H), 3.80(s, 3H).
160	3-(3-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.35分、m/z:583.1[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.89(s, 1H), 9.94(s, 1H), 9.50(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H), 7.72-7.69(m, 2H), 7.51-7.40(m, 4H), 7.21(d, J=7.6Hz, 1H), 6.92-6.86(m, 1H), 6.13(s, 1H), 5.20(s, 2H), 4.38(q, J=9.2Hz, 2H).
161	3-(3-(1-フェニルシクロプロポキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.62分、m/z:574.3[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.95(s, 1H), 10.05(br s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(d, J=2.4Hz, 1H), 7.50-7.38(m, 1H), 7.32-7.22(m, 5H), 7.21-7.10(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.20(br s, 1H), 4.44(d, J=6.8Hz, 2H), 1.52-1.45(m, 2H), 1.51-1.38(m, 2H).

【表２６－９】

162	3-(3-((4-クロロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.68分、m/z:596.1、598.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.04(br s, 1H), 9.98(br s, 1H), 9.51(br s, 1H), 9.16(br s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 7.47(d, J=8.4Hz, 2H), 7.44-7.34(m, 3H), 7.20(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.33(q, J=9.6Hz, 2H), 2.40(s, 3H).
163	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.55分、m/z:560.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.06(br s, 1H), 10.02(br s, 1H), 9.49(br s, 1H), 9.15(br s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.61-7.57(m, 2H), 7.47-7.38(m, 3H), 7.26-7.18(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.31(q, J=9.6Hz, 2H), 2.39(s, 3H).
164	(S)-3-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.55分、m/z:580.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.01(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.10(d, J=2.4Hz, 1H), 7.59(d, J=5.6Hz, 2H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.20-7.13(m, 3H), 6.15(s, 1H), 5.66(q, J=5.6Hz, 1H), 4.52-4.41(m, 2H), 1.59(d, J=6.4Hz, 3H).

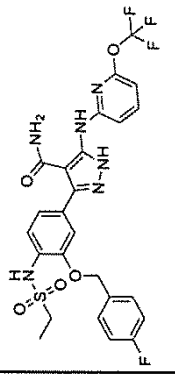
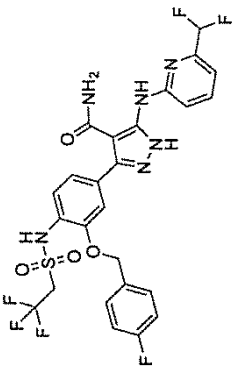
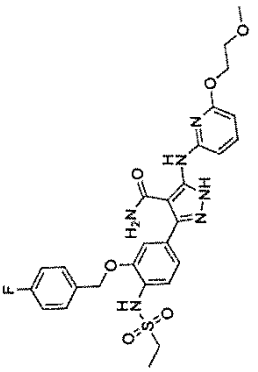
【表２６－１０】

165	3-(3-((4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.62分、m/z:600.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.02(s, 1H), 10.01(s, 1H), 9.66(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.69-7.61(m, 2H), 7.45-7.36(m, 4H), 7.20(d, J=8.4Hz, 1H), 6.22(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.29(s, 2H).
166	3-(3-((4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.46分、m/z:546.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.01(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.31(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.76-7.73(m, 1H), 7.73-7.76(m, 1H), 7.48-7.38(m, 4H), 7.22-7.19(m, 1H), 6.22(s, 1H), 5.21(s, 2H), 3.11-3.05(m, 2H), 1.19(t, J=7.2Hz, 3H).
167	3-(3-(3-フルオロフェノキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.53分、m/z:552.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.03(s, 1H), 10.36(s, 1H), 9.55(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09(d, J=2.8Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.46-7.41(m, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 6.99-6.94(m, 2H), 4.50-4.48(m, 2H).
168	3-(3-(4-クロロフェノキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.53分、m/z:568.1、570.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.11(br s, 1H), 9.55(br s, 1H), 9.19(br s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 7.59-7.56(m, 1H), 7.44-7.35(m, 4H), 7.14-7.06(m, 3H), 4.42(q, J=9.6Hz, 2H).

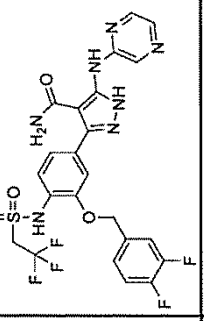
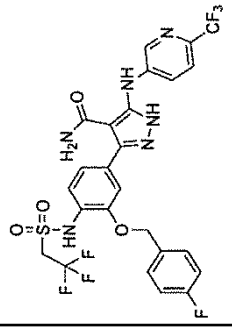
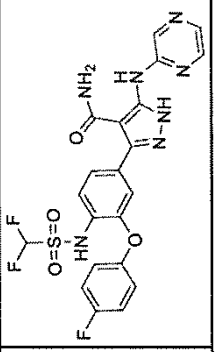
【表２６－１１】

169	3-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):3.36分、m/z:524.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):9.31(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.32-8.23(m, 1H), 8.08(s, 1H), 7.61-7.54(m, 3H), 7.34(m, 1H), 7.20(d, J=9.2Hz, 1H), 7.13(t, J=8.4Hz, 2H), 5.24(s, 1H), 2.60-2.54(m, 1H), 1.12-0.98(m, 2H), 0.90-0.85(m, 2H).
170	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):3.49分、m/z:566.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.07(s, 1H), 9.95(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.23-8.22(m, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.45-7.43(m, 1H), 7.27-7.21(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.34(q, J=9.6Hz, 2H).
171	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロ-2-メチルベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A:3.42分、m/z:526.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.03(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.22(q, J=1.6Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.55(q, J=6.4Hz, 1H), 7.45(t, J=5.2Hz, 2H), 7.20(q, J=1.6Hz, 1H), 7.12(q, J=2.4Hz, 1H), 7.08-7.03(m, 1H), 5.14(s, 2H), 3.03(q, J=7.2Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 1.11(t, J=7.6Hz, 3H).

【表２６－１２】

172	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.99分、m/z:595.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.19(s, 1H), 7.95-7.88(m, 2H), 7.61(q, J=6.0Hz, 2H), 7.45(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40(d, J=1.6Hz, 1H), 7.27-7.17(m, 3H), 6.68(q, J=1.6Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 3.04(q, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H).
173	5-((6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.89分、m/z:615.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.10(d, J=8.4Hz, 1H), 7.90(t, J=7.6Hz, 1H), 7.60(q, J=3.2Hz, 2H), 8.13(d, J=7.6Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.35(m, 2H), 7.22(m, 1H), 7.13(d, J=7.2Hz, 1H), 6.82(t, J=5.2Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.35(q, J=9.6Hz, 2H).
174	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.78分、m/z:585.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.79(s, 1H), 9.38(s, 1H), 7.63(m, 4H), 7.42(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.26(t, J=2.4Hz, 3H), 7.12(d, 1H), 6.27(d, J=8.0Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.35(s, 2H), 3.67(t, J=4.8Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 3.02-2.66(m, 2H), 1.17(t, J=7.2, 3H).

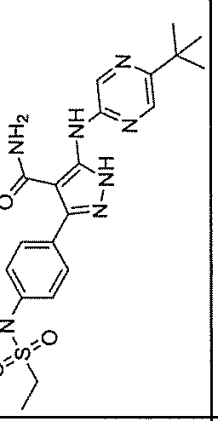
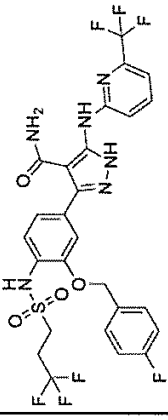
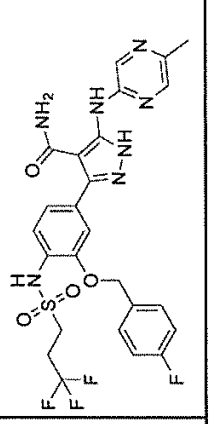
【表２６－１３】

175	3-(3-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.69分、m/z:584.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.06(s, 1H), 9.99(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.23-8.22(m, 1H), 8.11-8.09(m, 1H), 7.72-7.67(m, 1H), 7.55-7.39(m, 5H), 7.24-7.21(m, 1H), 6.25(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.42-4.35(m, 2H).
176	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.91分、m/z:633.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.01(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.82(d, J=2.4Hz, 1H), 8.27(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.46(d, J=1.6Hz, 1H), 7.43(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27-7.22(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.35(q, J=9.6Hz, 2H).
177	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.30分、m/z:520.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.0(br s, 1H), 9.53(br s, 1H), 9.19(br s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.14(m, 5H), 7.10-7.02(m, 3H).

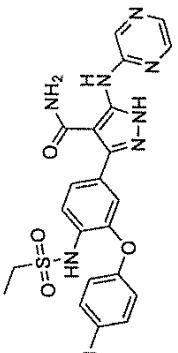
【表２６－１４】

178	3-(4-((2,2-ジフルオロエチル)スルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.07分、m/z:615.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.03(s, 1H), 9.78(s, 1H), 8.21(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98(t, J=7.6Hz, 1H), 7.61(q, J=5.6Hz, 2H), 7.44(t, J=3.6Hz, 2H), 7.31-7.20(m, 5H), 7.47-6.17(m, 1H), 5.19(s, 2H), 3.85-3.77(m, 2H).
179	5-((6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.47分、m/z:561.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.94(s, 1H), 9.68(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.90(t, J=8.0Hz, 1H), 7.62(q, J=5.6Hz, 2H), 7.44(t, J=8.0Hz, 2H), 7.26-7.12(m, 4H), 6.82(t, J=5.2Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 3.04(q, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.2Hz, 1H).
180	3-(4-((2,2-ジフルオロエチル)スルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.37分、m/z:548.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.06(s, 1H), 9.79(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.23-8.22(m, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.63-7.60(m, 2H), 7.45-7.43(m, 2H), 7.27-7.21(m, 3H), 6.37-6.17(m, 2H), 5.19(s, 2H), 3.81(td, J=14.1, 4.0Hz, 2H).

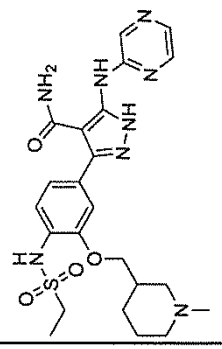
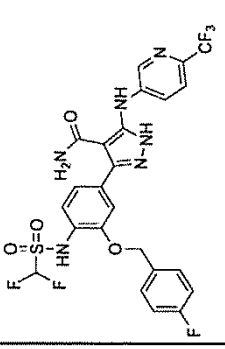
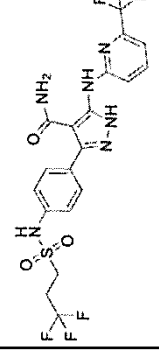
【表２６－１５】

181	5-((5-(tert-ブチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.38分、m/z:444.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.89 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 3H), 6.11 (s, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H).
182	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.08分、m/z:647.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.17 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.43 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.31 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 5.19 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.67 (m, 2H).
183	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.59分、m/z:594.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.03 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.22 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

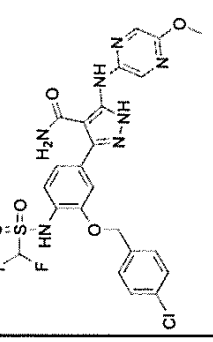
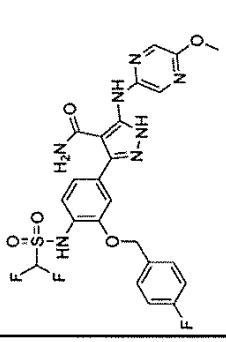
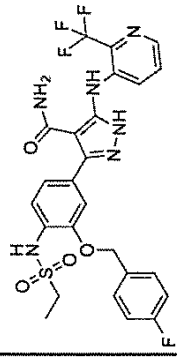
【表２６－１６】

184	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.52分、m/z:580.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.19(s,1H),9.72(s,1H),9.63(s,1H),9.24(s,1H),8.20(s,1H),8.10(d,J=2.4Hz,1H),7.63(m,2H),7.43(m,2H),7.23(t,J=8.8Hz,3H),5.19(s,2H),3.22(m,2H),2.66(m,2H).
185	3-(3-(4-クロロフェノキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.33分、m/z:514.1、516.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.15(brs,1H),9.55(brs,1H),9.20(brs,1H),9.19(d,J=0.8Hz,1H),8.09(d,J=0.8Hz,1H),7.62-7.60(m,1H),7.47-7.40(m,4H),7.16-7.14(m,3H),3.15(q,J=7.2Hz,2H),1.20(t,J=7.2Hz,3H).
186	3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.83分、m/z:634.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):13.32(s,1H),10.21(s,1H),9.96(s,1H),8.66(d,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=6.0Hz,1H),7.61(t,J=5.6Hz,2H),7.49(s,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.25(t,J=8.8Hz,3H),6.54(s,1H),5.19(s,2H),4.35(q,J=10.0Hz,2H).

【表２６－１７】

187	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.35分、m/z:515.2[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):13.05(s, 1H), 10.54(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.19(d, J=8.4 Hz, 1H), 4.03(s, 1H), 3.92(s, 1H), 3.69(s, 1H), 3.41(s, 1H), 3.12(q, J=6.8Hz, 2H), 2.82(m, 4H), 1.89(s, 3H).
188	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.84分、m/z:601.2[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.00(s, 1H), 10.56(br s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.81(d, J=2.4Hz, 1H), 8.26(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.40(d, J=8.0Hz, 2H), 7.27-7.18(m, 3H), 6.87(t, J=49.6Hz, 1H), 5.18(s, 2H).
189	5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-((4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.71分、m/z:523.1[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.95(s, 1H), 10.40(s, 1H), 9.77(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.98(t, J=8.0Hz, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 7.26(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31(d, J=7.6Hz, 1H), 3.44(m, 2H), 2.77(m, 2H).

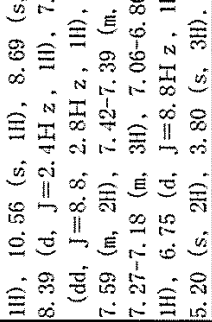
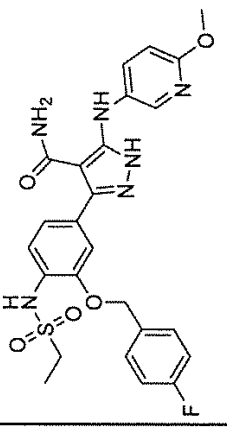
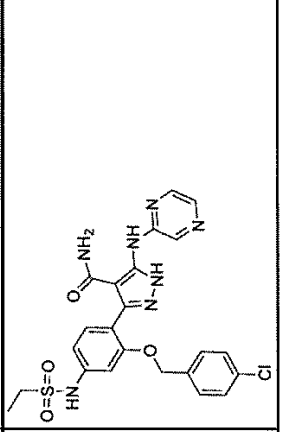
【表２６－１８】

190	3-(3-((4-クロロベンジル)オキシ)-4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)フェニル)-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.36分、m/z:580.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):9.53 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0H z, 1H), 6.98 (d, J=1.2H z, 1H), 6.93 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.22 (t, J=55.2H z, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).
191	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.75分、m/z:564.3[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (d, J=1.2H z, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.4H z, 1H), 7.19 (t, J=6.8H z, 2H), 6.98 (d, J=2.0H z, 1H), 6.92 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.21 (t, J=55.2H z, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).
192	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.77分、m/z:579.3[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.00 (d, J=8.8H z, 1H), 8.16 (d, J=4.4H z, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.0H z, 1H), 7.40 (d, J=1.6H z, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.06 (q, J=7.2H z, 2H), 1.16 (t, J=7.2H z, 3H).

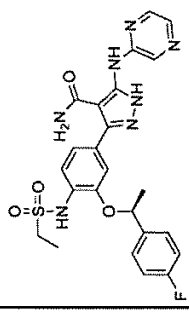
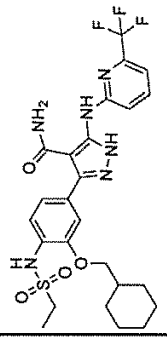
【表２６－１９】

193	(R)-3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):3.93分、m/z:526.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.93(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.22(s, 2H), 8.21-8.20(m, 1H), 8.11-8.09(m, 1H), 7.63-7.59(m, 2H), 7.44(d, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.15(m, 4H), 7.12-7.09(m, 1H), 6.09(s, 1H), 5.63(s, 1H), 3.14-3.08(m, 2H), 1.60(d, J=6.4Hz, 3H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H).
194	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):3.93分、m/z:579.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 9.41(s, 1H), 9.17(br s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.26(d, J=8.0Hz, 1H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.63-7.60(m, 2H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.24(t, J=8.8Hz, 2H), 7.19(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 5.18(s, 1H), 3.04(q, J=7.2Hz, 3H).
195	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):2.82分、m/z:580.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):13.26(s, 1H), 10.21(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.62(t, J=5.6Hz, 2H), 7.45(s, 2H), 7.25(t, J=8.8Hz, 3H), 6.45(s, 1H), 5.75(s, 1H), 5.18(s, 2H), 3.04(q, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.6Hz, 3H).

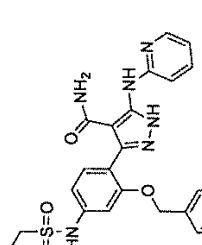
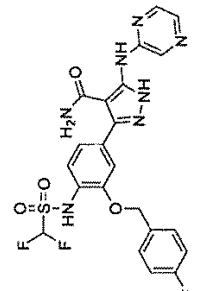
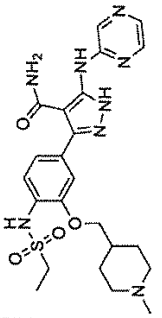
【表２６－２０】

196	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.63分、m/z:563.1[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.73(s, 1H), 10.56(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.39(d, J=2.4Hz, 1H), 7.95(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.27-7.18(m, 3H), 7.06-6.80(m, 1H), 6.75(d, J=8.8Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.80(s, 3H).
197	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.48分、m/z:541.1[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.66(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.40-8.39(m, 1H), 7.97-7.94(m, 1H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 1H), 7.39-7.38(m, 1H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.17(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.75(d, J=8.8Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.04(q, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H).
198	3-(2-((4-クロロベンジル)オキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.33分、m/z:528.1[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.84(s, 1H), 10.11(br s, 1H), 9.73(s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.23-8.22(m, 1H), 8.11(d, J=2.8Hz, 1H), 7.40(s, 4H), 7.37(t, J=7.6Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.94(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 3.14(q, J=7.6Hz, 2H), 1.19(t, J=7.2Hz, 3H).

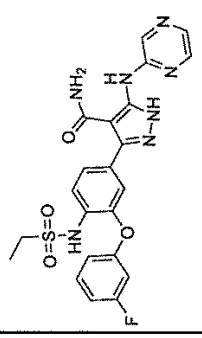
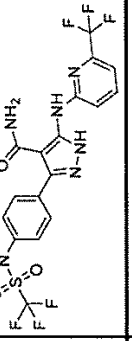
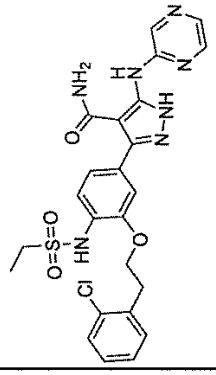
【表２６－２１】

199	(S)-3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.93分、m/z:526.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.93(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.22(s, 2H), 8.21-8.20(m, 1H), 8.11-8.09(m, 1H), 7.63-7.59(m, 2H), 7.44(d, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.15(m, 4H), 7.12-7.09(m, 1H), 6.09(s, 1H), 5.63(s, 1H), 3.14-3.08(m, 2H), 1.60(d, J=6.4Hz, 3H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H).
200	3-(3-(シクロヘキシルメトキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.64分、m/z:567.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.97(s, 1H), 9.77(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 7.98(t, J=16.0Hz, 1H), 7.44(d, J=8Hz, 1H), 7.38-7.26(m, 3H), 7.16-7.13(m, 1H), 6.23(s, 1H), 3.86(d, J=6.0Hz, 2H), 3.11(q, J=22.0Hz, 2H), 1.9(s, 1H), 1.74-1.64(m, 3H), 1.32-1.16(m, 10H).

【表２６－２２】

201	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-, ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.86分、m/z:511.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.66 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.8Hz, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.84 (t, J=5.6Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.15 (q, J=7.2Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H).
202	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.21分、m/z:534.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.14 (br s, 1H), 10.57 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.26-7.13 (m, 4H), 6.99-6.54 (m, 1H), 5.19 (s, 2H).
203	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.40分、m/z:515.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.10 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.22 (q, J=1.6Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, J=1.6Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.12 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.97 (m, 3H), 1.50 (br s, 2H), 1.24 (m, 3H).

【表２６－２３】

204	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.26分、m/z:498.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.99(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.66(s, 1H), 9.55(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09(d, J=2.4Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.21(s, 1H), 7.01-6.93(m, 3H), 3.13(q, J=7.2Hz, 2H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H).
205	5-((6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-(4-((トリフルオロメチル)スルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.94分、m/z:495.0[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):9.90(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.04-7.94(m, 2H), 7.59(d, J=7.6Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.21-6.95(m, 2H).
206	3-(3-(2-クロロフェネトキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.67分、m/z:542.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):12.97(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.22(m, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.57(dd, J=2.6, 2.0Hz, 1H), 7.46(m, 2H), 7.34(m, 3H), 7.18(dd, J=2.0, 1.6Hz, 1H), 4.32(t, J=6.8Hz, 2H), 3.28(d, J=6.8Hz, 2H), 3.01(q, J=7.6Hz, 2H), 1.16(d, J=7.2Hz, 3H).

【表２６－２４】

207	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):3.01分、m/z:579.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.04(s,1H),9.95(s,1H),9.26(s,1H),9.19(s,1H),8.53(s,1H),8.07(s,1H),7.64-7.60(m,2H),7.46-7.42(m,2H),7.27-7.19(m,3H),5.18(s,2H),3.05(q,J=7.6Hz,2H),1.16(t,J=7.2Hz,3H).
208	3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):0.60分、m/z:512.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.86(s,1H),10.16(s,1H),9.76(s,1H),9.32(s,1H),8.23(s,1H),8.12(d,J=2.4Hz,1H),7.42-7.30(m,3H),7.22-7.18(m,2H),7.12(t,J=8.8Hz,1H),7.05(s,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),5.71(br s,1H),5.14(s,2H),3.15(q,J=7.2Hz,2H),1.19(t,J=7.2Hz,3H).
209	3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-メトキシフェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):0.70分、m/z:418.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.79(s,1H),10.14(br s,1H),9.74(s,1H),9.33(s,1H),8.23(s,1H),8.13(s,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.27(br s,1H),7.02(s,1H),6.94(d,J=8.0Hz,1H),5.65(br s,1H),3.76(s,3H),3.2(q,J=7.6Hz,2H),1.24(t,J=7.2Hz,3H).

【表２６－２５】

210	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-フェネトキシフェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.49分、m/z:508.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.22-8.21(m, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.44(d, J=8.0Hz, 2H), 7.40-7.38(m, 2H), 7.34-7.30(m, 3H), 7.25-7.21(m, 1H), 7.18-7.15(m, 1H), 4.31(t, J=6.8Hz, 2H), 3.15(t, J=6.8Hz, 2H), 2.95(q, J=7.6Hz, 2H), 1.13(t, J=7.2Hz, 3H).
211	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(2-フルオロフェネトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.61分、m/z:526.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.88(br s, 1H), 8.22-8.21(m, 1H), 8.10(d, J=2.4Hz, 1H), 7.52-7.50(m, 1H), 7.44(d, J=8.0Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.20-7.14(m, 3H), 4.30(t, J=6.8Hz, 2H), 3.19(t, J=6.8Hz, 2H), 2.99(q, J=14.8, 7.2Hz, 2H), 1.14(t, J=7.2Hz, 3H).

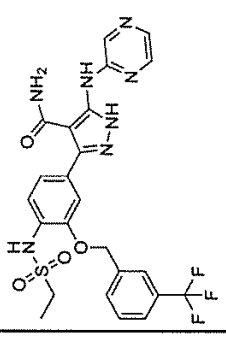
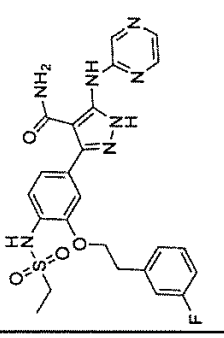
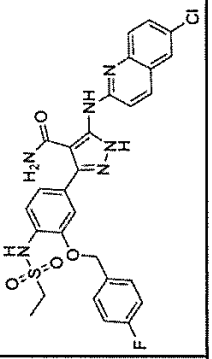
【表２６－２６】

212	3-(3-(3-クロロフェネトキシ)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):3.61分、m/z:526.2[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.22-8.21(m, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.44(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33(s, 4H), 7.16(d, J=1.6Hz, 1H), 4.31(t, J=6.4Hz, 2H), 3.14(br s, 2H), 2.95(q, J=7.2Hz, 2H), 1.11(t, J=7.2Hz, 3H).
213	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((4-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):0.79分、m/z:580.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.04(s, 1H), 9.90(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.45(d, J=5.2Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.50(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.24(t, J=8.8Hz, 2H), 7.19(d, J=6.4Hz, 2H), 6.25(s, 1H), 5.18(s, 2H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).
214	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	LCMS(方法A):3.67分、m/z:578.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.03(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.66-7.33(m, 8H), 6.23(br s, 1H), 5.26(s, 1H), 3.04(s, 2H), 1.18-1.84(m, 3H).

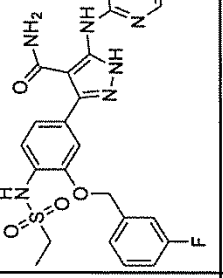
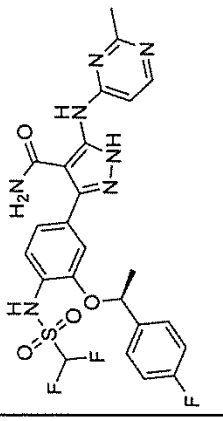
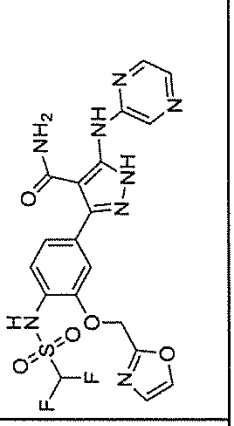
【表２６－２７】

215	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.88分、m/z:578.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.01(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.23(d, J=14.4Hz, 2H), 8.21(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.71(d, J=8.0Hz, 3H), 7.47-7.41(m, 5H), 7.21(d, J=8.4Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 3.10-3.03(m, 2H), 1.16(t, J=14.4Hz, 3H).
216	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.67分、m/z:562.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.04(s, 1H), 10.12(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.10(d, J=2.4Hz, 1H), 7.81-7.77(m, 5H), 7.48-7.42(m, 3H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 3.07(d, J=7.2Hz, 2H), 1.17(t, J=14.8Hz, 3H).
217	3-(4-(((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-((6-(トリフルオロメトキピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):1.82分、m/z:601.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.15(br s, 1H), 10.64(br s, 1H), 9.72(br s, 1H) 8.20(br s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.62-7.57(m, 2H), 7.39-7.14(m, 7H), 6.72-6.58(m, 1H), 5.18(s, 2H).

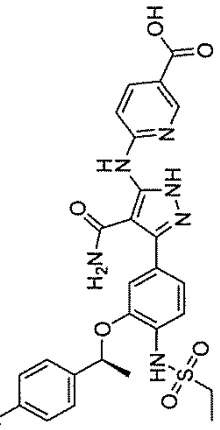
【表２６－２８】

218	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.72分、m/z:562.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):13.02(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.87(d, J=7.2Hz, 1H), 7.67(m, 2H), 7.46(d, J=7.2Hz, 2H), 7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 5.30(s, 2H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 1.15(t, J=7.6Hz, 3H).
219	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(3-フルオロフェネトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):0.54分、m/z:526.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):12.98(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.00(br s, 1H), 8.22-8.21(m, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38-7.33(m, 2H), 7.29-7.25(m, 1H), 7.23(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.08-7.03(m, 1H), 4.31(t, J=6.8Hz, 2H), 3.18-3.15(m, 2H), 2.95(q, J=14.8, 7.6Hz, 2H), 1.12(t, J=7.2Hz, 3H).
220	5-((6-クロロキノリン-2-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):4.10分、m/z:595.1[M+H]+。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.53(s, 1H), 10.36(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.32-8.18(m, 2H), 7.94(s, 1H), 7.68-7.61(m, 3H), 7.46-7.39(m, 3H), 7.27-7.20(m, 3H), 5.19(s, 2H), 3.05(q, J=7.2Hz, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H).

【表２６－２９】

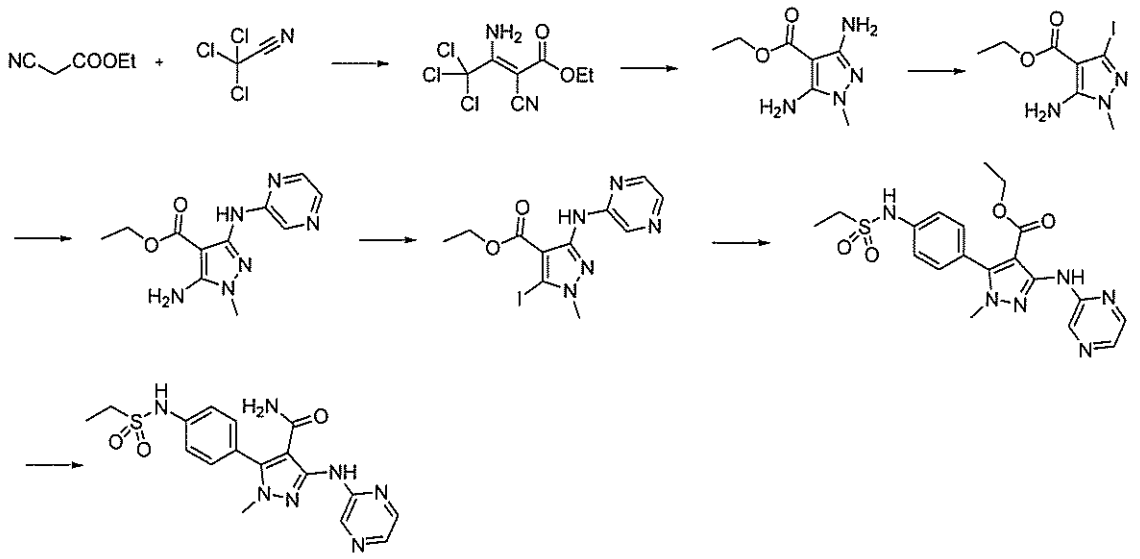
26	3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.52分、m/z:512.1[M+H]+;^{1}H NMR(400MHz, MeOD-d_4):13.02(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(d, J=2.8Hz, 1H), 7.48(m, 3H), 7.37(d, J=8.0Hz, 2H), 7.19(m, 2H), 5.74(s, 1H), 5.23(s, 2H), 3.07(q, J=7.2Hz, 2H), 1.78(t, J=7.2Hz, 3H).
309	(S)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-5-((2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):3.30分、m/z:563.8[M+H]+;^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.09(s, 1H), 9.78(s, 1H), 8.41(d, J=5.9Hz, 1H), 7.78-7.67(m, 1H), 7.61(dd, J=8.5, 5.5Hz, 2H), 7.42(d, J=8.2Hz, 2H), 7.20(t, J=8.7Hz, 2H), 7.16-6.98(m, 2H), 6.70(t, J=53.9Hz, 1H), 6.06(d, J=20.9Hz, 1H), 5.71(d, J=6.5Hz, 1H), 2.56(s, 3H), 1.59(d, J=6.3Hz, 3H).
313	3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		LCMS(方法A):2.93分、m/z:507.1[M+H]+;^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.13(s, 1H), 10.63(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.22(t, J=1.8Hz, 2H), 8.11(d, J=2.7Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.42(d, J=8.2Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.25(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.02(t, J=52.7Hz, 1H), 5.36(s, 2H).

【表２６－３０】

315	(S)-6-((4-カルバモイル-3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ニコチン酸		LCMS(方法A):3.22分、m/z:569.2[M+H]+; ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):13.01(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.84(d, J=19.7Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62(d, J=13.7Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.29(d, J=7.2Hz, 1H), 7.17(d, J=18.0Hz, 3H), 7.09(s, 1H), 5.65(s, 1H), 3.11(d, J=7.3Hz, 2H), 1.60(d, J=6.1Hz, 3H), 1.26(s, 3H).

【０７４３】
化合物２２２

【化１６０】



ステップ１：（２Ｚ）－３－アミノ－４，４，４－トリクロロ－２－シアノブタ－２－エン酸エチル

０℃のＥｔＯＨ（７０ｍＬ）中の２－シアノ酢酸塩（２０ｍＬ、１９６ｍｍｏｌ）及びトリクロロアセトニトリル（５４ｇ、３７４ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（１．９７ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をN_2下にて２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製して、表題生成物（３７ｇ、７９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．０４分、ｍ／ｚ：２５７．１、２５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４４】

ステップ２：３，５－ジアミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（２Ｚ）－３－アミノ－４，４，４－トリクロロ－２－シアノブタ－２－エン酸エチル（１ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）及び$MeNHNH_2$（４５０ｍｇ、９．７６ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で３時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１、次いで、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（６６０ｍｇ、９２％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．０１分、ｍ／ｚ：１８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４５】

ステップ３：５－アミノ－３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の３，５－ジアミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、CH_2I_2（１４５ｍｇ、０．５４２ｍｍｏｌ）、及び亜硝酸イソアミル（１６０ｍｇ、０．５４２ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製し、表題生成物（３０ｍｇ、１９％）を黄色の固体として得た。構造をＨＭＢＣ実験により確認した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０４分、ｍ／ｚ：２９５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４６】

ステップ４：５－アミノ－１－メチル－３－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル

脱気した１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の５－アミノ－３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１．４ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）、ピラジン－２－アミン（４５０ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４３４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、キサントホス（４１１ｍｇ、０．７１１０ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO

$_3$（４．６２ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１～１：１）によって精製して、表題生成物（６００ｍｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．７８分、ｍ／ｚ：２６３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４７】

ステップ５：５－ヨード－１－メチル－３－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の５－アミノ－１－メチル－３－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１ｇ、３．８１ｍｍｏｌ）、亜硝酸イソアミル（８９１ｍｇ、７．６２ｍｍｏｌ）、及びCH_2I_2（２．０３ｇ、７．６２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１～３：１）によって精製して、表題生成物（７００ｍｇ、４９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．２８分、ｍ／ｚ：３７３．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４８】

ステップ６：５－［４－（エチルスルホンアミド）フェニル］－１－メチル－３－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル

５－ヨード－１－メチル－３－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１５０ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）、Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド（１２５ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３２．８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１６５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、及び７０％の含水１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１～１：５）によって精製して、表題生成物（９５ｍｇ、４９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８７分、ｍ／ｚ：４３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４９】

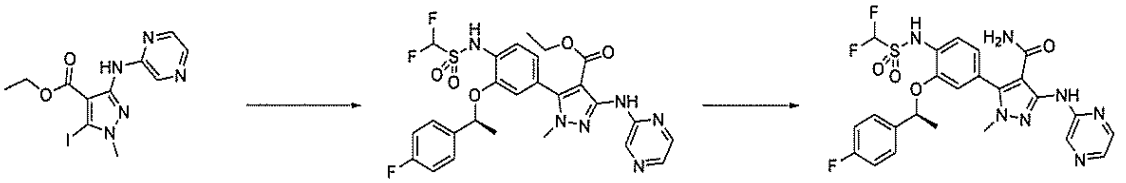
ステップ７：５－（４－（エチルスルホンアミド）フェニル）－１－メチル－３－（ピラジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２２２）

ＭｅＯＨ：NH_4OH（１：１、２８ｍＬ）中の５－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－メチル－３－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１４０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液を、７本の密閉チューブの間で均等に分けた。密閉チューブを、ＭＷ照射下にて１１５℃で２時間、連続して加熱した。反応混合物を組み合わせ、減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（１１．４ｍｇ、８％）を灰色の固体として提供した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．３７分、ｍ／ｚ：４０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：９．７４（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．２７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７５０】

化合物２５３

【化１６１】



ステップ１：５－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－３－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル

５－ヨード－１－メチル－３－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１３４ｍｇ、３６０μｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（１７０ｍｇ、３６０μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２９．３ｍｇ、３６．０μｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２９５ｍｇ、９００μｍｏｌ）、及び９０％の含水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１～１：１）によって精製して、表題生成物（１５０ｍｇ、７０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１３分、ｍ／ｚ：５９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５１】

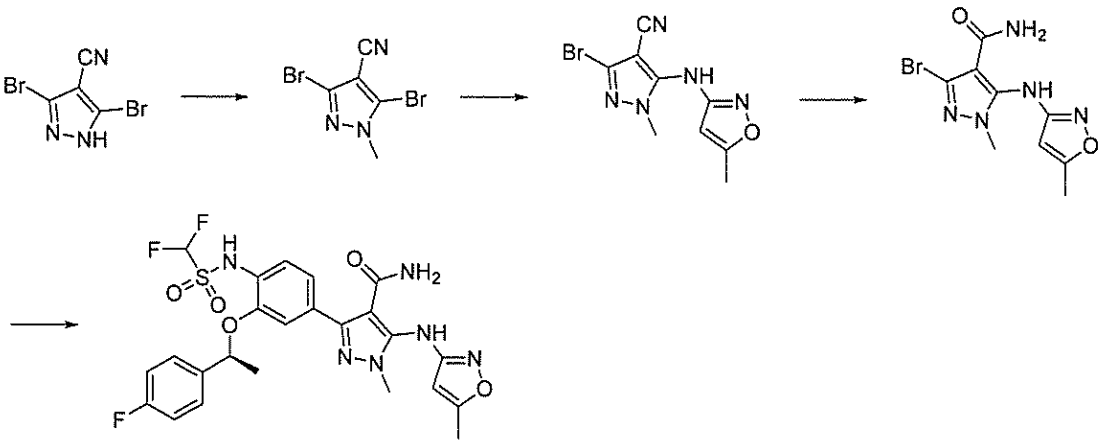
ステップ２：５－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－３－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物２５３）

ＮＨ$_4$ＯＨ（２ｍＬ）中の５－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－メチル－３－［（ピラジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（４０ｍｇ、６７．７μｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（６．０ｍｇ、１５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．２３分、ｍ／ｚ：５６１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：９．８９（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），７．４８（ｑ，Ｊ＝８．４，６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６５－５．６１（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７５２】

化合物３２０

【化１６２】



ステップ１：３，５－ジブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
乾燥ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１．０ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＨ（４７５ｍｇ、１１．９ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を０℃で３０分間撹拌した。ＭｅＩ（１．６８ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。水（２００ｍＬ）を添加し、有機物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１０：１～５：１）によって精製し、表題生成物（７５０ｍｇ、７１％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５１分、ｍ／ｚ２６３．９／２６５．９／２６７．９［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７５３】

ステップ２：３－ブロモ－１－メチル－５－［（５－メチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
脱気した１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（２００ｍｇ、０．７５４９ｍｍｏｌ）、５－メチル－１，２－オキサゾール－３－アミン（５９．１ｍｇ、６０３μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７３６ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）、キサントホス（８６．７ｍｇ、１５０μｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６９．０ｍｇ、７５．４μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ、２：１）によって精製し、表題生成物（７０ｍｇ、２８％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１７分、ｍ／ｚ２８２．０／２８４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５４】

ステップ４：３－ブロモ－１－メチル－５－［（５－メチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ジオキサン（１０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の３－ブロモ－１－メチル－５－［（５－メチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（４０ｍｇ、０．１４１７ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（３０ｍｇ、０．０７０２２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、１：１）によって精製し、表題生成物（２０ｍｇ、４７％）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．３６分、３００．０／３０２．０［Ｍ＋Ｈ］＋

【０７５５】

ステップ５：（Ｓ）－３－（４－（（ジフルオロメチル）スルホンアミド）－３－（１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－１－メチル－５－（（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（化合物３２０）

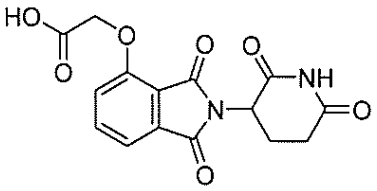
脱気した１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の３－ブロモ－１－メチル－５－［（５－メチル－１，２－オキサゾール－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（３５．３ｍｇ、０．７４９ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（１０．５ｍｇ、９９．９μｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_4$（５．７６ｍｇ、４．９９μｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波下にて１００℃で３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表題生成物（３０ｍｇ、３２％）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５６分、５６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．３６（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１３（ｍ，４Ｈ），７．１３－６．８４（ｍ，２Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７５６】

更なる中間体の合成

中間体１：２－［［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジニル）－２，３－ジヒドロ－１，３－ジオキソ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ］酢酸

【化１６３】

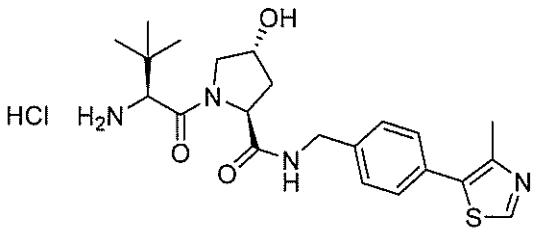


中間体１を、ＵＳ２０１６０１７６９１６Ａ１に例示される既知の方法に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．８０分、ｍ／ｚ：３３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１１．１０（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝７．３，０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，０．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），２．９６－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９９（ｍ，１Ｈ）．

【０７５７】

中間体２：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩

【化１６４】



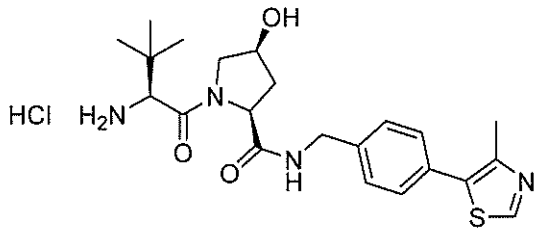
中間体２を、Ｃａｒｌｅｓ　Ｇａｌｄｅａｎｏ，Ｍｏｒｇａｎ　Ｓ．Ｇａｄｄ，Ｐｅｄｒｏ　Ｓｏａｒｅｓ，Ｓａｌｖａｔｏｒｅ　Ｓｃａｆｆｉｄｉ，Ｉｎｇｅ　Ｖａｎ　Ｍｏｌｌｅ，Ｉｐｅｋ　Ｂｉｒｃｅｄ，Ｓａｒａｈ　Ｈｅｗｉｔｔ，Ｄａｖｉｄ　Ｍ．Ｄｉａ

ｓ，ａｎｄ Ａｌｅｓｓｉｏ Ｃｉｕｌｌｉ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１４，５７（２０），８６５７－８６６３に例示される既知の方法に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：２．５４分、ｍ／ｚ：４３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５８】

中間体３：（２Ｓ，４Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩

【化１６５】



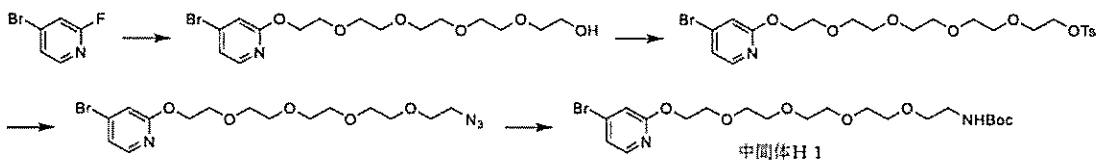
中間体３を、適切なステップでＮ－Ｂｏｃ－（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシプロリンを使用して、中間体２の既知の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．９５分、ｍ／ｚ：４３１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５９】

中間体Ｈの合成：

中間体Ｈ１：（１４－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６６】



ステップ１：１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－オール

ＴＨＦ（２８．２ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロピリジン（２．０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）及び３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１，１４－ジオール（８．０７ｇ、３３．９ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔ－ＢｕＯＫ（２．５３ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をN_2下にて室温で２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、粗生成物（４．５８ｇ、＞１００％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．２９分、ｍ／ｚ：３９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：７．９６－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．４５（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６５（ｍ，１４Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，２Ｈ）．

【０７６０】

ステップ２：１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル４－メチルベンゼン－１－スルホネート

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－オール（１．９８ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）

及びEt$_3$N（８３８μＬ、６．０２ｍｍｏｌ）の混合物に、ｐ－ＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（１．１４ｇ、６．０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（１．９８ｇ、７２％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．３０分、ｍ／ｚ：５５０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．９４（ｄｄ，Ｊ＝５．５，０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．５８（ｍ，１４Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ）．

【０７６１】

ステップ３：２－［（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル）オキシ］－４－ブロモピリジン

ＤＭＦ（４．１０ｍＬ）中の１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２テトラオキサテトラデカン－１－イル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（９００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＮ$_3$（２１３ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。３時間後、反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮して、粗生成物（６９４ｍｇ、＞１００％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．９１分、ｍ／ｚ：４１９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．９４（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，１４Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７６２】

ステップ４：Ｎ－｛１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

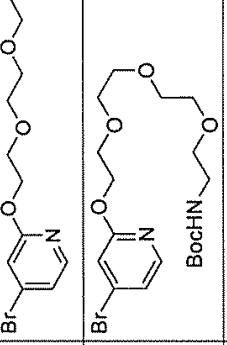
８０％の含水ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の２－［（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル）オキシ］－４－ブロモピリジン（８８０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（８２９ｍｇ、１５．５ｍｍｏｌ）及びＦｅ粉末（８６５ｍｇ、１５．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、次いで、濃縮して、無色の油を生じた。残渣を７５％の含水ＴＨＦに取り込み、ＮａＨＣＯ$_3$（１．５６ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ$_2$Ｏ（４０５ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮して、粗生成物（８９１ｍｇ、＞１００％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．０５分、ｍ／ｚ：４９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ3）：７．９７（ｄｄ，Ｊ＝５．４，０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．４８（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，１４Ｈ），３．５５（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．

【０７６３】

以下の中間体を、中間体Ｈ１の合成の手順に従って、４－ブロモ－２－フルオロピリジン及び適切なジオールから同様に調製した。

【表２７】

表２５：中間体H

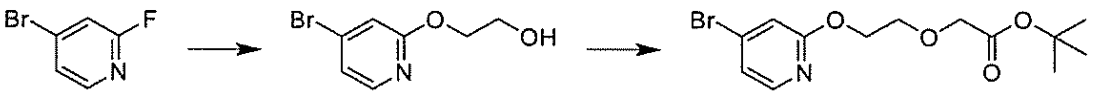
中間体	名称	構造	LCMSデータ	SM
H12	(2-(2-((4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル		(方法E):0.32分、m/z:260.9[M-Boc+H]+。	ジエチレングリコール
H13	(2-(2-(2-((4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル		(方法G):2.19分、m/z:404.9[M+H]+。	トリエチレングリコール
H14	(2-(2-(2-((4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル		(方法G):0.34分、m/z:348.9[M-Boc+H]+。	テトラエチレングリコール
H15	(17-((4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)カルバミン酸 tert-ブチル		(方法G):2.04分、m/z:537.2[M+H]+。	ヘキサエチレングリコール

【０７６４】

中間体Ｉの合成：

中間体Ｉ１：２－｛２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６７】



中間体Ｉ１

ステップ１：２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エタン－１－オール

ＤＭＦ（１０．２ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロピリジン（２．０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）及びエタン－１，２－ジオール（９３４μＬ、１６．９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（９０３ｍｇ、２２．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて室温で１時間撹拌した。混合物を飽和含水NH_4Cl（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（０～６０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（１．３０ｇ、５２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．１０分、ｍ／ｚ：２１８．２、２２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．９５（ｄｄ，Ｊ＝５．５，０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｍ，２Ｈ）．

【０７６５】

ステップ２：２－｛２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

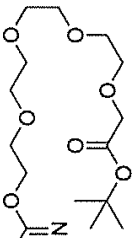
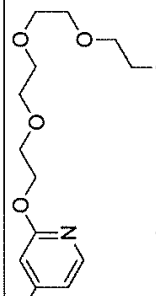
トルエン（１０ｍＬ）中の２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エタン－１－オール（１．０ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）、$Bu_4N.HSO_4$（３８５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、及び２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０２ｍＬ、１３．７ｍｍｏｌ）の混合物に、５０％の含水ＮａＯＨ（１０ｍＬ）を添加し、二相性混合物を室温で迅速に撹拌した。１時間後、混合物を飽和含水NH_4Cl（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（０～２５％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（１．４０ｇ、９２％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．３２分、ｍ／ｚ：３３２．２、３３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣ$_3$）：７．９５（ｄｄ，Ｊ＝５．３，０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．９１－３．８８（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０７６６】

以下の中間体を、中間体Ｉ１の合成の手順に従って、４－ブロモ－２－フルオロピリジン及び適切なジオールから同様に調製した。

【表２８】

表２６：中間体Ｉ

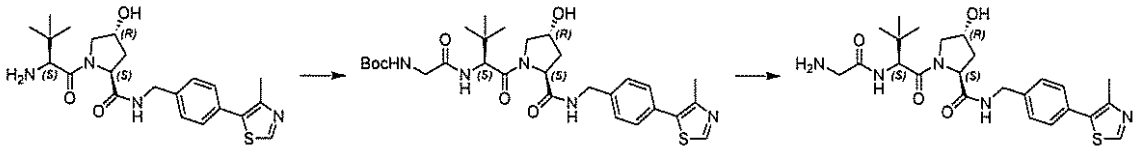
中間体	名称	構造	LCMSデータ	NMRデータ	SM
I2	14-[(4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ]-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカン酸tert-ブチル		LCMS(方法G):2.16分、m/z:466.0[M+H]+。	LCMS(方法G):2.16分、m/z:466.0[M+H]+。 NMR(300MHz,CDCl3):7.95(dd,J=5.4,0.3Hz,1H),7.01(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),6.98-6.97(m,1H),4.47-4.44(m,2H),4.01(s,2H),3.84-3.81(m,2H),3.71-3.67(m,12H),1.46(s,9H).	テトラエチレングリコール
I3	17-[(4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ]-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン酸tert-ブチル		LCMS(方法G):2.15分、m/z:508.0[M+H]+。	LCMS(方法G):2.15分、m/z:508.0[M+H]+。 NMR(300MHz,CDCl3):7.94(dd,J=5.4,0.5Hz,1H),7.01(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),6.98(dd,J=1.6,0.5Hz,1H),4.47-4.44(m,2H),4.01(s,2H),3.84-3.81(m,2H),3.71-3.65(m,16H),1.46(s,9H).	ペンタエチレングリコール
I4	20-[(4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ]-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサイコサン酸tert-ブチル		LCMS(方法G):2.14分、m/z:554.0[M+H]+。	LCMS(方法G):2.14分、m/z:554.0[M+H]+。 NMR(300MHz,CDCl3):7.94(dd,J=5.4,0.5Hz,1H),7.00(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),6.97(dd,J=1.6,0.5Hz,1H),4.47-4.43(m,2H),4.00(s,2H),3.84-3.80(m,2H),3.69-3.64(m,20H),1.46(s,9H).	ヘキサエチレングリコール

【０７６７】

中間体Ｊの合成

中間体Ｊ１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－アミノアセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

【化１６８】



ステップ１：Ｎ－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加する前に、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシン（２０３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８８２ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（４６９ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１０分間撹拌した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、H_2O（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、表題生成物（６８０ｍｇ、９９％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：３．１２分、ｍ／ｚ：６１１．３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７６８】

ステップ２：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－アミノアセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

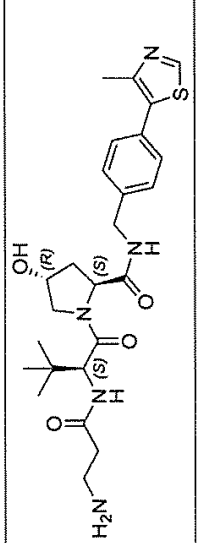
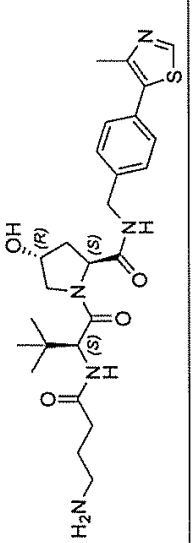
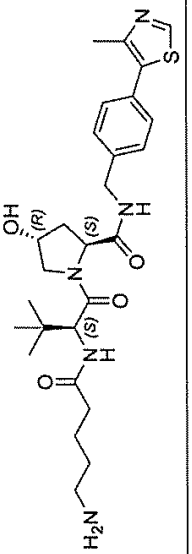
ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（５Ｍ、８．３６ｍＬ、４１．８ｍｍｏｌ）中のＮ－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６７０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を飽和含水$NaHCO_3$でｐＨ＝８に調整し、H_2O（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（２％ｍｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題化合物（３９０ｍｇ、７０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：２．４８分、ｍ／ｚ：５１０．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７６９】

以下の中間体を、中間体Ｊ１の合成の手順に従って、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド及び適切なアミノ酸から同様に調製した。

【表２９】

表２７：中間体Ｊ

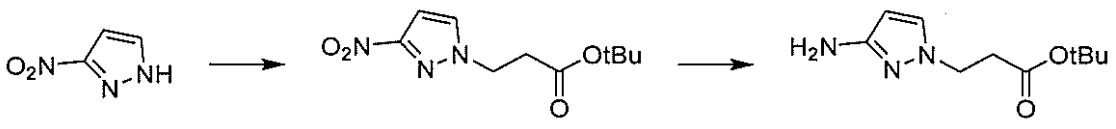
中間体	名称	構造	LCMSデータ	SM
J2	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(3-アミノプロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド		LCMS(方法E):3.14分、m/z:502.3[M+Na]+。	3-[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]プロパン酸
J3	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-アミノブタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド		LCMS(方法E):3.44分、m/z:500.2[M+H]+。	4-[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]ブタン酸
J4	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-アミノブタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド		LCMS(方法E):2.57分、m/z:530.2[M+H]+。	5-[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]ペンタン酸

【０７７０】

中間体Ｋの合成

中間体Ｋ１：３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６９】



ステップ１：３－（３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（３０ｍＬ）中の３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１．０ｇ、８．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（２．４３ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）及び３－ブロモプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．９２ｍＬ、１７．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５５℃で一晩撹拌した。一旦冷却されると、水（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、表題化合物（２．１０ｇ、９９％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．５５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．

【０７７１】

ステップ２：３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（４３．４ｍＬ）中の３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．１０ｇ、８．７０ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（９２４ｍｇ）の混合物を、H_2下で一晩撹拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮して、表題化合物（１．８８ｇ、＞１００％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．８９分、ｍ／ｚ：２１２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．１７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｂｓ，２Ｈ），２．７３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．

【０７７２】

以下の中間体を、中間体Ｋ１の合成の手順に従って、３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び適切な臭化アルキルから同様に調製した。

【表３０－１】

表２８：中間体K

中間体	名称	構造	分析データ	SM
K2	4-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸 tert-ブチル		LCMS(方法G):1.02分、m/z:226.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$):7.16 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.59 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.04 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.36 (bs, 2H), 2.20 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.10 (p, J=6.7Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).	4-ブロモブタン酸 tert-ブチル
K3	5-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタン酸 tert-ブチル		LCMS(方法G):1.14分、m/z:240.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$):7.11 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.55 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.91 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.17 (bs, 2H), 2.22 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).	5-ブロモペンタン酸 tert-ブチル
K4	6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキサン酸 tert-ブチル		LCMS(方法G):1.29分、m/z:254.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$):7.09 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.54 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.89 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.21 (bs, 2H), 2.19 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 2H).	6-ブロモヘキサン酸 tert-ブチル
K5	7-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ヘプタン酸 tert-ブチル		LCMS(方法G):1.46分、m/z:268.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$):7.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.55 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.90 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.46 (bs, 2H), 2.18 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.33-1.27 (m, 4H).	7-ブロモヘプタン酸 tert-ブチル

【表３０－２】

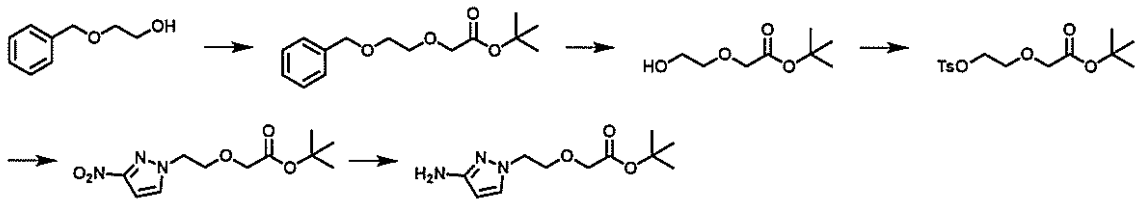
K6	8-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)オクタン酸tert-ブチル		LCMS(方法6):1.64分,m/z:282.2[M+H]+.^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):7.10(d, J=2.3Hz, 1H), 5.55(d, J=2.3Hz, 1H), 3.90(t, J=7.1Hz, 2H), 3.46(bs, 2H), 2.18(t, J=7.4Hz, 2H), 1.84-1.74(m, 2H), 1.60-1.50(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.31-1.28(m, 6H).	8-ブロモオクタン酸tert-ブチル

【０７７３】

中間体Ｌの合成

中間体Ｌ１：２－［２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７０】



ステップ１：２－［２－（ベンジルオキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（１３ｍＬ）中の２－（ベンジルオキシ）エタン－１－オール（１．０ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、３７％の含水ＮａＯＨ（１３ｍＬ）を添加し、続いて、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．８６ｍＬ、２６．２ｍｍｏｌ）及びBu_4NCl（１．８２ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製し、表題生成物（１．８５ｇ、＞１００％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：７．３５－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．２８－７．３０（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．７３（ｍ　２Ｈ），３．６８－３．６５（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０７７４】
ステップ２：２－（２－ヒドロキシエトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の２－［２－（ベンジルオキシ）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８６ｇ、６．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％のＰｄ／Ｃ（７４２ｍｇ）を添加し、反応物をH_2下で一晩撹拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮して、表題生成物（１．３４ｇ、＞１００％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：４．０９（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６６（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０７７５】
ステップ３：２－｛２－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシエトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３５ｇ、７．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＣｌ（１．６０ｇ、８．４２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１．５８ｍＬ、１１．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製して、表題生成物（１．６６ｇ、６６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：７．８０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝０．７，８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）．

【０７７６】
ステップ４：２－［２－（３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）及び２－｛２－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４６ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）の混合物に、Cs_2CO_3（１．４４ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で一晩加熱した。一旦冷却されると、水（３０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製して、

表題生成物（７２０ｍｇ、６１％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：７．７０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９６－３．９２（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）．

【０７７７】

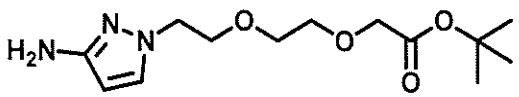
ステップ５：２－［２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の２－［２－（３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（７２０ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）の溶液に１０％のＰｄ／Ｃ（２８１ｍｇ）を添加し、反応物をH_2下で一晩撹拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮して、表題生成物（６４６ｍｇ、＞１００％）を緑色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．９１分、ｍ／ｚ：２４２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：７．２８（ｄ，Ｊ＝０．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝０．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．

【０７７８】

中間体Ｌ２：２－｛２－［２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７１】



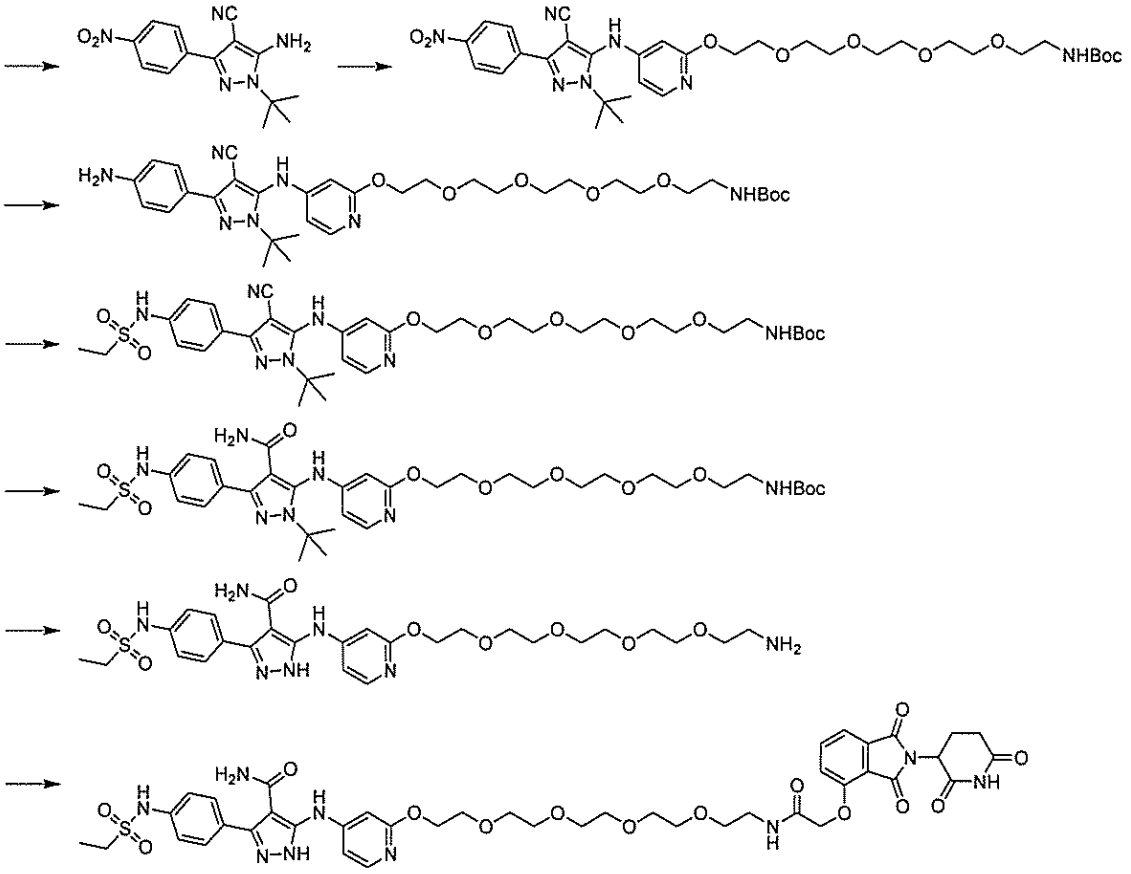
表題化合物を、ステップ１における２－［２－（ベンジルオキシ）エトキシ］エタン－１－オールを使用して、中間体Ｌ１の合成の手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．９８分、ｍ／ｚ：２８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：７．２７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６７－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５８（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０７７９】

更なる実施例の合成：

化合物１００１：５－［（２－｛［１４－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝アセトアミド）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル］オキシ｝ピリジン－４－イル）アミノ］－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１７２】



ステップ１：Ｎ－｛１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

脱気した１，４－ジオキサン（８．７６ｍＬ）中の４－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ａ１’、２５０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、Ｎ－｛１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体Ｈ１、６５７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１９．６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、キサントホス（１０１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（４２６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１１０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（２２０ｍｇ、３６％）を橙色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．２４分、ｍ／ｚ：６９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４２－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．１７－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），６．７４－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４５（ｍ，１２Ｈ），３．３８－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）．

【０７８０】

ステップ２：Ｎ－｛１４－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ

］－３，６，９，１２，テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＮ－｛１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（２２ｍｇ）の混合物を、排出し、H_2で埋め戻し（３回）、次いで、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（１９７ｍｇ、９４％）を黄色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．７１分、ｍ／ｚ：６６６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５５（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．６５－６．６１（ｍ，２Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．７，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｓ，２Ｈ），４．３１－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４７（ｍ，１２Ｈ），３．３７－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．

【０７８１】

ステップ３：Ｎ－｛１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（４ｍＬ）中のＮ－｛１４－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２，テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（５３．８μＬ、０．５６ｍｍｏｌ）、及びピリジン（２２９μＬ、２．８４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（１９０ｍｇ、８８％）を黄色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．９１分、ｍ／ｚ：７６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３９（ｄｄ，Ｊ＝５．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．４７（ｍ，１２Ｈ），３．３９－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８２】

ステップ４：Ｎ－｛１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
８０％の含水ＥｔＯＨ（８ｍＬ）中のＮ－｛１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１０．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１３０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を、減圧下で濃縮して、表題化合物（１８７ｍｇ、９９％）を黄色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．６２分、ｍ／ｚ：７７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．

８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２６－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４６（ｍ，１２Ｈ），３．３８－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０２（ｍ，４Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８３】

ステップ５：５－（｛２－［（１４－アミノ－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル）オキシ］ピリジン－４－イル｝アミノ）－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３：１のＴＦＡ／ＤＣＭ（５．５ｍＬ）中のＮ－｛１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。ＳＣＸカートリッジ（ＭｅＯＨ、次いで、ＭｅＯＨ中の２．０ＭのＮＨ$_3$）によって精製し、表題化合物（１２４ｍｇ、８７％）を褐色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．８８分、ｍ／ｚ：６２２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：９．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝５．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．４９（ｍ，１２Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．６８（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８４】

ステップ６：５－［（２－｛［１４－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝アセトアミド）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル］オキシ｝ピリジン－４－イル）アミノ］－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の５－（｛２－［（１４－アミノ－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル）オキシ］ピリジン－４－イル｝アミノ）－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（６０．０ｍｇ、９６．５μｍｏｌ）、２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝酢酸（中間体１、３３．６ｍｇ、１０１．３μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４０．３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（５０．４μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて室温で撹拌した。６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製して、表題化合物（４９ｍｇ、５４％）を白色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．２４分、ｍ／ｚ：９３６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、４６８．６［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１２．８９（ｓ，１Ｈ），１１．１１（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．００（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，８．５Ｈｚ，４Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７８（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．４８（ｄｑ，Ｊ＝１０．９，６．９，５．４Ｈｚ，１２Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｓ，１

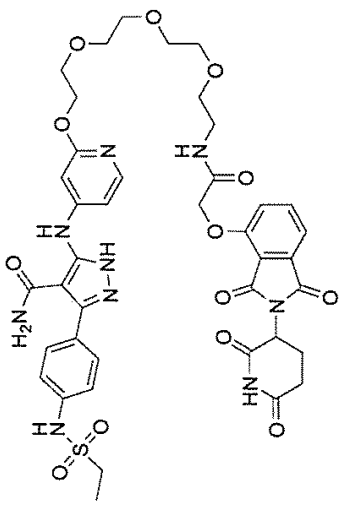
Ｈ），２．５６（ｓ，１Ｈ），２．０３（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８５】

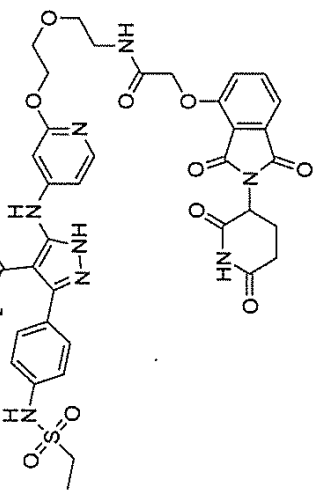
特に明記しない限り、以下の実施例を、ステップ１における示された中間体Ｈを利用して、化合物１００１の合成について上記に記載される類似の手順に従って合成した。

【表３１－１】

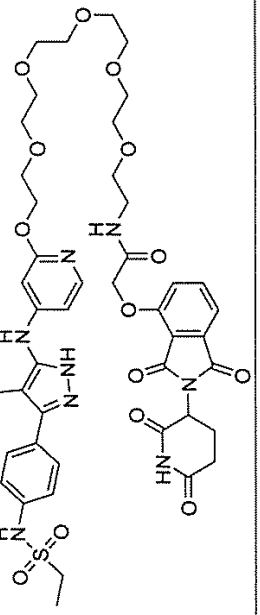
表２９：化合物１００２～１００５

実施例番号	構造	化合物名及び分析データ
化合物1002		5-((2-[2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]オキシ}アセトアミド)エトキシ]エトキシ}ピリジン-4-イル}アミノ)-3-(4-エタンスルホンアミドフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体H4から。 LCMS(方法G):1.78分、m/z:892.2[M+H]$^+$、446.8[M+2H]$^{2+}$ NMR(300MHz,DMSO-d_6):12.84(s,1H),11.12(s,1H),9.25(s,1H),8.15(s,1H),8.01(t,J=5.5Hz,1H),7.84(d,J=5.9Hz,1H),7.80(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.59-7.51(m,2H),7.48(d,J=7.2Hz,1H),7.43-7.29(m,3H),7.09(s,1H),6.86(dd,J=5.8,2.0Hz,1H),5.11(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.78(s,2H),4.31(dd,J=5.8,3.7Hz,2H),3.70(dd,J=5.8,3.9Hz,2H),3.55(dq,J=5.6,3.0,2.1Hz,8H),3.46(t,J=5.6Hz,4H),3.31(q,J=5.6Hz,4H),3.16(q,J=7.3Hz,2H),2.98-2.80(m,1H),2.60(m,1H),2.55(d,J=6.1Hz,1H),2.09-1.99(m,1H),1.22(t,J=7.3Hz,3H).

【表３１－２】

化合物1003		5-((2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体H2から。 LCMS(方法G):1.74分、m/z:804.2[M+H]+。^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6):12.84(s, 1H), 11.12(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.06(t, J=5.6Hz, 1H), 7.83(d, J=5.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.5, 7.3Hz, 1H), 7.59-7.53(m, 2H), 7.47(d, J=7.2Hz, 1H), 7.35(t, J=8.1Hz, 3H), 7.09(s, 1H), 6.84(dd, J=5.9, 1.9Hz, 1H), 5.10(dd, J=12.6, 5.3Hz, 1H), 4.78(s, 2H), 4.39-4.28(m, 2H), 3.72(t, J=4.8Hz, 2H), 3.53(t, J=5.6Hz, 2H), 3.16(q, J=7.3Hz, 2H), 2.97-2.79(m, 1H), 2.61(d, J=3.4Hz, 1H), 2.55(d, J=4.7Hz, 1H), 2.08-1.98(m, 1H), 1.22(t, J=7.3Hz, 3H).
化合物1004		5-((2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体H3から。 LCMS(方法E):1.77分、m/z:848.2[M+H]+、424.5[M+2H]$^{2+}$。^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6):12.85(s, 1H), 11.12(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.02(t, J=5.6Hz, 1H), 7.87-7.74(m, 2H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.48(dd, J=7.3, 0.6Hz, 1H), 7.38(dd, J=8.6, 0.7Hz, 1H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.08(s, 1H), 6.86(dd, J=5.9, 2.0Hz, 1H), 5.11(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.78(s, 2H), 4.30(dd, J=5.9, 3.7Hz, 2H), 3.75-3.66(m, 2H), 3.63-3.52(m, 4H), 3.48(t, J=5.6Hz, 2H), 3.32(q, J=5.6Hz, 2H), 3.16(q, J=7.3Hz, 2H), 2.89(ddd, J=17.2, 13.9, 5.3Hz, 2H), 2.65-2.51(m, 1H), 2.11-1.99(m, 1H), 1.22(t, J=7.3Hz, 3H)

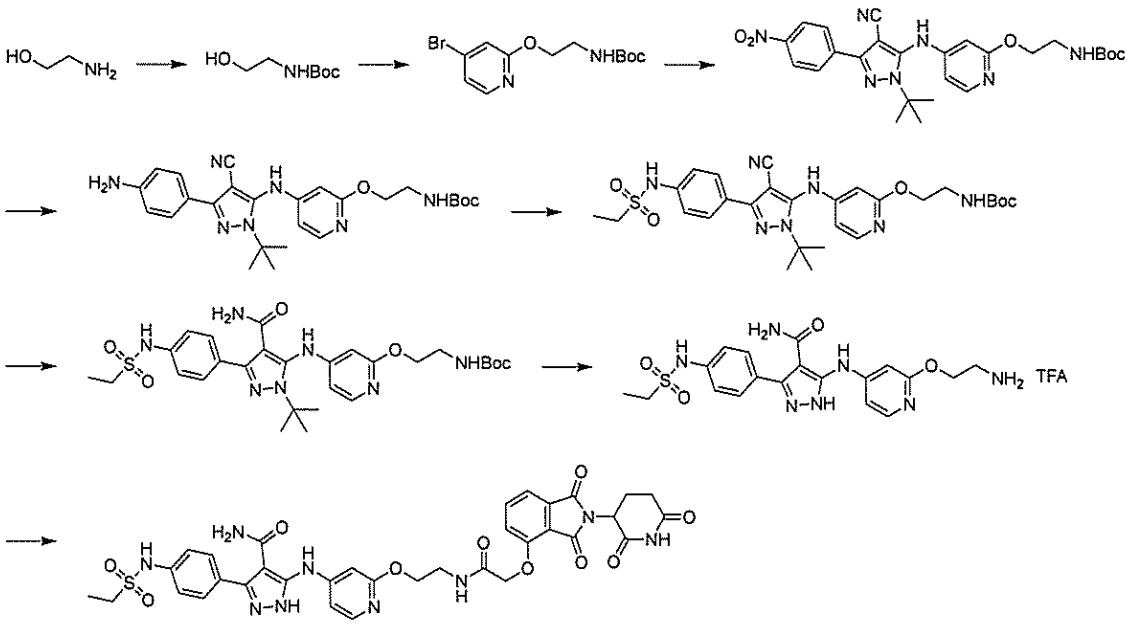
【表３１－３】

	z，3H)． 5-[(2-{[17-(2-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]オキシ}アセトアミド)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1-イル]オキシ}ピリジン-4-イル)アミノ]-3-(4-エタンスルホンアミドフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体115から。 LCMS(方法G):1.23分、m/z:980.0[M+H]+、490.9[M+2H]2+。	
	化合物1005	

【０７８６】

化合物１００６：５－（｛２－［２－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝アセトアミド）エトキシ］ピリジン－４－イル｝アミノ）－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１７３】



ステップ１：Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－アミノエタン－１－オール（１．３８ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、Boc_2O（４．９９ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温まで加温させた。１６時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を飽和含水$NaHCO_3$（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、粗生成物（１．９２ｇ、５２％）を無色の油として得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：３．６８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

【０７８７】

ステップ２：Ｎ－｛２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＴＨＦ（１３ｍＬ）中のＮ－（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９５９ｍｇ、５．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（３１６ｍｇ、７．９４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。４－ブロモ－２－フルオロピリジン（４０８μＬ、３．９７ｍｍｏｌ）を添加する前に、混合物を室温でN_2下にて１０分間撹拌した。飽和含水NH_4Cl（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出する前に、混合物をN_2下にて室温で２時間撹拌した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）による精製により、表題化合物（１．１９ｇ、９５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．１１分、ｍ／ｚ：３１７．０、３１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：７．９５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．３５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

【０７８８】

ステップ３：Ｎ－｛２－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

脱気した１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）中の４－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ａ１’、７

００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）、Ｎ－｛２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．００ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（５５．０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、キサントホス（２８３ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１．１９ｇ、３．６７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１１０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を飽和含水NH_4Cl（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（１．２３ｇ、９６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．２２分、ｍ／ｚ：５２２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．３２－８．２８（ｍ，２Ｈ），８．２１－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．４６－６．４２（ｍ，１Ｈ），６．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．０９（ｂｒｓ，１Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５１－３．４５（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｓ，９Ｈ）．

【０７８９】

ステップ４：Ｎ－｛２－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のＮ－｛２－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（８０ｍｇ）の混合物を、排出し、H_2で埋め戻し（３回）、次いで、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（７０２ｍｇ、９３％）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．６２分、ｍ／ｚ：４９０．２［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：８．７７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，２Ｈ），６．６６－６．６１（ｍ，２Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．７，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），５．４６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．１４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）．

【０７９０】

ステップ５：Ｎ－｛２－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（５．０ｍＬ）中のＮ－｛２－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（１９０μＬ、２．０２ｍｍｏｌ）、及びピリジン（８１５μＬ、１０．１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（４５８ｍｇ、７７％）を黄色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．８４分、ｍ／ｚ：５８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１０．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２０－３．１１（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７９１】

ステップ６：Ｎ－｛２－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（

４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
Ｎ－｛２－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）、及び５％の含水ＮａＯＨ（０．１５ｍＬ）の混合物を、８０℃まで加熱した。３０％のH_2O_2（１ｍＬ）の溶液を添加し、混合物を８０℃で撹拌した。ＳＭの完全な変換がＬＣＭＳによって観察されるまで、追加のH_2O_2（０．５ｍＬ）を２４時間間隔で添加した。反応混合物を飽和含水$Na_2S_2O_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題化合物（１４４ｍｇ、７５％）を黄色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．４９分、ｍ／ｚ：６０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９１（５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

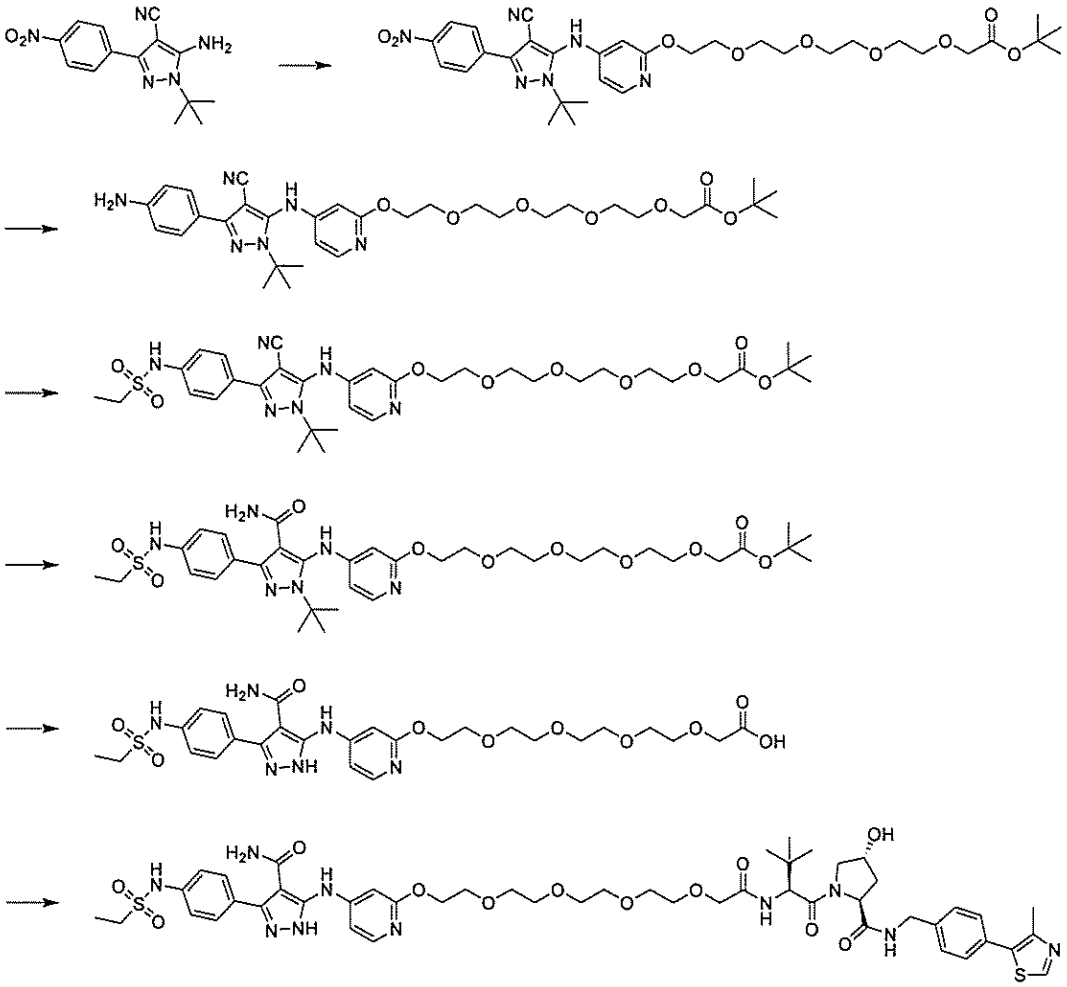
【０７９２】

ステップ７：５－｛［２－（２－アミノエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
１：５のＴＦＡ：ＤＣＭ（１２ｍＬ）中のＮ－｛２－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物をオフホワイト色のゴム状物質としてのＴＦＡ塩（１２０ｍｇ、８５％）として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．６６分、ｍ／ｚ：４４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９３】

ステップ８：５－（｛２－［２－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝アセトアミド）エトキシ］ピリジン－４－イル｝アミノ）－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の５－｛［２－（２－アミノエトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（６０．０ｍｇ、８８．８μｍｏｌ）、２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］オキシ｝酢酸（中間体１、３２．４ｍｇ、９７．７μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４０．５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（４６．３μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて室温で撹拌した。３時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製して、表題化合物（１９．０ｍｇ、２８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．１１分、ｍ／ｚ：７６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），１１．１３（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．１１－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．８０（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｓ，２Ｈ），２．０５－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ）．

【０７９４】
化合物１００７：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－（｛２－［（１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）オイル］ピリジン－４－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
【化１７４】



ステップ１：１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル
１，４－ジオキサン（１５．６ｍＬ）中の中間体Ａ１’（４５０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体Ｉ２、８７２ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（３５．２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、キサントホス（１８１ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（７６５ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１１０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題化合物（８１０ｍｇ、７７％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．２８分、ｍ／ｚ：６６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４２－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．１７－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｄ，

Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，１２Ｈ），１．６２（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０７９５】

ステップ２：１４－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、及び１０％のＰｄ／Ｃ（８０ｍｇ）の混合物を排出し、H_2で埋め戻し（３回）、次いで、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（７７０ｍｇ、＞１００％）を黄色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．７１分、ｍ／ｚ：６３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．７７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，２Ｈ），６．６６－６．６２（ｍ，２Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．３１－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４８（ｍ，１２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０７９６】

ステップ３：１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の１４－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（１１７μＬ、１．２５ｍｍｏｌ）、及びピリジン（５０６μＬ、６．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（３８３ｍｇ、８４％）を黄色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．９１分、ｍ／ｚ：７３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．３９（ｄｄ，Ｊ＝５．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，１２Ｈ），３．１５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７９７】

ステップ４：１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル

８０％の含水ＥｔＯＨ（５．０ｍＬ）中の１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３６５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１７．１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１３０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物（３８２ｍｇ、＞１０

０％）を白色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．６４分、ｍ／ｚ：７５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．８６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２６－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．６７－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，１２Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７９８】

ステップ５：１４－［（４－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸

１：１のＴＦＡ／ＤＣＭ（２ｍＬ）中の１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸（ｔｅｒｔａｏｘａｔｅｔｒａｄｅｃａｎｏａｔｅ）ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液を室温で撹拌した。５時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物（２１５ｍｇ、＞１００％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．９８分、ｍ／ｚ：６３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．２９（ｓ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，J=８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，４Ｈ），６．７３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４３－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．８３－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，１２Ｈ），３．１７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７９９】

ステップ６：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－（｛２－［（１－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）オイル］ピリジン－４－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（４７１μＬ）中の１４－［（４－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン酸（３０ｍｇ、４７．１μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、２０．６ｍｇ、４８．０μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１９．７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２４．５μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下にて室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残留物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製した。ＳＣＸカートリッジ（ＭｅＯＨ、次いで、ＭｅＯＨ中の２．０ＭのＮＨ$_{3}$）によって更に精製し、表題化合物（２０ｍｇ、４０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．２９分、ｍ／ｚ：１０５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、５２５．７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）：８．５１（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，６Ｈ），７．２３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．８９－６．８６（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．４８（ｍ，３Ｈ），４．３５－４．３０（ｍ，３Ｈ），４．０７－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．７６（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．６１（ｍ，１２Ｈ），３．１８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．

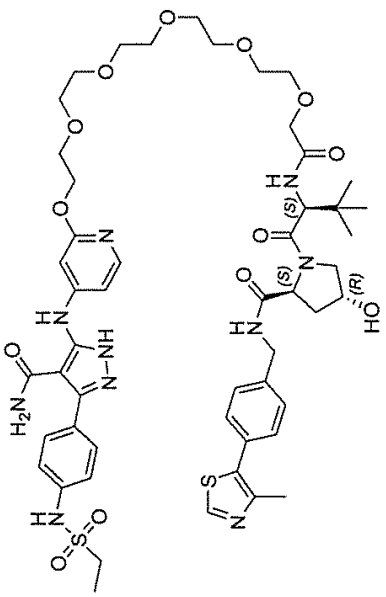
１８（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ）．

【０８００】

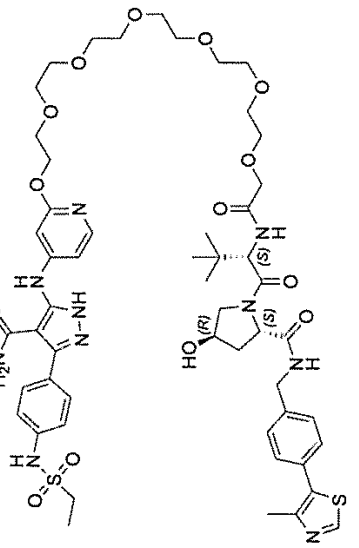
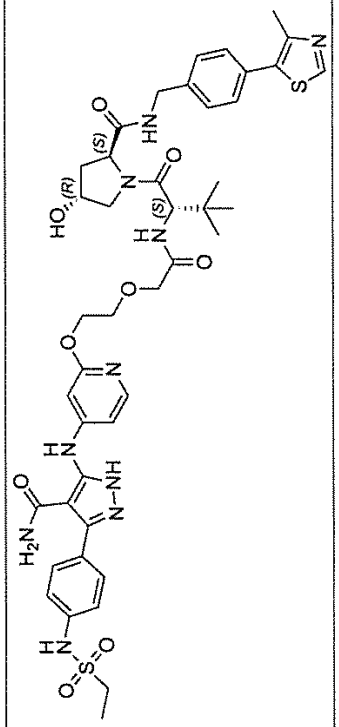
特に明記しない限り、以下の実施例を、ステップ１における示された中間体Ｉを利用して、化合物１００７の合成について上記に記載される類似の手順に従って合成した。

【表３２－１】

表３０：化合物１００８～１１０

化合物番号	構造	化合物名及び分析データ
化合物1008		3-(4-エタンスルホンアミドフェニル)-5-{[2-[[(1-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}-2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)オキシ]ピリジン-4-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体13から。 LCMS(方法G):1.44分、m/z:1093.4[M+H]+、547.2[M+2H]2+。 1H NMR(300MHz,MeOD-d4):8.87(s,1H),7.82(d,J=5.9Hz,1H),7.58-7.53(m,2H),7.46-7.37(m,6H),7.23(br s,1H),6.87(dd,J=5.8,1.9Hz,1H),4.68(s,1H),4.60-4.48(m,3H),4.36-4.31(m,3H),4.07-3.96(m,2H),3.89-3.78(m,4H),3.69-3.58(m,16H),3.18(q,J=7.3Hz,2H),2.45(s,3H),2.27-2.18(m,1H),2.12-2.03(m,1H),1.33(t,J=7.3Hz,3H),1.02(s,9H).

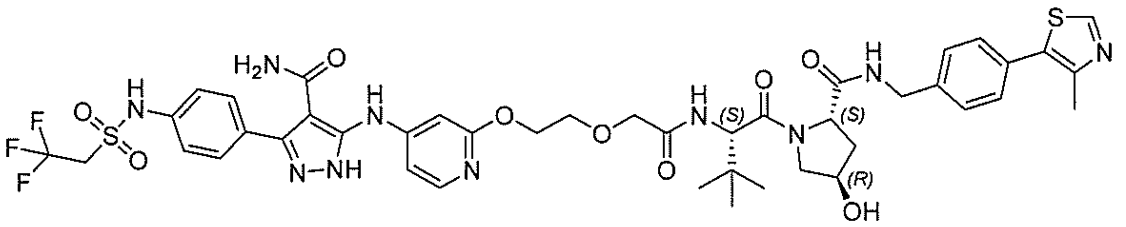
【表３２－２】

化合物1009		3-(4-エタンスルホンアミドフェニル)-5-({2-[(1-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバモイル)-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-イル)オキシ]ピリジン-4-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体14から。 LCMS(方法G):1.45分,m/z:1137.0[M+H]$^+$,569.4[M+2H]$^{2+}$。^{1}H NMR(300MHz,MeOD-d_4):8.86(s,1H),7.82(d,J=5.6Hz,1H),7.60-7.54(m,2H),7.46-7.38(m,6H),7.24(br s,1H),6.89-6.87(m,1H),4.71-4.67(m,1H),4.60-4.48(m,3H),4.38-4.31(m,3H),4.08-3.97(m,2H),3.85-3.80(m,4H),3.70-3.55(m,20H),3.19(q,J=7.3Hz,2H),2.45(s,3H),2.27-2.18(m,1H),2.14-2.06(m,1H),1.33(t,J=7.3Hz,3H),1.03(s,9H).
化合物1010		3-(4-エタンスルホンアミドフェニル)-5-({2-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}メトキシ)エトキシ]ピリジン-4-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体11から。 LCMS(方法C):1.45分,m/z:917.2[M+H]$^+$,459.2[M+2H]$^{2+}$。

【０８０１】

化合物１０１１：５－（｛２－［２－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メトキシ）エトキシ］ピリジン－４－イル｝アミノ）－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１７５】

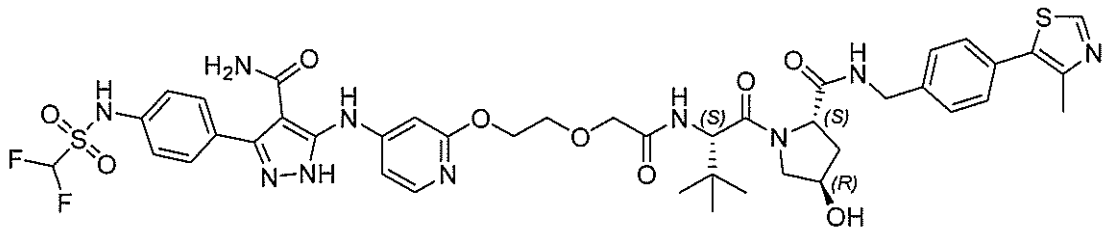


表題化合物を、ステップ３で２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリドを利用して、化合物１０１０と類似する様式で調製した。表題化合物（１７．０ｍｇ、４４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．６６分、ｍ／ｚ：９７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、４８６．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．８７（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２９（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．３３（ｍ，８Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５５（ｍ，３Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．３５（ｍ，４Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０８０２】

化合物１０１２：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－５－（｛２－［２－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メトキシ）エトキシ］ピリジン－４－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１７６】

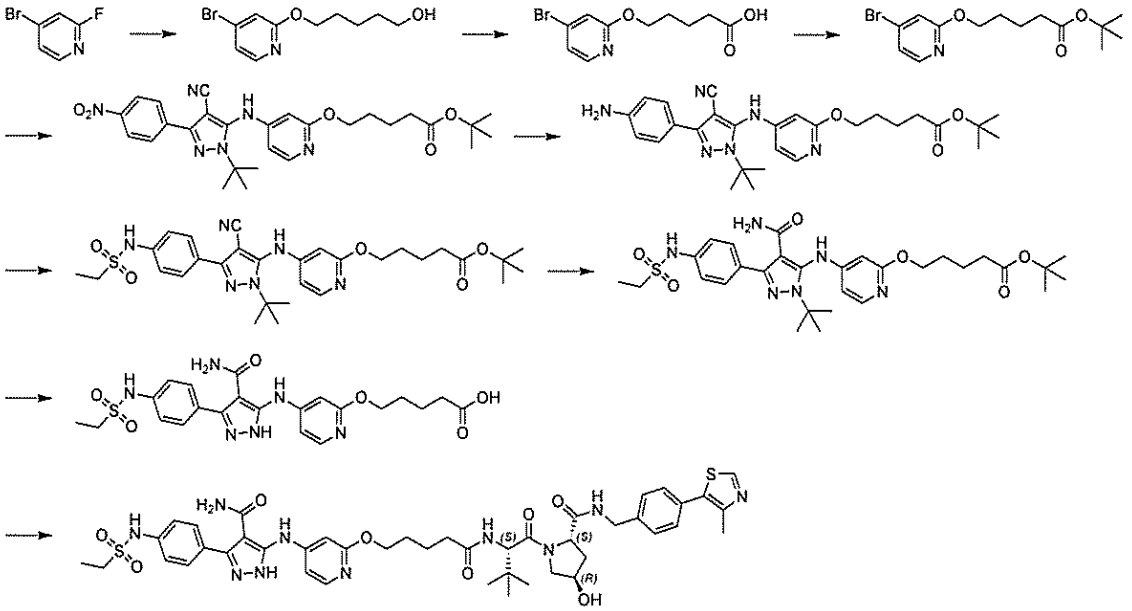


表題化合物を、ステップ３で塩化ジフルオロメタンスルホニルを利用して、化合物１０１０と類似する様式で調製した。表題化合物（８．１ｍｇ、３７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．６３分、ｍ／ｚ：９３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、４７０．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．２９（ｍ，８Ｈ），７．１６－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．３５（ｍ，４Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８９（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０８０３】

化合物１０１３：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－｛［２－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１７７】



ステップ１：５－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン－１－オール

ＴＨＦ（１１．３ｍＬ）中の１，５－ペンタンジオール（８９２μＬ、８．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（６３７ｍｇ、５．６８ｍｍｏｌ）及び４－ブロモ－２－フルオロピリジン（５００ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）を連続して添加した。飽和含水NH_4Cl（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出する前に、反応物を室温で１６時間撹拌した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（０～８０％ＥｔＯＡｃ／ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（４７１ｍｇ、６４％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．６５分、ｍ／ｚ：２６０．０、２６２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．９６（ｄｄ，Ｊ＝５．５，０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝１．６，０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．４９（ｍ，７Ｈ）．

【０８０４】

ステップ２：５－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸

８０％の含水ＭｅＣＮ（９．６０ｍＬ）中の５－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン－１－オール（５００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、H_5IO_6（２．１８ｇ、９．６０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０℃まで冷却した。次いで、CrO_3を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（７５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、表題化合物（５４８ｍｇ、＞１００％）を無色の結晶性固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．６５分、ｍ／ｚ：２７４．０、２７６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：９．８６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝５．５，０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝１．６，０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２７（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．４１（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｍ，４Ｈ）．

【０８０５】
ステップ３：４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（１６．４ｍＬ）中の５－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸（４５０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＨ（３９０μＬ、４．１０ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（１００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＣ（３８０μＬ、２．４６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、次いで、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（３３０ｍｇ、６１％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．８６分、ｍ／ｚ：３３０．２、３３２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：７．９５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．
【０８０６】
ステップ４：５－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－５－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
脱気した１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ａ１’、２６５ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１当量）、４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２２ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（２０．８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、キサントホス（１０７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４５２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下で１１０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～６０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（４３０ｍｇ、８６％）を黄色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．５７分、ｍ／ｚ：５３５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：８．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４２－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．１８－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，１３Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．
【０８０７】
ステップ５：５－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中の５－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－５－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（４５ｍｇ）の混合物を、排出し、Ｈ$_{2}$で埋め戻し（３回）、次いで、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（３８７ｍｇ、９７％）を橙色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．９８分、ｍ／ｚ：５０３．２［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，２Ｈ），６．６６－６．６１（ｍ，２Ｈ），６．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，１３　Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．
【０８０８】

ステップ６：５－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の５－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（７４μＬ、０．７９ｍｍｏｌ）、及びピリジン（３２０μＬ、３．９６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（２０６ｍｇ、８７％）を黄色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．１１分、ｍ／ｚ：５９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．５４（ｍ，１３Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８０９】

ステップ７：５－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

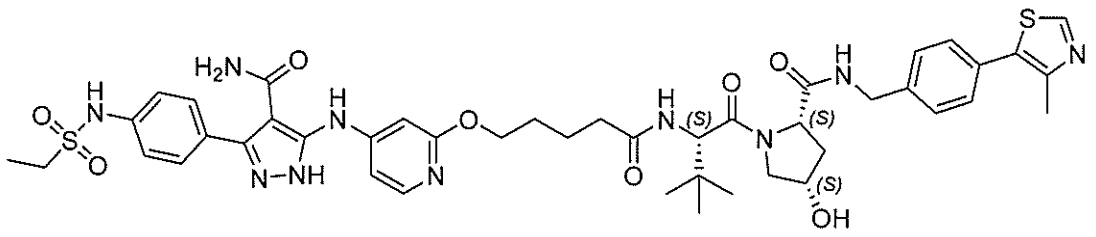
８０％の含水ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の５－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１３．６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１３０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）による精製により、表題化合物（１８０ｍｇ、９２％）を無色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．８６分、ｍ／ｚ：６１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，１３Ｈ），１．２０（ｔ，J=７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８１０】

ステップ８：５－［（４－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸

１：４のＴＦＡ：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の５－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物（１２９ｍｇ、８５％）を白色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．００分、ｍ／ｚ：５０３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．２１（ｓ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，５Ｈ），６．７０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．

２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．
【０８１１】
ステップ９：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－｛［２－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の５－［（４－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸（３５ｍｇ、４４．３μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、２０．０ｍｇ、４６．５μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２０．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２３．１μＬ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製して、表題化合物を白色の固体としてのギ酸塩（２２．５ｍｇ、５５％）として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．５８分、ｍ／ｚ：９１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、４５８．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。
【０８１２】
化合物１０１４：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－｛［２－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
【化１７８】



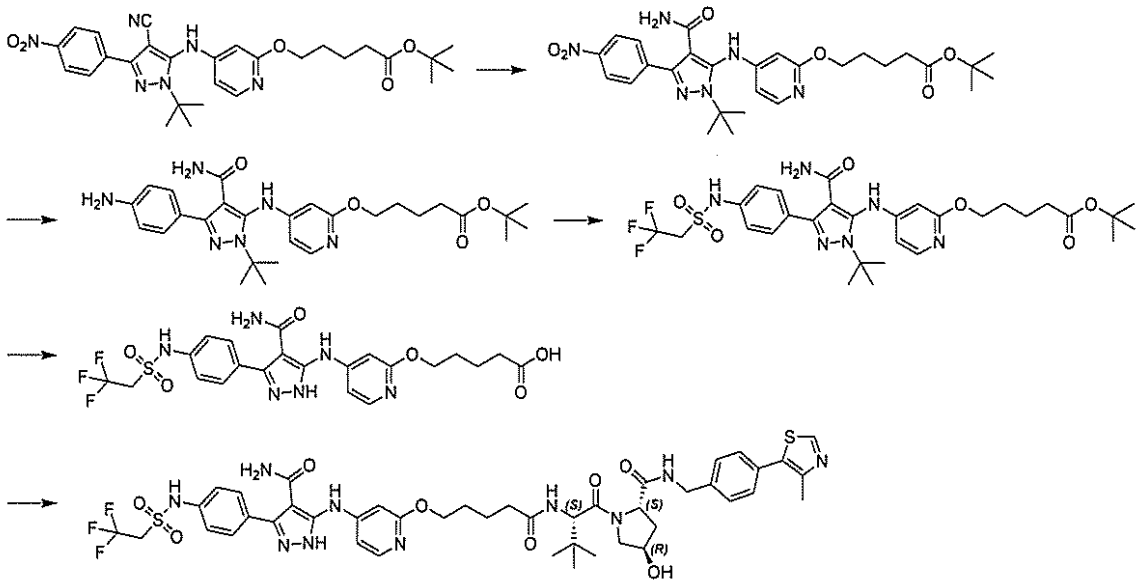
表題化合物を、５－［（４－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸（１０．８ｍｇ、２１．４μｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体３、９．２５ｍｇ、２１．４μｍｏｌ）から化合物１０１３と類似する様式で調製した。表題化合物を白色の固体（６．５ｍｇ、３３％）として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．４２分、ｍ／ｚ：９１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、４５８．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４７－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．２１（ｍ，４Ｈ），３．９６－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７６－

１．５７（ｍ，５Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）．

【０８１３】

化合物１０１６：５－｛［２－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１７９】



ステップ１：５－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

８０％の含水ＥｔＯＨ（３８ｍＬ）中の５－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－５－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ’触媒（３２．９ｍｇ、７６．７μｍｏｌ）の混合物を、$Ｎ_2$下で１３０℃まで加熱した。１時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物（４３０ｍｇ、＞１００％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．８４分、ｍ／ｚ：５５３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：８．３３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２６（ｍ，２Ｈ），８．０３－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．３０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．７９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．５４（ｍ，１３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）．

【０８１４】

ステップ２：５－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の５－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、及び１０％のＰｄ／Ｃ（４０ｍｇ）の混合物を排出し、$Ｈ_2$で埋め戻し（３回）、次いで、室温

で撹拌した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（３４１ｍｇ、８５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．２７分、ｍ／ｚ：５２３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，１３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）．

【０８１５】

ステップ３：５－｛［４－（｛１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］オキシ｝ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の５－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、９５．６μｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（１２．６μＬ、１１４μｍｏｌ）、及びピリジン（３８．６μＬ、４７８μｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（４２ｍｇ、６５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．８８分、ｍ／ｚ：６６９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．５６－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．０９（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，１３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）．

【０８１６】

ステップ４：５－｛［４－（｛４－カルバモイル－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］オキシ｝ペンタン酸

２：３のＴＦＡ：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の５－｛［４－（｛１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］オキシ｝ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ、５９．８μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物（４３ｍｇ、＞１００％）を橙色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．２８分、ｍ／ｚ：５５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１７】

ステップ５：５－｛［２－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

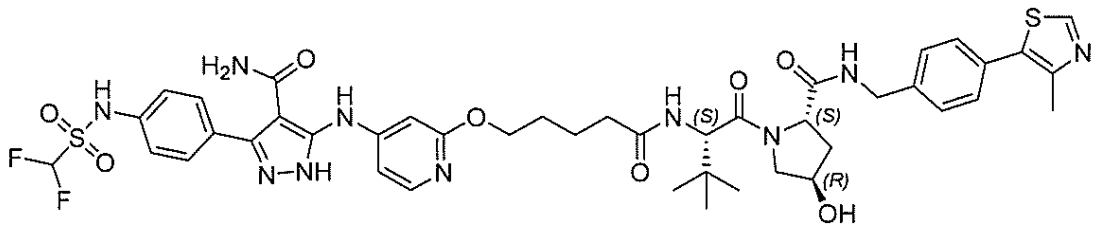
ＤＭＦ（３００μＬ）中の５－｛［４－（｛４－カルバモイル－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］オキシ｝ペンタン酸（１７ｍｇ、３０．５μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、１４．４ｍｇ、３３．９μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１５．０ｍｇ、３９．７μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１５．９μＬ、９１．６μ

ｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製して、表題化合物（１０．１ｍｇ、３４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．６６分、ｍ／ｚ：９７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、４８５．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．８６（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．２１（ｍ，７Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．５３（ｍ，３Ｈ），４．４４－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，４Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）．

【０８１８】

化合物１０１７：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－５－｛［２－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－４－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８０】

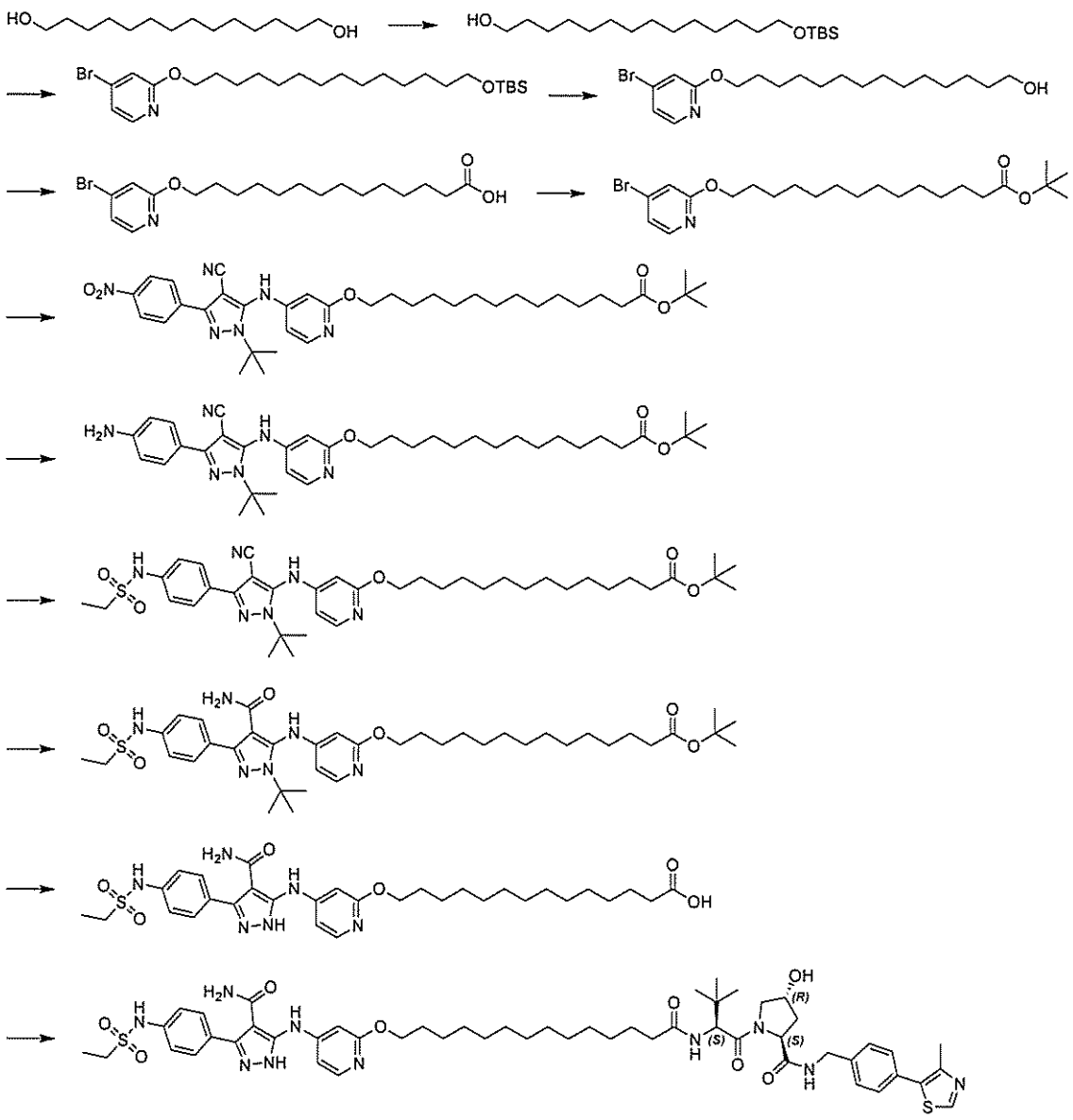


表題化合物を、ステップ３で塩化ジフルオロメタンスルホニルを利用して、化合物１０１６と類似する様式で調製した。表題化合物（１１．６ｍｇ、４０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．６３分、ｍ／ｚ：９３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、４６９．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．１４（ｓ，１Ｈ），１０．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２３（ｍ，９Ｈ），７．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，７．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６３（ｍ，４Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）．

【０８１９】

化合物１０１８：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－（｛２－［（１３－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝トリデシル）オキシ］ピリジン－４－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８１】



ステップ１：１４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］テトラデカン－１－オール

テトラデカン－１，１４－ジオール（４００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、ｎ－ヘキサン（１５ｍＬ）、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）、Et_3N（２９３μＬ、２．１１ｍｍｏｌ）、及びＴＢＳ－Ｃｌ（２７５ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の混合物を、５５℃まで加熱した。８時間後、反応混合物を飽和含水NH_4Cl（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）による精製により、表題化合物（２９５ｍｇ、４９％）を無色の油として得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：３．６６－３．５７（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．３７－１．２３（ｍ，２０Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），０．０４５（ｓ，６Ｈ）．

【０８２０】

ステップ２：４－ブロモ－２－（｛１４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］テトラデシル｝オキシ）ピリジン

２－ＭｅＴＨＦ（１５ｍＬ）中の１４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］テトラデカン－１－オール（２９０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（６１

．１ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、混合物を還流まで加熱した。１時間後、４－ブロモ－２－フルオロピリジン（１３５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を還流まで加熱した。１６時間後、反応混合物をH_2O（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、表題化合物（４８７ｍｇ、＞１００％）を黄色の残渣として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．９９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７９－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．２６（ｍ，２２Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），０．０４５（ｓ，６Ｈ）．

【０８２１】

ステップ３：１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン－１－オール

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（｛１４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］テトラデシル｝オキシ）ピリジン（３８３ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１．５３ｍＬ、１．５３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。４時間後、反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）による精製により、表題化合物（２４７ｍｇ、８３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．５６分、ｍ／ｚ：３８６．２、３８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．９７（ｄｄ，Ｊ＝５．５，０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝１．６，０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．２３（ｍ，２０Ｈ）．

【０８２２】

ステップ４：１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸

８０％の含水ＭｅＣＮ（６ｍＬ）中の１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン－１－オール（２４０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びH_5IO_6（７０６ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、を０℃で撹拌した。１０分後、CrO_3（６．５８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、表題化合物（２６２ｍｇ、＞１００％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．３９分、ｍ／ｚ：４００．２、４０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．９７（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．２２（ｍ，１８Ｈ）．

【０８２３】

ステップ５：１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸（２００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（３０．５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＨ（１１８μＬ、１．２４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＣ（１１５μＬ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２５％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（７８ｍｇ、３４％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．９５（ｄｄ，Ｊ

＝５．５，０．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，１８　Ｈ）．

【０８２４】

ステップ６：１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル

脱気した１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）中の４－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ａ１’、５２．４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、１４－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（３．９３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、キサントホス（２０．２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（８５．６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１１０℃まで加熱した。１６間後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～４０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（６８ｍｇ、５９％）を黄色のガラスとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．３０－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１８－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．６３（ｍ，１１Ｈ），１．５７－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２１（ｓ，１８Ｈ）．

【０８２５】

ステップ７：１４－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（６ｍｇ）の混合物を排出し、H_2で埋め戻し（３回）、次いで、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（６２ｍｇ、９５％）を黄色の残渣として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．３３分、ｍ／ｚ：６２９．４［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．８８－７．７６（ｍ，３Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，１１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２２（ｓ，１８Ｈ）．

【０８２６】

ステップ８：１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の１４－［（４－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６２ｍｇ、９８．２μｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（１０μＬ、１０３．３μｍｏｌ）、及びピリジン（３９．６μＬ、０．４９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（５６ｍｇ、７８％）を白色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．４９分、ｍ／ｚ：７２３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８２７】
ステップ９：１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル
８０％の含水ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５６ｍｇ、７７．４μｍｏｌ）、及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ’触媒（４．９８ｍｇ、１１．６μｍｏｌ）の混合物を、$Ｎ_2$下で１３０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物（５４ｍｇ、９４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．８１分、ｍ／ｚ：７４１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

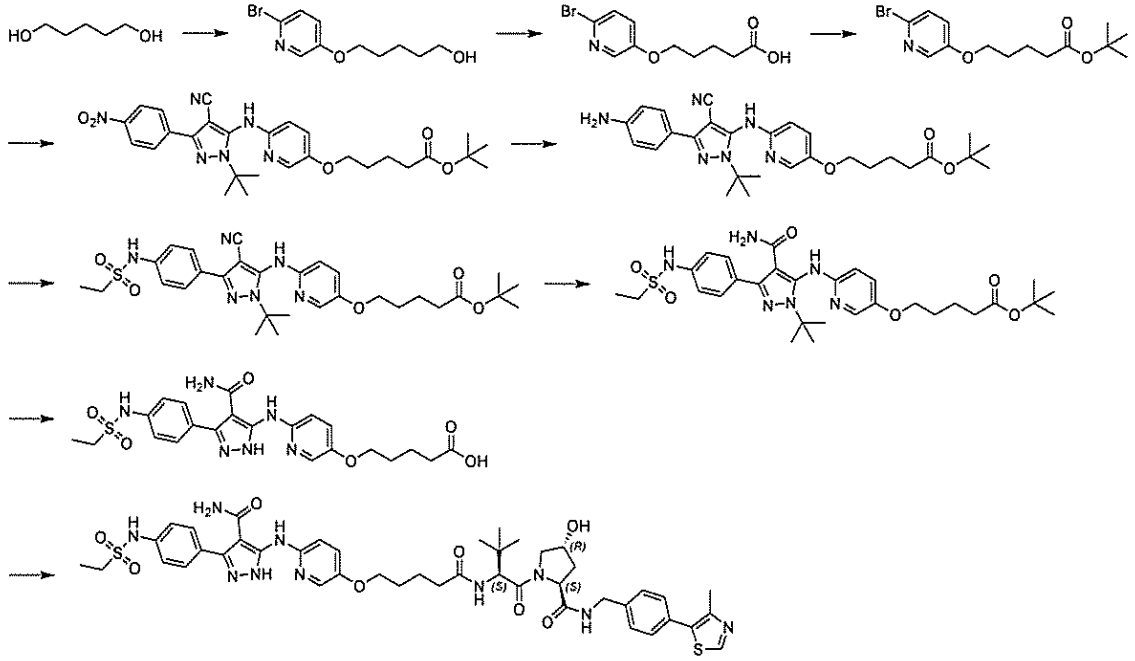
【０８２８】
ステップ１０：１４－［（４－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸
１：４のＴＦＡ：ＤＣＭ（３ｍＬ）中の１４－［（４－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５４ｍｇ、７２．８μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物（５０ｍｇ、＞１００％）を橙色の残渣として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．０５分、ｍ／ｚ：６２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８２９】
ステップ１１：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－（｛２－［（１３－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝トリデシル）オキシ］ピリジン－４－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＤＭＦ（０．４ｍＬ）中の１４－［（４－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－２－イル）オキシ］テトラデカン酸（２０ｍｇ、３１．８μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、１４．３ｍｇ、３３．３μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４．５ｍｇ、３８．２μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１７μＬ、９５．４μｍｏｌ）の混合物を、$Ｎ_2$下にて室温で撹拌した。６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製して、表題化合物（１３．０ｍｇ、３９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．０５分、ｍ／ｚ：１０４２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、５２１．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：１２．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．１１（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｓ，１Ｈ），４．３２－４．１８（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．２１（ｍ，２３Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）．

【０８３０】
化合物１０１９：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，

３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８２】



ステップ１：５－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン－１－オール

ＤＭＦ中の１，５－ペンタンジオール（７０９μＬ、６．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（３６１ｍｇ、９．０８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。２－ブロモ－５－フルオロピリジン（８００ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ）を添加する前に、反応物を室温で１０分間撹拌し、次いで、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和含水NH_4Cl（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（４６０ｍｇ、３９％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．３８分、ｍ／ｚ：２６０．２、２６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：８．０５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．５１（ｍ，２Ｈ）．

【０８３１】

ステップ２：５－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸

８０％の含水ＭｅＣＮ（１７．９ｍＬ）中の５－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン－１－オール（４６６ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、H_5IO_6（２．０４ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０℃まで冷却した。次いで、CrO_3（１８．９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、表題化合物（５１０ｍｇ、＞１００％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．４０分、ｍ／ｚ：２７４．２、２７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：８．０５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，

４Ｈ）．

【０８３２】

ステップ３：５－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（１６．７ｍＬ）中の５－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸（４６０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＨ（３９８μＬ、４．１７ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（１０２ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＣ（３８６μＬ、２．５０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、次いで、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製して、表題化合物（３５３ｍｇ、６４％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．５１分、ｍ／ｚ：３３０．２、３３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：８．０４（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０８３３】

ステップ４：５－［（６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

脱気した１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ａ１’、２９０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、５－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（２２．６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、キサントホス（１１６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（４９１ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１１０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（２５３ｍｇ、４７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．４５分、ｍ／ｚ：５３５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：９．０８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．

【０８３４】

ステップ５：５－［（６－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の５－［（６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（５ｍｇ）の混合物を排出し、H_2で埋め戻し（３回）、次いで、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（２０３ｍｇ、８６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．２４分、ｍ／ｚ：５０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３５】

ステップ６：５－［（６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（４．５ｍＬ）中の５－［（６－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、$EtSO_2Cl$（８６μＬ、０．９１ｍｍｏｌ）、及びピリジン（１８３μＬ、２．２７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（０～８％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（１８０ｍｇ、６６％）を黄色の泡として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．３６分、ｍ／ｚ：５９７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．０４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，４Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．６４（ｍ，１３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８３６】

ステップ７：５－［（６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

５－［（６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１０．４ｍｇ、７５．４μｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（０．８ｍＬ）、ＤＭＳＯ（０．８ｍＬ）、及び３０％のH_2O_2（０．８ｍＬ）の混合物を、６０℃まで加熱した。３０分後、反応混合物を飽和含水$Na_2S_2O_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題化合物（１２ｍｇ、１３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．２３分、ｍ／ｚ：６１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３７】

ステップ８：５－［（６－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸

１：１のＴＦＡ／ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－［（６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタノエート（１０ｍｇ、１６．２μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物（１５ｍｇ、＞１００％）を橙色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．１１分、ｍ／ｚ：５０３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３８】

ステップ９：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

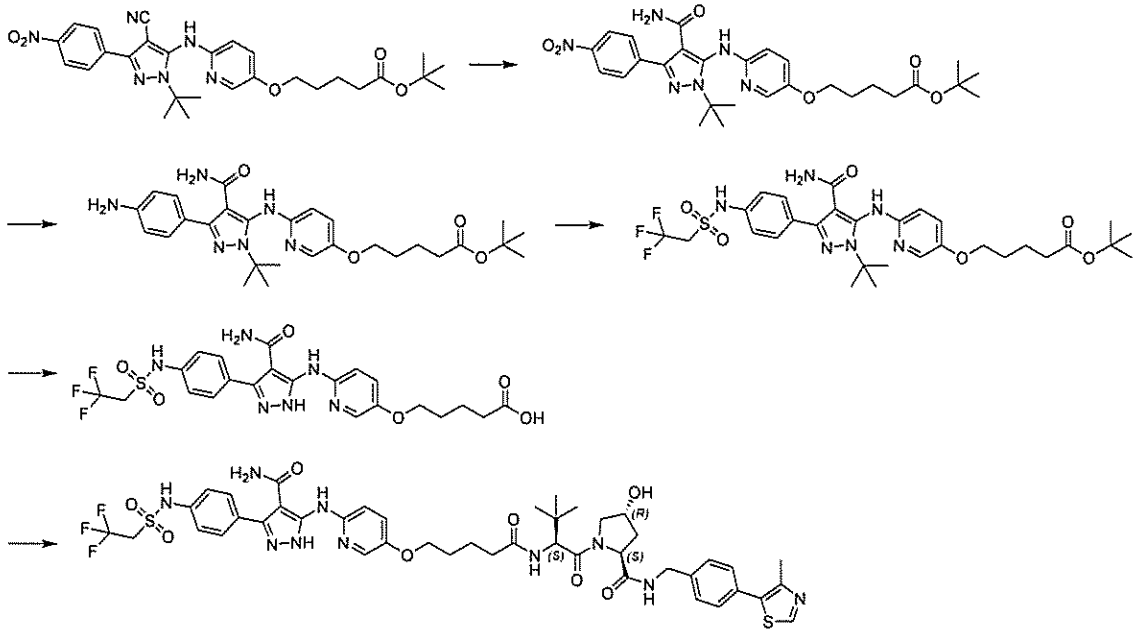
ＤＭＦ（１．８ｍＬ）中の５－［（６－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、８０．９ｍｇ、０．１８μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８１．６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（９３．３μＬ、０．５４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて室温で撹拌した。６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣ（

方法Ｂ）によって精製して、表題化合物（４９ｍｇ、３０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．７７分、ｍ／ｚ：９１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、４５８．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．９０（ｍ，３Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．１１（ｍ，８Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０８３９】

化合物１０２０：５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－２－イル］アミノ｝－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８３】



ステップ１：５－［（６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

５－［（６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－シアノ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４．１ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）、５％の含水ＮａＯＨ（５ｍＬ）、ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）、ＤＭＳＯ（５０ｍＬ）、及び３０％のＨ$_{2}$Ｏ$_{2}$（５０ｍＬ）を８０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を飽和含水Ｎａ$_{2}$Ｓ$_{2}$Ｏ$_{3}$でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣をＨ$_{2}$Ｏ（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×８０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮して、表題化合物（１４．５ｇ、１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣ

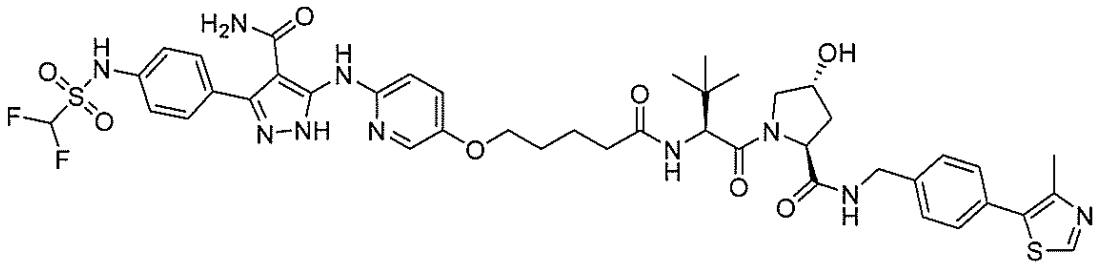
ＭＳ（方法Ｅ）：４．２５分、ｍ／ｚ：５５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８４０】
ステップ２：５－［（６－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
飽和含水ＮＨ４Ｃｌ（７０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２１０ｍＬ）中の５－［（６－｛［１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４．４ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）及びＺｎ粉末（８．４９ｇ、１３０ｍｍｏｌ）の混合物を、を６０℃まで加熱した。３時間後、混合物を濾過し、濾液をＥｔＯＡｃ及びH_2Oで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（２％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題化合物（８．０ｇ、５９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：５．５６分、ｍ／ｚ：５２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８４１】
ステップ３：５－｛［６－（｛１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の５－［（６－｛［３－（４－アミノフェニル）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタンスルホニルクロリド（４２μＬ、０．３８ｍｍｏｌ）、及びピリジン（７７μＬ、０．９５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（１８０ｍｇ、６６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．２５分、ｍ／ｚ：６６９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．４８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．９１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｑ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．
【０８４２】
ステップ４：５－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ペンタン酸
１：２のＴＦＡ：ＤＣＭ（６ｍＬ）中の５－｛［６－（｛１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－カルバモイル－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５ｍｇ、６７．２μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物（４１ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．２２分、ｍ／ｚ：５５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８４３】
ステップ５：５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－２－イル］アミノ｝－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（３４０μＬ）中の５－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ペンタン酸（１９ｍｇ、３４．１μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、１６．１ｍｇ、３７．５μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１６．８ｍｇ、４４．３μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１７．７μＬ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて室温で撹拌した。６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製して、表題化合物（８．０ｍｇ、２４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．９４分、ｍ／ｚ：９６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、４８５．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．６７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１０．７１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．８２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．９０（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．４３－７．１０（ｍ，８Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．５１（ｍ，３Ｈ），４．４６－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０８４４】

化合物１０２１：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８４】

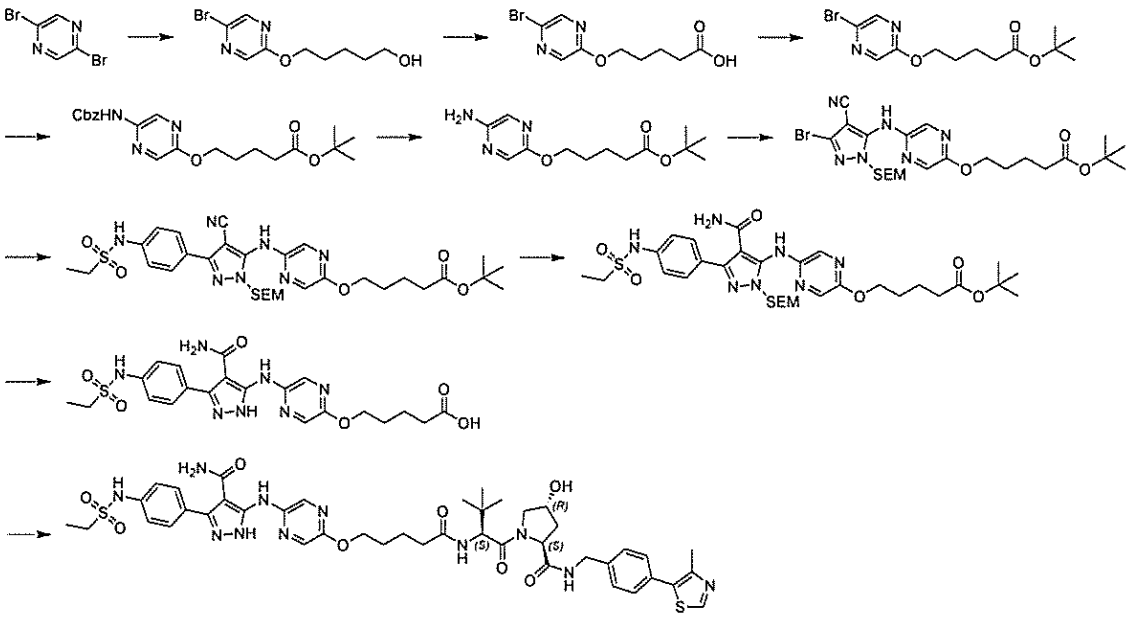


表題化合物を、ステップ３で塩化ジフルオロメタンスルホニルを利用して化合物１０２０と類似する様式で調製した。表題化合物（７．４ｍｇ、５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．９２分、ｍ／ｚ：９３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、４６９．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．６７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１１．２１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．２９（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．９０（ｍ，３Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３０（ｍ，８Ｈ），７．１２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６３（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０８４５】

化合物１０２２：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８５】



ステップ１：５－［（５－ブロモピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン－１－オール

ＤＭＦ（４２ｍＬ）中の２，５－ジブロモピラジン（２．０ｇ、８．４０ｍｍｏｌ）及び１，５－ペンタンジオール（２．６２ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）の冷却混合物に、ＮａＨ（６７１ｍｇ、１６．８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、反応物を室温で撹拌した。１６時間後、混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、表題化合物（２．４３ｇ、＞１００％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：１．５１分、ｍ／ｚ：２６１．２、２６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４６】

ステップ２：５－［（５－ブロモピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸

８０％の含水ＭｅＣＮ（４２ｍＬ）中の５－［（５－ブロモピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン－１－オール（２．１９ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）及びH_5IO_6（５．７２ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で撹拌した。５分後、CrO_3（８８．８ｍｇ、０．８３８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、H_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、表題化合物（２．５３ｇ、＞１００％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．５０分、ｍ／ｚ：２７５．０、２７７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．６２（ｍ，４Ｈ）．

【０８４７】

ステップ３：５－［（５－ブロモピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（４２ｍＬ）中の５－［（５－ブロモピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸（２．５３ｇ、８．４３ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（５１４ｍｇ、４．２１ｍｍｏｌ）、及びｔ－ＢｕＯＨ（２．０ｍＬ、２１．０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＣＣ（２．５９ｇ、１２

．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘプタン）によって精製し、表題化合物（１．６１ｇ、５７％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．７０分、ｍ／ｚ：２７５．２及び２７７．２［（Ｍ－ｔＢｕ）＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：８．１５（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０８４８】

ステップ４：５－［（５－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝ピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン（１２．０ｍＬ）中の５－［（５－ブロモピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、３．０１ｍｍｏｌ）、カルバミン酸ベンジル（７２７ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（４０．５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２５８ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．４６ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下で１１０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＨ$_{2}$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ：ｃ－Ｈｅｘ）によって精製し、表題化合物（５３８ｍｇ、４４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．０１分、ｍ／ｚ：４０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８４９】

ステップ５：５－［（５－アミノピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（５３ｍＬ）中の５－［（５－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝ピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５３５ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（５０ｍｇ）の混合物を排出し、Ｈ$_{2}$で埋め戻し（３回）、次いで、室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（４０１ｍｇ、＞１００％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．１４分、ｍ／ｚ：２６８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５０】

ステップ６：５－（｛５－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピラジン－２－イル｝オキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン（１３ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ１’、５１８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、５－［（５－アミノピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（２９．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、キサントホス（１５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６３５ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下で１１０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物４３３ｍｇ、５８％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．３２分、ｍ／ｚ：５６７．２、５６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．９４（ｂｒ．　ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，２Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．８０（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），－０．１１（ｓ，９Ｈ）．

【０８５１】
ステップ７：５－［（５－｛［４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸　ｔｅｒｔ－ブチル
　８０％含水ＥｔＯＨ（１．７６ｍＬ）中の５－（｛５－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピラジン－２－イル｝オキシ）ペンタン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、８８．１μｍｏｌ）、Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタン－１－スルホンアミド（中間体Ｃ１６、２８．７ｍｇ、９２．５μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６．４４ｍｇ、８．８μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１８．６ｍｇ、０．１７６１ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射により１００℃で３０分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２．５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（３０．４ｍｇ、５１％）を黄色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．１７分、ｍ／ｚ：６７２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：７．９３（ｓ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．７８（ｔ，＝　８．２Ｈｚ，２Ｈ），－０．１５（ｓ，９Ｈ）．
【０８５２】
ステップ８：５－［（５－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ　ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
　８０％の含水ＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）中の５－［（５－｛［４－シアノ－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、４４．７μｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１．９１ｍｇ、４．５μｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１３０℃まで加熱した。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物（３０ｍｇ、９７％）を橙色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．９１分、ｍ／ｚ：６９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：８．６１（ｂｒ．　ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｂｒ．　ｓ，１Ｈ），７．０７（ｂｒ．　ｓ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７０－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），０．７３（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），－０．１３（ｓ，９Ｈ）．
【０８５３】
ステップ９：５－［（５－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸
　１：３のＴＦＡ：ＤＣＭ中の５－［（５－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８ｍｇ、４０．６μｍｏｌ）溶液を、室温で撹拌した。３時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物（２５ｍｇ、＞１００％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．７８分、ｍ／ｚ：５０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８５４】

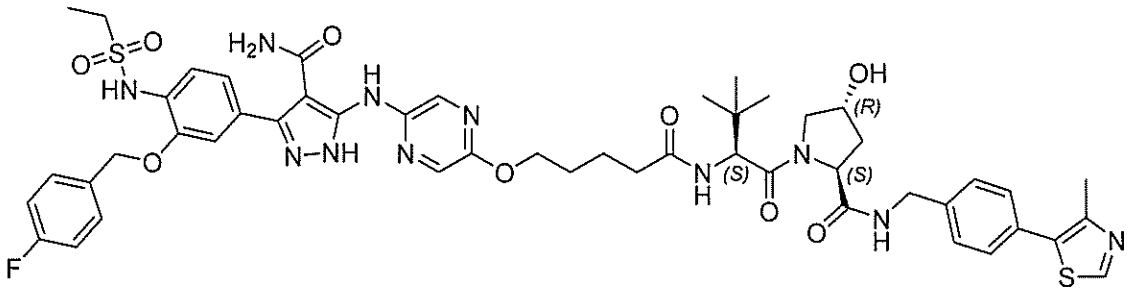
ステップ１０：３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（４００μＬ）中の５－［（５－｛［４－カルバモイル－３－（４－エタンスルホンアミドフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アミノ｝ピラジン－２－イル）オキシ］ペンタン酸（２０ｍｇ、３９．７μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、１８．８ｍｇ、４３．７μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１９．６ｍｇ、５１．６μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２０．６μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製して、表題化合物（３．４ｍｇ、９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．１２分、ｍ／ｚ：９１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、４５８．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【０８５５】

化合物１０２３：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピラジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８６】

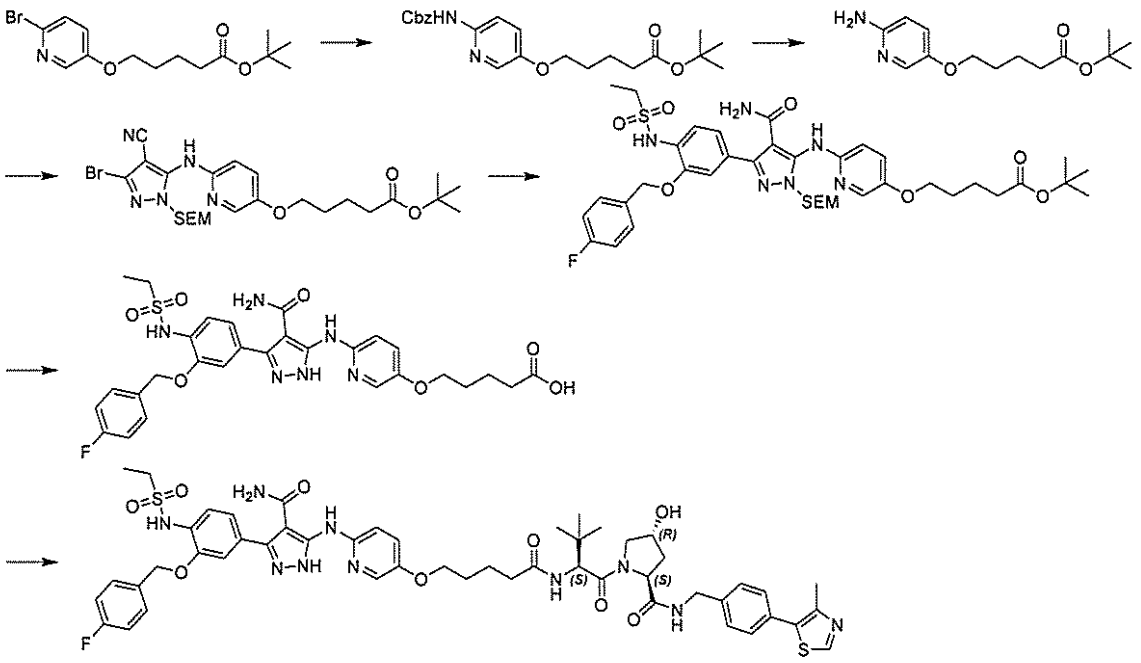


表題化合物を、ステップ７で中間体Ｃ１を利用して、化合物１０２２と類似する様式で調製した。表題化合物（５．３ｍｇ、１３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．４６分、ｍ／ｚ：１０４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、５２０．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【０８５６】

化合物１０２４：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８７】



ステップ１：５－［（６－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン（７．８ｍＬ）中の５－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（２６３ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）、カルバミン酸ベンジル（４４４ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（８９．７ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（８３．２ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で４５℃まで加熱した。４時間後、反応混合物をH_2O（７０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～４０％ＥｔＯＡｃ：ｎ－ヘプタン）によって精製して、表題化合物（４７０ｍｇ、６０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．９２分、ｍ／ｚ：４０１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．６４（ｂｒ．　ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，５Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．

【０８５７】

ステップ２：５－［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＯＨ（７８ｍＬ）中の５－［（６－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）及び１０％のＰｄ／Ｃ（５０ｍｇ）の混合物を排出、H_2で埋め戻し（３回）、次いで、室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（４７７ｍｇ、＞１００％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．３６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０８５８】

ステップ３：５－（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝

オキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
　１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（４９９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、５－［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ］ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４７７ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６０９ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（２８．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びキサントホス（１４４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１１０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ：ｎ－ヘプタン）によって精製して、表題化合物（３１４ｍｇ、４４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．７２分、ｍ／ｚ：５６６．２、５６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．８９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．７９（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），－０．１２（ｓ，９Ｈ）．
【０８５９】
ステップ４：５－（｛６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
　８０％の含水１，４－ジキサオン（２ｍＬ）中の５－（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、Ｎ－｛２－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（中間体Ｃ１、８４．６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３．５ｍｇ、１８．５μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（３９．２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の混合物を、をマイクロ波照射により１００℃まで３０分間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ｎ－ヘプタン）によって精製して、表題化合物（５２ｍｇ、３５％）を黄色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．６０分、ｍ／ｚ：７９５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８６０】
ステップ５：５－（｛６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
　８０％の含水ＥｔＯＨ中の５－（｛６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５ｍｇ、５６．６μｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（４．８５ｍｇ、１１．３μｍｏｌ）の混合物を、を１２０℃まで加熱した。２時間後、反応混合物を濃縮して、表題化合物（４８ｍｇ、＞１００％）を黄色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．０７分、ｍ／ｚ：８１３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８６１】
ステップ６：５－（｛６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３

－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ペンタン酸

１：３のＴＦＡ：ＤＣＭ（４ｍＬ）中の５－（｛６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４３ｍｇ、５２．９μｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を０℃まで冷却し、飽和含水$NaHCO_3$でクエンチした。混合物をＤＣＭ（５×１０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、表題化合物（３８ｍｇ、＞１００％）を橙色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．８５分、ｍ／ｚ：６２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６２】

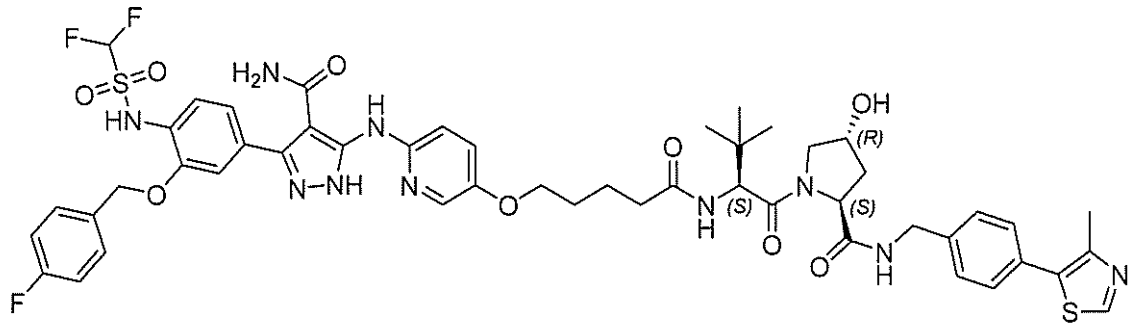
ステップ７：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（５３０μＬ）中の５－（｛５－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピラジン－２－イル｝オキシ）ペンタン酸（３３．１ｍｇ、５２．７μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、２４．９ｍｇ、５８．０μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２６．０ｍｇ、６８．５μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２７．４μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製して、表題化合物（５．３ｍｇ、１３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．４６分、ｍ／ｚ：１０４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、５２０．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：８．８８（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．０９（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．６９－４．５１（ｍ，６Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｓ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｓ，２Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ）．

【０８６３】

化合物１０２５：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（４－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－５－｛［５－（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブトキシ）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８８】

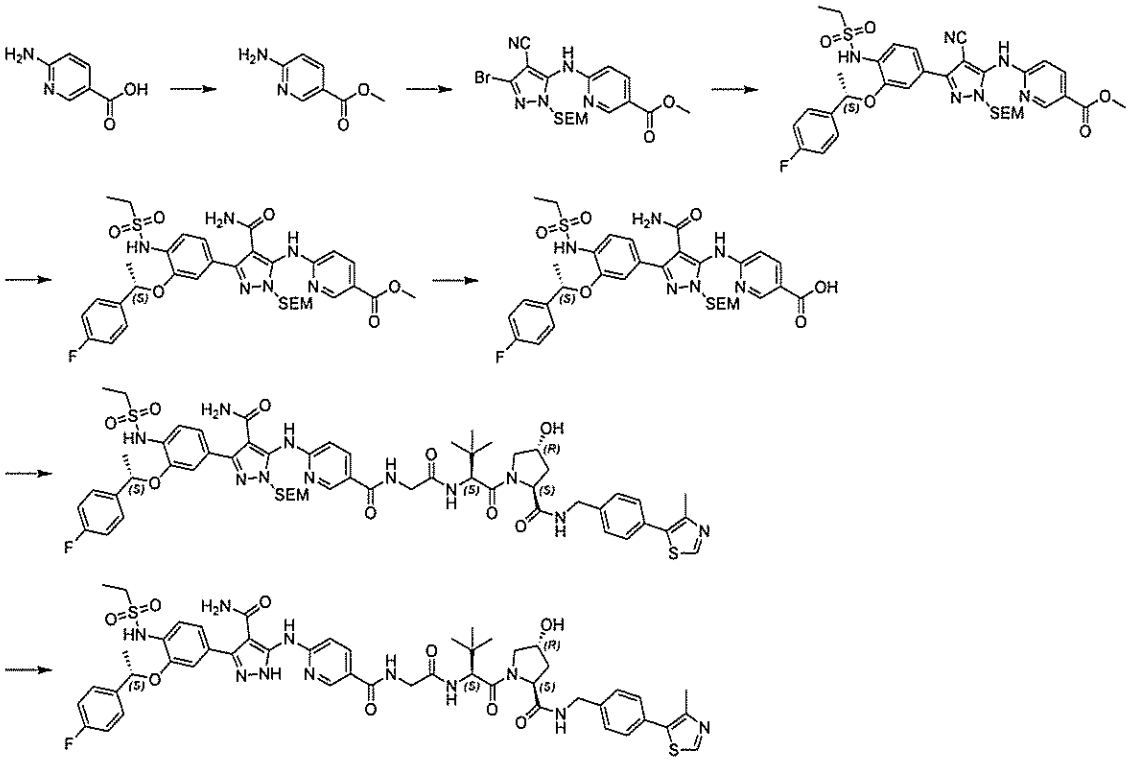


表題化合物を、ステップ４で中間体Ｃ１ａを利用して、化合物１０２４と類似する様式で調製した。表題化合物（９．３ｍｇ、６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．４６分、１０４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６４】

化合物１０２６：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－（｛５－［（｛［（２Ｒ）－１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１８９】



ステップ１：６－アミノピリジン－３－カルボン酸メチル

ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の６－アミノピリジン－３－カルボン酸（１．０ｇ、７．２３ｍｍｏｌ）及び濃H_2SO_4（１ｍＬ）の混合物を、還流まで加熱した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、１０％の含水$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、表題化合物（１．０１ｇ、９１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．４５分、ｍ／ｚ：１５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ

（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：８．５０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ）．

【０８６５】

ステップ２：６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸メチル

１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１５ｇ、３９．３ｍｍｏｌ）、６－アミノピリジン－３－カルボン酸メチル（５．９７ｇ、３９．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１．７９ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）、キサントホス（２．２６ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２５．６ｇ、７８．６ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下にて１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（５００ｍＬ）に注いだ。含水画分をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機相を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ）によって精製し、表題生成物（８．６ｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：３．３５分、ｍ／ｚ：４５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６６】

ステップ３：６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸メチル

８０％の含水１，４－ジオキサン（１２５ｍＬ）中の６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸メチル（８．５ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）、Ｎ－｛２－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝エタン－１－スルホンアミド（中間体Ｃ１１ａ、８．４０ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（３．９６ｇ、３７．４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．５２ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下で１００℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（５００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題生成物（９．５ｇ、７３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：３．７６分、ｍ／ｚ：６９５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６７】

ステップ４：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸メチル

５０％の含水１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中の６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸メチル（９．５ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（２００ｍｇ、４６８μｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下で１００℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。有機相を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製し、表題生成物（６．９ｇ、７１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：４．０８分、ｍ／ｚ：７１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６８】
ステップ５：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸
８５％の含水ＭｅＯＨ（９０ｍＬ）中の６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸メチル（６．８ｇ、９．５３ｍｍｏｌ）及びＫＯＨ（１．５９ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）に注いだ。ｐＨを１Ｍの含水ＨＣｌでｐＨ＝６に調整し、混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を（Na_2SO_4で）乾燥させ、濃縮して、表題生成物（５ｇ、７５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：３．７３分、ｍ／ｚ６９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８６９】
ステップ６：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－（｛５－［（｛［（２Ｒ）－１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸（２８６ｍｇ、４１０μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３１１ｍｇ、８２０μｍｏｌ）、及びEt_3N（１６５ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１０分後、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－アミノアセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体Ｊ１、２００ｍｇ、４１０μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（８０ｍｇ、１６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：３．７８分、ｍ／ｚ：５８５．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$
【０８７０】
ステップ７：３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－（｛５－［（｛［（２Ｒ）－１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
１：１０のＴＦＡ：ＤＣＭ（５．５ｍＬ）中の３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－（｛５－［（｛［（２Ｒ）－１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（７０ｍｇ、５９．９μｍｏｌ）の溶液を、室温で４分間撹拌した。反応混合物を飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ＝８に調整し、

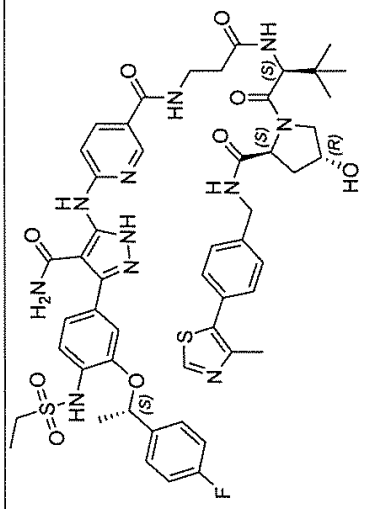
水（５０ｍＬ）で希釈した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、４８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：３．３０分、ｍ／ｚ：１０３９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、５１９．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９１（ｓ，１Ｈ），９．８３（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，２Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，５Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｑ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｑ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０８７１】

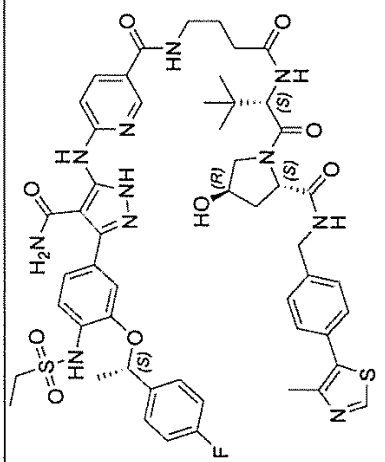
特に明記しない限り、以下の実施例を、ステップ６における示された中間体Ｊを利用して、化合物１０２６の合成について上記に記載される類似の手順に従って合成した。

【表３３－１】

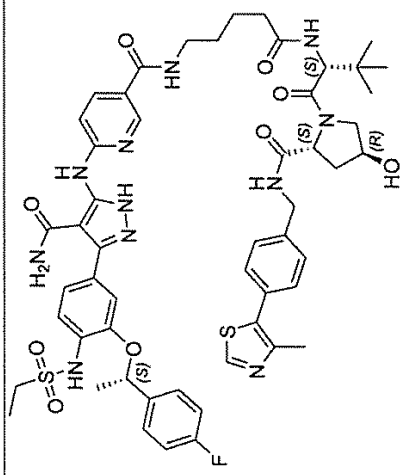
表３１：化合物１０２７～１０２９

化合物番号	構造	化合物名及び分析データ
化合物1027		3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-5-({5-[(2-{[(2R)-1-[(2R,4S)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}エチル)カルバモイル]ピリジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体J2から。 LCMS(方法E):3.27分、m/z1053.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.91(s,1H),9.76(s,1H),9.26(s,1H),8.97(s,1H),8.72-8.55(m,2H),8.41(s,1H),8.17-7.92(m,3H),7.62(dd,J=8.4,5.5Hz,2H),7.40(q,J=8.3Hz,5H),7.22-7.14(m,3H),7.10(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),5.65(d,J=7.4Hz,1H),5.16(d,J=3.6Hz,1H),4.56(d,J=9.2Hz,1H),4.48-4.33(m,3H),4.22(dd,J=15.9,5.6Hz,1H),3.68(d,J=3.9Hz,2H),3.46(dt,J=13.3,7.0Hz,2H),3.11(q,J=7.3Hz,2H),2.44(s,4H),1.60(d,J=6.2Hz,3H),1.26(t,J=7.3Hz,4H),0.93(s,9H).

【表３３－２】

化合物1028		3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-5-({5-[(3-{[[(2R)-1-[(2R,4S)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}プロピル)カルバモイル]ピリジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体J3から。 LCMS(方法E):3.28分,m/z:533.8[M+2H]$^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$):10.08(s,1H),8.64(s,1H),8.59(s,1H),7.98(d,J=8.6Hz,1H),7.57(d,J=8.2Hz,1H),7.45(s,1H),7.25(dd,J=9.0,3.3Hz,6H),7.07(d,J=8.2Hz,1H),7.02-6.88(m,5H),6.73(dd,J=29.6,8.4Hz,2H),5.38(d,J=6.5Hz,2H),4.67(t,J=7.7Hz,1H),4.51(d,J=10.3Hz,1H),4.45(t,J=6.7Hz,2H),4.26(dd,J=15.0,5.3Hz,1H),4.00(d,J=11.1Hz,1H),3.64(td,J=10.9,3.7Hz,2H),3.42(s,3H),3.33(d,J=5.9Hz,2H),3.12(q,J=7.3Hz,3H),2.42(s,4H),2.28(m,2.31-2.24 2H),2.07(d,J=11.1Hz,1H),1.94(dd,J=13.2,7.2Hz,2H),1.83(d,J=7.2Hz,2H),0.88(s,9H),0.81-0.75(m,7H).

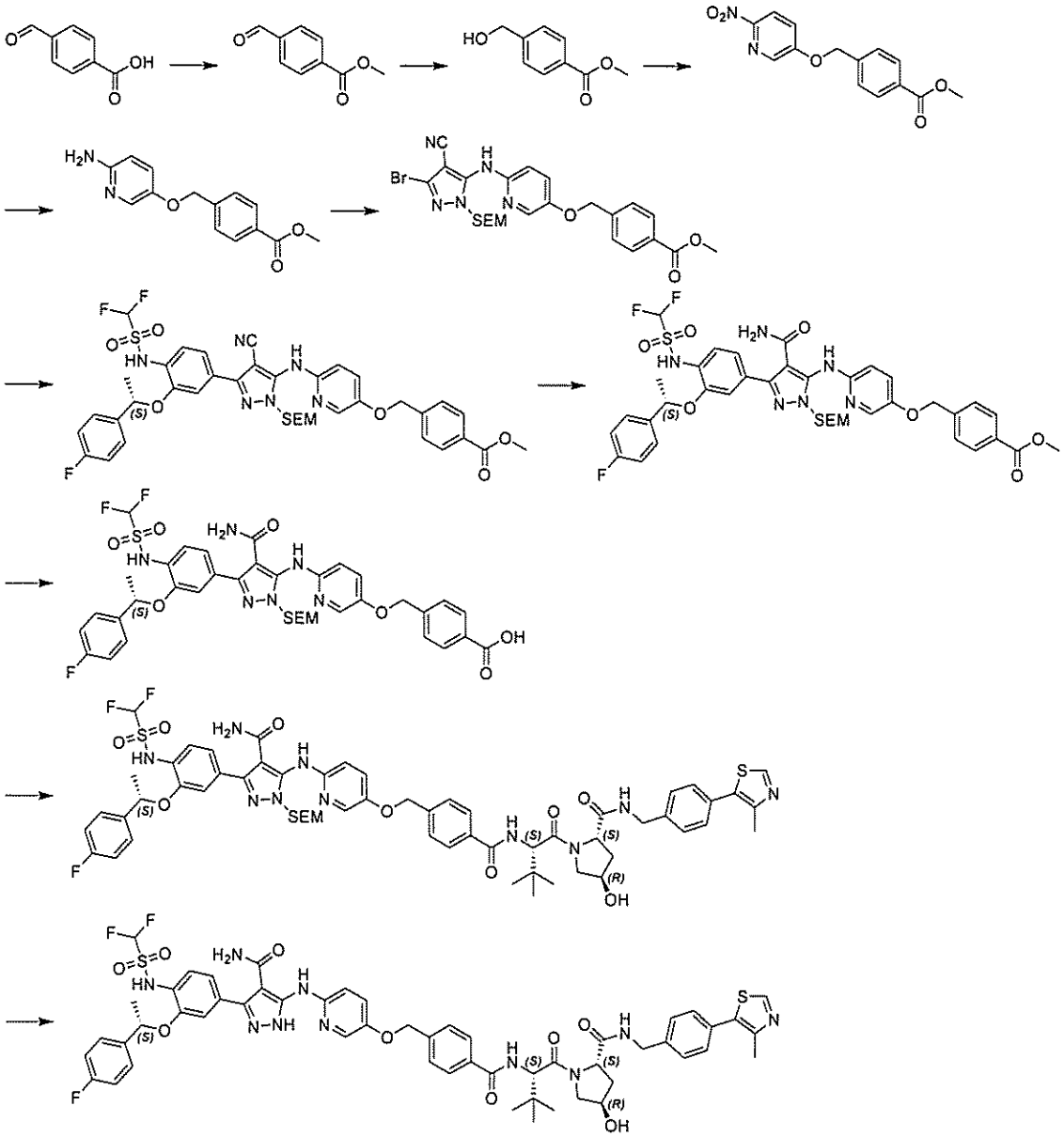
【表３３－３】

化合物1029		3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-5-({5-[(4-{[(2R)-1-[(2R,4S)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ブチル)カルバモイル]ピリジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体J4から。 LCMS(方法E):3.36分、m/z1080.4[M+H]+。 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.88(s,1H),9.75(s,1H),9.23(s,1H),8.98(s,1H),8.66(s,1H),8.58(t,J=6.2Hz,1H),8.40(s,1H),8.13(d,J=8.9Hz,1H),7.95(d,J=8.8Hz,1H),7.89(d,J=9.3Hz,1H),7.61(dd,J=8.4,5.5Hz,2H),7.40(q,J=8.4Hz,5H),7.22-7.13(m,3H),7.09(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),6.01(s,1H),5.64(d,J=5.4Hz,1H),5.14(d,J=3.4Hz,1H),4.54(d,J=9.4Hz,1H),4.47-4.40(m,2H),4.35(s,1H),4.21(dd,J=15.9,5.4Hz,1H),3.66(d,J=4.1Hz,2H),3.28-3.20(m,2H),3.10(q,J=7.3Hz,2H),2.44(s,3H),2.30(dt,J=14.2,6.0Hz,1H),2.16(dd,J=14.2,7.4Hz,1H),2.03(t,J=10.9Hz,1H),1.94-1.82(m,1H),1.60(d,J=6.2Hz,3H),1.51(s,4H),1.25(q,J=6.1,5.0Hz,4H),0.94(s,9H).

【０８７２】

化合物１０３０：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛５－［（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝フェニル）メトキシ］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１９０】



ステップ１：４－ホルミル安息香酸メチル

ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の４－ホルミル安息香酸（１０ｇ、６６．６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４．０６ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）、ＤＩＣ（１５．３ｍＬ、９９．８ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（５．３１ｇ、１６６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃに注ぎ、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（７．８０ｇ、７２％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ）．

【０８７３】

ステップ２：４－（ヒドロキシメチル）安息香酸メチル

ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の４－ホルミル安息香酸メチル（７．８ｇ、４７．５ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_{4}$（３．５９ｇ、９５．０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４０分間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（４．７７ｇ、６０．６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：７．９５－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，

０．８Ｈｚ，２Ｈ），５．３８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）．

【０８７４】

ステップ３：４－｛［（６－ニトロピリジン－３－イル）オキシ］メチル｝安息香酸メチル

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－（ヒドロキシメチル）安息香酸メチル（５．１ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＮａＨ（２．４３ｇ、６１．２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。１５時間後、５－フルオロ－２－ニトロピラジン（４．３４ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、沈殿物を、濾過を介して収集し、表題化合物（３．７０ｇ、４２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：４．０５分、ｍ／ｚ：２８８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８７５】

ステップ４：４－｛［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ］メチル｝安息香酸メチル

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及び飽和含水NH_4Cl（１ｍＬ）中の４－｛［（６－ニトロピリジン－３－イル）オキシ］メチル｝安息香酸メチル（３．７ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）及びＺｎ粉末（４．１８ｇ、６４．０ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で２時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物（３．８０ｇ、１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：２．４０分、ｍ／ｚ：２５９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８７６】

ステップ５：４－［（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）メチル］安息香酸メチル

１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中の４－｛［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ］メチル｝安息香酸メチル（２．７ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）、３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ１’、４．７２ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（２．３３ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９５２ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、及びキサントホス（１．２０ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃のN_2で加熱した。１６時間後、混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（９１０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、１５．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：５．３８分、ｍ／ｚ：５５７．９、５５９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８７７】

ステップ６：４－（｛［６－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸メチル

８０％の含水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の４－［（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）メチル］安息香酸メチル（３２０ｍｇ、５７２μｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ１１、２６９ｍｇ、５７２μｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（４６．７ｍｇ、５７．２μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１２０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射により１００℃まで１時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（１３０ｍｇ、２０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：４．３５分、ｍ／ｚ：８２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８７８】

ステップ７：４－（｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスル

ホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸メチル

５０％の含水１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の４－（｛［６－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸メチル（１２０ｍｇ、１４５μｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１２ｍｇ、２８．０μｍｏｌ）の混合物を、$Ｎ_2$下にて１００℃で加熱した。１６時間後、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、濃縮して、表題化合物（１１０ｍｇ、９１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：６．２５分、ｍ／ｚ：８４０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７９】

ステップ８：４－（｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸

３３％含水ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の４－（｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸メチル（１３０ｍｇ、１５４μｍｏｌ）及びＫＯＨ（２５．９ｍｇ、４６２μｍｏｌ）中の混合物を、$Ｎ_2$下にて６０℃で加熱した。１６時間後、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。水相をｐＨ＝１に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（４０．０ｍｇ、３１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：５．４９分、ｍ／ｚ：８２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

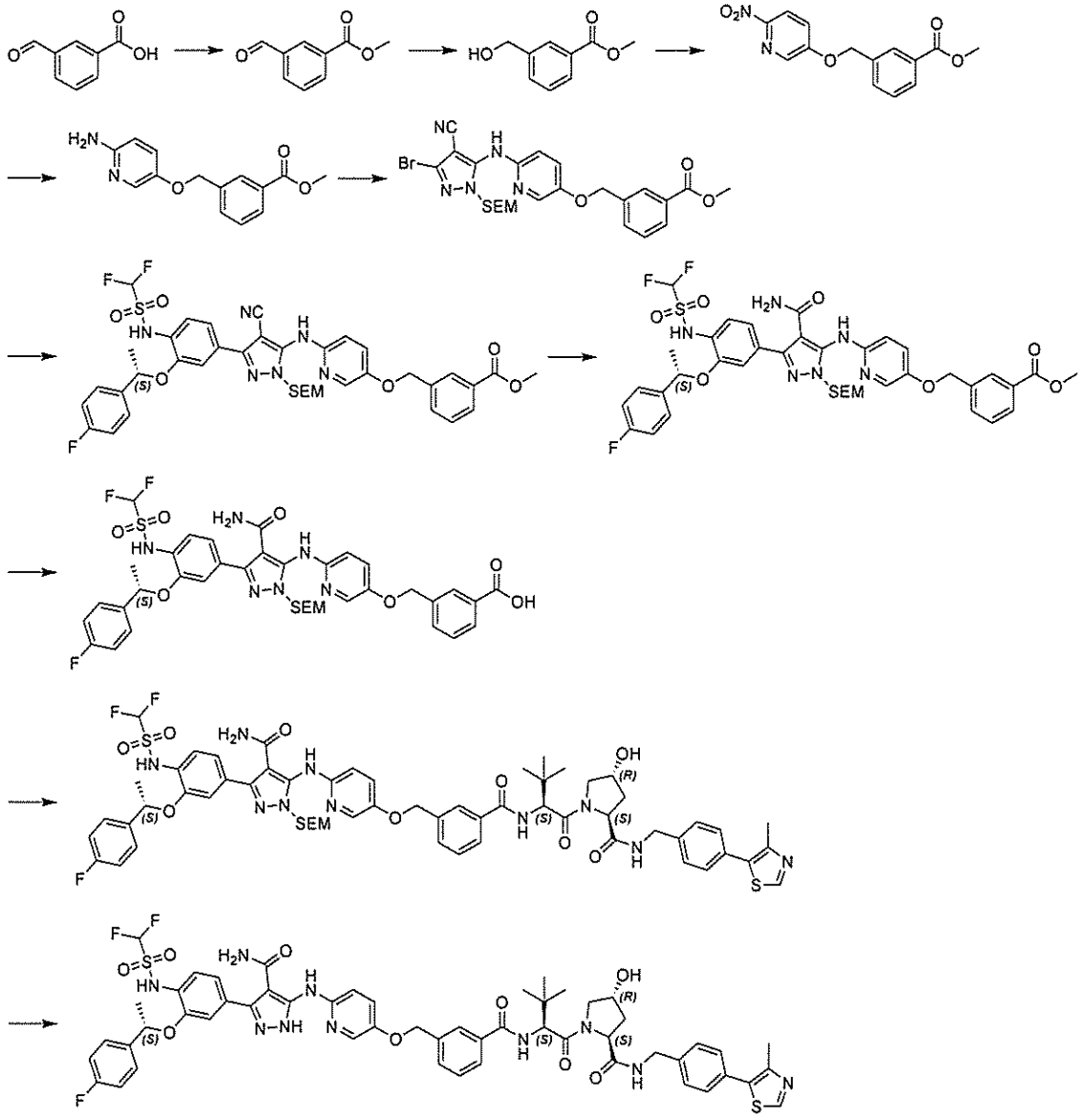
【０８８０】

ステップ９：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛５－［（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝フェニル）メトキシ］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸（５０ｍｇ、６０．４μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサド（中間体２、２８．５ｍｇ、６６．４μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４５．５ｍｇ、１２０μｍｏｌ）、及び$Ｅｔ_3Ｎ$（２４．３ｍｇ、２４１μｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。１６時間後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（２７．０ｍｇ、２９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：５．６６分、６２０．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【０８８１】
ステップ１０：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛５－［（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝フェニル）メトキシ］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
１：４０のＴＦＡ：ＤＣＭ（４．１ｍＬ）中の３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛５－［（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝フェニル）メトキシ］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｍｇ、２１．７μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物をｐＨ＝８に調整し、水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（４．７５ｍｇ、２０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：２．２１分、ｍ／ｚ１１０９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．４９（ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄｔ，Ｊ＝９．９，５．１Ｈｚ，３Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｔ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．２，１２．８，５．９Ｈｚ，３Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）．
【０８８２】
化合物１０３１：３－（４－（ジフルオロメチルスルホンアミド）－３－（（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－５－（（５－（（３－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバモイル）ベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１９１】



ステップ１：４－ホルミル安息香酸メチル

ＤＣＭ（３３．３ｍＬ）中の４－ホルミル安息香酸（５ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２．０２ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）ＤＩＣ（７．７１ｍＬ、４９．９ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（２．６６ｇ、８３．２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（４．８０ｇ、８８％）を無色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．８９、ｍ／ｚ：１６５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８３】

ステップ２：３－（ヒドロキシメチル）安息香酸メチル

０℃のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の３－ホルミル安息香酸メチル（４．３ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（１．９７ｇ、５２．２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を０℃で３時間撹拌し、次いで、水（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（４．２０ｇ、９７％）を黄色の液体として得た。^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．９４（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ

），５．３６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）．

【０８８４】

ステップ３：４－｛［（６－ニトロピリジン－３－イル）オキシ］メチル｝安息香酸メチル

０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－（ヒドロキシメチル）安息香酸メチル（６．６ｇ、３９．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（３．１６ｇ、７９．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。１５分間撹拌した後、５－フルオロ－２－ニトロピリジン（５．６４ｇ、３９．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（３×７０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１００／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（５．００ｇ、３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：３．６４分、ｍ／ｚ：２８９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８５】

ステップ４：４－｛［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ］メチル｝安息香酸メチル

ＭｅＯＨ（２１ｍＬ）及び飽和含水NH_4Cl（７ｍＬ）中の４－｛［（６－ニトロピリジン－３－イル）オキシ］メチル｝安息香酸メチル（１．９５ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）及びＺｎ粉末（２．２０ｇ、３３．８ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で１時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（３×７０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（２．３０ｇ、＞１００％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．００（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｂｓ，２Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）．

【０８８６】

ステップ５：４－［（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）メチル］安息香酸メチル

１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の４－｛［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ］メチル｝安息香酸メチル（６３０ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）、３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ１’、１．３８ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、キサントホス（２８１ｍｇ、４８６μｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（５４５ｍｇ、４．８６ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（２２２ｍｇ、２４３μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（３×７０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（２５０ｍｇ、１８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．７１分、ｍ／ｚ：５５８．１及び５６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８７】

ステップ６：３－（｛［６－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸メチル

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の３－［（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）メチル］安息香酸メチル（３６９ｍ

ｇ、６６０μｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ１１、３１１ｍｇ、６６０μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５３．８ｍｇ、６６．０μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（２０９ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で１０時間撹拌した。混合物を濃縮し、水（２０ｍＬ）に注ぎ、次いで、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で洗浄した。水相をｐＨ＝１に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮して、表題生成物（２２０ｍｇ、４０％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：３，６７分、ｍ／ｚ：８２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８８】

ステップ７：３－（｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸塩メチル

１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）中の３－（｛［６－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸メチル（１７０ｍｇ、２０６μｍｏｌ）の溶液に、Ｇｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（８８．０ｍｇ、２０６μｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物（１００ｍｇ、５７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：４．１８分、ｍ／ｚ：８４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８９】

ステップ８：３－（｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸

H_2O（１０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の３－（｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸メチル（２０ｍｇ、２３．７μｍｏｌ）及びＫＯＨ（３．９８ｍｇ、７１．１μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６０℃で一晩撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。水相をｐＨ＝１に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥（させNa_2SO_4）、濃縮して、表題生成物（５．００ｍｇ、２６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：４．０８分、ｍ／ｚ：８２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９０】

ステップ９：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛５－［（３－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝フェニル）メトキシ］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フ

ェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）安息香酸（３３０ｍｇ、３９９μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、１７１ｍｇ、３９９μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３０３ｍｇ、７９８μｍｏｌ）、及びEt_3N（１６０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。残渣をＲＰ－カラムによって精製して、表題化合物（２２０ｍｇ、２９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：３．４６分、ｍ／ｚ：６２０．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【０８９１】

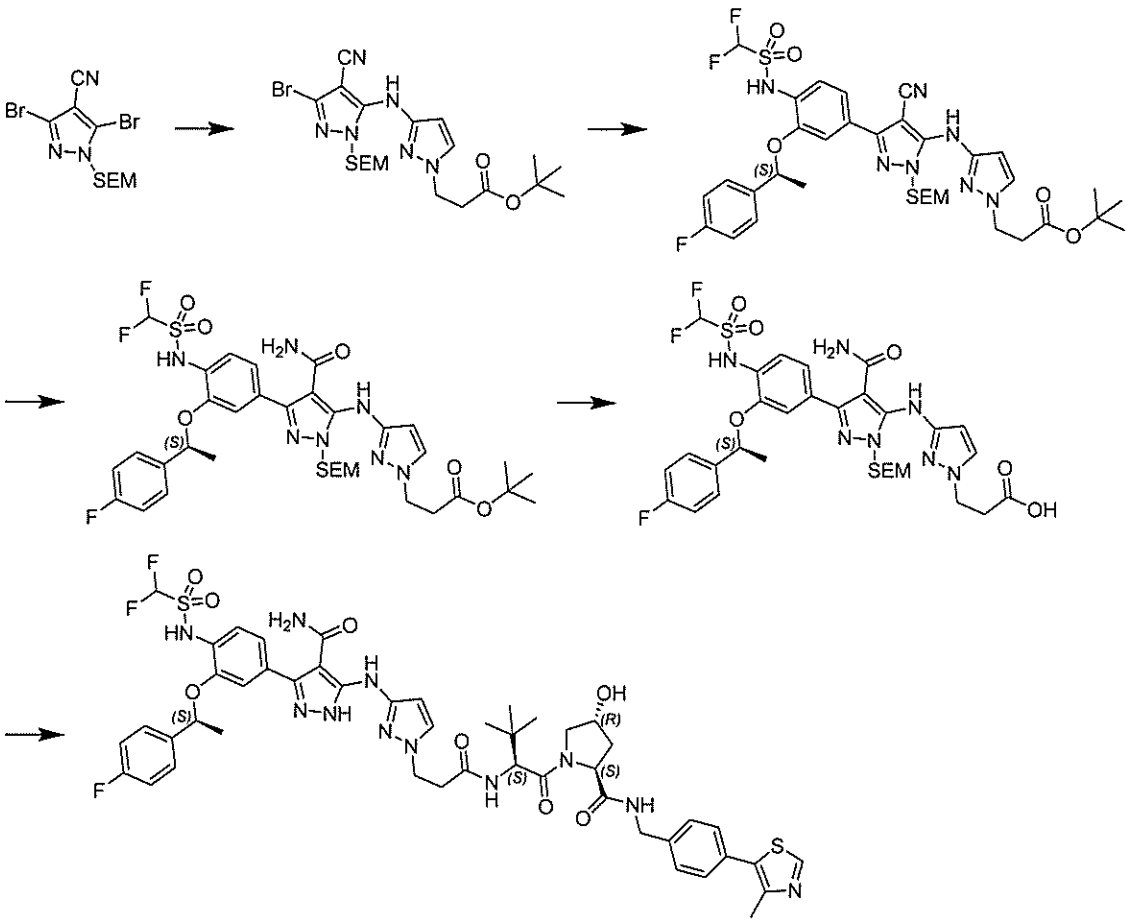
ステップ１０：３－（４－（ジフルオロメチルスルホンアミド）－３－（（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）－５－（（５－（（３－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバモイル）ベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）中の３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－５－（｛５－［（２－｛［（２Ｒ）－１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｍｇ、２５．３μｍｏｌ）を、室温で１０分間撹拌した。反応混合物を飽和Na_2CO_3溶液でｐＨ＝８に調整し、次いで、混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、表題化合物（４．００ｍｇ、１５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｅ）：２．３５分、ｍ／ｚ：５５５．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：９．７８（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．１２－７．７８（ｍ，４Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，３Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｓ，５Ｈ），７．０９－６．９１（ｍ，５Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．４８－５．２６（ｍ，４Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），４．８１－４．６７（ｍ，３Ｈ），４．５５（ｓ，３Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．６５－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）．

【０８９２】

化合物１０３２：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－｛［１－（２－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１９２】



ステップ１：３－｛３－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ１’、５００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、３－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体Ｋ１、３３１ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２９．４ｍｇ、１３１μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９５７ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、及びキサントホス（１５１ｍｇ、２６２μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１１０℃で一晩加熱した。一旦冷却されると、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、セライトで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製して、表題生成物（４９３ｍｇ、７４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．８３分、ｍ／ｚ：５１０．８及び５１２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９３】

ステップ２：３－［３－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン：H_2O（４：１）（１０ｍＬ）中の３－｛３－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４９０ｍｇ、０．９５７９ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ

）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ１１、４９４ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２０２ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（７８．１ｍｇ、９５．７μｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2の雰囲気下にて１００℃で１８時間加熱した。一旦冷却されると、混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）と水（２５ｍＬ）との間で分配した。相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製して、表題生成物（５４６ｍｇ、４９％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．１４分、ｍ／ｚ：７７４．２［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０８９４】

ステップ３：３－［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＥｔＯＨ：H_2O（４：１、２０ｍＬ）中の３－［３－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３６０ｍｇ、４６４μｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（１９．８ｍｇ、４６．３μｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩加熱した。混合物を真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（２５６ｍｇ、７０％）を黄色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．９７分、ｍ／ｚ：７９４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９５】

ステップ４：３－［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸

HCO_2H（６．４ｍＬ）中の３－［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５５ｍｇ、３２１μｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣をＨＰＬＣによって精製し、続いて、ＳＣＸカートリッジを使用して脱塩して、表題生成物（１４０ｍｇ、７２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ：室温１．８６分、ｍ／ｚ６０６．０［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０８９６】

ステップ５：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－｛［１－（２－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

乾燥ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の３－［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン酸（１３０ｍｇ、０．２１３９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１１１μＬ、６４１μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０５ｍｇ、２７８μｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１

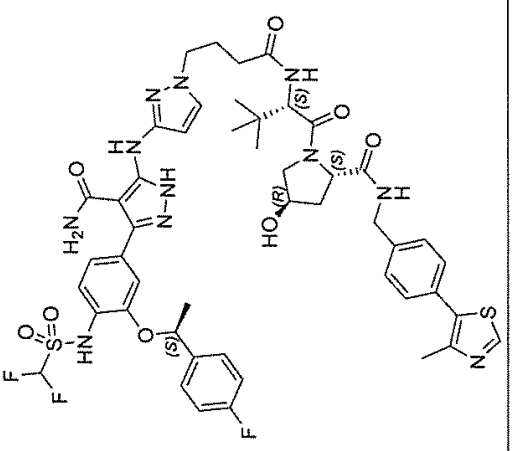
－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（中間体２、１０９ｍｇ、２３５μｍｏｌ）を連続して添加した。反応物をN_2下にて室温で一晩撹拌し、次いで、溶媒を蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、（５３．３ｍｇ、２５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．０５分、ｍ／ｚ：１０１９．６［Ｍ－Ｈ］－。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．５３（ｓ，１Ｈ），１２．３４（ｓ，１Ｈ），１０．５０（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．４５－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．２３－７．０６（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝５２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄｔ，Ｊ＝１６．１，８．７Ｈｚ，３Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，５．６Ｈｚ，３Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｓ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．１１－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝１９．４Ｈｚ，９Ｈ）．［２つの活性プロトンが認められない］。

【０８９７】

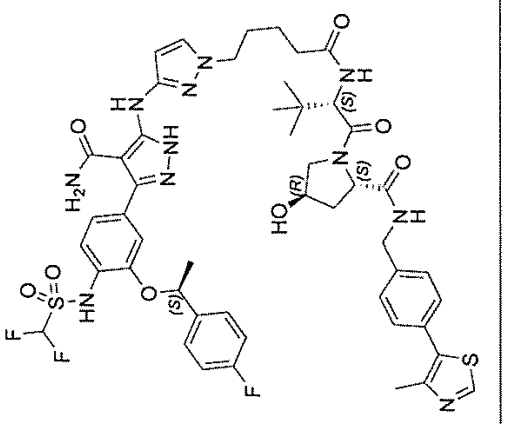
特に明記しない限り、以下の実施例を、ステップ１における示された中間体Ｋを利用して、化合物１０３２の合成について上記に記載される類似の手順に従って合成した。

【表３４－１】

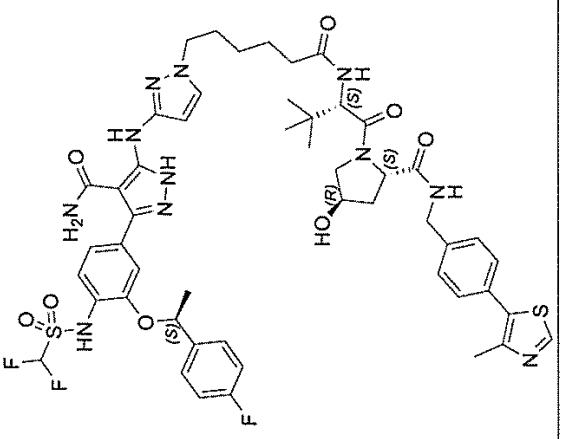
表３２：化合物１０３３～１０３５、１０４０、１０４２

化合物番号	構造	化合物名及び分析データ
化合物1033		3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-5-{[1-(3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体K2から。 LCMS(方法H):2.12分、m/z:1033.1[M-H]-。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):12.53(s,1H),10.51(s,1H),8.98(s,1H),8.83(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),7.97(d,J=9.1Hz,1H),7.57(dd,J=8.6,5.6Hz,2H),7.52(s,1H),7.46-7.33(m,5H),7.23-7.13(m,2H),7.13-7.05(m,2H),6.93(t,J=52.6Hz,1H),5.62(d,J=6.9Hz,1H),5.14(d,J=3.6Hz,1H),4.54(d,J=9.2Hz,1H),4.49-4.37(m,2H),4.35(s,1H),4.21(dd,J=15.8,5.4Hz,1H),3.96(s,2H),3.67(d,J=3.0Hz,2H),2.44(s,3H),2.31-2.09(m,2H),2.09-1.83(m,4H),1.57(d,J=6.2Hz,3H),0.95(s,9H).[3つのプロトンが認められない]。

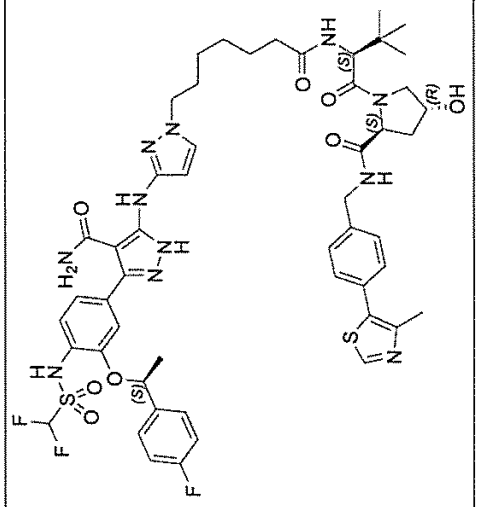
【表３４－２】

化合物1034		3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-5-{[1-(4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ブチル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体K3から。 LCMS(方法H):2.15分、m/z:1047.1[M-H]-。^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6):10.49(s, 1H), 8.97(d, J=0.4Hz, 1H), 8.55(t, J=6.0Hz, 1H), 7.89(d, J=9.4Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.7, 5.5Hz, 3H), 7.46-7.32(m, 5H), 7.17(t, J=8.9Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.08(dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 6.92(t, J=52.6Hz, 1H), 5.62(q, J=7.3, 6.5Hz, 1H), 5.12(d, J=3.5Hz, 1H), 4.54(d, J=9.3Hz, 1H), 4.50-4.37(m, 2H), 4.35(s, 1H), 4.21(dd, J=15.8, 5.4Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.66(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.31(dt, J=14.6, 7.6Hz, 1H), 2.16(dt, J=14.1, 7.1Hz, 1H), 2.03(t, J=10.5Hz, 1H), 1.90(ddd, J=12.9, 8.7, 4.6Hz, 1H), 1.81-1.66(m, 2H), 1.57(d, J=6.2Hz, 3H), 1.44(p, J=6.7Hz, 2H), 0.94(s, 9H). [5つのプロトンが認められない]。

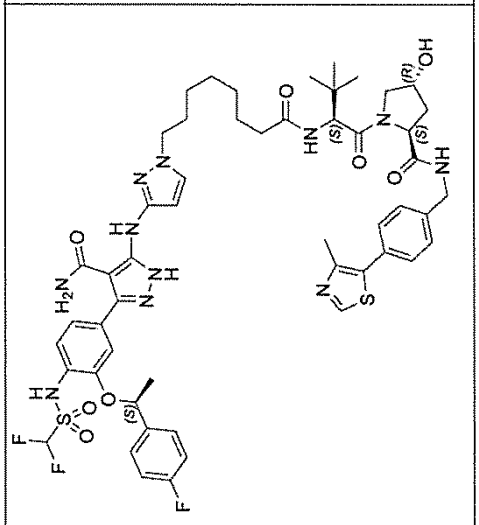
【表３４－３】

化合物1035		3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-5-{[1-(5-{[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ペンチル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体K4から。 LCMS(方法H):室温 2.19分、m/z:1061.1[M-H]⁻。¹H NMR(300MHz, DMSO-d_6):10.49(s, 1H), 8.97(d, J=0.4Hz, 1H), 8.56(t, J=6.0Hz, 1H), 7.85(d, J=9.3Hz, 1H), 7.62-7.49(m, 4H), 7.46-7.32(m, 5H), 7.17(t, J=8.9Hz, 3H), 7.13-7.04(m, 2H), 6.92(t, J=52.7Hz, 1H), 5.68-5.56(m, 1H), 5.12(d, J=3.5Hz, 1H), 4.54(d, J=9.4Hz, 1H), 4.50-4.37(m, 2H), 4.35(s, 1H), 4.21(dd, J=15.8, 5.4Hz, 1H), 3.95(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.17(d, J=4.7Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.31-1.97(m, 4H), 1.90(ddd, J=12.8, 8.7, 4.5Hz, 1H), 1.82-1.67(m, 2H), 1.57(d, J=6.3Hz, 3H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.37(d, J=0.6Hz, 1H), 1.27-1.14(m, 2H), 0.93(s, 9H).

【表３４－４】

化合物1040		3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-5-{[1-(6-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ヘキシル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体K5から。 LCMS(方法H):2.22分、m/z1076.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):10.50(s,1H),8.98(d,J=0.4Hz,1H),8.56(t,J=6.1Hz,1H),7.85(d,J=9.4Hz,1H),7.57(dd,J=8.7,5.5Hz,3H),7.46-7.32(m,5H),7.17(t,J=8.9Hz,2H),7.13-7.04(m,2H),7.01(t,J=52.6Hz,1H),5.62(q,J=6.4Hz,1H),5.12(d,J=3.5Hz,1H),4.54(d,J=9.3Hz,1H),4.50-4.37(m,2H),4.34(s,1H),4.21(dd,J=15.9,5.4Hz,1H),3.94(s,2H),3.66(s,2H),2.44(s,3H),2.30-2.18(m,1H),2.11(dt,J=14.3,7.0Hz,1H),2.01(d,J=9.1Hz,1H),1.95-1.83(m,1H),1.73(s,2H),1.57(d,J=6.3Hz,3H),1.48(d,J=6.7Hz,2H),1.24(s,4H),0.93(s,9H).

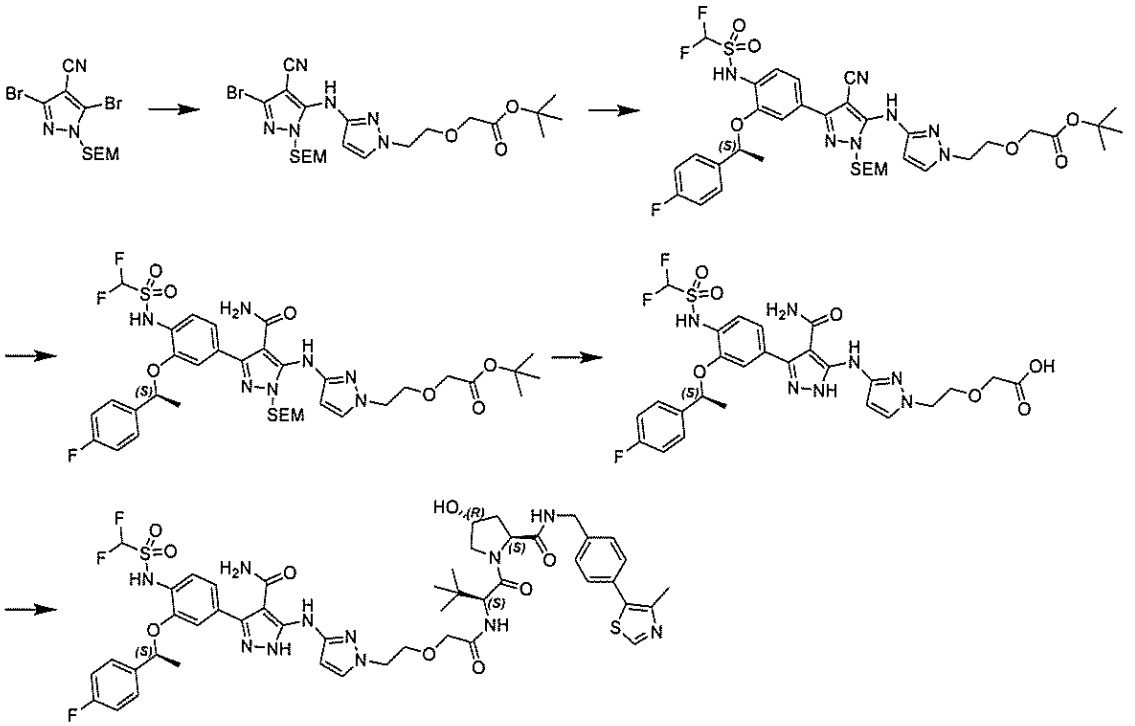
【表３４－５】

化合物1042		3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-5-{[1-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ヘプチル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 中間体K6から。 LCMS(方法H):2.28分、m/z1091.2[M+H]+;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):10.50(s,1H),8.97(d,J=0.3Hz,1H),8.97(d,J=0.4Hz,1H),8.56(t,J=6.0Hz,1H),7.85(d,J=9.3Hz,1H),8.97(d,J=0.4Hz,1H),8.56(t,J=6.0Hz,1H),7.85(d,J=9.3Hz,1H),7.59-7.54(m,2H),6.99(t,J=50.8(m,5H),7.17(t,J=8.9Hz,2H),7.14-7.05(m,2H),5.11(d,J=3.4Hz,1H),4.53(d,J=9.1Hz,1H),4.47-4.39(m,2H),4.34(s,1H),4.22(dd,J=5.0,15.8Hz,1H),3.95(s,2H),3.65(s,2H),2.44(s,3H),2.27-2.20(m,1H),2.16-1.99(m,2H),1.99-1.85(m,1H),1.73(s,2H),1.56(d,J=6.3Hz,3H),1.50-1.39(m,2H),1.26-1.14(m,6H),0.93(s,9H).

【０８９８】

化合物１０３６：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛１－［２－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１９３】



ステップ１：２－（２－｛３－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ１’、５００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、２－［２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体Ｌ１、３４７ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９５７ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、及びキサントホス（１５１ｍｇ、２６２μｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２９．４ｍｇ、１３１μｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１１０℃で一晩加熱した。一旦冷却されると、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、セライトで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製して、表題生成物（３８５ｍｇ、５４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．７９分、ｍ／ｚ：５４０．８及び５４２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９９】

ステップ２：２－｛２－［３－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

１，４－ジオキサンＨ２Ｏ（４：１、１０ｍＬ）中の２－（２－｛３－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３８５ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ１１、３６８ｍｇ、７８１μｍｏｌ）、Na_2CO_3（１５０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５７．９ｍｇ、７１．０μｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩加熱した。一旦冷却されると、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）

との間で分配した。層を分離し、含水画分をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製して、表題化合物（１３３ｍｇ、２３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：３．０８分、ｍ／ｚ：８０６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９００】

ステップ３：２－｛２－［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝酢酸塩ｔｅｒｔ－ブチル

ＥｔＯＨ：H_2O（４：１、１０ｍＬ）中の２－｛２－［３－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（６．９１ｍｇ、１６．１μｍｏｌ）の混合物を、還流で一晩加熱した。混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配した。層を分離し、有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題生成物（８２．９ｍｇ。６３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．９２分、ｍ／ｚ：８２４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９０１】

ステップ４：２－｛２－［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝酢酸

HCO_2H（４８５μＬ）中の２－｛２－［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、９７．１μｍｏｌ）の溶液を、室温で１４時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留ギ酸を凍結乾燥によって除去して、表題生成物（４８．５ｍｇ、７８％）を橙色のガラスとして得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：１．８２分、ｍ／ｚ：６３６．０［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０９０２】

ステップ５：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛１－［２－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

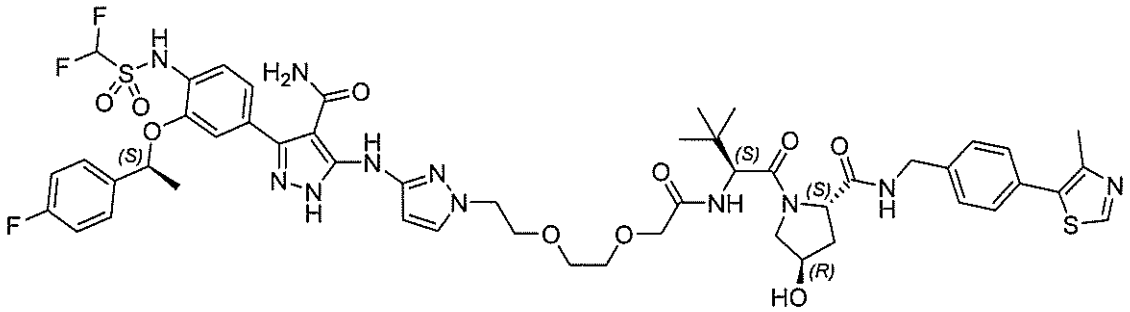
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－｛２－［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ｝酢酸（４５ｍｇ、７０．６μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（中間体２、３６．２ｍｇ、７７．６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３４．８ｍｇ、９１．７μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（３６．６μＬ、２１１μｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（１７．５ｍｇ、２４％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｈ）：室温２．

０９分、ｍ／ｚ１０５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）１０．５０（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．５Ｈｚ，３Ｈ），７．４０（ｓ，４Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，３Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝５２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｔ，Ｊ＝１６．１，７．８Ｈｚ，３Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），３．６８－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ）．［５つのプロトンが認められない］

【０９０３】

化合物１０３７：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（１－｛２－［２－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メトキシ）エトキシ］エチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１９４】

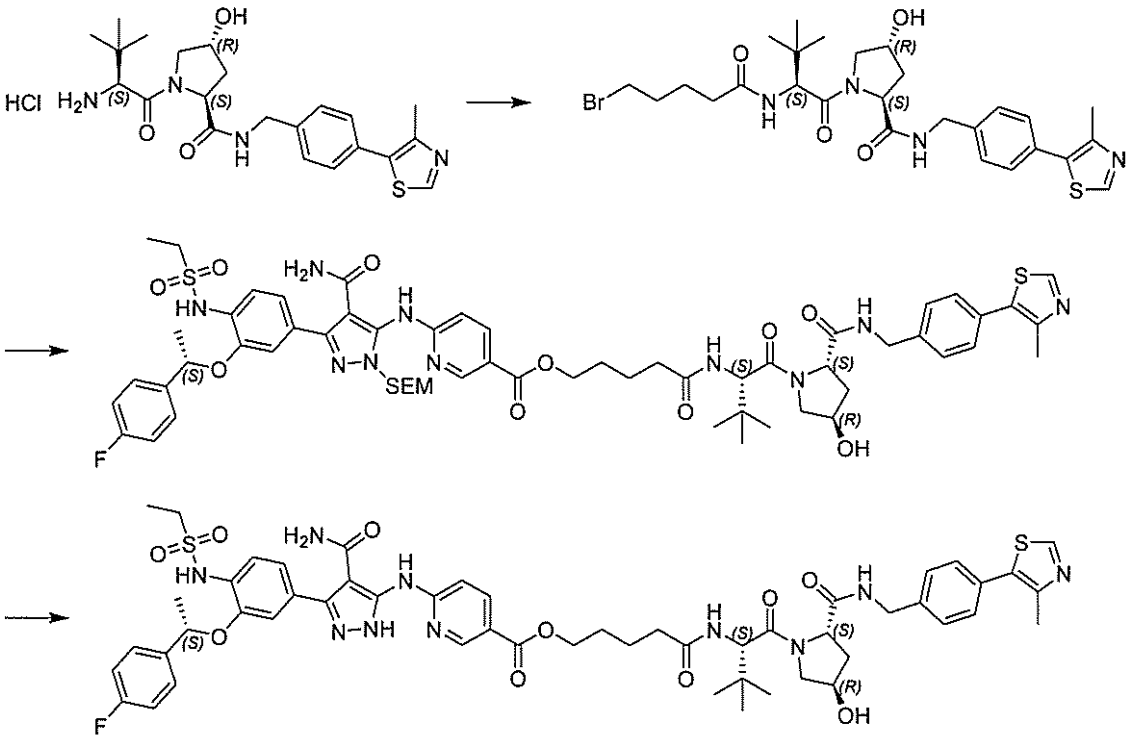


表題化合物を、ステップ１で中間体Ｌ２を利用して、化合物１０３６と類似する様式で調製した。表題化合物（１７．５ｍｇ、１１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｈ）：２．１１分、ｍ／ｚ５４７．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．５０（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈ，２Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝５２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．２１（ｍ，４Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．５０（ｍ，６Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）．

【０９０４】

化合物１０３９：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

【化１９５】



ステップ１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（５－ブロモペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、１００ｍｇ、２３２μｍｏｌ）、５－ブロモペンタン酸（４６．１ｍｇ、２５５μｍｏｌ）、Et_3N（７０．４ｍｇ、６９６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０５ｍｇ、２７８μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて２５℃で１６時間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、３：１）によって精製して、表題化合物（１４０ｍｇ、１０２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８１分、ｍ／ｚ：５９３．５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９０５】

ステップ２：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（５－ブロモペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（５０ｍｇ、８４．２μｍｏｌ）及び６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸（５８．８ｍｇ、８４．２μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８２．７ｍｇ、２５２μｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を、セラ

イトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭＥＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（１２０ｍｇ、１１７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ２）：３．８８分、ｍ／ｚ：６０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９０６】

ステップ３：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

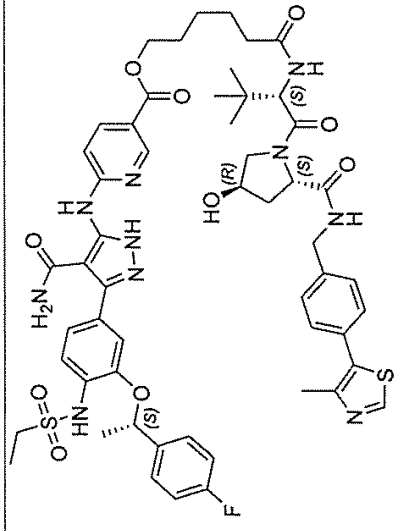
ジオキサン（３ｍＬ）中の６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル（１００ｍｇ、８２．５μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌの溶液（４Ｍ、０．５ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で２０分間撹拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）によって精製して、表題生成物（４ｍｇ、５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４９分、ｍ／ｚ：５４１．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．９７（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．７，８．０Ｈｚ，４Ｈ），７．２１－７．０６（ｍ，４Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝２０．０Ｈｚ，３Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２５－１．２２（ｍ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０９０７】

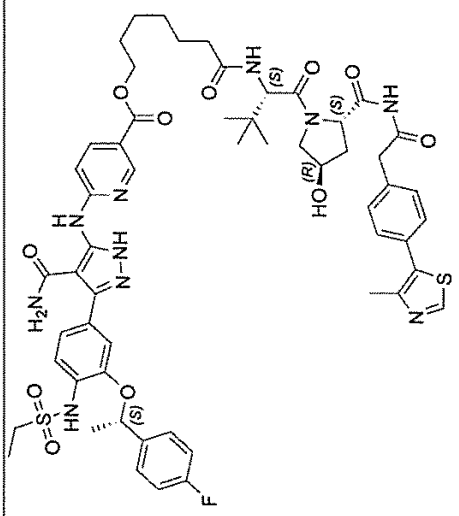
特に明記しない限り、以下の実施例を、ステップ１における示された酸を利用して、化合物１０３９の合成について上記に記載される類似の手順に従って合成した。

【表３５－１】

表３３：化合物１０５７及び１０５８

化合物番号	構造	化合物名及び分析データ	酸SM
化合物1057		6-[(4-カルバモイル-3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボン酸 5-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバモイル}ペンチル LCMS(方法A2):2.12分、m/z:548.3[M+2H]$^{2+}$ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.98(s,1H),9.50(s,1H),9.14(s,1H),8.98(s,1H),8.55(d,J=6.1Hz,1H),8.09-7.95(m,2H),7.92-7.80(m,3H),7.63(t,J=6.9Hz,2H),7.54(s,2H),7.40(d,J=8.6Hz,4H),7.38(s,2H),7.26(s,1H),7.16(s,1H),7.14(s,2H),5.68(d,J=6.7Hz,1H),4.53(d,J=9.1Hz,1H),4.42(d,J=8.4Hz,2H),4.34(t,J=6.0Hz,3H),4.27-4.18(m,2H),3.64(s,2H),3.11(q,J=8.0,7.6Hz,5H),2.43(s,4H),2.35-2.24(m,2H),2.16(d,J=12.1Hz,2H),2.02(s,2H),1.89(s,2H),1.76(t,J=8.4Hz,2H),1.65(d,J=6.1Hz,4H),1.62-1.50(m,3H),1.40(d,J=11.2Hz,3H),1.28(t,J=7.3Hz,3H),0.91(s,9H).	6-ブロモヘキサン酸

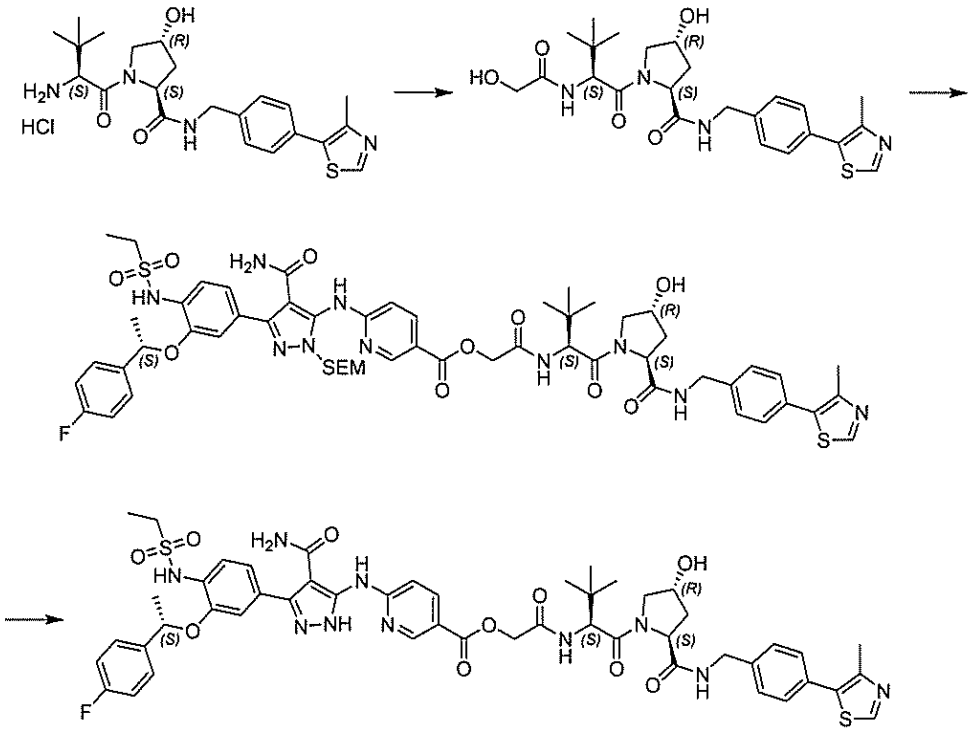
【表３５－２】

化合物		
1058		6-[(4-カルバモイル-3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボン酸 6-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ヘキシル LCMS(方法A2):2.19分,m/z:555.3[M+2H]$^{2+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):9.94(s,1H),8.97(s,1H),8.75(d,J=10.1Hz,1H),8.54(s,1H),8.18(s,1H),8.04-7.79(m,2H),7.61(s,3H),7.49-7.40(m,4H),7.39(s,2H),7.20(s,2H),7.16(d,J=8.0Hz,2H),7.10(s,1H),5.64(s,1H),5.11(s,1H),4.56(s,1H),4.42(s,2H),4.35(s,1H),4.24(s,3H),3.66(s,2H),3.17-3.06(m,3H),2.44(s,3H),2.31-2.23(m,1H),2.14(s,1H),2.02(s,1H),1.91(s,1H),1.69(s,2H),1.60(d,J=6.4Hz,3H),1.52(s,2H),1.39(s,1H),1.25(d,J=7.2Hz,3H),0.93(s,9H).	7-ブロモヘプタン酸

【０９０８】

化合物１０４１：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル

【化１９６】



ステップ１：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｓ）－２－（２－ヒドロキシアセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の２－ヒドロキシ酢酸（３５．３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、Et_3N（１８６ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１１ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、表題化合物（１２０ｍｇ、５３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９４分、ｍ／ｚ：４９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９０９】

ステップ２：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル

６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸（１７１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加する前に、ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｓ）－２－（２－ヒドロキシアセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（１２０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、Et_3N（９９．１ｍｇ、０．９８２ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１１１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で５分間撹拌した。混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題化合物（１８０ｍｇ、６２％）を黄

色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６６分、ｍ／ｚ：５８５．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９１０】

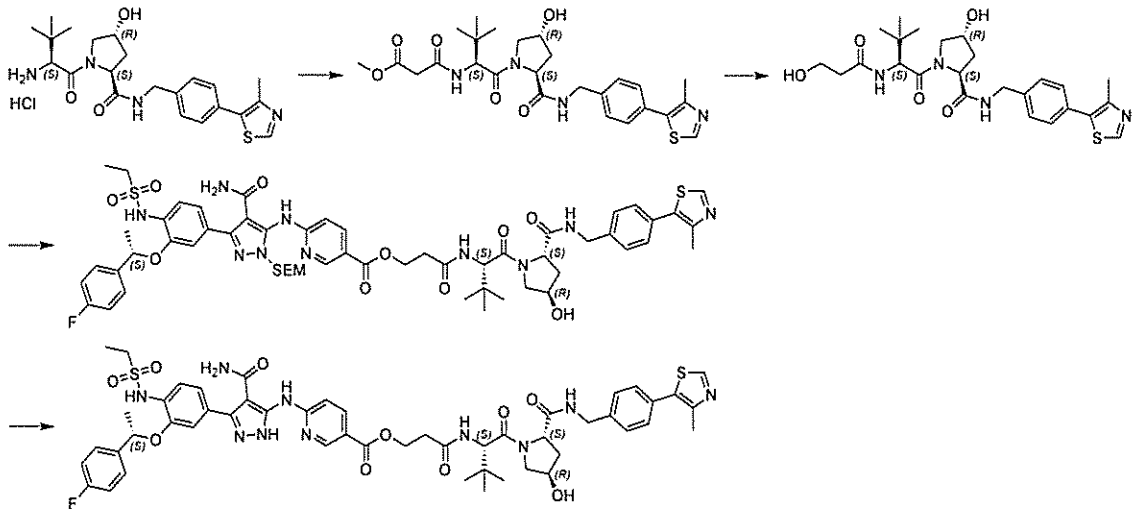
ステップ３：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル

ギ酸（２ｍＬ）中の６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル（１００ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。沈殿物を、濾過を介して収集し、ＲＰカラムによって精製して、表題化合物（３０ｍｇ、２０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．２１分、ｍ／ｚ：５２０．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：９．０８（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｓ，３Ｈ），５．６５（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．６３（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｄｔ，Ｊ＝８．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），１．１３（ｓ，９Ｈ）．

【０９１１】

化合物１０４４：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル

【化１９７】



ステップ１：メチル２－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の３－メトキシ－３－オキソプロパン酸（９８．７ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、Et_3N（２８０ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３４４ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（中間体２、３００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題化合物（１４０ｍｇ、３６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５３分、ｍ／ｚ５３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９１２】

ステップ２：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｓ）－２－（３－ヒドロキシプロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝酢酸メチル（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、$LiAlH_4$（２１．４ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を水及び１０％含水ＮａＯＨでクエンチし、次いで、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（３３ｍｇ、３５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．４５分、ｍ／ｚ：５０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９１３】

ステップ３：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸２－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝エチル

ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－

（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸（４５．８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Et_3N（２６．５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（２９．９ｍｇ、０．０７８７７ｍｍｏｌ）の混合物に、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｓ）－２－（３－ヒドロキシプロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（３３ｍｇ、０．０６５６５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（１５ｍｇ、１９％）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．６６分、ｍ／ｚ：５８３．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９１４】

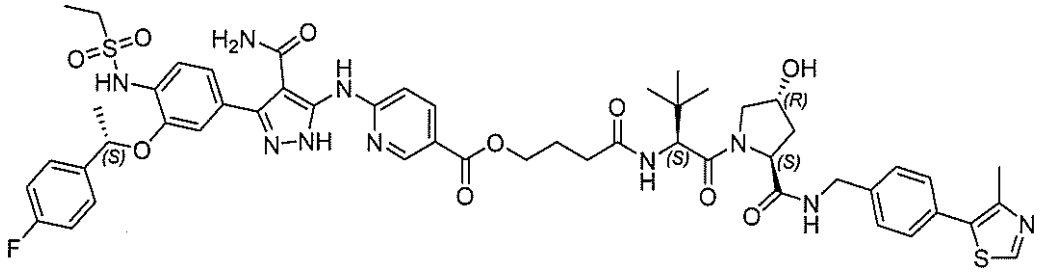
ステップ４：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル

ギ酸（２ｍＬ）中の６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル（１５ｍｇ、０．０１２８２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。沈殿物を、濾過を介して収集し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２５：１）によって精製して、表題化合物（２ｍｇ、１３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１７分、ｍ／ｚ：５２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：８．９０（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｓ，３Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．１３－７．０１（ｍ，４Ｈ），５．５５（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｓ，３Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，３Ｈ），４．３５－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１９－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，３Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．６３－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．０４（ｓ，７Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９１５】

化合物１０４３：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸３－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝プロピル

【化１９８】

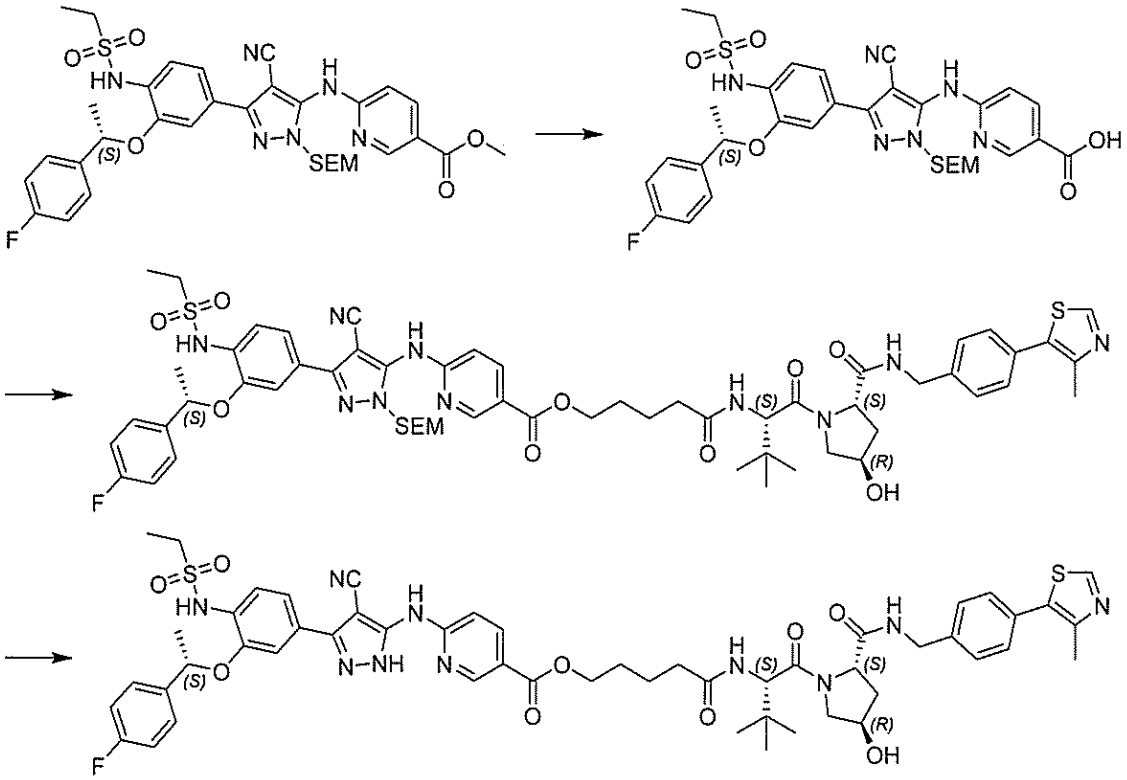


表題化合物を、ステップ１で４－メトキシ－４－オキソブタン酸を利用して、化合物１０４４と類似する様式で調製した。表題化合物（４．０ｍｇ、３０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．３０分、ｍ／ｚ：５３４．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_4$）：８．９８（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，８．３，５．０Ｈｚ，５Ｈ），５．５７（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．５５（ｍ，３Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．２９（ｍ，３Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，４Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１４－１．９８（ｍ，５Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．６０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４０－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．０３（ｓ，７Ｈ）．

【０９１６】

化合物１０６１：６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

【化１９９】



ステップ１：６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸メチル（２３０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（１３．２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌで中和した。含水混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（１８０ｍｇ、８０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：６８１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９１７】

ステップ２：６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（５－ブロモペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（１５６ｍｇ、２６２μｍｏｌ）及び６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸（１８０ｍｇ、２６２μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８５．５

ｍｇ、２６２μｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭＥＯＨ、２０：１）によって精製して、表題化合物（２１０ｍｇ、６７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：１０９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９１８】

ステップ３：６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－［（４－シアノ－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル（２１０ｍｇ、１７５μｍｏｌ）の溶液を、室温で２０分間撹拌した。反応物を濃縮して、表題化合物（１０ｍｇ、５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：１０６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：８．９７（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．９，６．２Ｈｚ，６Ｈ），７．２４－７．１４（ｍ，３Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，３Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｓ，２Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）．

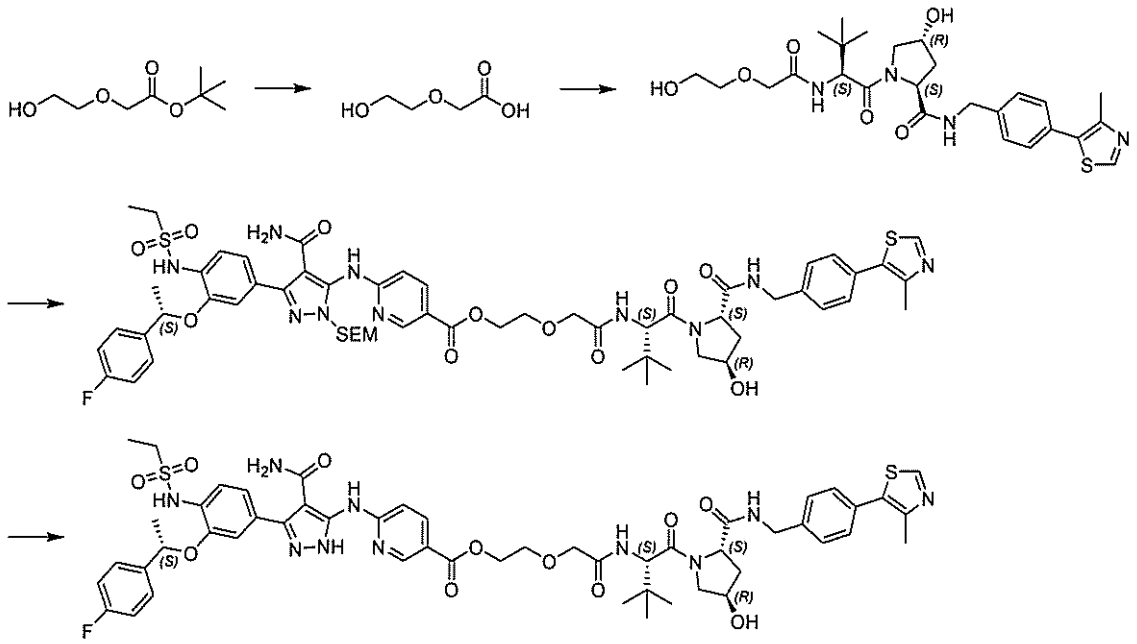
【０９１９】

化合物１０６１は、本明細書に記載されるインビトロアッセイでは、ＭＬＫＬへのいずれの実質的な結合（K_{D}約２μＭ）も示さなかった。

【０９２０】

化合物１０４６：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸２－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メトキシ）エチル

【化２００】



ステップ１：２－（２－ヒドロキシエトキシ）酢酸

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシエトキシ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１ＭのＮａＯＨ（４ｍＬ）を添加し、反応物をN_2下にて６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、１ＭのＨＣｌで中和した。混合物を濃縮して、表題化合物（２７０ｍｇ、９９％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：０．２５分、ｍ／ｚ：１４３．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０９２１】

ステップ２：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｓ）－２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）アセトアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシエトキシ）酢酸（５０ｍｇ、４１６μｍｏｌ）の撹拌溶液に、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（中間体２、１９４ｍｇ、４１６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２０５ｍｇ、５４０μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１６０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2下にて室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１：１５）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、１：１５）によって精製して、表題化合物を白色の固体（７５０ｍｇ、７４％）として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９７分、ｍ／ｚ：５３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９２２】

ステップ３：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸２－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メトキシ）エチル

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｓ）－２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）アセトアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－Ｎ－｛［

４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（１５０ｍｇ、２８１μｍｏｌ）の撹拌溶液に、６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸（１９６ｍｇ、２８１μｍｏｌ）、ＤＣＣ（８６．７ｍｇ、４２１μｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（５１．４ｍｇ、４２１μｍｏｌ）を添加し、N_2下にて室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１：１０）で抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、１：１５）によって精製して、表題化合物（１５０ｍｇ、４４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．９５分、ｍ／ｚ：６０８．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【０９２３】

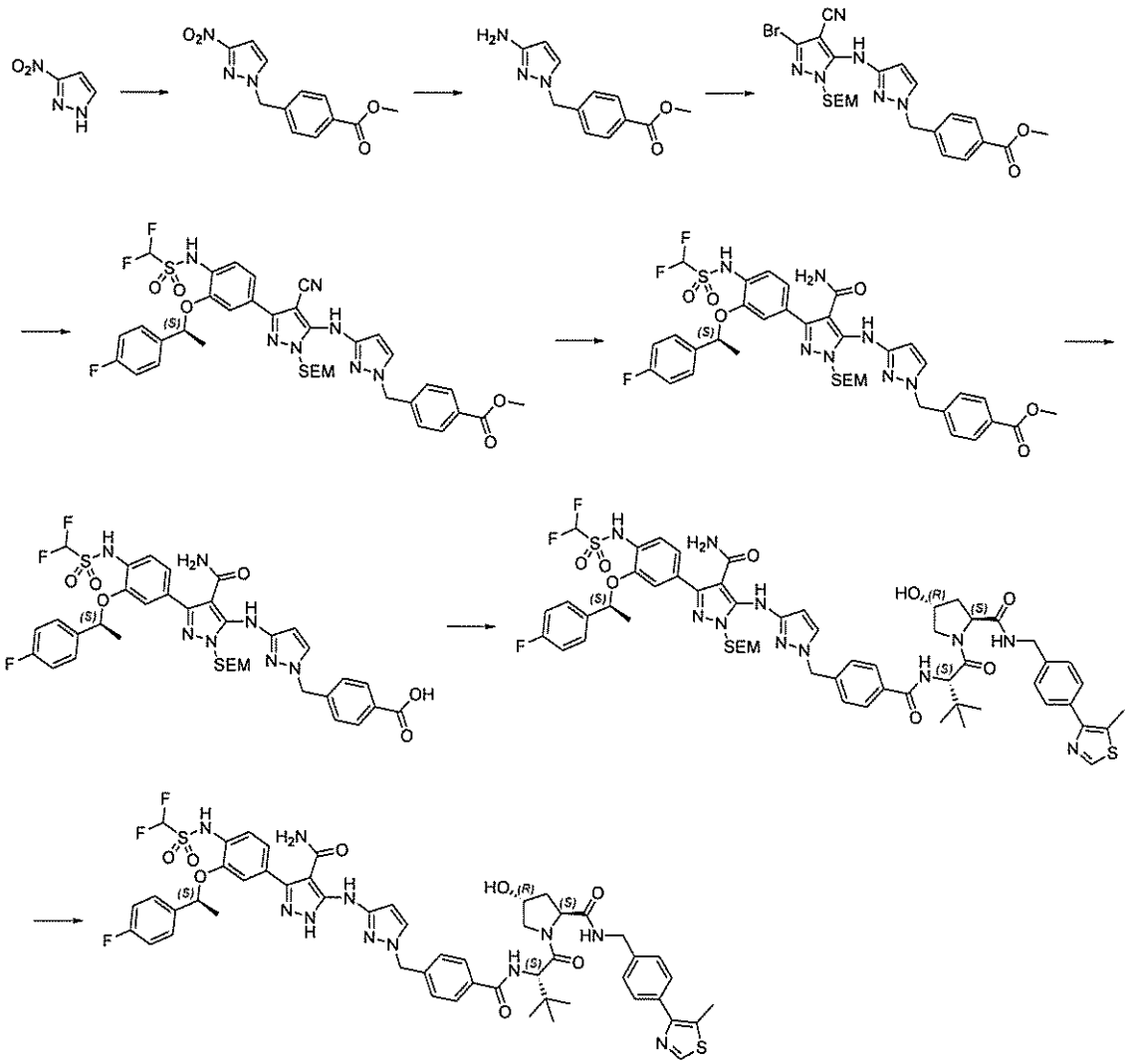
ステップ４：６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸２－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メトキシ）エチル

ＨＣＯＯＨ（３ｍＬ）中の６－［（４－カルバモイル－３－｛４－エタンスルホンアミド－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸２－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－トリアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メトキシ）エチル（１００ｍｇ、８２．４μｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（８％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（２０ｍｇ、２２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｄ）：４．２２分、ｍ／ｚ：１０８４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．９６（ｓ，１Ｈ），９．９３（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｓ，２Ｈ），７．２０－７．０８（ｍ，６Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｓ，２Ｈ），２．１４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｔｄ，Ｊ＝１３．１，１１．０，５．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４１－１．２９（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ）．

【０９２４】

化合物１０４５：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛１－［（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝フェニル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化２０１】



ステップ１：４－［（３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］安息香酸メチル

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１．１８ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（４９５ｍｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を室温でN_2下にて室温で３０分間撹拌し、次いで、０℃まで冷却した。次いで、４－（ブロモメチル）安息香酸メチル（２．６１ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、沈殿物を、濾過を介して収集し、真空下で乾燥させて、表題化合物（１．９１ｇ、７０％）を橙色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：８．２０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，０．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）．

【０９２５】

ステップ２：４－［（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］安息香酸メチル

ＥｔＯＡｃ（３５ｍＬ）中の４－［（３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］安息香酸メチル（１．９０ｇ、７．２７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、$SnCl_2 \cdot 2H_2O$（８．１９ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を還流で１時間加熱した。一旦冷却されると、ｐＨを飽和含水Na_2CO_3の添加によって８～９に調整した。含水混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥

させ（$MgSO_4$）、濃縮して、表題化合物（１．６２ｇ、９６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：０．８９分、ｍ／ｚ２３２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：７．９０（ｄｄ，Ｊ＝６．５，１．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．６２（ｂｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）．

【０９２６】

ステップ３：４－（｛３－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝メチル）安息香酸メチル

１，４－ジオキサン（３５ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ１’、２．６６ｇ、７．００ｍｍｏｌ）、４－［（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］安息香酸メチル（１．６２ｇ、７．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３．４２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、キサントホス（８１０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、及び$Pd(OAc)_2$（１５７ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2雰囲気下にて１１０℃で一晩加熱した。一旦冷却されると、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製して、表題化合物（１．４７ｇ、４０％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．６７分、ｍ／ｚ５３１．０及び５３３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：８．０２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，０．６Ｈｚ，２Ｈ），６．１３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．５８（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９３（ｍ，２Ｈ），０．０１（ｓ，９Ｈ）．

【０９２７】

ステップ４：４－｛［３－（｛４－ｃｙａｎｏ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］メチル｝安息香酸メチル

８０％含水ジオキサン（３２．０ｍＬ）中の４－（｛３－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝メチル）安息香酸メチル（１．７１ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ５、１．６６ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（６８０ｍｇ、６．４２ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$（２６２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の混合物を、を１００℃で一晩加熱した。一旦冷却されると、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、含水画分をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）によって精製して、表題化合物（１．３６ｇ、５３％）を黄色の油として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．９９分、７９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９２８】

ステップ５：４－｛［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］メチル｝安息香酸メチル

８０％のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の４－｛［３－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフル

オロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］メチル｝安息香酸メチル（１．７６ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）及びＧｈａｆｆａｒ－Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（７２．４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（１．２１ｇ、８８％）を黄色の泡として生じた。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．８１分、ｍ／ｚ８１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９２９】

ステップ６：４－｛［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］メチル｝安息香酸

６６％の含水ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の４－｛［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］メチル｝安息香酸メチル（１．２１ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）及びＫＯＨ（２４８ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で一晩撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で洗浄した。水相をｐＨ＝１に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、表題化合物（１．１２ｇ、９５％）をベージュ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｇ）：２．５１分、ｍ／ｚ８０１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９３０】

ステップ７：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛１－［（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝フェニル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の４－｛［３－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］メチル｝安息香酸（２００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（中間体２、１２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１２３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（１０４μＬ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩室温で撹拌した。混合物を水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（２２３ｍｇ、７４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｈ）：２．６３分、ｍ／ｚ１２１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９３１】

ステップ８：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛１－［（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾー

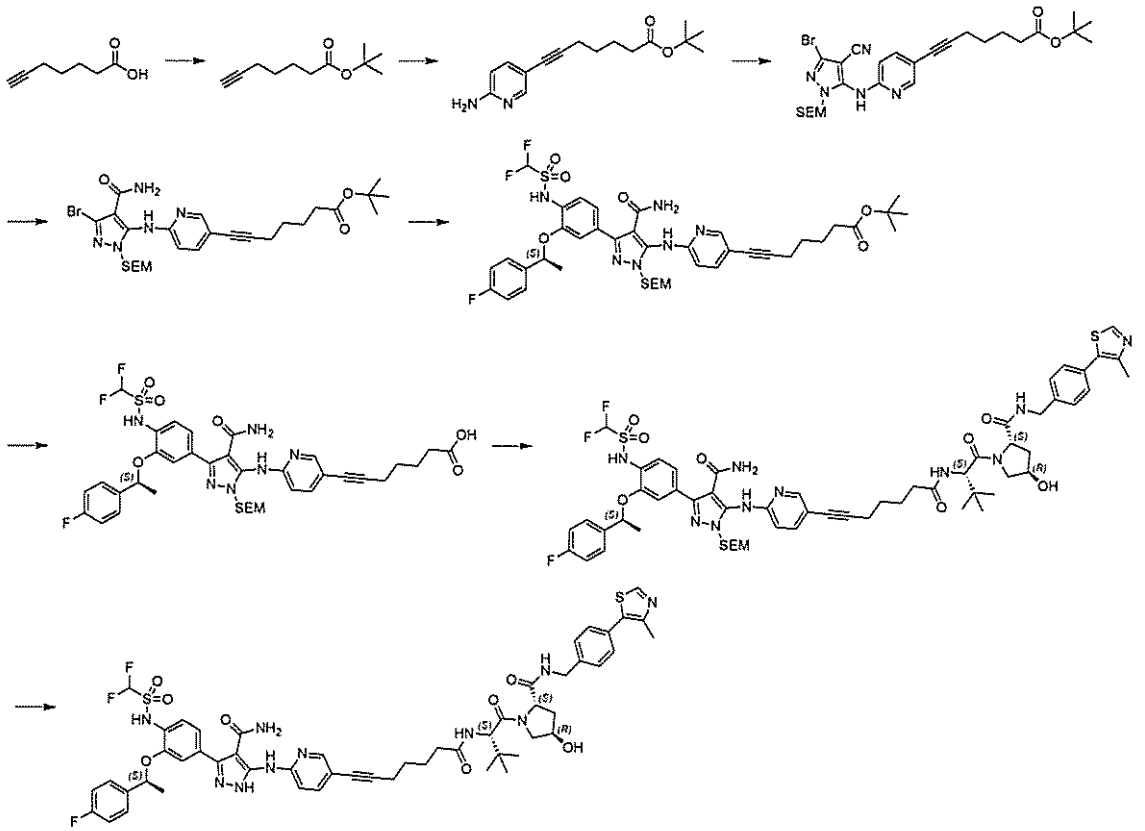
ル－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝フェニル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＴＦＡ：ＤＣＭ（１：４０、４．１ｍＬ）中の３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛１－［（４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝フェニル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アミノ）－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２２０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。ｐＨを飽和含水$NaHCO_3$で約８に調整し、次いで、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によって精製して、表題化合物（５０．６ｍｇ、２６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ｈ）：２．２０分、ｍ／ｚ１０８４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．５１（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３７（ｍ，５Ｈ），７．３１（ｓ，２Ｈ），７．１９－７．０６（ｍ，４Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝５３．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．６２（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｓ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３７（ｍ，３Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ）．

【０９３２】

化合物１０４７：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－｛［５－（６－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ヘキサ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化２０２】



ステップ１：ヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のヘプト－６－イン塩（４．０ｇ、３１．７ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＨ（５．８６ｇ、７９．２ｍｍｏｌ）、及びＤＣＣ（９．７８ｇ、４７．５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１０：１のＰＥ：ＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物（５．７ｇ、９８％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：２．７４（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．１３（ｍ，４Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄｔｄ，Ｊ＝８．４，７．０，１．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０９３３】

ステップ２：７－（６－アミノピリジン－３－イル）ヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＦ（３ｍＬ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（３ｍＬ）中のヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１５６ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）及び（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１９２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下にて１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（１５０ｍｇ、２０％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．６２分、ｍ／ｚ：２７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３４】

ステップ３：７－｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝ヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＤＭＥ（１０ｍＬ）中の７－（６－アミノピリジン－３－イル）ヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５０ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）、３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ１’、１．０７ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２１５ｍｇ、０．２

４ｍｍｏｌ）、キサントホス（２０４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２．３０ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。一旦冷却されると、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３Ｌ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ、５：１）によって精製し、表題生成物（６００ｍｇ、３８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：６．８８分、ｍ／ｚ：５７６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９３５】

ステップ４：７－｛６－［（３－ブロモ－４－カルバモイル－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝ヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ジオキサン（４ｍＬ）及びH_2O（３ｍＬ）中の７－｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝ヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）及びＰａｒｋｉｎｓ触媒（６０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮して、表題生成物（２００ｍｇ、３２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：５．７２分、ｍ／ｚ：５９４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９３６】

ステップ５：７－［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル

８０％の含水１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の７－｛６－［（３－ブロモ－４－カルバモイル－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝ヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ５、１５９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１３９ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２７．８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で撹拌した。１６時間後、混合物を濃縮し、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を洗浄し（ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製して、表題生成物（２００ｍｇ、６９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：６．２３分、ｍ／ｚ：８５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９３７】

ステップ６：７－［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ヘプト－６－イン酸

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及び２Ｎ　ＮａＯＨ（２ｍＬ）中の７－［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ヘプト－６－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で６時間撹拌した。混合物を１ＭのＨＣｌでｐＨ５に酸性化し、次いで、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）によって精製し、表

題生成物（１６０ｍｇ、９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．９３分、８０１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３８】

ステップ７：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－｛［５－（６－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ヘキサ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

７－［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ヘプト－６－イン酸（１６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加する前に、ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（９４．５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Et_3N（８０．６ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１１３ｍｇ、０．２９９５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で５分間撹拌した。混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（３０ｍｇ、１４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：５．２７分、ｍ／ｚ：６０８．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【０９３９】

ステップ８：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－｛［５－（６－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ヘキサ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

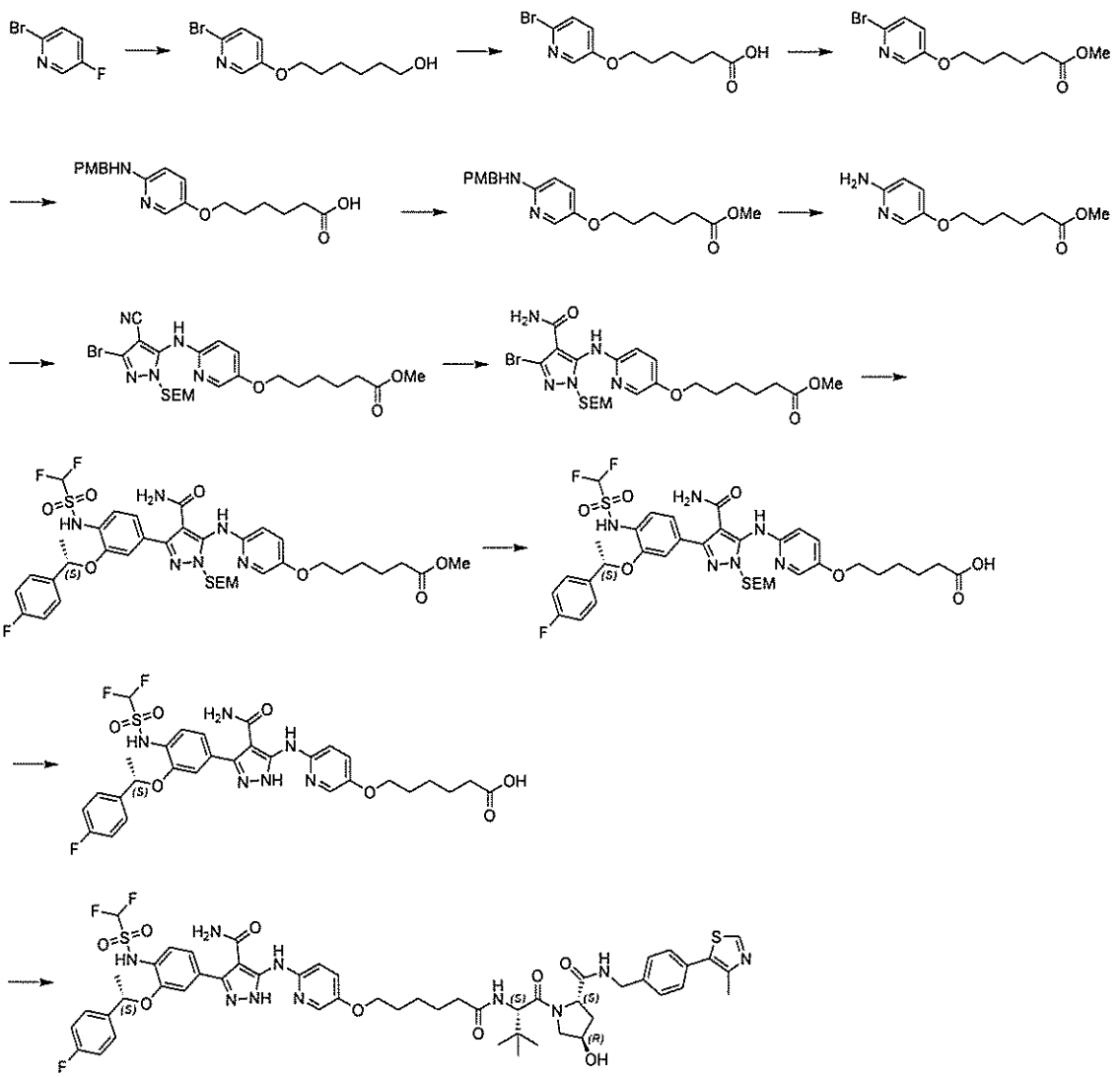
ＨＣＯＯＨ（２ｍＬ）中の３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－｛［５－（６－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ヘキサ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－イル］アミノ｝－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で０．５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和含水Na_2CO_3でｐＨ７～８に中和した。混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（６．８ｍｇ、２５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．４４分、ｍ／ｚ：５４２．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）：８．８４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，４Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，４Ｈ），６．６７（ｔ，Ｊ＝５３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｓ，１Ｈ），４．６０－４．４７（ｍ，４Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｓ，５Ｈ），２．３３（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．０，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．６４－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．８９（ｓ

，４Ｈ）．

【０９４０】

化合物１０４８：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛５－［（５－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ペンチル）オキシ］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化２０３】



ステップ１：６－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン－１－オール

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中のヘキサン－１，６－ジオール（２０．０ｇ、１７０ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＮａＨ（４．５１ｇ、１１３ｍｍｏｌ）をN_2下で添加した。２－ブロモ－５－フルオロピリジン（１０ｇ、５６．８ｍｍｏｌ）を添加する前に、反応物を３０分間撹拌した。反応物を室温で８時間撹拌し、次いで、飽和含水NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１０～３０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製し、表題化合物（８．００ｇ、５２％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．０４分、ｍ／ｚ：２７４．０及び２７６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４１】

ステップ２：６－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン酸

ＭｅＣＮ（８０ｍＬ）中の６－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン－１－オール（８ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaIO_4$（１８．５ｇ、８７．３ｍｍｏｌ）、CrO_3（２９０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、及びH_2O（２０ｍＬ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。一旦完了すると、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１０～３０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ）によって精製し、表題化合物（７．００ｇ、８４％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．９９分、ｍ／ｚ：２８８．０及び２９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４２】

ステップ３：６－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン酸メチル

ＭｅＯＨ（７０ｍＬ）中の６－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン酸（７ｇ、２４．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、濃縮H_2SO_4（３．５５ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、飽和含水Na_2CO_3でｐＨ８に塩基性化した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１０～３０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製し、表題化合物（６．１０ｇ、８３％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５５分、ｍ／ｚ：３０２．０及び３０４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４３】

ステップ４：６－［（６－｛［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン酸

１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の６－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン酸メチル（３ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（４－メトキシフェニル）メタンアミン（２．０３ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９０８ｍｇ、９９２μｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（９４３ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、及びｔ－ＢｕＯＫ（１．６５ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で２時間撹拌した。一旦完了すると、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（５．７ｇ、１６７％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：５．５３分、ｍ／ｚ：８２１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４４】

ステップ５：６－［（６－｛［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン酸メチル

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－［（６－｛［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン酸（５ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2SO_4（２．８４ｇ、２９．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を水で希釈し、飽和含水$NaHCO_3$で中和した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（３０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製し、表題化合物（１．４ｇ、２７％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．５９分、ｍ／ｚ：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４５】

ステップ６：６－［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン酸メチル

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－［（６－｛［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ｝ピリジン－３－イル）オキシ］ヘキサン酸メチル（１．４ｇ、３．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（８ｍＬ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（４１０ｍｇ、４４％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：１．２０分、ｍ／ｚ：２３９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４６】

ステップ７：６－（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ヘキサンメチル

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ

］ヘキサン酸メチル（３５０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１３３ｍｇ、１４６μｍｏｌ）、３，５－ジブロモ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ１’、６６７ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、キサントホス（１６８ｍｇ、２９２μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９５１ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を添加し、N_2下にて１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（５～１５％ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製して、表題化合物を得た（４８０ｍｇ、６１％）ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．１４分、５３８．０及び５４０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４７】

ステップ８：６－（｛６－［（３－ブロモ－４－カルバモイル－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ヘキサン酸メチル

６０％の含水１，４－ジオキサン（６．５ｍＬ）中の６－（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ヘキサン酸メチル（４２０ｍｇ、７７９μｍｏｌ）の溶液に、Ｐａｒｋｉｎｓ触媒（４２ｍｇ、７７９μｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（２５～５０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製して、表題化合物（３５０ｍｇ、８１％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．８１分、ｍ／ｚ：５４２．０及び５４４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４８】

ステップ９：６－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ヘキサン酸メチル

７５％の含水１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の６－（｛６－［（３－ブロモ－４－カルバモイル－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ヘキサン酸メチル（３００ｍｇ、５３９μｍｏｌ）の溶液に、１－フルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ１１、３６６ｍｇ、８０８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３９．１ｍｇ、５３．９μｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２２２ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2下にて１００℃で２時間撹拌した。一旦冷却されると、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（５０％ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製して、表題化合物（４０６ｍｇ、９２％）を得た。

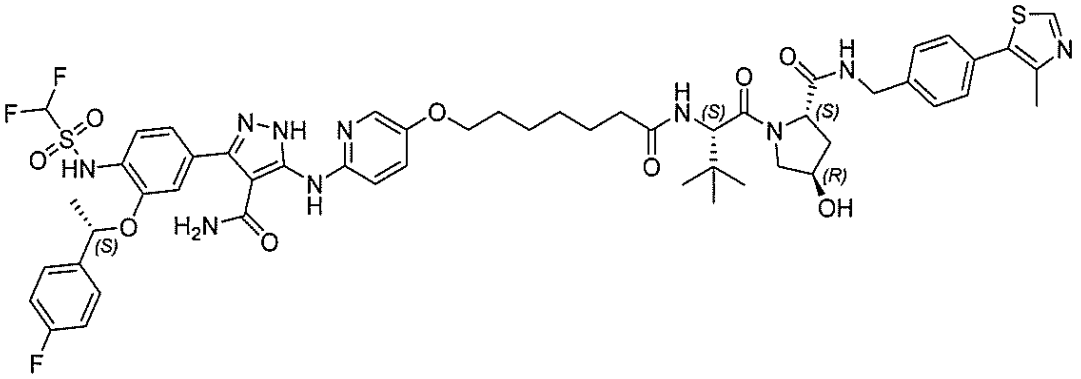
【０９４９】

ステップ１０：６－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ヘキサン酸

ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ヘキサン酸メチル（４００ｍｇ、４８７μｍｏｌ）の撹拌溶液に、１ＭのＮａＯＨ（３ｍＬ）を添加し、反応物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、１ＭのＨＣｌでｐＨ＝５に酸性化した。次いで、含水混合物をＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／９で抽出し、有機相を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、表題化合物（２５０ｍｇ、６４％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．９２分、ｍ／ｚ：８０８．７分、ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９５０】
ステップ１１：６－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ヘキサン酸
ＨＣＯＯＨ（３ｍＬ）中の６－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ヘキサン酸（４０ｍｇ、４９．５μｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を飽和含水ＮａＨＣＯ$_3$でｐＨ＝６に調整し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９：１で抽出した。有機相を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題化合物（１５ｍｇ、４５％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．９３分、ｍ／ｚ：６７７．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０９５１】
ステップ１２：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛５－［（５－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ペンチル）オキシ］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ヘキサン酸（１５ｍｇ、２２．１μｍｏｌ）の溶液に、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（中間体２、１０．０ｍｇ、２２．１μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０．９ｍｇ、２８．７μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（８．５６ｍｇ、６６．３μｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９：１で抽出した。有機相を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝５％）によって精製して、表題化合物（６ｍｇ、２５％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．１３分、ｍ／ｚ：１０８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：１３．０７（ｓ，１Ｈ），１２．７１（ｓ，１Ｈ），１０．５４（ｓ，１Ｈ），９．７１（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，３Ｈ），７．５７（ｓ，２Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，６Ｈ），７．１８（ｓ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，２Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｓ，２Ｈ），１．５７（ｓ，２Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，２Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．
【０９５２】
化合物１０５９：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－（｛５－［（６－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ヘキシル）オキシ］ピリジン－２－イル｝アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化２０４】

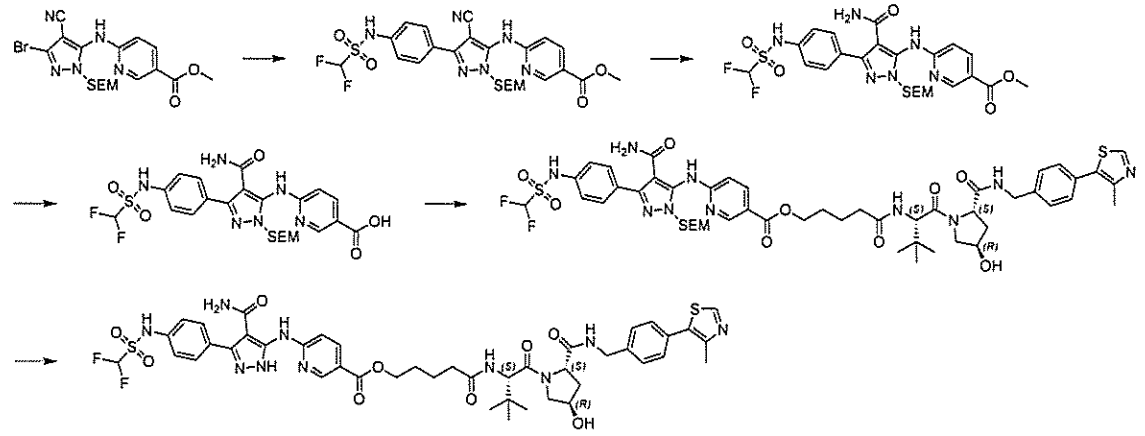


表題化合物（８．０ｍｇ、２５％）を、ステップ１でヘプタン－１，７－ジオールを利用して、化合物１０４８と類似する様式で調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：２．１１分、ｍ／ｚ：５５２．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１２．６７（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），９．７１（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｓ，３Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，８Ｈ），７．１７（ｓ，２Ｈ），７．０８（ｓ，２Ｈ），５．６３（ｓ，１Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，２Ｈ），２．２２－２．００（ｍ，５Ｈ），１．６８（ｓ，２Ｈ），１．５８－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）．

【０９５３】

化合物１０４９：６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

【化２０５】



ステップ１：６－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸メチル

８０％の含水ジオキサン（３．０ｍＬ）中の１，１－ジフルオロ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メタンスルホンアミド（中間体Ｃ１７、１．０ｇ、３．００ｍｍｏｌ）、６－［（３－ブロモ－

４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－カルボン酸メチル（１．３５ｇ、３．００ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（９５３ｍｇ、９．００ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（２１９ｍｇ、３００μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（１．１ｇ、６４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：５７９．０、$[M+H]^+$。

【０９５４】

ステップ２：６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸メチル

８０％の含水ジオキサン（５ｍＬ）中の６－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸メチル（１．１ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）及びＰａｒｋｉｎｓ触媒（８１．６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物を、還流で一晩加熱した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（３５０ｍｇ、３１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：５９７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９５５】

ステップ３：６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸メチル（４００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（２６．７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で４時間加熱した。一旦冷却すると、混合物を濃縮し、残渣を水中に取り込んだ。含水混合物を１ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（３１０ｍｇ、８０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：５８３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９５６】

ステップ４：６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸（３００ｍｇ、５１４μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１６７ｍｇ、５１４μｍｏｌ）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（５－ブロモペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝ピロリジン－２－カルボキサミド（３０５ｍｇ、５１４μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて５０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注いだ。含水混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（１５０ｍｇ、２７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：１０９６．０

［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９５７】

ステップ５：６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル

４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）中の６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－カルボン酸４－｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝ブチル（５０ｍｇ、４５．６μｍｏｌ）の溶液を、室温で２０分間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注いだ。含水混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法？）によって精製して、表題化合物（８ｍｇ、１８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：９６６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１２．８１（ｓ，１Ｈ），１０．０９（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．４，７．２Ｈｚ，４Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．３Ｈｚ，３Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｔｄ，Ｊ＝８．５，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）．

【０９５８】

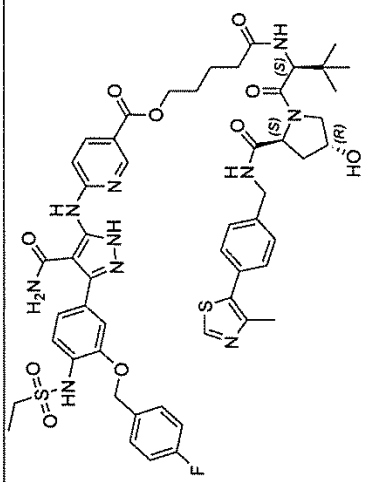
特に明記しない限り、以下の実施例を、ステップ１における示された中間体Ｃを利用して、化合物１０４９の合成について上記に記載される類似の手順に従って合成した。

【表３６－１】

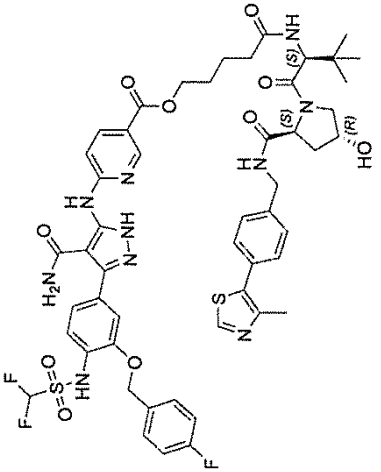
表３４：化合物１０５１～１０５３、１０５５、１０５６、及び１０６０

化合物番号	構造	化合物名及び分析データ
化合物1051		6-((4-カルバモイル-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}アミノ)ピリジン-3-カルボン酸4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ブチル 中間体C11から。 LCMS(方法A):3.25分、m/z:552.3[M+2H]2+;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):10.39(s,1H),8.96(s,1H),8.69(s,1H),8.27-8.17(m,1H),7.64(d,J=8.1Hz,1H),7.52(s,1H),7.34(d,J=3.8Hz,8H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.05(t,J=8.1Hz,3H),6.91(d,J=8.6Hz,1H),6.51-6.17(m,2H),5.49(d,J=6.5Hz,1H),5.35(s,1H),4.74(t,J=7.8Hz,1H),4.56(d,J=6.0Hz,3H),4.34-4.28(m,3H),4.13(d,J=11.5Hz,1H),3.66-3.60(m,1H),2.51(s,3H),2.34-2.28(m,3H),2.26-2.15(m,3H),1.99(dd,J=13.2,6.7Hz,3H),1.70(d,J=6.2Hz,6H),1.33(s,2H),0.94(s,9H),0.88(t,J=6.7Hz,4H).

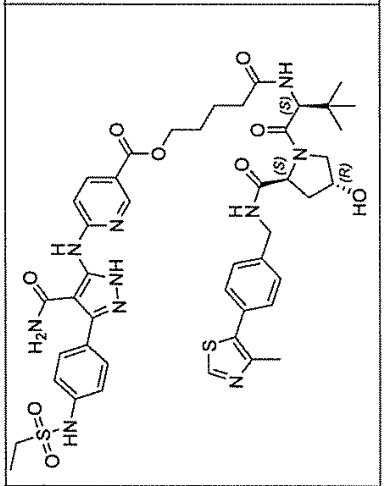
【表３６－２】

化合物1052		6-[(4-カルバモイル-3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボン酸4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ブチル 中間体C1から。 LCMS(方法A):3.13分、m/z:534.2[M+2H]$^{2+}$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.06(s,1H),10.05(s,1H),9.24(s,1H),9.05(s,1H),8.81(s,1H),8.63(s,1H),8.26(d,J=8.8Hz,1H),8.11-7.96(m,2H),7.71(ddd,J=8.6,5.7,2.9Hz,2H),7.59(d,J=2.2Hz,1H),7.47(d,J=7.3Hz,5H),7.32(s,3H),6.24(s,1H),5.31(s,2H),5.20(d,J=3.6Hz,1H),4.62(d,J=9.3Hz,1H),4.50(ddd,J=10.7,6.6,3.2Hz,2H),4.41(d,J=4.8Hz,1H),4.32(s,3H),3.74(d,J=4.5Hz,2H),3.14(q,J=7.2Hz,2H),2.51(s,3H),2.46-2.36(m,2H),2.33-2.23(m,2H),2.11(dd,J=12.7,7.7Hz,1H),1.96(td,J=8.4,4.4Hz,1H),1.74(dq,J=13.0,7.0Hz,4H),1.23(s,3H),1.01(s,9H).
化合物1053		6-({4-カルバモイル-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}アミノ)ピリジン-3-カルボン酸4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ブチル 中間体C18から。 LCMS(方法A):2.91分、m/z:492.2[M+2H]$^{2+}$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.13(s,1H),9.81(s,1H),8.98(s,1H),8.74(s,1H),8.56(t,J=6.1Hz,1H),8.17(d,J=9.5Hz,1H),7.92(d,J=9.3Hz,1H),7.58(d,J=10.9Hz,1H),7.48(q,J=8.9,8.3Hz,2H),7.40(q,J=8.4Hz,5H),7.15(s,1H),5.13(s,1H),4.55(d,J=9.4Hz,1H),4.43(td,J=8.1,7.4,4.0Hz,2H),4.35(dq,J=6.5,3.1Hz,1H),4.28-4.23(m,2H),3.66(t,J=3.4Hz,2H),3.17(s,1H),2.44(s,3H),2.34(dt,J=14.2,6.7Hz,1H),2.21(dt,J=11.4,5.7Hz,1H),2.06-1.99(m,1H),1.90(td,J=8.5,4.3Hz,1H),1.73-1.60(m,4H),1.27-1.21(m,2H),0.94(s,9H).

【表３６－３】

化合物1055		6-{(4-カルバモイル-3-{4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ}ピリジン-3-カルボン酸 4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ブチル 中間体C1aから。 LCMS(方法A):3.29分、m/z:545.3[M+2H]2+ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.09(s,1H),10.55(s,1H),8.97(s,1H),8.74(s,1H),8.55(t,J=6.3Hz,1H),8.19(s,1H),8.13(s,1H),7.91(d,J=9.3Hz,1H),7.60(dd,J=8.4,5.6Hz,2H),7.43(d,J=7.3Hz,2H),7.40(d,J=7.1Hz,4H),7.37(s,1H),7.24(q,J=8.0,7.3Hz,3H),6.94(t,J=52.7Hz,1H),5.20(s,2H),5.11(s,1H),4.55(d,J=9.4Hz,1H),4.46-4.39(m,2H),4.35(s,1H),4.29-4.21(m,3H),3.66(s,3H),2.67(s,1H),2.54(s,3H),2.44(s,3H),2.34(d,J=14.3Hz,2H),2.21(q,J=8.2,7.7Hz,1H),2.03(t,J=10.5Hz,2H),1.90(s,1H),1.67(s,5H),0.94(s,9H),0.92(s,1H).
化合物1056		6-{(4-カルバモイル-3-{4-エタンスルホンアミド-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ}ピリジン-3-カルボン酸 4-{[(2S)-1-[(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ブチル 中間体C11aから。 LCMS(方法A):3.441分、m/z:542.4[M+2H]2+ ^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):8.84(s,1H),8.26(s,1H),7.62(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.53-7.44(m,4H),7.41(d,J=15.7Hz,4H),7.12-7.03(m,4H),6.67(t,J=53.2Hz,1H),5.54(q,J=6.4Hz,1H),4.64(s,1H),4.60-4.47(m,4H),4.33(d,J=15.3Hz,1H),3.91(d,J=11.0Hz,1H),3.80(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),2.45(s,5H),2.33(q,J=7.0Hz,2H),2.24-2.16(m,2H),2.08(ddd,J=13.3,9.0,4.5Hz,1H),1.78(dd,J=9.1,6.2Hz,2H),1.67(d,J=6.4Hz,3H),1.64-1.59(m,2H),1.46-1.36(m,3H),1.04(s,9H),0.89(s,4H).

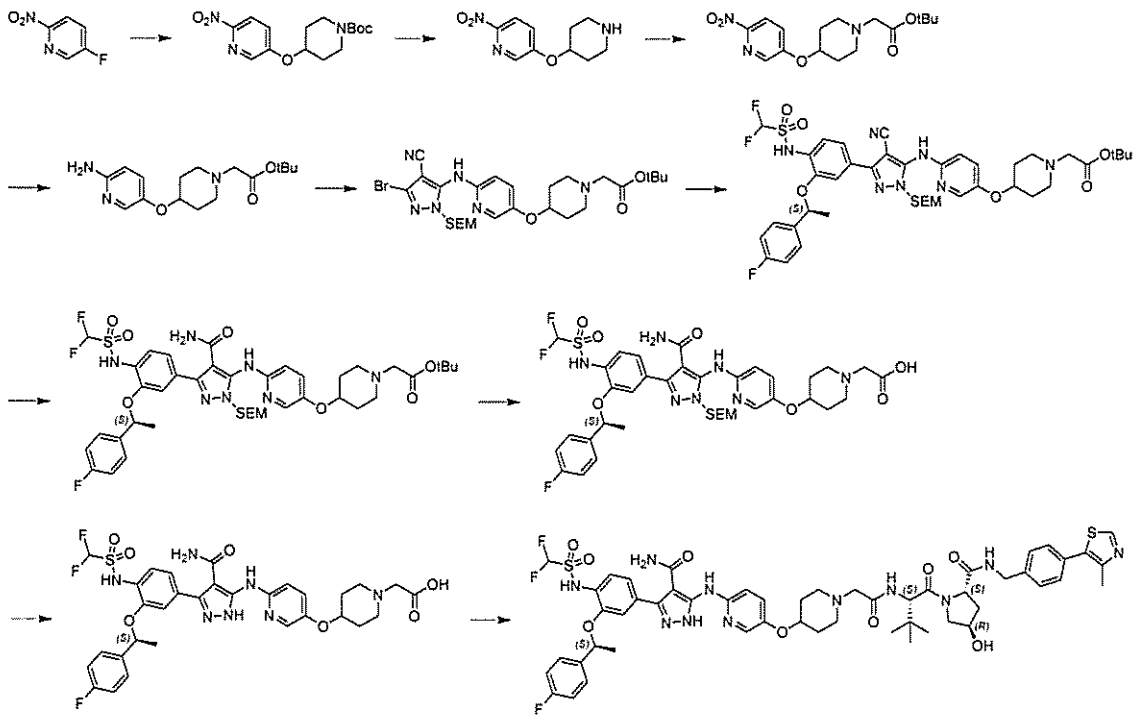
【表３６－４】

化合物1060		6-{[4-カルバモイル-3-(4-エタンスルホンアミドフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ}ピリジン-3-カルボン酸 4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-({[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}ブチル 中間体C16から。 LCMS(方法A):1.67分、m/z:472.2[M+2H]$^{2+}$. ^{1}H NMR(400MHz,MeOD):8.88(s,1H),7.76(s,1H),7.56-7.44(m,5H),7.41(d,J=8.1Hz,2H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.12-7.04(m,3H),5.57(d,J=6.4Hz,1H),4.35(d,J=15.5Hz,2H),4.29(s,3H),3.96(d,J=11.1Hz,1H),3.84(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),2.55(t,J=6.9Hz,2H),2.48(s,3H),2.39(dd,J=8.5,4.5Hz,2H),2.25(dd,J=12.8,7.6Hz,1H),2.12(td,J=9.0,4.6Hz,1H),1.83(p,J=7.5Hz,2H),1.71(d,J=6.4Hz,5H),1.42(d,J=11.3Hz,1H),1.06(s,9H).

【０９５９】

化合物１０５０：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（５－｛［１－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化２０６】



ステップ１：４－［（６－ニトロピリジン－３－イル）オキシ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－フルオロ－２－ニトロピリジン（２．０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）、ＮａＨ（６７１ｍｇ、２８．０ｍｍｏｌ）、及び４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８１ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（２．６ｇ、５８％）を黄色の油として得た。

【０９６０】

ステップ２：２－ニトロ－５－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピリジン

４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（３ｍｌ）中の４－［（６－ニトロピリジン－３－イル）オキシ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．６ｇ、８．０４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（２．０ｇ、＞１００％）を黄色の油として得た。

【０９６１】

ステップ３：２－｛４－［（６－ニトロピリジン－３－イル）オキシ］ピペリジン－１－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の２－ニトロ－５－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピリジン（２．２ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３．２２ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）、及びブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．９３ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）の混合物を、還流で一晩加熱した。混合物を濃縮し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（５０：１～１０：１のＰＥ：ＥｔＯＡｃ）によって精製し、表題化合物（２．３ｇ、６９％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：３３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９６２】

ステップ４：２－｛４－［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ］ピペリジン－１－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

飽和含水NH_4Cl（５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の２－｛４－［（６－ニト

ロピリジン－３－イル）オキシ］ピペリジン－１－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．３ｇ、６．８１ｍｍｏｌ）及び亜鉛（２．２２ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ　１００：１～１０：１）によって精製して、表題化合物（２．１ｇ、１００％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：３０８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９６３】

ステップ５：２－［４－（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ピペリジン－１－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－｛４－［（６－アミノピリジン－３－イル）オキシ］ピペリジン－１－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、６．５０ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（１．９１ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５９５ｍｇ、６５０μｍｏｌ）、キサントホス（７５２ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、及び３，５－ジブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（中間体Ｂ１’、２．４７ｇ、６．５０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、残渣を水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１００：１～５０：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨ）によって精製し、表題化合物（１．３ｇ、３３％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．００分、ｍ／ｚ：６０８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９６４】

ステップ６：２－（４－｛［６－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

８０％のジオキサン（２．５ｍＬ）中の２－［４－（｛６－［（３－ブロモ－４－シアノ－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ］ピリジン－３－イル｝オキシ）ピペリジン－１－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５０ｍｇ、５７６μｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－Ｎ－｛２－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝メタンスルホンアミド（中間体Ｃ５、２７１ｍｇ、５７６μｍｏｌ）、Na_2CO_3（１８２ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４２．１ｍｇ、５７．６μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（３００ｍｇ、６０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：８７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９６５】

ステップ７：２－（４－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

６０％の含水ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（４－｛［６－（｛４－シアノ－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、３４４μｍｏｌ）、及びＰａｒｋｉｎｓ触媒（２１．７ｍｇ、５１．５μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO

$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、表題化合物（２３０ｍｇ、７５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：３．５０分、ｍ／ｚ：８９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９６６】

ステップ８：２－（４－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）酢酸

５０％の含水ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の２－（４－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１１２μｍｏｌ）及びＮａＯＨ（４．４７ｍｇ、１１２μｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（５０ｍｇ、５４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：８３４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９６７】

ステップ９：２－（４－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）酢酸

ギ酸（３ｍＬ）中の２－（４－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）酢酸（５０ｍｇ、５９．９μｍｏｌ）の溶液を、N_2下にて室温で２０分間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（４０ｍｇ、９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、ｍ／ｚ：７０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９６８】

ステップ１０：３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－５－［（５－｛［１－（｛［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（｛［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル］カルバモイル｝メチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝ピリジン－２－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（４－｛［６－（｛４－カルバモイル－３－［４－（ジフルオロメタンスルホンアミド）－３－［（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エトキシ］フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）酢酸（４０ｍｇ、５６．８μｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（中間体２、量？）、Et_3N（２８．７ｍｇ、２８４μｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（２５．８ｍｇ、６８．１μｍｏｌ）を、N_2下にて０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法）によって精製して、表題化合物（１０ｍｇ、１６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ）：４．２５分、１１１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：８．９７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５４

（ｄｔ，Ｊ＝５．６，３．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，５Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝８．８，４．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），５．６８－５．６２（ｍ，１Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，３Ｈ），１．９９（ｄｄｄｄ，Ｊ＝３６．２，３０．２，１３．１，８．１Ｈｚ，６Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．

【０９６９】

生物学

インビトロアッセイ

ＭＬＫＬ（全長）、ＲＩＰ１、及びＲＩＰ３に対する試験化合物の結合親和性を、ＤｉｓｃｏｖｅｒＸ（ＵＳＡ、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｄｉｓｃｏｖｅｒｘ．ｃｏｍ）によって開発されたＫＩＮＯＭＥｓｃａｎ（商標）技術を使用して決定した。製造業者の指示書に従って、アッセイを行った。

【０９７０】

プロトコルの記載

キナーゼアッセイ。大部分のアッセイについては、キナーゼタグを付けたＴ７ファージ株を、ＢＬ２１株に由来するＥ．ｃｏｌｉ宿主において、２４ウェルブロックで同時に増殖させた。Ｅ．ｃｏｌｉを対数期まで増殖させ、凍結ストックのＴ７ファージに感染させ（感染多重度＝０．４）、３２℃で振盪しながら溶菌するまで（９０～１５０分）インキュベートした。溶菌液を遠心分離し（６，０００×ｇ）、濾過して（０．２μｍ）、細胞砕片を除去した。残ったキナーゼをＨＥＫ２９３細胞中で産生し、続いて、ＰＣＲ検出のためにＤＮＡでタグを付けた。ストレプトアビジンでコーティングした電磁ビーズを、室温においてビオチン化低分子リガンドで３０分間処理し、キナーゼアッセイ用の親和性樹脂を生成した。リガンドを結合させたビーズを過剰のビオチンでブロックし、ブロッキングバッファー（ＳｅａＢｌｏｃｋ（Ｐｉｅｒｃｅ社）、１％ＢＳＡ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ ２０、１ｍＭのＤＴＴ）で洗浄して、未結合リガンドを除去し、非特異的ファージ結合を低減させた。キナーゼ、リガンドを結合させた親和性ビーズ、及び試験化合物を１×結合バッファー（２０％ＳｅａＢｌｏｃｋ、０．１７×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ ２０、６ｍＭのＤＴＴ）中で組み合わせることによって、試験化合物のキナーゼ結合活性をスクリーニングするための結合反応物を作製した。全ての反応を、ポリプロピレン製３８４ウェルプレート中、最終体積２０μｌで実施した。アッセイプレートを室温で１時間振盪しながらインキュベートし、親和性ビーズを洗浄バッファー（１×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ ２０）で洗浄した。次いで、ビーズを溶出バッファー（１×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ ２０、０．５μＭの非ビオチン化親和性リガンド）に再懸濁し、室温で３０分間振盪しながらインキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度をｑＰＣＲで測定した。

【０９７１】

化合物取扱い

各試験化合物の１１点３倍系列希釈を１００％ＤＭＳＯ中、１００倍最終試験濃度で調製し、続いてアッセイにおいて１倍に希釈した（最終ＤＭＳＯ濃度＝１％）。大部分のK_Dｓは、化合物最高濃度＝３０，０００ｎＭを使用して決定した。決定された初期のK_Dが＜０．５ｎＭ（初期の系列希釈において試験された最低濃度）である場合、測定を、３，０００ｎＭで始まる別の１１点３倍系列希釈を用いて繰り返した。

【０９７２】

結合定数（K_Dｓ）

各試験化合物のK_Dを、標準用量反応曲線でヒルの式（数式（１））を使用して計算した。

【数２】

$$\text{応答} = \text{背景} + \frac{\text{信号}-\text{背景}}{1+(K_D^{\text{Hill Slope}}/\text{Dose}^{\text{Hill Slope}})} \quad (1)$$

ヒルスロープを－１に設定した。

【０９７３】

曲線は、Ｌｅｖｅｎｂｅｒｇ－Ｍａｒｑｕａｒｄｔアルゴリズムで非線形最小２乗適合を使用して適合させた。

【０９７４】

参考文献：

●Ｆａｂｉａｎ，Ｍ．Ａ．ｅｔ ａｌ．Ａ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ－ｋｉｎａｓｅ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ｍａｐ ｆｏｒ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｋｉｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３，３２９－３３６（２００５）．

●Ｋａｒａｍａｎ，Ｍ．Ｗ．ｅｔ ａｌ．Ａ ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｋｉｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｓｅｌｅｃｔｉｖｉｔｙ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２６，１２７－１３２（２００８）．

●Ｈｉｌｌ，Ａ．Ｖ．Ｔｈｅ ｐｏｓｓｉｂｌｅ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｔｈｅ ａｇｇｒｅｇａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｏｆ ｈｅｍｏｇｌｏｂｉｎ ｏｎ ｉｔｓ ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｃｕｒｖｅｓ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．（Ｌｏｎｄ．）．４０，ｉｖ－ｖｉｉ（１９１０）．

●Ｌｅｖｅｎｂｅｒｇ，Ｋ．Ａ ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ｃｅｒｔａｉｎ ｎｏｎ－ｌｉｎｅａｒ ｐｒｏｂｌｅｍｓ ｉｎ ｌｅａｓｔ ｓｑｕａｒｅｓ．Ｑ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２，１６４－１６８（１９４４）．

【０９７５】

表３５：ＭＬＫＬ、ＲＩＰＫ１、及びＲＩＰＫ３に対する本発明の化合物の結合アッセイの結果。結合親和性が、平衡解離定数（K_D）によって測定される。K_D値が低いほど、リガンドのその標的に対する結合親和性は高い。活性が、以下のように提供される：

＋＋＋＋＝K_D＜１０ｎＭ

＋＋＋＝１０ｎＭ＜K_D＜１，０００ｎＭ

＋＋＝１，０００ｎＭ＜K_D＜３０，０００ｎＭ

＋＝K_D＞３０，０００ｎＭ

【表３７－１】

化合物番号	MLKL(K_D)	RIP1(K_D)	RIP3(K_D)
1	++++	+	+
2	+++	+	+
3	++	+	+
4	+++	+	+
5	+++	+	+
6	+++	+	+
7	++	+	+
8	+++	+	+
9	++++	+	+
10	+++	+	+
11	++++	+	+
12	+++	+	+
13	+++	+	+
14	++++	+	+
15	++++	+	+
16	+++	+	+
17	++++	+	+
18	++++	+	++
19	++++	+	+
20	++++	+	+
21	++++	+	+
22	++++	+	+
23	++++	+	+
24	++++	+	+
25	++++	+	+
26	++++	+	+
27	++++	+	+
28	++++	+	+
29	++++	+	+
30	++++	+	+
31	++++	+	+
32	++++	+	+
33	+++	+	++
34	++++	+	+
35	+++	+	+
36	+++	++	+
37	+++	+	+
38	++++	++	+
39	++++	++	+
40	++++	+	+
41	++++	+	+
42	++++	+	+

【表３７－２】

43	++++	+	++
44	+++	+	+
45	+++	++	+
46	+++	+	+
47	++++	+	+
48	++++	+	+
49	++++	+	++
50	+++	+	+
51	+++	+	+
52	++++	+	++
53	++++	+	++
54	++++	+	++
55	+++	+	++
56	+++	+	++
57	+++	++	+
58	+++	+	++
59	+++	+	++
60	+++	+	+
61	+++	+	++
62	++++	+	+
63	++++	+	+
64	+++	+	+
65	+++	+	+
66	++++	+	++
67	++++	+	+
68	++++	+	+
69	+++	+	+
70	++++	+	+
71	++++	+	++
72	++++	+	+
73	+++	+	+
74	+++	+	++
75	++++	+	+
76	+++	+	+
77	+++	+	++
78	+++	+	+
79	+++	+	+
80	+++	+	+
81	+++	+	+
82	+++	+	+
83	+++	+	+
84	++++	+	++
85	+++	+	++
86	++++	+	++

【表３７－３】

87	++++	+	+
88	++++	++	++
89	++++	++	++
90	++++	+	+
91	++++	+	+
92	++++	+	++
93	++++	+	+
94	+++	+	++
95	+++	+	++
96	+++	+	++
97	+++	+	+
98	++++	+	+
99	++++	+	+
100	++++	+	+
101	++++	+	+
102	++++	+	+
103	++++	+	++
104	++++	+	+
105	++++	+	+
106	++++	+	+
107	++++	+	++
108	++++	+	+
109	++++	+	++
110	++++	+	+
111	+++	+	+
112	++++	+	+
113	++++	+	+
114	++++	+	++
115	++++	++	+
116	+++	+	+
117	+++	++	+
118	+++	+	+
119	+++	++	+
120	++++	+	+
121	++++	++	++
122	++++	+	++
123	++++	+	+
124	++++	+	+
125	++	+	+
126	++++	+	+
127	++++	+	++
128	++	+	++
129	++	+	++
130	++	+	++

【表３７－４】

131	++++	+	++
132	+++	+	+
133	++	+	++
134	++	+	++
135	++	n. d.	n. d.
136	++	n. d.	n. d.
137	++++	+	+
138	++	+	+
139	++++	+	+
140	++++	+	+
141	++	+	+
142	++	++	+
143	++++	+	+
144	++++	+	+
145	++++	+	+
146	++++	+	+
147	++++	+	+
148	++++	+	+
149	++++	+	+
150	++++	+	++
151	++++	+	+
152	++++	+	+
153	++++	+	+
154	++++	+	+
155	++++	+	+
156	++++	+	+
157	++++	+	+
158	++++	+	+
159	++++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+	+
163	++++	+	+
164	++++	+	+
165	++++	+	+
166	++++	+	+
167	++++	+	+
168	++++	+	+
169	++++	+	+
170	++++	+	+
171	++++	+	+
172	++++	+	+
173	++++	+	+
174	+++	+	++

【表３７－５】

175	++++	+	+
176	++++	+	+
177	++++	+	+
178	++++	+	+
179	++++	+	+
180	++++	+	+
181	++++	+	++
182	+++	+	+
183	++++	+	+
184	++++	+	+
185	++++	+	+
186	++++	+	+
187	+++	+	+
188	++++	+	+
189	++++	+	++
190	++++	+	+
191	++++	+	+
192	+++	+	+
193	++++	+	+
194	++++	+	+
195	++++	+	+
196	++++	+	+
197	++++	+	++
198	++++	+	+
199	++++	+	+
200	+++	+	+
201	++++	+	+
202	++++	+	+
203	+++	+	+
204	++++	+	+
205	++++	+	+
206	++++	+	+
207	+++	+	+
208	+++	+	+
209	+++	+	+
210	++++	+	+
211	++++	+	+
212	+++	++	+
213	+++	+	+
214	+++	+	+
215	+++	+	+
216	+++	+	+
217	++++	+	+
218	+++	+	+

【表３７－６】

219	++++	+	+
220	+++	+	+
221	++++	+	+
222	++++	+	+
223	++++	+	+
224	++++	+	+
225	++++	+	+
226	++++	+	+
227	++++	+	+
228	++++	+	+
229	++++	+	+
230	++++	+	+
231	++++	+	+
232	++++	+	+
233	++++	+	+
234	++++	+	+
235	++++	+	+
236	++++	+	+
237	++++	+	+
238	++++	+	+
239	++++	+	+
240	++++	+	+
241	++++	+	+
242	++++	+	+
243	+++	+	+
244	+++	+	+
245	++++	+	+
246	++++	+	+
247	++++	+	+
248	++++	+	+
249	++++	+	+
250	+++	n. d.	n. d.
251	++++	n. d.	n. d.
252	++++	+	+
253	++++	+	+
254	+++	+	+
255	+++	+	+
256	++++	+	+
257	++++	+	+
258	++++	+	+
259	++++	+	+
260	++++	+	+
261	++++	+	+
262	++++	+	+

【表３７－７】

263	++++	+	+
264	++++	+	+
265	++++	+	+
266	++++	+	+
267	++++	+	+
268	++++	+	+
269	++++	+	+
270	++++	+	+
271	++++	+	+
272	++++	+	+
273	++++	+	+
274	++++	+	+
275	++++	+	+
276	++++	+	+
277	++++	+	+
278	++++	+	+
279	++++	+	+
280	++++	+	+
281	++++	+	+
282	++++	+	+
283	++++	+	+
284	++++	+	+
285	++++	+	+
286	++++	+	+
287	++++	+	+
288	++++	+	+
289	++++	+	+
290	++++	+	+
291	++++	+	+
292	++++	+	+
293	++++	+	+
294	++++	+	+
295	++++	+	+
296	++++	+	+
297	++++	+	+
298	++++	+	+
299	++++	+	+
300	++++	+	+
301	++++	+	+
302	++++	+	+
303	++++	+	+
304	+++	+	+
305	++++	+	+
306	++++	+	+

【表３７－８】

307	++++	+	+
308	++++	+	+
309	++++	+	+
310	++++	+	+
311	++++	+	+
312	++++	+	+
313	++++	+	+
314	++++	+	+
315	++++	+	+
316	++++	+	+
317	++++	+	+
318	++++	+	+
319	++++	+	+
320	++++	+	+

【０９７６】

表３６：ＭＬＫＬに対する本発明の化合物の結合アッセイの結果。結合親和性が、平衡解離定数（K_D）によって測定される。K_D値が低いほど、リガンドのその標的に対する結合親和性は高い。活性が、以下のように提供される：

＋＋＋＋＝K_D＜１０ｎＭ

＋＋＋＝１０ｎＭ＜K_D＜１，０００ｎＭ

＋＋＝１，０００ｎＭ＜K_D＜３０，０００ｎＭ

＋＝K_D＞３０，０００ｎＭ

【表３８－１】

化合物番号	MLKL(KD)
1002	nt
1003	nt
1004	nt
1007	++++
1008	++++
1009	++++
1001	++++
1005	++++
1006	++++
1010	+++
1013	++++
1018	+++
1014	++++
1019	++++
1020	++++
1011	++++
1016	++++
1021	++++
1017	++++
1012	++++
1023	++++
1022	++++
1024	++++
1025	++++
1028	++++
1026	++++
1027	++++
1029	++++
1030	nt
1032	++++
1033	++++
1036	++++
1037	++++
1031	nt
1039	+++
1040	++++
1041	++++
1042	++++
1043	++++
1044	+++
1045	++++

【表３８－２】

1046	+++
1047	+++
1048	++++
1049	++++
1050	+++
1051	+++
1052	++
1053	++++
1055	+++
1056	+++
1057	++++
1058	+++
1059	nt
1060	+++

【０９７７】
細胞アッセイ：ＴＳＱ誘導ネクロトーシスの阻害のための化合物のスクリーニング、３８４ウェルプレートフォーマット。
【０９７８】
細胞株ＩＤ：Ｕ９３７ヒト組織球白血病細胞系。
【０９７９】
細胞濃度（細胞／ウェル）：最終細胞密度は、１ウェル当たり２０，０００細胞である。
【０９８０】
細胞増殖培地：ＨＴ－ＲＰＭＩ培地＋７．４％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）。細胞は、通気式キャップ付きの１５０ｃｍ^{2}のＣｏｒｎｉｎｇ組織培養フラスコ中、３７℃／５％CO_2で培養される。
【０９８１】
インキュベーション：化合物及び死刺激（ＴＳＱカクテル）を添加した後に、プレートを加湿インキュベータ中３７℃／５％CO_2で４８時間インキュベートした。
【０９８２】
化合物濃度：３６μＭ開始濃度、１：３希釈、１０点
【０９８３】
ＤＭＳＯ最終濃度（ｖ／ｖ％）：０．３％。
【０９８４】
ＴＳＱカクテル中の化合物（Ｔ：ＴＮＦ；Ｓ：Ｓｍａｃミメティック；Ｑ：Ｑ－ＶＤ－ＯＰｈ）及びそれらの最終濃度：
【０９８５】
ｈＴＮＦ－Ｆｃ（１００ｎｇ／ｍｌ）－Ｂｏｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２００６，２８１（２０），１３９６４－１３９７１によって示される標準手順によって産生された。
【０９８６】
化合物Ａ（５００ｎＭ）－Ｓｍａｃミメティック、Ｔｅｔｒａｌｏｇｉｃ ａｎｄ ＳＹＮｔｈｅｓｉｓ ｍｅｄ ｃｈｅｍ
【０９８７】
Ｑ－ＶＤ－ＯＰｈ（１０μＭ）－ＭＰ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ
【０９８８】

アッセイ実験概要
細胞アッセイは、以下のステップに従って実行した。
１．下記の逐次添加により、各ウェルを調製した。
ａ．ＤＭＳＯ（対照；カラム１～２及び２３～２４）又はＤＭＳＯ中の化合物－アコースティックトランファーを使用して、ｎｌ体積のストック化合物の添加を実施して、３６、１２、４、１．３、０．４４、０．１４８、０．０４９、０．０１６、０．００５、及び０．００２μＭの最終試験濃度を生じた。全てのウェルをＤＭＳＯでウェルの最終全体積１００ｎｌに埋め戻した。
ｂ．ステップ（ａ）における化合物／ＤＭＳＯの添加に続いて、４０μＬの細胞懸濁液（５×１０^{5}細胞／ｍＬ）を添加して、最終細胞濃度１ウェル当たり２０，０００細胞を得た。
ｃ．ステップ（ｂ）における細胞の添加に続いて、１０μＬの５×ＴＳＱカクテル（陽性対照を除く；カラム１及び２３）を各ウェルに添加した。
２．４８時間後に、プレートを３７℃のインキュベータから取り出し、室温に４５分間平衡化した。
３．１５μＬの室温のＣｅｌｌＴｉｔｒｅ－Ｇｌｏ２（商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ（商標））を各ウェルに添加した。
４．プレートを２分間（約６００ｒｐｍ）浸透し、室温で１５分間インキュベートすると、シグナルが安定化することができた。
５．プレートリーダー上で発光読み出しを読み取った。
【０９８９】
分析：
各化合物について、数式（２）に従って生存率（％）を計算した。
【数３】

$$\text{生存率}\% = 100 \times \frac{(\text{生データ} - NSA)}{(TA - NSA)} \qquad (2)$$

式中、
生データは、本発明の化合物を含む、任意の細胞の読み出しである。
ＴＡは、ＤＭＳＯのみのウェルからの発光読み出しによって提供される全活性（カラム２及び２４）＝生存率１００％である。
ＮＳＡは、ＤＭＳＯ＋ＴＳＱウェルによって提供される非特異的活性（カラム１及び２３）＝生存率０％である。
【０９９０】
曲線適合：１０点滴定曲線を４パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告されたＩＣ$_{50}$は、曲線の屈曲点である。
【０９９１】
分析：データをＤｏｔｍａｔｉｃｓ（商標）にロードし、Ｔｉｂｃｏ（登録商標）Ｓｐｏｔｆｉｒｅ（商標）ソフトウェアを使用して可視化した。１０点滴定曲線を４パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告されたＩＣ$_{50}$は、曲線適合のための曲線の屈曲点を反映する。
【０９９２】
結果の解釈：
ＴＳＱカクテルを含むアッセイ（Ｔ：ＴＮＦ；Ｓ：Ｓｍａｃミメティック；Ｑ：Ｑ－ＶＤ－ＯＰｈ）：ＴＳＱ処置は、細胞がネクロトーシスの細胞死を特異的に受けることを確実にする。ＴＮＦは、ＴＮＦ受容体を活性化し、Ｓｍａｃミメティックは、シグナルを炎症誘発シグナル伝達からそらし、ＲＩＰ１／ＲＩＰ３媒介細胞死経路に向け、Ｑ－ＶＤ－ＯＰｈは、アポトーシス応答が遮断され、プログラムネクローシス応答のみ残ることを確実にする。このＴＳＱ誘導アッセイにおいて試験された化合物の活性（ＤＭＳＯ中の溶液

）は、ＣｅｌｌｔｉｔｅｒＧｌｏによって測定してＡＴＰの存在量を測定することによって培養状態で生細胞の数を決定することによって評価した。

【０９９３】

カウンタースクリーニング：同時に、全ての化合物を、それらの細胞生存率に影響を及ぼす能力について試験した。同じＵ９３７細胞を、ＴＳＱカクテルなしに、ＤＭＳＯ中の化合物で処置した。このカウンタースクリーニングによって、オフターゲット効果の評価が可能になった。この場合、細胞生存率はＣｅｌｌｔｉｔｅｒＧｌｏによって測定した。

【０９９４】

上記に記載される化合物の細胞スクリーニングの結果は、以下の表３７に示される。

【０９９５】

表３７：実施され、ＴＳＱ誘導ネクロトーシスを５０％阻害するために必要とされる試験化合物の濃度である５０％最大阻害濃度（IC_{50}）として分析されたセルベースアッセイの結果を示す表。IC_{50}が低いほど、化合物が強力である。活性が、以下のように提供される：

＋＋＋＋＝IC_{50}＜１０ｎＭ

＋＋＋＝１０ｎＭ＜IC_{50}＜１，０００ｎＭ

＋＋＝１，０００ｎＭ＜IC_{50}＜３０，０００ｎＭ

＋＝IC_{50}＞３０，０００ｎＭ

【表３９－１】

化合物番号	TSQ誘導ネクロトーシスの阻害（IC_{50}セルベースアッセイ）	オフターゲット効果（IC_{50}セルベースアッセイ）
9	+++	+
14	+++	+
21	++	+
22	+++	+
24	++	+
25	+++	+
34	+++	+
39	++	+
41	++	+
42	+++	+
43	+++	+
53	+++	+
62	+++	+
63	++	+
66	+++	+
68	++	+
71	++	+
84	++	+
88	++	+
90	++	+
92	++	+
93	++	+
101	++	+
102	++	+
108	++	+
113	++	+
115	++	+
123	++	+
124	++	+
127	++	+
128	++	+
139	+++	+
140	+++	++
143	+++	+
144	+++	+
146	++++	+
150	+++	+
152	+++	+
153	+++	+
154	+++	++
155	+++	++

【表３９－２】

156	++	+
157	+++	+
158	++	+
160	++	+
161	+++	++
162	+++	+
163	+++	+
164	++++	+
165	++++	+
166	+++	+
169	+++	+
170	+++	+
171	+++	+
175	++++	+
176	+++	++
181	++	+
188	+++	+
190	+++	+
191	+++	+
194	+++	++
196	+++	+
198	++	+
199	+++	+
202	+++	+
208	++	+
222	++	+
223	++++	+
229	+++	+
233	+++	+
234	+++	++
235	+++	+
238	+++	+
242	+++	+
245	++++	+
246	+++	+
248	+++	+
249	++	+
251	++	+
252	++	+
253	++	+
256	+	+
259	+	+
260	++++	+
262	+++	+

【表３９－３】

264	++++	+
265	++	+
266	++	+
271	+++	+
273	+++	+
274	+++	+
275	++	+
276	++++	++
277	++++	+
278	++++	+
279	+++	+
281	+++	+
282	++++	++
283	+++	+
284	+++	+
285	++++	+
286	++	+
288	++++	+
289	++++	+
290	+++	+
291	++++	++
292	+++	+
293	+++	+
294	++	+
295	+++	+
296	++++	+
297	+++	+
298	++++	+
299	++++	+
301	+++	+
302	+++	+
303	+++	+
304	+++	++
305	+++	+
306	+++	+
307	+++	+
308	++++	+
309	+++	+
310	+++	+
311	++	+
312	++++	+
314	+++	+
316	++++	+
317	+++	++

【表３９－４】

318	++++	+
319	+++	+
320	++++	+

【０９９６】

表３８：実施され、ＴＳＱ誘導ネクロトーシスを５０％阻害するために必要とされる試

験化合物の濃度である５０％最大阻害濃度（ＩＣ$_{50}$）として分析されたセルベースアッセイの結果を示す表。ＩＣ$_{50}$が低いほど、化合物が強力である。活性が、以下のように提供される：

＊＊＊＝ＩＣ$_{50}$＜１μＭ

＊＊＝１μＭ＜ＩＣ$_{50}$＜１０μＭ

＊＝ＩＣ$_{50}$＞１０μＭ

【表４０－１】

化合物番号	TSQ誘導ネクロトーシスの阻害(IC_{50}セルベースアッセイ)	オフターゲット効果(IC_{50}セルベースアッセイ)
1002	*	*
1003	*	*
1004	*	*
1007	*	*
1008	*	*
1009	*	*
1001	*	*
1005	*	*
1006	*	*
1010	*	*
1013	**	*
1018	*	*
1014	*	*
1019	***	*
1020	***	*
1011	*	*
1016	**	*
1021	***	*
1017	**	*
1012	*	*
1023	***	*
1022	***	*
1024	***	*
1025	***	*
1028	***	*
1026	**	*
1027	**	*
1029	***	*
1030	***	*
1032	*	*
1033	**	*
1036	**	*
1037	***	*
1031	***	**
1039	***	*
1040	***	*
1041	***	*
1042	***	**
1043	***	*
1044	***	*
1045	***	*

【表４０－２】

1046	***	*
1047	***	**
1048	***	*
1049	**	*
1050	**	*
1051	**	*
1052	*	*
1053	**	*
1055	***	*
1056	***	*
1057	***	*
1058	***	*
1059	***	**
1060	***	*

【０９９７】
分解アッセイ：ヒト細胞中の内因性ＭＬＫＬを分解する際の化合物の活性を評価するための化合物スクリーニング手順
【０９９８】
ヒト単球細胞株（Ｕ９３７）を、実験当日にウェル当たり０．５ｍＬの体積でウェル当たり５×１０＾５細胞の細胞密度において２４ウェルプレートに播種した。
【０９９９】
化合物を、１０ｍＭの開始濃度でＤＭＳＯ中で希釈し、１：５の希釈で段階的に滴定した。０．５μＬの化合物希釈液を適切なウェルに添加して、１０、２、０．４、０．０８、及び０．０１６μＭの最終濃度を達成した。ＤＭＳＯのみのウェルを対照として含んだ。
【１０００】
細胞を、化合物の存在下で、３７℃及び１０％CO_2で２４時間インキュベートした。
【１００１】
２４時間のインキュベーション期間後、培地を除去し、細胞を０．５ｍＬのＰＢＳで洗浄した。次いで、細胞を、６０μＬの１ｘＳＤＳゲルローディングバッファー中で直接溶解させた。
【１００２】
細胞溶解物を１００℃で１０分間加熱変性させた。１ウェル当たり１０μＬの溶解物を、１８ウェルの４～１５％Ｃｒｉｔｅｒｉｏｎ ＴＧＸ無染色ゲル（ＢＩＯ－ＲＡＤ）上で泳動させた。次いで、タンパク質を、Ｃｒｉｔｅｒｉｏｎ Ｂｌｏｔｔｅｒ（ＢＩＯ－ＲＡＤ）において湿式移送プロトコルを用いてニトロセルロース膜上に移した。
【１００３】
膜をＴＢＳＴ中の５％脱脂粉乳でブロックした。ＭＬＫＬに対する一次抗体（クローン３Ｈ１、ＭＡＢＣ６０４ Ｍｅｒｃｋ）を、１％ＢＳＡを含むＴＢＳＴ中で１：２０００の希釈で使用し、４℃で一晩振盪させた。ＴＢＳＴで洗浄した後、膜を、１：１００００の希釈における１％脱脂粉乳ＴＢＳＴ中のヤギ抗ラットＩｇＧ ＨＲＰコンジュゲート抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ）と室温で１時間インキュベートした。ＴＢＳＴ洗浄後、バンドを、Ｉｍｍｏｂｉｌｉｏｎ Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｃｈｅｍｉｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ ＨＲＰ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ Ｆｏｒｔｅ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を用いてＣｈｅｍｉＤｏｃ ＭＰ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｙｓｔｍ（ＢＩＯ－ＲＡＤ）上で撮像した。ローディング対照ＧＡＰＤＨを、１％ＢＳＡ ＴＢＳＴ中の１：２０００の希釈におけるウサギ抗ＧＡＰＤＨ（ＣＳＴ １４Ｃ１０）を用いて４℃で一晩プローブした。ＴＢＳＴ

洗浄に続いて、１：１００００の希釈における１％脱脂粉乳ＴＢＳＴ中のヤギ抗ウサギＩｇＧ　ＨＲＰコンジュゲート抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と室温で１時間インキュベートし、続いて、ＴＢＳＴ洗浄を行った。シグナルを上記に記載されるように検出した。

【１００４】

バンド強度を、ＩｍａｇｅＬａｂソフトウェア（ＢＩＯ－ＲＡＤ）で測定し、ＭＬＫＬ値を、ＧＡＰＤＨをロードするために調整した。分解の割合を、化合物の処理値をＤＭＳＯのみの対照に正規化することによって計算した。

【１００５】

表３９：Ｕ９３７における内因性ＭＬＫＬの分解を示す表（DC_{50}細胞ベースのアッセイ）

＋＋＋＝DC_{50}＜１μＭ

＋＋＝１μＭ＜DC_{50}＜１０μＭ

＋＝DC_{50}＞１０μＭ

【表４１】

化合物番号	U937 における内因性 MLKL の分解（μM 単位の DC_{50} 細胞ベースのアッセイ）
1007	++
1001	++
1005	++
1013	++
1019	+++
1020	+++
1016	++
1021	++
1023	+++
1024	+++
1025	+++
1028	+++
1026	++
1027	++
1029	++
1030	+++
1039	+++
1040	++
1041	+++
1042	++
1043	+++
1045	+++
1048	+++
1050	+++
1051	++
1053	++
1056	+++
1057	+++
1058	+++

【１００６】

上記の実施形態に対して、本開示の広範で一般的な精神及び範囲から逸脱することなく、多数の変形及び／又は修正が行われ得ることは当業者によって理解される。したがって

、本実施形態は、あらゆる点において例示的なものであって、限定的なものでないとみなされるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2022/051575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

[See Supplemental Sheet]

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN (Registry and Caplus) Substructure search based on formula (X) and Applicant and Inventor Search (Database searched: DOCDB and DWPI: asn=(ANAXIS NEAR PHARMA NEAR PTY NEAR LTD) AND inn=((BROZOWSKI NEAR Martin) OR (GARNIER NEAR Jean NEAR Marc) OR (GARDNER NEAR Christopher) OR (LESSENE NEAR Guillaume) OR (KERSTEN NEAR Wilco))

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 February 2023	14 February 2023

Name and mailing address of the ISA/AU

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA
Email address: pct@ipaustralia.gov.au

Authorised officer

Ricky Fung
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No. +61 2 6222 3648

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2022/051575
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/172203 A1 (CATALYST THERAPEUTICS PTY LTD) 19 November 2019 See abstract, page 4 line 6 - page 6 line 14, Table 1 pages 124-125	1-25
A	WO 2016/127213 A1 (CATALYST THERAPEUTICS PTY LTD) 18 August 2016 Abstract, page 3 line 1 - page 5 line 22, Tables 1 and 2 pages 124-127	1-25
P,A	WO 2021/253095 A1 (ANAXIS PHARMA PTY LTD) 23 December 2021 See abstract and claims	1-25

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2022/051575

Supplemental Box – IPC Marks

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 47/55 (2017.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2022/051575

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2015/172203 A1	19 November 2019	WO 2015172203 A1	19 Nov 2015
		AU 2015258781 A1	24 Nov 2016
		BR 112016026544 A2	12 Dec 2017
		CA 2948544 A1	19 Nov 2015
		CN 106456632 A	22 Feb 2017
		EP 3142667 A1	22 Mar 2017
		JP 2017521477 A	03 Aug 2017
		RU 2016144911 A	18 Jun 2018
		SG 11201609350X A	29 Dec 2016
		US 2017114025 A1	27 Apr 2017
WO 2016/127213 A1	18 August 2016	None	
WO 2021/253095 A1	23 December 2021	None	

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	3/00	
A61P	*7/00*	*(2006.01)*	A61P	7/00	
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P	*19/00*	*(2006.01)*	A61P	19/00	
A61P	*21/00*	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P	*27/16*	*(2006.01)*	A61P	27/16	
A61P	*31/04*	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P	*31/12*	*(2006.01)*	A61P	31/12	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P	*37/00*	*(2006.01)*	A61P	37/00	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61K	*47/64*	*(2017.01)*	A61K	47/64	
A61K	*47/60*	*(2017.01)*	A61K	47/60	
C07K	*5/06*	*(2006.01)*	C07K	5/06	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア ３０５２，パークビル，フレミントン・ロード ３０，バイオ２１・インスティテュート

(72)発明者 ガルニエ，ジャン－マルク・ダニエル
ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア ３０５２，パークビル，フレミントン・ロード ３０，バイオ２１・インスティテュート

(72)発明者 ガードナー，クリストファー
ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア ３０５２，パークビル，フレミントン・ロード ３０，バイオ２１・インスティテュート

(72)発明者 レッセン，ギヨーム・ローラント
ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア ３０５２，パークビル，フレミントン・ロード ３０，バイオ２１・インスティテュート

(72)発明者 ケルステン，ビルヘルムス・ヨハネス・アントニウス
ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア ３０５２，パークビル，フレミントン・ロード ３０，バイオ２１・インスティテュート

Ｆターム（参考） 4C076 AA95 CC01 CC04 CC07 CC10 CC11 CC14 CC15 CC16 CC17
CC18 CC21 CC27 CC32 CC35 EE59
4C084 AA02 BA01 BA08 BA14 BA32 BA42 CA59 DC50 NA13 NA14
ZA021 ZA022 ZA331 ZA332 ZA341 ZA342 ZA361 ZA362 ZA511 ZA512 ZA591
ZA592 ZA661 ZA662 ZA671 ZA672 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892
ZA941 ZA942 ZA961 ZA962 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB131 ZB132 ZB261

Fターム（参考） 61 ZB262 ZB331 ZB332 ZB351 ZB352 ZC211 ZC212 ZC551 ZC552
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 GA07 GA08 MA01 MA04 NA13 NA14
ZA02 ZA33 ZA34 ZA36 ZA51 ZA59 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA89
ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26 ZB33 ZB35 ZC21 ZC55
4H045 AA10 AA30 BA11 BA12 BA13 CA40 EA20 EA50 FA33