

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-511034
(P2025-511034A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	231/38 (2006.01)	C 0 7 D	231/38	A	4 C 0 8 6
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D	409/12	C S P	
A 6 1 K	31/4155(2006.01)	A 6 1 K	31/4155		
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14		
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全173頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-557656(P2024-557656)			(71)出願人	524217838
(86)(22)出願日	令和5年3月30日(2023.3.30)				レアファイド・バイオサイエンス・
(85)翻訳文提出日	令和6年11月12日(2024.11.12)				インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2023/016941				RAREFIED BIOSCIENC
(87)国際公開番号	WO2023/192506				ES, INC.
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)				アメリカ合衆国、9 0 4 0 3 カリフォ
(31)優先権主張番号	63/325,852				ルニア州、サンタ・モニカ、ウィルシャ
(32)優先日	令和4年3月31日(2022.3.31)				ー・ブルバード、2 7 0 8、スイート
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				・1 8 6
(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			(74)代理人	110001195
	最終頁に続く				弁理士法人深見特許事務所
				(72)発明者	デクリストファー、ブライアン・アディソン
					アメリカ合衆国、0 2 1 4 2 マサチュ
					ーセッツ州、ケンブリッジ、ファースト
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 M A L T 1 モジュレーターおよびその使用

(57)【要約】

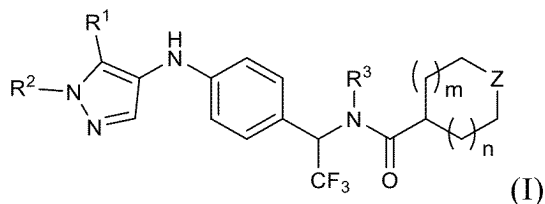
M A L T 1 をモジュレートするのにならびに関連する疾患、障害、および状態を処置するのに有用な、化合物、組成物、および方法が本明細書において提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) によって表される化合物

【化 1】



10

またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、およびアリールからなる群から選択され、 R^1 は、 R^{1a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^2 は、 R^{2a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

20

R^3 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{1a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{2a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $-O-C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択され；

Z は、 $-C(H)(R^A)-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^A-$ であり；

R^A は、 $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 である）。

【請求項 2】

30

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、およびアリールからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、およびアリールからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、ヒドロキシルまたは $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、 $-CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、シクロプロピル、フェニル、

【化 2】

40



からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび前記アリールが、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよい、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

50

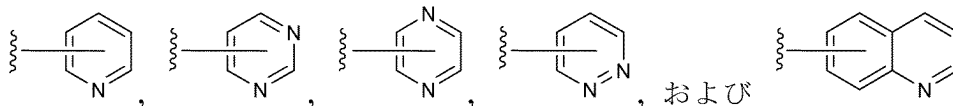
【請求項 6】

R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび前記アリールが、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 が、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

【化 3】



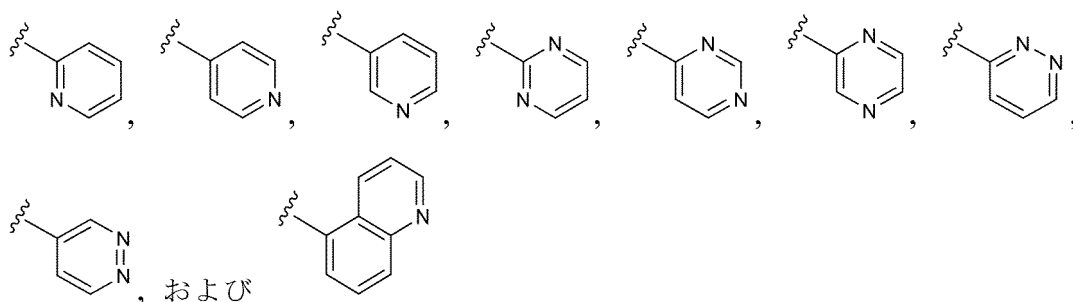
10

からなる群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

【化 4】



20

からなる群から選択される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはアリールであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび前記アリールが、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で置換されている、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

30

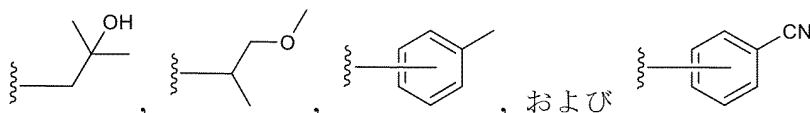
【請求項 10】

R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは前記フェニルが、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で置換されている、請求項 1 から 6 および 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 が、

【化 5】



40

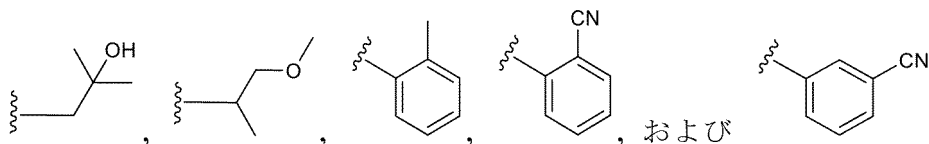
からなる群から選択される、請求項 1 から 6、9、および 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^2 が、

50

【化 6】



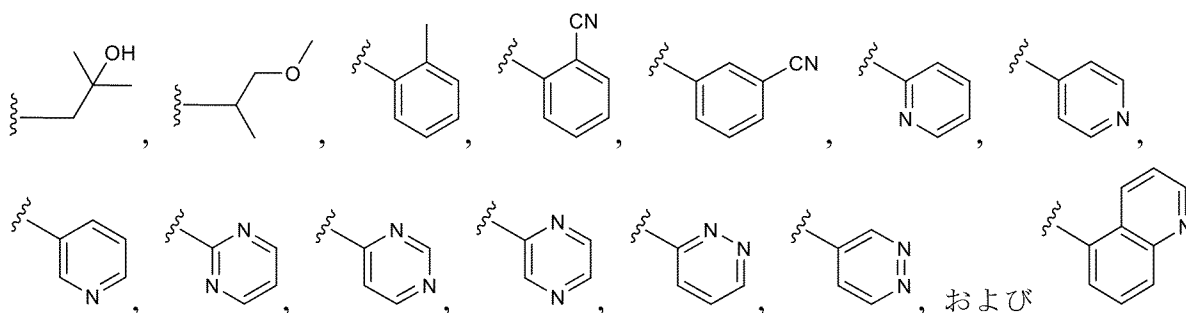
からなる群から選択される、請求項 1 から 6 および 9 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R²が、CH₃、シクロプロピル、-C(H)(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、フェニル、

10

【化 7】



20

からなる群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^3 が、水素または CH_3 である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R³がCH₃である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

Z が $-SO_2-$ である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

mが1であり、nが1である、請求項16に記載の化合物。

30

【請求項 18】

Z が $-NR^A-$ である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

mが0であり、nが0である、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

mが1であり、nが1である、請求項18に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R^Aが-C(O)C_{1~6}アルキルである、請求項18から20のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^Aが-C(O)CH₃である、請求項18から21のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 2 3】

Z が $-C(H)(R^A)-$ である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

mが0であり、nが0である、請求項23に記載の化合物。

【請求項 25】

R^A が $-C(O)OH$ である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

mが1であり、nが1である、請求項23に記載の化合物。

【請求項 27】

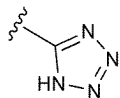
50

R^A が、 $-C(O)OH$ または 5～6 員ヘテロアリールである、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

R^A が $-C(O)OH$ または

【化 8】



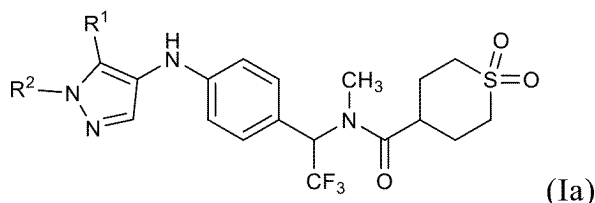
である、請求項 26 または 27 に記載の化合物。

10

【請求項 29】

式 (Ia) によって表される化合物：

【化 9】



20

またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩（式中：

R^1 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、またはアリールから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^{1a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5～10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^2 は、 R^{2a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

30

R^{1a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシルまたは $-O-C_1\sim 3$ アルキルであり；

R^{2a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1\sim 6$ アルキル、および $-O-C_1\sim 3$ アルキルからなる群から選択される）。

【請求項 30】

R^1 が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、またはアリールであり、前記 $C_1\sim 6$ アルキルが、ヒドロキシルまたは $-O-C_1\sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよい、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R^1 が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、またはアリールであり、前記 $C_1\sim 6$ アルキルが、ヒドロキシルまたは $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい、請求項 29 または 30 に記載の化合物。

40

【請求項 32】

R^1 が、 $-CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、フェニル、

【化 10】



からなる群から選択される、請求項 29 から 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R^2 が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5～10 員ヘ

50

テロアリールからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび前記アリールが、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよい、請求項 29 から 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

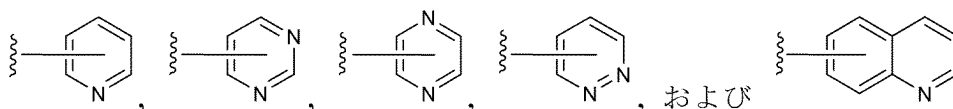
R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび前記アリールが、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい、請求項 29 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R^2 が、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

10

【化 11】



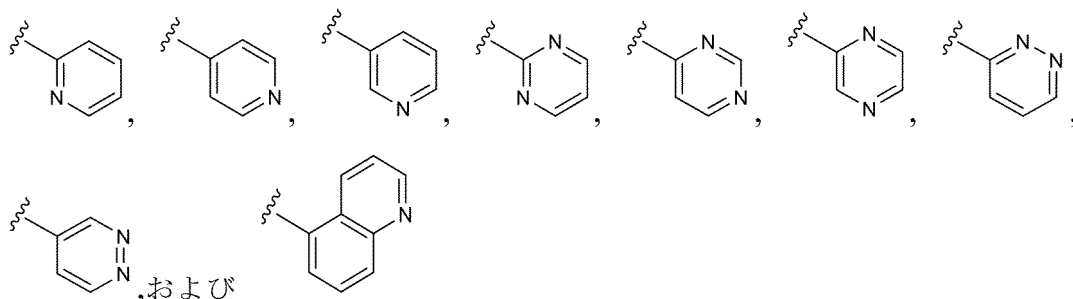
からなる群から選択される、請求項 29 から 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

R^2 が、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

20

【化 12】



30

からなる群から選択される、請求項 29 から 35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはアリールであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび前記アリールが、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で置換されている、請求項 29 から 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

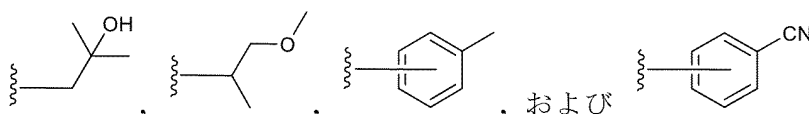
R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは前記フェニルが、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で置換されている、請求項 29 から 34 および 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

40

R^2 が、

【化 13】



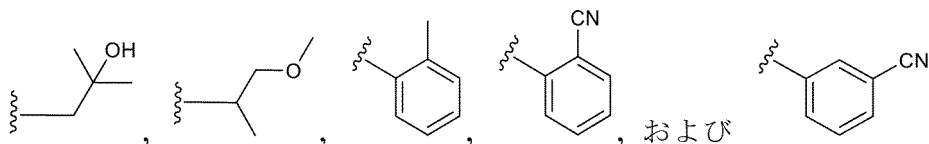
からなる群から選択される、請求項 29 から 34、37、および 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

R^2 が、

50

【化 1 4】



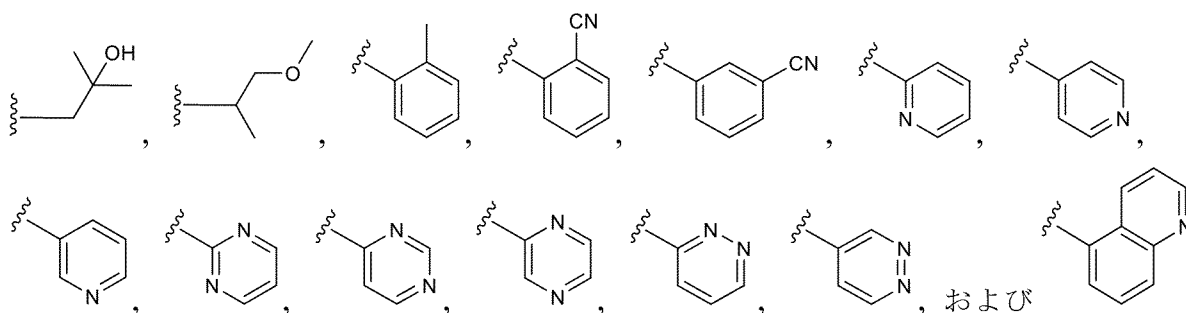
からなる群から選択される、請求項 2 9 から 3 4 および 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R^2 が、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

10

【化 1 5】



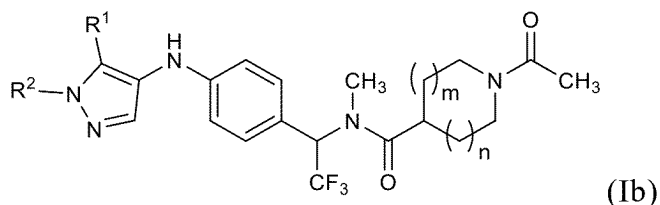
20

からなる群から選択される、請求項 2 9 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

式 (I b) によって表される化合物：

【化 1 6】



30

またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、アリールまたは 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、前記アリールは、シアノで必要に応じて置換されていてもよく；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 である）。

40

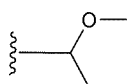
【請求項 4 3】

R^1 が $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R^1 が、 $-CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、シクロプロピル、および

【化 1 7】



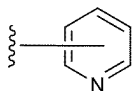
50

からなる群から選択される、請求項 4 2 または 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

R^2 が、フェニルまたは

【化 1 8】



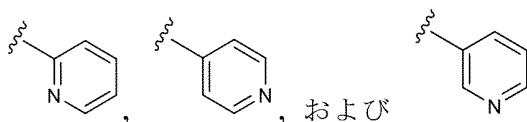
であり、前記フェニルが、シアノで必要に応じて置換されている、請求項 4 2 から 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 4 6】

R^2 が、フェニル、

【化 1 9】



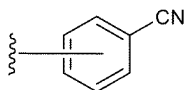
からなる群から選択される、請求項 4 2 から 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R^2 が

20

【化 2 0】

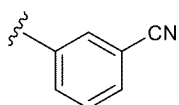


である、請求項 4 2 から 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R^2 が

【化 2 1】



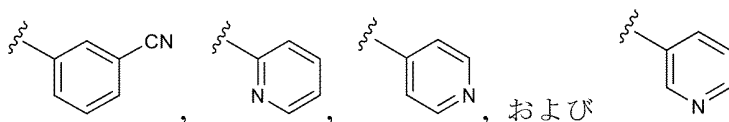
30

である、請求項 4 2 から 4 5 および 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

R^2 が、フェニル、

【化 2 2】



40

からなる群から選択される、請求項 4 2 から 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

m が 0 であり、 n が 0 である、請求項 4 2 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 1】

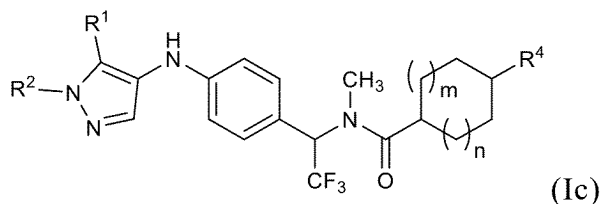
m が 1 であり、 n が 1 である、請求項 4 2 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

式 (I c) によって表される化合物：

50

【化 2 3】



またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、
 $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、アリールまたは 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、前記アリールは、シアノで必要
 に応じて置換されていてもよく；

R^4 は、 $-C(O)OH$ または 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 である）。

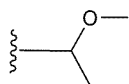
【請求項 5 3】

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、
 $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

R^1 が、 CF_3 または

【化 2 4】



である、請求項 5 2 または 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

R^2 が、フェニル、

【化 2 5】

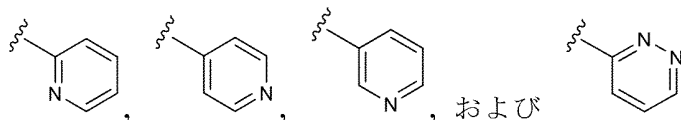


であり、前記フェニルは、シアノで必要に応じて置換されている、請求項 5 2 から 5 4 の
 いずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

R^2 が、フェニル、

【化 2 6】

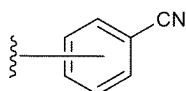


からなる群から選択される、請求項 5 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

R^2 が

【化 2 7】



10

20

30

40

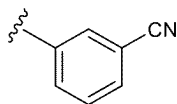
50

である、請求項 5 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 8】

R^2 が

【化 2 8】

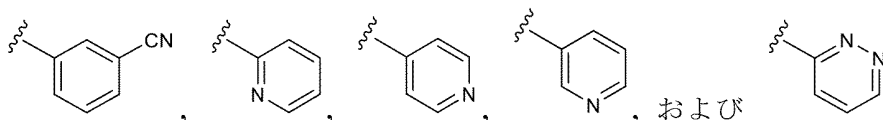


である、請求項 5 2 から 5 5 および 5 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 9】

R^2 が、フェニル、

【化 2 9】



からなる群から選択される、請求項 5 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 0】

m が 0 であり、 n が 0 である、請求項 5 2 から 5 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 1】

R^4 が $-C(O)OH$ である、請求項 6 0 に記載の化合物。

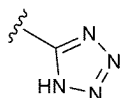
【請求項 6 2】

m が 1 であり、 n が 1 である、請求項 5 2 から 5 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 3】

R^4 が、 $-C(O)OH$ または

【化 3 0】



である、請求項 6 2 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

表 1 に示す任意の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物。

【請求項 6 5】

請求項 1 から 6 4 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 6 6】

それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 6 4 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 6 5 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む前記方法。

【請求項 6 7】

それを必要とする対象における自己免疫性または炎症性の障害または疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 6 4 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 6 5 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む前記方法。

【請求項 6 8】

前記自己免疫性または前記炎症性の障害または疾患が、急性移植片対宿主疾患、慢性移植片対宿主疾患、ループス、強皮症、乾癬性関節炎、原発性硬化性胆管炎、関節リウマチ、および炎症性腸疾患からなる群から選択される、請求項 6 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

10

20

30

40

50

関連出願の相互参照

本出願は、2022年3月31日に提出された米国仮特許出願第63／325,852号の利益および優先権を主張し、その開示全体は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

背景

粘膜関連リンパ組織リンパ腫転座タンパク質1 (MALT1) は細胞内シグナル伝達タンパク質であり、自然免疫細胞 (例えば、ナチュラルキラー細胞NK、樹状細胞DC、および肥満細胞) および適応免疫細胞 (例えば、T細胞およびB細胞) から知られている。MALT1は、免疫応答に影響を与える上で重要な役割を果たす。例えば、T細胞受容体シグナル伝達において、MALT1は核因子κB (NFκB) シグナル伝達を介在し、T細胞を活性化させ、増殖させる。したがって、MALT1は、自己免疫病状および炎症性病状の機序において興味深いものである。さらに、恒常的 (調節異常の) MALT1活性は、がん、例えば、MALTリンパ腫および活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (ABC-DLBCL) と関連する。MALT1活性のモジュレーターは、潜在的な治療薬として有用であり得る。

10

【0003】

要約

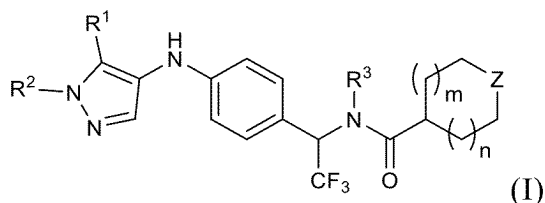
MALT1モジュレーターとして作用するように設計された化合物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、そのような化合物は、自己免疫性および炎症性の疾患、障害、もしくは状態またはがんを処置するための治療剤として有用であると想定される。

20

【0004】

1つの態様において、式(I)によって表される化合物：

【化1】



30

またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が本明細書において提供される (式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、およびアリールからなる群から選択され、 R^1 は、 R^{1a} からそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、またはこれらを超える置換基によって、1つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^2 は、 R^{2a} からそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、またはこれらを超える置換基によって、1つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

40

R^3 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{1a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{2a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $-O-C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択され；

Zは、 $-C(H)(R^A)-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^A-$ であり；

R^A は、 $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、または5～6員ヘテロアリールであり；

mは、0または1であり；

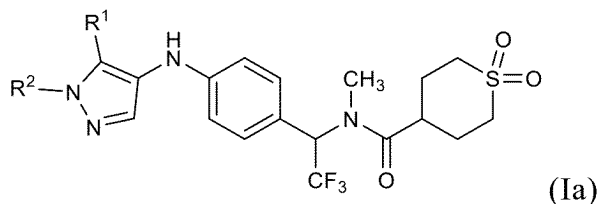
50

n は、0 または 1 である)。

【0005】

別の態様において、式 (I a) によって表される化合物

【化 2】



10

またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が本明細書において提供される (式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、またはアリールから選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{1a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^2 は、 R^{2a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

20

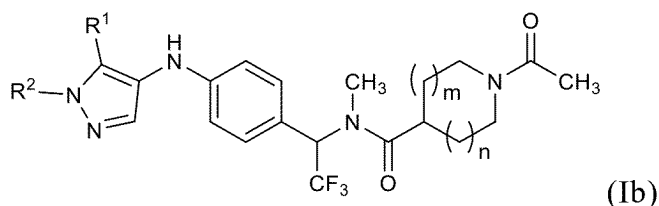
R^{1a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{2a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $-O-C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される)。

【0006】

別の態様において、式 (I b) によって表される化合物

【化 3】



30

またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が本明細書において提供される (式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、アリールまたは 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、アリールは、シアノで必要に応じて置換されていてもよく；

40

m は、0 または 1 であり；

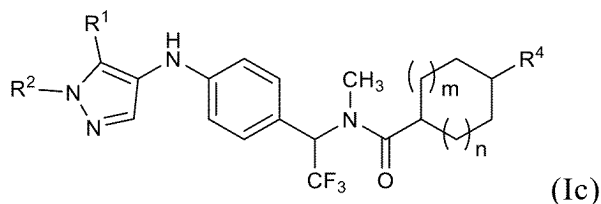
n は、0 または 1 である)。

【0007】

別の態様において、式 (I c) によって表される化合物

50

【化 4】



またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が本明細書において提供される（式中：

10

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、アリールまたは 5～6 員ヘテロアリールであり、アリールは、シアノで必要に応じて置換されていてもよく；

R^4 は、 $-C(O)OH$ または 5～6 員ヘテロアリールであり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 である）。

【0008】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される化合物は、表 1 に示す化合物またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される。

20

【0009】

別の態様において、本明細書において開示される化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が本明細書において提供される。

【0010】

別の態様において、それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、本明細書において開示される治療有効量の化合物もしくは立体異性体および／または医薬組成物を対象に投与することを含む方法が本明細書において提供される。

【0011】

別の態様において、それを必要とする対象における自己免疫性または炎症性の障害または疾患を処置する方法であって、本明細書において開示される治療有効量の化合物または医薬組成物を対象に投与することを含む方法が本明細書において提供される。

30

【0012】

詳細な説明

本明細書において全般的に記載するように、本発明は、例えば MALT1 モジュレーターとして作用するように設計された化合物を提供する。ある特定の実施形態において、そのような化合物は、自己免疫性および炎症性の疾患、障害、もしくは状態またはがんを処置するための治療剤として有用であると想定される。

【0013】

定義

化学的定義

特定の官能基および化学用語の定義は、以下でより詳細に記載する。化学元素は元素周期表、CAS バージョン、Handbook of Chemistry and Physics、第 75 版の内表紙に従って同定しており、特定の官能基は、そこに記載されているとおりに一般的に定義する。さらに、有機化学の一般的な原理、ならびに特定の官能部分および反応性は、Thomas Sorrell、Organic Chemistry、University Science Books、Sausalito、1999 年；Smith and March、March's Advanced Organic Chemistry、第 5 版、John Wiley & Sons, Inc.、New York、2001 年；Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers, Inc

40

50

、New York、1989年；およびCarruthers、Some Modern Methods of Organic Synthesis、第3版、Cambridge University Press、Cambridge、1987年に記載されている。

【0014】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列、または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれることを理解されたい。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と称する。互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼び、互いに重ね合わせることができない鏡像であるものは「エナンチオマー」と呼ぶ。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、4つの異なる基に結合している場合、ある対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対立体配置によって特徴付けられる場合があり、CahnおよびPrelogのR-およびS-配列規則、または分子が偏光の平面を回転させる様式によって記載され、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（+）または（-）異性体）と表わされる。キラル化合物は、個々のエナンチオマーのいずれかまたはこれらの混合物として存在する場合がある。同じ割合のエナンチオマーを含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

10

【0015】

本明細書において記載する化合物は1つまたは複数の不斉中心を含んでいてもよく、したがってさまざまな異性体形態、例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーとして存在する場合がある。例えば、本明細書において記載する化合物は個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であっても、ラセミ混合物および1つまたは複数の立体異性体が富化された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む当業者に既知の方法によって、混合物から単離することができる；または好ましい異性体は、不斉合成によって調製することができる。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981年)；Wilensら、Tetrahedron 33巻：2725頁（1977年）；Eliehl、Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962年)；およびWilens、Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 268頁（E. L. Eliehl編、Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, 1972年）を参照されたい。本発明は、他の異性体を実質的に含んでいない個々の異性体として、あるいはさまざまな異性体の混合物として、本明細書において記載する化合物をさらに包含する。

20

30

【0016】

本明細書において使用する場合、純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含んでいない（すなわち、エナンチオマー過剰である）。言い換えれば、化合物の「S」形態は、化合物の「R」形態を実質的に含んでおらず、したがって、「R」形態のエナンチオマー過剰である。「エナンチオマー純粋」または「純粋なエナンチオマー」という用語は、化合物が、75重量%を超える、80重量%を超える、85重量%を超える、90重量%を超える、91重量%を超える、92重量%を超える、93重量%を超える、94重量%を超える、95重量%を超える、96重量%を超える、97重量%を超える、98重量%を超える、98.5重量%を超える、99重量%を超える、99.2重量%を超える、99.5重量%を超える、99.6重量%を超える、99.7重量%を超える、99.8重量%を超える、または99.9重量%を超えるエナンチオマーを含むことを示す。ある特定の実施形態において、重量は、化合物の全てのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

40

【0017】

50

本明細書において提供される組成物において、エナンチオマー純粋な化合物は、他の活性または不活性成分とともに存在する場合がある。例えば、エナンチオマー純粋な R-化合物を含む医薬組成物は、例えば、約 90% の賦形剤と約 10% のエナンチオマー純粋な R-化合物とを含んでいてもよい。ある特定の実施形態において、そのような組成物中のエナンチオマー純粋な R-化合物は、例えば、化合物の総重量に対して少なくとも約 95 重量% の R-化合物と最大で約 5 重量% の S-化合物とを含んでいてもよい。例えば、エナンチオマー純粋な S-化合物を含む医薬組成物は、例えば、約 90% の賦形剤と約 10% のエナンチオマー純粋な S-化合物とを含んでいてもよい。ある特定の実施形態において、そのような組成物中のエナンチオマー純粋な S-化合物は、例えば、化合物の総重量に対して少なくとも約 95 重量% の S-化合物と最大で約 5 重量% の R-化合物とを含んでいてもよい。ある特定の実施形態において、活性成分は、賦形剤または担体をほとんどまたは全く含まずに製剤化してもよい。

10

【0018】

本明細書において記載する化合物はまた、1つまたは複数の同位体置換を含んでいてもよい。例えば、H は、 ^1H 、 ^2H (D または ジュウテリウム)、および ^3H (T または トリチウム) を含む任意の同位体形態のものであってもよく；C は、 ^{12}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C を含む任意の同位体形態のものであってもよく；O は、 ^{16}O および ^{18}O を含む任意の同位体形態のものであってもよく；F は、 ^{18}F および ^{19}F を含む任意の同位体形態のものであってもよく；同類のものも同様である。

【0019】

以下の用語は、以下でそれとともに提示される意味を有することを意図しており、本発明の説明および意図する範囲の理解において有用である。化合物およびその薬学的に許容される塩、そのような化合物を含む医薬組成物、ならびにそのような化合物および組成物を使用する方法を含み得る本発明に記載する場合、以下の用語が存在する場合は別段指示がない限り以下の意味を有する。以下で定義する部分のいずれかが本明細書において記載する場合、さまざまな置換基で置換されていてもよく、個別の定義は、以下で示すようなそれらの範囲内にそのような置換された部分を含むことを意図することも理解されるべきである。特に記載がない限り、「置換された」という用語は、以下で示すように定義されることになる。「基」および「ラジカル」という用語は、本明細書において使用する場合、交換可能と考えてよいことはさらに理解されるべきである。冠詞「a」および「an」は、本明細書において、冠詞の文法上の対象の1つまたは1つを超えるもの（すなわち少なくとも1つ）を指すために使用してもよい。例として「類似体 (an analogue)」とは、1つの類似体または1つを超える類似体を意味する。

20

30

【0020】

様々な値が挙げられている場合、各値および範囲内の部分範囲を包含することを意図する。例えば、「 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $\text{C}_{1\sim6}$ 、 $\text{C}_{1\sim5}$ 、 $\text{C}_{1\sim4}$ 、 $\text{C}_{1\sim3}$ 、 $\text{C}_{1\sim2}$ 、 $\text{C}_{2\sim6}$ 、 $\text{C}_{2\sim5}$ 、 $\text{C}_{2\sim4}$ 、 $\text{C}_{2\sim3}$ 、 $\text{C}_{3\sim6}$ 、 $\text{C}_{3\sim5}$ 、 $\text{C}_{3\sim4}$ 、 $\text{C}_{4\sim6}$ 、 $\text{C}_{4\sim5}$ 、および $\text{C}_{5\sim6}$ アルキルを包含することを意図する。

【0021】

本明細書において使用する場合、「アルキル」とは、例えば、1 から 20 個の炭素原子を有する直鎖状鎖または分岐状の飽和炭化水素基のラジカルを指す（「 $\text{C}_{1\sim20}$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は 1 から 10 個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim10}$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は 1 から 9 個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim9}$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は 1 から 8 個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim8}$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は 1 から 7 個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim7}$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は 1 から 6 個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は 1 から 5 個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim5}$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は 1 から 4 個の炭素原子を有

40

50

する（「C₁～₄アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は1から3個の炭素原子を有する（「C₁～₃アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は1から2個の炭素原子を有する（「C₁～₂アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個の炭素原子（「C₁アルキル」）を有する。C₁～₆アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどがある。

【0022】

本明細書において使用する場合、「アルケニル」とは、2から20個の炭素原子、1つまたは複数の炭素－炭素二重結合（例えば、1、2、3、または4個の炭素－炭素二重結合）、および必要に応じて1つまたは複数の炭素－炭素三重結合（例えば、1、2、3、または4個の炭素－炭素三重結合）を有する直鎖状鎖または分岐状の炭化水素基のラジカルを指す（「C₂～₂₀アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニルはいずれの三重結合も含んでいない。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2から10個の炭素原子を有する（「C₂～₁₀アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2から9個の炭素原子を有する（「C₂～₉アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2から8個の炭素原子を有する（「C₂～₈アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2から7個の炭素原子を有する（「C₂～₇アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2から6個の炭素原子を有する（「C₂～₆アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2から5個の炭素原子を有する（「C₂～₅アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2から4個の炭素原子を有する（「C₂～₄アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2から3個の炭素原子を有する（「C₂～₃アルケニル」）。いくつかの実施形態において、アルケニル基は2個の炭素原子を有する（「C₂アルケニル」）。1つまたは複数の炭素－炭素二重結合は、内部に存在していても（例えば、2－ブテニルとして）、末端に存在していても（例えば、1－ブテニルとして）よい。C₂～₄アルケニル基の例としては、エテニル（C₂）、1－プロペニル（C₃）、2－プロペニル（C₃）、1－ブテニル（C₄）、2－ブテニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）などがある。C₂～₆アルケニル基の例としては、前述のC₂～₄アルケニル基ならびにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）などがある。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）などがある。

【0023】

本明細書において使用する場合、「アルキニル」とは、2から20個の炭素原子、1つまたは複数の炭素－炭素三重結合（例えば、1、2、3、または4個の炭素－炭素三重結合）、および必要に応じて1つまたは複数の炭素－炭素二重結合（例えば、1、2、3、または4個の炭素－炭素二重結合）を有する直鎖状鎖または分岐状の炭化水素基のラジカルを指す（「C₂～₂₀アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニルはいずれの二重結合も含んでいない。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2から10個の炭素原子を有する（「C₂～₁₀アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2から9個の炭素原子を有する（「C₂～₉アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2から8個の炭素原子を有する（「C₂～₈アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2から7個の炭素原子を有する（「C₂～₇アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2から6個の炭素原子を有する（「C₂～₆アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2から5個の炭素原子を有する（「C₂～₅アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2から4個の炭素原子を有する（「C₂～₄アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2から3個の炭素原子を有する（「C₂～₃アルキニル」）。いくつかの実施形態において、アルキニル基は2個の炭素原子を有する（「C₂アルキニル」）。1つまたは複数の炭素－炭素三重結合は、内部に存在していても（例えば、2－ブチニルとして）、末端に存在していても（例えば、1－ブチニルと

して) よい。C₂~₄アルキニル基の例としては、限定するものではないが、エチニル (C₂)、1-プロピニル (C₃)、2-プロピニル (C₃)、1-ブチニル (C₄)、2-ブチニル (C₄) などがある。C₂~₆アルケニル基の例としては、前述のC₂~₄アルキニル基ならびにペンチニル (C₅)、ヘキシニル (C₆) などがある。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル (C₇)、オクチニル (C₈) などがある。

【0024】

本明細書において使用する場合、「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「シクロアルキレン」、「ヘテロシクリレン」、「ヘテロアリレン」、および「フェニレン」とはそれぞれ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル (例えば、飽和および部分飽和)、ヘテロアリール、およびフェニル基の二価ラジカルを指す。

10

【0025】

炭素の範囲または数が、特定の「アルキレン」基、「アルケニレン」基、または「アルキニレン」基に適用されている場合、範囲または数は、直鎖状炭素二価鎖における炭素の範囲または数を指すことを理解されたい。「アルキレン」基、「アルケニレン」基、および「アルキニレン」基は、本明細書において記載する1つまたは複数の置換基で置換されていても、置換されていないなくてもよい。

【0026】

本明細書において使用する場合、「アリール」とは、6~14個の環炭素原子を有し、芳香族環系においてヘテロ原子が0である、単環式または多環式 (例えば、二環式または三環式) 4n+2芳香族環系 (例えば、環式配列において共有されている6、10、または14π電子を有する) のラジカルを指す (「C₆~₁₄アリール」)。いくつかの実施形態において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する (「C₆アリール」; 例えば、フェニル)。いくつかの実施形態において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する (「C₁₀アリール」; 例えば、ナフチル例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチル)。いくつかの実施形態において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する (「C₁₄アリール」; 例えば、アントラシル)。典型的なアリール基としては、これらに限定されるものではないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a s-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、およびトリナフタレン由来の基がある。特にアリール基としては、フェニル、ナフチル、およびインデニルがある。

20

30

【0027】

本明細書において使用する場合、「ヘテロアリール」とは、環炭素原子を有し、1~4個の環ヘテロ原子が芳香族環系において提供されており、各ヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から独立して選択される、5~10員単環式または二環式4n+2芳香族環系 (例えば、環式配列において共有されている6または10個の電子を有する) のラジカルを指す (「5~10員ヘテロアリール」)。1つまたは複数の窒素原子を含むヘテロアリール基において、結合点は、原子価が許す限り炭素原子であっても窒素原子であってもよい。ヘテロアリール二環式環系は、一方の環にまたは両方の環に1つまたは複数のヘテロ原子を含んでいてもよい。「ヘテロアリール」はまた、上記で定義されたヘテロアリール環が1つまたは複数のアリール基と縮合しており、結合点がアリール環またはヘテロアリール環のいずれかの上に存在している環系を含み、そのような場合において、環員数は、縮合された (アリール/ヘテロアリール) 環系における環員数を示す。二環式ヘテロアリール基に関しては、1つの環はヘテロ原子を含んでおらず (例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど)、結合点はいずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環 (例えば、2-インドリル) またはヘテロ原子を含んでいない環 (例えば、5-インドリル) のいずれかに存在していてもよい。

40

50

【0028】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基とは、環炭素原子を有し、1～4個の環ヘテロ原子が芳香族環系において提供されており、各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、5～10員芳香族環系である（「5～10員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子を有し、1～4個の環ヘテロ原子が芳香族環系において提供されており、各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、5～8員芳香族環系である（「5～8員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、環炭素原子を有し、1～4個の環ヘテロ原子が芳香族環系において提供されており、各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、5～6員芳香族環系である（「5～6員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

10

【0029】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、ピロリル、フラニルおよびチオフエニルがある。2つのヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルがある。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルがある。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、テトラゾリルがある。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、ピリジニルがある。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルがある。3個または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定するものではないがそれぞれ、トリアジニルおよびテトラジニルがある。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルがある。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルがある。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルがある。

20

30

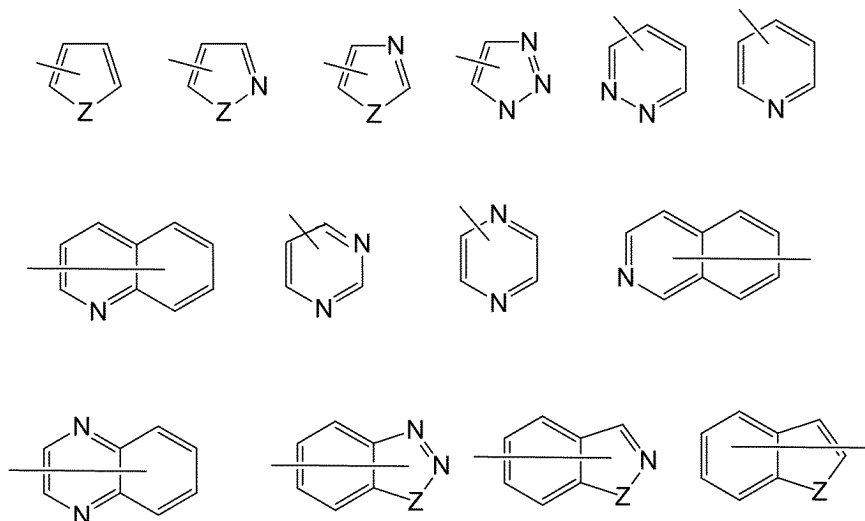
【0030】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下のものがある：

40

50

【化 5】



10

(式中、各 Z は、カルボニル、N、 NR^{65} 、O、および S から選択され； R^{65} は、独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル、4～10 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、および 5～10 員ヘテロアリールである)。

20

【0031】

本明細書において使用する場合、「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、3 から 10 個の環炭素原子（「 $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル」）を有し、非芳香族環系におけるヘテロ原子が 0 である、非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 から 8 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_3 \sim 8$ カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 から 7 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3 から 6 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、5 から 10 個の環炭素原子を有する（「 $\text{C}_5 \sim 10$ カルボシクリル」）。例示的な $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル基としては、限定するものではないが、シクロプロピル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）などがある。例示的な $\text{C}_3 \sim 8$ カルボシクリル基としては、限定するものではないが、前述の $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘプテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクテニル（ C_8 ）、ビスクロ [2.2.1] ヘプタニル（ C_7 ）、ビスクロ [2.2.2] オクタニル（ C_8 ）などがある。例示的な $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル基としては、限定するものではないが、前述の $\text{C}_3 \sim 8$ カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（ C_9 ）、シクロノネニル（ C_9 ）、シクロデシル（ C_{10} ）、シクロデセニル（ C_{10} ）、オクタヒドロ-1H-インデニル（ C_9 ）、デカヒドロナフタレニル（ C_{10} ）、スピロ [4.5] デカニル（ C_{10} ）などがある。前述の例で例示するように、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または縮合、架橋、もしくはスピロ環系、例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」）を含み、飽和であっても部分不飽和であってもよい。

30

40

【0032】

「シクロアルキル」という用語は、3～12 個、3～8 個、4～8 個、または 4～6 個の炭素の一価飽和の環式、二環式、または架橋環式（例えば、アダマンチル）炭化水素基を指し、本明細書において、例えば、シクロアルカン由来の「 $\text{C}_4 \sim 8$ シクロアルキル」と称する。例示的なシクロアルキル基としては、これらに限定されるものではないが、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロブタンおよびシクロプロパンがある。

50

【0033】

本明細書において使用する場合、「C₃～6単環式シクロアルキル」または「単環式C₃～6シクロアルキル」とは、飽和の3から7員単環式炭化水素環系を指す。3から7員単環式シクロアルキル基としては、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルがある。必要に応じて置換されているかまたは置換されていると指定されている場合、シクロアルキル上の置換基は（例えば、必要に応じて置換されたシクロアルキルの場合）、任意の置換可能な位置上に存在していてもよく、例えば、シクロアルキル基が結合している位置を含む。

【0034】

本明細書において使用する場合、「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子および1から4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から独立して選択される、3から10員非芳香族環系のラジカルを指す（「3～10員ヘテロシクリル」）。1つまたは複数の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、結合点は、原子価が許す限り炭素原子であっても窒素原子であってもよい。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）であっても、縮合、架橋、またはスピロ環系、例えば、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）であってもよく、飽和であっても部分不飽和であってもよい。ヘテロシクリル二環式環系は、一方の環にまたは両方の環に1つまたは複数のヘテロ原子を含んでいてもよい。「ヘテロシクリル」はまた、上記で定義されたヘテロシクリル環が1つまたは複数のカルボシクリル基と縮合しており、結合点がカルボシクリルまたはヘテロシクリル環のいずれかの上に存在しているか、または上記で定義されたヘテロシクリル環が1つまたは複数のアリール基またはヘテロアリール基と縮合しており、結合点がヘテロシクリル環上に存在している環系を含み、そのような場合において、環員数は、ヘテロシクリル環系における環員数を表記し続ける。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、および「複素環式ラジカル」という用語は、区別せずに使用してもよい。

【0035】

いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、4～7員非芳香族環系である（「4～7員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から独立して選択される、5～10員非芳香族環系である（「5～10員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、5～8員非芳香族環系である（「5～8員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、5～6員非芳香族環系である（「5～6員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0036】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基としては、限定するものではないが、アジリジニル、オキシラニル、チオレニルがある。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基としては、限定するものではないが、アゼチジニル、オキセタニルおよびチエタニルがある。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル-2,5-ジオンがある。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基とし

ては、限定するものではないが、ジオキサニル、オキサスフラニル、ジスフラニル、およびオキサゾリジン-2-オンがある。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定するものではないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルがある。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定するものではないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルがある。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定するものではないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルがある。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定するものではないが、トリアジナニルがある。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基としては、限定するものではないが、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルがある。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基としては、限定するものではないが、アゾカニル、オキセカニルおよびチオカニルがある。C₆アリール環に縮合された例示的な5員ヘテロシクリル基（本明細書において5, 6-二環式複素環式環とも称する）としては、限定するものではないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどがある。アリール環に縮合された例示的な6員ヘテロシクリル基（本明細書において6, 6-二環式複素環式環とも称する）としては、限定するものではないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどがある。

10

【0037】

飽和または部分不飽和複素環式ラジカルの例としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル（terahydropyranyl）、ピロリジニル、ピリジノニル、ピロリドニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、モルホリニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、オキセタニル、アゼチジニルおよびテトラヒドロピリミジニルがある。必要に応じて置換されているかまたは置換されていると指定されている場合、ヘテロシクリル上の置換基は（例えば、必要に応じて置換されたヘテロシクリルの場合）、任意の置換可能な位置上に存在していてもよく、例えば、ヘテロシクリル基が結合している位置を含む。

20

【0038】

「ヘテロ」は、化合物または化合物に存在する基を記載するために使用する場合、化合物または基における1つまたは複数の炭素原子が窒素、酸素、または硫黄のヘテロ原子で置き換えられていることを意味する。ヘテロは、上述のヒドロカルビル基、例えば、アルキル、例えば、ヘテロアルキル；カルボシクリル、例えば、ヘテロシクリル；アリール、例えば、ヘテロアリール；および1から5個のヘテロ原子、特に1から3個のヘテロ原子を有する類似のもののいずれかに適用してもよい。

30

【0039】

本明細書において使用する場合、「シアノ」は-CNを指す。

【0040】

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、本明細書において使用する場合、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）、およびヨウ素（ヨード、-I）から選択される原子を指す。ある特定の実施形態において、ハロ基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。

40

【0041】

「アルコキシ」という用語は、本明細書において使用する場合、酸素原子を介して別の部分に結合しているアルキル基を指す（-O（アルキル））。非限定的な例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびブトキシがある。

【0042】

「ハロアルコキシ」は、酸素原子を介して別の部分に結合しているハロアルキル基、例えば、これらに限定されるものではないが、-OCHF₂または-OCF₃である。

50

【0043】

「ハロアルキル」という用語は、ハロゲンがフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素から独立して選択される1つまたは複数のハロゲン原子で置換されたモノ、ポリ、およびペルハロアルキル基を含む。 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル- $O-C_1 \sim 4$ アルキル基に関しては、結合点はハロゲン化されたアルキル部分に生じる。

【0044】

本明細書において使用する場合、「オキソ」は $-C=O$ を指す。

【0045】

一般的に、「置換された」という用語は、「必要に応じて」という用語が先行しているかどうかにかかわらず、基（例えば、炭素または窒素原子）に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基、例えば置換の際に安定な化合物、例えば、転移、環化、消失、または他の反応によって変換が自発的に行われることがない化合物をもたらす置換基で置き換えられていることを意味する。別段指示がない限り、「置換された」基とは、基の1つまたは複数の置換可能な位置に置換基を有しており、任意の所与の構造における1つを超える位置が置換された場合、各位置における置換基は同じであるかまたは異なっている。

10

【0046】

窒素原子は、原子価が許す限り置換されていてもされていなくてもよく、第一級、第二級、第三級、および第四級の窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基としては、これらに限定されるものではないが、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および5～14員ヘテロアリールがあるか、または窒素原子に結合している2つの R^{cc} 基が結合して3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成しており、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、0、1、2、3、4、または5 R^{dd} 基で独立して置換されており、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は上記で定義されたとおりである。

20

30

【0047】

これらのおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例、および特許請求の範囲により詳細に記載する。本発明は、上記の例示的な置換基のリストによっていかなる方法においても限定されることを意図するものではない。

【0048】

他の定義

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される担体」とは、製剤化される化合物の薬理学的活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本明細書において記載する組成物において使用してもよい薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとしては、これらに限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂肪がある。

40

50

【0049】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される塩」とは、健全な医学的判断の範囲内で過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしにヒトおよび下等動物の組織との接触に使用するのに好適であり、妥当な利点／リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容される塩は当技術分野において周知である。例えば、Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences (1977年) 66巻：1～19頁に薬学的に許容される塩を詳述している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩としては、好適な無機および有機の酸および塩基由来のものがある。薬学的に許容される非毒性の酸付加物塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸を用いて、または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸を用いて、または当技術分野において使用される他の方法、例えばイオン交換を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などがある。適切な塩基由来の薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1\sim 4}\text{アルキル})_4$ 塩がある。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどがある。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、対イオン、例えば、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネート、およびアリアルスルホネートを使用して形成された非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンのカチオンがある。

10

20

30

【0050】

本明細書において使用する場合、投与が検討される「対象」としては、これらに限定されるものではないが、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性または女性、例えば、小児対象（例えば、乳児、児童、青年）または成人対象（例えば、若年成人、中年成人または高齢成人））および／または非ヒト動物、例えば、哺乳動物、例えば、霊長目（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、齧歯動物、ネコ、および／またはイヌがある。ある特定の実施形態において、対象はヒトである。ある特定の実施形態において、対象は非ヒト動物である。「ヒト」、「患者」、および「対象」という用語は、本明細書において区別せずに使用される。

40

【0051】

疾患、障害、および状態は、本明細書において区別せずに使用される。

【0052】

本明細書において使用する場合、特に指定がない限り、「処置する」、「処置すること」および「処置」という用語は、対象が指定の疾患、障害または状態に罹患している間に生じ、疾患、障害または状態の重症度を減少させるか、または疾患、障害または状態の進行を遅延させるかもしくは遅くする作用を検討しており（「治療的処置」）、また、対象が指定の疾患、障害または状態に罹患し始める前に生じる作用も検討している（「予防的処置」）。

【0053】

本明細書において使用する場合、化合物の「有効量」とは、所望の生物学的応答を誘発

50

するのに十分な量を指す。当業者であれば理解するであろうように、本発明の化合物の有効量は、因子、例えば、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置される疾患、投与様式、ならびに対象の年齢、健康、および状態によって変化する可能性がある。有効量は、治療的および予防的処置を包含する。

【0054】

本明細書において使用する場合、特に指定がない限り、化合物の「治療有効量」とは、疾患、障害もしくは状態の処置において治療的利点を提供するのに、または疾患、障害もしくは状態に関連する1つもしくは複数の兆候を遅延させるかもしくは最小限にするのに十分な量である。化合物の治療有効量とは、単独のまたは他の治療法と組み合わせた治療剤の量であって、疾患、障害または状態の処置において治療的利点を提供する量を意味する。「治療有効量」という用語は、治療法全体を改善し、疾患もしくは状態の兆候もしくは原因を減少させるかもしくは回避するか、または別の治療剤の治療的有効性を増強する量を包含する場合がある。

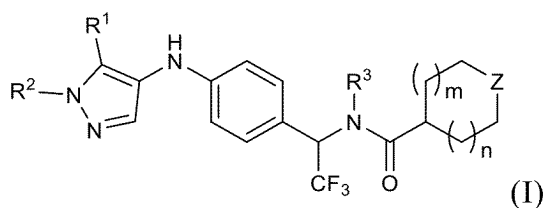
10

【0055】

化合物

1つの態様において、式(I)によって表される化合物：

【化6】



20

またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が本明細書において提供される（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、およびアリールからなる群から選択され、 R^1 は、 R^{1a} からそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、またはこれらを超える置換基によって、1つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

30

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^2 は、 R^{2a} からそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、またはこれらを超える置換基によって、1つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^3 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{1a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{2a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $-O-C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択され；

Z は、 $-C(H)(R^A)-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^A-$ であり；

R^A は、 $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、または5～6員ヘテロアリールであり；

40

m は、0 または 1 であり；

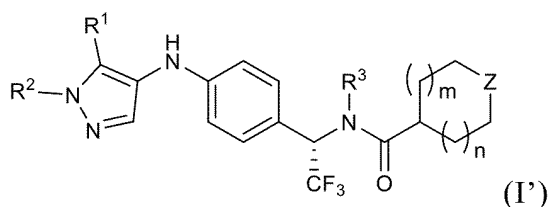
n は、0 または 1 である）。

【0056】

いくつかの実施形態において、化合物は式(I')：

50

【化 7】



またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩によって表される（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、およびアリールからなる群から選択され、 R^1 は、 R^{1a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^2 は、 R^{2a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^3 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{1a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{2a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $-O-C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択され；

Z は、 $-C(H)(R^A)-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NR^A-$ であり；

R^A は、 $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 である）。

【0057】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、およびアリールからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよい。

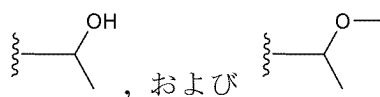
【0058】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、およびアリールからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい。

【0059】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、シクロプロピル、フェニル、

【化 8】



からなる群から選択される。

【0060】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびアリールは、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよい。

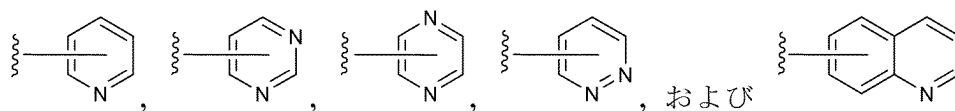
【0061】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびアリールは、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい。

【0062】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

【化9】



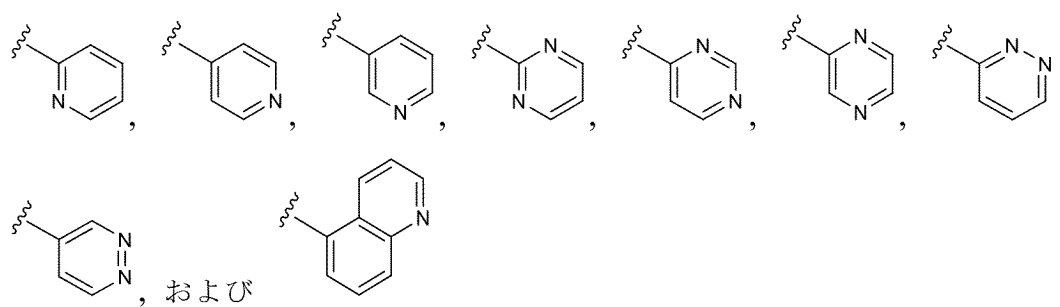
10

からなる群から選択される。

【0063】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

【化10】



20

からなる群から選択される。

【0064】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはアリールであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびアリールは、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で置換されている。

30

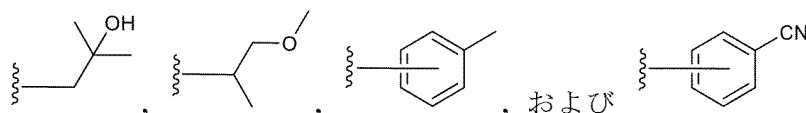
【0065】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルは、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で置換されている。

【0066】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化11】



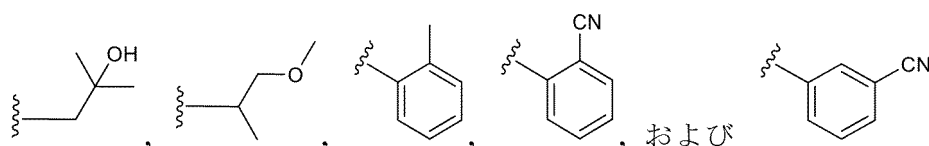
40

からなる群から選択される。

【0067】

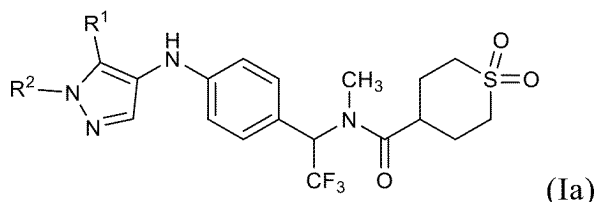
いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化12】



50

【化 1 5】



またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が本明細書において提供される（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、またはアリールから選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{1a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^2 は、 R^{2a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

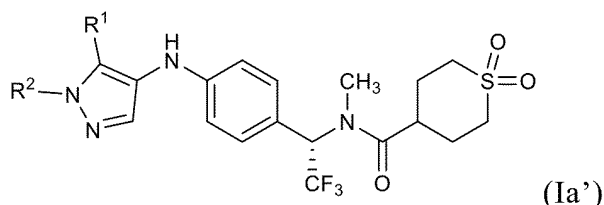
R^{1a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{2a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $-O-C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される）。

【0081】

いくつかの実施形態において、化合物は式（Ia'）：

【化 1 6】



またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩によって表される（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、またはアリールから選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{1a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ～ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^2 は、 R^{2a} からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはこれらを超える置換基によって、1 つまたは複数の利用可能な炭素上で必要に応じて置換されていてもよく；

R^{1a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^{2a} は、独立して、出現ごとに、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $-O-C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される）。

【0082】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、またはアリールであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよい。

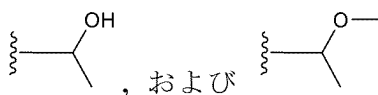
【0083】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ま

たはアリールであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい。

【0084】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、フェニル、
【化17】



からなる群から選択される。

10

【0085】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびアリールは、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよい。

【0086】

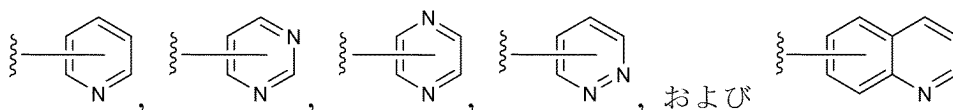
いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびアリールは、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい。

20

【0087】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

【化18】



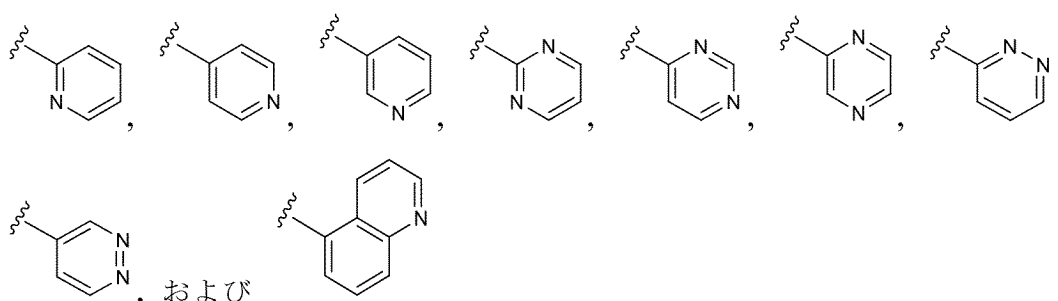
からなる群から選択される。

30

【0088】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

【化19】



40

からなる群から選択される。

【0089】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはアリールであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびアリールは、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で置換されている。

【0090】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフェニルは、ヒドロキシル、シアノ、 CH_3 、または $-O-CH_3$ で

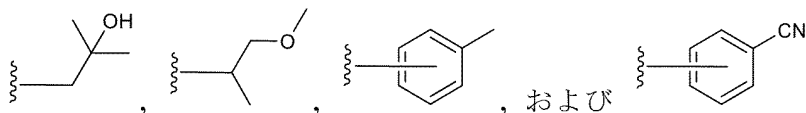
50

置換されている。

【0091】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化20】

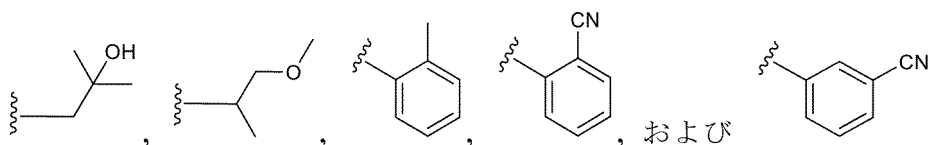


からなる群から選択される。

【0092】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化21】

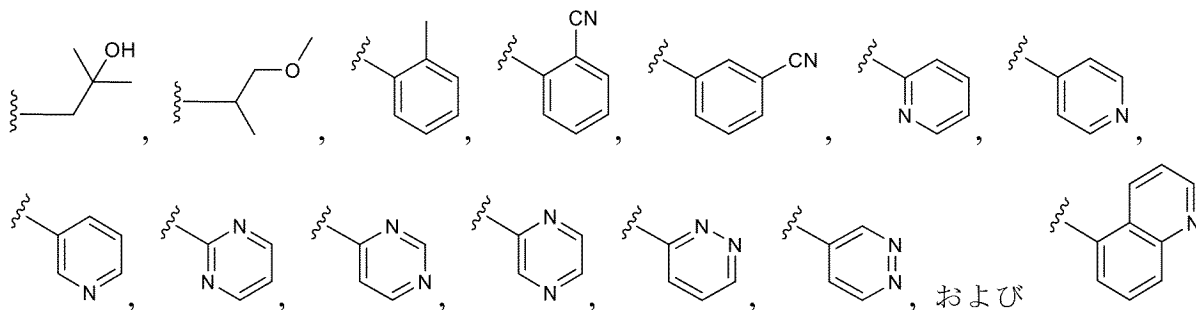


からなる群から選択される。

【0093】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 CH_3 、シクロプロピル、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、フェニル、

【化22】

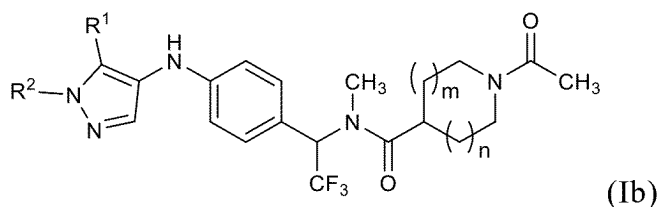


からなる群から選択される。

【0094】

別の態様において、式(Ib)によって表される化合物：

【化23】



またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が本明細書において提供される（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、アリールまたは 5～6 員ヘテロアリールであり、アリールは、シアノで必要に応じて置換されていてもよく；

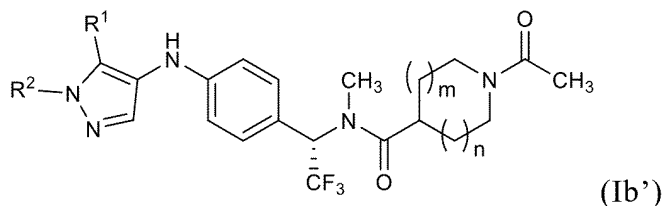
m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 である）。

【0095】

いくつかの実施形態において、化合物は式 (Ib') :

【化24】



10

またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩によって表される（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよく； R^2 は、アリールまたは 5～6 員ヘテロアリールであり、アリールは、シアノで必要に応じて置換されていてもよく；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 である）。

【0096】

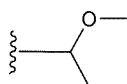
いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい。

20

【0097】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、シクロプロピル、および

【化25】



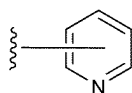
からなる群から選択される。

30

【0098】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニルまたは

【化26】



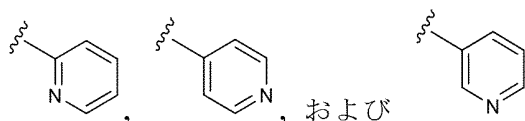
であり、フェニルは、シアノで必要に応じて置換されている。

【0099】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、

40

【化27】



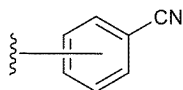
からなる群から選択される。

【0100】

いくつかの実施形態において、 R^2 は

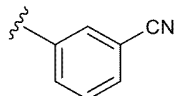
50

【化 28】



である。いくつかの実施形態において、 R^2 は

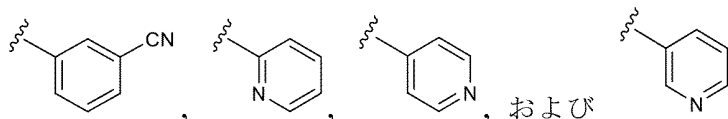
【化 29】



10

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、

【化 30】



からなる群から選択される。

【0101】

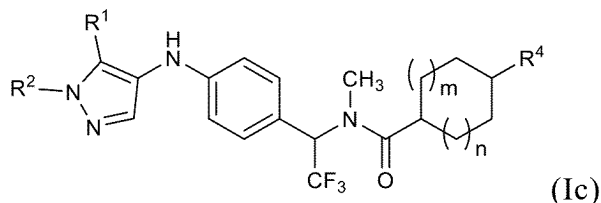
いくつかの実施形態において、 m は 0 であり、 n は 0 である。いくつかの実施形態において、 m は 1 であり、 n は 1 である。

20

【0102】

別の態様において、式 (Ic) によって表される化合物：

【化 31】



30

またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が本明細書において提供される（式中：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、アリールまたは 5～6 員ヘテロアリールであり、アリールは、シアノで必要に応じて置換されていてもよく；

R^4 は、 $-C(O)OH$ または 5～6 員ヘテロアリールであり；

m は、0 または 1 であり；

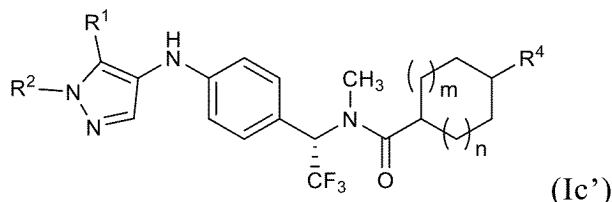
n は、0 または 1 である）。

40

【0103】

いくつかの実施形態において、化合物は式 (Ic')：

【化 32】



50

またはこれらの立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩によって表される（式中）：

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよく；

R^2 は、アリールまたは 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、アリールは、シアノで必要に応じて置換されていてもよく；

R^4 は、 $-C(O)OH$ または 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 である）。

【0104】

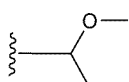
10

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O-CH_3$ で必要に応じて置換されていてもよい。

【0105】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 CF_3 または

【化33】



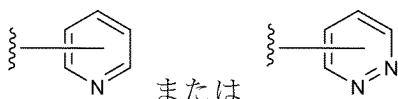
である。

【0106】

20

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、

【化34】



または

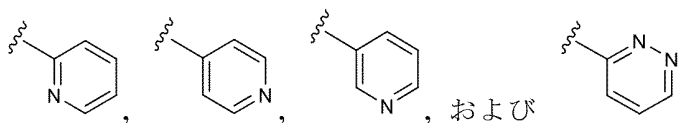
であり、フェニルは、シアノで必要に応じて置換されている。

【0107】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、

【化35】

30



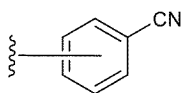
, および

からなる群から選択される。

【0108】

いくつかの実施形態において、 R^2 は

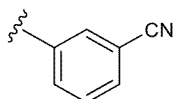
【化36】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は

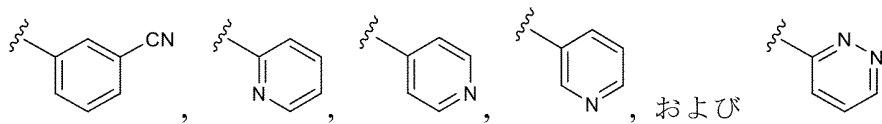
【化37】



である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、フェニル、

50

【化 3 8】



からなる群から選択される。

【0109】

いくつかの実施形態において、 m は0であり、 n は0である。

【0110】

いくつかの実施形態において、 R^4 は $-C(O)OH$ である。

10

【0111】

いくつかの実施形態において、化合物は、表1に示す任意の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【表 1 - 1】

表 1. 化合物のリスト

化合物番号	構造
1.1	
1.2	
1.3	

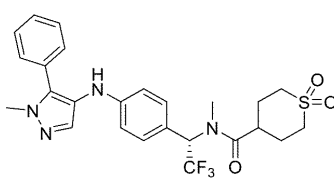
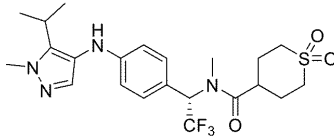
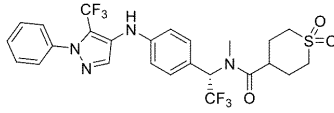
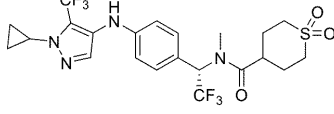
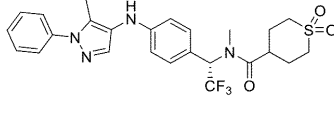
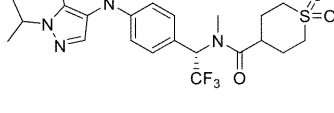
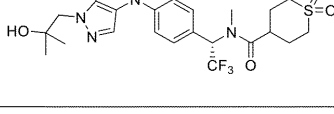
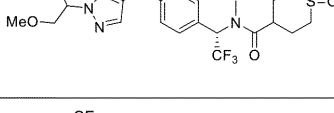
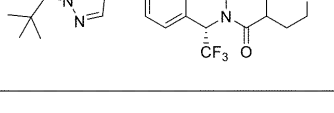
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物番号	構造
1.4	
1.5	
1.6	
1.7	
1.8	
1.9	
1.10	
1.11	
1.12	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物番号	構造
1.13	
1.14	
1.15	
1.16	
1.17	
1.18	
1.19	
1.20	
1.21	
1.22	

10

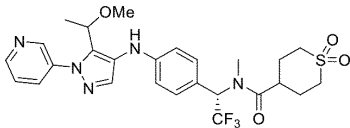
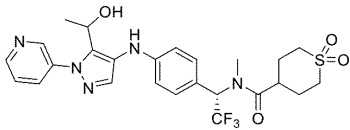
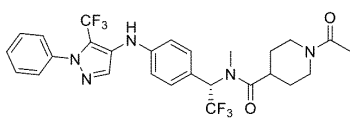
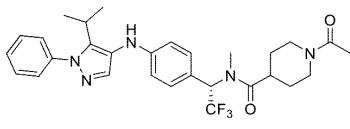
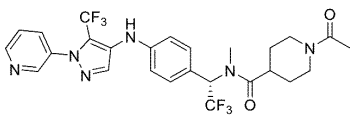
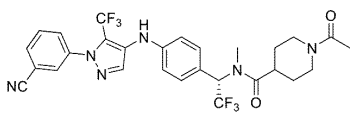
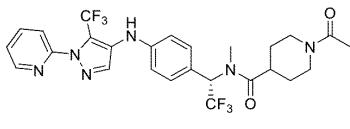
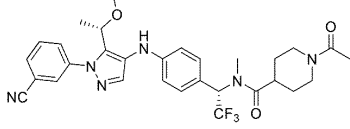
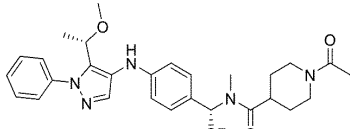
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	構造
1.23	
1.24	
1.25	
1.26	
1.27	
1.28	
1.29	
1.30	
1.31	

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	構造
1.32	
1.33	
1.34	
1.35	
1.36	
1.37	
1.38	
1.39	
1.40	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物番号	構造
1.41	
2.1	
2.2	
2.3	
2.4	
2.5	
2.6	
2.7	
2.8	

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物番号	構造
2.9	
2.10	
2.11	
2.12	
2.13	
2.14	
3.1	

10

20

30

【0112】

医薬組成物および投与経路

本発明に従って提供される化合物は、医薬組成物の形態で通常投与される。したがって本発明は、活性成分として記載する化合物のうちの1つもしくは複数またはこれらの薬学的に許容される塩もしくはエステルと、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤およびフィラーを含む担体、滅菌水溶液およびさまざまな有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、可溶化剤ならびにアジュバントとを含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は単独で投与しても、他の治療剤と組み合わせて投与してもよい。そのような組成物は医薬分野において周知の様式で調製される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia、Pa. 第17版（1985年）；およびModern Pharmaceuticals、Marcel Dekker, Inc. 第3版（G

40

50

． S． Banker & C． t． Rhodes 編）を参照のこと）。

【0113】

医薬組成物は、例えば、直腸、頬側、鼻腔内および経皮の経路を含む、参照により組み込まれる特許および特許出願に記載されているような類似の有用性を有する薬剤の許容される投与様式のいずれかによって、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所によって、吸入剤として、または含浸もしくはコーティングされたデバイス、例えば、ステントもしくは動脈挿入用円筒状ポリマーを介して、単回用量または複数回用量のいずれかで投与してもよい。

【0114】

投与に関する1つの様式は、非経口、特に注射によるものである。注射による投与のために本発明の新規な組成物を組み込むことができる形態としては、ゴマ油、コーン油、綿実油、または落花生油を用いた水性もしくは油性の懸濁液、またはエマルション剤、ならびにエリキシル剤、マンニトール液、デキストロース液、または滅菌水溶液、および類似の医薬用ビヒクルがある。生理食塩水中の水溶液も注射に従来から使用されているが、本発明の文脈においてあまり好ましくはない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（およびこれらの好適な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油も用いてもよい。例えば、コーティング、例えばレシチンを使用することによって、分散体の場合は必要とされる粒子サイズを維持することによって、および界面活性剤を使用することによって適切な流動性を維持することができる。さまざまな抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって微生物の作用を阻止することができる。

【0115】

滅菌注射用溶液は、必要に応じて上記で列挙したさまざまな他の成分とともに適切な溶媒中に必要とされる量で本発明による化合物を組み込み、続いて濾過し、滅菌することによって調製される。一般的に、分散剤は、基本的な分散媒体および上記で列挙されたものから必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクル中にさまざまな滅菌済み活性成分を組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製法は真空ドライおよびフリーズドライの技術であり、これらによって、その粉末のあらかじめ滅菌濾過された溶液から、活性成分と任意の追加の所望の成分との粉末が得られる。

【0116】

経口投与は、本発明による化合物を投与するための別の経路である。投与は、カプセル剤または腸溶性コーティング錠などを介して行ってもよい。少なくとも1つの本明細書において記載する化合物を含む医薬組成物の作製において、活性成分は、賦形剤によって通常希釈され、および／またはカプセル剤、分包剤、紙または他の容器の形態であり得る担体内に封入される。賦形剤が希釈剤としての役割を果たす場合、それは固体、半固体、または液体の材料（上記のもの）の形態であってもよく、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する。したがって、組成物は、錠剤、ピル剤、散剤、トローチ剤、分包剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、エマルション剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体のまままたは液体媒体中）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含む軟膏剤、軟ゼラチンおよび硬ゼラチンカプセル剤、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末剤の形態であってもよい。

【0117】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースがある。製剤は、滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤、例えば、メチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート；甘味剤；および香味剤をさらに含んでもよい。

【0118】

本発明の組成物は製剤化してもよく、その結果、当技術分野において既知の手順を用いることによって患者に投与後、活性成分の迅速な、持続性の、または遅延性の放出が提供される。経口投与のための制御放出薬物送達システムとしては、ポリマーコーティングされた貯蔵部を含む浸透圧ポンプシステムおよび溶解システム、または薬物ポリマーマトリックス製剤がある。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号；同第4,326,525号；同第4,902,514号；および同第5,616,345号で与えられている。本発明の方法に使用するための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ剤」）を用いる。そのような経皮パッチは、本発明の化合物の連続的または非連続的な注入を制御された量で提供するために使用してもよい。医薬品を送達するための経皮パッチ剤の構築および使用は当技術分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号および同第5,001,139号を参照されたい。そのようなパッチ剤は、医薬品を連続的に、パルスで、またはオンデマンドで送達するために構築してもよい。

10

【0119】

組成物は、単位投薬形態で好ましくは製剤化される。「単位投薬形態」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物に関する単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な医薬賦形剤と関連して所望の治療効果を生成するために計算された所定の量の活性材料を含んでいる（例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル）。化合物は、薬学的に有効な量で一般的に投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、通常、処置されることになる状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の兆候の重症度などを含む関連する環境の観点から医師によって判定されることになる点は理解されるであろう。

20

【0120】

固体組成物、例えば錠剤の調製に関しては、主要活性成分を医薬賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質な混合物を含む固体プレ製剤組成物を形成する。これらのプレ製剤組成物を均質なものとして言及する場合、それは活性成分が組成物全体にわたって均一に分散しており、その結果、組成物が均等に有効な単位投薬形態、例えば、錠剤、ピル剤およびカプセル剤に容易に細分化することができることを意味する。

【0121】

本発明の錠剤またはピル剤は、長期作用の利点をもたらす投薬形態を提供するために、または胃の酸条件から保護するために、コーティングあるいは調合してもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内部投薬量および外部投薬量の構成要素を含んでもよく、後者は前者を覆うエンベロープの形態である。2つの構成要素は、胃内での崩壊に抵抗する役割を果たし、内部構成要素を十二指腸へ無傷で通過させるかまたはその放出を遅延させる腸溶性層によって分離してもよい。さまざまな材料をそのような腸溶性層またはコーティングのために使用してもよく、そのような材料としては、いくつかのポリマー酸およびポリマー酸と材料、例えば、シェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースとの混合物がある。

30

【0122】

吸入または吹入剤のための組成物は、薬学的に許容される水性または有機溶媒中の溶液および懸濁液、またはこれらの混合物、および粉末剤を含む。液体または固体組成物は、上記の好適な薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。好ましくは、組成物は、局所的または全身的効果のために口呼吸または鼻呼吸の経路によって投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧してもよい。噴霧される溶液は、噴霧デバイスから直接吸入してもよいが、または噴霧デバイスは、フェイスマスク Tent または間欠的な陽圧呼吸機に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口でまたは経鼻で好ましくは投与してもよい。

40

【0123】

50

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、開示される化合物またはその立体異性体および／または薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む。

【0124】

使用法

本明細書において記載する化合物および組成物は、MALT1をモジュレートするのに一般的に有用であり、疾患または障害、特にMALT1のタンパク質分解および／または自己タンパク質分解の活性のモジュレートに感受性が強いものの処置に有用である。いくつかの実施形態において、本明細書において記載する化合物および組成物は、MALT1の阻害に有用である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、調節異常なNF- κ B活性化によって特徴付けられる疾患、障害、または状態、例えば、自己免疫障害または免疫学的障害および炎症性障害、アレルギー性障害、呼吸器障害および腫瘍学的障害の処置において有用であり得ることが考えられる。

10

【0125】

典型的な実施形態において、本発明は、本明細書において開示される化合物、およびそのような化合物の薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるエステル、互変異性体、多形、およびプロドラッグを包含することを意図する。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書において記載する化合物、例えば、式I、Ia、Ib、またはIcの化合物の薬学的に許容される付加塩、薬学的に許容されるエステル、付加塩の溶媒和物（例えば、水和物）、互変異性体、多形、エナンチオマー、エナンチオマー混合物、立体異性体または立体異性体混合物（純粋なものまたはラセミ混合物または非ラセミ混合物のままのもの）を含む。

20

【0126】

いくつかの実施形態において、自己免疫性および炎症性の障害は、関節炎、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、胃炎、膵炎、クローン疾患、セリアック疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、関節リウマチ、リウマチ熱、痛風、臓器または移植拒絶反応、急性または慢性移植片対宿主疾患、慢性同種移植拒絶反応、ベーチェット疾患、ブドウ膜炎、乾癬、乾癬性関節炎、BENTA疾患、多発性筋炎、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、尋常性座瘡、重症筋無力症、化膿性汗腺炎、グレーブス疾患、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、および水疱形成障害（例えば、尋常性天疱瘡）、ANCA関連脈管炎、ヘノッホシェーンライン紫斑病、および免疫-複合体脈管炎を含む抗体介在性血管炎症候群（感染症またはがんに対して原発的または二次的なもの）から選択される。

30

【0127】

いくつかの実施形態において、自己免疫性または炎症性の障害または疾患は、急性移植片対宿主疾患、慢性移植片対宿主疾患、ループス、強皮症、乾癬性関節炎、原発性硬化性胆管炎、関節リウマチ、および炎症性腸疾患からなる群から選択される。

【0128】

いくつかの実施形態において、腫瘍学的障害は、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病および生殖細胞腫瘍、腺癌、膀胱がん、明細胞癌腫、皮膚がん、脳がん、子宮頸部がん、結腸がん、直腸結腸がん、子宮内膜がん、脳腫瘍、乳がん、胃がん、生殖細胞腫瘍、神経膠芽腫、肝腺腫、ホジキンリンパ腫、肝臓がん、腎臓がん、肺がん、膵臓がん、頭部／頸部／咽喉がん、卵巣がん、皮膚腫瘍、前立腺がん、腎細胞癌腫、胃がん、血液がん、髄芽腫、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、特にセザリー症候群、菌状息肉腫、皮膚T細胞リンパ腫、T細胞急性リンパ芽球性白血病、黒色腫、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞新生物、悪性黒子由来黒色腫、末端黒子型黒色腫、扁平上皮細胞癌腫、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、表在拡大型黒色腫、末端黒子型黒色腫、粘膜黒色腫、結節性黒色腫、ポリープ状黒色腫、線維形成性黒色腫、無色素性黒色腫、軟部組織黒色腫、小さな母斑様細胞を伴う黒色腫、スピッツ母斑の特徴を伴う黒色腫、ぶどう膜黒色腫

40

50

、前駆T細胞、白血病／リンパ腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病／リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉腫、末梢性T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫からの結節性硬化症、ホジキンリンパ腫の混合細胞性亜型、非小細胞肺癌、大細胞癌腫、および小細胞肺癌腫から選択される。

【0129】

いくつかの実施形態において、腫瘍学的障害は、腫瘍の形態のがんまたは先天性の血液がんである。いくつかの実施形態において、腫瘍は固形腫瘍である。いくつかの実施形態において、腫瘍は、悪性および／または転移性のものである。いくつかの実施形態において、腫瘍は、腺腫、腺癌、芽細胞腫（例えば、肝芽腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫および網膜芽細胞腫）、癌腫（例えば、直腸結腸癌腫または肝細胞癌腫、脾臓、前立腺、胃、食道、子宮頸部、および頭頸部の癌腫、ならびに腺癌）、デスモイド腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、内分泌腫瘍、生殖細胞腫瘍、リンパ腫、白血病、肉腫（例えば、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、またはその他の軟部組織肉腫）、ウィルムス腫瘍、肺腫瘍、結腸腫瘍、リンパ液腫瘍、乳房腫瘍または黒色腫から選択される。

10

【0130】

いくつかの実施形態において、アレルギー性障害は、接触性皮膚炎、セリアック疾患、喘息、イェダニ、花粉および関連アレルギーに対する過敏症、ならびにベリリウム症から選択される。

【0131】

いくつかの実施形態において、呼吸器障害は、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症、肺水腫、肺塞栓症、肺炎、肺サルコイドーシス、珪肺症、肺線維症、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、原発性肺高血圧症および肺気腫から選択される。

20

【0132】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、血管炎状態、アレルギー性疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性または慢性移植拒絶反応、移植片対宿主病、造血起源のがんまたは固形腫瘍、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫または他のB細胞リンパ腫の処置において有用であり得る。

【0133】

組合せ療法

本明細書において記載する組成物の化合物は、別の薬剤または治療法と組み合わせて投与してもよい。本明細書において開示される化合物が投与されることになる対象は、別の薬剤または治療法を用いた処置から利点が得られるであろう疾患、障害、もしくは状態、またはこれらの症状を有していてもよい。

30

【0134】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載する組成物の化合物は、1つまたは複数の他の治療剤と同時に、またはそれらの前後に投与してもよい。いくつかの実施形態において、本明細書において記載する組成物の化合物は、他の薬剤と同じかもしくは異なる投与経路によって個別に、または同じ医薬組成物中で一緒に投与してもよい。

【0135】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載する化合物は、単独の活性成分として投与しても、他の薬物、例えば、免疫抑制剤もしくは免疫モジュレート剤もしくは他の抗炎症薬剤、例えば、同種もしくは異種移植片の急性もしくは慢性拒絶または炎症性もしくは自己免疫性障害を処置または阻止するためのもの、または化学療法剤、例えば悪性細胞抗増殖剤とともに、例えばこれらに対するアジュバントとして投与してもよい。例えば、本発明の化合物は、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリンAまたはFK506；mTOR阻害剤、例えば、ラパマイシン、40-0-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシン、バイオリムス-7またはバイオリムス-9；免疫抑制特性を有するアスコマイシン、例えば、ABT-281、ASM981；副腎皮質ステロイド；シクロホスファミド；アザチオブレン；メトトレキサート；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノ

40

50

ール酸または塩；ミコフェノール酸モフェチル；またはIL-1ベータ阻害剤と組み合わせて使用してもよい。

【0136】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載する化合物は、PI3K阻害剤である補助薬剤（co-agent）と併用される。

【0137】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載する化合物は、BTK（ブルトンチロシンキナーゼ）に影響を与える補助薬剤と併用される。

【0138】

腫瘍学的疾患の処置に関しては、本明細書において記載する化合物は、B細胞モジュレート剤、例えば、リツキシマブ、オファツムマブ、BTKまたはSYKの阻害剤、PKC、PI3K、PDK、PI3M、JAKおよびmTORの阻害剤、ならびにBH3模倣物と組み合わせて使用してもよい。

10

【実施例】

【0139】

実施例

以下の代表的な例は、本発明の例示を助けることを意図しており、発明の範囲を限定することを意図するものではなく、そう解釈するべきでもない。

【0140】

本明細書において提供される化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して容易に利用可能な出発材料から調製することができる。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、特に記載がない限り他のプロセス条件も使用してもよいことは理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒に伴って変化する場合があるが、そのような条件は所定の最適化によって当業者が判定してもよい。

20

【0141】

さらに、当業者に理解されるであろうように、従来の保護基は、ある特定の官能基が不所望の反応を受けるのを阻止するために必要な場合がある。特定の官能基に関する好適な保護基の選択ならびに防護および脱保護に関する好適な条件は当技術分野において周知である。例えば、多数の保護基、ならびにそれらの導入および除去は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第2版、Wiley, New York, 1991年およびそこに引用されている文献に記載されている。

30

【0142】

本明細書において提供される化合物は、既知の標準的な手順によって単離し、精製してもよい。そのような手順としては、再結晶、濾過、フラッシュクロマトグラフィー、研和、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、または超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）がある。フラッシュクロマトグラフィーは、手動でまたは自動システムを介して行ってもよいことに留意されたい。本明細書において提供される化合物は、既知の標準的な手順、例えば、核磁気共鳴分光法（NMR）または液体クロマトグラフィー質量分析法（LCMS）によって特徴付けてもよい。NMR化学シフトは100万分の1（ppm）で報告され、当業者に周知の方法を使用して生成される。

40

略語のリスト：

EtOAc、EA 酢酸エチル

THF テトラヒドロフラン

PE 石油エーテル

MeOH メタノール

EtOH エタノール

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

FA ギ酸

50

DCM ジクロロメタン
 MeCN、ACN、CH₃CN アセトニトリル
 キサントホス 4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9-ジメチルキサンテン
 h、hr、hrs 時間
 Calcd 計算値
 UV 紫外線
 rt 室温
 DIEA、DIPEA N, N-ジイソプロピルエチルアミン
 Pd₂(dba)₃ トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)
 Et₃N、TEA トリエチルアミン
 Cs₂CO₃ 炭酸セシウム
 INT 中間体
 t-BuOH tert-ブチルアルコール
 Boc tert-ブチルオキシカルボニル
 LiOH・H₂O 水酸化リチウム-水和物
 NH₄Cl 塩化アンモニウム
 DPPA ジフェニルホスホリルアジド
 NaOH 水酸化ナトリウム
 (COCl)₂ 塩化オキサリル
 NaN₃ アジ化ナトリウム
 CDI 1, 1'-カルボニルジイミダゾール
 BnOH ベンジルアルコール
 Cbz ベンジルオキシカルボニル
 SnCl₂ 塩化スズ
 HCl 塩酸
 NaNO₂ 亜硝酸ナトリウム
 KOH 水酸化カリウム
 BH₃・DMS ボランジメチルスルフィド複合体
 H₂O₂ 過酸化水素
 RuCl₃ 三塩化ルテニウム
 NaIO₄ 過ヨウ素酸ナトリウム
 NaH 水素化ナトリウム
 KNO₃ 硝酸カリウム
 H₂SO₄ 硫酸
 Pd/C 炭素上パラジウム
 DMF-DMA、(CH₃)₂NCH(OCH₃)₂ N, N-ジメチルホルムアミドジ
 メチルアセタール
 CF₃CH₂OH 2, 2, 2-トリフルオロエタノール
 N₂H₄ ヒドラジン
 CH₃(NH)NH₂ メチルヒドラジン
 MeI ヨウ化メチル
 LiHMDS リチウムビス (トリメチルシリル) アミド
 (n-Bu)₄NOAc テトラブチルアンモニウムアセテート
 TMSCF₃ トリメチル (トリフルオロメチル) シラン
 AcOH 酢酸
 PtO₂ 酸化白金
 NaBH₃CN シアノ水素化ホウ素ナトリウム
 CuCN シアン化第一銅
 MgCl₂ 塩化マグネシウム
 K₂CO₃ 炭酸カリウム

10

20

30

40

50

CuI ヨウ化第一銅

CH₂I₂ ジヨードメタン

Pd(PPh₃)₂Cl₂ ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド

NaBH₄ 水素化ホウ素ナトリウム

【0143】

実施例1. 化合物の調製

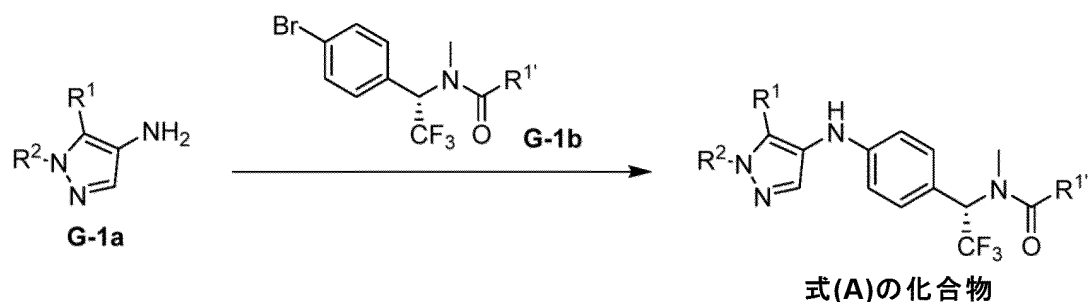
本明細書において記載する化合物を調製するための方法は、以下の合成スキームにおいて示される。これらのスキームは、本発明を例示する目的のために与えられ、いかなる方法においても本発明の範囲または趣旨を限定するものとしてみなされるべきではない。スキームに示す出発材料は、市販の供給源から得ても、文献に記載されている手順に基づいて市販されている供給源から調製してもよい。

【0144】

1. スキーム1を使用して調製された化合物

スキーム1:

【化39】



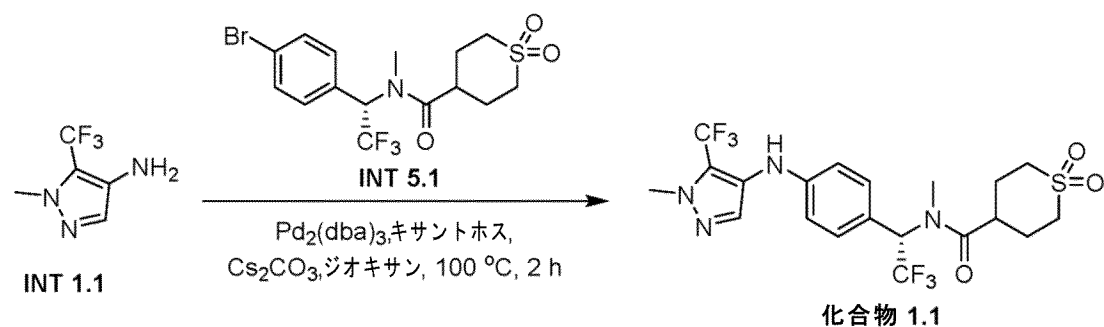
G-1aをR¹含有カルボキサミドG-1bと反応させて式(A)の化合物が得られる。

【0145】

スキーム1を使用して調製された化合物の例示的な手順:

(S)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)フェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド(化合物1.1)の合成

【化40】



ジオキサン(2 mL)中の、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン[INT 1.1の遊離塩基](50 mg、302 μmol)および(S)-N-(1-(4-プロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド[INT 5.1](155 mg、362 μmol)の混合物に、Pd₂(dba)₃(27.6 mg、30.2 μmol)、キサントホス(34.9 mg、60.4 μmol)およびCs₂

CO₃ (295 mg、906 μmol) を添加した。混合物を N₂ 雰囲気下、100 °C で 2 時間攪拌し、その後、水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを prep-HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 mm × 5 μm、条件: 水中の 42% ~ 62% CH₃CN (0.05 v/v % 水酸化アンモニア) - ACN、流速: 35 mL/分) で精製して、(S)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)フェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド [化合物 1.1] (20.6 mg、40.1 μmol、収率 13.3%) を白色乾燥粉末として得た。m/z: [M+H]⁺ C₂₀H₂₃F₆N₄O₃S に関する計算値 513.1; 実測値 513.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.55 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 - 5.95 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.30 - 3.09 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.39 - 2.10 (m, 4H).

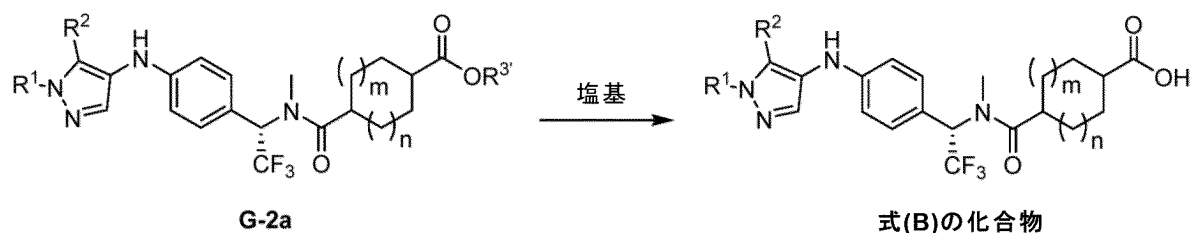
10

[0146]

2. スキーム 2 を使用して調製された化合物

スキーム 2:

[化 4 1]



20

出発材料 G-2a を塩基 (LiOH・H₂O または NaOH) で処置して、式 (B) の化合物が得られる。R² は、フェニル、ピリジル、またはピリダジンであり; R¹ は CF₃ または (S)-メトキシエタンであり; m および n は、それぞれ独立して、0 または 1 である。R³ は、メチルまたはベンジルである。

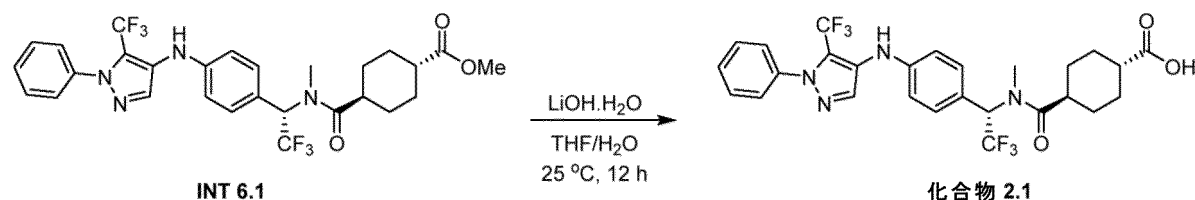
30

[0147]

スキーム 2 を使用して調製された化合物の例示的な手順:

(1S, 4r)-4-(メチル(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)フェニル)エチル)カルバモイル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (化合物 2.1) の合成

[化 4 2]



40

THF (3 mL) および H₂O (1 mL) 中の、メチル (1r, 4r)-4-{メチル [(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-{[1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}フェニル)エチル]カルバモイル}シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 6.1] (280 mg、480 μmol) の混合物に、LiOH・H₂O (60.4 mg、1.44 mmol) を添加し、混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを Prep-HPLC (カラム: YMC Actus Triart C18 150 × 30 mm × 5 μm、表: 50 ~ 70 % B (A = 水 (0.225 % ギ酸) - ACN)、B = アセトニ

50

トリル)、流速: 35 mL/分、UV検出器 220 nm) で精製して、(1*S*, 4*r*)-4-(メチル((*S*)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)アミノ)フェニル)エチル)カルバモイル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 [化合物 2.1] (30.5 mg、53.6 μ mol、収率 11.2%) を白色乾燥粉末として得た。m/z: [M+H]⁺ C₂₇H₂₇F₆N₄O₃ に関する計算値 569.2 実測値 569.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 5H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.15 (br t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.01 – 1.82 (m, 2H), 1.67 (q, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H).

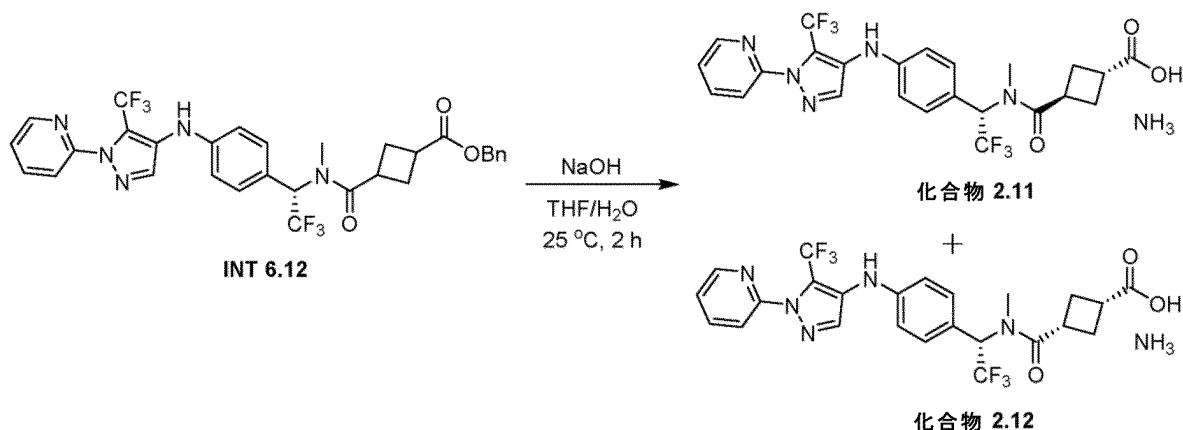
10

[0148]

(1*r*, 3*r*)-3-{メチル[(1*S*)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-{[1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]アミノ}フェニル)エチル]カルバモイル}シクロブタン-1-カルボン酸アミン (化合物 2.11) および (1*s*, 3*s*)-3-{メチル[(1*S*)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-{[1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]アミノ}フェニル)エチル]カルバモイル}シクロブタン-1-カルボン酸アミン (化合物 2.12) の合成

20

[化 43]



30

THF (5 mL) および水 (5 mL) 中の、ベンジル 3-{メチル[(1*S*)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-{[1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]アミノ}フェニル)エチル]カルバモイル}シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 6.12] (390 mg、617 μ mol) および水酸化ナトリウム (98.3 mg、2.46 mmol) の混合物を、25°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を同一タイプの別のものと合わせた。混合物を水 (10 mL) で希釈し、1*N* HCl で pH = 4 に調整し、EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを Prep-HPLC (カラム: YMC-Triart Prep C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 7 μ m、表: 9 ~ 49% B (A = 水 (0.1% NH₃ $\cdot$ H₂O および 10 mM NH₄HCO₃), B = アセトニトリル)、流速: 60 mL/分、UV検出器 220 nm) で精製して、オフホワイト色固形物 120 mg を得た。材料を SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm $\times$ 30 mm、10 μ m、表: 25% B (A = CO₂ (0.1% NH₃ H₂O/EtOH), B = EtOH)、流速: 60 mL/分、UV検出器 220 nm) で精製して、(1*r*, 3*r*)-3-{メチル[(1*S*)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-{[1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4

40

50

－イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロブタン－1－カルボン酸アミン [化合物 2.11] (41.0 mg、73.4 μ mol、収率 11.9%) および (1s, 3s)－3－{メチル [(1S)－2, 2, 2－トリフルオロ－1－(4－{[1－(ピリジン－2－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロブタン－1－カルボン酸アミン [化合物 2.12] (55.1 mg、98.6 μ mol、収率 16.0%) を白色固形物として得た。

化合物 2.11: m/z: [M+H]⁺ + C₂₄H₂₂F₆N₅O₃ に関する計算値 542.2; 実測値 542.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.58 – 8.48 (m, 1H), 7.89 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.51 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 4.4, 9.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 2.64 – 2.49 (m, 2H).

10

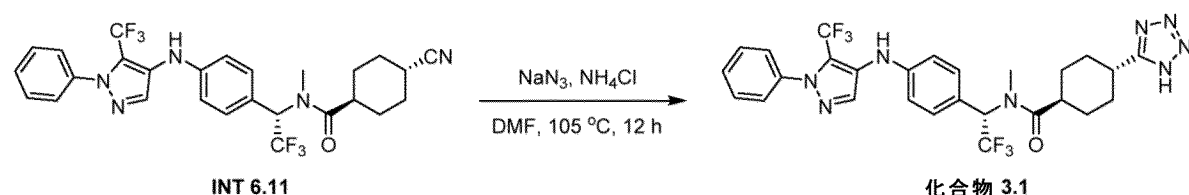
化合物 2.12: m/z: [M+H]⁺ + C₂₄H₂₂F₆N₅O₃ に関する計算値 542.2; 実測値 542.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.58 – 8.49 (m, 1H), 7.88 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.29 (五重線, J = 8.8 Hz, 1H), 3.17 (五重線, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.61 – 2.46 (m, 2H). [0149]

20

3. スキーム 3 を使用して調製された化合物

スキーム 3:

[化 4 4]



30

(1r, 4S)－N－((S)－1－(4－((4－シクロプロピル－1, 5－ナフチリジン－3－イル) アミノ) フェニル)－2, 2, 2－トリフルオロエチル)－N－メチル－4－(1H－テトラゾール－5－イル) シクロヘキサン－1－カルボキサミド (化合物 3.1) の合成

40

DMF (5 mL) 中の、(1r, 4r)－4－シアノ－N－メチル－N－[(1S)－2, 2, 2－トリフルオロ－1－(4－{[1－フェニル－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－イル] アミノ} フェニル) エチル] シクロヘキサン－1－カルボキサミド [INT 6.11] (100 mg、181 μ mol) および塩化アンモニウム (14.4 mg、271 μ mol) の溶液に、アジドナトリウム (40 mg、615 μ mol) を添加した。反応混合物を、窒素下、105 °C で 12 時間攪拌した。H₂O (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製 (1r, 4S)－N－((S)－1－(4－((4－シクロプロピル－1, 5－ナフチリジン－3－イル) アミノ) フェニル)－2, 2, 2－トリフルオロエチル)－N－メチル

50

10

20

30

40

50

INT 1-a $\xrightarrow[\text{トルエン, 100 } ^\circ\text{C, 1 h}]{\text{DPPA, Et}_3\text{N } t\text{-BuOH}}$ INT 1-b $\xrightarrow[\text{25 } ^\circ\text{C, 2 h}]{\text{HCl/ジオキサン}}$ INT 1.1

トルエン（5 mL）中の、1-メチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-a]（500 mg、2.57 mmol）、2-メチルプロパン-2-オール（285 mg、3.85 mmol）、およびトリエチルアミン（780 mg、7.71 mmol）の溶液に、DPPA（1.05 g、3.85 mmol）を添加した。反応混合物をN₂下、100℃で1時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（EtOAc／PE＝0／1から1／1）で精製して、tert-ブチルN-[1-メチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-b]（540 mg、2.03 mmol、収率79%）を白色固形物として得た。m/z：[M+H]⁺ C₁₀H₁₅F₃N₃O₂に関する計算値266.1；実測値266.1。

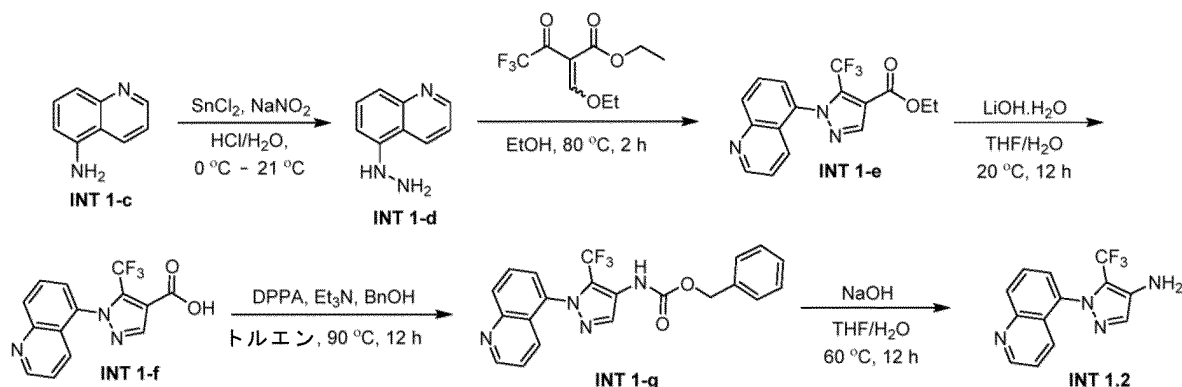
4 M HCl / ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル N- [1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-b] (540 mg、2.03 mmol) の溶液を、25℃で2時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.1] (350 mg、1.73 mmol、収率86%) を茶色固形物と

して得た。m/z : [M+H]⁺ + C₅H₇F₃N₃に関する計算値 166.1 ; 実測値 166.1。

【0153】

1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [中間体 1.2] の合成:

【化 4 6】



10

5-ヒドラジニルキノリン [INT 1-d] の合成:

HCl (6 mL) 中のキノリン-5-アミン [INT 1-c] (1 g、6.93 mmol) の溶液に、H₂O (1.5 mL) 中の NaNO₂ (525 mg、7.62 mmol) の溶液を 0°C で滴加した。混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、オレンジ色の溶液が形成されるまで 30 分かけて 21°C に加温した。混合物を 0°C に冷却し、HCl (3 mL) 中に溶解した塩化スズ (II) 溶液 (3.11 g、13.8 mmol) を滴加した。スズ塩を添加すると黄色沈殿物がただちに形成された。混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、次いで激しく攪拌しながら 12 時間かけて 21°C に加温した。反応混合物を濾過した。濾塊を、冷却した EtOH (10 mL × 3) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、粗製 5-ヒドラジニルキノリン [INT 1-d] (1.10 g、6.90 mmol) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.05 (br s, 1H), 9.28 – 9.18 (m, 2H), 8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H)。

20

30

【0154】

エチル 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-e] の合成:

EtOH (5 mL) 中のエチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (668 mg、2.78 mmol) の溶液に、5-ヒドラジニルキノリン [INT 1-d] (367 mg、2.31 mmol) を添加した。混合物を 80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 100/0 から 95/5) で精製して、エチル 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-e] (185 mg、551 μmol、収率 23.9%) を茶色半固形物として得た。m/z : [M+H]⁺ + C₁₆H₁₃F₃N₃O₂に関する計算値 336.1 ; 実測値 336.2。

40

【0155】

1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-f] の合成:

H₂O (0.5 mL) および THF (3 mL) 中の、エチル 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-e] (419 mg、1.24 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (104 mg、2.48 mmol) を添加した。混合物を 21°C で 2 時間攪拌し、その後、それを減

50

圧下で濃縮して、茶色固形物を得た。次いで H_2O (3 mL) を添加し、反応混合物を 1 M HCl で pH 5 に調整した。混合物を EtOAc (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2 $\times$ 30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製 1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-f] (120 mg、390 μmol 、収率 31.5 %) を茶色固形物として得た。 m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ に関する計算値 308.1 ; 実測値 308.0。

【0156】

ベンジル (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバメート [INT 1-g] の合成 :

トルエン (2 mL) 中の、1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-f] (180 mg、585 μmol)、ベンジルアルコール (75.9 mg、702 μmol)、 Et_3N (59.1 mg、585 μmol) および DPPA (241 mg、877 μmol) の溶液を、90 $^\circ\text{C}$ で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 0 / 1 から 1 / 3) で精製して、ベンジル (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバメート [INT 1-g] (100 mg、242 μmol 、収率 41.4 %) を黄色固形物として得た。 m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ に関する計算値 413.1 ; 実測値 413.1。

【0157】

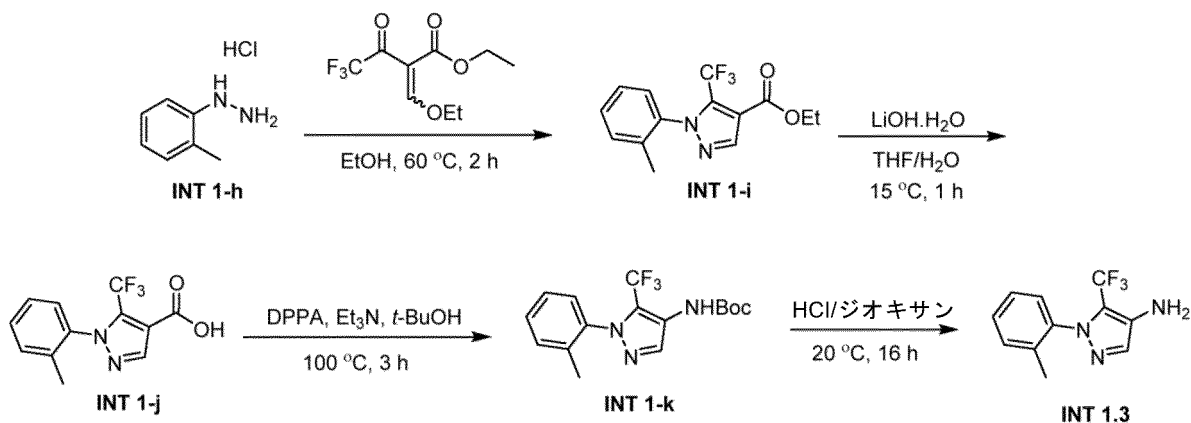
1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.2] の合成 :

THF (2 mL) 中のベンジル (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバメート [INT 1-g] (100 mg、242 μmol) の溶液に、 NaOH (96.8 mg、2.42 mmol) および H_2O (2 mL) を添加した。得られた混合物を 60 $^\circ\text{C}$ で 12 時間撹拌した。水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (15 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 0 / 1 から 1 / 1) で精製して、1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.2] (45.0 mg、161 μmol 、収率 66.8 %) を白色固形物として得た。 m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4$ に関する計算値 279.1 ; 実測値 279.1。

【0158】

1- (オートリル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-アミン [中間体 1.3] の合成 :

【化 47】



10

20

30

40

50

エチル 1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-i] の合成：

EtOH (30 mL) 中のエチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (3 g、12.4 mmol) の溶液に、(2-メチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩 [INT 1-h] (1.96 g、12.4 mmol) を 25℃ で添加し、反応混合物を 60℃ で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EA = 1/0 から 3/1) で精製して、エチル 1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-i] (3.10 g、10.3 mmol、収率 84.0%) を黄色油状物として得た。m/z : [M+H]⁺ + C₁₄H₁₄F₃N₂O₂ に関する計算値 299.1 ; 実測値 298.9。

10

【0159】

1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-j] の合成：

H₂O (10 mL) および THF (20 mL) 中の、エチル 1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-i] (3.1 g、10.3 mmol) の混合物に、水酸化リチウム水和物 (1.07 g、25.7 mmol) を添加した。反応混合物を 15℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。次いで、混合物を 1 M HCl で pH = 4 に酸性化し、減圧下で濃縮して、粗製 1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-j] (2.6 g、9.62 mmol、収率 93.5%) を得た。m/z : [M+H]⁺ + C₁₂H₁₀F₃N₂O₂ に関する計算値 271.1 ; 実測値 270.8。

20

【0160】

tert-ブチル (1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-イル) カルバメート [INT 1-k] の合成：

t-BuOH (20 mL) 中の 1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-j] (2 g、7.40 mmol) の混合物に、DPPA (3.05 g、11.1 mmol) およびトリエチルアミン (1.49 g、14.8 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素下、100℃ で 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、固形物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 0/1 から 1/3) で精製して、tert-ブチル (1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-イル) カルバメート [INT 1-k] (400 mg、1.17 mmol、収率 15.8%) を白色固形物として得た。m/z : [M+H]⁺ + C₁₆H₁₉F₃N₃O₂ に関する計算値 342.1 ; 実測値 342.0。

30

【0161】

1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.3] の合成：

4 M HCl/ジオキサン (6 mL) 中の tert-ブチル (1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-イル) カルバメート [INT 1-k] (220 mg、644 μmol) の混合物を、20℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製 1-(4-トリフルオロメチル-5-オートリル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.3] (100 mg、414 μmol、収率 70.9%) を得た。m/z : [M+H]⁺ + C₁₁H₁₁F₃N₃ に関する計算値 242.1 ; 実測値 241.9。

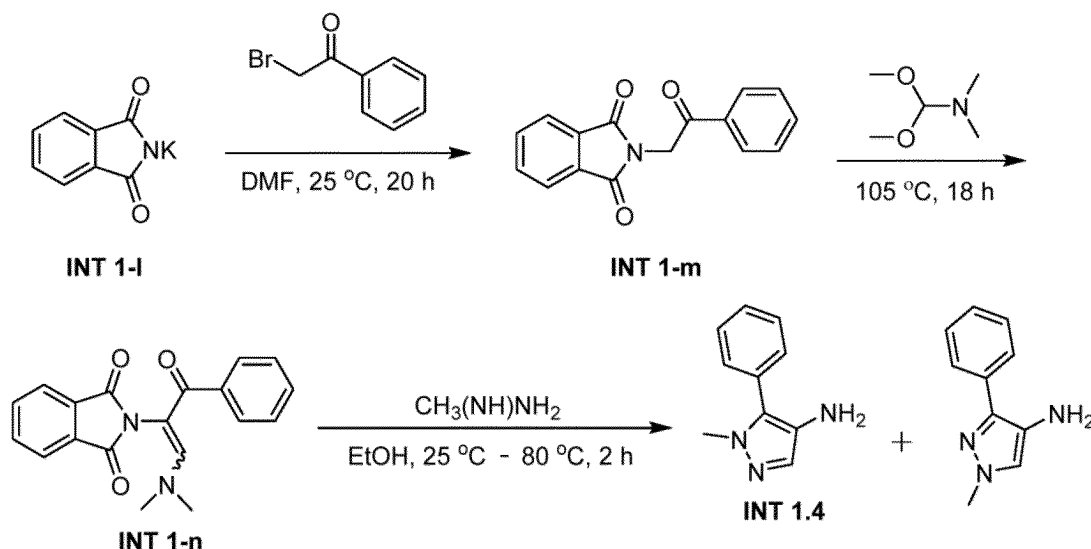
40

【0162】

1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン [中間体 1.4] の合成：

50

【化 4 8】



10

2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)イソインドリン-1,3-ジオン [INT 1-m] の合成:

DMF (10 mL) 中のカリウム 1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イド [INT 1-l] (3 g、16.1 mmol) の溶液に、2-ブロモ-1-フェニルエタン-1-オン (3.20 g、16.1 mmol) を添加した。反応混合物を 25 °C で 20 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (40 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 5 / 1) で精製して、2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)イソインドリン-1,3-ジオン [INT 1-m] (4.16 g、15.6 mmol、収率 97.4%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ + C₁₆H₁₂NO₃ に関する計算値 266.1; 実測値 266.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.96 – 7.86 (m, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 5.15 (s, 2H)。 [0163]

20

30

2-[1-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-3-フェニルプロパ-1-エン-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン [INT 1-n] の合成:

(ジメトキシメチル)ジメチルアミン (3 mL、15.0 mmol) 中の 2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン [INT 1-m] (1.0 g、3.76 mmol) の懸濁液を、105 °C で 18 時間加熱し、減圧下で濃縮した。得られた琥珀色油状物をイソプロパノール (10 mL) から結晶化し、イソプロパノール (2 × 5 mL) で洗浄して、2-[1-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-3-フェニルプロパ-1-エン-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン [INT 1-n] (930 mg、2.90 mmol、収率 77.5%) を黄色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ + C₁₉H₁₇N₂O₃ に関する計算値 321.1; 実測値 321.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 2.99 (s, 6H)。 [0164]

40

1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.4] の合成:

EtOH (6 mL) 中の 2-[1-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-3-フェニルプロ

50

ロパー１－エン－２－イル]－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン [INT 1－n] (930 mg、2.90 mmol) の溶液に、メチルヒドラジン (723 mg、15.7 mmol) を添加した。反応物を N₂ 下、25℃で１時間攪拌した。次いで、反応物を１時間かけて 80℃に加熱した。反応物を 25℃に冷却し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 1 / 1) で精製して、１－メチル－５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン [INT 1.4] (152 mg、877 μmol、収率 30.2%) および １－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン (190 mg、1.09 mmol、収率 37.8%) の混合物を茶色固形物として得た。混合物を Prep-HPLC (カラム: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm×10 μm、表: 1～41% B (A=水 (0.05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)、B=アセトニトリル)、流速: 25 mL / 分、UV 検出器 220 nm) で精製して、１－メチル－５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン [INT 1.4] (40.0 mg、230 μmol) を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₀H₁₂N₃ に関する計算値 174.1; 実測値 174.1。

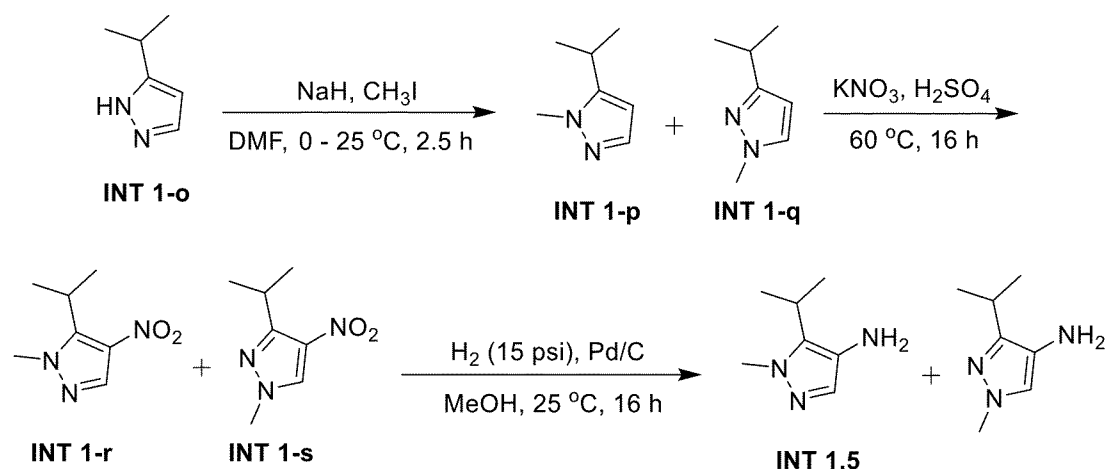
10

【0165】

５－イソプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン [中間体 1.5] の合成:

【化 49】

20



30

１－メチル－５－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール [INT 1－p] および １－メチル－３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール [INT 1－q] の合成:

DMF (20 mL) 中の ５－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール [INT 1－o] (3 g、27.2 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (1.63 g、40.8 mmol) を 0℃で添加し、反応混合物を、窒素下、0℃で 0.5 時間攪拌した。次いで、ヨードメタン (11.5 g、81.6 mmol) を添加し、反応物を 2 時間にわたって 25℃に加熱した。反応物を、NH₄Cl (aq) (30 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 0 から 1 / 2) で精製して、１－メチル－５－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール [INT 1－p] １－メチル－３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール [INT 1－q] (1.30 g、5.23 mmol、収率 19.2%) の混合物を無色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₇H₁₃N₂ に関する計算値 125.1; 実測値 125.3。

40

【0166】

１－メチル－４－ニトロ－５－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール [INT 1－r] および １－メチル－４－ニトロ－３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール [INT 1－s] の合成:

50

H_2SO_4 (1 mL) 中の、1-メチル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール [INT 1-p] および 1-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール [INT 1-q] の混合物に、 KNO_3 (203 mg、2.01 mmol) を添加し、反応混合物を、窒素下、60℃で16時間攪拌した。反応物を、1N NaOH (aq) (10 mL) を添加することによってクエンチし、 EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2×10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、1-メチル-4-ニトロ-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール [INT 1-r] および 1-メチル-4-ニトロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール [INT 1-s] (100 mg、295 μmol 、収率73.5%) を黄色固形物として得た。 m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ に関する計算値170.1; 実測値170.1。

10

【0167】

1-メチル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.5] の合成:

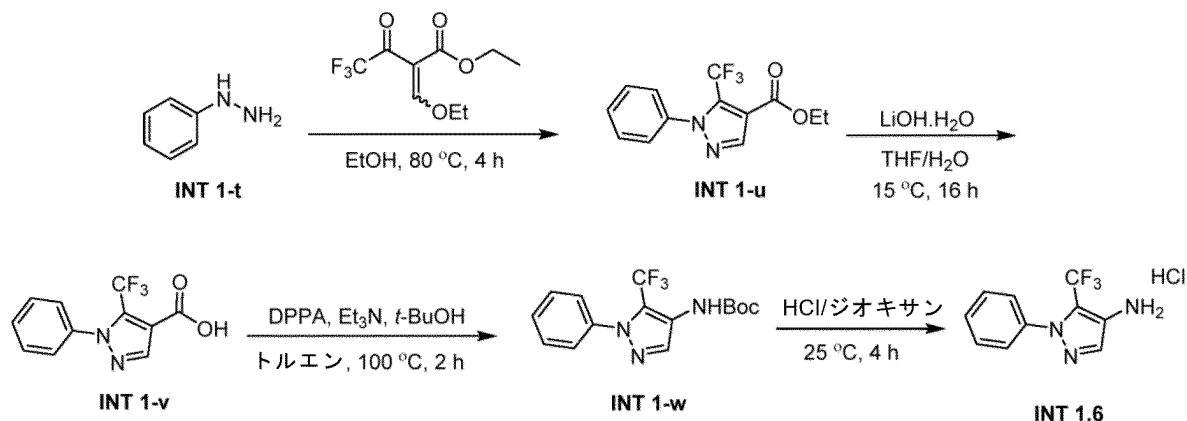
MeOH (10 mL) 中の、1-メチル-4-ニトロ-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール [INT 1-r] および 1-メチル-4-ニトロ-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール [INT 1-s] (1 g、2.95 mmol) の溶液に、 Pd/C (313 mg、295 μmol) を添加し、懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を、 H_2 (15 psi) 下、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、1-メチル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.5] および 1-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンを得た。混合物を SFC (カラム: $\text{REGIS (S, S) WHEELK-O1}$ (250 mm×25 mm、10 μm)、条件: 15%~15% 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH 、流速: 60 mL/分) で精製して、1-メチル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.5] (100 mg、718 μmol) を青色油状物として (m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3$ に関する計算値140.1; 実測値140.3) および 1-メチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン (200 mg、1.43 mmol) を青色油状物として ($[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3$ に関する計算値140.1; 実測値140.3) 得た。

20

【0168】

1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体 1.6] の合成:

【化50】



40

エチル 1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-u] の合成:

EtOH (35 mL) 中の、エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (3 g、12.4 mmol) および フェニルヒドラジン [INT 1-t] (1.47 g、13.6 mmol) の混合物を、80℃で4時間攪拌した

50

。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（EtOAc／石油エーテル＝1／1から1／0）で精製して、エチル1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-u]（2.44 g、8.58 mmol、収率69.3%）を黄色油状物として得た。m/z：[M+H]⁺+C₁₃H₁₂F₃N₂O₂に関する計算値285.1；実測値285.1。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ = 8.13（s, 1H）, 7.56 – 7.49（m, 3H）, 7.47 – 7.41（m, 2H）, 4.44 – 4.35（m, 2H）, 1.40（t, J = 7.2 Hz, 3H）

【0169】

1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-v] の合成：

THF（15 mL）およびH₂O（5 mL）中の、エチル1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-u]（2.34 g、8.23 mmol）の混合物にLiOH・H₂O（1.03 g、24.6 mmol）を添加し、混合物を15℃で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。H₂O（30 mL）およびEtOAc（30 mL）を添加し、沈殿物を濾過収集した。水性相をEtOAc（30 mL×2）で洗浄し、1M HClでpH=3に酸性化し、EtOAc（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、黄色固形物を得、それを沈殿物と合わせて、1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-v]（1.88 g、7.33 mmol、収率89.5%）を黄色固形物として得た。m/z：[M+H]⁺+C₁₁H₈F₃N₂O₂に関する計算値257.0；実測値256.9。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ = 8.22（s, 1H）, 7.59 – 7.50（m, 3H）, 7.49 – 7.43（m, 2H）。

【0170】

tert-ブチル（1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバメート [INT1-w] の合成：

トルエン（4 mL）中の、1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-v]（400 mg、1.56 mmol）、2-メチルプロパン-2-オール（1.73 g、23.4 mmol）、ジフェニルホスホリルアジド（569 mg、2.34 mmol）およびトリエチルアミン（473 mg、4.68 mmol）の混合物を、100℃で2時間攪拌した。NaHCO₃（30 mL）を添加し、混合物をEtOAc（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（30 mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（EtOAc／石油エーテル＝1／20から1／0）で精製して、tert-ブチル（1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバメート [INT1-w]（335 mg、1.02 mmol、収率65.6%）を黄色油状物として得た。m/z：[M+H]⁺+C₁₅H₁₇F₃N₃O₂に関する計算値328.1；実測値328.2。¹H NMR（CDCl₃） δ = 8.27（br s, 1H）, 7.52 – 7.46（m, 3H）, 7.46 – 7.39（m, 2H）, 6.54（br s, 1H）, 1.56 – 1.54（m, 9H）。

【0171】

1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.6] の合成：

4M HCl／ジオキサン（10 mL、40.0 mmol）中のtert-ブチルN-（1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバメート [INT1-w]（235 mg、717 μmol）の混合物を、25℃で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.6]（160 mg、606 μmol、収率8

10

20

30

40

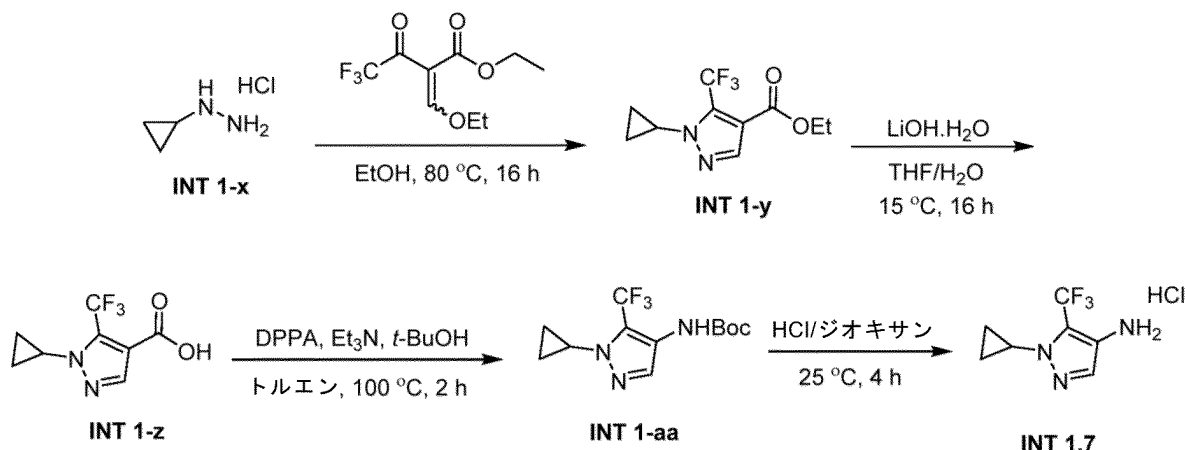
50

4.6%)を黄色固形物として得た。 m/z : $[M+H]^+ C_{10}H_9F_3N_3$ に関する計算値228.1;実測値228.0。

【0172】

1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩[中間体1.7]の合成:

【化51】



エチル1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート[INT1-y]の合成:

EtOH (50 mL) 中の、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (5 g、20.8 mmol) およびシクロプロピルヒドラジン塩酸塩[INT1-x] (2.47 g、22.8 mmol) の混合物を、80 °Cで16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル=1/10から1/0) で精製して、エチル1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート[INT1-y] (608 mg、2.44 mmol、収率11.7%) を黄色油状物として得た。 m/z : $[M+H]^+ C_{10}H_{12}F_3N_2O_2$ に関する計算値249.1;実測値249.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (s, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 2H), 3.73 (dtt, J = 1.2, 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.39 – 1.34 (m, 3H), 1.33 – 1.29 (m, 2H), 1.17 – 1.10 (m, 2H)。

【0173】

1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸[INT1-z]の合成:

THF (3 mL) およびH₂O (1 mL) 中の、エチル1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート[INT1-y] (608 mg、2.44 mmol) の混合物に、LiOH·H₂O (307 mg、7.32 mmol) を添加し、混合物を15 °Cで16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。1N HClを添加してpHを3~4に調整し、混合物をEtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸[INT1-z] (436 mg、1.98 mmol、収率81.1%) を黄色固形物として得た。 m/z : $[M+H]^+ C_8H_8F_3N_2O_2$ に関する計算値221.0;実測値221.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (s, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.38 – 1.32 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H)。

【0174】

tert-ブチルN-[1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラ

ゾール-4-イル]カルバメート [INT 1-a a] の合成:

トルエン (4 mL) 中の、1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-z] (336 mg、1.52 mmol)、2-メチルプロパン-2-オール (1.69 g、22.8 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (554 mg、2.28 mmol)、およびトリエチルアミン (461 mg、4.56 mmol) の混合物を、100°Cで2時間攪拌した。NaHCO₃ (30 mL) を添加し、混合物をEtOAc (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル=1/10から1/0) で精製して、tert-ブチルN-[1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT 1-a a] (287 mg、985 μmol、収率64.9%) を無色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺+C₁₂H₁₇F₃N₃O₂に関する計算値292.1; 実測値292.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.94 (br s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 3.55 (tt, J = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 2H).

10

【0175】

1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.7] の合成:

20

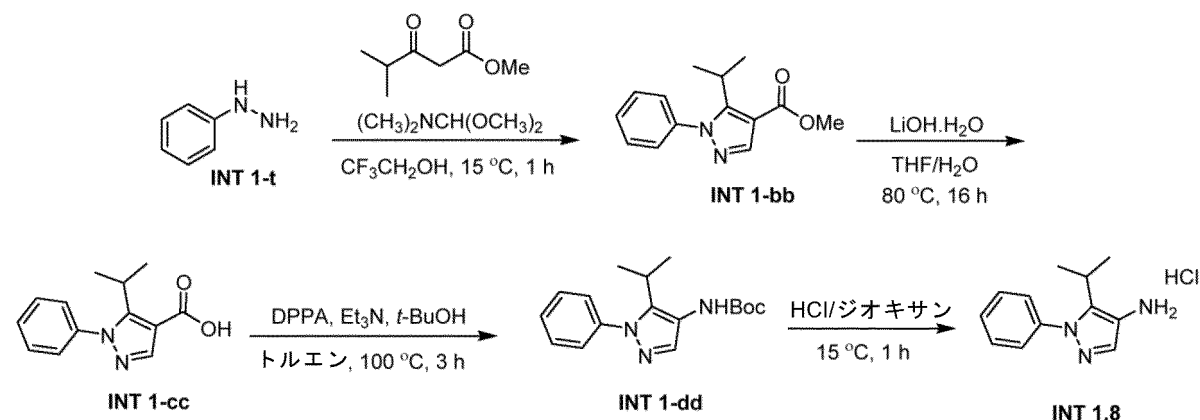
4M HCl/ジオキサン (10 mL、40.0 mmol) 中のtert-ブチルN-[1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT 1-a a] (187 mg、642 μmol) の混合物を、25°Cで4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.7] (100 mg、439 μmol、収率68.4%) を茶色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺+C₇H₉F₃N₃に関する計算値192.1; 実測値192.0。

【0176】

1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体 1.8] の合成:

30

【化52】



40

メチル1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-b b] の合成:

2,2,2-トリフルオロエタノール (5 mL) 中の、メチル4-メチル-3-オキソペンタノエート (1 g、6.93 mmol) および (ジメトキシメチル)ジメチルアミン (990 mg、8.31 mmol) の混合物に、2,2,2-トリフルオロエタノール (5 mL) 中のフェニルヒドラジン [INT 1-t] (898 mg、8.31 mmol) を添加した。反応混合物を15°Cで1時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし

50

、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0 ~ 6 % EtOAc) で精製して、メチル 1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-bb] (620 mg、2.53 mmol、収率 36.6 %) をオレンジ色固形物として得た。m/z : [M+H] + C₁₄H₁₇N₂O₂ に関する計算値 245.1 ; 実測値 245.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.34 – 3.21 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

10

【0177】

1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-cc] の合成：

THF (6 mL) および H₂O (2 mL) 中の、メチル 1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-bb] (620 mg、2.53 mmol) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (318 mg、7.58 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 2) で洗浄した。水性相を 1 M HCl で pH = 3 に酸性化し、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-cc] (460 mg、1.99 mmol、79.0 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.13 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 3.37 – 3.24 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

20

【0178】

tert-ブチル N-[1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-dd] の合成：

トルエン (5 mL) 中の、1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-cc] (410 mg、1.78 mmol)、2-メチルプロパン-2-オール (1.97 g、26.7 mmol) および トリエチルアミン (540 mg、5.34 mmol) の混合物に、ジフェニルホスホリルアジド (734 mg、2.67 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) および食塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0 ~ 20 % EtOAc) で精製して、tert-ブチル N-[1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-dd] (270 mg、895 μmol、収率 50.3 %) を無色油状物として得た。m/z : [M+H] + C₁₇H₂₄N₃O₂ に関する計算値 302.2 ; 実測値 302.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (br s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 5.81 (br s, 1H), 3.07 (七重線, J = 7.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

30

40

【0179】

1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.8] の合成：

4 M HCl / ジオキサン (5 mL、20 mmol) 中の tert-ブチル N-[1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-dd] (270 mg、895 μmol) の混合物を、15 °C で 1 時間攪拌した

50

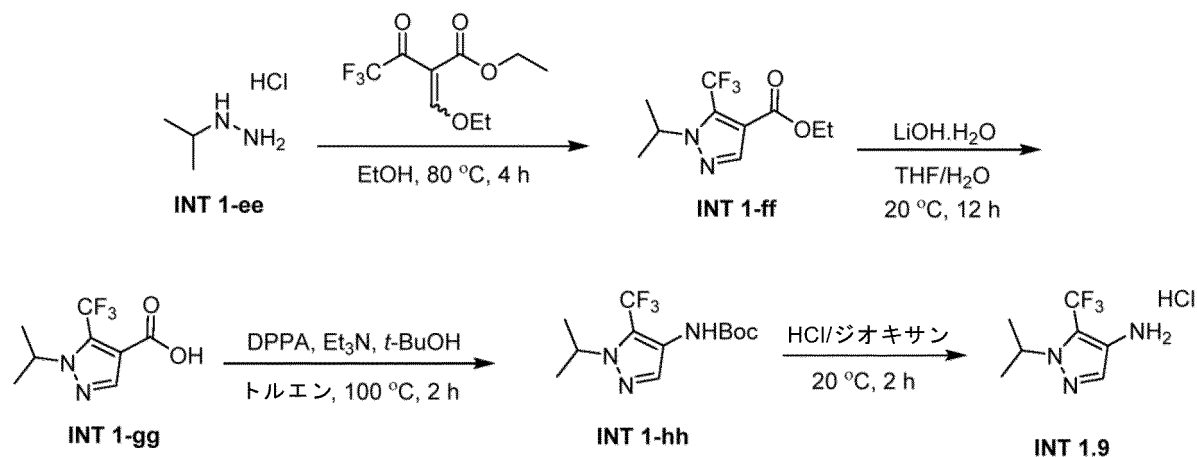
。反応混合物を濃縮して、1-フェニル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1. 8] (210 mg、883 μ mol、収率99.0%) を黄色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.71 (s, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 3H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 3.23 – 3.09 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0180】

1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体 1. 9] の合成：

【化53】

10



20

エチル 1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-ff] の合成：

EtOH (20 mL) 中の、エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (2 g、8.32 mmol) および (プロパン-2-イル) ヒドラジン塩酸塩 [INT 1-ee] (920 mg、8.32 mmol) の混合物を、80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル = 0/1 から 1/10) で精製して、エチル 1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-ff] (1.40 g、5.59 mmol、収率67.3%) を無色油状物として得た。 m/z : [M+H]⁺ C₁₀H₁₄F₃N₂O₂ に関する計算値 251.1 ; 実測値 251.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.08 (s, 1H), 4.80 (七重線, J = 6.4 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

【0181】

1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-gg] の合成：

40

THF (9 mL) および H₂O (3 mL) 中の、エチル 1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-ff] (900 mg、3.59 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (448 mg、10.7 mmol) を添加した。反応混合物を 20 °C で 12 時間攪拌し、その後、それを減圧下で濃縮した。粗製生成物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 2) で洗浄した。次いで、水性相を 1 M HCl で pH = 4 に酸性化し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-gg] (250 mg、1.12 mmol、収率31.3%) を無色油状物として得た。 m/z : [M+

50

H] + C₈H₁₀F₃N₂O₂に関する計算値 223.1; 実測値 223.0。

【0182】

tert-ブチルN-[1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-hh] の合成:

トルエン (4 mL) 中の、1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-gg] (250 mg、1.12 mmol)、2-メチルプロパン-2-オール (1.24 g、16.8 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (408 mg、1.68 mmol) およびトリエチルアミン (340 mg、3.36 mmol) の混合物を、100 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 0 / 1 から 1 / 20) で精製して、tert-ブチルN-[1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-hh] (150 mg、511 μmol、収率 45.7%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H] + C₁₂H₁₉F₃N₃O₂に関する計算値 294.1; 実測値 294.1。

10

【0183】

1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.9] の合成:

ジオキサン (3 mL) 中の 4 M HCl 中の tert-ブチルN-[1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-hh] (150 mg、511 μmol) の溶液を、20 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、1-(プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.9] (110 mg、479 μmol、収率 94.0%) を得た。m/z: [M+H] + C₇H₁₁F₃N₃に関する計算値 194.1; 実測値 193.9。

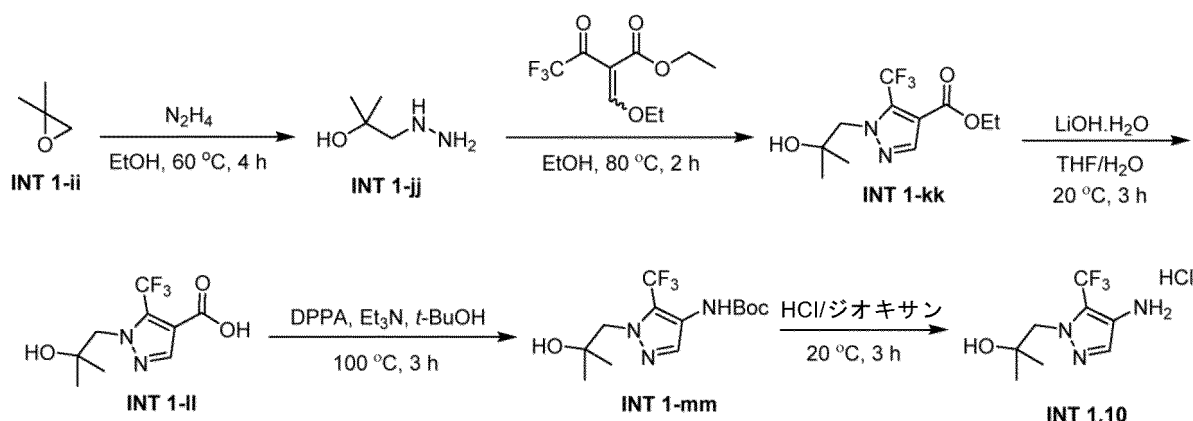
20

【0184】

1-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩 [中間体 1.10] の合成:

【化54】

30



40

1-ヒドラジニル-2-メチルプロパン-2-オール [INT1-jj] の合成:

EtOH (5 mL) 中の 2, 2-ジメチルオキシラン [INT1-ii] (1.0 g、13.8 mmol) の懸濁液に、ヒドラジン (884 mg、27.6 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °Cで4時間攪拌し、その後、それを減圧下で濃縮して、1-ヒドラジニル-2-メチルプロパン-2-オール [INT1-jj] (1.24 g、11.9 mmol、収率 86.7%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.52 (s, 4H), 2.71 (s, 2H), 1.21 - 1.18 (m, 6H)。

【0185】

50

エチル 1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-kk] の合成:

EtOH (8 mL) 中のエチル 2- (エトキシメチレン)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (2.0 g、8.32 mmol) の溶液に、1-ヒドラジニル-2-メチルプロパン-2-オール [INT1-jj] (1.03 g、9.98 mmol) を添加した。反応物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 0/1 から 1/3) で精製して、エチル 1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-kk] (1 g、3.56 mmol、収率 42.9%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ + C₁₁H₁₆F₃N₂O₃ に関する計算値 281.1; 実測値 280.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.01 (s, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 4H), 3.85 (s, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H)。

10

[0186]

1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ll] の合成:

THF (5 mL) 中のエチル 1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-kk] (1.0 g、3.56 mmol) の溶液に、H₂O (5 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (298 mg、7.12 mmol) を添加した。反応物を 20 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ入れ、1N HCl で pH = 5 ~ 6 に酸性化し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ll] (710 mg、2.81 mmol、収率 79.1%) を黄色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ + C₉H₁₂F₃N₂O₃ に関する計算値 253.1; 実測値 252.9。

20

[0187]

tert-ブチル N- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-mm] の合成:

t-BuOH (8 mL) 中の、1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ll] (710 mg、2.81 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (1.54 g、5.62 mmol) およびトリエチルアミン (1.41 g、14.0 mmol) の混合物を、N₂ 下、100 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 0/1 から 1/3) で精製して、tert-ブチル N- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-mm] (600 mg、1.85 mmol、収率 66.0%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ + C₁₃H₂₁F₃N₃O₃ に関する計算値 324.1; 実測値 323.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.11 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.17 (s, 6H)。

30

40

[0188]

1- [4-アミノ-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩 [INT1.10] の合成:

HCl/ジオキサン (5 mL) 中の tert-ブチル N- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-mm] (600 mg、1.85 mmol) の溶液を、20 °C で 3 時

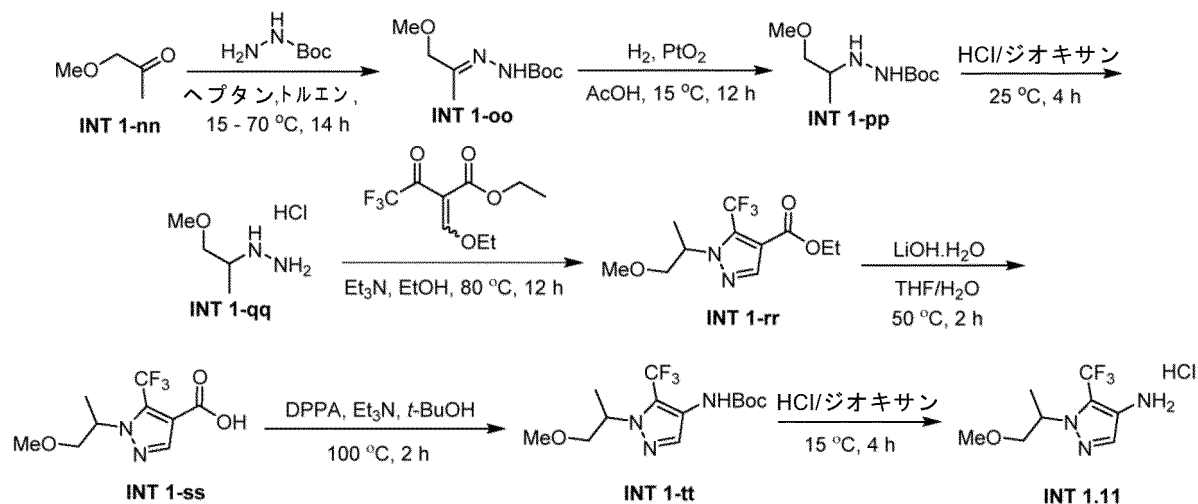
50

間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、1-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩 [INT 1.10] (480 mg、1.84 mmol) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₈H₁₃F₃N₃O に関する計算値 224.1; 実測値 223.9。

【0189】

1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体 1.11] の合成:

【化55】



N'-[(2Z)-1-メトキシプロパン-2-イルイデン] (tert-ブトキシ) カルボヒドラジド [INT 1-oo] の合成:

50 °Cのヘプタン (400 mL) 中の1-メトキシプロパン-2-オン [INT 1-nn] (10 g、113 mmol) の混合物に、トルエン (30 mL) 中の (tert-ブトキシ) カルボヒドラジド (19.2 g、146 mmol) を添加した。混合物を70 °Cで2時間攪拌した。次いで、混合物を15 °Cで12時間攪拌した。形成された沈殿物を収集し、ヘプタンで洗浄し、乾燥させて、N'-[(2Z)-1-メトキシプロパン-2-イルイデン] (tert-ブトキシ) カルボヒドラジド [INT 1-oo] (19.6 g、96.9 mmol、収率85.9%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.50 (d, J = 2.4 Hz, 9H)。

【0190】

N'-[(1-メトキシプロパン-2-イル) (tert-ブトキシ) カルボヒドラジド [INT 1-pp] の合成:

H₂ (15 psi) 下、AcOH (50 mL) 中の、N'-[(2Z)-1-メトキシプロパン-2-イルイデン] (tert-ブトキシ) カルボヒドラジド [INT 1-oo] (5 g、24.7 mmol) および PtO₂ (0.05 g、220 μmol) の混合物を、15 °Cで12時間攪拌した。混合物をセライト濾過した後、NaHCO₃の溶液を添加してpHを8~9に調整した。混合物をEtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 1/20 から 1/0) で精製して、N'-[(1-メトキシプロパン-2-イル) (tert-ブトキシ) カルボヒドラジド [INT 1-pp] (3.25 g、15.9 mmol、収率64.4%) を黄色油状物として得た。m/z: [M-56+H]⁺ C₉H₂₁N₂O₃ に関する計算値 149.0; 実測値 148.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.45 - 5.99 (m, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.17

(m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.99 (br s, 3H).

【0191】

(1-メトキシプロパン-2-イル)ヒドラジン塩酸塩 [INT1-qq] の合成:

4M HCl/ジオキサン (30mL、120mmol) 中の N'-(1-メトキシプロパン-2-イル) (tert-ブトキシ) カルボヒドラジド [INT1-pp] (3.25g、15.9mmol) の混合物を、25℃で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、(1-メトキシプロパン-2-イル)ヒドラジン塩酸塩 [INT1-qq] (2.00g、14.2mmol、収率89.6%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₄H₁₃N₂O に関する計算値105.1; 実測値104.8。

【0192】

エチル1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-rr] の合成:

EtOH (20mL) 中の、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (2g、8.32mmol)、(1-メトキシプロパン-2-イル)ヒドラジン塩酸塩 [INT1-qq] (1.28g、9.10mmol)、およびトリエチルアミン (841mg、8.32mmol) の混合物を、80℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル=1/10から1/0) で精製して、エチル1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-rr] (990mg、3.55mmol、収率42.8%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₁H₁₆F₃N₂O₃ に関する計算値281.1; 実測値281.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.11 (s, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.25 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0193】

1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ss] の合成:

THF (6mL) およびH₂O (2mL) 中の、エチル1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-rr] (890mg、3.17mmol) の混合物に、LiOH·H₂O (1.06g、25.3mmol) を添加し、混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。1N HClを添加してpHを3~4に調整し、混合物をEtOAc (50mL×2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ss] (395mg、1.56mmol、収率49.4%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₉H₁₂F₃N₂O₃ に関する計算値253.1; 実測値253.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (s, 1H), 4.88 (qd, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0194】

tert-ブチルN-[1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-tt] の合成:

トルエン (3mL) 中の、1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ss] (295mg、1.16mmol)、2-メチルプロパン-2-オール (1.28g、17.4mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (423mg、1.74mmol) およびトリエチルアミ

10

20

30

40

50

ン (352 mg、3.48 mmol) の混合物を、100 °Cで2時間攪拌した。NaHCO₃ (30 mL) を添加し、混合物をEtOAc (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 から 1 / 0) で精製して、tert-ブチル N- [1- (1-メトキシプロパン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT 1-tt] (208 mg、643 μmol、収率 55.4%) を黄色油状物として得た。m/z : [M+H]⁺ C₁₃H₂₁F₃N₃O₃ に関する計算値 324.1 ; 実測値 324.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 4.55 (六重線, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 5.6, 10.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。 [0195]

10

1- (1-メトキシプロパン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.11] :

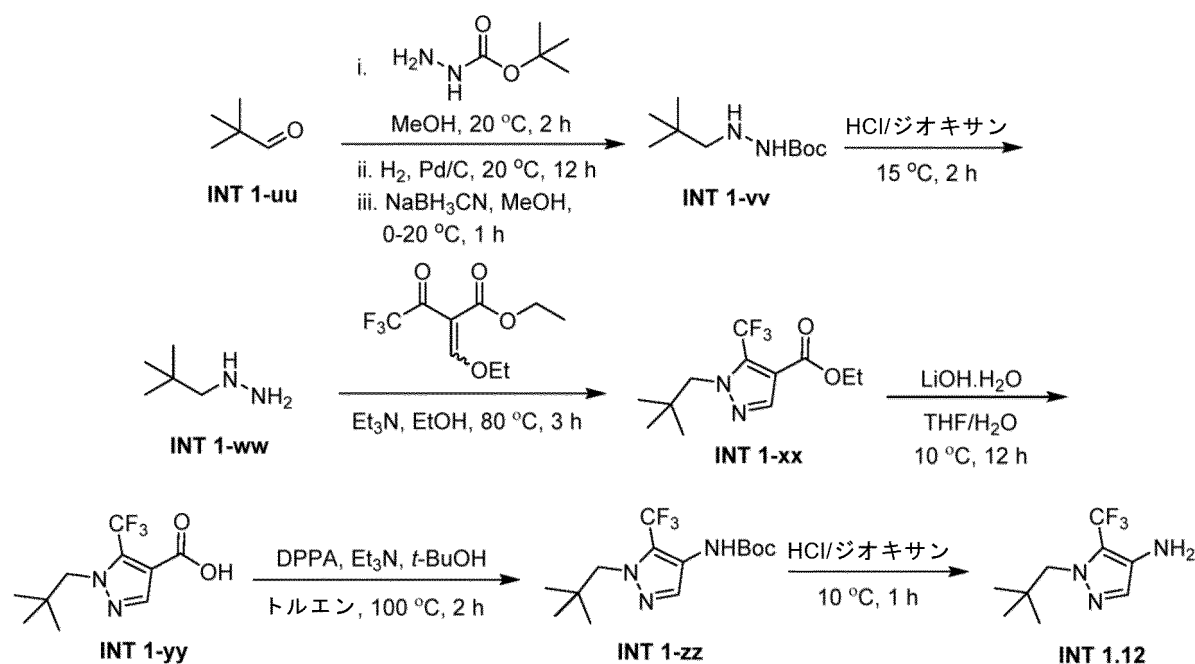
4 M HCl / ジオキサン (15 mL、60.0 mmol) 中の tert-ブチル N- [1- (1-メトキシプロパン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT 1-tt] (158 mg、488 μmol) の混合物を、15 °Cで4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、1- (1-メトキシプロパン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.11] (150 mg、577 μmol) を黄色油状物として得た。m/z : [M+H]⁺ C₈H₁₃F₃N₃O に関する計算値 224.1 ; 実測値 223.9。 [0196]

20

1-ネオペンチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-アミン [中間体 1.12] の合成 :

[化56]

30



40

N' - (2,2-ジメチルプロピル) (tert-ブトキシ) カルボヒドラジド [INT 1-vv] の合成 :

MeOH (80 mL) 中の、2,2-ジメチルプロパナール [INT 1-uu] (5 g、58.0 mmol) および (tert-ブトキシ) カルボヒドラジド (7.66 g、58.0 mmol) の混合物を、20 °Cで2時間攪拌した。次いで 10% Pd / C (1 g)

50

を添加した。フラスコを排気し、 N_2 を3回再充填し、次いで排気し、 H_2 をさらに3回再充填した。反応混合物を、 H_2 (15 psi) 下、 $20^\circ C$ で12時間攪拌した。反応物を濾過し、濾塊を $MeOH$ ($20 mL \times 3$) で洗浄した。濾液を $0^\circ C$ に冷却し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.64 g、58.0 mmol) を添加した。混合物を $20^\circ C$ で1時間攪拌した。反応物を、水 (80 mL) を添加することによってクエンチした。混合物を減圧下で濃縮して、 $MeOH$ を除去した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、 $EtOAc$ ($2 \times 150 mL$) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 ($2 \times 80 mL$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、 N' -(2,2-ジメチルプロピル) (tertブトキシ) カルボヒドラジド [INT1-vv] (11.0 g、54.3 mmol、収率94%) を灰色固形物として得た。 m/z : $[M-t-Bu+H]^+ + C_6H_{15}N_2O_2$ に関する計算値147.2; 実測値147.1。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.59 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.88 (s, 9H).

10

【0197】

(2,2-ジメチルプロピル) ヒドラジン [INT1-ww] の合成:

N' -(2,2-ジメチルプロピル) (tertブトキシ) カルボヒドラジド [INT1-vv] (6 g、29.6 mmol) を HCl /ジオキサン (40 mL) に $15^\circ C$ で添加し、混合物を2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、(2,2-ジメチルプロピル) ヒドラジン [INT1-ww] (3.02 g、29.5 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 2.67 (s, 2H), 0.91 (s, 9H).

20

【0198】

エチル1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-xx] の合成:

$10^\circ C$ の $EtOH$ (100 mL) 中のエチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (8.50 g、35.4 mmol) の溶液に、(2,2-ジメチルプロピル) ヒドラジン [INT1-ww] (3.02 g、29.5 mmol) および Et_3N (5.97 g、59.0 mmol) を添加した。混合物を $80^\circ C$ で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、水 (50 mL) を添加することによってクエンチし、 $EtOAc$ ($50 mL \times 3$) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 ($50 mL \times 2$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ($PE/EtOAc = 1/0$ から $20/1$) で精製して、エチル1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-xx] (1.81 g、6.50 mmol、収率22.0%) を無色油状物として得た。 m/z : $[M+H]^+ + C_{12}H_{18}F_3N_2O_2$ に関する計算値279.1; 実測値278.9。 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.97 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 1.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.99 (s, 9H).

30

【0199】

1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-yy]:

$10^\circ C$ の THF (10 mL) および H_2O (3 mL) 中のエチル1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-xx] (1.81 g、6.50 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (1.36 g、32.5 mmol) を添加し、次いで混合物を12時間攪拌した。水性相を1M HCl で $pH = 4$ に酸性化し、 $EtOAc$ ($30 mL \times 2$) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-yy] (1.16 g、4.63 mmol、収率71.6%) を白色固形物として得た。 ^1H NMR (400 M

40

50

H z, DMSO) δ = 8.04 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 0.91 (s, 9H).

【0200】

tert-ブチルN-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-zz] の合成:

トルエン (10 mL) 中の、1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-yy] (1.06 g、4.23 mmol)、2-メチルプロパン-2-オール (4.69 g、63.4 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (1.54 g、6.34 mmol) およびトリエチルアミン (2.13 g、21.1 mmol) の混合物を、100℃で2時間攪拌した。混合物を同じ反応のうちの2つからの材料で後処理した。水 (40 mL) を添加し、混合物を EtOAc (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (40 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/10 から 20/1) で精製して、tert-ブチルN-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-zz] (1.27 g、3.95 mmol) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).

10

20

【0201】

1-ネオペンチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.12]:

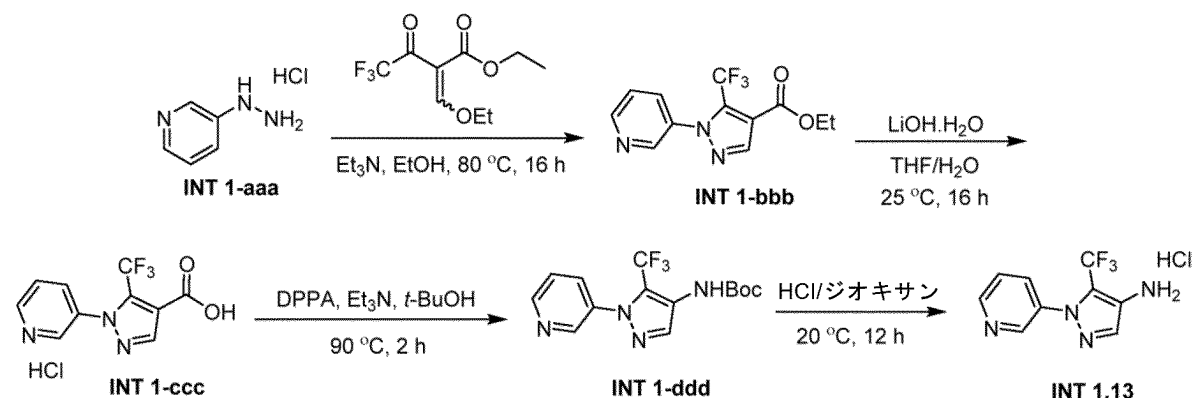
HCl/ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチルN-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-zz] (500 mg、1.55 mmol) の溶液を、10℃で1時間攪拌した。TLCによって、出発材料の消費が完了し、新規のスポットが形成されたことが示された。混合物を減圧下で濃縮して、1-ネオペンチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.12] (342 mg、1.54 mmol) を得た。

30

【0202】

1-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体 1.13] の合成:

【化57】



40

エチル 1-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-bbb] の合成:

エチル 2-(エトキシメチリデン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (9.39 g、39.1 mmol)、3-ヒドラジニルピリジン塩酸塩 [INT 1-aaa] (5.7 g、39.1 mmol)、Et₃N (7.91 g、78.2 mmol) および EtOH (50 mL) からなる溶液を、80℃で16時間攪拌した。混合物を減圧

50

下で濃縮して粗製生成物を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：０から８０：２０）で精製して、エチル１－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート [INT 1-bbb] (3.45 g、12.0 mmol、収率 31.0%) を得た。 m/z : [M+H] + C₁₂H₁₁F₃N₃O₂ に関する計算値 286.1 ; 実測値 285.9。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.78 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H) .

10

[0203]

１－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩 [INT 1-ccc] :

THF (1 mL) 中のエチル１－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート [INT 1-bbb] (3.45 g、12.0 mmol) の溶液に、水酸化リチウム－水和物 (12.0 mL、24.0 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固して粗製生成物を得、それを水 (20 mL) 中に注ぎ入れ、1 M HCl で pH = 5 に酸性化させた。得られた溶液を濾過し、濾塊を水 (20 mL) で洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、１－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩 [INT 1-ccc] (2.30 g、7.83 mmol、収率 65.3%) を白色固形物として得た。 m/z : [M+H] + C₁₀H₇F₃N₃O₂ に関する計算値 258.0 ; 実測値 257.9。

20

[0204]

tert-ブチル N- [1-（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル] カルバメート [INT 1-ddd] の合成 :

tert-ブタノール (2 mL、21.1 mmol) 中の、１－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩 [INT 1-ccc] (500 mg、1.70 mmol)、トリエチルアミン (472 μL、3.40 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (701 mg、2.55 mmol) の溶液を、N₂ 下、90℃ で 2 時間攪拌した。反応物を、水 (15 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 0 / 1 から 1 / 4) で精製して、tert-ブチル N- [1-（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル] カルバメート [INT 1-ddd] (443 mg、1.34 mmol、収率 79.3%) を白色固形物として得た。 m/z : [M+H] + C₁₄H₁₆F₃N₄O₂ に関する計算値 329.1 ; 実測値 328.9。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.80 – 8.69 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 7.81 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 1.56 (s, 9H) .

30

40

[0205]

１－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン塩酸塩 [INT 1.13] :

HCl (ジオキサン中 4 M、5 mL、20.0 mmol) 中の tert-ブチル N- [1-（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル] カルバメート [INT 1-ddd] (443 mg、1.34 mmol) の溶液を、20℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、１－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン塩酸塩 [INT 1.13

50

10

20

30

40



50

50

50

50

50

50

tert-ブチルN-[1-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1

H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT 1-h h h] の合成:

t-BuOH (3 mL) およびジオキサン (5 mL) 中の、1-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-g g g] (1 g、3.88 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (1.96 g、19.4 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (1.88 g、7.76 mmol) を 10 °C で添加し、次いで、混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/10 から 3/1) で精製して、tert-ブチル N-[1-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT 1-h h h] (360 mg、1.09 mmol、収率 28.3%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.78 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

10

[0209]

1-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.14] の合成:

HCl/ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル N-[1-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT 1-h h h] (360 mg、1.09 mmol) の溶液を、50 °C で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、1-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.14] (248 mg、1.08 mmol) を得た。m/z: [M+H]⁺ + C₉H₈F₃N₄ に関する計算値 229.1; 実測値 229.1。

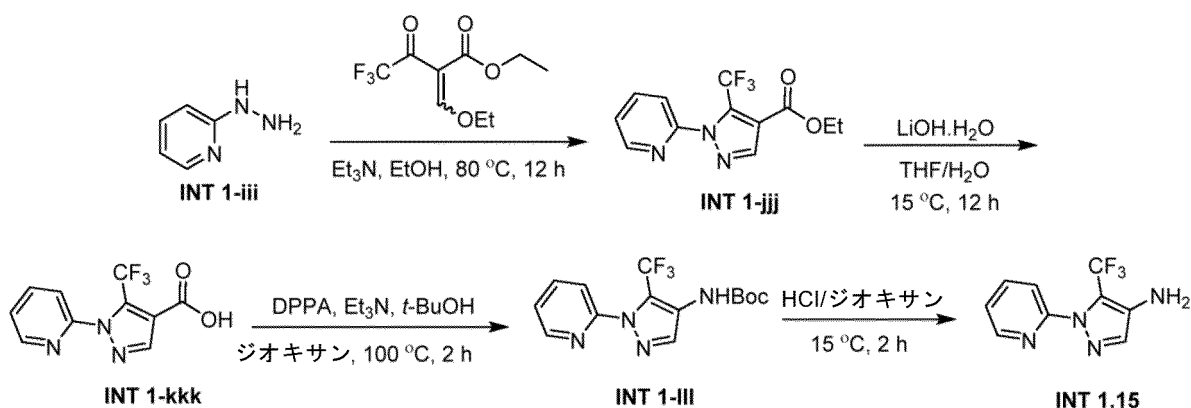
20

[0210]

1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [中間体 1.15] の合成:

[化 59]

30



40

エチル 1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-j j j] の合成:

EtOH (30 mL) 中の、エチル 2-(エトキシメチリデン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (5 g、20.8 mmol) および 2-ヒドラジニルピリジン [INT 1-i i i] (2.26 g、20.8 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (2.10 g、20.8 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 0/1 から 10/1) で精製して、エチル 1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレ

50

ト [INT1-jjj] (5.00 g、17.5 mmol、収率 84.3%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H] + C₁₂H₁₁F₃N₃O₂ に関する計算値 286.1; 実測値 285.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.64 – 8.59 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0211]

1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-kkk] の合成:

THF (6 mL) および H₂O (2 mL) 中の、エチル 1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-jjj] (1 g、3.50 mmol) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (440 mg、10.5 mmol) を添加した。反応混合物を 15℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を 1 M HCl で pH = 4 に酸性化した。反応混合物を、H₂O (20 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-kkk] (800 mg、3.11 mmol、収率 88.8%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.43 (br s, 1H), 8.60 (td, J = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 0.8, 4.8, 7.6 Hz, 1H)。

[0212]

tert-ブチル N-[1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-lll] の合成:

t-BuOH (3 mL) および ジオキサン (3 mL) 中の、1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-kkk] (400 mg、1.55 mmol)、トリエチルアミン (784 mg、7.75 mmol)、および ジフェニルホスホリルアジド (564 mg、2.32 mmol) の混合物を、100℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/0 から 1/1) で精製して、tert-ブチル N-[1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-lll] (470 mg、1.43 mmol、収率 92.5%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H] + C₁₄H₁₆F₃N₄O₂ に関する計算値 329.1; 実測値 328.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.14 (br s, 1H), 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.06 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0213]

1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT1.15] の合成:

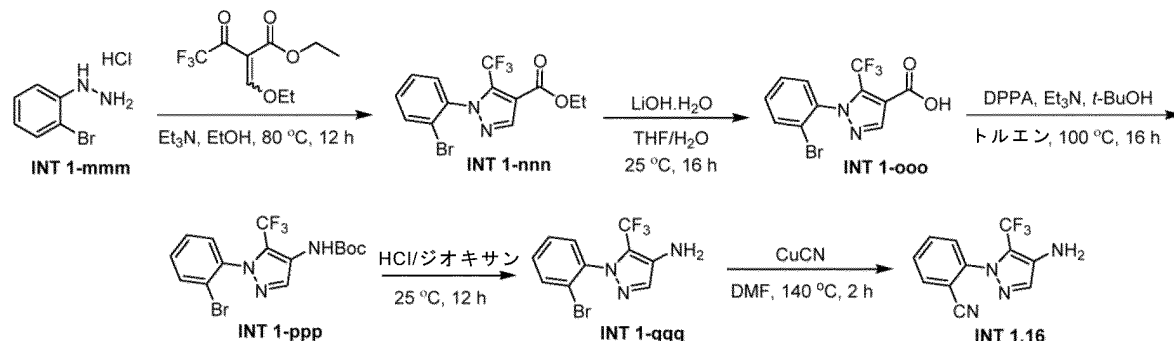
4 M HCl/ジオキサン (4 mL) 中の tert-ブチル N-[1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-lll] (470 mg、1.43 mmol) の溶液を、15℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT1.15] (260 mg、1.13 mmol、収率 79.7%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H] + C₉H₈F₃

N 4 に関する計算値 229.1 ; 実測値 228.9。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.48 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.65 (br s, 2H), 7.43 (dd, J = 4.8, 6.8 Hz, 1H)。

【0214】

2- [4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンズニトリル [中間体 1.16] の合成：

【化60】



エチル 1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-nnn] の合成：

EtOH (6 mL) 中の、(2-ブロモフェニル)ヒドラジン塩酸塩 [INT 1-mm] (5 g、22.3 mmol) およびエチル 2-(エトキシメチリデン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (4.44 g、18.5 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (2.81 g、27.8 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 12 時間撹拌した。反応物を、水 (50 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 から 1/10) で精製して、エチル 1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-nnn] (3.00 g、8.26 mmol、収率 44.7%) を赤色油状物として得た。m/z : [M+H]⁺ + C₁₃H₁₁BrF₃N₂O₂ に関する計算値 363.0 ; 実測値 362.9。

【0215】

1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-ooo] の合成：

THF (3 mL) および H₂O (1 mL) 中の、エチル 1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-nnn] (2 g、3.30 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (276 mg、6.60 mmol) を添加した。混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。反応物を、1 N HCl (10 mL) および H₂O (20 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-ooo] (800 mg、2.38 mmol、収率 72.7%) を赤色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.43 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.59 (二重の五重線, J = 1.6, 7.6 Hz, 2H)。

【0216】

tert-ブチルN-[1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-ppp] の合成：

トルエン (1 mL) 中の1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ooo] (1.2 g、3.58 mmol) の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.47 g、5.37 mmol)、トリエチルアミン (1.08 g、10.7 mmol) および2-メチル-2-プロパノール (2.65 g、35.8 mmol) を添加した。反応混合物を、N₂下、100℃で16時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE=0/1から1/5) で精製して、tert-ブチルN-[1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-ppp] (400 mg、984 μmol、収率27.5%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺+C₁₅H₁₆BrF₃N₃O₂に関する計算値406.0; 実測値406.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.04 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

10

[0217]

1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT1-qqq] の合成：

20

HCl/ジオキサン (4 mL) 中のtert-ブチルN-[1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-ppp] (400 mg、1.13 mmol) の混合物を、N₂下、25℃で12時間攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃ (aq) (50 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT1-qqq] (290 mg、947 μmol、収率96.6%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺+C₁₀H₈BrF₃N₃に関する計算値306.0; 実測値305.8。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H).

30

[0218]

2-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル [INT1.16] の合成：

DMF (3 mL) 中の、1-(2-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT1-qqq] (240 mg、784 μmol) および銅シアン化物 (351 mg、3.92 mmol) の混合物を、N₂下、140℃で2時間攪拌した。反応物を同様の別のものと合わせ、NH₃・H₂O (5 mL) およびH₂O (20 mL) を添加することによってクエンチし、次いで混合物をEtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (3×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=1/0から1/1) で精製して、2-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル [INT1.16] (160 mg、634 μmol、収率81.2%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺+C₁₁H₈F₃N₄に関する計算値253.1; 実測値252.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.01 (s, 2H).

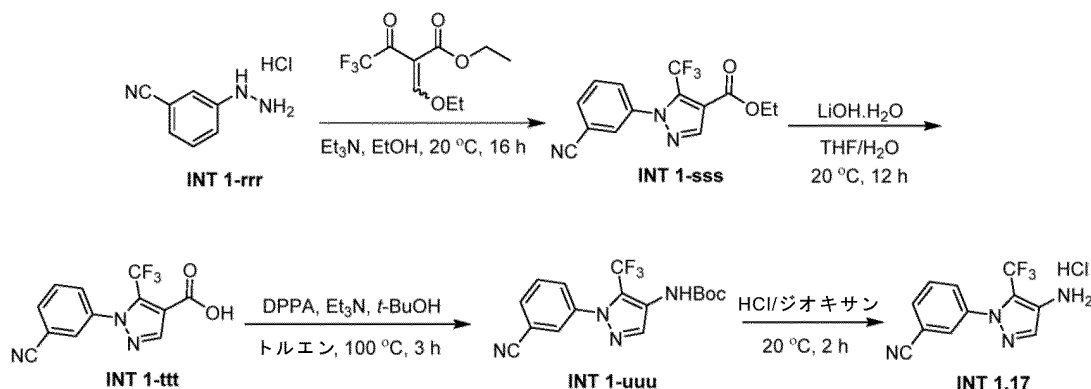
40

[0219]

50

3-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル塩酸塩〔中間体1.17〕の合成：

【化61】



10

エチル1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート〔INT 1-sss〕の合成：

EtOH (5 mL) 中のエチル2-(エトキシメチリデン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (3.0 g、12.4 mmol) の溶液に、3-ヒドラジニルベンゾニトリル塩酸塩〔INT 1-rrr〕 (2.10 g、12.4 mmol) およびトリエチルアミン (1.37 g、13.6 mmol) を添加した。反応物を 20°C で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 1 / 5) で精製して、エチル1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート〔INT 1-sss〕 (350 mg、1.13 mmol、収率 9.1%) を赤色固形物として得た。m/z : [M+H]⁺ C₁₄H₁₁F₃N₃O₂に関する計算値 310.1 ; 実測値 310.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.17 (s, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

【0220】

1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸〔INT 1-ttt〕の合成：

THF (15 mL) 中のエチル1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート〔INT 1-sss〕 (2.35 g、5.30 mmol) の溶液に、H₂O (5 mL) 中の水酸化リチウム一水和物 (444 mg、10.6 mmol) を添加した。反応物を 20°C で12時間攪拌した。反応混合物を水 10 mL 中に注ぎ入れ、1N HCl で pH = 3 ~ 4 に酸性化し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 / 1 から 1 / 20) で精製して、1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸〔INT 1-ttt〕 (1.50 g、5.33 mmol、収率 100%) を茶色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.41 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.94 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H)。

30

40

【0221】

tert-ブチル N-[1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート〔INT 1-uuu〕の合成：

t-BuOH (6 mL) 中の、1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸〔INT 1-ttt〕 (1.50 g、5.33 mmol) と *N*-tert-ブチルホスホリルアミン (1.50 g、5.33 mmol) の溶液に、DPPA (1.50 g、5.33 mmol) を添加した。反応物を 100°C で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 1 / 5) で精製して、tert-ブチル N-[1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート〔INT 1-uuu〕 (350 mg、1.13 mmol、収率 9.1%) を赤色固形物として得た。

50

ル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-ttt] (1.45 g、5.15 mmol)、トリエチルアミン (781 mg、7.72 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (2.83 g、10.3 mmol) の溶液を、N₂下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 0/1 から 1/5) で精製して、tert-ブチルN-[1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT 1-uuu] (1 g、2.83 mmol、収率55.2%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ + C₁₆H₁₆F₃N₄O₂に関する計算値353.1; 実測値353.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.32 (br s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.71 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 6.55 (br s, 1H), 1.55 (s, 9H).

10

【0222】

3-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル塩酸塩 [INT 1.17] の合成:

HCl/ジオキサン (1.5 mL) 中のtert-ブチルN-[1-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT 1-uuu] (100 mg、283 μmol) の溶液を20℃で2時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、3-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル塩酸塩 [INT 1.17] (82.0 mg、284 μmol、収率100%) をオフホワイト色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ + C₁₁H₈F₃N₄に関する計算値253.1; 実測値253.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.61 (s, 1H).

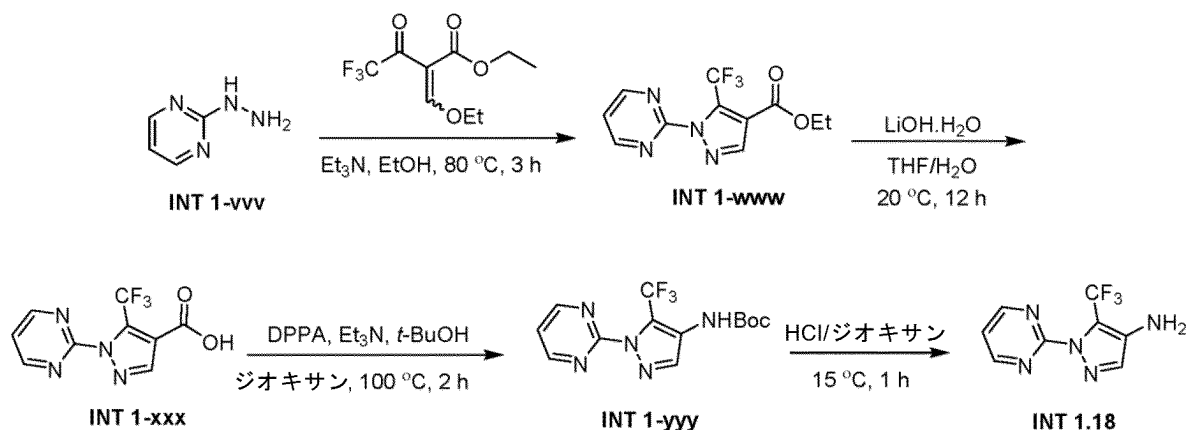
20

【0223】

1-(ピリミジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン [中間体 1.18] の合成:

【化62】

30



40

エチル1-(ピリミジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-www] の合成:

10℃のEtOH (10 mL) 中のエチル2-(エトキシメチリデン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (5.45 g、22.7 mmol) の溶液に、2-ヒドラジニルピリミジン [INT 1-vvv] (2.5 g、22.7 mmol) および Et₃N (2.29 g、22.7 mmol) を添加した。混合物を80℃で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、水 (100 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (80 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 から 5/1) で精製して、エ

50

チル 1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-www] (4.72 g、16.5 mmol、収率 72.7%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.08 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

【0224】

1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-xxx] の合成:

10℃のTHF (6 mL) およびH₂O (2 mL) 中のエチル 1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-www] (4 g、13.9 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (2.91 g、69.5 mmol) を添加した。次いで、混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を同じ反応の別のもので後処理した。混合物を1M HClでpH=5に酸性化し、EtOAc (60 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (40 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-xxx] (3.80 g、14.7 mmol) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.07 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H)

10

20

【0225】

tert-ブチルN- [1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT 1-yyy] の合成:

t-BuOH (2 mL) およびジオキサン (6 mL) 中の、1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-xxx] (500 mg、1.93 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (781 mg、7.72 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (1.40 g、5.79 mmol) を10℃で添加した。次いで、混合物を100℃で2時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物をEtOAc (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL×2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/0 から 3/1) で精製して、tert-ブチルN- [1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT 1-yyy] (340 mg、1.03 mmol、収率 53.5%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.23 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

30

【0226】

1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.18] の合成:

HCl/ジオキサン (10 mL) 中のtert-ブチルN- [1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT 1-yyy] (340 mg、1.03 mmol) の溶液を、15℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、1- (ピリミジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.18] (236 mg、1.02 mmol、収率 100%) を茶色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.86 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (t, J = 4.0 Hz, 1H).

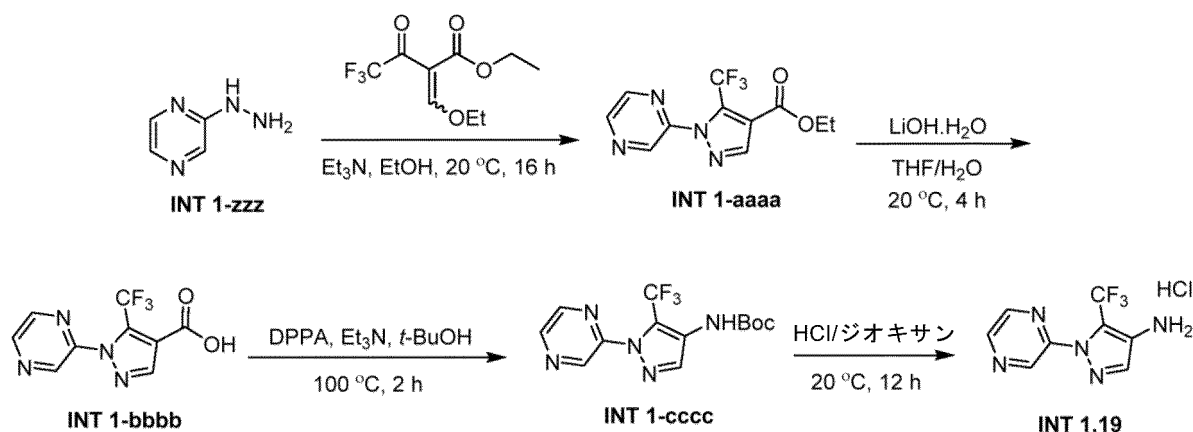
40

【0227】

1- (ピラジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-ア

50

ミン塩酸塩 [中間体 1. 19] の合成：
【化 6 3】



10

20

30

40

50

エチル 1 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - a a a a] の合成：

EtOH (15 mL) 中の 2 - ヒドラジニルピラジン [INT 1 - z z z] (2.0 g、18.1 mmol) の溶液に、エチル 2 - (エトキシメチリデン) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエート (4.34 g、18.1 mmol) およびトリエチルアミン (2.01 g、19.9 mmol) を添加した。反応物を 20 °C で 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 1 / 5) で精製して、エチル 1 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - a a a a] (3.00 g、10.4 mmol、収率 57.9%) を油状物として得た。m/z : [M+H]⁺ + C₁₁H₁₀F₃N₄O₂ に関する計算値 287.1 ; 実測値 287.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.59 - 8.54 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0228】

1 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [INT 1 - b b b b] の合成：

THF (12 mL) 中のエチル 1 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - a a a a] (2.8 g、9.78 mmol) の溶液に、H₂O (4 mL) 中の水酸化リチウム - 水和物 (818 mg、19.5 mmol) を添加した。反応物を 20 °C で 4 時間撹拌した。反応混合物を水 20 mL 中に注ぎ入れ、1 N HCl で pH = 3 ~ 4 に酸性化し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、1 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [INT 1 - b b b b] (2.25 g、8.71 mmol、収率 89.2%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 13.57 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H)。

【0229】

tert - ブチル N - [1 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] カルバメート [INT 1 - c c c c] の合成：

t - BuOH (20 mL) 中の、1 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [INT 1 - b b b b] (2.25 g、8.71 mmol)、トリエチルアミン (1.31 g、13.0 mmol) およびジフェニル

ホスホリルアジド (4.78 g、17.4 mmol) の溶液を、N₂下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE=0/1から1/5) で精製して、tert-ブチルN-[1-(ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-cccc] (2.33 g、7.07 mmol、収率81.4%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₃H₁₅F₃N₅O₂に関する計算値330.1; 実測値330.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 – 8.36 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 1.54 (s, 9H)。

10

【0230】

1-(ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.19] の合成:

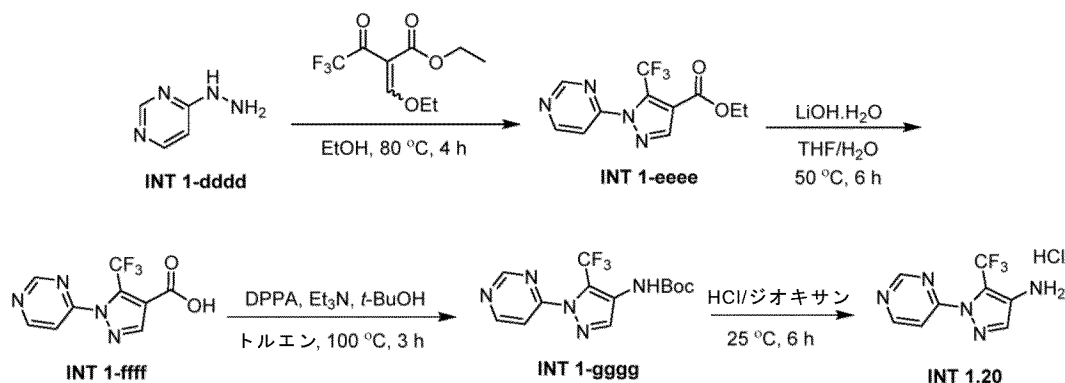
HCl/ジオキサン (5 mL) 中のtert-ブチルN-[1-(ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-cccc] (100 mg、303 μmol) の混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、1-(ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.19] (81.0 mg、304 μmol) を茶色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₈H₇F₃N₅に関する計算値230.1; 実測値229.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 – 8.49 (m, 1H), 7.64 (s, 1H)。

20

【0231】

1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体1.20] の合成:

【化64】



30

エチル1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-eeee] の合成:

EtOH (50 mL) 中の、エチル2-(エトキシメチリデン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (5 g、20.8 mmol) および4-ヒドラジニルピリミジン [INT1-dddd] (2.74 g、24.9 mmol) の混合物を、80℃で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の0~15% EtOAc) で精製して、エチル1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-eeee] (3.90 g、13.6 mmol、収率65.5%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₁H₁₀F₃N₄O₂に関する計算値287.1; 実測値287.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.21 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 2.0, 5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (td, J = 1.2, 5.6 Hz

40

50

, 1 H), 4.40 (tq, J = 1.6, 7.2 Hz, 2 H), 1.44 – 1.36 (m, 3 H).

【0232】

1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ffff] の合成:

THF (15 mL) および H₂O (5 mL) 中の、エチル 1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-eeee] (2.9 g、10.1 mmol) の混合物に、LiOH・H₂O (1.27 g、30.3 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。H₂O (200 mL) および EtOAc (200 mL) を添加し、沈殿物を濾過収集した。水性相を EtOAc (200 mL × 2) で洗浄し、1 M HCl で pH = 3 に酸性化し、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、黄色固形物を得、それを沈殿物と合わせて、1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ffff] (2.10 g、8.13 mmol、収率 80.7%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.23 (s, 1 H), 8.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 4.4 Hz, 1 H).

10

【0233】

tert-ブチル N-[1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-gggg] の合成:

トルエン (20 mL) 中の、1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ffff] (1.6 g、6.19 mmol)、2-メチルプロパン-2-オール (6.87 g、92.8 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (2.25 g、9.28 mmol) および トリエチルアミン (1.87 g、18.5 mmol) の混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。NaHCO₃ (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0~10% EtOAc) で精製して、tert-ブチル N-[1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-gggg] (1.80 g、5.46 mmol、収率 88.6%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₃H₁₅F₃N₅O₂ に関する計算値 330.1; 実測値: 330.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.06 (s, 1 H), 8.79 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.49 (br s, 1 H), 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.82 (br s, 1 H), 1.54 (s, 9 H).

20

30

【0234】

1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.20] の合成:

4 M HCl/ジオキサン (10 mL、40.0 mmol) 中の tert-ブチル N-[1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-gggg] (150 mg、455 μmol) の混合物を、25 °C で 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、1-(ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.20] (120 mg、451 μmol) を茶色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₈H₇F₃N₅ に関する計算値 230.1; 実測値 230.0.

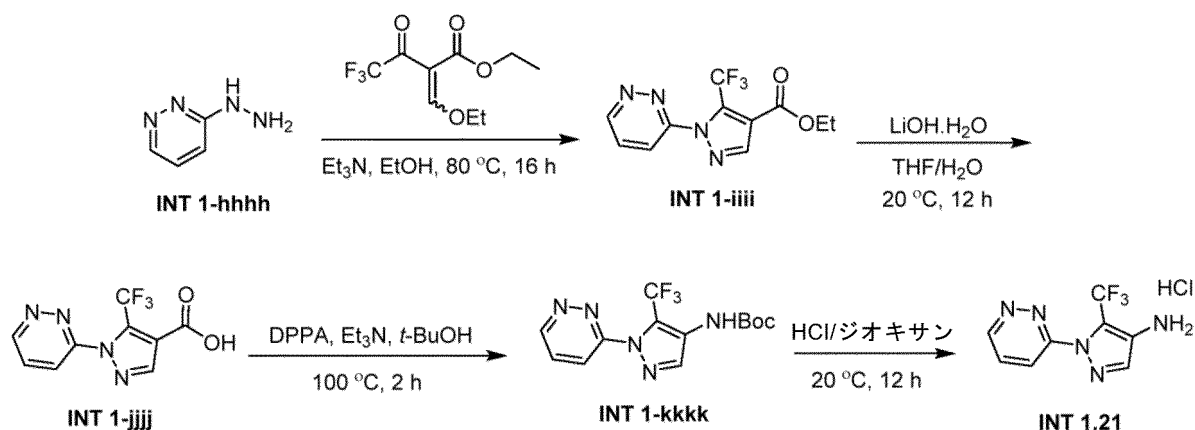
40

【0235】

1-(ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体 1.21] の合成:

50

【化 6 5】



10

20

30

40

50

エチル 1-（ピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-iiii] の合成：

3-ヒドラジニルピリダジン [INT 1-hhhh]（800 mg、7.26 mmol）、 Et_3N （1.46 g、14.5 mmol）、エチル 2-（エトキシメチリデン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（1.74 g、7.26 mmol）および EtOH （50 mL）からなる溶液を、 80°C で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、茶色油状物を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝0：1から85：15）で精製して、エチル 1-（ピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-iiii]（1 g、3.49 mmol、収率48.3%）を白色固形物として得た。 m/z ：[M+H]⁺ C₁₁H₁₀F₃N₄O₂に関する計算値287.1；実測値286.9。¹H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ = 9.36（dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H），8.23（s, 1H），7.95（dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H），7.80（dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H），4.46 - 4.41（m, 2H），1.45 - 1.41（m, 3H）。

【0236】

1-（ピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-jjjj] の合成：

THF （9 mL）および H_2O （3 mL）中の、エチル 1-（ピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-iiii]（800 mg、2.79 mmol）の混合物を、 20°C で12時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残渣を得、それをPrep-HPLC（カラム：Boston Prime C18 150*30 mm*5 μm 、表：2~42% B（A＝水（0.05% HCl）、B＝アセトニトリル）、流速：30 mL/分、UV検出器220 nm）で精製して、1-（ピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-jjjj]（240 mg、929 μmol 、収率33.3%）を黄色固形物として得た。 m/z ：[M+H]⁺ C₉H₆F₃N₄O₂に関する計算値259.0；実測値258.9。¹H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ = 9.46（dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H），8.41（s, 1H），8.21（dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H），8.10（dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H）。

【0237】

tert-ブチルN- [1-（ピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT 1-kkkk] の合成：

$t\text{-BuOH}$ （3 mL）中の1-（ピリダジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-jjjj]（200 mg、774

μmol) の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (319 mg、1.16 mmol) および Et_3N (234 mg、2.32 mmol) を添加した。反応混合物を、 N_2 下、100 °C で2時間攪拌し、その後、それを、水 (15 mL) を添加することによってクエンチし、 EtOAc ($2 \times 10\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 ($2 \times 20\text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 0 / 1 から 1 / 4) で精製して、tert-ブチル N-[1-(ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-kkkk] (142 mg、431 μmol 、収率 55.9%) を無色油状物として得た。m/z: $[\text{M} + \text{H}] + \text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ に関する計算値 330.1; 実測値 330.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.07 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 1.57 (s, 9H)。

10

【0238】

1-(ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.21] の合成:

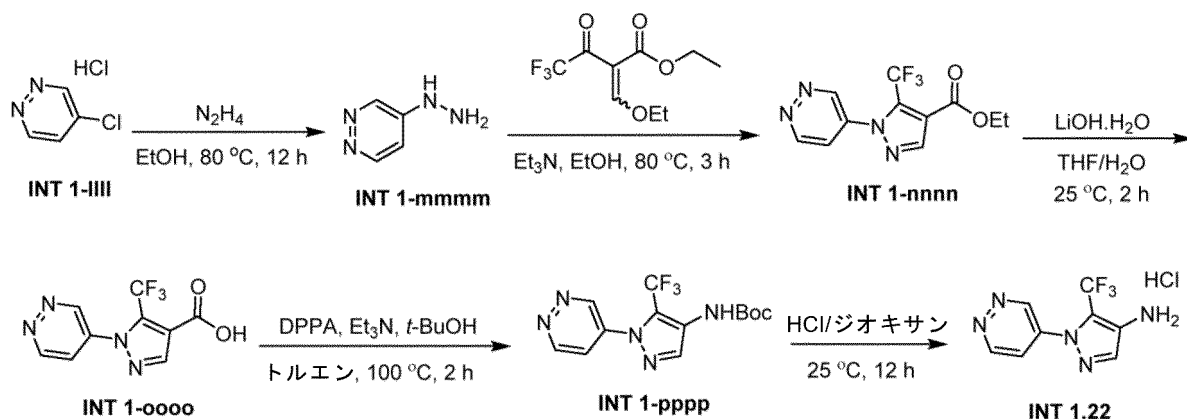
HCl (ジオキサン中 4 M、5 mL、20.0 mmol) 中の tert-ブチル N-[1-(ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-kkkk] (142 mg、431 μmol) を、20 °C で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、1-(ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.21] (114 mg、429 μmol) を黄色固形物として得た。m/z: $[\text{M} + \text{H}] + \text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_5$ に関する計算値 230.1; 実測値 230.0。

20

【0239】

1-(ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体 1.22] の合成:

【化66】



30

40

4-ヒドラジニルピリダジン [INT1-mmmm] の合成:

EtOH (10 mL) 中の 4-クロロピリダジン塩酸塩 [INT1-llll] (900 mg、5.96 mmol) の混合物に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.50 g、59.6 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、4-ヒドラジニルピリダジン [INT1-mmmm] (656 mg、5.95 mmol) を茶色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 0.8, 6.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.8, 6.0 Hz, 1H)。

【0240】

エチル 1-(ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール

50

－４－カルボキシレート [INT1-nnnn] の合成：

EtOH (10 mL) 中の、４－ヒドラジニルピリダジン [INT1-mmmm] (656 mg、5.95 mmol) およびエチル 2－(エトキシメチリデン)－４，４，４－トリフルオロ－３－オキソブタノエート (7.13 g、29.7 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (6.02 g、59.5 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 20～25% EtOAc) で精製して、エチル 1－(ピリダジン－４－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート [INT1-nnnn] (1 g、3.49 mmol、収率 58.8%) を茶色油状物として得た。m/z: [M+H] + C11H10F3N4O2 に関する計算値 287.1; 実測値 287.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.55 – 9.42 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

[0241]

1－(ピリダジン－４－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸 [INT1-oooo] の合成：

THF (10 mL) および H₂O (3 mL) 中の、エチル 1－(ピリダジン－４－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート [INT1-nnnn] (950 mg、3.31 mmol) の混合物に、水酸化リチウム水和物 (416 mg、9.93 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で洗浄した。水性相を 1 M HCl で pH = 3 に酸性化し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、1－(ピリダジン－４－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸 [INT1-oooo] (530 mg、2.05 mmol、収率 62.0%) を黄色固形物として得た。m/z: [M+H] + C9H6F3N4O2 に関する計算値 259.0; 実測値 258.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.56 (dd, J = 1.2, 5.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H).

20

30

[0242]

tert-ブチル N－[1－(ピリダジン－４－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル] カルバメート [INT1-pppp] の合成：

トルエン (5 mL) 中の、1－(ピリダジン－４－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸 [INT1-oooo] (500 mg、1.93 mmol) および 2－メチルプロパン－２－オール (2.14 g、28.9 mmol) の混合物に、ジフェニルホスホリルアジド (795 mg、2.89 mmol) およびトリエチルアミン (585 mg、5.79 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100℃で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 0/1 から 1/3) で精製して、tert-ブチル N－[1－(ピリダジン－４－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル] カルバメート [INT1-pppp] (250 mg、759 μmol、収率 39.3%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H] + C13H15F3N5O2 に関する計算値 330.1; 実測値 330.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.32 (dd, J = 0.8, 5.6 Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 6.69 (br s, 1H), 1.58 – 1.

40

50

5 1 (m, 9 H) .

【0243】

1-(ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.22] の合成:

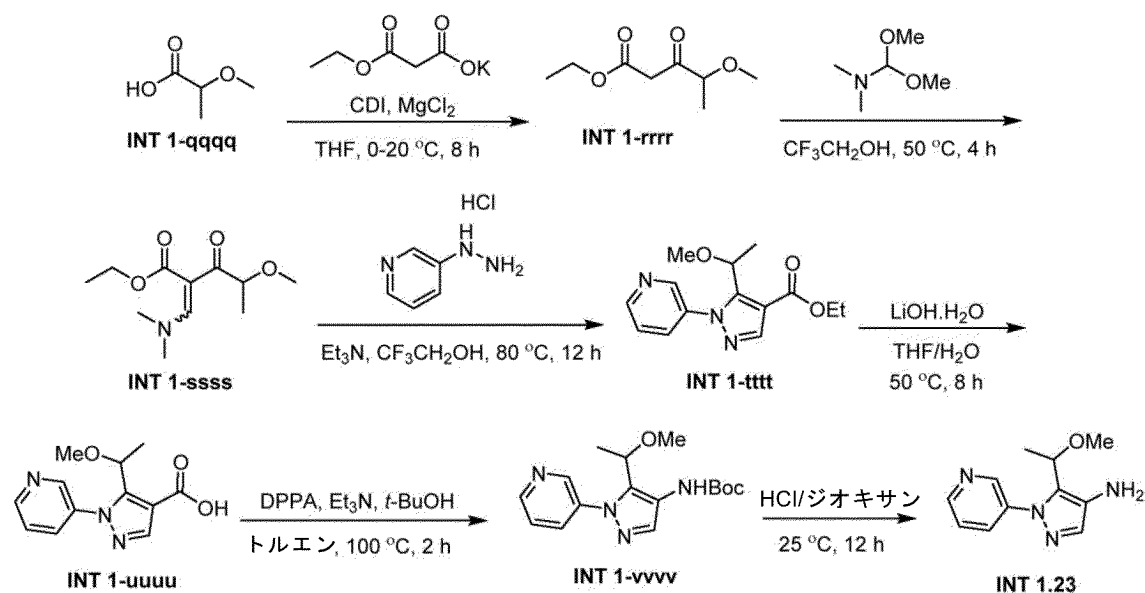
HCl/ジオキサン (5 mL) 中の *tert*-ブチル N-[1-(ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT 1-pppp] (230 mg、698 μ mol) の溶液を、25 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、1-(ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.22] (185 mg、696 μ mol) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.35 (dd, J = 0.8, 6.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.68 (s, 1H) .

10

【0244】

5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン [中間体 1.23] の合成:

【化67】



20

30

エチル 4-メトキシ-3-オキソペンタノエート [INT 1-rrrrr] の合成:

THF (50 mL) 中の 2-メトキシプロパン酸 [INT 1-qqqqq] (5 g、48.0 mmol) の溶液に、CDI (9.32 g、57.5 mmol) を 0 °C で添加し、混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。塩化マグネシウム (4.57 g、48.0 mmol) およびマロン酸エチルカリウム (12.2 g、72.0 mmol) を反応溶液に添加し、混合物を 20 °C で 6 時間攪拌した。次いで、1N HCl (200 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物のエチル 4-メトキシ-3-オキソペンタノエート [INT 1-rrrrr] (6.15 g、35.3 mmol、収率 73.5%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.24 – 4.10 (m, 2H), 3.79 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 3.40 – 3.29 (m, 3H), 1.37 – 1.17 (m, 6H) .

40

【0245】

エチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート [INT 1-sssss] の合成:

2,2,2-トリフルオロエタノール (60 mL) 中の、エチル 4-メトキシ-3-オ

50

キソペンタノエート [INT1-r r r r] (6.15 g、35.3 mmol) および (ジメトキシメチル) ジメチルアミン (8.41 g、70.6 mmol) の混合物を、50℃で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物のエチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート [INT1-s s s s] を得た。

【0246】

エチル 5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-t t t t] の合成：

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (50 mL) 中の、エチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート [INT1-s s s s] (5.38 g、23.4 mmol) およびトリエチルアミン (11.8 g、117 mmol) の混合物に、3-ヒドラジニルピリジン塩酸塩 (11.9 g、81.9 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。食塩水 (200 mL) を添加し、混合物を EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (200 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (石油エーテル中の0~40% EtOAc) で精製して、エチル 5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-t t t t] (4.40 g、15.9 mmol、収率68.3%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H] + C₁₄H₁₈N₃O₃ に関する計算値276.1; 実測値276.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 5.44 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0247】

5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-u u u u] の合成：

THF (30 mL) および H₂O (10 mL) 中の、エチル 5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-t t t t] (4.4 g、15.9 mmol) の混合物に、LiOH·H₂O (2.00 g、47.7 mmol) を添加し、混合物を50℃で8時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。H₂O (200 mL) および EtOAc (200 mL) を添加し、沈殿物を濾過収集した。水性相を EtOAc (100 mL × 2) で洗浄し、1M HCl で pH=3 に酸性化し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、沈殿物と合わせて、5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-u u u u] (2.80 g、11.3 mmol、収率71.2%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H] + C₁₂H₁₄N₃O₃ に関する計算値248.1; 実測値248.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.80 - 8.66 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0248】

tert-ブチル N-[5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-v v v v] の合成：

トルエン (20 mL) 中の、5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-u u u u] (2.8 g、11.3 mmol) と tert-ブチルイソシアニレート (10.0 g、56.5 mmol) の混合物を、50℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (石油エーテル中の0~40% EtOAc) で精製して、tert-ブチル N-[5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-v v v v] (2.1 g、5.5 mmol、収率49.5%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H] + C₂₀H₂₄N₄O₃ に関する計算値368.2; 実測値368.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 5.44 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H).

mol)、2-メチルプロパン-2-オール(12.5 g、169 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(4.11 g、16.9 mmol)およびトリエチルアミン(3.43 g、33.9 mmol)の混合物を、100℃で2時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)を添加し、混合物をEtOAc(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(100 mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中の0~10% EtOAc)で精製して、tert-ブチルN-[5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート[INT1-vvvv](2.50 g、7.85 mmol、収率69.6%)を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₆H₂₃N₄O₃に関する計算値319.2; 実測値319.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.66 (br s, 2H), 8.20 (br s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
【0249】

10

5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン[INT1.23]の合成:

4M HCl/ジオキサン(10 mL、40.0 mmol)中のtert-ブチルN-[5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート[INT1-vvvv](500 mg、1.57 mmol)の混合物を、25℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、黄色固形物を得、それをPrep-HPLC(カラム: Boston Prime C18 150×30 mm×5 μm、表: 0~30%B(A=水(水酸化アンモニアv/v)~ACN)、B=アセトニトリル)、流速: 20 mL/分、UV検出器220 nm)で精製して、5-(1-メトキシエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン[INT1.23](185 mg、847 μmol、収率53.9%)を白色固形物として得た。[M+H]⁺ C₁₁H₁₅N₄Oに関する計算値219.1; 実測値: 219.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 4.49 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.13 - 2.80 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
【0250】

20

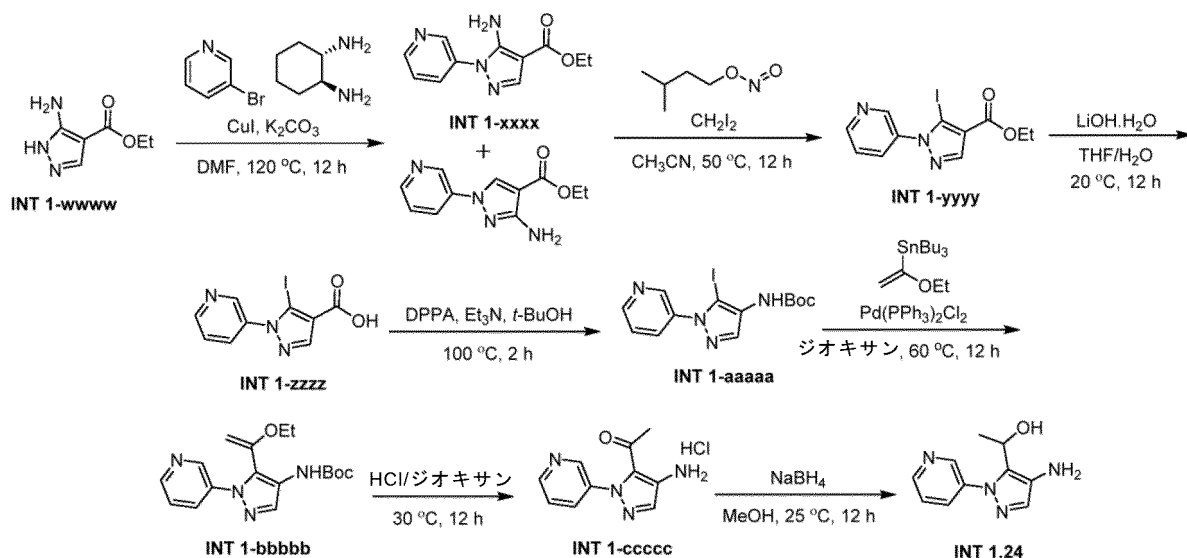
30

1-[4-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]エタン-1-オール[中間体1.24]の合成:

40

50

【化 6 8】



10

エチル 5-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-xxxx] の合成：

DMF (100 mL) 中の、エチル 5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-www] (18.5 g、119 mmol)、3-ブロモピリジン (15.6 g、99.1 mmol)、CuI (942 mg、4.95 mmol)、K₂CO₃ (27.3 g、198 mmol) およびトランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン (1.13 g、9.91 mmol) の懸濁液を、N₂ 下、120 °C で 12 時間撹拌した。反応混合物を濾過した。濾液を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル=1/4 から 1/1) で精製して、黄色油状物としてエチル 5-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-xxxx] (10.1 g、43.4 mmol、収率 43.9%) およびエチル 3-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (5.20 g、22.3 mmol、収率 22.6%) の混合物を得た。m/z: [M+H]⁺ + C₁₁H₁₃N₄O₂ に関する計算値 233.1; 実測値 233.2。

20

30

【0251】

エチル 5-ヨード-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-yyy] の合成：

エチル 5-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-xxxx] (6.78 g、29.2 mmol) をアセトニトリル (100 mL) 中に室内温度で懸濁させた。ジヨードメタン (46.8 g、175 mmol)、続いて亜硝酸イソペンチル (10.2 g、87.6 mmol) を添加した。反応物を 50 °C で 12 時間加熱し、その後、それを同一タイプの別のものと合わせ、水 (500 mL) と酢酸エチル (300 mL) との間で分割した。水性層を酢酸エチル (300 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、粗製材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 10~25% 酢酸エチル) を使用して精製した。化合物エチル 5-ヨード-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-yyy] (2.25 g、6.55 mmol) を黄色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ + C₁₁H₁₁IN₃O₂ に関する計算値 344.0; 実測値 343.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 – 7.78

40

50

(m, 1H), 7.43 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 4.35 – 4.29 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0252】

5-ヨード-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-zzzzz] の合成:

THF (3 mL) および H₂O (1 mL) の混合物中の、エチル 5-ヨード-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-yyyyy] (156 mg、454 μmol) および水酸化リチウム-水和物 (28.5 mg、681 μmol) の溶液を、20℃で12時間撹拌した。混合物を1N HClでpH=4に調整した。得られた懸濁液を濾過し、水 (5 mL × 2) で洗浄した。濾塊を乾燥させて、5-ヨード-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-zzzzz] (56.0 mg、177 μmol、収率39.1%) を黄色固形物として得た。m/z: [M+H] + C₉H₇IN₃O₂に関する計算値316.0; 実測値315.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.81 (br s, 1H), 8.83 – 8.70 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H).

10

【0253】

tert-ブチルN-[5-ヨード-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-aaaaa] の合成:

t-BuOH (20 mL) 中の5-ヨード-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-zzzzz] (2.2 g、6.98 mmol) の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.86 g、10.4 mmol) および Et₃N (2.11 g、20.9 mmol) を添加した。反応混合物を、N₂下、100℃で2時間撹拌した。反応物を、水 (100 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル=0/1から1/1) で精製して、tert-ブチルN-[5-ヨード-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-aaaaa] (1.80 g、4.66 mmol、収率66.9%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H] + C₁₃H₁₆IN₄O₂に関する計算値387.0; 実測値387.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.96 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.15 (br s, 1H), 1.56 (s, 9H).

20

30

【0254】

tert-ブチルN-[5-(1-エトキシエテニル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-bbbbb] の合成:

N₂下のtert-ブチルN-[5-ヨード-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-aaaaa] (500 mg、1.29 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (90.5 mg、129 μmol)、トリブチル(1-エトキシエテニル)スタナン (1 g、2.76 mmol) およびジオキサン (10 mL) の混合物を、60℃で12時間撹拌した。混合物を飽和KF溶液 (100 mL) でクエンチし、25℃で1時間撹拌した。水性層を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE中の30%酢酸エチル) で精製して、tert-ブチルN-[5-(1-エトキシエテニル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-bbbbb] (400 mg、1.21 mmol、収率93.8%) を茶色ガム状物として得た。m/z: [M+H] + C₁₇H₂₃N₄O₃に関する計算値331.2; 実測値331.1。¹H NMR (400 M

40

50

H z, DMSO-d₆) δ = 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 1.3, 4.7 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.54 (dd, J = 4.8, 8.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.68 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0255】

1- [4-アミノ-1- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-5-イル] エタン-1-オン塩酸塩 [INT1-cccccc] の合成:

10

tert-ブチルN- [5- (1-エトキシエチル) -1- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-bbbbb] (400mg、1.21mmol) を1M HCl (10mL) 中に溶解し、混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液でpH8に調整し、酢酸エチル (20mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をジオキサン (5mL) 中の4N HClで希釈し、30℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、1- [4-アミノ-1- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-5-イル] エタン-1-オン塩酸塩 [INT1-cccccc] (280mg、1.17mmol、収率97.2%) を茶色固形物として得た。m/z: [M+H] + C₁₀H₁₁N₄Oに関する計算値203.1; 実測値203.0。

20

【0256】

1- [4-アミノ-1- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-5-イル] エタン-1-オール [INT1.24] の合成:

メタノール (5mL) 中の1- [4-アミノ-1- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-5-イル] エタン-1-オン [INT1-ccccccの遊離塩基] (180mg、0.8901mmol) の溶液を、0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (101mg、2.67mmol) を添加し、反応混合物を0~25℃で12時間攪拌した。MeOHを除去し、残渣を水 (10mL) で希釈した。反応混合物のpHを飽和NaHCO₃水溶液で8~9に調整し、得られた混合物を酢酸エチル (15mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製1- [4-アミノ-1- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-5-イル] エタン-1-オール [INT1.24] (180mg、0.8813mmol、収率99.4%) を茶色ガム状物として得た。m/z: [M+H] + C₁₀H₁₃N₄Oに関する計算値205.1; 実測値204.8。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 1.3, 4.7 Hz, 1H), 8.01 – 7.97 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 4.94 – 4.80 (m, 1H), 4.45 – 4.02 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

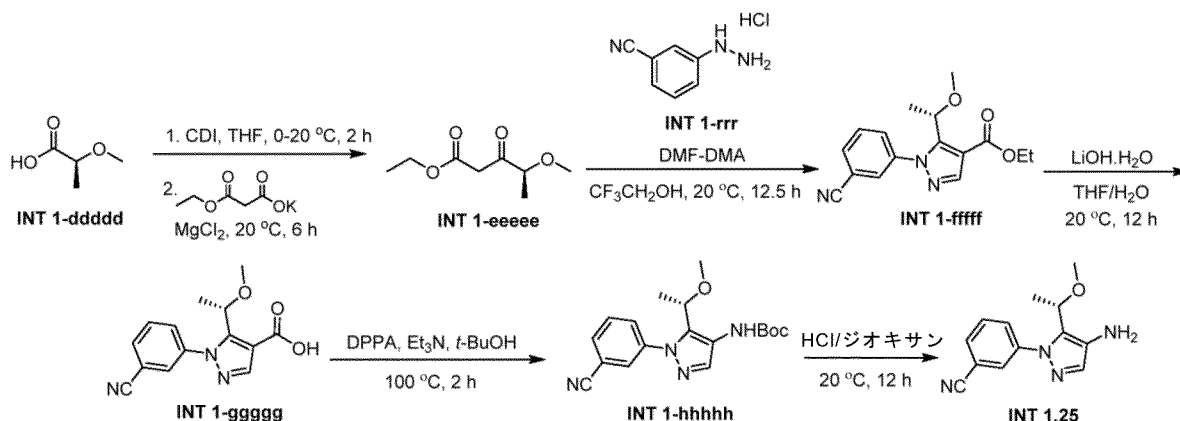
30

【0257】

(S)-3- (4-アミノ-5- (1-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾニトリル [中間体1.25] の合成:

40

【化 6 9】



10

エチル (4S) - 4 - メトキシ - 3 - オキソペンタノエート [INT 1 - e e e e e] の合成 :

THF (50 mL) 中の (2S) - 2 - メトキシプロパン酸 [INT 1 - d d d d d] (5 g、48.0 mmol) の溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (9.32 g、57.5 mmol) を 0°C で添加し、混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。塩化マグネシウム (4.57 g、48.0 mmol) および 1 - エチル 3 - カリウムプロパンジオエート (12.2 g、72.0 mmol) を反応溶液に添加し、混合物を 20°C で 6 時間攪拌した。反応物を、1 N HCl 水溶液 (200 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc ($3 \times 200 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 ($2 \times 100 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、エチル (4S) - 4 - メトキシ - 3 - オキソペンタノエート [INT 1 - e e e e e] (8.00 g、45.9 mmol、収率 95.6%) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.24 - 4.06 (m, 2H), 3.86 - 3.70 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 6H)。

20

【0258】

エチル 1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - [(1S) - 1 - メトキシエチル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - f f f f f] の合成 :

2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (15 mL) 中のエチル (4S) - 4 - メトキシ - 3 - オキソペンタノエート [INT 1 - e e e e e] (1.5 g、8.61 mmol) の混合物に、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.22 g、10.3 mmol) を添加した。混合物を 20°C で 30 分間攪拌した。3 - ヒドラジニルベンゾニトリル塩酸塩 [INT 1 - r r r] (1.74 g、10.3 mmol) を添加し、混合物を 20°C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 1 / 3) で精製して、エチル 1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - [(1S) - 1 - メトキシエチル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - f f f f f] (1.95 g、6.51 mmol、収率 75.8%) をオレンジ色固形物として得た。 m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ に関する計算値 300.1; 実測値 300.0。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.06 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.74 (td, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 5.47 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 - 1.30 (m, 3H)。

30

40

【0259】

1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - [(1S) - 1 - メトキシエチル] - 1H - ピラゾール

50

ル-4-カルボン酸 [INT1-ggggg] の合成:

THF (15 mL) 中のエチル 1-(3-シアノフェニル)-5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-fffff] (1.8 g、6.01 mmol) の溶液に、H₂O (5 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (302 mg、7.21 mmol) を添加した。反応物を 20 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 10 mL 中に注ぎ入れ、1 N HCl で pH = 5 ~ 6 に酸性化し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 / 1 から 1 / 20) で精製して、1-(3-シアノフェニル)-5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ggggg] (1.20 g、4.42 mmol、収率 73.6%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.76 (br s, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 5.29 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

[0260]

tert-ブチル N-[1-(3-シアノフェニル)-5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-hhhhh] の合成:

t-BuOH (15 mL) 中の、1-(3-シアノフェニル)-5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-ggggg] (1.2 g、4.42 mmol)、トリエチルアミン (670 mg、6.63 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (2.43 g、8.84 mmol) の溶液を、N₂ 下、100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 1 / 3) で精製して、tert-ブチル N-[1-(3-シアノフェニル)-5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-hhhhh] (1 g、2.92 mmol、収率 66.2%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ + C₁₈H₂₃N₄O₃ に関する計算値 343.2; 実測値 343.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.18 (br s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H), 4.49 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

[0261]

(S)-3-(4-アミノ-5-(1-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾニトリル [INT1.25] の合成:

4 M HCl / ジオキサン (8 mL) 中の tert-ブチル N-[1-(3-シアノフェニル)-5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT1-hhhhh] (500 mg、1.46 mmol) の混合物を、20 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 10 mL 中に注ぎ入れ、NH₃ · H₂O で pH = 9 ~ 10 に塩基性化し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 1 / 3) で精製して、(S)-3-(4-アミノ-5-(1-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾニトリル [INT1.25] (100 mg、412 μmol、収率 28.3%) を黄色固形物として得た。m/z: [M-OCH₃] + C₁₂H₁₁N₄ に関する計算値 211.1; 実測値 210.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.53

40

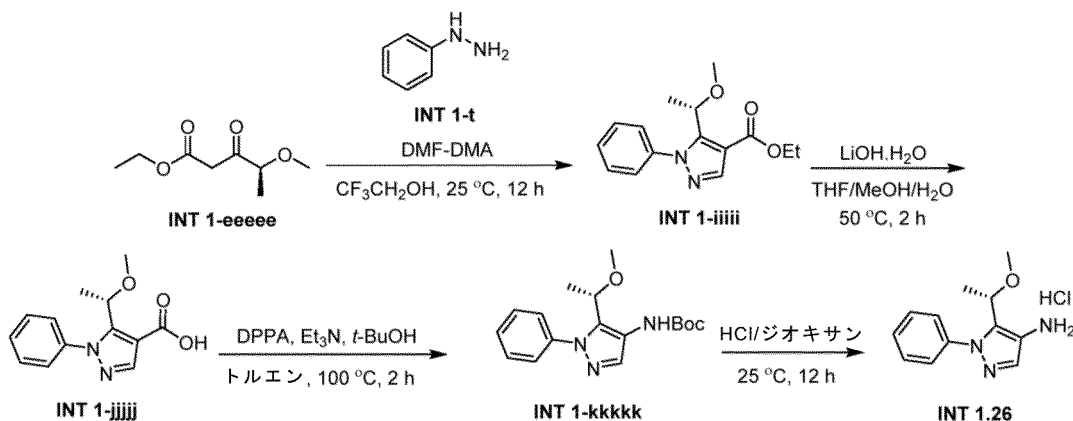
50

(d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0262】

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩〔中間体1.26〕の合成：

【化70】



10

エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート〔INT 1-iiii〕の合成：

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (20 mL) 中の、フェニルヒドラジン〔INT 1-t〕(1.5 g、13.8 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.96 g、16.5 mmol) の混合物に、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (10 mL) 中のエチル (4S)-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート〔INT 1-eeee〕(2.87 g、16.5 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0~15% EtOAc) で精製して、エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート〔INT 1-iiii〕(2.00 g、7.29 mmol、収率 52.9%) を茶色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂O₃ に関する計算値 275.1; 実測値 275.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.05 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 5H), 5.34 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

30

【0263】

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸〔INT 1-jjjjj〕の合成：

THF (5 mL)、MeOH (5 mL) および H₂O (5 mL) 中の、エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート〔INT 1-iiii〕(1.8 g、6.56 mmol) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (822 mg、19.6 mmol) を添加した。反応混合物を 50℃で 2 時間攪拌し、その後、それを濃縮し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で洗浄した。水性相を 1 M HCl 水溶液で pH = 3 に酸性化し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸〔INT 1-jjjjj〕(950 mg、3.85 mmol、収率 59.0%) をオレンジ色固形物として得た。[M+H]⁺ C₁₃H₁₅N₂O₃ に関する計算値 247.1; 実測値: 247.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (br d, J

40

50

= 2.0 Hz, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 5.13 – 5.00 (m, 1H), 3.32 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.46 (t, J = 5.6 Hz, 3H).

【0264】

tert-ブチルN- {5- [(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-kkkkk] の合成:

トルエン (10 mL) 中の、5- [(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-jjjjj] (850 mg、3.45 mmol)、2-メチルプロパン-2-オール (3.83 g、51.7 mmol) およびトリエチルアミン (1.04 g、10.3 mmol) の混合物に、ジフェニルホスホリルアジド (1.42 g、5.17 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL × 3) で希釈し、水性飽和NaHCO₃ (100 mL) および食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の0~13% EtOAc) で精製して、tert-ブチルN- {5- [(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-kkkkk] (770 mg、2.42 mmol、収率70.6%) を黄色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₇H₂₄N₃O₃ に関する計算値318.2; 実測値318.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.15 (br s, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 5H), 6.90 (br s, 1H), 4.48 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.54 (br s, 9H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

20

【0265】

5- [(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.26] の合成:

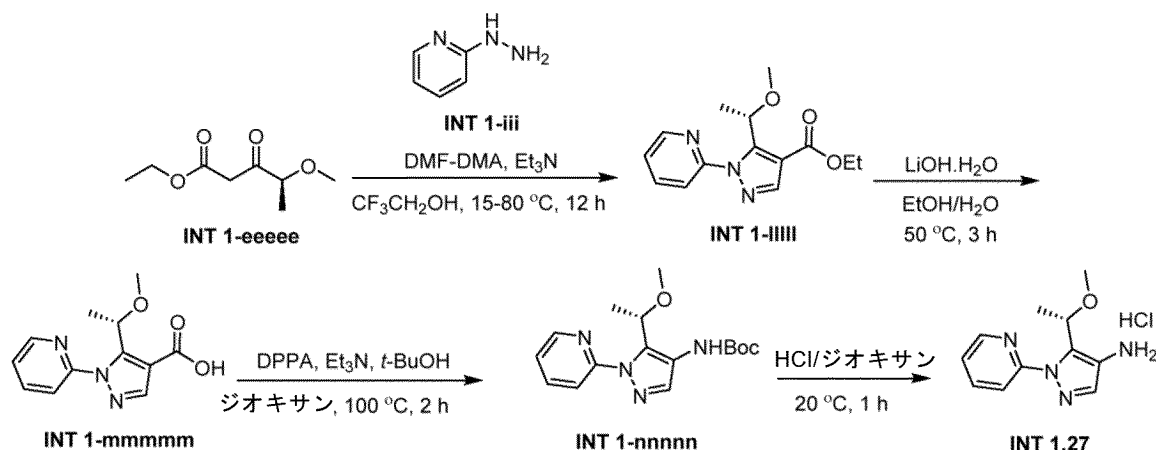
4M HCl/ジオキサン (10 mL、40.0 mmol) 中のtert-ブチルN- {5- [(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-kkkkk] (150 mg、472 μmol) の混合物を、25℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、5- [(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.26] (119 mg、469 μmol) を茶色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₂H₁₆N₃O に関する計算値218.1; 実測値217.9。

30

【0266】

5- [(1S)-1-メトキシエチル]-1- (ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体1.27] の合成:

【化71】



40

50

エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-l-l-l-l-l] の合成:

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (50 mL) 中の、エチル (4S)-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート [INT1-e-e-e-e-e] (3 g、17.2 mmol) およびトリエチルアミン (2.08 g、20.6 mmol) の混合物に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (10.2 g、85.9 mmol) および 2-ヒドラジニルピリジン [INT1-i-i-i] (2.24 g、20.6 mmol) を 15℃ で添加した。反応混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を水 (60 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 から 5/1) で精製して、エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-l-l-l-l-l] (1.30 g、4.72 mmol、収率 27.4%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 5.19 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.61 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

10

20

[0267]

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-m-m-m-m-m] の合成:

EtOH (10 mL) および H₂O (3 mL) 中の、エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-l-l-l-l-l] (1.3 g、4.72 mmol) および水酸化リチウム-水和物 (990 mg、23.6 mmol) の溶液を、50℃ で 3 時間攪拌した。反応物を 1 M HCl 水溶液で pH = 4 に酸性化し、EtOAc (25 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-m-m-m-m-m] (946 mg、3.82 mmol、収率 81.5%) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.59 – 8.50 (m, 1H), 8.10 – 7.96 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 5.22 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.59 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

30

[0268]

tert-ブチル N-{5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-n-n-n-n-n] の合成:

t-BuOH (3 mL) およびジオキサン (9 mL) 中の、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-m-m-m-m-m] (946 mg、3.82 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (1.92 g、19.0 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (2.77 g、11.4 mmol) を 10℃ で添加した。次いで、混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/0 から 17/3) で精製して、tert-ブチル N-{5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-n-n-n-n-n] (265 mg、832 μmol、収率 21.9%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₆H₂₃N₄O₃ に関する計算値 319.2; 実測値 319.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ =

40

50

8.49 – 8.45 (m, 1H), 7.99 – 7.81 (m, 4H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 5.35 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.52 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).

【0269】

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.27] の合成:

HCl/ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル N-{5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT 1-nnnnn] (265 mg、832 μ mol) の溶液を、20°Cで1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.27] (211 mg、828 μ mol) を黒色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.41 – 8.32 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 5.62 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

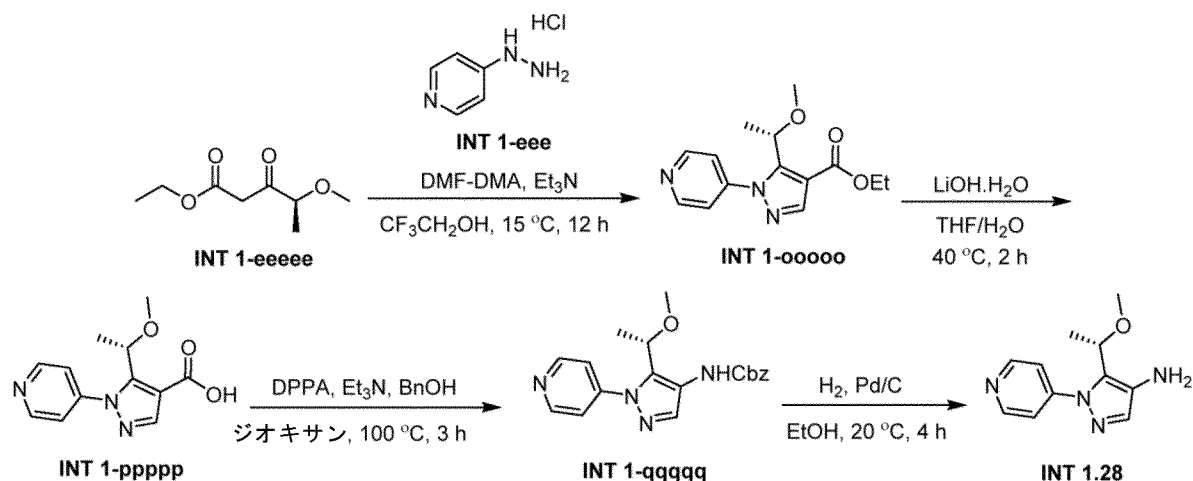
10

【0270】

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン [中間体 1.28] の合成:

20

【化72】



30

エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-ooooo] の合成:

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (30 mL) 中の、エチル (4S)-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート [INT 1-eeeeee] (1.7 g、9.75 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.39 g、11.7 mmol) の混合物に、4-ヒドラジニルピリジン塩酸塩 [INT 1-eee] (1.70 g、11.7 mmol) およびトリエチルアミン (1.18 g、11.7 mmol) を添加した。反応混合物を 15°Cで12時間攪拌した。混合物を濃縮して粗製生成物を得た。混合物を同一タイプの別のものの後処理した。残渣を水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 から 5/1) で精製して、エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-ooooo] (1.80 g、6.53 mmol、収率 67.1%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.80 –

40

50

8.71 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 5.29 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.36 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

【0271】

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-pppppp] の合成:

10℃のTHF (20 mL) および H₂O (4 mL) 中の、エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT1-oooooo] (1.76 g、6.39 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (1.33 g、31.9 mmol) を添加した。混合物を 40℃で2時間攪拌した。混合物を 1 M HCl 水溶液で pH = 5 に酸性化し、EtOAc (60 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-pppppp] (1.57 g、6.34 mmol) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.66 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.04 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.21 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

10

20

【0272】

ベンジル N-{5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-qqqqqq] の合成:

BnOH (3 mL) および ジオキサン (12 mL) 中の、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-pppppp] (1.25 g、5.05 mmol) の混合物に、ジフェニルホスホリルアジド (3.67 g、15.1 mmol) および トリエチルアミン (2.55 g、25.2 mmol) を 20℃で添加した。次いで、混合物を、N₂ 下、100℃で3時間攪拌した。反応物を、水 (40 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (40 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 から 5/1) で精製して、ベンジル N-{5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-qqqqqq] (390 mg、1.10 mmol、収率 22.0%) を淡黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₉H₂₁N₄O₃ に関する計算値 353.2; 実測値 353.2.

30

【0273】

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT1.28] の合成:

20℃のEtOH (40 mL) 中の 10% Pd/C (40 mg) の混合物に、ベンジル N-{5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-qqqqqq] (390 mg、1.10 mmol) を添加した。次いで、混合物を、H₂ (15 psi) 下、4時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT1.28] (200 mg、91.6 μmol、収率 83.3%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.71 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.37 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

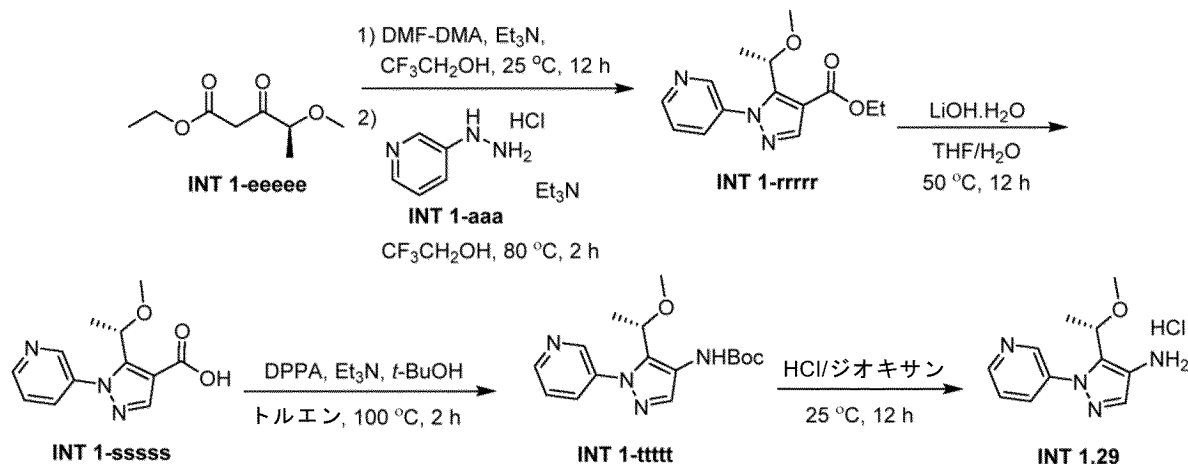
40

50

【0274】

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体1.29] の合成：

【化73】



10

エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-rrrrrr] の合成：

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (20 mL) 中の、エチル (4S)-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート [INT 1-eeeeee] (3 g、17.2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3.07 g、25.8 mmol) の混合物を、25℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗製エチル (2Z, 4S)-2-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-4-メトキシ-3-オキソペンタノエートを得、それを次の工程で直接使用した。

20

【0275】

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (20 mL) 中の、エチル (2Z, 4S)-2-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート (3.94 g、17.1 mmol) およびトリエチルアミン (8.65 g、85.5 mmol) の混合物に、3-ヒドラジニルピリジン塩酸塩 [INT 1-aaaa] (7.46 g、51.3 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。食塩水 (200 mL) を添加し、混合物を EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (200 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の0~40% EtOAc) で精製して、エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-ssssss] (2.20 g、7.99 mmol、収率46.8%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₄H₁₈N₃O₃ に関する計算値276.1; 実測値276.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.80 (br s, 1H), 8.70 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 1.42 - 1.36 (m, 3H), 1.36 - 1.31 (m, 3H)。

30

40

【0276】

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-ssssss] の合成：

THF (15 mL) および H₂O (5 mL) 中の、エチル 5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [

50

INT1-rrrrrr] (2.2 g、7.99 mmol) の混合物に、水酸化リチウム水和物 (1 g、23.9 mmol) を添加した。反応混合物を 50℃ で 12 時間攪拌し、その後、それを濃縮し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL × 2) で洗浄した。水性相を 1 M HCl 水溶液で pH = 3 に酸性化し、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-sssss] (1.30 g、5.25 mmol、収率 65.9%) を白色固形物として得た。[M+H]⁺ C₁₂H₁₄N₃O₃ に関する計算値 248.1；実測値 248.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.76 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (td, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

[0277]

tert-ブチル N-{5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-ttttt] の合成：

トルエン (10 mL) 中の、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-sssss] (1.2 g、4.85 mmol)、2-メチルプロパン-2-オール (5.38 g、72.7 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (2.00 g、7.27 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (1.46 g、14.5 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL × 3) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (100 mL) および食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0~40% EtOAc) で精製して、tert-ブチル N-{5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-ttttt] (490 mg、1.53 mmol、収率 31.8%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₆H₂₃N₄O₃ に関する計算値 319.2；実測値 319.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.21 (br s, 1H), 7.99 - 7.78 (m, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 1H), 6.86 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 3.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.52 - 1.48 (m, 3H).

20

30

[0278]

5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.29] の合成：

4 M HCl/ジオキサン (10 mL、40.0 mmol) 中の tert-ブチル N-{5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} カルバメート [INT1-ttttt] (490 mg、1.53 mmol) の混合物を、25℃ で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.29] (389 mg、1.52 mmol) を黄色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₁H₁₅N₄O に関する計算値 219.1；実測値：219.1。

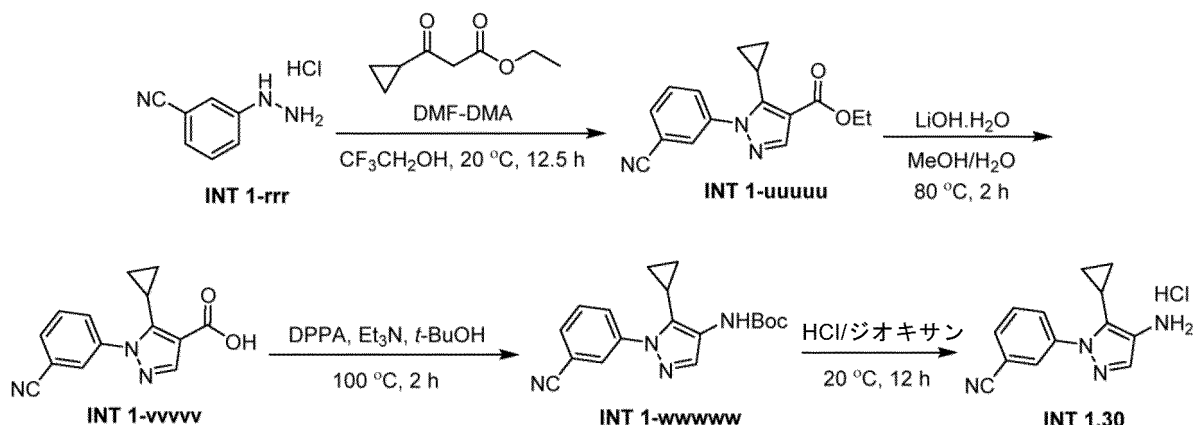
40

[0279]

3-(4-アミノ-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾニトリル塩酸塩 [中間体 1.30] の合成：

50

【化 7 4】



10

エチル 1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - u u u u u] の合成 :

2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (15 mL) 中のエチル 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパノエート (2.0 g、12.8 mmol) の混合物に、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.82 g、15.3 mmol) を添加した。混合物を 20°C で 30 分間攪拌した。3 - ヒドラジニルベンゾニトリル塩酸塩 [INT 1 - r r r] (2.59 g、15.3 mmol) を添加し、混合物を 20°C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製生成物を得た。残渣を水 (40 mL) でクエンチし、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (40 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ($\text{EtOAc}/\text{PE} = 0/1$ から $1/5$) で精製して、エチル 1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - u u u u u] (2.00 g、7.10 mmol、収率 55.5 %) をオレンジ色固形物として得た。m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ に関する計算値 282.1 ; 実測値 282.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66 (br s, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.59 (q, J = 5.6 Hz, 2H) .

20

30

【 0 2 8 0 】

1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [INT 1 - v v v v v] の合成 :

MeOH (6 mL) 中のエチル 1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - u u u u u] (1.5 g、5.33 mmol) の溶液に、 H_2O (2 mL) 中の水酸化リチウム一水和物 (335 mg、7.99 mmol) を添加した。反応物を 80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 10 mL 中に注ぎ入れ、1 N HCl 水溶液で $\text{pH} = 3 \sim 4$ に酸性化し、 EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 0/1$ から $1/10$) で精製して、1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [INT 1 - v v v v v] (740 mg、2.92 mmol、収率 55.2 %) をオフホワイト色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.38 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 0.86 - 0.81 (m, 2H), 0.47 - 0.41

40

50

(m, 2H) .

【0281】

tert-ブチルN-[1-(3-シアノフェニル)-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-www] の合成：

t-BuOH (8mL) 中の、1-(3-シアノフェニル)-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-vvvvv] (640mg、2.52mmol)、トリエチルアミン (382mg、3.78mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (1.38g、5.04mmol) の溶液を、N₂下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE=0/1から1/5)、および分取HPLC (カラム：YMC Triart 30*150mm*7μm、表：30~70%B (A=水 (水酸化アンモニアv/v) ~ (ACN-THF 50/50)、B=アセトニトリル)、流速：50mL/分、UV検出器220nm) で精製して、tert-ブチルN-[1-(3-シアノフェニル)-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-www] (110mg、339μmol、収率13.4%) を白色固形物として得た。m/z：[M+H]⁺+C₁₈H₂₁N₄O₂に関する計算値325.2；実測値325.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.52 - 0.46 (m, 2H) .

10

20

【0282】

3-(4-アミノ-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 [INT1.30] の合成：

HCl/ジオキサン (3mL) 中のtert-ブチルN-[1-(3-シアノフェニル)-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-www] (110mg、339μmol) の溶液を、20℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(4-アミノ-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 [INT1.30] (89.0mg、341μmol) をオフホワイト色固形物として得た。m/z：[M+H]⁺+C₁₃H₁₃N₄に関する計算値225.1；実測値225.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.22 (br s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 0.91 - 0.80 (m, 2H), 0.61 - 0.47 (m, 2H) .

30

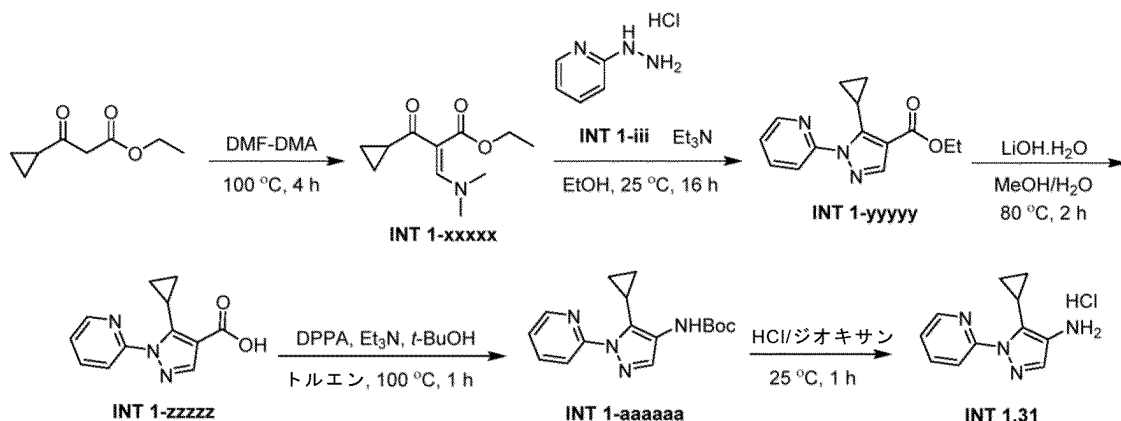
【0283】

5-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体1.31] の合成：

40

50

【化 7 5】



10

エチル (2 Z) - 2 - [(Z) - シクロプロパンカルボニル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロパー - 2 - エノエート [INT 1 - x x x x x] の合成 :

エチル 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパノエート (20 g、128 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (30.5 g、256 mmol) の混合物を、100 °C で 4 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、エチル (2 Z) - 2 - [(Z) - シクロプロパンカルボニル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロパー - 2 - エノエート [INT 1 - x x x x x] (27.0 g、127 mmol) を得た。m/z : [M + H] + C11H18NO3 に関する計算値 212.1 ; 実測値 212.1。

20

【 0 2 8 4 】

エチル 5 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - y y y y y] の合成 :

EtOH (50 mL) 中の、エチル (2 Z) - 2 - [(Z) - シクロプロパンカルボニル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロパー - 2 - エノエート [INT 1 - x x x x x] (5 g、21.3 mmol)、2 - ヒドラジニルピリジン塩酸塩 [INT 1 - i i i の HCl 塩] (3.71 g、25.5 mmol)、および Et₃N (4.30 g、42.6 mmol) の溶液を、25 °C で 16 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 1 / 3) で精製して、エチル 5 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - y y y y y] (2.80 g、10.8 mmol、収率 51.0 %) を黄色油状物として得た。m/z : [M + H] + C14H16N3O2 に関する計算値 258.1 ; 実測値 258.0。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.57 (dd, J = 1.0, 4.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (tt, J = 5.6, 8.6 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 - 0.85 (m, 2H), 0.68 - 0.50 (m, 2H)。

30

40

【 0 2 8 5 】

5 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [INT 1 - z z z z z] の合成 :

THF (10 mL)、H₂O (10 mL) および CH₃OH (10 mL) 中の、エチル 5 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート [INT 1 - y y y y y] (2.5 g、9.71 mmol) および水酸化リチウム一水和物 (1.01 g、24.2 mmol) の溶液を、25 °C で 16 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、得られた溶液を 1 M HCl 水溶液で pH = 6 に酸性化した。得られた懸濁液を濾過し、濾塊を減圧下で濃縮して、5 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [INT 1 - z z z z z] (1.90 g

50

、8.28 mmol、収率85.5%)を白色固形物として得た。 m/z : $[M+H]^+ C_{12}H_{12}N_3O_2$ に関する計算値230.1; 実測値230.0。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.41 (br s, 1H), 8.67 – 8.52 (m, 1H), 8.06 (dt, J = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 1.0, 4.9, 7.5 Hz, 1H), 2.25 (tt, J = 5.6, 8.7 Hz, 1H), 0.86 – 0.78 (m, 2H), 0.60 – 0.53 (m, 2H)。

【0286】

tert-ブチルN-[5-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-aaaaaa] の合成:

トルエン(20 mL)中の、5-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT1-zzzzzz] (1.8 g、7.85 mmol)、DPPA (3.21 g、11.7 mmol)、および Et_3N (2.37 g、23.5 mmol) の溶液を、25°Cで15分間攪拌した。2-メチルプロパン-2-オール (581 mg、7.84 mmol) を添加し、反応混合物を100°Cで1時間攪拌した。反応物を、水(30 mL)を添加することによってクエンチし、 $EtOAc$ (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水(2×50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ($EtOAc/PE=0/1$ から $1/3$) で精製して、tert-ブチルN-[5-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-aaaaaa] (800 mg、2.66 mmol、収率34.0%) を無色油状物として得た。 m/z : $[M+H]^+ C_{16}H_{21}N_4O_2$ に関する計算値301.2; 実測値301.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.47 (dd, J = 1.0, 4.8 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.0, 4.9, 7.2 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 2.14 (ddd, J = 2.7, 5.5, 8.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.96 – 0.81 (m, 2H), 0.54 – 0.39 (m, 2H)。

【0287】

5-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.31] の合成:

ジオキサン(10 mL)中の4M HCl 中のtert-ブチルN-[5-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート [INT1-aaaaaa] (700 mg、2.33 mmol) の溶液を、25°Cで1時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、5-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT1.31] (550 mg、2.32 mmol、収率99.8%) を黄色固形物として得た。 m/z : $[M+H]^+ C_{11}H_{13}N_4$ に関する計算値201.1; 実測値201.1。

【0288】

5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [中間体1.32] の合成:

10

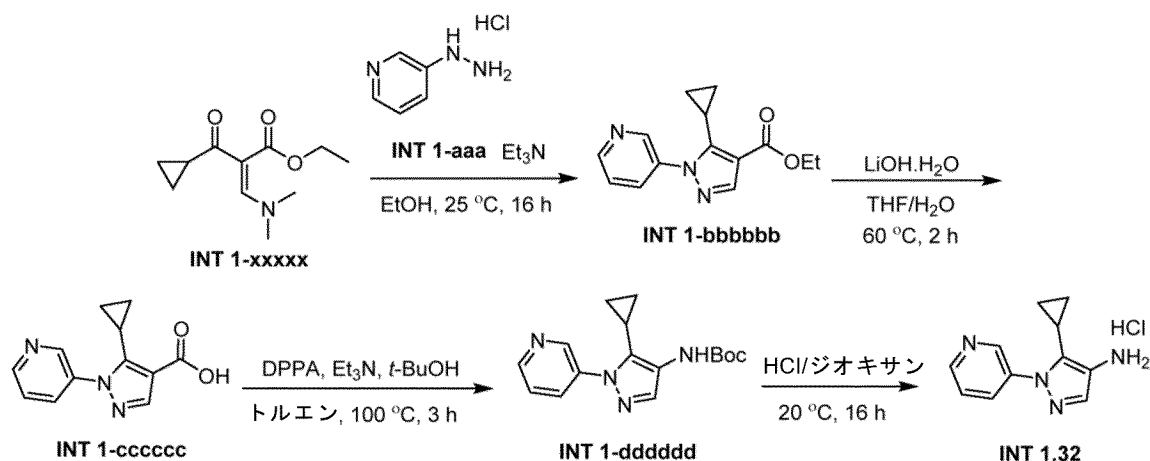
20

30

40

50

【化 7 6】



10

エチル 5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-bbbbbbb] の合成:

EtOH (50 mL) 中の、エチル (2Z)-2-[(Z)-シクロプロパンカルボニル]-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エノエート [INT 1-xxxxx] (5 g、23.6 mmol)、3-ヒドラジニルピリジン塩酸塩 [INT 1-aaa] (4.12 g、28.3 mmol)、および Et₃N (4.76 g、47.2 mmol) の溶液を、25 °C で 16 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 0/1 から 1/1) で精製して、エチル 5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-bbbbbbb] (1.70 g、6.60 mmol、収率 28.0%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₄H₁₆N₃O₂ に関する計算値 258.1; 実測値 258.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 1.2, 4.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 4.8, 8.2 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 - 0.90 (m, 2H), 0.66 - 0.48 (m, 2H)。

20

30

【0289】

5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-ccccc] の合成:

THF (6 mL) および H₂O (2 mL) 中の、エチル 5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート [INT 1-bbbbbbb] (1.7 g、6.60 mmol) の混合物に、水酸化リチウム水和物 (826 mg、19.7 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を 1 M HCl 水溶液で pH = 4 に酸性化した。反応混合物を、H₂O (20 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-ccccc] (1 g、4.36 mmol、収率 66.2%) を黄色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₂H₁₂N₃O₂ に関する計算値 230.1; 実測値 230.1。

40

【0290】

tert-ブチル (5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバメート [INT 1-dddddd] の合成:

トルエン (3 mL) および t-BuOH (2 mL) 中の、5-シクロプロピル-1-(

50

ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [INT 1-c c c c c c] (500 mg、2.18 mmol) の混合物に、ジフェニルホスホリルアジド (899 mg、3.27 mmol) およびトリエチルアミン (661 mg、6.54 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の0~50% EtOAc) で精製して、tert-ブチル (5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) カルバメート [INT 1-d d d d d d] (500 mg、1.66 mmol、収率76.4%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺+C₁₆H₂₁N₄O₂に関する計算値301.2; 実測値301.2。

【0291】

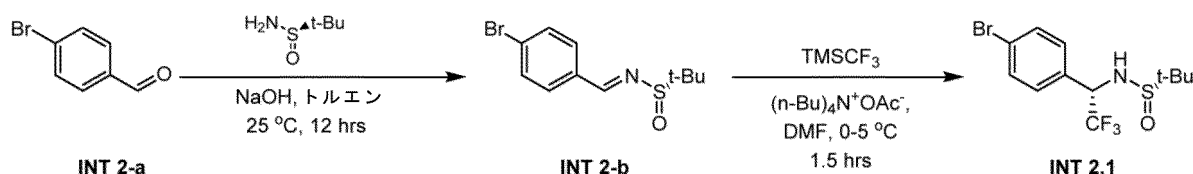
5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.32] の合成:

4M HCl/ジオキサン (5 mL) 中の tert-ブチル N-[5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート [INT 1-d d d d d d] (500 mg、1.66 mmol) の溶液を、20℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、5-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.32] (250 mg、1.24 mmol、収率75.3%) を黄色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺+C₁₁H₁₃N₄に関する計算値201.1; 実測値201.0。

【0292】

(R)-N-((S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィнамド [中間体2.1] の合成:

【化77】



(R, E)-N-(4-ブロモベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド [INT 2-b] の合成:

トルエン (500 mL) 中の 4-ブロモベンズアルデヒド [INT 2-a] (100 g、541 mmol、1.0 eq) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (72.1 g、595 mmol、1.1 eq) を25℃で添加した。混合物を25℃で15分間攪拌した。次いで上記の反応物にNaOH (21.6 g、541 mmol、1.0 eq) を添加し、混合物を25℃で12時間攪拌した。Na₂SO₄ (50 g) を混合物に添加し、20分間攪拌した。4つの反応混合物を合わせ、セライト濾過して、濾液を得、それを真空中で濃縮して、粗製生成物を油状物として得た。粗製生成物を石油エーテル (1.0 L) 中に溶解し、-50℃で1.0時間攪拌し、濾過して、(R, E)-N-(4-ブロモベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド [INT 2-b] (620 g、2.15 mol、収率99.5%) を固形物として得た。

【0293】

(R)-N-((S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド [INT 2.1] の合成:

DMF (1.4 L) 中の、(R, E)-N-(4-ブロモベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド [INT 2-b] (206 g、715 mmol、1.0 eq) およびテトラブチルアンモニウムアセテート (216 g、715 mmol、218 mL、1.0 eq) の溶液に、TMSCF₃ (259 g、1.82 mol、2.5 eq) を0℃で添加した。混合物を5℃で1.5時間攪拌した。このプロセスを2回繰り返し、3つの反応混合物を合わせて後処理を行った。混合物を飽和NH₄Cl溶液 (13.0 L

10

(S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン〔中間体3.1〕の合成:

20



40

50

(s, 3H), 5.51 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 10.59 (s, 2H).

【0296】

SFC: Rt = 0.776分、99.98% ee; カラム: Chiralpak AD-3、100×4.6mm、I.D.、3μm; 移動相: A: CO₂、B: MeOH (0.05% IPAm); 勾配: A:B = 97:3; 流速: 3mL/分; カラム温度: 35℃。

【0297】

LCMS: Rt = 1.755分、純度100.0%、m/z = 268.0、270.0 (M+1)+。勾配は、0.40分で5%Bおよび0.4~3.0分で5~95%Bであり、1.00分間で95%Bを保持し、次いで0.01分で95~5%Bであり、流速は1.0mL/分であった。移動相Aは水中の0.037%トリフルオロ酢酸であり、移動相Bはアセトニトリル中の0.018%トリフルオロ酢酸であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Kineticex C18 50×2.1mmカラム (5μm粒子) であった。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) ならびにポジティブエレクトロスプレーイオン化である。MS範囲は100~1000であった。

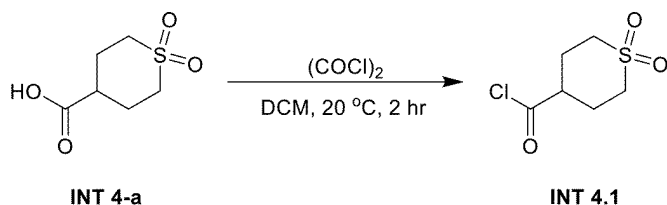
10

【0298】

テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボニル塩化物1, 1-ジオキシド [中間体4.1] の合成:

【化79】

20



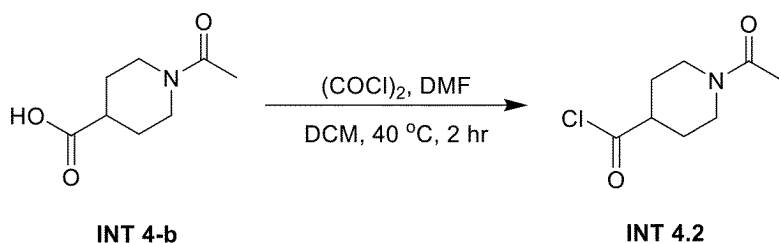
DCM (410mL) 中のテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸1, 1-ジオキシド [INT 4-a] (41.0g、230mmol、1.0eq) の溶液に、(COCl)₂ (58.4g、460mmol、40.3mL、2.0eq) およびDMF (168mg、2.30mmol、177μL、0.01eq) を、N₂下、0℃で添加した。混合物を20℃に加温し、20℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗製生成物のテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボニル塩化物1, 1-ジオキシド [INT 4.1] (46.5g、粗製物) を固形物として得た。

30

【0299】

1-アセチルピペリジン-4-カルボニル塩化物 [中間体4.2] の合成:

【化80】



40

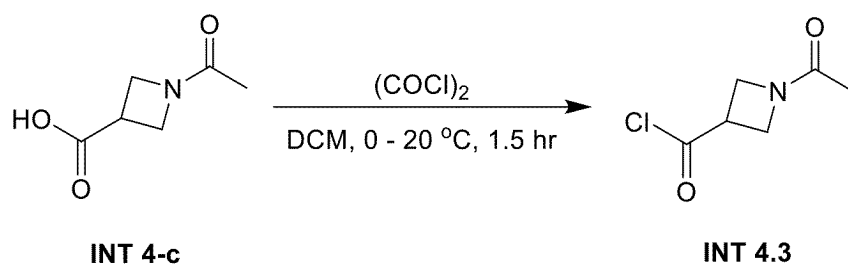
ジクロロメタン (10mL) 中の1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 [INT 4-b] (1g、5.84mmol) の混合物に、二塩化オキサリル (2.20g、17.5mmol) およびDMF (42.6mg、584μmol) を徐々に添加し、混合物を40℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗製1-アセチルピペリジン-4-カルボニル塩化物 [INT 4.2] (1.10g、5.80mmol) を緑色油状物として得た。

【0300】

50

1-アセチルアゼチジン-3-カルボニル塩化物（中間体4.3）の合成：

【化81】



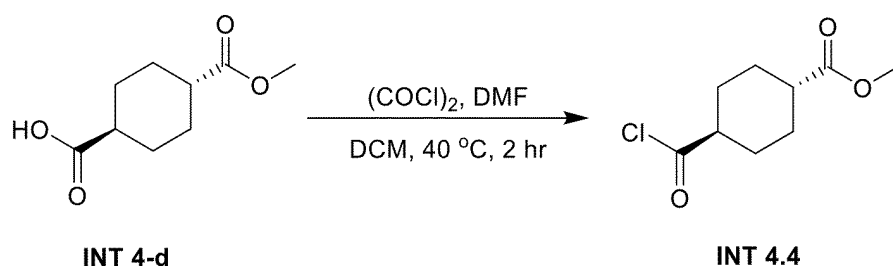
10

DCM（4 mL）中の1-アセチルアゼチジン-3-カルボン酸 [INT 4-c]（300 mg、2.09 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（397 mg、3.13 mmol）を0 °Cで添加した。混合物を20 °Cで1.5時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-アセチルアゼチジン-3-カルボニル塩化物 [INT 4.3]（337 mg、2.08 mmol）を得た。

【0301】

メチル（1r, 4r）-4-（クロロカルボニル）シクロヘキサン-1-カルボキシレート（中間体4.4）の合成：

【化82】



20

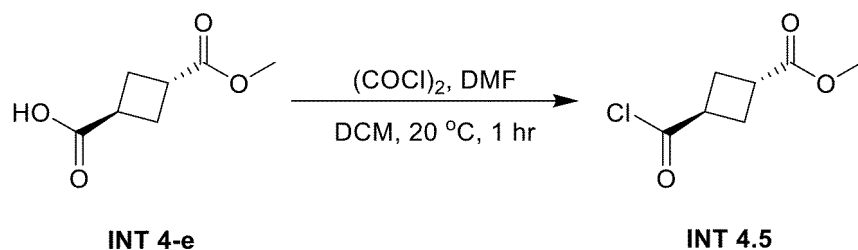
ジクロロメタン（10 mL）中の（1r, 4r）-4-（メトキシカルボニル）シクロヘキサン-1-カルボン酸 [INT 4-d]（1.45 g、7.78 mmol）の混合物に、二塩化オキサリル（2.93 g、23.3 mmol）およびDMF（56.8 mg、778 μmol）を徐々に添加し、混合物を40 °Cで2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗製メチル（1r, 4r）-4-（クロロカルボニル）シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 4.4]（1.59 g、7.76 mmol）を黄色ガム状物として得た。

30

【0302】

メチル（1r, 3r）-3-（カルボノクロリドイル）シクロブタン-1-カルボキシレート（中間体4.5）の合成：

【化83】



40

CH₂Cl₂（2 mL）中の（1r, 3r）-3-（メトキシカルボニル）シクロブタン-1-カルボン酸 [INT 4-e]（100 mg、632 μmol）の混合物に、DMF（1滴）および二塩化シュウ酸（239 mg、1.89 mmol）を20 °Cで添加した。混合物を20 °Cで1時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製メチル（1r, 3

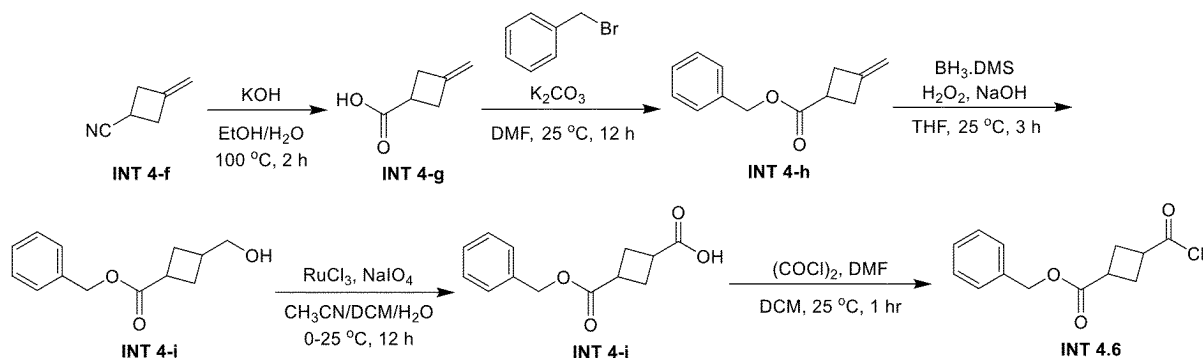
50

r) - 3 - (カルボノクロリドイル) シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4.5] (111 mg、628 μ mol) を淡黄色油状物として得た。

【0303】

ベンジル 3 - (クロロカルボニル) シクロブタン-1-カルボキシレート (中間体 4.6) の合成：

【化 8 4】



10

3 - メチリデンシクロブタン-1-カルボン酸 [INT 4 - g] の合成：

EtOH (100 mL) および水 (100 mL) 中の、3 - メチリデンシクロブタン-1-カルボニトリル [INT 4 - f] (20 g、214 mmol) の混合物に、水酸化カリウム (48.0 g、856 mmol) を添加した。混合物を 100 °C で 2 時間撹拌した。エタノールを減圧下で除去し、その後、溶液を 10 °C 未満に冷却し、濃 HCl で pH = 1 に酸性化した。混合物を EtOAc (300 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、3 - メチリデンシクロブタン-1-カルボン酸 [INT 4 - g] (23.0 g、205 mmol、収率 96.2%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.51 (br s, 1H), 4.82 (五重線, J = 2.4 Hz, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 4H)。

20

【0304】

ベンジル 3 - メチリデンシクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4 - h] の合成：

DMF (120 mL) 中の 3 - メチリデンシクロブタン-1-カルボン酸 [INT 4 - g] (13 g、115 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (23.7 g、172 mmol) および (プロモメチル) ベンゼン (21.5 g、126 mmol) を添加した。混合物を 25 °C で 12 時間撹拌し、その後、それを同一タイプの別のものと合わせた。混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (250 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (100 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 10 / 1) で精製して、ベンジル 3 - メチリデンシクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4 - h] (33.0 g、163 mmol) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.43 - 7.31 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.83 (五重線, J = 2.4 Hz, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.10 - 2.86 (m, 4H)。

40

【0305】

ベンジル 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4 - i] の合成：

THF (200 mL) 中のベンジル 3 - メチリデンシクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4 - h] (20 g、98.8 mmol) の混合物に、ボランジメチルスルフィド (29.5 mL、296 mmol) を氷-塩浴槽下で滴加した。混合物を 25 °C で 1 時間撹拌した。次いで、水酸化ナトリウム (20 mL、60.0 mmol) および過酸化水素 (18 mL、98.8 mmol) を氷-塩浴槽下で添加した。混合物を 25 °C でさらに

50

2 時間攪拌した。反応物を飽和亜硫酸ナトリウム溶液 (100 mL) でクエンチし、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc=1:0 から 1/3) で精製して、ベンジル 3- (ヒドロキシメチル) シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4-i] (6.50 g、29.5 mmol、収率 29.9%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 – 7.30 (m, 5H), 5.14 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 1H), 2.64 – 2.28 (m, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 2H).

10

【0306】

3- [(ベンジルオキシ) カルボニル] シクロブタン-1-カルボン酸 [INT 4-j] の合成:

CH₃CN (30 mL)、水 (30 mL) および CH₂Cl₂ (30 mL) 中の、ベンジル 3- (ヒドロキシメチル) シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4-i] (4.5 g、20.4 mmol) の混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム (13.0 g、61.1 mmol) および塩化ルテニウム (III) (421 mg、2.03 mmol) を 0°C で添加した。混合物の温度を 25°C に上げ、12 時間反応させた。反応物を 1N HCl (100 mL) 中に注ぎ入れた。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL×2) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE=0/1 から 1/3) で精製して、3- [(ベンジルオキシ) カルボニル] シクロブタン-1-カルボン酸 [INT 4-j] (3.36 g、14.3 mmol、収率 70.4%) を茶色油状物として得た。m/z: [M+H] + C₁₃H₁₅O₄ に関する計算値 235.1; 実測値 235.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 – 7.30 (m, 5H), 5.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.37 – 3.04 (m, 2H), 2.69 – 2.44 (m, 4H).

20

【0307】

ベンジル 3- (クロロカルボニル) シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4.6] の合成:

CH₂Cl₂ (80 mL) 中の 3- [(ベンジルオキシ) カルボニル] シクロブタン-1-カルボン酸 [INT 4-j] (3.36 g、14.3 mmol) の混合物に、DMF (1 滴) および塩化オキサリル (3.62 g、28.6 mmol) を 25°C で添加した。混合物を 25°C で 1 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製ベンジル 3- (クロロカルボニル) シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4.6] (3.61 g、14.2 mmol) を黒色油状物として得た。

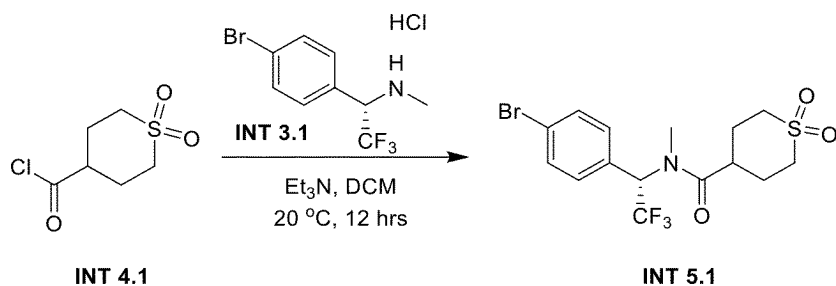
30

【0308】

(S)-N- (1- (4-ブロモフェニル) -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -N-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド [中間体 5.1] の合成:

40

【化 8 5】



10

DCM (200 mL) 中の、(S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩 [INT 3.1] (39.0 g、128 mmol、1.0 eq、HCl) および TEA (45.7 g、451 mmol、62.8 mL、3.5 eq) の溶液に、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボニル塩化物 1,1-ジオキシド [INT 4.1] (45.3 g、231 mmol、1.8 eq) を 0 ~ 10 °C で添加した。混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。混合物を分離して、有機層を得、水性層を DCM (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、粗製生成物を油状物として得た。粗製生成物を、石油エーテル/酢酸エチル (15 / 1 ~ 3 / 1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(S)-N-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド [INT 5.1] (26.0 g、60.7 mmol、収率 47.4 %、純度 100 %) を固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.25-2.37 (m, 1H), 2.38-2.40 (m, 3H), 2.88-3.00 (m, 6H), 3.30-3.31 (m, 1H), 3.22-3.45 (m, 1H), 6.56-6.63 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.40 Hz, 2H)。

20

【0309】

SFC: Rt = 1.21 分、100.0 % ee; カラム: Chiralpak AD-3、50 × 4.6 mm I.D.、3 μm; 移動相: A: CO₂、B: MeOH (0.05 % IPAm、v/v); 流速: 3.4 mL / 分; カラム温度: 35 °C。

30

【0310】

LCMS: Rt = 2.431 分、純度 100 %、m/z = 428.0、430.0 (M + 1)⁺。勾配は、0.40 分で 5 % B および 0.4 ~ 3.0 分で 5 ~ 95 % B であり、1.00 分間 95 % B を保持し、次いで 0.01 分で 95 ~ 5 % B であり、流速は 1.0 mL / 分であった。移動相 A は水中の 0.037 % トリフルオロ酢酸であり、移動相 B はアセトニトリル中の 0.018 % トリフルオロ酢酸であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Kineticex C18 50 × 2.1 mm カラム (5 μm 粒子) であった。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) ならびにポジティブエレクトロスプレーイオン化である。MS 範囲は 100 ~ 1000 であった。

40

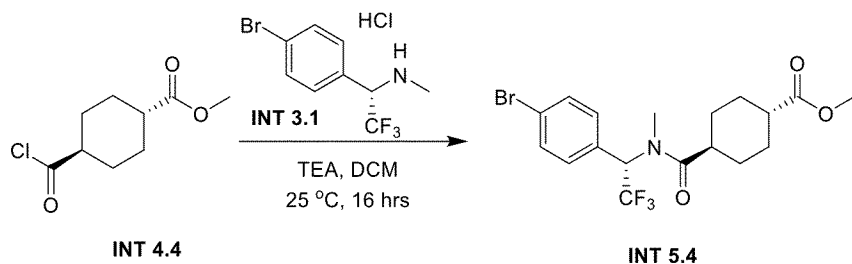
【0311】

1-アセチル-N-[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド [中間体 5.2] の合成:

50

リフルオロエチル) (メチル) カルバモイル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (中間体 5.4) の合成:

【化 88】



10

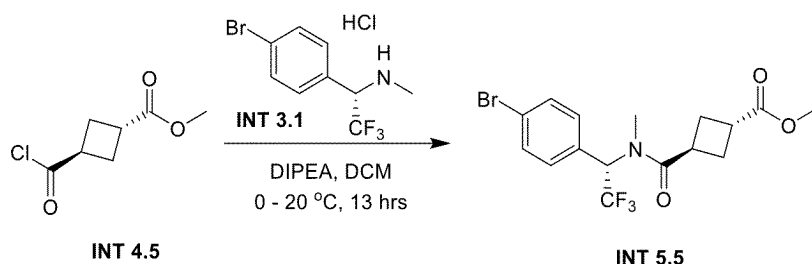
ジクロロメタン (6 mL) 中の、メチル (1 r, 4 r) - 4 - (カルボノクロリドイル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 4.4] (1.59 g、7.76 mmol) および Et₃N (2.65 g、26.2 mmol) の混合物に、ジクロロメタン (6 mL) 中の [(1 S) - 1 - (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル] (メチル) アミン塩酸塩 [INT 3.1] (1.6 g、5.25 mmol) の溶液を添加し、混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 10 から 1 / 5) で精製して、メチル (1 S, 4 r) - 4 - ((S) - 1 - (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル) (メチル) カルバモイル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 5.4] (1.10 g、2.52 mmol、収率 32.5%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₁₈H₂₂BrF₃NO₃ に関する計算値 436.1、438.1; 実測値 438.0。

20

【0314】

メチル (1 S, 3 r) - 3 - ((S) - 1 - (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル) (メチル) カルバモイル) シクロブタン-1-カルボキシレート (中間体 5.5) の合成:

【化 89】



30

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の、メチル (1 r, 3 r) - 3 - (カルボノクロリドイル) シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4.5] (111 mg、628 μmol) および [(1 S) - 1 - (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル] (メチル) アミン塩酸塩 [INT 3.1] (120 mg、394 μmol) の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (254 mg、1.97 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで、20 °C で 12 時間攪拌した。反応物を CH₂Cl₂ (50 mL) および 1 N HCl (20 mL) で希釈した。有機相を分離し、食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 0 / 1 から 1 / 3) で精製して、メチル (1 S, 3 r) - 3 - ((S) - 1 - (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル) (メチル) カルバモイル) シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 5.5] (84.8 mg、207 μmol、収率 53.0% (純

40

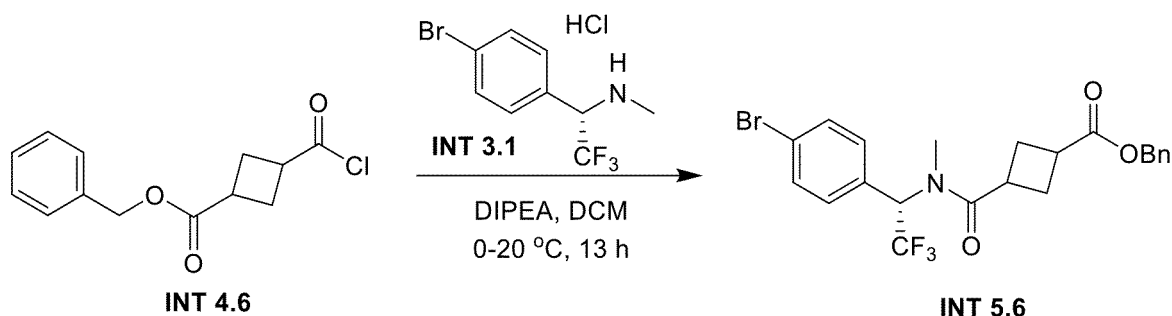
50

度 53%) を黄色油状物として得た。m/z : [M+H]⁺ + C₁₆H₁₈BrF₃NO₃ に関する計算値 408.0 ; 実測値 408.0。

【0315】

ベンジル 3- { [(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] (メチル) カルバモイル} シクロブタン-1-カルボキシレート (中間体 5.6) の合成:

【化90】

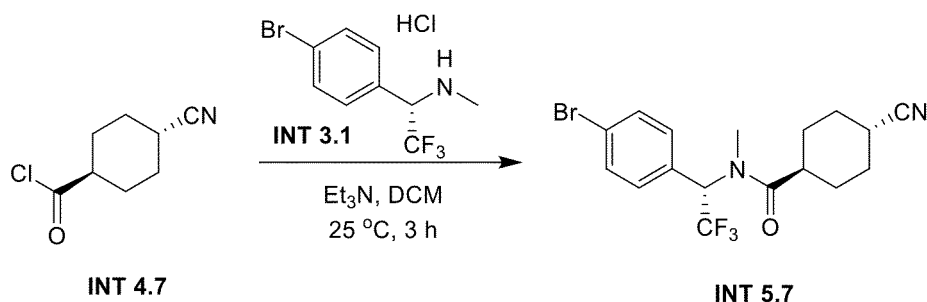


CH₂Cl₂ (100 mL) 中の、ベンジル 3- (カルボノクロリドイル) シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 4.6] (3.61 g、14.2 mmol) および [(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] (メチル) アミン塩酸塩 [INT 3.1] (2.5 g、8.20 mmol) の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.28 g、40.9 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、20 °C で 12 時間攪拌した。反応物を CH₂Cl₂ (100 mL) および 1 N HCl (50 mL) で希釈した。有機相を分離し、食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 0/1 から 1/3) で精製した。得られた生成物を Prep-HPLC (カラム: YMC-Triart Prep C18 150 × 40 mm × 7 μm、表: 48 ~ 68 % B (A = 水 (0.025 % FA)、B = アセトニトリル)、流速: 60 mL/分、UV 検出器 220 nm) でさらに精製して、ベンジル 3- { [(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] (メチル) カルバモイル} シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 5.6] (760 mg、1.56 mmol、収率 19.1%) を黄色油状物として得た。m/z : [M+H]⁺ + C₂₂H₂₂BrF₃NO₃ に関する計算値 484.1 ; 実測値 484.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 5H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 6.66 - 6.34 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 2H), 3.57 - 3.07 (m, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 3H), 2.70 - 2.43 (m, 4H)。

【0316】

(1r, 4r)-N- [(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-シアノ-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド (中間体 5.7) の合成:

【化91】



CH₂Cl₂ (5 mL) 中の、[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] (メチル) アミン塩酸塩 [INT 3.1] (350 mg、1.14 mmol) およびトリエチルアミン (576 mg、5.70 mmol) の混合物を、25℃で20分間攪拌した。CH₂Cl₂ (5 mL) 中の (1r, 4r)-4-シアノシクロヘキサン-1-カルボニル塩化物 [INT 4.7] (391 mg、2.28 mmol) の溶液を添加し、反応物を25℃で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の0~30% EtOAc) で精製して、(1r, 4r)-N-[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-シアノ-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド [INT 5.7] (300 mg、743 μmol、収率65.3%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 4H).

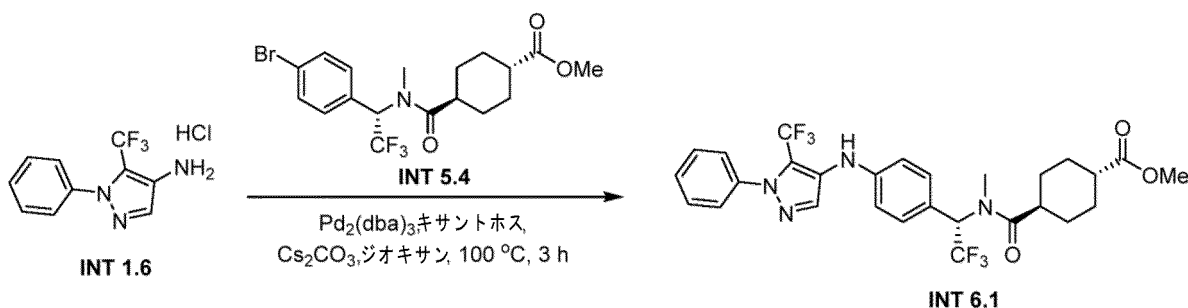
10

[0317]

メチル (1r, 4r)-4-{メチル [(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-{[1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [中間体 6.1] の合成:

20

[化92]



30

ジオキサン (3 mL) 中の、1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.6] (140 mg、531 μmol)、メチル (1r, 4r)-4-{[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] (メチル) カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 5.4] (231 mg、531 μmol)、キサントホス (30.7 mg、53.1 μmol)、Pd₂(dba)₃ (48.6 mg、53.1 μmol) およびCs₂CO₃ (518 mg、1.59 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。食塩水 (50 mL) を添加し、混合物をEtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の0~8% EtOAc) で精製して、メチル (1r, 4r)-4-{メチル [(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-{[1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 6.1] (152 mg、260 μmol、収率49.1%) を茶色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₂₈H₂₉F₆N₄O₃に関する計算値583.2; 実測値583.2。

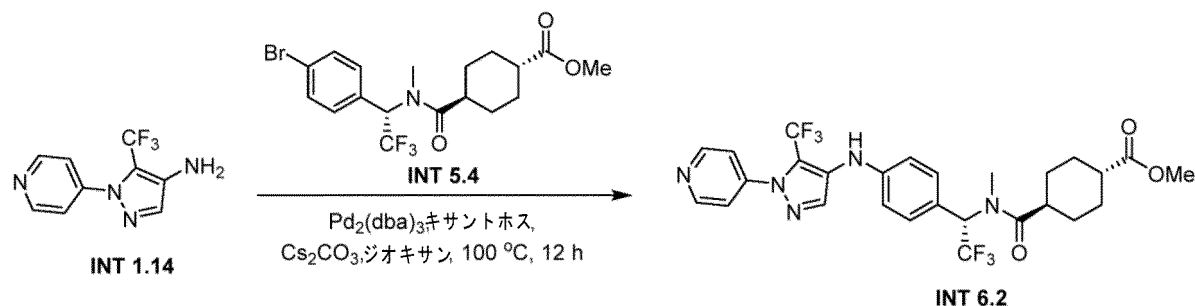
40

[0318]

メチル (1r, 4r)-4-{メチル [(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-{[1-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-

50

４－イル} アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロヘキサン－１－カルボキシレート [中間体 6．２] の合成：
【化 9 3】



10

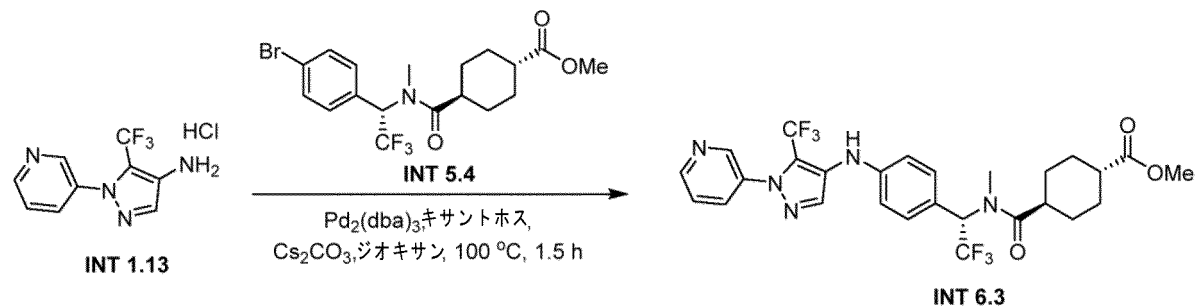
ジオキサン（3 mL）中の、１－（ピリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン [INT 1．14]（80 mg、350 μmol ）、メチル（1 r，4 r）－４－{ [(1 S)－１－（４－ブromoフェニル）－２，２，２－トリフルオロエチル]（メチル）カルバモイル} シクロヘキサン－１－カルボキシレート [INT 5．4]（152 mg、350 μmol ）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （32．0 mg、35．0 μmol ）、キサントホス（40．5 mg、70．0 μmol ）および Cs_2CO_3 （228 mg、700 μmol ）の混合物を、 N_2 下、 100°C で12時間撹拌した。混合物を、同一タイプの別の反応で後処理した。反応物を、水（20 mL）を添加することによってクエンチし、 EtOAc （20 mL $\times$ 2）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（20 mL $\times$ 2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{PE}/\text{EtOAc} = 1/0$ から $1/1$ ）で精製して、メチル（1 r，4 r）－４－{メチル [(1 S)－２，２，２－トリフルオロ－１－（４－{ [1－（ピリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロヘキサン－１－カルボキシレート [INT 6．2]（115 mg、197 μmol ）を淡黄色油状物として得た。m/z：[M+H]⁺ $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$ に関する計算値 584．2；実測値 584．1。

20

【0319】

メチル（1 r，4 r）－４－{メチル [(1 S)－２，２，２－トリフルオロ－１－（４－{ [1－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロヘキサン－１－カルボキシレート [中間体 6．３] の合成：

【化 9 4】



40

ジオキサン（2 mL）中の、１－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン塩酸塩 [INT 1．13]（150 mg、566 μmol ）、メチル（1 r，4 r）－４－{ [(1 S)－１－（４－ブromoフェニル）－２，２，２－トリフルオロエチル]（メチル）カルバモイル} シクロヘキサン－１－カルボキシレート [INT 5．4]（246 mg、566 μmol ）、 Cs_2CO_3 （550 mg、1．69 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （25．9 mg、28．3 μmol ）および

50

キサントホス (32.7 mg、56.6 μmol) の懸濁液を、 N_2 下、100℃で1.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/ジクロロメタン=0/1から1/99) で精製して、メチル (1r, 4r) - 4 - {メチル [(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - { [1 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート [INT 6.3] (231 mg、396 μmol 、収率70.0%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₂₇H₂₈F₆N₅O₃に関する計算値584.2; 実測値584.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.39 (tt, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.11 (br t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H).

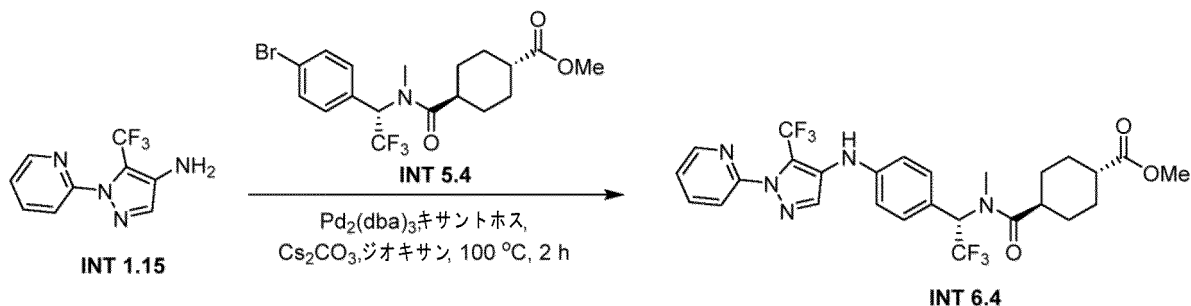
10

【0320】

メチル (1r, 4r) - 4 - {メチル [(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - { [1 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート [中間体 6.4] の合成:

20

【化95】



30

ジオキサン (3 mL) 中の、1 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミン [INT 1.15] (100 mg、438 μmol)、メチル (1r, 4r) - 4 - { [(1S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] (メチル) カルバモイル} シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート [INT 5.4] (191 mg、438 μmol)、Cs₂CO₃ (426 mg、1.31 mmol) およびキサントホス (50.6 mg、87.6 μmol) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (40.1 mg、43.8 μmol) を添加し、反応混合物を、 N_2 下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE=0/1から1/3) で精製して、メチル (1r, 4r) - 4 - {メチル [(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - { [1 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート [INT 6.4] (170 mg、291 μmol 、収率66.6%) を黄色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺ C₂₇H₂₈F₆N₅O₃に関する計算値584.2; 実測値584.1。

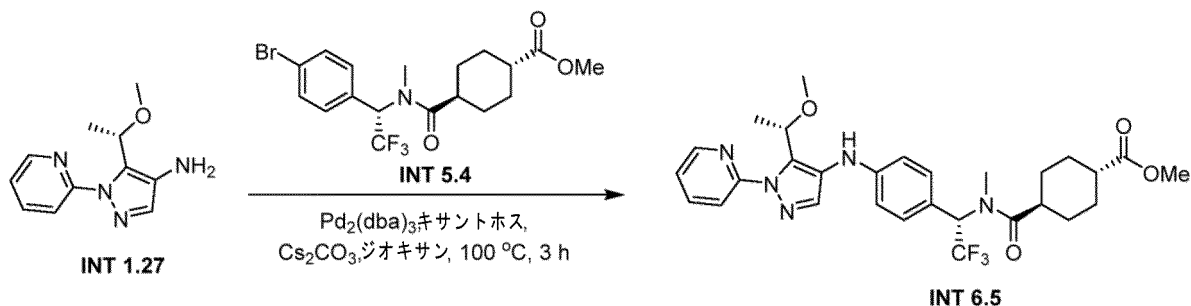
40

【0321】

メチル (1r, 4r) - 4 - {メチル [(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - ({5 - [(1S) - 1 - メトキシエチル] - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピ

50

ラゾール-4-イル} アミノ) フェニル] エチル] カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [中間体 6.5] の合成：
【化 9 6】



10

ジオキサン (3 mL) 中の、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.27 の遊離塩基] (75 mg、343 μmol)、メチル (1r, 4r)-4-{[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] (メチル) カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 5.4] (149 mg、343 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31.3 mg、34.3 μmol)、キサントホス (39.6 mg、68.6 μmol) および Cs_2CO_3 (223 mg、686 μmol) の混合物を、 N_2 下、100 °C で 3 時間攪拌した。反応物を、水 (20 mL) を添加することによってクエンチし、 EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc}=1/0$ から $5/1$) で精製して、メチル (1r, 4r)-4-{メチル [(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4-({5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ) フェニル] エチル] カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 6.5] (85.0 mg、148 μmol 、収率 43.3%) を淡黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.41 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 5.29 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.73 – 2.65 (m, 1H), 1.96 – 1.64 (m, 5H), 1.52 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.48 – 1.37 (m, 4H).

20

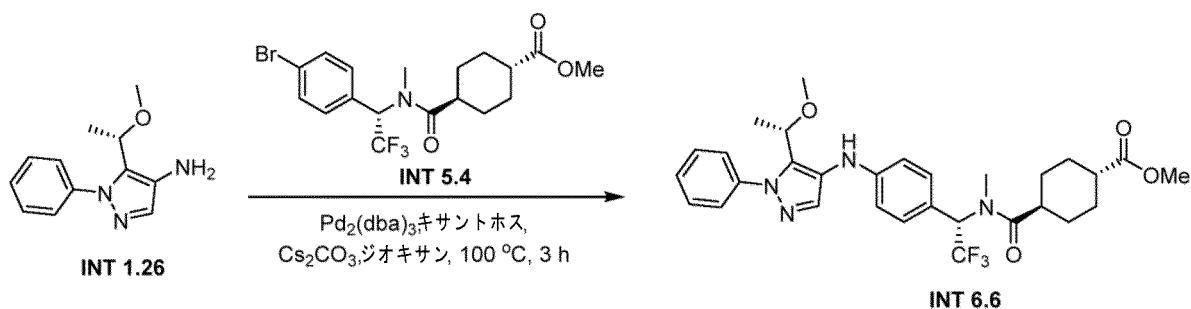
30

【0322】

メチル (1r, 4r)-4-{メチル [(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4-({5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ) フェニル] エチル] カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [中間体 6.6] の合成：

40

【化 9 7】



10

ジオキサン (1 mL) 中の、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.26 の遊離塩基] (100 mg、460 μmol)、メチル (1r, 4r)-4-{[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] (メチル) カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 5.4] (200 mg、460 μmol)、キサントホス (26.6 mg、46.0 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42.1 mg、46.0 μmol) および Cs_2CO_3 (449 mg、1.38 mmol) の混合物を、 N_2 雰囲気下、 100°C で3時間撹拌した。食塩水 (20 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中の0~20% EtOAc) で精製して、メチル (1r, 4r)-4-{メチル [(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4-({5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ) フェニル] エチル] カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 6.6] (230 mg、401 μmol 、収率87.4%) を白色固形物として得た。m/z: [M+H]⁺ + $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ に関する計算値573.3; 実測値573.3。

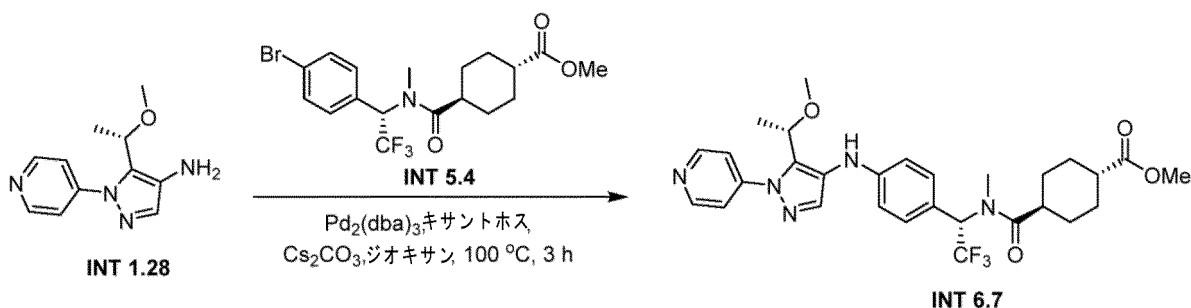
20

【0323】

メチル (1r, 4r)-4-{メチル [(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4-({5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ) フェニル] エチル] カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [中間体 6.7] の合成:

30

【化 9 8】



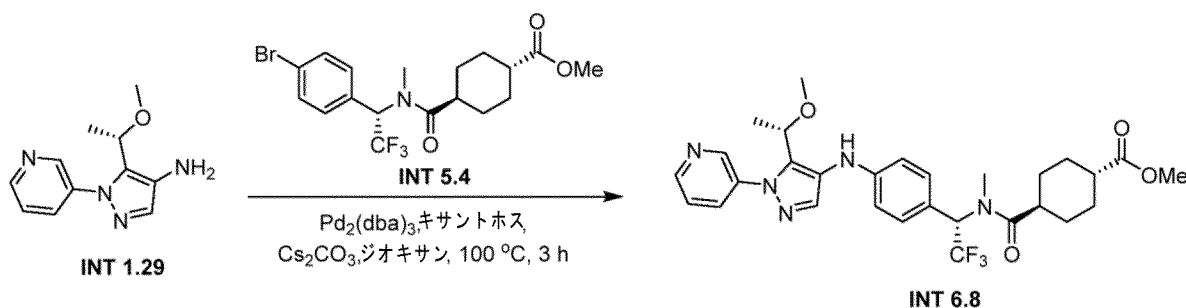
40

ジオキサン (3 mL) 中の、5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン [INT 1.28] (100 mg、458 μmol)、メチル (1r, 4r)-4-{[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] (メチル) カルバモイル} シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 5.4] (199 mg、458 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41.9 mg、45.8 μmol)、キサントホス (53.0 mg、91.6 μmol) および Cs_2CO_3 (298 mg、916 μmol) の混合物を、 N_2 下、 100°C で3時間撹拌した。反応物を、水 (20 mL) を添加することによってクエンチし、 EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無

50

水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 1/0$ から $1/1$) で精製して、メチル (1r, 4r) - 4 - {メチル [(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [4 - ({5 - [(1S) - 1 - メトキシエチル] - 1 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル} アミノ) フェニル] エチル] カルバモイル} シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート [INT 6. 7] (230mg、400 μmol 、収率 87. 7%) を淡黄色油状物として得た。m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ \text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ に関する計算値 574. 3; 実測値 574. 3。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8. 71 (d, J = 8. 0 Hz, 2H), 7. 85 (s, 1H), 7. 78 - 7. 73 (m, 2H), 7. 55 (s, 1H), 7. 11 (d, J = 8. 0 Hz, 2H), 6. 78 (d, J = 8. 0 Hz, 2H), 6. 41 (q, J = 8. 0 Hz, 1H), 4. 65 (q, J = 8. 0 Hz, 1H), 3. 59 (s, 3H), 3. 17 (s, 3H), 2. 86 (s, 2. 5H), 2. 74 - 2. 67 (m, 1H), 2. 62 (s, 0. 5H), 2. 33 - 2. 29 (m, 1H), 1. 96 - 1. 87 (m, 2H), 1. 83 - 1. 69 (m, 2H), 1. 47 - 1. 36 (m, 4H), 1. 33 (d, J = 4. 0 Hz, 3H). [0324]

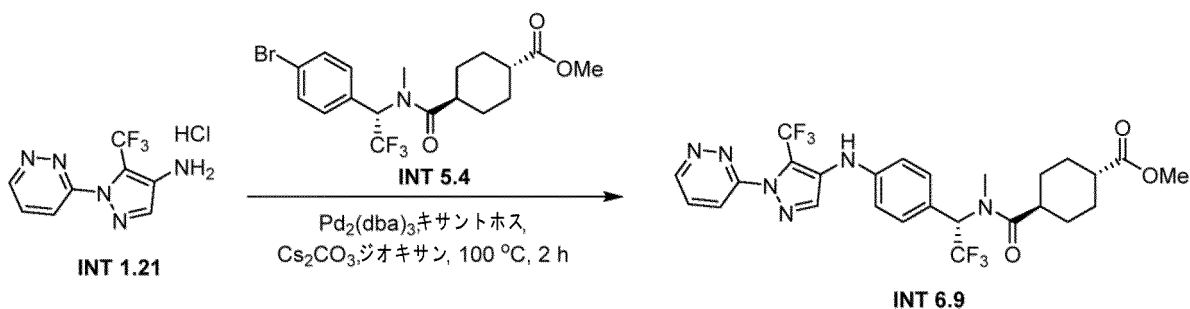
メチル (1S, 4r) - 4 - (メチル ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - ((5 - ((S) - 1 - メトキシエチル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) フェニル) エチル) カルバモイル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート [中間体 6. 8] の合成:
[化 99]



ジオキサン (1mL) 中の、5 - [(1S) - 1 - メトキシエチル] - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミン [INT 1. 29 の遊離塩基] (20mg、91. 6 μmol)、メチル (1r, 4r) - 4 - {[(1S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] (メチル) カルバモイル} シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート [INT 5. 4] (39. 9mg、91. 6 μmol)、キサントホス (5. 30mg、9. 16 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8. 38mg、9. 16 μmol) および Cs_2CO_3 (89. 2mg、274 μmol) の混合物を、 N_2 雰囲気下、100 °C で 3 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、メチル (1S, 4r) - 4 - (メチル ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - ((5 - ((S) - 1 - メトキシエチル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) フェニル) エチル) カルバモイル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート [INT 6. 8] (50. 0mg、87. 1 μmol 、収率 95. 2%) を得た。m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ \text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ に関する計算値 574. 3; 実測値 574. 2。[0325]

メチル (1S, 4r) - 4 - (メチル ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - ((1 - (ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) フェニル) エチル) カルバモイル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート [中間体 6. 9] の合成:

【化 1 0 0】



10

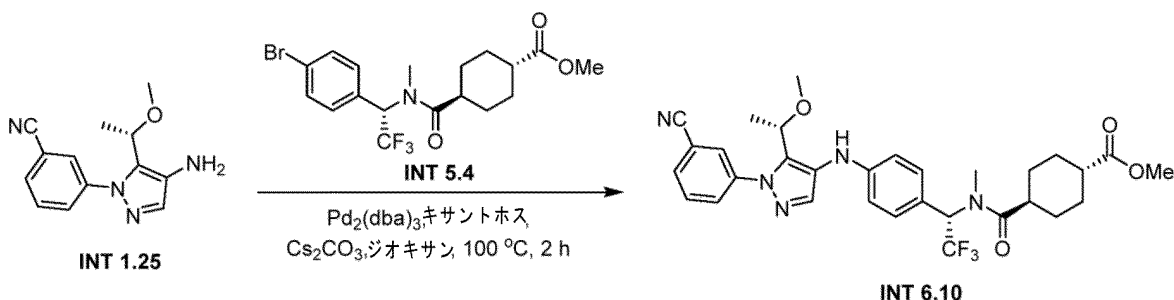
ジオキサン (10 mL) 中の、1-(ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1.21] (500 mg、1.88 mmol)、メチル(1r, 4r)-4-{[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル](メチル)カルバモイル}シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 5.4] (820 mg、1.88 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.83 g、5.64 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (86.0 mg、94.0 μmol) およびキサントホス (108 mg、188 μmol) の懸濁液を、 N_2 下、 100°C で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、メチル(1S, 4r)-4-(メチル((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(1-(ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)フェニル)エチル)カルバモイル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 6.9] を得た。 m/z : [M+H]⁺ + $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_3$ に関する計算値 585.2; 実測値 585.1。

20

【0326】

メチル(1r, 4r)-4-{[(1S)-1-(4-{[1-(3-シアノフェニル)-5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}フェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル](メチル)カルバモイル}シクロヘキサン-1-カルボキシレート [中間体 6.10] の合成:

【化 1 0 1】



30

ジオキサン (5 mL) 中の 3-{4-アミノ-5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1H-ピラゾール-1-イル}ベンズニトリル [INT 1.25] (160 mg、660 μmol) の混合物に、メチル(1r, 4r)-4-{[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル](メチル)カルバモイル}シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 5.4] (316 mg、726 μmol)、キサントホス (114 mg、198 μmol)、 Cs_2CO_3 (645 mg、1.98 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60.4 mg、66.0 μmol) を添加した。反応物を、 N_2 下、 100°C で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 0/1 から 1/1) で精製して、メチル(1r, 4r)-4-{[(1S)-1-(4-{[1-(3-シアノフェニル)-5-[(1S)-1-メトキシエチル]-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}フェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル](メチル)カルバモイル}シクロヘキサン-1-カルボキシレート [INT 6.10] (250 mg、418 μmol 、収率

40

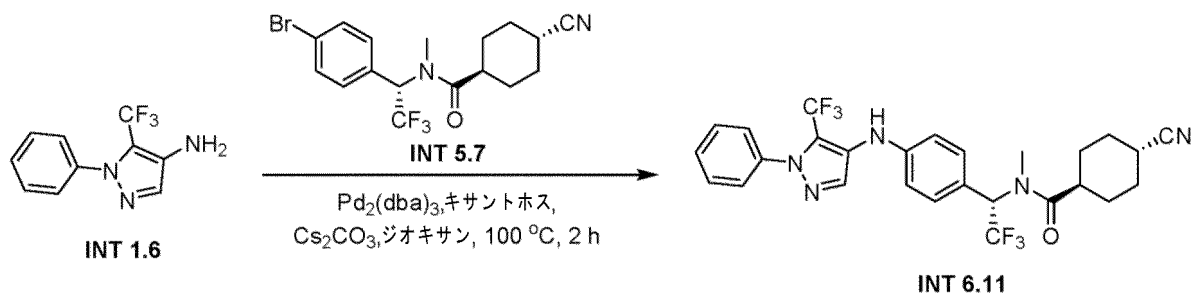
50

63.4%)を黄色固形物として得た。 m/z : $[M+H]^+ C_{31}H_{35}F_3N_5O_4$ に関する計算値598.3;実測値598.1。

【0327】

(1*r*, 4*r*)-4-シアノ-N-メチル-N-[(1*S*)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-{[1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]アミノ}フェニル)エチル]シクロヘキサン-1-カルボキサミド [中間体6.11]の合成:

【化102】



10

ジオキサン (5 mL) 中の1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-アミン [INT 1.6の遊離塩基] (100 mg、440 μ mol)の混合物に、(1*r*, 4*r*)-N-[(1*S*)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル]-4-シアノ-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド [INT 5.6] (195 mg、484 μ mol)、キサントホス (76.3 mg、132 μ mol)、Cs₂CO₃ (430 mg、1.32 mmol) およびPd₂(dba)₃ (40.2 mg、44.0 μ mol)を添加した。反応物を、N₂下、100 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/PE=0/1から1/3)で精製して、(1*r*, 4*r*)-4-シアノ-N-メチル-N-[(1*S*)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-{[1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]アミノ}フェニル)エチル]シクロヘキサン-1-カルボキサミド [INT 6.11] (100 mg、181 μ mol、収率41.4%)を黄色固形物として得た。 m/z : $[M+H]^+ C_{27}H_{26}F_6N_5O$ に関する計算値550.2;実測値550.4。

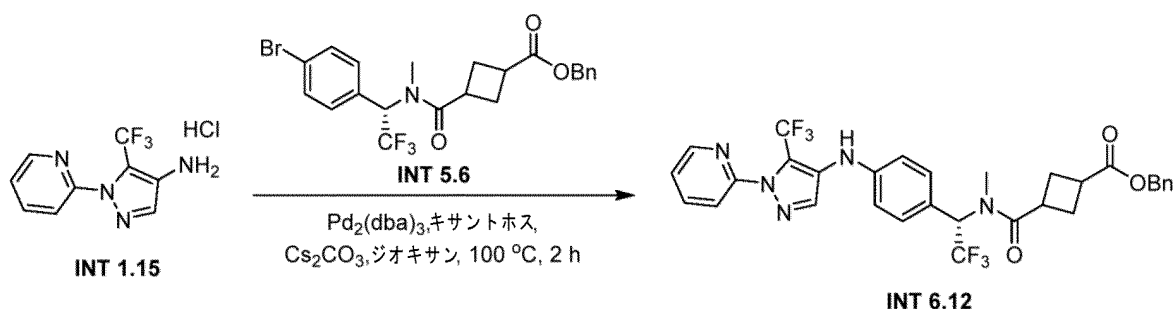
20

30

【0328】

ベンジル 3-{メチル[(1*S*)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-{[1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]アミノ}フェニル)エチル]カルバモイル}シクロブタン-1-カルボキシレート [中間体6.12]の合成:

【化103】



40

ジオキサン (10 mL) 中の、ベンジル 3-{[(1*S*)-1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] (メチル)カルバモイル}シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 5.6] (300 mg、619 μ mol)、1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT

50

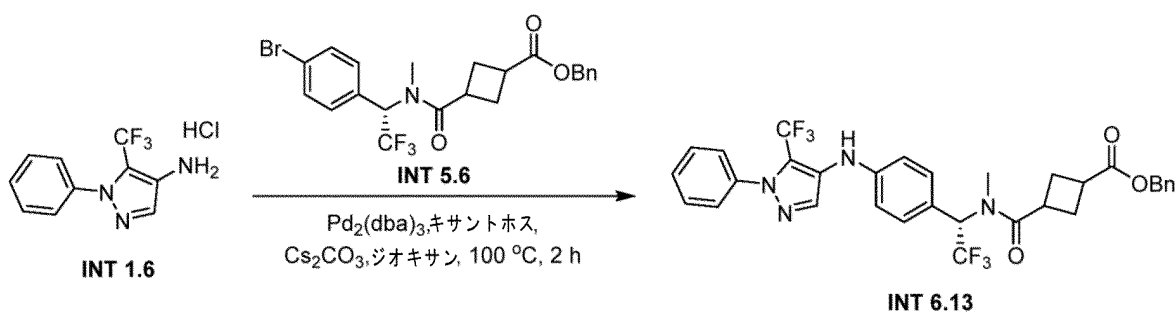
1. 15のHCl塩] (163mg、619 μ mol)、Pd₂(dba)₃ (56.6mg、61.9 μ mol)、キサントホス (71.1mg、123 μ mol) およびCs₂CO₃ (602mg、1.85mmol) の混合物を、N₂雰囲気下、100℃で2時間撹拌した。反応物を、水 (40mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (2×80mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2×50mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ベンジル 3- {メチル [(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4- { [1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 6. 12] (390mg、617 μ mol) を黒色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺+C₃₁H₂₈F₆N₅O₃に関する計算値632. 2; 実測値632. 3。

10

【0329】

ベンジル 3- {メチル [(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4- { [1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロブタン-1-カルボキシレート [中間体 6. 13] の合成:

【化104】



20

ジオキサン (10mL) 中の、ベンジル 3- { [(1S)-1-(4-ブロモフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル] (メチル) カルバモイル} シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 5. 6] (650mg、805 μ mol)、1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 [INT 1. 6] (150mg、568 μ mol)、Pd₂(dba)₃ (52.0mg、56.8 μ mol)、キサントホス (65.3mg、113 μ mol) およびCs₂CO₃ (553mg、1.70mmol) の混合物を、N₂雰囲気下、100℃で2時間撹拌した。反応物を、水 (50mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (2×80mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (60mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ベンジル 3- {メチル [(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4- { [1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} フェニル) エチル] カルバモイル} シクロブタン-1-カルボキシレート [INT 6. 13] (330mg、523 μ mol、収率92. 1%) を茶色油状物として得た。m/z: [M+H]⁺+C₃₂H₂₉F₆N₄O₃に関する計算値631. 2; 実測値631. 2。

30

【0330】

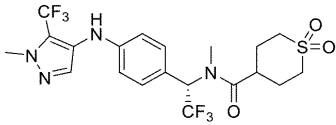
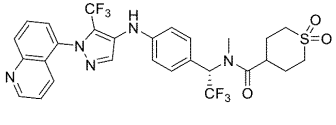
式 (I) の例示的な化合物

表 2 における以下の化合物は、同定された中間体を用いて上述のスキーム 1~3 に従って合成した。

40

【表 2 - 1】

表 2.

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.1		1	INT 1.1 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₀ H ₂₃ F 6N ₄ O ₃ S 513.1 513.2	(400 MHz, CD ₃ OD) d = 7.55 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.57 - 5.95 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.30 - 3.09 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.39 - 2.10 (m, 4H)
1.2		1	INT 1.2 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₈ H ₂₆ F 6N ₅ O ₃ S 626.2 626.3	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 9.01 (dd, J=1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, J=4.0, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.60 (q, J=8.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.47 (br d, J=10.9 Hz, 1H), 3.35 (br dd, J=2.9, 8.1 Hz, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.95 (s, 4H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 1H)

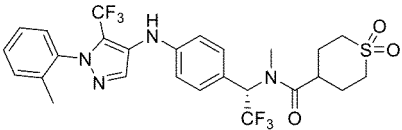
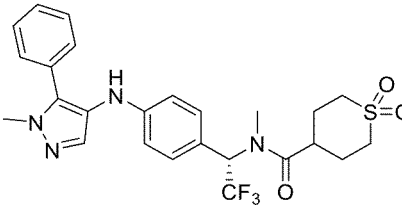
10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.3		1	INT 1.3 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M+H] ⁺ C ₂₆ H ₂₇ F 6N ₄ O ₃ S 589.2 589.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.48 - 6.05 (m, 1H), 3.33 - 3.06 (m, 6H), 2.93 - 2.64 (m, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 2.01 (s, 3H)
1.4		1	INT 1.4 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₅ H ₂₈ F 3N ₄ O ₃ S 521.2 521.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.55 - 7.33 (m, 7H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.39 - 5.92 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 - 3.06 (m, 5H), 2.86 - 2.57 (m, 3H), 2.10 - 1.91 (m, 4H)

10

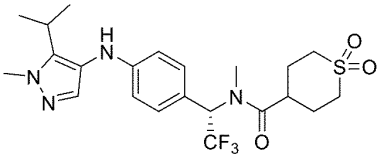
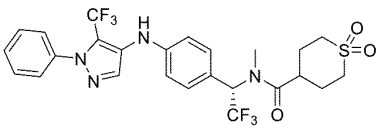
20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.5		1	INT 1.5 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C22H30F 3N4O3S 487.2 487.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.62 - 6.53 (m, 2H), 6.42 - 5.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 5H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.14 - 1.91 (m, 4H), 1.19 (d, J=7.2 Hz, 6H)
1.6		1	INT 1.6 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C25H25F 6N4O3S 575.1 575.1	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.80 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 5H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.58 (q, J=9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.47 (br d, J=11.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 1H)

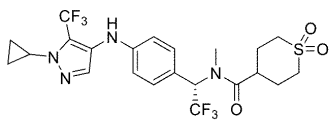
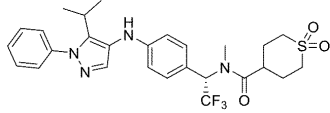
10

20

30

40

【表 2 - 4】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.7		1	INT 1.7 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₂ H ₂₅ F 6N ₄ O ₃ S 539.1 539.3	(400MHz, CDCl ₃) δ = 7.50 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.55 (q, J=8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.62 (tt, J=3.6, 7.2 Hz, 1H), 3.46 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.48 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H)
1.8		1	INT 1.8 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₇ H ₃₂ F 3N ₄ O ₃ S 549.2 549.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.56 - 7.40 (m, 6H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.54 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 6H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.2 Hz, 6H)

10

20

30

40

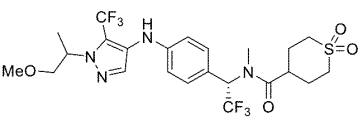
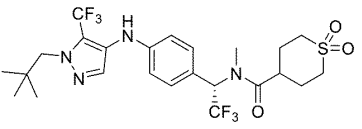
10

20

30

40

【表 2 - 6】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.11		1	INT 1.11 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₃ H ₂₉ F 6N ₄ O ₄ S 571.2 571.1	(400 MHz, CDCl ₃) d = 7.63 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.55 (q, J=9.2 Hz, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.75 - 4.60 (m, 1H), 3.90 (dd, J=8.4, 9.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 3.04 - 2.88 (m, 6H), 2.48 - 2.30 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 3H)
1.12		1	INT 1.12 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₄ H ₃₁ F 6N ₄ O ₃ S 569.2 569.2	400MHz, DMSO) δ = 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 6.80 - 6.71 (m, 2H), 6.38 (q, J=8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.26 - 3.05 (m, 5H), 2.88 (s, 2.5H), 2.62 (s, 0.5H), 2.13 - 1.92 (m, 4H), 0.96 (s, 9H)

10

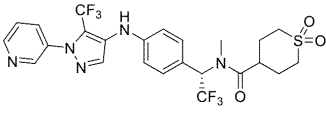
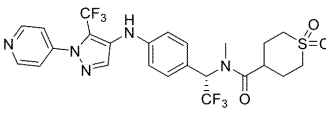
20

30

40

50

【表 2 - 7】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.13		1	INT 1.13 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C24H24F 6N5O3S 576.1 576.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.66 - 6.19 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 4H), 2.50 - 2.31 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H)
1.14		1	INT 1.14 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C24H24F 6N5O3S 576.1 576.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.82 - 8.74 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.27 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.06 (m, 5H), 2.90 (s, 2.5H), 2.64 (s, 0.5H), 2.14 - 1.93 (m, 4H)

10

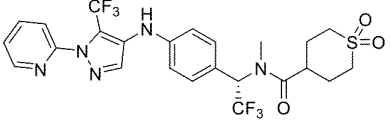
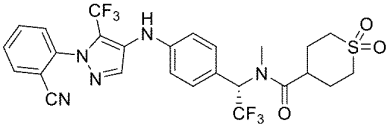
20

30

40

50

【表 2 - 8】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.15		1	INT 1.15 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C24H24F 6N5O3S 576.1 576.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.54 (td, J=0.8, 4.8 Hz, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 3H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.43 (q, J=9.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.07 (m, 5H), 2.94 - 2.64 (m, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 3H)
1.16		1	INT 1.16 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C26H24F 6N5O3S 600.1 600.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.18 - 8.08 (m, 3H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.20 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.50 - 6.00 (m, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 4H)

10

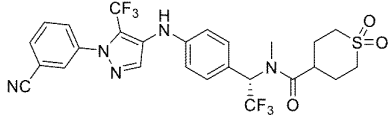
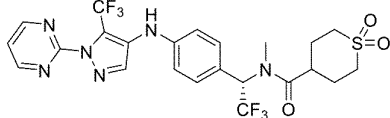
20

30

40

50

【表 2 - 9】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.17		1	INT 1.17 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₆ H ₂₄ F 6N ₅ O ₃ S 600.1 600.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.11 (d, J=9.6 Hz, 2H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.92 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 6.49 - 6.05 (m, 1H), 3.31 - 3.06 (m, 5H), 2.95 - 2.60 (m, 3H), 2.16 - 1.92 (m, 4H)
1.18		1	INT 1.18 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₃ H ₂₃ F 6N ₆ O ₃ S 577.1 577.2	(400 MHz, DMSO) δ = 8.94 (d, J=4.0 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (t, J=4.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.26 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 5H), 2.89 (s, 2.5H), 2.64 (s, 0.5H), 2.12 - 1.94 (m, 4H)

10

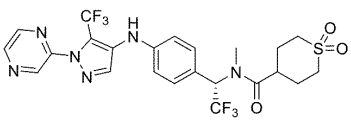
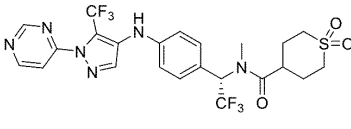
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.19		1	INT 1.19 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₃ H ₂₃ F 6N ₆ O ₃ S 577.1 577.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.14 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 2H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 6.50 - 6.07 (m, 1H), 3.30 - 3.05 (m, 5H), 2.92 - 2.63 (m, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 4H)
1.20		1	INT 1.20 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₃ H ₂₃ F 6N ₆ O ₃ S 577.1 577.3	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 9.09 (s, 1H), 8.82 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (dd, J=1.2, 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.59 (q, J=8.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.50 - 2.21 (m, 4H)

10

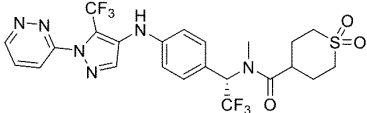
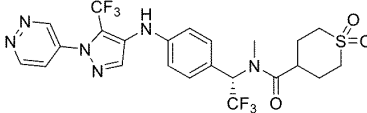
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.21		1	INT 1.21 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₃ H ₂₃ F 6N ₆ O ₃ S 577.1 577.3	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 9.23 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.60 (q, J=8.8 Hz, 1H), 5.83 (br s, 1H), 3.58 - 3.30 (m, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 6H), 2.51 - 2.24 (m, 4H)
1.22		1	INT 1.22 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₃ H ₂₃ F 6N ₆ O ₃ S 577.1 577.2	(400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.47 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.32 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.50 - 6.07 (m, 1H), 3.28 - 3.08 (m, 5H), 2.94 - 2.64 (m, 3H), 2.14 - 1.95 (m, 4H)

10

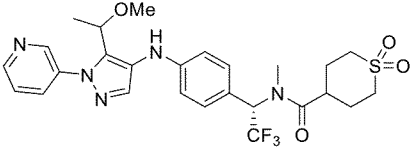
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.23		1	INT 1.23 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₆ H ₃₁ F 3N ₅ O ₄ S 566.2 566.4	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.79 (br s, 1H), 8.70 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 7.93 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (dd, J=4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.55 (q, J=9.2 Hz, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.52 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.06 - 2.88 (m, 6H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 2.25 (br s, 1H), 1.46 (d, J=6.8 Hz, 3H)

10

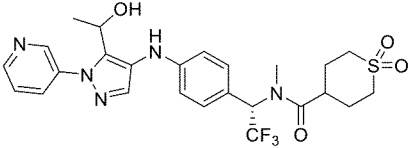
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.24		1	INT 1.24 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.1 INT 5.1	[M + H] ⁺ C ₂₅ H ₂₉ F 3N ₅ O ₄ S 552.2 552.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.55 (q, J=9.2 Hz, 1H), 5.63 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.03 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.29 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.58 - 2.18 (m, 5H), 1.54 (dd, J=1.2, 6.8 Hz, 3H)

10

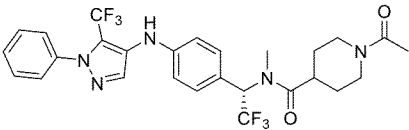
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.25		1	INT 1.6 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M + H] ⁺ C ₂₇ H ₂₈ F 6N ₅ O ₂ 568.2 568.2	(400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7.84 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.51 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.56 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 4.00 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 3.25 - 2.97 (m, 4H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.13 (d, J=1.6 Hz, 3H), 1.94 - 1.60 (m, 4H)

10

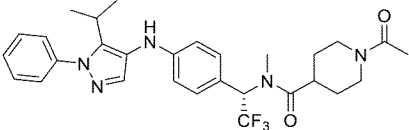
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.26		1	INT 1.8 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M + H] ⁺ C ₂₉ H ₃₅ F 3N ₅ O ₂ 542.3 542.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.57 - 7.39 (m, 6H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.55 (q, J=9.2 Hz, 1H), 5.13 - 4.86 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 3.91 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 2H), 2.92 (d, J=2.0 Hz, 3H), 2.85 - 2.63 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91 - 1.69 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)

10

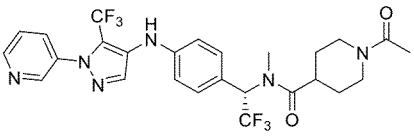
20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.27		1	INT 1.13 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M + H] ⁺ C ₂₆ H ₂₇ F 6N ₆ O ₂ 569.2 569.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.86 - 8.72 (m, 2H), 8.15 - 8.00 (m, 3H), 7.65 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 6.51 - 6.17 (m, 1H), 4.37 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.83 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 3.18 - 2.95 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.29 (m, 2H)

10

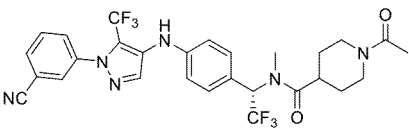
20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.28		1	INT 1.17 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M + H] ⁺ C ₂₈ H ₂₇ F 6N ₆ O ₂ 593.2 593.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.11 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.92 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 6.53 - 6.14 (m, 1H), 4.37 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 3.83 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 3.17 - 2.94 (m, 2H), 2.94 - 2.60 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.83 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.29 (m, 2H)

10

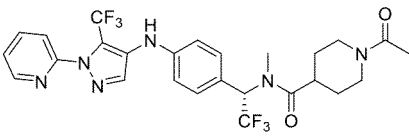
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.29		1	INT 1.15 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M + H] ⁺ C26H27F 6N6O2 569.2 569.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=0.8, 4.8, 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.52 - 6.16 (m, 1H), 4.38 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.84 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.59 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.38 (dquin, J=4.0, 12.0 Hz, 1H)

10

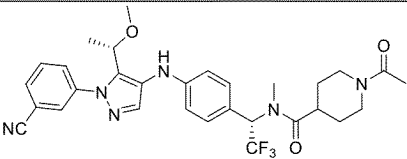
20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.30		1	INT 1.25 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M - OCH ₃] ⁺ C ₂₉ H ₃₀ F 3N ₆ O ₂ 551.2 551.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.10 - 8.05 (m, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 6.86 - 6.72 (m, 2H), 6.47 - 6.09 (m, 1H), 4.53 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.82 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.15 - 2.92 (m, 5H), 2.92 - 2.55 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.31 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 3H)

10

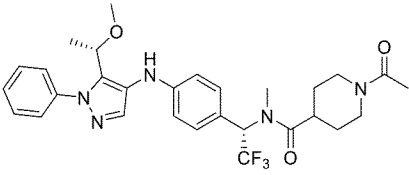
20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.31		1	INT 1.26 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M + Na] ⁺ C ₂₉ H ₃₄ F N ₅ NaO 3 580.3 580.4	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.75 (s, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 5H), 7.22 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 6.65 - 6.47 (m, 1H), 5.91 - 5.41 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.50 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.92 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.93 (br s, 3H), 2.87 - 2.64 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.88 (br s, 2H), 1.76 (br d, J=4.4 Hz, 2H), 1.47 (br d, J=6.4 Hz, 3H)

10

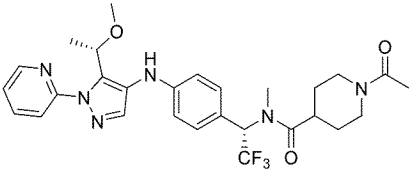
20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.32		1	INT 1.27 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M + Na] ⁺ C28H33F 3N6NaO 3 581.2 581.3	(400 MHz, DMSO) δ = 8.51 (dd, J=2.0, 4.0 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.29 (q, J=8.0 Hz, 1H), 5.30 (q, J=8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.91 (s, 2.5H), 2.63 (s, 1H), 2.59 (s, 0.5H), 1.99 (s, 3H), 1.79 - 1.54 (m, 3H), 1.52 (d, J=8.0 Hz, 3H), 1.49 - 1.29 (m, 1H)

10

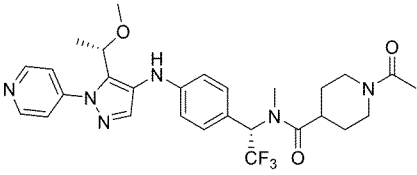
20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.33		1	INT 1.28 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M + H] ⁺ C ₂₈ H ₃₄ F 3N ₆ O ₃ 559.3 559.3	(400 MHz, DMSO) δ = 8.75 - 8.66 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.28 (q, J=8.0 Hz, 1H), 4.66 (q, J=8.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.15 - 2.94 (m, 2H), 2.90 (s, 2.5H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.58 (s, 0.5H), 1.99 (s, 3H), 1.79 - 1.36 (m, 4H), 1.34 (d, J=8.0 Hz, 3H)

10

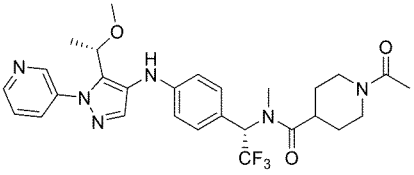
20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.34		1	INT 1.29 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.2 INT 5.2	[M + H] ⁺ C ₂₈ H ₃₄ F 3N ₆ O ₃ 559.3 559.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.87 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.57 (q, J=9.2 Hz, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.51 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.91 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.93 (br s, 3H), 2.86 - 2.61 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.46 (d, J=6.8 Hz, 3H)

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 4】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.35		1	INT 1.17 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.3 INT 5.3	[M + H] ⁺ C ₂₆ H ₂₃ F 6N ₆ O ₂ 565.2 565.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.11 (d, J=10.0 Hz, 2H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.92 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.49 - 5.72 (m, 1H), 4.41 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.76 (d, J=3.6 Hz, 3H)
1.36		1	INT 1.13 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.3 INT 5.3	[M + H] ⁺ C ₂₄ H ₂₃ F 6N ₆ O ₂ 541.2 541.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.84 - 8.70 (m, 2H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.55 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 5.74 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.02 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 2.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.91 (d, J = 3.6 Hz, 3H)

10

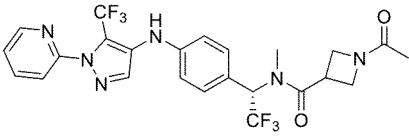
20

30

40

50

【表 2 - 2 5】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.37		1	INT 1.15 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.3 INT 5.3	[M + H] ⁺ C ₂₄ H ₂₃ F 6N ₆ O ₂ 541.2 541.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.54 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=5.2, 7.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.41 (q, J=9.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.17 (m, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 2.74 - 2.69 (m, 3H), 1.76 (d, J=3.6 Hz, 3H)

10

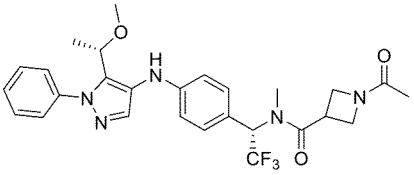
20

30

40

50

【表 2 - 2 6】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.38		1	INT 1.26 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.3 INT 5.3	[M + H] ⁺ C27H31F 3N5O3 530.2 530.3	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 5H), 7.23 (br t, J=7.8 Hz, 2H), 6.89 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.50 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.04 (m, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.76 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.91 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.47 (d, J=6.8 Hz, 3H)

10

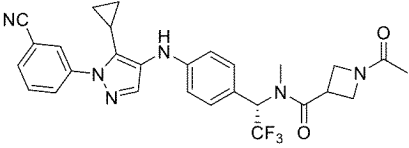
20

30

40

50

【表 2 - 2 7】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.39		1	INT 1.30 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.3 INT 5.3	[M + H] ⁺ C ₂₈ H ₂₈ F 3N ₆ O ₂ 537.2 537.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.21 - 8.17 (m, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.87 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.82 - 6.71 (m, 2H), 6.44 - 5.69 (m, 1H), 4.38 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.76 (d, J=3.2 Hz, 3H), 0.77 - 0.69 (m, 2H), 0.48 - 0.42 (m, 2H)

10

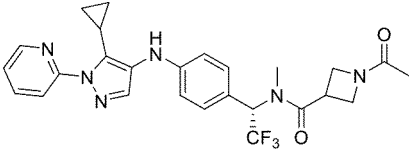
20

30

40

50

【表 2 - 2 8】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.40		1	INT 1.31 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.3 INT 5.3	[M + H] ⁺ C26H28F 3N6O2 513.2 513.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.52 (dd, J=1.1, 4.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (dd, J=5.1, 7.0 Hz, 1H), 7.14 (br dd, J=4.0, 8.3 Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.44 - 5.67 (m, 1H), 4.37 - 4.15 (m, 2H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 1.75 (d, J=2.9 Hz, 3H), 0.75 - 0.67 (m, 2H), 0.58 (br d, J=4.8 Hz, 2H)

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 9】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
1.41		1	INT 1.32 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.3 INT 5.3	[M + H] ⁺ C26H28F 3N6O2 513.2 513.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, J=1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 6.38 (q, J=9.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 0.78 - 0.68 (m, 2H), 0.49 (br d, J=5.2 Hz, 2H)

10

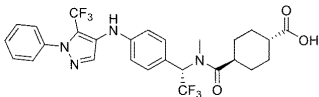
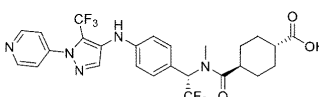
20

30

40

50

【表 2 - 3 0】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.1		2	INT 1.6 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.4 INT 5.4 INT 6.1	[M + H] ⁺ C27H27F 6N4O3 569.2 569.1	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.80 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 5H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.60 (q, J=9.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (tt, J=3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.15 (br t, J=8.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.67 (q, J=12.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 2H)
2.2		2	INT 1.14 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.4 INT 5.4 INT 6.2	[M + H] ⁺ C26H26F 6N5O3 570.2 570.4	(400 MHz, DMSO) δ = 8.78 (d, J=4.0 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.30 (q, J=8.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 2.5H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.62 (s, 0.5H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.52 - 1.31 (m, 4H)

10

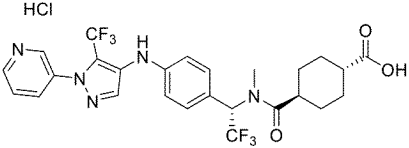
20

30

40

50

【表 2 - 3 1】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.3		2	INT 1.13 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.4 INT 5.4 INT 6.3	[M + H] ⁺ C ₂₆ H ₂₆ F 6N ₅ O ₃ 570.2 570.1	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.87 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.01 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.62 (q, J=9.2 Hz, 1H), 5.92 - 5.45 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.42 (tt, J=3.2, 12.0 Hz, 1H), 2.17 (br t, J=8.8 Hz, 2H), 1.98 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 1.88 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H)

10

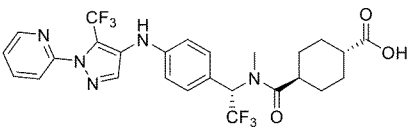
20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.4		2	INT 1.15 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.4 INT 5.4 INT 6.4	[M + H] ⁺ C ₂₆ H ₂₆ F 6N ₅ O ₃ 570.2 570.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.47 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.44 - 6.05 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.62 (br d, J=3.6 Hz, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.57 (m, 2H), 1.44 - 1.25 (m, 4H)

10

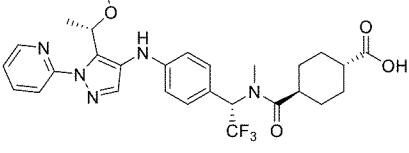
20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.5		2	INT 1.27 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.4 INT 5.4 INT 6.5	[M + H] ⁺ C ₂₈ H ₃₃ F 3N ₅ O ₄ 560.2 560.2	(400 MHz, DMSO) δ = 8.50 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 3H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 6.25 (q, J=8.0 Hz, 1H), 5.29 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.87 (s, 2.5H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.62 (s, 0.5H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.49 - 1.30 (m, 4H)

10

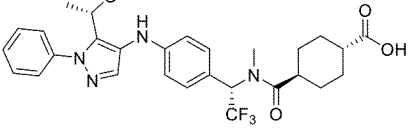
20

30

40

50

【表 2 - 3 4】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.6		2	INT 1.26 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.4 INT 5.4 INT 6.6	[M + H] ⁺ C ₂₉ H ₃₄ F 3N ₄ O ₄ 559.2 559.3	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.76 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.58 (q, J=9.2 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 4.50 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.43 (tt, J=3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 5H)

10

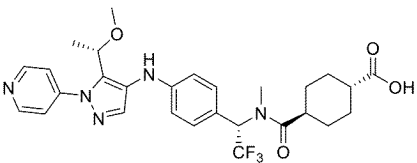
20

30

40

50

【表 2 - 3 5】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.7		2	INT 1.28 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.4 INT 5.4 INT 6.7	[M + H] ⁺ C ₂₈ H ₃₃ F 3N ₅ O ₄ 560.2 560.3	(400 MHz, DMSO) δ = 8.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.09 (q, J=8.0 Hz, 1H), 4.65 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (s, 2.5H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 0.5H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.97 - 1.68 (m, 4H), 1.49 - 1.36 (m, 4H), 1.33 (d, J=8.0 Hz, 3H)

10

20

30

40

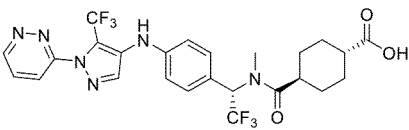
50

10

20

30

【表 2 - 3 7】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.9		2	INT 1.21 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.4 INT 5.4 INT 6.9	[M + H] ⁺ C ₂₅ H ₂₅ F 6N ₆ O ₃ 571.2 571.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.31 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (dd, J=1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 6.44 (q, J=9.6 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.19 (br s, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 2H), 1.53 - 1.29 (m, 4H)

10

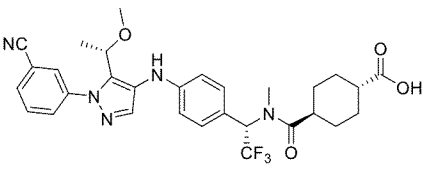
20

30

40

50

【表 2 - 3 8】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.10		2	INT 1.25 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.4 INT 5.4 INT 6.10	[M + H] ⁺ C ₃₀ H ₃₃ F 3N ₅ O ₄ 584.2 584.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.92 - 6.72 (m, 2H), 6.46 - 6.05 (m, 1H), 4.54 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.86 (s, 4H), 2.19 (br s, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.50 - 1.31 (m, 4H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 3H)

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 9】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.11		2	INT 1.15 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.6 INT 5.6 INT 6.12	[M + H] ⁺ C ₂₄ H ₂₂ F 6N ₅ O ₃ 542.2 542.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.58 - 8.48 (m, 1H), 7.89 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 7.31- 7.27 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.51 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 4.4, 9.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.49 (m, 2H)

10

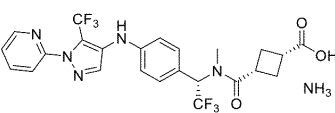
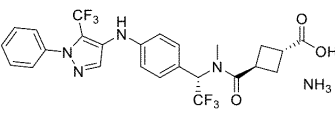
20

30

40

50

【表 2 - 4 0】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.12		2	INT 1.15 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.6 INT 5.6 INT 6.12	[M + H] ⁺ C ₂₄ H ₂₂ F 6N ₅ O ₃ 542.2 542.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.58 - 8.49 (m, 1H), 7.88 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.29 (quin, J = 8.8 Hz, 1H), 3.17 (quin, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.46 (m, 2H)
2.13		2	INT 1.6 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.6 INT 5.6 INT 6.13	[M + H] ⁺ C ₂₅ H ₂₃ F 6N ₄ O ₃ 541.2 541.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.81 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 5H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 5.54 (br s, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 2H)

10

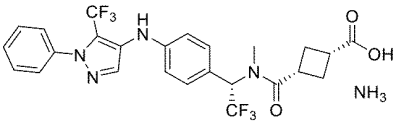
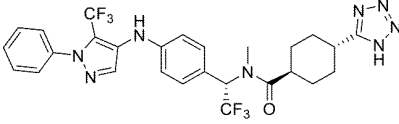
20

30

40

50

【表 2 - 4 1】

化合物 番号	構造	スキ ーム	中間体	LCMS	¹ H NMR
2.14		2	INT 1.6 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.6 INT 5.6 INT 6.13	[M + H] ⁺ C25H23F 6N4O3 541.2 541.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.81 (s, 1H), 7.49 (br s, 5H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.54 (q, J=8.4 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 2H)
3.1		3	INT 1.6 INT 2.1 INT 3.1 INT 4.7 INT 5.7 INT 6.11	[M + H] ⁺ C27H27F 6N8O 593.2 593.2	(400 MHz, CDCl ₃) δ = 7.81 (s, 1H), 7.49 (br s, 5H), 7.27 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.51 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 3H), 2.79 (br s, 1H), 2.28 (br s, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.82 (br s, 4H)

【0331】

実施例 2 . M A L T 1 生化学的アッセイ

阻害剤の効力を、異なる濃度の化合物で完全長 M A L T 1 の酵素活性を測定することによって評価した。酵素アッセイは単一の基質反応からなり、ペプチド基質が切断された際の蛍光染料の放出をモニターする。ペプチド基質は、次の配列：A c - L e u - A r g - S e r - A r g - R h 1 1 0 - d P r o を有する (W u X i A p p T e c、S h a n g h a i、中国からのカスタム合成されたもの)。アッセイ緩衝液は、50 mM H e p e s、p H 7.5、0.8 M クエン酸ナトリウム、1 mM D T T、0.004 % t w e e n - 20、および 0.005 % ウシ血清アルブミン (B S A) からなる。ペプチド基質

結合の定常状態速度論的分析によって、 $150\text{ }\mu\text{M}$ のミカエリス－メンテン定数 (K_M) が得られた。アッセイを、 15 nM の酵素および $30\text{ }\mu\text{M}$ のペプチド基質で、 384 ウェルF型底ポリプロピレン製黒色マイクロプレート (Greiner Bio_One、カタログ番号781209)で行った。反応物を、ヨード酢酸を添加して60分後にクエンチし、最終濃度を 10 mM とした。全蛍光を、蛍光励起 485 nm および放出 520 nm を用い、Envision (PerkinElmer)を使用して測定した。

【0332】

効力の判定に関しては、 $1\text{ }\mu\text{L}$ の連続希釈された化合物 (100% DMSO中)を、 $40\text{ }\mu\text{L}$ の酵素と30分間プレインキュベートした。反応を、 $10\text{ }\mu\text{L}$ のペプチド基質を添加して開始した。相対蛍光単位を、 0% および 100% の阻害対照を参照として使用することによって阻害パーセントに変換した。 100% 阻害対照は、 $1\text{ }\mu\text{M}$ の最終濃度の (S)-1-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-(2-クロロ-7-(1-メトキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)尿素 ($IC_{50}=15\text{ nM}$) からなり、同時に 0% 阻害対照は 2% DMSOからなっていた。 IC_{50} 値を、濃度－応答曲線をGraphPad Prismの4-パラメータロジスティック方程式にフィッティングさせることによって算出した。

【0333】

このアッセイからの結果を以下の表3に要約する。この表において、「A」は $0.1\text{ }\mu\text{M}$ 未満の IC_{50} を示し；「B」は $0.1\text{ }\mu\text{M}$ から $1\text{ }\mu\text{M}$ までの IC_{50} を示し；「C」は $1\text{ }\mu\text{M}$ を超える IC_{50} を示す。「N/A」は試験が行われなかったことを示す。1回を超える試験が行われた化合物に関しては、示された結果は平均値を表している。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3.

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1.1	C	1.41	A
1.2	B	2.1	A
1.3	C	2.2	B
1.4	C	2.3	B
1.5	C	2.4	A
1.6	B	2.5	A
1.7	B	2.6	B
1.8	B	2.7	B
1.9	B	2.8	B
1.10	C	2.9	A
1.11	C	2.10	A
1.12	C	2.11	A
1.13	A	2.12	A
1.14	B	2.13	A
1.15	A	2.14	A
1.16	B	3.1	C
1.17	A		
1.18	C		
1.19	B		
1.20	A		
1.21	A		
1.22	A		
1.23	B		
1.24	A		
1.25	B		
1.26	B		
1.27	A		
1.28	A		

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1.29	B		
1.30	A		
1.31	B		
1.32	A		
1.33	B		
1.34	B		
1.35	B		
1.36	A		
1.37	A		
1.38	B		
1.39	B		
1.40	A		

10

20

【0334】

実施例 3. ジャーカット IL-2 アッセイ

不死化 T 細胞株のジャーカット (ATCC、クローン E 6. 1) を使用した細胞ベースのアッセイにおける阻害は、化合物の用量応答に暴露し、生存率に関して評価し、判定し、IL-2 阻害は ELISA によって評価した。細胞を、RPMI / 10% FBS (Invitrogen 11875093、Atlanta Biologicals S12450H) 中で培養し、3E6 / mL を下回るように維持し、25 代継代を下回る期間にのみアッセイにおいて使用した。化合物を、ECHO によって 384w プレート (PerkinElmer Culturplate、6007680) にスタンプした。細胞を、新鮮な培地中の化合物の上にプレATINGし、30 分間インキュベートしてから可溶性抗 CD3 / 28 / 2 (Stemcell、10970) で 24 時間刺激した。上清を収集し、IL-2 (MSD、384w、L21SA-1) に関して評価した。化合物で処置した細胞の生存率を評価するために、細胞を CTG 試薬 (Promega、G7570) で溶解し、ルミノメーターで測定した。IL-2 曲線を、DMSO (100%) およびシグナル阻害 (0%、(S)-1-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-(2-クロロ-7-(1-メトキシエチル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-6-イル)尿素) 対照のパーセントとして算出した。IC₅₀ を、GraphPad Prism における 4 パラメータフィットを使用して算出した。

30

40

【0335】

このアッセイからの結果を以下の表 4 に要約する。この表において、「A」は 0. 1 μM 未満の IC₅₀ を示し；「B」は 0. 1 μM から 1 μM までの IC₅₀ を示し；「C」は 1 μM を超える IC₅₀ を示す。「N / A」は試験が行われなかったことを示す。1 回を超える試験が行われた化合物に関しては、示された結果は平均値を表している。

50

【表 4 - 1】

表 4.

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1.1	C	1.41	B
1.2	B	2.1	A
1.3	B	2.2	B
1.4	C	2.3	A
1.5	C	2.4	A
1.6	B	2.5	B
1.7	B	2.6	B
1.8	B	2.7	C
1.9	B	2.8	B
1.10	C	2.9	A
1.11	C	2.10	B
1.12	C	2.11	A
1.13	A	2.12	B
1.14	A	2.13	A
1.15	A	2.14	B
1.16	B	3.1	B
1.17	A		
1.18	C		
1.19	A		
1.20	A		
1.21	A		
1.22	B		
1.23	B		
1.24	B		
1.25	A		
1.26	B		

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1.27	A		
1.28	A		
1.29	A		
1.30	B		
1.31	B		
1.32	B		
1.33	B		
1.34	B		
1.35	A		
1.36	A		
1.37	A		
1.38	B		
1.39	B		
1.40	B		

10

20

【0336】

等価物および範囲

特許請求の範囲において、冠詞、例えば、「a」、「an」、および「the」は、逆の表示がない限りあるいは文脈から明白ではない限り、1つまたは1つを超えるものを意味することができる。群の1つまたは複数のメンバー間に「or」を含む特許請求の範囲または説明は、逆の表示がない限りあるいは文脈から明白ではない限り、群メンバーのうちの1つ、1つを超えるもの、または全てが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それらにおいて用いられるか、あるいはそれらに関連する場合、満たすものと考えられる。本発明は、群の厳密に1つのメンバーが所与の生成物またはプロセスに存在する、これらにおいて用いられる、あるいはこれらに関連する実施形態を含む。本発明は、群メンバーのうちの1つを超えるものまたは全てが所与の生成物またはプロセスに存在する、それらにおいて用いられる、あるいはそれらに関連する実施形態を含む。

30

【0337】

さらに、本発明は、列举された特許請求の範囲のうちの1つまたは複数からの1つまたは複数の限定、要素、節、および記述用語が別の請求項に導入される全ての変形形態、組合せ、および配列を包含する。例えば、別の請求項に従属するいずれの請求項も、同じ基本請求項に従属するその他の請求項において認められる1つまたは複数の限定を含むように改変してもよい。要素が、例えば、マルクシュ群形式で列举として示される場合、要素の各サブ群も開示されており、いずれの要素も群から削除してもよい。一般的に、本発明または本発明の側面が特定の要素および／または特徴を含むとみなされる場合、本発明のある特定の実施形態または本発明の側面は、そのような要素および／または特徴からなるか、またはそれらから本質的になることを理解するべきである。単純化するために、それらの実施形態を本明細書において原文のままで特に示すことはない。「含むこと (comprising)」および「含むこと (containing)」という用語は、オーブ

40

50

ンであることを意図し、追加の要素またはステップの包含を可能にすることにも留意されたい。範囲が与えられている場合、両端が含まれる。さらに、別段指示がない限りあるいは文脈および当業者の理解から明白ではない限り、範囲として示される値は、文脈上明らかに別段の指示がない限り、範囲の下限値の単位の10分の1まで、本発明の異なる実施形態において規定された範囲内の任意の特定の値または部分範囲を想定してもよい。

【0338】

本出願は、さまざまな発行済み特許、公開特許出願、雑誌論文、および他の刊行物に言及しており、これらのすべてが参照により本明細書に組み込まれるものとする。組み込まれた参考文献と本明細書との間のいずれかに矛盾が存在する場合、本明細書が優先されるべきである。さらに、先行技術の範囲内に入る本発明のいずれの特定の実施形態も、特許請求の範囲のいずれか1つまたは複数から明確に除外することができる。そのような実施形態は当業者に既知であるとみなされるため、例えば除外が本明細書において明確に示されていないにもかかわらず除外することができる。本発明のいずれの特定の実施形態も、いかなる理由であろうと、先行技術の存在と関連するかしないかにかかわらずいずれの請求項からも除外することができる。

10

【0339】

当業者であれば、本明細書において記載する特定の実施形態に対する多くの等価物を所定の実験を超えるものを使用することなく認識するであろうかまたは確認可能であろう。本明細書において記載する本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されることを意図せず、むしろ添付の特許請求の範囲において示されるとおりである。当業者であれば、この説明に対するさまざまな変更および変形は、以下の特許請求の範囲において定義される本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく行ってもよいことは理解するであろう。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/016941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/14 A61P37/06 A61K31/382 C07D401/04 C07D401/12
C07D401/14 C07D403/04 C07D403/12 C07D409/12 C07D409/14

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/020474 A1 (LUPIN LTD [IN]) 1 February 2018 (2018-02-01) page 1; claim 1; compound 236 -----	1-68
A	WO 2021/138298 A1 (RHEOS MEDICINES INC [US]) 8 July 2021 (2021-07-08) page 1; claim 1; compounds 109,110 -----	1-68
A	US 2019/381019 A1 (LU TIANBAO [US] ET AL) 19 December 2019 (2019-12-19) page 1; claim 1; compound 1 -----	1-68

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

*** Special categories of cited documents :**

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2023

Date of mailing of the international search report

12/07/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/016941

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018020474 A1	A1	01-02-2018	AU 2017302182 A1	07-03-2019
			CA 3032334 A1	01-02-2018
			CL 2019000221 A1	07-06-2019
			CN 110312724 A	08-10-2019
			DO P2019000020 A	30-04-2019
			IL 289474 A	01-02-2022
			JP 2019522035 A	08-08-2019
			KR 20190033607 A	29-03-2019
			PE 20190656 A1	08-05-2019
			PH 12019500214 A1	28-10-2019
			RU 2019104890 A	31-08-2020
			SG 11201900745V A	27-02-2019
			US 2019160045 A1	30-05-2019
			WO 2018020474 A1	01-02-2018

WO 2021138298	A1	08-07-2021	NONE	

US 2019381019	A1	19-12-2019	AU 2019289222 A1	07-01-2021
			BR 112020025844 A2	23-03-2021
			CA 3104053 A1	26-12-2019
			CN 112585128 A	30-03-2021
			EA 202190055 A1	23-04-2021
			EP 3807266 A1	21-04-2021
			IL 279453 A	31-01-2021
			JP 7296408 B2	22-06-2023
			JP 2021527654 A	14-10-2021
			KR 20210024548 A	05-03-2021
			PH 12020552207 A1	28-06-2021
			US 2019381019 A1	19-12-2019
			WO 2019243964 A1	26-12-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4406(2006.01)	A 6 1 K	31/4406	
A 6 1 K	31/4409(2006.01)	A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/4402(2006.01)	A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/497(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/501(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12	
A 6 1 K	31/415(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	

,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,MU,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. T W E E N

・ストリート、2 4 5、スイート・2 0 0

(72)発明者 バルベ、ギヨーム

アメリカ合衆国、0 2 1 4 2 マサチューセッツ州、ケンブリッジ、ファースト・ストリート、2 4 5、スイート・2 0 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC36 BC41 BC42 BC48 BC62 GA04
GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96 ZB07
ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZC20