

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7519463号
(P7519463)

(45)発行日 令和6年7月19日(2024.7.19)

(24)登録日 令和6年7月10日(2024.7.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 491/22 (2006.01)

C 0 7 D 491/22

C S P

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/439

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00

請求項の数 6 (全289頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-567510(P2022-567510)

(86)(22)出願日 令和3年5月5日(2021.5.5)

(65)公表番号 特表2023-525038(P2023-525038
A)

(43)公表日 令和5年6月14日(2023.6.14)

(86)国際出願番号 PCT/US2021/030842

(87)国際公開番号 WO2021/226208

(87)国際公開日 令和3年11月11日(2021.11.11)

審査請求日 令和6年5月2日(2024.5.2)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2020/088590

(32)優先日 令和2年5月5日(2020.5.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 63/125,733

(32)優先日 令和2年12月15日(2020.12.15)

最終頁に続く

(73)特許権者 522432044

ヌバレント, インク.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0

2 1 4 2 ケンブリッジ ワン ブロード

ウェイ 1 4 トフ フロア

(74)代理人 100097456

弁理士 石川 徹

(72)発明者 シンシン タン

中華人民共和国 2 0 1 3 2 3 シャンハ

イ ブドン グズチャオ タウン チャンフ

イ ロード ナンバー 1 0 0 0 ビルディ

ング ナンバー 8 0 ルーム 2 0 2

(72)発明者 ジョシュア コートニー ホラン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0

2 1 4 4 ソマービル チャペル ストリ

最終頁に続く

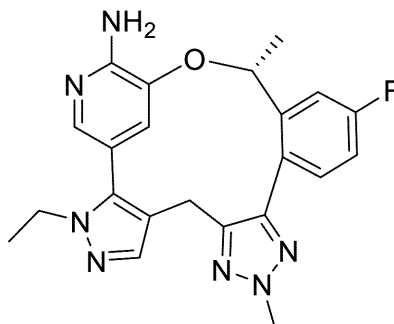
(54)【発明の名称】 ヘテロ芳香族大環状エーテル化学療法剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式の化合物：

【化1】

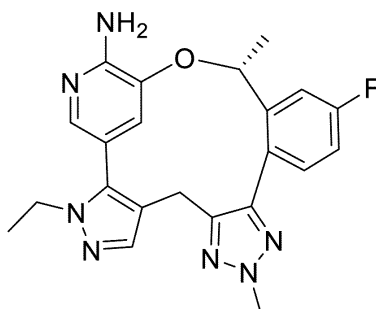


またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

下式の化合物：

【化 2】



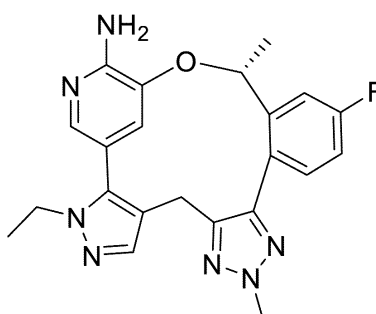
10

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

下式の化合物：

【化 3】



20

の医薬的に許容される塩である、請求項 1 記載の医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物及び／またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物を含む医薬組成物。

30

【請求項 6】

請求項 3 に記載の医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2020年5月5日に提出されたPCT特許出願第PCT/CN2020/088590号、及び2020年12月15日に提出された米国仮特許出願第63/125,733号に対する優先権の利益を主張する。当該出願の両方は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【背景技術】

【0002】

受容体チロシンキナーゼ（RTK）は、細胞表面酵素であり、成長及び分裂するかどうか等の外部シグナルを受け取り、それらのシグナルを、キナーゼ活性を介して細胞に伝達する。多くのRTKはがん原遺伝子であり、異常なRTK活性は、がん及び関連障害につながる細胞の生存、成長及び増殖を促進し得る。この異常なキナーゼ活性は、突然変異、例えば、キナーゼドメインの活性化突然変異、インタクトなキナーゼドメインを含む融合タンパク質をもたらす遺伝子再構成、増幅、及びその他の手段によって引き起こされる可能性がある。RTKがん原遺伝子としては、ROS1、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）、NTRK1（TRKAをコードする）、NTRK2（TRKBをコードする）、及び

50

NTRK3 (TRKCをコードする) が挙げられる。

【0003】

ROS1はRTKがん原遺伝子であり、ROS1の再構成は、非小細胞肺癌 (NSCLC)、神経膠芽腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍 (IMT)、胆管癌、卵巣癌、胃癌、結腸直腸癌、血管肉腫、及びスピッツ母斑様黒色腫に検出される。発がん性ROS1遺伝子融合は、様々なパートナー遺伝子の5'領域に融合したROS1のキナーゼドメイン (3'領域) を含む。NSCLCで観察されるROS1融合パートナー遺伝子の例としては、SLC34A2、CD74、TPM3、SDC4、EZR、LRIG3、KDELR2、CEP72、CLTL、CTNND2、GOPC、GPRC6A、LIMA1、LRIG3、MSN、MYO5C、OPRM1、SLC6A17 (推定)、SLMAP、SRSF6、TFG、TMEM106B、TPD52L1、ZCCHC8及びCCDC6が挙げられる。他の融合パートナーとしては、CAPRIN1、CEP85L、CHCHD3、CLIP1 (推定)、EEF1G、KIF21A (推定)、KLC1、SART3、ST13 (推定)、TRIM24 (推定)、ERC1、FIP1L1、HLAA、KIAA1598、MYO5A、PPFIBP1、PWWP2A、FN1、YWHAE、CCDC30、NCOR2、NFKB2、APOB、PLG、RBP4、及びGOLGB1が挙げられる。

10

【0004】

ALKは、RTKがん原遺伝子であり、ALKの再構成は、NSCLC、未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)、IMT、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、食道扁平上皮癌 (ESCC)、腎髄質癌、腎細胞癌、乳癌、結腸癌、漿液性卵巣癌、甲状腺乳頭癌、及びスピッツ母斑様腫瘍、ならびに神経芽細胞腫で検出されるALK活性化突然変異を含めた多くのがんで検出される。発がん性ALK遺伝子融合は、20を超える異なるパートナー遺伝子の5'領域に融合したALKのキナーゼドメイン (3'領域) を含み、最も一般的なものは、NSCLCにおけるEML4及びALCLにおけるNPMである。他のパートナー遺伝子としては、TMP1、WDCP、GTF2IRD1、TPM3、TPM4、CLTC、LMNA、PRKAR1A、RANBP2、TFG、FN1、KLC1、VCL、STRN、HIP1、DCTN1、SQSTM1、TPR、CRIM1、PTPN3、FBXO36、ATIC及びKIF5Bが挙げられる。

20

【0005】

NTRK1、NTRK2及びNTRK3は、TRKファミリーキナーゼをコードするRTKがん原遺伝子であり、NTRK1、NTRK2及びNTRK3の染色体再構成は、多くのがんで、低頻度で検出される。しかしながら、ROS1陽性またはALK陽性患者の治療では、TRKの、特に中枢神経系 (CNS) における阻害は、めまい／運動失調／歩行障害、錯覚、体重増加及び認知変化を含めた有害反応と関連している。

30

【0006】

発がん性ROS1及びALKを治療するために使用されている従来技術の薬剤は、実質的な欠陥を有する。これらの欠陥は、関連するTRK阻害、限られたCNS活性、及び耐性突然変異に対する不十分な活性のうちの1つ以上を意味し得る。TRKの阻害を伴うROS1陽性またはALK陽性患者の治療は、特にCNSにおいて、めまい／運動失調／歩行障害、錯覚、体重増加及び認知変化を含めた有害反応と関連している。さらに、野生型ROS1キナーゼドメイン及びG2032R、D2033N、S1986F、S1986Y、L2026M、L1951R、E1935G、L1947R、G1971E、E1974K、L1982F、F2004C、F2004V、E2020K、C2060G、F2075V、V2089M、V2098I、G2101A、D2113N、D2113G、L2155S、L2032K、及びL2086Fを含めた個々にまたは組み合わせて生じる獲得耐性突然変異を有するROS1のCNS浸透剤及びTRKスペアリング阻害剤が必要である。同様に、獲得耐性突然変異を有するALKのCNS浸透剤及びTRKスペアリング阻害剤が必要である。個々にまたは組み合わせて生じる様々なALK薬物耐性突然変異が報告されており、G1202R、L1196M、G1269A、C1156Y、I1171T、I1171N、I1171S、F1174L、V1180L、S1206

40

50

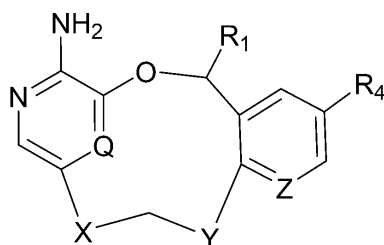
Y、E1210K、1151Tins、F1174C、G1202del、D1203N、S1206Y、S1206C、L1152R、L1196Q、L1198P、L1198F、R1275Q、L1152P、C1156T、及びF1245Vが含まれる。

【発明の概要】

【0007】

本明細書に開示する態様は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩である：

【化1】



(I)

式中、

Qは、CHまたはNであり、

Zは、CR₅またはNであり、

Xは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリーレンであり、該5員のヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₂で置換され、

Yは、1, 2*-置換イミダゾリレン、4*, 5-置換イミダゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-オキサジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2, 5-オキサジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2-オキサゾリレン、4*, 5-置換1, 3-オキサゾリレン、2*, 3-置換ピラジニレン、1*, 5-置換ピラゾリレン、3*, 4-置換ピラゾリレン、3*, 4-置換ピリダジニレン、2*, 3-置換ピリジニレン、4*, 5-置換ピリミジニレン、2*, 3-置換ピロリレン、5*, 6-置換1, 2, 3, 4-テトラジニレン、1*, 5-置換1, 2, 3, 4-テトラゾリレン、1, 5*-置換1, 2, 3, 4-テトラゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-チアジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2, 5-チアジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2-チアゾリレン、4*, 5-置換1, 3-チアゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-トリアジニレン、5*, 6-置換1, 2, 4-トリアジニレン、5, 6*-置換1, 2, 4-トリアジニレン、1*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、1*, 5-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、1, 5*-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、及び3*, 4-置換1, 2, 4-トリアゾリレンからなる群から選択されるヘテロアリーレンであり、該ヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₃で置換され、

*は、X及びYに結合したメチレン基へのXまたはYの結合点を示し、

Yにおいて、該メチレン基への結合点に対してアルファであり、Zを含む芳香環への結合点に対してベータであるヘテロアリーレンの環原子は、窒素であり、

R₁は、H、メチル、及びヒドロキシメチルからなる群から選択され、

各R₂は、独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、ハロ-C₁₋₄アルキル、C₃₋₄シクロアルキルメチル、C₃₋₆シクロアルキル、及びC₃₋₆ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R₃は、H、ハロ、CN、C₁₋₄アルコキシ、ハロ-C₁₋₄アルキル、及びC₁₋₄アルキルからなる群から選択され、

R₄及びR₅の各々は、独立して、HまたはFである。

【0008】

ある特定の実施形態では、本開示は、対象におけるがんの治療または予防での使用に適

10

20

30

40

50

した医薬組成物を提供し、該医薬組成物は、有効量の本明細書に記載の化合物のいずれか（例えば、本開示の化合物、例えば、式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、及び1つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む。ある特定の実施形態では、該医薬品は、本明細書に記載の状態または疾患の治療または予防に使用するためのものであり得る。

【0009】

本開示の態様は、ROS1またはALK遺伝子における1つ以上の突然変異を特徴とするがんの治療方法であり、それを必要とする対象に対して、有効量の本明細書に開示する化合物（例えば、本明細書に開示する式（I）の化合物またはその実施形態のいずれか）を投与することを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、ROS1の阻害剤であり、他の実施形態では、該化合物は、ALKの阻害剤であり、さらなる実施形態では、該化合物は、ROS1及びALKの阻害剤である。ある特定の態様では、ヒト対象がかかる治療を必要としている。

10

【0010】

これらのがんとしては、非小細胞肺癌、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、卵巣癌、スピッツ母斑様黒色腫、神経膠芽腫、胆管癌、胃癌、結腸直腸癌、血管肉腫、未分化大細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道扁平上皮癌、腎髄質癌、腎細胞癌、乳癌、甲状腺乳頭癌、及び神経芽細胞腫が挙げられるがこれらに限定されない。

【0011】

いくつかの実施形態では、該がんの治療または予防方法は、式（I）の化合物を1つ以上の他の化学療法剤（複数可）と共同して投与することを含み得る。

20

【発明を実施するための形態】

【0012】

定義

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示の当業者によって一般に理解される意味を有する。以下の参考文献は、本開示で使用される用語の多くの一般的な定義を当業者に提供する：Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994)、The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988)、The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991)、及びHale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。本明細書で使用される以下の用語は、別段の指定がない限り、以下のものに帰する意味を有する。

30

【0013】

いくつかの実施形態では、化学構造は、対応する化学名とともに開示される。矛盾する場合は、化学名ではなく化学構造がその意味を統制する。

【0014】

本開示において、「含む (comprises)」、「含む (comprising)」、「含む (containing)」、及び「有する」等は、米国特許法においてそれらに帰せられる意味を有することができ、「含む (includes)」、「含む (including)」等を意味し得る。「～から本質的になる (consisting essentially of)」または「本質的になる (consists essentially)」は同様に、米国特許法に帰する意味を有し、該用語は、オープンエンドであり、列挙されたもの以外の存在によって列挙されたものの基本的または新規な特徴が実質的に変化しない限り、列挙されたもの以外の存在を許可するが、先行技術の実施形態は除外する。

40

【0015】

具体的に述べられるか、文脈から明らかでない限り、本明細書で使用される、用語「ま

50

たは」は、包括的であることが理解される。具体的に述べられるか、文脈から明らかでない限り、本明細書で使用される、用語「a」、「an」、及び「the」は、単数形または複数形であることが理解される。

【0016】

「アシル」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)－、好ましくはアルキルC(O)－によって表される基を指す。

【0017】

「アシルアミノ」という用語は、当該技術分野で認識されており、アシル基で置換されたアミノ基を指し、例えば、式ヒドロカルビルC(O)NH－によって表され得る。

【0018】

「アシルオキシ」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O－、好ましくはアルキルC(O)O－によって表される基を指す。

【0019】

「アルコキシ」という用語は、酸素が結合しているアルキル基、好ましくは、低級アルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

【0020】

「アルコシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指し、一般式アルキル-O-アルキルによって表され得る。

【0021】

本明細書で使用される、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を含むことが意図され、後者は、該アルケニル基の1つ以上の炭素上に水素に代わる置換基を有するアルケニル部分を指す。かかる置換基は、1つ以上の二重結合に含まれるか、または含まれない1つ以上の炭素に存在し得る。さらに、かかる置換基は、安定性が抑制される場合を除いて、下記のようにアルキル基に対して企図されるものすべてを含む。例えば、1つ以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。

【0022】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和した直鎖または分岐非芳香族炭化水素である。通常、直鎖または分岐アルキル基は、別途定義されない限り、1～約20個の炭素原子、好ましくは、1～約10個を有する。直鎖及び分岐アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチル及びオクチルが挙げられる。C₁-C₆直鎖または分岐アルキル基はまた、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

【0023】

さらに、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲を通して使用される、「アルキル」（または「低級アルキル」）という用語は、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、後者は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上に水素に代わる置換基を有するアルキル部分を指す。かかる置換基は、別段の定めがない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオフォーマート等）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。当業者には、炭化水素鎖上で置換された部分が、適切な場合はそれ自体置換され得ることが理解されよう。例えば、置換アルキルの置換基は、置換及び非置換形態のアミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネート及びホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル、及びスルホネートを含む）、及びシリル

10

20

30

40

50

基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等を含み得る。例示的な置換アルキルを以下に記載する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等でさらに置換され得る。

【0024】

「 C_{x-y} 」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ等の化学部分と併せて使用される場合、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含む基を含むことを意味する。例えば、「 C_{x-y} アルキル」という用語は、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含む直鎖アルキル及び分岐鎖アルキル基を含めた置換または非置換飽和炭化水素基を指し、トリフルオロメチル及び 2, 2, 2-トリフルオロエチル等のハロアルキル基を含む。 C_0 アルキルは、該基が末端位置にある場合は水素を示し、内部にある場合は結合を示す。「 C_{2-y} アルケニル」及び「 C_{2-y} アルキニル」という用語は、上記アルキルと長さ及び起こり得る置換が類似しているが、それぞれ、少なくとも 1 つの二重結合または三重結合を含む置換または非置換不飽和脂肪族基を指す。

【0025】

本明細書で使用される、「アルキルアミノ」という用語は、少なくとも 1 つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0026】

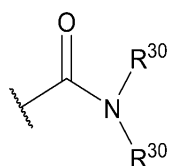
本明細書で使用される、「アルキルチオ」という用語は、アルキル基で置換されたチオール基を指し、一般式アルキル S- によって表され得る。

【0027】

本明細書で使用される、「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの三重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」及び「置換アルキニル」の両方を含むことが意図され、後者は、アルキニル基の 1 つ以上の炭素上に水素に代わる置換基を有するアルキニル部分を指す。かかる置換基は、1 つ以上の三重結合に含まれるか、または含まれない 1 つ以上の炭素上に存在し得る。さらに、かかる置換基は、安定性が抑制される場合を除いて、上述のアルキル基に対して企図されるものすべてを含む。例えば、1 つ以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。

【0028】

本明細書で使用される、「アミド」という用語は、基



を指し、ここで、各 R^{30} は、独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または 2 つの R^{30} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、環構造に 4 ~ 8 個の原子を有するヘテロ環を完成させる。

【0029】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当該技術分野で認識されており、非置換及び置換アミンの両方、ならびにその塩、例えば、

10

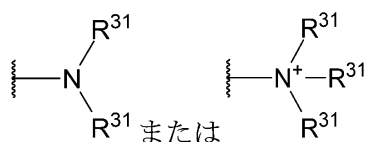
20

30

40

50

【化 3】



によって表され得る部分を指し、ここで、各 R^{31} は、独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または 2 つの R^{31} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、環構造に 4 ～ 8 個の原子を有するヘテロ環を完成させる。本明細書で使用される、「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。

【0030】

本明細書で使用される、「アラルキル」という用語は、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

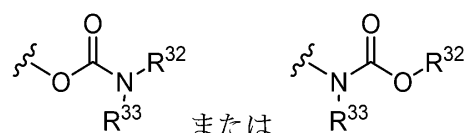
【0031】

本明細書で使用される、「アリール」という用語は、置換または非置換の単環芳香族基を含み、該環の各原子は炭素である。好ましくは、該環は、5 ～ 7 員環、より好ましくは、6 員環である。「アリール」という用語は、2 つ以上の炭素が 2 つの隣接する環に共通している、2 つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、それらの環のうちの少なくとも 1 つは芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る。アリール基は、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリン等を含む。

【0032】

「カルバメート」という用語は、当該技術分野で認識されており、基

【化 4】



を指し、ここで、各 R^{32} 及び R^{33} は、独立して、水素もしくはヒドロカルビル基、例えば、アルキル基を表すか、または R^{32} 及び R^{33} が介在原子（複数可）と一緒にあって、環構造に 4 ～ 8 個の原子を有するヘテロ環を完成させる。

【0033】

本明細書で使用される、「炭素環」、及び「炭素環式」という用語は、飽和または不飽和環を指し、該環の各原子は炭素である。炭素環という用語は、芳香族炭素環及び非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環には、すべての炭素原子が飽和したシクロアルカン環、及び少なくとも 1 つの二重結合を含むシクロアルケン環の両方が含まれる。

【0034】

「炭素環」という用語には、5 ～ 7 員の単環式環及び 8 ～ 12 員の二環式環が含まれる。二環式炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香環から選択され得る。炭素環には、1 個、2 個、もしくは 3 個またはそれより多くの原子が 2 環の間で共有される二環式分子が含まれる。「縮合炭素環」という用語は、各々の環が他方の環と 2 つの隣接する原子を共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香環から選択され得る。例示的な実施形態では、芳香環、例えば、フェニルは、飽和環または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンに縮合し得る。飽和、不飽和及び芳香族二環式環の任意の組み合わせは、原子価が許す限り、炭素環式の定義に含まれる。例示的な「炭素環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピ

シクロ〔2.2.1〕ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ〔4.2.0〕オクター-3-エン、ナフタレン及びアダマンタンが挙げられる。例示的な縮合炭素環としては、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ〔4.2.0〕オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン及びビシクロ〔4.1.0〕ヘプター-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を有することができる任意の1つ以上の位置で置換され得る。

【0035】

「シクロアルキル」基は、完全に飽和した環式炭化水素である。「シクロアルキル」には、単環式環及び二環式環が含まれる。通常、単環式シクロアルキル基は、別途定義されない限り、3～約10個の炭素原子、より典型的には、3～8の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第二の環は、飽和環、不飽和環及び芳香環から選択され得る。シクロアルキルには、1個、2個もしくは3個またはそれより多くの原子が2環の間で共有される二環式分子が含まれる。「縮合シクロアルキル」という用語は、各々の環が他方の環と2つの隣接する原子を共有する二環式シクロアルキルを指す。縮合二環式シクロアルキルの第二の環は、飽和環、不飽和環及び芳香環から選択され得る。「シクロアルケニル」基は、1つ以上の二重結合を含む環式炭化水素である。

【0036】

本明細書で使用される、「カルボシクリルアルキル」という用語は、炭素環基で置換されたアルキル基を指す。

【0037】

本明細書で使用される、「C₃₋₄シクロアルキルメチル」という用語は、3～4個の炭素原子を含む炭素環基で置換されたメチル基を指す。

【0038】

「カーボネート」という用語は、当該技術分野で認識されており、基-O-C-O₂-R³⁴を指し、ここで、R³⁴は、ヒドロカルビル基を表す。

【0039】

本明細書で使用される、「カルボキシ」という用語は、式-CO₂Hによって表される基を指す。

【0040】

本明細書で使用される、「エステル」という用語は、基-C(O)OR³⁵を指し、ここで、R³⁵は、ヒドロカルビル基を表す。

【0041】

本明細書で使用される、「エーテル」という用語は、酸素を介して別のヒドロカルビル基に結合されたヒドロカルビル基を指す。従って、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル-O-であり得る。エーテルは、対称でも非対称でもよい。エーテルの例としては、ヘテロ環-O-ヘテロ環及びアリール-O-ヘテロ環が挙げられるがこれらに限定されない。エーテルには、「アルコシアルキル」基が含まれ、これは、一般式アルキル-O-アルキルによって表され得る。

【0042】

本明細書で使用される、「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブromo、及びヨードを含む。

【0043】

本明細書で使用される、「ヘタラルキル」及び「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘタリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0044】

本明細書で使用される、「ヘテロアルキル」という用語は、炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子の飽和または不飽和鎖を指し、いずれの2つのヘテロ原子も隣接していない。

【0045】

「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語には、置換または非置換芳香族単環

10

20

30

40

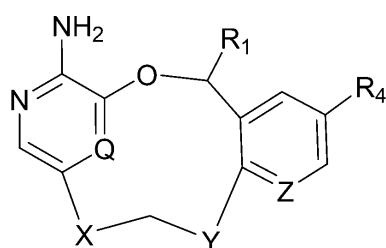
50

構造、好ましくは、5～7員環、より好ましくは、5～6員環が含まれ、それらの環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは、1～4個のヘテロ原子、より好ましくは、1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、それらの環のうちの少なくとも1つはヘテロ芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール基は、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジン等を含む。

【0046】

式(I)の化合物中のXまたはYに対応するヘテロアリーレン環部分のアスタリスク(*)表記は、以下に例示するように、XとYの間のメチレン基に結合した部分の環原子を特定する：

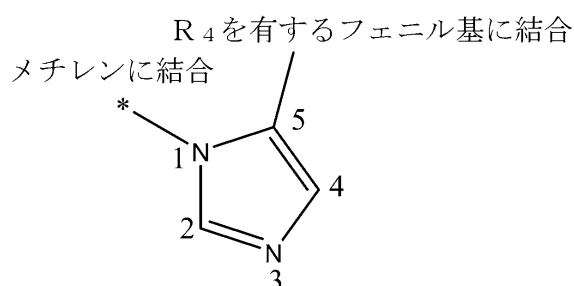
【化5】



式(I)

例えば、Yに関する「1*」, 5-置換イミダゾリレン」は、置換された：

【化6】



を意味する。

【0047】

上記の通り、ヘテロアリーレン環のIUPACナンバリング規則が環原子の位置を指定するために本明細書を通して使用される。この例では、イミダゾリレンの1位がメチレン基に結合しているため、それがアスタリスクで示されている。該アスタリスク表記は、X及びYのヘテロアリーレンの名称及び構造の両方に使用される。ここでは、Yに対する5位の環原子は、可変要素R4を有するフェニル基に結合しているため、これには印がつけられていない。

【0048】

Xに関する例示的な環は、以下に示す「1, 5*-置換イミダゾリレン」である。

10

20

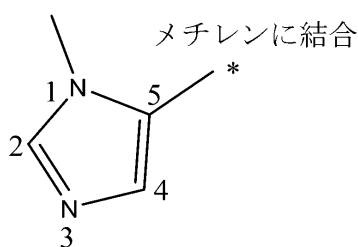
30

40

50

【化 7】

Qを有する芳香環に結合



メチレン基に結合した環原子（この例では5位）は、環Xのヘテロアリーレンの名称及び構造の両方にアスタリスクで示される。Qを有する芳香環に結合した環原子には印がつけられていない。

【0049】

本明細書で使用される、「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄である。

【0050】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」、及び「ヘテロ環式」という用語は、置換または非置換非芳香環構造、好ましくは、3～10員環、より好ましくは、3～7員環を指し、それらの環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは、1～4個のヘテロ原子、より好ましくは、1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロシクリル」及び「ヘテロ環式」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、それらの環のうちの少なくとも1つはヘテロ環式であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基としては、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム等が挙げられる。

【0051】

本明細書で使用される、「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロ環基で置換されたアルキル基を指す。

【0052】

本明細書で使用される、「ヒドロカルビル」という用語は、=O置換基も=S置換基も有さない炭素原子を介して結合され、通常は少なくとも1つの炭素-水素結合及び主に炭素骨格を有するが、任意にヘテロ原子を有してもよい基を指す。従って、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、及びトリフルオロメチルのような基は、本出願の目的でヒドロカルビルであると見なされるが、アセチル（連結炭素原子上に=O置換基を有する）及びエトキシ（炭素ではなく酸素を介して連結される）等の置換基はヒドロカルビルであるとは見なされない。ヒドロカルビル基としては、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

【0053】

本明細書で使用される、「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【0054】

化学部分、例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシと併せて使用される場合、「低級」という用語は、該置換基中に10個以下

、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意味する。「低級アルキル」は、例えば、10個以下の炭素原子、好ましくは6個以下を含むアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、本明細書で定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、それらが単独で現れるか、または他の置換基と組み合わせて、例えば、ヒドロキシアリル及びアラリルの列挙において（この場合、例えば、アリール基内の原子は、アルキル置換基中の炭素原子を数える際にカウントされない）現れるかに関わらず、それぞれ、低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

【0055】

「ポリシクリル」、「多環」、及び「多環式」という用語は、2つ以上の原子が2つの隣接する環に共通し、例えば、該環が「縮合環」である2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリル）を指す。該多環の各々の環は、置換されていても非置換であってもよい。ある特定の実施形態では、該多環の各々の環は、3～10個の原子を環に含み、好ましくは5～7個を含む。

【0056】

「シリル」という用語は、3つのヒドロカルビル部分が結合したケイ素部分を指す。

【0057】

「置換される」という用語は、骨格の1つ以上の炭素上の水素に代わる置換基を有する部分を指す。「置換」または「～で置換される」とは、かかる置換が、置換された原子及び当該置換基の許容される価数に従っており、該置換が安定化合物、例えば、自発的に、転位、環化、脱離等による変換を受けない安定化合物を生じるという暗黙の条件を含むことが理解されよう。本明細書で使用される、「置換される」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが企図される。幅広い態様では、該許容される置換基としては、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及びヘテロ環式、芳香族及び非芳香族置換基が挙げられる。該許容される置換基は、適切な有機化合物に対して1つ以上であってもよく、同じでも異なってもよい。本開示の目的で、窒素等のヘテロ原子は、当該ヘテロ原子の原子価を満たす水素置換基及び／または本明細書に記載の有機化合物の任意の許容される置換基を有し得る。置換基は、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシルカルボニル、ホルミル、またはアシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオフォーマート等）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフィドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラリル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。当業者には、置換基が、適切な場合はそれ自体置換され得ることが理解されよう。「非置換」と特に明記しない限り、本明細書における化学部分に対する言及は、置換されたバリエーションを含むことが理解される。例えば、「アリール」基または部分に対する言及は、置換及び非置換の両バリエーションを暗示的に含む。

【0058】

「スルフェート」という用語は、当該技術分野で認識されており、基-O-S-O₃H、またはその医薬的に許容される塩を指す。

【0059】

「スルホンアミド」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式

10

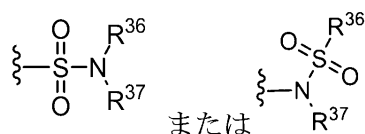
20

30

40

50

【化 8】



によって表される基を指し、式中、各 R^{36} 及び R^{37} は、独立して、水素もしくはヒドロカルビル、例えば、アルキルを表すか、または R^{36} 及び R^{37} が、介在原子（複数可）と一緒に、環構造に 4～8 個の原子を有するヘテロ環を完成させる。

10

【0060】

「スルホキッド」という用語は、当該技術分野で認識されており、基 $-S(O)-R^{38}$ を指し、 R^{38} は、ヒドロカルビルを表す。

【0061】

「スルホネート」という用語は、当該技術分野で認識されており、基 SO_3H 、またはその医薬的に許容される塩を指す。

【0062】

「スルホン」という用語は、当該技術分野で認識されており、基 $-S(O)_2-R^{39}$ を指し、 R^{39} は、ヒドロカルビルを表す。

20

【0063】

本明細書で使用される、「チオアルキル」という用語は、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

【0064】

本明細書で使用される、「チオエステル」という用語は、基 $-C(O)SR^{40}$ または $-SC(O)R^{40}$ を指し、 R^{40} は、ヒドロカルビルを表す。

【0065】

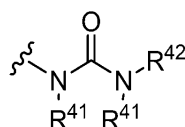
本明細書で使用される、「チオエーテル」という用語は、酸素が硫黄で置き換えられたエーテルに相当する。

30

【0066】

「尿素」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式

【化 9】



40

によって表される場合があり、式中、各 R^{41} 及び R^{42} は、独立して、水素もしくはヒドロカルビル、例えば、アルキルを表すか、または R^{41} のいずれかが、 R^{42} 及び介在原子（複数可）と一緒に、環構造に 4～8 個の原子を有するヘテロ環を完成させる。

【0067】

「保護基」という用語は、分子中の反応性官能基に結合した場合、該官能基の反応性をマスク、低減、または阻止する原子団を指す。通常、保護基は、合成の過程で所望の通りに選択的に除去され得る。保護基の例は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al.

50

L., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NYに見出すことができる。代表的な窒素保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリルエタンスルホニル（「TES」）、トリチル及び置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロベラトリルオキシカルボニル（「NVOC」）等が挙げられるがこれらに限定されない。代表的なヒドロキシル保護基としては、ヒドロキシル基がアシル化（エステル化）またはアルキル化されるもの、例えば、ベンジル及びトリチルエーテル、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル（例えば、TMSまたはTIPS基）、グリコールエーテル、例えば、エチレングリコール及びプロピレングリコール誘導体ならびにアリルエーテルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0068】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、ラセミ化合物であり得る。ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、1つのエナンチオマーに濃縮され得る。例えば、本開示の化合物は、約30%超のee、約40%のee、約50%のee、約60%のee、約70%のee、約80%のee、約90%のee、もしくはさらには約95%のeeまたはそれを超えるeeを有し得る。ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、複数の立体中心を有し得る。ある特定のかかる実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上のジアステレオマーに濃縮され得る。例えば、本開示の化合物は、約30%超のde、約40%のde、約50%のde、約60%のde、約70%のde、約80%のde、約90%のde、もしくはさらには約95%のdeまたはそれを超えるdeを有し得る。

【0069】

ある特定の実施形態では、該医薬品は、主に化合物の（例えば、式（I）の）1つのエナンチオマーを提供するように濃縮され得る。エナンチオマーが濃縮された混合物は、例えば、少なくとも約60モルパーセントの1つのエナンチオマー、より好ましくは、少なくとも約75、約90、約95、またはさらには約99モルパーセントを含み得る。ある特定の実施形態では、1つのエナンチオマーに濃縮された化合物は、他のエナンチオマーを実質的に含まない。ここで、実質的に含まないとは、問題の物質が、例えば、当該組成物または化合物の混合物中において、他のエナンチオマーの量と比較して、約10%未満、または約5%未満、または約4%未満、または約3%未満、または約2%未満、または約1%未満を占めることを意味する。例えば、組成物または化合物の混合物が、約98グラムの第一のエナンチオマー及び約2グラムの第二のエナンチオマーを含む場合、約98モルパーセントの第一のエナンチオマー及びわずかに約2%の第二のエナンチオマーを含むと言われる。

【0070】

ある特定の実施形態では、該医薬品は、主に化合物の（例えば、式（I）の）1つのジアステレオマーを提供するように濃縮され得る。ジアステレオマーが濃縮された混合物は、例えば、少なくとも約60モルパーセントの1つのジアステレオマー、より好ましくは、少なくとも約75、約90、約95、またはさらには約99モルパーセントを含み得る。

【0071】

いくつかの実施形態では、化合物の部分は、互変異性体の混合物として存在する。「互変異性体」は、別の構造異性体と容易に相互転換する部分または化合物の構造異性体である。例えば、ピラゾール環は、2つの互変異性体を有し：

10

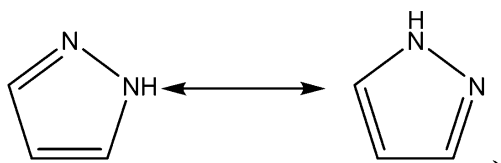
20

30

40

50

【化 10】



これらは、 π 結合及び水素原子の位置が異なる。特に明記しない限り、部分または化合物の1つの互変異性体の図は、考えられる互変異性体のすべてを包含する。

【0072】

投与が企図される「対象」という用語には、ヒト（すなわち、任意の年齢層の男性または女性、例えば、小児対象（例えば、幼児、小児、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））及び／または他の霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、商業的に重要な哺乳類を含めた哺乳類、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、及び／またはイヌ、及び／または商業的に重要な鳥類を含めた鳥類、例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、ウズラ、及び／またはシチメンチョウが挙げられるがこれらに限定されない。好ましい対象はヒトである。

【0073】

本明細書で使用される、障害または状態を「予防する」医薬とは、統計的サンプルにおいて、未投与の対照サンプルと比較して、投与されたサンプルにおいて該障害もしくは状態の発生を減少させる、または未投与の対照サンプルと比較して、該障害もしくは状態の1つ以上の症状の発現を遅延させるもしくはその重症度を低下させる化合物を指す。これらの効果は「予防」効果とも呼ばれる。従って、本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「予防」及び「予防すること」という用語は、予防効果を含むがこれに限定されない有益なまたは望ましい結果を得るためのアプローチを指す。予防効果のため、特定の疾患を発症する危険のある患者に対して、または疾患の生理的症状を1つ以上報告している患者に対して、この疾患の診断がなされなかった可能性のある場合であっても医薬が施される場合がある。1つの実施形態では、予防効果のため、望ましくない状態（例えば、疾患または当該対象にとって望ましくない他の状態）の臨床症状に先立って医薬が施される（例えば、それが当該対象を望ましくない状態の発症から保護する）。

【0074】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「治療」または「治療すること」という用語は、治療的または緩和的手段を指す。有益なまたは望ましい臨床結果としては、検出可能であるか検出不能であるかにかかわらず、疾患または障害または状態に関連する症状の全体的または部分的な軽減、疾患の程度の低減、安定した（すなわち、悪化しない）病状、疾患進行の遅延または減速、病状（例えば、該疾患の1つ以上の症状）の改善または緩和、及び寛解（部分または完全にかかわらず）が挙げられるがこれらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けなかった場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長することも意味し得る。1つの実施形態では、「治療」は、望ましくない状態の発現後に医薬を施すことを含む（すなわち、既存の望ましくない状態またはその副作用を低減、改善、または安定化することを意図する）。

【0075】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で、本開示の治療効果のある薬剤（例えば、式（I）の化合物）に変換される化合物を包含することが意図される。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解されて所望の分子を示す1つ以上の選択された部分を含めることである。他の実施形態では、プロドラッグは、当該対象の酵素活性によって変換される。例えば、エステルまたはカーボネート（例えば、

アルコールまたはカルボン酸のエステルまたはカーボネート)が、本開示の好ましいプロドラッグである。ある特定の実施形態では、上に表される製剤において、式(I)の化合物の一部またはすべてを、対応する適切なプロドラッグで置き換えることができ、例えば、親化合物のヒドロキシルが、エステルまたはカーボネートまたはカルボン酸として提示される。

【0076】

本明細書で使用される、「有効量」は、所望の生物学的効果を達成するのに十分な量を指す。本明細書で使用される、「治療有効量」は、所望の生物学的効果を達成するのに十分な量を指す。例えば、治療有効量は、がんの少なくとも1つの徴候または症状を改善するのに十分な量を指すことができる。

【0077】

治療方法に対する「反応」としては、とりわけ、陰性症状の減少または改善、疾患またはその症状の進行の減少、有益な症状の増加または臨床転帰の向上、副作用の軽減、疾患の安定化、疾患の部分的または完全な治療を挙げることができる。

【0078】

本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、「再発」という用語は、以前の治療に反応した(例えば、完全寛解を達成した)後に進行した障害、疾患、または状態を指す。該以前の治療は、一次以上の治療を含み得る。

【0079】

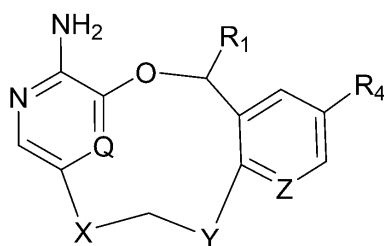
本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、「難治性」という用語は、一次以上の治療を含み得る以前の治療に反応しなかった障害、疾患、または状態を指す。

【0080】

化合物

1つの態様では、本明細書に提供するのは、式(I)の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である：

【化11】



(I)

式中、

Qは、CHまたはNであり、

Zは、CR₅またはNであり、

Xは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリーレンであり、該5員のヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₂で置換され、

Yは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロアリーレンであり、該5または6員のヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₃で置換され、

Yにおいて、X及びYに結合したメチレン基への結合点ならびにZを含む芳香環への結合点は、隣接する原子上にあり、該メチレン基への結合点に対してアルファであり、Zを含む芳香環への結合点に対してベータである該5～6員のヘテロアリーレンの環原子は、窒素であり、

10

20

30

40

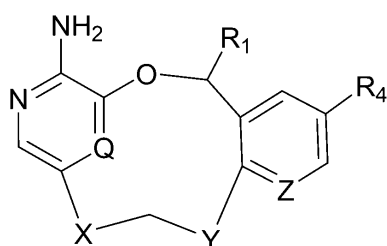
50

R₁は、H、メチル、及びヒドロキシメチルからなる群から選択され、
 各R₂は、独立して、H、ハロ、CN、C₁–4アルコキシ、C₁–4アルキル、ハロ–C₁–4アルキル、C₃–4シクロアルキルメチル、C₃–6シクロアルキル、及びC₃–6ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
 各R₃は、独立して、H、ハロ、CN、C₁–4アルコキシ、ハロ–C₁–4アルキル、及びC₁–4アルキルからなる群から選択され、
 R₄及びR₅の各々は、独立して、HまたはFであるが、
 Xは、3*, 4-置換ピラゾリレンではなく、*は、X及びYに結合したメチレン基へのXまたはYの結合点を示す。

【0081】

1つの態様では、開示するのは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩である：

【化12】



(I)

式中、

Qは、CHまたはNであり、

Zは、CR₅またはNであり、

Xは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリーレンであり、該5員のヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₂で置換され、

Yは、1, 2*-置換イミダゾリレン、4*, 5-置換イミダゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-オキサジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2, 5-オキサジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2-オキサゾリレン、4*, 5-置換1, 3-オキサゾリレン、2*, 3-置換ピラジニレン、1*, 5-置換ピラゾリレン、3*, 4-置換ピラゾリレン、3*, 4-置換ピリダジニレン、2*, 3-置換ピリジニレン、4*, 5-置換ピリミジニレン、2*, 3-置換ピロリレン、5*, 6-置換1, 2, 3, 4-テトラジニレン、1*, 5-置換1, 2, 3, 4-テトラゾリレン、1, 5*-置換1, 2, 3, 4-テトラゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-チアジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2, 5-チアジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2-チアゾリレン、4*, 5-置換1, 3-チアゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-トリアジニレン、5*, 6-置換1, 2, 4-トリアジニレン、5, 6*-置換1, 2, 4-トリアジニレン、1*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、1*, 5-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、1, 5*-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、及び3*, 4-置換1, 2, 4-トリアゾリレンからなる群から選択されるヘテロアリーレンであり、該ヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₃で置換され、

*は、X及びYに結合したメチレン基へのXまたはYの結合点を示し、

Yにおいて、該メチレン基への結合点に対してアルファであり、Zを含む芳香環への結合点に対してベータであるヘテロアリーレンの環原子は、窒素であり、

R₁は、H、メチル、及びヒドロキシメチルからなる群から選択され、

各R₂は、独立して、H、ハロ、CN、C₁–4アルコキシ、C₁–4アルキル、ハロ–C₁–4アルキル、C₃–4シクロアルキルメチル、C₃–6シクロアルキル、及びC₃–6ヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキルからなる群から選択され、

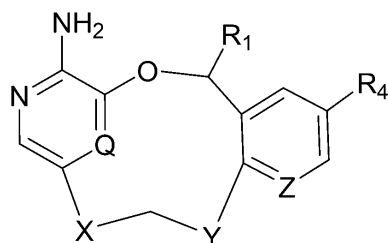
各 R_3 は、独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ- C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルキルからなる群から選択され、

R_4 及び R_5 の各々は、独立して、HまたはFである。

【0082】

1つの態様では、開示するのは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩である：

【化13】



(I)

式中、

Qは、CHまたはNであり、

Zは、CR₅またはNであり、

Xは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリーレンであり、該5員のヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₂で置換され、

Yは、1, 2*-置換イミダゾリレン、4*, 5-置換イミダゾリレン、4, 5*-置換イミダゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-オキサジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2, 5-オキサジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2-オキサゾリレン、4*, 5-置換1, 3-オキサゾリレン、2*, 3-置換ピラジニレン、1*, 5-置換ピラゾリレン、3*, 4-置換ピラゾリレン、3*, 4-置換ピリダジニレン、2*, 3-置換ピリジニレン、4*, 5-置換ピリミジニレン、2*, 3-置換ピロリレン、5*, 6-置換1, 2, 3, 4-テトラジニレン、1*, 5-置換1, 2, 3, 4-テトラゾリレン、1, 5*-置換1, 2, 3, 4-テトラゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-チアジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2, 5-チアジアゾリレン、3*, 4-置換1, 2-チアゾリレン、4*, 5-置換1, 3-チアゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-トリアジニレン、5*, 6-置換1, 2, 4-トリアジニレン、5, 6*-置換1, 2, 4-トリアジニレン、1*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、1*, 5-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、1, 5*-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、及び3*, 4-置換1, 2, 4-トリアゾリレンからなる群から選択されるヘテロアリーレンであり、該ヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₃で置換され、

*は、X及びYに結合したメチレン基へのXまたはYの結合点を示し、

Yにおいて、該メチレン基への結合点に対してアルファであり、Zを含む芳香環への結合点に対してベータであるヘテロアリーレンの環原子は、窒素であり、

R₁は、H、メチル、及びヒドロキシメチルからなる群から選択され、

各R₂は、独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキルメチル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{3-6} ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

各R₃は、独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ- C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルキルからなる群から選択され、

R₄ 及びR₅ の各々は、独立して、HまたはFである。

【0083】

いくつかの実施形態では、Xは、ピラゾリレン、イソオキサゾリレン、イソチアゾリレン、イミダゾリレン、及びトリアゾリレンからなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、Xは、ピラゾリレン及びトリアゾリレンからなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである。ある特定の実施形態では、Xは、4^{*}，5-置換ピラゾリレン、4，5^{*}-置換ピラゾリレン、1^{*}，5-置換ピラゾリレン、4^{*}，5-置換イソオキサゾリレン、3^{*}，4-置換イソオキサゾリレン、3^{*}，4-置換イソチアゾリレン、4^{*}，5-置換イソチアゾリレン、4^{*}，5-置換イミダゾリレン、1^{*}，5-置換イミダゾリレン、1^{*}，5-置換トリアゾリレン、及び4^{*}，5-置換トリアゾリレンからなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである。

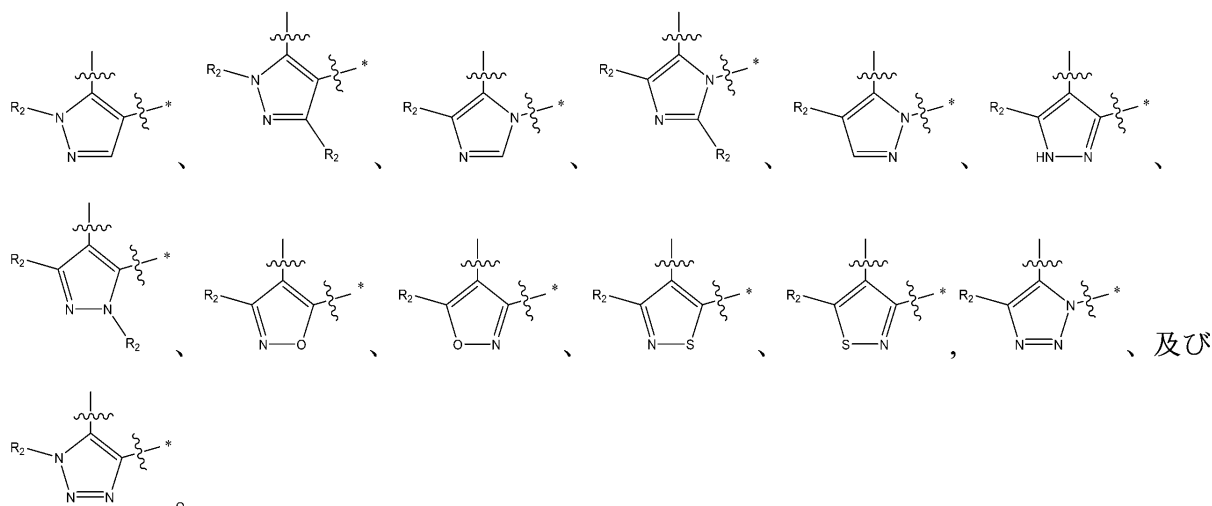
【0084】

いくつかの実施形態では、Xは、ピラゾリレン、イソオキサゾリレン、イソチアゾリレン、イミダゾリレン、及びトリアゾリレンからなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、Xは、ピラゾリレン及びトリアゾリレンからなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである。ある特定の実施形態では、Xは、4^{*}，5-置換ピラゾリレン、4，5^{*}-置換ピラゾリレン、1^{*}，5-置換ピラゾリレン、4^{*}，5-置換イソオキサゾリレン、4，5^{*}-置換イソオキサゾリレン、3^{*}，4-置換イソオキサゾリレン、3^{*}，4-置換イソチアゾリレン、4^{*}，5-置換イソチアゾリレン、4，5^{*}-置換イソチアゾリレン、4^{*}，5-置換イミダゾリレン、1^{*}，5-置換イミダゾリレン、1^{*}，5-置換トリアゾリレン、及び4^{*}，5-置換トリアゾリレンからなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである。

【0085】

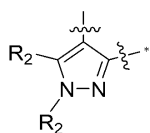
ある特定の実施形態では、Xは、以下からなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである：

【化14】



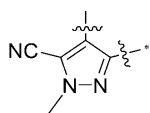
1つの実施形態では、Xは、ピラゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、3^{*}，4-置換ピラゾリレンではない。1つの実施形態では、Xは、

【化15】



ではない。1つの実施形態では、Xは、

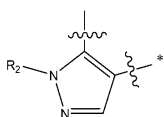
【化 1 6】



ではない。別の実施形態では、Xは、3^{*}，4－置換ピラゾリレンである。別の実施形態では、Xは、4^{*}，5－置換ピラゾリレンである。別の実施形態では、Xは、4，5^{*}－置換ピラゾリレンである。別の実施形態では、Xは、1^{*}，5－置換ピラゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、

10

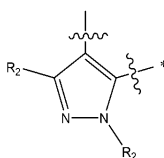
【化 1 7】



である。1つの実施形態では、Xは、

【化 1 8】

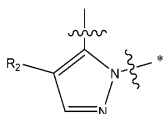
20



である。1つの実施形態では、Xは、

【化 1 9】

30



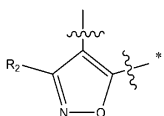
である。

【0 0 8 6】

1つの実施形態では、Xは、イソオキサゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、4^{*}，5－置換イソオキサゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、4，5^{*}－置換イソオキサゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、3^{*}，4－置換イソオキサゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、

40

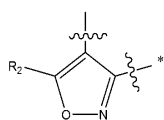
【化 2 0】



である。1つの実施形態では、Xは、

50

【化 2 1】



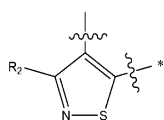
である。

【0087】

1つの実施形態では、Xは、イソチアゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、3^{*}，4-置換イソチアゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、4^{*}，5-置換イソチアゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、4，5^{*}-置換イソチアゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、

10

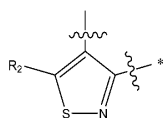
【化 2 2】



である。1つの実施形態では、Xは、

20

【化 2 3】



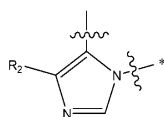
である。

【0088】

1つの実施形態では、Xは、イミダゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、4^{*}，5-置換イミダゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、1^{*}，5-置換イミダゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、

30

【化 2 4】



である。

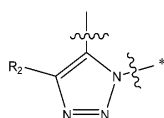
40

【0089】

1つの実施形態では、Xは、トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、1^{*}，5-置換トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、4^{*}，5-置換トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Xは、

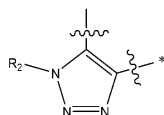
50

【化 2 5】



である。1つの実施形態では、Xは、

【化 2 6】



である。

【0090】

1つの実施形態では、Xは、0個のR₂で置換される（すなわち、X上のすべての空位置はHである）。1つの実施形態では、Xは、Hではない1個のR₂で置換される。1つの実施形態では、Xは、Hではない2個のR₂で置換される。

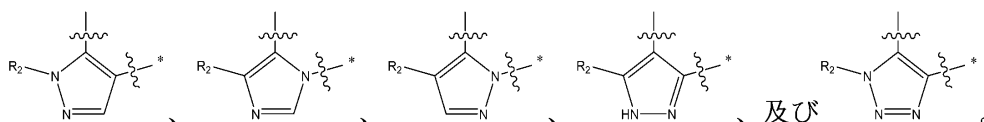
【0091】

R₂は、独立して、H、ハロ、CN、C₁–4アルコキシ、C₁–4アルキル、ハロ–C₁–4アルキル、C₃–4シクロアルキルメチル、C₃–6シクロアルキル、及びC₃–6ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。1つの実施形態では、R₂は、Hではない。1つの実施形態では、R₂は、C₁–4アルキルである。1つの実施形態では、R₂は、メチルである。1つの実施形態では、R₂は、エチルである。1つの実施形態では、R₂は、イソプロピルである。1つの実施形態では、R₂は、シクロプロピルである。1つの実施形態では、R₂は、シクロブチルである。1つの実施形態では、R₂は、シクロプロピルメチルである。1つの実施形態では、R₂は、–CHF₂である。1つの実施形態では、R₂は、–CH₂CHF₂である。1つの実施形態では、R₂は、ハロである。1つの実施形態では、R₂は、フルオロである。1つの実施形態では、R₂は、クロロである。1つの実施形態では、R₂は、CNである。1つの実施形態では、R₂は、メトキシである。

【0092】

ある特定の実施形態では、Xは、以下からなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである：

【化 2 7】



いくつかの実施形態では、Yは、1*, 5-置換ピラゾリレン、3*, 4-置換ピラゾリレン、1, 2*-置換イミダゾリレン、4*, 5-置換イミダゾリレン、1*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、1*, 5-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、1, 5*-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、4*, 5-置換1, 3-チアゾリレン、2*, 3-置換ピリジニレン、4*, 5-置換ピリミジニレン、及び2*, 3-置換ピラジニレンからなる群から選択されるヘテロアリーレンである。

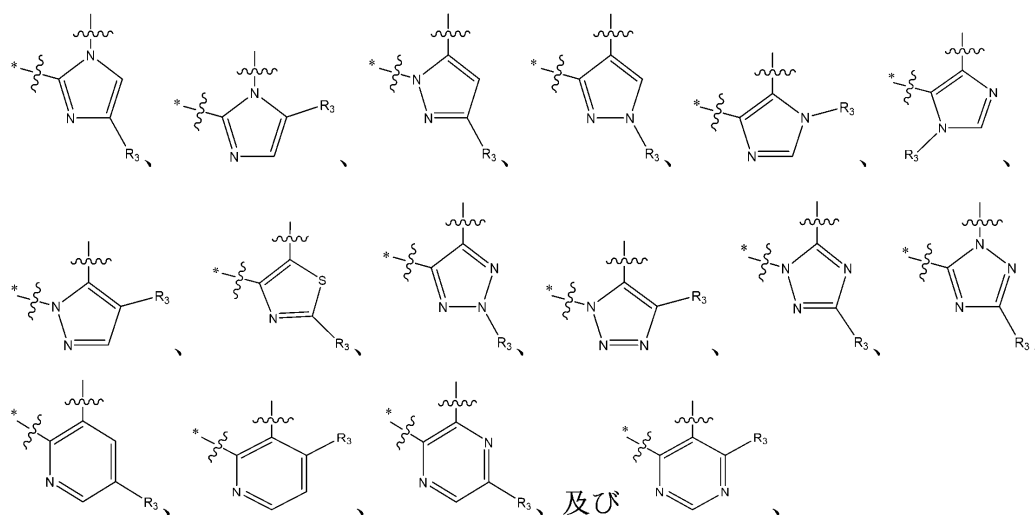
【0093】

いくつかの実施形態では、Yは、1^{*}，5-置換ピラゾリレン、3^{*}，4-置換ピラゾリレン、1，2^{*}-置換イミダゾリレン、4^{*}，5-置換イミダゾリレン、4，5^{*}-置換イミダゾリレン、1^{*}，5-置換1，2，3-トリアゾリレン、4^{*}，5-置換1，2，3-トリアゾリレン、1^{*}，5-置換1，2，4-トリアゾリレン、1，5^{*}-置換1，2，4-トリアゾリレン、4^{*}，5-置換1，3-チアゾリレン、2^{*}，3-置換ピリジニレン、4^{*}，5-置換ピリミジニレン、及び2^{*}，3-置換ピラジニレンからなる群から選択されるヘテロアリーレンである。

【0094】

ある特定の実施形態では、Yは、以下からなる群から選択されるヘテロアリーレンであり：

【化28】



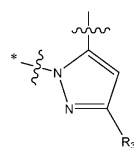
*は、X及びYに結合したメチレン基へのYの結合点を示し、

R₃は、H、ハロ、CN、C₁-4アルコキシ、ハロ-C₁-4アルキル、及びC₁-4アルキルからなる群から選択される。

【0095】

1つの実施形態では、Yは、5員のヘテロアリーレンである。1つの実施形態では、Yは、ピラゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、1，5^{*}-置換ピラゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、3^{*}，4-置換ピラゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、

【化29】



である。1つの実施形態では、Yは、

10

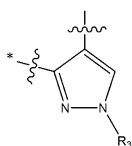
20

30

40

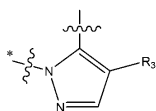
50

【化 3 0】



である。1つの実施形態では、Yは、

【化 3 1】

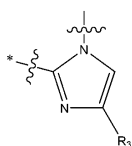


である。

【0096】

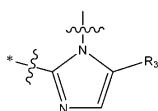
1つの実施形態では、Yは、イミダゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、1, 2*-置換イミダゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、4*, 5-置換イミダゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、4, 5*-置換イミダゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、

【化 3 2】



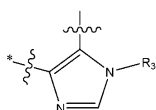
である。1つの実施形態では、Yは、

【化 3 3】



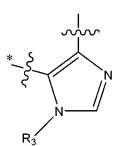
である。1つの実施形態では、Yは、

【化 3 4】



である。1つの実施形態では、Yは、

【化 3 5】

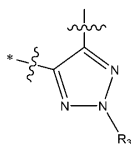


である。

【0097】

1つの実施形態では、Yは、トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、1^{*}，5-置換1，2，3-トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、4^{*}，5-置換1，2，3-トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、1^{*}，5-置換1，2，4-トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、1，5^{*}-置換1，2，4-トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、

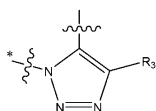
【化36】



10

である。1つの実施形態では、Yは、

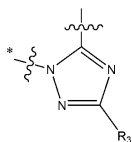
【化37】



20

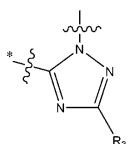
である。1つの実施形態では、Yは、

【化38】



である。1つの実施形態では、Yは、

【化39】



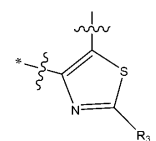
30

である。

【0098】

1つの実施形態では、Yは、チアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、4^{*}，5-置換1，3-チアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、

【化40】



40

である。

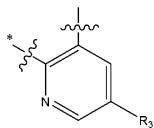
【0099】

1つの実施形態では、Yは、6員のヘテロアリーレンである。1つの実施形態では、Y

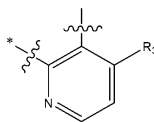
50

は、ピリジニレンである。1つの実施形態では、Yは、2^{*}，3-置換ピリジニレンである。1つの実施形態では、Yは、

【化41】



である。1つの実施形態では、Yは、
【化42】

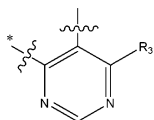


である。

【0100】

1つの実施形態では、Yは、ピリミジニレンである。1つの実施形態では、Yは、4^{*}，5-置換ピリミジニレンである。1つの実施形態では、Yは、

【化43】

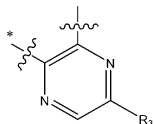


である。

【0101】

1つの実施形態では、Yは、ピラジニレンである。1つの実施形態では、Yは、2^{*}，3-置換ピラジニレンである。1つの実施形態では、Yは、

【化44】



である。

【0102】

1つの実施形態では、Yは、0個のR₃で置換される（すなわち、Y上のすべての空位はHである）。1つの実施形態では、Yは、Hではない1個のR₃で置換される。1つの実施形態では、Yは、Hではない2個のR₃で置換される。

【0103】

1つの実施形態では、R₃は、H、ハロ、CN、C₁₋₄アルコキシ、ハロ-C₁₋₄アルキル、及びC₁₋₄アルキルからなる群から選択される。1つの実施形態では、R₃は、Hではない。1つの実施形態では、R₃は、C₁₋₄アルキルである。1つの実施形態では、R₃は、メチルである。1つの実施形態では、R₃は、エチルである。1つの実施形態では、R₃は、ハロである。1つの実施形態では、R₃は、フルオロである。1つの実施

10

20

30

40

50

形態では、 R_3 は、クロロである。1つの実施形態では、 R_3 は、CNである。

【0104】

1つの実施形態では、Xは、本明細書に提供するピラゾリレン（例えば、本明細書に提供する4*, 5-置換ピラゾリレン）であり、Yは、本明細書に提供するピラゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するイミダゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するトリアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するチアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリミジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピラジニレンである。

【0105】

1つの実施形態では、Xは、本明細書に提供するイソオキサゾリレンであり、Yは、本明細書に提供するピラゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するイミダゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するトリアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するチアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリミジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピラジニレンである。

【0106】

1つの実施形態では、Xは、本明細書に提供するイソチアゾリレンであり、Yは、本明細書に提供するピラゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するイミダゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するトリアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するチアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリミジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピラジニレンである。

【0107】

1つの実施形態では、Xは、本明細書に提供するイミダゾリレンであり、Yは、本明細書に提供するピラゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するイミダゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するトリアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するチアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリミジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピラジニレンである。

【0108】

1つの実施形態では、Xは、本明細書に提供するトリアゾリレンであり、Yは、本明細書に提供するピラゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するイミダゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するトリアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するチアゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピリミジニレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供するピラジニレンである。

【0109】

いくつかの実施形態では、Qは、CHである。他の実施形態では、Qは、Nである。

【0110】

いくつかの実施形態では、Zは、 CR_5 である。特定の実施形態では、 R_5 は、Hである。特定の実施形態では、 R_5 は、Fである。他の実施形態では、Zは、Nである。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R_4 は、Hである。他の実施形態では、 R_4 は、Fである。

【0112】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、構造(I-A)を有する：

10

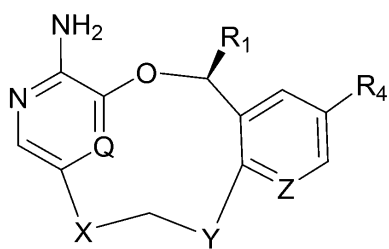
20

30

40

50

【化 4 5】

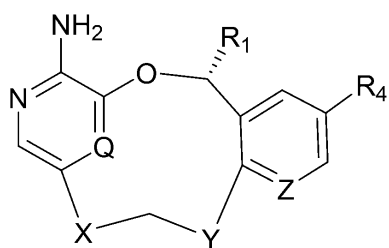


(I-A)。

10

他の実施形態では、式 (I) の化合物は、構造 (I-B) を有する：

【化 4 6】



(I-B)。

20

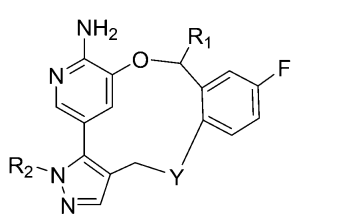
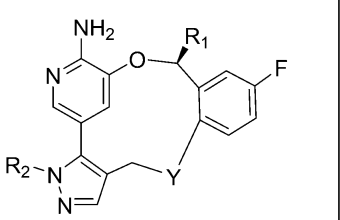
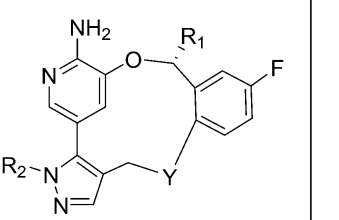
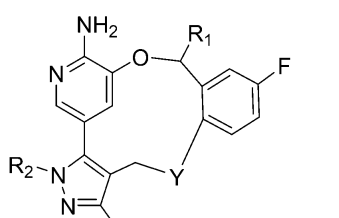
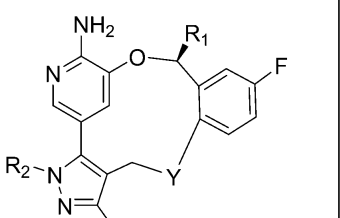
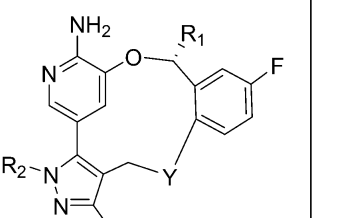
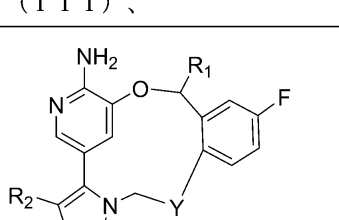
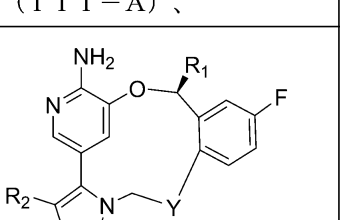
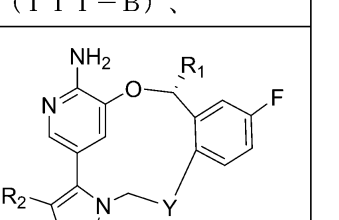
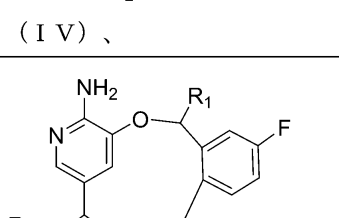
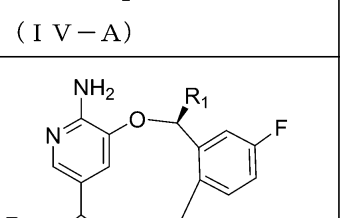
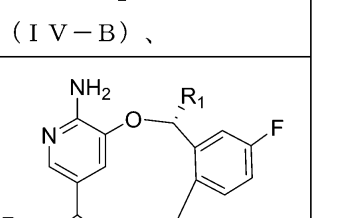
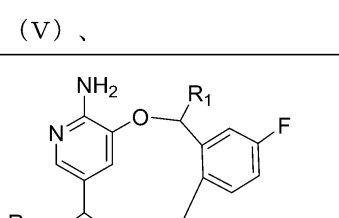
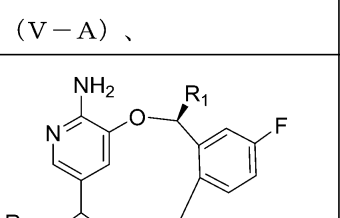
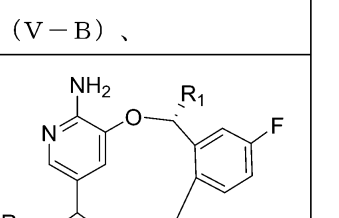
1つの実施形態では、該化合物は、以下の式のいずれか1つの化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である：

30

40

50

【化 4 7】

 (I I) 、	 (I I - A) 、	 (I I - B) 、
 (I I I) 、	 (I I I - A) 、	 (I I I - B) 、
 (I V) 、	 (I V - A)	 (I V - B) 、
 (V) 、	 (V - A) 、	 (V - B) 、
 (V I) 、	 (V I - A) 、	 (V I - B) 、

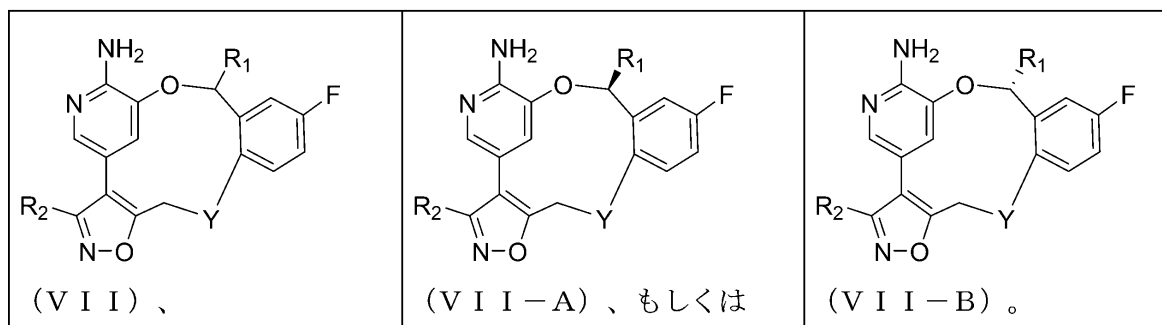
10

20

30

40

50



10

いくつかの実施形態では、 R_2 は、各々独立して、H、CN、メチル、エチル、イソブチル、メトキシ、クロロ、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、シクロブチル、及びオキセタニルからなる群から選択される。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、フルオロ、クロロ、CN、メチル、及びエチルからなる群から選択される。

【0114】

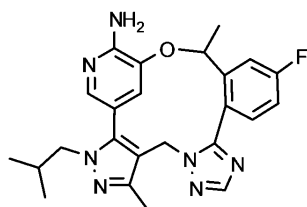
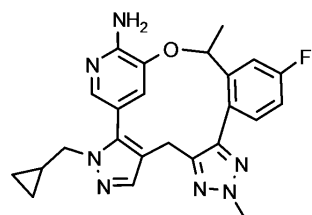
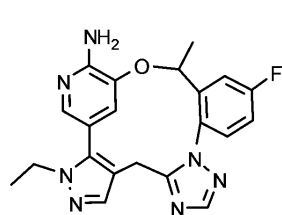
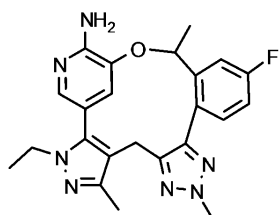
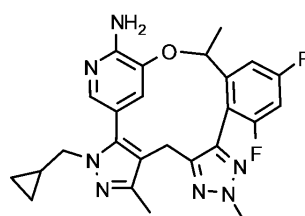
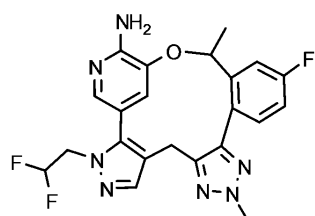
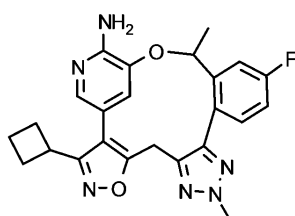
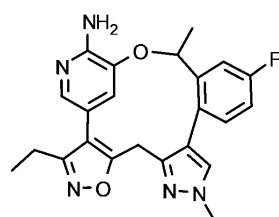
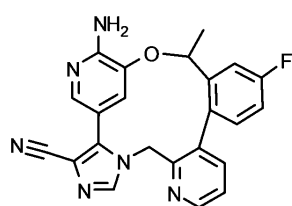
20

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

30

40

50

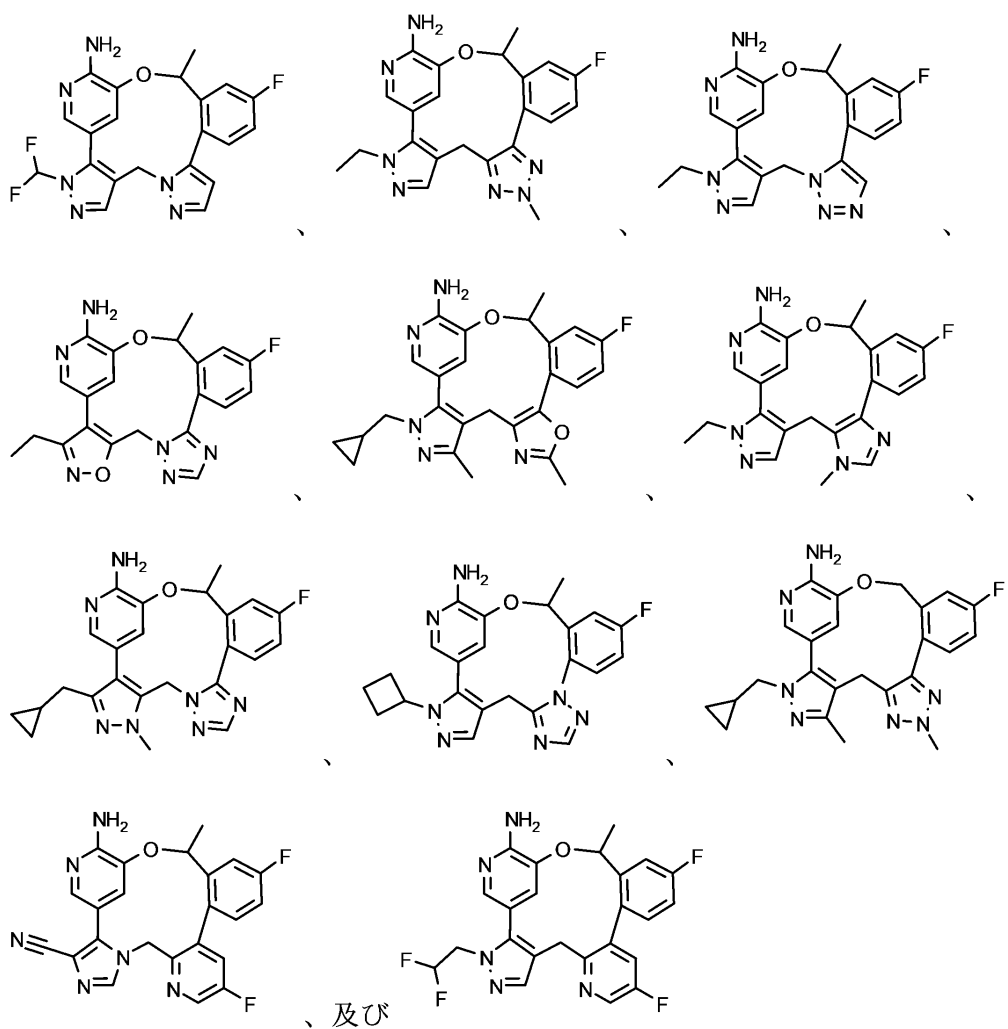
CC1=C(C(=O)N)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2)C(F)=C3C(=O)N(C)C(=O)N3C4=CC=C(N)C=C4C5=CC=CC=C5O1

、及び

【 0 1 1 5 】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

【化 4 9】



10

20

30

から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

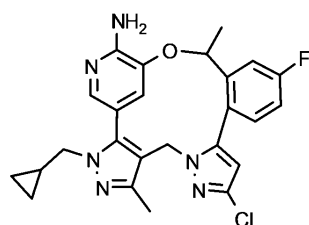
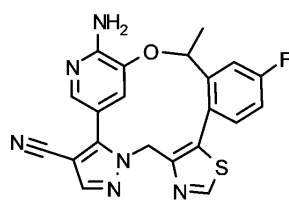
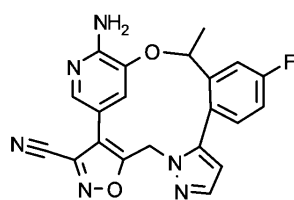
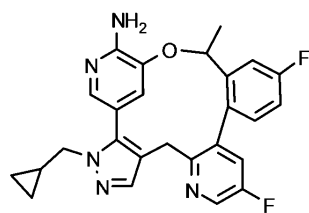
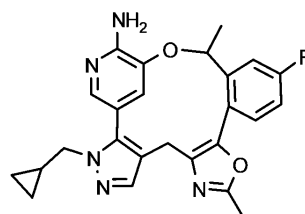
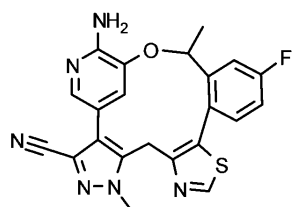
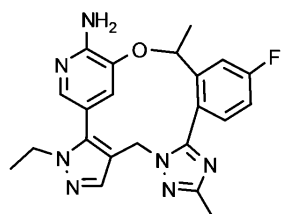
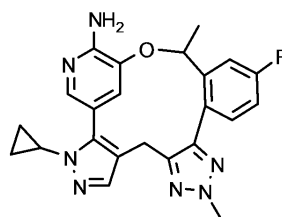
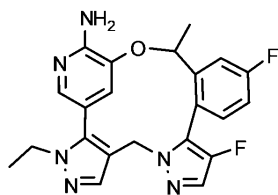
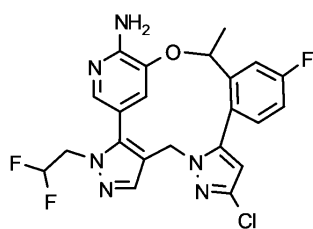
【0116】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

40

50

【化 5 0】



から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 1 7】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

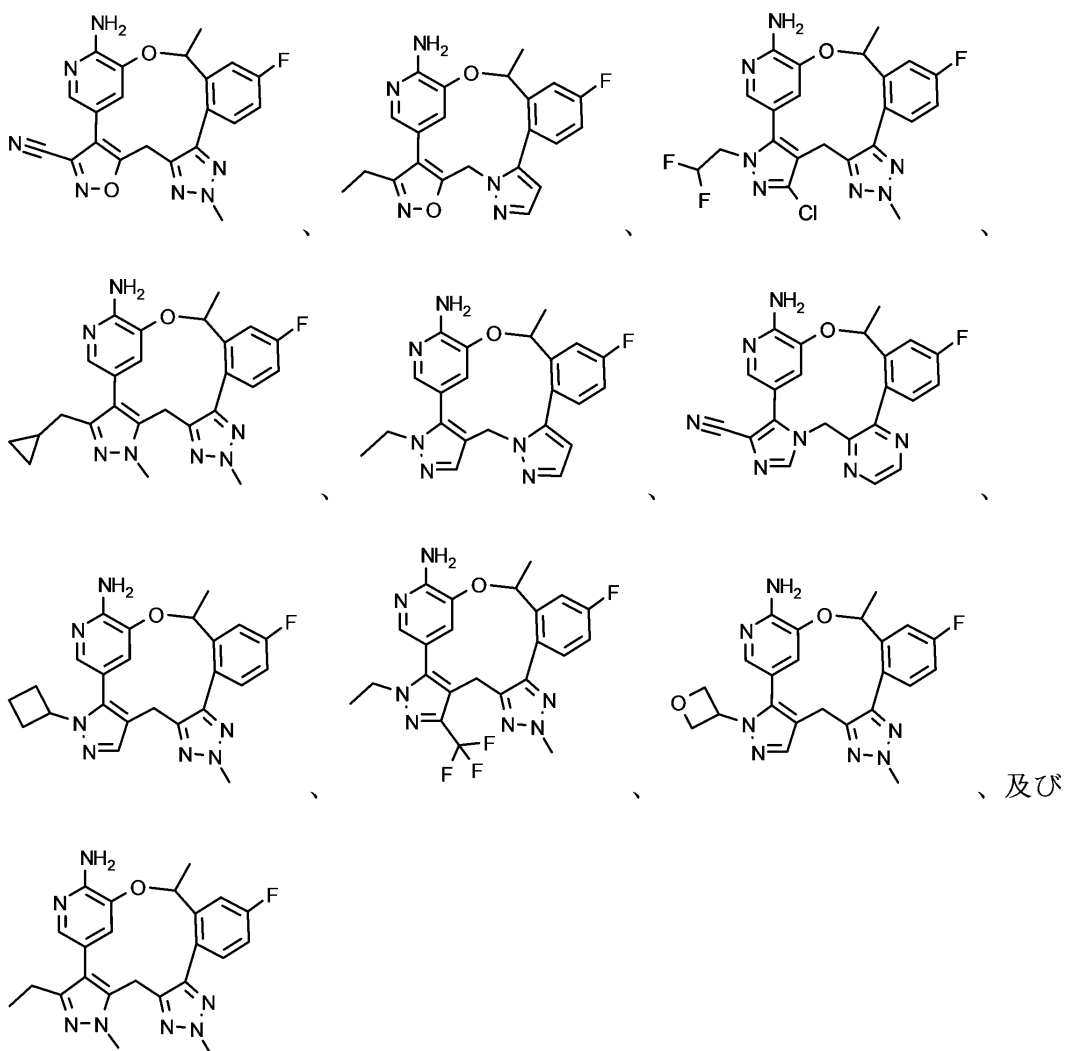
20

30

40

50

【化 5 1】



10

20

30

から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

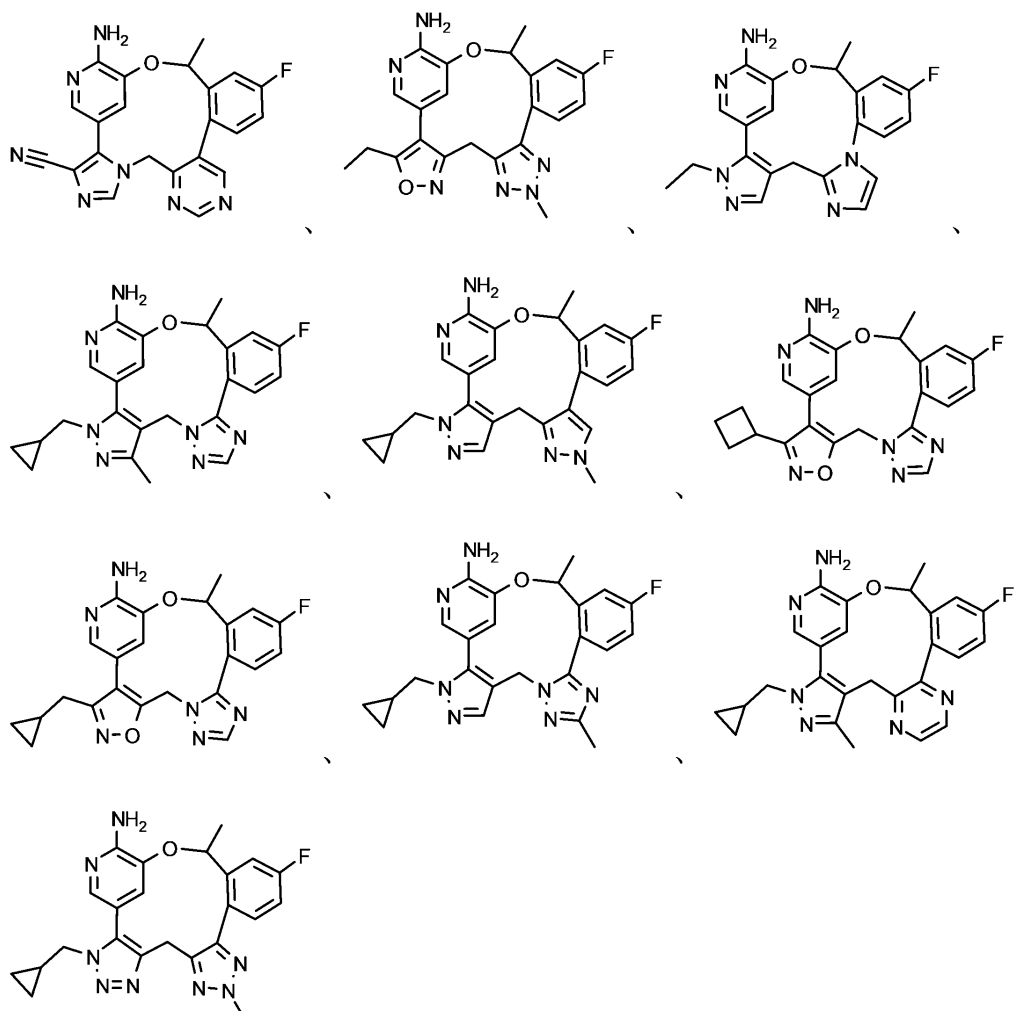
【0118】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

40

50

【化 5 2】



、及び

から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

【0119】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

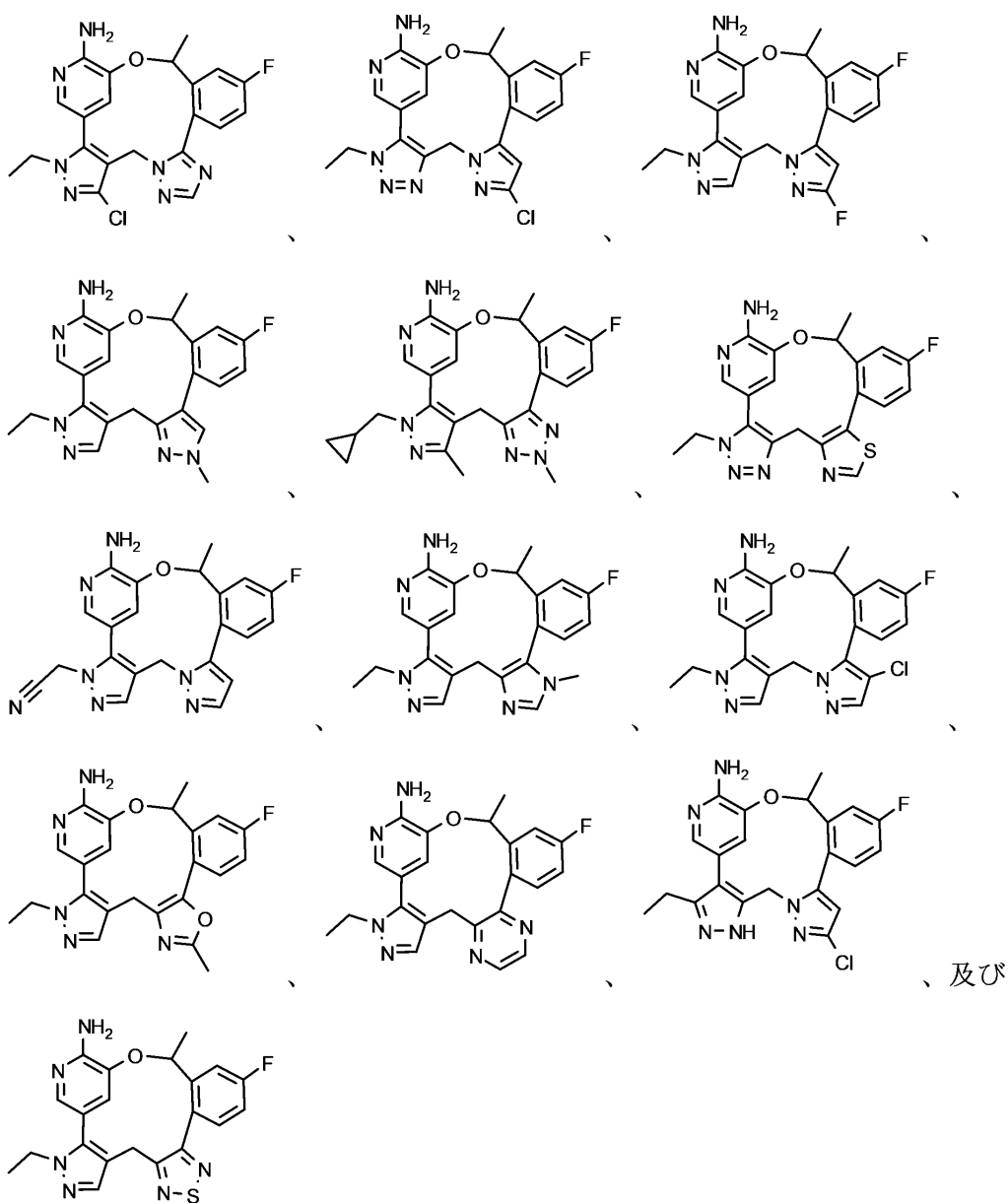
20

30

40

50

【化 5 3】



10

20

30

から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

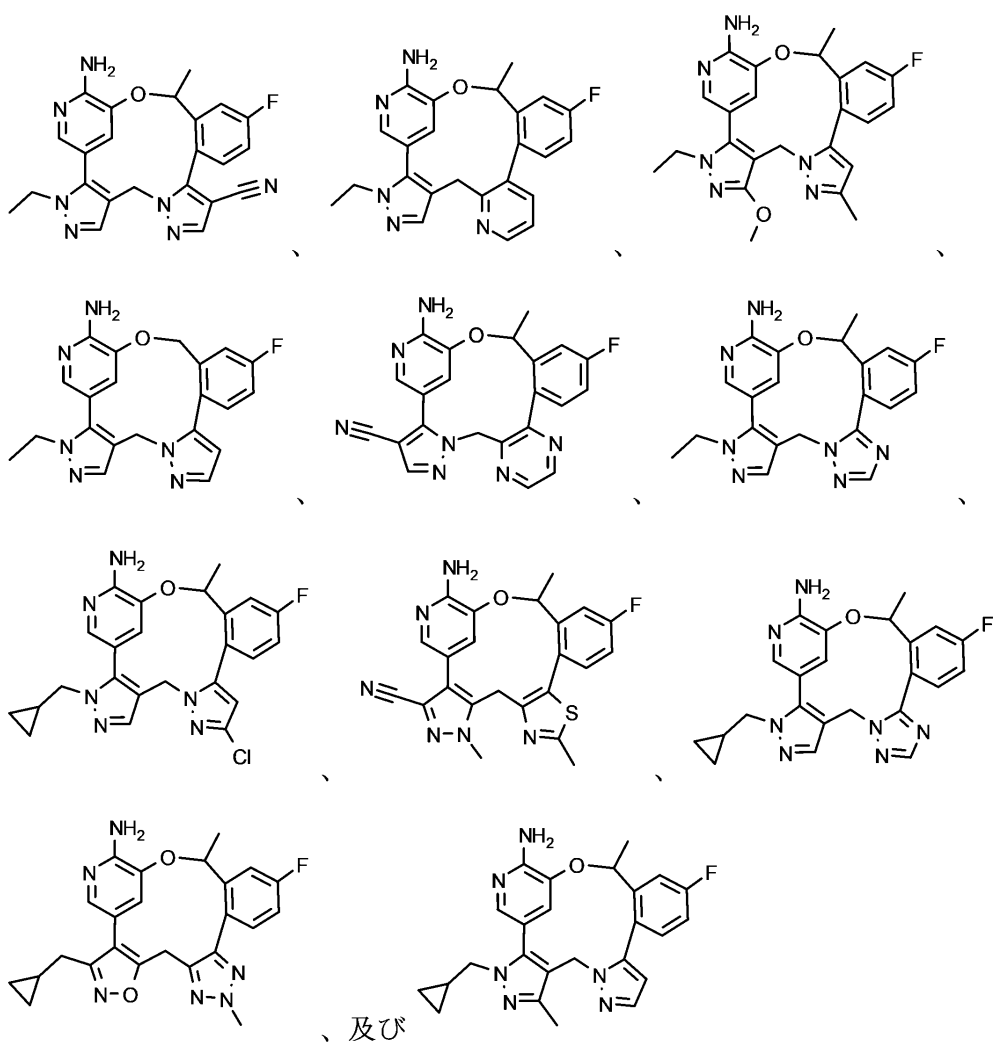
【0 1 2 0】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

40

50

【化 5 4】

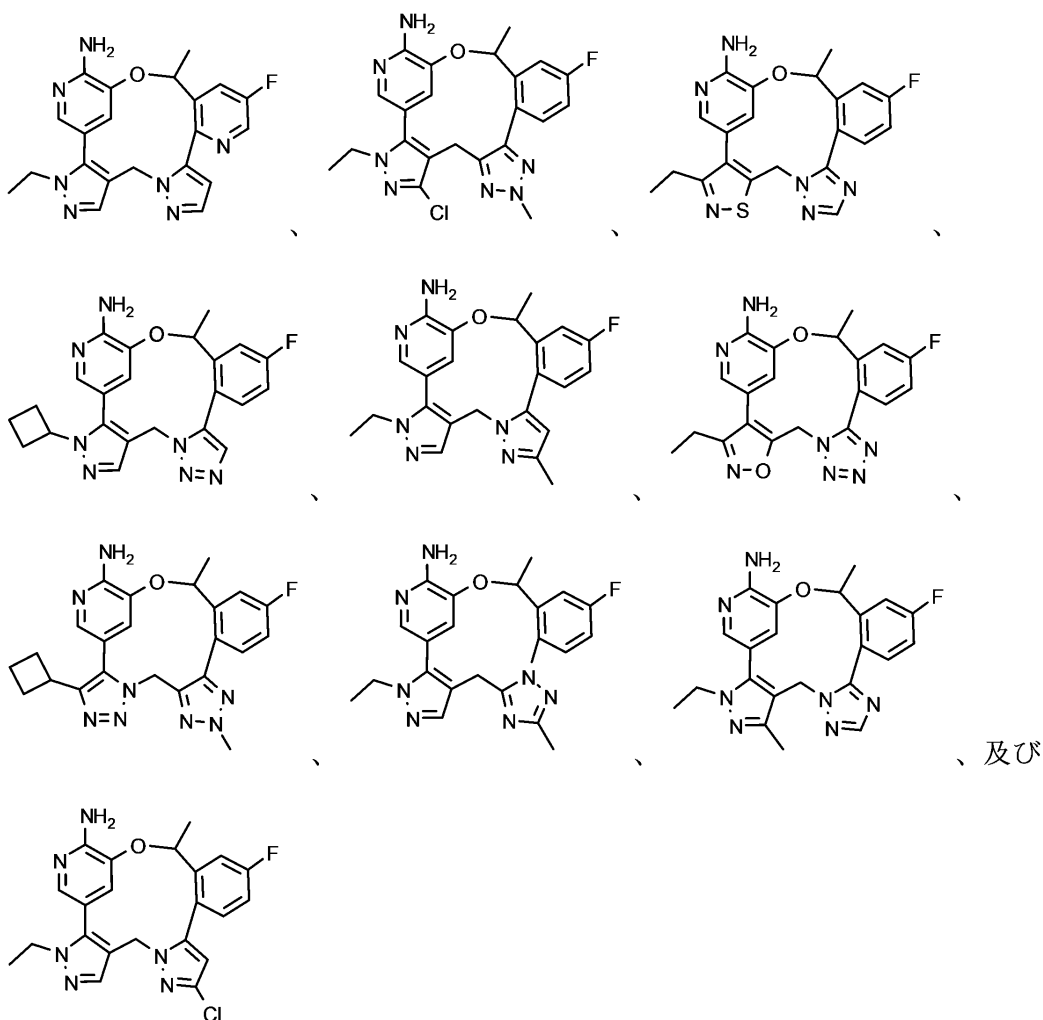


から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 2 1】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

【化 5 5】



10

20

、及び

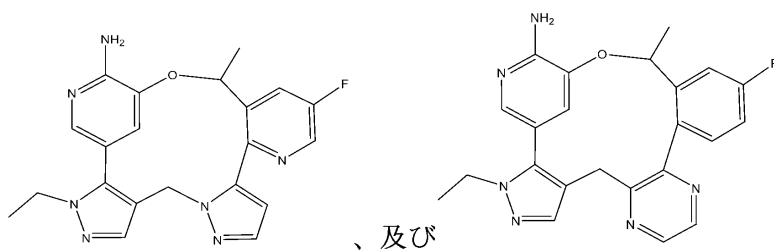
30

から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

【0 1 2 2】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

【化 5 6】



、及び

40

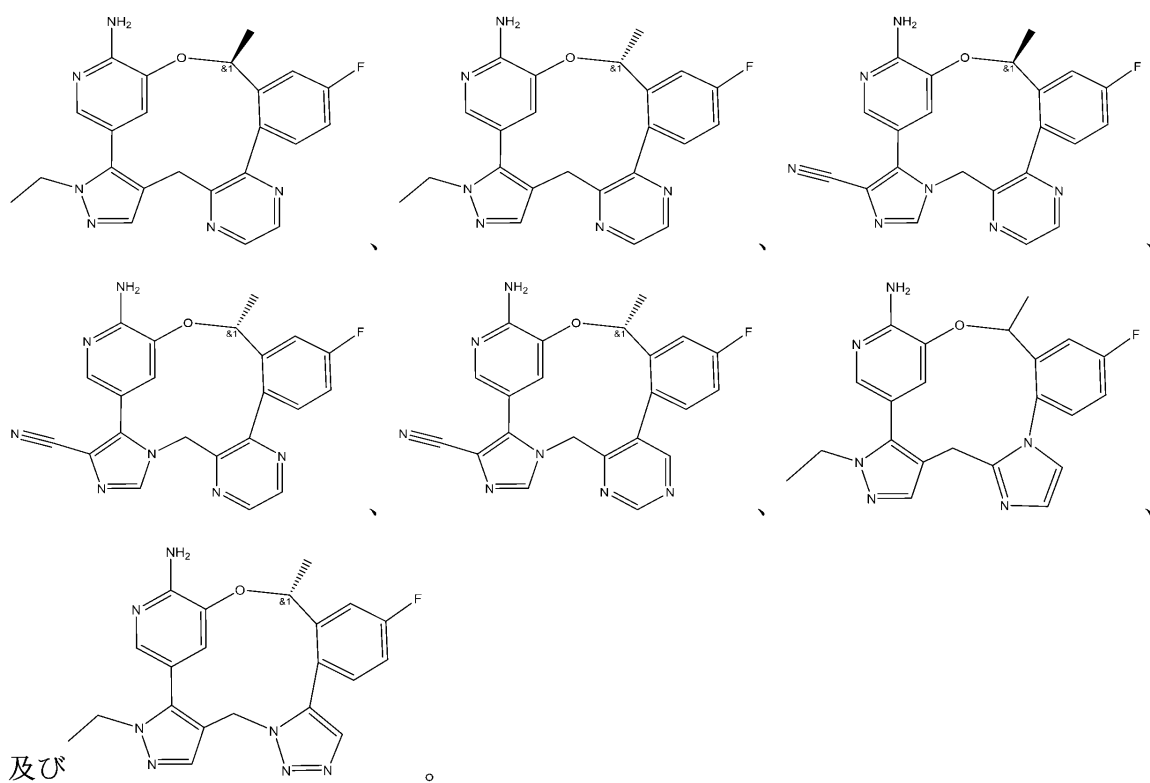
から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

【0 1 2 3】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群から選択される：

50

【化 5 7】

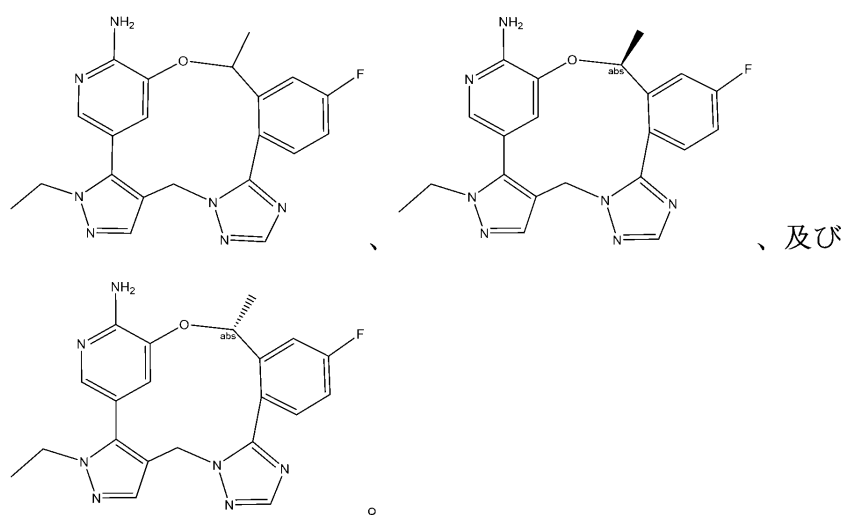


10

20

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群から選択される：

【化 5 8】



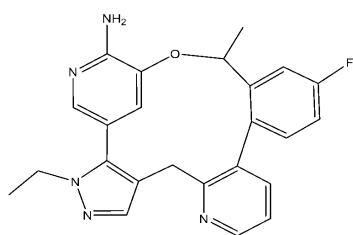
30

40

ある特定の実施形態では、該化合物は：

50

【化 5 9】



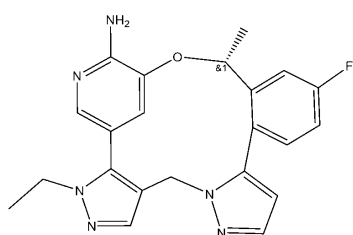
10

である。

【 0 1 2 4】

ある特定の実施形態では、該化合物は：

【化 6 0】



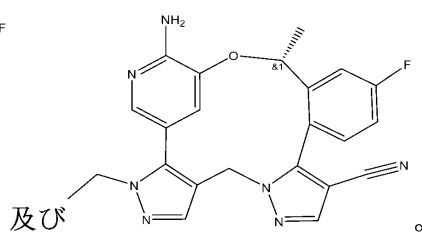
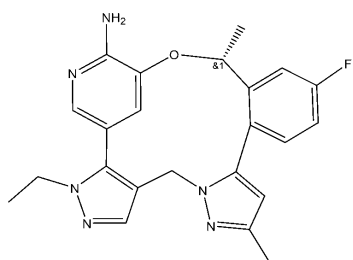
20

である。

【 0 1 2 5】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群から選択される：

【化 6 1】



及び

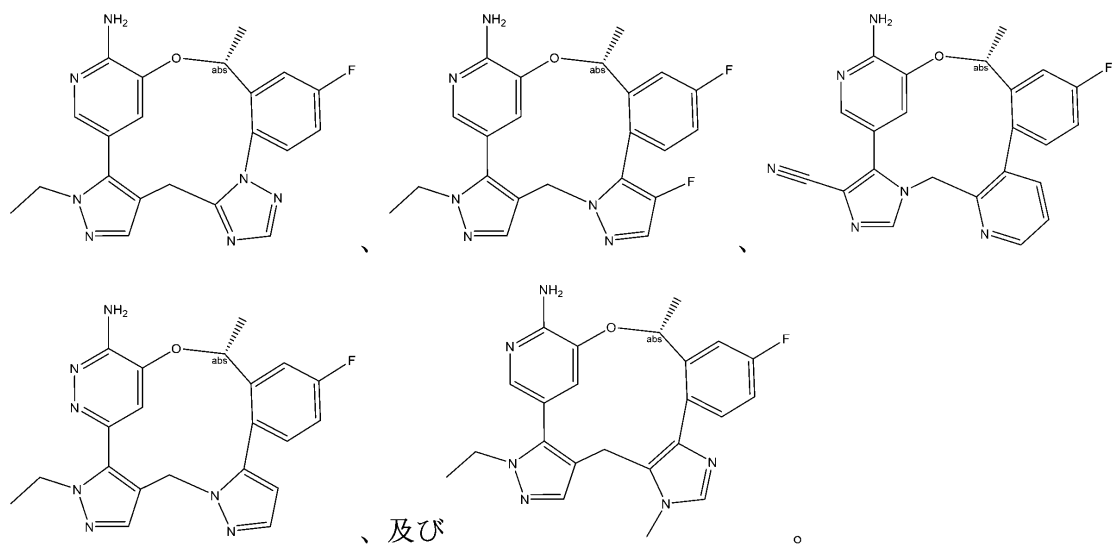
30

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群から選択される：

40

50

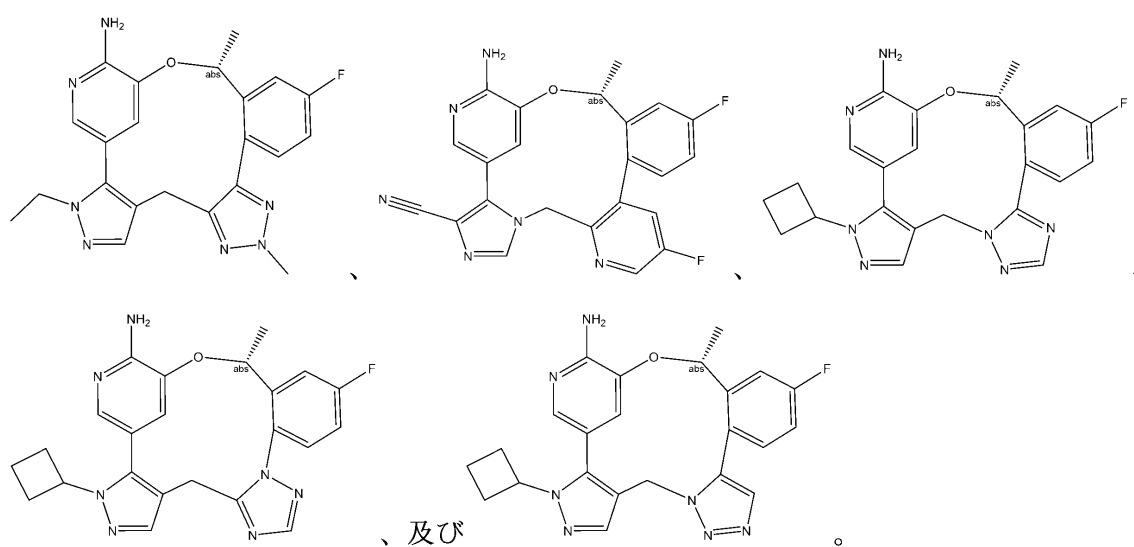
【化 6 2】



10

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群から選択される：

【化 6 3】



20

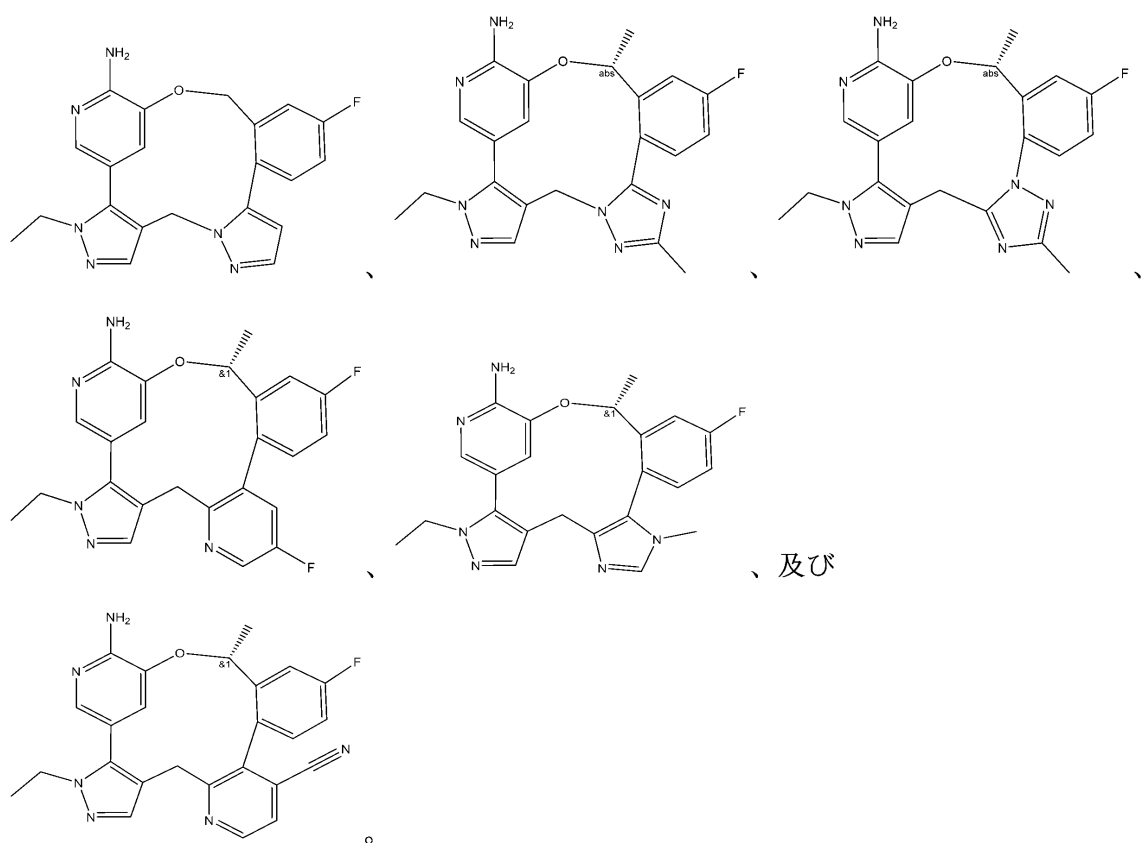
30

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群から選択される：

40

50

【化 6 4】

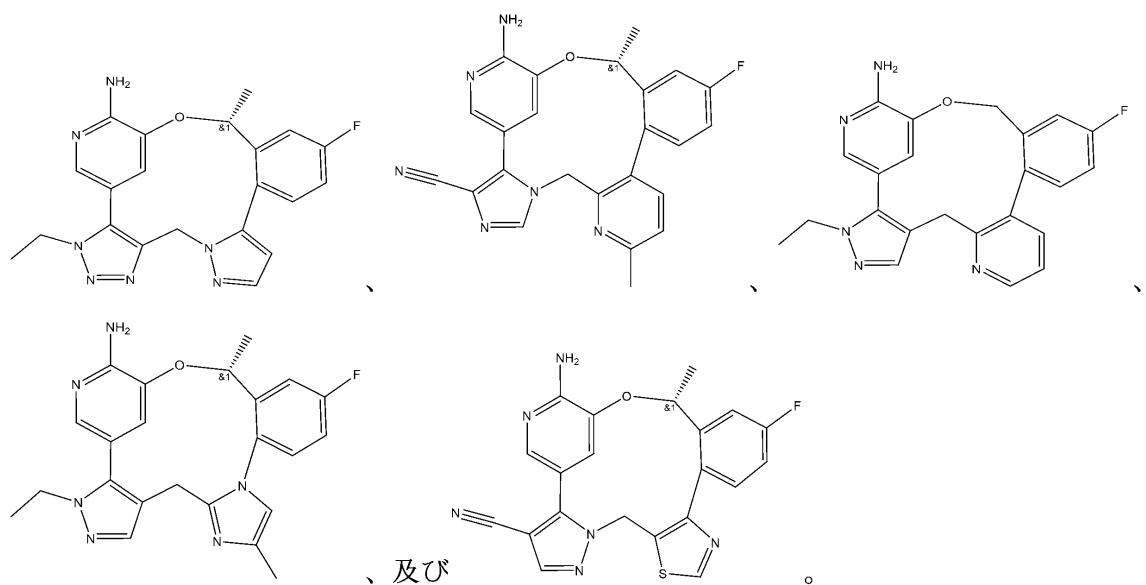


10

20

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群から選択される：

【化 6 5】

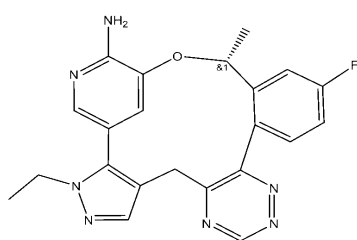


30

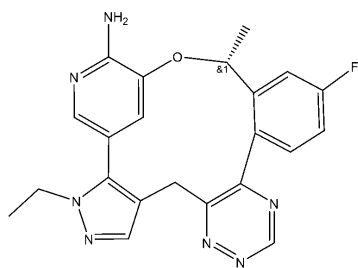
40

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群から選択される：

50

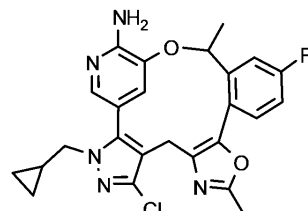
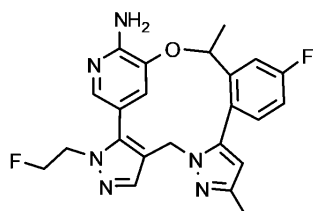
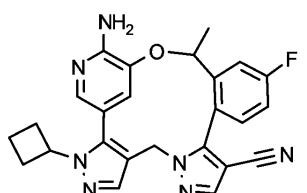
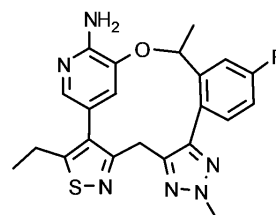
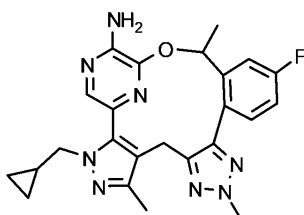
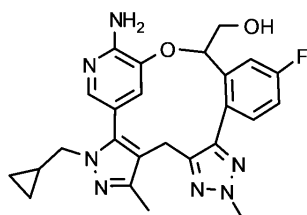
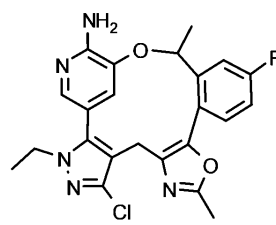
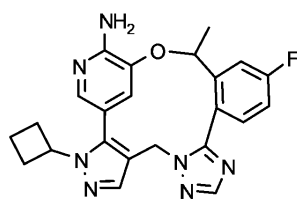
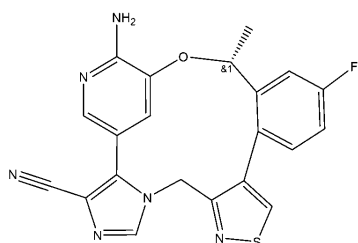
CC1=CN=C(C=C1C2=CC=CC=C2OC3=CC=C(N)C=C3)C4=CC=CC=N4

、及び



9

【化 6 7】

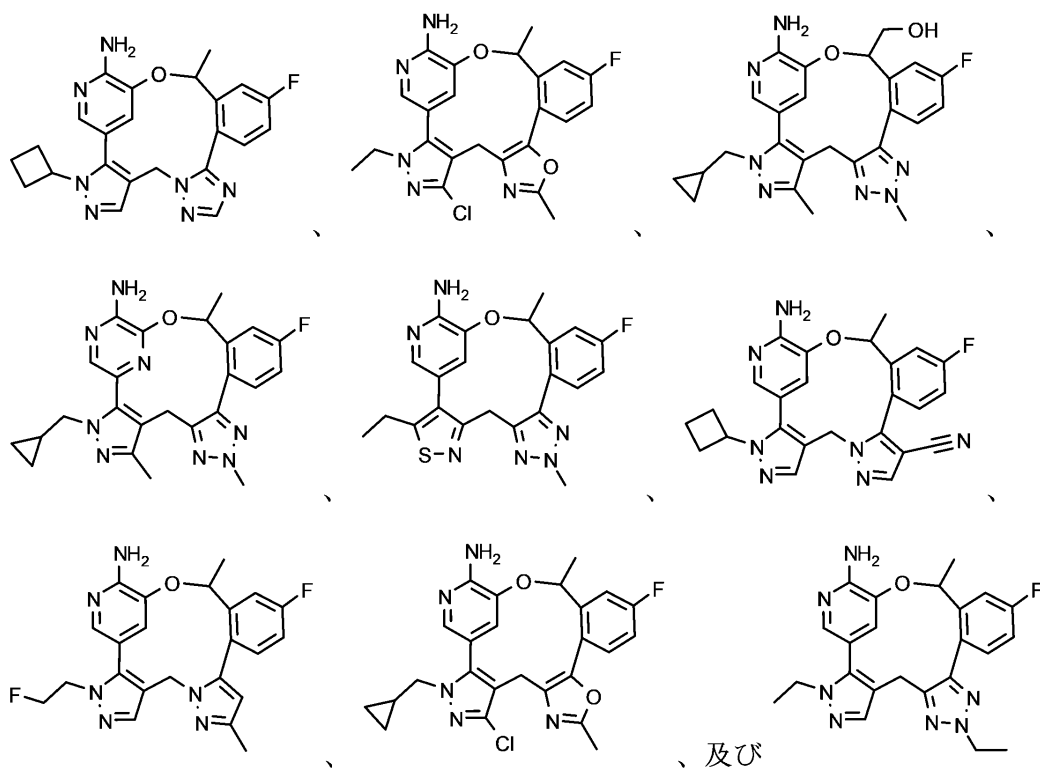


、及び

C

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

【化 6 8】



10

20

から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 2 6】

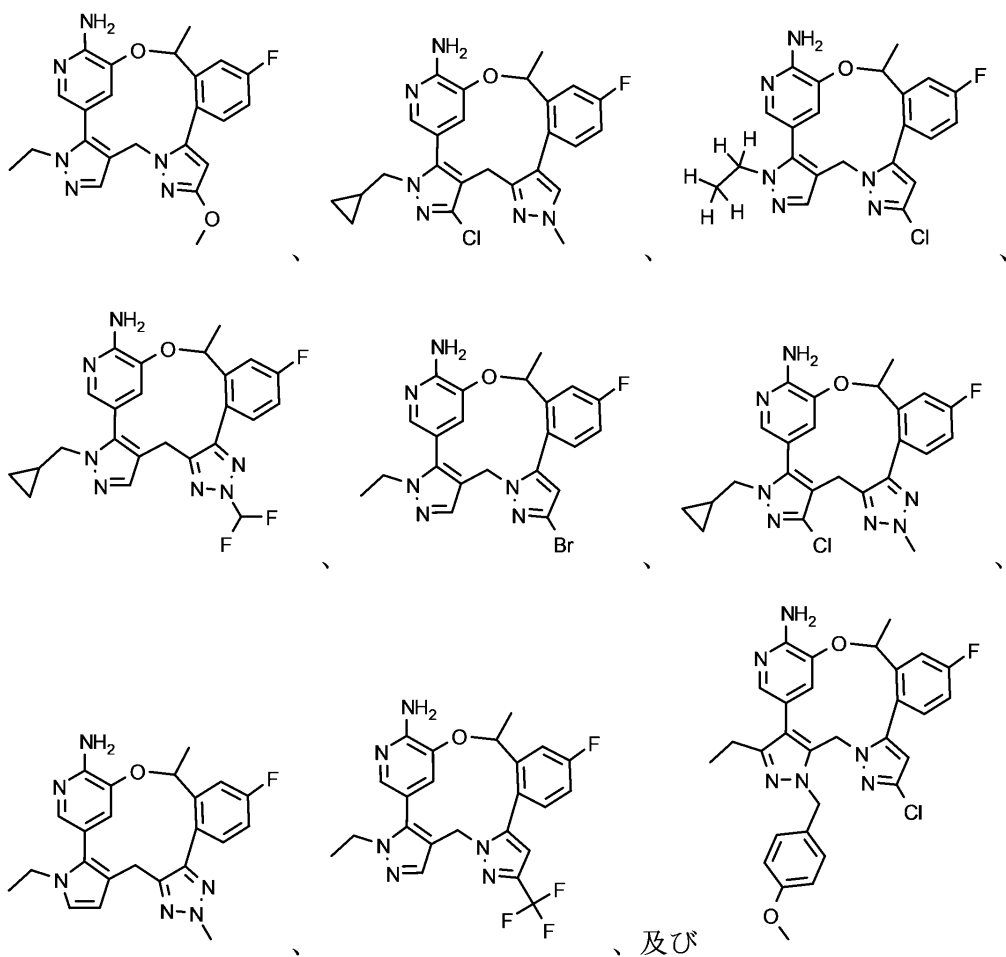
ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

30

40

50

【化 6 9】



から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 2 7】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

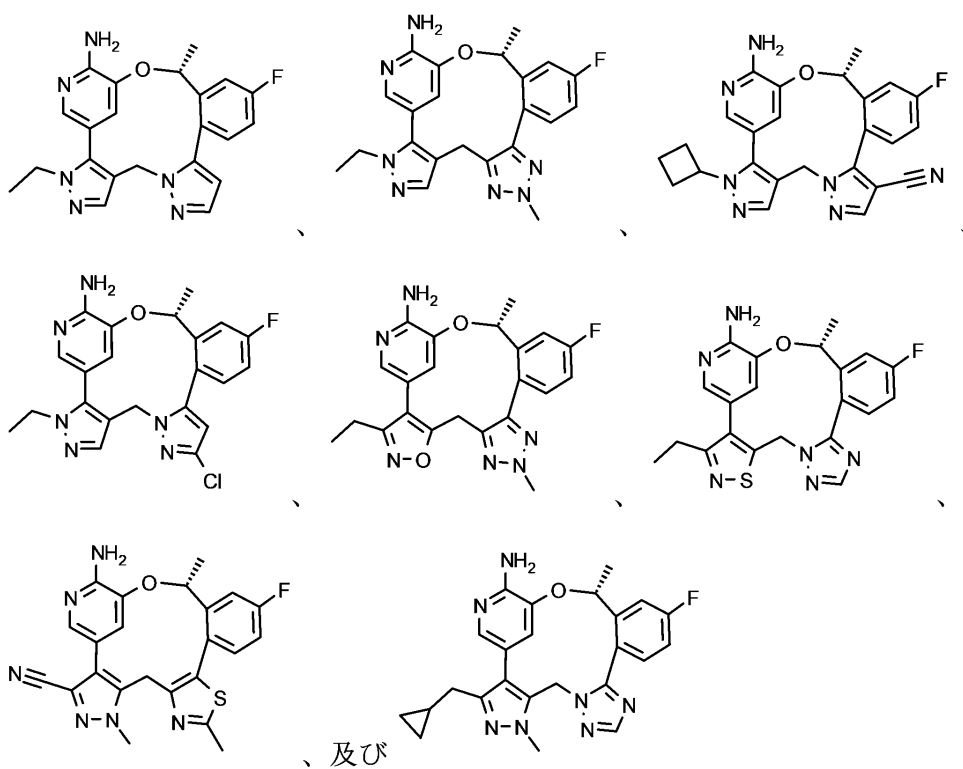
20

30

40

50

【化 7 0】



10

20

から選択されるか、その医薬的に許容される塩である。

【 0 1 2 8】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、表1の化合物：

30

40

50

【表 1】

表 1.

 1、	 2、	 3、
 4、	 5、	 6、
 7、	 8、	 9、
 10、	 11、	 12、
 13、	 14、	 15、

10

20

30

40

50

 16、	 17、	 18、
 19、	 20、	 21、
 22、	 23、	 24、
 25、	 26、	 27、
 28、	 29、	 30、

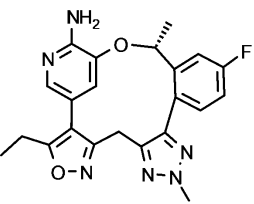
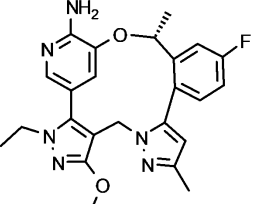
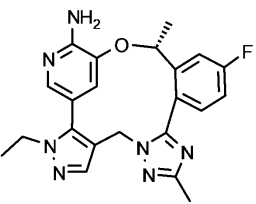
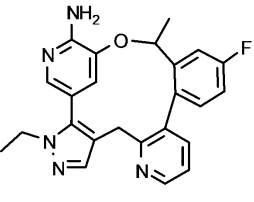
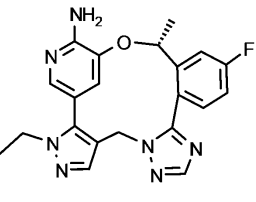
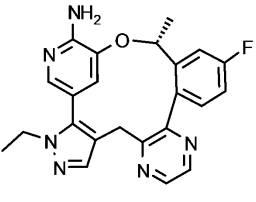
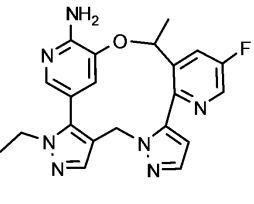
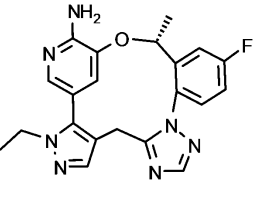
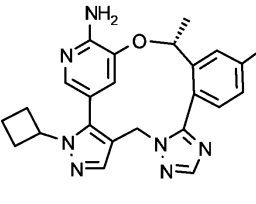
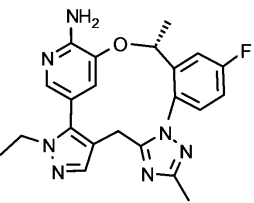
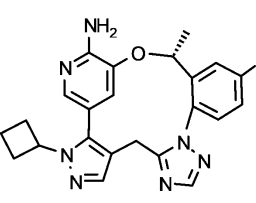
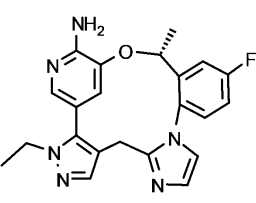
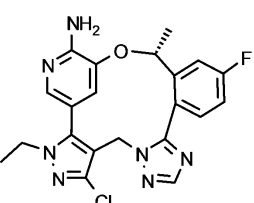
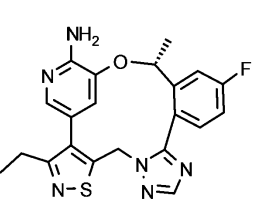
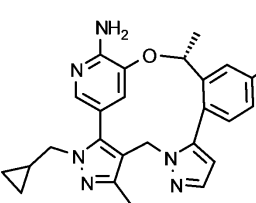
10

20

30

40

50

 3 1、	 3 2、	 3 3、
 3 4、	 3 5、	 3 6、
 3 7、	 3 8、	 3 9、
 4 0、	 4 1、	 4 2、
 4 3、	 4 4、	 4 5、

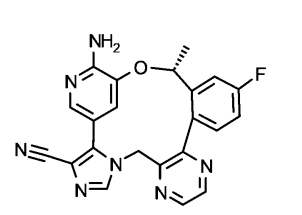
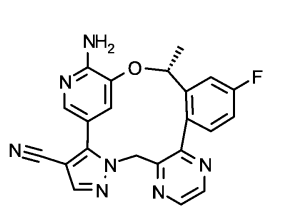
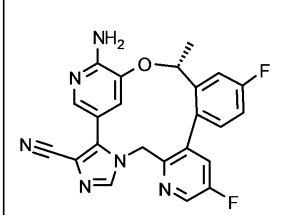
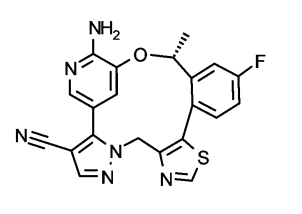
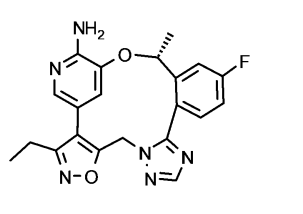
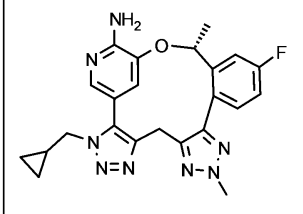
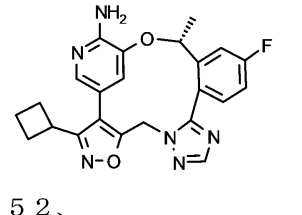
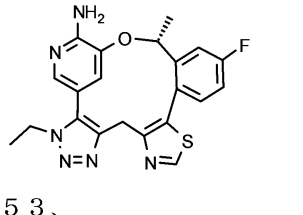
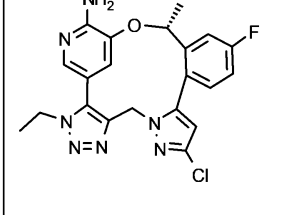
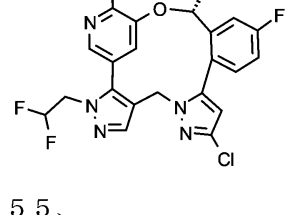
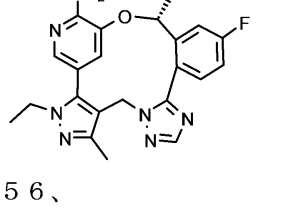
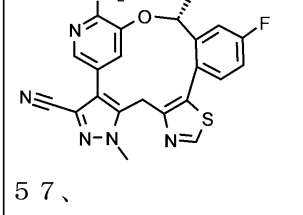
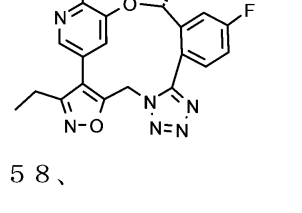
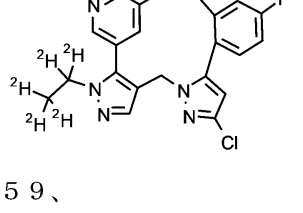
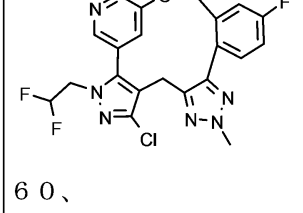
10

20

30

40

50

 46、	 47、	 48、
 49、	 50、	 51、
 52、	 53、	 54、
 55、	 56、	 57、
 58、	 59、	 60、

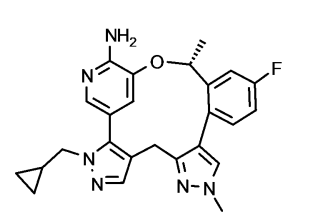
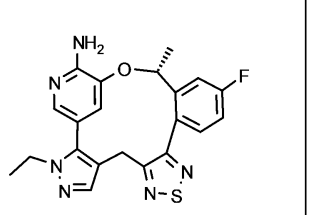
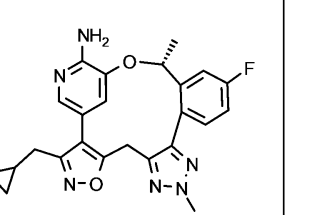
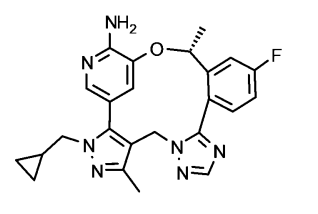
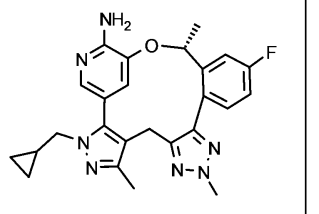
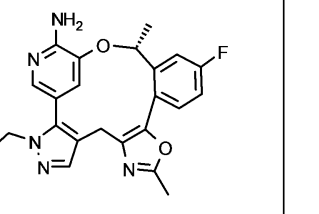
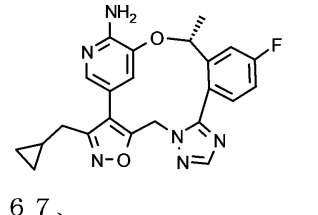
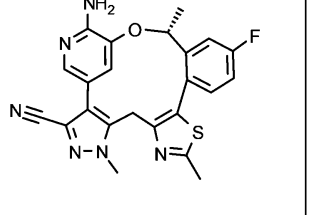
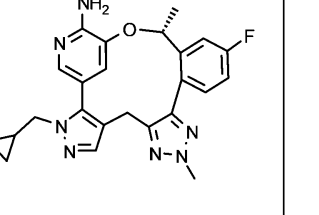
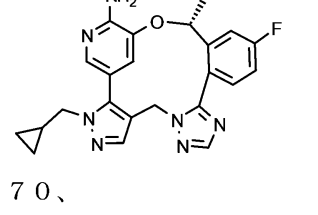
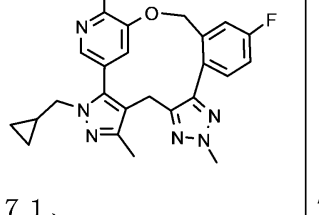
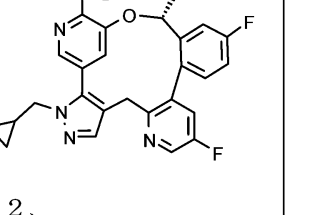
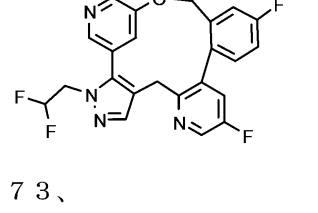
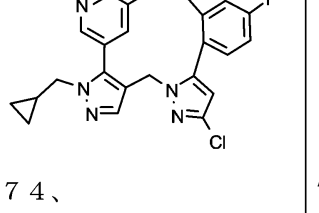
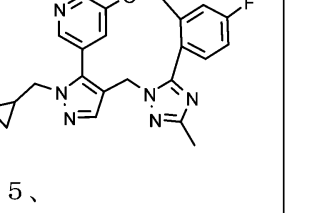
10

20

30

40

50

 6 1、	 6 2、	 6 3、
 6 4、	 6 5、	 6 6、
 6 7、	 6 8、	 6 9、
 7 0、	 7 1、	 7 2、
 7 3、	 7 4、	 7 5、

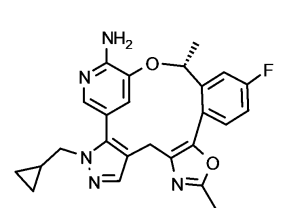
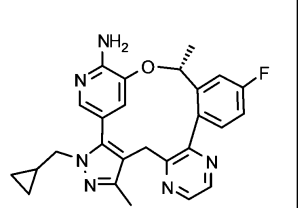
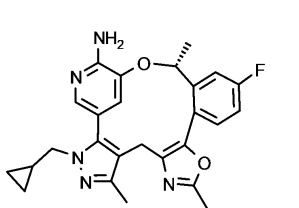
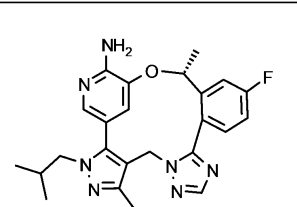
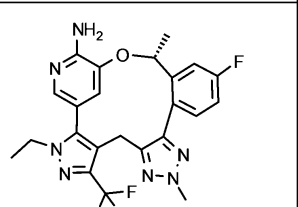
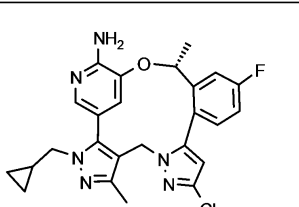
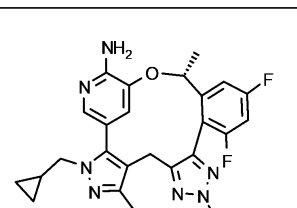
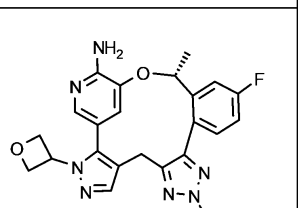
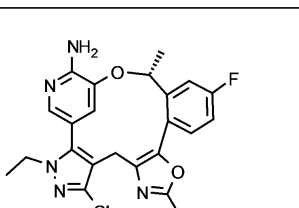
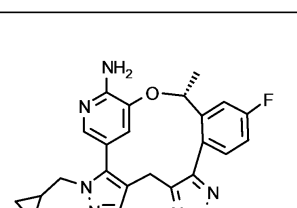
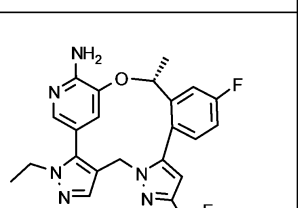
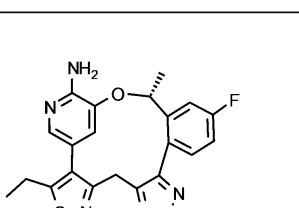
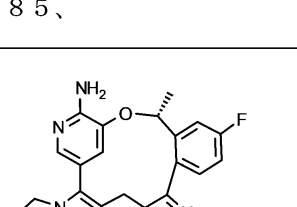
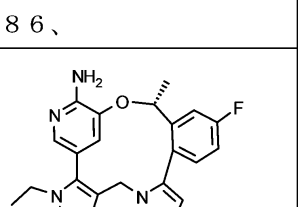
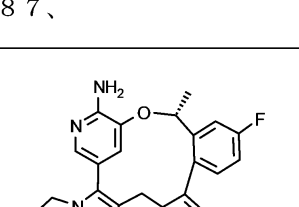
10

20

30

40

50

 76、	 77、	 78、
 79、	 80、	 81、
 82、	 83、	 84、
 85、	 86、	 87、
 88、	 89、	 90、

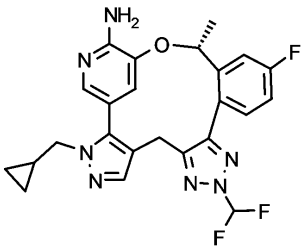
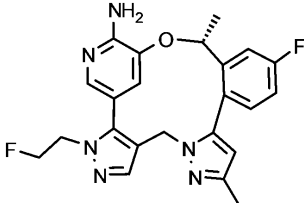
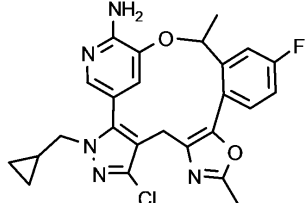
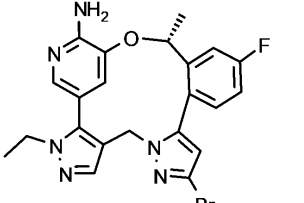
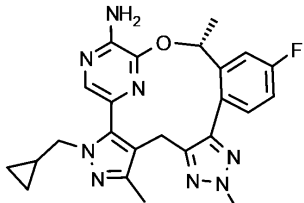
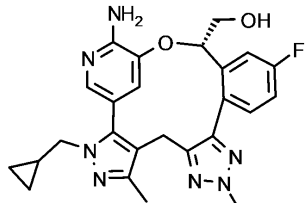
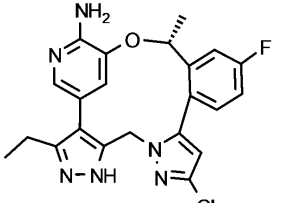
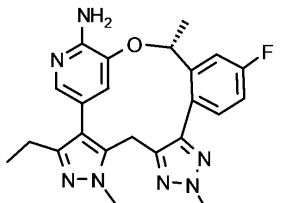
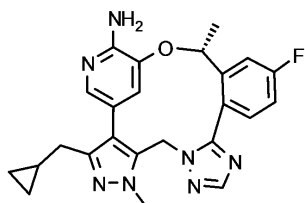
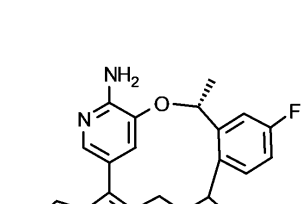
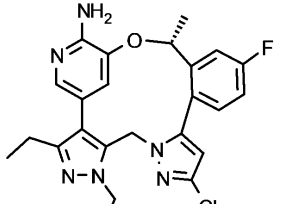
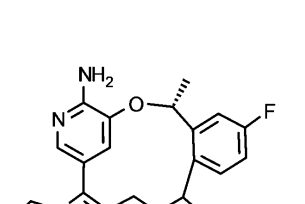
10

20

30

40

50

 9 1、	 9 2、	 9 3、
 9 4、	 9 5、	 9 6、
 9 7、	 9 8、	 9 9、
 1 0 0、	 1 0 1、	 1 0 2、

またはその医薬的に許容される塩である。

【0129】

非水素 R₁ の存在によりキラル中心を有する表 1 の任意の化合物に関しては、かかる化合物の R-エナンチオマー、S-エナンチオマー、及びラセミ化合物はすべて、表 1 に明確に示されていない場合であっても、具体的に本明細書に提供される。

【0130】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、式 (I) の化合物の医薬的に許容される塩である。1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、表 1 の任意の化合物の医薬的に許容される塩である。

【0131】

ある特定の実施形態では、該化合物の医薬的に許容される塩は、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩、*L*-アルギニン塩、ベネンタミン (benenth アミン) 塩、ベンザチン塩、ベタイン塩、水酸化カルシウム塩、コリン塩、デアノール塩、ジエタノールアミン塩、ジエチルアミン塩、2-(ジエチルアミノ)エタノール塩、エタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、ヒドラバミン塩、1*H*-イミダゾール塩、リチウム塩、*L*-リジン塩、マグネシウム塩、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン塩、ナトリウム塩、トリエタノールアミン塩、トロメタミン塩、Na 塩、Ca 塩、K 塩、Mg 塩、及び Zn 塩からなる群から選択される。

10

【0132】

特定の実施形態では、該医薬的に許容される塩は、水、メタノール、エタノール、及びジメチルホルムアミドからなる群から選択される溶媒和物である。

【0133】

ある特定の実施形態では、該化合物は、医薬的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物である。

【0134】

特定の実施形態では、該組成物は、錠剤、カプセル、顆粒、再構成用の凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射剤、経皮送達システム、及び局所投与に適した溶液からなる群から選択される形態である。

20

【0135】

使用方法

本明細書に提供するのは、本開示の化合物、例えば、式 (I) の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、がんの治療方法である。

【0136】

がんは、ある特定の遺伝子の変化に起因する制御不能な細胞増殖の疾患である。これらの変化のいくつかは、細胞の生存、成長、及び増殖を促進するために細胞外からシグナルを伝達する膜結合型タンパク質のファミリーである受容体チロシンキナーゼ (RTK) をコードする遺伝子で生じる。異常な RTK の活性化は、過度の細胞増殖、ひいてはがんにつながる可能性がある。一般に、RTK は、細胞外リガンドに結合する N 末端ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達を触媒する C 末端キナーゼドメインを含む。

30

【0137】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、ヒト ROS1 の阻害剤である。ROS1 は、ROS1 遺伝子によってコードされる RTK である。ヒト ROS1 のリガンド及び生物学的機能は不明であるが、いくつかの他の種におけるそのホモログは、細胞外リガンドに結合すること及び細胞分化を刺激することが分かっている。例えば、マウス ROS1 は、雄の配偶子の成熟と生殖に不可欠である。ヒトでは、ROS1 の染色体再構成は、十分に裏付けられたがんの原因であり、非小細胞肺癌 (NSCLC) の 1~2% 及び多くの他のがんのサブセットに当たる。これらの再構成は、ROS1 の C 末端と、様々なパートナータンパク質の N 末端との融合をもたらす。該タンパク質の最も一般的なものは CD74 である。ROS1 融合は、MAPK、PI3K、及び JAK/STAT シグナル伝達経路を介して腫瘍増殖を促進する構成的キナーゼ活性を有する。小分子チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) は、クリゾチニブ及びエヌトレクチニブを含めた、がんにおける ROS1 融合を標的とするために使用されている。クリゾチニブは、ROS1 陽性 NSCLC の治療に対して FDA が承認した最初の TKI であり、全奏効率は 60~80% であり、無増悪期間中央値は 9~19 か月である。初期反応にもかかわらず、ほとんどの患者はクリゾチニブに対する耐性を獲得し、再発する。耐性の主なメカニズムは、solvent front における G2032R 突然変異であり、これがクリゾチニブの親和性を劇的に低

40

50

下させる。ROS1-G2032R融合に対する活性を有する阻害剤は、FDAに承認されておらず、当技術分野における必要性を示している。

【0138】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、ヒト未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)の阻害剤である。表面抗原分類246(CD246)としても知られるALKは、ALK遺伝子によってコードされるRTKである。ALKとROS1は、進化的に関連している。どちらもインスリン受容体スーパーファミリーに属し、それらのキナーゼドメインは、約80%の配列類似性を共有している。プレイオトロフィン及びミッドカイン成長因子を含めたヒトにおけるいくつかのALKリガンドが特定されている。ヒトにおけるALKの役割は不確定のままであるが、マウス研究からの多くの証拠により、ALKが神経系の発達にとって重要であることが示唆される。ROS1と同様に、ALKの染色体再構成は、MAPK、JAK/STAT、またはその他のシグナル伝達経路を介した発がん性形質転換を促進する構成的に活性な融合タンパク質にもつながる。ALKの再構成は、NSCLCの3~5%、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)の約半分、及び多くの他のがんのサブセットに当たり、主な融合は、NSCLCのEML4-ALK及びALCLのNPM1-ALKである。転座よりもはるかに低い頻度ではあるが、ALKの発がん性点突然変異及び増幅も観察されている。クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、及びロルラチニブは、ALK陽性NSCLC及びその他のがんの第一選択治療または前治療後の治療用としてFDAに承認されたTKIである。例えば、クリゾチニブは、60~80%の全奏効率及び8~11か月の無増悪期間中央値を示しており、ROS1陽性NSCLCにおけるその活性に匹敵する。初期反応にもかかわらず、前述のFDA承認TKIに対して多くの耐性突然変異が出現している。これらの突然変異の一部、例えば、L1196Mゲートキーパー及びG1202R solvent front突然変異の組み合わせは、承認された薬物すべてに耐性を示す。耐性突然変異を有するALK陽性がんの新たな治療法が当技術分野で必要とされている。

【0139】

さらなる実施形態では、式(I)の化合物は、ヒトトロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)の阻害剤である。TRKファミリーは、受容体チロシンキナーゼTRKA、TRKB、及びTRKCを含み、これらはそれぞれ、NTRK1、NTRK2、及びNTRK3遺伝子によってコードされる。各TRKは、異なるが重複する一連のニューロトロフィンリガンド、例えば、NGF、BDNF、及びNT-3によって活性化される。すべてのTRKは、キナーゼドメインにおける収束ではなく、リガンド結合ドメインにおける配列の分散と一致して、同様の下流シグナル伝達経路を調節する(90%の類似性)。TRKは、記憶、運動、痛み、固有受容等のプロセスを調節することにより、発生中及び成体の哺乳類の神経系で重要な役割を果たす。ROS1及びALKと同様に、NTRK再構成は構成的に活性なTRK融合をもたらし、MAPK、PI3K、及びその他の経路を介して発がん性形質転換を促進する。TRK融合は多くのがんに見られ、分泌乳癌、乳腺相似分泌癌、乳児線維肉腫、及び先天性中胚葉性腎腫の症例の80%超に当たる。従って、TRKの阻害は、TRK融合を発現するがんの治療に有利である。

【0140】

先行技術における多くROS1及びALK阻害剤はまた、天然の非発がん性TRKの強力な阻害を示す。天然のTRKは、神経系で重要な機能を果たし、天然のTRKの不慮の阻害は、めまい、運動失調、歩行障害、錯感覚、体重増加及び認知変化を含めた有害反応と関連するため、これは実質的な欠点である。非突然変異型及び/または突然変異型のROS1及び/またはALKを選択的に標的としつつ、TRKをスペアする新たな治療法が、当技術分野で必要とされている。

【0141】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、細胞内のROS1またはALKのレベルを低下させる方法であり、該方法は、本明細書に提供する化合物または医薬組成物または医薬の組み合わせと細胞を接触させることを含む。実施形態では、かかる接触は、哺乳

10

20

30

40

50

類、例えば、ヒトの細胞内で生じる。実施形態では、かかる接触は、本明細書に示すがんを有するヒト患者の細胞内で生じる。

【0142】

1つの実施形態では、本明細書に提供する化合物は、ROS1を選択的に阻害する。1つの実施形態では、該化合物は、ALKよりROS1を選択的に阻害する。非限定的な例として、選択性の比は、選択性がいくつかの手段の中で特にIC₅₀値の比によって測定され得る場合、約1.5倍超、約2倍超、約3倍超、約4倍超、約5倍超、約10倍超、約20倍超、約30倍超、約50倍超、または約100倍超であり得る。1つの実施形態では、ALKに対するROS1の選択性は、ALKに対するIC₅₀値とROS1に対するIC₅₀値との比によって測定される。

10

【0143】

1つの実施形態では、該化合物は、TRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりROS1を選択的に阻害する。非限定的な例として、選択性の比は、選択性がいくつかの手段の中で特にIC₅₀値の比によって測定され得る場合、約5倍超、約10倍超、約50倍超、約100倍超、約200倍超、約400倍超、約600倍超、約800倍超、約1000倍超、約1500倍超、約2000倍超、約5000倍超、約10,000倍超、または約20,000倍超であり得る。1つの実施形態では、TRKに対するROS1の選択性は、TRKに対するIC₅₀値とROS1に対するIC₅₀値との比によって測定される。

【0144】

20

1つの実施形態では、本明細書に提供する化合物は、ALKを選択的に阻害する。1つの実施形態では、該化合物は、ROS1よりALKを選択的に阻害する。非限定的な例として、選択性の比は、選択性がいくつかの手段の中で特にIC₅₀値の比によって測定され得る場合、約1.5倍超、約2倍超、約3倍超、約4倍超、約5倍超、または約10倍超であり得る。1つの実施形態では、ROS1に対するALKの選択性は、ROS1に対するIC₅₀値とALKに対するIC₅₀値との比によって測定される。

【0145】

1つの実施形態では、該化合物は、TRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりALKを選択的に阻害する。非限定的な例として、選択性の比は、選択性がいくつかの手段の中で特にIC₅₀値の比によって測定され得る場合、約5倍超、約10倍超、約50倍超、約100倍超、約200倍超、約400倍超、約600倍超、約800倍超、約1000倍超、約1500倍超、約2000倍超、約5000倍超、または約10,000倍超であり得る。1つの実施形態では、TRKに対するALKの選択性は、TRKに対するIC₅₀値とALKに対するIC₅₀値との比によって測定される。

30

【0146】

1つの実施形態では、該化合物は、TRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりROS1及びALKを選択的に阻害する。非限定的な例として、選択性の比は、選択性がいくつかの手段の中で特にIC₅₀値の比によって測定され得る場合、約5倍超、約10倍超、約50倍超、約100倍超、約200倍超、約400倍超、約600倍超、約800倍超、約1000倍超、約1500倍超、約2000倍超、約5000倍超、または約10,000倍超、または約20,000倍超であり得る。1つの実施形態では、TRKに対するROS1及びALKの選択性は、TRKに対するIC₅₀値とROS1及びALKに対するIC₅₀値との比によって測定される。

40

【0147】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、ALKよりROS1を選択的に阻害する方法であり、該阻害は、細胞内で行われる。1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、TRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりROS1を選択的に阻害する方法であり、該阻害は、細胞内で行われる。1つの実施形態では、該方法は、ROS1を、有効量の本明細書に提供する化合物と接触させることを含む。実施形態では、かかる接触は、細胞内で生じる。実施形態では、かかる接触は、哺乳類、例えば、

50

ヒトの細胞内で生じる。実施形態では、かかる接触は、本明細書に示すがんを有するヒト患者の細胞内で生じる。

【0148】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、ALKよりROS1を選択的に阻害する方法であり、該阻害は、がん罹患している対象において行われ、該方法は、該対象に対して、有効量の本明細書に提供する化合物または医薬組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するのは、ROS1に関連するがん罹患している対象の治療方法であり、該方法は、該対象に対して、ある量の本明細書に提供する化合物または医薬組成物を投与することによってALKよりROS1を選択的に阻害することを含み、該量は、ALKよりROS1を選択的に阻害するために十分なものである。

10

【0149】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、TRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりROS1を選択的に阻害する方法であり、該阻害は、がん罹患している対象において行われ、該方法は、該対象に対して、有効量の本明細書に提供する化合物または医薬組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するのは、ROS1に関連するがん罹患している対象の治療方法であり、該方法は、該対象に対して、ある量の本明細書に提供する化合物または医薬組成物を投与することによってTRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりROS1を選択的に阻害することを含み、該量は、TRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりROS1を選択的に阻害するために十分なものである。

20

【0150】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、ROS1よりALKを選択的に阻害する方法であり、該阻害は、細胞内で行われる。1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、TRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりALKを選択的に阻害する方法であり、該阻害は、細胞内で行われる。1つの実施形態では、該方法は、ALKを、有効量の本明細書に提供する化合物と接触させることを含む。実施形態では、かかる接触は、細胞内で生じる。実施形態では、かかる接触は、哺乳類、例えば、ヒトの細胞内で生じる。実施形態では、かかる接触は、本明細書に示すがんを有するヒト患者の細胞内で生じる。

【0151】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、ROS1よりALKを選択的に阻害する方法であり、該阻害は、がん罹患している対象において行われ、該方法は、該対象に対して、有効量の本明細書に提供する化合物または医薬組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するのは、ALKに関連するがん罹患している対象の治療方法であり、該方法は、該対象に対して、ある量の本明細書に提供する化合物または医薬組成物を投与することによってROS1よりALKを選択的に阻害することを含み、該量は、ROS1よりALKを選択的に阻害するために十分なものである。

30

【0152】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、TRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりALKを選択的に阻害する方法であり、該阻害は、がん罹患している対象において行われ、該方法は、該対象に対して、有効量の本明細書に提供する化合物または医薬組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するのは、ALKに関連するがん罹患している対象の治療方法であり、該方法は、該対象に対して、ある量の本明細書に提供する化合物または医薬組成物を投与することによってTRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりALKを選択的に阻害することを含み、該量は、TRK（例えば、TRKA、TRKB、及び／またはTRBC）よりALKを選択的に阻害するために十分なものである。

40

【0153】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、ROS1の阻害には、野生型ROS1、またはその突然変異体の阻害が含まれ、ALKの阻害には、野生型ALKまたはそ

50

の突然変異体の阻害が含まれ、TRKの阻害には、野生型TRKまたはその突然変異体の阻害が含まれる。

【0154】

本開示の方法によって治療されるがんとしては、肺癌、例えば、非小細胞肺癌、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、卵巣癌、例えば、漿液性卵巣癌、黒色腫、例えば、スピッツ母斑様黒色腫、神経膠芽腫、胆管癌 (bile duct cancer)、例えば、胆管癌 (cholangiocarcinoma)、胃癌、結腸直腸癌、血管肉腫、未分化大細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、大細胞型B細胞リンパ腫、食道癌、例えば、食道扁平上皮癌、腎臓癌、例えば、腎髄質癌または腎細胞癌、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌、甲状腺癌、例えば、甲状腺乳頭癌、神経芽細胞腫、類上皮型血管内皮腫、結腸癌、及びスピッツ母斑様腫瘍が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0155】

本開示の方法によって治療されるがんには、ROS1、ALK、TRKA、TRKB、及びTRKCから選択される1つ以上の発がん性タンパク質に由来するがんが含まれる。ある特定の実施形態では、本開示の方法によって治療されるがんには、ROS1、ALK、TRKA、TRKB、及びTRKCから選択される1つ以上の発がん性タンパク質を目的とした治療に対して薬物耐性を有するがんが含まれる。

【0156】

1つの実施形態では、本明細書に提供する方法におけるがんは、未分化リンパ腫キナーゼ陽性 (ALK+) である。本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「ALK陽性」 (ALK+) がん、疾患、または障害は、ALK遺伝子の不適切な高発現及び／またはALK遺伝子における突然変異の存在を特徴とするがん、疾患、または障害を指す。1つの実施形態では、該突然変異は、ALK核酸分子またはポリペプチドの生物活性を変更する。本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、ALKの「突然変異」または「突然変異体」は、ALKのアミノ酸配列もしくはヌクレオチド配列、またはその断片における1つ以上の欠失、置換、挿入、逆位、重複、転座、または増幅を含む。本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、ALKの「再構成」は、ALK融合遺伝子及び／またはALK融合タンパク質をもたらし得るALK遺伝子が関与する遺伝子転座を指す。該ALK融合はまた、該突然変異体がキナーゼリン酸化活性を保持する限り、1つ以上の欠失、置換、挿入、逆位、重複、転座、もしくは増幅またはその断片を含み得る。

20

30

【0157】

1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、1つ以上のALKの点突然変異を含む。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療されるがんは、ALKキナーゼにおける1つ以上の突然変異を含む。1つの実施形態では、該1つ以上のALKの点突然変異は、L1152、C1156、I1171、F1174、V1180、L1196、L1198、G1202、D1203、S1206、E1210、F1245、G1269、及びR1275での点突然変異から選択される。1つの実施形態では、該1つ以上のALKの点突然変異は、G1202R、G1202K、L1196M、G1269A、C1156Y、I1171T、I1171N、I1171S、F1174L、V1180L、S1206Y、E1210K、I1151Tins、F1174C、G1202del、D1203N、S1206Y、S1206C、L1152R、L1196Q、L1198P、L1198F、R1275Q、L1152P、C1156T、及びF1245Vから選択される。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、G1202Rである。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、L1196Mである。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、G1269Aである。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、L1198Fである。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、G1202Rと、L1196M、G1269A、及びL1198Fから選択される1つ以上の突然変異との共突然変異である。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、G1202R／L1196Mの二重突然変異である。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、G1202R／G1269Aの二重突然変異である。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、G12

40

50

O2R/L1198Fの二重突然変異である。

【0158】

1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、1つ以上のALK再構成（1つの実施形態では、1つの再構成）を含む。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、1つ以上のALK融合（1つの実施形態では、1つの融合）を含む。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療されるがんは、ALK融合を含む。1つの実施形態では、該ALK融合は、EML4、TMP1、WDCP、GTF2IRD1、TPM3、TPM4、CLTC、LMNA、PRKAR1A、RANBP2、TFG、FN1、KLC1、VCL、STRN、HIP1、NPM1、DCTN1、SQSTM1、TPR、CRIM1、PTPN3、FBXO36、ATIC及びKIF5Bから選択される融合パートナーの1つを相手とする。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、EML4-ALK、すなわち、棘皮動物微小管関連タンパク質様4（EML4）遺伝子とALKのチロシンキナーゼドメイン間の融合である。EML4-ALKにはブレイクポイントジャンクションが異なる多くのバリエーションがあり、バリエーション1（v1）とバリエーション3（v3）が臨床的に最も一般的である。

10

【0159】

1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、1つのALK再構成及び1つ以上のALKの点突然変異を含む。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、EML4-ALKwt（バリエーション1）である。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、EML4-ALKG1202R（バリエーション1）である。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、EML4-ALKL1196M/G1202R（バリエーション1）である。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、EML4-ALKG1202R/G1269A（バリエーション1）である。1つの実施形態では、該ALKの突然変異は、EML4-ALKG1202R/L1198F（バリエーション1）である。

20

【0160】

1つの実施形態では、該ALK+がんは、FDAが承認した試験または当技術分野で既知の他の試験によって特定される。使用され得る試験としては、例えば、FoundationOne CDx（商標）（F1CDx）（324の遺伝子における置換、挿入及び欠失の変化（インデル）、ならびにコピー数の変化（CNA）、ならびに選択された遺伝子の再構成、ならびにマイクロサテライト不安定性（MSI）及び腫瘍遺伝子変異量（TMB）を含めたゲノムサインを、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍組織標本から単離されたDNAを使用して検出するためのシーケンシングに基づくインビトロ診断装置）、VENTANA ALK（D5F3）CDxアッセイ（BenchMark XTまたはBenchMark ULTRA自動染色機器で染色されたホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）非小細胞肺癌（NSCLC）組織における未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）タンパク質の定性的検出）、ならびにVysis ALK Break Apart FISH Probe Kit試験（ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）非小細胞肺癌（NSCLC）組織標本における蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）を介してALK遺伝子が関与する再構成を検出する定性試験）が挙げられる。1つの実施形態では、該試験は、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）試験、例えば、Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit試験である。FDAが承認した試験に関するさらなる情報は、例えば、<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm303030.htm>に見出すことができ、さらなるVysis ALK Break Apart FISH Probe Kitは、例えば、<https://www.molecular.abbott/us/en/products/oncology/vysis-alk-break-apart-fish-probe-kit>に見出すことができる。これらの全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0161】

50

同様に提供するものは、がん（例えば、ALK陽性がん）を有する対象の治療方法であり、該方法は、がんを有し、かつ以前に第一のALK阻害剤を投与された対象から得たサンプル中のがん細胞が、1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異を有するかどうかを特定すること、及び該対象が、1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合に、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法としてまたは別の抗がん剤と組み合わせて、該対象に対して投与することを含む。いくつかの実施形態では、該1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異は、該第一のALK阻害剤による治療に対して、がん細胞または腫瘍に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態では、該1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異は、1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、該1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸位置1202、1196、1269、1156、1171、1174、1180、1206、1210、1151、1174、1203、1206、1152、1196、1198、1275、1152、1156、及び1245、例えば、G1202R、L1196M、G1269A、C1156Y、I1171T、I1171N、I1171S、F1174L、V1180L、S1206Y、E1210K、1151Tins、F1174C、G1202del、D1203N、S1206Y、S1206C、L1152R、L1196Q、L1198P、L1198F、R1275Q、L1152P、C1156T、及びF1245Vのうちの1つ以上での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、別の抗がん剤は、当技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、別の抗がん剤は、別のALK阻害剤（例えば、第二のALK阻害剤）であり得る。

【0162】

1つの実施形態では、本明細書に提供する方法におけるがんは、ROS1陽性（ROS1+）である。本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「ROS1陽性」（ROS1+）がん、疾患、または障害は、ROS1遺伝子の不適切な高発現及び／またはROS1遺伝子における突然変異の存在を特徴とするがん、疾患、または障害を指す。1つの実施形態では、該突然変異は、ROS1核酸分子またはポリペプチドの生物活性を変更する。本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、ROS1の「突然変異」または「突然変異体」は、ROS1のアミノ酸配列もしくはヌクレオチド配列、またはその断片における1つ以上の欠失、置換、挿入、逆位、重複、転座、または増幅を含む。本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、ROS1の「再構成」は、ROS1融合遺伝子及び／またはROS1融合タンパク質をもたらす得るROS1遺伝子が関与する遺伝子転座を指す。該ROS1融合はまた、該突然変異体がキナーゼリン酸化活性を保持する限り、1つ以上の欠失、置換、挿入、逆位、重複、転座、もしくは増幅またはその断片を含み得る。

【0163】

1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、1つ以上のROS1の点突然変異を含む。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療されるがんは、ROS1キナーゼにおける1つ以上の突然変異を含む。1つの実施形態では、該1つ以上のROS1点突然変異は、E1935、L1947、L1951、G1971、E1974、L1982、S1986、F2004、E2020、L2026、G2032、D2033、C2060、F2075、L2086、V2089、V2098、G2101、D2113、及びL2155での点突然変異から選択される。1つの実施形態では、該1つ以上のROS1点突然変異は、G2032R、G2032K、D2033N、S1986F、S1986Y、L2026M、L1951R、E1935G、L1947R、G1971E、E1974K、L1982F、F2004C、F2004V、E2020K、C2060G、F2075V、V2089M、V2098I、G2101A、D2113N、D2113G、L2155S、及びL2086Fから選択される。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、G2032Rである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、S1986Fである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、S1986Yである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、L2026Mである。1つの実施形態

では、該 ROS 1 の突然変異は、D 2 0 3 3 N である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、L 2 0 8 6 F である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、F 2 0 0 4 C である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、F 2 0 0 4 V である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、G 2 1 0 1 A である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、L 1 9 8 2 F である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、G 2 0 3 2 R と、S 1 9 8 6 F、S 1 9 8 6 Y、F 2 0 0 4 C、F 2 0 0 4 V、L 2 0 2 6 M、または D 2 0 3 3 N のうちの 1 つ以上との共突然変異である。

【0164】

1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、1つ以上の ROS 1 再構成（1つの実施形態では、1つの再構成）を含む。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、1つ以上の ROS 1 融合（1つの実施形態では、1つの融合）を含む。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療されるがんは、ROS 1 融合を含む。1つの実施形態では、該 ROS 1 融合は、SLC 3 4 A 2、CD 7 4、TPM 3、SDC 4、EZR、LRIG 3、KDELR 2、CEP 7 2、CLTL、CTNND 2、GOPC（例えば、GOPC-S、GOPC-L）、GPRC 6 A、LIMA 1、LRIG 3、MSN、MYO 5 C、OPRM 1、SLC 6 A 1 7、SLMAP、SRSF 6、TFG、TMEM 1 0 6 B、TPD 5 2 L 1、ZCCHC 8、CCDC 6、CAPRIN 1、CEP 8 5 L、CHCHD 3、CLIP 1、EEF 1 G、KIF 2 1 A、KLC 1、SART 3、ST 1 3、TRIM 2 4、ERC 1、FIP 1 L 1、HLAA、KIAA 1 5 9 8、MYO 5 A、PPFIBP 1、PWWP 2 A、FN 1、YWHAE、CCDC 3 0、NCOR 2、NFKB 2、APOB、PLG、RBP 4、及び GOLGB 1 から選択される融合パートナーの 1 つを相手とする。1つの実施形態では、該 ROS 1 融合は、CD 7 4-ROS 1 融合である。1つの実施形態では、該 ROS 1 融合は、SDC 4-ROS 1 融合である。1つの実施形態では、該 ROS 1 融合は、EZR-ROS 1 融合である。1つの実施形態では、該 ROS 1 融合は、SLC 3 4 A 2-ROS 1 融合である。1つの実施形態では、該 ROS 1 融合は、GOPC-ROS 1 融合（例えば、GOPC-ROS 1-S、GOPC-ROS 1-L）である。1つの実施形態では、該 ROS 1 融合は、CEP 8 5 L-ROS 1 融合である。

【0165】

1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、1の ROS 1 再構成及び 1つ以上の ROS 1 点突然変異を含む。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、CD 7 4-ROS 1、EZR-ROS 1、SLC 3 4 A 2-ROS 1、GOPC-ROS 1（例えば、GOPC-ROS 1-S、GOPC-ROS 1-L）、及び CEP 8 5 L-ROS 1 からの 1 つ以上の ROS 1 再構成、ならびに F 2 0 0 4 C、F 2 0 0 4 V、及び G 2 0 3 2 R から選択される 1 つ以上の ROS 1 点突然変異を含む。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、CD 7 4-ROS 1、EZR-ROS 1、及び SLC 3 4 A 2-ROS 1 からの 1 つ以上の ROS 1 再構成及び G 2 1 0 1 A の ROS 1 点突然変異を含む。

【0166】

1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、CD 7 4-ROS 1 F 2 0 0 4 C である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、CD 7 4-ROS 1 F 2 0 0 4 V である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、CD 7 4-ROS 1 G 2 1 0 1 A である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、CD 7 4-ROS 1 G 2 0 3 2 R である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、CD 7 4-ROS 1 S 1 9 8 6 F である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、CD 7 4-ROS 1 L 2 0 2 6 M である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、CD 7 4-ROS 1 D 2 0 3 3 N である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、EZR-ROS 1 F 2 0 0 4 C である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、EZR-ROS 1 F 2 0 0 4 V である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、EZR-ROS 1 G 2 1 0 1 A である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、EZR-ROS 1 G 2 0 3 2 R である。1つの実施形態では、該 ROS 1 の突然変異は、

SLC34A2-ROS1 F2004Cである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、SLC34A2-ROS1 F2004Vである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、SLC34A2-ROS1 G2101Aである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、SLC34A2-ROS1 G2032Rである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、GOPC-ROS1 F2004C（例えば、GOPC-ROS1-S F2004C、GOPC-ROS1-L F2004C）である。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、GOPC-ROS1 F2004V（例えば、GOPC-ROS1-S F2004V、GOPC-ROS1-L F2004V）である。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、GOPC-ROS1 G2032R（例えば、GOPC-ROS1-S G2032R、GOPC-ROS1-L G2032R）である。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CEP85L-ROS1 F2004Cである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CEP85L-ROS1 F2004Vである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CEP85L-ROS1 G2032Rである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、GOPC-ROS1 L1982F（例えば、GOPC-ROS1-S L1982F、GOPC-ROS1-L L1982F）である。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1 L1982Fである。

【0167】

1つの実施形態では、該ROS1+がんは、FDAが承認した試験または当技術分野で既知の他の試験によって特定される。使用され得る試験としては、例えば、Thermo Fisher ScientificによるOncomine（商標）Dx Target Test（定性的インビトロ診断試験、標的化ハイスループット並列シーケンシング技術を使用して、非小細胞肺癌（NSCLC）の患者からのホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍（FFPE）組織サンプルから単離されたDNA及びRNAの23遺伝子における配列変異をIon PGM Dxシステムを使用して検出するもの）、Vysis ROS1 Break Apart FISH Probe Kit（ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）非小細胞肺癌（NSCLC）組織標本における蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）を介して6q22でのROS1遺伝子再構成が関与する再構成を検出する定性試験）または局所診断検査を介したRTリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）もしくはNGS次世代シーケンシングが挙げられる。

【0168】

同様に提供するのは、がん（例えば、ROS1陽性がん）を有する対象の治療方法であり、該方法は、がんを有し、かつ以前に第一のROS1阻害剤を投与された対象から得たサンプル中のがん細胞が、1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異を有するかどうかを特定すること、及び該対象が、1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異を有するがん細胞を有する場合に、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、単剤療法としてまたは別の抗がん剤と併せて、該対象に対して投与することを含む。いくつかの実施形態では、該1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異は、該第一のROS1阻害剤による治療に対して、がん細胞または腫瘍に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態では、該1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異は、1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異は、アミノ酸位置2032、2033、1986、2026、1951、1935、1947、1971、1974、1982、2004、2020、2060、2075、2089、2098、2101、2113、2155、2032、及び2086、例えば、G2032R、D2033N、S1986F、S1986Y、L2026M、L1951R、E1935G、L1947R、G1971E、E1974K、L1982F、F2004C、F2004V、E2020K、C2060G、F2075V、V2089M、V2098I、G2101A、D2113N、D2113G、L2155S、L2032K、及びL2086Fのうちの1つ以上での置換を含み得る。いくつかの実施形態では、別の抗がん剤は、当技術分野で既知の任意の抗がん剤である。例えば、別の抗がん剤は、別のROS1阻害剤（例

10

20

30

40

50

例えば、第二のROS1阻害剤）であり得る。

【0169】

1つの実施形態では、本明細書に提供する化合物は、CNS浸透性化合物である。1つの実施形態では、有効量の本明細書に提供する化合物の投与（例えば、経口または静脈内）後、該化合物は、CNS（例えば、血液脳関門）に浸透すること及びCNS（例えば、脳）内で、ROS1もしくはALKまたはその両方を阻害（例えば、選択的に阻害）するために依然として十分な濃度を達成することができる。

【0170】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、がんのCNS転移の治療方法であり、該方法は、それを必要とする対象に対して、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。1つの実施形態では、該CNS転移は、脳転移である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+がんである。1つの実施形態では、該がんは、ALK+がんである。

【0171】

いくつかの実施形態では、該化合物は、ヒトトロポミオシン受容体キナーゼA、B、またはCの阻害剤である。ある特定の実施形態では、突然変異体または非突然変異体ROS1またはALKの阻害に対する該化合物のIC₅₀は、野生型トロポミオシン受容体キナーゼA、B、またはCの阻害に対する該化合物のIC₅₀の5分の1以下である。TRKの特に中枢神経系（CNS）での阻害は、めまい／運動失調／歩行障害、錯覚、体重増加及び認知変化を含めた有害反応と関連している。

【0172】

いくつかの実施形態では、提供するものは、がん（例えば、ROS1陽性がんまたはALK陽性がん）の治療を必要とする対象において有害事象を最小限に抑える方法であり、該方法は、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を、該対象に投与することを含み、該方法は、TRK阻害剤に関連する有害事象を最小限に抑える。いくつかの実施形態では、該がんは、ROS1関連がんまたはALK関連（もしくはALK+）がんである。いくつかの実施形態では、該有害事象は、TRK関連のCNSの有害事象である。

【0173】

本明細書で使用される、有害事象を「最小限に抑えること」とは、TRK阻害剤（例えば、エヌトレクチニブ、レポトレクチニブ（repotrectinib）、またはロルラチニブ）を投与された対象または患者集団における有害事象の系列的な発生率と比較した、対象または患者集団における有害事象の発生率の低下を指す。いくつかの実施形態では、有害事象の発生率とは、対象または患者集団に関する特定の有害事象の頻度またはパーセンテージを指す。いくつかの実施形態では、有害事象の発生率とは、個々の対象が経験する有害事象の総数を指す。いくつかの実施形態では、有害事象を最小限に抑えることとは、TRK関連のCNSの有害事象を最小限に抑えることを指す。いくつかの実施形態では、TRK関連のCNSの有害事象を最小限に抑えることとは、患者集団の40%未満がTRK関連のCNSの有害事象を有することを意味する。いくつかの実施形態では、TRK関連のCNSの有害事象を最小限に抑えることとは、患者集団の35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満または5%未満がTRK関連のCNSの有害事象を有することを意味する。いくつかの実施形態では、TRK関連のCNSの有害事象を最小限に抑えることとは、患者集団の12%未満が複数のTRK関連のCNSの有害事象を有することを意味する。いくつかの実施形態では、TRK関連のCNSの有害事象を最小限に抑えることとは、患者集団の11%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満または3%未満が複数のTRK関連のCNSの有害事象を有することを意味する。

【0174】

いくつかの実施形態では、T R K 関連の C N S の有害事象は、以下のうちの 1 つ以上を指す：めまい、運動失調、歩行障害、錯感覚、体重増加、過食症、錯感覚、異常な動き、認知変化、発話の影響（例えば、構音障害、発話遅延、または発話障害）、気分障害（例えば、易刺激性、不安、抑うつ、情緒不安定、人格変化、気分のむら、情動障害、攻撃性、激越、気分の変化、抑うつ気分、多幸感、または躁病）、及び認知障害（例えば、記憶障害、認知障害、記憶喪失、錯乱、注意障害、せん妄、精神障害、注意欠陥／多動性障害、認知症、または読書障害）。

【 0 1 7 5 】

1 つの実施形態では、本明細書に提供するのは、がんの治療における T R K 関連の C N S の副作用または有害事象を予防または制限するための方法であり、該方法は、それを必要とする対象に対して、有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。1 つの実施形態では、該方法は、T R K 関連の C N S の有害事象の発生を予防する。1 つの実施形態では、該方法は、T R K 関連の C N S の有害事象の発生の頻度を制限する。1 つの実施形態では、該方法は、T R K 関連の副作用の重症度を制限する。1 つの実施形態では、本明細書に提供するのは、T R K 関連の副作用が低減されたがんの C N S 転移の治療方法であり、該方法は、それを必要とする対象に対して、有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。1 つの実施形態では、該 C N S の副作用または有害事象の低減／制限／予防は、統計的サンプルにおいて、R O S 1 + 及び／または A L K + がんに対する標準治療、例えば、承認された R O S 1 及び／または A L K 阻害剤（例えば、クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、ロルラチニブ、またはレボトレクチニブ）と比較して判断される。1 つの実施形態では、該 T R K 関連の副作用は、T R K B 関連の C N S の副作用である。1 つの実施形態では、該 T R K 関連の C N S の副作用または有害事象は、めまい、運動失調、歩行障害、錯感覚、体重増加、認知障害、気分障害、または睡眠障害である。

【 0 1 7 6 】

1 つの実施形態では、本明細書に提供するのは、がんの治療方法であり、該方法は、それを必要とする対象に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。1 つの実施形態では、該がんは、R O S 1 関連がんである。1 つの実施形態では、該がんは、R O S 1 + がんである。1 つの実施形態では、該がんは、A L K 関連がんである。1 つの実施形態では、該がんは、A L K + がんである。1 つの実施形態では、該がんは、R O S 1 + であると特定される。1 つの実施形態では、該がんは、A L K + であると特定される。

【 0 1 7 7 】

1 つの実施形態では、本明細書に提供するのは、R O S 1 + がんの治療方法であり、該方法は、それを必要とする対象に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【 0 1 7 8 】

1 つの実施形態では、本明細書に提供するのは、A L K + がんの治療方法であり、該方法は、それを必要とする対象に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【 0 1 7 9 】

1 つの実施形態では、本明細書に提供するのは、対象におけるがんの治療方法であり、該方法は、（i）該対象におけるがんが R O S 1 + であることを特定すること、及び（i i）治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエ

10

20

30

40

50

ナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を、該対象に投与することを含む。

【0180】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、対象におけるがんの治療方法であり、該方法は、(i) 該対象におけるがんがALK+であることを特定すること、及び(ii) 治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式(I)の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を、該対象に投与することを含む。

【0181】

1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、固形腫瘍である。1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（NSCLC）、神経膠芽腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍（IMT）、胆管癌（bile duct cancer）、例えば、胆管癌（cholangiocarcinoma）、卵巣癌、例えば、漿液性卵巣癌、胃癌、結腸直腸癌、血管肉腫、黒色腫、例えば、スピッツ母斑様黒色腫、類上皮型血管内皮腫、食道癌、例えば、食道扁平上皮癌（ESCC）、腎臓癌、例えば、腎髄質癌もしくは腎細胞癌、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌、結腸癌、甲状腺癌、例えば、甲状腺乳頭癌、スピッツ母斑様腫瘍、または神経芽細胞腫である。

【0182】

1つの実施形態では、該がんは、肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+非小細胞肺癌である。

【0183】

1つの実施形態では、該がんは、神経膠芽腫である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+神経膠芽腫である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+神経膠芽腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性神経膠芽腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+神経膠芽腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+神経膠芽腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された神経膠芽腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+神経膠芽腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+神経膠芽腫である。

【0184】

1つの実施形態では、該がんは、IMTである。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+IMTである。1つの実施形態では、該がんは、ALK+IMTである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性IMTである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+IMTである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+IMTである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたIMTである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+IMTである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+IMTである。

【0185】

1つの実施形態では、該がんは、胆管癌（bile duct cancer）である。1つの実施形態では、該がんは、胆管癌（cholangiocarcinoma）である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+胆管癌（cholangiocarcinoma）である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+胆管癌（cholangi

10

20

30

40

50

ocarcinoma)である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性胆管癌(cholangiocarcinoma)である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+胆管癌(cholangiocarcinoma)である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+胆管癌(cholangiocarcinoma)である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された胆管癌(cholangiocarcinoma)である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+胆管癌(cholangiocarcinoma)である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+胆管癌(cholangiocarcinoma)である。

【0186】

1つの実施形態では、該がんは、卵巣癌である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+卵巣癌である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+卵巣癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性卵巣癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+卵巣癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+卵巣癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された卵巣癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+卵巣癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+卵巣癌である。1つの実施形態では、該卵巣癌は、漿液性卵巣癌である。1つの実施形態では、該卵巣癌は、高悪性度漿液性卵巣癌である。

【0187】

1つの実施形態では、該がんは、胃癌である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+胃癌である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+胃癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性胃癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+胃癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+胃癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された胃癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+胃癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+胃癌である。

【0188】

1つの実施形態では、該がんは、結腸直腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+結腸直腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+結腸直腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性結腸直腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+結腸直腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+結腸直腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された結腸直腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+結腸直腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+結腸直腸癌である。

【0189】

1つの実施形態では、該がんは、血管肉腫である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+血管肉腫である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+血管肉腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性血管肉腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+血管肉腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+血管肉腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された血管肉腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+血管肉腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+血管肉腫である。

【0190】

1つの実施形態では、該がんは、黒色腫である。1つの実施形態では、該がんは、スピッツ母斑様腫瘍である。1つの実施形態では、該がんは、スピッツ母斑様黒色腫である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+スピッツ母斑様黒色腫である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+スピッツ母斑様黒色腫である。1つの実施形態では、該がん

10

20

30

40

50

は、再発性または難治性スピッツ母斑様黒色腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+スピッツ母斑様黒色腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+スピッツ母斑様黒色腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたスピッツ母斑様黒色腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+スピッツ母斑様黒色腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+スピッツ母斑様黒色腫である。

【0191】

1つの実施形態では、該がんは、類上皮型血管内皮腫である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+類上皮型血管内皮腫である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+類上皮型血管内皮腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性類上皮型血管内皮腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+類上皮型血管内皮腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+類上皮型血管内皮腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された類上皮型血管内皮腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+類上皮型血管内皮腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+類上皮型血管内皮腫である。

【0192】

1つの実施形態では、該がんは、食道癌である。1つの実施形態では、該がんは、ESCCである。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+ESCCである。1つの実施形態では、該がんは、ALK+ESCCである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ESCCである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+ESCCである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+ESCCである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたESCCである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+ESCCである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+ESCCである。

【0193】

1つの実施形態では、該がんは、腎臓癌である。1つの実施形態では、該がんは、腎髄質癌である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+腎髄質癌である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+腎髄質癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性腎髄質癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+腎髄質癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+腎髄質癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された腎髄質癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+腎髄質癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+腎髄質癌である。1つの実施形態では、該がんは、腎細胞癌である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+腎細胞癌である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+腎細胞癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性腎細胞癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+腎細胞癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+腎細胞癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された腎細胞癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+腎細胞癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+腎細胞癌である。

【0194】

1つの実施形態では、該がんは、乳癌である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+乳癌である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+乳癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性乳癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+乳癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+乳癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された乳癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+乳癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+乳癌である。1つの実施形態では、該乳癌は、トリプルネガティブ乳癌である。

【0195】

1つの実施形態では、該がんは、結腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+結腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+結腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性結腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+結腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+結腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された結腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+結腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+結腸癌である。

【0196】

1つの実施形態では、該がんは、甲状腺癌である。1つの実施形態では、該がんは、甲状腺乳頭癌である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+甲状腺乳頭癌である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+甲状腺乳頭癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性甲状腺乳頭癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+甲状腺乳頭癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+甲状腺乳頭癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された甲状腺乳頭癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+甲状腺乳頭癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+甲状腺乳頭癌である。

10

【0197】

1つの実施形態では、該がんは、神経芽細胞腫である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+神経芽細胞腫である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+神経芽細胞腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性神経芽細胞腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+神経芽細胞腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+神経芽細胞腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された神経芽細胞腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+神経芽細胞腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+神経芽細胞腫である。

20

【0198】

1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、血液癌である。1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、リンパ腫である。1つの実施形態では、該リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫である。1つの実施形態では、該リンパ腫は、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、または大細胞型B細胞リンパ腫である。血液癌に加えて、ROS1+またはALK+である他の血液障害または血液悪性腫瘍の治療方法も本明細書に提供される。

30

【0199】

1つの実施形態では、該がんは、ALCLである。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+ALCLである。1つの実施形態では、該がんは、ALK+ALCLである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALCLである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+ALCLである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+ALCLである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALCLである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+ALCLである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+ALCLである。

40

【0200】

1つの実施形態では、該がんは、DLBCLである。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+DLBCLである。1つの実施形態では、該がんは、ALK+DLBCLである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性DLBCLである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+DLBCLである。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+DLBCLである。1つの実施形態では、

50

該がんは、新たに診断されたDLBCLである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+DLBCLである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+DLBCLである。

【0201】

1つの実施形態では、該がんは、大細胞型B細胞リンパ腫である。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+大細胞型B細胞リンパ腫である。1つの実施形態では、該がんは、ALK+大細胞型B細胞リンパ腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性大細胞型B細胞リンパ腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ROS1+大細胞型B細胞リンパ腫である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性ALK+大細胞型B細胞リンパ腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された大細胞型B細胞リンパ腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたROS1+大細胞型B細胞リンパ腫である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたALK+大細胞型B細胞リンパ腫である。

10

【0202】

1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、新たに診断される。1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、これまでに治療を受けていない。

【0203】

1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、再発性または難治性である。1つの実施形態では、該がんは、再発性である。1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、難治性である。

20

【0204】

1つの実施形態では、該対象は、これまでに治療を受けていない。1つの実施形態では、該対象は、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）療法に対して治療未経験である。1つの実施形態では、該対象は、一次以上の治療を受けたことがある。1つの実施形態では、該対象は、二次以上の治療を受けたことがある。1つの実施形態では、該対象は、一次以上の治療に対して耐性を獲得している。1つの実施形態では、該前治療は、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）を含む。1つの実施形態では、該前治療は、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、レボトレクチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブ、タレトレクチニブ、メレスチニブ、マシチニブ、及びエンサルチニブのうちの1つ以上を含む。1つの実施形態では、該前治療は、1つ以上の化学療法を含む。1つの実施形態では、該1つ以上の化学療法は、該TKI療法に追加される。

30

【0205】

1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に耐性を有する。

【0206】

1つの実施形態では、該がんは、耐性肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、耐性非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、TKI耐性非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、TKI耐性ROS1+非小細胞肺癌である。1つの実施形態では、該がんは、TKI耐性ALK+非小細胞肺癌である。

40

【0207】

1つの実施形態では、該がんは、肺癌（例えば、NSCLC）であり、該がんは、TKIによる前治療の後に再発したものであるか、またはそれに対して難治性である。

【0208】

1つの実施形態では、本明細書に提供する化合物は、一次治療として投与される。1つの実施形態では、本明細書に提供する化合物は、二次治療として投与される。1つの実施形態では、本明細書に提供する化合物は、三次または四次治療として投与される。

【0209】

1つの実施形態では、該がん（またはROS1+がん、もしくはALK+がん）は、転

50

移性である。1つの実施形態では、該がんは、CNS転移を有する。1つの実施形態では、該がんは、脳転移を有する。1つの実施形態では、該がんは、転移性非小細胞肺癌（NSCLC）である。1つの実施形態では、該がんは、転移性ROS1+NSCLCである。1つの実施形態では、該がんは、転移性ALK+NSCLCである。

【0210】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、転移性ALK+非小細胞肺癌（NSCLC）の患者の治療方法であり、該方法は、該患者に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【0211】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、転移性ROS1+非小細胞肺癌（NSCLC）の患者を治療する方法であり、該方法は、該患者に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【0212】

1つの実施形態では、該患者は、成人患者である。1つの実施形態では、該患者は、小児患者である。

【0213】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、転移性ROS1+NSCLCの成人患者を治療する方法であり、該方法は、該患者に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【0214】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、転移性ROS1+NSCLCの成人患者を治療する方法であり、該方法は、該患者に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含み、該患者は、少なくとも1つの以前のTKI療法に進展したことがあるか、またはそれに対して不寛容である。

【0215】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、solvent front突然変異G2032Rを有するROS1+の転移性NSCLCの成人患者を治療する方法であり、該方法は、該患者に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含み、該患者は、少なくとも1つの以前のTKI療法に進展したことがあるか、またはそれに対して不寛容である。

【0216】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、ROS1関連（またはROS1+）がんの治療を必要とする対象におけるその治療方法であり、該がんは、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対して耐性を獲得しており、該方法は、該対象に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【0217】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、ROS1関連（またはROS1+）がんの治療を必要とする対象におけるその治療方法であり、該がんは、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対して耐性を獲得しており、該がんは、1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異を有すると特定されており、該方法は、該対象に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオ

10

20

30

40

50

マーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。1つの実施形態では、該1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異は、1986、2004、2026、2032、及び2033から選択されるアミノ酸位置で1つ以上のアミノ酸置換を含む。1つの実施形態では、該1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異は、S1986F、S1986Y、F2004C、F2004V、L2026M、G2032R、D2033N、L2086F、及びG2101Aから選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む。1つの実施形態では、該1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異は、G2032Rである。1つの実施形態では、該1つ以上のROS1阻害剤耐性突然変異は、G2032Rと、S1986F、S1986Y、F2004C、F2004V、L2026M、D2033N、またはG2101Aのうちの1つ以上を含む。1つの実施形態では、該ROS1阻害剤耐性突然変異は、L2086Fである。

10

【0218】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、ALK関連（またはALK+）がんの治療を必要とする対象におけるその治療方法であり、該がんは、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対して耐性を獲得しており、該方法は、該対象に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【0219】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、ALK関連（またはALK+）がんの治療を必要とする対象におけるその治療方法であり、該がんは、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対して耐性を獲得しており、該がんは、1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異を有すると特定されており、該方法は、該対象に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。1つの実施形態では、該1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異は、1196、1198、1202、及び1269から選択されるアミノ酸位置で1つ以上のアミノ酸置換を含む。1つの実施形態では、該1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異は、L1196M、L1198F、G1202R、及びG1269Aから選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む。1つの実施形態では、該1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異は、G1202Rである。1つの実施形態では、該1つ以上のALK阻害剤耐性突然変異は、G1202Rと、L1196M、L1198F、及びG1269Aのうちの1つ以上を含む。

20

30

【0220】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、突然変異G1202Rを有するALK+の転移性NSCLCの成人患者を治療する方法であり、該方法は、該患者に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含み、該患者は、少なくとも1つの以前のTKI療法に進展したことがあるか、またはそれに対して不寛容である。

【0221】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、ALK関連（またはALK+）がんの治療を必要とする対象におけるその治療方法であり、該がんは、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対して耐性を獲得しており、該方法は、該対象に対して、治療有効量の本明細書に提供する化合物、例えば、式（I）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

40

【0222】

1つの実施形態では、該TKIは、ROS1阻害剤である。1つの実施形態では、該TKIは、ALK阻害剤である。1つの実施形態では、該TKIは、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、レポトレクチニ

50

ブ、カボザンチニブ、フォレチニブ、メレスチニブ、タレトレクチニブ、マシチニブ、またはエンサルチニブである。1つの実施形態では、該TKIは、クリゾチニブである。1つの実施形態では、該TKIは、エヌトレクチニブである。

【0223】

ある特定の実施形態では、該対象は、一次治療後に該がんを再発している。他の実施形態では、該対象は、二次治療後に該がんを再発している。

【0224】

1つの実施形態では、該がんまたは疾患は、小児患者（乳児患者を含む）に存在する。1つの実施形態では、該がんは、1歳以上の小児患者、及び若年成人におけるALK+の全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）である。別の実施形態では、該がんは、1歳以上の小児患者、及び若年成人におけるALK+の再発性または難治性の全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）である。1つの実施形態では、該がんは、1歳以上の小児患者、及び若年成人におけるROS1+の全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）である。別の実施形態では、該がんは、1歳以上の小児患者、及び若年成人におけるROS1+の再発性または難治性の全身性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）である。

【0225】

ある特定の実施形態では、該がんの治療または予防方法は、1つ以上の反応、例えば、アポトーシスの増加、腫瘍増殖の阻害、腫瘍転移の減少、腫瘍転移の阻害、微小血管密度の減少、血管新生の減少、腫瘍転移の阻害、腫瘍退縮、及び当該対象の延命によって実証され得る。

【0226】

併用療法

いくつかの実施形態では、該がんの治療または予防方法は、式（I）の化合物を1つ以上の他の化学療法剤（複数可）と共同して投与することを含み得る。

【0227】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「共同して」または「～と組み合わせる」とは、他の薬剤と式（I）の化合物を同時に投与しなければならないこと、及び／または送達用に一緒に製剤化しなければならないことを意味するものではないが、これらの送達方法は、本開示の範囲内である。本明細書に提供する化合物は、1つ以上の他の薬剤（例えば、1つ以上の他のさらなる薬剤）と同時に投与される場合もあれば、その前（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、12週、または16週前）に投与される場合もあれば、その後（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、12週、または16週後）に投与される場合もある。一般に、各治療薬は、その特定の薬剤に対して決定された用量及び／またはタイムスケジュールで投与される。他の治療薬は、本明細書に提供する化合物と、単一の組成物で投与される場合もあれば、異なる組成物で別々に投与される場合もある。三剤併用もまた本明細書で企図される。

【0228】

本開示の化合物と共同して投与され得る化学療法剤としては、1-アミノ-4-フェニルアミノ-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート（アシッドブルー-25）、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニル-アミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-アミノフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[1-ナフチルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-フルオロ-2-カルボキシフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[2-アントラセニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、ABT-263、アフ

ァチニブジマレエート、アキシチニブ、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、APCP、アスパラギナーゼ、AZD5363、カルメットーゲラン菌ワクチン（bcg）、ピカルタミド、プレオマイシン、ボルテゾミブ、 β -メチレン-ADP（AOPCP）、プセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カンポテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カーフィルゾミブ、カルムスチン、セリチニブ、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コビメチニブ、コルヒチン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロ酢酸、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキシソルビシン、エピルビシン、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、GSK1120212、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イクサベピロン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、ミルテホシン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、MK-2206、ムタマイシン、N-（4-スルファモイルフェニルカルバモチオイル）ピバル酸アミド、NF279、NF449、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パゾパニブ、ペメキセトレド（pemetred）、ペントスタチン、ペリフォシン、PF-04691502、プリカマイシン、ポマリドマイド、ポルフィマー、PPADS、プロカルバジン、ケルセチン、ラルチトレキセド、ラムシルマブ、リアクティブブルー2、リツキシマブ、ロロフィリン、ロミデプシン、ルカパリブ、セルメチニブ、シロリムス、2, 4-ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タラゾパリブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トナボフィリン、トボテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ベリパリブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、及びボリノスタット（SAHA）が挙げられる。他の実施形態では、本開示の化合物と共同して投与され得る化学療法剤としては、ABT-263、デキサメタゾン、5-フルオロウラシル、PF-04691502、ロミデプシン、及びボリノスタット（SAHA）が挙げられる。他の実施形態では、本開示の化合物と共同して投与され得る化学療法剤としては、1-アミノ-4-フェニルアミノ-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート（アシッドブルー25）、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニル-アミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-アミノフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[1-ナフチルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-フルオロ-2-カルボキシフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[2-アントラセニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、APCP、 β -メチレン-ADP（AOPCP）、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、フルダラビン、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、N-（4-スルファモイルフェニルカルバモチオイル）ピバル酸アミド、NF279、NF449、PPADS、ケルセチン、リアクティブブルー2、ロロフィリン、2, 4-ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、スマリン、及びトナボフィリンが挙げられる。

【0229】

多くの併用療法ががんの治療のために開発されている。ある特定の実施形態では、本開

10

20

30

40

50

示の化合物（例えば、式（I）の化合物）は、1つ以上の併用療法と共同して投与され得る。本開示の化合物と共同して投与され得る併用療法の例が表2に挙げられる。

【表2】

表2：がんの治療のための例示的な併用療法

名称	治療薬
ABV	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
ABVD	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
AC(乳癌)	ドキソルビシン、シクロホスファミド
AC(肉腫)	ドキソルビシン、シスプラチン
AC(神経芽細胞腫)	シクロホスファミド、ドキソルビシン
ACE	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
ACe	シクロホスファミド、ドキソルビシン
AD	ドキソルビシン、ダカルバジン
AP	ドキソルビシン、シスプラチン
ARAC-DNR	シタラビン、ダウノルビシン
B-CAVe	ブレオマイシン、ロムスチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン
BCVPP	カルムスチン、シクロホスファミド、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
BEACOPP	ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、フィルグラスチム
BEP	ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン
BIP	ブレオマイシン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
BOMP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
CA	シタラビン、アスパラギナーゼ
CABO	シスプラチン、メトトレキサート、ブレオマイシン、ビンクリスチン
CAF	シクロホスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル
CAL-G	シクロホスファミド、ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、アスパラギナーゼ
CAMP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、メトトレキサート、プロカルバジン
CAP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CAV	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン
CAVE ADD	CAV 及びエトポシド
CA-VP16	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド

10

20

30

40

50

名称	治療薬
CC	シクロホスファミド、カルボプラチン
CDDP/VP-16	シスプラチン、エトポシド
CEF	シクロホスファミド、エピルビシン、フルオロウラシル
CEPP(B)	シクロホスファミド、エトポシド、プレドニゾン、ブレオマイシンありまたはなし
CEV	シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン
CF	シスプラチン、フルオロウラシルまたはカルボプラチン フルオロウラシル
CHAP	シクロホスファミドまたはシクロホスファミド、アルトレタミン、ドキシソルビシン、シスプラチン
ChlVPP	クロラムブシル、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CHOP	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
CHOP-BLEO	ブレオマイシンを CHOP に加える
CISCA	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、シスプラチン
CLD-BOMP	ブレオマイシン、シスプラチン、ビンクリスチン、マイトマイシン
CMF	メトトレキサート、フルオロウラシル、シクロホスファミド
CMFP	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル、プレドニゾン
CMFVP	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン
CMV	シスプラチン、メトトレキサート、ビンブラスチン
CNF	シクロホスファミド、ミトキサントロン、フルオロウラシル
CNOP	シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、プレドニゾン、
COB	シスプラチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン
CODE	シスプラチン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、エトポシド
COMLA	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキサート、ロイコボリン、シタラビン
COMP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキサート、プレドニゾン

10

20

30

40

50

名称	治療薬
Cooper レジメン	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン
COP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン
COPE	シクロホスファミド、ビンクリスチン、シスプラチン、エトポシド
COPP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CP(慢性リンパ球性白血病)	クロラムブシル、プレドニゾン
CP(卵巣癌)	シクロホスファミド、シスプラチン
CVD	シスプラチン、ビンブラスチン、ダカルバジン
CVI	カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド、メスナ
CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン
CVPP	ロムスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CYVADIC	シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、ダカルバジン
DA	ダウノルビシン、シタラビン
DAT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン
DAV	ダウノルビシン、シタラビン、エトポシド
DCT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン
DHAP	シスプラチン、シタラビン、デキサメタゾン
DI	ドキシソルビシン、イホスファミド
DTIC/タモキシフェン	ダカルバジン、タモキシフェン
DVP	ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
EAP	エトポシド、ドキシソルビシン、シスプラチン
EC	エトポシド、カルボプラチン
EFP	エトポシド、フルオロウラシル、シスプラチン
ELF	エトポシド、ロイコボリン、フルオロウラシル
EMA 86	ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン
EP	エトポシド、シスプラチン
EVA	エトポシド、ビンブラスチン
FAC	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、シクロホスファミド
FAM	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、マイトマイシン
FAMTX	メトトレキサート、ロイコボリン、ドキシソルビシン
FAP	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、シスプラチン
F-CL	フルオロウラシル、ロイコボリン

10

20

30

40

50

名称	治療薬
FEC	フルオロウラシル、シクロホスファミド、エピルビシン
FED	フルオロウラシル、エトポシド、シスプラチン
FL	フルタミド、ロイプロリド
FZ	フルタミド、酢酸ゴセレリンインプラント
HDMTX	メトトレキサート、ロイコボリン
Hexa-CAF	アルトレタミン、シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル
IDMTX/6-MP	メトトレキサート、メルカプトプリン、ロイコボリン
IE	イホスファミド、エトポシド、メスナ
IfoVP	イホスファミド、エトポシド、メスナ
IPA	イホスファミド、シスプラチン、ドキソルビシン
M-2	ビンクリスチン、カルムスチン、シクロホスファミド、ブレドニゾン、メルファラン
MAC-III	メトトレキサート、ロイコボリン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
MACC	メトトレキサート、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ロムスチン
MACOP-B	メトトレキサート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ブレドニゾン
MAID	メスナ、ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン
m-BACOD	ブレオマイシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、メトトレキサート、ロイコボリン
MBC	メトトレキサート、ブレオマイシン、シスプラチン
MC	ミトキサントロン、シタラビン
MF	メトトレキサート、フルオロウラシル、ロイコボリン
MICE	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、メスナ
MINE	メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド
mini-BEAM	カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン
MOBP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
MOP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン

10

20

30

40

50

名称	治療薬
MOPP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
MOPP/ABV	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
MP (多発性骨髄腫)	メルファラン、プレドニゾン
MP (前立腺癌)	ミトキサントロン、プレドニゾン
MTX/6-MO	メトトレキサート、メルカプトプリン
MTX/6-MP/VP	メトトレキサート、メルカプトプリン、ビンクリスチン、プレドニゾン
MTX-CDDPAdr	メトトレキサート、ロイコボリン、シスプラチン、ドキソルビシン
MV (乳癌)	マイトマイシン、ビンブラスチン
MV (急性骨髄性白血病)	ミトキサントロン、エトポシド
M-VAC メトトレキサート	ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン
MVP マイトマイシン	ビンブラスチン、シスプラチン
MVPP	メクロレタミン、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
NFL	ミトキサントロン、フルオロウラシル、ロイコボリン
NOVP	ミトキサントロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン
OPA	ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン
OPPA	OPA にプロカルバジンを追加する。
PAC	シスプラチン、ドキソルビシン
PAC-I	シスプラチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド
PA-CI	シスプラチン、ドキソルビシン
PCV	ロムスチン、プロカルバジン、ビンクリスチン
PFL	シスプラチン、フルオロウラシル、ロイコボリン
POC	プレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン
ProMACE	プレドニゾン、メトトレキサート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド

10

20

30

40

50

名称	治療薬
ProMACE/cytaBOM	プレドニゾン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、メトトレキサート、ロイコボリン、コトリモキサゾール
PRoMACE/MOPP	プレドニゾン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、メトトレキサート、ロイコボリン
Pt/VM	シスプラチン、テニポシド
PVA	プレドニゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ
PVB	シスプラチン、ビンブラスチン、ブレオマイシン
PVDA	プレドニゾン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、アスパラギナーゼ
SMF	ストレプトゾシン、マイトマイシン、フルオロウラシル
TAD	メクロレタミン、ドキシソルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、エトポシド、プレドニゾン
TTT	メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾン
Topo/CTX	シクロホスファミド、トポテカン、メスナ
VAB-6	シクロホスファミド、ダクチノマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、ブレオマイシン
VAC	ビンクリスチン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
VACAdr	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ダクチノマイシン、ビンクリスチン
VAD	ビンクリスチン、ドキシソルビシン、デキサメタゾン
VATH	ビンブラスチン、ドキシソルビシン、チオデパ、フルオキシメステロン
VBAP	ビンクリスチン、カルムスチン、ドキシソルビシン、プレドニゾン
VBCMP	ビンクリスチン、カルムスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VC	ビノレルビン、シスプラチン
VCAP	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾン
VD	ビノレルビン、ドキシソルビシン
VelP	ビンブラスチン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ

10

20

30

40

50

名称	治療薬
VIP	エトポシド、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
VM	マイトマイシン、ビンブラスチン
VMCP	ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VP	エトポシド、シスプラチン
V-TAD	エトポシド、チオグアニン、ダウノルビシン、シタラビン
5+2	シタラビン、ダウノルビシン、ミトキサントロン
7+3	シタラビンと／ダウノルビシンまたはイダルビシンまたはミトキサントロン
"8 in 1"	メチルプレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、シスプラチン、シタラビン、ダカルバジン

10

20

【0230】

ある特定の実施形態では、本開示の共同療法は、他のタイプの化学療法剤、例えば、がん免疫療法剤との共同投与を含む。がん細胞は、多くの場合、免疫系によって認識され得る特定の細胞表面抗原を有する。従って、がん免疫療法剤、例えば、モノクローナル抗体は、がん細胞抗原に選択的に結合すること及び細胞死をもたらすことができる。他のがん免疫療法剤は、腫瘍が媒介する天然の免疫応答の阻害を抑制することまたは該免疫応答を活性化し、ひいては免疫系による腫瘍の認識を促進することができる。例示的な抗体がん免疫療法剤としては、アバゴボマブ、アデカツマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタット、エブラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテルムマブ、イピリムマブ、イサツキシマブ、ランブロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オフアツマブ、オラタツマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、及びトレメリムマブが挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、該抗体がん免疫療法剤は、抗CD73モノクローナル抗体(mAb)、抗CD39mAb、抗PD-1mAb、及び抗CTLA4mAbから選択される。従って、いくつかの実施形態では、本開示の方法は、1つ以上のがん免疫療法剤、例えば、上記の薬剤の共同投与を含む。

30

【0231】

いくつかの実施形態では、該併用療法は、本開示の化合物、例えば、式(I)の化合物と、SH2阻害剤、例えば、CGP78850、CPG85793、C90、C126、G7-18NATE、G7-B1、及びNSC642056の共同投与を含む。

40

【0232】

いくつかの実施形態では、該併用療法は、本開示の化合物、例えば、式(I)の化合物と、MEK阻害剤、例えば、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、PD-325901、CI-1040、及びTAK-733の共同投与を含む。

【0233】

いくつかの実施形態では、該併用療法は、本開示の化合物、例えば、式(I)の化合物と、JNJ-38877605、PF-04217903、フォレチニブ、AMG458、チバンチニブ、カボザンチニブ、クリゾチニブ、カプマチニブ塩酸塩、テポチニブ塩酸

50

塩、及びサボリチニブから選択されるM E T阻害剤の共同投与を含む。

【0234】

いくつかの実施形態では、該併用療法は、本開示の化合物、例えば、式(I)と、T N O-155、R M C-4630、J A B-3068、またはR L Y-1971から選択されるS H P 2阻害剤の共同投与を含む。

【0235】

いくつかの実施形態では、該併用療法は、本開示の化合物、例えば、式(I)の化合物と、アリスキレン、カプトプリル、ロサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、フィマサルタン、アジルサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン、ベナゼプリル、エナラプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、及びトランドラプリルから選択されるR A S阻害剤の共同投与を含む。

10

【0236】

いくつかの実施形態では、該併用療法は、本明細書に提供する化合物、例えば、式(I)の化合物と、T K Iを組み合わせた投与を含む。1つの実施形態では、該T K Iは、R O S 1阻害剤である。1つの実施形態では、該T K Iは、A L K阻害剤である。1つの実施形態では、該T K Iは、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、レポトレクチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブ、メレスチニブ、タレトレクチニブ、マシチニブ、またはエンサルチニブである。1つの実施形態では、該T K Iは、クリゾチニブである。1つの実施形態では、該T K Iは、エヌトレクチニブである。1つの実施形態では、該T K Iは、アレクチニブである。1つの実施形態では、該T K Iは、ブリガチニブである。

20

【0237】

いくつかの実施形態では、該併用療法は、本開示の化合物、例えば、式(I)の化合物と、抗P D-1療法の共同投与を含む。ある特定の実施形態では、該併用療法は、本開示の化合物、例えば、式(I)の化合物と、オキサリプラチンの共同投与を含む。他の実施形態では、該併用療法は、本開示の化合物、例えば、式(I)の化合物と、ドキシソルビシンの共同投与を含む。

【0238】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、非化学的ながんの治療方法と共同して投与され得る。ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、放射線療法と共同して投与され得る。ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、外科手術、熱焼灼、集束超音波療法、凍結療法、またはこれらの任意の組み合わせと共同して投与され得る。

30

【0239】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上の他の本開示の化合物と共同して投与され得る。さらに、かかる組み合わせは、他の治療薬、例えば、がん、免疫疾患または神経疾患の治療に適した他の薬剤、例えば、上記に特定した薬剤と共同して投与され得る。ある特定の実施形態では、1つ以上のさらなる化学療法剤と本開示の化合物を共同して投与することにより、相乗効果がもたらされる。ある特定の実施形態では、1つ以上のさらなる化学療法剤を共同して投与することにより、相加効果がもたらされる。

【0240】

医薬組成物

ある特定の実施形態では、本開示は、ヒト患者での使用に適した医薬品を提供し、該医薬品は、上記化合物のいずれか(例えば、本開示の化合物、例えば、式(I)の化合物、及び1つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む。ある特定の実施形態では、該医薬品は、本明細書に記載の状態または疾患の治療または予防に使用するためのものであり得る。本開示の化合物のいずれかは、本明細書に開示する任意の疾患または状態の治療用の薬剤の製造に使用され得る。

40

【0241】

本開示の組成物及び方法は、治療を必要とする対象を治療するために使用され得る。ある特定の実施形態では、該対象は、哺乳類、例えば、ヒト、または非ヒト哺乳類である。

50

対象、例えば、ヒトに投与された場合、該組成物または化合物は、好ましくは、例えば、本開示の化合物及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物として投与される。医薬的に許容される担体は、当技術分野で周知であり、例えば、水溶液、例えば、水または生理緩衝食塩水もしくは他の溶媒または媒体、例えば、グリコール、グリセロール、油、例えば、オリーブ油、または注射用有機エステルを含む。好ましい実施形態では、かかる医薬組成物は、ヒトへの投与用、特に、侵襲的な投与経路（すなわち、上皮バリアを介した輸送または拡散を回避する経路、例えば、注射または移植）用であり、該水溶液は、パイロジェンフリーであるか、実質的にパイロジェンフリーである。該賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出をもたらすか、または1つ以上の細胞、組織、もしくは臓器を選択的に標的とするように選択され得る。該医薬組成物は、投与単位形態、例えば、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、顆粒、再構成用の凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射剤等に含まれ得る。該組成物は、経皮送達系、例えば、皮膚パッチにも含まれ得る。該組成物は、局所投与に適した溶液、例えば、点眼剤にも含まれ得る。

【0242】

医薬的に許容される担体は、例えば、本開示の化合物等の化合物を安定化させるように、その溶解度を増加させるように、またはその吸収を増加させるように作用する生理学的に許容される薬剤を含み得る。かかる生理学的に許容される薬剤としては、例えば、炭水化物、例えば、グルコース、スクロースもしくはデキストラン、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸もしくはグルタチオン、キレート剤、低分子量タンパク質または他の安定剤もしくは賦形剤が挙げられる。生理学的に許容される薬剤を含む医薬的に許容される担体の選択は、例えば、該組成物の投与経路に依存する。該製剤または医薬組成物は、自己乳化型薬物送達システムの場合もあれば、自己マイクロ乳化型薬物送達システムの場合もある。該医薬組成物（製剤）は、例えば、本開示の化合物をその中に組み込むことができるリポソームまたは他のポリマーマトリックスでもよい。例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームは、無毒であり、生理学的に許容されかつ代謝可能な担体であり、比較的単純に作製及び投与される。

【0243】

「医薬的に許容される」という表現は、本明細書では、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なく、対象の組織との接触に使用するために適した、妥当な利益／リスク比に見合う化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指すために使用される。

【0244】

本明細書で使用される、「医薬的に許容される担体」という表現は、医薬的に許容される材料、組成物または媒体、例えば、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料を意味する。各担体は、当該製剤の他の成分と適合し、当該対象にとって有害でないという意味で「許容される」必要がある。医薬的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、（１）糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース、（２）デンプン、例えば、コーンスターチ及びジャガイモデンプン、（３）セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース、（４）粉末トラガカント、（５）麦芽、（６）ゼラチン、（７）タルク、（８）賦形剤、例えば、ココアバター及び坐剤ワックス、（９）油、例えば、落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油、（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコール、（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール、（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、（１３）寒天、（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、（１５）アルギン酸、（１６）パイロジェンフリーの水、（１７）等張食塩水、（１８）リンゲル液、（１９）エチルアルコール、（２０）リン酸緩衝液、及び（２１）医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質が挙げられる。

【0245】

医薬組成物（製剤）は、対象に対して、例えば、経口（例えば、水溶液もしくは非水溶液または懸濁液でのドレンチ、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、ポーラス、粉末、顆粒、舌に塗布するためのペースト）、口腔粘膜を介した吸収（例えば、舌下）、肛門、直腸または膣（例えば、ペッサリー、クリームまたはフォームとして）、非経口（筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内、例えば、滅菌溶液または懸濁液として）、経鼻、腹腔内、皮下、経皮（例えば、皮膚に適用されるパッチ）、ならびに局所（例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏もしくはスプレー、または点眼薬として）を含めた多数の投与経路のいずれかによって投与され得る。該化合物は、吸入用にも製剤化され得る。ある特定の実施形態では、化合物は、単に滅菌水に溶解または懸濁され得る。適切な投与経路及びそれに適した組成物の詳細は、例えば、米国特許第6, 110, 973号、第5, 763, 493号、第5, 731, 000号、第5, 541, 231号、第5, 427, 798号、第5, 358, 970号及び第4, 172, 896号、ならびにそこで引用されている特許に見出すことができる。

10

【0246】

本製剤は、便宜上単位剤形に含まれ得るとともに、薬学の分野において周知である任意の方法によって調製され得る。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療を受ける対象、特定の投与方法によって変わる。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、概して、治療効果を生じる化合物の量である。概して、100パーセントのうち、この量は、約1パーセント〜約99パーセントの活性成分、好ましくは、約5パーセント〜約70パーセント、最も好ましくは、約10パーセント〜約30パーセントに及ぶ。

20

【0247】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本開示の化合物等の活性化合物を、担体及び任意に1つ以上の補助成分と会合させるステップを含む。概して、該製剤は、本開示の化合物を、液体担体、もしくは微粉化した固体担体、またはその両方と均一かつ密接に会合させ、その後、必要に応じて、当該生成物を成形することによって調製される。

【0248】

経口投与に適した本開示の製剤は、各々が、活性成分としての本開示の化合物を所定量含むカプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、カシェー、丸剤、錠剤、ロゼンジ（風味付けされた基剤、通常はスクロース及びアカシアまたはトラガントを使用する）、凍結乾燥物、粉末、顆粒の形態、または水性もしくは非水性液体の溶液もしくは懸濁液、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョン、またはエリキシル剤もしくはシロップ、またはパスティル（ゼラチン及びグリセリン、もしくはスクロース及びアカシア等の不活性基剤を使用する）、及び／またはマウスウォッシュ等に含まれ得る。組成物または化合物はまた、ポーラス、舐剤またはペーストとして投与され得る。

30

【0249】

経口投与用の固体剤形（カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒等）を調製するために、該活性化合物は、1つ以上の医薬的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、及び／または以下のいずれかと混合される：（1）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／またはケイ酸、（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／またはアカシア等、（3）保湿剤、例えば、グリセロール、（4）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム、（5）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、（6）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、（7）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等、（8）吸収材、例えば、カオリン及びベントナイトクレー、（9）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナ

40

50

トリウム、及びこれらの混合物、(10) 錯化剤、例えば、修飾シクロデキストリン及び未修飾シクロデキストリン、ならびに(11) 着色剤。カプセル(スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む)、錠剤及び丸剤の場合、該医薬組成物は、緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して軟及び硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。

【0250】

錠剤は、圧縮または成形によって、任意に1つ以上の補助成分と共に作製され得る。圧縮錠は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、界面活性剤または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製され得る。

【0251】

該医薬組成物の錠剤、及び他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル(スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む)、丸剤及び顆粒は、任意に刻線を付けてもよいし、コーティング及びシェル、例えば、腸溶性コーティング及び調剤製剤分野で周知の他のコーティングで調製してもよい。それらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するための様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び／またはミクロスフェアを使用して、その中に含まれる活性成分の徐放または制御放出をもたらすように製剤化され得る。それらは、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することにより、または使用直前に無菌水または他の無菌注射剤媒体に溶解され得る無菌の固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。これらの組成物は、任意に乳白剤を含んでもよく、また、ある特定の胃腸管の部分でのみ、または優先的に、任意に遅延様式で、該活性成分(複数可)を放出する組成物であってもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。該活性成分はまた、適切な場合、上記の賦形剤のうちの1つ以上を含むマイクロカプセル化形態であってもよい。

【0252】

経口投与に有用な液体剤形としては、医薬的に許容されるエマルション、再構成用の凍結乾燥物、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が挙げられる。該活性成分に加えて、該液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、シクロデキストリン及びその誘導体、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(具体的には、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物等の当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤を含んでもよい。

【0253】

不活性希釈剤に加えて、該経口組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、香料及び防腐剤を含むこともできる。

【0254】

懸濁液は、該活性化合物に加えて、懸濁剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキド(aluminum metahydroxide)、ベントナイト、寒天及びトラガカント、ならびにそれらの混合物を含んでもよい。

【0255】

直腸、膣、または尿道投与のための医薬組成物の製剤は、坐剤として含まれてもよく、これは、1つ以上の活性化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、またはサリシレートを含む1つ以上の適切な非刺激性賦形剤または担体と混

10

20

30

40

50

合することによって調製され得るとともに、室温では固体であるが、体温では液体であるため、直腸または腔で融解して活性化合物を放出する。

【0256】

口への投与のための医薬組成物の製剤は、マウスウォッシュ、または口腔スプレー、または口腔軟膏として提供され得る。

【0257】

代替的にまたはさらに、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤ、または他の腔内装置を介した送達用に製剤化され得る。かかる装置を介した送達は、膀胱、尿道、尿管、直腸、または腸への送達に特に有用であり得る。

【0258】

腔内投与に適した製剤としては、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたは当技術分野で適切であることが既知の担体を含むスプレー製剤も挙げられる。

【0259】

局所または経皮投与のための剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が挙げられる。該活性化合物は、医薬的に許容される担体、及び必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤、または噴射剤と無菌条件下で混合され得る。

【0260】

該軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、活性化合物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、またはそれらの混合物等の賦形剤を含み得る。

【0261】

粉末及びスプレーは、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物等の賦形剤を含むことができる。スプレーはさらに、通常の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素及び揮発性非置換炭化水素、例えば、ブタン及びプロパンを含むことができる。

【0262】

経皮パッチは、さらに体への本開示の化合物の制御送達の提供の好都合を有する。かかる剤形は、該活性化合物を適切な媒体に溶解または分散することによって作製され得る。吸収促進薬もまた、該化合物が皮膚を通る流れを増加させるために使用され得る。かかる流れの速度は、律速膜を備えることまたは該化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって制御され得る。

【0263】

眼科用製剤、眼軟膏剤、粉末、溶液等もまた、本開示の範囲内にあることが企図される。例示的な眼科用製剤は、米国公開第2005/0080056号、第2005/0059744号、第2005/0031697号及び第2005/004074号ならびに米国特許第6,583,124号に記載されており、それらの内容は参照により本明細書に組み込まれる。必要に応じて、液体眼科用製剤は、涙液、房水または硝子体液と同様の特性を有するか、またはかかる流体と適合する。好ましい投与経路は、局所投与（例えば、点眼薬等の局所投与、またはインプラントによる投与）である。

【0264】

本明細書で使用される、「非経口投与」及び「非経口的に投与する」という表現は、経腸及び局所投与以外の、通常は注射による投与方法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内ならびに胸骨内注射及び注入を含むがこれらに限定されない。

【0265】

非経口投与に適した医薬組成物は、1つ以上の活性化合物を1つ以上の医薬的に許容される滅菌等張水溶液もしくは非水溶液、分散体、懸濁液もしくはエマルション、または使

10

20

30

40

50

用の直前に注射用の無菌溶液または分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて含み、これは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、当該製剤を対象のレシピエントの血液と等張にする溶質または懸濁剤もしくは増粘剤を含んでもよい。

【0266】

本開示の医薬組成物に使用され得る適切な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、及びそれらの適切な混合物、植物油、例えば、オリーブ油、ならびに注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、コーティング材料、例えば、レシチンの使用により、分散体の場合は必要な粒径の維持により、及び界面活性剤の使用により維持され得る。

10

【0267】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤も含み得る。微生物の作用の阻止は、様々な抗細菌及び抗真菌剤、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等を含めることによって確保してもよい。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム等を該組成物に含めることもまた望ましい場合がある。さらに、該注射用医薬品形態の持続的吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、アルミニウムモノステアレート及びゼラチンを含めることによってもたらされる場合もある。

【0268】

場合によっては、薬物の作用を持続させるために、皮下または筋肉内注射から薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。薬物の吸収速度は、ひいてはその溶解速度に依存し、これは、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、該薬物を油媒体に溶解または懸濁することによって達成される。

20

【0269】

注射用デポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド中でマイクロカプセル化された対象化合物のマトリックスを形成することによって作製される。薬物とポリマーの比、及び使用する特定のポリマーの性質に応じて、薬物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射製剤はまた、体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を封入することによっても調製される。

30

【0270】

本開示の方法における使用の場合、活性化合物は、それ自体で施される場合もあれば、例えば、0.1～99.5%（より好ましくは、0.5～90%）の活性成分を医薬的に許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物として施される場合もある。

【0271】

導入の方法は、再装填可能な装置または生分解性装置によってももたらされ得る。近年、タンパク性バイオ医薬品を含めた薬物の制御送達のために、様々な徐放性ポリマー装置が開発され、インビボで試験されている。生分解性及び非分解性の両ポリマーを含めた様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を使用して、特定の標的部位で化合物を徐放するためのインプラントを形成することができる。

40

【0272】

医薬組成物に含まれる活性成分の実際の投与量レベルは、特定の患者、組成物、及び投与方法に要求される治療反応を該患者にとって毒性とならずに達成するために有効な活性成分の量を得るように変化し得る。

【0273】

選択された投与量レベルは、使用される特定の化合物もしくは化合物の組み合わせ、またはそのエステル、塩、もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物（複数可）の排泄速度、治療期間、使用される特定の化合物（複数可）と組み合わせて使用される他の薬物、化合物、及び／または材料、治療を受ける対象の年齢、性別、体重、状態、全身状態及び以前の病歴、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含

50

めた様々な因子に依存する。

【0274】

当該分野において通常の技術を有する医師または獣医は、必要とされる医薬組成物の治療有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで医薬組成物または化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで、投与量を徐々に増加させる場合がある。「治療有効量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を意味する。該化合物の有効量は、当該対象の体重、性別、年齢、及び病歴によって異なることが一般に理解される。該有効量に影響する他の因子としては、当該対象の状態の重症度、治療される障害、当該化合物の安定性、及び必要に応じて、本開示の化合物とともに投与される別のタイプの治療薬が挙げられ得るが、これらに限定されない。より大量の合計用量を、該薬剤の複数回投与によって送達することができる。有効性及び投与量を決定する方法は、当業者に既知である (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882、参照により本明細書に組み込まれる)。

10

【0275】

一般に、本開示の組成物及び方法で使用される活性化合物の適切な1日用量は、治療効果を生じるために有効な最低用量である化合物の量である。かかる有効用量は、一般に上記の因子に依存する。

【0276】

必要に応じて、該活性化合物の有効な1日用量は、1日を通して適切な間隔で、任意に単位剤形で別々に投与される1、2、3、4、5、6、またはそれより多くのサブ用量として投与され得る。本開示のある特定の実施形態では、該活性化合物は、1日2回または3回投与され得る。好ましい実施形態では、該活性化合物は、1日1回投与される。

20

【0277】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、単独で使用される場合もあれば、別のタイプの治療薬と共同して投与される場合もある。本明細書で使用される、「共同投与」という表現は、2つ以上の異なる治療用化合物の任意の投与の形態を指し、該第二の化合物は、以前に投与された治療用化合物が体内でまだ有効である間に投与される (例えば、2つの化合物が対象内で同時に有効であり、これは、該2つの化合物の相乗効果を含み得る)。例えば、該異なる治療用化合物は、同じ製剤で投与される場合もあれば、別々の製剤で、同時にまたは連続して投与される場合もある。ある特定の実施形態では、該異なる治療用化合物は、互いに1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、または1週以内に投与され得る。従って、かかる治療を受ける対象は、異なる治療用化合物の複合効果から利益を得ることができる。

30

【0278】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物と1つ以上のさらなる治療薬 (複数可) (例えば、1つ以上のさらなる化学療法剤 (複数可)) の共同投与により、本開示の化合物 (例えば、式IまたはIaの化合物) または該1つ以上のさらなる治療薬 (複数可) の個別の投与と比較して有効性が改善される。ある特定のかかる実施形態では、該共同投与は、相加効果をもたらす。ここで、相加効果とは、本開示の化合物及び該1つ以上のさらなる治療薬 (複数可) の個別の投与の効果の各々の合計を指す。

40

【0279】

本開示は、本開示の組成物及び方法における本開示の化合物の医薬的に許容される塩の使用を含む。ある特定の実施形態では、企図される本開示の塩としては、アルキル、ジアルキル、トリアルキルまたはテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、企図される本開示の塩としては、L-アルギニン、ベネンタミン (benenthアミン)、ベンザチン、ペタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2- (ジエチルアミノ) エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、

50

1 H-イミダゾール、リチウム、L-リジン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、及び亜鉛塩が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、企図される本開示の塩としては、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属塩が挙げられるがこれらに限定されない。

【0280】

医薬的に許容される酸付加塩は、様々な溶媒和物、例えば、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等としても存在することができる。かかる溶媒和物の混合物を調製することもできる。かかる溶媒和物の供給源は、結晶化溶媒に由来する場合もあれば、調製または結晶化溶媒に固有の場合もあれば、かかる溶媒に偶発する場合もある。

【0281】

医薬的に許容される陰イオン塩としては、酢酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、デカン酸塩、エデト酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、ヘキサン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシレート、硝酸塩、オクタン酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、ポリガラクトン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、及びトシル酸塩が挙げられる。

【0282】

湿潤剤、乳化剤及び滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び香料、防腐剤及び抗酸化剤も該組成物に含まれ得る。

【0283】

医薬的に許容される抗酸化剤の例としては、(1)水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等、(2)油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロール等、及び(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等が挙げられる。

【0284】

本開示はここで一般に説明されているが、本開示のある特定の態様及び実施形態の説明のためにのみ含まれ、本開示を限定することを意図しない以下の例を参照することによってさらに容易に理解されよう。

【0285】

一般的合成手順

これらの化合物を調製する際に使用される出発物質及び試薬は、商業的供給業者、例えば、Aldrich Chemical Co., Bachem等から入手可能であるか、または当技術分野で周知の方法によって作製することができる。これらのスキームは、本明細書に開示する化合物を合成することができるいくつかの方法の単なる例示であり、これらのスキームに対して様々な修正がなされ得るとともに、本開示を参照した当業者に示唆される。反応の出発物質ならびに中間体及び最終生成物は、必要に応じて、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含むがこれらに限定されない従来の技術を使用して分離及び精製され得るとともに、物理定数及びスペクトルデータを含めた常法を使用して特性評価され得る。場合によっては、反応によって複数の位置異性体生成物が生成され得る。これらの場合、クロマトグラフィーを使用して異性体を分離してもよく、NOEまたはNOESY NMR分光法を使用して構造帰属を支援してもよい。

【0286】

特に明記しない限り、本明細書に記載の反応は、約-78℃～約150℃の温度範囲に

わたって大気圧で行われる。

【 0 2 8 7 】

【表 3】

略語	定義
溶媒	
EA, EtOAc	酢酸エチル
PE, pet エーテル	石油エーテル
THF	テトラヒドロフラン
DCM	ジクロロメタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
DMSO	ジメチルスルホキシド
IPA	イソプロピルアルコール
DME	ジメトキシエタン
MeCN, ACN	アセトニトリル
DCE	ジクロロエタン
試薬	
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DBAD	アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル
DIPEA, DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
TEA	トリエチルアミン
ATP	アデノシン三リン酸
TFA	トリフルオロ酢酸
FA	ギ酸
DIBAL, DIBAL-H, DIBALH	水素化ジイソブチルアルミニウム
AcOH, HOAc	酢酸
TES	トリエチルシラン
n-BuLi, BuLi	n-ブチルリチウム
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
DMP	デス・マーチン・ペルヨージナン
DEA	ジエチルアミン
DMF-DMA	1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン
TMP	2,2,6,6-テトラメチルピペリジン
NMO	N-メチルモルホリン N-オキシド

10

20

30

40

50

略語	定義
TBSCl	tert-ブチルジメチルシリルクロリド
KOAc, AcOK	酢酸カリウム
NaOAc, AcONa	酢酸ナトリウム
SEMC1	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド
tBuLi, t-BuLi	tert-ブチルリチウム
NFSI	N-フルオロベンゼンスルホンイミド
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール
TBAF	テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
XPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル ビフェニル
cataCXium A	ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン
DPPP	1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン
DPPF	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
TfOH	トリフルイン酸
HMTA	1,3,5,7-テトラアザアダマンタン
PMBCl	p-メトキシベンジルクロリド
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸
EGTA	エチレングリコール-ビス(2-アミノエチルエーテル)- N,N,N',N'-四酢酸
その他	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
Prep	分取
wt	野生型
rt, r.t., RT	室温
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
V/V	体積/体積
LC/MS, LC-MS, LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析
MS	質量分析
ESI, ES ⁺ , ES ⁻	エレクトロスプレーイオン化
NMR	核磁気共鳴
ppm	100 万分の 1
sat	飽和

10

20

30

40

aq	水性
TLC	薄層クロマトグラフィー
t _R	保持時間

【 0 2 8 8 】

本発明の化合物は、本明細書でさらに説明及び例示するように、様々な合成方法によっ

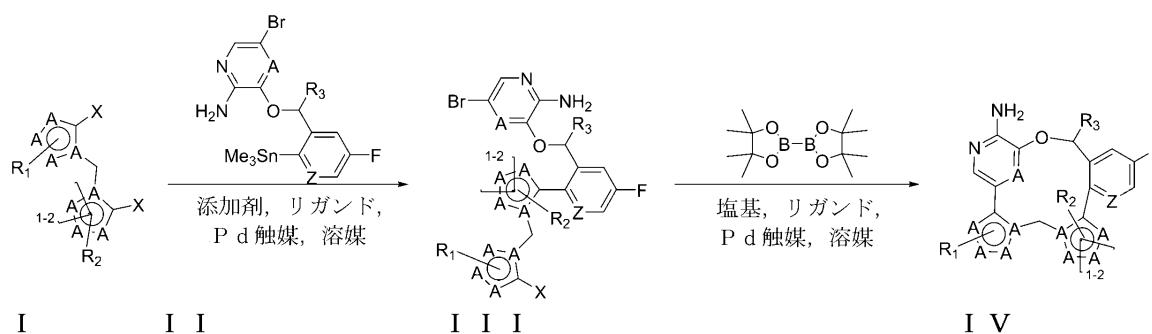
50

て調製され得る。当業者には、以下の一般的な合成方法が代表的なものであり、限定を意図するものではないことが理解されよう。ラセミ化合物は、キラル、分取、SFC、またはHPLC分離によってエナンチオマー的に濃縮され得る。可変要素Aは、炭素、窒素または硫黄原子を示し、可変要素Aの別の例と同じでも異なってもよい。可変要素Xは、塩素、臭素またはヨウ素原子を示し、可変要素Xの別の例と同じでも異なってもよい。可変要素Zは、窒素原子、またはC-HもしくはC-F基を示し、可変要素Zの別の例と同じでも異なってもよい。

【0289】

方法A

【化71】

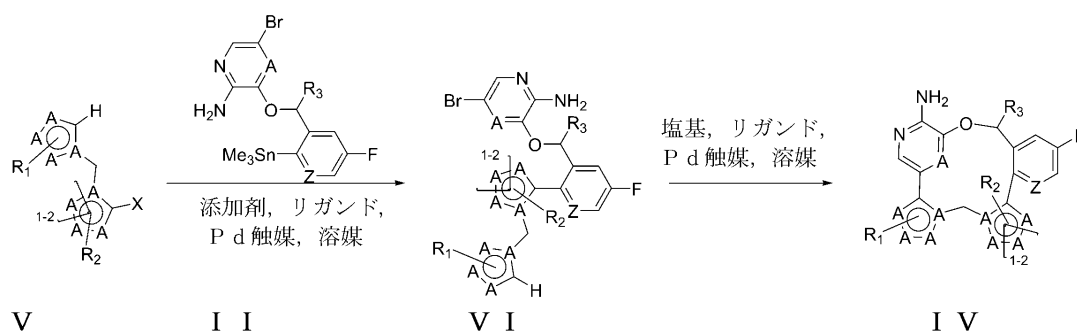


ポリハライドIを、スティルカップリング条件を用いてスタナンIIとカップリングし、タイプIIIの化合物を得てもよい。この反応を促進するために、LiClまたはCuIを含めた（これらに限定されない）様々な添加剤が任意に使用され得る。ポリハライドIIIの分子内閉環を、二段階のワンポットホウ素化／鈴木クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプIVの化合物を得てもよい。

【0290】

方法B

【化72】



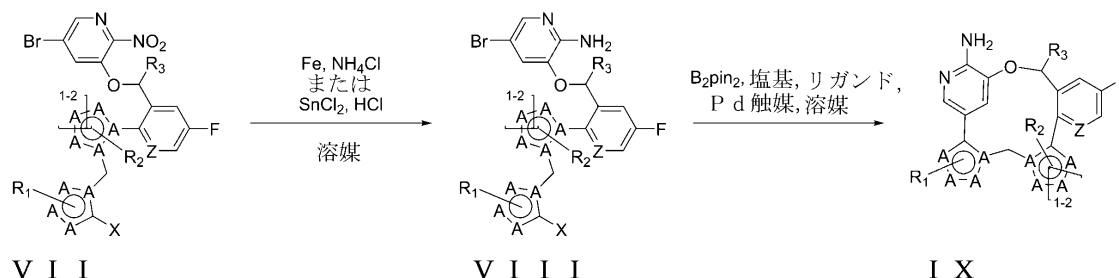
ハライドVを、スティルカップリング条件を用いてスタナンIIとカップリングし、タイプVIの化合物を得てもよい。この反応を促進するために、LiClまたはCuIを含めた（これらに限定されない）様々な添加剤が任意に使用され得る。ハライドVIの分子内閉環を、C-H挿入クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプIVの化合物を

得てもよい。酢酸カリウムまたはピバリン酸カリウムは、この大環状化ステップに有効な塩基である。

【0291】

方法C

【化73】



10

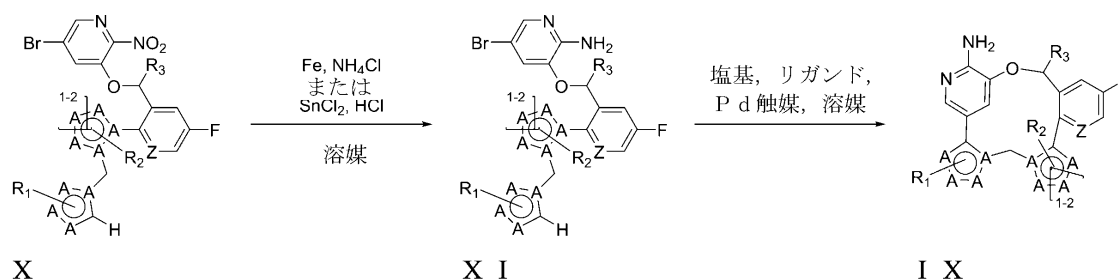
ニトロピリジンVIIを、Fe金属条件を使用して還元し、タイプVII Iのアミノピリジンを得てもよい。基質がイソオキサゾール部分を含む場合、代わりにSnCl₂条件を使用することで収率を向上させることができる。VII Iの分子内閉環を、二段階のワンポットホウ素化／鈴木クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプIXの化合物を得てもよい。

20

【0292】

方法D

【化74】



30

ニトロピリジンXを、Fe金属条件を使用して還元し、タイプX Iのアミノピリジンを得てもよい。基質がイソオキサゾール部分を含む場合、代わりにSnCl₂条件を使用することで収率を向上させることができる。X Iの分子内閉環を、C-H挿入クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプIXの化合物を得てもよい。酢酸カリウムまたはピバリン酸カリウムは、この大環状化ステップに有効な塩基である。

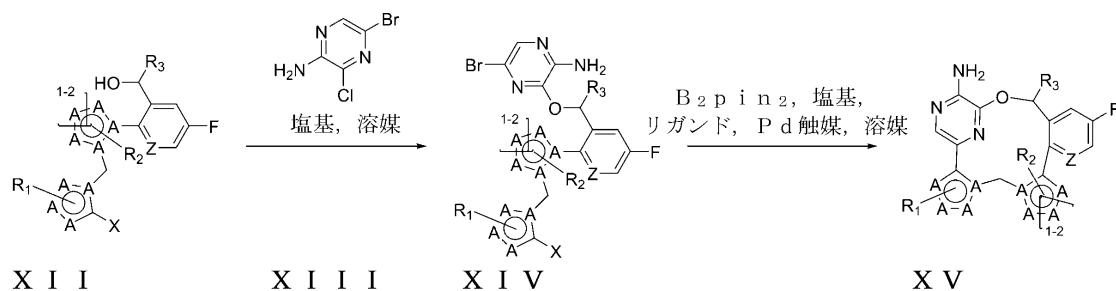
40

【0293】

方法E

50

【化 7 5】



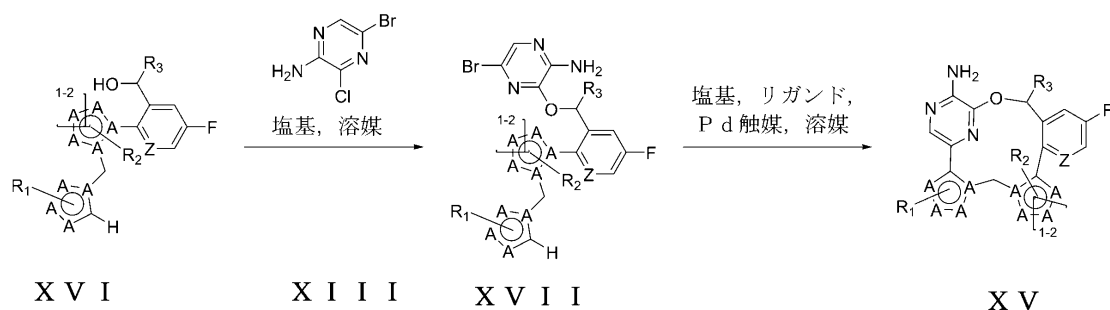
10

アルコールXIIを、クロロピラジンXIIIと、SNArカップリング条件を使用して反応させ、エーテルXIVを形成してもよい。XIVの分子内閉環を、二段階のワンポットホウ素化／鈴木クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプXVの化合物を得てもよい。

【0294】

方法F

【化 7 6】



20

30

アルコールXVIを、クロロピラジンXIIIと、SNArカップリング条件を使用して反応させ、エーテルXVIIを形成してもよい。XVIIの分子内閉環を、C-H挿入クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプXVの化合物を得てもよい。酢酸カリウムまたはピバリン酸カリウムは、この大環状化ステップに有効な塩基である。

【0295】

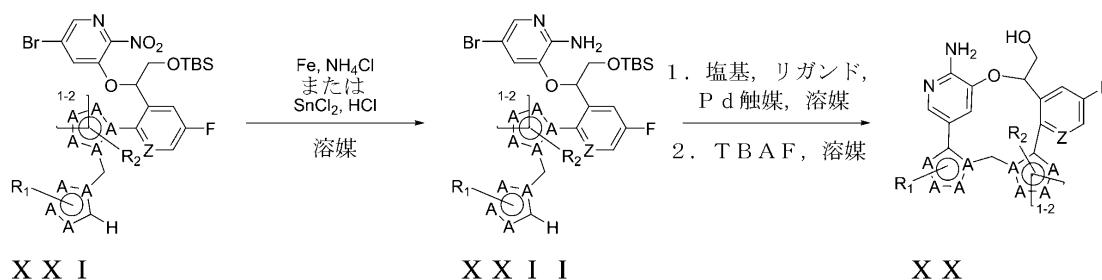
方法G

40

50

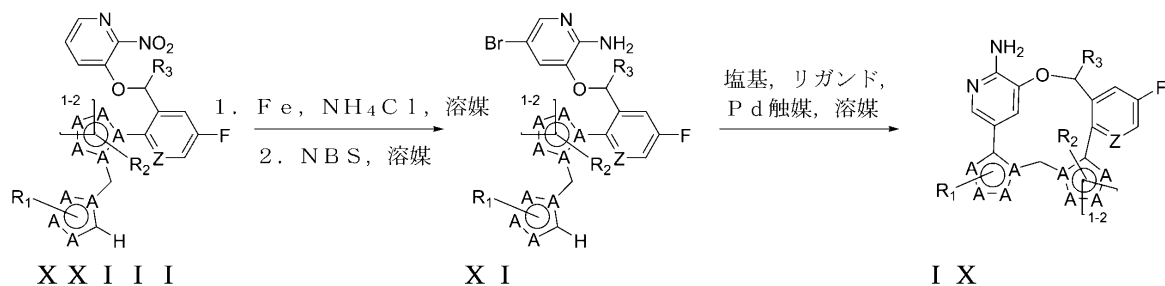
[illegible]

【化 7 8】



方法 I

【化 7 9】



10

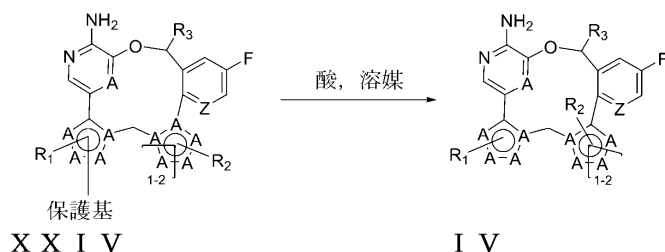
ニトロピリジンXXIIIを、 Fe 金属条件を使用した還元が続いて、適切な臭素化試薬による臭素化により、化合物XIに変換してもよい。XIの分子内閉環を、 $\text{C}-\text{H}$ 挿入クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプIXの化合物を得てもよい。酢酸カリウムまたはピバリン酸カリウムは、この大環状化ステップに有効な塩基である。

【0298】

方法J

【化 8 0】

20



30

タイプXXIVの化合物を、溶液中で適切な酸（例えば、 TFA または HCl ）で処理することにより脱保護し、タイプIVの化合物を得てもよい。この方法に適した保護基としては、メトキシメチル、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、及びp-メトキシベンジル基が挙げられるがこれらに限定されない。

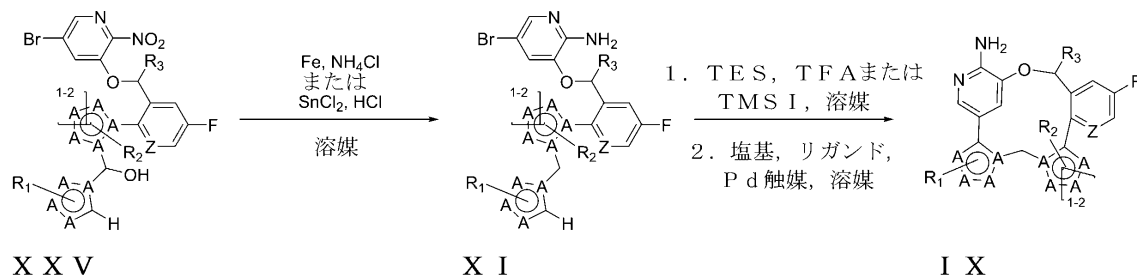
【0299】

方法K

40

50

【化 8 1】



10

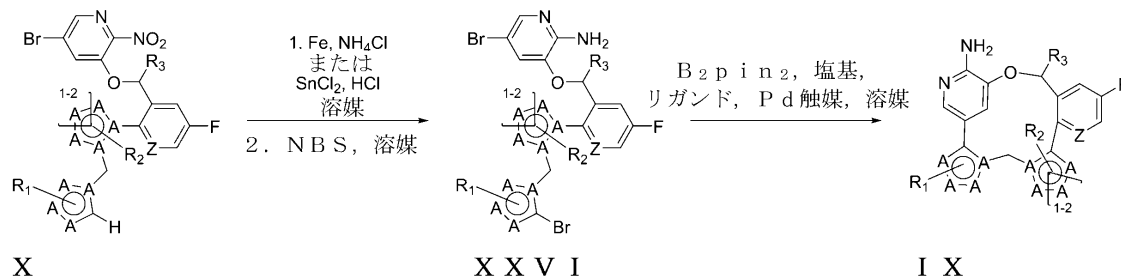
ニトロピリジン XXV を、Fe 金属条件を使用して還元し、タイプ XI のアミノピリジンを得てもよい。基質がイソオキサゾール部分を含む場合、代わりに SnCl_2 条件を使用することで収率を向上させることができる。XI の分子内閉環を、C-H 挿入クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプ IX の化合物を得てもよい。酢酸カリウムまたはピバリン酸カリウムは、この大環状化ステップに有効な塩基である。

【0300】

20

方法 L

【化 8 2】



30

ニトロピリジン X を、鉄金属を使用して還元し、その後 NBS で臭素化し、タイプ XXVI のアミノピリジンを得てもよい。基質がイソオキサゾール部分を含む場合、鉄の代わりに SnCl_2 の還元条件を使用することで収率を向上させることができる。XXVI の分子内閉環を、二段階のワンポットホウ素化／鈴木クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプ IX の化合物を得てもよい。

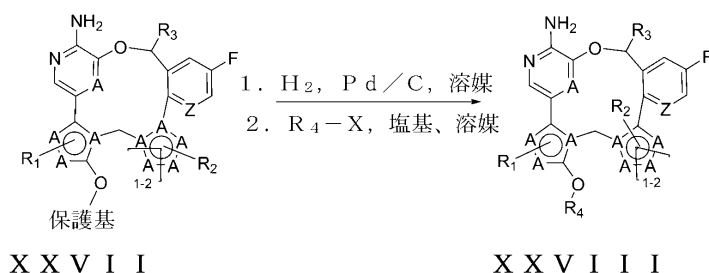
40

【0301】

方法 M

50

【化 8 3】



10

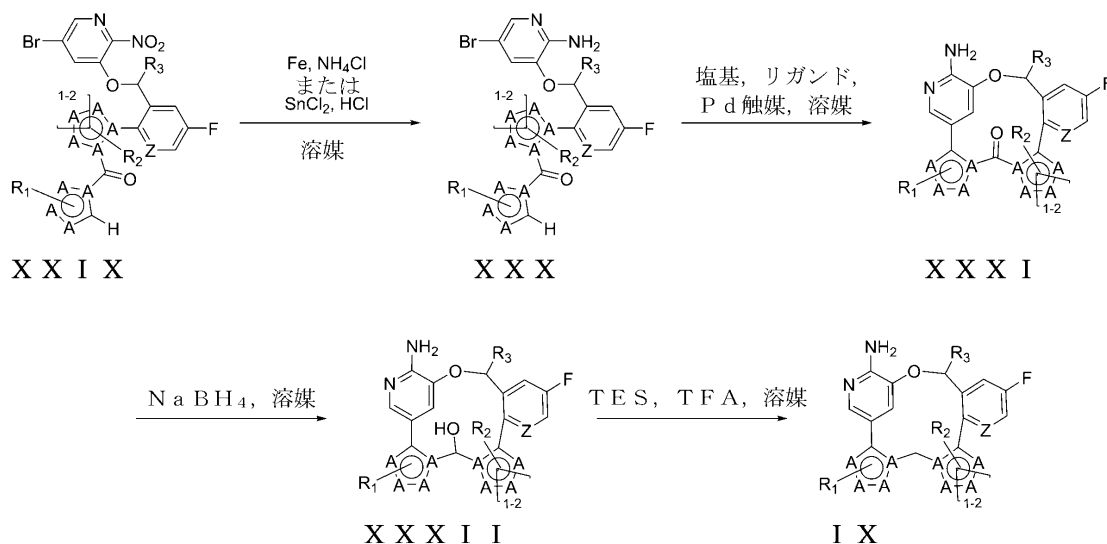
タイプXXVIIの化合物を、最初に水素雰囲気下でパラジウム炭素を使用した水素化分解により脱保護し、続いて得られたヒドロキシル基をハロゲン化アルキル（例えば、ヨウ化メチル）でアルキル化してタイプXXVIIIの化合物を得てもよい。この方法に適した保護基としては、ベンジル及びp-メトキシベンジル基が挙げられるがこれらに限定されない。

【0302】

方法N

【化 8 4】

20



30

40

ニトロピリジンXXIを、Fe金属条件を使用して還元し、タイプXXのアミノピリジンを得てもよい。基質がイソオキサゾール部分を含む場合、代わりにSnCl₂条件を使用することで収率を向上させることができる。XXの分子内閉環を、C-H挿入クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプXXXIのケトンを得てもよい。酢酸カリウムまたはピバリン酸カリウムは、この大環状化ステップに有効な塩基である。ケトンXXXIのタイプXXXIIのアルコールへの還元は、水素化ホウ素ナトリウムを使用して達成され得る。最後に、トリエチルシラン及びトリフルオロ酢酸を使用して脱酸素を行い、タイプIXの化合物を得てもよい。

50

【0303】

当業者には、以下の実施例によって実証されるように、本開示が包含する化合物を生成するために、これら出発物質及び反応条件が異なってもよく、反応の順序を変更してもよく、さらなるステップを使用してもよいことが認識されよう。場合によっては、ある特定の反応性官能基の保護が、上記の転換のいくつかを達成するために必要な場合がある。一般に、かかる保護基の必要性、及びかかる基を結合及び除去するために必要な条件は、経験豊富な有機化学者には明らかであろう。特許を含めた本出願で言及されるすべての記事及び参考文献の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0304】

本開示の化合物の調製は、以下の実施例によってさらに説明されるが、これらは、本開示の範囲または趣旨をそれらに記載される特定の手順及び化合物に限定すると解釈されるべきではない。

【0305】

分析方法

L C M S データは、次の方法のうちの1つを使用して収集した：

10

20

30

40

50

【表 4】

LCMS 方法	方法の詳細
A	機器:Agilent1260-6125B カラム:YMC Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H₂O (+ 0.05% FA)及び B は CH₃CN (+ 0.05% FA) 実行時間:20% B (0.1 分) ; 20-95% B (1.4 分) ; 95% B (0.7 分) ; 20% B (0.5 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35°C 波長:220 nm / 254 nm
B	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Inertsustain C18、 50×4.6mm、 5μm 移動相:A は H₂O (+ 0.1% FA)及び B は CH₃CN 実行時間:15% B (0.6 分) ; 15-95% B (3.2 分) ; 95% B (0.5 分) ; 15% B (0.7 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35°C 波長:220 nm / 254 nm
C	機器:SHIMADZU 2020 カラム:YMC-Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H₂O (+ 0.1% FA)及び B は CH₃CN 実行時間:20% B (0.1 分) ; 20-95% B (1.7 分) ; 95% B (0.7 分) ; 20% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35°C 波長:220 nm / 254 nm
D	機器:SHIMADZU 2020 カラム:YMC-Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H₂O (+ 0.1% FA)及び B は CH₃CN 実行時間:0% B (0.6 分) ; 0-50% B (3.2 分) ; 50% B (0.5 分) ; 0% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35°C 波長:220 nm / 254 nm

10

20

30

40

50

E	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Inertsustain C18, 50×4.6 mm, 5μm 移動相:A は H ₂ O (+ 0.1% FA)及び B は CH ₃ CN 実行時間:0% B (0.1 分) ; 0-50% B (1.7 分) ; 50% B (0.7 分) ; 0% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35℃ 波長:220 nm / 254 nm
F	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H ₂ O (+ 0.1% FA)及び B は CH ₃ CN 実行時間:20% B (0.1 分) ; 20-95% B (1.7 分) ; 95% B (0.7 分) ; 20% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm
G	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H ₂ O (+ 0.1% FA)及び B は CH ₃ CN 実行時間:0% B (0.6 分) ; 0-50% B (3.2 分) ; 50% B (0.5 分) ; 0% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm
H	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Inertsil ODS-3 C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H ₂ O (+ 0.04% NH ₃ 水) 及び B は CH ₃ CN 実行時間:20% B (0.1 分) ; 20-95% B (1.7 分) ; 95% B (0.7 分) ; 20% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm
I	機器:SHIMADZU 2010 カラム: Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は 10% CH ₃ CN の H ₂ O 溶液 + 0.05% FA 及び B は CH ₃ CN 実行時間:20-95% B (1.8 分) ; 95% B (0.9 分) 流量: 2.3m L /分 カラム温度:40℃ 波長:220nm / 254nm

10

20

30

40

50

J	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Inertsil ODS-3 C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H ₂ O (+ 0.04%NH ₃ 水) 及び B は CH ₃ CN 実行時間:15% B (0.6 分) ; 15-95% B (3.2 分) ; 95% B (0.5 分) ; 15% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm	10
K	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Kromasil EternityXT C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H ₂ O (+ 0.1% FA)及び B は CH ₃ CN 実行時間:20% B (0.1 分) ; 20-95% B (1.7 分) ; 95% B (0.7 分) ; 20% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm	
L	機器:SHIMADZU 2020 カラム:YMC Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H ₂ O (+ 0.1% FA)及び B は CH ₃ CN 実行時間:15% B (0.6 分) ; 15-95% B (3.2 分) ; 95% B (0.5 分) ; 15% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm	20
M	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H ₂ O (+ 0.05% FA)及び B は CH ₃ CN 実行時間:0% B (0.6 分) ; 0-70% B (3.2 分) ; 70% B (0.5 分) ; 0% B (0.4 分) 流量: 2.5m L /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm	30

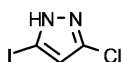
【 0 3 0 6 】

合成例

3-クロロ-5-ヨード-1H-ピラゾールの合成

中間体

【化 8 5】



窒素雰囲気下、3-クロロ-N,N-ジメチル-1H-ピラゾール-1-スルホンアミド (1.90 g、9.06 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (4.35 mL、10.9 mmol) を -78℃ で滴下した。粘度の高い沈殿が生じ、その溶液を、添加後 30 分間攪拌した。この攪拌懸濁液に、1-ヨードピロリジン-2, 5

10

20

30

40

50

ージオン (2.24 g、9.97 mmol) の THF (10 mL) 溶液を -78°C で滴下した。1 時間後、得られた透明溶液を室温まで加温した。その反応物を飽和 NH_4Cl によって 0°C でクエンチし、DCM で抽出した ($3 \times 50\text{ mL}$)。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc を含む PE) により精製し、3-クロロ-5-ヨード-N, N-ジメチル-1H-ピラゾール-1-スルホンアミド (3.0 g、収率: 89%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI): $m/z = 336$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

マグネチックスターラーを備えた丸底フラスコで、3-クロロ-5-ヨード-N, N-ジメチル-1H-ピラゾール-1-スルホンアミド (3.00 g、8.94 mmol) を含む DCM (8 mL) を 0°C まで冷却し、TFA (8.0 mL、108 mmol) と反応させた。その混合物を 1.5 時間攪拌した。この反応物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、EA で抽出した ($2 \times 50\text{ mL}$)。その抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮し、3-クロロ-5-ヨード-1H-ピラゾール (2.1 g、収率: 100%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI): $m/z = 229$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0307】

(ニトロメチル) シクロブタンの合成

【化86】



(ニトロメチリデン) シクロブタン (9.8 g、86.63 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、 NaBH_4 (4.94 g、130 mmol) を 0°C で添加し、 0°C で 60 分間攪拌した。その反応物を冷水を添加することによりクエンチし、濾過した。その濾液を EtOAc に溶解し、水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。その濾液を濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (0 → 5% MeOH を含む DCM) により精製し、(ニトロメチル) シクロブタン (4.4 g、収率 44%) を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 116 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0308】

(5-ブロモ-1, 3-チアゾール-4-イル) メタノールの合成

【化87】



メチル 5-ブロモ-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート (5.00 g、22.5 mmol) の 0°C THF (100 mL) 溶液に、 LiBH_4 (2.94 g、135 mmol) を添加した。次いで、MeOH (10 mL) を上記溶液に滴下した。その混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応物を水でクエンチし、EA で抽出した ($50\text{ mL} \times 3$)。その有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下濃縮して、粗製 (5-ブロモ-1, 3-チアゾール-4-イル) メタノールを淡黄色固体として得た (1.00 g、収率 23%)。LC/MS ESI (m/z): 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0309】

5-クロロ-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾールの合成

10

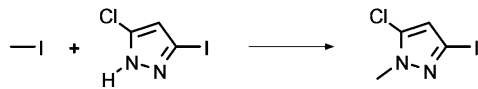
20

30

40

50

【化 8 8】



5-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾール（100mg、0.440mmol）及び K₂CO₃（121mg、0.880mmol）の混合物を含むDMF（8mL）に、ヨウ化メチル（0.03mL、0.5mmol）を25℃で添加した。この混合物をその後室温で30分間攪拌した。その反応混合物を氷水でクエンチし、EAに2回抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製5-クロロ-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール（100mg、収率94%）を黄色液体として得た。この材料をそのまま使用してもよいし、さらにフラッシュクロマトグラフィー、高圧クロマトグラフィー、または超臨界流体クロマトグラフィーで精製し、可能性のある位置異性体を分離してもよい。LC/MS（ESI） m/z： 243 [M+H]⁺。

【0310】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

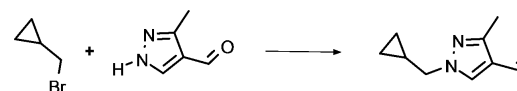
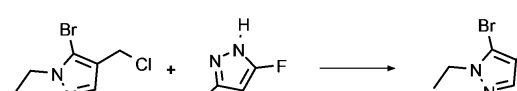
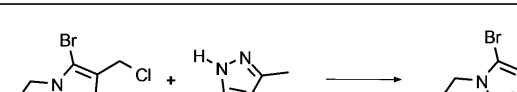
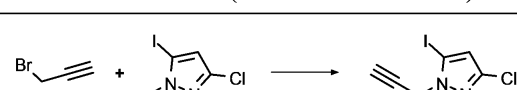
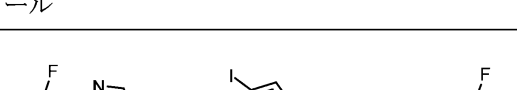
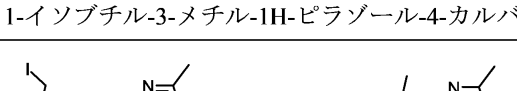
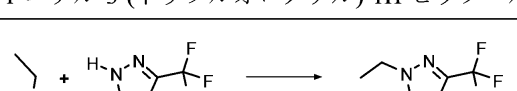
20

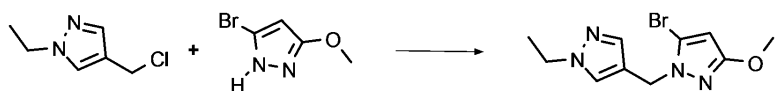
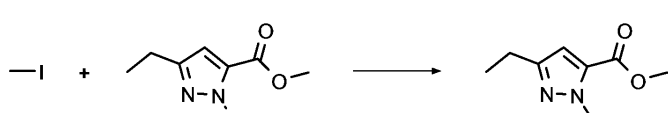
30

40

50

【表 5】

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド		
	m/z (ESI): 139 [M+H]	
1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド		
	m/z (ESI): 165 [M+H]	10
5-ブロモ-1-エチル-4-((3-フルオロ-5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール		
	m/z (ESI): 399 [M+H]	
5-ブロモ-1-エチル-4-((5-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール		
	m/z (ESI): 395 [M+H]	20
3-クロロ-5-ヨード-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-ピラゾール		
	m/z (ESI): 267 [M+H]	
3-クロロ-1-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-5-ヨード-1H-ピラゾール		
	m/z (ESI): 373 [M+H]	30
1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド		
	m/z (ESI): 167 [M+H]	
1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール		
	m/z (ESI): 165 [M+H]	40

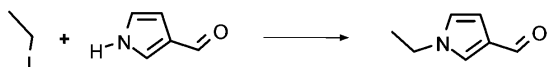
5-ブロモ-1-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 285 [M+H]
メチル 3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 169 [M+H]

10

【0311】

1-エチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒドの合成

【化89】



20

1H-ピロール-3H-カルバルデヒド (5.00 g、52.6 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (12.4 g、89.4 mmol) 及びヨードエタン (5.0 mL、63 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を室温で 16 時間攪拌し、濾過し、その濾液を酢酸エチル (30 mL) で希釈した。その溶液をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0%→35% EA を含む PE) により精製し、1-エチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (4.0 g、収率 62%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 124.1 [M+H]⁺.

30

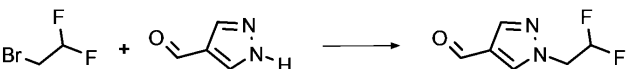
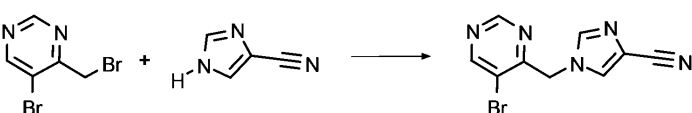
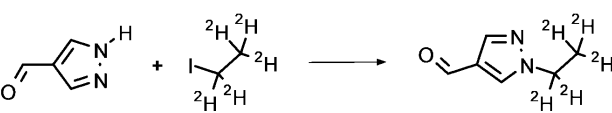
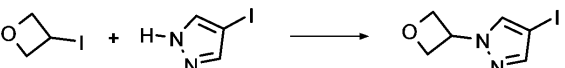
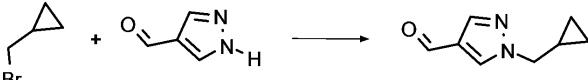
【0312】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

40

50

【表 6】

1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 161 [M+H]
4-クロロ-1-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 211 [M+H]
1-((5-ブロモピリミジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 264 [M+H]
1-(エチル-d5)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 130 [M+H]
4-ヨード-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 251 [M+H]
1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 151 [M+H]

【 0 3 1 3 】

3-エチルイソオキサゾール-5-カルバルデヒドの合成

【化 9 0】

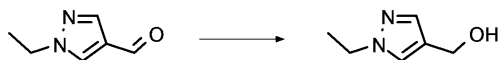


(3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メタノール(4.00g、31.5mmol)のDCM(100mL)溶液に、DMP(16.01g、37.75mmol)を0℃で添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した(複数のアルコール基を含む基質の完全な酸化を確実にするために、追加当量の酸化剤を添加してもよい)。その混合物を、飽和Na₂S₂O₃(100mL)及び飽和NaHCO₃(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(20%EtOAcを含むPE)で精製し、3-エチルイソオキサゾール-5-カルバル

デヒド (3.37 g、収率：86%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) : $m/z = 126$ $[M+H]^+$.

【0314】

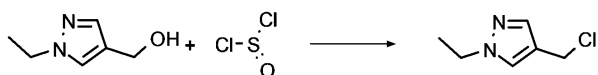
(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノールの合成
【化91】



1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.10 g、16.9 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (13.5 mL、20.3 mmol) を -78°C で添加した (このプロトコルは、エステルを完全にアルコールに還元することができるように、還元剤の当量数を増加させることによって修飾することができる)。この混合物を -78°C で0.5時間攪拌し、その後 25°C まで1時間加温した。その反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) によりクエンチした後、EtOAcで抽出した (15 mL $\times$ 3)。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、その後濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (50 $\rightarrow$ 100% EtOAcを含むPE) により精製し、(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (480 mg、収率23%) を淡黄色油として得た。LCMS (ESI) m/z : 127 $[M+H]^+$.

【0315】

4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾールの合成
【化92】



(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (1.40 g、11.1 mmol) の 0°C のDCM (15 mL) 溶液に、 SOCl_2 (3.96 g、33.3 mmol) を N_2 雰囲気下で滴下した。添加後、その混合物を 0°C で2時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固し、粗製4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール (1.60 g、収率100%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 145 $[M+H]^+$.

【0316】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

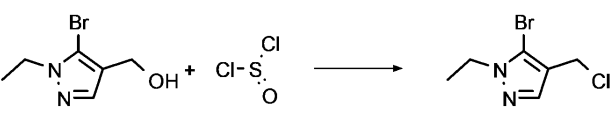
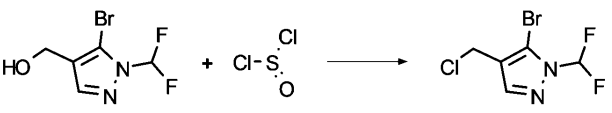
20

30

40

50

【表 7】

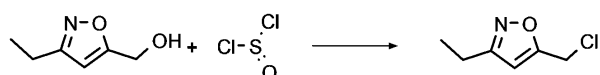
5-ブromo-4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 223 [M+H]
5-ブromo-4-(クロロメチル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 245 [M+H]

10

【0317】

5-(クロロメチル)-3-エチルイソオキサゾールの合成
【化93】

20



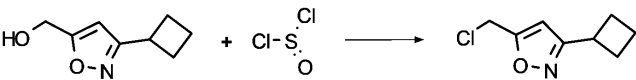
(3-エチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メタノール(4.10g、32.3mmol)の攪拌乾燥DCM(10mL)溶液に、トリエチルアミン(5.8mL、42mmol)を添加し、続いて塩化チオニル(2.8mL、39mmol)を0℃で10分かけて添加した。添加後、その反応混合物をN₂下、室温で5.0時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、10%NaCl水溶液でクエンチした。次いで、この混合物をDCMで2回抽出し、合わせた抽出物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(10→30%EAを含むPE)により精製し、5-(クロロメチル)-3-エチル-1,2-オキサゾール(4.20g、収率:90%)を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 146 [M+H]⁺。

30

【0318】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表 8】

5-(クロロメチル)-3-シクロブチルイソオキサゾール	
	m/z (ESI): 172 [M+H]

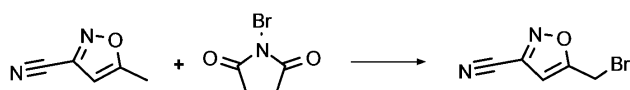
40

【0319】

5-(ブromoメチル)イソオキサゾール-3-カルボニトリルの合成

50

【化 9 4】



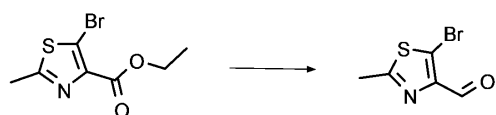
5-メチルイソオキサゾール-3-カルボニトリル (3.0 g、28 mmol) 及び NBS (3.2 g、56 mmol) の DCE (120 mL) 溶液に、AIBN (230 mg、1.40 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。次に、得られた溶液を 80℃まで加熱し、16時間攪拌した。室温まで冷却した後、この反応混合物を DCM で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc を含む PE) により精製し、5-(ブROMOMETHYL) イソオキサゾール-3-カルボニトリルを黄色油として得た (2.2 g、収率：42%)。LC/MS ESI (m/z) : 187 [M+H]⁺.

10

【0320】

5-ブロモ-2-メチルチアゾール-4-カルバルデヒドの合成

【化 9 5】



20

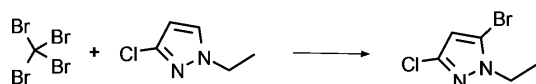
エチル 5-ブロモ-2-メチルチアゾール-4-カルボキシレート (4.13 g、16.5 mmol) の THF (120 mL) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (16.5 mL、24.8 mmol、1.5 M の THF 溶液) を -78℃で滴下した。その混合物を -78℃で 3時間攪拌した。3時間後、その反応混合物を連続して EA (50 mL)、水 (1.0 mL)、NaOH 水溶液 (15%、1.0 mL)、及びその後水 (10 mL) で 0℃にて希釈した。室温まで加温した後、その混合物を 15分間攪拌した。無水 $MgSO_4$ を添加し、15分間攪拌を続け、次いでこの混合物を濾過して固体を除去した。その濾液を真空中で濃縮し、粗製 5-ブロモ-2-メチルチアゾール-4-カルバルデヒド (2.59 g、76%) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 206 [M+H]⁺.

30

【0321】

5-ブロモ-3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾールの合成

【化 9 6】



40

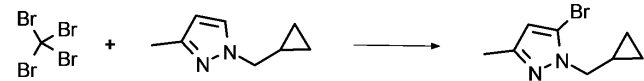
3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール (3.00 g、23.0 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、n-BuLi (2.5 M のヘキサン溶液、10.1 mL、25.3 mmol) を -78℃で添加した。その混合物を -78℃で 1時間攪拌した。次に、 CCl_4 (7.6 g、23 mmol) の THF (15 mL) 溶液を滴下した。その混合物を -78℃で 1時間攪拌し、その後水 (10 mL) でクエンチした。この混合物を EA (20 mL) で 3回抽出した。その有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより、EA を含む PE (0→10%) で溶出して精製し、5-ブロモ-3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール (3.5 g、7

50

3%)を薄黄色油として得た。LC/MS (ESI): $m/z = 209$ $[M+H]^+$.
【0322】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した:

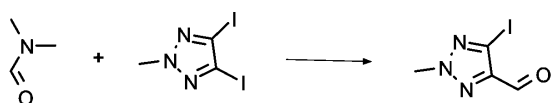
【表9】

5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 215 $[M+H]^+$

10

【0323】

5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルバルデヒドの合成
【化97】



20

4,5-ジヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール (2.5 g、7.4 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (2.5 M のヘキサン溶液、3.2 mL、8.2 mmol) を添加し、 -78°C で 1 時間攪拌した。次に、DMF (0.57 mL、7.4 mmol) をその混合物に添加し、 -78°C で 1 時間攪拌した。この混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) で 0°C にてクエンチし、EA で抽出した (100 mL $\times$ 3)。合わせた有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE:EA = 3:1、V/V) により精製し、5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルバルデヒド (1.15 g、65%) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 238 $[M+H]^+$.

30

【0324】

(5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノールの合成
【化98】



40

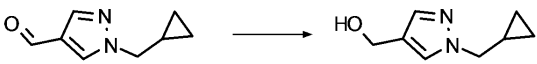
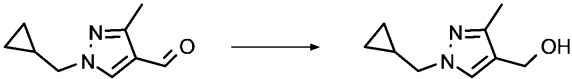
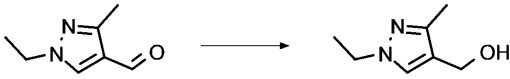
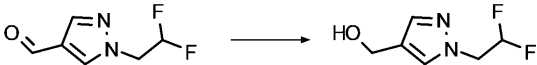
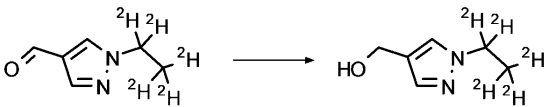
5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.00 g、8.47 mmol) の MeOH (30 mL) 混合物に、 -10°C で NaBH_4 (84 mg、2.5 mmol) を添加した。この混合物を 20°C で 1 時間攪拌した。その混合物を飽和 NH_4Cl (10 mL) でクエンチし、EA で抽出した (60 mL $\times$ 3)。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (5% MeOH を含む DCM) で精製し、(5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノールを淡黄色固体として得た (840 mg、収率: 41%)。LC/MS ESI (m/z): 239 $[M+H]^+$.

【0325】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した:

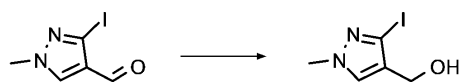
50

【表 10】

(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 153 [M+H]
[1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 167 [M+H]
(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 141 [M+H]
[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 163 [M+H]
(1-(エチル-d5)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 132 [M+H]

【0326】

(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールの合成
【化99】



3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.00 g、8.47 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液に、DIBAL-H (1.0 M のトルエン溶液、12 mL、12 mmol) を -70 °C で滴下した (複数の水素移動が必要な場合、追加当量の還元剤を使用してもよい)。その混合物を -70 °C で 2 時間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチした。得られた混合物を濾過し、その濾過ケーキを THF で洗浄した。合わせた濾液を減圧下濃縮し、その残渣を DCM で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0→20% EA を含む PE) により精製し、(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (1.6 g、収率 79%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 239 [M+H]⁺。

【0327】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

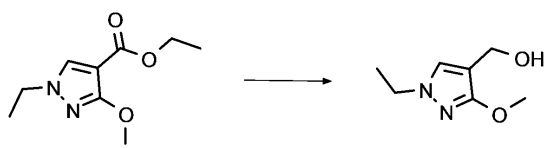
20

30

40

50

【表 1 1】

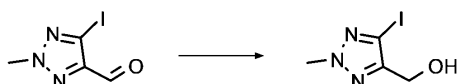
(1-エチル-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 157 [M+H]

10

【0 3 2 8】

(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノールの合成

【化 1 0 0】



20

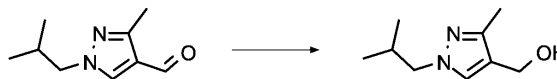
5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルバルデヒド (1.05 g、4.40 mmol) の MeOH (5 mL) 混合物に、NaBH₄ (0.15 g、4.40 mmol) を添加し、0℃で1時間攪拌した。その混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL) で0℃にてクエンチし、EAで抽出した (50 mL × 3)。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1、V/V) により精製し、(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール (960 mg、91%) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 240 [M+H]⁺。

【0 3 2 9】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

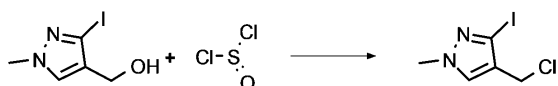
30

【表 1 2】

(1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 169 [M+H]

【0 3 3 0】

4-(クロロメチル)-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾールの合成
【化 1 0 1】



40

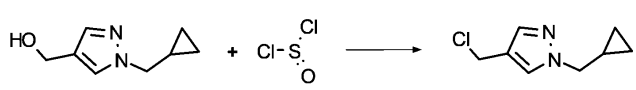
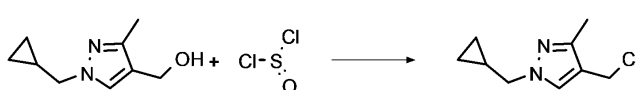
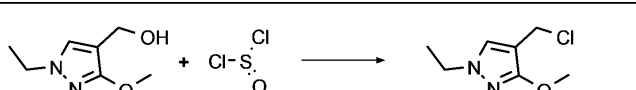
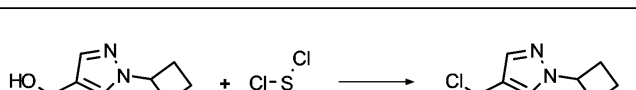
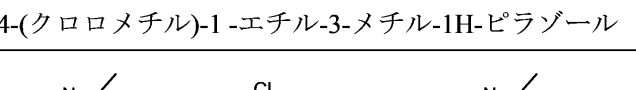
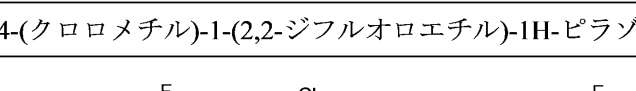
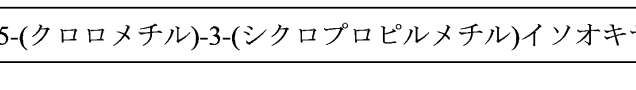
(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (1.00 g、4.20 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、塩化チオニル (0.90 mL、13 mmol) を0℃で添加した。添加後、その混合物を室温で3時間攪拌し、その後濃縮し、

50

粗製 4-(クロロメチル)-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール (1.0 g、93%) を黄色油として得た。LCMS (ESI): $m/z = 257$ $[M+H]^+$.
【0331】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表13】

4-(クロロメチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 171 [M+H]
4-(クロロメチル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 185 [M+H]
4-(クロロメチル)-1-エチル-3-メトキシ-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 175 [M+H]
5-ブロモ-4-(クロロメチル)-1-シクロブチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 249 [M+H]
4-(クロロメチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 159 [M+H]
4-(クロロメチル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 181 [M+H]
5-(クロロメチル)-3-(シクロプロピルメチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 172 [M+H]
4-(クロロメチル)-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 163 [M+H]

【0332】

5-ブロモ-1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾールの合成

10

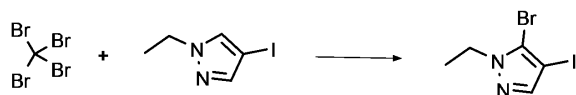
20

30

40

50

【化 1 0 2】



1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール（105.0 g、425.6 mmol）の-78℃のTHF（900 mL）溶液に、LDA（2.0 Mのヘプタン／THF／エチルベンゼン溶液、212.8 mL、425.6 mmol）をN₂雰囲気下、1時間かけて滴下した。添加後、その混合物を-78℃で0.5時間攪拌し、次いでテトラブロモメタン（148.0 g、445.0 mmol）のTHF（50 mL）溶液を0.5時間かけて滴下した。得られた混合物を-78℃でさらに1時間攪拌した。この反応フラスコを氷浴に移し、その混合物を飽和NH₄Cl水溶液（200 mL）でクエンチした。その水相をDCMで2回抽出した（250 mL×2）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（2% EtOAcを含むPE）により精製し、目的の生成物を褐色固体として得た（90 g、収率：70%）。LC/MS ESI（m/z）：301 [M+H]⁺。

【0 3 3 3】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表 1 4】

5-ブロモ-1-シクロブチル-4-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 327 [M+H]
5-ブロモ-1-シクロプロピル-4-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 313 [M+H]
4-クロロ-1-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 337 [M+H]

【0 3 3 4】

2-エチル-4,5-ジヨード-2H-1,2,3-トリアゾールの合成

【化 1 0 3】

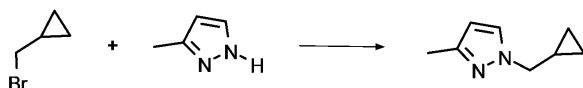


4,5-ジヨード-2H-1,2,3-トリアゾール（50 mg、0.18 mmol）のTHF（5 mL）溶液に、NaH（14 mg、0.36 mmol、60%の鉱油溶液）

を 0℃で添加した。その後ヨードエタン (2.94 g、0.890 mmol) を添加し、その混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。その反応物を H₂O (5 mL) で 0℃にてクエンチし、次いで EtOAc で抽出した (15 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、その後濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0→25% EtOAc を含む PE) により精製し、2-エチル-4,5-ジヨード-2H-1,2,3-トリアゾール (1.47 g、収率: 68%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 350 [M+H]⁺.
【0335】

1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾールの合成
【化104】

10



3-メチル-1H-ピラゾール (5.90 mL、73.1 mmol)、(ブromoメチル)シクロプロパン (7.90 mL、80.4 mmol) 及び K₂CO₃ (20.20 g、146.2 mmol) の混合物を含む DMF (100 mL) を、80℃で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水に添加し、EtOAc で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール (6.00 g、60%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 137 [M+H]⁺.
【0336】

20

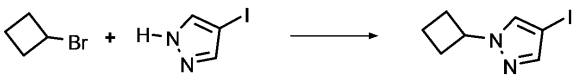
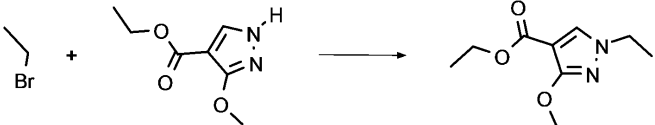
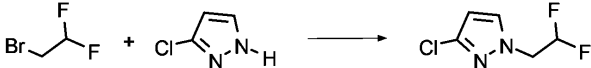
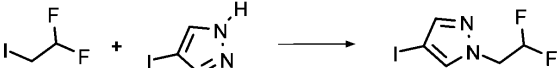
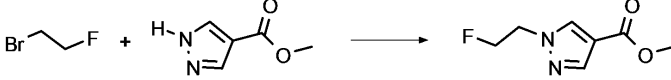
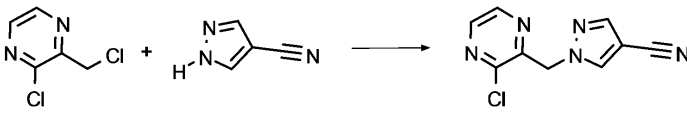
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

30

40

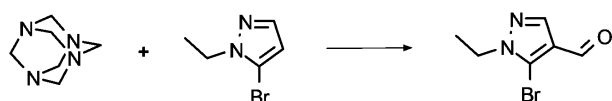
50

【表 15】

1-シクロブチル-4-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 249 [M+H]
エチル 1-エチル-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 199 [M+H]
3-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 167 [M+H]
1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 259 [M+H]
1-(シクロプロピルメチル)-4-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
メチル 1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 173 [M+H]
1-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 220 [M+H]

【0337】

5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの合成
【化105】



10

20

30

40

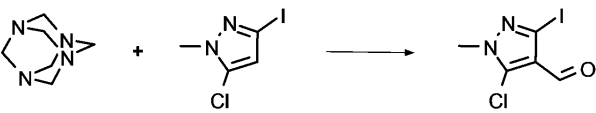
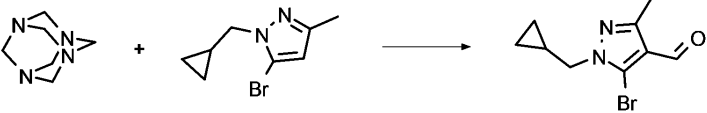
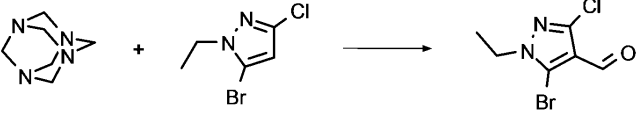
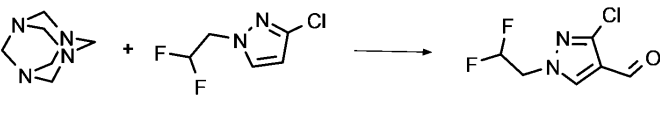
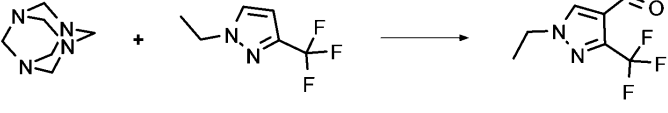
50

5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール(100g、571mmol)の0℃のTFA(700mL)溶液に、1,3,5,7-テトラアザアダマンタン(120g、857mmol)を添加した。得られた混合物を90℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、TFAのほとんどを除去した。その残渣をDCM(600mL)で希釈し、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(10%EtOAcを含むPE)で精製し、5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを白色固体(60g、収率:52%)として得た。LC/MS ESI (m/z): 203 [M+H]⁺.

【0338】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した:

【表16】

5-クロロ-3-ヨード-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド)	
	m/z (ESI): 271 [M+H]
5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 243 [M+H]
5-ブロモ-3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 237 [M+H]
3-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 195 [M+H]
1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 193 [M+H]

【0339】

1-(5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)プロパ-2-イン-1-オール
の合成

10

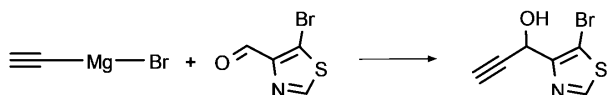
20

30

40

50

【化 1 0 6】



5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-カルバルデヒド（1.80 g、9.37 mmol）のTHF（20 mL）溶液に、臭化エチニルマグネシウム（28.1 mL、14.1 mmol）を添加した。その混合物を室温で終夜攪拌し、次いで水でクエンチした。この混合物をEA（100 mL）で2回抽出した。合わせた有機層を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EAを含むPE（0→30%）で溶出して精製し、1-（5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル）プロパ-2-イン-1-オール（1.50 g、73%）を無色油として得た。LC/MS（ESI）： $m/z = 218$ $[M+H]^+$ 。

【0340】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

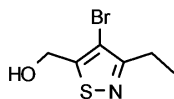
【表 1 7】

1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)プロパ-2-イン-1-オール		
<chem>C#CCBr + O=Cc1cc(Br)cc(F)c1 >> OC(C#C)c1cc(Br)cc(F)c1</chem>		m/z (ESI): 229 $[M+H]$
1-(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパ-2-イン-1-オール		
<chem>C#CCBr + CC1=CN=CN(C1=O)I >> OC(C#C)C1=CN=CN(C1=O)I</chem>		m/z (ESI): 264 $[M+H]$

【0341】

（4-ブロモ-3-エチルイソチアゾール-5-イル）メタノールの合成

【化 1 0 7】



5-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）ペンタ-3-イン-2-オン（5.00 g、25.5 mmol）及び（アミノオキシ）スルホン酸（3.20 g、25.1 mmol）の混合物を含む0℃の攪拌H₂O（100 mL）に。得られた混合物を周囲温度で4時間攪拌した。その後、NaHCO₃（2.40 g、28.1 mmol）及び水硫化ナトリウム（2.20 g、38.3 mmol）を添加した。得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。その濾液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（0→20%酢酸エチルを含む石油エーテル）により精製し、（3-エチルイソチアゾ-

ル-5-イル)メタノール(1.46 g、収率40%)を黄色油として得た。

【0342】

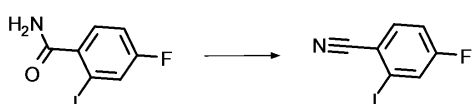
(3-エチルイソチアゾール-5-イル)メタノール(1.80 g、12.6 mmol)、ジブロミン(7.00 g、44.1 mmol)及び酢酸カリウム(1.96 g、20.0 mmol)の混合物を含むAcOH(40 mL)を、周囲温度で16時間攪拌した。得られた混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ でクエンチした。その溶液を NaHCO_3 で塩基性化し、DCMで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュ相クロマトグラフィー(0→15%酢酸エチルを含む石油エーテル)により精製し、(4-ブロモ-3-エチルイソチアゾール-5-イル)メタノール(2.04 g、収率73%)を黄色油として得た。LC-MS (ESI) m/z : 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0343】

4-フルオロ-2-ヨードベンゾニトリルの合成

【化108】



4-フルオロ-2-ヨードベンズアミド(4.00 g、15.1 mmol)の塩化チオニル(30 mL)混合物を、90℃で16時間攪拌した。その混合物を濃縮して、4-フルオロ-2-ヨードベンゾニトリル(2.40 g、収率64%)を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0344】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表18】

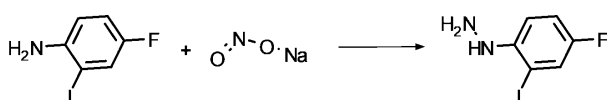
5-((5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 316 $[\text{M}+\text{H}]$

30

【0345】

(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ヒドラジンの合成

【化109】



40

機械的に攪拌した4-フルオロ-2-ヨードアニリン(5.0 g、21 mmol)のAcOH(10 mL)溶液に、濃HCl(40 mL)をゆっくりと添加した。この溶液はすぐに濃厚な懸濁液になった。次に、この反応物を氷浴で0℃に冷却し、亜硝酸ナトリウム(1.63 g、23.6 mmol)の水(8 mL)溶液をゆっくりと滴下して反応させた。この反応物を1時間攪拌し、次いで SnCl_2 (8.46 g、44.5 mmol)の濃HCl(8 mL)溶液をゆっくりと添加した。その反応物を2時間にわたって室温まで加

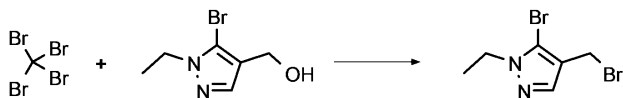
50

温した。この懸濁液を濾過し、水で洗浄し、真空下乾燥し、粗製（４－フルオロ－２－ヨードフェニル）ヒドラジン塩酸塩（４．１ｇ、収率：７７％）を灰色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 253 $[M+H]^+$.

【0346】

５－ブromo－４－（ブromoメチル）－１－エチル－１H－ピラゾールの合成

【化110】



10

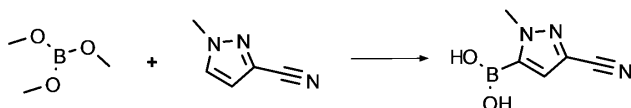
（５－ブromo－１－エチル－１H－ピラゾール－４－イル）メタノール（４．００ｇ、１９．５mmol）及びトリフェニルホスフィン（６．１４ｇ、２３．４mmol）の攪拌乾燥DCM（５０mL）溶液に、テトラブromoメタン（７．７６ｇ、２３．４mmol）のDCM溶液を０℃で滴下した。添加後、その反応混合物を室温で２４時間攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：PE/EtOAc 50/1～10/1）により精製して、５－ブromo－４－（ブromoメチル）－１－エチル－１H－ピラゾール（３．０ｇ、収率５７％）を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 267 $[M+H]^+$.

20

【0347】

（３－シアノ－１－メチル－１H－ピラゾール－５－イル）ボロン酸の合成

【化111】



１－メチル－１H－ピラゾール－３－カルボニトリル（１．０ｇ、９．３mmol）のTHF（１５mL）溶液に、N₂雰囲気下、－７８℃でLDA（２MのTHF溶液、４．７mL、９．３mmol）を滴下した。－７８℃で０．５時間攪拌した後、ホウ酸トリメチル（１．９ｇ、１．９mmol）を含むTHF（２mL）を滴下した。－７８℃で１時間攪拌した後、その反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。この反応物をEtOAcで希釈し、最初にH₂O及びその後ブラインで洗浄した。その有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０→８０％EtOAcを含むPE）により精製し、（３－シアノ－１－メチル－１H－ピラゾール－５－イル）ボロン酸（８００mg、収率５７％）を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 152 $[M+H]^+$.

30

【0348】

３－シクロブチル－１，２－オキサゾール－５－カルバルデヒドの合成

【化112】



（３－シクロブチル－１，２－オキサゾール－５－イル）メタノール（５００mg、３．２６mmol）のDCM（１００mL）溶液に、MnO₂（２．８０ｇ、３２．６４mmol）を添加した。その混合物を室温で終夜攪拌し、次いで濾過した。その濾液を減圧

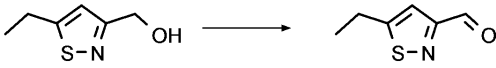
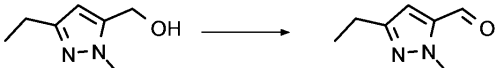
50

下濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（0→15%EAを含むPEで溶出するシリカゲル）により精製し、3-シクロブチル-1,2-オキサゾール-5-カルバルデヒド（260mg、53%）を無色油として得た。LC/MS（ESI）： m/z = 152 $[M+H]^+$ 。

【0349】

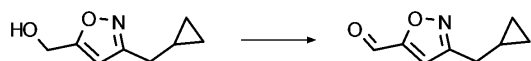
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表19】

5-エチルイソチアゾール-3-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 142 $[M+H]$
3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 139 $[M+H]$

【0350】

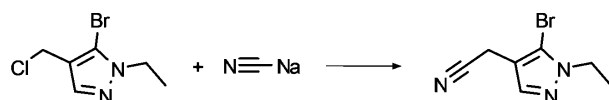
3-（シクロプロピルメチル）イソオキサゾール-5-カルバルデヒドの合成
【化113】



【3-（シクロプロピルメチル）-1,2-オキサゾール-5-イル】メタノール（1.10g、7.18mmol）のDCM（10mL）溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（3.65g、8.62mmol）を0℃で添加した。0℃で2時間攪拌した後、その反応混合物を飽和Na₂CO₃水溶液（20mL）及びDCM（10mL）で希釈した。その有機層を分離し、ブライン（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（0→25%のEAを含むPE、V/V）により精製し、3-（シクロプロピルメチル）-1,2-オキサゾール-5-カルバルデヒド（0.90g、83%）を黄色油として得た。LC/MS ESI（ m/z ）： 152 $[M+H]^+$ 。

【0351】

2-（5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル）アセトニトリルの合成
【化114】



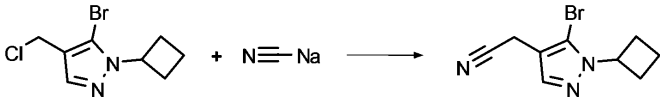
5-ブロモ-4-（クロロメチル）-1-エチル-1H-ピラゾール（5.00g、22.4mmol）のDMSO（50mL）溶液に、25℃でNaCN（2.20g、44.7mmol）を添加した。25℃で2時間攪拌した後、その混合物をEtOAc及びH₂Oで処理した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾

過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（20% EtOAcを含むPE）で精製し、2-（5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル）アセトニトリル（4.5 g、収率：94%）を淡黄色油として得た。LC/MS ESI（m/z）： 214 [M+H]⁺。

【0352】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表20】

2-(5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトニトリル	
	m/z (ESI): 240 [M+H]

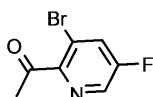
10

【0353】

1-（3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル）エタン-1-オンの合成

【化115】

20



3-ブロモ-5-フルオロピコリン酸（4.80 g、21.8 mmol）のDMF（20 mL）溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（3.19 g、32.7 mmol）、HOBt（5.90 g、43.6 mmol）、EDCI（8.45 g、43.6 mmol）及びDIPEA（14.1 g、109 mmol）を0℃で添加した。その混合物を室温で12時間攪拌した。この混合物をセライトを通して濾過し、固体を除去した。その濾液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（0→10% EtOAcを含むPE）により精製し、3-ブロモ-5-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド（4.5 g、収率78%）を薄黄色固体として得た。LC/MS ESI（m/z）： 263 [M+H]⁺。

30

【0354】

-20℃に冷却した3-ブロモ-5-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド（3.50 g、13.3 mmol）のTHF（5 mL）溶液に、臭化メチルマグネシウム（4.43 mL、13.3 mmol、3 MのTHF溶液）を添加した。この混合物を-20℃で2時間攪拌し、その後氷水でクエンチした。得られた混合物をEtOAcで2回抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（0→30% EtOAcを含むPE）により精製し、1-（3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル）エタン-1-オン（2.6 g、収率90%）を白色固体として得た。LC/MS ESI（m/z）： 218 [M+H]⁺。

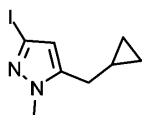
40

【0355】

5-（シクロプロピルメチル）-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾールの合成

50

【化 1 1 6】



3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (2.3 g、9.7 mmol) の攪拌 THF (40 mL) 溶液に、臭化シクロプロピルマグネシウム (0.5 M のヘキサン溶液、20.5 mL、10.3 mmol) を N_2 下、0℃で添加した。この反応物を 0℃で 1.5 時間攪拌し、その後飽和 NH_4Cl (5 mL) でクエンチし、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~50% EtOAc を含む PE) により精製し、シクロプロピル (3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール (1.6 g、収率 19%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 279 [M+H]⁺.

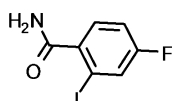
【0 3 5 6】

シクロプロピル (3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール (1.0 g、3.6 mmol) の攪拌 DCM (18 mL) 溶液に、TES (4.20 g、36.0 mmol) 及び TFA (2.7 mL、36 mmol) を 0℃で添加した。その反応物を室温で終夜攪拌した。この反応物を濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→10% EtOAc を含む PE) により精製し、5-(シクロプロピルメチル)-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール (0.60 g、収率 51%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 263 [M+H]⁺.

【0 3 5 7】

4-フルオロ-2-ヨードベンズアミドの合成

【化 1 1 7】



4-フルオロ-2-ヨード安息香酸 (5.00 g、18.8 mmol) の DCM (100 mL) 溶液に、塩化オキサリル (5.00 g、39.4 mmol) を添加し、続いて DMF (0.07 mL、0.9 mmol) を 0℃で添加した。添加後、得られた混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮乾固し、粗製塩化 4-フルオロ-2-ヨードベンゾイルを黄色油として得た。

【0 3 5 8】

塩化 4-フルオロ-2-ヨードベンゾイルの 0℃に冷却した乾燥 DCM (50 mL) 溶液に、予め冷却した、 NH_3 水 (14 mL、370 mmol、28% の H_2O 溶液) を 10 分かけて滴下した。その内部温度を添加の間 5℃未満に維持した。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。この白色固体残渣を水及び PE で粉砕し、次いで真空オーブンで乾燥して、目的の生成物である 4-フルオロ-2-ヨードベンズアミド (11 g、2 段階で収率 92%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI): m/z = 266 [M+H]⁺.

【0 3 5 9】

5-ブromo-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの合成

10

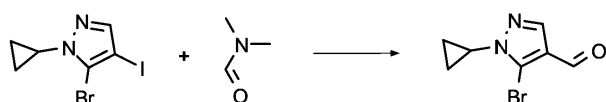
20

30

40

50

【化 1 1 8】

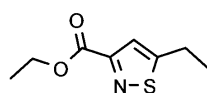


5-ブロモ-1-シクロプロピル-4-ヨード-1H-ピラゾール (2.5 g、7.98 mmol) の -78℃ の THF (30 mL) 溶液に、i-PrMgCl (1.3 M の THF 溶液、7.37 mL、9.58 mmol) を N₂ 雰囲気下で滴下した。添加後、その混合物を 0℃ で 60 分間攪拌し、-78℃ まで冷却し、その後無水 DMF (0.80 mL、10 mmol) を添加した。得られた混合物を -78℃ でさらに 2 時間攪拌した。この混合物を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、その後 DCM で抽出した (200 mL × 2)。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1 ~ 1 : 1、V/V) により精製し、目的の生成物を黄色油として得た (932 mg、収率 : 54%)。LC/MS ESI (m/z) : 215 [M+H]⁺。

【0360】

エチル 5-エチルイソチアゾール-3-カルボキシレートの合成

【化 1 1 9】



ブタン-2-オン (10.0 g、139 mmol) 及びシュウ酸ジエチル (20.3 g、139 mmol) の混合物に、ナトリウムエトキシド (3.0 M の EtOH 溶液、57.6 mL、166 mmol) を 0℃ で添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。次に、その反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) を添加することによってクエンチし、1.0 M の HCl で pH 3 にまで酸性化し、真空中で濃縮して EtOH を除去した。その残渣を EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。その後、合わせた有機層を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより、EtOAc を含む PE (0 → 75%、V/V) で精製し、エチル 2,4-ジオキソヘキサノエート (19.0 g、80%) をオレンジ色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 173 [M+H]⁺。

エチル 2,4-ジオキソヘキサノエート (3.00 g、17.4 mmol) のトルエン (30 mL) 及び酢酸 (3 mL) 溶液に、酢酸アンモニウム (3.36 g、43.6 mmol) を 0℃ で添加した。次に、得られた混合物を 80℃ で終夜攪拌した。その後その反応混合物を真空中で濃縮乾固した。その残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することにより pH 7 まで塩基性化し、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。その後合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc を含む PE (0 → 30%、V/V) で精製し、エチル 4-アミノ-2-オキソヘキサ-3-エノエート (19.0 g、80%) を黄色固体として得た。この生成物は、(Z)-及び(E)-オレフィンの混合物であった。LC/MS (ESI) (m/z) : 172 [M+H]⁺。

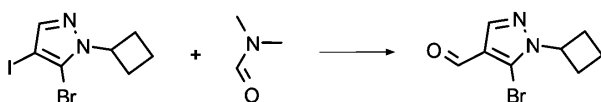
【0361】

エチル 4-アミノ-2-オキソヘキサ-3-エノエート (1.30 g、7.59 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、五硫化リン (0.84 g、7.6 mmol) を室温で

添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。その後、この反応混合物を真空中で濃縮乾固した。その残渣を EtOAc (50 mL) に溶解し、その後 30% H₂O₂ 水溶液 (6 mL) を 0℃ で添加し、0℃ で 10 分間攪拌した。10 分後、その反応混合物を EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。次に、合わせた有機相を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc を含む PE (0 → 30%、V/V) で精製し、エチル 5-エチルイソチアゾール-3-カルボキシレート (0.72 g、51%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 186 [M+H]⁺.

【0362】

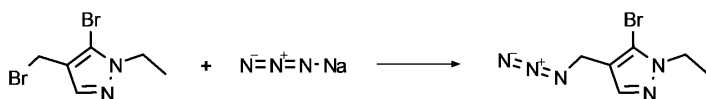
5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの合成
【化120】



5-ブロモ-1-シクロブチル-4-ヨード-1H-ピラゾール (11.0 g、33.6 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、i-PrMgCl・LiCl (1.3 M の THF 溶液、31.0 mL、40.4 mmol) を -5℃ ~ -10℃ で添加した。-10℃ で 15 分間攪拌した後、無水 DMF (3.38 mL、43.7 mmol) を添加した。その溶液を -10℃ で 30 分間攪拌した後、攪拌氷水にゆっくりと注いだ。その混合物を酢酸エチルで抽出し (100 mL × 2)、その後ブラインで洗浄し (50 mL × 2)、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 → 10% 酢酸エチルを含む石油エーテル) により精製し、5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (6.0 g、78%) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 229 [M+H]⁺.

【0363】

4-(アジドメチル)-5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾールの合成
【化121】



5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール (1.0 g、3.7 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、NaN₃ (728 mg、89.5 mmol) を 0℃ で添加した。その混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。その反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで 2 回洗浄した。最後の有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc を含む PE) により精製し、4-(アジドメチル)-5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾールを黄色油として得た (750 mg、収率: 87%)。LC/MS (ESI) m/z: 230 [M+H]⁺.

【0364】

2-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトアミドの合成

10

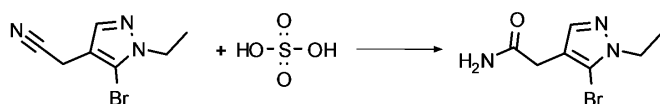
20

30

40

50

【化 1 2 2】



2-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトニトリル(4.00 g、18.7 mmol)を、濃H₂SO₄(12 mL)に0℃で添加した。添加後、その混合物を室温まで加温し、14時間攪拌した。次に、その反応混合物を氷水(150 mL)に滴下し、1Nの冷NaOH水溶液でpH8まで塩基性化した。得られた溶液を、オイルポンプにより真空中で濃縮乾固した。その残渣をDCM(188 mL)及びMeOH(12 mL)に懸濁し、その固体を濾過によって除去した。その濾液を真空中で濃縮し、2-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド(4.1 g、95%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI): m/z = 232 [M+H]⁺

【0 3 6 5】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

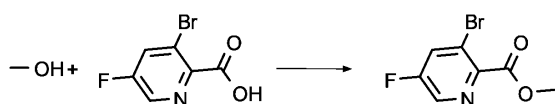
【表 2 1】

2-(5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド	
<chem>C1CCN1C=CC(C#N)=C1Br.CC(=O)OO>>C1CCN1C=CC(C(=O)N)=C1Br</chem>	m/z (ESI): 258 [M+H]

【0 3 6 6】

メチル3-ブロモ-5-フルオロピコリネートの合成

【化 1 2 3】



3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸(1.0 g、4.5 mmol)及びMeOH(30 mL)の0℃の溶液に、SOCl₂(1.7 mL、23 mmol)をN₂雰囲気下で滴下した。添加後、その混合物を0℃で2時間攪拌した。この混合物を氷水でクエンチした後、DCMで抽出した(40 mL×2)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(PE:EA=5:1)により精製し、メチル3-ブロモ-5-フルオロピコリネートを薄黄色固体として得た(1.0 g、収率:94%)。LC/MS ESI (m/z): 234 [M+H]⁺。

【0 3 6 7】

3-ブロモ-5-フルオロ-2-(トリメチルスタニル)ピリジンの合成

10

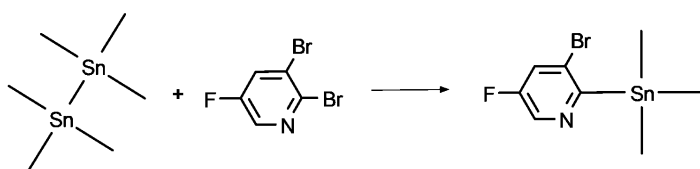
20

30

40

50

【化 1 2 4】

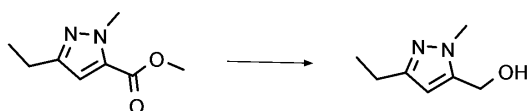


2, 3-ジブロモ-5-フルオロピリジン (1.0 g、3.9 mmol)、ヘキサメチルジスタナン (1.35 g、4.12 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (0.23 g、0.20 mmol) の混合物を含むトルエン (50 mL) を N₂ 下、110℃まで16時間加熱した。その混合物を濃縮し、EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣を中性 Al₂O₃ クロマトグラフィー (100% 石油エーテル) により精製し、3-ブロモ-5-フルオロ-2-(トリメチルスタニル)ピリジン (1.2 g、収率90%) を無色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 340 [M+H]⁺.

【0368】

(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノールの合成

【化 1 2 5】



メチル 3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (3.10 g、18.4 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、DIBAL-H (46.1 mL、46.1 mmol、1.0 M のトルエン溶液) を -78℃で30分かけて添加した。添加中、内部温度を -60℃未満に維持するように監視した。この反応物をドライアイス/アセトン浴で1時間、次いで氷浴で1時間撹拌した。その混合物を -78℃まで冷却し、過剰な EtOAc をゆっくりと添加した。メカニカルスターラーに取り付けた別の三つ口フラスコに、飽和 HCl 水溶液 (1 M) を入れた。この HCl 溶液に、その有機溶液を撹拌しながらゆっくりと注ぎ、その混合物を室温で1時間撹拌した。この2相混合物の層を分離し、その水層を EtOAc で洗浄した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた材料をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc を含む PE) により精製し、(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール (2.2 g、85%) を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 141 [M+H]⁺.

【0369】

(1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールの合成

【化 1 2 6】



メチル 1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (530 mg、3.08 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、DIBAL-H (2.5 M の MePh 溶液、5.13 mL、12.8 mmol) を -78℃で添加した。次に、その混合物を室温で16時間撹拌し、その後水 (0.3 mL)、NaOH 水溶液 (1 M、0.3

mL)、及びさらなる水(0.8 mL)を攪拌しながら連続して添加した。その混合物をEAと水の間で分配し、その後水相をさらにEAで抽出した(3×10 mL)。合わせた有機溶液を飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0→50% EAを含むPE)により精製し、[1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(380 mg、収率: 86%)を無色液体として得た。LC/MS ESI (m/z): 145 [M+H]⁺。

【0370】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表22】

10

(5-エチルイソチアゾール-3-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 144 [M+H]

【0371】

(5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールの合成
【化127】

20



5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(6.00 g、26.2 mmol)のTHF(50 mL)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0 Mのトルエン溶液、39.28 mL、39.28 mmol)を-78℃で30分かけて添加した(このプロトコルは、エステルを完全にアルコールに還元することができるように、還元剤の当量数を増加させることによって修飾することができる)。添加中、内部温度を-60℃未満に維持するように監視した。この反応物を-78℃で1時間攪拌し、その後その混合物をHCl水溶液(1 M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し(100 mL×2)、次いでブラインで洗浄し(50 mL×2)、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(30%酢酸エチルを含む石油エーテル)により精製し、(5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(4.4 g、73%)を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 231 [M+H]⁺。

30

【0372】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

40

【表23】

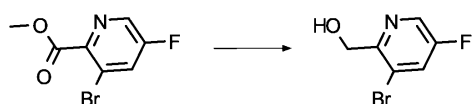
(5-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 227 [M+H]

50

【0373】

(3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの合成

【化128】



メチル3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-カルボキシレート (1.00 g、4.27 mmol) の -78℃ の THF (15 mL) 溶液に、DIBAL-H (1.21 mL、8.54 mmol) を N₂ 雰囲気下で滴下した。その混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、その後氷水でクエンチし、DCM で抽出した (40 mL × 2)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) により精製し、(3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを薄黄色固体として得た (600 mg、収率 : 68%)。LC/MS ESI (m/z) : 206 [M+H]⁺。

【0374】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

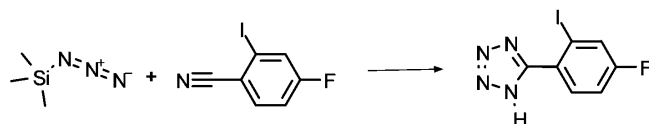
【表24】

(3-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 247 [M+H]

【0375】

5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-テトラゾールの合成

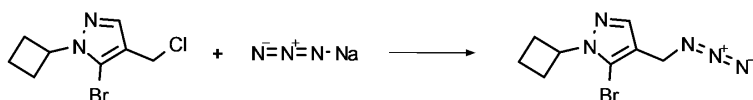
【化129】



4-フルオロ-2-ヨードベンゾニトリル (2.5 g、10 mmol)、トリメチルシリルアジド (2.92 g、25.3 mmol) 及びジブチルスタナノン (0.50 g、2.0 mmol) の混合物を含むトルエン (20 mL) を 120℃ で 18 時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣を DCM (50 mL) で希釈し、その後水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 → 50% EA を含む PE) により精製し、5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-テトラゾール (2.4 g、収率 82%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 291 [M+H]⁺。

【0376】

4-（アジドメチル）-5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾールの合成
【化130】

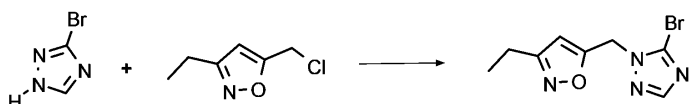


5-ブロモ-4-（クロロメチル）-1-シクロブチル-1H-ピラゾール（3.00 g、12.0 mmol）のDMF（60 mL）溶液に、NaN₃（1.17 g、18.0 mmol）を0℃にて少しずつ添加した。添加後、得られた混合物を60℃で2.5時間攪拌した。0℃まで冷却した後、その反応物を水（200 mL）で希釈し、EAで抽出した（2×100 mL）。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（10% EtOAcを含むPE）により精製し、4-（アジドメチル）-5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール（2.91 g、収率：95%）を無色油として得た。LC/MS ESI（m/z）：256 [M+H]⁺。

【0377】

5-（（5-ブロモ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）メチル）-3-エチルイソオキサゾールの合成

【化131】

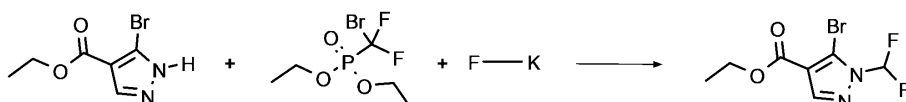


5-（クロロメチル）-3-エチル-1,2-オキサゾール（2.00 g、13.7 mmol）、3-ブロモ-1H-1,2,4-トリアゾール（2.03 g、13.7 mmol）、エチルビス（プロパン-2-イル）アミン（4.54 mL、27.47 mmol）、ヨウ化カリウム（1.14 g、6.87 mmol）の混合物を含む無水MeCN（20 mL）を、80℃で2時間攪拌した。その反応混合物を濾過して固体を除去し、その濾液をEAと水の間で分配し、層を分離した。その水層をさらにEAで抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0→3% MeOHを含むDCM）により精製し、位置異性体の5：1混合物（3.0 g、収率：85.7%）を無色油として得た。これらの異性体を分取SFC（Chiralpak IG、250×21.2 mm I.D.、5 μm、40% MeOH+0.1% NH₃水、CO₂中、50 mL/分）により分離し、5-（（5-ブロモ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）メチル）-3-エチルイソオキサゾール（ピーク1、少量の異性体、650 mg、NOESY分析による）を無色油として得た。LC/MS ESI（m/z）：257 [M+H]⁺。

【0378】

エチル5-ブロモ-1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

の合成
【化132】



10

20

30

40

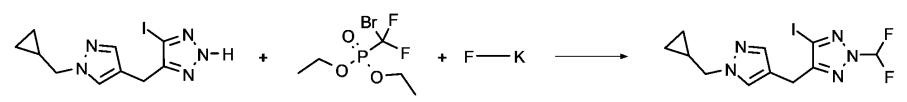
50

エチル 5-ブロモ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (14.0 g、63.9 mmol) 及び KF (7.96 g、63.9 mmol) の MeCN (60 mL) 溶液に、ジエチル (ジフルオロメチル) ホスホネート (27.43 g、102.7 mmol) を 0℃ で添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。その混合物を氷水にゆっくりと注ぎ、EA で 2 回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0→5% EtOAc を含む石油エーテル) により精製し、エチル 5-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (4.0 g、収率 23%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 269 [M+H]⁺.

【0379】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

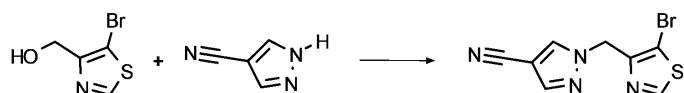
【表 25】

4-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-(ジフルオロメチル)-5-ヨード-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 380 [M+H]

【0380】

1-[(5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピラゾール-4-カルボニトリルの合成

【化 133】



(5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)メタノール (400 mg、2.06 mmol)、4-シアノピラゾール (288 mg、3.09 mmol) 及び PPh₃ (649 mg、2.47 mmol) の THF (6 mL) 溶液に、DIAD (500 mg、2.47 mmol) を 0℃ で滴下した。その混合物をその後室温で 16 時間攪拌した。その溶媒を真空下除去し、その残渣をシリカゲル (PE/EA = 1:1) により精製し、1-[(5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピラゾール-4-カルボニトリル (460 mg、83%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 269 [M+H]⁺.

【0381】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

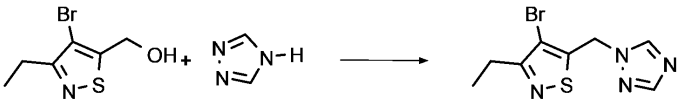
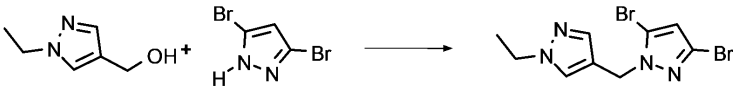
20

30

40

50

【表 2 6】

5-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-4-ブromo-3-エチルイソチアゾール	
	m/z (ESI): 273 [M+H]
3,5-ジブromo-1-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 333 [M+H]
1-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 220 [M+H]

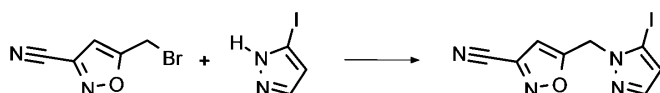
10

20

【0382】

5-((5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボニトリルの合成

【化134】



30

5-(ブromoメチル)イソオキサゾール-3-カルボニトリル(2.20g、11.7mmol)のDMF(100mL)溶液に、5-ヨード-1H-ピラゾール(2.50g、12.9mmol)及び K_2CO_3 (4.90g、35.3mmol)を25℃で添加した。25℃で2時間攪拌した後、その反応混合物をEtOAcで希釈し、次いで H_2O 及びブラインで洗浄した。その有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過後、その濾液を真空下濃縮した。その残渣をSFC(ChiralPak AD、40%MeOH+0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)により処理して精製し、位置異性体を分離して、5-((5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボニトリルを淡黄色油として得た(350mg、収率：10%、少量の位置異性体)。LC/MS ESI (m/z): 301 [M+H]⁺。

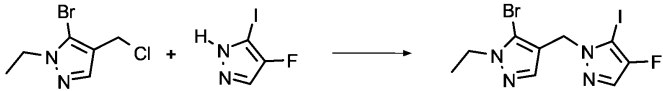
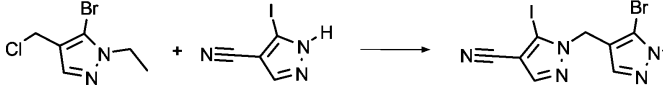
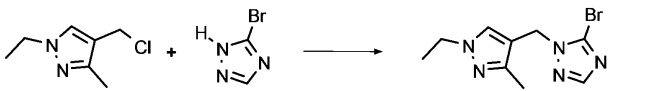
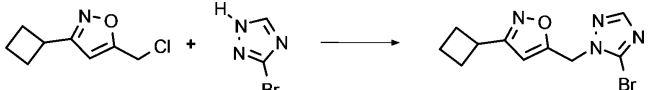
40

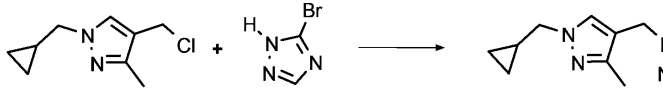
【0383】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

50

【表 2 7】

1-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-フルオロ-5-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 399 [M+H]
5-ブromo-1-エチル-4-((5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 381 [M+H]
1-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 406 [M+H]
5-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-3-((5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 403 [M+H]
3-エチル-5-((5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 304 [M+H]
5-ブromo-1-[(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール	
	m/z (ESI): 270 [M+H]
5-((5-ブromo-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-シクロプロピルイソオキサゾール	
	m/z (ESI): 283 [M+H]

5-ブromo-1-{[1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール	
	m/z (ESI): 296 [M+H]

10

20

30

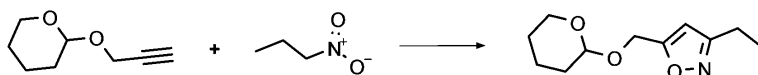
40

50

【0384】

3-エチル-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソオキサゾールの合成

【化135】



2-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(5.00g、36.7mmol)及び1-ニトロプロパン(7.00g、78.6mmol)の攪拌トルエン(40mL)溶液に、フェニルイソシアネート(17.0mL、119mmol)を添加し、続いてトリエチルアミン(2.94mL、21.2mmol)を添加した。その反応混合物を120℃に加熱し、24時間攪拌した。室温まで冷却した後、その反応混合物を1mLの水でクエンチし、この混合物を室温で1時間攪拌した。沈殿を濾過により除去し、その濾液を濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(0→20% EtOAcを含むPE)により精製して、3-エチル-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソオキサゾール(10.0g、収率61%)を黄色シロップとして得た。LC/MS ESI (m/z): 212 [M+H]⁺.

【0385】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

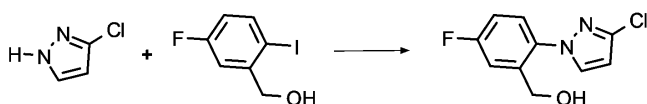
【表28】

3-(シクロプロピルメチル)-5-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 238 [M+H]
3-シクロブチル-5-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 238 [M+H]

【0386】

2-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)メタノールの合成

【化136】



(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)メタノール(25.0g、99.2mmol)のトルエン(250mL)溶液に、3-クロロ-1H-ピラゾール(11.2g、109mmol)、K₂CO₃(27.4g、198.4mmol)及びCuI(1.9g、9

． 9 mmol) を添加した。この反応物を、 N_2 下、 $120^\circ C$ で 12 時間撹拌した。この反応物を濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5→25% EtOAc を含む PE) によって精製し、(2-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル) メタノール (21.1 g、収率 85%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 227 $[M+H]^+$ 。

【0387】

3-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾールの合成

【化137】



3-メトキシ-1H-ピラゾール (1.00 g、10.2 mmol) の撹拌 THF (15 mL) 溶液に、NaH (0.46 g、12 mmol、60% の鉱油溶液) を N_2 下、 $0^\circ C$ で添加した。 $0^\circ C$ で 1 時間撹拌した後、[2-(クロロメトキシ)エチル] トリメチルシラン (2.5 mL、14 mmol) の THF (3 mL) 溶液を滴下した。その反応物を $0^\circ C$ で 1 時間撹拌し、飽和 NH_4Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で抽出した。その有機相を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾固して、3-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (2.20 g、収率 91%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 229.1 $[M+H]^+$ 。

【0388】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

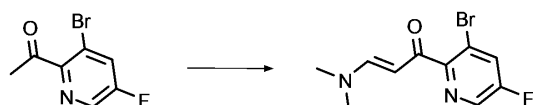
【表29】

4,5-ジヨード-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 452 $[M+H]$

【0389】

(E)-1-(3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オンの合成

【化138】



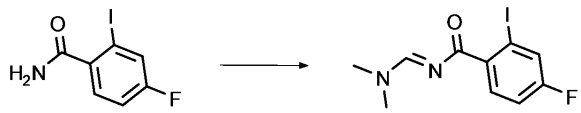
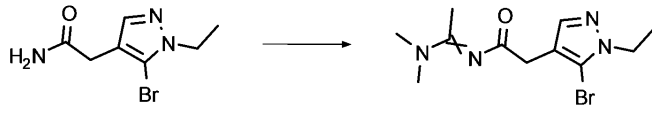
1-(3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オン (2.60 g、11.9 mmol) の (ジメトキシメチル) ジメチルアミン (10 mL) 溶液を、 $120^\circ C$ で 12 時間撹拌した。室温まで冷却した後、その混合物をオイルポンプにより濃縮し、その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (0→40% EtOAc を含む PE) により精製し、(E)-1-(3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-

3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-エン-1-オン(3.0 g、収率92%)を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 273 $[M+H]^+$ 。

【0390】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

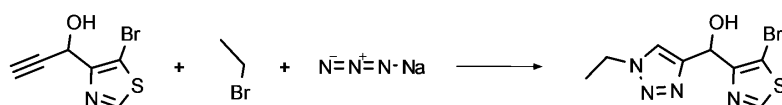
【表30】

N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-4-フルオロ-2-ヨードベンズアミド	
	m/z (ESI): 321 $[M+H]^+$
2-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(ジメチルアミノ)エチリデン)アセトアミド	
	m/z (ESI): 301 $[M+H]^+$

【0391】

(5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノールの合成

【化139】



密閉管中、ブロモエタン(1.68 g、15.1 mmol)、アジ化ナトリウム(0.98 g、15.1 mmol)のTHF(5 mL)及びH₂O(5 mL)溶液を、80℃で4時間攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却した後、1-(5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-2-イン-1-オール(1.10 g、5.04 mmol)、アスコルビン酸Na(0.20 g、1.01 mmol)、CuSO₄(0.16 g、1.01 mmol)、t-BuOH(10 mL)を連続して添加した。その混合物を50℃で18時間攪拌した後、濾過した。その濾液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0→10% MeOHを含むDCM)により精製し、(5-ブロモチアゾール-4-イル)(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール(0.7 g、48%)を無色油として得た。MS (ESI): m/z = 289 $[M+H]^+$ 。

【0392】

1-[(3-ヨードピリジン-2-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリルの合成

10

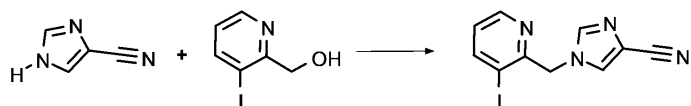
20

30

40

50

【化 1 4 0】



トリフェニルホスファン（712 mg、2.72 mmol）のTHF（7 mL）溶液を、N₂下、0℃まで冷却した。次に、DIAD（549 mg、2.71 mmol）を含むTHF（7 mL）を添加した。その後、その混合物を0℃で白色固体が沈殿するまで攪拌した。次に、その混合物に、1H-イミダゾール-4-カルボニトリル（152 mg、1.63 mmol）を含むTHF（4 mL）を0℃で添加した。その後、この混合物に、（3-ヨードピリジン-2-イル）メタノール（319 mg、1.36 mmol）を含むTHF（6 mL）を添加した。その混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、DCMで希釈した。その溶液を飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0→100% EAを含むPE）により精製し、1-[(3-ヨードピリジン-2-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル（309 mg、収率：73%）を黄色油として得た。LC/MS（ESI） m/z： 311 [M+H]⁺。

【0393】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

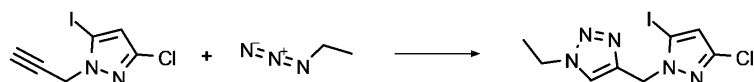
【表 3 1】

1-((3-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 281 [M+H]

【0394】

4-[(3-クロロ-5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)-メチル]-1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾールの合成

【化 1 4 1】



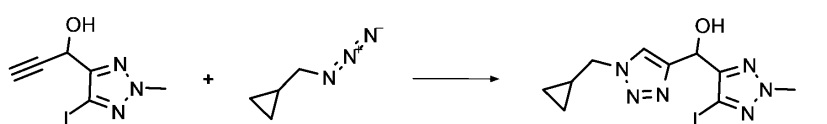
3-クロロ-5-ヨード-1-（プロパ-2-イン-1-イル）-1H-ピラゾール（0.550 g、2.06 mmol）のtert-ブチルアルコール（15 mL）溶液に、水（15 mL）、CuSO₄（20 mg、0.14 mmol）及びアスコルビン酸ナトリウム（20 mg、0.10 mmol）を添加し、続いてアジ化エチル（10 mL、5.0 mmol、0.5 NのTHF溶液）を25℃で添加した。添加後、得られた混合物を密閉管中、50℃で16時間攪拌した。次いでその混合物を真空中で濃縮し、tert-ブチルアルコールのほとんどを除去した。その残渣をDCM（20 mL）及びH₂O（10 mL）で処理した。その有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0→50% EtOAcを含むPE）及びSFC（Chiral Pak AD、250×4.6 mm 5 μm、30% EtOH+0

・ 1% NH₃ 水、CO₂ 中) により精製し、4-[(3-クロロ-5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)-メチル]-1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール(210 mg、収率30%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI): m/z = 338 [M+H]⁺。

【0395】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表32】

(1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 361 [M+H]

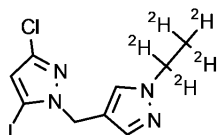
10

【0396】

3-クロロ-1-((1-(エチル-d5)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-1H-ピラゾールの合成

20

【化142】



(1-(エチル-d5)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(1.07 g、8.16 mmol)の攪拌DCM(20 mL)溶液に、SOCl₂(1.80 mL、24.5 mmol)を0℃で添加した。その反応物を25℃で16時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、粗製4-(クロロメチル)-1-(エチル-d5)-1H-ピラゾール(1.22 g、収率99%)を黄色油として得た。

30

【0397】

3-クロロ-5-ヨード-1H-ピラゾール(1.83 g、8.02 mmol)及びCs₂CO₃(7.84 g、24.06 mmol)の混合物を含むDMF(30 mL)に、4-(クロロメチル)-1-(エチル-d5)-1H-ピラゾール(1.20 g、8.02 mmol)のDMF(3 mL)溶液を、N₂下、0℃で添加した。この反応物を80℃で1時間攪拌した。その反応混合物を水(60 mL)に注ぎ、EtOAcで抽出した(30 mL×2)。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)により精製し、その後DCM及びPEから再結晶して、3-クロロ-1-((1-(エチル-d5)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-1H-ピラゾール(700 mg、収率26%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 342 [M+H]⁺。

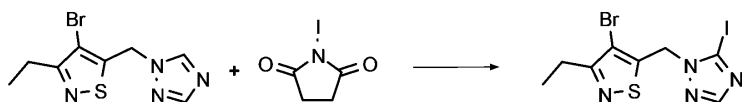
40

【0398】

4-ブromo-3-エチル-5-((5-ヨード-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)イソチアゾールの合成

50

【化 1 4 3】



5-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-4-ブロモ-3-エチルイソチアゾール (1.90 g、6.99 mmol) の周囲温度の攪拌 AcOH (60 mL) 溶液に、NIS (3.60 g、21.0 mmol) を添加した。得られた混合物を 80℃で16時間攪拌した。その濾液を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュ相クロマトグラフィー (0→30% EtOAc を含む石油エーテル) により精製し、4-ブロモ-3-エチル-5-((5-ヨード-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)イソチアゾール (2.0 g) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ESI) m/z: 399 [M+H]⁺.

【0399】

(3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メタノールの合成

【化 1 4 4】



3-エチル-5-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]-1,2-オキサゾール (17.4 g、82.4 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、Amberlyst 15 (26 mg、83 mmol) を添加した。その混合物を 45℃で6時間、激しく攪拌した。濾過し、溶媒を真空中で除去して赤色残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (15→30% EtOAc を含む PE) により精製して、(3-エチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メタノール (8.05 g、収率: 77%) を薄黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 128 [M+H]⁺.

【0400】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表 3 3】

(3-(シクロプロピルメチル)イソオキサゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 154 [M+H]
(3-シクロブチルイソオキサゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 154 [M+H]

【0401】

5-ブロモ-3-メトキシ-1H-ピラゾールの合成

10

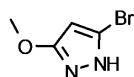
20

30

40

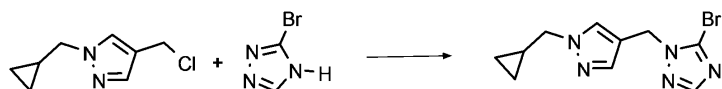
50

【化 1 4 5】



3-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (2.20 g、9.63 mmol) の攪拌 THF (30 mL) 溶液に、n-BuLi (4.0 mL、10 mmol、2.5 M の THF 溶液) を N₂ 下、-78℃ で添加した。-78℃ で 1 時間攪拌した後、CBr₄ (2.20 g、6.63 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下した。その反応物を 0℃ で 1 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (150 mL) で抽出した。その有機相を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 4 : 1, V/V) により精製し、5-ブロモ-3-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (1.8 g、収率 58%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 307.0 [M+H]⁺.
【0402】

5-ブロモ-3-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (1.80 g、5.86 mmol) 及び TFA (3.00 mL、40.4 mmol) の DCM (15 mL) 溶液を、25℃ で 4 時間攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮した。その残渣をアセトニトリル (15 mL) 及び NH₄OH 水溶液 (3.0 mL、22 mmol) で希釈した。その混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。その反応物を減圧下濃縮し、5-ブロモ-1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾールの合成
【化 1 4 6】



4-(クロロメチル)-1-((シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール (950 mg、5.56 mmol) 及び K₂CO₃ (1.50 g、11.1 mmol) の混合物を含む DMF (15 mL) に、3-ブロモ-4H-1,2,4-トリアゾール (906 mg、6.10 mmol) を添加した。その後、その混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物をオイルポンプにより濃縮し、EtOAc で希釈した。その溶液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取 HPLC (カラム : YMC TA C18 250 * 20 mm 5 μm、MeCN を含む H₂O + 0.1% FFA) により精製し、5-ブロモ-1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール (100 mg、2 段階で収率 6%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 282 [M+H]⁺.
【0404】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

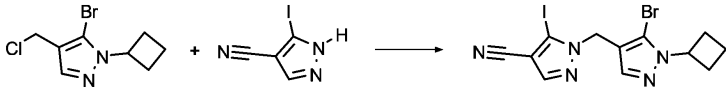
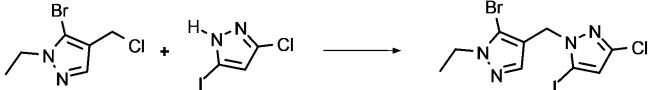
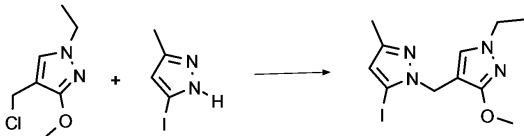
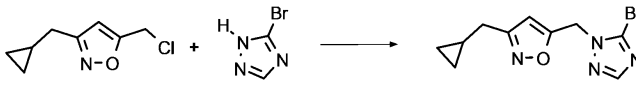
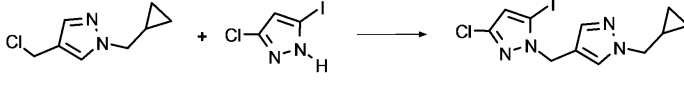
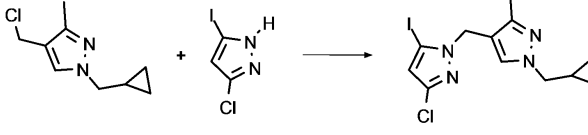
20

30

40

50

【表 3 4】

1-((5-ブromo-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 432 [M+H]
5-ブromo-4-((3-クロロ-5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 415 [M+H]
1-エチル-4-[(5-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-メトキシ-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
5-((5-ブromo-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-(シクロプロピルメチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
3-クロロ-1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 363 [M+H]
3-クロロ-1-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 377 [M+H]

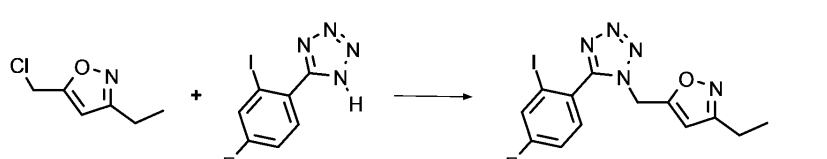
10

20

30

40

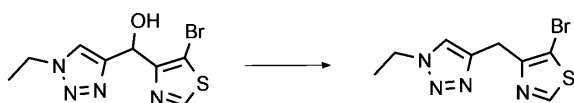
50

5-ブロモ-1-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 323 [M+H]
5-ブロモ-1-[(1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 287 [M+H]
3-エチル-5-((5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 400 [M+H]

【0405】

4-[(5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾールの合成

【化147】



(5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール(700mg、2.42mmol)のTFA(20mL)溶液に、トリエチルシラン(7.8mL、48mmol)を添加した。その容器を密閉し、得られた混合物を50℃で16時間攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EAを含むPE(0→100%)で溶出して精製し、4-[(5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール(0.6g、91%)を薄黄色固体として得た。LC/MS(ESI): m/z = 273 [M+H]⁺。

【0406】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

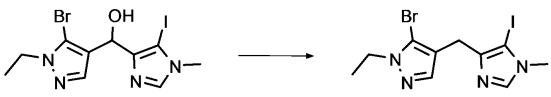
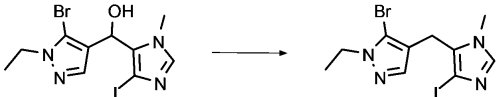
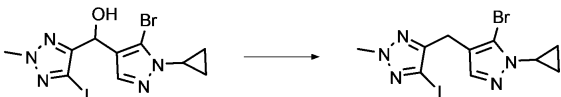
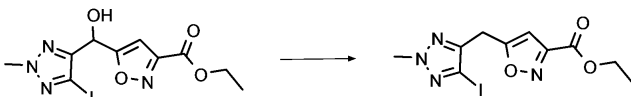
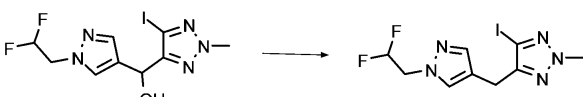
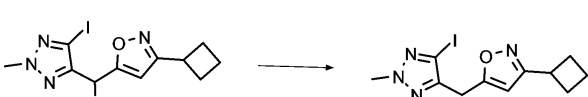
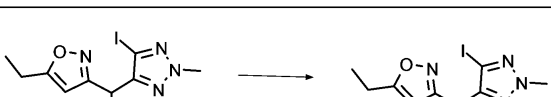
20

30

40

50

【表 3 5】

5-ブロモ-1-エチル-4-((5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
5-ブロモ-1-エチル-4-((4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
4-((5-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 408 [M+H]
エチル 5-((5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 363 [M+H]
4-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 354 [M+H]
4-[(3-シクロブチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 345 [M+H]
4-[(5-エチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 319 [M+H]

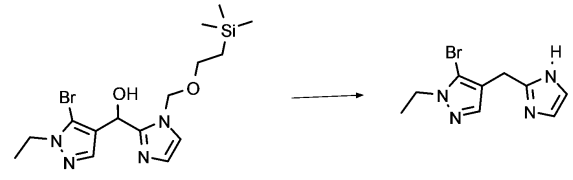
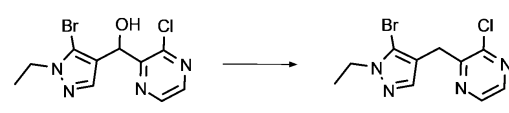
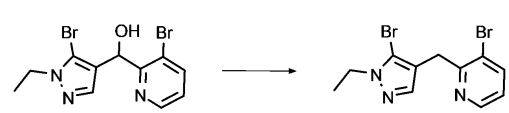
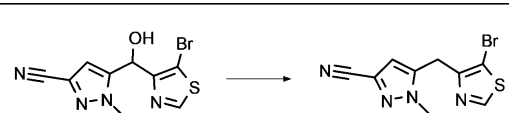
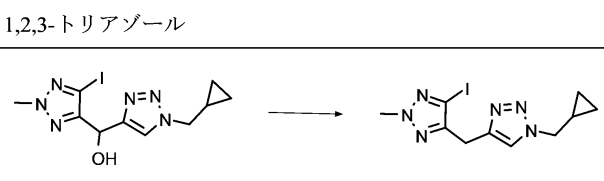
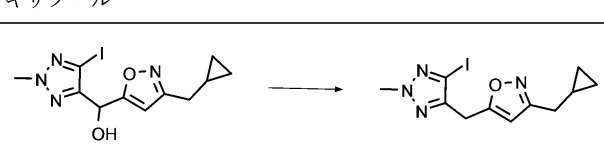
10

20

30

40

50

3-エチル-5-((5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 255 [M+H]
2-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-クロロピラジン	
	m/z (ESI): 301 [M+H]
3-ブロモ-2-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリジン	
	m/z (ESI): 344 [M+H]
5-((5-ブロモチアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
1-(シクロプロピルメチル)-4-((5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 345 [M+H]
3-(シクロプロピルメチル)-5-((5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 345 [M+H]

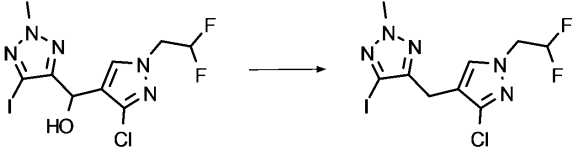
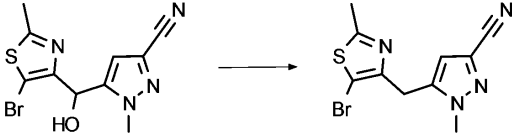
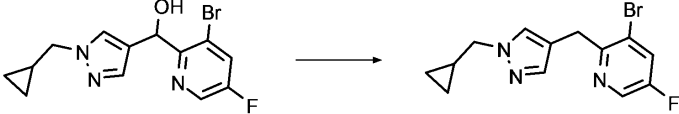
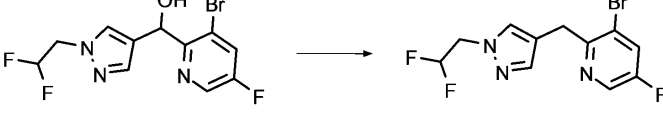
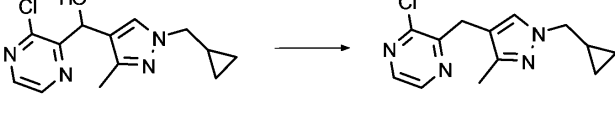
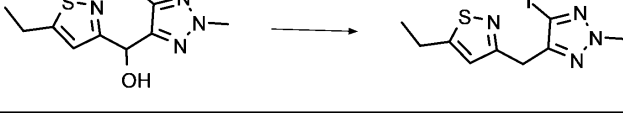
10

20

30

40

50

4-((3-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 388 [M+H]
5-((5-ブロモ-2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 297 [M+H]
3-ブロモ-2-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-フルオロピリジン	
	m/z (ESI): 310 [M+H]
3-ブロモ-2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-フルオロピリジン	
	m/z (ESI): 320 [M+H]
2-クロロ-3-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピラジン	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
5-エチル-3-((5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソチアゾール	
	m/z (ESI): 335 [M+H]

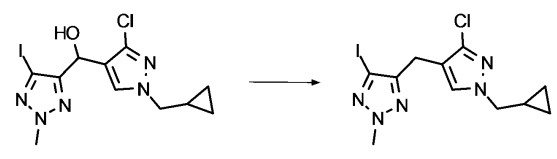
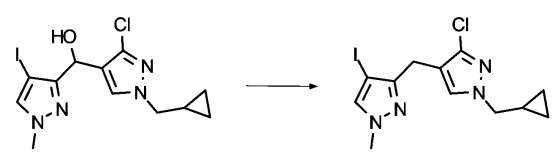
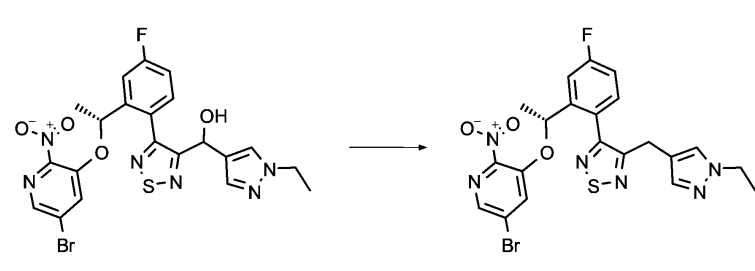
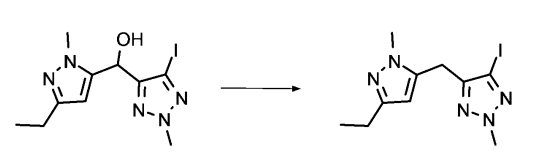
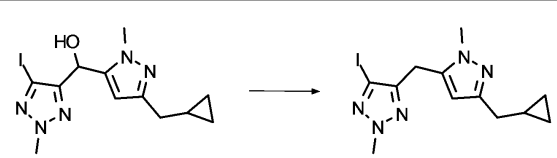
10

20

30

40

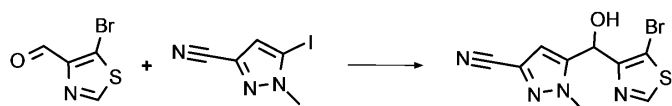
50

4-{[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 378 [M+H]
3-{[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 377 [M+H]
(R)-3-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1,2,5-チアジアゾール	
	m/z (ESI): 533 [M+H]
4-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 332 [M+H]
4-{[3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル}-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 358 [M+H]

【 0 4 0 7 】

5 - ((5 - ブロモチアゾール - 4 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリルの合成

【 化 1 4 8 】



10

20

30

40

50

5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (650 mg、2.79 mmol) の攪拌 THF (20 mL) 溶液に、臭化イソプロピルマグネシウム (3.1 mL、1 M の THF 溶液、3.1 mmol) を 0℃ で添加した。0℃ で 30 分間攪拌した後、5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-カルバルデヒド (643 mg、3.35 mmol) の THF (2 mL) 溶液を滴下した。その反応物を 0℃ でさらに 30 分間攪拌し、飽和 NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (20 mL × 2)。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc を含む PE) により精製し、5-((5-ブロモチアゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (450 mg、収率 54%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 299 [M+H]⁺.

10

【0408】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

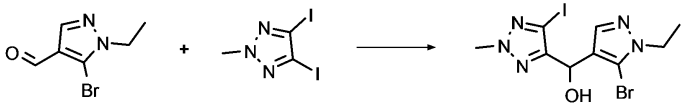
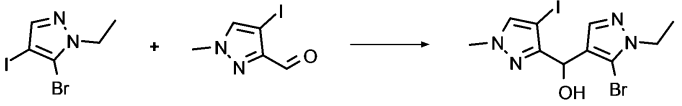
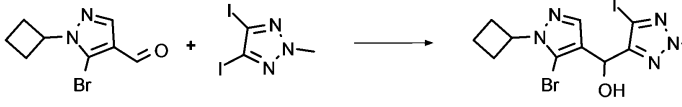
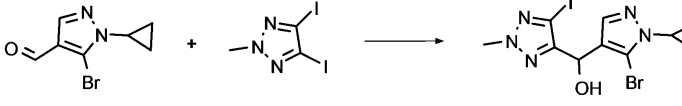
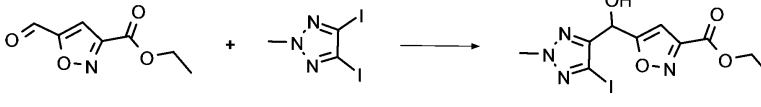
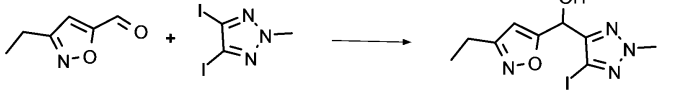
20

30

40

50

【表 3 6】

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 412 [M+H]
(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 411 [M+H]
(5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 438 [M+H]
(5-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 424 [M+H]
エチル 5-(ヒドロキシ(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 379 [M+H]
(3-エチルイソオキサゾール-5-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 335 [M+H]

10

20

30

40

50

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 401 [M+H]
(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-ブロモピリジン-2-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(3-(シクロプロピルメチル)イソオキサゾール-5-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 361 [M+H]
(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 362 [M+H]
(1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 402 [M+H]

10

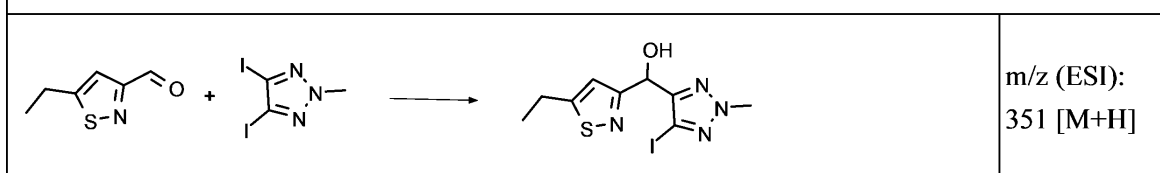
20

30

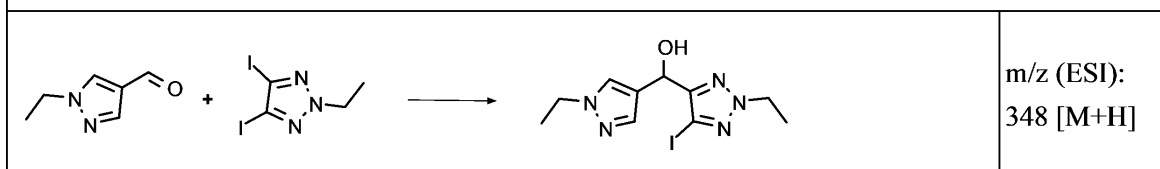
40

50

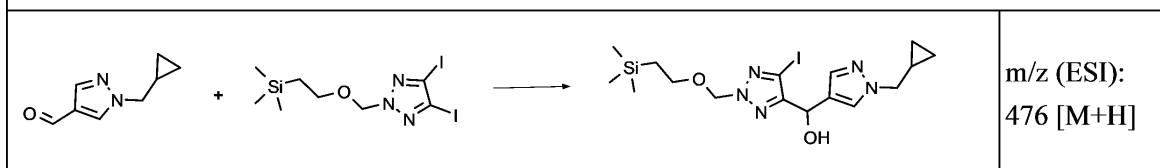
(5-エチルイソチアゾール-3-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール



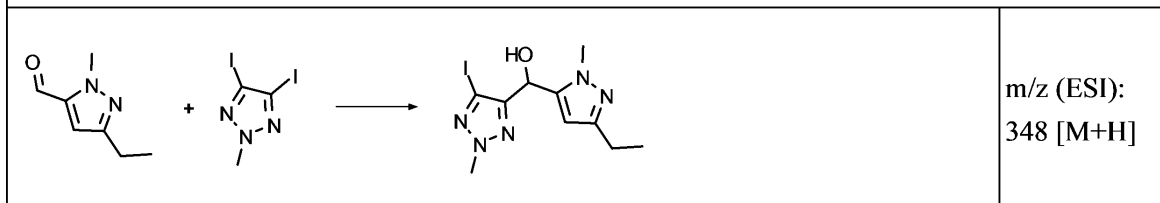
(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(2-エチル-5-ヨード-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール



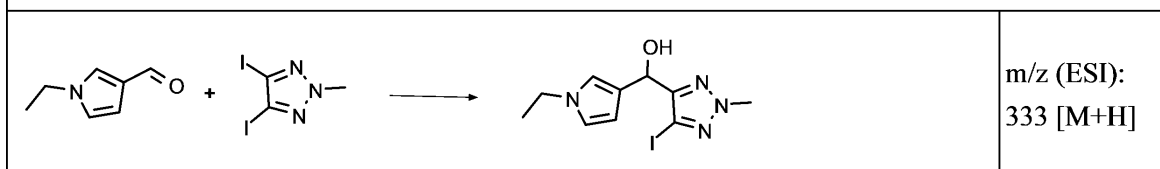
(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール



(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール



(1-エチル-1H-ピロール-3-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール



【 0 4 0 9 】

〔 2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル 〕 トリメチルスタ
ナンの合成

10

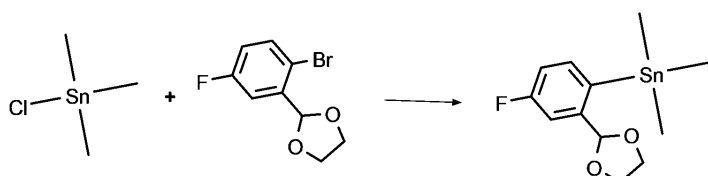
20

30

40

50

【化 1 4 9】

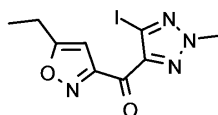


2- (2-ブロモ-5-フルオロフェニル) -1, 3-ジオキソラン (1.0 g、4.0 mmol) の THF (20 mL) 混合物に、*n*-BuLi (1.78 mL、4.45 mmol、2.5 M) を -78℃ で滴下した。その混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。次いで、塩化トリメチルスズ (4.45 mL、4.45 mmol、1.0 M の THF 溶液) をこの混合物に滴下した。得られた混合物を -78℃ で 15 分間攪拌した。その混合物を、飽和 NH₄Cl (50 mL) で 0℃ にてクエンチし、EtOAc で抽出した (50 mL × 3)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し (20 mL × 2)、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc を含む PE) で精製して、[2- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -4-フルオロフェニル] トリメチルスタナン (600 mg、収率：44%) を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z) : 333 [M+H]⁺.

【0 4 1 0】

4- (5-エチル-1, 2-オキサゾール-3-カルボニル) -5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾールの合成

【化 1 5 0】



5-エチル-1, 2-オキサゾール-3-カルボン酸 (1.6 g、11.3 mmol)、EDCI (3.36 g、17.5 mmol)、HOBt (2.37 g、17.5 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.25 g、12.9 mmol) 及び TEA (2.29 g、22.7 mmol) の混合物を含む DMF (10 mL) を、0℃ で攪拌した。その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、EA で抽出した (80 mL × 3)。その有機層を分離し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL × 3) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1、V/V) により精製し、5-エチル-N-メトキシ-N-メチル-1, 2-オキサゾール-3-カルボキサミド (1.5 g、70%) を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 185 [M+H]⁺.

【0 4 1 1】

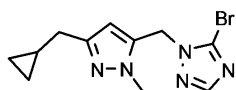
4, 5-ジヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール (1.65 g、4.93 mmol) の THF (20 mL) 混合物を、N₂ で 3 回脱気し、これに臭化イソプロピルマグネシウム (3.79 mL、4.93 mmol、1.3 M の 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) を 0℃ で 2 時間添加した。5-エチル-N-メトキシ-N-メチル-1, 2-オキサゾール-3-カルボキサミド (0.91 g、4.93 mmol) をこの混合物に添加し、0℃ で 2 時間攪拌した。その混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、EA で抽出した (80 mL × 3)。その有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラ

フィー（PE：EA＝2：1、V／V）により精製し、4-（5-エチル-1，2-オキサゾール-3-カルボニル）-5-ヨード-2-メチル-2H-1，2，3-トリアゾール（310mg、19%）を淡黄色油として得た。LC／MS ESI（m／z）： 333 [M+H]⁺。

【0412】

5-ブromo-1-（（3-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）メチル）-1H-1，2，4-トリアゾールの合成

【化151】



10

（3-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール（1.05g、6.32mmol）の攪拌DCM（20mL）溶液に、SOCl₂（1.40mL、19mmol）を0℃で添加した。室温で2時間攪拌した後、その反応混合物を濃縮して、粗製5-（クロロメチル）-3-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール（1.16g、収率99%）を黄色油として得た。

【0413】

5-ブromo-1H-1，2，4-トリアゾール（0.88g、5.96mmol）及びCs₂CO₃（1.94g、5.96mmol）の混合物を含むDMF（30mL）に、5-（クロロメチル）-3-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール（1.10g、5.96mmol）のDMF（3mL）溶液を滴下した。その反応物を80℃で5時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回で抽出した。これらの有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝2：1）及びSFC（ChiralPak IA、250×21.2mm I.D.、5μm、30%MeOH+0.1%NH₃水、CO₂中）により精製し、5-ブromo-1-（（3-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）メチル）-1H-1，2，4-トリアゾール（300mg、収率18%）を無色油として得た。LC／MS（ESI）（m／z）： 296 [M+H]⁺。

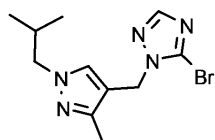
20

30

【0414】

5-ブromo-1-（（1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）-1H-1，2，4-トリアゾールの合成

【化152】



40

（1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メタノール（800mg、4.76mmol）の無水ジクロロメタン（30mL）溶液に、塩化チオニル（3.45mL、47.6mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。この反応溶液を直接濃縮して、粗製4-（クロロメチル）-1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール（950mg）を白色固体として得た。

【0415】

粗製4-（クロロメチル）-1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール（500

50

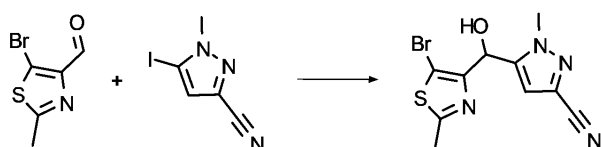
mg、2.68 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、3-ブロモ-4H-1,2,4-トリアゾール (594 mg、4.01 mmol) 及び K_2CO_3 (925 mg、6.70 mmol) を N_2 雰囲気下で添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。この溶液を EtOAc で希釈した。この溶液を水 (30 mL × 3) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (50% EtOAc を含む PE) に続いて SFC (ChiralCell OD、250 × 21.2 mm、30% MeOH + 0.1% NH_3 水、 CO_2 中) により精製し、5-ブロモ-1-((1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール (92 mg、収率12%) を無色液体として得た。LC/MS (ESI): $m/z = 298$ $[M+H]^+$.

10

【0416】

5-((5-ブロモ-2-メチルチアゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルの合成

【化153】



20

5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (900 mg、3.86 mmol) の THF (9 mL) 溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム-塩化リチウム錯体 (3.27 mL、4.25 mmol、1.3 M の THF 溶液) を 0°C で滴下し、その混合物を室温で2時間攪拌した。2時間後、5-ブロモ-2-メチルチアゾール-4-カルバルデヒド (796 mg、3.86 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。その後、その反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) を添加することによりクエンチし、EA で抽出し (3 × 10 mL)、全有機相を混合し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0 → 5% MeOH を含む DCM) により精製し、5-((5-ブロモ-2-メチルチアゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (553 mg、46%) を黄色粘性物質として得た。LC/MS ESI (m/z): 313 $[M+H]^+$.

30

【0417】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表37】

[1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル](5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 374 $[M+H]$

40

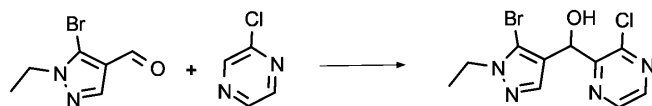
【0418】

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (3-クロロピラジン-2

50

ーイル) メタノールの合成

【化 1 5 4】

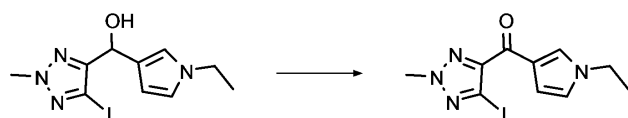


2-クロロピラジン (1.00 g、8.73 mmol) の -78°C の THF (35 mL) 溶液に、LiTMP (1.0 M の THF 溶液、11.4 mL、11.4 mmol) を N_2 雰囲気下で滴下した。添加後、その混合物を -70°C で 0.5 時間攪拌し、次いで 5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.13 g、10.5 mmol) の THF (5 mL) 溶液を添加した。得られた混合物を -70°C でさらに 1.5 時間攪拌した。その混合物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、次いで DCM で 2 回抽出した (40 mL $\times$ 2)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc を含む PE) により精製し、(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (3-クロロピラジン-2-イル) メタノールを黄色油として得た (1.29 g、収率 47%)。LC/MS ESI (m/z): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0 4 1 9】

(1-エチル-1H-ピロール-3-イル) (5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メタノンの合成

【化 1 5 5】

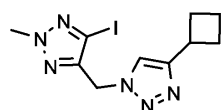


(1-エチル-1H-ピロール-3-イル) (5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メタノール (400 mg、1.20 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、酸化マンガン (IV) (1.57 g、18.1 mmol) を添加した。次いでその混合物を室温で 2 時間攪拌した。その反応物を濾過し、その残渣を DCM で洗浄した。その濾液を濃縮し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (0% ~ 50% PE を含む EA) により精製し、(1-エチル-1H-ピロール-3-イル) (5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メタノン (188 mg、収率 47%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 331.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0 4 2 0】

4-[(4-シクロブチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル] -5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾールの合成

【化 1 5 6】



(5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メタノール (900 mg、4.00 mmol) の SOCl_2 (5.8 mL、80 mmol) 混合物を

室温で1時間攪拌した。その混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)で0℃にてクエンチし、EAで抽出した(50 mL×3)。その有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(50% EtOAcを含むPE)により精製して、4-(クロロメチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール(900 mg、87%)を淡黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0421】

4-(クロロメチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール(900 mg、3.40 mmol)及び NaN_3 (454 mg、6.90 mmol)の混合物を含むDMF(10 mL)を0℃で攪拌した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物をEAで抽出した(50 mL×3)。その有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(50% EtOAcを含むPE)により精製し、4-(アジドメチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール(880 mg、95%)を淡黄色油として得た。

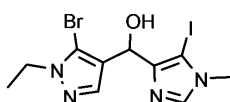
【0422】

4-(アジドメチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール(200 mg、0.75 mmol)、エチニルシクロブタン(182 mg、2.27 mmol)、 CuSO_4 (20 mg、0.12 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(20 mg、0.10 mmol)の混合物を含む $t\text{-BuOH}$ (10 mL)及び H_2O (10 mL)を室温で2時間攪拌した。その混合物をEAで抽出した(40 mL×3)。その有機層を合わせ、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(5% MeOHを含むDCM)により精製し、4-シクロブチル-1-[(5-ヨード-2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール(100 mg、38%)を淡黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0423】

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノールの合成

【化157】



4, 5-ジヨード-1H-イミダゾール(8.0 g、25.01 mmol)及びLiCl(0.13 g、3.13 mmol)の-10℃のTHF(50 mL)懸濁液に、臭化メチルマグネシウム(3M、6.59 mL、6.59 mmol)を N_2 雰囲気下で滴下した。その混合物を-10℃で30分間攪拌した。次に、この混合物に、臭化イソプロピルマグネシウム(1.3M、2.65 mL、3.44 mmol)を滴下し、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。その後、この混合物に、5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(6.09 g、30.0 mmol)を-10℃で添加し、得られた混合物を室温でさらに2時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出し(3×50 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→30% MeOHを含むDCM)により精製し、(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-1H-イミダゾール-4-イル)メタノールを白色固体として得た(3.5 g、収率: 35%)。LC/MS (ESI) m/z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0424】

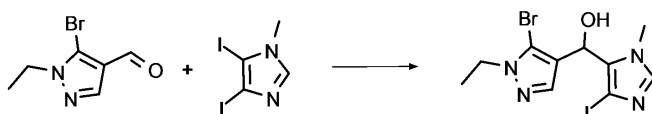
(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (5-ヨード-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール (3.50 g、8.82 mmol) の-10℃のDMF (60 mL) 溶液に、炭酸セシウム (4.31 g、13.2 mmol) を添加した。この混合物を-10℃で15分間攪拌した。その後、その懸濁液に、ヨードメタン (0.60 mL、9.7 mmol) を滴下し、得られた混合物を-10℃で1.5時間攪拌した。次に、この反応混合物を濾過し、その濾液を水 (50 mL) で希釈し、EtOAcで抽出した (3×50 mL)。合わせた有機層を濃縮し、飽和NH₄Cl水溶液 (3×30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0→10% MeOHを含むDCM) により精製し、(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノールを白色固体として得た (903 mg、収率25%)。LC/MS (ESI) m/z: 411 [M+H]⁺.

10

【0425】

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メタノールの合成

【化158】



20

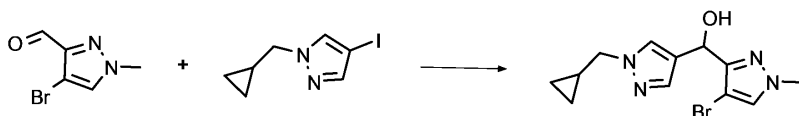
4,5-ジヨード-1-メチル-1H-イミダゾール (2.00 g、5.99 mmol) の-70℃のDCM (100 mL) 溶液に、臭化エチルマグネシウム (1M、6.59 mL、6.59 mmol) をN₂雰囲気下で滴下した。その混合物を-70℃で30分間攪拌した。次に、その混合物に、5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.34 g、6.59 mmol) のDCM (10 mL) 溶液を添加し、-70℃で2時間攪拌した。その反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL) でクエンチし、DCMで抽出し (3×50 mL)、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (30% EtOAcを含むPE) により精製し、(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メタノールを黄色油として得た (1.80 g、収率: 73%)。LC/MS (ESI) m/z: 411 [M+H]⁺.

30

【0426】

(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) (1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) メタノールの合成

【化159】



40

1-(シクロプロピルメチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール (415 mg、1.67 mmol) の攪拌THF (5 mL) 溶液に、i-PrMgCl・LiCl (1.3 mL、1.3 MのTHF溶液、1.7 mmol) をN₂下、0℃で滴下した。0℃で1時間攪拌した後、4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (316 mg、1.67 mmol) のTHF (1 mL) 溶液を0℃で添加した。その反応物を室温で

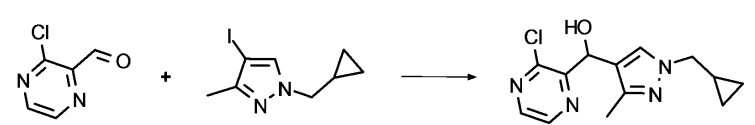
50

2時間攪拌し、飽和NH₄Cl（10mL）でクエンチし、EtOAc（10mL）で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝1：1）により精製し、（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）（1-（シクロプロピルメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メタノール（258mg、収率50%）を黄色油として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：311 [M+H]⁺。

【0427】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

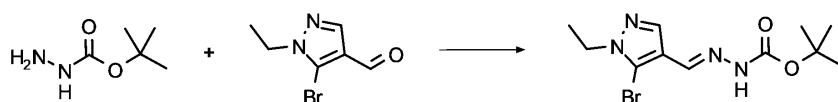
【表38】

(3-クロロピラジン-2-イル)(1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 279 [M+H]

【0428】

tert-ブチル（E）-2-（（5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチレン）ヒドラジン-1-カルボキシレート

【化160】



5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（3g、14.8mmol）及び（tert-ブトキシカルボニル）ヒドラジン（1.9g、14.8mmol）のMeOH（30mL）溶液を、25℃で12時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮して、粗製tert-ブチル（E）-2-（（5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチレン）ヒドラジン-1-カルボキシレート（4.71g、収率100%）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LC/MS（ESI）：m/z＝317 [M+H]⁺。

【0429】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

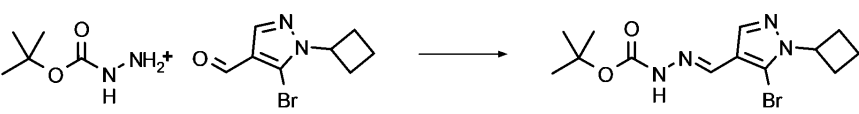
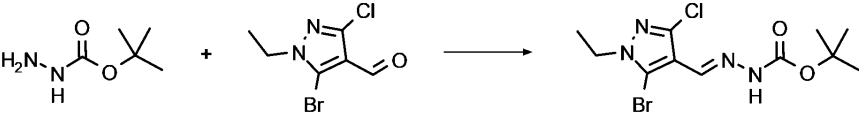
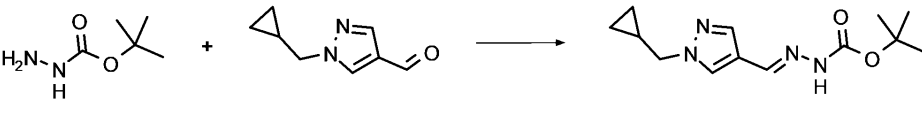
20

30

40

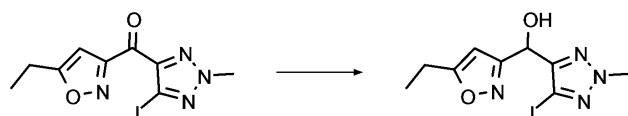
50

【表 3 9】

(E)-tert-ブチル 2-((5-ブromo-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)ヒドラジンカルボキシレート	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
tert-ブチル(E)-2-((5-ブromo-3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)ヒドラジン-1-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 351 [M+H]
tert-ブチル(E)-2-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)ヒドラジン-1-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 265 [M+H]

【0430】

(5-エチル-1,2-オキサゾール-3-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノールの合成
【化161】



4-(5-エチル-1,2-オキサゾール-3-カルボニル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール(310mg、0.93mmol)のMeOH(2mL)混合物にNaBH₄(35mg、0.93mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。その混合物を飽和NH₄Cl水溶液(10mL)で0℃にてクエンチし、EAで抽出した(20mL×3)。その有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:1、V/V)により精製し、(5-エチル-1,2-オキサゾール-3-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール(150mg、48.1%)を淡黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 335 [M+H]⁺。

【0431】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

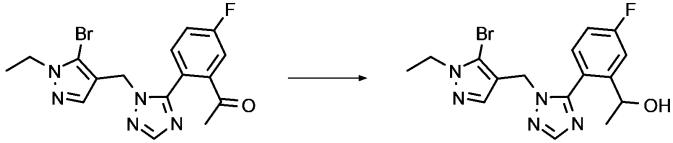
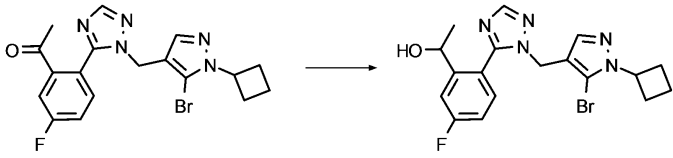
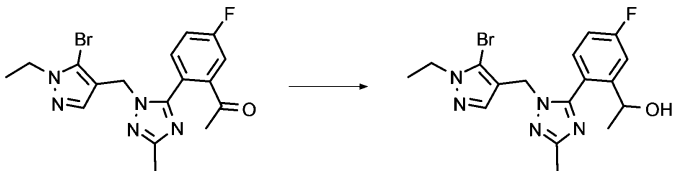
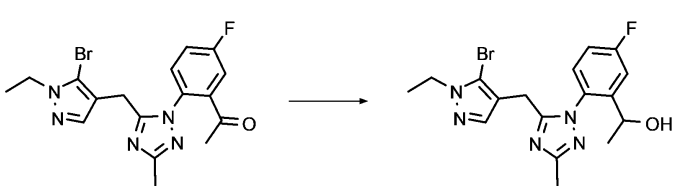
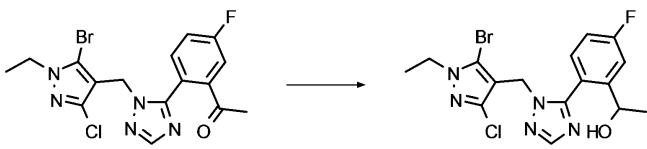
20

30

40

50

【表 40】

1-(2-{1-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 394 [M+H]
1-(2-(1-((5-ブromo-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタノール		
		m/z (ESI): 420 [M+H]
1-(2-(1-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタノール		
		m/z (ESI): 408 [M+H]
1-(2-(5-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 408 [M+H]
1-(2-{1-[(5-ブromo-3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 428 [M+H]

10

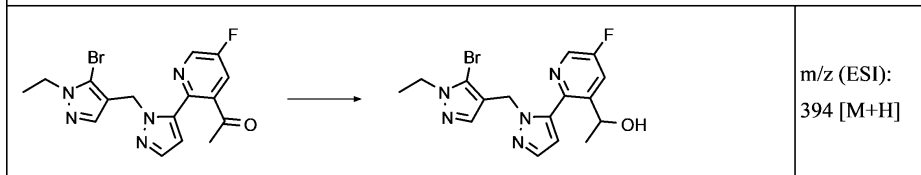
20

30

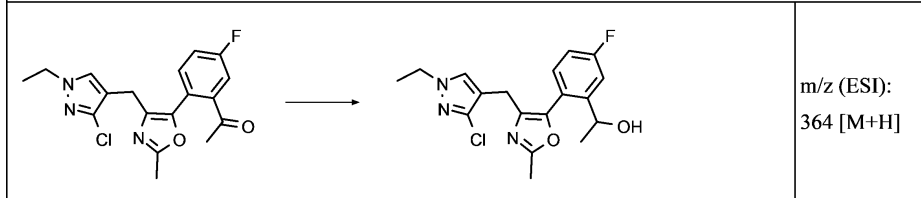
40

50

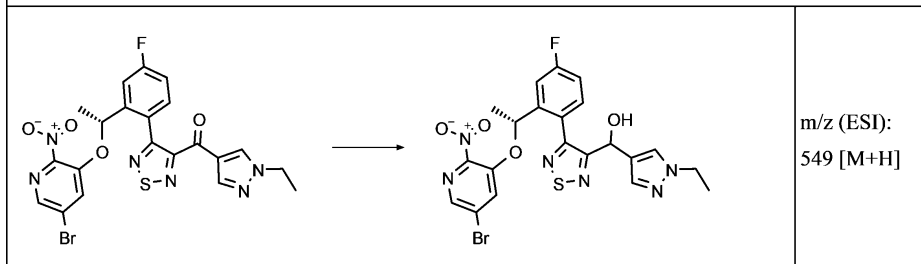
1-(2-(1-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロ
ピリジン-3-イル)エタン-1-オール



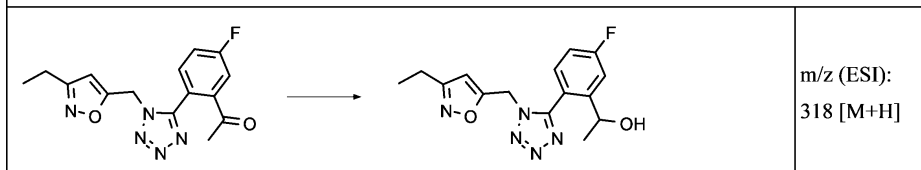
1-(2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フ
ルオロフェニル)エタン-1-オール



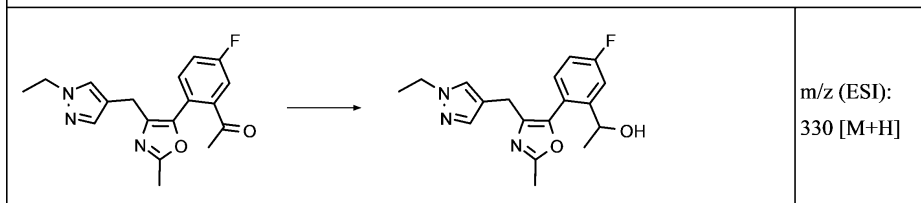
(4-(2-((R)-1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-1,2,5-チ
アジアゾール-3-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール



1-(2-(1-((3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-1H-テトラゾール-5-イル)-5-フルオロフェ
ニル)エタン-1-オール



1-(2-(4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフ
ェニル)エタン-1-オール



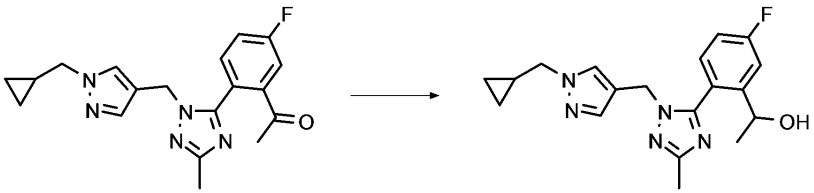
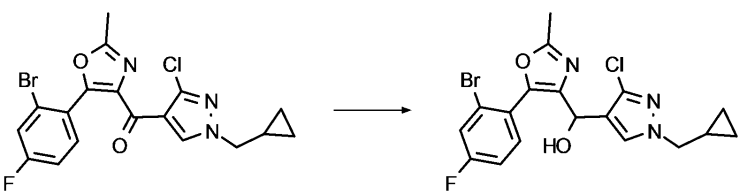
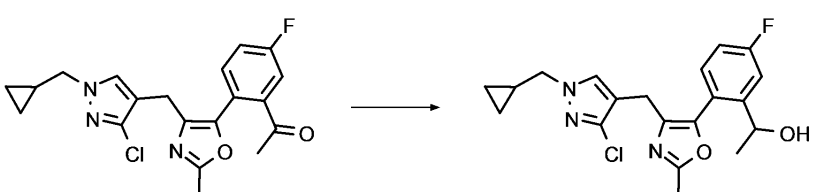
10

20

30

40

50

1-(2-(1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 356 [M+H]
[5-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル][[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 440 [M+H]
1-[2-(4-{[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 390 [M+H]

【 0 4 3 2 】

2-エチル-4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-2H-1,2,3-トリアゾールの合成

【化162】



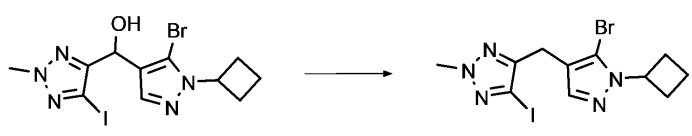
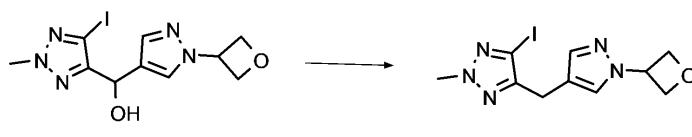
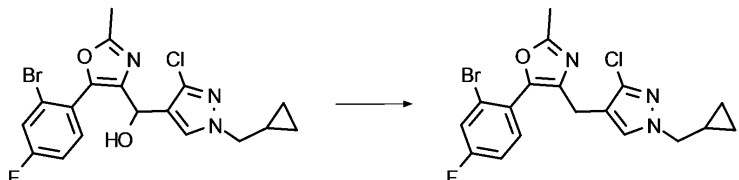
(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(2-エチル-5-ヨード-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール(190mg、0.547mmol)のDCM(1mL)溶液に、Et₃SiH(191mg、1.64mmol)及びTFA(250mg、2.19mmol)を0℃で添加し、次いでその混合物を25℃で2時間攪拌した。その混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液でpH7まで塩基性化し、次いでDCM(15mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、その後濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、10→50%EtOAcを含むPE)により精製し、2-エチル-4-[(1-

エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-2H-1,2,3-トリアゾール(184mg、収率：98%)淡黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 332.0 [M+H]⁺.

【0433】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

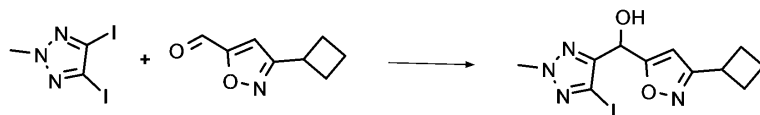
【表41】

4-[(5-ブromo-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 422 [M+H]
4-ヨード-2-メチル-5-((1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 346 [M+H]
5-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-[[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-2-メチル-1,3-オキサゾール	
	m/z (ESI): 424 [M+H]

【0434】

(3-シクロブチルイソオキサゾール-5-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノールの合成

【化163】



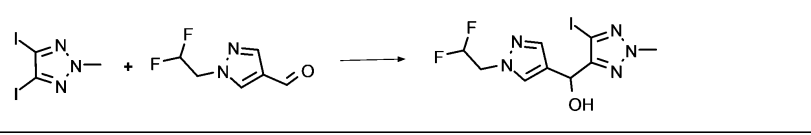
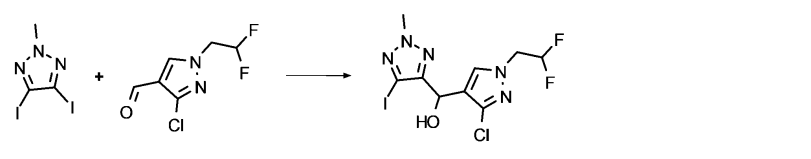
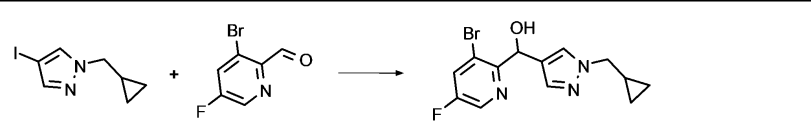
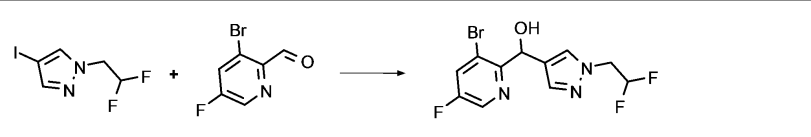
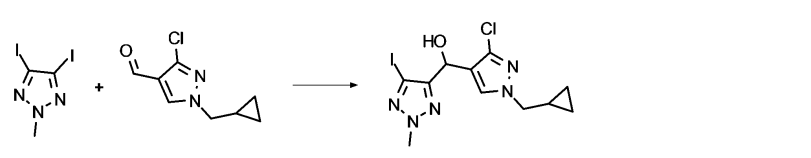
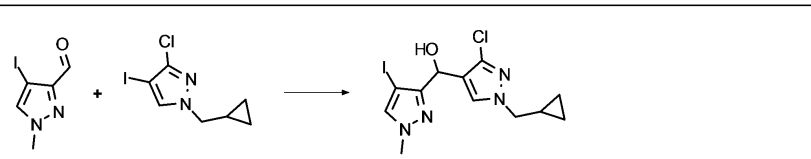
4,5-ジヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール(1.1g、3.18mmol)のTHF(20mL)溶液に、臭化イソプロピルマグネシウム(3.2mL)を-15℃で添加した。その混合物を1時間攪拌した後、3-シクロブチル-1,2-オキサゾール-5-カルバルデヒド(400mg、2.65mmol)のTHF(10mL)溶液を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。その反応混合物を水でクエンチし、EtOAc(100mL)で抽出した。合わせたEtOAc層をブラインで精製し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、MeOHを含むDCM(0→5%)で溶出して精製し、(

3-シクロブチルイソオキサゾール-5-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール(420mg、44%)薄黄色油として得た。LC/MS (ESI): $m/z = 361$ $[M+H]^+$.

【0435】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表42】

(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 370 $[M+H]$
(3-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 404 $[M+H]$
(3-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 326 $[M+H]$
(3-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 336 $[M+H]$
[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル](5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 394 $[M+H]$
[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル](4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 393 $[M+H]$

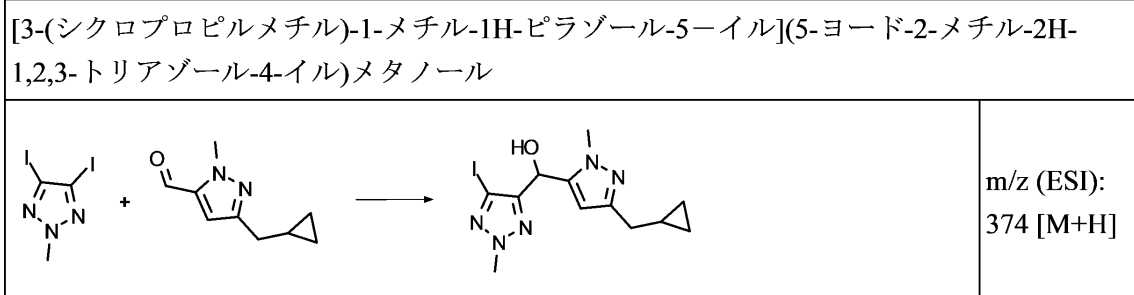
10

20

30

40

50

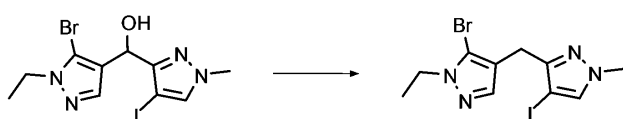


10

【0436】

5-ブロモ-1-エチル-4-((4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾールの合成

【化164】



20

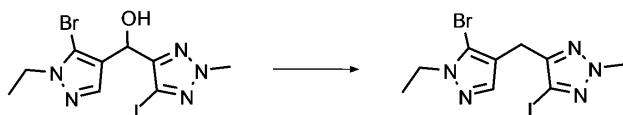
(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール(800mg、1.90mmol)のDCM(5mL)溶液に、トリエチルシラン(1.80g、15.6mmol)及びTFA(1.45mL、19.5mmol)を0℃で添加した。0℃で2時間攪拌した後、その混合物を飽和NaHCO₃でpH8まで中和した。得られた混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(0→60%EAcを含むPE)により精製し、5-ブロモ-1-エチル-4-((4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾールを黄色油として得た(700mg、収率：91%)。LC/MS ESI (m/z)：395 [M+H]⁺。

30

【0437】

4-[(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾールの合成

【化165】



40

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール(800mg、1.94mmol)及びTES(2.8mL、16mmol)の混合物を含むTFA(5mL)を30℃で0.5時間攪拌した。その混合物をNaHCO₃で0℃にてpH8に調整し、次いでEAcで抽出した(50mL×2)。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(30%EAcを含むPE)により精製し、4-[(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール(750m

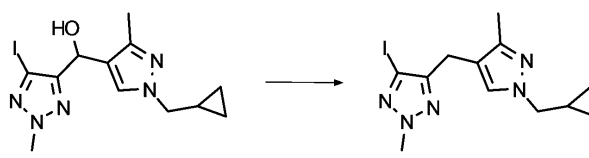
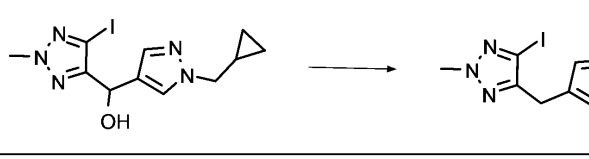
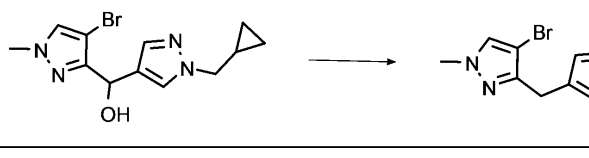
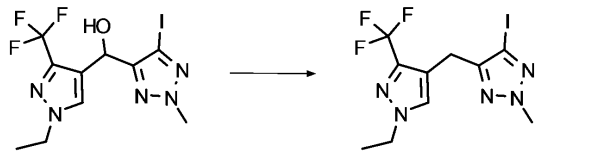
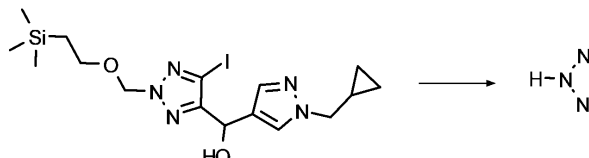
50

g、収率：97%)を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 396 [M+H]⁺.

【0438】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表43】

4-{{1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}メチル}-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 358 [M+H]
4-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 344 [M+H]
4-ブromo-3-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 295 [M+H]
4-((1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 386 [M+H]
4-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-2H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 330 [M+H]

【0439】

5-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-4-((5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾールの合成

10

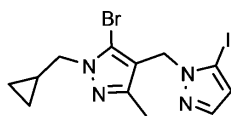
20

30

40

50

【化 1 6 6】



5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.00 g、4.11 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、DI B A L-H (5.50 mL、8.23 mmol) を N₂ 下、-78℃で滴下した。この反応混合物を N₂ 下、-78℃で2時間攪拌した。その反応混合物を室温まで加温した。その反応混合物に飽和酒石酸ナトリウムカリウム四水和物溶液を添加し、室温で2時間攪拌した。その混合物を Et O A c で2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂ S O₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (800 mg、79%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 245 [M+H]⁺.

【0 4 4 0】

(5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (1.50 g、6.12 mmol) の D C M (20 mL) 溶液に、S O C l₂ (1.4 mL、18 mmol) を添加した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、粗製5-ブロモ-4-(クロロメチル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール (1.6 g、99%) を無色油として得た。

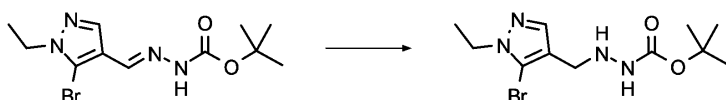
【0 4 4 1】

5-ヨード-1H-ピラゾール (662 mg、3.42 mmol) 及び K₂ C O₃ (1.41 g、10.2 mmol) の混合物を含む D M F (30 mL) に、5-ブロモ-4-(クロロメチル)-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール (900 mg、3.45 mmol) の D M F (1 mL) 溶液を0℃で滴下した。その混合物を N₂ 下、80℃で8時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、Et O A c で希釈した。この混合物をブラインで洗浄し、無水 Na₂ S O₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、さらに S F C により精製して、5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4-(5-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール (170 mg、12%) を無色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 421 [M+H]⁺.

【0 4 4 2】

tert-ブチル 2-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート

【化 1 6 7】



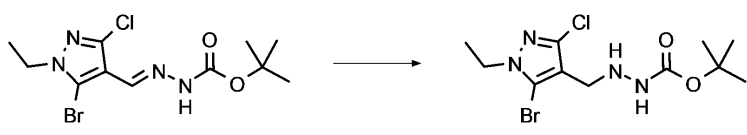
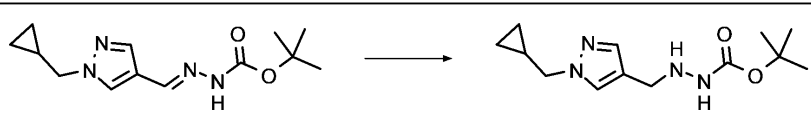
tert-ブチル (E)-2-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)ヒドラジン-1-カルボキシレート (4.71 g、14.8 mmol) の A c O H (15 mL) 及び M e O H (10 mL) 溶液に、Na B H₃ C N (1.20 g、18.9 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を25℃で12時間攪拌した。減圧下濃縮した後、その残渣を Et O A c に溶解し、Na₂ C O₃ 水溶液及びブラインで

洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（ $0 \rightarrow 30\% \text{EtOAc}$ を含む PE ）で精製し、*tert*-ブチル 2-((5-ブロモ-1-エチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)メチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート（ 3.5 g 、収率 69% ）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）： $m/z = 319$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0443】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

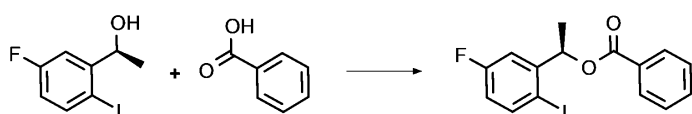
【表 4 4】

tert-ブチル 2-((5-ブロモ-3-クロロ-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート			10
		m/z (ESI): 353 $[\text{M}+\text{H}]$	
tert-ブチル 2-((1-(シクロプロピルメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート			20
		m/z (ESI): 267 $[\text{M}+\text{H}]$	

【0444】

(*R*)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エチルベンゾエートの合成

【化 1 6 8】



(*1S*)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エタン-1-オール（ 1.00 g 、 3.76 mmol ）、安息香酸（ 0.550 g 、 4.51 mmol ）及びトリフェニルホスフィン（ 1.18 g 、 4.51 mmol ）の混合物を含む THF （ 30 mL ）に、 DIAD （ 0.89 mL 、 4.5 mmol ）を N_2 下、 0°C で滴下した。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、水に注ぎ、次いで EtOAc で抽出した（ $50 \text{ mL} \times 2$ ）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、 $1 \rightarrow 5\%$ 酢酸エチルを含む石油エーテル）で精製して、(*1R*)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エチルベンゾエート（ 1.2 g 、 86% ）を黄色固体として得た。LC/MS（ESI）： $m/z = 371$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0445】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

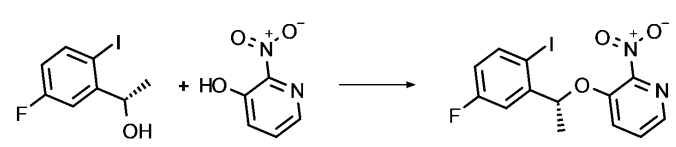
20

30

40

50

【表 4 5】

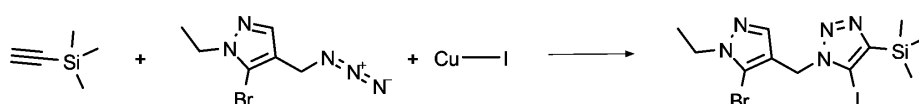
(R)-3-(1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 389 [M+H]

10

【0 4 4 6】

1-[(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾールの合成

【化 1 6 9】



20

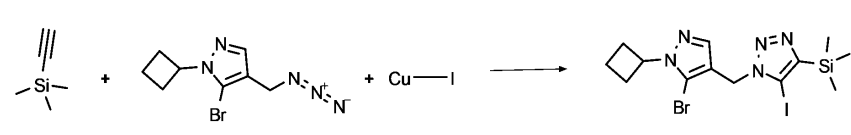
4-(アジドメチル)-5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール(1.20g、5.21mmol)のMeCN(15mL)溶液に、CuI(1.12g、5.89mmol)、DIPEA(760mg、5.89mmol)、NBS(1.05g、5.89mmol)及びエチニルトリメチルシラン(0.83mL、5.9mmol)を添加した。次いでこの混合物をN₂で3回脱気し、25℃で16時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を氷水及びEtOAcで処理した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→20%MeOHを含むDCM)により精製し、1-[(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール(320mg、収率：14%)を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 454 [M+H]⁺。

30

【0 4 4 7】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表 4 6】

1-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 480 [M+H]

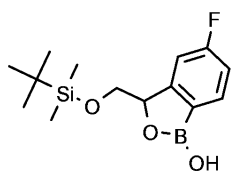
40

【0 4 4 8】

3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-フルオロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-1(3H)-オール

50

【化 170】



(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)メタノール(10.0g、39.7mmol)のCHCl₃(150mL)溶液に、二酸化マンガ(3.4g、39.7mmol)を添加した。得られた混合物を66℃で終夜攪拌した。室温まで冷却した後、その反応混合物を濾過し、その濾液を濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(0→30%EAを含むPE)により精製し、5-フルオロ-2-ヨードベンズアルデヒド(9.1g、収率：92%)を薄黄色固体として得た。LC-MS ESI (m/z)：251 [M+H]⁺

【0449】

N₂雰囲気下、臭化メチルトリフェニルホスホニウム(14.7g、41.1mmol)の乾燥THF(100mL)溶液を、-10℃まで冷却し、カリウムtert-ブトキシド(4.60g、41.1mmol)を添加した。15分後、5-フルオロ-2-ヨードベンズアルデヒド(8.60g、34.2mmol)を添加し、その反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。氷水(150mL)を添加し、その混合物をEAで抽出した(3×50mL)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で25℃にて蒸発に供した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0→20%EAを含むPE)により精製し、2-エテニル-4-フルオロ-1-ヨードベンゼン(10g、収率：118%)を溶媒を含む無色油として得た。LC/MS (ESI) m/z：249 [M+H]⁺。

2-エテニル-4-フルオロ-1-ヨードベンゼン(8.50g、34.3mmol)のt-BuOH(75mL)及びH₂O(25mL)溶液に、N-メチルモルホリンN-オキシド(12.0g、51.4mmol、50%水溶液)及びK₂O₄・2H₂O(0.10g、cat.)を添加した。この反応物を室温で48時間攪拌した。その反応物を飽和Na₂S₂O₃水溶液を添加することによりクエンチした。その混合物を室温でさらに4時間攪拌した。この混合物をEAで抽出し(50mL×3)、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0→100%EAを含むPE)により精製し、1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エタン-1,2-ジオール(6.1g、収率：63%)を白色固体として得た。LC-MS ESI (m/z)：283 [M+H]⁺

【0450】

1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エタン-1,2-ジオール(5.30g、18.8mmol)のDMF(50mL)溶液に、イミダゾール(2.60g、37.6mmol)及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド(3.00g、19.7mmol)を添加した。その混合物を室温で終夜攪拌し、水で希釈し、その後EAで抽出した(30mL×3)。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0→50%EAを含むPE)により精製し、2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エタン-1-オールを得た(6.4g、収率：86%)。LC-MS ESI (m/z)：397 [M+H]⁺

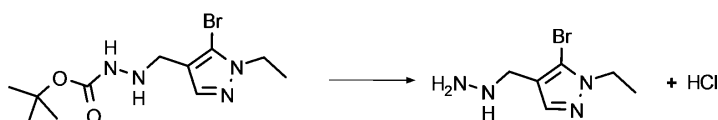
【0451】

2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エタン-1-オール(3.0g、7.6mmol)のTHF(40.0mL)溶液に、i-PrMgCl(14.6mL、18.9mmol、1.3M)を0℃で滴

下した。その混合物を室温で1時間攪拌した。ホウ酸トリメチル（2.00 g、18.9 mmol）をこの混合物に0℃で滴下し、攪拌を室温で2時間続けた。その反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EAで抽出した（3×30 mL）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（0→100% EAを含むPE）により精製し、3- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} -5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2,1-ベンゾオキサボロール-1-オール（1.3 g、収率：58%）を無色油として得た。LC-MS ESI（m/z）： 297 [M+H]⁺。

【0452】

5-ブromo-1-エチル-4-(ヒドラジニルメチル)-1H-ピラゾール塩酸塩の合成
【化171】



tert-ブチル 2-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート（3.5 g、11 mmol）のMeOH（15 mL）溶液に、HClのジオキサン溶液（10 mL、4 N）を添加した。その反応混合物を25℃で12時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、その残渣をPEで粉砕した。得られた固体を濾過により回収し、PEで洗浄し、真空中で乾燥して、5-ブromo-1-エチル-4-(ヒドラジニルメチル)-1H-ピラゾール塩酸塩（2.5 g、収率89%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）： m/z = 219 [M+H]⁺。

【0453】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表47】

5-ブromo-1-シクロブチル-4-(ヒドラジニルメチル)-1H-ピラゾール塩酸塩	
	m/z (ESI): 245 [M+H]
5-ブromo-3-クロロ-1-エチル-4-(ヒドラジニルメチル)-1H-ピラゾール塩酸塩	
	m/z (ESI): 253 [M+H]
1-(シクロプロピルメチル)-4-(ヒドラジニルメチル)-1H-ピラゾール塩酸塩	
	m/z (ESI): 167 [M+H]

【0454】

1-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパー-2-イン-1-オールの合成

10

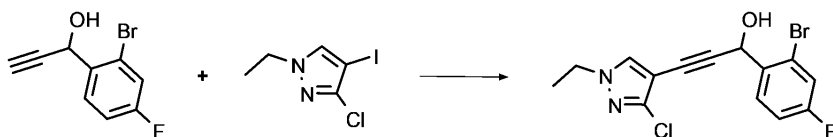
20

30

40

50

【化 1 7 2】



1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)プロパ-2-イン-1-オール (4.00 g、17.5 mmol) 及び 3-クロロ-1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール (4.90 g、19.2 mmol) の混合物を含むトリエチルアミン (40 mL) に、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (1.2 g、1.7 mmol) 及び CuI (0.67 g、3.5 mmol) を添加した。その反応溶液を N₂ 下、室温で 18 時間攪拌した。その反応物を真空中で濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→50% EtOAc を含む PE) により精製し、1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパ-2-イン-1-オール (3.3 g、収率 53%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 357 [M+H]⁺. 【0455】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

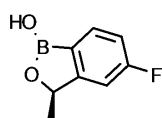
【表 4 8】

1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパ-2-イン-1-オール	
	m/z (ESI): 363 [M+H]
1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-イン-1-オール	
	m/z (ESI): 349 [M+H]

【0456】

(R)-5-フルオロ-3-メチルベンゾ[c][1,2]オキサボロール-1(3H)-オールの合成

【化 1 7 3】



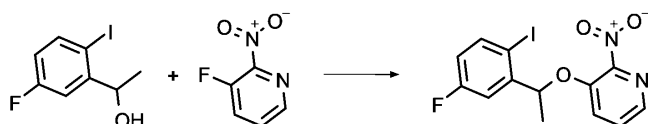
(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エチルベンゾエート (300 m

g、0.81 mmol) のメタノール (8 mL) 溶液に、NaOH (32 mg、0.81 mmol) の水 (8 mL) 溶液を添加した。その混合物を室温で終夜攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、その後 EtOAc で抽出した (50 mL × 2)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 → 5 % 酢酸エチルを含む石油エーテル) で精製して、(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル) エタン-1-オール (150 mg、70 %) を白色固体として得た。LC/MS (ESI): m/z = 267 [M+H]⁺.
【0457】

塩化イソプロピルマグネシウム-塩化リチウム錯体の 1.3 M の THF 溶液 (72.3 mL、94.0 mmol) を、(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル) エタン-1-オール (10.00 g、37.59 mmol) の THF (120 mL) 混合物に N₂ 下、-40 °C で滴下した。その混合物を N₂ 下、-40 °C で 1 時間攪拌し、次いで -10 °C までさらに 0.5 時間加温した後、ホウ酸トリメチル (10.67 mL、93.97 mmol) を -10 °C で 10 分かけて滴下した。N₂ 下、室温で終夜攪拌した後、その反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (100 mL) に注ぎ、次いで EtOAc で抽出した (50 mL × 2)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 → 10 % EtOAc を含む PE) により精製して、(R)-5-フルオロ-3-メチルベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール-1 (3H)-オール (4.0 g、64 %) を無色油として得た。LC/MS (ESI): m/z = 167 [M+H]⁺.
【0458】

3-(1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル) エトキシ)-2-ニトロピリジンの合成

【化174】



1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル) エタン-1-オール (9.20 g、34.6 mmol) の 0 °C の THF (180 mL) 溶液に、NaH (1.38 g、34.6 mmol、60 % 鉱油溶液) を 10 分かけて少しずつ添加した。添加後、その混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、次いで 3-フルオロ-2-ニトロピリジン (4.91 g、34.6 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下した。氷浴を取り外し、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。その反応混合物を DCM (200 mL) と水 (200 mL) の間で分配した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0 → 30 % EtOAc を含む PE) により精製して、3-(1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル) エトキシ)-2-ニトロピリジン (5.3 g、収率: 39 %) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 389 [M+H]⁺.
【0459】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した:

10

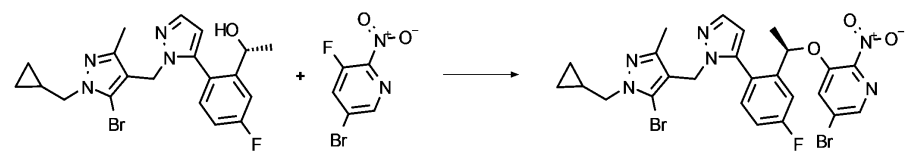
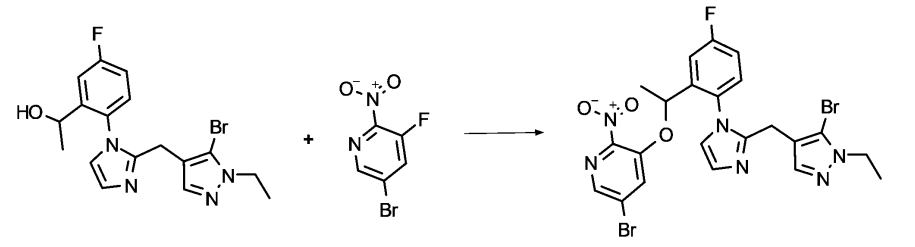
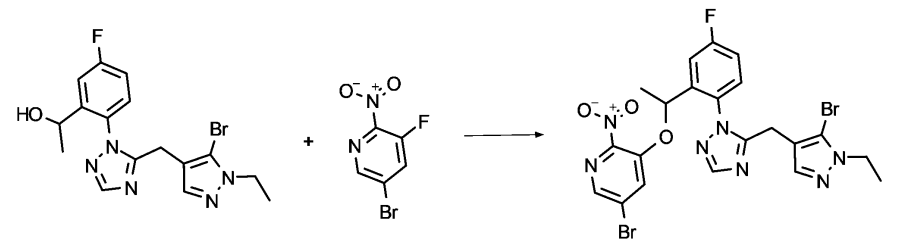
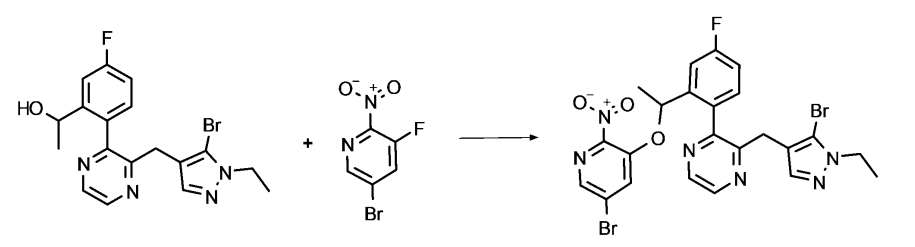
20

30

40

50

【表 4 9】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(1-((5-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 633 [M+H]
5-ブromo-3-[1-(2-{2-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-1-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 593 [M+H]
5-ブromo-3-[1-(2-{5-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 594 [M+H]
2-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)ピラジン	
	m/z (ESI): 605 [M+H]

10

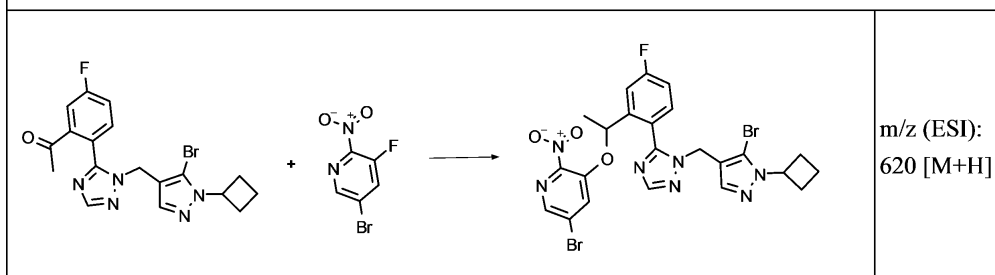
20

30

40

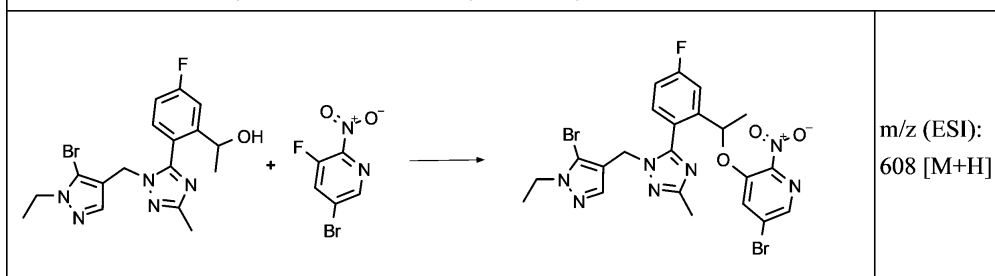
50

5-ブロモ-3-(1-(2-(1-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



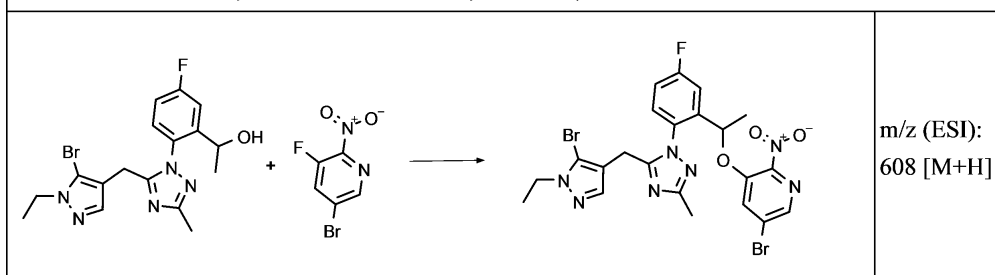
10

5-ブロモ-3-(1-(2-(1-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



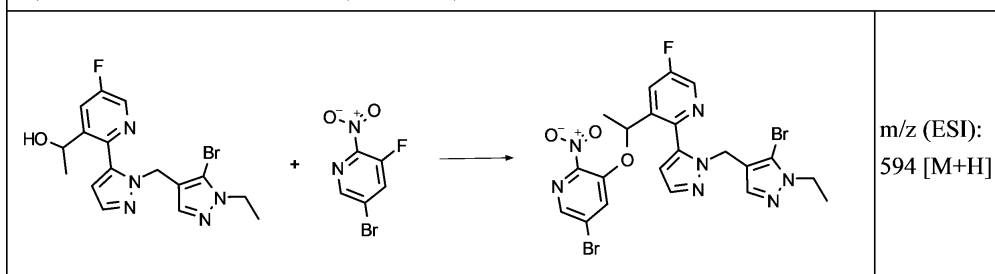
20

5-ブロモ-3-(1-(2-(5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



30

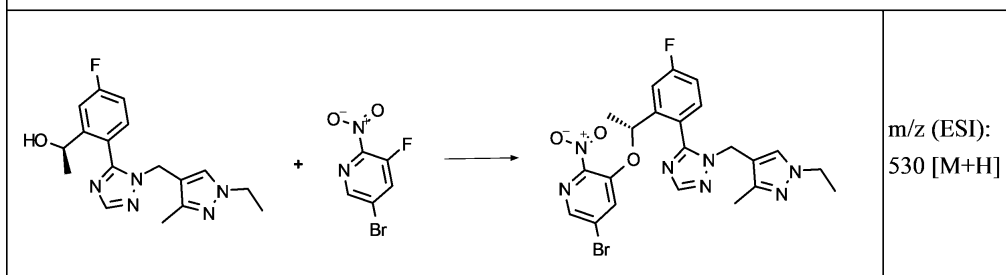
5-ブロモ-3-(1-(2-(1-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



40

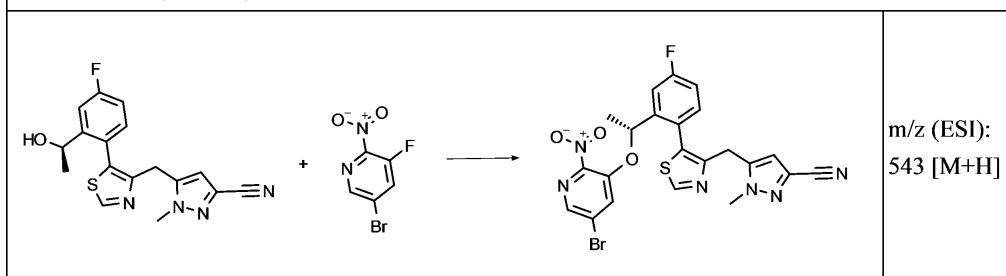
50

5-ブロモ-3-[(1R)-1-(2-{1-[(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン



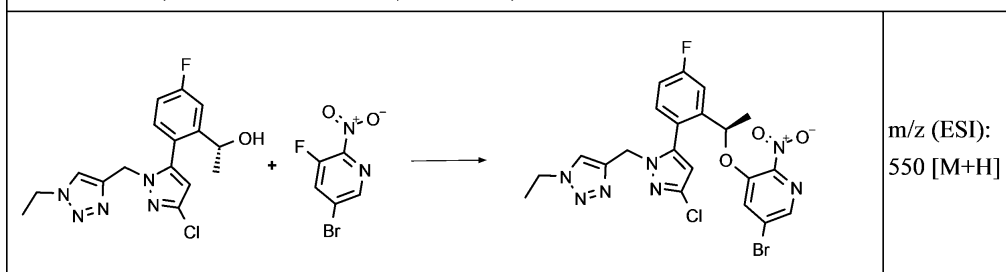
10

(R)-5-((5-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル



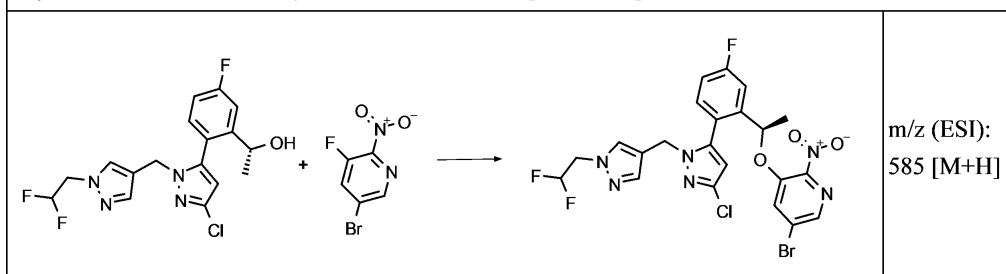
20

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(3-クロロ-1-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)-エトキシ)-2-ニトロピリジン



30

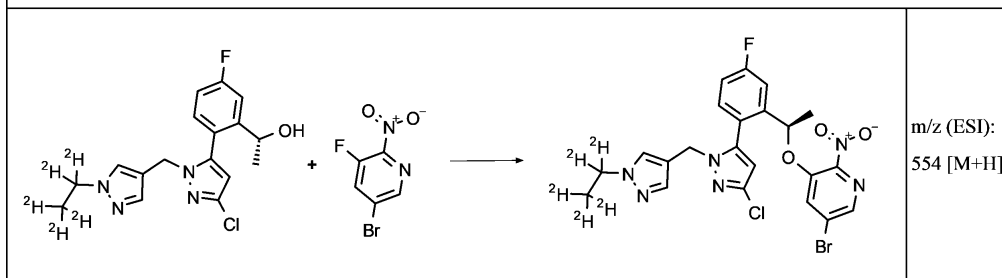
5-ブロモ-3-[(1R)-1-[2-(3-クロロ-1-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ]-2-ニトロピリジン



40

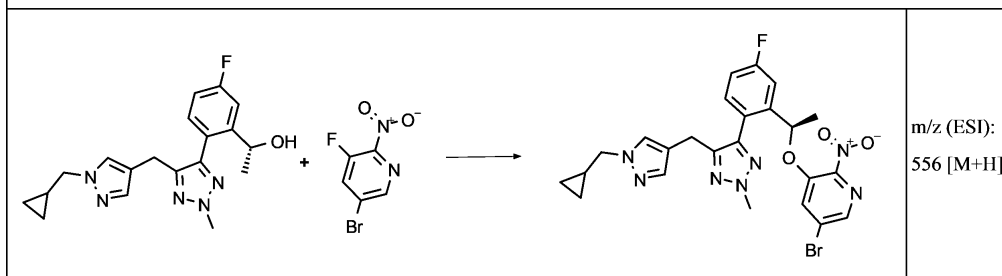
50

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(3-クロロ-1-((1-(エチル-d5)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



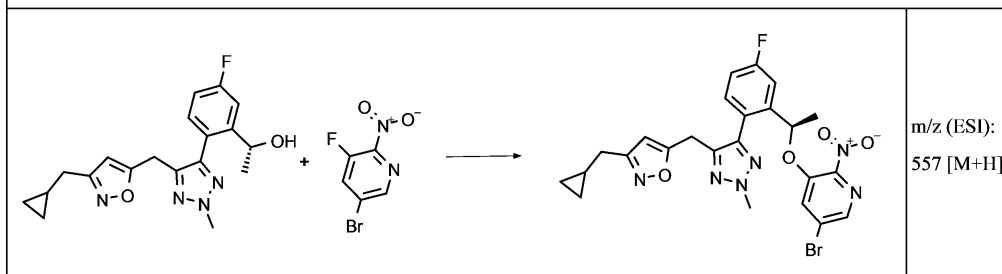
10

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(5-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



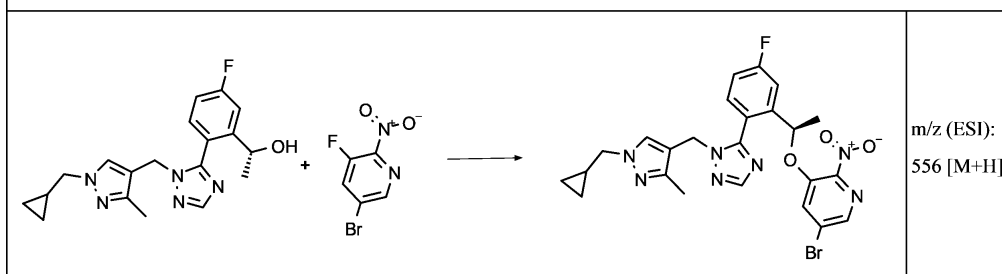
20

(R)-5-((5-(2-(1-(5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-3-(シクロプロピルメチル)イソオキサゾール



30

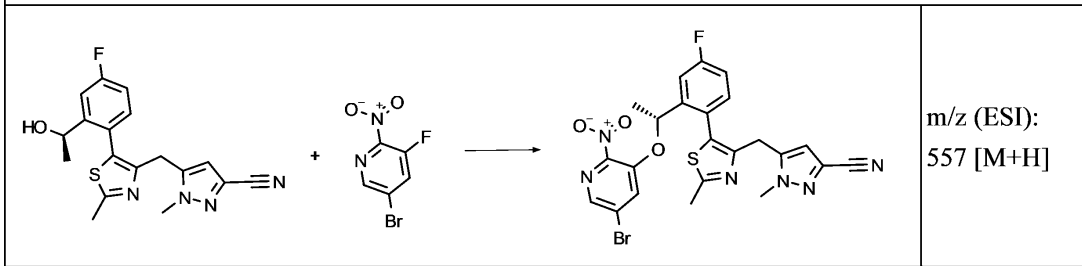
(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



40

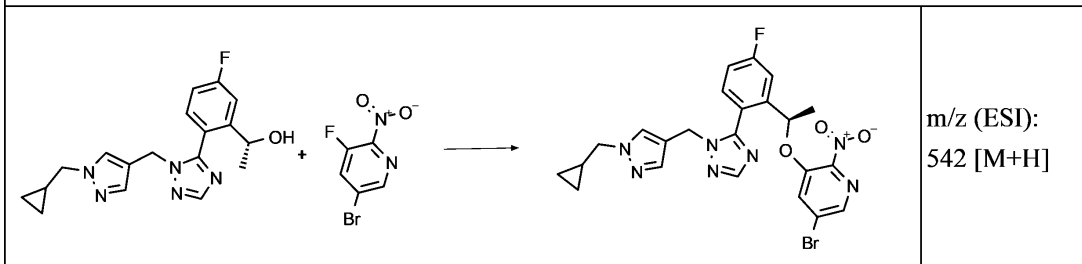
50

(R)-5-((5-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル



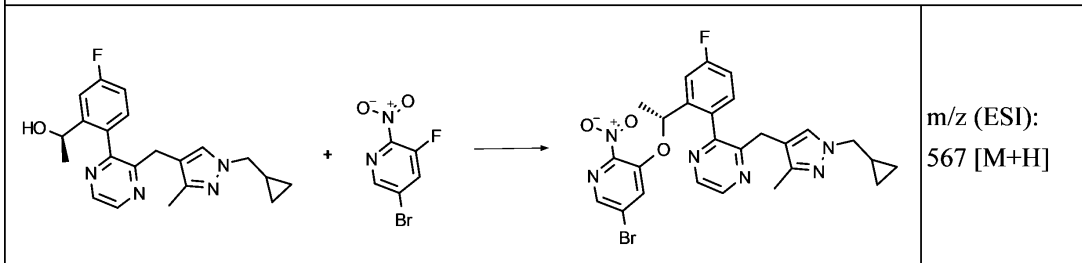
10

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



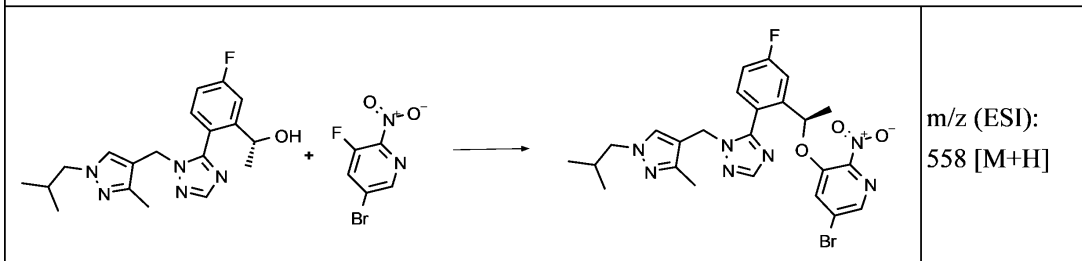
20

(R)-2-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピラジン



30

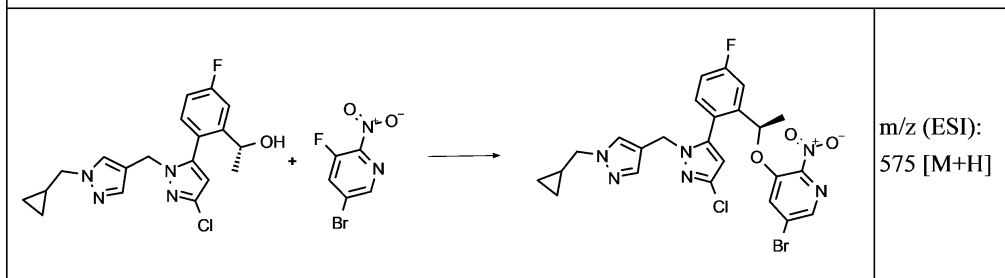
(R)-5-ブromo-3-(1-(5-フルオロ-2-(1-((1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



40

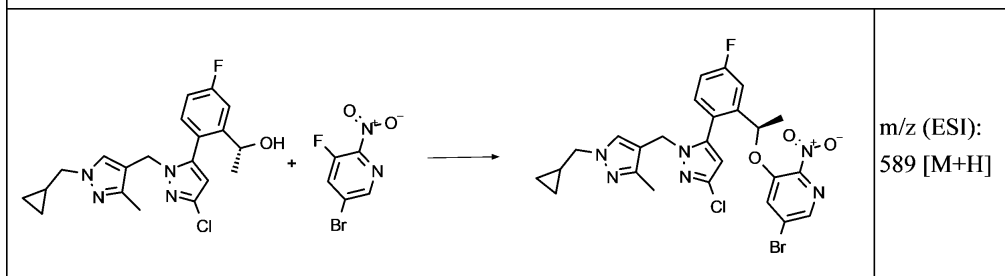
50

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(3-クロロ-1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



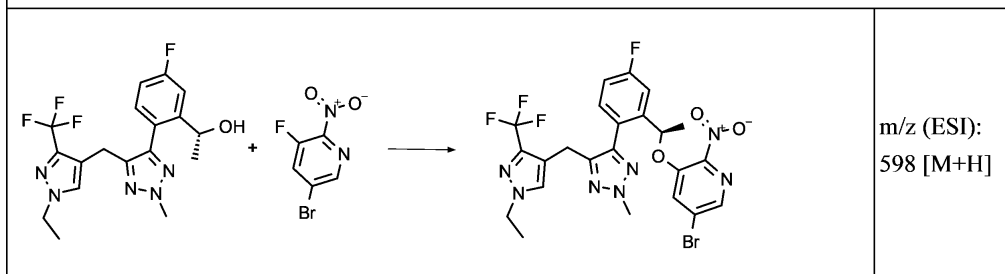
10

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(3-クロロ-1-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



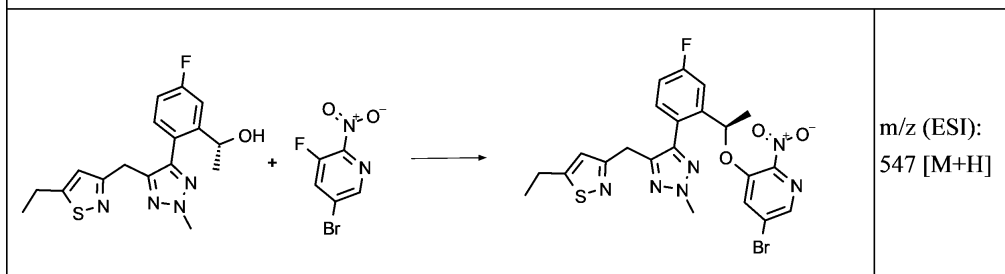
20

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(5-((1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



30

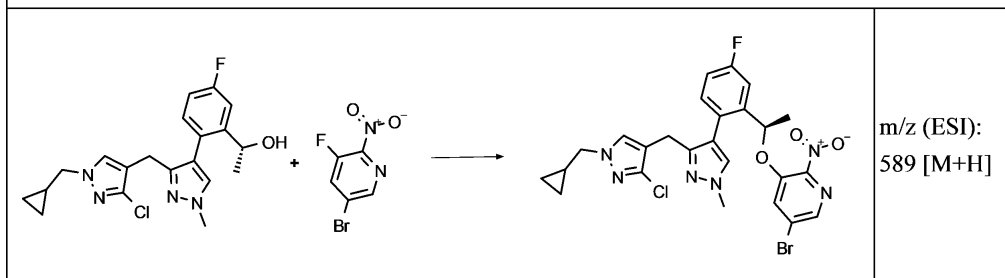
(R)-3-((5-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-5-エチルイソチアゾール



40

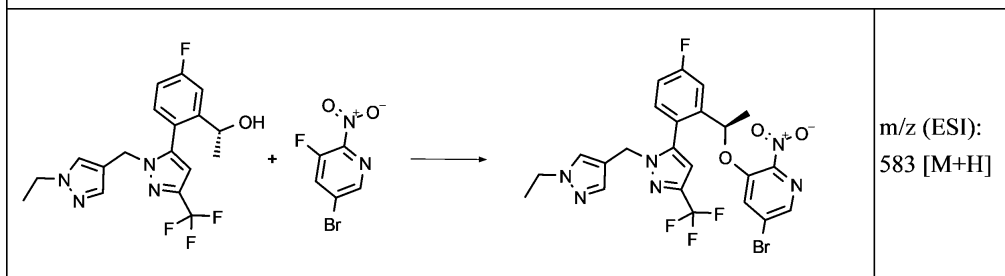
50

5-ブロモ-3-[(1R)-1-[2-(3-{[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ]-2-ニトロピリジン



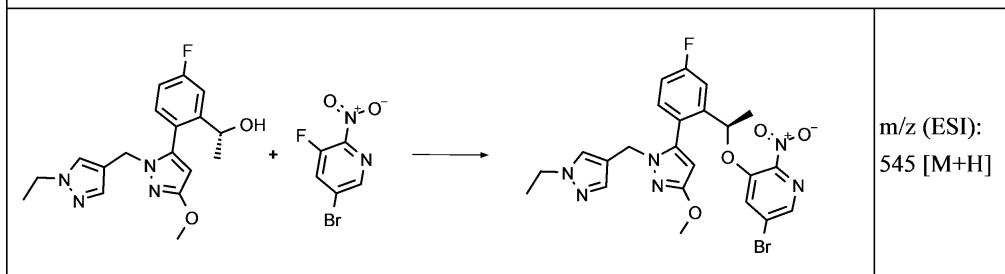
10

5-ブロモ-3-[(1R)-1-(2-{1-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン



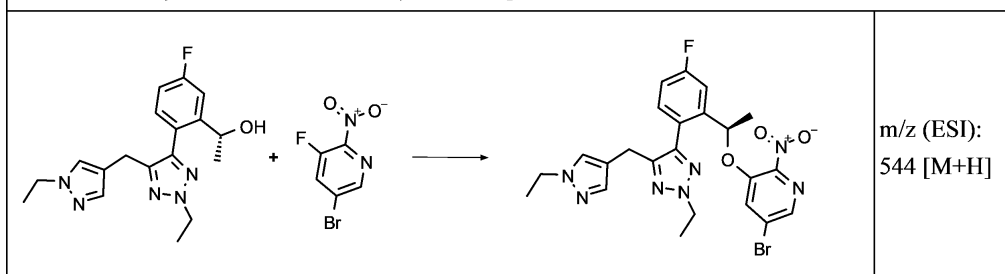
20

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(1-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



30

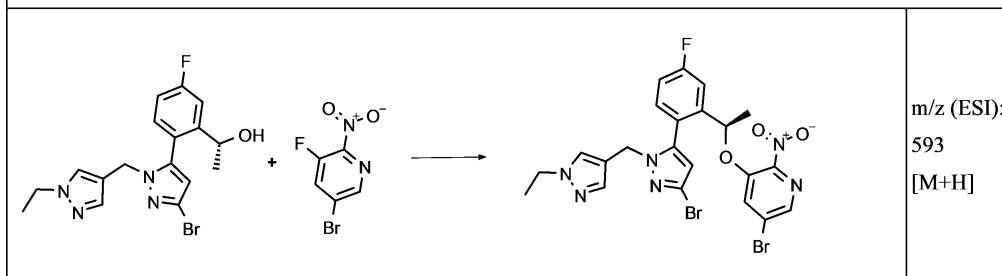
5-ブロモ-3-[(1R)-1-(2-{2-エチル-5-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン



40

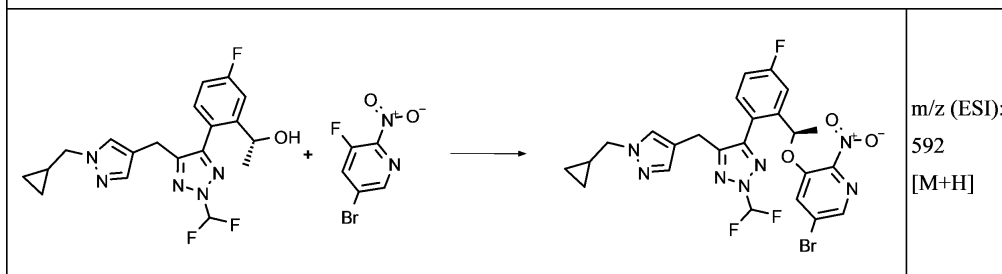
50

5-ブロモ-3-[(1R)-1-(2-{3-ブロモ-1-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン



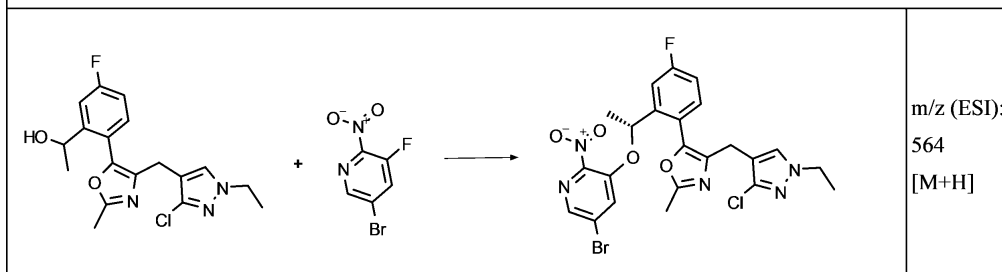
10

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-(ジフルオロメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



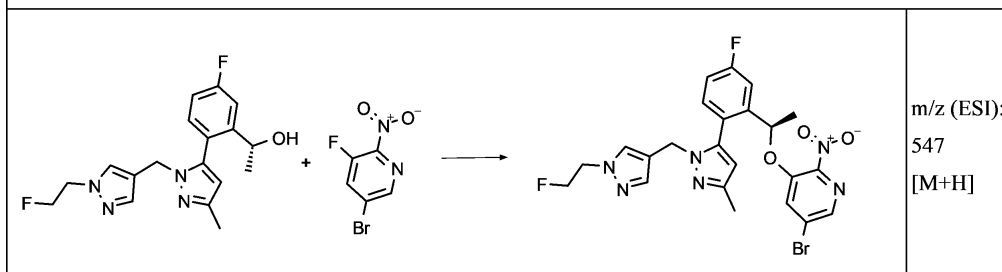
20

(R)-5-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール



30

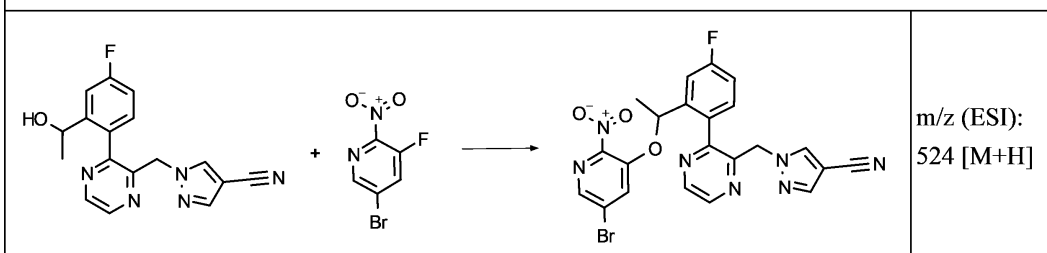
(R)-5-ブロモ-3-(1-(5-フルオロ-2-(1-((1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



40

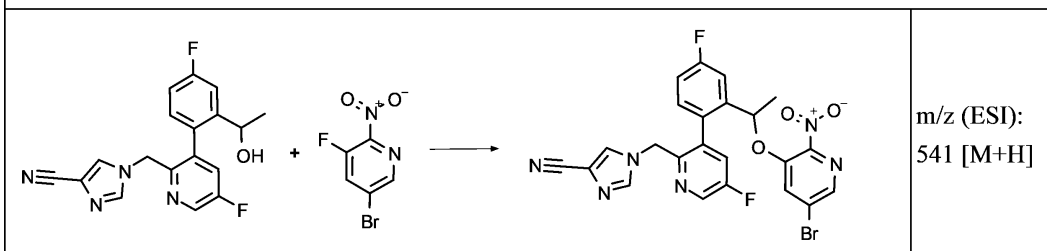
50

1-((3-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル



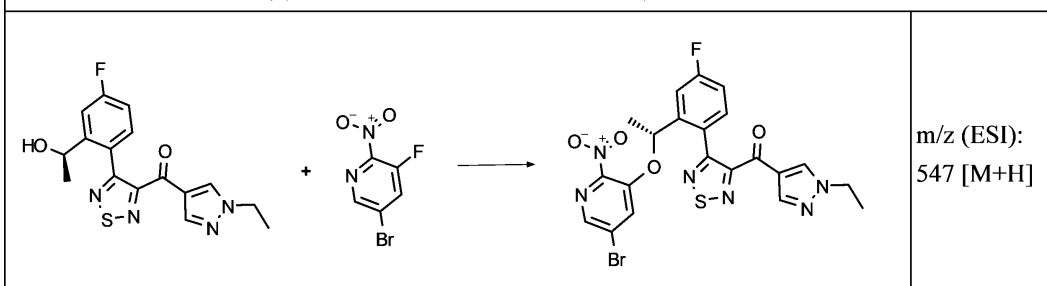
10

1-((3-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-5-フルオロピラジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル



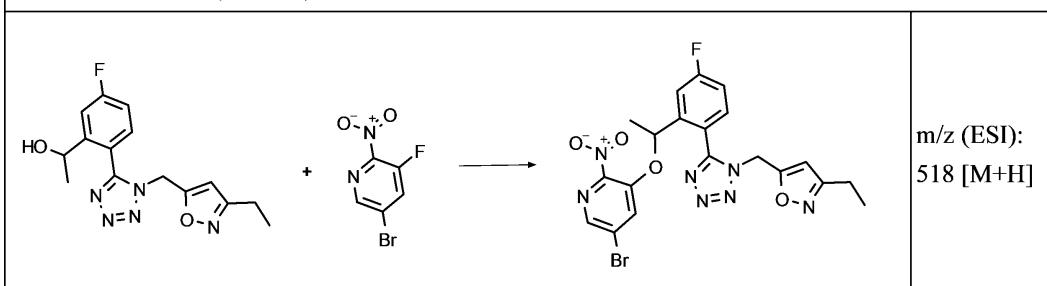
20

(R)-((4-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン



30

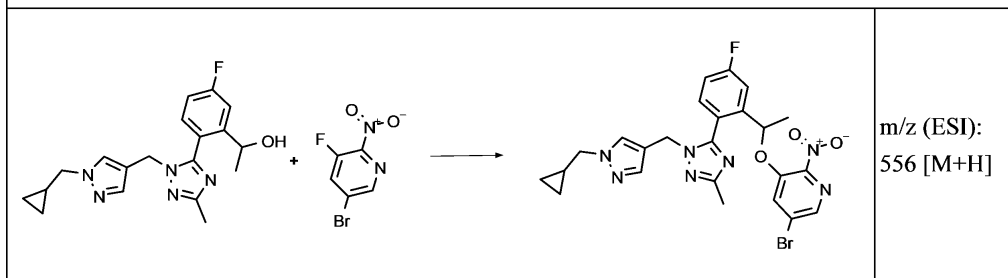
5-((5-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-3-エチルイソオキサゾール



40

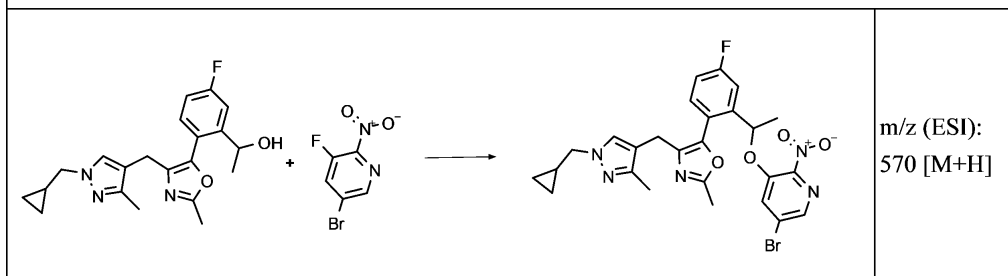
50

5-ブロモ-3-(1-(2-(1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



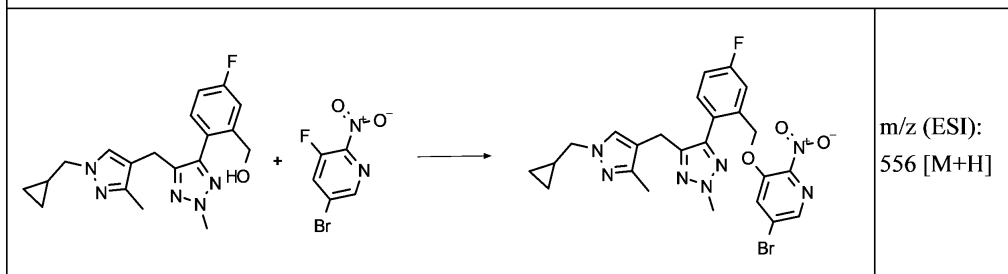
10

5-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-4-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール



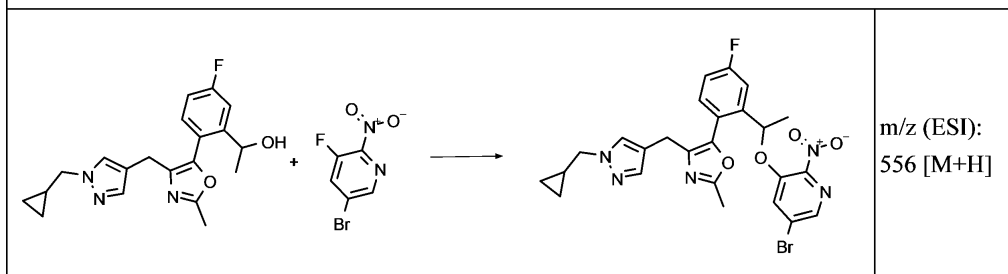
20

5-ブロモ-3-((2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン



30

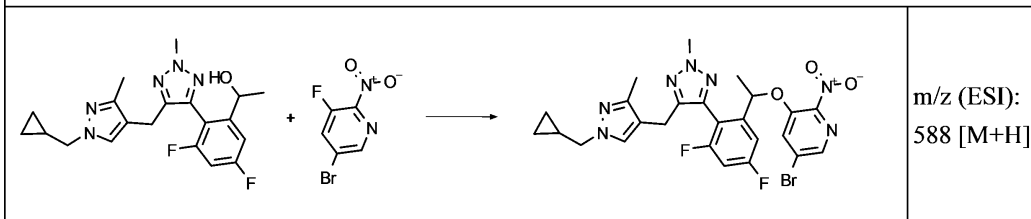
5-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-4-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール



40

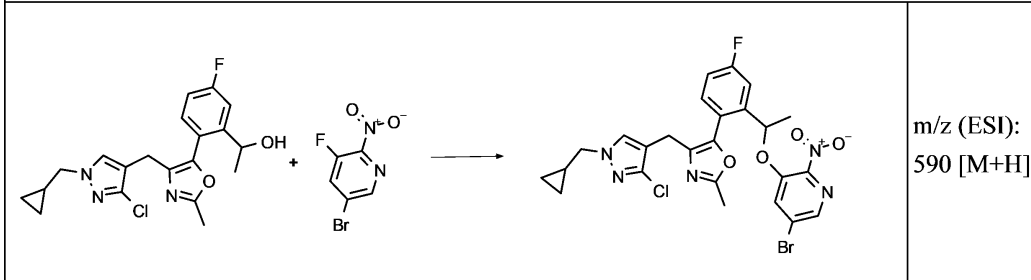
50

5-ブロモ-3-(1-(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



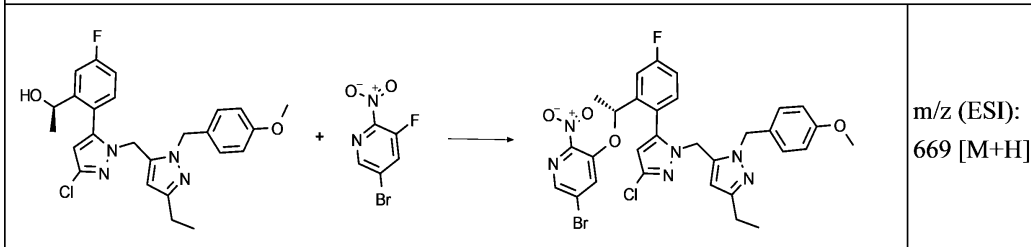
10

5-ブロモ-3-{1-[2-(4-{[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ}-2-ニトロピリジン



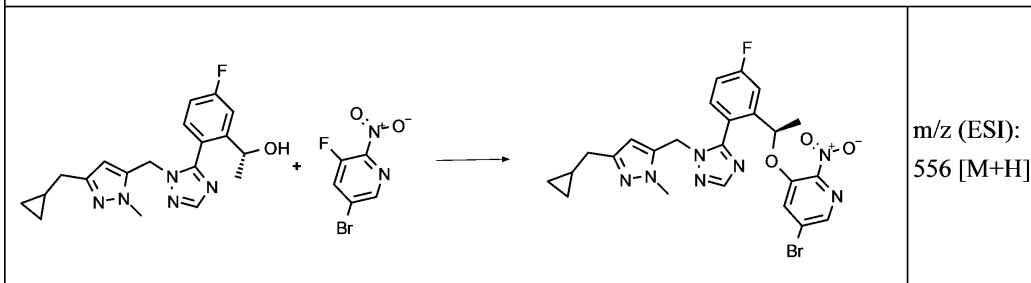
20

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(3-クロロ-1-((3-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



30

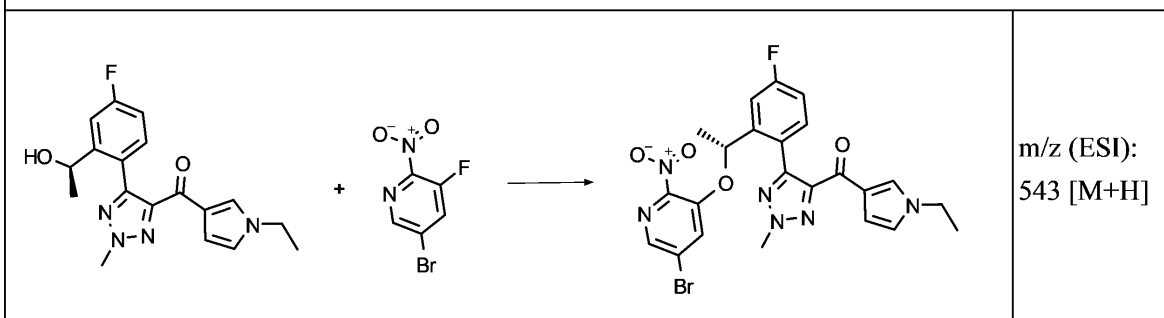
(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(1-((3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



40

50

(R)-(5-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(1-エチル-1H-ピロール-3-イル)メタノン

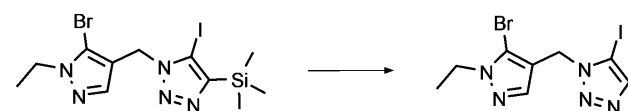


10

【0460】

1-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-1H-1,2,3-トリアゾールの合成

【化175】



20

1-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール(400mg、0.88mmol)のMeOH(10mL)溶液に、K₂CO₃(365mg、2.64mmol)を添加した。その混合物を25℃で16時間攪拌し、その後濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→10%MeOHを含むDCM)により精製し、生成物である1-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-ヨード-1H-1,2,3-トリアゾール(280mg、収率：83%)を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z：382 [M+H]⁺。

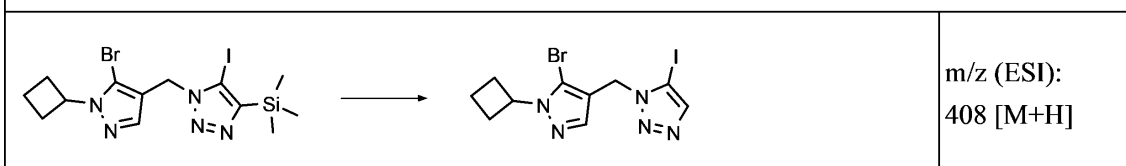
30

【0461】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表50】

1-((5-ブromo-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-ヨード-1H-1,2,3-トリアゾール



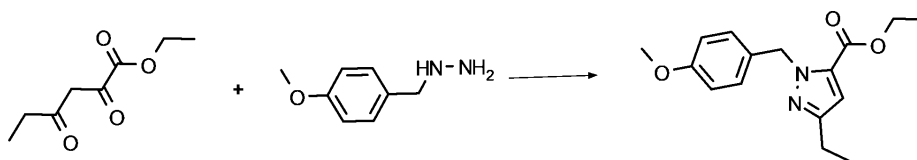
40

【0462】

エチル3-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの合成

50

【化 1 7 6】

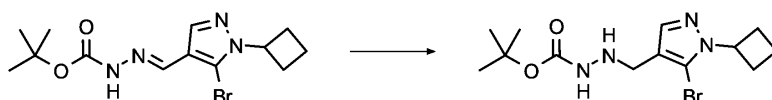


エチル 2, 4-ジオキソヘキサノエート (4. 10 g、23. 8 mmol) の攪拌 AcOH (33 mL) 溶液に、KOAc (5. 83 g、59. 5 mmol) 及び [(4-メトキシフェニル) メチル] ヒドラジン塩酸塩 (4. 49 g、23. 8 mmol) を 0℃ で添加した。その反応物を 0℃ で 1 時間攪拌し、その後その反応物を室温で 12 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (10→25% EtOAc を含む PE) により精製し、エチル 3-エチル-1-[(4-メトキシフェニル) メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (3. 8 g、55%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 289 [M+H]⁺.

【0 4 6 3】

tert-ブチル 2-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ヒドラジンカルボキシレートの合成

【化 1 7 7】

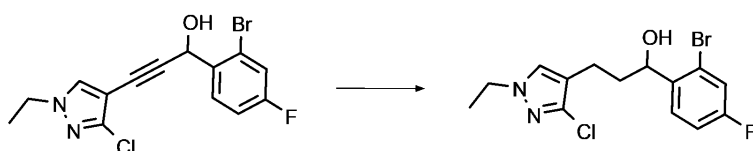


(E)-tert-ブチル 2-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチレン) ヒドラジンカルボキシレート (3. 14 g、9. 15 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、酢酸 (20. 0 mL、349 mmol) を添加し、続いて NaBH₃CN (1. 15 g、18. 3 mmol) を室温で添加した。その混合物を室温で終夜攪拌した。濃縮後、その残渣を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0→100% EA を含む PE) により精製し、tert-ブチル 2-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ヒドラジンカルボキシレート (2. 65 g、84%) を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 345 [M+H]⁺.

【0 4 6 4】

1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) プロパン-1-オール

【化 1 7 8】



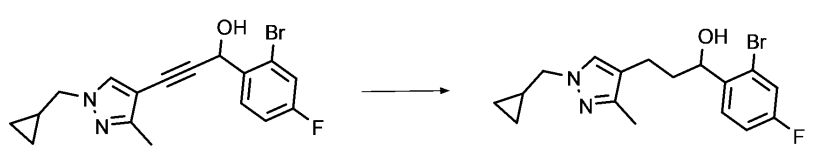
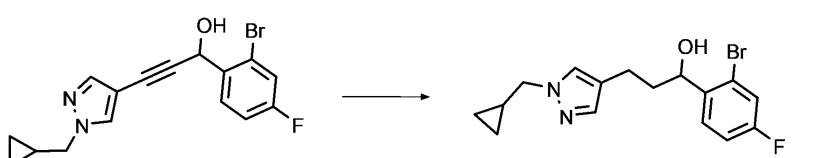
1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-1-エチル-1H-

ピラゾール-4-イル)プロパン-2-イン-1-オール(3.3g、9.2mmol)の攪拌EtOAc(30mL)溶液に、PtO₂(0.6g、0.4mmol)を添加した。その反応溶液を、H₂下、室温で48時間攪拌した。その反応物を濾過し、濃縮して、1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オール(3.2g、収率97%)を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 361 [M+H]⁺。

【0465】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

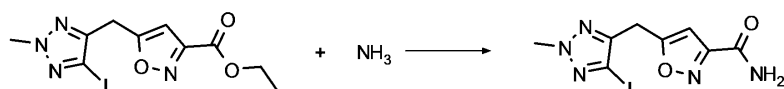
【表51】

1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オール	
	m/z (ESI): 367 [M+H]
1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オール	
	m/z (ESI): 353 [M+H]

【0466】

5-((5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドの合成

【化179】



エチル5-[(5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキシレート(380mg、1.05mmol)のMeOH(0.5mL)溶液に、NH₃(5mL、25mmol、5Nのメタノール溶液)を25℃で添加した。得られた混合物を60℃で3時間攪拌した。その反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEtOAcで希釈した。その有機層を分離し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→40%EtOAcを含むPE)により精製し、5-((5-ヨード-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(330mg、94%)を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 334 [M+H]⁺。

【0467】

3-[(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピリジン-2

10

20

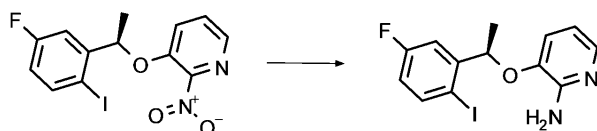
30

40

50

ーアミンの合成

【化180】



(R)-3-(1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン (15.5 g、40.0 mmol)、鉄粉 (22.4 g、400 mmol) 及び NH_4Cl (21.6 g、400 mmol) の混合物を含む EtOH (550 mL) と H_2O (110 mL) の共溶媒を 80°C で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、この混合物を濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣を DCM (500 mL) で希釈し、その後水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc を含む PE) により精製して、3-[(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピリジン-2-アミンを白色固体として得た (10.5 g、収率: 73%)。LC/MS ESI (m/z): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0468】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

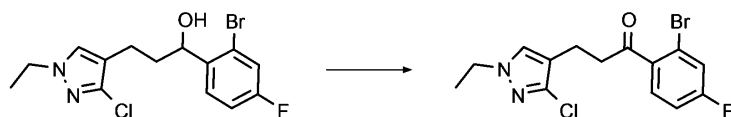
【表52】

3-(1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン	
	m/z (ESI): 359 $[\text{M}+\text{H}]$

【0469】

1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オンの合成

【化181】



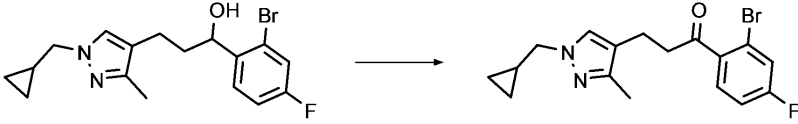
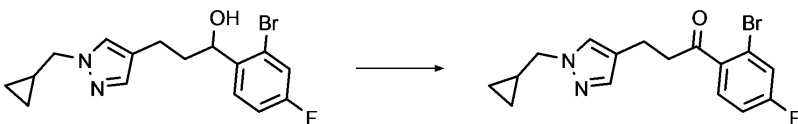
1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オール (3.3 g、9.0 mmol) の攪拌 DCM (50 mL) 溶液に、DMP (4.60 g、10.8 mmol) を 0°C で添加した。その反応物を室温で2時間攪拌した。この反応物を濾過し、その濾液を飽和 NaHCO_3 (50 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→50% EtOAc を含む PE) により精製し、1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オン (2.06 g、収率64%) を黄色油と

して得た。LC/MS ESI (m/z): 359 [M+H]⁺.

【0470】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

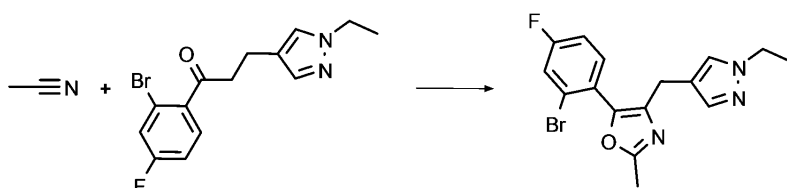
【表53】

1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オン	
	m/z (ESI): 365 [M+H]
1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オン	
	m/z (ESI): 351 [M+H]

【0471】

5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾールの合成

【化182】



ヨードソベンゼン (0.680 g、3.07 mmol) 及びアセトニトリル (15 mL) の溶液に、トリフィン酸 (1.15 g、7.68 mmol) を 0℃ で添加した。その混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、その後 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オン (1.00 g、3.07 mmol) を添加した。その混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。その反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液及び氷でクエンチした。その反応混合物を濃縮し、DCM で希釈した。この溶液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0→50% EA を含む PE) により精製し、5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-メチル-1,3-オキサゾール (450 mg、収率 40%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 364 [M+H]⁺.

【0472】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

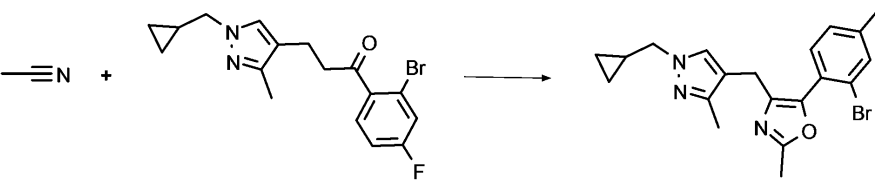
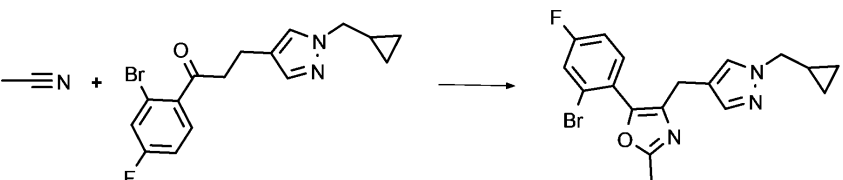
20

30

40

50

【表 5 4】

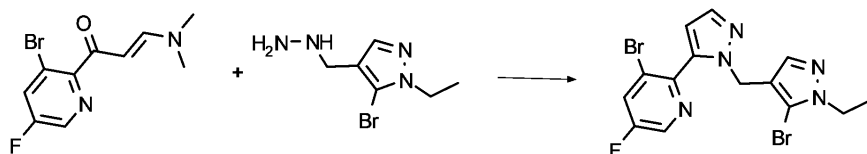
5-(2-ブromo-4-メチルフェニル)-4-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール		
		m/z (ESI): 400 [M+H]
5-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール		
		m/z (ESI): 390 [M+H]

10

20

【0 4 7 3】

3-ブromo-2-(1-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジンの合成
【化 1 8 3】



30

(E)-1-(3-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オン (3.00 g、11.0 mmol) の AcOH (20 mL) 溶液に、5-ブromo-1-エチル-4-(ヒドラジニルメチル)-1H-ピラゾール塩酸塩 (2.81 g、11.0 mmol) 及び酢酸ナトリウム (4.51 g、54.9 mmol) を添加した。得られた混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。真空中で濃縮した後、その残渣を DCM に溶解し、その後水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (0→40% EtOAc を含む PE) により精製し、3-ブromo-2-(1-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジンを黄色固体として得た。(1.2 g、収率 25%)。LC/MS ESI (m/z): 428 [M+H]⁺。

40

【0 4 7 4】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

50

【表 5 5】

1-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール	
	m/z (ESI): 476 [M+H]
1-((5-ブromo-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール	
	m/z (ESI): 502 [M+H]

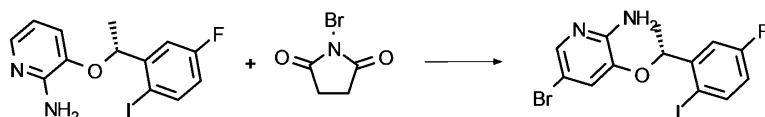
10

20

【0475】

5-ブromo-3-[(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピリジン-2-アミンの合成

【化184】



30

3-[(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピリジン-2-アミン (21.0 g、58.6 mmol) の0℃のHOAc (2000 mL) 溶液に、N-ブromosuccinimide (12.52 g、70.36 mmol) のHOAc (360 mL) 溶液を30分かけて滴下した。添加後、その混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を真空中で直接濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→20% EtOAcを含むPE) により精製して、5-ブromo-3-[(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピリジン-2-アミン (10.5 g、収率41%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 437 [M+H]⁺。

【0476】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

40

【表 5 6】

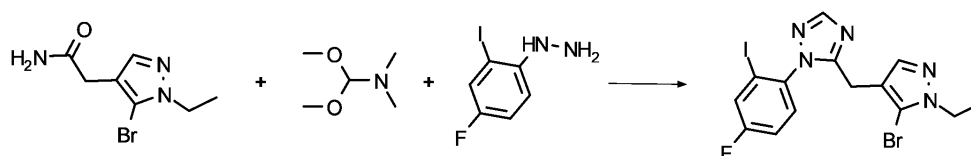
5-ブromo-3-(1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン	
	m/z (ESI): 437 [M+H]

50

【0477】

5-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾールの合成

【化185】



10

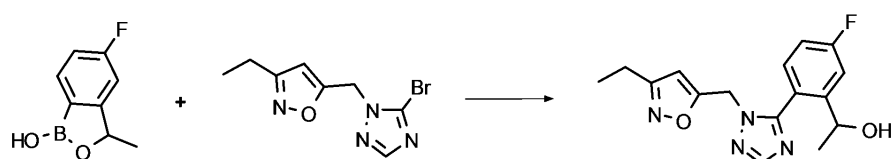
2-(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド(500 mg、2.15 mmol)を、DMF-DMA(3.46 mL、25.9 mmol)に25℃で添加した。得られた混合物を25℃で14時間攪拌した。その後、その反応混合物をオイルポンプにより濃縮した。その残渣を、N-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ヒドラジンHCl塩(712 mg、3.02 mmol)のAcOH(10 mL)溶液に添加した。その混合物を70℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、その反応混合物を真空中で濃縮し、その残渣を飽和NaHCO₃(100 mL)で処理した。その混合物を次いでEA(70 mL)で2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0→80% EAを含むPE)により精製して、5-[(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール(480 mg、47%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI): m/z = 476 [M+H]⁺

20

【0478】

1-(2-(1-((3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール

【化186】



30

5-ブromo-1-[(3-エチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール(260 mg、1.01 mmol)のトルエン(10 mL)溶液に、5-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2,1-ベンゾオキサボロール-1-オール(250 mg、1.52 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.12 g、0.10 mmol)、EtOH(5 mL)及びNa₂CO₃水溶液(2.0 mL、4.0 mmol、2.0 M)を添加した。得られた混合物にN₂を2回装填し、次いでこれを95℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣をジクロロメタン(20 mL)で希釈し、その後水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(0→3% MeOHを含むDCM)により精製し、1-(2-{1-[(3-エチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール(200 mg、収率: 63%)を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 317 [M+H]⁺。

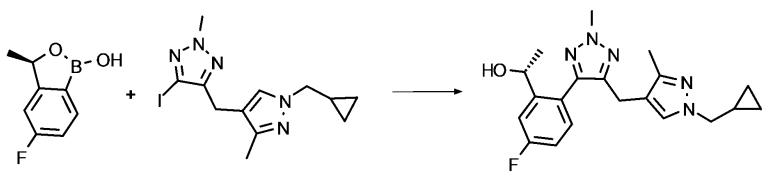
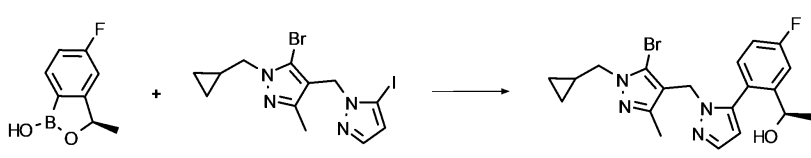
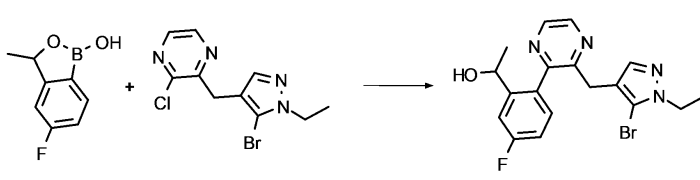
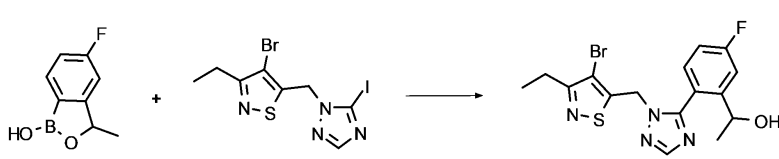
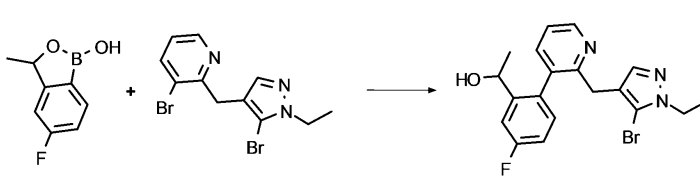
40

【0479】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

50

【表 5 7】

(1R)-1-[2-(5-{[1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 370 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 433 [M+H]
1-(2-(3-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピラジン-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 405 [M+H]
1-(2-(1-((4-ブロモ-3-エチルイソチアゾール-5-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 411 [M+H]
1-(2-(2-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリジン-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 404 [M+H]

10

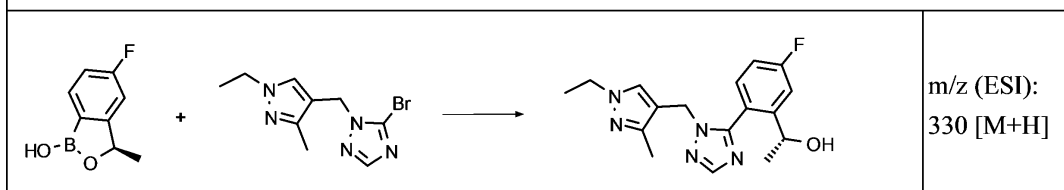
20

30

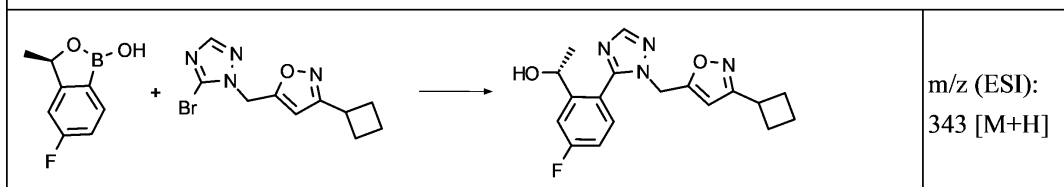
40

50

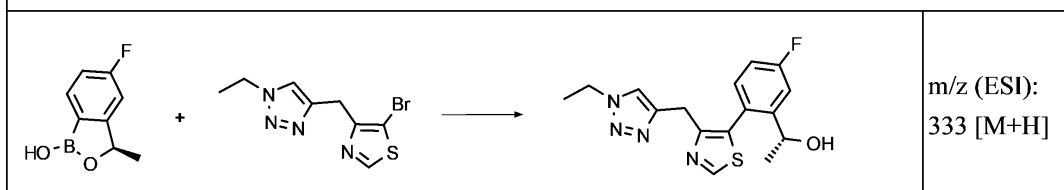
(1R)-1-(2-{1-[(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



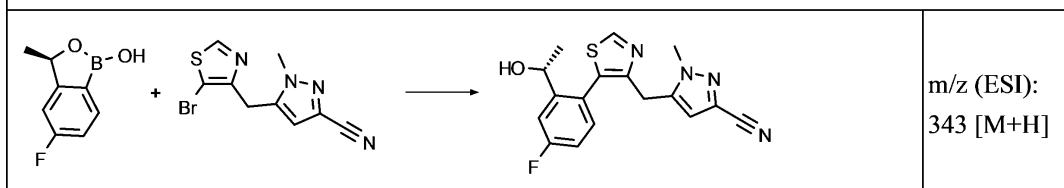
(R)-1-(2-(1-((3-シクロブチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



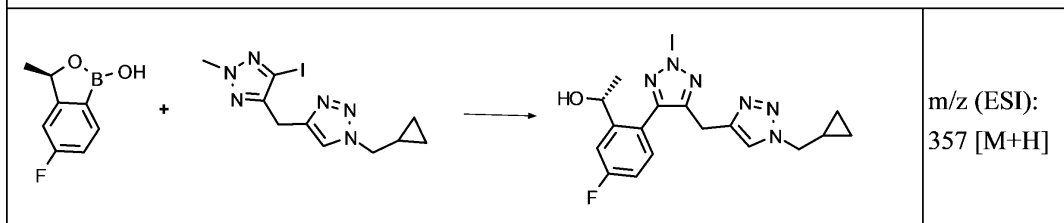
(R)-1-(2-(4-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)チアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



(R)-5-((5-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)チアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル



(R)-1-(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



10

20

30

40

50

(R)-1-(2-(3-クロロ-1-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)-1-エタノール	
	m/z (ESI): 350 [M+H]
(1R)-1-[2-(3-クロロ-1-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 385 [M+H]
(R)-1-(2-(3-クロロ-1-((1-(エチル-d5)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 354 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 356 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((3-(シクロプロピルメチル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 357 [M+H]

10

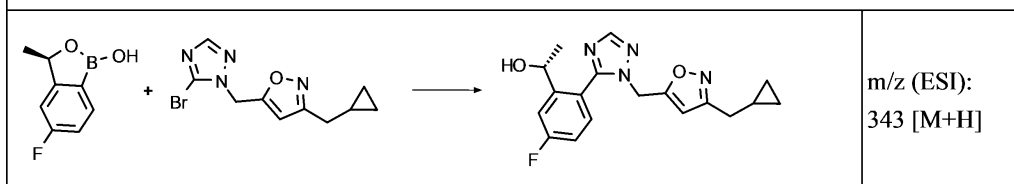
20

30

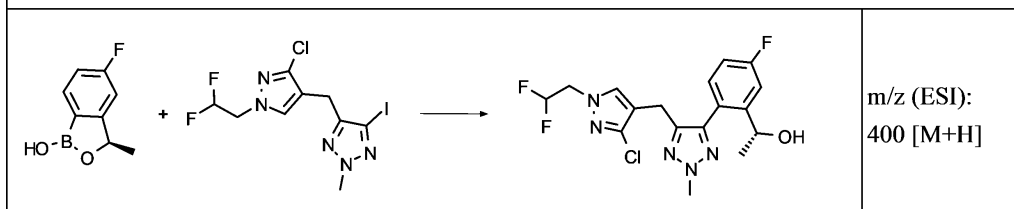
40

50

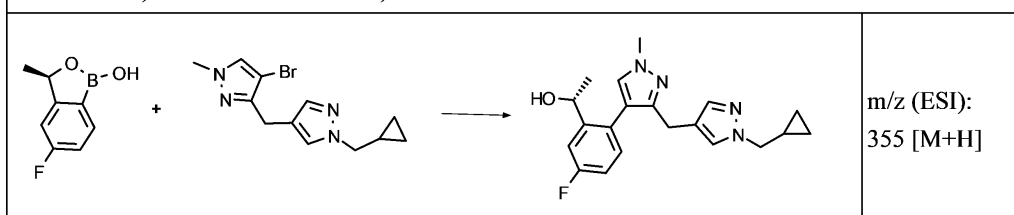
(R)-1-(2-(1-((3-(シクロプロピルメチル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



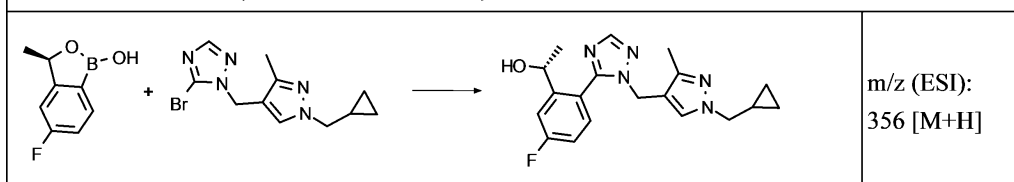
(R)-1-(2-(5-((3-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



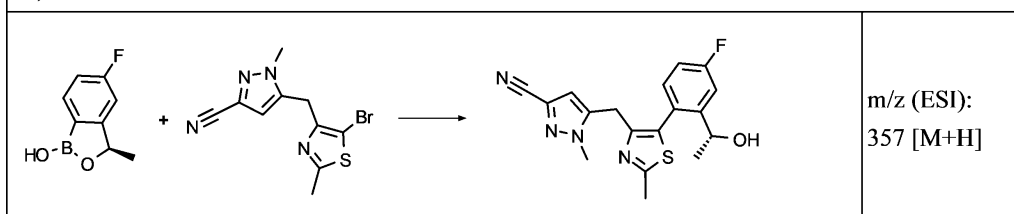
(R)-1-(2-(3-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



(R)-1-(2-(1-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



(R)-5-((5-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル



10

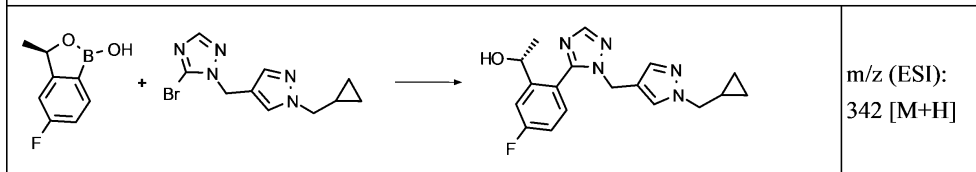
20

30

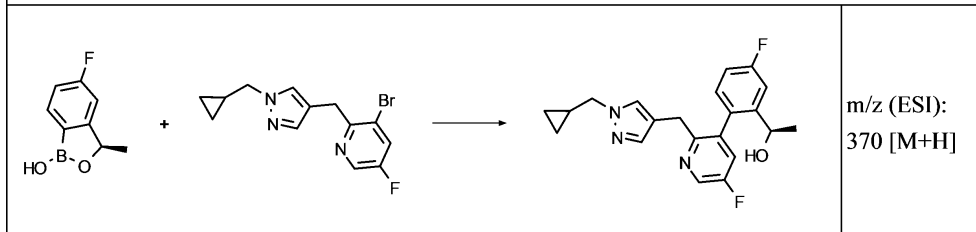
40

50

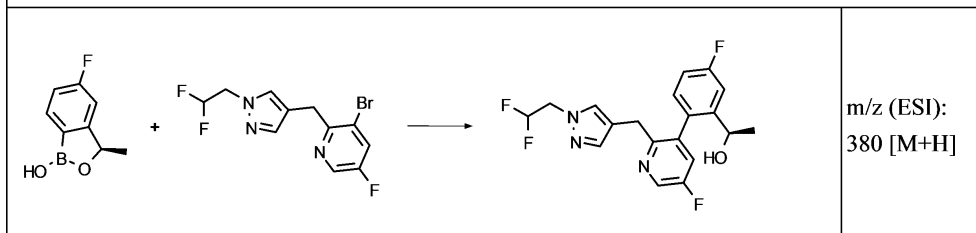
(R)-1-(2-(1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



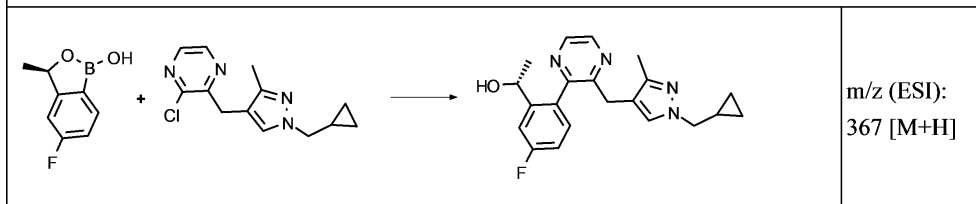
(R)-1-(2-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



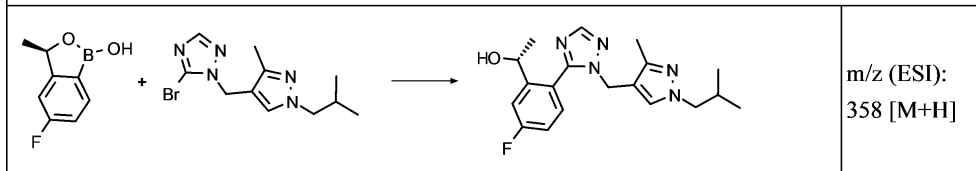
(R)-1-(2-(2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



(R)-1-(2-(3-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピラジン-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



(R)-1-(5-フルオロ-2-(1-((1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)エタン-1-オール



10

20

30

40

50

(R)-1-(2-(3-クロロ-1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 375 [M+H]
(R)-1-(5-フルオロ-2-(2-メチル-5-((1-(オキシetan-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 358 [M+H]
(R)-1-(2-(3-クロロ-1-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 389 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 398 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((5-エチルイソチアゾール-3-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 347 [M+H]

10

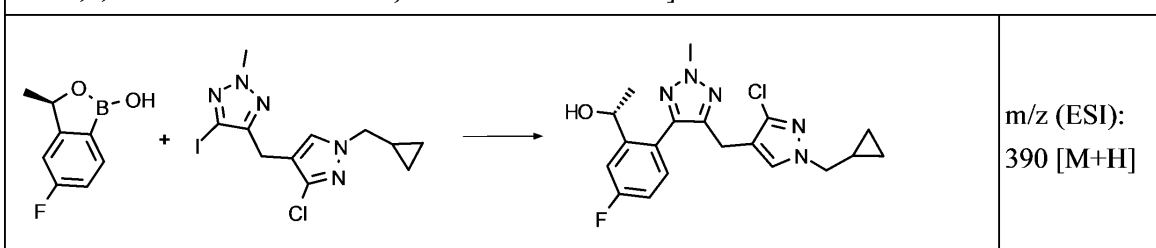
20

30

40

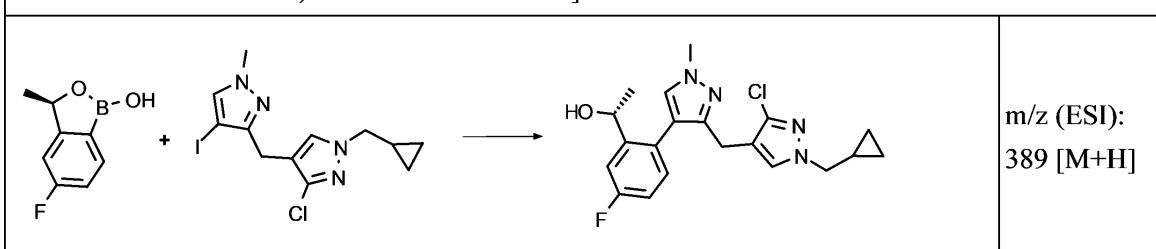
50

(1R)-1-[2-(5-{[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール



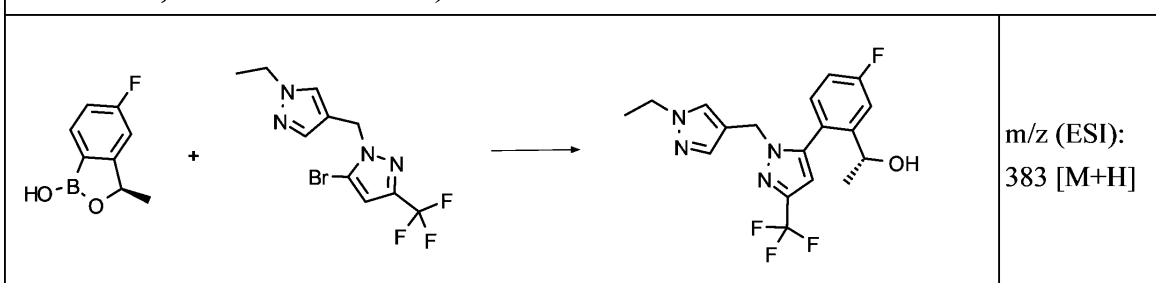
10

(1R)-1-[2-(3-{[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール



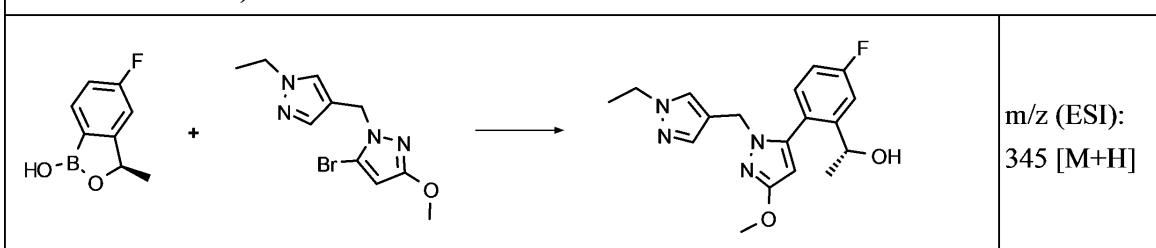
20

(1R)-1-(2-{1-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



30

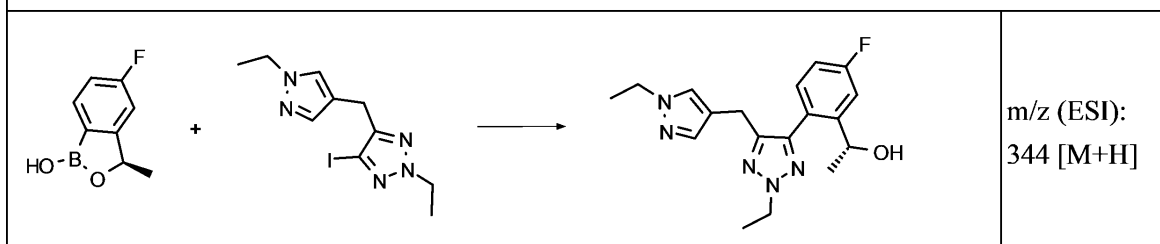
(R)-1-(2-(1-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



40

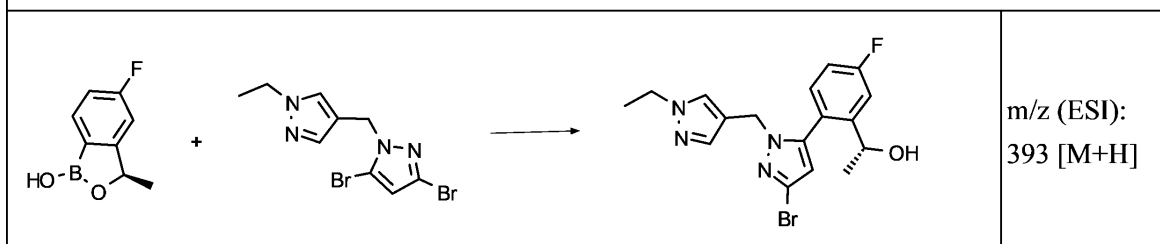
50

(1R)-1-(2-{2-エチル-5-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



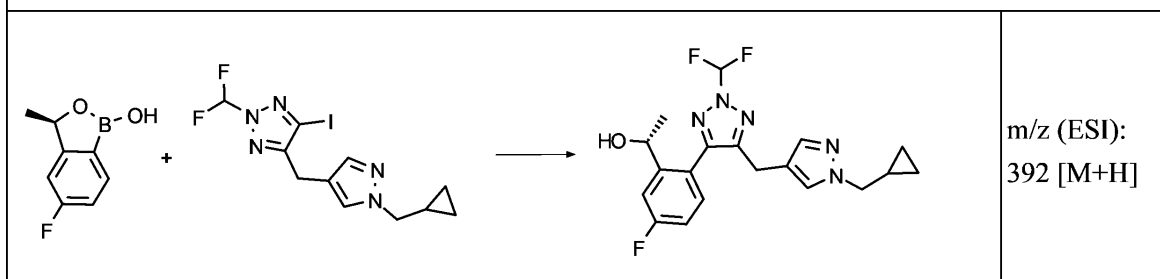
10

(1R)-1-(2-{3-ブロモ-1-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



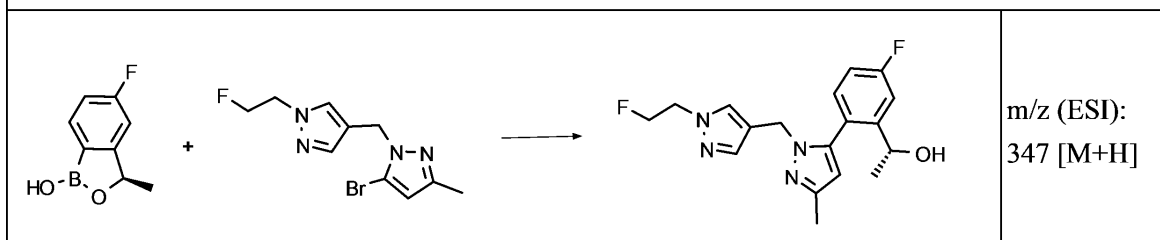
20

(R)-1-(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-(ジフルオロメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



30

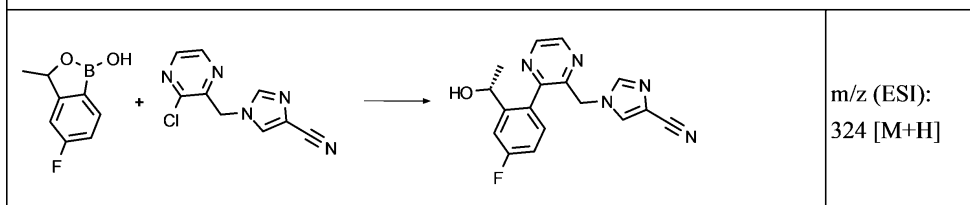
(R)-1-(5-フルオロ-2-(1-((1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)エタン-1-オール



40

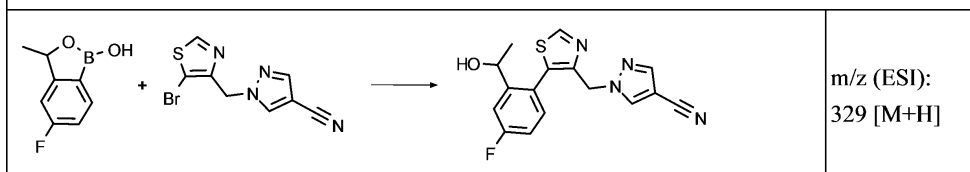
50

(R)-1-((3-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

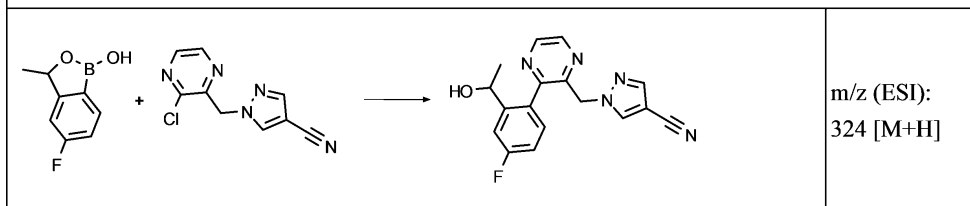


10

1-((5-[4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

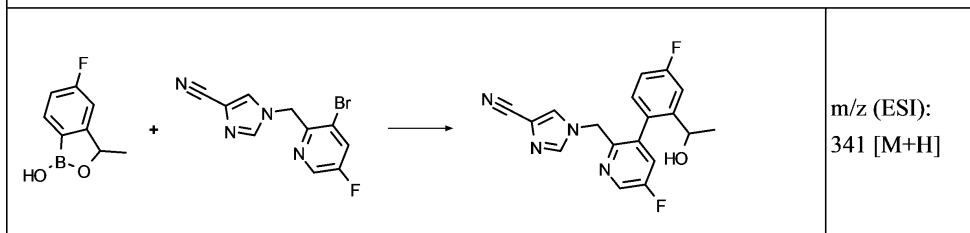


1-((3-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル



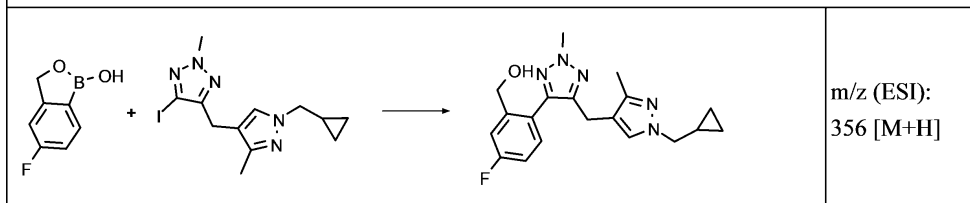
20

1-((5-(4-フルオロ-3-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル



30

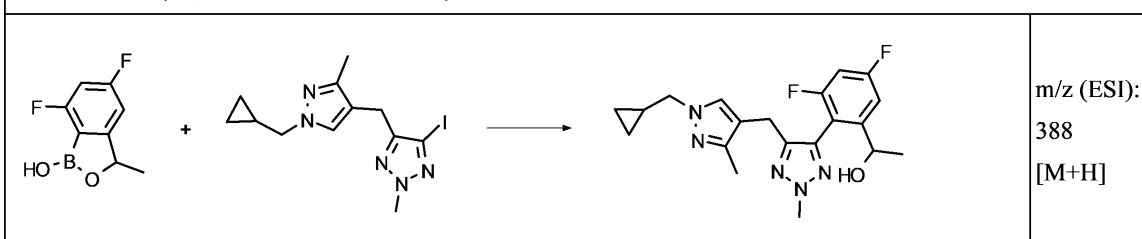
(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール



40

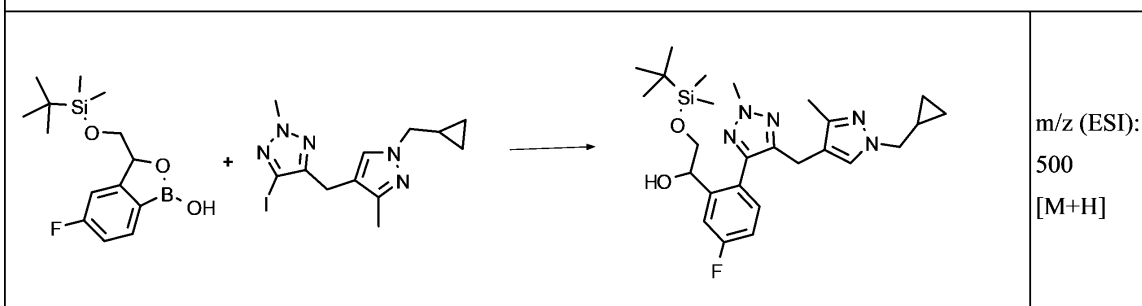
50

1-(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール



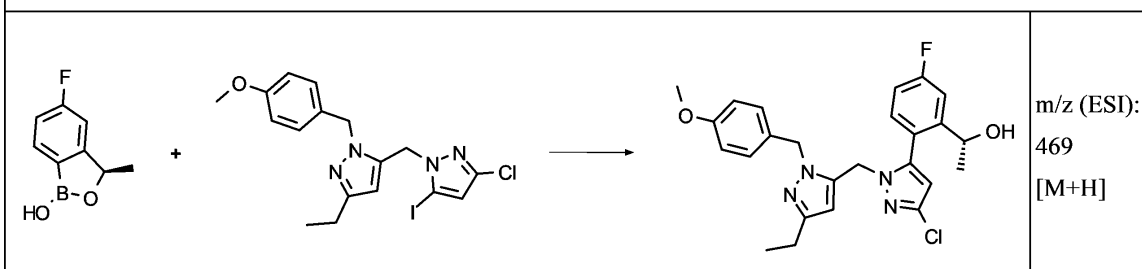
10

2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



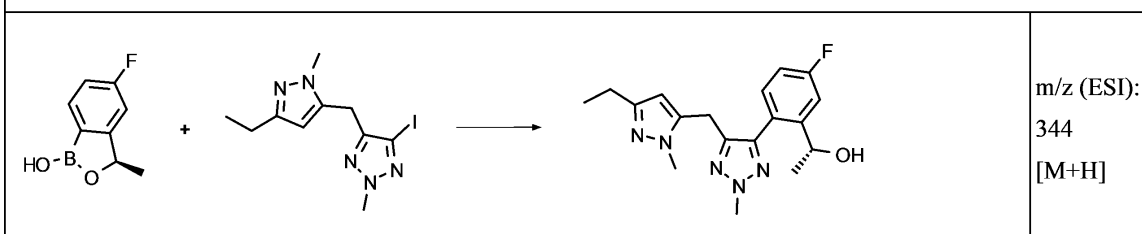
20

(R)-1-(2-(3-クロロ-1-((3-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール

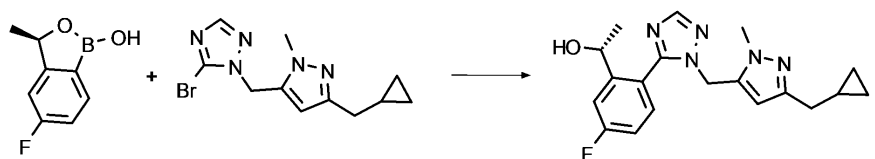
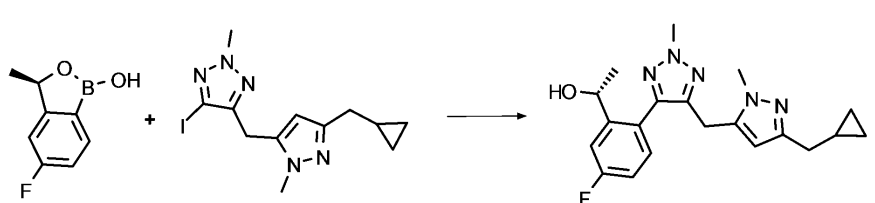
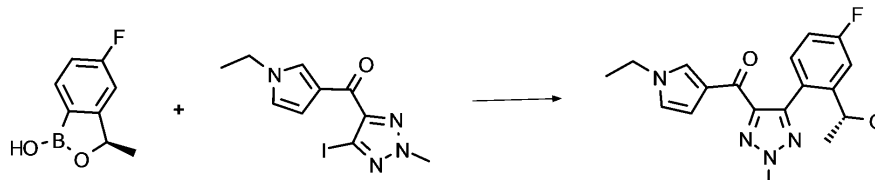


30

(R)-1-(2-(5-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



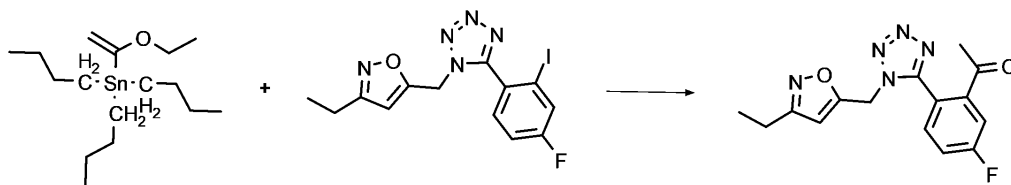
40

(R)-1-(2-(1-((3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 356 [M+H]
(1R)-1-[2-(5-{[3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル}-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 370 [M+H]
(R)-1-(1-エチル-1H-ピロール-3-イル)(5-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノン	
	m/z (ESI): 343 [M+H]

【 0 4 8 0 】

1 - (2 - (1 - ((3 - エチルイソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オンの合成

【 化 1 8 7 】

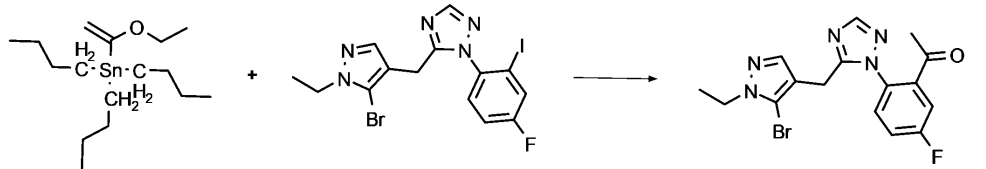
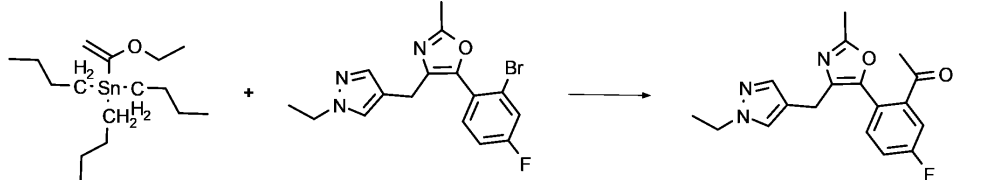
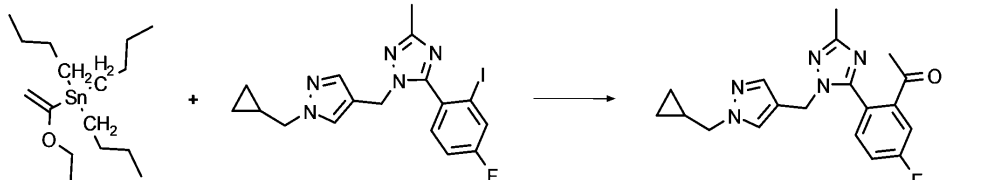


3-エチル-5-((5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)イソオキサゾール(1.6 g、4.0 mmol)、トリブチル(1-エトキシエチル)スタナン(2.17 g、6.01 mmol)、CuI(80 mg、0.40 mmol)及びPd(PPh₃)₄(460 mg、0.40 mmol)の混合物を含むトルエン(20 mL)をN₂下、120℃で12時間攪拌した。その混合物をDCM(30 mL)で希釈し、その後水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(0→50% EAを含むPE)により精製して残渣を得、これをTHF(30 mL)に溶解した。その溶液に

、HCl水溶液（1N、20mL、20mmol）に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液でpH8に調整し、次いでEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0→50%EAを含むPE）により精製し、1-（2-（1-（（3-エチルイソオキサゾール-5-イル）メチル）-1H-テトラゾール-5-イル）-5-フルオロフェニル）エタン-1-オン（1.0g、収率79%）を黄色油として得た。LC/MS（ESI）m/z：316 [M+H]⁺。【0481】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表58】

1-(2-{5-[(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 392 [M+H]
1-(2-(4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 328 [M+H]
1-(2-(1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 354 [M+H]

【0482】

（R）-5-ブロモ-3-（1-（5-フルオロ-2-（トリメチルスタニル）フェニル）エトキシ）ピリジン-2-アミンの合成

10

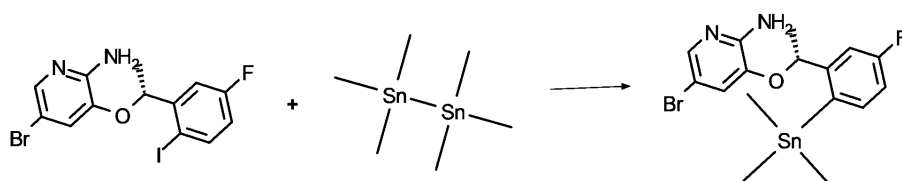
20

30

40

50

【化188】



5-ブロモ-3-[(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ]ピリジン-2-アミン (4.60 g、10.5 mmol) のトルエン (200 mL) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.36 g、1.18 mmol) 及びヘキサメチルジスタナン (2.40 mL、11.6 mmol) を添加した。その混合物を N_2 雰囲気下、110℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物をKF水溶液及びEtOAcで処理し、分離した。その有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1、V/V) により精製し、目的の生成物 (1.95 g、収率: 39%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 475 [M+H]⁺.

【0483】

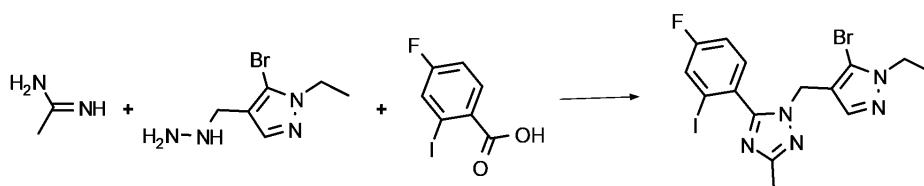
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表59】

5-ブロモ-3-(1-(5-フルオロ-2-(トリメチルスタニル)フェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン	
	m/z (ESI): 475 [M+H]

【0484】

1-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールの合成
【化189】



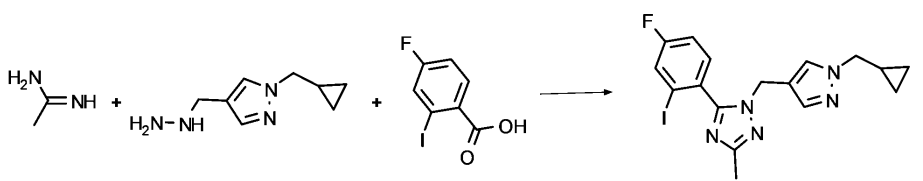
4-フルオロ-2-ヨード安息香酸 (500 mg、1.88 mmol)、エタンイミドアミド塩酸塩 (0.25 mL、2.8 mmol) 及び HATU (786 mg、2.07 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、DIPEA (729 mg、5.64 mmol) を添加した。その混合物を室温で3時間攪拌した後、5-ブロモ-1-エチル-4-(ヒドラジニルメチル)-1H-ピラゾール塩酸塩 (722 mg、2.82 mmol) 及びHO

Ac (1.13 g、18.8 mmol) を添加した。攪拌を 80℃ で 3 時間続けた。この混合物を DCM (60 mL) で希釈し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE:EA=1:1、V/V) により精製し、1-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (360 mg、収率: 39%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI): m/z 490 [M+H]⁺.

【0485】

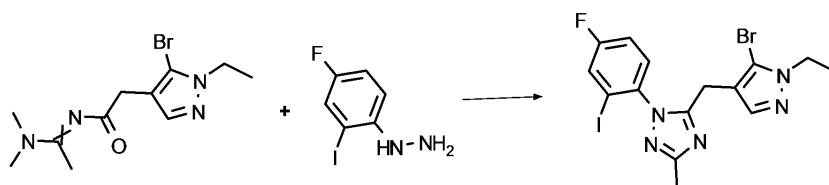
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した:

【表60】

1-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール	
	m/z (ESI): 438 [M+H]

【0486】

5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールの合成
【化190】



2-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(ジメチルアミノ)エチリデン)アセトアミド (760 mg、2.02 mmol) の室温の酢酸 (5 mL) 溶液に、(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (801 mg、2.78 mmol) を添加した。この混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。その後、その反応混合物を真空中で濃縮して AcOH を除去し、その残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 8 まで塩基性化し、EtOAc で抽出し (3×10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0→35% EtOAc を含む PE) により精製し、5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールを橙赤色固体として得た (580 mg、収率: 59%)。LC/MS ESI (m/z): 490 [M+H]⁺.

【0487】

1-[(5-ブロモ-3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾールの合成

10

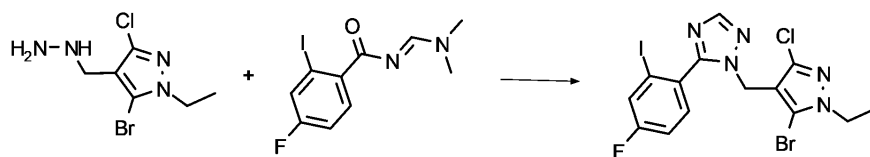
20

30

40

50

【化 1 9 1】

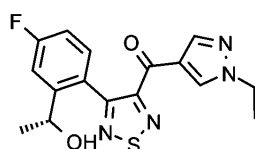


5-ブロモ-3-クロロ-1-エチル-4-(ヒドラジニルメチル)-1H-ピラゾール (2.70 g、10.7 mmol)、N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-4-フルオロ-2-ヨードベンズアミド (3.40 g、10.7 mmol) 及び NaOAc (3.50 g、42.6 mmol) の混合物を含む AcOH (50 mL) を、90 °C で 16 時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮した。その残渣を EA (50 mL) に溶解した。その有機層を NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→50% EtOAc を含む PE) により精製し、1-[(5-ブロモ-3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール (1.5 g、28%) を薄黄色固体として得た。LC/MS (ESI): m/z = 510 [M+H]⁺.

【0488】

(R)-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(4-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)メタノンの合成

【化 1 9 2】



メチル 4-ブロモ-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシレート (900 mg、4.04 mmol)、(R)-5-フルオロ-3-メチルベンゾ[c][1,2]オキサボロール-1(3H)-オール (700 mg、4.04 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (16 mg、0.022 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 及び水 (4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.12 g、8.07 mmol) を添加した。この混合物を N₂ で 3 回脱気し、次いで 80 °C で終夜攪拌した。その後、この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。その濾液を水 (20 mL) で希釈し、1 N の HCl 水溶液で pH 3 まで酸性化し、EA で抽出した (2×20 mL)。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→40% EtOAc を含む PE) により精製し、(R)-8-フルオロ-6-メチル-4H,6H-ベンゾ[5,6]オキセピノ[3,4-c][1,2,5]チアジアゾール-4-オン (550 mg、49%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 251 [M+H]⁺.

【0489】

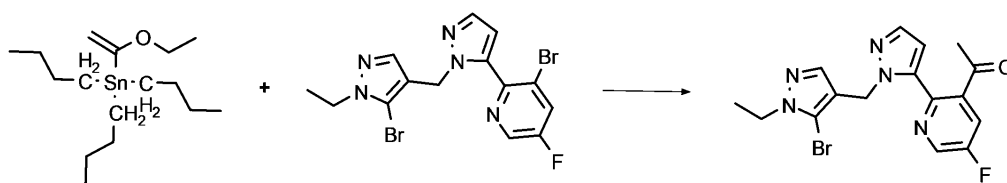
1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール (352 mg、1.58 mmol) の THF (7 mL) 溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム-塩化リチウム錯体 (1.27 mL、1.65 mmol、1.3 M の THF 溶液) を室温で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。2 時間後、(R)-8-フルオロ-6-メチル-4H,6H-ベンゾ[5,6]オキセピノ[3,4-c][1,2,5]チアジアゾール-4-オン (285 mg、1.14 mmol)

ol) を添加し、得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。1時間後、その反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(5 mL)を添加することによりクエンチし、EA(3×5 mL)で抽出し、全有機相を合わせ、飽和NH₄Cl水溶液(5 mL)及びブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(0→50% EtOAcを含むPE)により精製し、(R)-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(4-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)メタノン(220 mg、50%)を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 347 [M+H]⁺.

【0490】

1-(2-(1-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)エタン-1-オンの合成

【化193】



3-ブromo-2-(1-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン(800 mg、1.86 mmol)及びトリブチル(1-エトキシビニル)スタナン(1.1 g、2.8 mmol)のトルエン(50 mL)溶液に、Pd(PPh₃)₄(430 mg、0.370 mmol)をN₂下で添加した。得られた混合物をN₂下、100℃で8時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、1NのHCl水溶液(20 mL)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、飽和Na₂CO₃でpH8まで中和した。得られた混合物をEAで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(0→40% EtOAcを含むPE)により精製して、1-(2-(1-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(200 mg、収率27%)を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 392 [M+H]⁺.

【0491】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

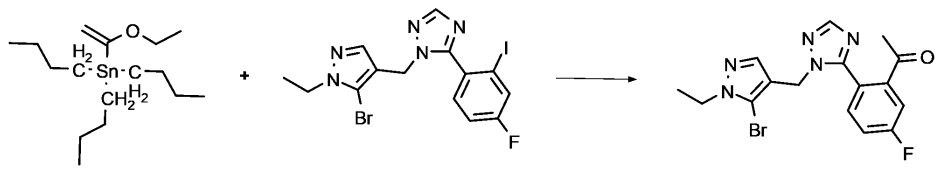
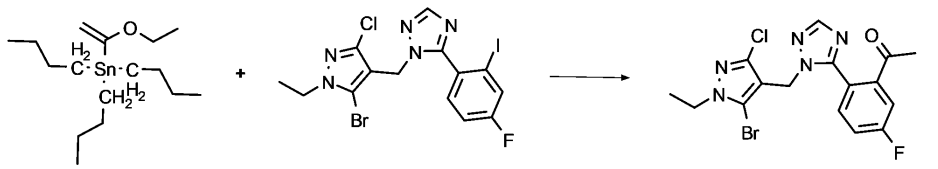
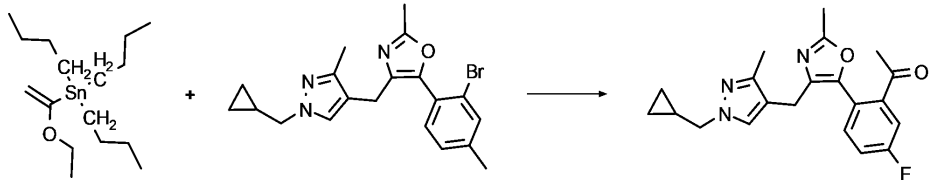
20

30

40

50

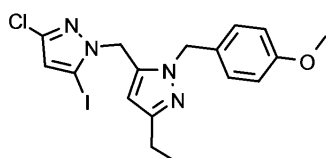
【表 6 1】

1-(2-{1-[5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 392 [M+H]
1-(2-{1-[5-ブromo-3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 426 [M+H]
1-(2-(4-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 368 [M+H]

【0492】

3-クロロ-1-((3-エチル-1-((4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-5-ヨード-1H-ピラゾールの合成

【化194】



{3-エチル-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}メタノール(2.57g、10.4mmol)のDCM(30mL)溶液に、SOCl₂(1.89mL、26.044mmol)を0℃で滴下した。次いで、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応物を水(10mL)でクエンチし、NaHCO₃(10mL)でPH=7まで中和し、DCMで抽出した(3×15mL)。合わせたこの有機層を真空中で濃縮し、5-(クロロメチル)-3-エチル-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール(2.56g、93%)を黄褐色油性物質として得た。

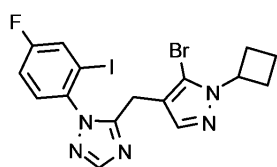
【0493】

5-(クロロメチル)-3-エチル-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール(2.50g、9.44mmol)のDMF(30mL)溶液に、3-クロ

ロ-5-ヨード-1H-ピラゾール (2.26 g、9.92 mmol) 及び Cs_2CO_3 (6.15 g、18.9 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。その反応混合物を濾過し、その濾液を飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) 及び EA (100 mL) で希釈した。その有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0→40% EtOAc を含む PE) により精製し、3-クロロ-1-({3-エチル-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}メチル)-5-ヨード-1H-ピラゾール (4.2 g、97%) を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 457 [M+H]⁺
【0494】

10

5-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾールの合成
【化195】



20

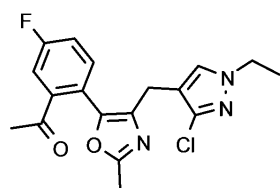
2-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド (1.70 g、6.58 mmol) の DMF-DMA (8.82 mL、65.9 mmol) 溶液を室温で4時間攪拌した。その混合物を濃縮して粗製 2-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-((ジメチルアミノ)メチレン)アセトアミドを得た。LC/MS ESI (m/z): 313 [M+H]⁺.
【0495】

2-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-((ジメチルアミノ)メチレン)アセトアミド (2.00 g、6.38 mmol) の AcOH (10 mL) 溶液に、(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (1.51 g、6.38 mmol) を室温で添加した。その混合物を70℃で2時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0→30% EtOAc を含む PE) により精製し、5-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール (1.8 g、収率56%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 502 [M+H]⁺.
【0496】

30

1-(2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オンの合成
【化196】

40



(ジアセトキシヨード)ベンゼン (2.2 g、6.7 mmol) 及びアセトニトリル (20 mL) の攪拌溶液に、TfOH (3.8 g、25 mmol) を室温で添加した。室温

50

で20分間攪拌した後、1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オン(2.0g、5.6mmol)のMeCN(10mL)溶液を添加し、その反応物を2.5時間還流した。その反応物を濃縮乾固した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0→50%EtOAcを含むPE)により精製し、5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-[(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-メチル-1,3-オキサゾール(0.21g、収率9.5%)を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 398 [M+H]⁺.

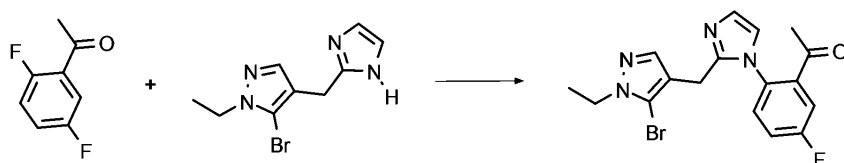
【0497】

5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール(200mg、0.50mmol)、1-(エテニルオキシ)ブタン(0.40mL、3.1mmol)、DPPP(10mg、0.03mmol)、トリエチルアミン(0.08mL、0.60mmol)及びPd(OAc)₂(3mg、0.01mmol)の混合物を含む[bmim][BF₄](2mL)を、N₂下、115℃で24時間攪拌した。その反応物を室温まで冷却し、HCl(1mL、1.5mmol、1.5Mの水溶液)及びTHF(1mL)を添加した。攪拌を室温で1時間継続した後、その混合物をEtOAcで抽出した(5mL×2)。合わせた有機層を真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0→40%EAcを含むPE)により精製し、1-(2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン(100mg、収率59%)を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 362 [M+H]⁺.

【0498】

1-(2-(2-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタノンの合成

【化197】



4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール(5.00g、19.6mmol)、K₃PO₄(8.30g、39.2mmol)、1-(2,5-ジフルオロフェニル)エタノン(6.20g、40.0mmol)の混合物を含む無水DMSO(35mL)を90℃で12時間攪拌した。その混合物を氷水でクエンチし、次いでDCM(50mL)で抽出した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=25:1、V/V)により精製し、粗製1-(2-(2-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタノンを白色固体として得た(2.2g、収率:29%)。LC/MS ESI (m/z): 391 [M+H]⁺.

【0499】

1-(2-{5-[(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オールの合成

10

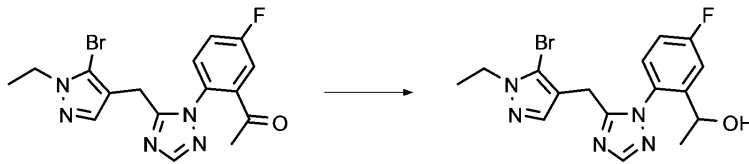
20

30

40

50

【化 1 9 8】



1 - (2 - { 5 - [(5 - ブ ロ モ - 1 - エ チ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - イ ル) メ チ ル] - 1 H - 1 , 2 , 4 - ト リ ア ザ ー ル - 1 - イ ル } - 5 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) エ タ ン - 1 - オ ン (4 8 0 m g , 1 . 2 2 m m o l) の M e O H (1 0 m L) 溶 液 に 、 N a B H ₄ (2 3 m g , 0 . 6 1 m m o l) を 0 ° C で 添 加 し 、 そ の 混 合 物 を 0 ° C で 1 時 間 攪 拌 し た 。 そ の 反 応 混 合 物 を 氷 水 で ク エ ン チ し 、 濃 縮 し て M e O H を 除 去 し 、 D C M で 希 釈 し た 。 得 ら れ た 混 合 物 を 飽 和 N H ₄ C l 水 溶 液 及 び プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 無 水 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 し 、 濾 過 し 、 濃 縮 乾 固 し た 。 そ の 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (シ リ カ ゲ ル 、 0 → 2 0 % M e O H を 含 む D C M) に よ り 精 製 し 、 1 - (2 - { 5 - [(5 - ブ ロ モ - 1 - エ チ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - イ ル) メ チ ル] - 1 H - 1 , 2 , 4 - ト リ ア ザ ー ル - 1 - イ ル } - 5 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) エ タ ン - 1 - オ ー ル (3 3 0 m g , 6 8 %) を 黄 色 油 と し て 得 た 。 L C / M S (E S I) m / z : 3 9 4 [M + H] ⁺ .

【 0 5 0 0 】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

10

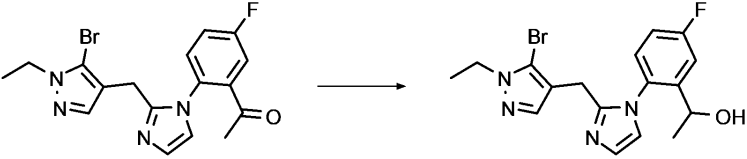
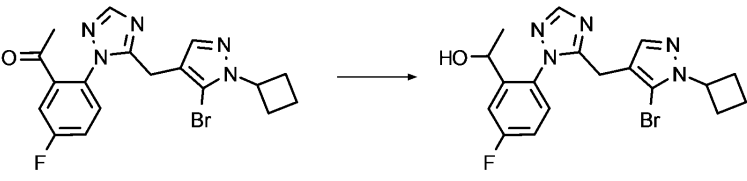
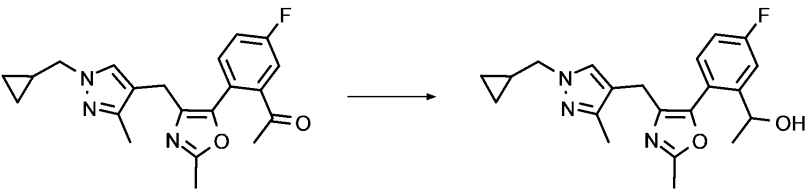
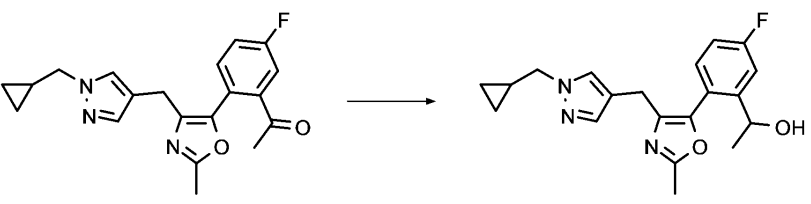
20

30

40

50

【表 6 2】

1-(2-(2-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタノール	
	m/z (ESI): 393 [M+H]
1-(2-(5-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 420 [M+H]
1-(2-(4-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 370 [M+H]
1-(2-(4-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 356 [M+H]

【0501】

1-(2-(1-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタノールの合成

10

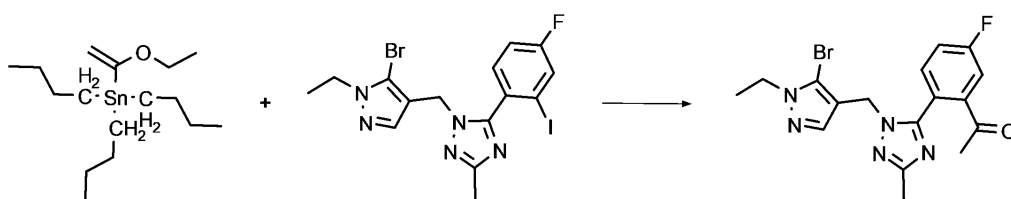
20

30

40

50

【化 1 9 9】



1-[(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (600 mg、1.22 mmol) 及びトリブチル(1-エトキシエニル)スタナン (486 mg、1.35 mmol) のトルエン (18 mL) 溶液に、Pd(PPh₃)₄ (142 mg、0.120 mmol) 及び CuI (23 mg、0.12 mmol) を添加した。その混合物に N₂ を 2 回装填した後、100℃で 12 時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を飽和 KF 水溶液 (50 mL) に注ぎ、その後 1 時間攪拌した。得られた層を分離し、その有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を THF (20 mL) に溶解し、その後 1 N の HCl 水溶液 (6.2 mL) を添加した。その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1、V / V) により精製し、1-(2-(1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタノンを黄色油として得た (180 mg、収率：36%)。LC-MS (ESI) : m/z 406 [M+H]⁺。

【0502】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表 6 3】

1-(2-(1-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタノン	
	m/z (ESI): 418 [M+H]

【0503】

1-(2-(4-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オンの合成

10

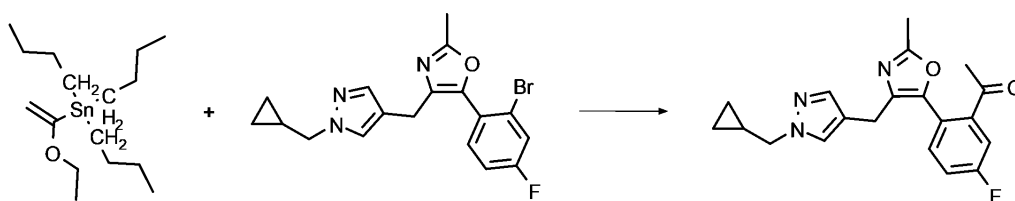
20

30

40

50

【化200】



5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-{[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-1,3-オキサゾール (450 mg、1.15 mmol)、トリブチル(1-エトキシエテニル)スタナン (625 mg、1.73 mmol)、CuI (20 mg、0.12 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (133 mg、0.115 mmol) の混合物を含むトルエン (10 mL) を N₂ 下、120℃で12時間撹拌した。その混合物を濃縮し、次いで THF (10 mL) 及び HCl 水溶液 (10 mL、1 N) で希釈した。この混合物を室温で1時間撹拌した。この溶液を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (20 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc=1:1) により精製し、1-(2-(4-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オン (250 mg、収率 61%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 354 [M+H]⁺.

【0504】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

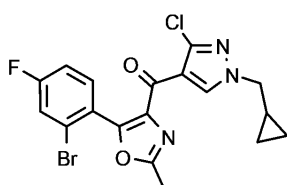
【表64】

1-[2-(4-{[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 388 [M+H]

【0505】

5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-2-メチル-1,3-オキサゾールの合成

【化201】



10

20

30

40

50

メチル 2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキシレート (10.0 g、70.9 mmol)、TFA (6.1 mL、82 mmol) 及び NBS (15.1 g、85.0 mmol) の混合物を含む CH₃CN (200 mL) を室温で 12 時間攪拌した。その混合物を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液で 0℃ にてクエンチし、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 7 に調整した。その混合物を EA で抽出した (200 mL × 3)。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc を含む PE) により精製し、メチル 5-ブロモ-2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキシレート (5.0 g、収率: 32%) を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 220 [M+H]⁺。

【0506】

メチル 5-ブロモ-2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキシレート (5.0 g、28 mmol) 及び水酸化リチウム (2.40 g、56.8 mmol) の混合物を含む THF (20 mL) 及び H₂O (20 mL) を室温で 12 時間攪拌した。その混合物を 1M の HCl 水溶液で pH 3 に調整し、EA で抽出した (100 mL × 3)。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、5-ブロモ-2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (3.8 g、収率: 81%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 206 [M+H]⁺。

【0507】

5-ブロモ-2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (3.8 g、18 mmol)、メトキシ (メチル) アミン (2.30 g、24.0 mmol)、HOBT (3.70 g、27.7 mmol) 及び TEA (10.3 mL、73.8 mmol) の混合物を含む DMF (50 mL) に、EDCI (5.30 g、27.7 mmol) を 0℃ で添加した。その氷浴を取り外し、その混合物を 12 時間攪拌したところ室温まで上昇した。この混合物を濾過し、その濾液を EA で抽出した (100 mL × 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄した (50 mL × 3)。この溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (25% EtOAc を含む PE) により精製し、5-ブロモ-N-メトキシ-N, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (2.0 g、収率: 44%) を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 249 [M+H]⁺。

【0508】

3-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -4-ヨード-1H-ピラゾール (2.7 g、9.6 mmol) の THF (50 mL) 混合物に、塩化イソプロピルマグネシウム-塩化リチウム錯体溶液 (1.3M の THF 溶液、9.6 mL) を添加した。その反応物を N₂ で 3 回脱気し、次いで 0℃ で 1 時間攪拌した。この混合物に、5-ブロモ-N-メトキシ-N, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド (2.00 g、8.03 mmol) を添加し、攪拌を 0℃ で 2 時間続けた。その混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) で 0℃ にてクエンチし、EA で抽出した (100 mL × 3)。その有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc を含む PE) により精製し、5-ブロモ-4- [3-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボニル] -2-メチル-1, 3-オキサゾール (1.07 g、収率: 39%) を淡黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 344 [M+H]⁺。

【0509】

5-ブロモ-4- [3-クロロ-1- (シクロプロピルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボニル] -2-メチル-1, 3-オキサゾール (250 mg、0.730 mmol)、(2-ブロモ-4-フルオロフェニル) ボロン酸 (190 mg、0.870 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (84 mg、0.07 mmol) 及び Na₂CO₃ (154 mg、1.45 mmol) の混合物を含む トルエン (6 mL) 及び EtOH (3 mL) を、N₂ で 3 回脱気し、80℃ で 12 時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (PE:EA=1:1、V/V) により精製し、5

10

20

30

40

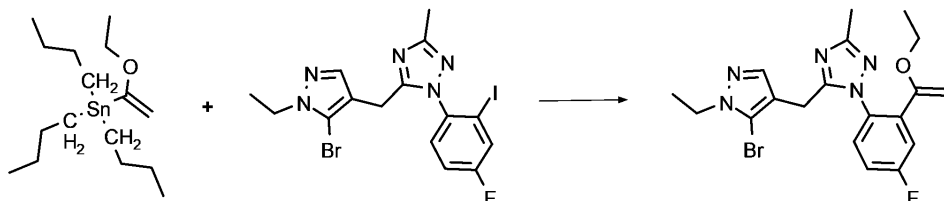
50

－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－４－〔３－クロロ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニル〕－２－メチル－１，３－オキサゾール（２３０ｍｇ、収率：７２％）を淡黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：４３８〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０５１０】

５－（（５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１－（２－（１－エトキシビニル）－４－フルオロフェニル）－３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾールの合成

【化２０２】



５－（（５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１－（４－フルオロ－２－ヨードフェニル）－３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（５８０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ_３）_４（２７３ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びトリブチル（１－エトキシエテニル）スタナン（８５５ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物をＮ_２下で３回脱気し、１２０℃で６時間攪拌した。室温まで冷却した後、その反応混合物を飽和ＫＦ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した（３×１０ｍＬ）。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ_２ＳＯ_４で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製５－（（５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１－（２－（１－エトキシビニル）－４－フルオロフェニル）－３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾールを褐色粘性物質として得た（４９４ｍｇ、収率：９６％）。ＬＣ／ＭＳ ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：４３４〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０５１１】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表６５】

5-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(2-(1-エトキシビニル)-4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール	
	m/z (ESI): 446 [M+H]

【０５１２】

１－（２－（５－（（５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロフェニル）エタン－１－オンの合成

10

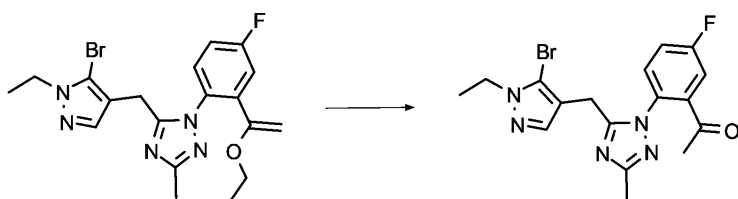
20

30

40

50

【化 2 0 3】



5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(2-(1-エトキシビニル)-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール(494mg、1.14mmol)の室温のTHF(10mL)溶液に、濃HCl(1.0mL、12mmol)を添加した。その反応物を室温で20分間攪拌した。その反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でpH8まで塩基性化し、EtOAcで抽出した(3×10mL)。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→5%MeOHを含むDCM)により精製し、1-(2-(5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オンを白色固体として得た(250mg、収率：54%)。LC/MS (ESI) m/z: 406 [M+H]⁺.

【0513】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

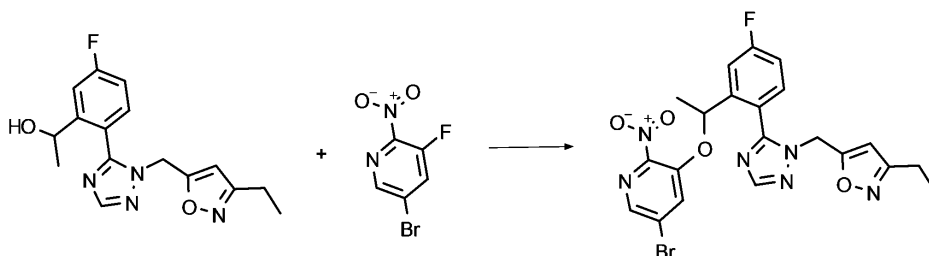
【表 6 6】

1-(2-(5-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 418 [M+H]

【0514】

5-((5-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-エチルイソキサゾールの合成

【化 2 0 4】



1- (2- {1- [(3-エチル-1, 2-オキサゾール-5-イル) メチル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル} -5-フルオロフェニル) エタン-1-オール (250mg、0.40mmol) 及びNaH (24mg、0.59mmol) のTHF (5mL) 溶液を、25℃で1時間攪拌した。この混合物に、5-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロピリジン (131mg、0.590mmol) を添加した。攪拌を25℃で2時間続けた。その反応物を氷水でクエンチし、EAと水の間で分配した。これらの層を分離し、その水層をEAで抽出した。その有機層を飽和NH₄Cl及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→10% MeOHを含むDCM) により精製し、5- ((5- (2- (1- ((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) -4-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル) -3-エチルイソオキサゾール (198mg、収率：97%) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 517 [M+H]⁺.

10

【0515】

以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

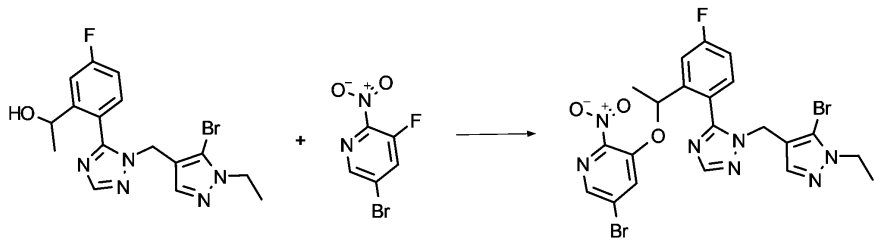
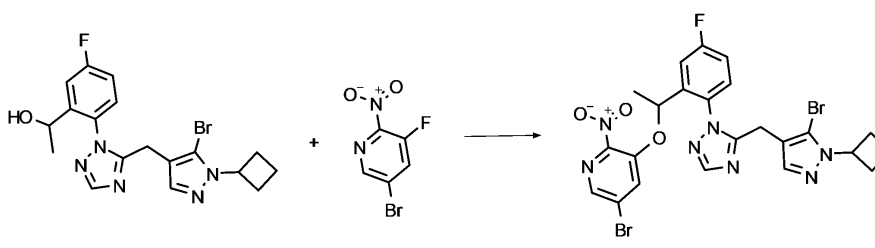
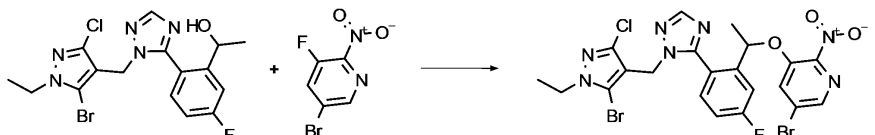
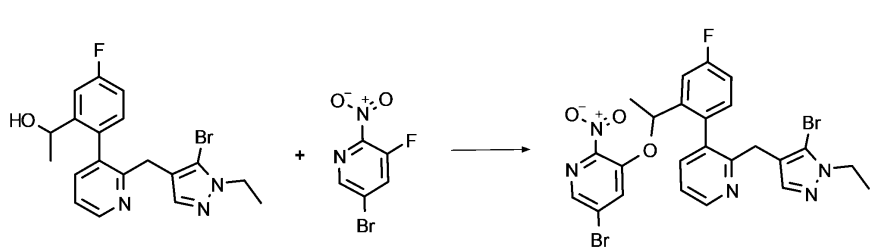
20

30

40

50

【表 6 7】

5-ブロモ-3-[1-(2-{1-[(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 594 [M+H]
5-ブロモ-3-(1-(2-(5-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 620 [M+H]
5-ブロモ-3-[1-(2-{1-[(5-ブロモ-3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 628 [M+H]
5-ブロモ-3-(1-(2-(2-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリジン-3-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 604 [M+H]

10

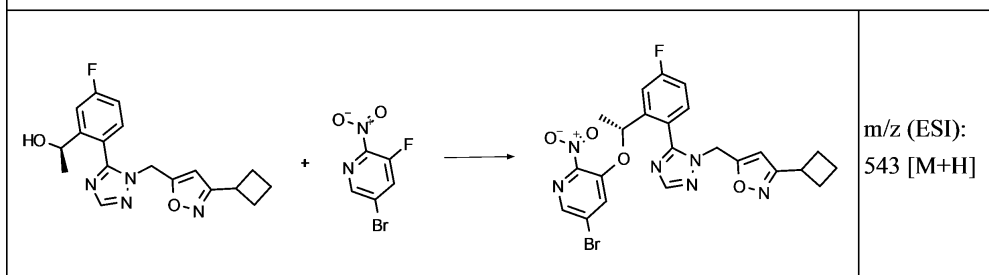
20

30

40

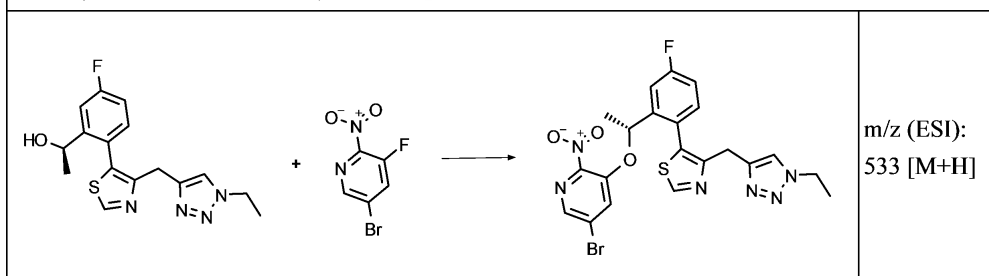
50

(R)-5-((5-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-シクロブチルイソオキサゾール



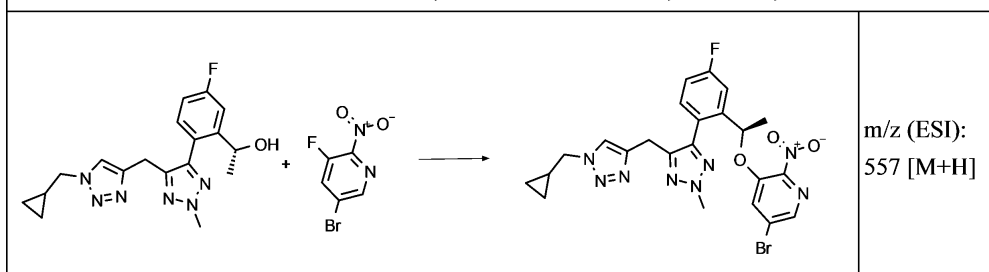
10

5-ブromo-3-[(1R)-1-(2-{4-[(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1,3-チアゾール-5-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン



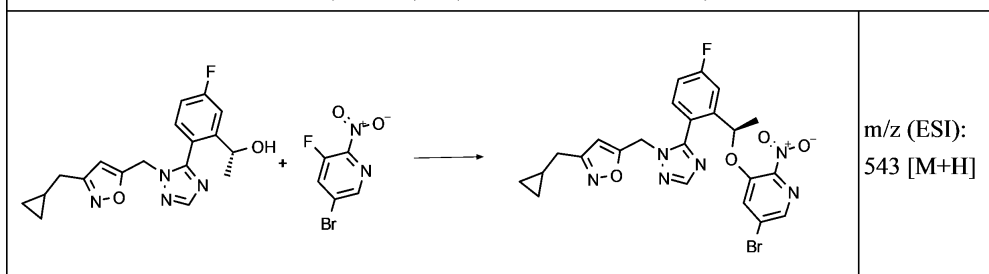
20

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



30

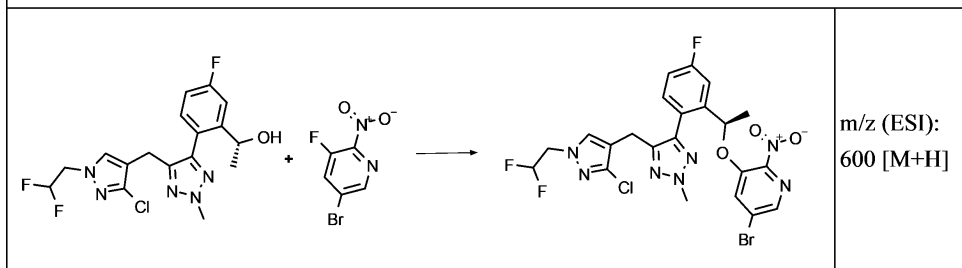
(R)-5-((5-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-(シクロプロピルメチル)イソオキサゾール



40

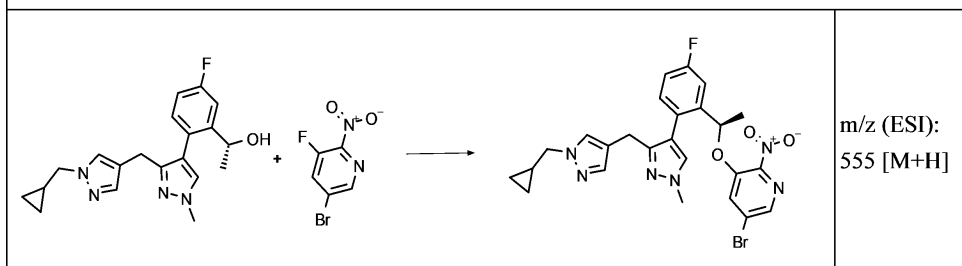
50

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-((3-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



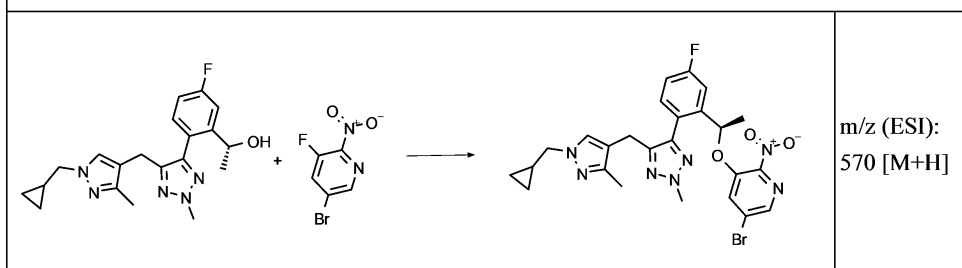
10

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(3-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



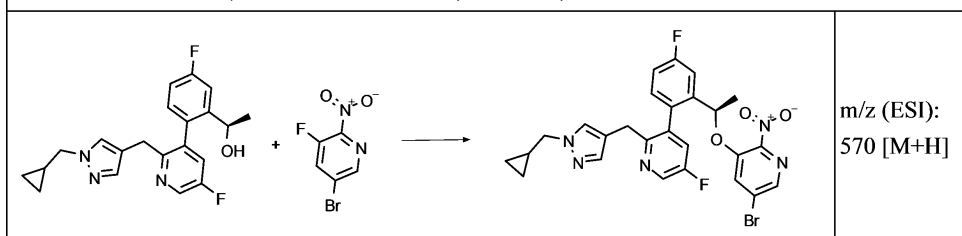
20

5-ブromo-3-[(1R)-1-[2-(5-[[1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ]-2-ニトロピリジン



30

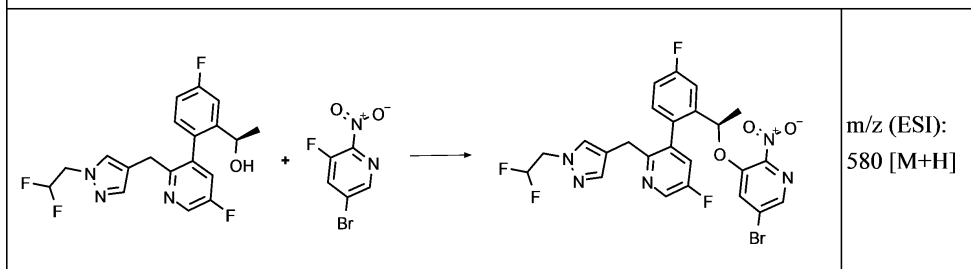
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



40

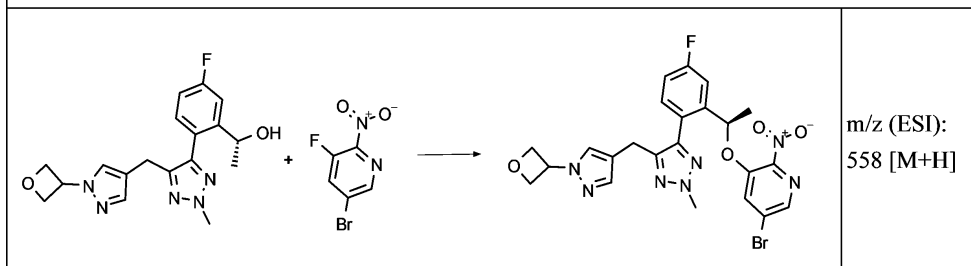
50

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



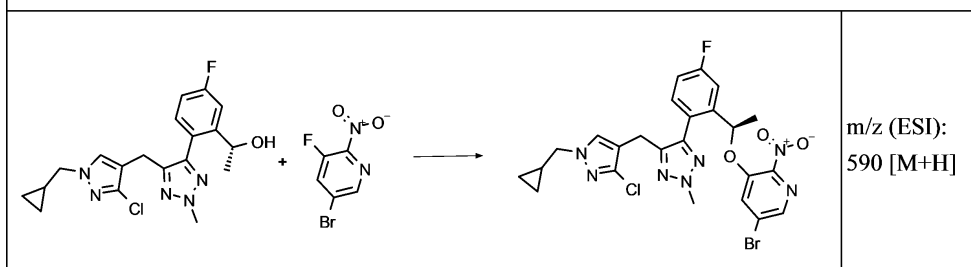
10

(R)-5-ブromo-3-(1-(5-フルオロ-2-(2-メチル-5-((1-(オキシタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



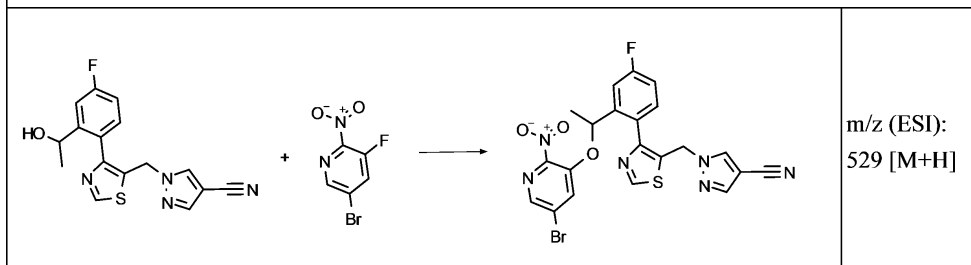
20

5-ブromo-3-[(1R)-1-[2-(5-{[3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ]-2-ニトロピリジン



30

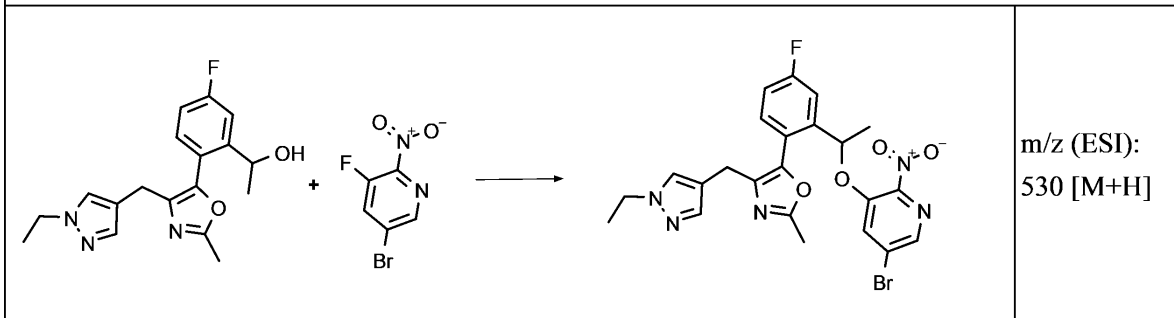
1-[[4-(2-[1-[(5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ]エチル]-4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボニトリル



40

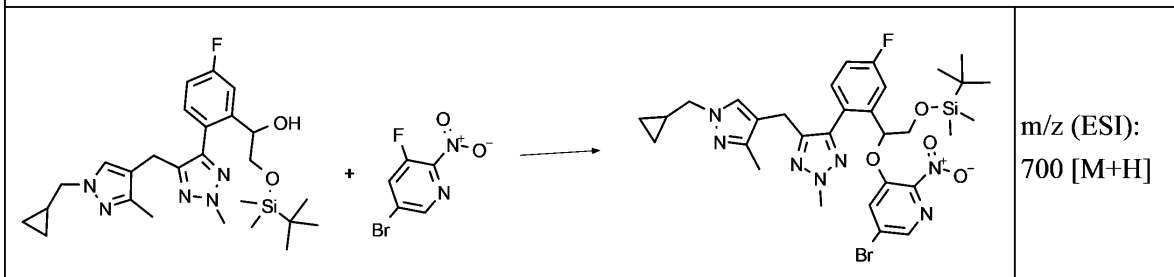
50

5-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール



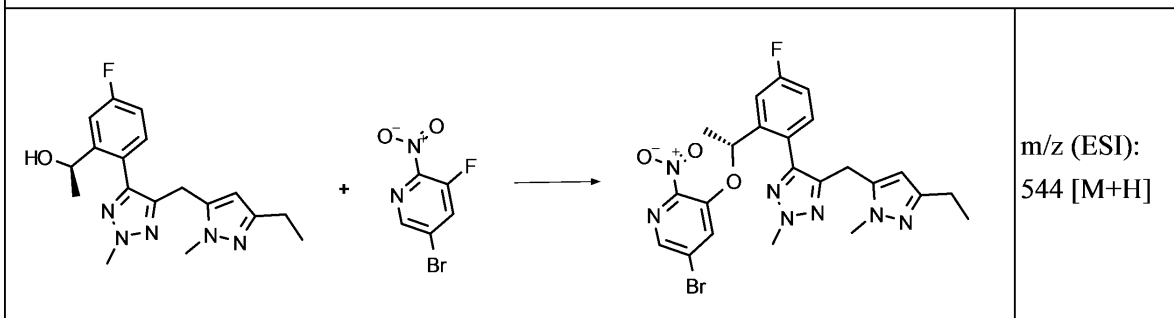
10

5-ブromo-3-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2-(5-((1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン



20

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン

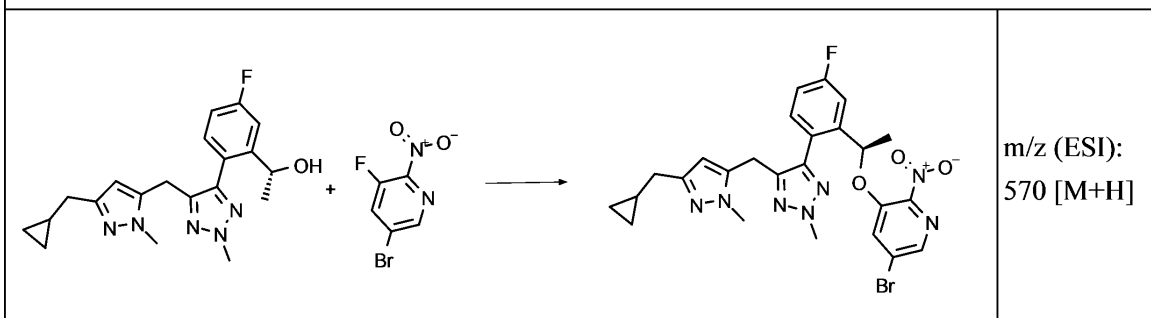


30

40

50

5-ブromo-3-[(1R)-1-[2-(5-{[3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル}-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ]-2-ニトロピリジン



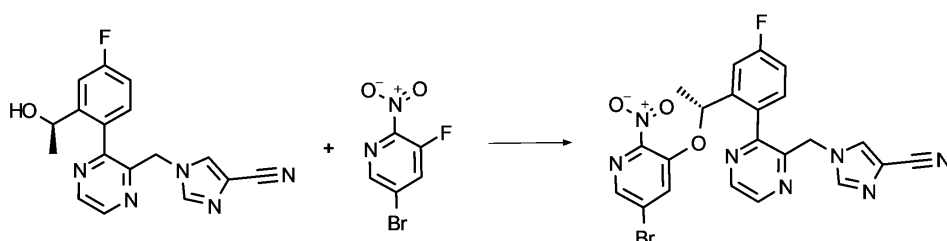
10

【0516】

(R)-1-((3-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリルの合成

20

【化205】



30

(R)-1-((3-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (200 mg、0.62 mmol)、5-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロピリジン (205 mg、0.930 mmol) 及び Cs_2CO_3 (403 mg、1.24 mmol) の混合物を含む無水 THF (5 mL) を密閉管中、80℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、その反応混合物をセライトを通して濾過し、その濾液を EA と水の間で分配した。その有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0→3% MeOH を含む DCM) により精製し、(R)-1-((3-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (60 mg、収率 19%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 524 [M+H]⁺。

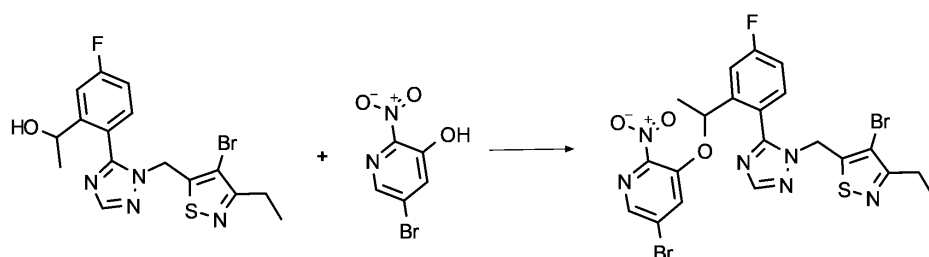
40

【0517】

4-ブromo-5-((5-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-エチルイソチアゾールの合成

50

【化 2 0 6】



10

1 - (2 - (1 - ((4 - ブロモ - 3 - エチルイソチアゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール (800 mg、1.95 mmol)、5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - オール (1.70 g、7.80 mmol) 及び PPh_3 (1.02 g、3.90 mmol) のトルエン (80 mL) 溶液に、DIAD (1.80 g、5.85 mmol) を N_2 雰囲気下、0℃で滴下した。得られた溶液を 80℃で 16 時間攪拌し、その後濾過した。その濾液を真空下濃縮し、その残渣をシリカゲルのフラッシュ相クロマトグラフィー (0 → 80% EtOAc を含む PE) により精製し、4 - ブロモ - 5 - ((5 - (2 - (1 - ((5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 3 - エチルイソチアゾール (400 mg) を白色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z : 611 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

【0 5 1 8】

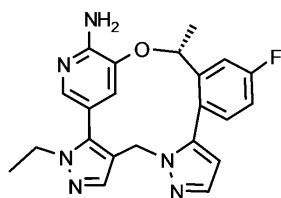
化合物

【表 6 8】

実施例 1 (方法 A):

名称: (19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン

30



NMR: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.6, 5.8$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.53 - 5.40 (m, 1H), 5.05 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LCMS: 方法 C ; t_R : 1.18 分 ; m/z : 405 $[\text{M} + \text{H}]$

40

5 - ブロモ - 1 - エチル - 4 - ((5 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール (500 mg、1.31 mmol)、(R) - 5 - ブロモ - 3 - (1 - (5 - フルオロ - 2 - (トリメチルスタニル) フェニル) エトキシ) ピリジン - 2 - アミン (1.24 g、2.62 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (240 mg、0.262 mmol)、 AsPh_3 (409 mg、1.31 mmol) 及び CuI (24.9 mg、0.131 mmol) の混合物を含む DMF (50 mL) を、100℃で 12 時間加熱した。その混合物を室温まで冷却し、KF 水溶液で処理し、酢酸エチルで 3 回抽出した。

50

合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ $0 \rightarrow 50\% \text{EtOAc}$ を含むPE）により精製し、（R）-5-ブロモ-3-（1-（2-（1-（（5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロフェニル）エトキシ）ピリジン-2-アミンを黄色油として得た（238mg、収率：32%）。LC/MS ESI（m/z）： 563 [M+H]⁺。

【0519】

（R）-5-ブロモ-3-（1-（2-（1-（（5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロフェニル）エトキシ）ピリジン-2-アミン（238mg、0.420mmol）、 B_2Pin_2 （321mg、1.27mmol）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （19mg、0.084mmol）、*cataCXium A*（30mg、0.084mmol）及びNaOH（2Mの H_2O 溶液、0.42mL、0.84mmol）の混合物を含むMeOH（20mL）を80℃で4時間加熱した。この反応混合物を濾過し、その濾液をDCMで抽出した（50mL×2）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ $0 \rightarrow 100\% \text{EtOAc}$ を含むPE）に続いて分取HPLC（カラム：*Gemini 5um C18 250*21.2mm*、MeCNを含む $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{FA}$ ）により精製し、目的の生成物（5.6mg、収率3.3%）を白色固体として得た。LC/MS ESI（m/z）： 405 [M+H]⁺。

【0520】

以下の化合物を、同様の方法で調製した：

10

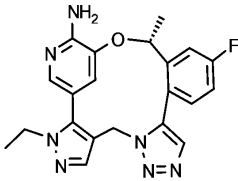
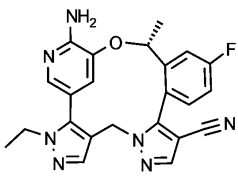
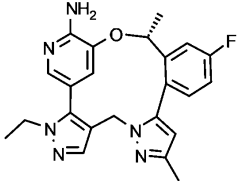
20

30

40

50

【表 6 9】

実施例 2		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,10,23-ヘキサアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 2H), 4.38 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.86 分 ; m/z: 406 [M+H]
実施例 3		(19R)-22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-11-カルボニ トリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.47 - 5.40 (m, 1H), 5.13 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 1.85 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.30 分 ; m/z: 430 [M+H]
実施例 4		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.50 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.52 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.24 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.12 Hz, 3H) LCMS 方法 A ; t_R: 1.26 分 ; m/z: 419 [M+H]

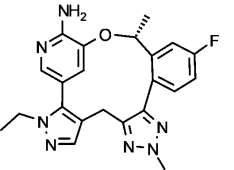
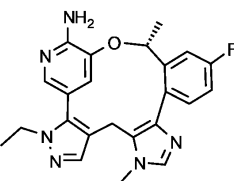
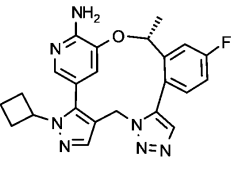
10

20

30

40

50

実施例 5		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.7, 4.1 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H) LCMS 方法 F ; t_R: 0.86 分 ; m/z: 420 [M+H]
実施例 6		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-9,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.53 - 5.42 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.90 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS 方法 D ; t_R: 1.67 分 ; m/z: 419 [M+H]
実施例 7		(19R)-3-シクロブチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,10,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 20.1, 11.7 Hz, 2H), 4.78 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.83 分 ; m/z: 432 [M+H]

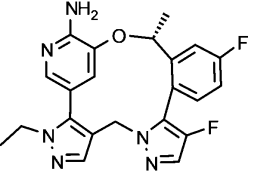
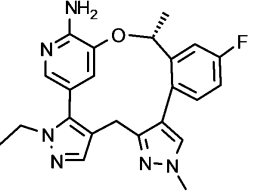
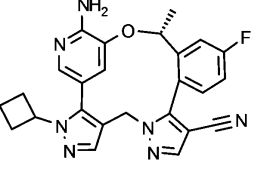
10

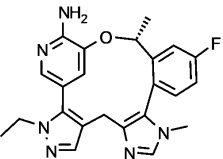
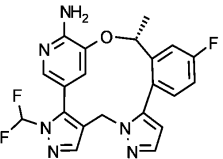
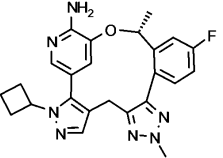
20

30

40

50

実施例 8		(19R)-3-エチル-11,16-ジフルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.05 (td, J = 12.6, 6.9 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.89 分 ; m/z: 423 [M+H]	10
実施例 9		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.30 - 1.25 (m, 3H). LCMS 方法 E ; t_R: 0.80 分 ; m/z: 419 [M+H]	20
実施例 10		(19R)-22-アミノ-3-シクロブチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-11-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.48 - 5.40 (m, 1H), 5.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 19.7, 8.9 Hz, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 2H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.06 分 ; m/z: 456 [M+H]	30

実施例 11		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-11,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.80 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.53 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.81 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
		LCMS 方法 G ; t _R : 2.19 分 ; m/z: 419 [M+H]
実施例 12		(19R)-3-(ジフルオロメチル)-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 1.10 分 ; m/z: 427 [M+H]
実施例 13		(19R)-3-シクロブチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.33 - 5.18 (m, 1H), 4.76 - 4.61 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.69 - 1.64 (m, 1H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.82 分 ; m/z: 446 [M+H]

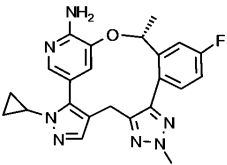
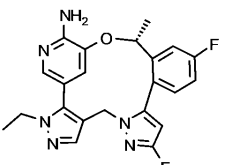
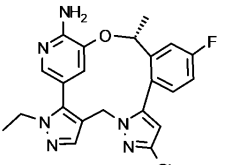
10

20

30

40

50

実施例 14		(19R)-3-シクロプロピル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペ ンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.20 (br s, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.83 - 0.72 (m, 2H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.91 分 ; m/z: 432 [M+H]
実施例 15		(19R)-3-エチル-10,16-ジフルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペ ンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.59 - 5.43 (m, 1H), 4.93 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.07 分 ; m/z: 423 [M+H]
実施例 16		(19R)-10-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペ ンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.64 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.29 - 4.05 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.37 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 3H). LCMS 方法 G ; t_R: 0.94 分 ; m/z: 439 [M+H]

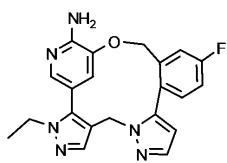
10

20

30

40

50

実施例 17		3-エチル-16-フルオロ-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]ペンタコサ-
		1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 3H), 7.41 (ddd, J = 11.2, 8.5, 4.3 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.31 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 H ; t _R : 1.05 分 ; m/z: 391 [M+H]

10

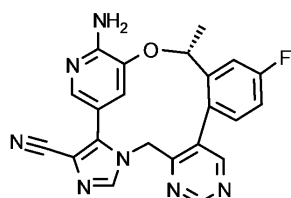
【 0 5 2 1 】

【表 7 0】

実施例 18 (方法 B):

名称: (20R)-23-アミノ-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-4,6,9,11,24-ペンタアザペンタシクロ[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]ヘキサコサ-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカエン-3-カルボニトリル

20



NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 4H), 4.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

LCMS: 方法 D ; t_R: 1.42 分 ; m/z: 414 [M+H]

30

1-[(5-ブロモピリミジン-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(400mg、1.52mmol)及び5-ブロモ-3-[(1R)-1-[5-フルオロ-2-(トリメチルスタニル)フェニル]エトキシ]ピリジン-2-アミン(1.44g、3.03mmol)のDMF(5mL)溶液に、AsPh₃(464mg、1.52mmol)、CuI(2.8mg、0.015mmol)及びPd₂(dba)₃(138mg、0.151mmol)を添加した。その混合物をN₂下、100℃で終夜攪拌した。真空中で濃縮してDMFを除去した後、その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(0→100%EtOAcを含むPE)により精製し、1-[(5-{2-[(1R)-1-[(2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]エチル]-4-フルオロフェニル}ピリミジン-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(320mg、収率43%)を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 494 [M+H]⁺

40

【 0 5 2 2 】

1-[(5-{2-[(1R)-1-[(2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]エチル]-4-フルオロフェニル}ピリミジン-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(270mg、0.540mmol)の2-メチル-2-ブタノール(10mL)溶液に、KOAc(169mg、1.64mmol)、ca

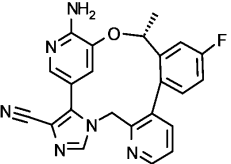
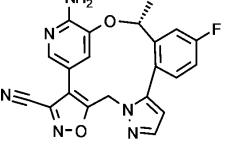
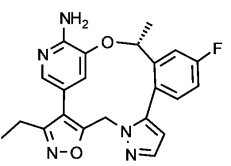
50

t a C X i u m A (7 8 m g 、 0 . 2 2 m m o l) 及び P d (O A c) ₂ (1 1 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を添加した。得られた混合物を N₂ で 3 回脱気し、次いで密閉管中、120℃で終夜攪拌した。真空中で濃縮した後、その残渣を分取 H P L C (G e m i n i 5 u m C 1 8 2 5 0 * 2 1 . 2 m m 、 M e C N を含む H₂O + 0 . 1 % F A) により精製し、目的の生成物 (4 0 m g 、 収率 1 8 %) を白色固体として得た。L C / M S E S I (m / z) : 4 1 4 [M + H] ⁺ .

【 0 5 2 3 】

以下の化合物を、同様の方法で調製した：

【表 7 1】

実施例 19		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-4,6,9,24-テトラアザペンタシクロ[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]ヘキサコサ-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.46 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.19 分 ; m/z: 413 [M+H]
実施例 20		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-19-メチル-5,20-ジオキサ-4,8,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13(18),14,16,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.65 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 4.88 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.19 分 ; m/z: 403 [M+H]
実施例 21		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-5,20-ジオキサ-4,8,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.45 - 5.41 (m, 1H), 5.39 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.68 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 B ; t_R: 2.01 分 ; m/z: 406 [M+H]

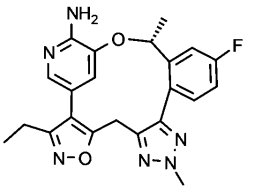
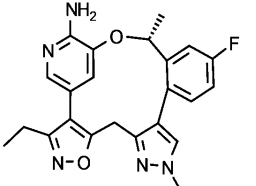
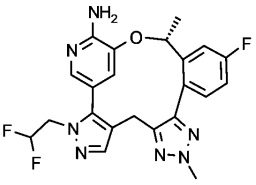
10

20

30

40

50

実施例 22		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-4,9,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 6.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.78 - 2.54 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.98 分 ; m/z: 421 [M+H]
実施例 23		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-4,9,10,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 4.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.79 - 2.57 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.90 分 ; m/z: 420 [M+H]
実施例 24		(19R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.35 (tt, J = 4, 56 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 31.3, 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.95 分 ; m/z: 456 [M+H]

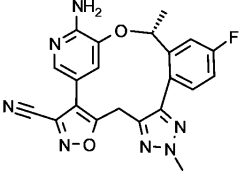
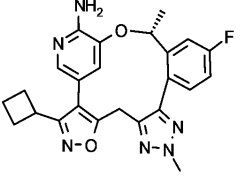
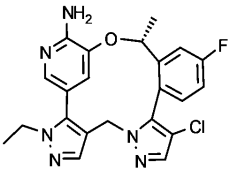
10

20

30

40

50

実施例 25		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-4,9,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.20 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.61 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 I ; t_R: 1.33 分 ; m/z: 418 [M+H]
実施例 26		(19R)-3-シクロブチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-4,9,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 5.98 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 5.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.8 Hz, 15 Relaxation 4H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 10.1, 6.9 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.97 分 ; m/z: 447 [M+H]
実施例 27		(19R)-11-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.34 (m, 1H), 5.05 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 2H), 1.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.07 分 ; m/z: 439 [M+H]

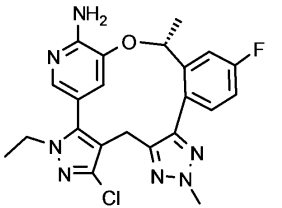
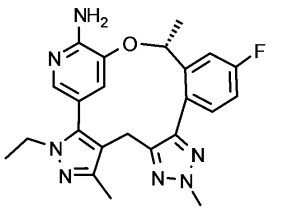
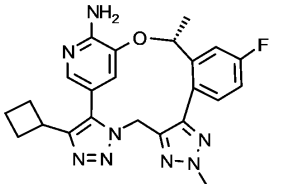
10

20

30

40

50

実施 例 28		(19R)-5-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.74 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.95 分 ; m/z: 454 [M+H]
実施 例 29		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.58 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 3.74 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.90 分 ; m/z: 434 [M+H]
実施 例 30		(19R)-3-シクロブチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,6,9,10,11,23-ヘプタアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 3H), 6.23 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.79 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.72 (d, J = 4.9 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.81 分 ; m/z: 447 [M+H]

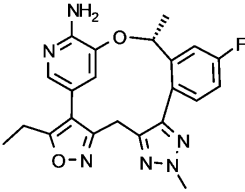
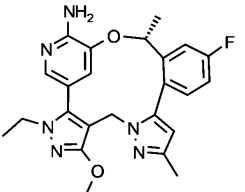
10

20

30

40

50

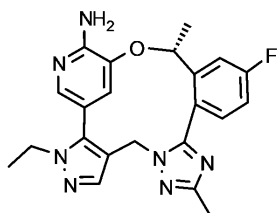
実施例 31		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-4,20-ジオキサ-5,9,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]-ペンタコサ-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 15.2, 7.6, 3.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.16 分 ; m/z: 421 [M+H]
実施例 32		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-5-メトキシ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]-ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.20 (br, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 4.84 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.91 分 ; m/z: 449 [M+H]

【 0 5 2 4 】

【 表 7 2 】

実施例 33 (方法 C):

名称: (19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]-ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.26 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.53 - 5.42 (m, 1H), 5.08 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS: 方法 C ; t_R: 0.45 分 ; m/z: 420 [M+H]

－４－イル）メチル）－３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－５－フルオロフェニル）エトキシ）－２－ニトロピリジン（１８０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、鉄粉（１６５ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）及び NH_4Cl （１５７ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）の混合物を含む EtOH （１０ｍＬ）及び H_2O （２ｍＬ）を８０で１時間撹拌した。室温まで冷却した後、その混合物を濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣を DCM （４０ｍＬ）で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（５０％ EtOAc を含む PE ）により精製し、５－ブロモ－３－（１－（２－（１－（（５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－５－フルオロフェニル）エトキシ）ピリジン－２－アミンを白色固体として得た（１２５ｍｇ、収率７２％）。 LC-MS (ESI) ： m/z ５７８ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【０５２５】

５－ブロモ－３－（１－（２－（１－（（５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－５－フルオロフェニル）エトキシ）ピリジン－２－アミン（１２０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１５８ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （９．３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及び $\text{cat} \text{CXium A}$ （１５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の MeOH （１０ｍＬ）溶液に、 NaOH （１７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の H_2O （１ｍＬ）溶液を添加した。その混合物に N_2 を２回装填し、その後７０℃で１２時間撹拌した。室温まで冷却した後、その混合物を濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣を DCM （５０ｍＬ）で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（５％ MeOH を含む DCM ）により精製して黄色油を得、これをさらにキラル SFC （ Chiral Cell OJ-H ４．６×２５０ｍｍ、５ μm 、５→４０％ $\text{MeOH}+0.05\% \text{DEA}$ 、 CO_2 中）により精製して、ユートマー（ t_R ５．８分、５．６ｍｇ、収率：６．３％）及びディストマー（ t_R ６．３分、５．４ｍｇ、収率：６．１％）を白色固体として得た。 LC/MS ESI （ m/z ）： ４２０ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【０５２６】

以下の化合物を、同様の方法で調製した：

30

40

50

【表 7 3】

実施例 34		3-エチル-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,9,24-テトラアザペンタシクロ[20.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹³ .0 ¹⁴ , ¹⁹]ヘキサコサ- 1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカエン-23-アミン 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.81 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t _R : 1.10 分 ; m/z: 416 [M+H]
実施例 35		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン 1HNMR(400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H) LCMS 方法 A ; t _R : 0.91 分 ; m/z: 406 [M+H]
実施例 36		(20R)-3-エチル-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,9,12,24-ペンタアザペンタシクロ[20.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹³ .0 ¹⁴ , ¹⁹]ヘキサコサ- 1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカエン-23-アミン 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.95 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t _R : 1.04 分 ; m/z: 417 [M+H]

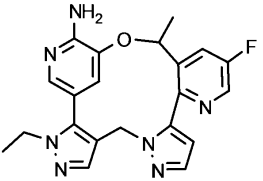
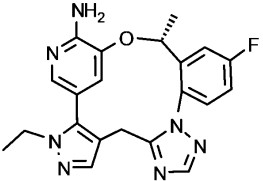
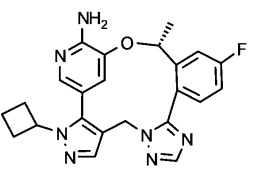
10

20

30

40

50

実施例 37		3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,14,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 D ; t_R: 2.75 分 ; m/z: 406 [M+H]
実施例 38		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,9,11,12,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.81 分 ; m/z: 406 [M+H]
実施例 39		(19R)-3-シクロブチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 16.2, 8.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 19.4, 9.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.73 - 1.67 (m, 2H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.56 分 ; m/z: 432 [M+H]

10

20

30

40

50

実施例 40		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,11,12,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.92 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 D ; t _R : 3.05 分 ; m/z: 420 [M+H]
実施例 41		(19R)-3-シクロブチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,9,11,12,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 3.98 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 19.6, 9.5 Hz, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 1.49 分 ; m/z: 432 [M+H]
実施例 42		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,9,12,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.20 (qd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.45 分 ; m/z: 405 [M+H]

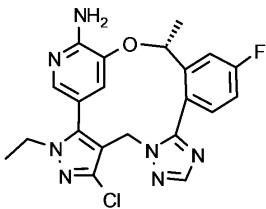
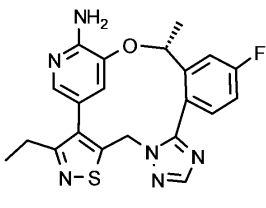
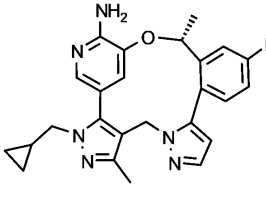
10

20

30

40

50

実施例 43		(19R)-5-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.42 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.04 分 ; m/z: 440 [M+H]
実施例 44		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-5-チア-4,8,9,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.87-7.84(m, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.32-7.29(m, 1H), 6.88 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.61 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 J ; t_R: 0.90 分 ; m/z: 423 [M+H]
実施例 45		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.11 - 1.05 (m, 1H), 0.44 - 0.33 (m, 2H), 0.23 (td, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 0.06 (td, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.17 分 ; m/z: 445 [M+H]

【 0 5 2 7 】

10

20

30

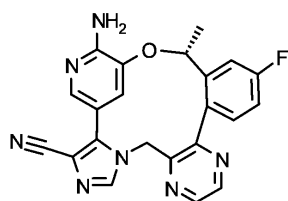
40

50

【表 7 4】

実施例 46 (方法 D):

名称: (20R)-23-アミノ-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-
4,6,9,12,24-ペンタアザペンタシクロ[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]
ヘキサコサ-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカ
エン-3-カルボニトリル



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 - 8.76 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

LCMS: 方法 D ; t_R: 1.52 分 ; m/z: 414 [M+H]

(R)-1-((3-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (55 mg、0.11 mmol)、鉄粉 (30 mg、0.53 mmol) 及び NH₄Cl (45 mg、0.84 mmol) の混合物を含む EtOH (5 mL) 及び H₂O (1 mL) を、75℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物をセライトを通して濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣をEAで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0→3% MeOHを含むDCM) により精製し、(R)-1-((3-(2-(1-((2-アミノ-5-ブromoピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリルを白色固体として得た (35 mg、収率58%)。LC/MS ESI (m/z): 494 [M+H]⁺.

【0528】

(R)-1-((3-(2-(1-((2-アミノ-5-ブromoピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (35 mg、0.070 mmol)、Pd(OAc)₂ (3.0 mg、0.014 mmol)、cataCXium A (10 mg、0.030 mmol) 及び KOAc (35 mg、0.35 mmol) の混合物を含む2-メチル-2-ブタノール (3 mL) に、N₂を2回装填し、密閉管中、120℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、この混合物をジクロロメタンで希釈し、次いで水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) 及びその後分取HPLC (Geminic18 250x21.2 mm 5 μm、CH₃CNを含むH₂O+0.1% FA) により精製し、目的の生成物を白色固体として得た (12 mg、収率40%)。LC-MS (ESI): (m/z): 414 [M+H]⁺.

【0529】

以下の化合物を、同様の方法で調製した：

10

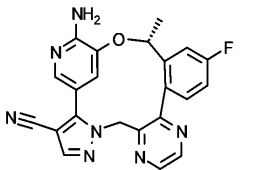
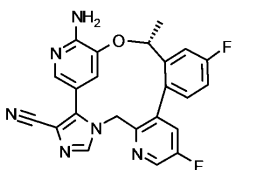
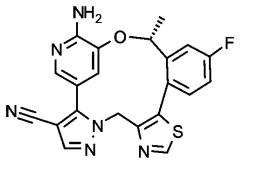
20

30

40

50

【表 7 5】

実施例 47		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-5,6,9,12,24-ペンタアザヘンタシクロ[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]ヘキサコサ-1(25),2,4,8,10,12,14(19),15,17,22(26),23-ウンデカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.70 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.29 - 5.07 (m, 1H), 4.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.89 分 ; m/z: 414 [M+H]
実施例 48		(20R)-23-アミノ-11,17-ジフルオロ-20-メチル-21-オキサ-4,6,9,24-テトラアザペンタシクロ[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]ヘキサコサ-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.03 分 ; m/z: 431 [M+H]
実施例 49		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-11-チア-5,6,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2,4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.47 - 5.30 (m, 1H), 4.58 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.28 分 ; m/z: 419 [M+H]

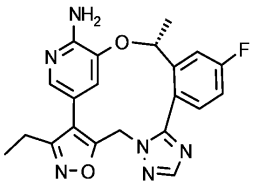
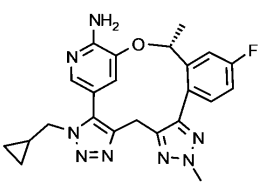
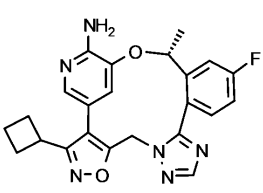
10

20

30

40

50

実施例 50		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-5,20-ジオキサ-4,8,9,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 4.82 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 15.7, 7.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 B ; t_R: 1.54 分 ; m/z: 407 [M+H]
実施例 51		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,5,9,10,11,23-ヘプタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 - 6.98 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.18 - 5.04 (m, 1H), 4.07 - 3.87 (m, 6H), 3.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.89 (m, 1H), 0.34 - 0.22 (m, 2H), 0.19 - 0.08 (m, 1H), 0.03 - -0.05 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.92 分 ; m/z: 447 [M+H]
実施例 52		(19R)-3-シクロブチル-16-フルオロ-19-メチル-5,20-ジオキサ-4,8,9,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 4.82 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.89 分 ; m/z: 433 [M+H]

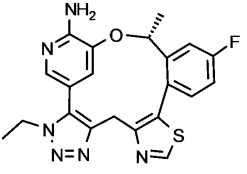
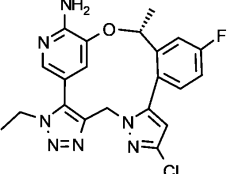
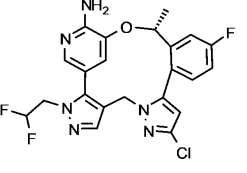
10

20

30

40

50

実施例 53		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-11-チア-3,4,5,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 2H), 4.15 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.69 分 ; m/z: 423 [M+H]
実施例 54		(19R)-10-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,5,8,9,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.94 分 ; m/z: 440 [M+H]
実施例 55		(19R)-10-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエチル)-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (tt, J ~ 4, 5.6 Hz, 1H), 6.29 (br s, 2H), 6.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.51 (ddd, J = 32.2, 14.7, 3.9 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 A ; t_R: 1.49 分 ; m/z: 475 [M+H]

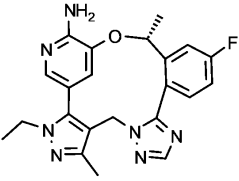
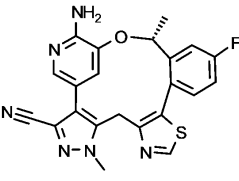
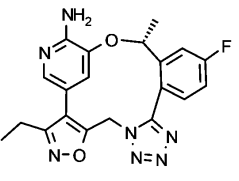
10

20

30

40

50

実施例 56		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.71 分 ; m/z: 420 [M+H]
実施例 57		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-11-チア-4,5,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),3,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 4.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.09 分 ; m/z: 433 [M+H]
実施例 58		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-5,20-ジオキサ-4,8,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.84 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.64 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.83 分 ; m/z: 408 [M+H]

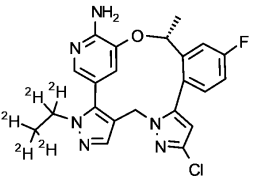
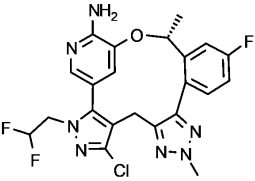
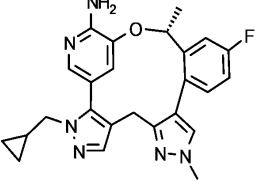
10

20

30

40

50

実施例 59		(19R)-10-クロロ-3-[(1,1,2,2,2-²H₅)エチル]-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 6.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.15 分 ; m/z: 444 [M+H]
実施例 60		(19R)-5-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.37 (tt, J = 4, 5.6 Hz, 1H), 6.31 (br s, 2H), 6.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.76 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.29 分 ; m/z: 490 [M+H]
実施例 61		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,23-ペンタアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.30 - 5.17 (m, 1H), 3.94 - 3.66 (m, 5H), 3.55 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.04 - 0.93 (m, 1H), 0.40 - 0.23 (m, 2H), 0.21 - 0.10 (m, 1H), 0.05 - -0.08 (m, 1H). LCMS 方法 I ; t_R: 0.74 分 ; m/z: 445 [M+H]

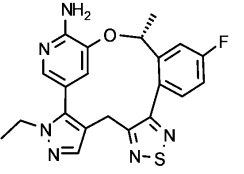
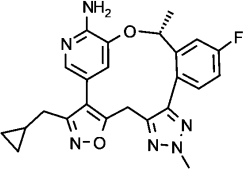
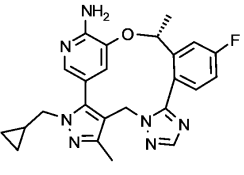
10

20

30

40

50

実施例 62		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-10-チア-3,4,9,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.01 (qd, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.35 (d, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.09 分 ; m/z: 423 [M+H]
実施例 63		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-4,9,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 6.01 (s, 3H), 5.30 - 5.14 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.55 (dd, J = 6.6, 5.6 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98 - 0.80 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), 0.15 - -0.03 (m, 2H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.14 分 ; m/z: 447 [M+H]
実施例 64		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 2H), 0.23 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 0.06 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.78 分 ; m/z: 446 [M+H]

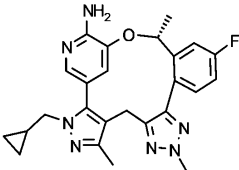
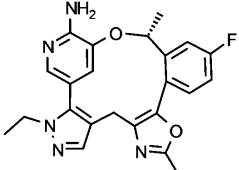
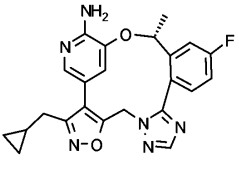
10

20

30

40

50

実施例 65		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.31 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.13 - 4.41 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.02 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (s, 1H), 0.63 - 0.41 (m, 2H), 0.32 (M, 1H), 0.16 (M, 1H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.94 分 ; m/z: 460 [M+H]
実施例 66		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-11,20-ジオキサ-3,4,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 6.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.10 (br, 2H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 2H), 3.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.92 分 ; m/z: 420 [M+H]
実施例 67		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-19-メチル-5,20-ジオキサ-4,8,9,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0 ² , ⁶ .0 ⁸ , ¹² .0 ¹³ , ¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 - 0.85 (m, 1H), 0.44 - 0.35 (m, 2H), 0.14 - 0.00 (m, 2H).
		LCMS 方法 H ; t _R : 1.03 分 ; m/z: 433 [M+H]

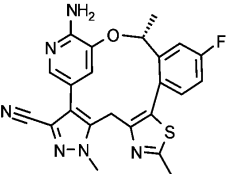
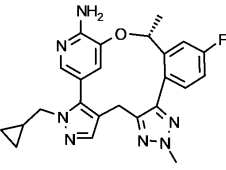
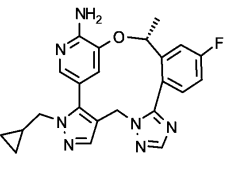
10

20

30

40

50

実施例 68		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-11-チア-4,5,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),3,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.70 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 4.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 1.02 分 ; m/z: 447 [M+H]
実施例 69		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 1H), 0.41 (ddd, J = 13.5, 8.4, 4.1 Hz, 2H), 0.27 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 0.11 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H).
		LCMS 方法 H ; t _R : 1.01 分 ; m/z: 446 [M+H]
実施例 70		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 1H), 0.46 - 0.35 (m, 2H), 0.27 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 0.10 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H).
		LCMS 方法 H ; t _R : 0.86 分 ; m/z: 432 [M+H]

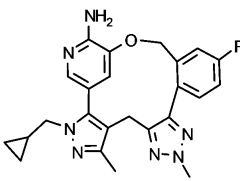
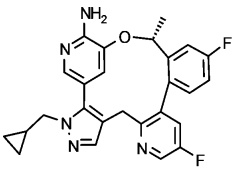
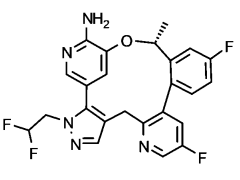
10

20

30

40

50

実施例 71		3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,10-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ [19.3.1.0^{2,6},0^{8,12},0^{13,18}]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.73 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.15 - 6.07 (m, 3H), 5.12 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.14 - 1.05 (m, 1H), 0.47 - 0.34 (m, 2H), 0.28 - 0.20 (m, 1H), 0.13 - 0.06 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.90 分 ; m/z: 446 [M+H]
実施例 72		(20R)-3-(シクロプロピルメチル)-11,17-ジフルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,9,24-テトラアザペンタシクロ [20.3.1.0^{2,6},0^{8,13},0^{14,19}]ヘキサコサ- 1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカエン-23-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.66 (ddd, J = 17.0, 10.2, 2.6 Hz, 4H), 7.35 - 7.19 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.49 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 14.5, 6.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.26 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.15 - 1.03 (m, 1H), 0.48 - 0.33 (m, 2H), 0.33 - 0.20 (m, 1H), 0.11 (dq, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.07 分 ; m/z: 460 [M+H]
実施例 73		(20R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-11,17-ジフルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,9,24-テトラアザペンタシクロ [20.3.1.0^{2,6},0^{8,13},0^{14,19}]ヘキサコサ- 1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカエン-23-アミン ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.35 (tt, J = 4, 5.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.44 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 4.54 (tt, J = 14.9, 4.2 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.06 分 ; m/z: 470 [M+H]

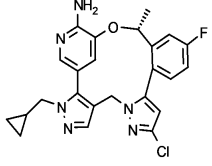
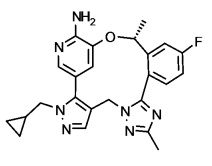
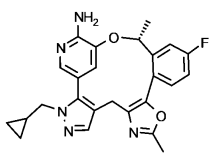
10

20

30

40

50

実施例 74		(19R)-10-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 1H), 0.41 (d, J = 33.5 Hz, 2H), 0.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 0.15 - 0.03 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.29 分 ; m/z: 465 [M+H]
実施例 75		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.26 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.15 - 1.09 (m, 1H), 0.47 - 0.36 (m, 2H), 0.30 - 0.24 (m, 1H), 0.14 - 0.08 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.85 分 ; m/z: 446 [M+H]
実施例 76		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-11,20-ジオキサ-3,4,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 21.7, 14.4, 6.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (s, 1H), 0.40 (ddd, J = 14.9, 8.3, 4.1 Hz, 2H), 0.25 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 0.08 (dt, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.69 分 ; m/z: 446 [M+H]

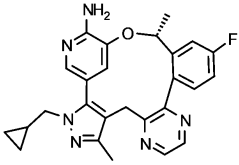
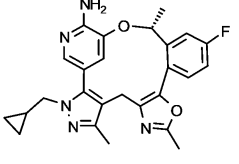
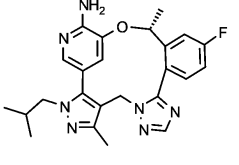
10

20

30

40

50

実施例 77		(20R)-3-(シクロプロピルメチル)-17-フルオロ-5,20-ジメチル-21-オキサ-3,4,9,12,24-ペンタアザペンタシクロ[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]ヘキサコサ-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカエン-23-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.22 - 5.12 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.22 - 3.19 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 - 1.01 (m, 1H), 0.45 - 0.28 (m, 2H), 0.26 - 0.15 (m, 1H), 0.08 - -0.01 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.85 分 ; m/z: 457 [M+H]
実施例 78		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-11,20-ジオキサ-3,4,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 2H), 6.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 14.3, 6.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 1H), 0.46 - 0.32 (m, 2H), 0.26 - 0.19 (m, 1H), 0.10 - 0.01 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.16 分 ; m/z: 460 [M+H]
実施例 79		(19R)-16-フルオロ-5,19-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-20-オキサ-3,4,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 7.3, 4.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.00 分 ; m/z: 448 [M+H]

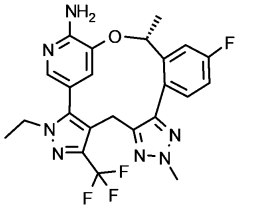
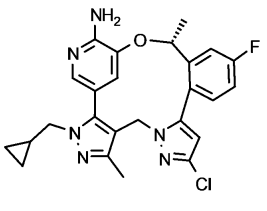
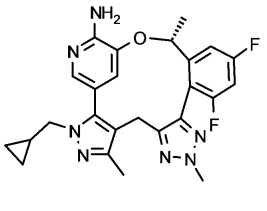
10

20

30

40

50

実施例 80		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.90 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.18 分 ; m/z: 488 [M+H]
実施例 81		(19R)-10-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 0.52 - 0.38 (m, 2H), 0.32 - 0.24 (m, 1H), 0.11 - 0.03 (m, 1H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.63 分 ; m/z: 479 [M+H]
実施例 82		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-14,16-ジフルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 14.3, 6.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.08 - 0.95 (m, 1H), 0.40 - 0.25 (m, 2H), 0.16 (td, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), -0.01 (td, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.14 分 ; m/z: 478 [M+H]

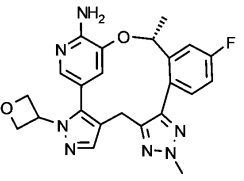
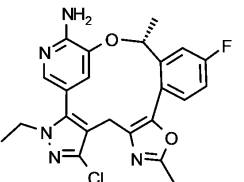
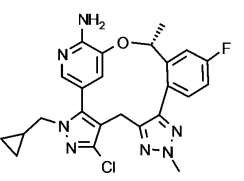
10

20

30

40

50

実施例 83		(19R)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-3-(オキセタン-3-イル)-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 5.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 12.7, 6.3 Hz, 3H), 4.63 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.81 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 5.8 Hz, 3H). LCMS 方法 K ; t_R: 0.60 分 ; m/z: 448 [M+H]
実施例 84		(19R)-5-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-11,20-ジオキサ-3,4,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 6.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.53 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.23 分 ; m/z: 454 [M+H]
実施例 85		(19R)-5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.92 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.73 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 1H), 0.43 (ddd, J = 14.3, 8.4, 5.0 Hz, 2H), 0.26 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 0.09 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.17 分 ; m/z: 480 [M+H]

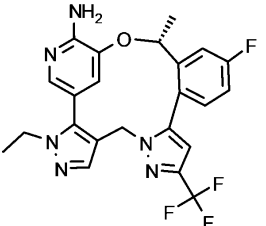
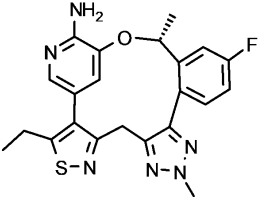
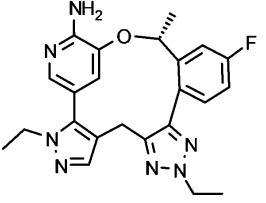
10

20

30

40

50

実施例 86		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-10-(トリフルオロメチル)-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ [19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 14.1, 6.9, 2.2 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.31 分 ; m/z: 473 [M+H]
実施例 87		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-4-チア-5,9,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ [19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ- 1(24),2(5),8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.79 (ddt, J = 39.2, 15.7, 7.7 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.07 分 ; m/z: 437 [M+H]
実施例 88		(19R)-3,10-ジエチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.03 分 ; m/z: 434 [M+H]

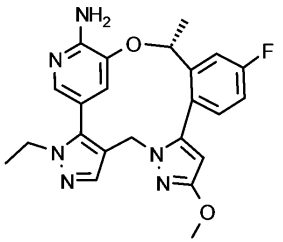
10

20

30

40

50

実施 例 89		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10-メトキシ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0 ^{2,6} .0 ^{8,12} .0 ^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.65 - 5.48 (m, 1H), 4.88 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.81 分 ; m/z: 435 [M+H]

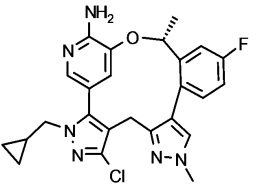
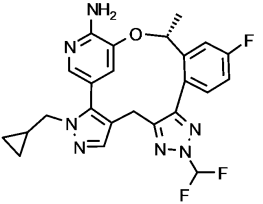
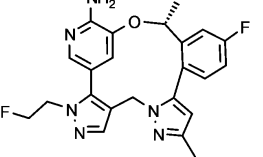
10

20

30

40

50

実施例 90		(19R)-5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 14.4, 6.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.66 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 - 1.07 (m, 1H), 0.52 - 0.37 (m, 2H), 0.33 - 0.25 (m, 1H), 0.15 - 0.09 (m, 1H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.18 分 ; m/z: 479 [M+H]
実施例 91		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-10-(ジフルオロメチル)-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (qd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 0.25 - 0.07 (m, 2H), 0.01 (td, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), -0.16 (td, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.05 分 ; m/z: 482 [M+H]
実施例 92		(19R)-16-フルオロ-3-(2-フルオロエチル)-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 5.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.92 - 4.68 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 4.26 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.93 分 ; m/z: 437 [M+H]

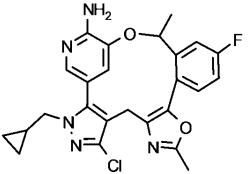
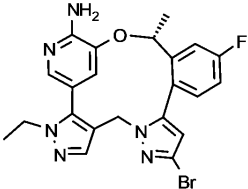
10

20

30

40

50

実施例 93		5-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-11,20-ジオキサ-3,4,9,23-テトラアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 22.0, 14.5, 6.9 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 2H), 0.26 (td, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.05 (td, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.38 分 ; m/z: 480 [M+H]
実施例 94		(19R)-10-ブromo-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.08 (qt, J = 14.0, 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.16 分 ; m/z: 483 [M+H]

【 0 5 3 0 】

10

20

30

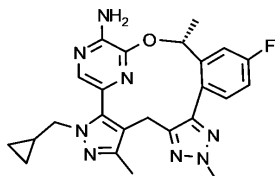
40

50

【表 7 6】

実施例 95 (方法 F):

名称: (19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23,25-ヘプタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 5.81 - 5.47 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.91 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.09 (dd, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 0.50 - 0.35 (m, 2H), 0.30 - 0.22 (m, 1H), 0.15 - 0.06 (m, 1H).

LCMS: 方法 H ; t_R: 1.49 分 ; m/z: 461 [M+H]

(R)-1-(2-(5-(1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール (320 mg、0.870 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、NaH (42 mg、1.0 mmol、60% 鉱油溶液) を 0 °C で添加した。0 °C で 30 分間攪拌した後、5-ブロモ-3-クロロピラジン-2-アミン (180 mg、0.870 mmol) を添加し、攪拌を室温で 3 時間続けた。その反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL) で抽出した。その有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して粗製 (R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(5-(1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピラジン-2-アミン (200 mg、43%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 541 [M+H]⁺.

【0531】

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(5-(1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピラジン-2-アミン (150 mg、0.280 mmol) の 2-メチル-2-ブタノール (5 mL) 溶液に、酢酸カリウム (136 mg、1.40 mmol)、cat aCxiu A (60 mg、0.17 mmol)、及び Pd(OAc)₂ (13 mg、0.06 mmol) を N₂ 下で添加した。その容器を密閉し、N₂ で 3 回脱気し、その後 120 °C で終夜攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。その残渣を分取 TLC (5% MeOH を含む DCM) に続いて分取 HPLC (YMC-Actus Triart C18 250 × 21 mm、MeCN を含む H₂O + 0.1% FA) により精製し、目的の生成物 (11 mg、8.2%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 461 [M+H]⁺.

【0532】

10

20

30

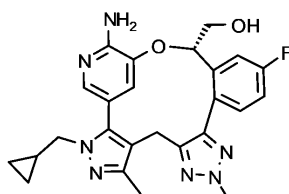
40

50

【表 7 7】

実施例 96 (方法 H):

名称: [(19S)-22-アミノ-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,10-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-19-イル]メタノール



NMR: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.84 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 1H), 0.41 - 0.32 (m, 1H), 0.28 - 0.21 (m, 1H), 0.01 - -0.02 (m, 1H).

LCMS: 方法 F ; t_R: 0.82 分 ; m/z: 476 [M+H]

5-ブロモ-3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-[2-(5-{[1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ}-2-ニトロピリジン(620mg、0.90mmol)のEtOH(6.0mL)及びH₂O(1.5mL)溶液に、鉄粉(247mg、4.40mmol)及びNH₄Cl(379mg、7.10mmol)を75℃で添加した。その反応物を75℃で2時間攪拌した。その混合物をセライトを通して濾過し、その濾液を濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~100%EAを含むPE)により精製し、5-ブロモ-3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-[2-(5-{[1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ}ピリジン-2-アミン(300mg、収率:51%)を褐色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 670 [M+H]⁺

【0533】

5-ブロモ-3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-[2-(5-{[1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ}ピリジン-2-アミン(100mg、0.150mmol)、KOAc(73mg、0.74mmol)、Pd(OAc)₂(7mg、0.03mmol)及びcatatacium A(21mg、0.06mmol)の混合物を含む2-メチル-2-ブタノール(5.0mL)を反応管に密閉した。その混合物をN₂で2回脱気し、その後120℃で終夜攪拌した。その混合物をEA(5mL)で希釈し、水(3mL)及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取TLC(6%MeOHを含むDCM)により精製し、19-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,10-ジメチル-20-オキサ-3,4,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン(20

mg、収率：23%)を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 590 [M+H]⁺.

【0534】

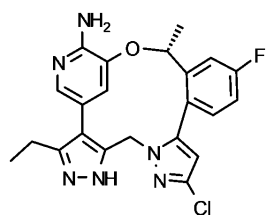
19- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} -3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5, 10-ジメチル-20-オキサ-3, 4, 9, 10, 11, 23-ヘキサアザペンタシクロ [19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}] ペンタコサ-1(24), 2(6), 4, 8, 11, 13, 15, 17, 21(25), 22-デカエン-22-アミン (40mg、0.07mmol) のTHF (2.0mL) 溶液に、TBAF (0.4mL、0.4mmol、1MのTHF溶液) を添加した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物をEA (5mL) で希釈し、水 (3mL) 及びブライン (3mL×3) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取TLCに続いてキラルSFC (ChiralPak IG、250×21.2mm 5μm、40% EtOH+0.1% NH₃水、CO₂中) により精製し、ユートマー (t_R: 3.15分) 及びディストマー (t_R: 6.41分) を得た。ユートマーをさらに分取HPLC (YMC-Actus Triart C18 250×21mm、MeCNを含むH₂O+0.1% FA) により精製し、目的の生成物 (2.2mg、収率：6.2%) を白色固体として得た。LC-MS ESI (m/z): 476 [M+H]⁺.

【0535】

【表78】

実施例 97 (方法 J):

名称: (19R)-10-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-4,5,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ [19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}] ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 - 12.54 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 6.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.49 - 5.28 (m, 5H), 3.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.7 Hz, 3H).

LCMS: 方法 K ; t_R: 0.77 分 ; m/z: 439 [M+H]

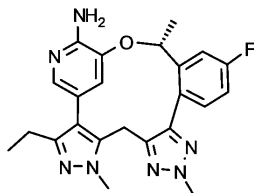
(19R)-10-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-5-[(4-メトキシフェニル) メチル] -19-メチル-20-オキサ-4, 5, 8, 9, 23-ペンタアザペンタシクロ [19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}] ペンタコサ-1(24), 2(6), 3, 9, 11, 13, 15, 17, 21(25), 22-デカエン-22-アミン (210mg、0.376mmol) のDCE (5mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (5.0mL、68mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (2.0mL、23mmol) を添加した。この反応物を75℃で1.5時間攪拌した。その混合物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、DCMで抽出した (3×10mL)。合わせた有機相を飽和NaHCO₃ (10mL) 及びブライン (10mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を分取TLC (0→7% MeOHを含むDCM) に続いて分取HPLC (YMC-Actus Triart C18 250×21mm、MeCNを含むH₂O+0.1% FA) により精製し、目的の生成物 (1.5mg、0.93%) を白色残渣として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 439 [M+H]⁺.

【0536】

【表79】

実施例 98 (方法 L):

名称: (19R)-3-エチル-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-4,5,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペ
ンタコサ-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミ
ン



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.15 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

LCMS: 方法 F ; t_R: 0.87 分 ; m/z: 434 [M+H]

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン (90 mg、0.17 mmol) の EtOH (5 mL) 及び H₂O (1 mL) 溶液に、鉄粉 (92 mg、1.7 mmol) 及び NH₄Cl (176 mg、3.30 mmol) を添加した。その混合物を 80 °C で 1 時間攪拌し、その後その混合物を室温まで冷却し、濾過した。その濾液を濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、50 % EtOAc を含む PE) により精製して、(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン (80 mg、収率 94 %) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 514 [M+H]⁺.

【0537】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン (90 mg、0.17 mmol) の DMF (5 mL) 混合物に、NBS (37 mg、0.21 mmol) を室温で添加した。その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を水 (10 mL) にゆっくりと注ぎ、酢酸エチルで抽出した (10 mL × 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (10 mL × 2)、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 → 50 % EtOAc を含む PE) により精製し、(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-(4-ブromo-3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン (70 mg、収率 67 %) を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 592 [M+H]⁺.

【0538】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-(4-ブromo-3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン (70 mg、0.12 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (90 mg、0.3

5 mmol) を添加した。その混合物を N_2 で 3 回脱気し、次いで $Pd(OAc)_2$ (5 mg、0.02 mmol)、cataCXium A (9 mg、0.02 mmol) 及び CsF 水溶液 (0.12 mL、0.24 mmol、2 N 水溶液) を添加した。その混合物を N_2 で再度脱気し、80 °C で 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を真空中で濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 → 5 % MeOH を含む DCM) に続いて分取 HPLC (Waters C18 150 × 19 mm、MeCN を含む H_2O + 1 % FA) により精製して、目的の生成物 (4.9 mg、9.6 %) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 434 $[M+H]^+$.

【0539】

以下の化合物を、同様の方法で調製した：

10

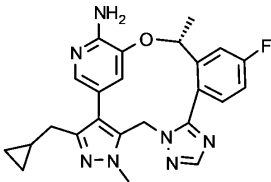
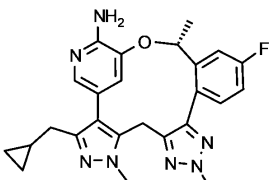
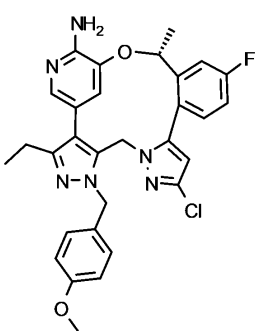
20

30

40

50

【表 8 0】

実施例 99		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,8,9,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.35 (dt, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.39 - 0.27 (m, 2H), 0.07 (ddd, J = 7.8, 6.7, 4.0 Hz, 1H), 0.00 - -0.07 (m, 1H). LCMS 方法 K ; t_R: 0.60 分 ; m/z: 446 [M+H]
実施例 100		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-4,5,9,10,11,23-ヘキサアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 - 7.73 (m, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.11 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 0.46 - 0.27 (m, 2H), 0.11 (dt, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), -0.01 (dt, J = 14.2, 4.8 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.99 分 ; m/z: 460 [M+H]
実施例 101		(19R)-10-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]-19-メチル-20-オキサ-4,5,8,9,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ペンタコサ-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン LCMS 方法 F ; t_R: 1.45 分 ; m/z: 559 [M+H]

【 0 5 4 0 】

10

20

30

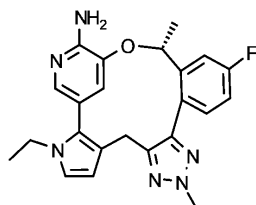
40

50

【表 8 1】

実施例 102 (方法 N):

名称: (19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-
3,9,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペ
ンタコサ-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミ
ン



NMR: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 2H), 5.43 - 5.27 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS: 方法 F ; t_R: 1.06 分 ; m/z: 419 [M+H]

(R) - (5 - (2 - (1 - (5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) (1 - エチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) メタノン (166 mg、0.306 mmol) の MeOH (3 mL) 及び NH₄Cl (3 mL) 溶液に、鉄粉 (85.3 mg、1.53 mmol) を添加した。その後、その混合物を N₂ 下、85℃で4時間攪拌した。その反応物を濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0→50% EtOAc を含む PE) により精製し、(R) - (5 - (2 - (1 - (2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) (1 - エチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) メタノン (95 mg、収率 61%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 513.0 [M+H]⁺.

【0541】

(R) - (5 - (2 - (1 - (2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) (1 - エチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) メタノン (95 mg、0.19 mmol) の 2 - メチル - 2 - ブタノール (5 mL) 溶液に、cataCXium A (32 mg、0.089 mmol)、Pd(OAc)₂ (10 mg、0.044 mmol) 及び KOAc (36 mg、0.37 mmol) を添加した。その混合物を N₂ 雰囲気下で3回脱気し、120℃で12時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、EtOAc (10 mL) と水 (10 mL) の間で分配した。その有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。その残渣を分取 TLC (50% EtOAc を含む PE) に続いて分取 HPLC (Gemini 5 μm C18 250×21.2 mm、MeCN を含む H₂O + 0.1% FA) により精製し、(19R) - 22 - アミノ - 3 - エチル - 16 - フルオロ - 10, 19 - ジメチル - 20 - オキサ - 3, 9, 10, 11, 23 - ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24), 2(6), 4, 8, 11, 13, 15, 17, 21(25), 22-デカエン-7-オン (12 mg、収率 15%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 433.0 [M+H]⁺.

【0542】

NaBH₄ (1.0 mg、0.028 mmol) を、(19R) - 22 - アミノ - 3 -

エチル-16-フルオロ-10, 19-ジメチル-20-オキサ-3, 9, 10, 11, 23-ペンタアザペンタシクロ [19. 3. 1. 0², 6. 0⁸, 12. 0¹³, 18] ペンタコサ-1 (24), 2 (6), 4, 8, 11, 13, 15, 17, 21 (25), 22-デカエン-7-オン (8. 0 mg、0. 018 mmol) の EtOH (2 mL) 溶液に 0℃で添加し、その反応混合物を室温で16時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水で洗浄した (3×20 mL)。その有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取TLC (50 % EtOAcを含むPE、R_f=0. 3) により精製し、(19R)-22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-10, 19-ジメチル-20-オキサ-3, 9, 10, 11, 23-ペンタアザペンタシクロ [19. 3. 1. 0², 6. 0⁸, 12. 0¹³, 18] ペンタコサ-1 (24), 2 (6), 4, 8, 11, 13, 15, 17, 21 (25), 22-デカエン-7-オール (8 mg、収率99%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 435. 2 [M+H]⁺.

【0543】

(19R)-22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-10, 19-ジメチル-20-オキサ-3, 9, 10, 11, 23-ペンタアザペンタシクロ [19. 3. 1. 0², 6. 0⁸, 12. 0¹³, 18] ペンタコサ-1 (24), 2 (6), 4, 8, 11, 13, 15, 17, 21 (25), 22-デカエン-7-オール (3 mg、0. 007 mmol) のDCM (3 mL) 溶液に、TES (1 mL) 及びTFA (1 mL) を室温で添加した。その混合物を室温で16時間攪拌し、その後EtOAc (10 mL) で希釈した。この溶液をH₂O (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取TLC (50 % EtOAcを含むPE、R_f=0. 4) 及び分取HPLC (YMC-Actus Triart C18 250×21 mm、MeCNを含むH₂O+0. 1 % FA) で精製し、目的の生成物 (1. 3 mg、収率: 19%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 419 [M+H]⁺.

【0544】

阻害アッセイ

実施例103

生化学キナーゼアッセイ

最初に、DMSOに溶解した250 nLの化合物 (所望の濃度の100倍) を384ウェルのプレートに分注した。ATP (2 mM) 及び蛍光リン酸化基質AQT0101 (ALK及びROS1に対して26 µM、Assay Quant) またはAQT0104 (TRKAに対して26 µM、Assay Quant) を緩衝液 (50 mM HEPES pH 7. 5、0. 01 % Brj-35、0. 5 mM EGTA、10 mM MgCl₂) に含む基質溶液12. 5 µLを添加し、完全に混合した。次に、ALK-wt (1. 5 nM、Carna、08-518)、ALK ALK L1196M/G1202R (3 nM、Signal Chem、A19-12NG)、ROS1-wt (0. 6 nM、Carna、08-163)、ROS1-G2032R (0. 5 nM、Signal Chem、R14-12BG)、またはTRKA-wt (1 nM、BPS Bio、40280) キナーゼドメインを緩衝液 (50 nM HEPES pH 7. 5、0. 01 % Brj-35、2 % グリセロール、0. 4 mg/mL BSA、0. 5 mM EGTA、及び10 mM MgCl₂) に含むキナーゼ溶液12. 5 µLを添加し、完全に混合した。このプレートを密封し、SpectraMax Paradigmによりλ=485 nmで、2分ごとに30℃で120分間読み取った。例示的なデータを表3に示す。反応の初期速度 (v) は、反応の初期の直線部分における経時的な蛍光強度の変化から計算した。最後に、見かけの阻害定数 (K_i^{app}) を、v 及びI (阻害剤濃度) のモリソン方程式 (E = 酵素濃度) への回帰から特定した。

【数1】

10

20

30

40

50

$$v = 1 - \frac{(E + I + K_i^{app}) - \sqrt{(E + I + K_i^{app})^2 - 4EI}}{2E}$$

【 0 5 4 5 】
例示的なデータを表 3 に示す（ n d = 未定）。
【表 8 2】

表 3
生化学アッセイ活性概要：

実施例	ALK-L1196M-G1202R	ALK-wt	ROS1-G2032R	ROS1-wt	TRKA-wt
1	A	A	A	A	B
2	B	A	B	A	C
3	A	A	A	A	B
4	A	A	A	A	B
5	A	A	A	A	B
7	A	A	B	A	C
8	A	A	A	A	C
9	A	A	A	A	B
10	A	A	A	A	C
12	B	A	B	A	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	A	A	B
15	A	A	A	A	B
16	A	A	A	A	A
18	B	A	B	A	C
19	A	A	A	A	C
20	B	A	B	A	C
21	A	A	A	A	B
22	A	A	A	A	B
23	A	A	A	A	B
24	A	A	A	A	C
25	B	A	B	A	C
26	A	A	A	A	C
28	A	A	A	A	C
29	A	A	A	A	B
30	A	A	A	A	C
33	A	A	A	A	B
34	A	A	A	A	B
35	A	A	A	A	B
36	A	A	A	A	B
37	B	A	A	A	C
38	A	A	A	A	B
39	A	A	A	A	C

40	A	A	A	A	B
41	A	A	A	A	C
42	A	A	A	A	B
44	B	A	B	A	C
45	A	A	A	A	C
46	B	A	B	A	C
47	B	A	C	A	C
48	A	A	A	A	B
49	B	A	B	A	C
50	A	A	B	A	B
51	A	A	A	A	C
52	A	A	A	A	C
53	A	A	A	A	C
54	B	A	A	A	B
55	B	A	A	A	C
56	A	A	A	A	B
58	B	A	B	A	B
60	B	B	B	A	C
61	A	A	A	A	C
62	A	A	A	A	B
63	A	A	A	A	C
64	A	A	A	A	C
65	A	A	A	A	C
66	A	A	A	A	B
69	A	A	A	A	C
70	A	A	A	A	C
71	A	A	B	A	C
72	A	A	A	A	B
73	A	A	A	A	B
74	A	A	A	A	B
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	C
79	B	A	C	A	C
80	B	A	B	A	C
82	A	A	A	A	C
83	A	A	A	A	C
84	A	A	A	A	C
85	A	A	A	A	C

10

20

30

40

50

86	A	A	A	A	A
87	B	A	B	A	C
88	A	A	A	A	B
89	A	A	A	nd	B
90	A	A	A	A	C
92	A	A	A	A	C
95	A	A	A	A	C
96	A	A	A	A	C
98	A	A	A	A	B
99	A	A	A	A	C
100	A	A	A	A	C

10

化合物の効力は、標的に対する $K_{i \text{ } ^{aPP}}$ 値のビニング：ピンAは高効力、すなわち、 $K_{i \text{ } ^{aPP}} < 50 \text{ nM}$ 、ピンBは、中効力、すなわち、 $50 \text{ nM} \leq K_{i \text{ } ^{aPP}} \leq 500 \text{ nM}$ 、及びピンCは、低効力、すなわち、 $K_{i \text{ } ^{aPP}} > 500 \text{ nM}$ によって解釈され得る。化合物は、オンターゲットキナーゼ（ROS1またはALK）に対してより小さな $K_{i \text{ } ^{aPP}}$ 値を示し、オフターゲットキナーゼ（TRKA）に対してより大きな $K_{i \text{ } ^{aPP}}$ 値を示す場合がより望ましい。オンターゲットキナーゼ（ROS1またはALK）を強力に阻害する化合物は、ヒトのがんで発現するROS1またはALKがんタンパク質も阻害することが期待され、かかる化合物の潜在的な臨床効果が裏付けられる。同様に、オフターゲットキナーゼ（TRKA）を強力に阻害しない化合物は、ヒトのTRKファミリーキナーゼをほとんど阻害しないため、TRKA、TRKB、またはTRKCの阻害から生じる潜在的な臨床毒性を回避することが期待される。

20

【0546】

実施例104

30

Ba/F3安定細胞株の生成

CD74-ROS1野生型(wt)、CD74-ROS1 G2032R、CD74-ROS1 S1986F、CD74-ROS1 L2026M、CD74-ROS1 D2033N、EML4-ALK wt (バリエーション1)、EML4-ALK G1202R (バリエーション1)、EML4-ALK L1196M/G1202R (バリエーション1)、EML4-ALK G1202R/G1269A (バリエーション1)、EML4-ALK G1202R/L1198F (バリエーション1)、及びTPM3-TRKAをコードする遺伝子は、GeneRayにて合成され、レトロウイルス構築物pMSCV-puro (Biovector) にクローニングされ、レトロウイルス粒子にパッケージングされた。このウイルスを使用して、Ba/F3細胞(RIKEN)を、感染多重度=1で1日感染させた。感染細胞は、マウスIL-3 (10 ng/mL) を添加した培地 (10%ウシ胎児血清ならびに1%ストレプトマイシン及びペニシリンを含むRPMI-1640) で2日間レスキューし、安定細胞株をIL-3の回収及びピューロマイシン (0.8 µg/mL) により7日間選択した。単クローンを、ピューロマイシン (0.8 µg/mL) を含むIL-3フリー培地での単細胞希釈によって選択した。目的の遺伝子の形質転換を、抗体ROS1 (CST#3287)、ALK (CST#3633)、及びpan-TRK (Abcam#76291) を使用したサンガー法及びウエスタンブロットによって確認した。

40

【0547】

細胞増殖アッセイ

安定細胞を384ウェルのプレートに1,000細胞/ウェル (40 µL) にて1日ブ

50

レーティングした。次に、試験化合物（40 nL）を、TECAN EVO200リキッドハンドラを使用して3倍希釈系列で添加し、72時間インキュベートした。プレートを室温で15分間平衡化した後、40 µLのCellTiter-Glo試薬（Promega）を添加した。発光はプレートリーダーで測定した。半数阻害濃度（IC₅₀）は、4パラメータロジスティック回帰を使用して、阻害パーセントと阻害剤濃度から計算した。化合物の効力は、IC₅₀値のビンニング：ビンAは高効力、すなわち、0.1 nM ≤ IC₅₀ < 50 nM、ビンBは、中効力、すなわち、50 nM ≤ IC₅₀ ≤ 500 nM、及びビンCは、低効力、すなわち、IC₅₀ > 500 nMによって解釈され得る。化合物は、オンターゲットBa/F3細胞（ROS1またはALK融合）に対してより小さなIC₅₀値を示し、オフターゲットBa/F3細胞（TRKA融合）に対してより大きなIC₅₀値を示す場合がより望ましい。例示的なデータを表4に示す（ndは未定）。

10

20

30

40

50

【表 8 3】

表 4

細胞アッセイ活性概要：

実施例	CD74-ROS1-G2032R	CD74-ROS1-wt	EML4-ALK-L1196M-G1202R	EML4-ALK-wt	TPM3-NTRK1-wt
1	A	A	B	A	C
2	A	nd	C	nd	C
3	A	A	B	A	C
4	A	A	B	A	B
5	A	A	A	A	B
6	A	nd	A	A	B
7	A	A	B	A	C
8	A	nd	B	nd	C
9	A	A	A	A	C
10	A	A	B	A	C
11	A	nd	B	nd	C
12	A	A	C	B	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	B	A	B
15	A	A	A	A	B
16	A	A	A	A	B
17	B	A	C	B	C
18	B	A	C	B	C
19	A	A	A	A	C
20	B	A	C	B	C
21	A	A	B	A	B
22	A	A	B	A	B
23	A	A	B	A	B
24	A	A	B	A	C
25	A	A	C	B	C
26	A	A	A	A	B
27	A	nd	B	A	C
28	A	A	B	A	B
29	A	A	A	A	B
30	A	A	B	A	C
31	A	nd	B	nd	B
32	A	A	B	A	B
33	A	A	B	A	B
34	A	A	A	A	B

10

20

30

40

50

35	A	A	B	A	C
36	A	nd	A	nd	B
37	A	A	B	A	C
38	A	A	B	A	C
39	A	A	B	A	C
40	A	A	B	A	B
41	A	A	A	A	C
42	A	A	B	A	B
43	A	A	B	B	C
44	A	A	B	A	C
45	A	A	B	A	C
46	A	A	B	A	C
47	B	A	C	A	C
48	A	A	A	A	C
49	B	A	C	A	C
50	A	A	B	A	C
51	A	A	A	A	C
52	A	A	B	A	C
53	A	A	B	A	C
54	A	A	B	A	B
55	A	A	B	A	C
56	A	A	B	A	B
57	A	nd	B	nd	C
58	B	A	C	B	B
60	A	A	C	B	C
61	A	A	A	A	C
62	A	A	A	A	B
63	A	A	A	A	B
64	A	A	B	A	C
65	A	A	A	A	C
66	A	A	A	A	B
67	A	A	B	A	C
68	A	nd	B	nd	C
69	A	A	A	A	C
70	A	A	B	A	C
71	A	A	B	B	C
72	A	A	A	A	B
73	A	A	B	A	B

10

20

30

40

50

74	A	A	A	A	B
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	C
77	A	nd	A	A	C
78	A	A	B	A	C
79	C	A	C	A	C
80	A	A	C	B	C
81	A	A	C	B	C
82	A	A	B	A	C
83	A	A	B	A	B
84	A	A	B	B	C
85	A	A	A	A	C
86	A	A	B	A	B
87	A	A	C	A	B
88	A	A	B	A	B
89	A	A	B	A	B
90	A	A	B	A	C
91	A	A	A	A	B
92	A	A	B	A	B
93	A	A	B	B	C
94	A	A	B	A	B
95	A	A	A	A	C
96	nd	nd	B	nd	C
98	A	A	A	A	B
99	A	A	B	A	C
100	A	A	A	A	C
102	B	A	C	B	C

10

20

30

【 0 5 4 8 】

本明細書に提供する化合物の効力を、市販のROS1阻害剤（同じアッセイで試験）と比較し、ROS1の突然変異にわたって相対的効力を評価した。式（I）の1つの化合物及びいくつかのROS1阻害剤の例示的なデータを表5に示す。

40

50

【表 8 4】

表 5

参照化合物と比較した細胞の効力：

ROS1 融合 を有する細胞	式(I)の化合物	クリゾチニブ	エヌトレクチニブ	ロルラチニブ	レボトレクチニブ
野生型	A	B	B	A	A
G2032R	A	D	D	C	B
S1986F	A	B	B	A	A
L2026M	A	C	B	A	A
D2033N	A	B	B	A	A

A : $\leq 10 \text{ nM}$ B : $> 10 \text{ nM}$ かつ $\leq 100 \text{ nM}$ C : $> 100 \text{ nM}$ かつ $\leq 500 \text{ nM}$ D : $> 500 \text{ nM}$ かつ $< 1000 \text{ nM}$

【0549】

Ba/F3の増殖は、ヒトのがん細胞の増殖が相当するがん遺伝子の発現によって駆動されるのと同じように、形質導入がん遺伝子によって駆動される。従って、オンターゲットBa/F3細胞（ROS1またはALK融合）の増殖を強力に阻害する化合物は、相当するがん遺伝子を発現するヒトのがんも阻害することが期待され、かかる化合物の潜在的な臨床効果が裏付けられる。同様に、オフターゲットBa/F3細胞（TRKA融合）を強力に阻害しない化合物は、ヒトのTRKファミリーキナーゼをほとんど阻害しないため、TRKA、TRKB、またはTRKCの阻害から生じる臨床毒性を回避することが期待される。

【0550】

TRKAの選択性は、化合物のTRKA効力をその一次標的効力で除することによって計算した（例えば、 $\text{TPM3-NTRK1-wt IC}_{50} / \text{CD74-ROS1-wt IC}_{50}$ ）。化合物の選択性は、比の値のビンギン：ビンAは極めて高選択性、すなわち、比 > 30 倍、ビンBは、高選択性、すなわち、比 > 10 倍、ビンCは、中選択性、すなわち、比 ≥ 1 、及びビンDは、低選択性、すなわち比 < 1 によって解釈され得る。化合物は、より高い選択性の比を示す場合がより望ましい。例示的なデータを表6に示す（nd = 未定）。

【表 8 5】

表 6

細胞アッセイ選択性概要：

実施例	TPM3-NTRK1-wt / CD74-ROS1- G2032R	TPM3-NTRK1-wt / CD74-ROS1-wt	TPM3-NTRK1-wt / EML4-ALK-L1196M- G1202R	TPM3-NTRK1- wt / EML4-ALK- wt
1	A	A	B	A
2	A	nd	C	nd
3	A	A	C	A
4	A	A	C	B
5	A	A	C	A
6	A	nd	C	A
7	A	A	B	A
8	A	nd	C	nd
9	A	A	B	A
10	A	A	B	A
11	A	nd	B	nd
12	A	A	C	A
13	A	A	A	A
14	A	A	C	A
15	A	A	C	A
16	A	A	C	B
17	A	A	C	B
18	A	A	C	A
19	A	A	A	A
20	A	A	C	A
21	B	A	C	A
22	A	A	C	B
23	A	A	C	B
24	A	A	B	A
25	A	A	C	A
26	A	A	C	A
27	A	nd	C	B
28	A	A	C	B
29	A	A	C	A
30	A	A	C	A
31	A	nd	C	nd
32	A	A	C	B
33	A	A	C	A

10

20

30

40

50

34	A	A	B	A
35	A	A	C	A
36	A	nd	B	nd
37	A	A	B	A
38	A	A	C	A
39	A	A	B	A
40	A	A	C	B
41	A	A	B	A
42	A	A	C	B
43	A	A	C	B
44	A	A	C	A
45	A	A	A	A
46	A	A	A	A
47	B	A	C	A
48	A	A	B	A
49	B	A	C	A
50	B	A	C	A
51	A	A	A	A
52	A	A	C	A
53	A	A	C	B
54	A	A	D	C
55	A	A	C	A
56	A	A	C	B
57	A	nd	C	nd
58	C	A	D	C
60	A	A	B	A
61	A	A	A	A
62	A	A	C	A
63	A	A	B	A
64	A	A	A	A
65	A	A	A	A
66	A	A	C	B
67	A	A	C	A
68	A	nd	C	nd
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	B	A
72	A	A	A	A

10

20

30

40

50

73	A	A	C	A
74	A	A	B	A
75	A	A	B	A
76	A	A	A	A
77	A	nd	A	A
78	A	A	A	A
79	B	A	C	A
80	A	A	C	B
81	A	A	C	A
82	A	A	A	A
83	A	A	C	A
84	A	A	C	B
85	A	A	A	A
86	A	A	D	C
87	B	A	D	A
88	A	A	C	B
89	A	A	D	B
90	A	A	A	A
91	A	A	B	A
92	A	A	C	B
93	A	A	B	A
94	A	A	C	B
95	A	A	A	A
96	nd	nd	A	nd
98	A	A	C	A
99	A	A	B	A
100	A	A	A	A
102	B	A	C	B

10

20

30

【0551】

参照による援用

本明細書で述べられるすべての刊行物及び特許は、それぞれ個々の刊行物または特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されたものとして、参照により全体として本明細書に組み込まれる。矛盾する場合は、本明細書におけるいかなる定義をも含む本出願が優先する。

40

【0552】

均等物

対象開示の特定の実施形態を論じてきたが、上記明細書は、例示であって限定するものではない。本開示の多くの変型は、本明細書及び下記特許請求の範囲を考慮すれば当業者に明らかとなるであろう。本開示の全範囲は、特許請求の範囲を、それらの均等物の全範囲とともに、及び本明細書にかかる変型とともに参照することによって決定されるべきである。

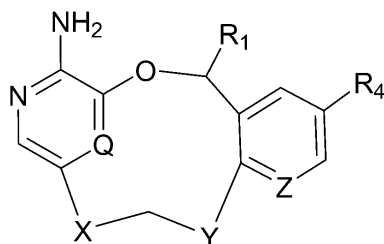
本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

50

式 (I) の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩：

(化 1)



(I)

10

(式中、

Q は、CH または N であり、

Z は、CR₅ または N であり、

X は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員のヘテロアリーレンであり、前記 5 員のヘテロアリーレンは、0、1、または 2 個の R₂ で置換され、

20

Y は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロアリーレンであり、前記 5 または 6 員のヘテロアリーレンは、0、1、または 2 個の R₃ で置換され、

Y において、X 及び Y に結合したメチレン基への結合点ならびに Z を含む芳香環への結合点は、隣接する原子上にあり、前記メチレン基への結合点に対してアルファであり、前記 Z を含む芳香環への結合点に対してベータである前記 5～6 員のヘテロアリーレンの環原子は、窒素であり、

R₁ は、H、メチル、及びヒドロキシメチルからなる群から選択され、

各 R₂ は、独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、ハロ-C₁₋₄ アルキル、C₃₋₄ シクロアルキルメチル、C₃₋₆ シクロアルキル、及び C₃₋₆ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

30

各 R₃ は、独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₄ アルコキシ、ハロ-C₁₋₄ アルキル、及び C₁₋₄ アルキルからなる群から選択され、かつ

R₄ 及び R₅ の各々は、独立して、H または F であるが、

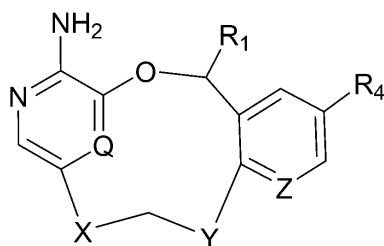
X は、3^{*}、4-置換ピラゾリレンではなく、^{*}は、X 及び Y に結合したメチレン基への X または Y の結合点を示す)。

(態様 2)

式 (I) の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩：

(化 2)

40



(I)

50

(式中、

Qは、CHまたはNであり、

Zは、CR₅またはNであり、

Xは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリーレンであり、前記5員のヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₂で置換され、

Yは、1, 2^{*}–置換イミダゾリレン、4^{*}, 5–置換イミダゾリレン、4, 5^{*}–置換イミダゾリレン、4^{*}, 5–置換1, 2, 3–オキサジアゾリレン、3^{*}, 4–置換1, 2, 5–オキサジアゾリレン、3^{*}, 4–置換1, 2–オキサゾリレン、4^{*}, 5–置換1, 3–オキサゾリレン、2^{*}, 3–置換ピラジニレン、1^{*}, 5–置換ピラゾリレン、3^{*}, 4–置換ピラゾリレン、3^{*}, 4–置換ピリダジニレン、2^{*}, 3–置換ピリジニレン、4^{*}, 5–置換ピリミジニレン、2^{*}, 3–置換ピロリレン、5^{*}, 6–置換1, 2, 3, 4–テトラジニレン、1^{*}, 5–置換1, 2, 3, 4–テトラゾリレン、1, 5^{*}–置換1, 2, 3, 4–テトラゾリレン、4^{*}, 5–置換1, 2, 3–チアジアゾリレン、3^{*}, 4–置換1, 2, 5–チアジアゾリレン、3^{*}, 4–置換1, 2–チアゾリレン、4^{*}, 5–置換1, 3–チアゾリレン、4^{*}, 5–置換1, 2, 3–トリアジニレン、5^{*}, 6–置換1, 2, 4–トリアジニレン、5, 6^{*}–置換1, 2, 4–トリアジニレン、1^{*}, 5–置換1, 2, 3–トリアゾリレン、4^{*}, 5–置換1, 2, 3–トリアゾリレン、1^{*}, 5–置換1, 2, 4–トリアゾリレン、1, 5^{*}–置換1, 2, 4–トリアゾリレン、及び3^{*}, 4–置換1, 2, 4–トリアゾリレンからなる群から選択されるヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは、0、1、または2個のR₃で置換され、

*は、X及びYに結合したメチレン基へのXまたはYの結合点を示し、

Yにおいて、前記メチレン基への結合点に対してアルファであり、Zを含む芳香環への結合点に対してベータであるヘテロアリーレンの環原子は、窒素であり、

R₁は、H、メチル、及びヒドロキシメチルからなる群から選択され、

各R₂は、独立して、H、ハロ、CN、C_{1–4}アルコキシ、C_{1–4}アルキル、ハロ–C_{1–4}アルキル、C_{3–4}シクロアルキルメチル、C_{3–6}シクロアルキル、及びC_{3–6}ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

各R₃は、独立して、H、ハロ、CN、C_{1–4}アルコキシ、ハロ–C_{1–4}アルキル、及びC_{1–4}アルキルからなる群から選択され、かつ

R₄及びR₅の各々は、独立して、HまたはFである)。

(態様3)

Xが、ピラゾリレン、イソオキサゾリレン、イミダゾリレン、イソチアゾリレン、及びトリアゾリレンからなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである、態様1または2に記載の化合物。

(態様4)

Xが、4^{*}, 5–置換ピラゾリレン、4, 5^{*}–置換ピラゾリレン、1^{*}, 5–置換ピラゾリレン、4^{*}, 5–置換イソオキサゾリレン、4, 5^{*}–置換イソオキサゾリレン、3^{*}, 4–置換イソオキサゾリレン、3^{*}, 4–置換イソチアゾリレン、4^{*}, 5–置換イソチアゾリレン、4, 5^{*}–置換イソチアゾリレン、4^{*}, 5–置換イミダゾリレン、1^{*}, 5–置換イミダゾリレン、1^{*}, 5–置換トリアゾリレン、及び4^{*}, 5–置換トリアゾリレンからなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである、態様1または2に記載の化合物。

(態様5)

Xが、以下からなる群から選択される5員のヘテロアリーレンである、態様1または2に記載の化合物：

(化3)

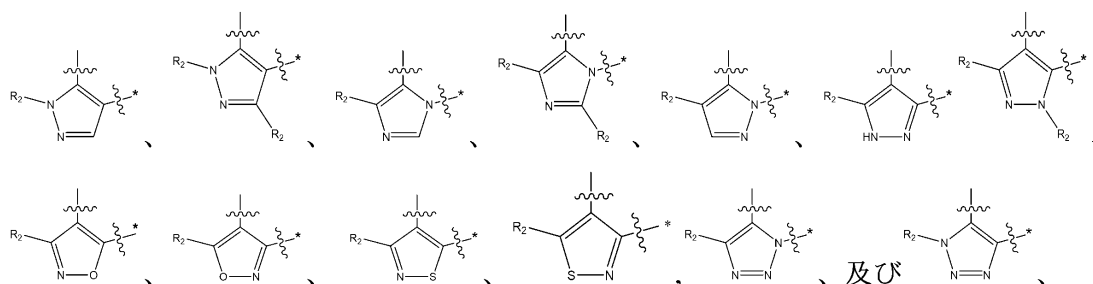
10

20

30

40

50



10

(*)は、X及びYに結合したメチレン基へのXの結合点を示し、かつ

R₂は、独立して、H、ハロ、CN、C₁–4アルコキシ、C₁–4アルキル、ハロ–C₁–4アルキル、C₃–4シクロアルキルメチル、C₃–6シクロアルキル、及びC₃–6ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

(態様6)

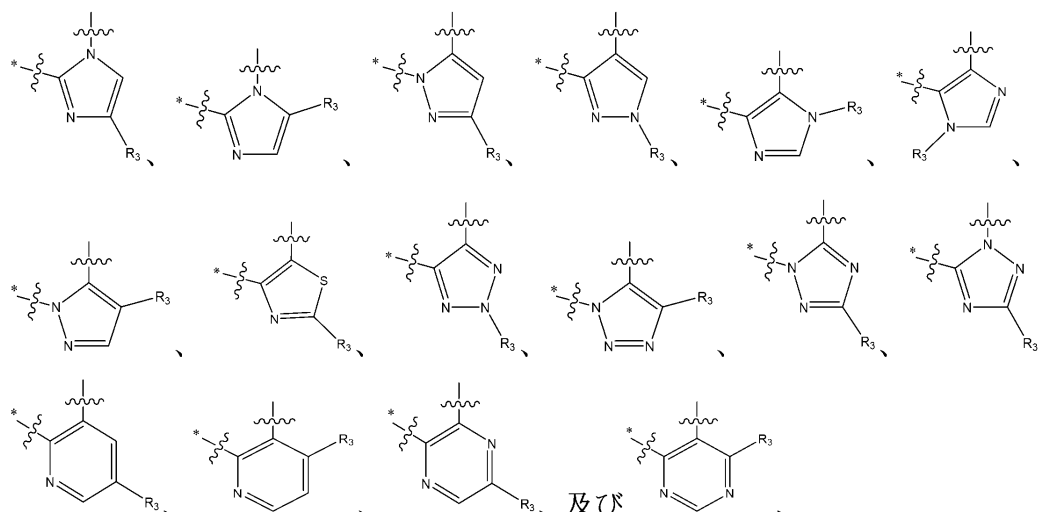
Yが、1*, 5-置換ピラゾリレン、3*, 4-置換ピラゾリレン、1, 2*-置換イミダゾリレン、4*, 5-置換イミダゾリレン、4, 5*-置換イミダゾリレン、1*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、4*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、1*, 5-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、1, 5*-置換1, 2, 4-トリアゾリレン、4*, 5-置換1, 3-チアゾリレン、2*, 3-置換ピリジニレン、4*, 5-置換ピリジニレン、及び2*, 3-置換ピラジニレンからなる群から選択されるヘテロアリーレンである、態様1～5のいずれか1項に記載の化合物。

20

(態様7)

Yが、以下からなる群から選択されるヘテロアリーレンである、態様1～5のいずれか1項に記載の化合物：

(化4)



30

(*)は、X及びYに結合したメチレン基へのYの結合点を示し、

R₃は、H、ハロ、CN、C₁–4アルコキシ、ハロ–C₁–4アルキル、及びC₁–4アルキルからなる群から選択される。

(態様8)

QがCHである、態様1～7のいずれか1項に記載の化合物。

(態様9)

QがNである、態様1～7のいずれか1項に記載の化合物。

50

(態様 10)

Z が C R₅ である、態様 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 11)

R₅ が H である、態様 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 12)

R₅ が F である、態様 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 13)

Z が N である、態様 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 14)

R₄ が H である、態様 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

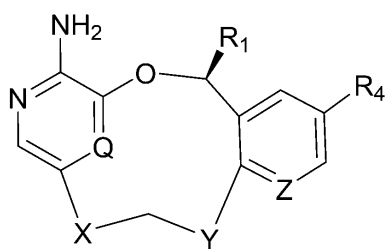
(態様 15)

R₄ が F である、態様 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 16)

式 (I) の化合物が、構造 (I-A) を有する、態様 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物：

(化 5)

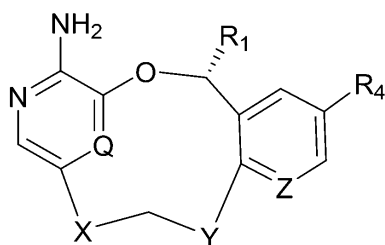


(I-A)。

(態様 17)

式 (I) の化合物が、構造 (I-B) を有する、態様 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物：

(化 6)



(I-B)。

(態様 18)

R₂ が、各々独立して、H、クロロ、CN、メチル、エチル、イソブチル、メトキシ、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタニルからなる群から選択される、態様 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

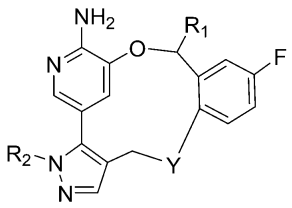
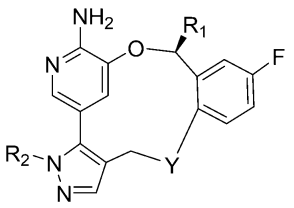
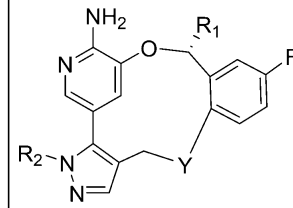
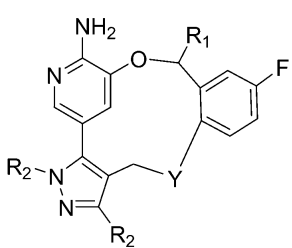
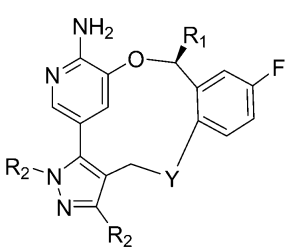
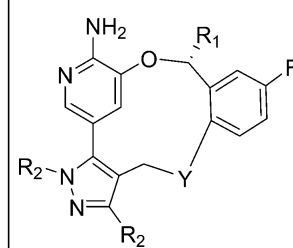
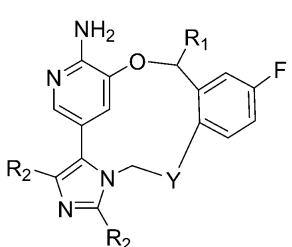
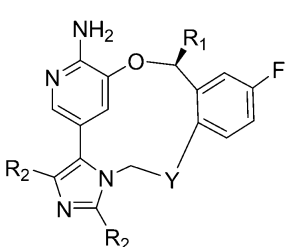
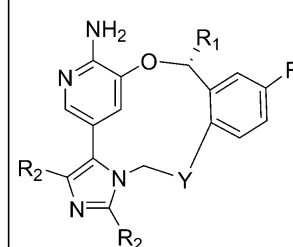
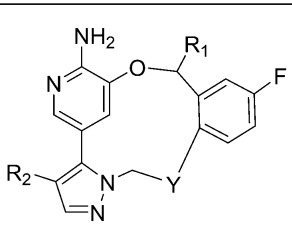
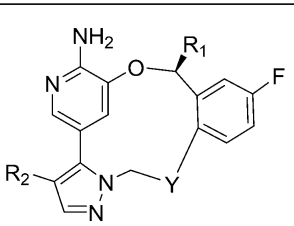
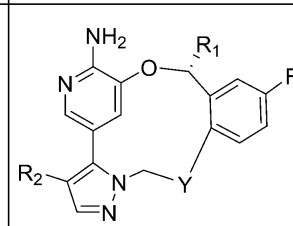
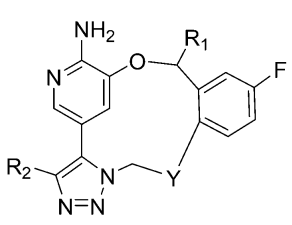
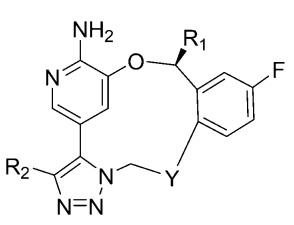
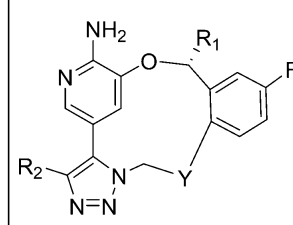
(態様 19)

R₃ が、各々独立して、H、フルオロ、クロロ、CN、メチル、及びエチルからなる群から選択される、態様 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 20)

以下の式のいずれかの化合物である態様 1 または 2 に記載の化合物：

(化 7)

 (I I) 、	 (I I - A) 、	 (I I - B) 、
 (I I I) 、	 (I I I - A) 、	 (I I I - B) 、
 (I V) 、	 (I V - A)	 (I V - B) 、
 (V) 、	 (V - A) 、	 (V - B) 、
 (V I) 、	 (V I - A) 、	 (V I - B) 、

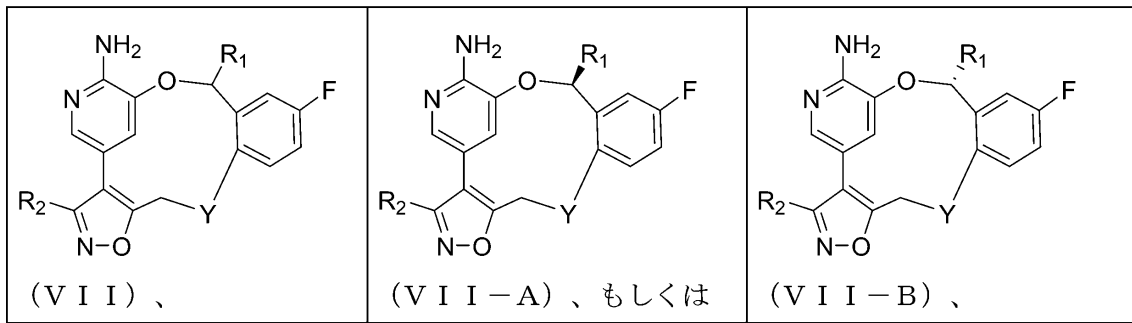
10

20

30

40

50



10

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

(態様 2 1)

表 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

(態様 2 2)

医薬的に許容される塩の形態である、態様 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、前記塩が、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩、L-アルギニン塩、ベネンタミン (benenthamine) 塩、ベンザチン塩、ベタイン塩、水酸化カルシウム塩、コリン塩、デアノール塩、ジエタノールアミン塩、ジエチルアミン塩、2- (ジエチルアミノ) エタノール塩、エタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ヒドらバミン塩、1H-イミダゾール塩、リチウム塩、L-リジン塩、マグネシウム塩、4- (2-ヒドロキシエチル) モルホリン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、1- (2-ヒドロキシエチル) ピロリジン塩、ナトリウム塩、トリエタノールアミン塩、トロメタミン塩、Na 塩、Ca 塩、K 塩、Mg 塩、及び Zn 塩からなる群から選択される、前記化合物。

20

(態様 2 3)

前記医薬的に許容される塩が、水、メタノール、エタノール、及びジメチルホルムアミドからなる群から選択される溶媒分子を含む溶媒和物である、態様 2 2 に記載の化合物。

30

(態様 2 4)

態様 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物または医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

(態様 2 5)

錠剤、カプセル、顆粒、再構成用の凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射剤、経皮送達システム、または局所投与に適した溶液である、態様 2 4 に記載の医薬組成物。

(態様 2 6)

がんの治療方法であって、それを必要とする対象に対して、態様 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物または医薬的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、前記方法。

40

(態様 2 7)

前記対象がヒトである、態様 2 6 に記載の方法。

(態様 2 8)

前記がんが固形腫瘍または血液悪性腫瘍である、態様 2 6 または 2 7 に記載の方法。

(態様 2 9)

前記がんが固形腫瘍であり、前記固形腫瘍が、肺癌、神経膠芽腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍 (IMT)、胆管癌、卵巣癌、胃癌、結腸直腸癌、血管肉腫、黒色腫、類上皮型血管内皮腫、食道癌、腎臓癌、乳癌、結腸癌、甲状腺癌、スピッツ母斑様腫瘍、及び神経芽細胞腫から選択される、態様 2 8 に記載の方法。

(態様 3 0)

50

前記がんが血液悪性腫瘍であり、前記血液悪性腫瘍が、未分化大細胞リンパ腫（A L C L）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（D L B C L）、または大細胞型 B 細胞リンパ腫である、態様 2 8 に記載の方法。

（態様 3 1）

前記がんが、A L K 陽性または R O S 1 陽性がんである、態様 2 6 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 3 2）

前記化合物またはその塩が、R O S 1 及び A L K の阻害剤である、態様 2 6 または 2 7 に記載の方法。

（態様 3 3）

前記がんが非小細胞肺癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 3 4）

前記がんが炎症性筋線維芽細胞腫瘍である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 3 5）

前記がんが卵巣癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 3 6）

前記がんがスピッツ母斑様黒色腫である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 3 7）

前記化合物が、R O S 1 の阻害剤である、態様 2 6 または 2 7 に記載の方法。

（態様 3 8）

前記がんが神経膠芽腫である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 3 9）

前記がんが胆管癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 4 0）

前記がんが胃癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 4 1）

前記がんが結腸直腸癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 4 2）

前記がんが血管肉腫である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 4 3）

前記化合物が、A L K の阻害剤である、態様 2 6 または 2 7 に記載の方法。

（態様 4 4）

前記がんが未分化大細胞リンパ腫である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 4 5）

前記がんがびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 4 6）

前記がんが食道扁平上皮癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 4 7）

前記がんが腎髄質癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 4 8）

前記がんが腎細胞癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 4 9）

前記がんが乳癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

（態様 5 0）

前記がんが甲状腺乳頭癌である、態様 2 6 ～ 2 7 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(態様 5 1)

前記がんが神経芽細胞腫である、態様 2 6 ~ 2 7 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 5 2)

前記がんが、発がん性 R O S 1 遺伝子または発がん性 R O S 1 遺伝子融合体の発現を含む、態様 2 6 ~ 2 7 及び 3 2 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 5 3)

前記発がん性 R O S 1 遺伝子または発がん性 R O S 1 遺伝子融合体が、ヒト R O S 1 遺伝子の 1 つ以上の突然変異を含む、態様 5 2 に記載の方法。

(態様 5 4)

前記発がん性 R O S 1 遺伝子または発がん性 R O S 1 遺伝子融合体における前記突然変異により、G 2 0 3 2 R の突然変異を有する R O S 1 タンパク質が発現する、態様 5 2 に記載の方法。

(態様 5 5)

前記がんが、発がん性 A L K 遺伝子または発がん性 A L K 遺伝子融合体の発現を含む、態様 2 6 ~ 2 7 及び 3 2 ~ 3 6、及び 4 3 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 5 6)

前記発がん性 A L K 遺伝子または前記発がん性 A L K 遺伝子融合体が、ヒト A L K 遺伝子の 1 つ以上の突然変異を含む、態様 5 5 に記載の方法。

(態様 5 7)

前記発がん性 A L K 遺伝子または前記発がん性 A L K 遺伝子融合体における前記突然変異により、G 1 2 0 2 R、L 1 1 9 6 M、G 1 2 6 9 A、D 1 2 0 3 N、及び I 1 1 7 1 N からなる群から選択される 1 つ以上の突然変異を有する A L K タンパク質が発現する、態様 5 6 に記載の方法。

(態様 5 8)

前記対象が、以前に 1 回のがん治療を受けたことがある、態様 2 6 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 5 9)

前記対象が、以前に少なくとも 2 回のがん治療を受けたことがある、態様 2 6 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 6 0)

前記化合物が、ヒトトロポミオシン受容体キナーゼ A、B、または C の阻害剤である、態様 2 6 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 6 1)

突然変異体または非突然変異体 R O S 1 または A L K の阻害に対する前記化合物の I C₅₀ が、野生型トロポミオシン受容体キナーゼ A、B、または C の阻害に対する前記化合物の I C₅₀ の 5 分の 1 以下である、態様 6 0 に記載の方法。

(態様 6 2)

T R K より R O S 1 を選択的に阻害する方法であって、前記阻害が、がん罹患している対象において行われる前記方法であり、前記対象に対して、有効量の態様 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物または態様 2 4 もしくは 2 5 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(態様 6 3)

T R K より A L K を選択的に阻害する方法であって、前記阻害が、がん罹患している対象において行われる前記方法であり、前記対象に対して、有効量の態様 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物または態様 2 4 もしくは 2 5 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(態様 6 4)

さらに、前記対象に対して、有効量の 1 つ以上のさらなる治療薬を投与することを含む、態様 2 6 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 6 5)

10

20

30

40

50

前記さらなる治療薬がTKIである、態様64に記載の方法。

(態様66)

前記TKIが、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、レボトレクチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブ、タレトレクチニブ、メレスチニブ、マシチニブ、またはエンサルチニブである、態様65に記載の方法。

(態様67)

細胞におけるROS1またはALKのレベルを低下させる方法であって、前記細胞を、態様1～23のいずれか1項に記載の化合物または態様24もしくは25に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

(態様68)

さらに、前記細胞を、1つ以上のさらなる治療薬と接触させることを含む、態様67に記載の方法。

(態様69)

前記さらなる治療薬がTKIである、態様68に記載の方法。

(態様70)

前記TKIが、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、レボトレクチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブ、タレトレクチニブ、メレスチニブ、マシチニブ、またはエンサルチニブである、態様69に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
			A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	43/00	1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

ート 1 6 1 番

(72)発明者 スコット リチャード メンテ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 7 6 アーリントン アールモント ストリート 4 8

(72)発明者 ヘンリー エフレム ペリッシュ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 5 9 ニュートン スティルス テラス 2 4

(72)発明者 マシュー ディー. シャイアー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ストラサム ロード 6

(72)発明者 アヌボン タンペーラチャイクル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 6 9 クインシー プレジデンシャル スト. 6 4 6 番

審査官 ▲来▼田 優来

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 3 5 3 3 9 (US, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)