

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7519464号

(P7519464)

(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445頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-567515(P2022-567515)

(86)(22)出願日 令和3年5月5日(2021.5.5)

(65)公表番号 特表2023-525040(P2023-525040
A)

(43)公表日 令和5年6月14日(2023.6.14)

(86)国際出願番号 PCT/US2021/030940

(87)国際公開番号 WO2021/226269

(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/CN2020/088589

(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 63/125,747

(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 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

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

最終頁に続く

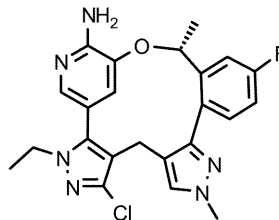
(54)【発明の名称】 ヘテロ芳香族大環状エーテル化学療法剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式の化合物：

【化1】

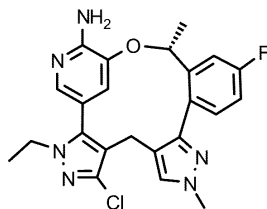


またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

下式の化合物：

【化 2】

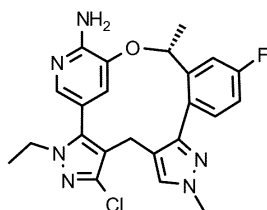


である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

下式の化合物：

【化 3】



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。

【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日に出願されたPCT特許出願第PCT/CN2020/088589号、ならびに2020年12月15日に出願された米国仮特許出願第63/125,747号、及び2020年8月3日に出願された米国仮特許出願第63/060,331号に対する優先権の利益を主張する。当該出願のすべては、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【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、YWHAЕ、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、錯感覚、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。

【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、錯感覚、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、S1206Y、E1210K、L1151Tins、F1174C、G1202del、D1203N、S1206Y、S1206C、L1152R、L1196Q、L1198P、L1198F、R1275Q、L1152P、C1156T、及びF1245Vが含まれる。

30

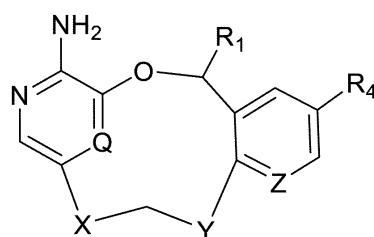
40

【発明の概要】

【0007】

50

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)

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、硫黄及び酸素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、2^{*}、3-置換フラニレン、2, 3^{*}-置換フラニレン、3^{*}、4-置換フラニレン、1^{*}、2-置換イミダゾリレン、1^{*}、5-置換イミダゾリレン、1, 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-オキサゾリレン、4^{*}、5-置換1, 2-オキサゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 2-オキサゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 3-オキサゾリレン、1^{*}、2-置換フェニレン、1, 5^{*}-置換ピラゾリレン、4^{*}、5-置換ピラゾリレン、3, 4^{*}-置換ピリダジニレン、4^{*}、5-置換ピリダジニレン、2, 3^{*}-置換ピリジニレン、3^{*}、4-置換ピリジニレン、3, 4^{*}-置換ピリジニレン、4, 5^{*}-置換ピリミジニレン、1^{*}、2-置換ピロリレン、1, 2^{*}-置換ピロリレン、2, 3^{*}-置換ピロリレン、3^{*}、4-置換ピロリレン、4, 5^{*}-置換1, 2, 3-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, 2-チアゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 2, 3-チアジアゾリレン、3, 4^{*}-置換1, 2-チアゾリレン、4^{*}、5-置換1, 2-チアゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 2-チアゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 3-チアゾリレン、2^{*}、3-置換チオフエニレン、2, 3^{*}-置換チオフエニレン、3^{*}、4-置換チオフエニレン、4, 5^{*}-置換1, 2, 3-トリアジニレン、1, 5^{*}-置換1, 2, 3-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、炭素、酸素、または硫黄であり、

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、

R₂の各例は、独立して、CN、ハロ、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ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R₃の各例は、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。

ただし、該化合物は、

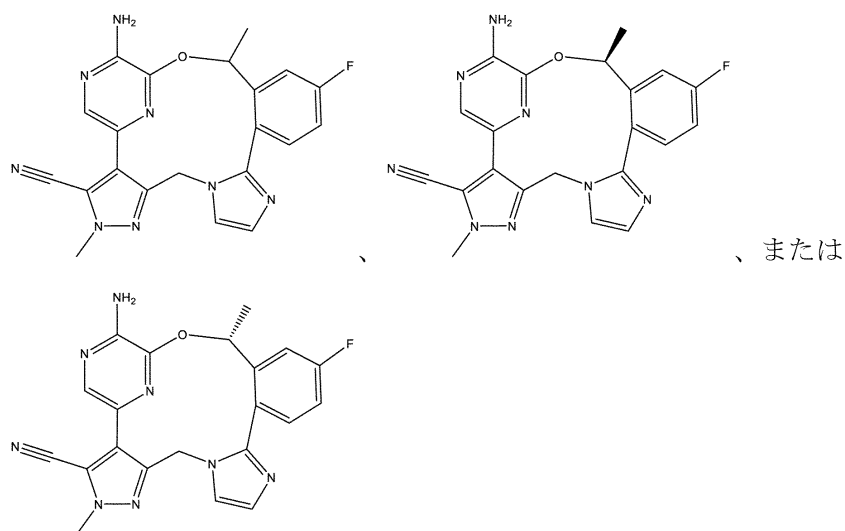
20

30

40

50

【化 2】



10

ではないものとする。

【0008】

20

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。

30

【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】

40

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。

【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 사용되는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 Dictio

50

nary 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。

【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。

【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】

「アルコキシアルキル」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】

10

20

30

40

50

「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。 C_1-C_6 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】

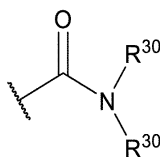
本明細書で使用される、「アルキルチオ」という用語は、アルキル基で置換されたチオール基を指し、一般式アルキルS-によって表され得る。

【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
【化3】



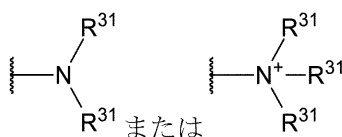
10

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、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、

【化4】



20

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、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。

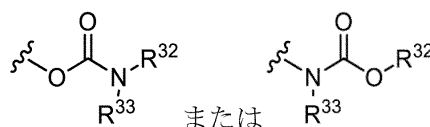
30

【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5】



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、

50

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、ビスシクロ[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、ビスシクロ[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、ビスシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン及びビスシクロ[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

10

20

30

40

50

、ヒドロカルビルーオーであり得る。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、ヘテロ環ーオーヘテロ環及びアリールーオー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、一般式アルキルーオー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。

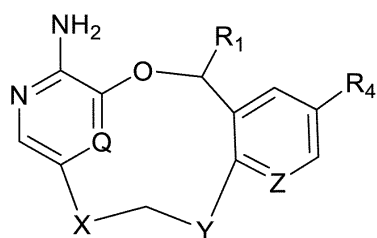
【0045】

「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、チオフエン、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6】



式(I)

【0047】

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：

10

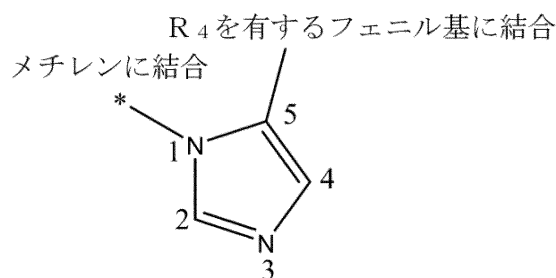
20

30

40

50

【化 7】



を意味する。

【0048】

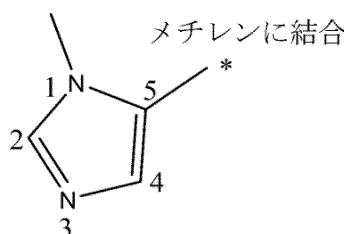
上記の通り、ヘテロアリーレン環のIUPACナンバリング規則が環原子の位置を指定するために本明細書を通して使用される。この例では、イミダゾリレンの1位がメチレン基に結合しているため、それがアスタリスクで示されている。該アスタリスク表記は、X及びYのヘテロアリーレンの名称及び構造の両方に使用される。ここでは、Yに対する5位の環原子は、可変要素R₄を有するフェニル基に結合しているため、これには印がつけられていない。

【0049】

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。

【化 8】

Qを有する芳香環に結合



【0050】

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。

【0051】

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。

【0052】

「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。

10

20

30

40

50

【0053】

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。

【0054】

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。

10

【0055】

本明細書で使用される、「ヒドロキシアリル」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。

【0056】

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。

20

【0057】

「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。

30

【0058】

「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。

【0059】

「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

40

50

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、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。

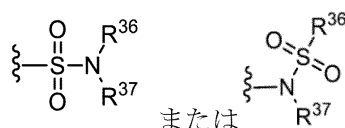
【0060】

「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 $-OSO_3H$ 、またはその医薬的に許容される塩を指す。

【0061】

「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

【化9】



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。

【0062】

「スルホキシド」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。

【0063】

「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。

【0064】

「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。

【0065】

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。

【0066】

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。

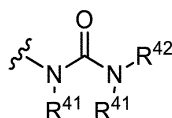
【0067】

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。

【0068】

「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10】



10

20

30

40

50

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。

【0069】

「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., *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、ベンジロキシカルボニル（「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、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチロキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロベラトリロキシカルボニル（「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。

【0070】

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。

【0071】

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。

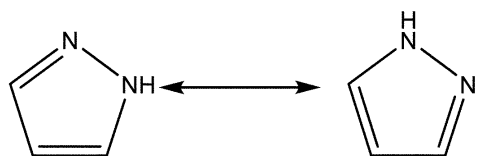
【0072】

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。

【0073】

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：

【化11】



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。

【0074】

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。

20

【0075】

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）。

30

【0076】

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）。

40

【0077】

「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

50

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。

【0078】

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。

10

【0079】

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。

【0080】

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。

20

【0081】

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。

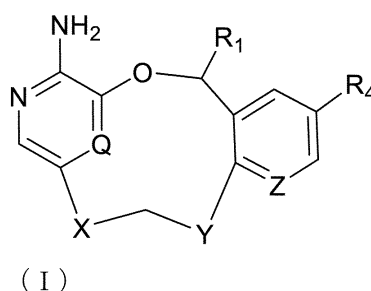
【0082】

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12】

30



式中、

40

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

50

む芳香環への結合点に対してベータである該5または6員のヘテロアリーレンの環原子は、炭素、酸素、または硫黄であり、

R_1 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、

R_2 の各例は、独立して、H、CN、ハロ、 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} ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R_3 の各例は、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、

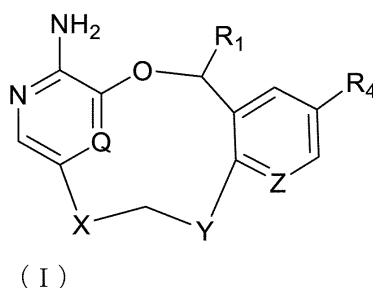
R_4 及び R_5 の各々は、独立して、HまたはFであるが、

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。

【0083】

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】



式中、

Qは、CHまたはNであり、

Zは、CR₅またはNであり、

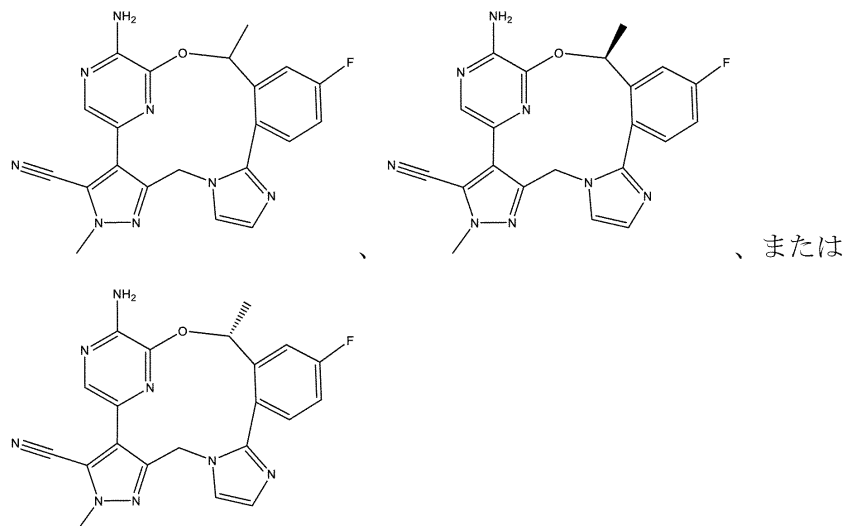
Xは、窒素、硫黄及び酸素からなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員のヘテロアリーレンであり、該5員のヘテロアリーレンは、0、1、または2個の R_2 で置換され、

Yは、2^{*}、3-置換フラニレン、2, 3^{*}-置換フラニレン、3^{*}、4-置換フラニレン、1^{*}、2-置換イミダゾリレン、1^{*}、5-置換イミダゾリレン、1, 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-オキサゾリレン、4^{*}、5-置換1, 2-オキサゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 2-オキサゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 3-オキサゾリレン、1^{*}、2-置換フェニレン、1, 5^{*}-置換ピラゾリレン、4^{*}、5-置換ピラゾリレン、3, 4^{*}-置換ピリダジニレン、4^{*}、5-置換ピリダジニレン、2, 3^{*}-置換ピリジニレン、3^{*}、4-置換ピリジニレン、3, 4^{*}-置換ピリジニレン、4, 5^{*}-置換ピリミジニレン、1^{*}、2-置換ピロリレン、1, 2^{*}-置換ピロリレン、2, 3^{*}-置換ピロリレン、3^{*}、4-置換ピロリレン、4, 5^{*}-置換1, 2, 3-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, 2-チアゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 3-チアゾリレン、2^{*}、3-置換チオフェニレン、2, 3^{*}-置換チオフェニレン、3^{*}、4-置換チオフェニレン、4, 5^{*}-置換1, 2, 3-トリアジニレン、1, 5^{*}-置換1, 2, 3-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 R_3 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、炭素、酸素、または硫黄であり、

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、
 R₂の各例は、独立して、H、CN、ハロ、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ヘテロシクリルからなる群から選択され、
 R₃の各例は、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、
 該化合物は、
 【化14】



ではない。

【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員のヘテロアリアルである。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。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。

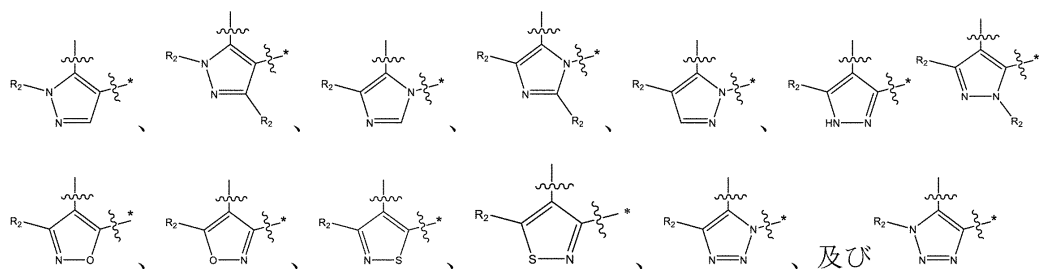
【0085】

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員のヘテロアリアルである。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。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。

【0086】

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：

【化 15】



10

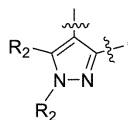
* は、X 及び Y に結合したメチレン基への X の結合点を示し、

R₂ は、独立して、H、CN、ハロ、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 ヘテロシクリルからなる群から選択される。

【0087】

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、

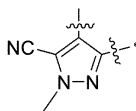
【化 16】



20

ではない。1つの実施形態では、X は、

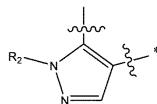
【化 17】



30

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、

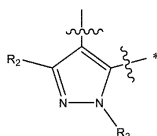
【化 18】



40

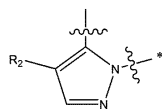
である。1つの実施形態では、X は、

【化 19】



50

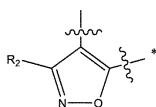
である。1つの実施形態では、Xは、
【化20】



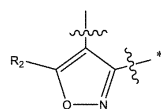
である。

【0088】

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、
【化21】



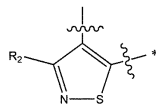
である。1つの実施形態では、Xは、
【化22】



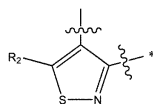
である。

【0089】

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、
【化23】



である。1つの実施形態では、Xは、
【化24】

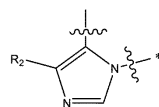


である。

【0090】

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、

【化 2 5】



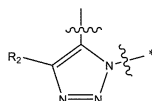
である。

【0091】

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、

10

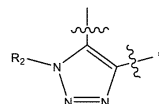
【化 2 6】



である。1つの実施形態では、Xは、

【化 2 7】

20



である。

【0092】

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。

【0093】

30

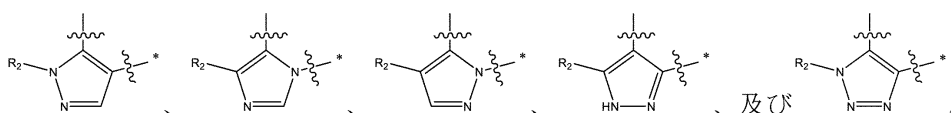
R₂は、独立して、H、ハロ、CN、C₁-4アルコキシ、C₁-4アルキル、ハロ-C₁-4アルキル、C₃-4シクロアルキルメチル、C₃-6シクロアルキル、及びC₃-6ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。1つの実施形態では、R₂は、Hではない。1つの実施形態では、R₂は、C₁-4アルキルである。1つの実施形態では、R₂は、メチルである。1つの実施形態では、R₂は、エチルである。1つの実施形態では、R₂は、イソプロピルである。1つの実施形態では、R₂は、シクロプロピルである。1つの実施形態では、R₂は、シクロブチルである。1つの実施形態では、R₂は、シクロプロピルメチルである。1つの実施形態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

40

【0094】

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：

【化 2 8】



50

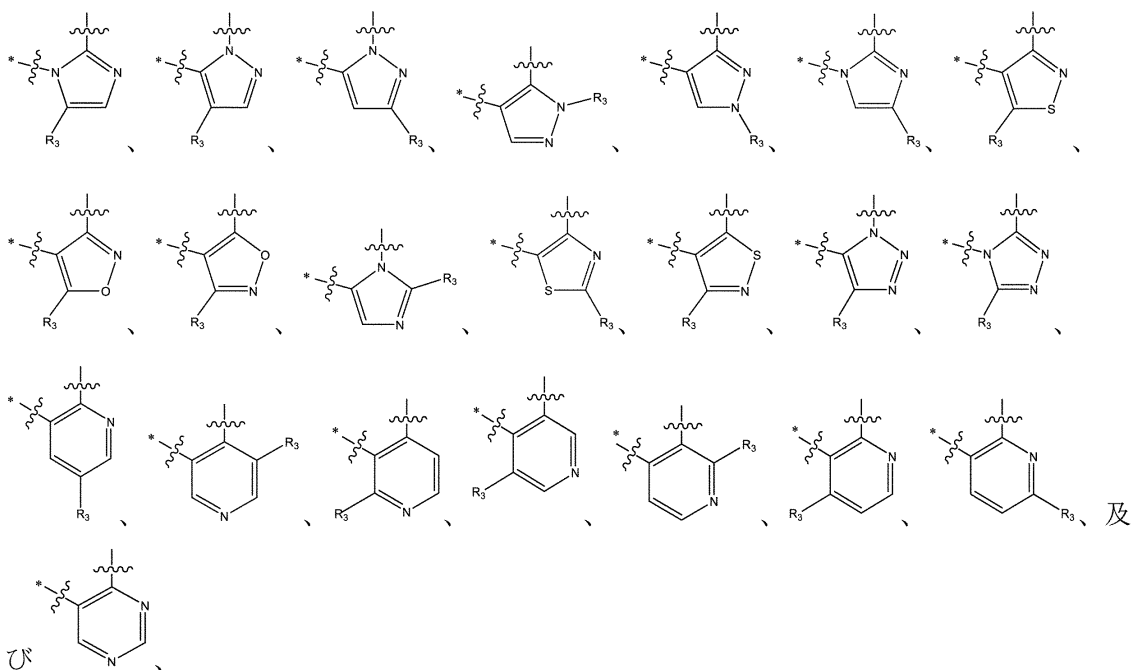
【0095】

いくつかの実施形態では、Yは、4^{*}，5-置換ピラゾリレン、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、5^{*}，1-置換イミダゾリレン、4，5^{*}-置換1，3-チアゾリレン、3，4^{*}-置換1，2-オキサゾリレン、4^{*}，5-置換1，2-オキサゾリレン、3，4^{*}-置換1，2-チアゾリレン、4^{*}，5-置換1，2-チアゾリレン、2，3^{*}-置換ピリジニレン、3^{*}，4-置換ピリジニレン、4^{*}，3-置換ピリジニレン、4，5^{*}-置換ピリミジニレン、1，5^{*}-置換1，2，3-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。

【0096】

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：

【化29】



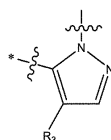
*は、X及びYに結合したメチレン基へのYの結合点を示し、

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。

【0097】

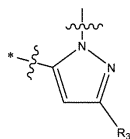
1つの実施形態では、Yは、5員のヘテロアリーレンである。1つの実施形態では、Yは、ピラゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、1，5^{*}-置換ピラゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、4^{*}，5-置換ピラゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、3，4^{*}-置換ピラゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、

【化30】



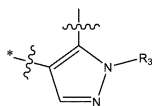
である。1つの実施形態では、Yは、

【化 3 1】



である。1つの実施形態では、Yは、

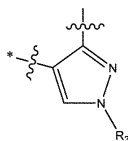
【化 3 2】



10

である。1つの実施形態では、Yは、

【化 3 3】



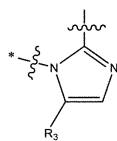
20

である。

【0 0 9 8】

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、5*
 , 1-置換イミダゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、

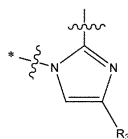
【化 3 4】



30

である。1つの実施形態では、Yは、

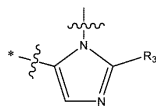
【化 3 5】



40

である。1つの実施形態では、Yは、

【化 3 6】



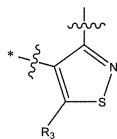
である。

50

【0099】

1つの実施形態では、Yは、1, 2-チアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、3, 4*-置換1, 2-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, 2-チアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、

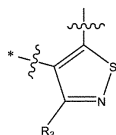
【化37】



10

である。1つの実施形態では、Yは、

【化38】



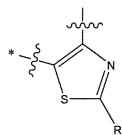
である。

【0100】

1つの実施形態では、Yは、1, 3-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、

20

【化39】



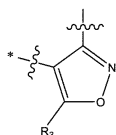
である。

【0101】

1つの実施形態では、Yは、1, 2-オキサゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、3, 4*-置換1, 2-オキサゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、4*, 5-置換1, 2-オキサゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、

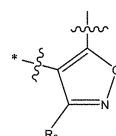
30

【化40】



である。1つの実施形態では、Yは、

【化41】



40

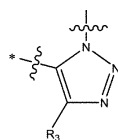
である。

【0102】

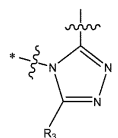
1つの実施形態では、Yは、トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、1*, 5-置換1, 2, 3-トリアゾリレンである。1つの実施形態では、Yは、3, 4*-

50

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 4 2】



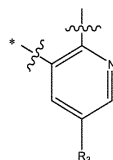
である。1つの実施形態では、Yは、
【化 4 3】



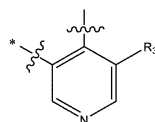
である。

【0103】

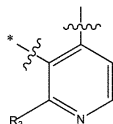
1つの実施形態では、Yは、6員のヘテロアリーレンである。1つの実施形態では、Yは、ピリジニレンである。1つの実施形態では、Yは、2, 3*-置換ピリジニレンである。1つの実施形態では、Yは、3*, 4-置換ピリジニレンである。1つの実施形態では、Yは、4*, 3-置換ピリジニレンである。1つの実施形態では、Yは、
【化 4 4】



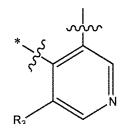
である。1つの実施形態では、Yは、
【化 4 5】



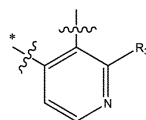
である。1つの実施形態では、Yは、
【化 4 6】



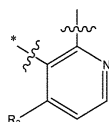
である。1つの実施形態では、Yは、
【化 4 7】



である。1つの実施形態では、Yは、
【化48】

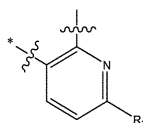


である。1つの実施形態では、Yは、
【化49】



10

である。1つの実施形態では、Yは、
【化50】

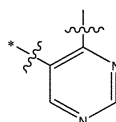


20

である。

【0104】

1つの実施形態では、Yは、ピリジニレンである。1つの実施形態では、Yは、4，
5* -置換ピリジニレンである。1つの実施形態では、Yは、
【化51】



30

である。

【0105】

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
置は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。

【0106】

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
施形態では、R₃は、クロロである。1つの実施形態では、R₃は、CNである。

40

【0107】

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1，2 -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1，3 -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1，2 -オキサゾリレンである。別の実施形態では、Yは、本明細書に提供

50

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。

【0108】

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1,2-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1,3-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1,2-オキサゾリレンである。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。

10

【0109】

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1,2-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1,3-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1,2-オキサゾリレンである。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。

20

【0110】

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1,2-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1,3-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1,2-オキサゾリレンである。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。

【0111】

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1,2-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1,3-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1,2-オキサゾリレンである。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。

30

【0112】

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。

40

【0113】

いくつかの実施形態では、Zは、CR₅である。特定の実施形態では、R₅は、Hである。特定の実施形態では、R₅は、Fである。他の実施形態では、Zは、Nである。

【0114】

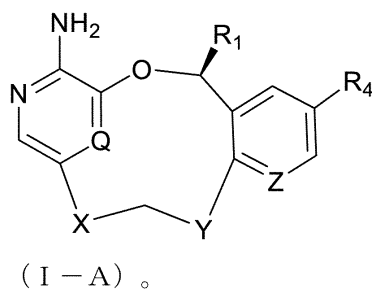
いくつかの実施形態では、R₄は、Hである。他の実施形態では、R₄は、Fである。

【0115】

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：

50

【化 5 2】

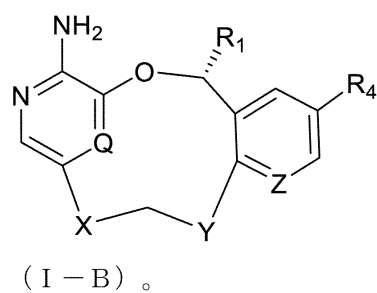


10

【 0 1 1 6 】

他の実施形態では、式 (I) の化合物は、構造 (I - B) を有する：

【化 5 3】



20

【 0 1 1 7 】

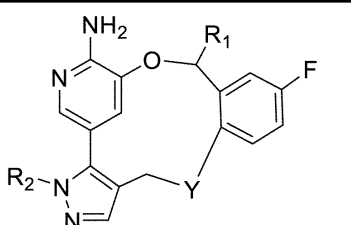
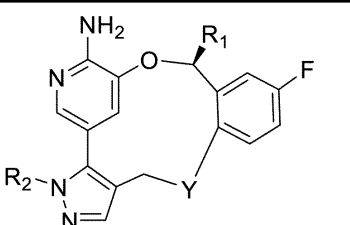
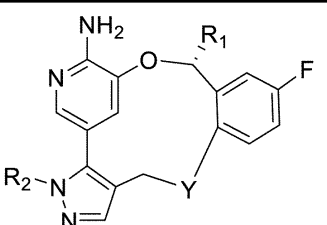
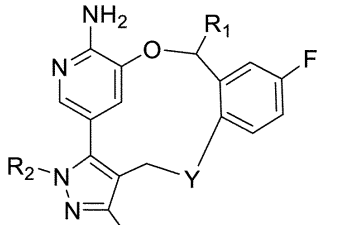
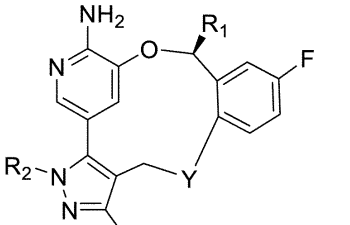
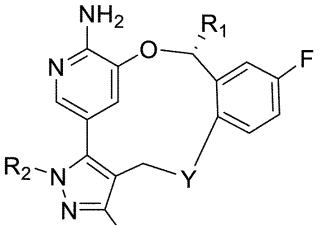
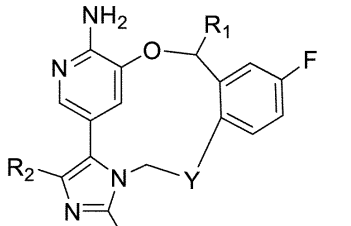
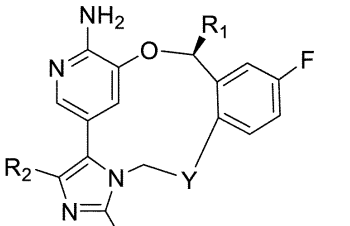
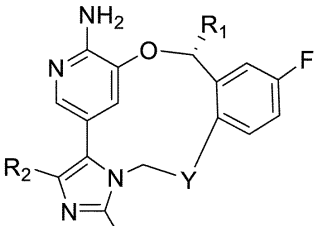
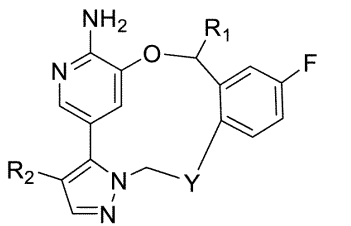
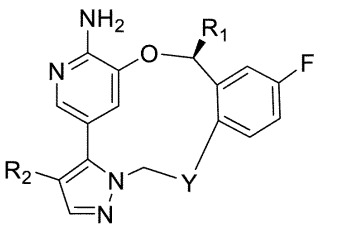
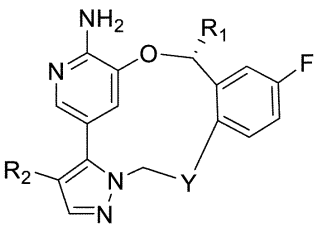
1つの実施形態では、該化合物は、以下の式のいずれか1つの化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である：

30

40

50

【化 5 4 - 1】

 (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) 、

10

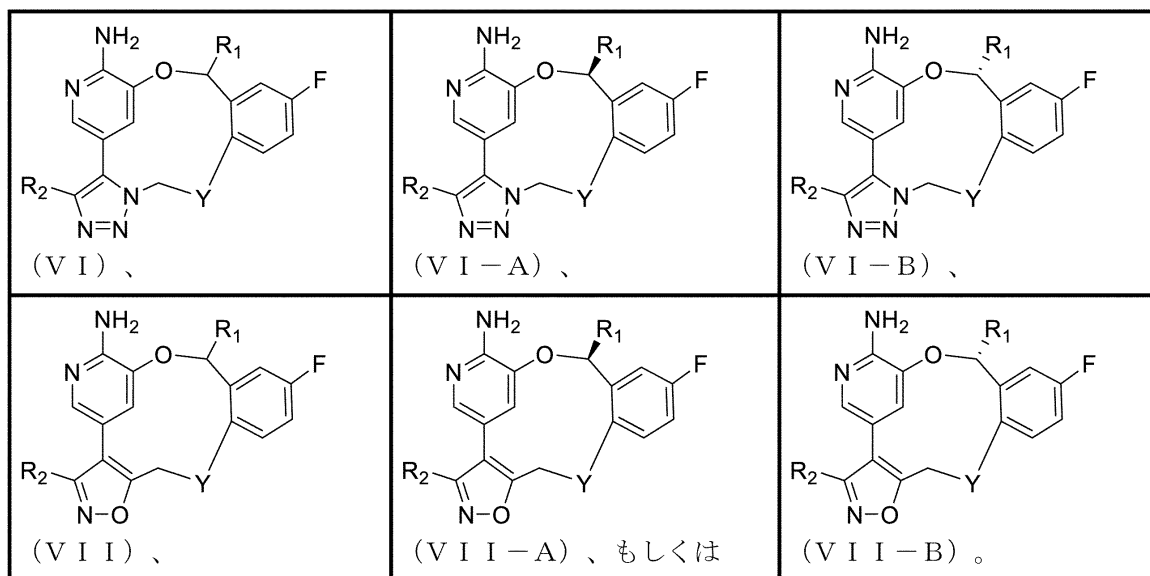
20

30

40

50

【化 5 4 - 2】



10

【 0 1 1 8】

ある特定の実施形態では、 R_2 は、各々独立して、H、CN、メチル、エチル、イソプロピル、クロロ、メトキシ、トリフルオロメチル、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、2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピルメチル、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。

20

【 0 1 1 9】

ある特定の実施形態では、 R_3 は、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、CN、メトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、及びエチルからなる群から選択される。

【 0 1 2 0】

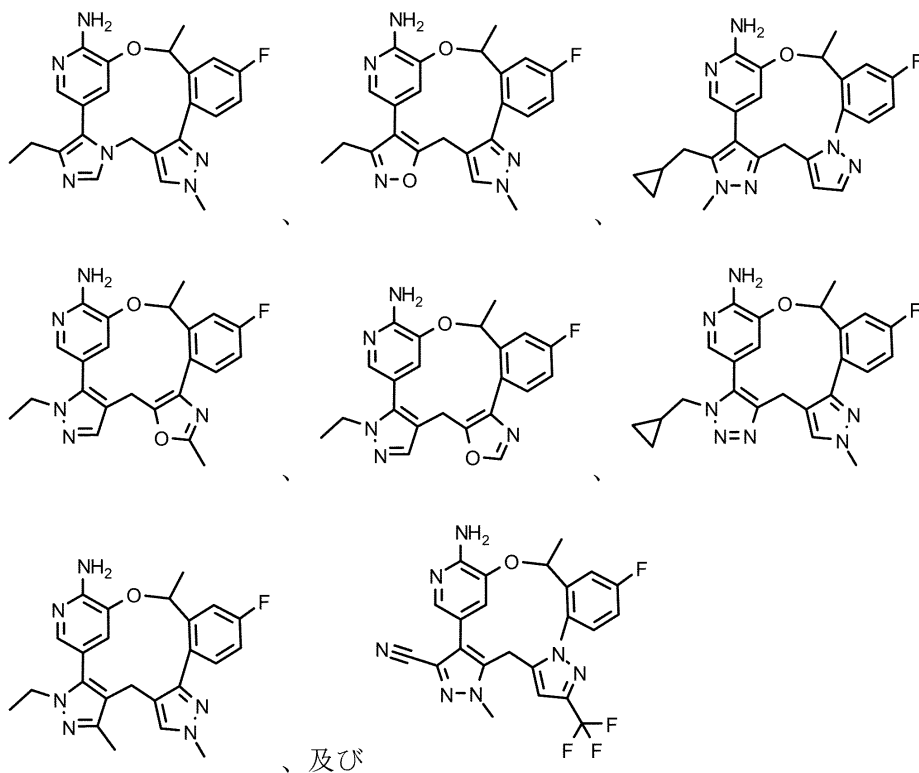
ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

30

40

50

【化 5 5】



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：

10

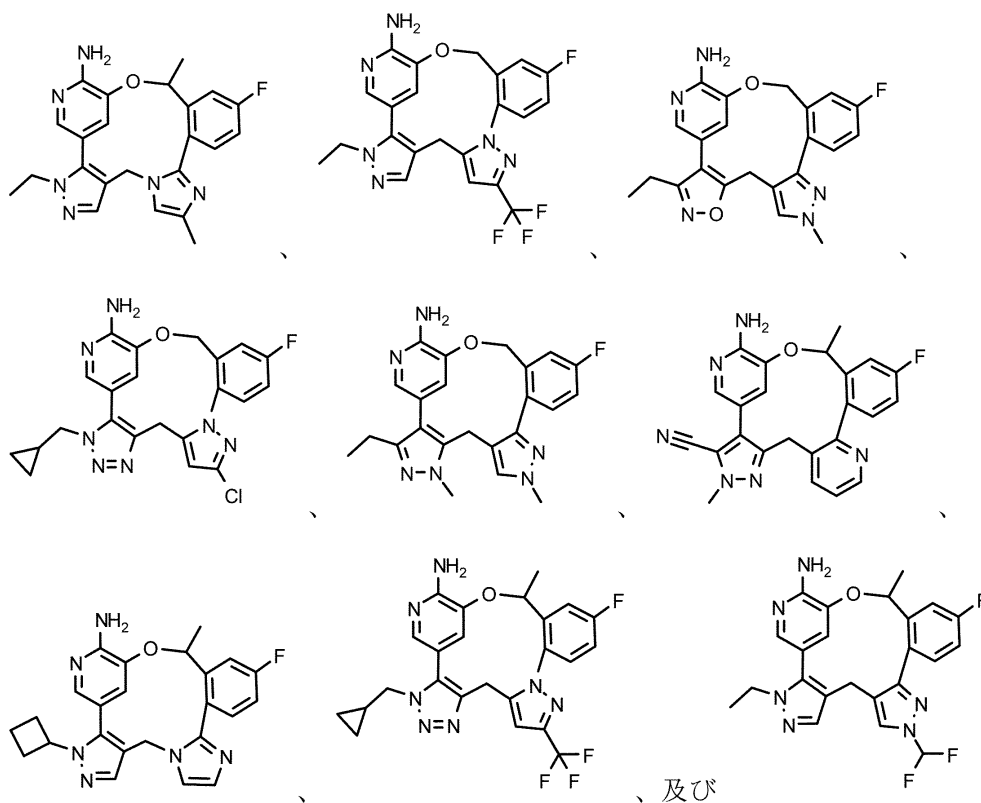
20

30

40

50

【化 5 6】



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：

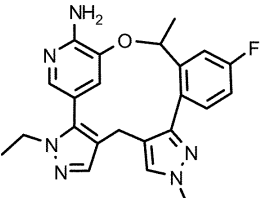
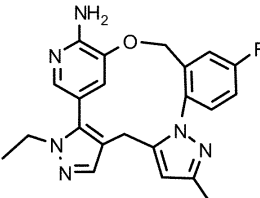
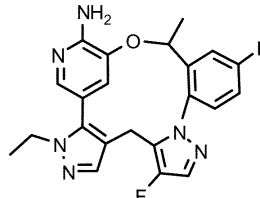
10

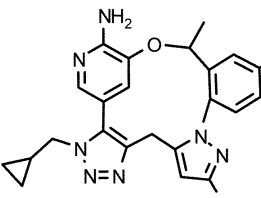
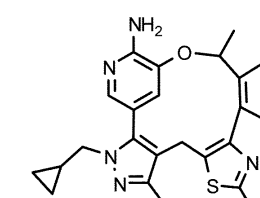
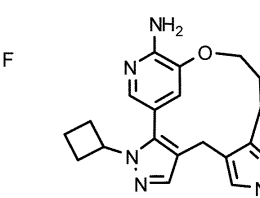
20

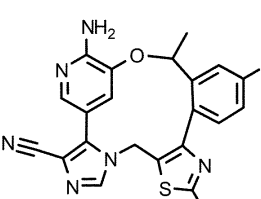
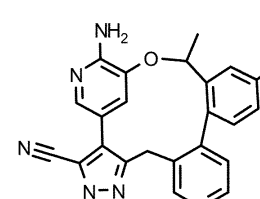
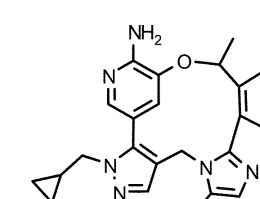
30

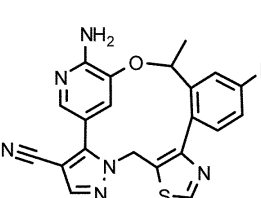
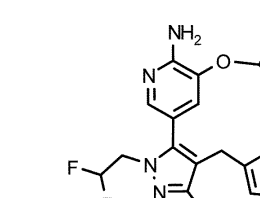
40

50

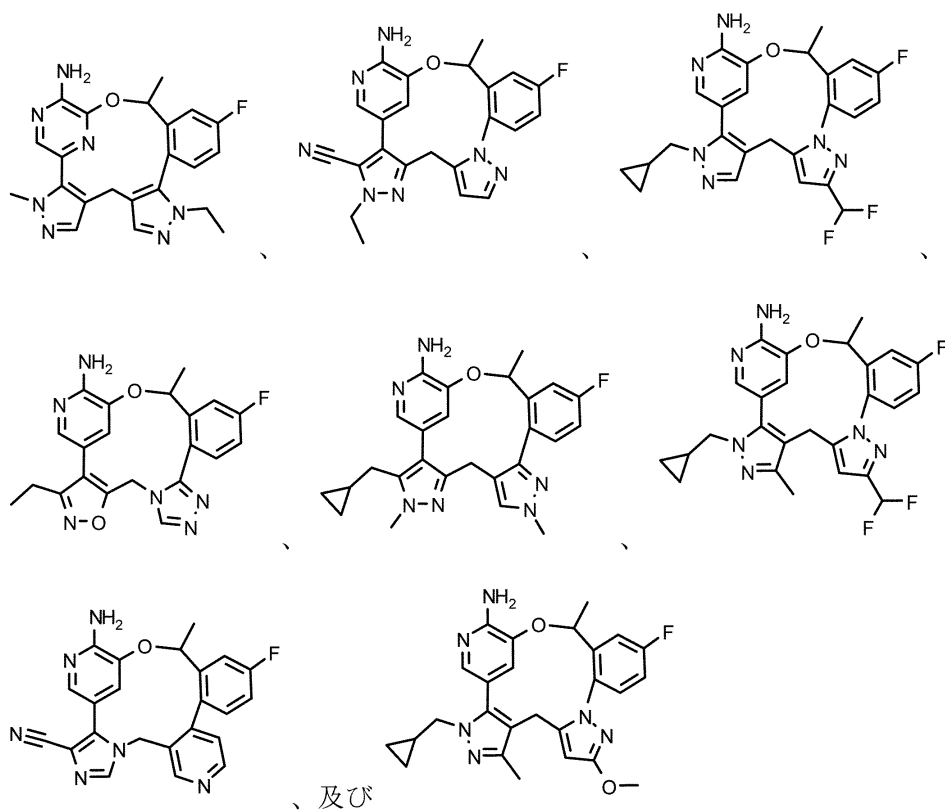




及び

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 8】



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 4】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

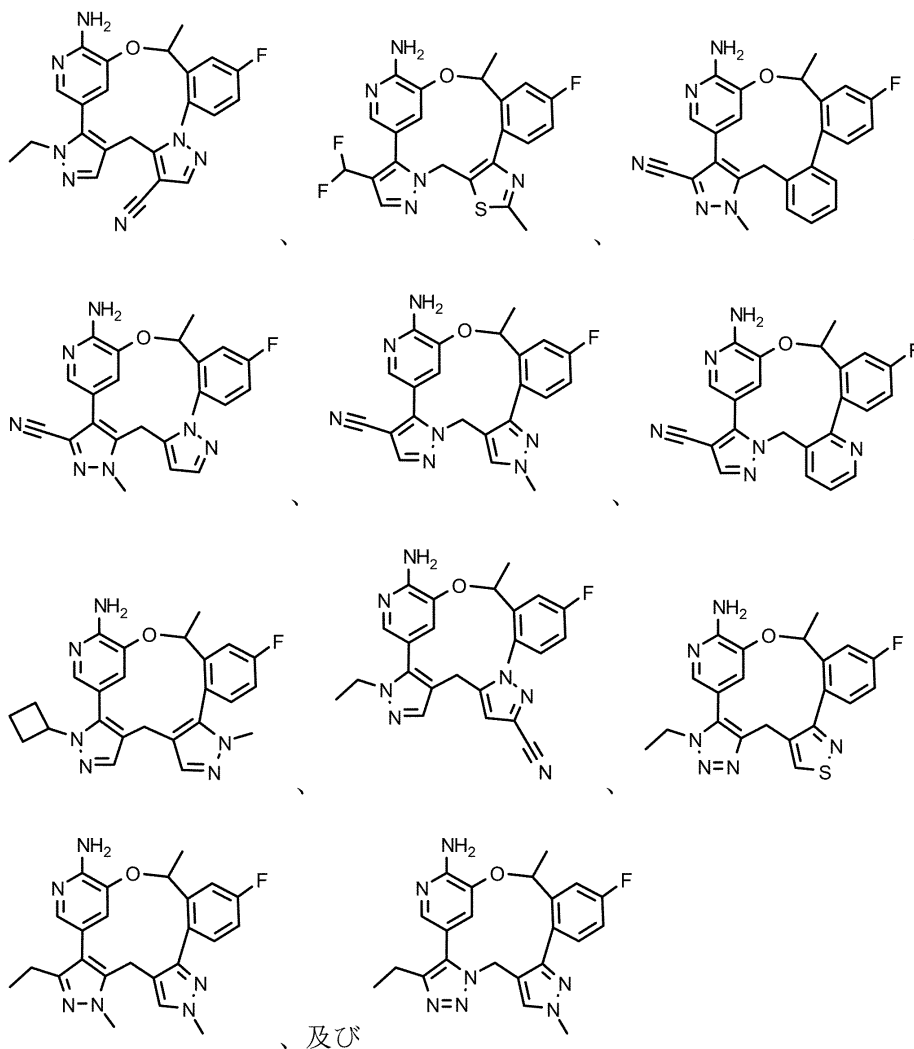
20

30

40

50

【化 5 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。

【0125】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

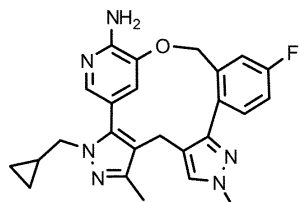
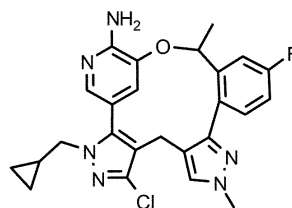
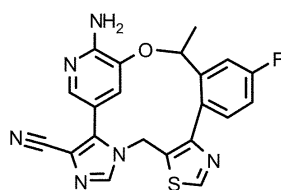
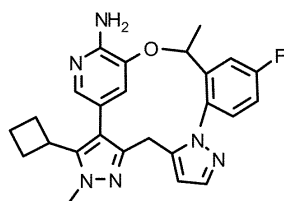
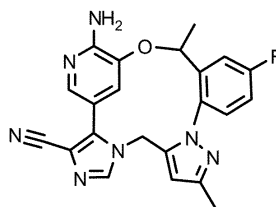
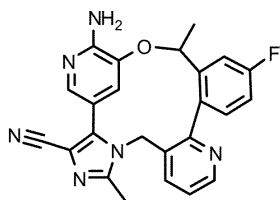
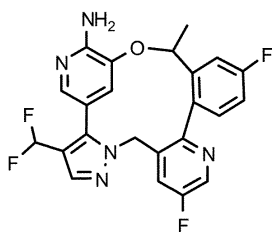
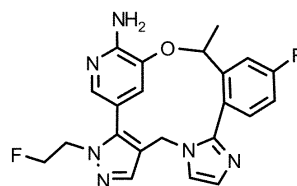
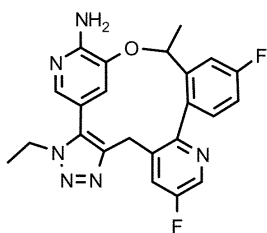
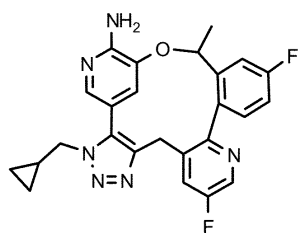
20

30

40

50

【化 6 0】



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。

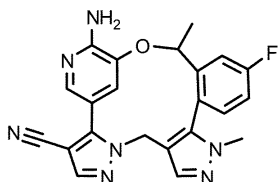
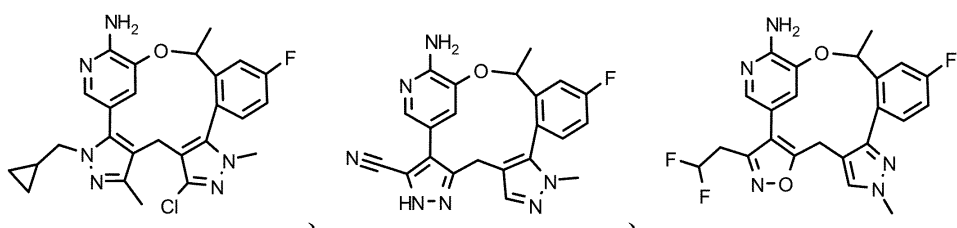
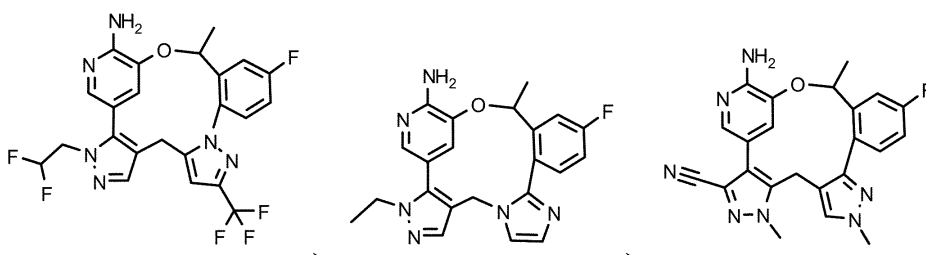
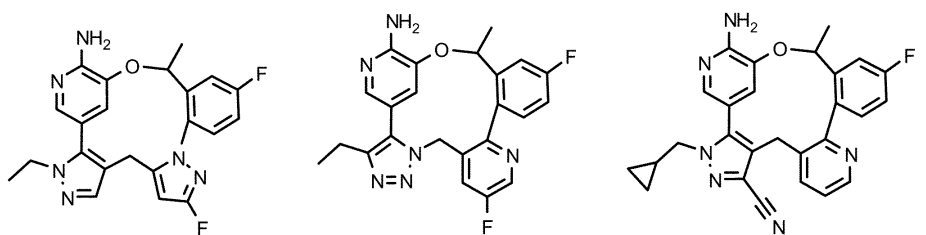
【0126】

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 6 1】



、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。

【 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

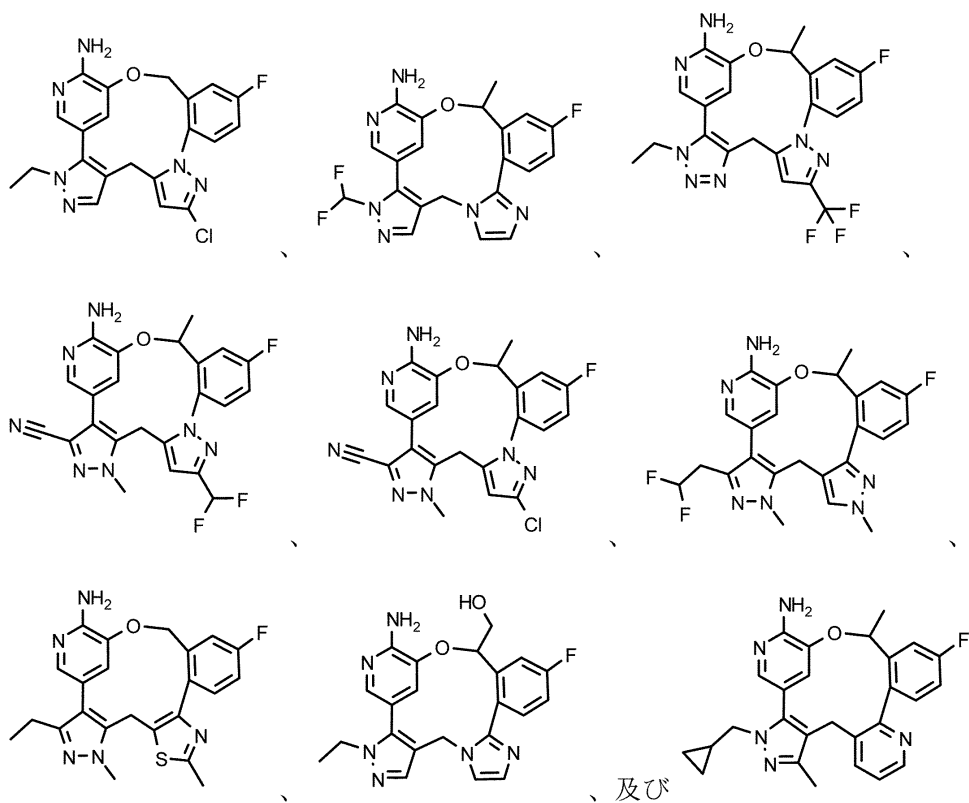
20

30

40

50

【化 6 2】



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 8】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

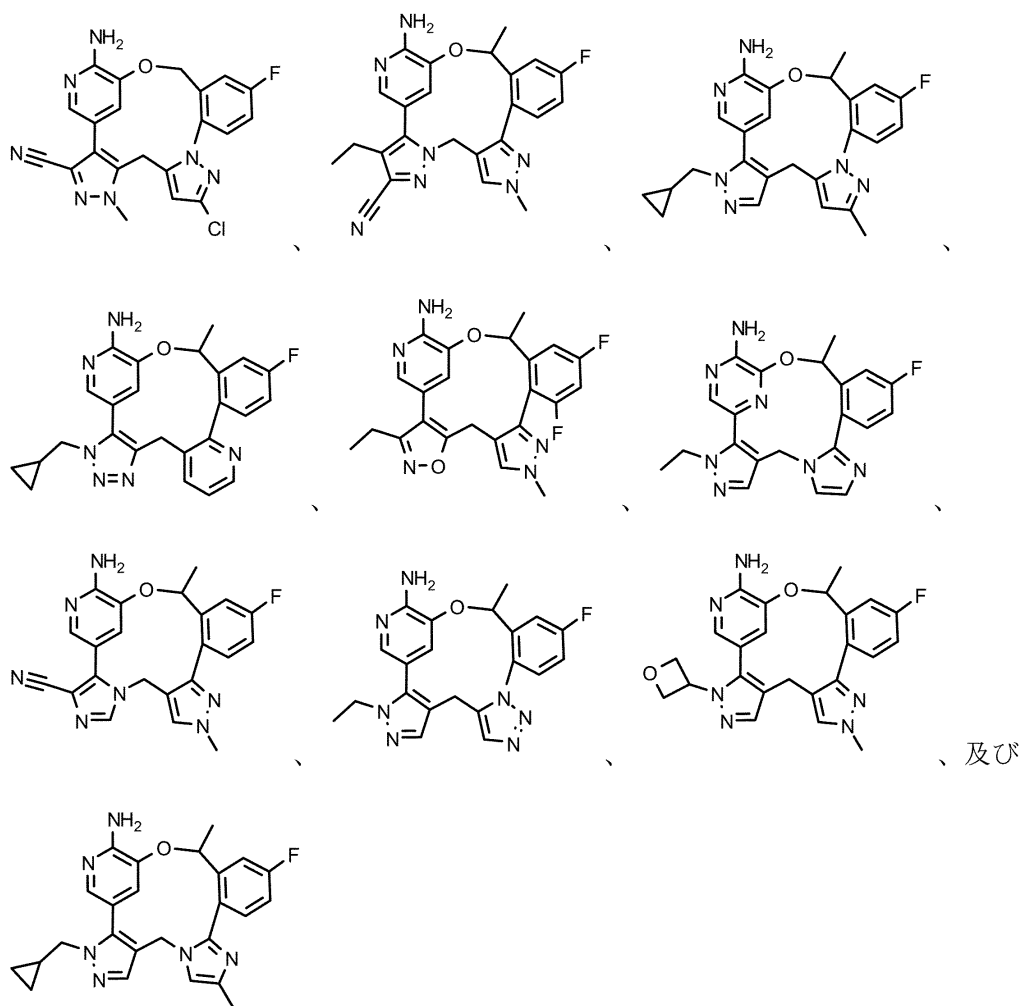
20

30

40

50

【化 6 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。

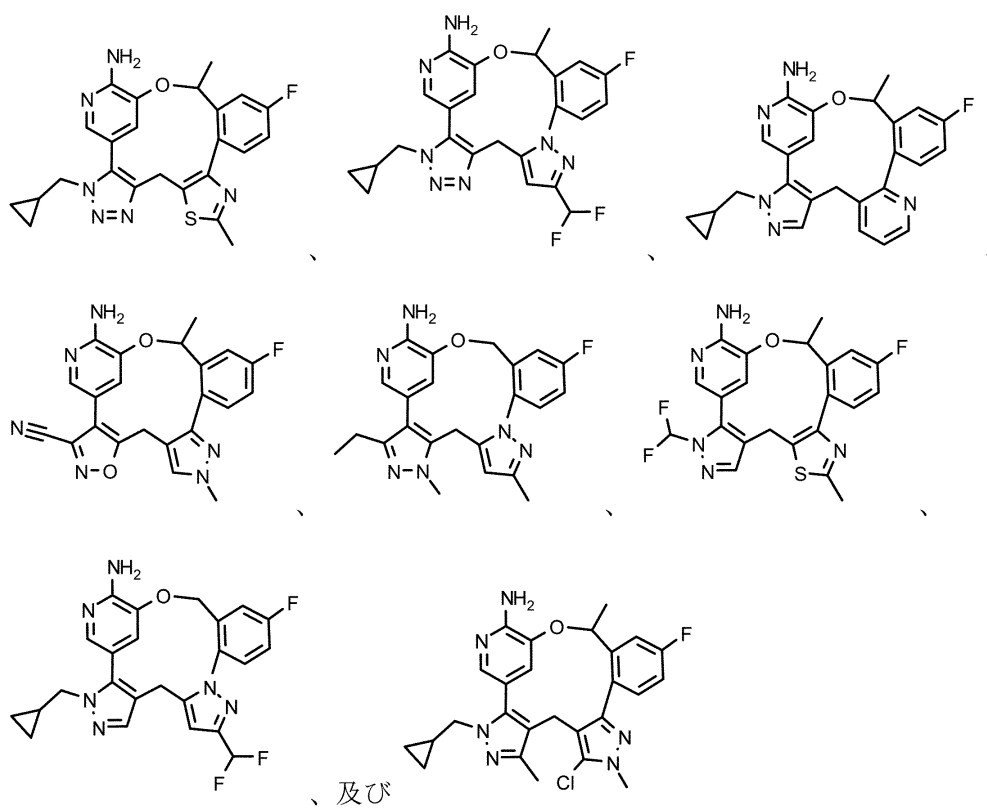
【0129】

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 6 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 3 0 】

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

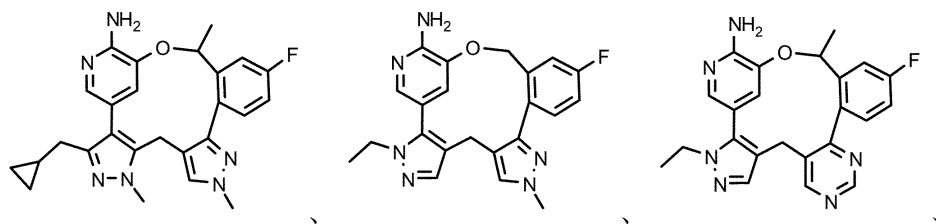
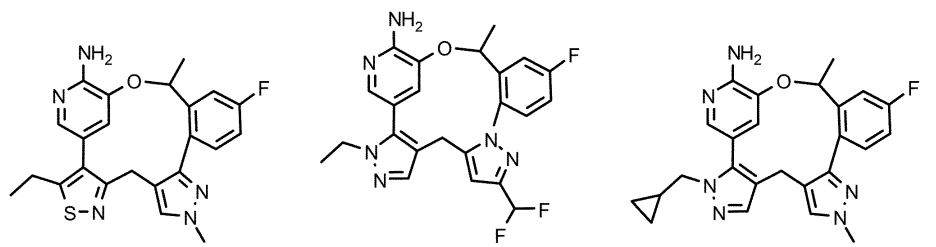
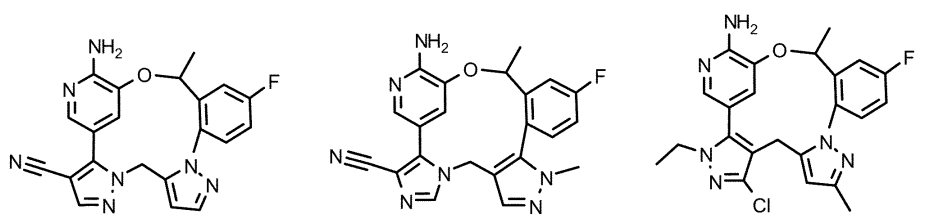
50



【 0 1 3 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 6 6】



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。

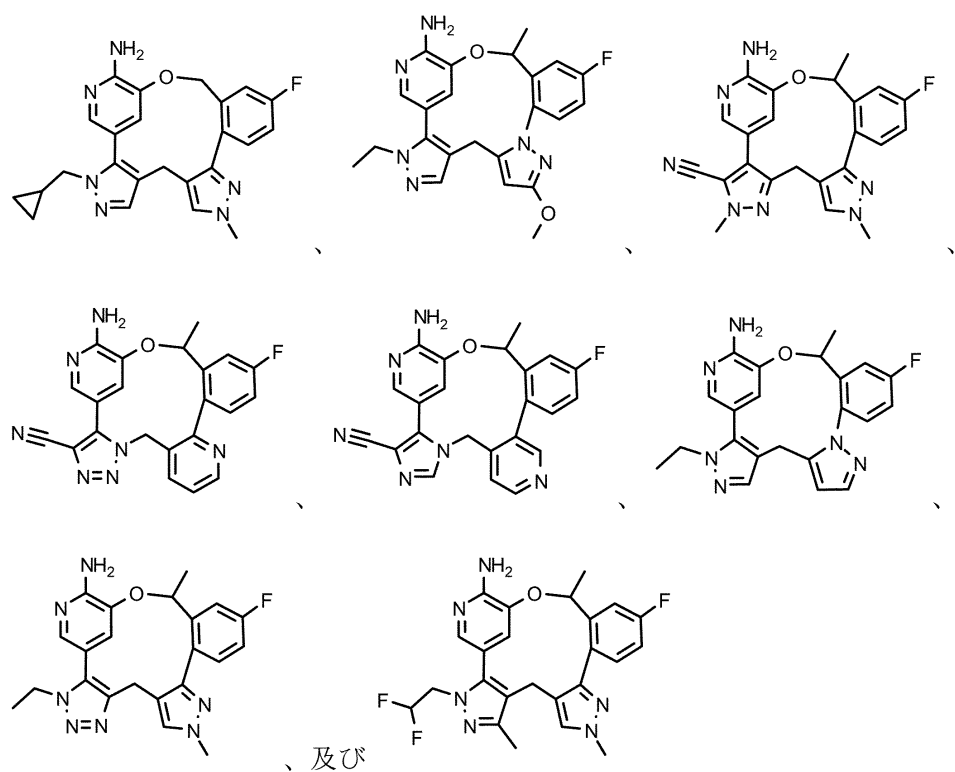
【0132】

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 6 7】



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 3 3】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

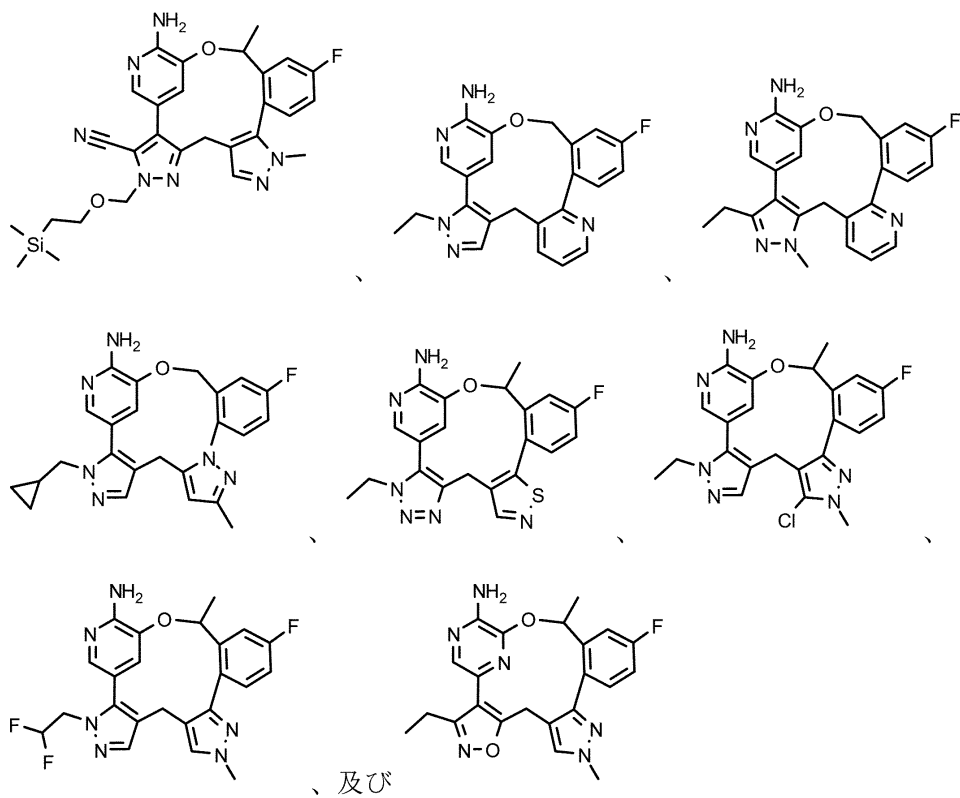
20

30

40

50

【化 6 8】



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 3 4】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

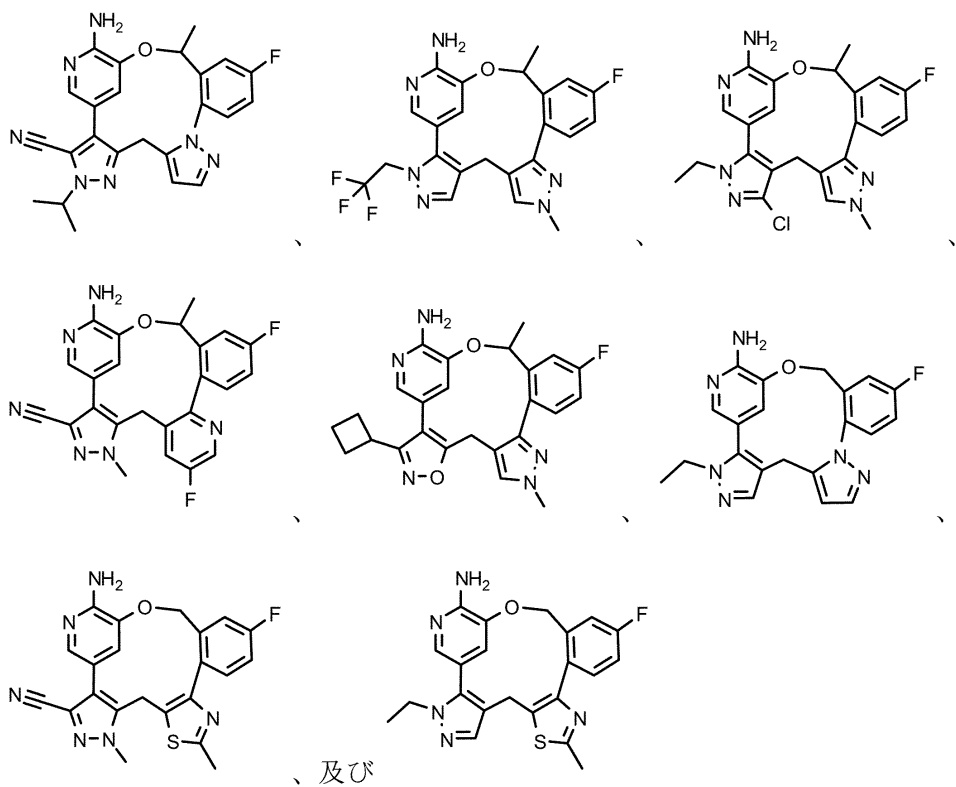
20

30

40

50

【化 6 9】



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 3 5】

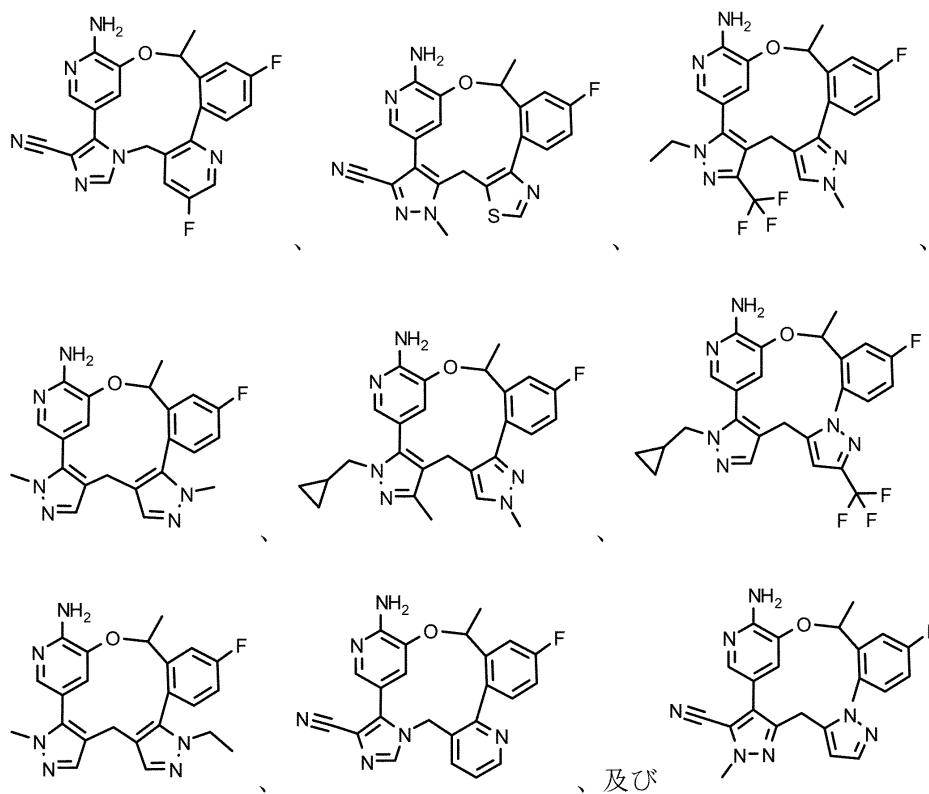
ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

30

40

50

【化 7 0】



10

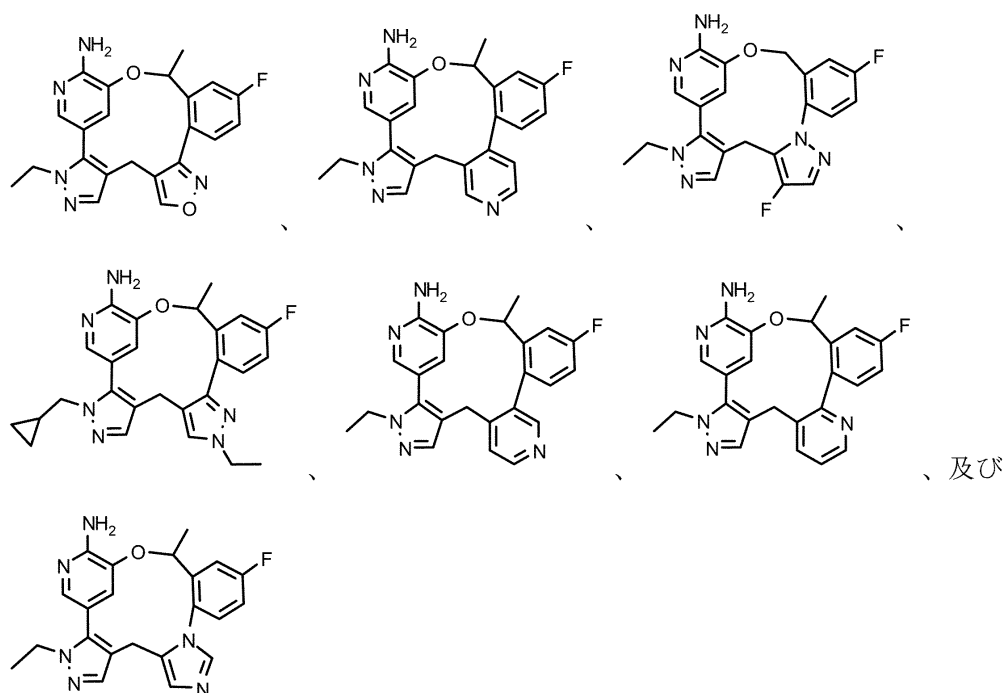
20

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 3 6】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

【化 7 1】



30

40

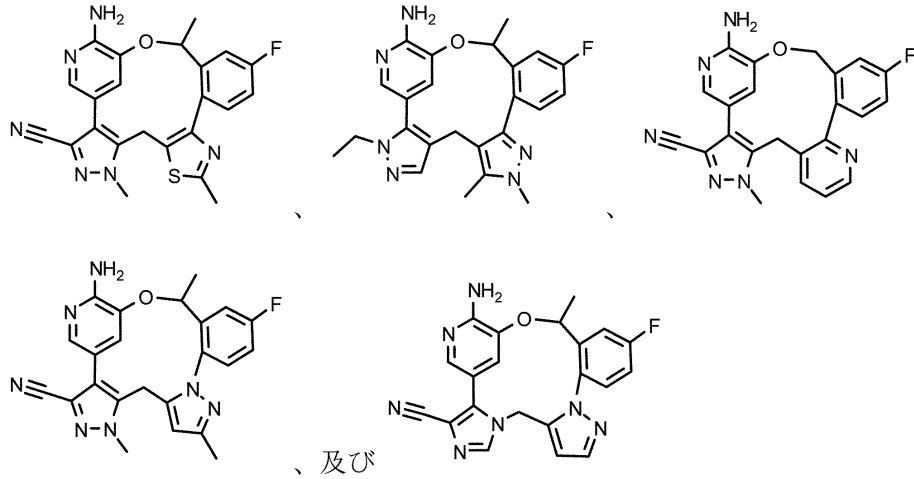
50

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。

【0137】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

【化72】



10

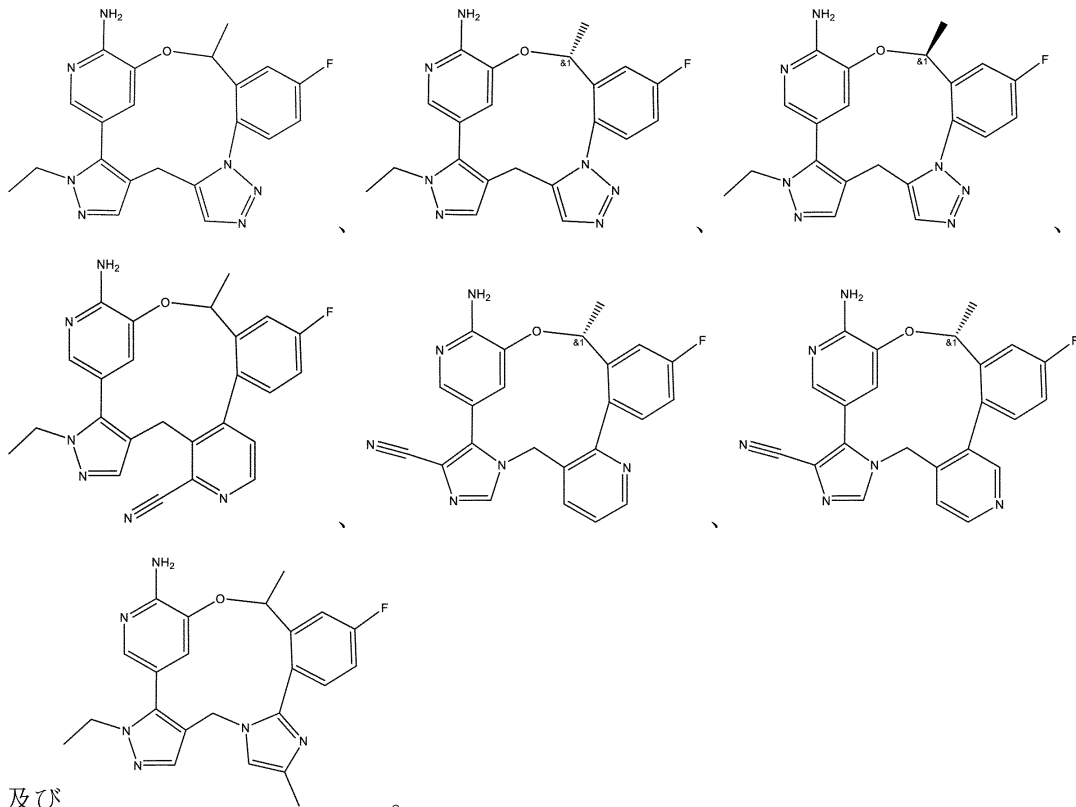
20

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。

【0138】

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73】



30

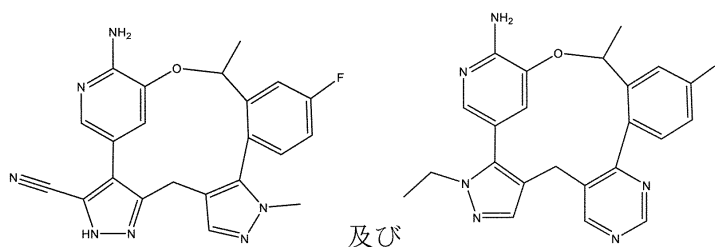
40

50

【 0 1 3 9 】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

【化 7 4】

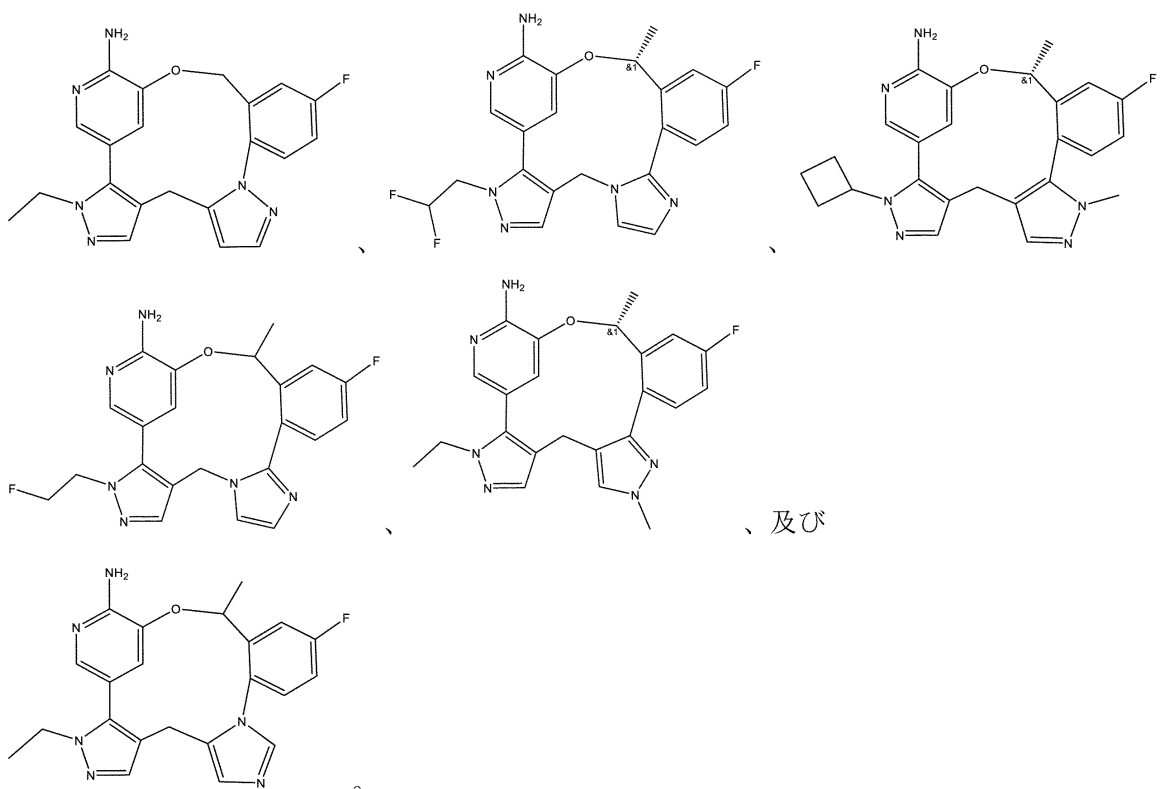


から選択されるか、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 4 0 】

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：

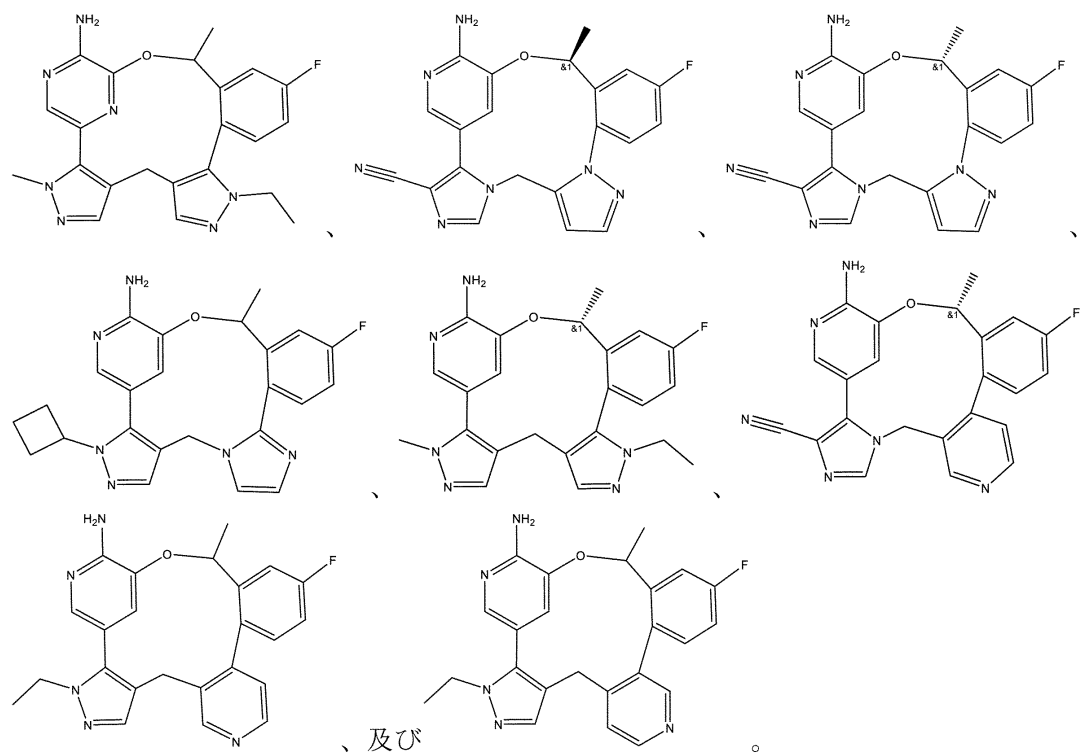
【化 7 5】



【 0 1 4 1 】

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 7 6】



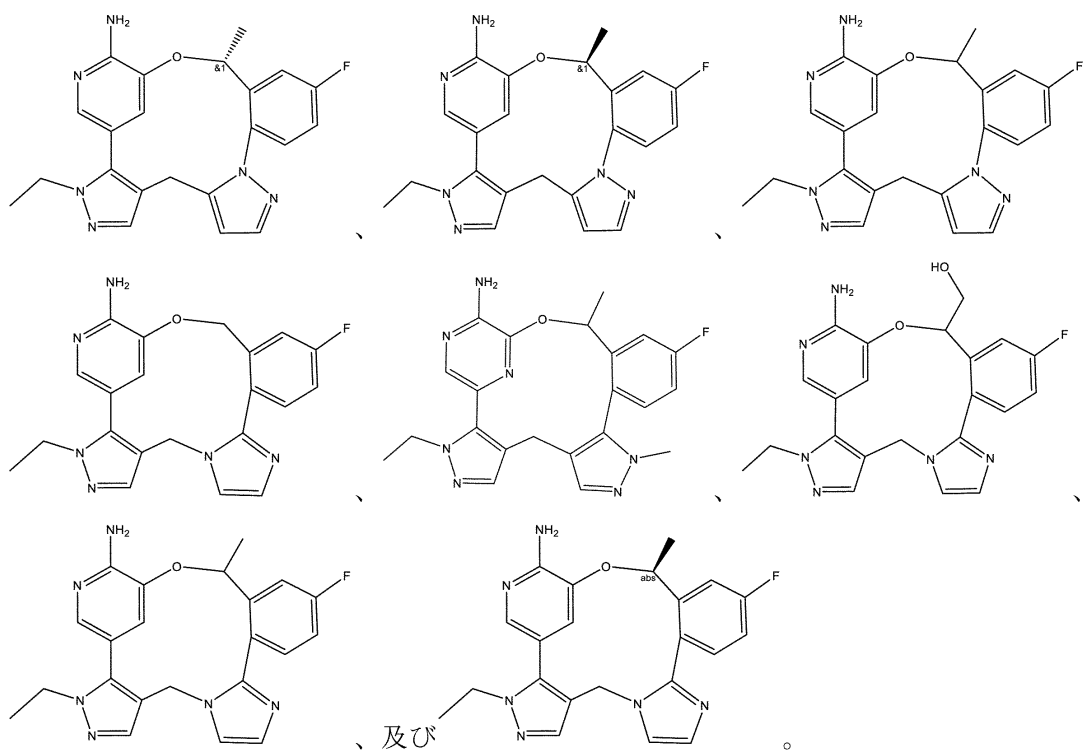
10

20

【0 1 4 2】

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 7 7】



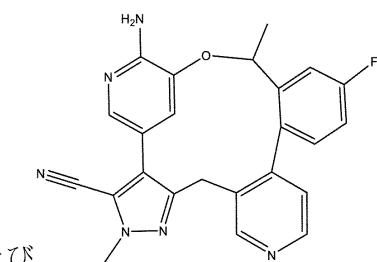
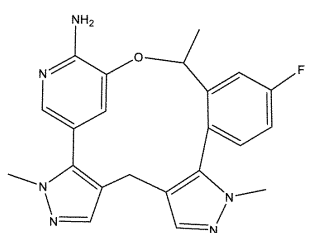
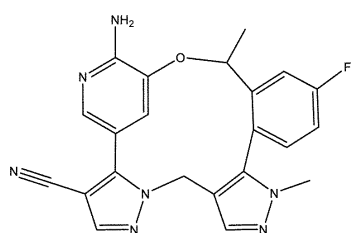
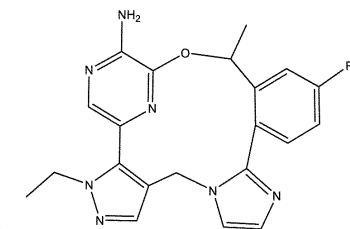
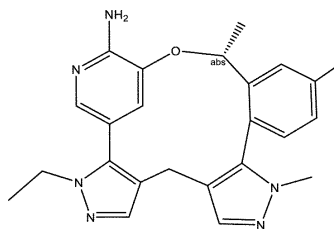
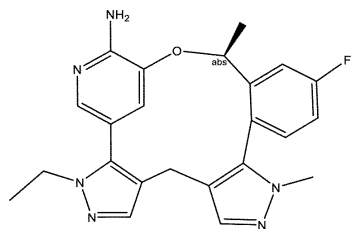
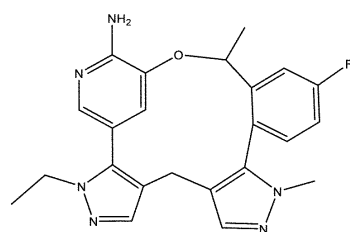
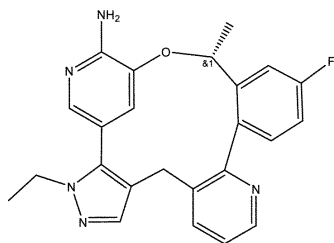
30

40

【0 1 4 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

CC1=CN=C(CN1Cc2ncnc3c2O[C@H](c4cc(F)ccc4)C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6

、及び

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：

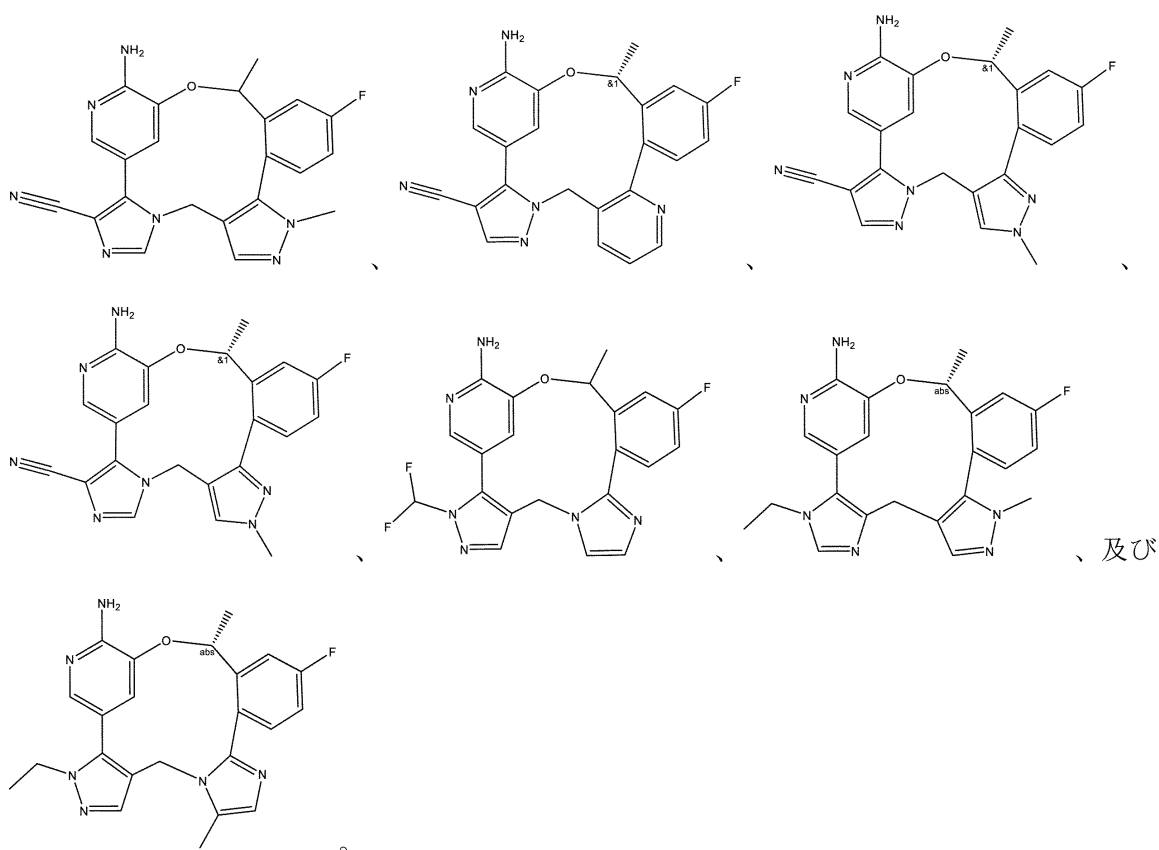
20

30

40

50

【化 7 9】



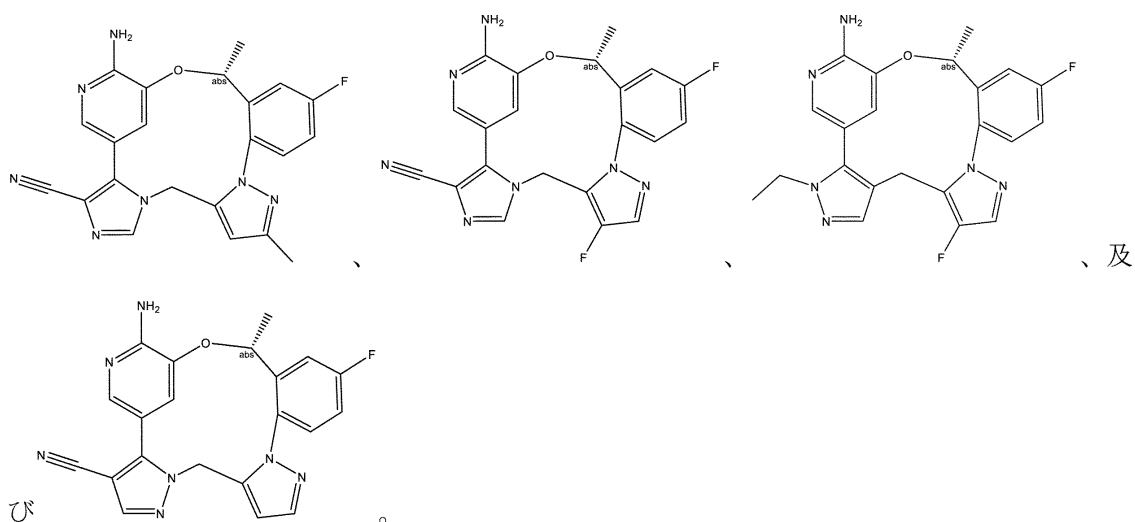
10

20

【 0 1 4 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 8 0】



30

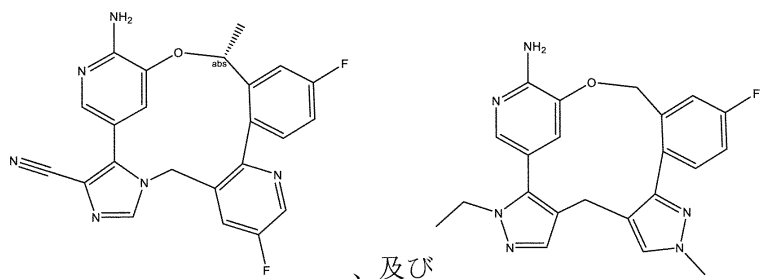
40

【 0 1 4 6】

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 8 1】

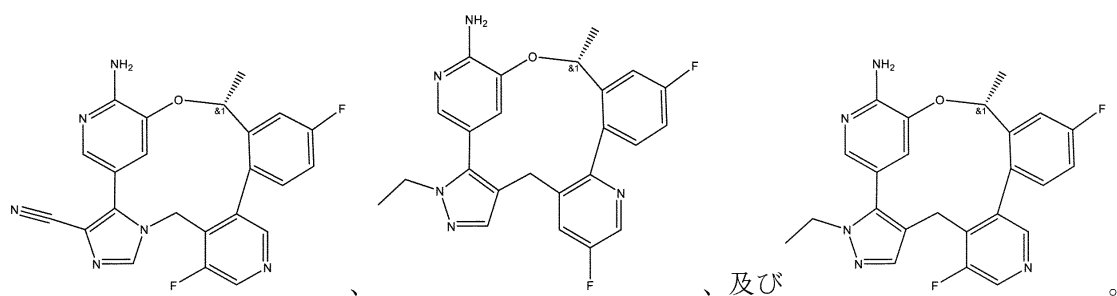


10

【 0 1 4 7】

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 8 2】

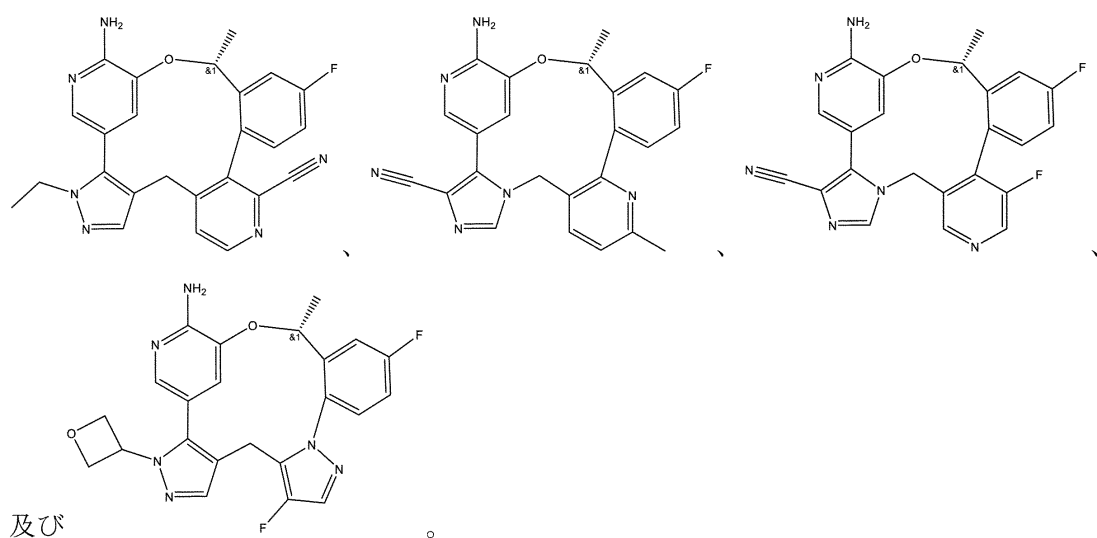


20

【 0 1 4 8】

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 8 3】



30

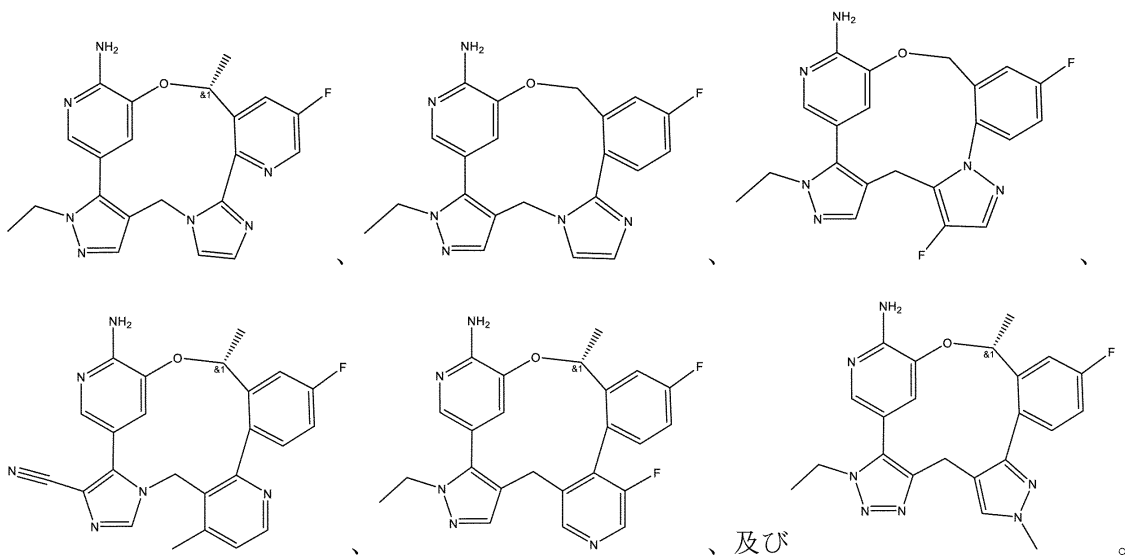
40

【 0 1 4 9】

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 8 4】



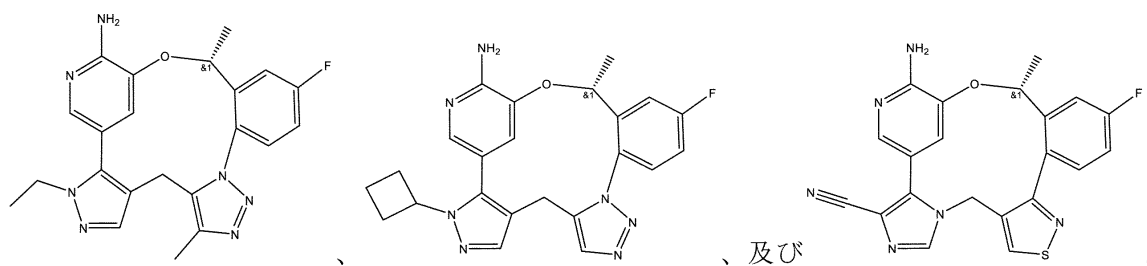
10

【 0 1 5 0】

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：

20

【化 8 5】



30

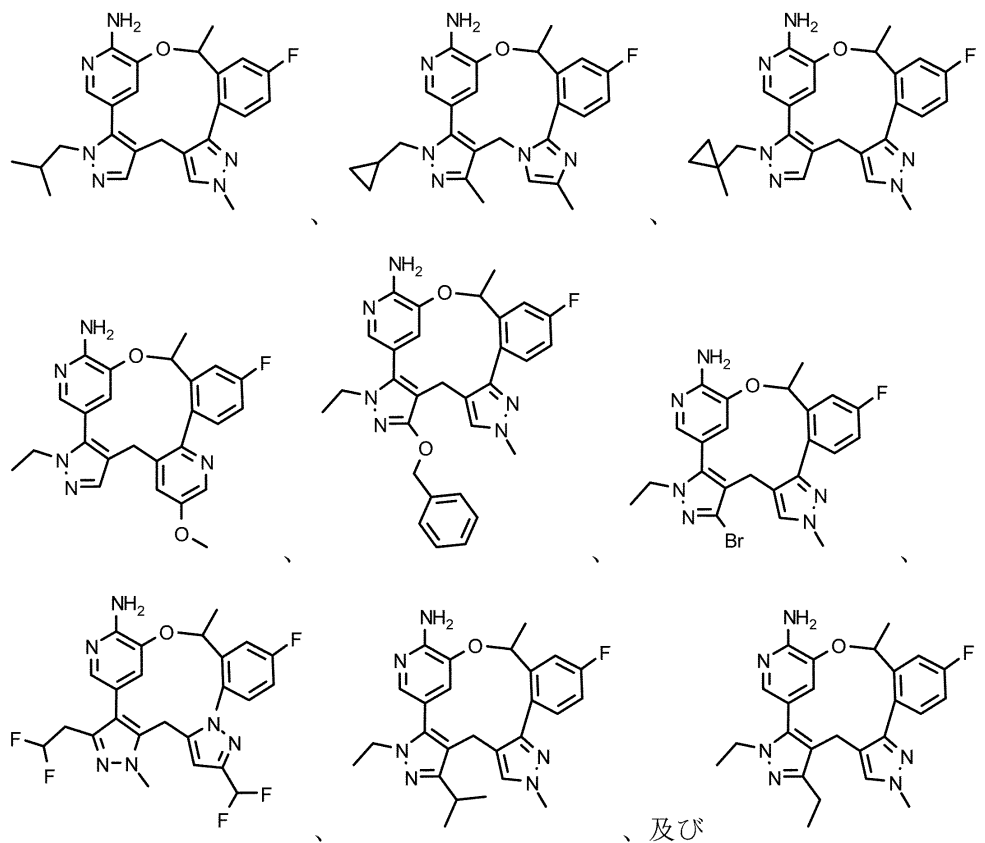
【 0 1 5 1】

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 8 6】



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。

【0152】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

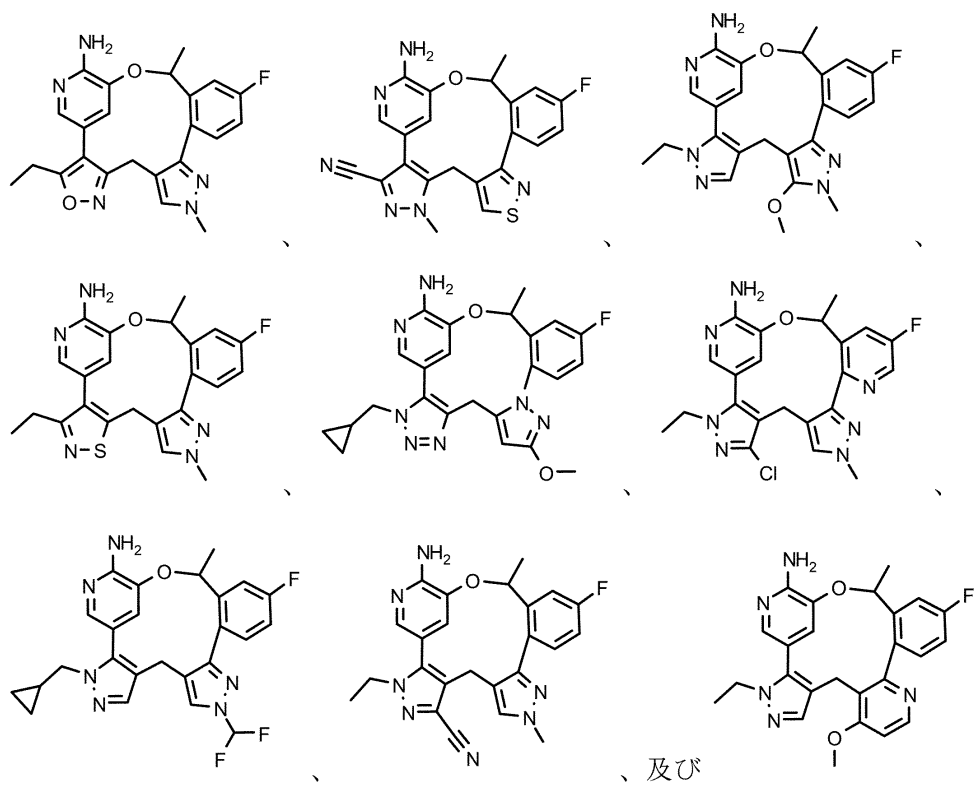
20

30

40

50

【化 8 7】



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 5 3】

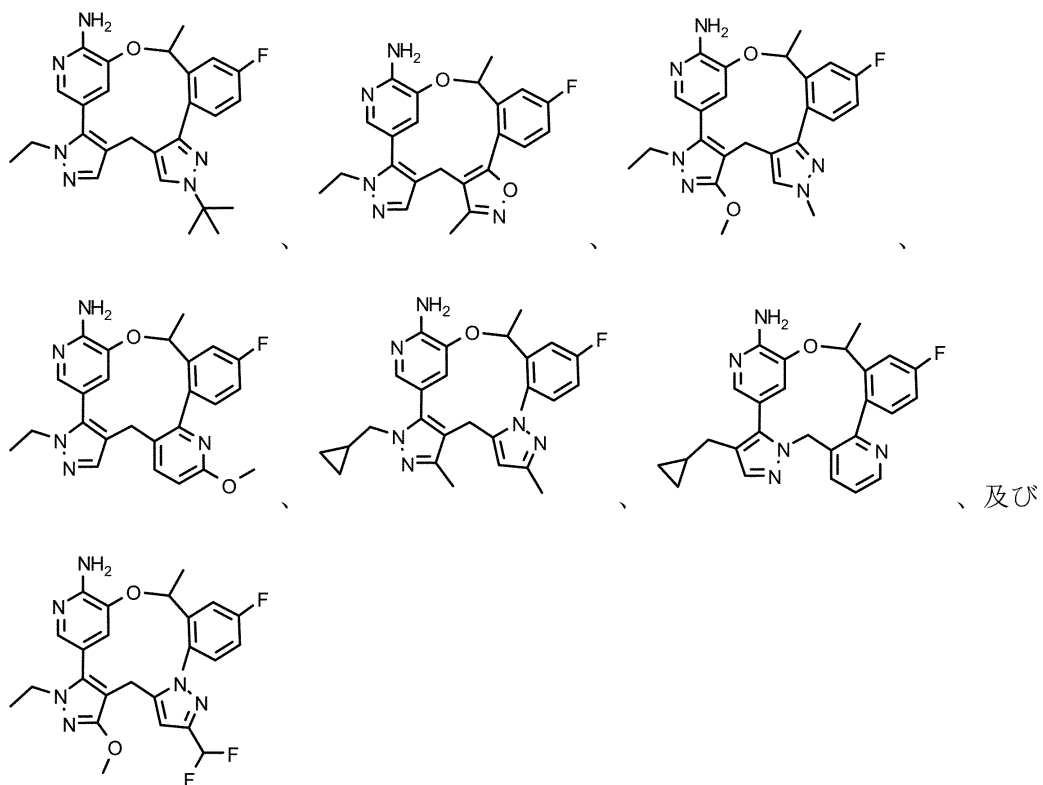
ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

30

40

50

【化 8 8】



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 5 4】

ある特定の実施形態では、該化合物は、以下からなる群：

10

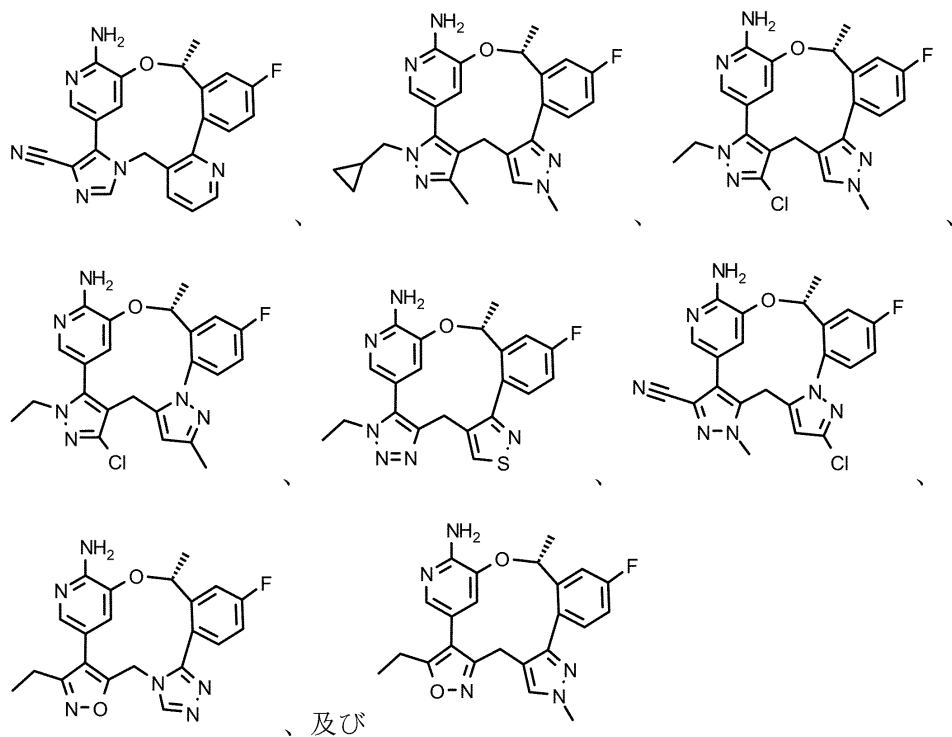
20

30

40

50

【化 8 9】



から選択されるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 5 5】

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：

10

20

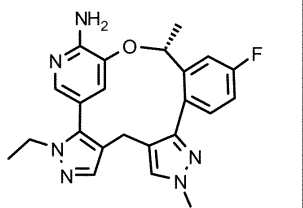
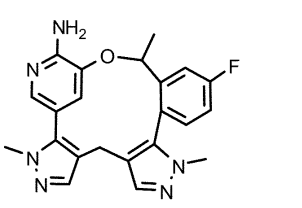
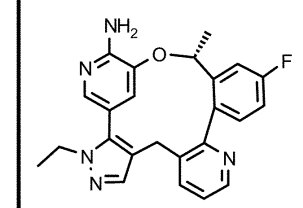
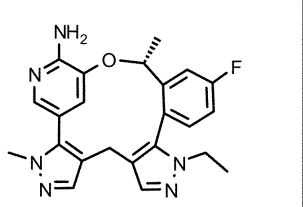
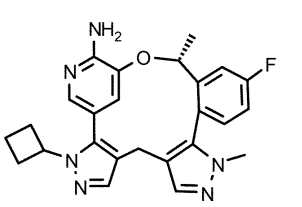
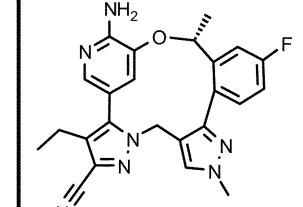
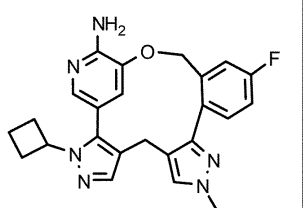
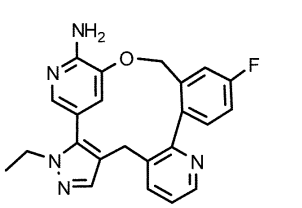
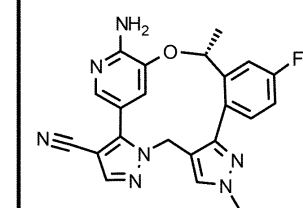
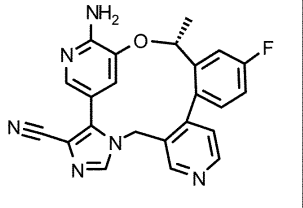
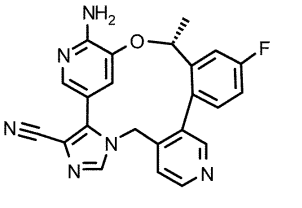
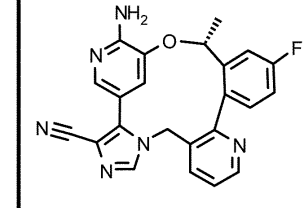
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1.

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

10

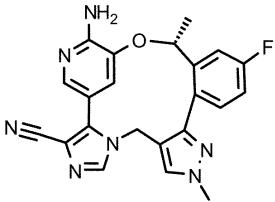
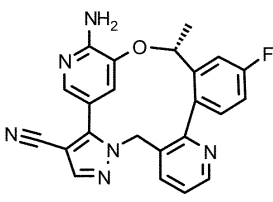
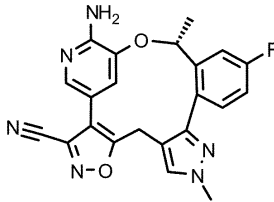
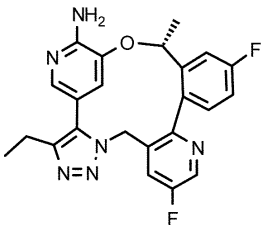
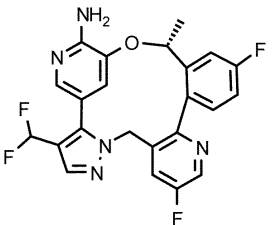
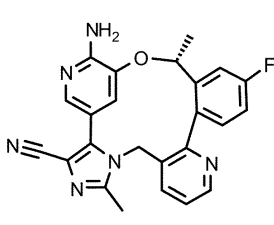
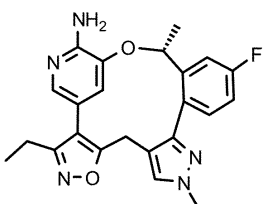
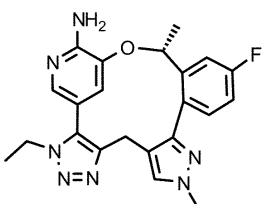
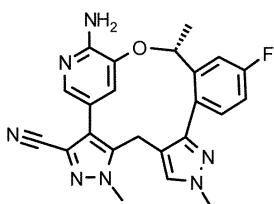
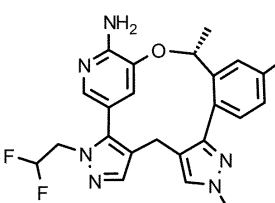
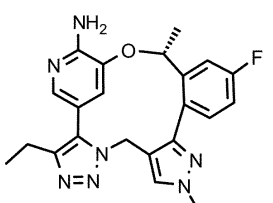
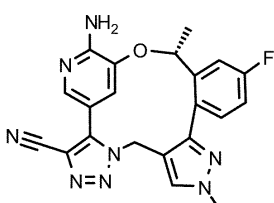
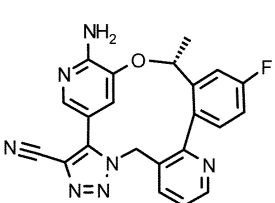
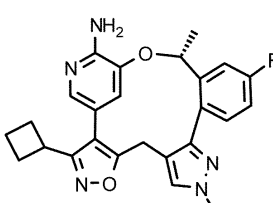
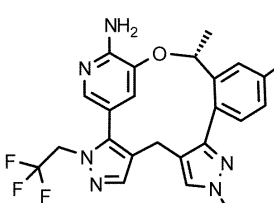
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 13、	 14、	 15、
 16、	 17、	 18、
 19、	 20、	 21、
 22、	 23、	 24、
 25、	 26、	 27、

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

 28、	 29、	 30、
 31、	 32、	 33、
 34、	 35、	 36、
 37、	 38、	 39、
 40、	 41、	 42、

10

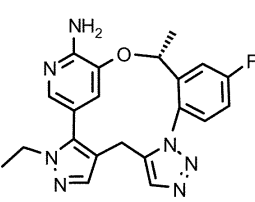
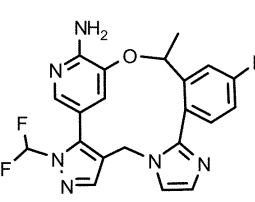
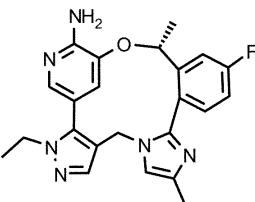
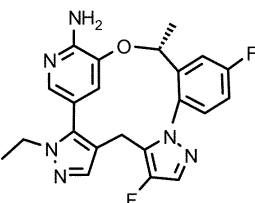
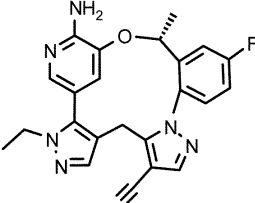
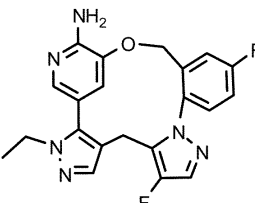
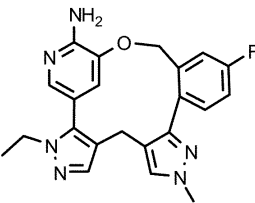
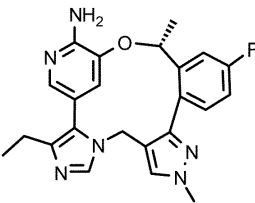
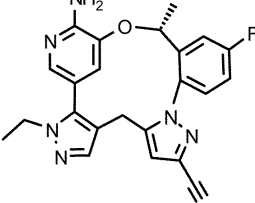
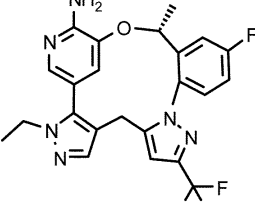
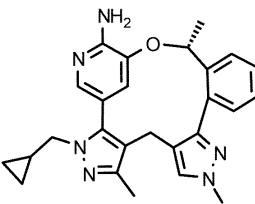
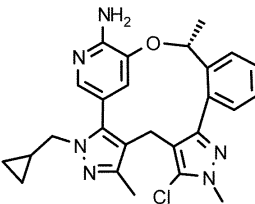
20

30

40

50

【表 1 - 4】

 43、	 44、	 45、
 46、	 47、	 48、
 49、	 50、	 51、
 52、	 53、	 54、

10

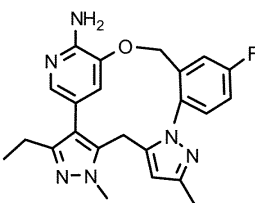
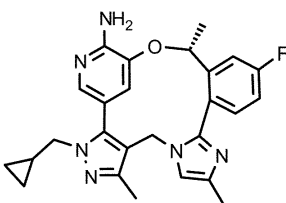
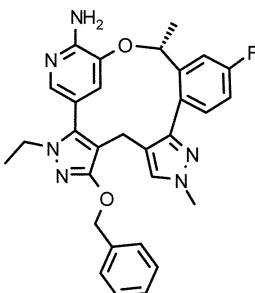
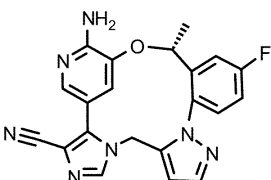
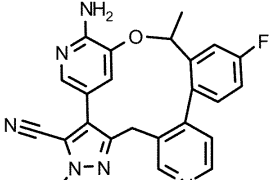
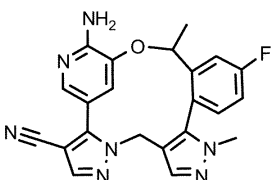
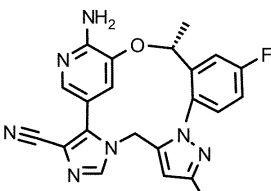
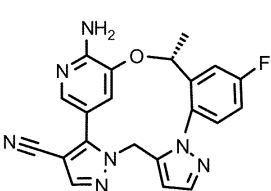
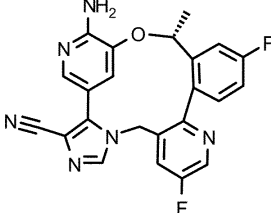
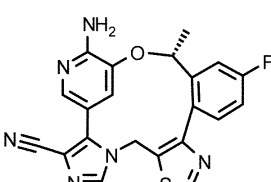
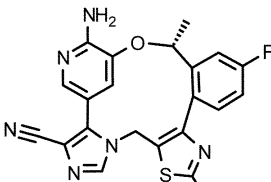
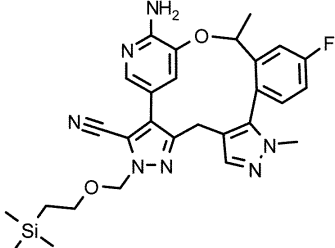
20

30

40

50

【表 1 - 5】

 55、	 56、	 57、
 58、	 59、	 60、
 61、	 62、	 63、
 64、	 65、	 66、

10

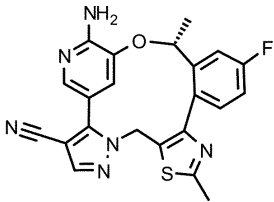
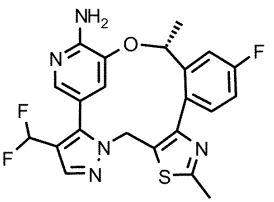
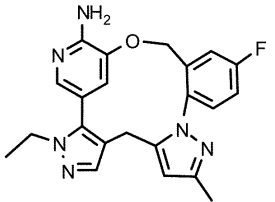
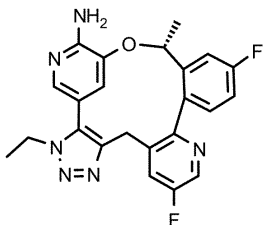
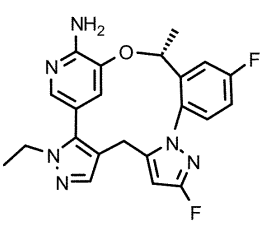
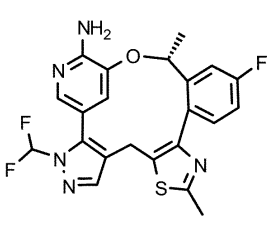
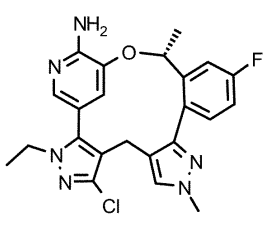
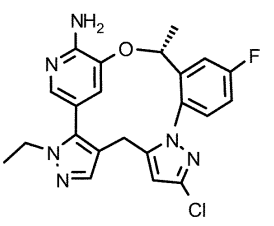
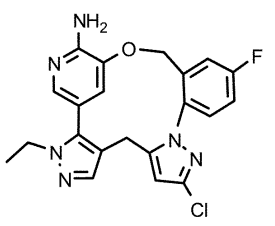
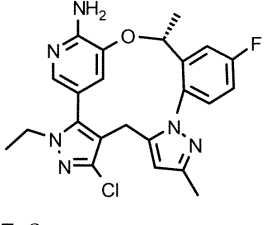
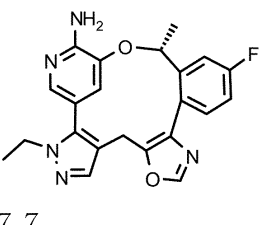
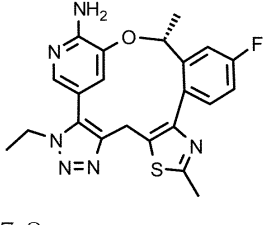
20

30

40

50

【表 1 - 6】

 67、	 68、	 69、
 70、	 71、	 72、
 73、	 74、	 75、
 76、	 77、	 78、

10

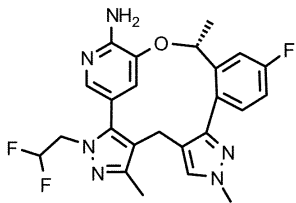
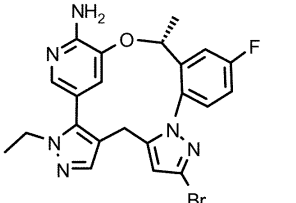
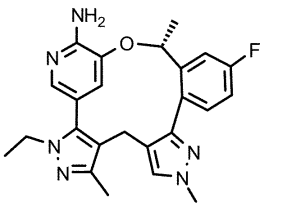
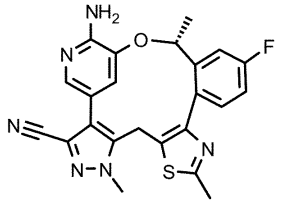
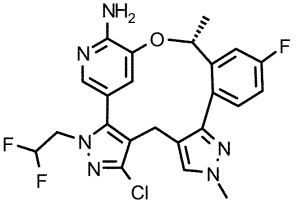
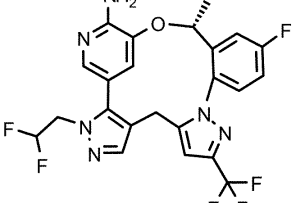
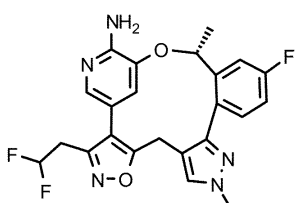
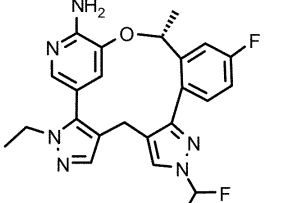
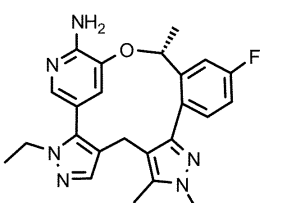
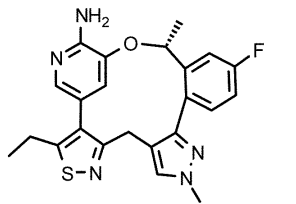
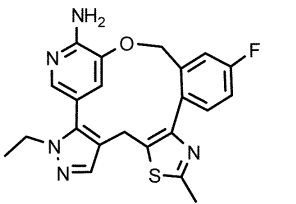
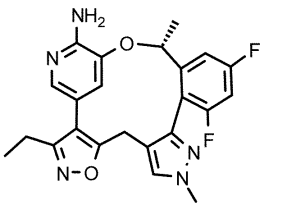
20

30

40

50

【表 1 - 7】

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

10

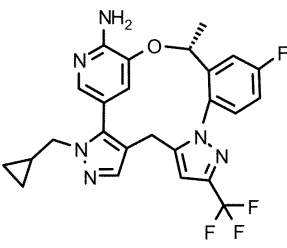
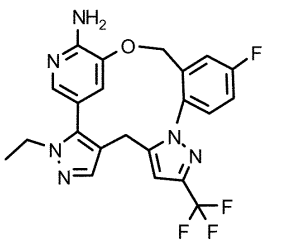
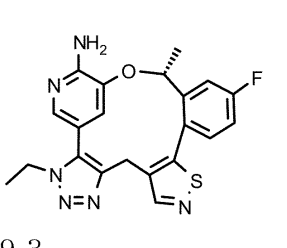
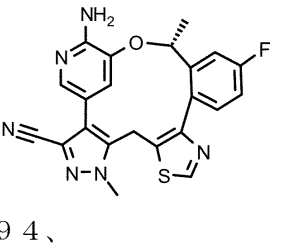
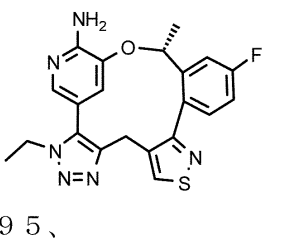
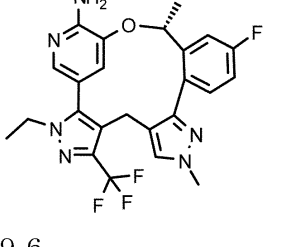
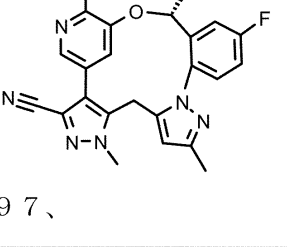
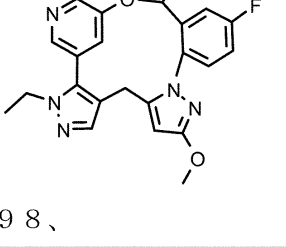
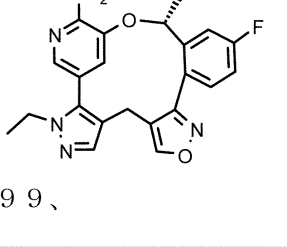
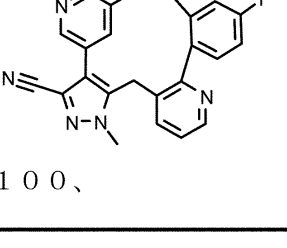
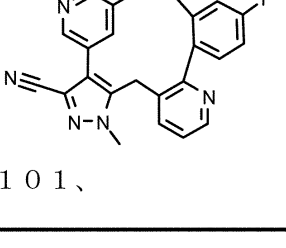
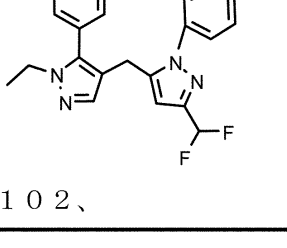
20

30

40

50

【表 1 - 8】

 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、

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

 103、	 104、	 105、
 106、	 107、	 108、
 109、	 110、	 111、
 112、	 113、	 114、

10

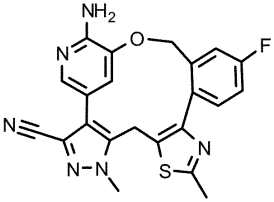
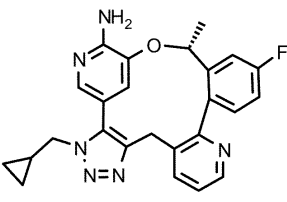
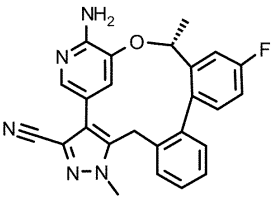
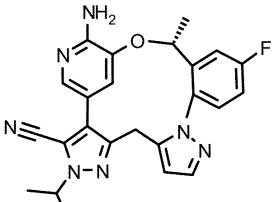
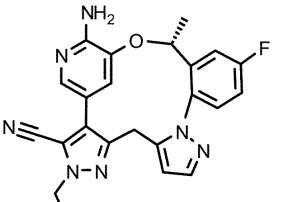
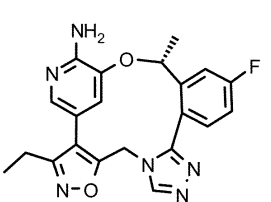
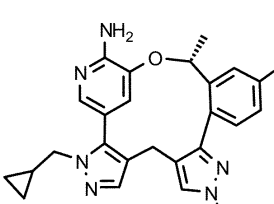
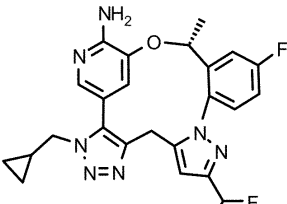
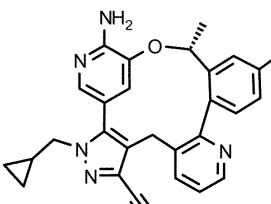
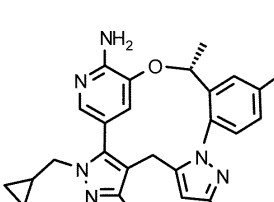
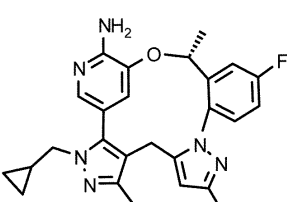
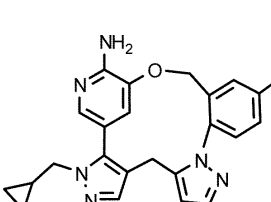
20

30

40

50

【表 1 - 10】

 115、	 116、	 117、
 118、	 119、	 120、
 121、	 122、	 123、
 124、	 125、	 126、

10

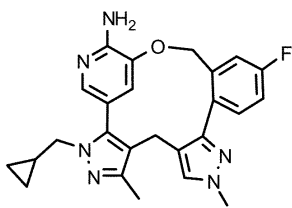
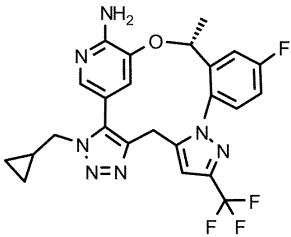
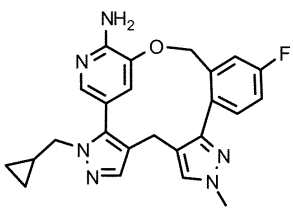
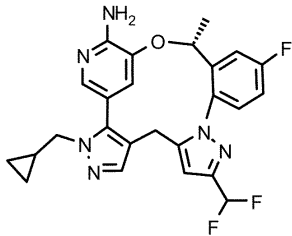
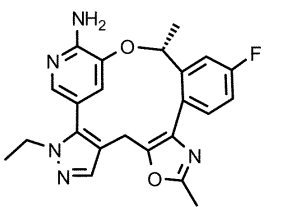
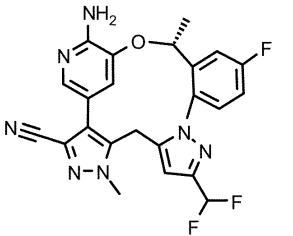
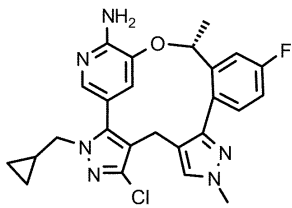
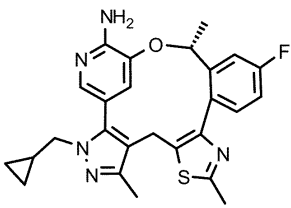
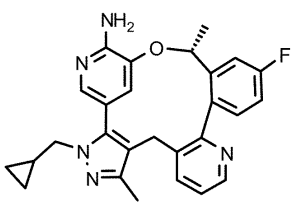
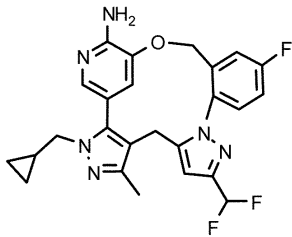
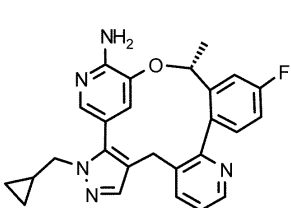
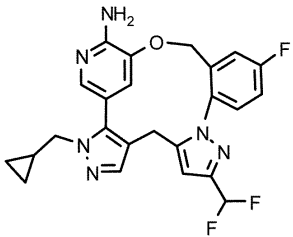
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

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

10

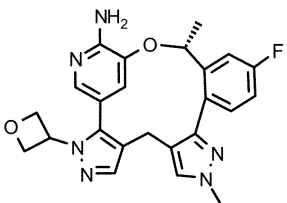
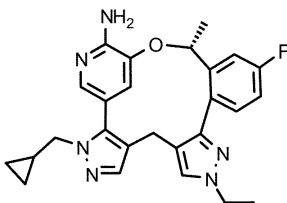
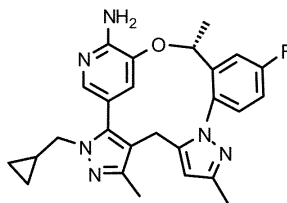
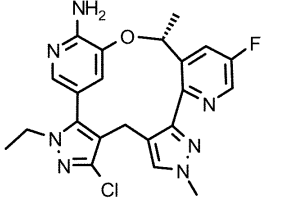
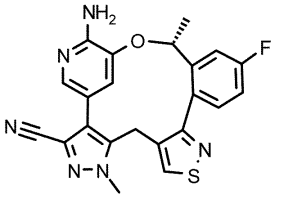
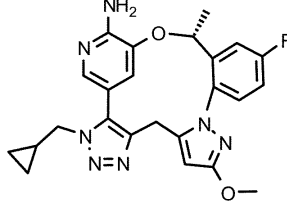
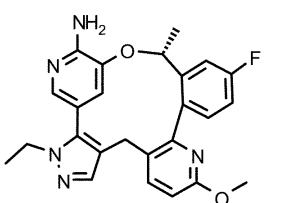
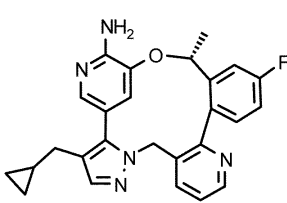
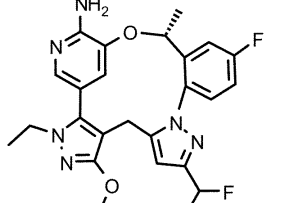
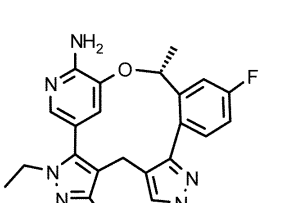
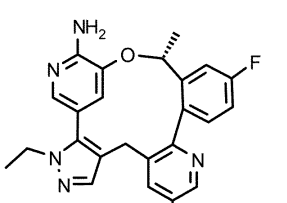
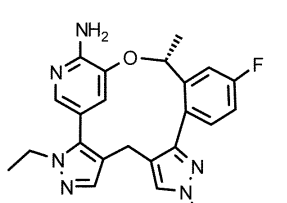
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

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

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

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

10

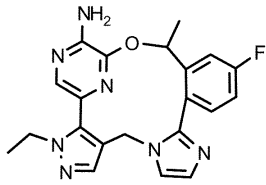
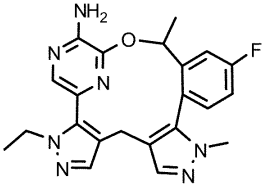
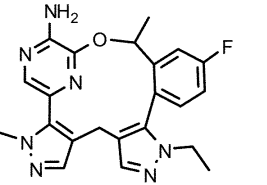
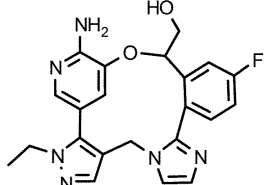
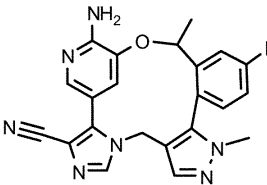
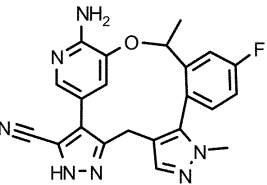
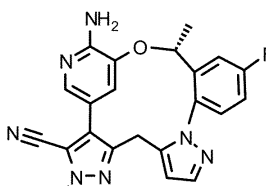
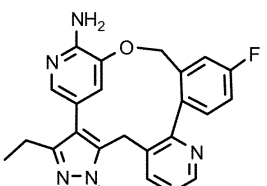
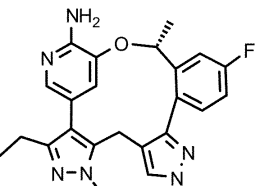
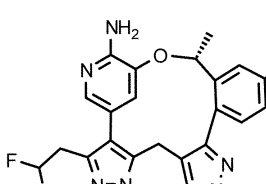
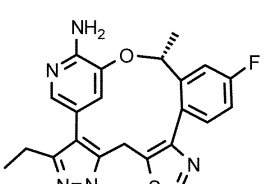
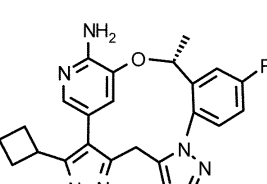
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

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

10

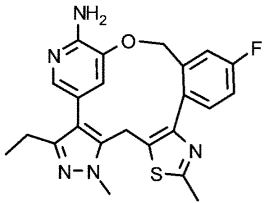
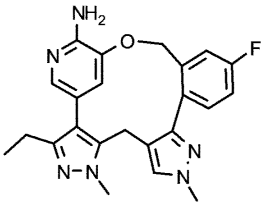
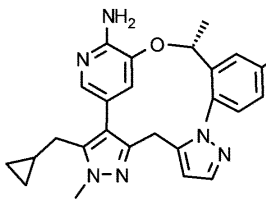
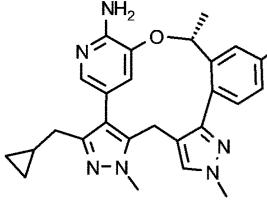
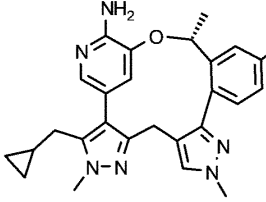
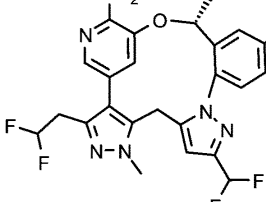
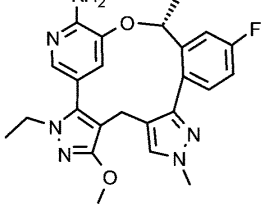
20

30

40

50

【表 1 - 15】

 175、	 176、	 177、
 178、	 179、	 180、
 181、		

またはその医薬的に許容される塩である。

【0156】

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。

【0157】

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。

【0158】

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 (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、ヒドラバミン塩、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。

【0159】

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。

【0160】

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。

【0161】

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。

【0162】

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。

【0163】

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。

【0164】

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。

【0165】

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

10

20

30

40

50

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。

10

【0166】

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。

20

【0167】

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。

30

【0168】

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。

【0169】

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。

40

【0170】

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、

50

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。

【0171】

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。

10

【0172】

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。

20

【0173】

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、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。

【0174】

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、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。

30

【0175】

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、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ものは、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。

40

【0176】

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、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

50

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。

【0177】

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。

10

【0178】

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。

20

【0179】

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。

30

【0180】

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。

【0181】

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。

40

【0182】

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。

50

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。

【0183】

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。

【0184】

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、L1151Tins、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、G1202R／L1198Fの二重突然変異である。

【0185】

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にはブレー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

10

20

30

40

50

も一般的である。

【0186】

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-ALK wt（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-ALK 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-ALK L1196M/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-ALK G1202R/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-ALK G1202R/L1198F（バリエーション1）である。

10

【0187】

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。

20

30

【0188】

同様に提供するのは、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、V118

40

50

O L、S 1 2 0 6 Y、E 1 2 1 0 K、1 1 5 1 T i n s、F 1 1 7 4 C、G 1 2 0 2 d e l、D 1 2 0 3 N、S 1 2 0 6 Y、S 1 2 0 6 C、L 1 1 5 2 R、L 1 1 9 6 Q、L 1 1 9 8 P、L 1 1 9 8 F、R 1 2 7 5 Q、L 1 1 5 2 P、C 1 1 5 6 T、及び F 1 2 4 5 V 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 A L K 阻害剤（例えば、第二の A L K 阻害剤）であり得る。

【0189】

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、R O S 1 陽性（R O S 1 +）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、「R O S 1 陽性」（R O S 1 +）がん、疾患、または障害は、R O S 1 遺伝子の不適切な高発現及び／または R O S 1 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、R O S 1 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、R O S 1 の「突然変異」または「突然変異体」は、R O S 1 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、R O S 1 の「再構成」は、R O S 1 融合遺伝子及び／または R O S 1 融合タンパク質をもたらす得る R O S 1 遺伝子が関与する遺伝子転座を指す。該 R O S 1 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。

【0190】

1つの実施形態では、該 R O S 1 の突然変異は、1つ以上の R O S 1 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、R O S 1 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 R O S 1 点突然変異は、E 1 9 3 5、L 1 9 4 7、L 1 9 5 1、G 1 9 7 1、E 1 9 7 4、L 1 9 8 2、S 1 9 8 6、F 2 0 0 4、E 2 0 2 0、L 2 0 2 6、G 2 0 3 2、D 2 0 3 3、C 2 0 6 0、F 2 0 7 5、L 2 0 8 6、V 2 0 8 9、V 2 0 9 8、G 2 1 0 1、D 2 1 1 3、及び L 2 1 5 5 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 R O S 1 点突然変異は、G 2 0 3 2 R、G 2 0 3 2 K、D 2 0 3 3 N、S 1 9 8 6 F、S 1 9 8 6 Y、L 2 0 2 6 M、L 1 9 5 1 R、E 1 9 3 5 G、L 1 9 4 7 R、G 1 9 7 1 E、E 1 9 7 4 K、L 1 9 8 2 F、F 2 0 0 4 C、F 2 0 0 4 V、E 2 0 2 0 K、C 2 0 6 0 G、F 2 0 7 5 V、V 2 0 8 9 M、V 2 0 9 8 I、G 2 1 0 1 A、D 2 1 1 3 N、D 2 1 1 3 G、L 2 1 5 5 S、及び L 2 0 8 6 F から選択される。1つの実施形態では、該 R O S 1 の突然変異は、G 2 0 3 2 R である。1つの実施形態では、該 R O S 1 の突然変異は、S 1 9 8 6 F である。1つの実施形態では、該 R O S 1 の突然変異は、S 1 9 8 6 Y である。1つの実施形態では、該 R O S 1 の突然変異は、L 2 0 2 6 M である。1つの実施形態では、該 R O S 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 R O S 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 R O S 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 R O S 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 R O S 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 R O S 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 R O S 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。

【0191】

1つの実施形態では、該 R O S 1 の突然変異は、1つ以上の R O S 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 R O S 1 の突然変異は、1つ以上の R O S 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、R O S 1 融合を含む。1つの実施形態では、該 R O S 1 融合は、S L C 3 4 A 2、C D 7 4、T P M 3、S D C 4、E Z R、L R I G 3、K D E L R 2、C E P 7 2、C L T L、C T N N D 2、G O P C（例えば、G O

PC-S、GOPC-L)、GPRC6A、LIMA1、LRIG3、MSN、MYO5C、OPRM1、SLC6A17、SLMAP、SRSF6、TFG、TMEM106B、TPD52L1、ZCCHC8、CCDC6、CAPRIN1、CEP85L、CHCHD3、CLIP1、EEF1G、KIF21A、KLC1、SART3、ST13、TRIM24、ERC1、FIP1L1、HLAA、KIAA1598、MYO5A、PPFIBP1、PWWP2A、FN1、YWHAE、CCDC30、NCOR2、NFKB2、APOB、PLG、RBP4、及びGOLGB1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ROS1融合は、CD74-ROS1融合である。1つの実施形態では、該ROS1融合は、SDC4-ROS1融合である。1つの実施形態では、該ROS1融合は、EZR-ROS1融合である。1つの実施形態では、該ROS1融合は、SLC34A2-ROS1融合である。1つの実施形態では、該ROS1融合は、GOPC-ROS1融合（例えば、GOPC-ROS1-S、GOPC-ROS1-L）である。1つの実施形態では、該ROS1融合は、CEP85L-ROS1融合である。

10

【0192】

1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、1のROS1再構成及び1つ以上のROS1点突然変異を含む。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1、EZR-ROS1、SLC34A2-ROS1、GOPC-ROS1（例えば、GOPC-ROS1-S、GOPC-ROS1-L）、及びCEP85L-ROS1からの1つ以上のROS1再構成、ならびにF2004C、F2004V、及びG2032Rから選択される1つ以上のROS1点突然変異を含む。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1、EZR-ROS1、及びSLC34A2-ROS1からの1つ以上のROS1再構成及びG2101AのROS1点突然変異を含む。

20

【0193】

1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1 F2004Cである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1 F2004Vである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1 G2101Aである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1 G2032Rである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1 S1986Fである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1 L2026Mである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、CD74-ROS1 D2033Nである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、EZR-ROS1 F2004Cである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、EZR-ROS1 F2004Vである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、EZR-ROS1 G2101Aである。1つの実施形態では、該ROS1の突然変異は、EZR-ROS1 G2032Rである。1つの実施形態では、該ROS1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

30

40

50

変異は、G O P C - R O S 1 L 1 9 8 2 F（例えば、G O P C - R O S 1 - S L 1 9 8 2 F、G O P C - R O S 1 - L L 1 9 8 2 F）である。1つの実施形態では、該 R O S 1 の突然変異は、C D 7 4 - R O S 1 L 1 9 8 2 Fである。

【0194】

1つの実施形態では、該 R O S 1 +がんは、F D A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、T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i cによるO n c o m i n e（商標）D x T a r g e t T e s t（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（N S C L C）の患者からのホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍（F F P E）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I o n P G M D xシステムを使用して検出するもの）、V y s i s R O S 1 B r e a k A p a r t F I S H P r o b e K i t（ホルマリン固定パラフィン包埋（F F P E）非小細胞肺癌（N S C L C）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（F I S H）を介して6q22でのR O S 1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R Tリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（R T - P C R）もしくはN G S次世代シーケンシングが挙げられる。

【0195】

同様に提供するのは、がん（例えば、R O S 1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R O S 1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R O S 1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R O S 1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R O S 1阻害剤耐性突然変異は、該第一のR O S 1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R O S 1阻害剤耐性突然変異は、1つ以上のR O S 1阻害剤耐性突然変異を含む。例えば、1つ以上のR O S 1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R O S 1阻害剤（例えば、第二のR O S 1阻害剤）であり得る。

【0196】

1つの実施形態では、本明細書に提供する化合物は、C N S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、C N S（例えば、血液脳関門）に浸透すること及びC N S（例えば、脳）内で、R O S 1もしくはA L K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。

【0197】

1つの実施形態では、本明細書に提供するのは、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C N S転移は、脳転移である。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 +がんである。

【0198】

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 ROS 1 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、錯感覚、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。

【0199】

いくつかの実施形態では、提供するのは、がん（例えば、ROS 1 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、ROS 1 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。

【0200】

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。

【0201】

いくつかの実施形態では、TRK 関連の CNS 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）。

【0202】

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 TRK 関連の CNS 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、TRK 関連の CNS 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、TRK 関連

10

20

30

40

50

の CNS 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、TRK 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ものは、TRK 関連の副作用が低減されたがんの 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 CNS 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、ROS1+及び／またはALK+がんに対する標準治療、例えば、承認されたROS1及び／またはALK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TRK関連の副作用は、TRKB関連のCNSの副作用である。1つの実施形態では、該TRK関連のCNS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。

10

【0203】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、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、ROS1関連がんである。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関連がんである。1つの実施形態では、該がんは、ALK+がんである。1つの実施形態では、該がんは、ROS1+であると特定される。1つの実施形態では、該がんは、ALK+であると特定される。

20

【0204】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、ROS1+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。

【0205】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、ALK+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。

30

【0206】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、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ROS1+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。

【0207】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、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。

40

【0208】

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

50

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。

【0209】

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。

10

【0210】

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。

20

【0211】

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。

30

【0212】

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（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。

40

【0213】

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

50

性または難治性A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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。

【0214】

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、R O S 1 + 胃癌である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 胃癌である。

10

【0215】

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、R O S 1 + 結腸直腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 結腸直腸癌である。

20

【0216】

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、R O S 1 + 血管肉腫である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 血管肉腫である。

30

【0217】

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、R O S 1 + 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、A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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R O S 1 + 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A L K + スピッツ母斑様黒色腫である。

40

【0218】

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、R O S 1 + 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、A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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R O S 1 + 類上

50

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A L K + 類上皮型血管内皮腫である。

【0219】

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、E S C Cである。1つの実施形態では、該がんは、R O S 1 + E S C Cである。1つの実施形態では、該がんは、A L K + E S C C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E S C C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R O S 1 + E S C C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A L K + E S C Cである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたE S C Cである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたR O S 1 + E S C Cである。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたA L K + E S C Cである。

10

【0220】

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、腎髓質癌である。1つの実施形態では、該がんは、R O S 1 + 腎髓質癌である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + 腎髓質癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性腎髓質癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性R O S 1 + 腎髓質癌である。1つの実施形態では、該がんは、再発性または難治性A L K + 腎髓質癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された腎髓質癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたR O S 1 + 腎髓質癌である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断されたA L K + 腎髓質癌である。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、R O S 1 + 腎細胞癌である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 腎細胞癌である。

20

【0221】

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、R O S 1 + 乳癌である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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。

30

【0222】

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、R O S 1 + 結腸癌である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 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R O S 1 + 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A L K + 結腸癌である。

40

【0223】

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、R O S 1 + 甲状腺乳頭癌である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + 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R O S 1 + 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

50

たは難治性 A L K + 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 R O S 1 + 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 A L K + 甲状腺乳頭癌である。

【0224】

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、R O S 1 + 神経芽細胞腫である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + 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 R O S 1 + 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 A L K + 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 R O S 1 + 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 A L K + 神経芽細胞腫である。

10

【0225】

1つの実施形態では、該がん（または R O S 1 + がん、もしくは A L K + がん）は、血液癌である。1つの実施形態では、該がん（または R O S 1 + がん、もしくは A L K + 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（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。血液癌に加えて、R O S 1 + または A L K + 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。

20

【0226】

1つの実施形態では、該がんは、A L C L である。1つの実施形態では、該がんは、R O S 1 + A L C L である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + A L C L 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 A L C L 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 R O S 1 + A L C L 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 A L K + A L C L である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された A L C L である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された R O S 1 + A L C L である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された A L K + A L C L である。

30

【0227】

1つの実施形態では、該がんは、D L B C L である。1つの実施形態では、該がんは、R O S 1 + D L B C L である。1つの実施形態では、該がんは、A L K + D L B C L 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 D L B C L 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 R O S 1 + D L B C L 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 A L K + D L B C L である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された D L B C L である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された R O S 1 + D L B C L である。1つの実施形態では、該がんは、新たに診断された A L K + D L B C L である。

40

【0228】

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、R O S 1 + 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、A L K + 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 R O S 1 + 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 A L K + 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 R O S 1 + 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 A L K + 大細胞型 B 細胞リンパ腫である。

【0229】

50

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。

【0230】

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。

【0231】

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、カボザニチニブ、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。

10

【0232】

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。

20

【0233】

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。

【0234】

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。

30

【0235】

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。

【0236】

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。

40

【0237】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、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。

【0238】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、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

50

を含む。

【0239】

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。

【0240】

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。

【0241】

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。

【0242】

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。

【0243】

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。

【0244】

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。

【0245】

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

10

20

30

40

50

(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。

【0246】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、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、L1196、L1198、L202、及びL269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。

【0247】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、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。

【0248】

1つの実施形態では、本明細書に提供するものは、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。

【0249】

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、レボトレクチニブ、カボザニチニブ、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。

【0250】

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。

【0251】

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。

【0252】

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。

【0253】

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。

【0254】

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。

【0255】

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、アフチニブジマレート、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-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）、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カンボテシン、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、

10

20

30

40

50

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progesteron、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、トナポフィリン、トポテカン、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、及びトナポフィリンが挙げられる。

【0256】

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。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

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

【表 2 - 2】

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
ChIVPP	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

【表 2 - 3】

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

【表 2 - 4】

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、プレドニゾン、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、プレドニゾン
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

【表 2 - 5】

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

【表 2 - 6】

名称	治療薬
ProMACE/cytaBOM	プレドニゾン、ドキソルビシン、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、ドキソルビシン、デキサメタゾン
VATH	ビンブラスチン、ドキソルビシン、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、ドキソルビシン、プレドニゾン
VD	ビノレルビン、ドキソルビシン
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

【表 2 - 7】

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

【0257】

20

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、アデカツムマブ、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、オフアツムマブ、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

【0258】

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

【0259】

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。

【0260】

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、テポチニブ塩酸塩、及びサボリチニブから選択されるMET阻害剤の共同投与を含む。

50

【0261】

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、TNO-155、RMC-4630、JAB-3068、またはRLY-1971から選択されるSHP2阻害剤の共同投与を含む。

【0262】

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RAS阻害剤の共同投与を含む。

10

【0263】

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、TKIを組み合わせた投与を含む。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、レボトレクチニブ、カボザニチニブ、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。1つの実施形態では、該TKIは、アレクチニブである。1つの実施形態では、該TKIは、ブリガチニブである。

20

【0264】

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PD-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。

【0265】

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

【0266】

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。

【0267】

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

【0268】

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。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、

50

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。

10

【0269】

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。

20

【0270】

「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。

30

【0271】

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。

40

【0272】

50

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（スプリング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。

【0273】

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。

【0274】

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。

【0275】

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（スプリング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カントを使用する）、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ション、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。

【0276】

経口投与用の固体剤形（カプセル（スプリング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。

【０２７７】

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。

【０２７８】

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。

【０２７９】

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。

【０２８０】

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。

【０２８１】

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シド（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。

【０２８２】

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

10

20

30

40

50

ため、直腸または腔で融解して活性化合物を放出する。

【0283】

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。

【0284】

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。

【0285】

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。

10

【0286】

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。

【0287】

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、シリコーン、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。

20

【0288】

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。

【0289】

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。

30

【0290】

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。

40

【0291】

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。

【0292】

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

50

、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。

【0293】

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。

【0294】

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。

【0295】

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。

【0296】

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。

【0297】

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。

【0298】

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。

【0299】

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。

【0300】

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めた様々な因子に依存する。

10

20

30

40

50

【0301】

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

【0302】

一般に、本開示の組成物及び方法で使用される活性化化合物の適切な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。

【0303】

必要に応じて、該活性化化合物の有効な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、該活性化化合物は、1日2回または3回投与され得る。ある特定の実施形態では、該活性化化合物は、1日1回投与される。

20

【0304】

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

【0305】

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

【0306】

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 (benenthamine)、ベンザチン、ベタイン、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、1H-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

50

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。

【0307】

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。

【0308】

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、ポリガラクトロン酸塩、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。

【0309】

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。

【0310】

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。

【0311】

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。

【0312】

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。

【0313】

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。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

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

【表 3 - 2】

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
SEMCl	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-ピペラジンエタンスルホン酸
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

【表 3 - 3】

略語	定義
aq	水性
TLC	薄層クロマトグラフィー
t _R	保持時間

【0314】

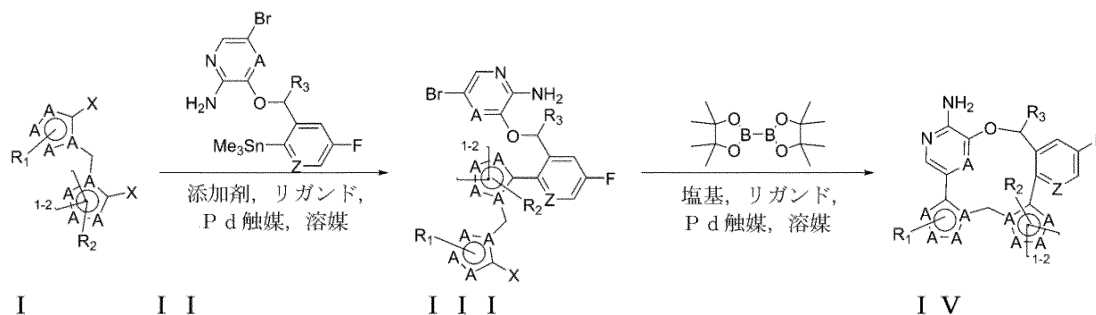
本発明の化合物は、本明細書でさらに説明及び例示するように、様々な合成方法によっ

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。

【0315】

方法A

【化90】



10

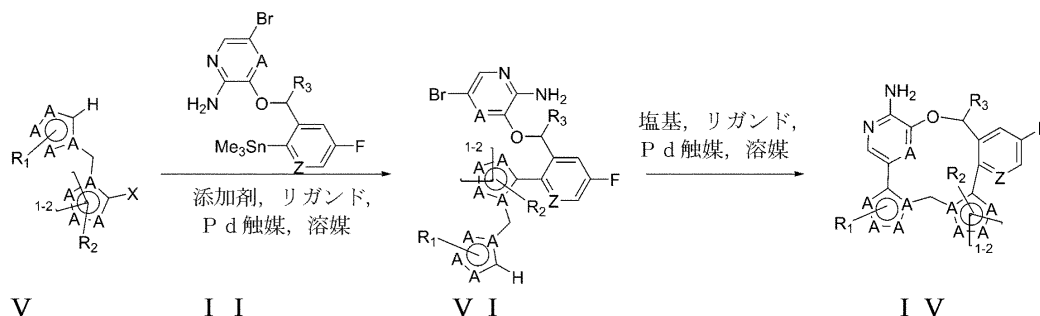
20

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。

【0316】

方法B

【化91】



30

40

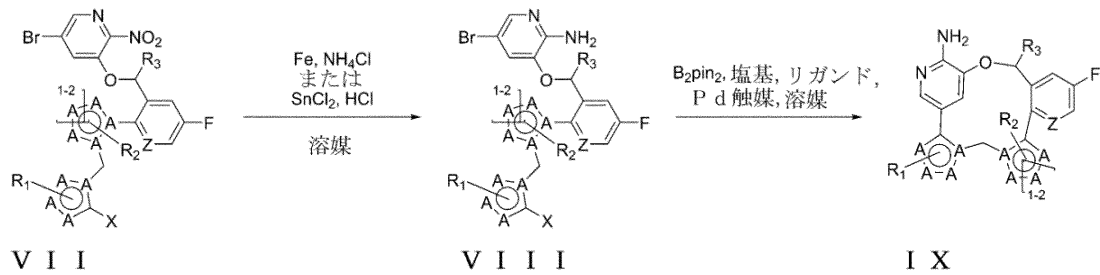
ハライドVを、スティルカップリング条件を用いてスタナンIIとカップリングし、タイプVIの化合物を得てもよい。この反応を促進するために、LiClまたはCuIを含めた（これらに限定されない）様々な添加剤が任意に使用され得る。ハライドVIの分子内閉環を、C-H挿入クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプIVの化合物を得てもよい。酢酸カリウムまたはピバリン酸カリウムは、この大環状化ステップに有効な塩基である。

【0317】

方法C

50

【化 9 2】



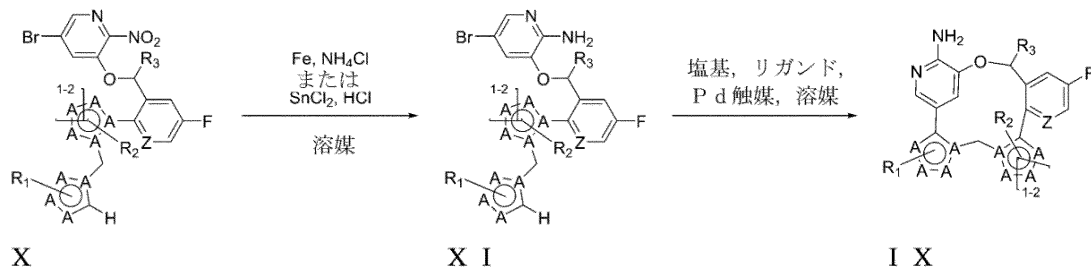
10

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VIII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。VIII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。

【0318】

方法D

【化 9 3】



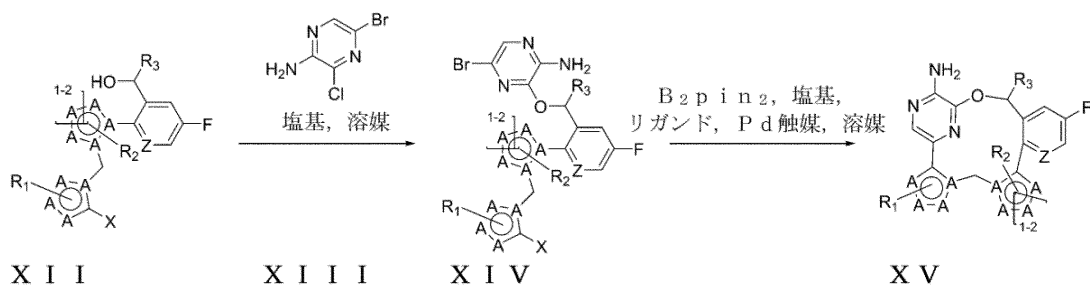
20

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。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。

【0319】

方法E

【化 9 4】



40

アルコールXIIを、クロロピラジンXIIIと、S_NAr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

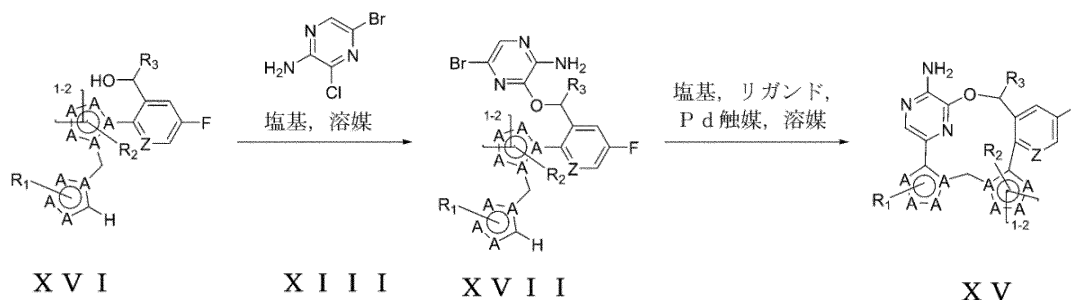
50

てもよい。

【0320】

方法F

【化95】



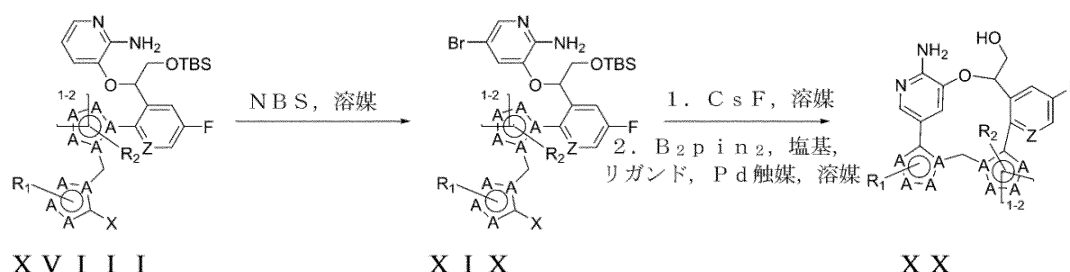
10

アルコールXVIを、クロロピラジンXIIと、S_NAr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。

【0321】

方法G

【化96】



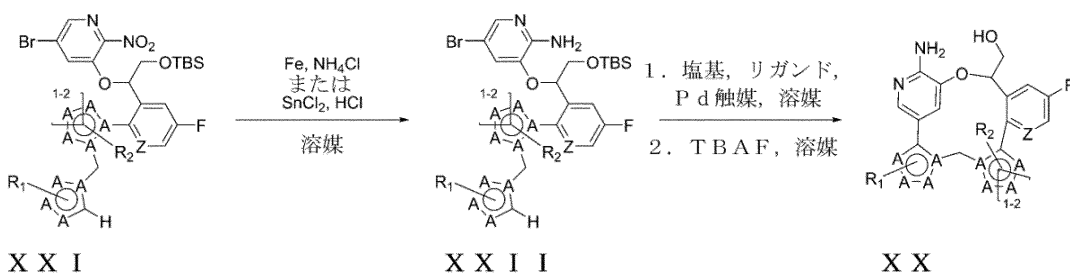
20

アミノピリジンXVIIを適切な臭素化試薬で臭素化し、臭化物XIXを得てもよい。適切なフッ化物イオン源を使用したXIXの脱シリル反応に続いて、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た分子内閉環により、タイプXXの化合物を得てもよい。

【0322】

方法H

【化97】



40

ニトロピリジンXX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。C-H挿入クロスカップリング条件を

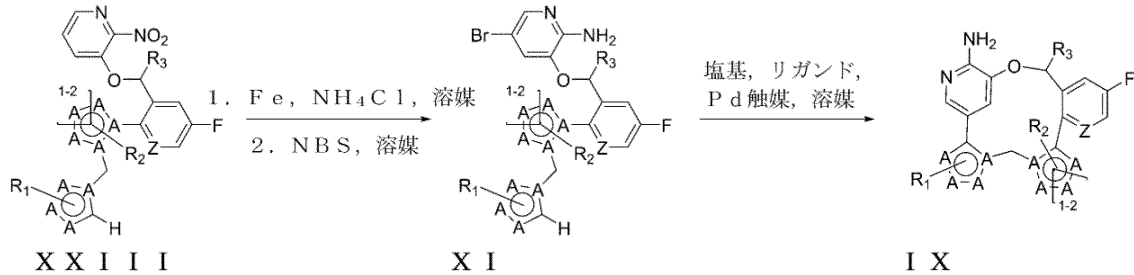
50

使用した $XXII$ の分子内閉環に続いて、 $TBAF$ 脱シリル化反応により、タイプ XX の化合物を得る。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。

【0323】

方法 I

【化98】



10

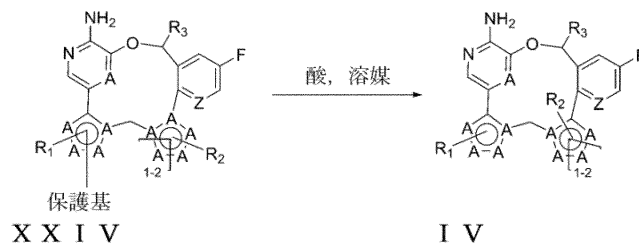
ニトロピリジン $XXIII$ を、 Fe 金属条件を使用した還元が続いて、適切な臭素化試薬による臭素化により、化合物 XI に変換してもよい。 XI の分子内閉環を、 $C-H$ 挿入クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプ IX の化合物を得てもよい。酢酸カリウムまたはピバリン酸カリウムは、この大環状化ステップに有効な塩基である。

20

【0324】

方法 J

【化99】



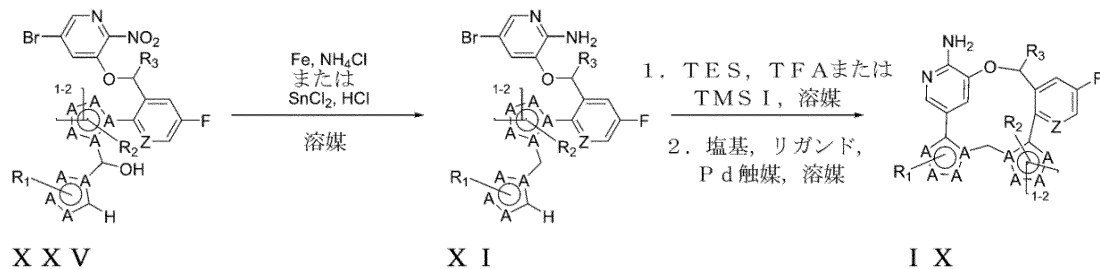
30

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。

【0325】

方法 K

【化100】



40

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

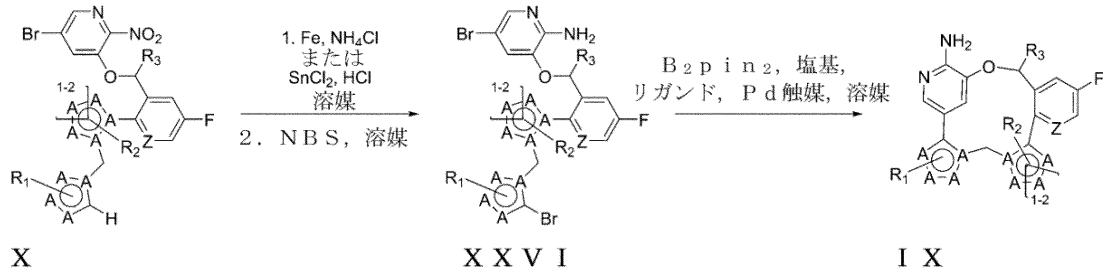
50

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 X 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。

【0326】

方法 L

【化101】



10

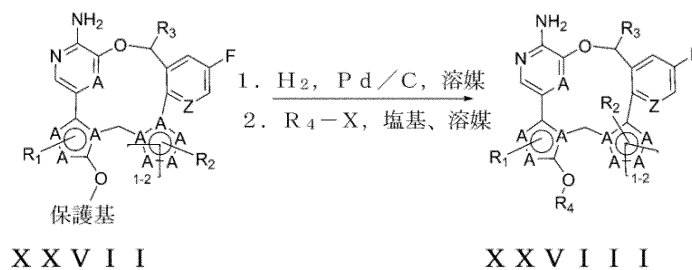
ニトロピリジン X を、鉄金属を使用して還元し、その後 NBS で臭素化し、タイプ XXVI のアミノピリジンを得てもよい。基質がイソオキサゾール部分を含む場合、鉄の代わりに SnCl₂ の還元条件を使用することで収率を向上させることができる。XXVI の分子内閉環を、二段階のワンポットHoward鈴木クロスカップリング条件を使用して達成し、タイプ IX の化合物を得てもよい。

20

【0327】

方法 M

【化102】



30

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 XXVII'' 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。

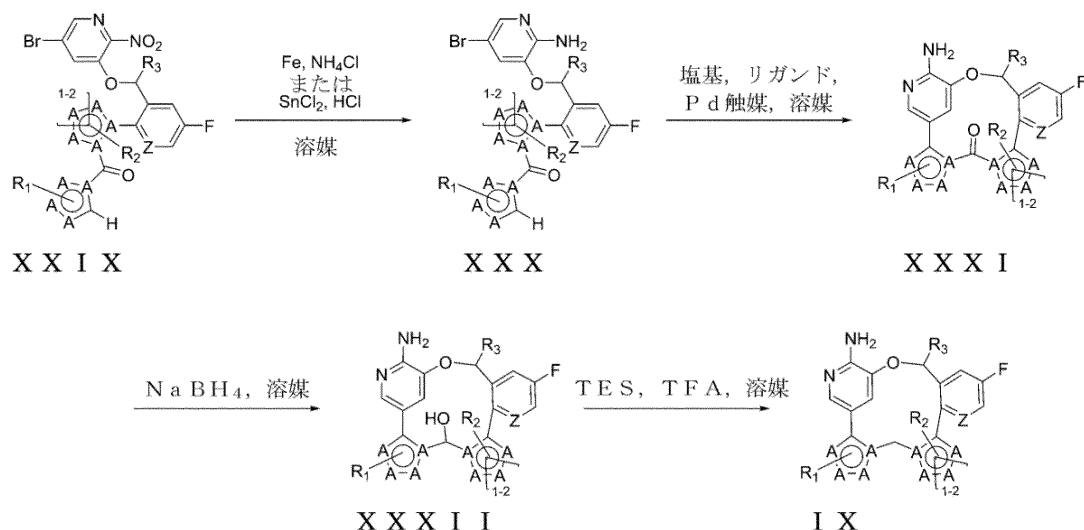
【0328】

方法 N

40

50

【化 1 0 3】



10

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 XXX 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。 XXX 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。

20

【0 3 2 9】

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。

30

【0 3 3 0】

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。

【0 3 3 1】

分析方法

LCMS データは、次の方法のうちの 1 つを使用して収集した：

40

50

【表 4 - 1】

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 H ₂ O (+ 0.05% FA)及び B は CH ₃ CN (+ 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: 2.5 mL /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 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 (0.7 分) 流量: 2.5 mL /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 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: 2.5 mL /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 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: 2.5 mL /分 カラム温度:35°C 波長:220 nm / 254 nm

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

E	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Inertsustain C18, 50×4.6 mm, 5μm 移動相:A は H₂O (+ 0.1% FA)及び B は CH₃CN 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: 2.5 mL /分 カラム温度:35°C 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 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: 2.5 mL /分 カラム温度:35°C 波長:220nm / 254nm	10
G	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Shim-pack GIST 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: 2.5 mL /分 カラム温度:35°C 波長:220nm / 254nm	20
H	機器:SHIMADZU 2020 カラム: Inertsil ODS-3 C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は H₂O (+ 0.04% NH₃ 水) 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: 2.5 mL /分 カラム温度:35°C 波長:220nm / 254nm	30
I	機器:SHIMADZU 2010 カラム: Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm 移動相:A は 10% CH₃CN の H₂O 溶液 + 0.05% FA 及び B は CH₃CN 実行時間:20-95% B (1.8 分) ; 95% B (0.9 分) 流量: 2.3 mL /分 カラム温度:40°C 波長:220nm / 254nm	

40

50

【表 4 - 3】

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: 2.5 mL /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm	
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: 2.5 mL /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm	10
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: 2.5 mL /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: 2.5 mL /分 カラム温度:35℃ 波長:220nm / 254nm	30

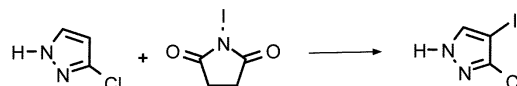
【 0 3 3 2】

合成例

中間体

3-クロロ-4-ヨード-1H-ピラゾールの合成

【化 1 0 4】



3-クロロ-1H-ピラゾール (25.00 g、243.8 mmol) の攪拌 DMF (250 mL) 溶液に、NIS (71.3 g、317 mmol) を 0℃ で 30 分かけて少しずつ添加した。添加後、その混合物を 25℃ で 1 時間攪拌し、次いでオイルポンプで濃縮し、DMF を除去した。その残渣を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ (250 mL x 2) 及びブライン (250 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾固して、粗製 3-クロロ-4-ヨード-1H-ピラゾール (55.7 g、96%) を褐色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 229 [M+H]⁺.

【 0 3 3 3】

10

20

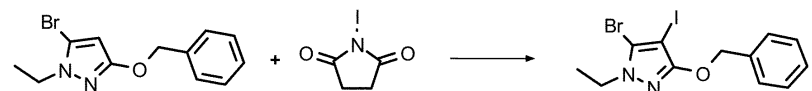
30

40

50

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：

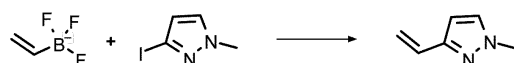
【表 5】

3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 407 [M+H]

【0334】

1-メチル-3-ビニル-1H-ピラゾールの合成

【化105】

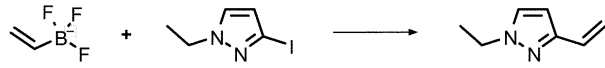
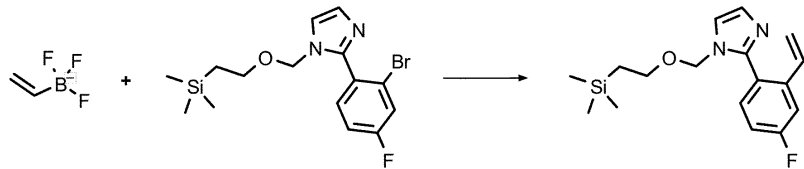
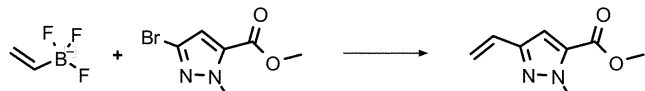


3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール（14.00 g、67.31 mmol）及びビニルトリフルオロホウ酸カリウム（27.06 g、201.9 mmol）の混合物を含む1,4-ジオキサン（200 mL）及び水（50 mL）に、 K_2CO_3 （27.9 g、202 mmol）及びPd(dppf) Cl_2 （0.98 g、1.4 mmol）を室温で添加した。その混合物を N_2 雰囲気下で3回脱気し、この混合物を100℃で12時間撹拌した。その混合物を濾過し、濾液をEtOAc（100 mL）で希釈し、水（100 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、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＝20：1）で精製し、1-メチル-3-ビニル-1H-ピラゾール（4.25 g、収率58%）を黄色油として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：109 [M+H]⁺。

【0335】

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】

1-エチル-3-ビニル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 123 [M+H]
2-(2-エテニル-4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
メチル 1-メチル-3-ビニル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 167 [M+H]

【0336】

（4-ブロモオキサゾール-5-イル）メタノールの合成

10

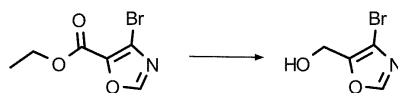
20

30

40

50

【化 106】



エチル 4-ブロモオキサゾール-5-カルボキシレート (5.0 g、22.7 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5 M の THF 溶液、45.5 mL、68.2 mmol) を 0℃ で滴下した。その混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次いで EA (50 mL) で希釈した。この混合物に、最初に水 (3 mL)、次に NaOH 水溶液 (15%、3 mL)、続いて再び水 (27 mL) をすべて 0℃ で添加した。室温まで加温した後、その混合物を 15 分間攪拌し、無水 MgSO₄ を添加し、さらに 15 分間攪拌を継続し、次いでそ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 (4-ブロモオキサゾール-5-イル) メタノール (2.9 g、72%) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 178 [M+H]⁺.

【0337】

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

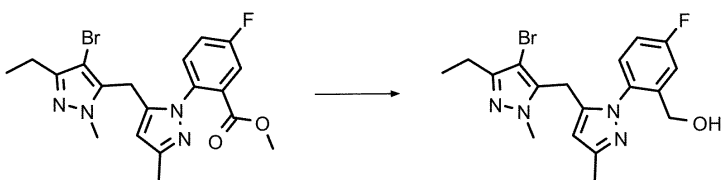
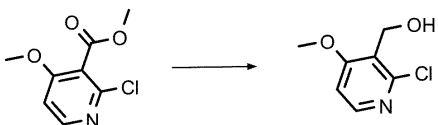
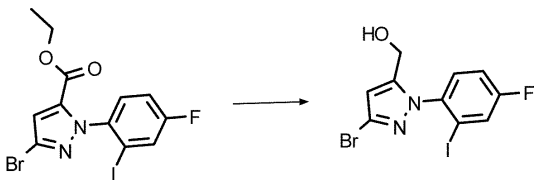
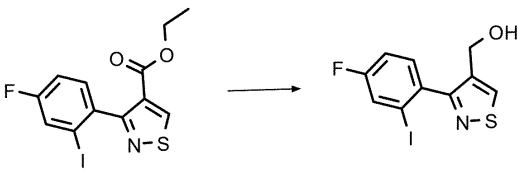
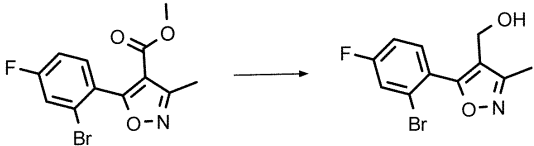
20

30

40

50

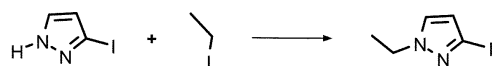
【表 7 - 1】

(3-ヨードピリジン-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 236 [M+H]
(2-(5-((4-ブロモ-3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール	
	m/z (ESI): 407 [M+H]
(2-クロロ-4-メトキシピリジン-3-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 174 [M+H]
(3-ブロモ-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 397 [M+H]
[3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,2-チアゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 336 [M+H]
[5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 286 [M+H]

【表 7 - 2】

(5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 167 [M+H]

1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾールの合成
【化107】



3-ヨード-1H-ピラゾール（10 g、51.5 mmol）のDMF（50 mL）溶液に、ヨードエタン（12.4 mL、155 mmol）及び K_2CO_3 （21.4 g、155 mmol）を25℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、その反応混合物を濾過し、その濾液をEtOAc（100 mL）で希釈した。この溶液をブラインで洗浄し（3 x 30 mL）、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（0→20% EAを含むPE）により精製し、1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾール（8.4 g、収率：73%）を無色油として得た。LC/MS（ESI）（ m/z ）：223 [M+H]⁺。

【0339】

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

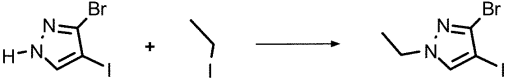
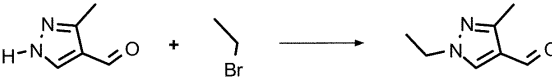
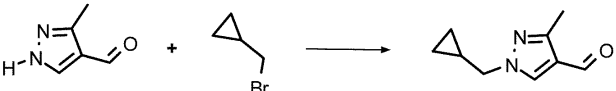
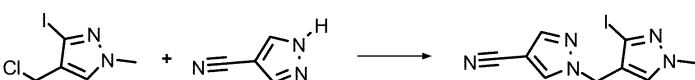
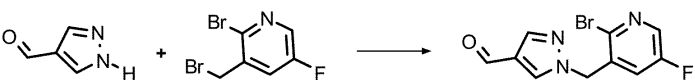
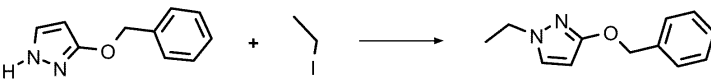
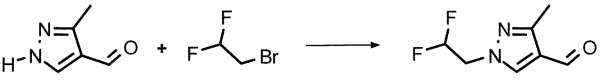
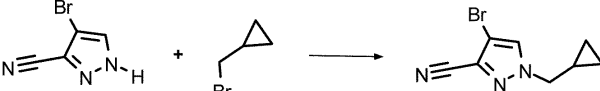
20

30

40

50

【表 8 - 1】

3-ブromo-1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 301 [M+H]
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]
1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 314 [M+H]
1-(2-ブromo-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 284 [M+H]
3-(ベンジルオキシ)-1-エチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 203 [M+H]
1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 175 [M+H]
4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 226 [M+H]

10

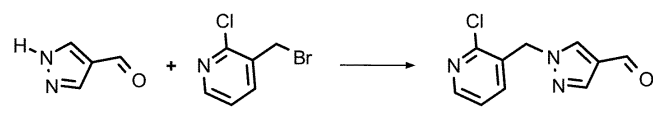
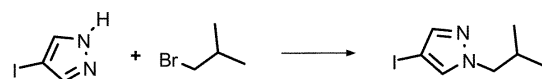
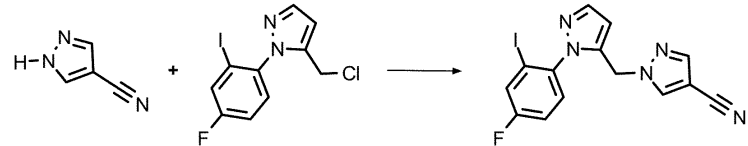
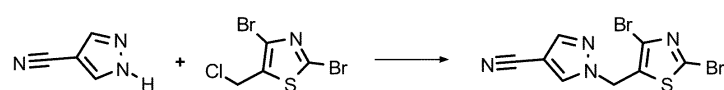
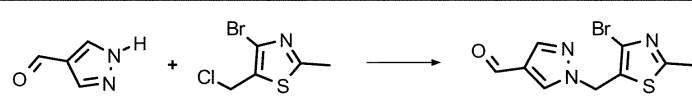
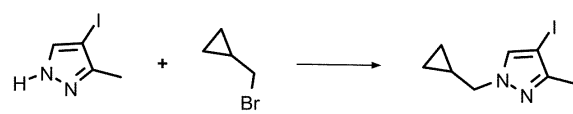
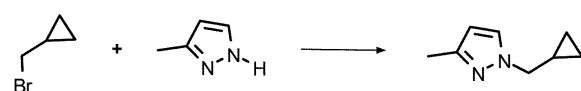
20

30

40

50

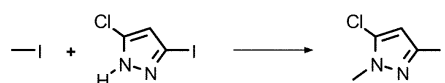
【表 8 - 2】

1-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 222 [M+H]
4-ヨード-1-イソブチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 251 [M+H]
1-((1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 394 [M+H]
1-((2,4-ジブromoチアゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
1-((4-ブromo-2-メチルチアゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 286 [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]
1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 137 [M+H]

【 0 3 4 0 】

5-クロロ-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾールの合成

【化 1 0 8】



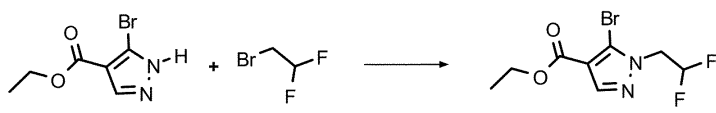
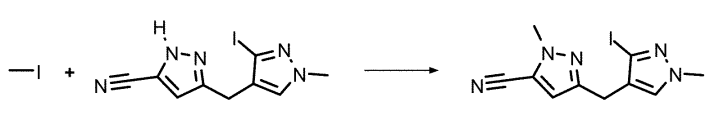
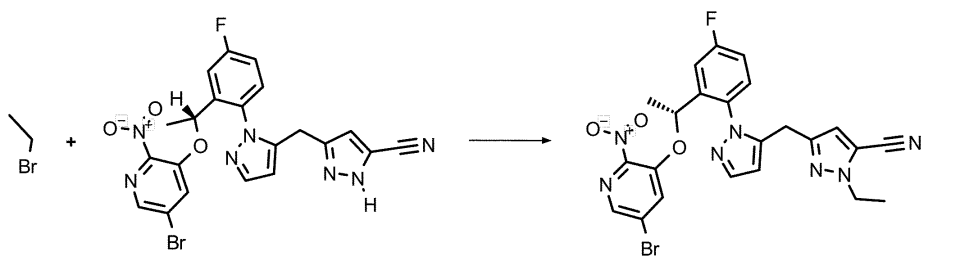
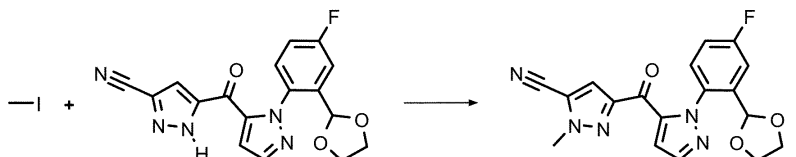
5-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾール (100mg、0.440mmol) 及び K_2CO_3 (121mg、0.880mmol) の混合物を含む DMF (8mL) に、ヨウ化メチル (0.03mL、0.5mmol) を 25℃ で添加した。この混合物をその後室温で 30 分間攪拌した。その反応混合物を氷水でクエンチし、EA に 2 回抽出し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、5-クロロ-3-ヨード

－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]⁺。

【０３４１】

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：

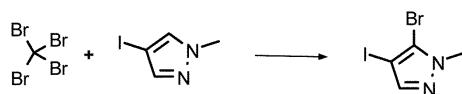
【表９】

エチル 5-ブロモ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
3-((3-ヨード-1-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-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 328 [M+H]
(R)-3-((1-(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-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 540 [M+H]
3-(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 368 [M+H]

【０３４２】

５－ブロモ－４－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾールの合成

【化１０９】



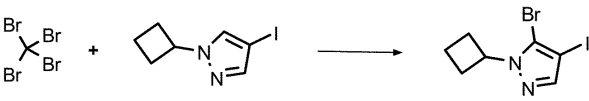
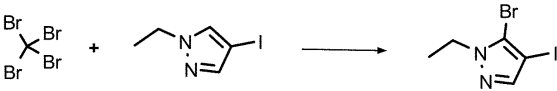
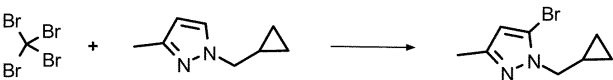
４－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１０．００ｇ、４８．０８ｍｍｏｌ）の－７０℃の乾燥THF（１００ｍＬ）溶液に、LDA（２．０ＭのTHF溶液、２８．８ｍＬ、５７．７ｍｍｏｌ）をN₂雰囲気下、２０分かけて滴下した。添加後、この混合物を－７０℃で３０分間攪拌し、次いでCBr₄（１９．０ｇ、５７．７ｍｍｏｌ）のTHF（４０ｍＬ）溶液を滴下した。得られた混合物を、－７０℃で１時間攪拌した。その混

合物を、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、その後 EA (200 mL) で希釈した。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、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 ($2\% \text{ EA}$ を含む PE) により精製し、目的の生成物を褐色油として得た (11 g 、収率： 80%)。LC/MS ESI (m/z): 287 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0343】

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：

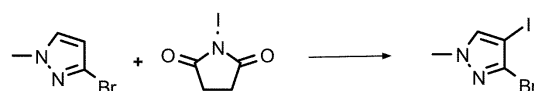
【表10】

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 [$\text{M}+\text{H}$]
5-ブロモ-1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 301 [$\text{M}+\text{H}$]
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	
	m/z (ESI): 215 [$\text{M}+\text{H}$]

【0344】

3-ブロモ-4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾールの合成

【化110】



3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール (10.0 g 、 62.1 mmol) の DMF (32 mL) 溶液に、NIS (16.8 g 、 74.5 mmol) を添加した。添加後、得られた溶液を 50°C で5時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、 EA に抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し ($30\text{ mL} \times 4$)、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、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 ($0 \rightarrow 10\% \text{ EA}$ を含む PE) により精製し、3-ブロモ-4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール (15.0 g 、収率 76%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 287 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0345】

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

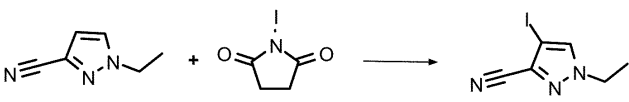
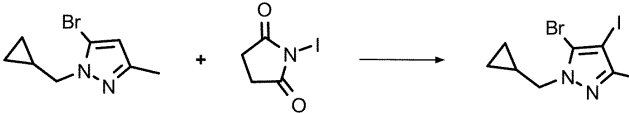
20

30

40

50

【表 1 1】

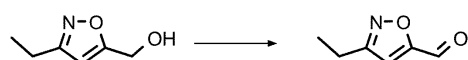
1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 248 [M+H]
5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 341 [M+H]

10

【0346】

3-エチルイソオキサゾール-5-カルバルデヒドの合成

【化111】



20

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

30

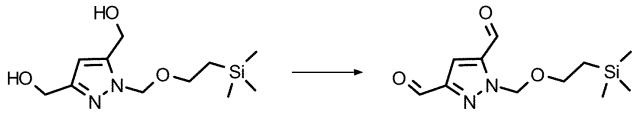
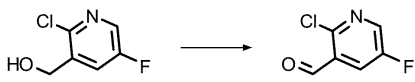
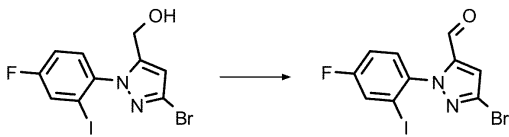
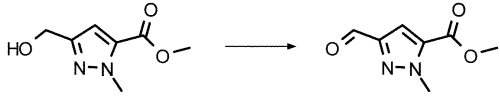
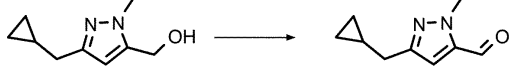
【0347】

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:

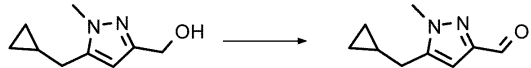
40

50

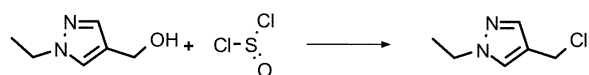
【表 1 2 - 1】

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルバルデヒド	
	m/z (ESI): 255 [M+H]
2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 160 [M+H]
2-(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-3-イル)アセトアルデヒド	
	m/z (ESI): 226 [M+H]
3-ブロモ-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-メチルイソオキサゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 284 [M+H]
メチル 1-メチル-3-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 183 [M+H]
メチル 3-ホルミル-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]
3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 165 [M+H]

【表 1 2 - 2】

5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 165 [M+H]

4 - (クロロメチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾールの合成 【化 1 1 2】



(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(1.40g、11.1mmol)の0℃のDCM(15mL)溶液に、SOCl₂(3.96g、33.3mmol)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(1.60g、収率100%)を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 145 [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：

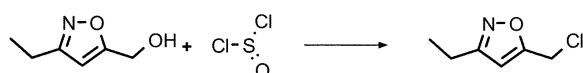
【表 1 3】

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]
5-(クロロメチル)-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 337 [M+H]

【0350】

5 - (クロロメチル) - 3 - エチルイソオキサゾールの合成

【化 1 1 3】



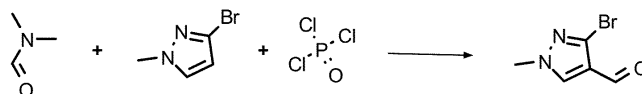
(3-エチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メタノール(4.10g、32.3mmol)の攪拌乾燥DCM(10mL)溶液に、トリエチルアミン(5.8mL、42mmol)に続いて塩化チオニル(2.8mL、39mmol)を0℃で10分かけて添加した。添加後、その反応混合物をN₂下、室温で5.0時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、10%NaCl水溶液でクエンチした。次いで、この混合物をDCMで2回抽出し、合わせた抽出物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(10→30%EAを含むPE)で精製し、5-(クロロ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

【0351】

3-ブロモ-1-メチルピラゾール-4-カルバルデヒドの合成

【化114】



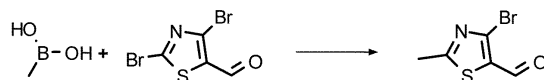
10

DMF (12.00 mL) のフラスコに、0℃でPOCl₃ (12.00 mL) を滴下した。得られた混合物を、室温で30分間攪拌した。上記混合物に、3-ブロモ-1-メチルピラゾール (4.00 g、24.8 mmol) を室温で滴下した。得られた混合物を、次いで95℃で3時間攪拌した。その反応物を室温にてH₂Oでクエンチした。得られた混合物を減圧下濃縮した。その残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、0→30% MeCNを含む水+0.1% FA) で精製して、3-ブロモ-1-メチルピラゾール-4-カルバルデヒド (3.94 g、84%) を淡褐色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 189 [M+H]⁺.

【0352】

4-ブロモ-2-メチルチアゾール-5-カルバルデヒドの合成

【化115】



20

2,4-ジブロモ-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド (2.00 g、7.38 mmol) 及びメチルボロン酸 (486 mg、8.12 mmol) の混合物を含む1,4-ジオキサン (20 mL) に、K₂CO₃ (2.00 g、14.8 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (853 mg、0.740 mmol) を室温で添加した。その混合物をN₂下で3回脱気し、次いでN₂雰囲気下、110℃で12時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、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、25% EtOAcを含むPE) で精製して、4-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド (728 mg、収率31%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 206 [M+H]⁺.

30

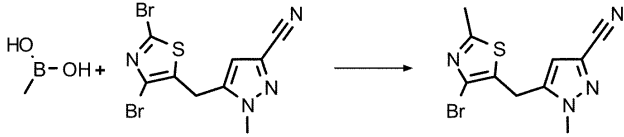
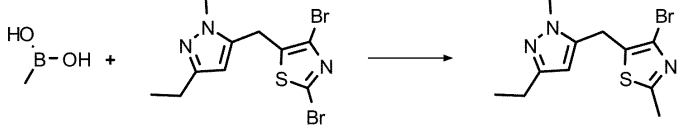
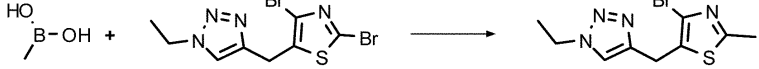
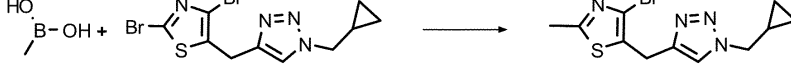
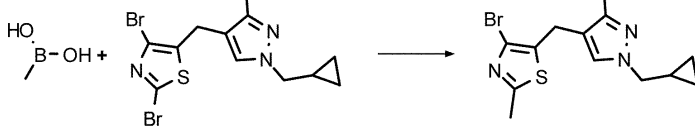
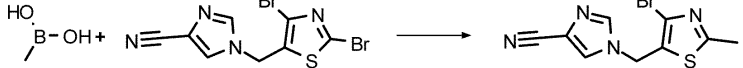
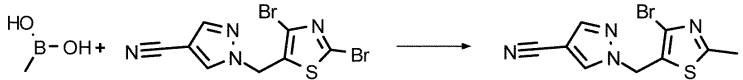
【0353】

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 1 4 - 1】

5-[(4-ブromo-2-メチル-1,3-チアゾール-5-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]
4-ブromo-5-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチルチアゾール		
		m/z (ESI): 300 [M+H]
4-[(4-ブromo-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール		
		m/z (ESI): 287 [M+H]
4-[(4-ブromo-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール		
		m/z (ESI): 313 [M+H]
4-ブromo-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-メチルチアゾール		
		m/z (ESI): 326 [M+H]
1-[(4-ブromo-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル		
		m/z (ESI): 283 [M+H]
1-((4-ブromo-2-メチルチアゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル		
		m/z (ESI): 283 [M+H]

10

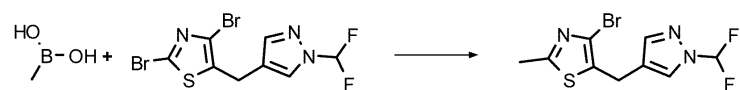
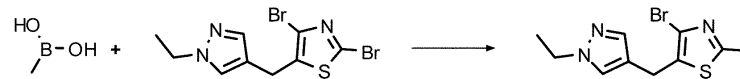
20

30

40

50

【表 14-2】

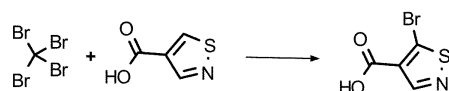
4-ブロモ-5-{[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-1,3-チアゾール		
		m/z (ESI): 308 [M+H]
4-ブロモ-5-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-メチル-1,3-チアゾール		
		m/z (ESI): 286 [M+H]

10

【0354】

5-ブロモイソチアゾール-4-カルボン酸の合成

【化116】



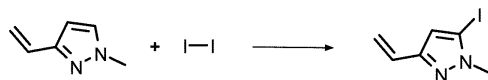
20

イソチアゾール-4-カルボン酸（800mg、6.20mmol）のTHF（15mL）溶液に、 -78°C にて $t\text{-BuLi}$ （1.3Mのヘプタン溶液、10.9mL、14.3mmol）を添加した。次いで、 CBr_4 （4.10g、12.4mmol）のTHF（10mL）溶液を滴下した。その混合物を -78°C で2時間攪拌した。この反応溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液の添加によりクエンチし、 EtOAc で抽出した。その水層を、 HCl 水溶液（1M）を添加して $\text{pH}1$ に調整し、次いで EtOAc で抽出した。この第二の有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製5-ブロモイソチアゾール-4-カルボン酸（750mg）を淡黄色油として得た。LC/MS ESI（ m/z ）：208 [M+H]⁺。

【0355】

5-ヨード-1-メチル-3-ビニル-1H-ピラゾールの合成

【化117】



30

1-メチル-3-ビニル-1H-ピラゾール（4.25g、39.30mmol）の攪拌THF（40mL）溶液に、 $n\text{-BuLi}$ （24mL、58.95mmol、2.5MのTHF溶液）を N_2 下、 -78°C にてシリンジを介して滴下した。 -78°C で1時間攪拌した後、ヨウ素（14.97g、58.95mmol）のTHF（25mL）溶液を添加し、その反応物を N_2 下、 -78°C でさらに2時間攪拌した。その反応物を 0°C まで加温し、飽和 NH_4Cl 水溶液（25mL）でクエンチし、 EtOAc で抽出した（25mL x 2）。合わせた有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ （20mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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（5% EtOAc を含むPE）で精製し、5-ヨード-1-メチル-3-ビニル-1H-ピラゾール（2.70g、収率29%）を黄色油として得た。LC/MS (ESI)（ m/z ）：235.0 [M+H]⁺。

40

【0356】

(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

50

【化 1 1 8】



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℃でNaBH₄（84 mg、2.5 mmol）を添加した。この混合物を20℃で1時間攪拌した。その混合物を飽和NH₄Cl（10 mL）でクエンチし、EAで抽出した（60 mL×3）。合わせた有機層を無水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（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]⁺。

【0 3 5 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：

10

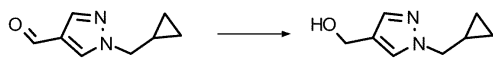
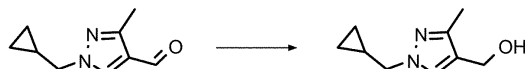
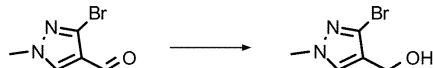
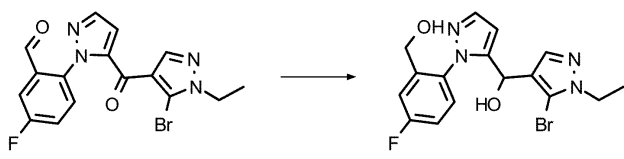
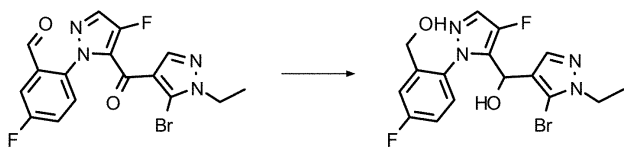
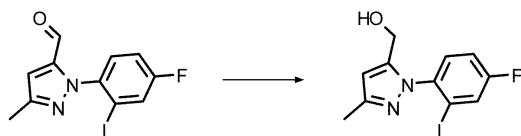
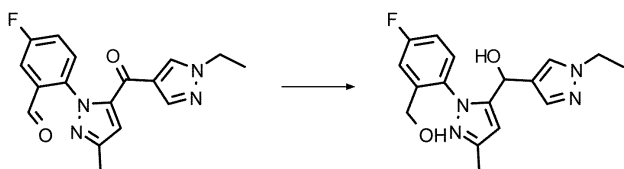
20

30

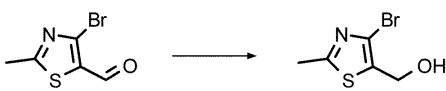
40

50

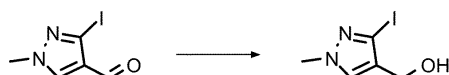
【表 15 - 1】

(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]	
(3-ブromo-1-メチルピラゾール-4-イル)メタノール		
	m/z (ESI): 191 [M+H]	
(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール		
	m/z (ESI): 395 [M+H]	
(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(4-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール		
	m/z (ESI): 413 [M+H]	
[1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール		
	m/z (ESI): 333 [M+H]	
(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール		
	m/z (ESI): 331 [M+H]	

【表 15 - 2】

(4-ブromo-2-メチルチアゾール-5-イル)メタノール		
	m/z (ESI): 208 [M+H]	

(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119】

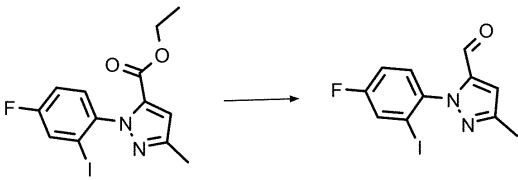
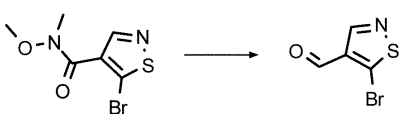
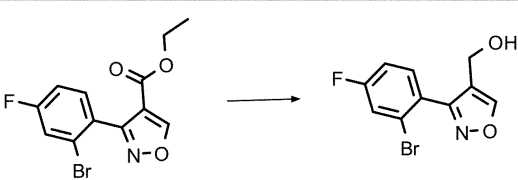
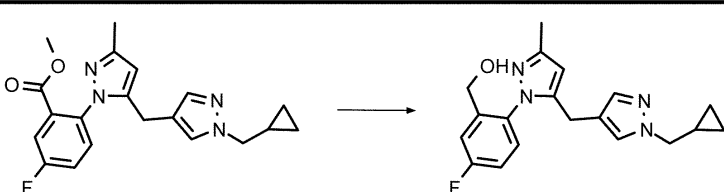


3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.00 g、8.47 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液に、DIBAL-H (1.0 M のトルエン溶液、12 mL、12 mmol) を -70°C で滴下した (複数の水素移動が必要な場合、追加当量の還元剤を使用してもよい)。その混合物を -70°C で2時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。得られた混合物を濾過し、その濾過ケーキを THF で洗浄した。合わせた濾液を減圧下濃縮し、その残渣を DCM で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0359】

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】

1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 331 $[\text{M}+\text{H}]$
5-ブロモイソチアゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 192 $[\text{M}+\text{H}]$
[3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 272 $[\text{M}+\text{H}]$
(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)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール	
	m/z (ESI): 341 $[\text{M}+\text{H}]$

【0360】

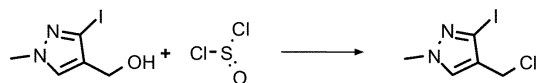
3-クロロ-1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾールの合成
【化120】



3-クロロ-4-ヨード-1H-ピラゾール (55.34 g、242.2 mmol) 及び Cs_2CO_3 (118.7 g、364.1 mmol) の混合物を含む攪拌 DMF (150 mL) に、EtI (29.3 mL、370 mmol) を -10°C で滴下した。 -10°C で3時間攪拌した後、その反応物を濃縮した。その残渣を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し (150 mL x 2)、 Na_2SO_4 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 (0→20% EA を含む PE) により精製し、3-クロロ-1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール (37.5 g、60%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0361】

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121】



(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°C 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、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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0362】

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

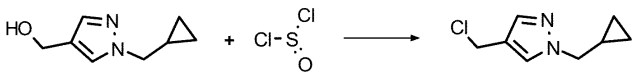
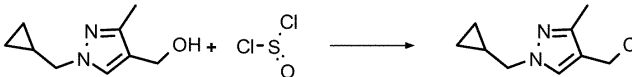
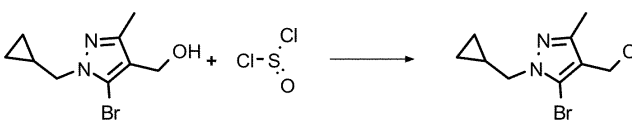
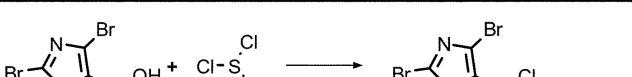
20

30

40

50

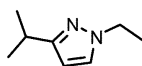
【表 17】

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]
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	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
3-ブロモ-4-(クロロメチル)-1-メチルピラゾール	
	m/z (ESI): 209 [M+H]
2,4-ジブロモ-5-(クロロメチル)チアゾール	
	m/z (ESI): 290 [M+H]
4-ブロモ-5-(クロロメチル)-2-メチルチアゾール	
	m/z (ESI): 226 [M+H]

【0363】

1-エチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾールの合成

【化122】



1-エチル-3-ヨード-1H-ピラゾール (3.20 g、14.4 mmol) の H₂O (0.5 mL) 及び 1,4-ジオキサン (2.5 mL) 溶液を含む密閉管に、K₂CO₃ (7.97 g、57.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.05 g、1.44 mmol) を添加した。その混合物を、100℃で16時間攪拌し、次いで水 (80 mL) に注ぎ、EA (80 mL) で抽出した。その有機層をブライン (60 mL) 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 (PE/EA = 10/1 ~ 1/1) で精製し、1-エチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.2 g、収率：61%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) : m/z = 137.1 [M+H]⁺。

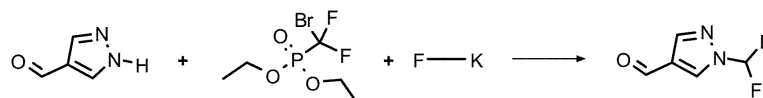
【0364】

1-エチル-3-(プロパン-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.0 g、7.3 mmol) の EtOAc (15 mL) 溶液に、PtO₂ (0.17 g、0.73 mmol)

ol) を添加し、次いでこの混合物を室温で H_2 (15 psi) 下、16 時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、その濾液を濃縮して、粗製 1-エチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール (800 mg、収率：79%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) : $m/z = 139.1$ [M+H]⁺.

【0365】

1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの合成
【化123】



10

1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.00 g、20.8 mmol)、ジエチル(ブロモジフルオロメチル)ホスホネート (9.45 g、35.3 mmol) 及び KF (3.63 g、62.4 mmol) の混合物を含む MeCN (20 mL) を室温で終夜攪拌した。その混合物を濾過し、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 (10% EtOAc を含む PE) で精製し、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.1 g、69%) を淡黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 147 [M+H]⁺.

【0366】

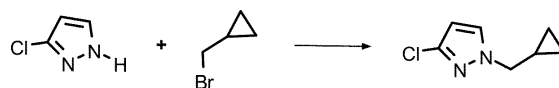
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：
【表18】

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	
	m/z (ESI): 269 [M+H]

20

【0367】

3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾールの合成
【化124】



30

3-クロロ-1H-ピラゾール (2.00 g、19.5 mmol) の MeCN (50 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (5.40 g、39.0 mmol) 及び (ブロモメチル) シクロプロパン (2.90 g、21.5 mmol) を添加した。この反応混合物を 80 °C で 12 時間攪拌した。その反応混合物を冷却及び濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0→30% EtOAc を含む PE) で精製し、3-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール (2.3 g、75%) を無色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 157 [M+H]⁺.

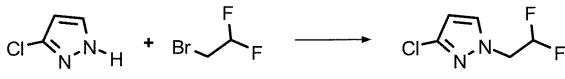
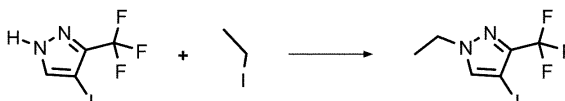
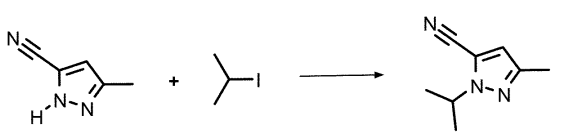
40

【0368】

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 19】

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-エチル-4-ヨード-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 291 [M+H]
3-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 150 [M+H]

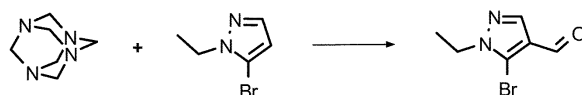
10

【0369】

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

20

【化125】



5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール（100 g、571 mmol）の0℃のTFA（700 mL）溶液に、1, 3, 5, 7-テトラアザアダマンタン（120 g、857 mmol）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（600 mL）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（60 g、収率：52%）として得た。LC/MS ESI（m/z）：203 [M+H]⁺。

30

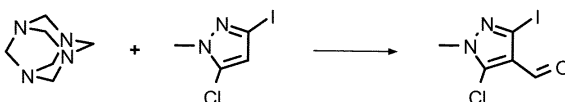
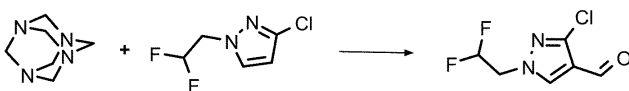
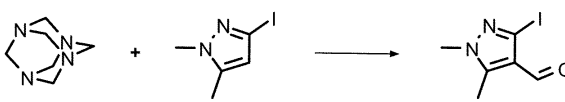
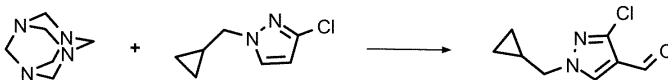
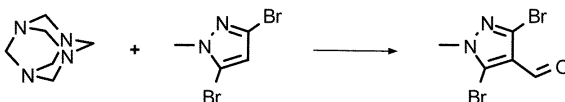
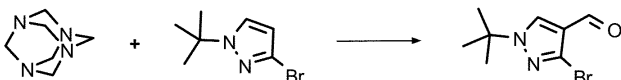
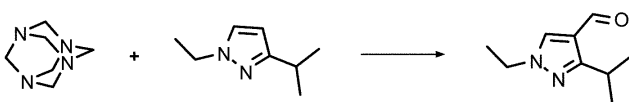
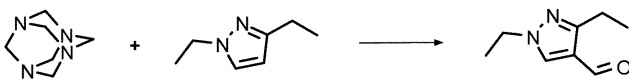
【0370】

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：

40

50

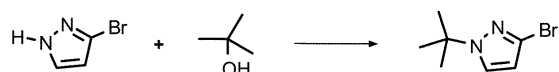
【表 20】

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]
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]
3-ヨード-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 251 [M+H]
3-クロロ-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): 185 [M+H]
3,5-ジブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 267 [M+H]
3-ブromo-1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 231 [M+H]
1-エチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 167 [M+H]
1,3-ジエチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 153 [M+H]

【0371】

3-ブromo-1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾールの合成

【化126】



3-ブromo-1H-ピラゾール (3.00 g、20.4 mmol) 及び 2-メチルプロ

10

20

30

40

50

パン-2-オール（5 mL）の混合物に、 H_2SO_4 （1.98 mL、20.4 mmol）を室温でゆっくりと添加した。この混合物を100℃で16時間加熱した。この反応混合物を H_2O （20 mL）で希釈し、次いで酢酸エチル（20 mL）で抽出した。その有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、その後シリカゲルクロマトグラフィー（0→100% EtOAcを含むPE）により精製し、3-ブromo-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール（1.4 g、収率34%）を黄色油として得た。LC/MS（ESI） m/z ：203.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0372】

1,3-ジエチル-1H-ピラゾールの合成

【化127】



3-エテニル-1-エチル-1H-ピラゾール（1.00 g、8.18 mmol）及び二酸化白金（0.190 g、0.82 mmol）の混合物を含むEtOAc（10 mL）を、 H_2 （15 psi）下、室温で終夜撹拌した。この混合物を濾過し、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→100% EtOAcを含むPE）により精製し、1,3-ジエチル-1H-ピラゾール（1.00 g、収率98%）を無色油として得た。LC/MS（ESI）（ m/z ）：125 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0373】

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：

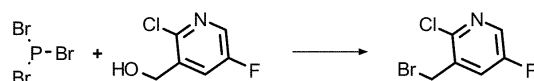
【表21】

3-エチル-5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 237 $[\text{M}+\text{H}]$

【0374】

3-(ブromoメチル)-2-クロロ-5-フルオロピリジンの合成

【化128】



（2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル）メタノール（4.0 g、25 mmol）のDMF（20 mL）溶液に、トリブromoホスファン（2.4 mL、26 mmol）を0℃で滴下した。25℃で1時間撹拌した後、その混合物を飽和 NaHCO_3 でpH7に塩基性化し、EAで抽出した（30 mL x 3）。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣を分取TLC（8% EAを含むPE）により精製し、3-(ブromoメチル)-2-クロロ-5-フルオロピリジン（2.7 g、収率46%）を無色油として得た。LC/MS ESI（ m/z ）：224 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0375】

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

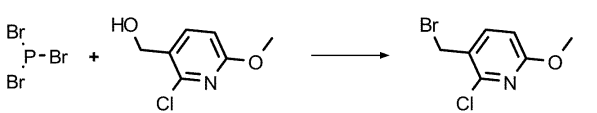
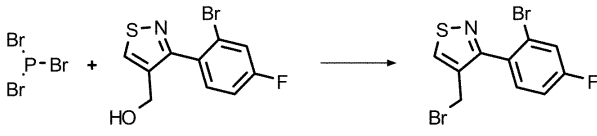
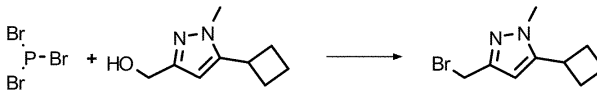
20

30

40

50

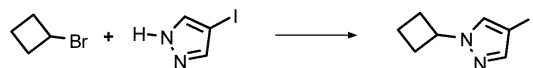
【表 2 2】

3-(ブロモメチル)-2-クロロ-6-メトキシピリジン	
	m/z (ESI): 236 [M+H]
3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-(ブロモメチル)イソチアゾール	
	m/z (ESI): 352 [M+H]
3-(ブロモメチル)-5-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 229 [M+H]

【0376】

1-シクロブチル-4-ヨード-1H-ピラゾールの合成

【化129】



4-ヨード-1H-ピラゾール（10.0 g、51.6 mmol）、ブロモシクロブタン（20.9 g、155 mmol）及び K_2CO_3 （28.5 g、206 mmol）の混合物を含むDMF（200 mL）を70℃で12時間加熱した。その反応混合物を濾過し、その濾液をEAで抽出した（300 mL×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。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（0→5% EtOAcを含むPE）により精製し、目的の生成物（9.73 g、収率76%）を黄色油として得た。LC/MS ESI（m/z）：249 [M+H]⁺。

【0377】

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 3】

1-(シクロプロピルメチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 249 [M+H]
エチル 5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 273 [M+H]
エチル 5-ブロモ-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): 265 [M+H]

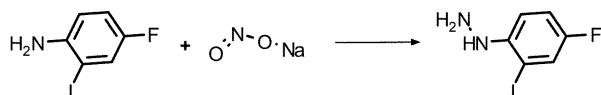
10

【0378】

(4-フルオロ-2-ヨードフェニル) ヒドラジンの合成

【化130】

20



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SnCl₂（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温した。この懸濁液を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥し、粗製（4-フルオロ-2-ヨードフェニル）ヒドラジン塩酸塩（4.1 g、収率：77%）を灰色固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：253 [M+H]⁺。

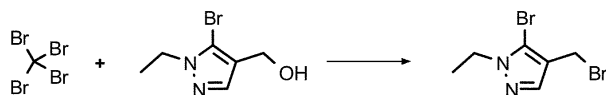
30

【0379】

5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-1-エチル-1H-ピラゾールの合成

【化131】

40



（5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル）メタノール（4.00 g、19.5 mmol）及びトリフェニルホスフィン（6.14 g、23.4 mmol）の攪拌乾燥DCM（50 mL）溶液に、テトラブロモエタン（7.76 g、23.4 mmol）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-ブロモ-4-(ブロ

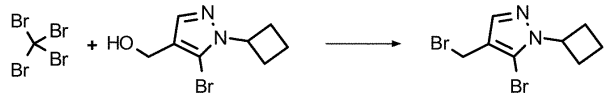
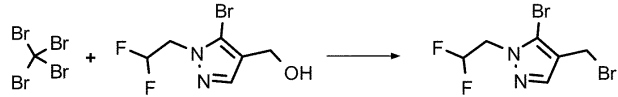
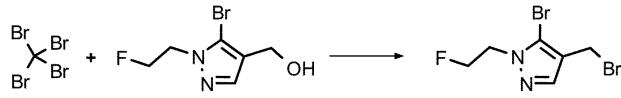
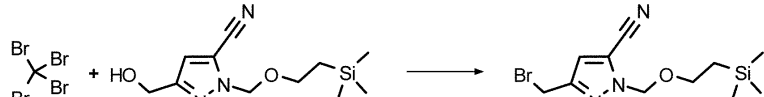
50

モメチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール (3 . 0 g 、 収率 5 7 %) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 267 [M+H]⁺。

【0380】

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：

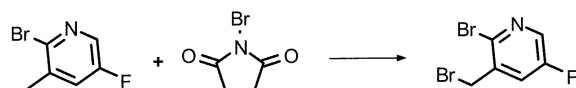
【表24】

5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-1-シクロブチル-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 293 [M+H]
5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 303 [M+H]
5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 285 [M+H]
3-(ブロモメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル		
		m/z (ESI): 316 [M+H]

【0381】

2-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-フルオロピリジンの合成

【化132】



2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン (2 . 0 0 g 、 1 0 . 5 m m o l) 、 AIBN (5 2 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 及び NBS (2 . 4 4 g 、 1 3 . 7 m m o l) からなる混合物を含む DCE (2 0 m L) を N₂ で 3 回脱気し、攪拌しながら 1 時間 8 5 °C に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を水でクエンチし、EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。最後の有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、その濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 0 : 1) により精製し、2-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-フルオロピリジン (1 . 2 0 g 、 4 2 %) を白色固体として得た。LC-MS ESI (m/z) : 268 [M+H]⁺。

【0382】

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

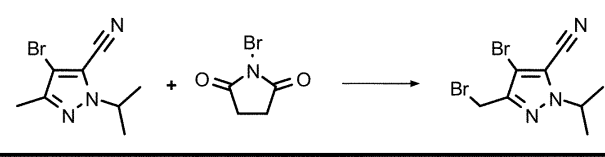
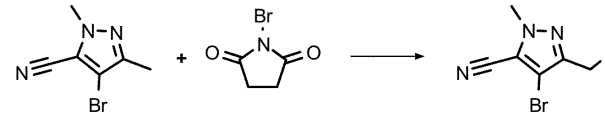
20

30

40

50

【表 2 5】

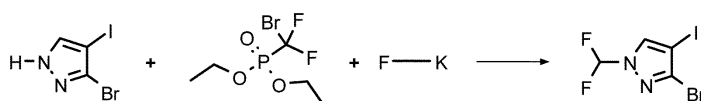
4-ブロモ-3-(ブロモメチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 306 [M+H]
4-ブロモ-3-(ブロモメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 278 [M+H]

10

【0383】

3-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-4-ヨード-1H-ピラゾールの合成

【化133】



20

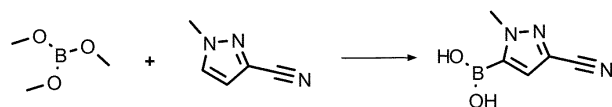
3-ブロモ-4-ヨード-1H-ピラゾール (5.42 g、19.9 mmol) 及びジエチル (プロモジフルオロメチル) ホスホネート (7.95 g、29.8 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に、フッ化カリウム (2.3 g、40 mmol) を添加した。この反応物を 40 °C で 3 時間攪拌した。その反応物を室温まで冷却し、DCM (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (15% EtOAc を含む PE) で精製し、3-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール (5.12 g、収率 80%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 323 [M+H]⁺。

30

【0384】

(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134】



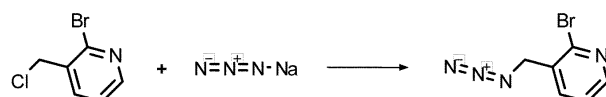
1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (1.0 g、9.3 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、N₂ 雰囲気下、-78 °C で LDA (2 M の THF 溶液、4.7 mL、9.3 mmol) を滴下した。-78 °C で 0.5 時間攪拌した後、ホウ酸トリメチル (1.9 g、19 mmol) を含む THF (2 mL) を滴下した。-78 °C で 1 時間攪拌した後、その反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。この反応物を EtOAc で希釈し、最初に H₂O 及びその後ブラインで洗浄した。その有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下濃縮した。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 (800 mg、収率 57%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z) : 152 [M+H]⁺。

40

【0385】

50

3-(アジドメチル)-2-ブロモピリジンの合成 【化135】



2-ブロモ-3-(クロロメチル)ピリジン (1.15 g、5.58 mmol) の MeCN (20 mL) 溶液に、室温で NaN₃ (1.09 g、16.8 mmol) を添加した。その混合物を 40℃ で終夜攪拌し、次に EtOAc (20 mL) と水 (20 mL) の間で分配した。その有機相をブライン (20 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→33% EA を含む PE) で精製し、3-(アジドメチル)-2-ブロモピリジン (955 mg、2 段階で収率 80%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 213 [M+H]⁺。

【0386】

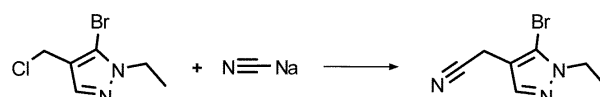
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表26】

4-(アジドメチル)-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 264 [M+H]
3-(アジドメチル)-2-ブロモ-5-フルオロピリジン	
	m/z (ESI): 231 [M+H]
5-(アジドメチル)-3-エチル-1,2-オキサゾール	
	m/z (ESI): 153 [M+H]

【0387】

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136】

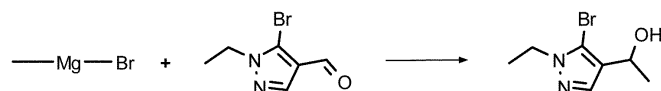


5-ブロモ-4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール (5.00 g、22.4 mmol) の DMSO (50 mL) 溶液に、25℃ で NaCN (2.20 g、44.7 mmol) を添加した。25℃ で 2 時間攪拌した後、その混合物を EtOAc 及び H₂O で処理した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc を含む PE) で精製し、2-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトニトリル (4.5 g、収率：94%) を淡黄色油として得た。LC/MS ESI

(m/z) : 214 $[M+H]^+$.

【0388】

1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタノールの合成
【化137】



5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (10.00 g、49.25 mmol) の THF (120 mL) 溶液に、臭化メチルマグネシウム (18.8 mL、56.4 mmol、3.0 M の THF 溶液) を 0℃ で 10 分かけて滴下した。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。その混合物を飽和 NH_4Cl (30 mL) で 0℃ にてクエンチし、次いで EA で抽出し (100 mL $\times$ 3)、合わせた抽出物を無水 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 (20% EtOAc を含む PE) で精製し、1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタノールを淡黄色固体として得た (9.28 g、収率 86%)。LC/MS ESI (m/z) : 219 $[M+H]^+$.

【0389】

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

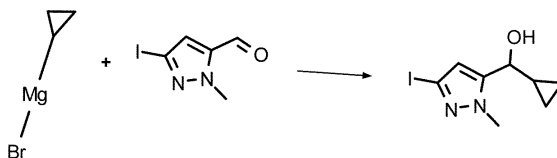
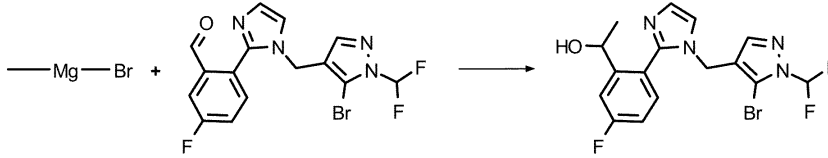
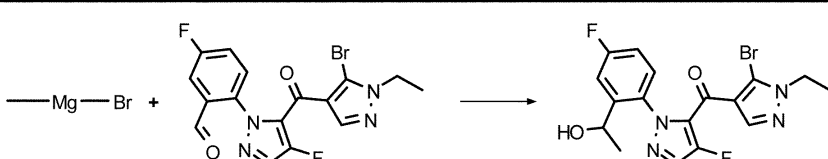
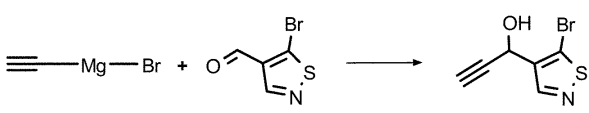
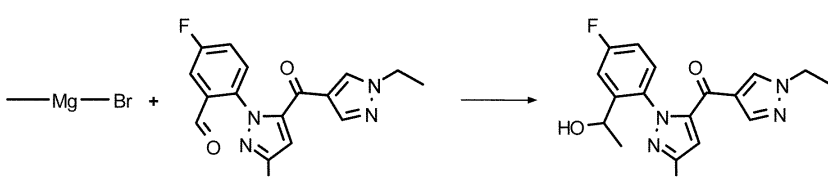
20

30

40

50

【表 27-1】

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	
	m/z (ESI): 279 [M+H]
1-(2-(1-((5-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 415 [M+H]
(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(4-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノン	
	m/z (ESI): 425 [M+H]
1-(5-ブロモイソチアゾール-4-イル)プロパ-2-イン-1-オール	
	m/z (ESI): 218 [M+H]
(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノン	
	m/z (ESI): 347 [M+H]

10

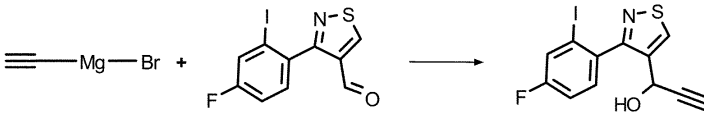
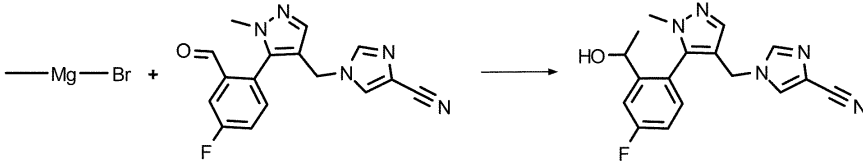
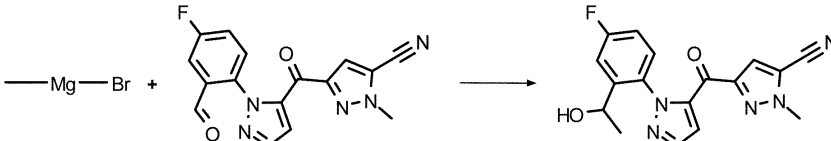
20

30

40

50

【表 27-2】

1-[3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,2-チアゾール-4-イル]プロパ-2-イン-1-オール	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
1-((5-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 326 [M+H]
3-(1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 340 [M+H]

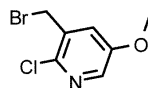
10

20

【0390】

3-(ブロモメチル)-2-クロロ-5-メトキシピリジンの合成

【化138】



30

2-クロロ-5-メトキシ-3-メチルピリジン (500mg、3.17mmol) の CCl_4 (12mL) 溶液に、NBS (565mg、3.17mmol) 及び過酸化ベンゾイル (76.8mg、0.317mmol) を添加した。その混合物を、80℃で3時間攪拌し、次いで水 (80mL) に注ぎ、EA (80mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60mL) で洗浄し、 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で溶出して (1→10% EtOAc を含む PE) 精製し、2-クロロ-3-(ジブロモメチル)-5-メトキシピリジン (200mg、収率：20%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) : $m/z = 315.8$ [M+H]⁺。

40

【0391】

2-クロロ-3-(ジブロモメチル)-5-メトキシピリジン (200mg、0.634mmol) の THF (4mL) 溶液に、ジエトキシ亜ホスフィン酸 (0.161mL、1.27mmol)、DIPEA (164mg、1.27mmol) を添加し、次いでこの混合物を室温で16時間攪拌した。その混合物を水 (80mL) に注ぎ、EA で抽出した (80mL x 3)。合わせた有機層をブライン (60mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーで溶出して (1→10% EtOAc を含む PE) 精製し、3-(ブロモメチル)-2-クロロ-5-メトキシピリジン (100mg、収率：67%) を白色固体として得た。L

50

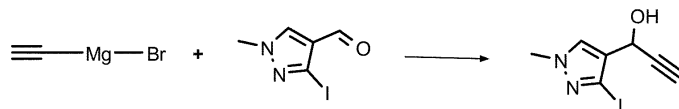
C / MS (ESI) : $m/z = 236$ $[M+H]^+$.

【0392】

1-(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-プロパー2-イン-1-オール

の合成

【化139】



10

3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.00 g、4.24 mmol) の 0℃ の THF (7 mL) 溶液に、臭化エチニルマグネシウム (12.7 mL、6.36 mmol) を滴下した。その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その反応物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (13 mL) でクエンチし、EA で抽出した (15 mL × 3)。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→90% EA を含む PE) により精製し、1-(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパー2-イン-1-オール (780 mg、70%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z : 262.9 $[M+H]^+$.

20

【0393】

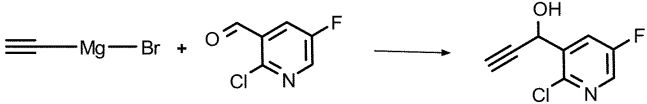
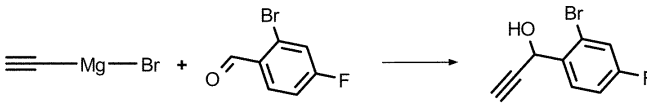
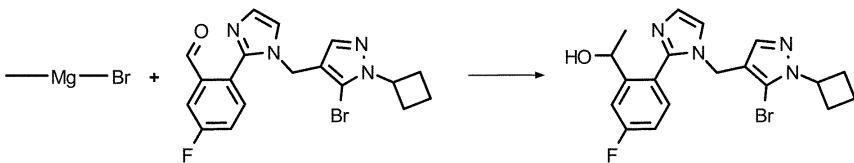
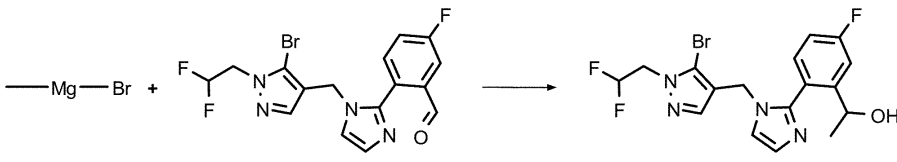
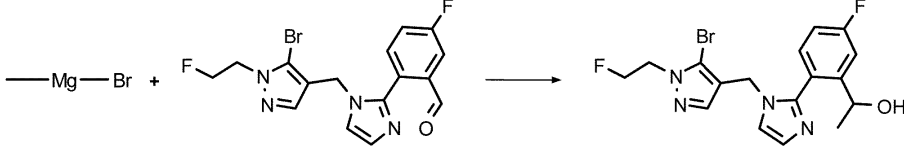
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

30

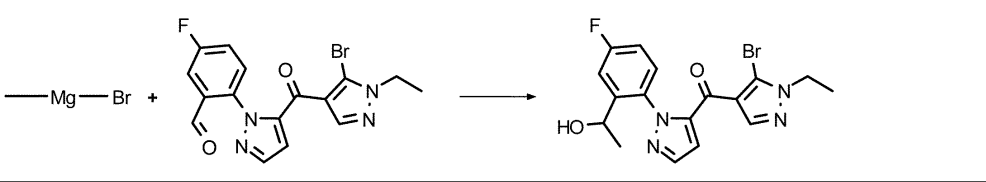
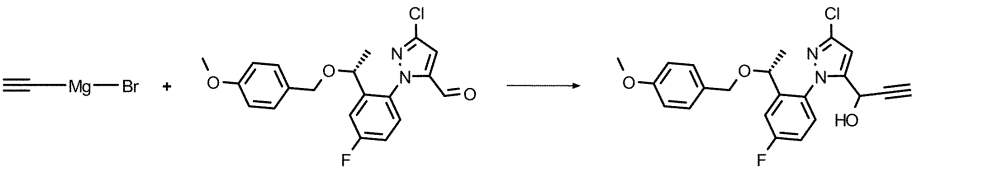
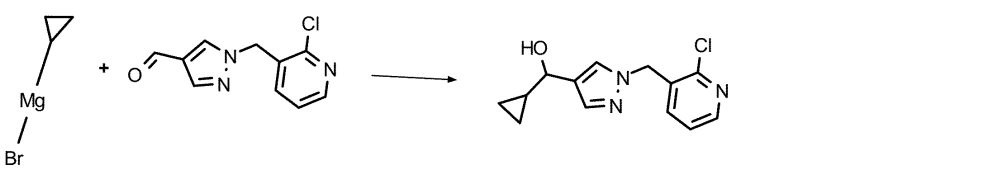
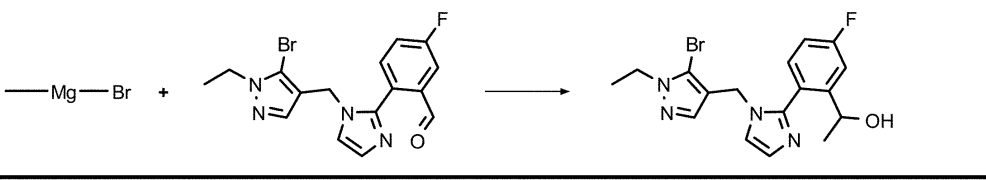
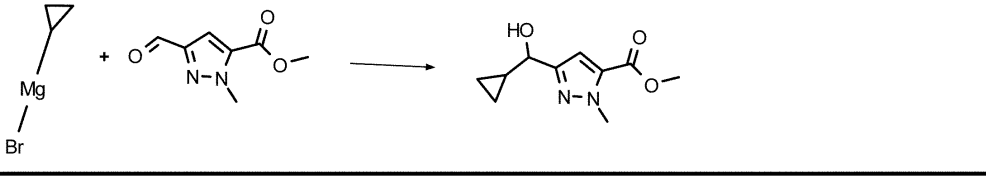
40

50

【表 28-1】

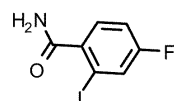
1-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)プロパ-2-イン-1-オール		
	m/z (ESI): 186 [M+H]	
1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)プロパ-2-イン-1-オール		
	m/z (ESI): 229 [M+H]	10
1-(2-(1-((5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
	m/z (ESI): 419 [M+H]	20
1-(2-(1-((5-ブロモ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
	m/z (ESI): 429 [M+H]	
1-[2-(1-{{5-ブロモ-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル}メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール		
	m/z (ESI): 411 [M+H]	30

【表 28-2】

(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノン	
	m/z (ESI): 407 [M+H]
1-(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-((R)-1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)プロパ-2-イン-1-オール	
	m/z (ESI): 415 [M+H]
(1-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(シクロプロピル)メタノール	
	m/z (ESI): 264 [M+H]
1-(2-(1-((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-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタノール	
	m/z (ESI): 393 [M+H]
メチル 3-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 211 [M+H]

【0394】

4-フルオロ-2-ヨードベンズアミドの合成
【化140】



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 D

MF (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 時間撹拌した。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。

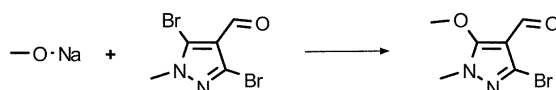
【0395】

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) の溶液に、予め冷却した、NH₃ 水溶液 (14 mL、370 mmol、28% の H₂O 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 時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この白色固体残渣を水及び PE で粉碎し、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]⁺.

10

【0396】

3-ブロモ-5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの合成
【化141】



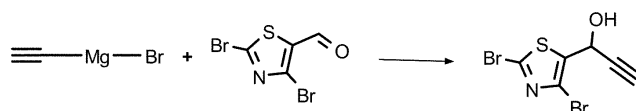
20

3, 5-ジブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (5.00 g、20.8 mmol) の撹拌 MeOH (40 mL) 溶液に、ナトリウムメタノラート (12.5 mL、62.5 mmol、5.0 M のメタノール溶液) を添加し、得られた混合物を 60℃ で 1 時間撹拌した。1 時間後、その反応混合物を真空中で濃縮し、溶媒を除去した。その残渣を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL) 及び EtOAc (30 mL) で希釈し、その後 EtOAc で抽出した (3 × 30 mL)。有機相を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製 3-ブロモ-5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (3.31 g、収率: 59%) を淡黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 219 [M+H]⁺.

30

【0397】

1-(2, 4-ジブロモチアゾール-5-イル) プロパー-2-イン-1-オール
【化142】



40

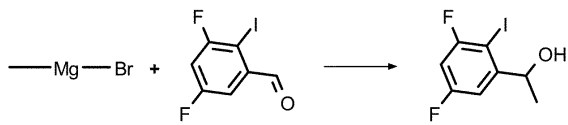
2, 4-ジブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルバルデヒド (2.0 g、7.3 mmol) の -78℃ の THF (20 mL) 溶液に、臭化エチニルマグネシウム (7.3 mL、7.3 mmol、1 M の THF 溶液) を N₂ 雰囲気下で添加した。添加後、その混合物を -78℃ で 2 時間撹拌した。この反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) でクエンチした。その反応混合物を真空中で濃縮し、DCM (30 mL) で希釈した。次いで、その混合物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (30% EtOAc を含む PE) によって精製して、1-(2, 4-ジブロモチアゾール-5-イル) プロパー-2-イン-1-オール (1.5 g、68%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 296 [M+H]⁺.

【0398】

50

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 9】

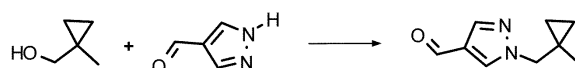
1-(3,5-ジフルオロ-2-ヨードフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 285 [M+H]

10

【 0 3 9 9 】

1-〔(1-メチルシクロプロピル)メチル〕-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの合成

【化 1 4 3】



(1-メチルシクロプロピル)メタノール(0.56 mL、5.8 mmol)及びTEA(0.89 mL、6.4 mmol)のDCM(20 mL)溶液に、塩化メタンスルホン(0.49 mL、6.4 mmol)を添加した。この混合物を0℃で1時間攪拌した。この溶液を、1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(836 mg、8.70 mmol)及びK₂CO₃(1.60 g、11.6 mmol)の混合物を含むDMF(10 mL)に添加し、その反応物を0℃で2時間攪拌した。その混合物を濾過し、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(25% EtOAcを含むPE)で精製し、1-〔(1-メチルシクロプロピル)メチル〕-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(350 mg、収率：37%)を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z)：165 [M+H]⁺。

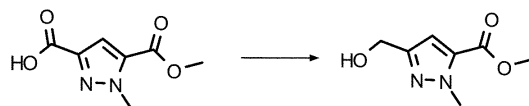
20

【 0 4 0 0 】

メチル3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

の合成

【化 1 4 4】



5-(メトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(5.70 g、30.9 mmol)のTHF(80 mL)溶液に、0℃でN₂下、BH₃・THF(61.9 mL、61.9 mmol、1 N)をゆっくりと添加した。その反応物を室温まで30分かけて加温し、その後65℃に4時間加熱した。室温まで冷却した後、MeOH(12 mL)をゆっくりと添加し、次いで溶媒を減圧下除去した。その残渣をMeOH(12 mL)に再溶解し、室温で20分間攪拌し、次いで蒸発乾固した。その残渣を水で希釈し、DCMで抽出した(50.0 mL×3)。合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。その粗製混合物を、その後シリカゲルクロマトグラフィー(33→100% EAを含むPE)により精製し、メチル3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(3.2 g、収率：61%)を白色固体として得た。LC-MS ESI (m/z)：17

40

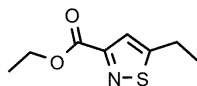
50

1 $[M+H]^+$.

【0401】

エチル 5-エチル-1, 2-チアゾール-3-カルボキシレート の合成

【化145】



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) 溶液に、酢酸アンモニウム (3.36 g、43.6 mmol)、AcOH (3.0 mL、52 mmol) を添加した。その反応混合物を 80℃ で 18 時間攪拌し、放冷し、その後減圧下濃縮した。その残渣を水で希釈し、10% Na₂CO₃ 水溶液で pH を 8 に調整した。得られた混合物を EtOAc で抽出した (2×50 mL)。合わせた有機抽出物を 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 (0→20% EtOAc を含む PE) により精製し、エチル 4-アミノ-2-オキソヘキサ-3-エノエート (1.2 g、40%) を淡黄色油として得た。LC/MS (ESI): m/z = 172 $[M+H]^+$.

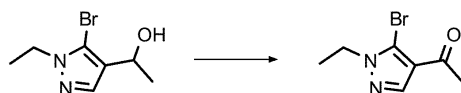
【0402】

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、3.8 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で終夜攪拌した。その混合物を濃縮し、その残渣を EA (50 mL) に溶解した。この溶液を 0℃ に冷却し、H₂O₂ (30%、5 mL) を添加した。その混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機抽出物を 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 (0→30% EtOAc を含む PE) によって精製し、エチル 5-エチル-1, 2-チアゾール-3-カルボキシレート (0.75 g、53%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI): m/z = 186 $[M+H]^+$.

【0403】

1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) エタノールの合成

【化146】



1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) エタノール (9.28 g、42.4 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、DMP (21.5 g、50.8 mmol) を 0℃ で 10 分かけて少しずつ添加した。添加後、その混合物を 0℃ でさらに 10 分間攪拌した。その混合物を、飽和 NaHCO₃ で pH 8 に調整し、次いで EA で抽出した (100 mL×3)。合わせた有機層を 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) で精製し、1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) エタノンを淡黄色油として得た (8.6 g、収率 93%)。LC/MS ESI (m/z): 217 $[M+H]^+$.

【0404】

4-ブロモ-3-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルの合成

10

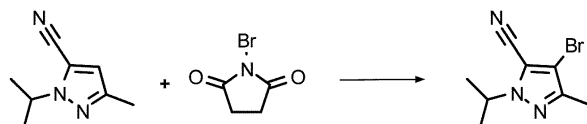
20

30

40

50

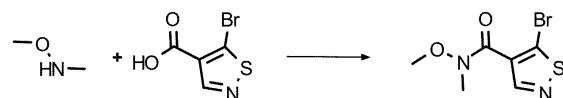
【化 1 4 7】



3-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (470 mg、3.15 mmol)、TFA (0.25 mL、3.4 mmol) 及び NBS (673 mg、3.78 mmol) の混合物を含む MeCN (20 mL) を室温で 1 時間 10
 攪拌した。その反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、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 (25% EtOAc を含む PE) で精製し、4-ブロモ-3-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (460 mg、収率 64%) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 228 [M+H]⁺。

【0 4 0 5】

5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルイソチアゾール-4-カルボキサミドの合成
 【化 1 4 8】



5-ブロモイソチアゾール-4-カルボン酸 (700 mg、粗製) の DCM (15 mL) 溶液に、HATU (1.6 g、4.4 mmol)、TEA (1.0 g、10 mmol) 及び N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (427 mg、4.40 mmol) を添加した。25℃で 16 時間攪拌した後、その反応物を DCM で希釈した。得られた混合物を H₂O、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→17% EtOAc を含む PE) で精製し、5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルイソチアゾール-4-カルボキサミド (220 mg、2 段階で収率 14%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 251 [M+H]⁺。

【0 4 0 6】

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 0】

5-エチル-N-メトキシ-N-メチルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	
	m/z (ESI): 185 [M+H]

【0 4 0 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

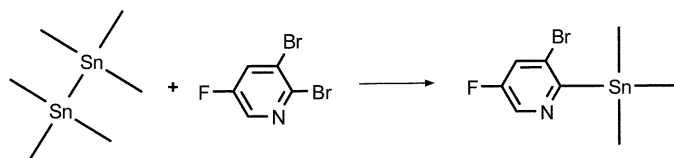
20

30

40

50

【化 1 4 9】

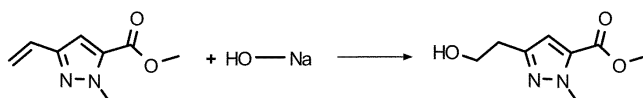


2,3-ジブロモ-5-フルオロピリジン (1.0 g、3.9 mmol)、ヘキサメチルジスタナン (1.35 g、4.12 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (0.23 g、0.20 mmol) の混合物を含むトルエン (50 mL) を N₂ 下、110℃で16時間加熱した。その混合物を濃縮し、EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣を中性 Al₂O₃ クロマトグラフィー (100% 石油エーテル) で精製し、3-ブロモ-5-フルオロ-2-(トリメチルスタニル)ピリジン (1.2 g、収率90%) を無色油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

【0408】

メチル3-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの合成

【化 1 5 0】

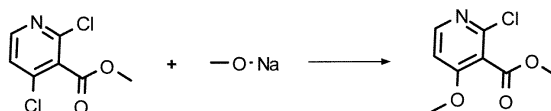


窒素雰囲気下、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (31.34 mL、15.67 mmol) をメチル3-エテニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (1.50 g、9.04 mmol) の0℃のジオキサン (50 mL) 溶液に添加し、その混合物を100℃で1時間攪拌した。水 (10 mL)、水酸化ナトリウム水溶液 (3.50 mL、31.0 mmol、10%水溶液) 及び過酸化水素 (3.2 mL、10%水溶液) を、反応混合物に0℃で連続的に滴下した。この混合物を、室温で0.5時間攪拌し、次いで水 (20 mL) 及び酢酸エチル (30 mL) を添加した。層を分離し、その水層を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (1.6% MeOHを含むDCM) により精製して、メチル3-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (1.10 g、66%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 185 [M+H]⁺.

【0409】

メチル2-クロロ-4-メトキシニコチネートの合成

【化 1 5 1】



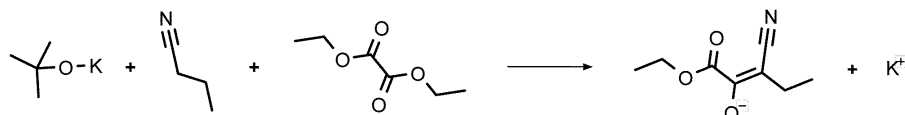
メチル2,4-ジクロロピリジン-3-カルボキシレート (2.40 g、11.6 mmol) 及びナトリウムメトキシド (2.06 g、11.6 mmol) の混合物を含むMe

OH (20 mL) を N_2 下、16 時間還流した。その混合物をセライトを通して濾過し、その濾液を EA (30 mL) で希釈した。この溶液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、メチル 2-クロロ-4-メトキシニコチネート (1.70 g、収率：72%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 202 $[M+H]^+$.

【0410】

カリウム (E)-3-シアノ-1-エトキシ-1-オキソペンタ-2-エン-2-オレートの合成

【化152】

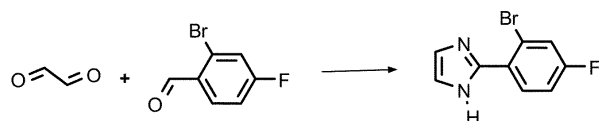


t-BuOK (8.10 g、72.4 mmol) 及び 18-クラウン-6 (1.91 g、7.24 mmol) の攪拌 THF (60 mL) 溶液に、シュウ酸ジエチル (10.57 g、72.35 mmol) の THF (10 mL) 溶液を N_2 下、0°C でシリンジを介して添加した。その反応物を 60°C に加熱し、次いでブチロニトリル (5.00 g、72.3 mmol) の THF (10 mL) 溶液を添加し、攪拌を 60°C で 30 分間続けた。その反応物を蒸発乾固して、粗製カリウム (E)-3-シアノ-1-エトキシ-1-オキソペンタ-2-エン-2-オレート (14.20 g、収率：93%) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 170 $[M+H]^+$.

【0411】

2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾールの合成

【化153】



2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (50.00 g、246.3 mmol) 及び オキサールアルデヒド (52.56 mL、492.6 mmol、40% H_2O 溶液) の混合物を含む EtOH (200 mL) に、 $NH_3 \cdot H_2O$ (113.8 mL、738.9 mmol、25% H_2O 溶液) を N_2 雰囲気下、室温で滴下した。添加後、得られた混合物を脱気し、50°C に加熱し、72 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 EA で希釈し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 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 = 3:1 ~ 2:1) で精製して、2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール (35.0 g、収率 59%) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 241 $[M+H]^+$.

【0412】

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

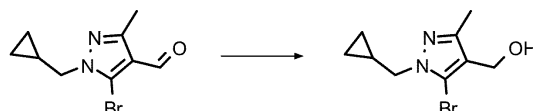
【表 3 1】

2-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール	
	m/z (ESI): 303 [M+H]

【0413】

【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】メタノールの合成

【化154】

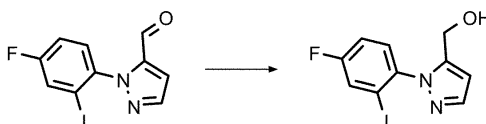
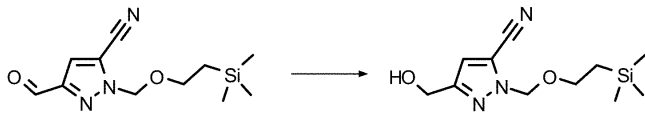


5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.80 g、7.41 mmol) の EtOH (15 mL) 溶液に、NaBH₄ (0.33 g、9.6 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 1 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (15 mL x 3)。合わせた有機溶液をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濃縮して、粗製 (5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (1.4 g、収率：77%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z：245 [M+H]⁺。

【0414】

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 2】

[1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
3-(ヒドロキシメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 254 [M+H]

【0415】

2-(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)-1,3-ジオキサランの合成

10

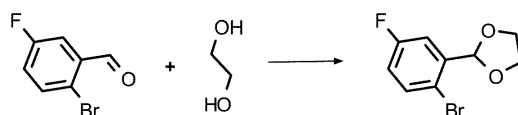
20

30

40

50

【化 1 5 5】



2-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒド (10.0 g、49.3 mmol) 及びエタン-1, 2-ジオール (9.16 g、148 mmol) の混合物を含む 25℃ のトルエン (100 mL) に、4-メチルベンゼンスルホン酸 (1.69 g、9.87 mmol) を、N₂ 雰囲気下で一度に添加した。添加後、その混合物を 120℃ で 16 時間攪拌した。得られた混合物を 2～5℃ に冷却し、次いで水及び EtOAc で希釈した。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、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→30% EtOAc を含む PE) により精製し、目的の生成物を黄色油として得た (10.0 g、収率：82%)。LC/MS ESI (m/z)：247 [M+H]⁺。

【0 4 1 6】

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
【化 1 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 4 1 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 3 3】

メチル 3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 195 [M+H]

【0 4 1 8】

(5-エチル-1, 2-チアゾール-3-イル) メタノールの合成

【化 1 5 7】



10

20

30

40

50

エチル 5-エチル-1,2-チアゾール-3-カルボキシレート (750 mg、4.05 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、DIBAL-H (13.5 mL、20.2 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、MeOH (0.5 mL)、その後水 (15 mL) を順次添加することによりクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を 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 (0 → 50% EtOAc を含む PE) により精製し、(5-エチル-1,2-チアゾール-3-イル) メタノール (510 mg、88%) を無色油として得た。LC/MS (ESI): m/z = 144 [M+H]⁺。

【0419】

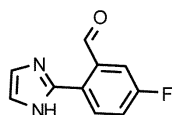
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表 34】

(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジイル)ジメタノール	
	m/z (ESI): 259 [M+H]
(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
(3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)イソチアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 288 [M+H]
(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	
	m/z (ESI): 167 [M+H]

【0420】

5-フルオロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアルデヒドの合成
【化 158】



n-BuLi (21.54 mL、53.86 mmol、2.5 N) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (6.25 mL、80.79 mmol) を、2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダ

ゾール（10.00 g、26.93 mmol）の無水THF（20 mL）溶液に、2つの異なるシリンジを介して30分かけて同時に滴下し、その間、内部温度を -78°C に維持した。添加後、その混合物を -78°C で10分間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。得られた混合物を室温までゆっくりと加温し、2 Nの HCl でpH6に酸性化した。この混合物を次いでエーテル（150 mL）で抽出した。その有機層を水及びブラインで洗浄し、 MgSO_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フラッシュカラムクロマトグラフィー（30% EtOAcを含むPE）によって精製し、5-フルオロ-2-（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）ベンズアルデヒド（6.0 g、収率70%）をオレンジ色の油として得た。LC/MS ESI（m/z）：321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0421】

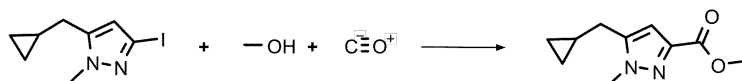
TFA（209 mL）のフラスコに、5-フルオロ-2-（1-〔2（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル}-1H-イミダゾール-2-イル）ベンズアルデヒド（45.0 g、141 mmol）を 20°C で少しずつ添加した。得られた溶液を室温で6時間攪拌し、その反応混合物を真空中で濃縮してTFAの大部分を除去した。その残渣を、ゆっくりと飽和 NaHCO_3 水溶液に 0°C で注いだ。得られた混合物をその後EAで抽出し（3 x 200 mL）、合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0→3% MeOHを含むDCM）により精製して、5-フルオロ-2-（1H-イミダゾール-2-イル）ベンズアルデヒド（23.0 g、収率86%）を白色固体として得た。LC/MS ESI（m/z）：191 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0422】

メチル5-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの合成

【化159】



30

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（2.50 g、9.54 mmol）、トリエチルアミン（2.90 g、28.6 mmol）、MeOH（50 mL）、及びPd（dppf） Cl_2 （698 mg、0.950 mmol）の混合物を、CO雰囲気下で3回脱気し、COバルーン下、 60°C で12時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、濾過し、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=5：1）で精製し、メチル5-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（1.50 g、収率81%）を褐色油として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：195.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

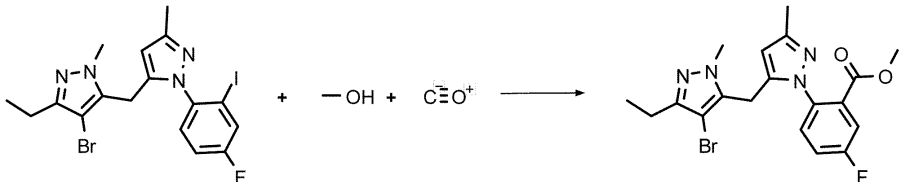
【0423】

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 3 5】

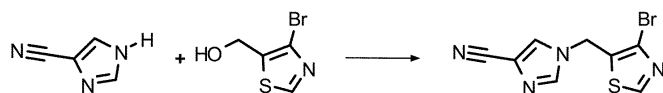
メチル 2-(5-((4-ブromo-3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンゾエート	
	m/z (ESI): 435 [M+H]

10

【0 4 2 4】

1-((4-ブromoチアゾール-5-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリルの合成

【化 1 6 0】



20

(4-ブromo-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール(480mg、2.40mmol)、1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(276mg、2.90mmol)及びトリフェニルホスフィン(1.3g、4.9mmol)の混合物を含む乾燥THF(30mL)に、DIAD(0.98mL、4.9mmol)を0℃で10分かけて滴下した。添加後、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、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%EtOAcを含むPE)で精製し、1-((4-ブromoチアゾール-5-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(220mg、収率:33%)を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 269 [M+H]⁺。

30

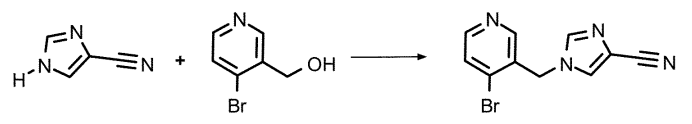
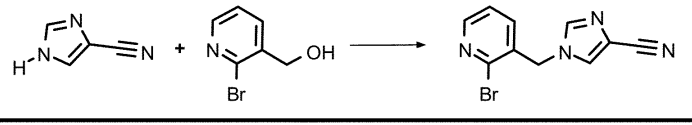
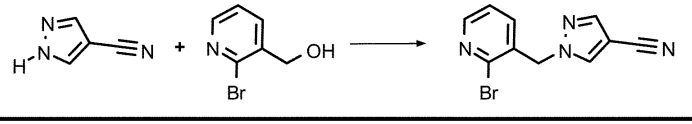
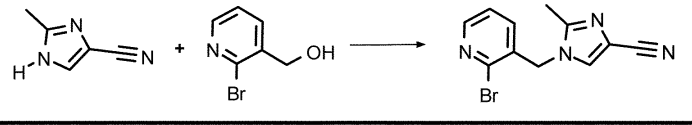
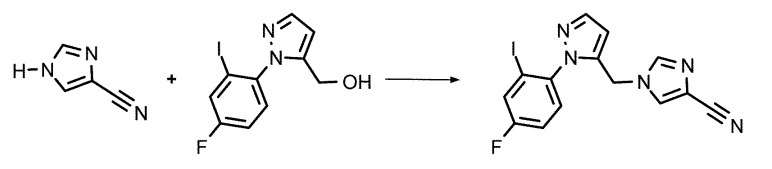
【0 4 2 5】

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：

40

50

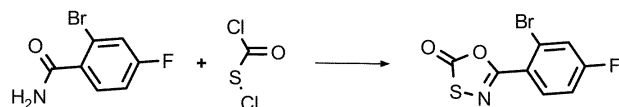
【表 3 6】

1-((4-ブロモピリジン-3-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
1-((2-ブロモピリジン-3-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
1-((2-ブロモピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
1-((2-ブロモピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 277 [M+H]
1-{{1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 394 [M+H]
1-[(5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 314 [M+H]

【0426】

5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサチアゾール-2-オンの合成

【化161】



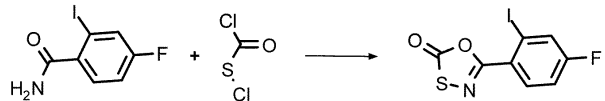
2-ブロモ-4-フルオロベンズアミド (4.43 g、20.3 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液に、クロロ (クロロスルファニル) メタノン (2.53 mL、30.5 mmol) を添加した。この混合物を 100℃ で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮し、その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0→50% EtOAc を含む PE) によって精製して、5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサチアゾール

ル-2-オン (3.90 g、収率69%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 276 [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37】

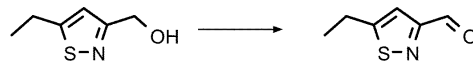
5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,3,4-オキサチアゾール-2-オン	
	m/z (ESI): 324 [M+H]

10

【0428】

5-エチル-1,2-チアゾール-3-カルバルデヒドの合成

【化162】



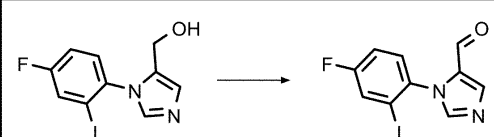
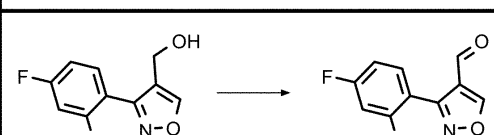
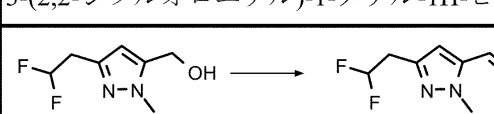
20

(5-エチル-1,2-チアゾール-3-イル)メタノール (510 mg、3.56 mmol) のDCM (15 mL) 溶液に、MnO₂ (3.10 g、35.6 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。濾過後、その濾液を減圧下濃縮し、5-エチル-1,2-チアゾール-3-カルバルデヒド (120 mg、24%) を淡黄色油として得た。LC/MS (ESI) : m/z = 142 [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：

【表38】

1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 317 [M+H]
3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-4-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 270 [M+H]
3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 175 [M+H]

30

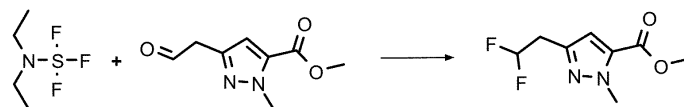
40

【0430】

メチル3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの合成

50

【化 1 6 3】



窒素雰囲気下、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（0.40 mL、3.0 mmol）を、メチル 1-メチル-3-（2-オキソエチル）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（1.5 g、2.9 mmol）の粗製 DCM（20 mL）溶液に 0℃ でゆっくりと添加した。この反応物をこの温度で 0.5 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液（50 mL）でクエンチした。得られた混合物を DCM で抽出した（3 × 10 mL）。合わせた抽出物を水（1 × 30 mL）及びブライン（30 mL）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。その残渣を分取 TLC（0 → 50% EtOAc を含む PE）により精製し、メチル 3-（2, 2-ジフルオロエチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（500 mg、85%）を白色固体として得た。LC/MS ESI（m/z）：205 [M+H]⁺。

【0 4 3 1】

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：

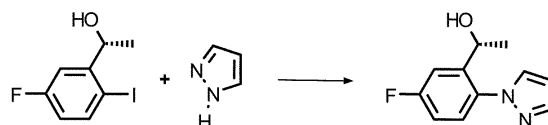
【表 3 9】

2-ブロモ-3-((4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-5-フルオロピリジン	
	m/z (ESI): 306 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 347 [M+H]

【0 4 3 2】

(R)-1-(5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エタン-1-オール

【化 1 6 4】



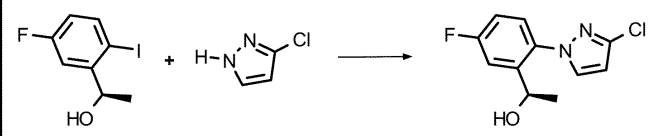
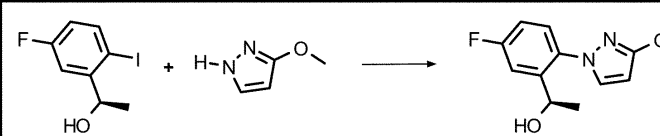
密閉管中、メチル [2-（メチルアミノ）エチル] アミン（0.41 mL、3.8 mmol）、(1R)-1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エタン-1-オール（5.0 g、19 mmol）、1H-ピラゾール（1.09 mL、22.6 mmol）、K₂CO₃（5.19 g、37.6 mmol）及び CuI（60 mg、1.9 mmol）の混合物を含む NMP（150 mL）を、N₂ 下、120℃ で 18 時間攪拌した。その反応混

合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、次いでＥｔＯＡｃで抽出した（１００ｍＬ×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％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－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル〕エタン－１－オール（３．６ｇ、９３％）を黄色油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）
 m/z ： ２０７．１ [M+H]⁺.

【０４３３】

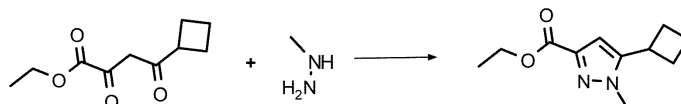
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表４０】

(R)-1-(2-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 241 [M+H]
(R)-1-(5-フルオロ-2-(3-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 237 [M+H]

【０４３４】

エチル５－シクロブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート
 の合成
 【化１６５】

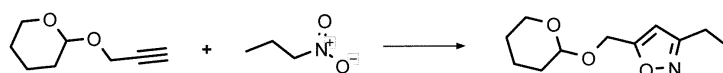


エチル４－シクロブチル－２，４－ジオキソブタノエート（６．２ｇ、３１ｍｍｏｌ）の酢酸（１５ｍＬ）溶液に、メチルヒドラジン（３．６ｇ、３１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。３時間後、その反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得、これをトルエン（２０ｍＬ）で希釈し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０→５０％ＥＡを含むＰＥ）により精製して、エチル５－シクロブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート（４．２ｇ、２０％）を黄色油として得た。ＬＣ／ＭＳ ＥＳＩ（ m/z ）： ２０９ [M+H]⁺.

【０４３５】

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

【化１６６】



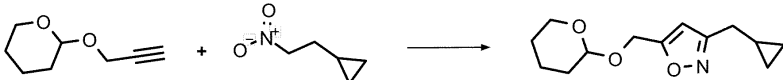
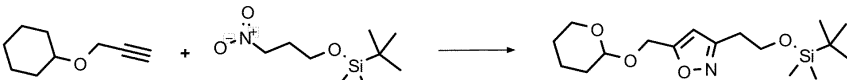
２－（プロパー－２－イン－１－イルオキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（５．００ｇ、３６．７ｍｍｏｌ）及び１－ニトロプロパン（７．００ｇ、７８．６ｍｍｏｌ）の撹拌トルエン（４０ｍＬ）溶液に、フェニルイソシアネート（１７．０ｍＬ、１１９ｍｍｏｌ

)、続いてトリエチルアミン (2.94 mL、21.2 mmol) 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 1 mL 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) によって精製して、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 (10.0 g、収率 61%) を黄色シロップとして得た。LC/MS ESI (m/z): 212 [M+H]⁺。

【0436】

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：

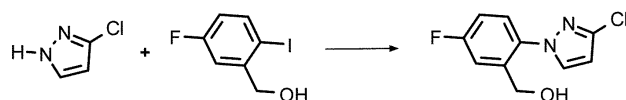
【表 41】

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-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)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	
	m/z (ESI): 342 [M+H]

【0437】

(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 167】



(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)メタノール (25.0 g、99.2 mmol) のトルエン (250 mL) 溶液に、3-クロロ-1H-ピラゾール (11.2 g、109 mmol)、K₂CO₃ (27.4 g、198.4 mmol) 及び CuI (1.9 g、9.9 mmol) を添加した。この反応物を、N₂ 下、120℃ で 12 時間攪拌した。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]⁺。

【0438】

1-[(2-ブROMOピリジン-3-イル)メチル]-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの合成

10

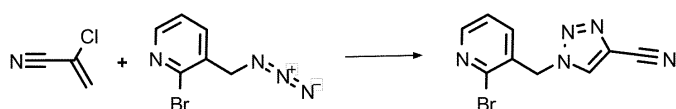
20

30

40

50

【化 1 6 8】



3-（アジドメチル）-2-ブロモピリジン（955 mg、4.48 mmol）と2-クロロプロパ-2-エンニトリル（0.90 mL、11 mmol）の混合物を含む水（30 mL）を80℃で12時間撹拌した。その反応物を室温まで冷却し、DCM（20 mL）で抽出し、飽和ブライン（20 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→100% EAを含むPE）により精製して、1-〔（2-ブロモピリジン-3-イル）メチル〕-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル（639 mg、収率54%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：264 [M+H]⁺。

【0439】

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 2】

1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 315 [M+H]

【0440】

〔5-ブromo-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 6 9】



エチル5-ブromo-1-（2-フルオロエチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（3.10 g、11.3 mmol）のTHF（50 mL）溶液に、DIBAL-H（22.6 mL、22.6 mmol、1 Mのトルエン溶液）を0℃で10分かけて滴下した。添加後、得られた溶液を室温でさらに3時間撹拌した。0℃まで冷却した後、その反応混合物をEtOAc（100 mL）及び1 NのHCl（100 mL）で処理し、有機層を分離し、水層をEtOAc（150 mL）で抽出した。合わせた有機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→50% EtOAcを含むPE）により精製して、〔5-ブromo-1-（2-フルオロエチル）-1H-ピラゾール-4-イル〕メタノール（2.1 g、収率83%）を白色固体として得た。LC-MS（ESI）実測値：223 [M+H]⁺。

【0441】

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

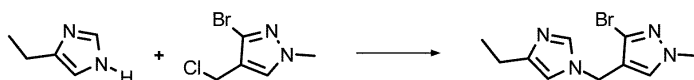
【表 4 3】

(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 177 [M+H]

【 0 4 4 2 】

3-ブromo-4-[(4-エチルイミダゾール-1-イル)メチル]-1-メチルピラゾールの合成

【化 1 7 0】

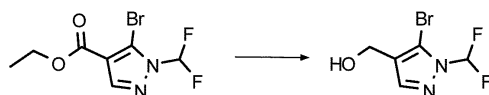


4-エチル-1H-イミダゾール (0.73 g、7.6 mmol) の攪拌 DMF (5.00 mL) 混合物に、NaH (0.22 g、9.1 mmol) を 0℃ で少しずつ添加した。得られた混合物を、0℃ で 30 分間攪拌した。上記混合物に、3-ブromo-4-(クロロメチル)-1-メチルピラゾール (1.91 g、9.11 mmol) を含む DMF (5 mL) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温でさらに 1 時間攪拌し、次いで H₂O でクエンチした。得られた混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、0→40% MeCN 水溶液 + 1% NH₃ 水) で直接精製し、3-ブromo-4-[(4-エチルイミダゾール-1-イル)メチル]-1-メチルピラゾール (1.9 g、93%) を淡褐色油として得た。LC-MS (ESI) m/z: 269 [M+H]⁺。

【 0 4 4 3 】

(5-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールの合成

【化 1 7 1】



エチル 5-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (2.00 g、7.43 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、DIBAL-H (18.6 mL、18.6 mmol、1 M のトルエン溶液) を、-78℃ で 30 分かけて添加した。添加中、内部温度を監視して -60℃ 未満に維持した。この反応物を -78℃ で 1 時間攪拌し、その後 HCl 水溶液 (1 M) に 0℃ でゆっくりと添加してクエンチした。その混合物を EtOAc 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、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クロマトグラフィー (30% EtOAc を含む PE) によって精製し、(5-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (1.5 g、収率 89%) を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 227 [M+H]⁺。

【 0 4 4 4 】

(4-ブromoオキサゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールの合成

10

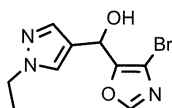
20

30

40

50

【化 1 7 2】



(4-ブロモオキサゾール-5-イル)メタノール(2.90 g、16.3 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン(10.4 g、24.4 mmol)を添加した。その反応物を室温で2時間攪拌し、濾過し、その濾液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(0→30% EtOAcを含むPE)で精製して、4-ブロモオキサゾール-5-カルバルデヒド(2.49 g、収率87%)を淡黄色固体として得た。

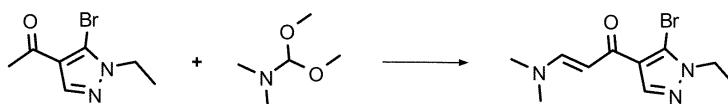
【0 4 4 5】

1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール(3.14 g、14.2 mmol)のTHF(30 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(13.1 mL、17.0 mmol、1.3 MのTHF溶液)を-10℃で滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌し、その後-10℃に冷却した。4-ブロモオキサゾール-5-カルバルデヒド(2.49 g、14.2 mmol)の10 mLのTHF溶液を滴下した。氷浴を取り外し、攪拌を室温で1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、その後EAで抽出した(3×20 mL)。合わせた有機相を水(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)により精製して、(4-ブロモオキサゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(1.21 g、収率31%)を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 272 [M+H]⁺。

【0 4 4 6】

(E)-1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オンの合成

【化 1 7 3】



1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オン(4.00 g、18.4 mmol)及びDMF-DMA(80 mL)の混合物を110℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、この混合物をオイルポンプにより真空中で濃縮して、粗製(E)-1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オンを淡黄色固体として得た(2.6 g、収率: 51%)。LC/MS ESI (m/z): 272 [M+H]⁺。

【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：

10

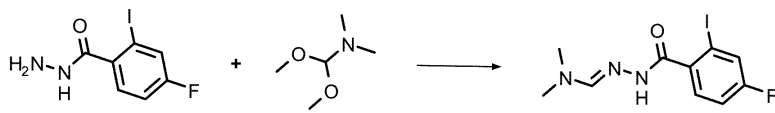
20

30

40

50

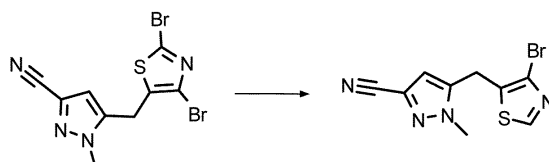
【表 4 4】

(E)-N'-(4-フルオロ-2-ヨードベンゾイル)-N,N-ジメチルホルモヒドラゾンアミド	
	m/z (ESI): 336 [M+H]

【0 4 4 8】

5-((4-ブロモチアゾール-5-イル)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 1 7 4】

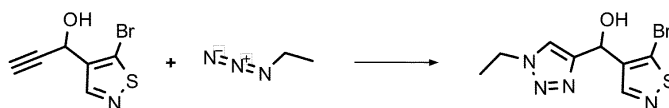


5-[(ジブロモ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(0.700g、1.93mmol)、Pd/C(0.07g、10重量%)の混合物を含むMeOH(20mL)を、1気圧のH₂下、50℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、その濾液を真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0→25%EAを含むPE)により精製し、5-((4-ブロモチアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(0.45g、収率78%)を無色油として得た。LC/MS(ESI)(m/z): 283 [M+H]⁺

【0 4 4 9】

(5-ブロモイソチアゾール-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 1 7 5】



1-(5-ブロモイソチアゾール-4-イル)プロパー-2-イン-1-オール(100mg、0.46mmol)のt-BuOH(1mL)及びH₂O(1mL)溶液に、ナトリウム(R)-2-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-オレート(4.5mg、0.02mmol)、アジドエタン(1.2MのTHF溶液、2.0mL、2.3mmol)及びCuSO₄(3.6mg、0.02mmol)を、N₂下、25℃で添加した。50℃で16時間攪拌した後、その反応物をEtOAcで希釈した。得られた混合物をH₂O、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。濾過後、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(シリカゲル、0→100%EAを含むPE)で精製して、(5-ブロモイソチアゾール-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(60mg、収率45%)を黄色油として得た。LC/MS(ESI)m/z: 289 [M+H]⁺

【0 4 5 0】

10

20

30

40

50

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 5 - 1】

(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 334 [M+H]
4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 318 [M+H]
(1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 257 [M+H]
(2,4-ジブロモチアゾール-5-イル)(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 369 [M+H]

10

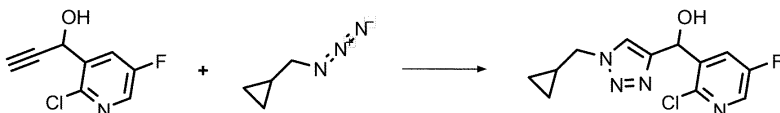
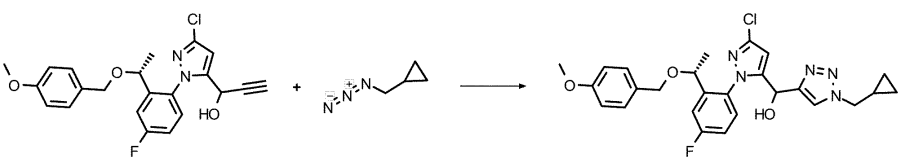
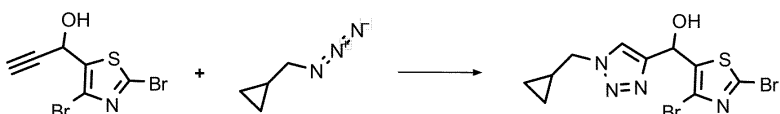
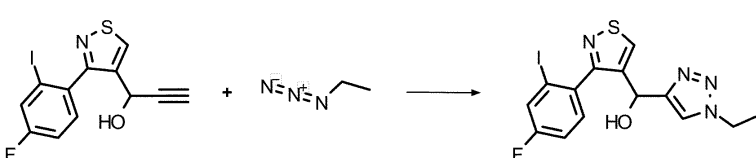
20

30

40

50

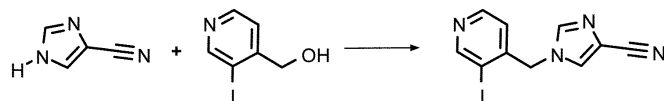
【表 4 5 - 2】

(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)[1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-((R)-1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 512 [M+H]
[1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル](ジブromo-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 393 [M+H]
(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)[3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,2-チアゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 431 [M+H]

【0 4 5 1】

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

【化 1 7 6】



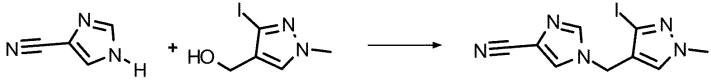
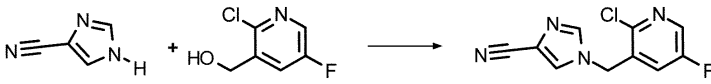
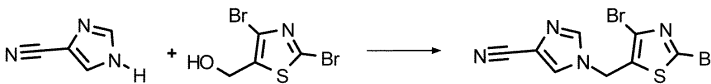
PPh₃ (1.43 g、5.45 mmol) の 0℃ の THF (16 mL) 溶液に、N₂ 雰囲気下、DIAD (1.1 g、5.45 mmol) の THF (16 mL) 溶液を添加した。添加後、その混合物を 0℃ で白色固体が沈殿するまで攪拌した。この混合物に、1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (304 mg、3.27 mmol) を含む THF (8 mL)、続いて (3-ヨードピリジン-4-イル)メタノール (640 mg、2.72 mmol) を含む THF (8 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。その残渣を DCM (60 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 (50% EtOAc を含む PE) により精製して、1-((3-ヨードピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

(890 mg、収率：53%)を淡黄色油として得た。LC-MS (ESI) : m/z 311 [M+H]⁺.

【0452】

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：

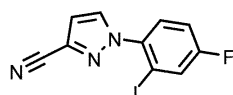
【表46】

1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル		
		m/z (ESI): 314 [M+H]
1-((2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル		
		m/z (ESI): 237 [M+H]
1-[(ジブromo-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル		
		m/z (ESI): 347 [M+H]

【0453】

1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルの合成

【化177】



攪拌濃 H_2SO_4 (25 mL) のフラスコに、 $NaNO_2$ (2.93 g、42.5 mmol) を0℃で数回に分けて添加した。その混合物を50℃に加熱し、この温度で1時間攪拌した。この亜硝酸塩混合物を0℃まで冷却し、取り置いた。別途、濃 H_2SO_4 (3.97 g、40.5 mmol) を、4-フルオロ-2-ヨードアニリン (9.60 g、40.5 mmol) を含む $AcOH$ (40 mL) 溶液に室温で添加した。この溶液を、元の亜硝酸塩混合物に0℃で滴下した。添加が完了した後、その混合物を50℃に1時間加熱した。次いで、その反応混合物を、エチル2,3-ジシアノプロパノエート (9.24 g、60.8 mmol) 及び無水 $NaOAc$ (49.82 g、607.6 mmol) の H_2O (100 mL) 懸濁液に5℃で添加した。15℃で15時間攪拌した後、その反応混合物を水で希釈し、 DCM (250 mL) で抽出した。その有機層を30% NH_4OH 水溶液 (150 mL) とともに2時間激しく攪拌した。その有機相を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→70% $EtOAc$ を含む PE) で精製して、5-アミノ-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (11 g、83%) を褐色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 329 [M+H]⁺

【0454】

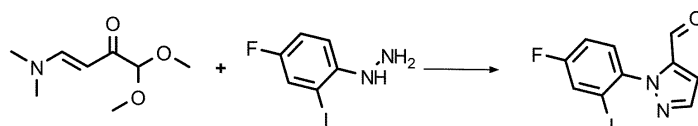
5-アミノ-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (12.0 g、36.6 mmol) 及び亜硝酸イソペンチル (12.8 g、110 mmol) の25℃の THF (150 mL) 溶液を70℃に加熱し、16時間攪拌

した。この反応物を EtOAc で希釈した。得られた混合物を H₂O、その後ブラインで洗淨した。その有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥した。濾過後、その濾液を真空下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで、PE/EA (0→20%) で溶出して精製し、1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (6.0 g、収率 52%) を透明油として得た。LC/MS ESI (m/z): 314 [M+H]⁺.

【0455】

1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドの合成

【化178】



(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ヒドラジン (4.10 g、16.3 mmol) の EtOH (100 mL) 懸濁液に [(1E)-4,4-ジメトキシ-3-オキソブター-1-エン-1-イル]ジメチルアミン (2.82 g、16.3 mmol) を添加した。得られた混合物を還流にて 48 時間加熱し、次いで濃縮した。粗製残渣のアセトン (50 mL) 溶液に、6 N の HCl (10 mL) を添加した。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、次いで酢酸エチルと水の間で分配した。この有機抽出物を水、飽和重炭酸ナトリウム、及びブラインで洗淨し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その残渣を濃縮乾固して、粗製 1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (4.50 g、収率: 88%) を黒色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 317 [M+H]⁺.

【0456】

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】

エチル 1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 375 [M+H]
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)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 500 [M+H]

【0457】

3,5-ジフルオロ-2-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミドの合成

10

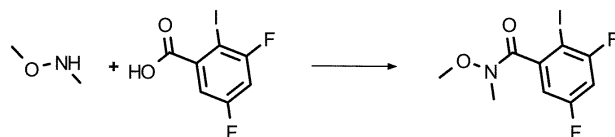
20

30

40

50

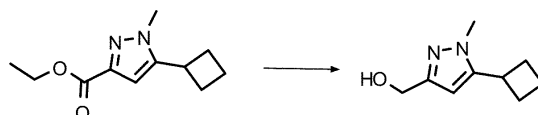
【化 1 7 9】



3, 5-ジフルオロ-2-ヨード安息香酸 (11.3 g、39.8 mmol)、EDCI (9.92 g、51.7 mmol)、HOBt (6.99 g、51.7 mmol)、メトキシ(メチル)アミン (2.92 g、47.9 mmol) 及び DIPEA (15.40 g、119.4 mmol) の混合物を含む DMF (40 mL) を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を濃縮し、EA (80 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した (40 mL x 3)。合わせた有機層を分離し、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フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、3, 5-ジフルオロ-2-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (12 g、92%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI): m/z 328 [M+H]⁺。

【0 4 5 8】

(5-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノールの合成
【化 1 8 0】



エチル 5-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (4.20 g、20.2 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (33.6 mL、50.4 mmol、1.5 M の THF 溶液) を -78℃ で滴下した。その混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。1 時間後、該反応混合物を EA (20 mL) により希釈し、次いで水 (2 mL)、NaOH 水溶液 (15%、2 mL) 及び水 (5 mL) を 0℃ で順に加えた。室温まで加温した後、無水 MgSO₄ を添加し、攪拌を 15 分間続けた。その混合物を濾過し、その濾液を真空中で濃縮して、粗製 (5-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノール (2.86 g、85%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 167 [M+H]⁺。

【0 4 5 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：

【表 4 8】

(5-ブロモ-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): 241 [M+H] ⁺

【0 4 6 0】

(3-エチルイソオキサゾール-5-イル) メタノールの合成

10

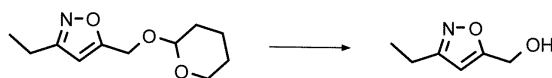
20

30

40

50

【化 1 8 1】



3-エチル-5-[(オキサソ-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、激しく撹拌した。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) で精製して、(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%) を淡黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z) : 128 [M+H]⁺。

【0 4 6 1】

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：

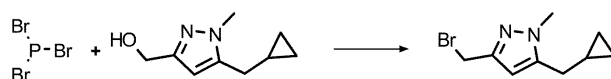
【表 4 9】

(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-(2,2-ジフルオロエチル)イソオキサゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 164 [M+H]

【0 4 6 2】

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

【化 1 8 2】



(5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール (410 mg、2.47 mmol) の撹拌 DCM (10 mL) 溶液に、三臭化リン (2.00 g、7.40 mmol) の DCM (5 mL) 溶液を N₂ 下、0℃ で滴下した。この反応物を 0℃ で 2 時間撹拌し、飽和 NaHCO₃ (30 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により、PE/EtOAc (9:1→4:1) で溶出して精製し、3-(プロモメチル)-5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール (285 mg、収率 50%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 229 [M+H]⁺。

【0 4 6 3】

5-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルの合成

10

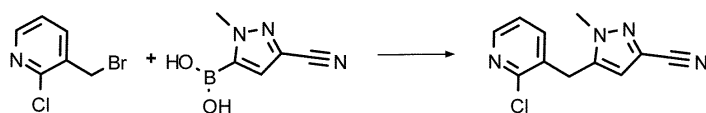
20

30

40

50

【化 1 8 3】



3-(ブロモメチル)-2-クロロピリジン (2.07 g、10.1 mmol)、(3-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ボロン酸 (1.52 g、10.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.81 g、0.70 mmol) のトルエン (20 mL) 及び EtOH (4 mL) 溶液に、Na₂CO₃ (2.13 g、20.1 mmol) を添加した。その反応物を N₂ で 3 回脱気し、その後 100℃ で終夜攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、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→50% EtOAc を含む PE) により精製し、5-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (675 mg、29%) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 233 [M+H]⁺. 【0464】

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 5 0】

5-((2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-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): 251 [M+H]
4-ブロモ-3-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 311 [M+H]
5-(2-ブロモベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 276 [M+H]
5-((3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)イソチアゾール-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): 377 [M+H]

【0465】

(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

10

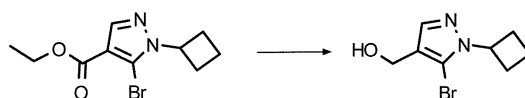
20

30

40

50

【化 1 8 4】

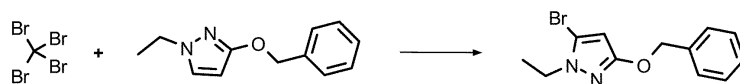


−60℃で、エチル5-ブロモ-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (1.9 g、7.0 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、DIBAL-H (1 Mのトルエン溶液、20.9 mL、20.9 mmol) を−60℃で滴下した。次いでこの混合物を0℃で3時間攪拌した。その反応混合物をEA (20 mL)、及び水 (1 mL) で希釈し、次いで15%水酸化ナトリウム溶液 (1 mL) 及び水 (2.5 mL) を順次添加した。室温まで加温した後、無水硫酸マグネシウムを添加し、攪拌を15分間続けた。得られた混合物を濾過し、その濾液を飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、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→10% EtOAcを含むPE) で精製し、(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 (1.6 g、15%) を淡黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z) : 231 [M+H]⁺.

【0 4 6 6】

3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾールの合成

【化 1 8 5】



3-(ベンジルオキシ)-1-エチル-1H-ピラゾール (11.5 g、56.9 mmol) の攪拌THF (200 mL) 溶液に、n-BuLi (27.3 mL、68.3 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 (22.6 g、68.2 mmol) のTHF (50 mL) 溶液を添加した。この反応物を、−78℃でさらに1.5時間攪拌し、その後飽和NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、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→25% EtOAcを含むPE) により精製し、3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール (8.3 g、収率52%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z) : 281.0 [M+H]⁺.

【0 4 6 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：

10

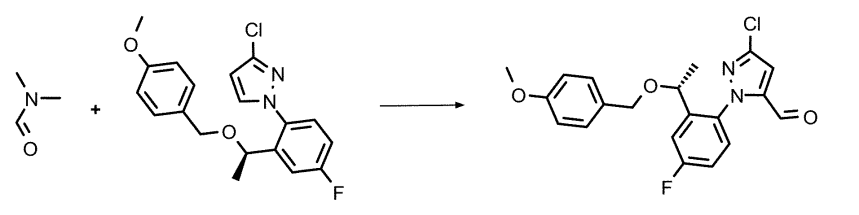
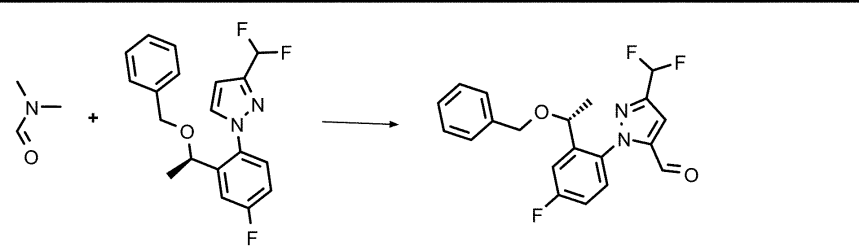
20

30

40

50

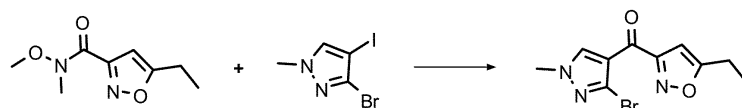
【表 5 1】

(R)-3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 389 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 375 [M+H]

【0468】

(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) (5-エチルイソオキサゾール-3-イル) メタノンの合成

【化186】



3-ブロモ-4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール (500mg、1.74mmol) の攪拌 THF (10mL) 溶液に、i-PrMgBr (2.1mL、2.1mmol、1MのTHF溶液) を N₂ 下、0℃で添加した。0℃で1時間攪拌後、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 (360mg、1.95mmol) の THF (2mL) 溶液を滴下した。この反応物を、0℃でさらに1時間攪拌し、その後飽和 NH₄Cl (10mL) でクエンチし、EtOAcで抽出した (30mL x 2)。合わせた有機相をブライン (20mL) 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 (25% EtOAc を含む PE) で精製し、3-(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-5-エチル-1,2-オキサゾール (400mg、収率77%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 284.3 [M+H]⁺。

【0469】

2-ブロモ-3-((4-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-フルオロピリジンの合成

10

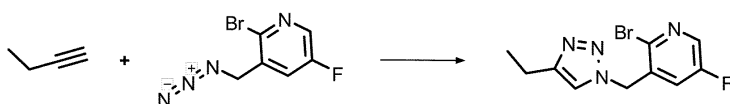
20

30

40

50

【化 1 8 7】

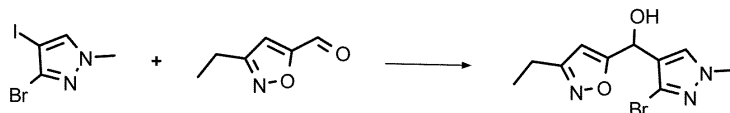


1-ブチンの溶液（約0.2 M、12 mL）に、3-（アジドメチル）-2-ブロモ-5-フルオロピリジン（350 mg、1.52 mmol）及びCuI（57 mg、0.30 mmol）を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いでセライトを通して濾過した。その濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝10：1～3：1）により精製し、2-ブロモ-3-〔（4-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）メチル〕-5-フルオロピリジン（130.0 mg、収率30%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）：m/z＝285 [M+H]⁺。

【0 4 7 0】

（3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）（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 8 8】



3-ブロモ-4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール（1.43 g、4.98 mmol）のTHF（10 mL）混合物に、臭化イソプロピルマグネシウム（1 MのTHF溶液、5.48 mL、5.48 mmol）をN₂下、0℃でゆっくりと添加した。この混合物を0℃で1時間攪拌した。この混合物に、3-エチルイソオキサゾール-5-カルバルデヒド（0.62 g、5.0 mmol）の乾燥THF（3 mL）溶液を0℃で10分かけて滴下し、得られた混合物を0℃でさらに1時間攪拌した。この反応混合物を氷水によりクエンチし、その後EtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、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＝3：1）で精製して、（3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）（3-エチルイソオキサゾール-5-イル）メタノール（900 mg、収率：63%）を黄色油として得た。LC/MS ESI（m/z）：286 [M+H]⁺。

【0 4 7 1】

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

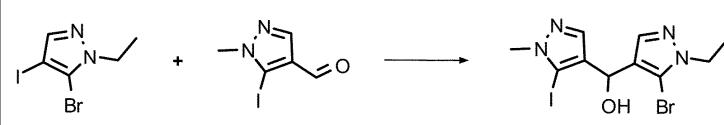
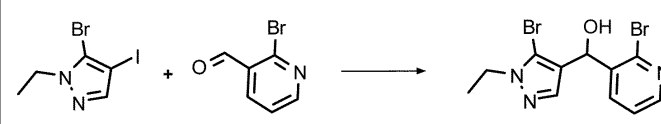
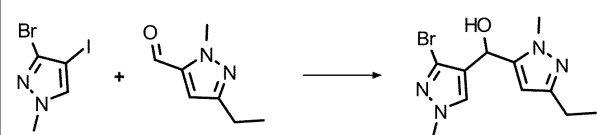
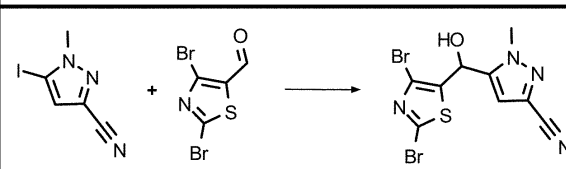
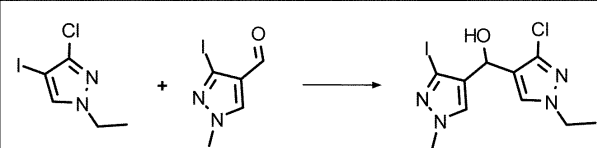
20

30

40

50

【表 5 2 - 1】

(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-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 411 [M+H]
(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(2-ブロモピリジン-3-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 299 [M+H]
5-[(ジブロモ-1,3-チアゾール-5-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	
	m/z (ESI): 377 [M+H]
(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 367 [M+H]

10

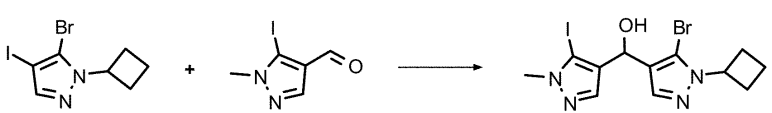
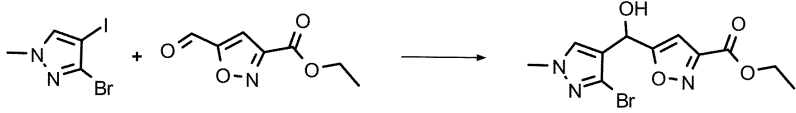
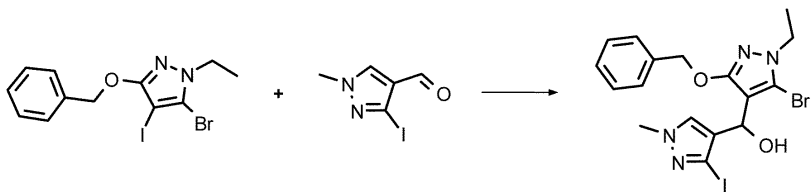
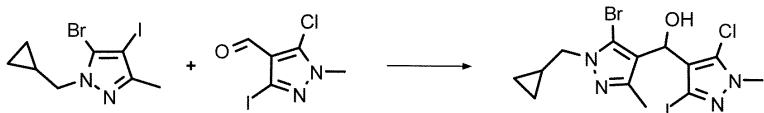
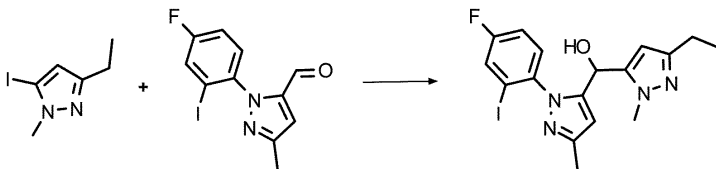
20

30

40

50

【表 5 2 - 2】

(5-ブromo-1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)(5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 437 [M+H]
エチル 5-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 330 [M+H]
(3-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 517 [M+H]
[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](5-クロロ-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 485 [M+H]
(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 441 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 5 2 - 3】

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-ヨードピリジン-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 408 [M+H]
(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 491 [M+H]
(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(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): 299 [M+H]
(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-ヨード-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(5-エチル-1,2-チアゾール-3-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 302 [M+H]
(2-クロロピリジン-3-イル)(1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 265 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 5 2 - 4】

(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-エチルイソチアゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 302 [M+H]
(2-クロロピリジン-3-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): 278 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)(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): 501 [M+H]
(3-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 411 [M+H]
(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1,3-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 313 [M+H]
(3-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-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): 347 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 5 2 - 5】

(3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 313 [M+H]
(3-ブromo-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 491 [M+H]
(ジブromo-1,3-チアゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 368 [M+H]
5-((1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-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	
	m/z (ESI): 438 [M+H]
3-((5-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 415 [M+H]
(5-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-エチル-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 411 [M+H]

【表 5 2 - 6】

(3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 325 [M+H]

10

20

30

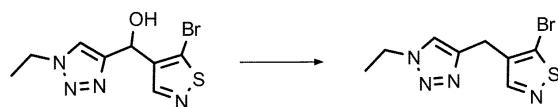
40

50

【0472】

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

【化189】



(5-ブロモイソチアゾール-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(60mg、0.20mmol)のTFA(3mL)溶液に、TES(193mg、1.60mmol)を添加した。その混合物を70℃に加熱し、2時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた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。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→40%EAを含むPE)で精製して、5-ブロモ-4-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソチアゾール(50mg、収率88%)を黄色油として得た。LC/MS(ESI) m/z: 273 [M+H]⁺

【0473】

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

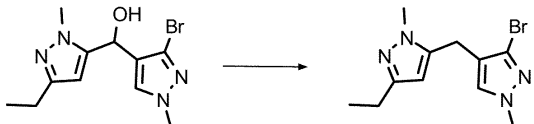
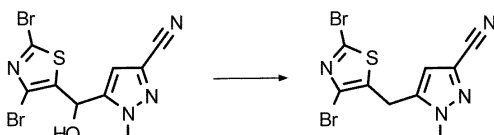
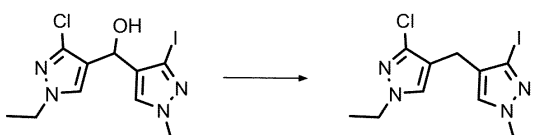
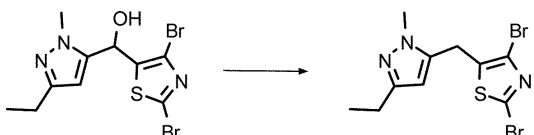
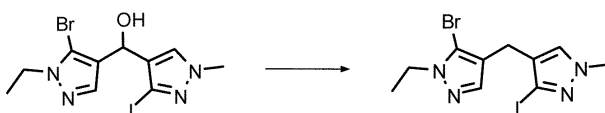
20

30

40

50

【表 5 3 - 1】

4-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 343 [M+H]
3-ブromo-4-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 283 [M+H]
5-[(ジブromo-1,3-チアゾール-5-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): 361 [M+H]
3-クロロ-1-エチル-4-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 351 [M+H]
2,4-ジブromo-5-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チアゾール		
		m/z (ESI): 364 [M+H]
5-ブromo-1-エチル-4-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 395 [M+H]

10

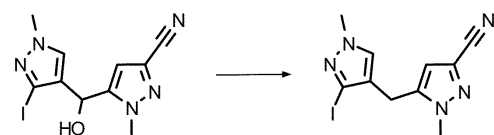
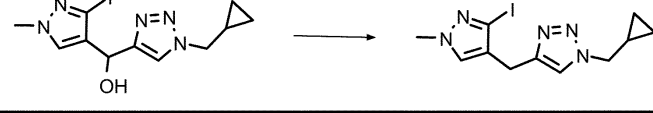
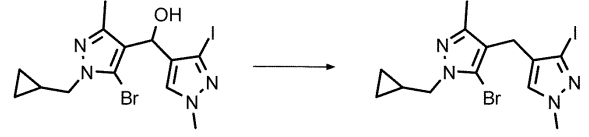
20

30

40

50

【表 5 3 - 2】

1-エチル-4-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 318 [M+H]
5-((3-ヨード-1-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-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 328 [M+H]
3-ヨード-1-メチル-4-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 371 [M+H]
1-(シクロプロピルメチル)-4-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 344 [M+H]
5-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(3-ヨード-1-メチル-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): 435 [M+H]
5-ブromo-4-((5-クロロ-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)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): 469 [M+H]

10

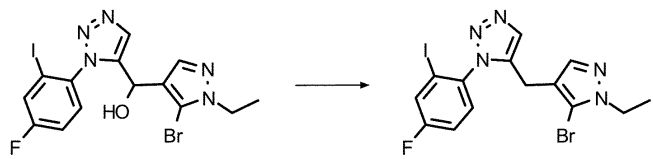
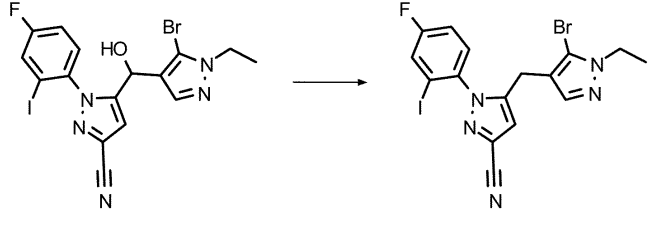
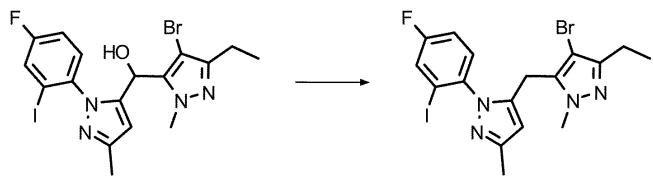
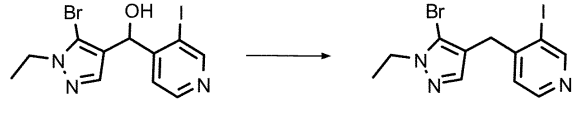
20

30

40

50

【表 5 3 - 3】

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-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 476 [M+H]
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-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 500 [M+H]
4-ブromo-3-エチル-5-((1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 503 [M+H]
4-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-ヨードピリジン	
	m/z (ESI): 392 [M+H]
4-ブromo-3-((5-ブromo-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]

10

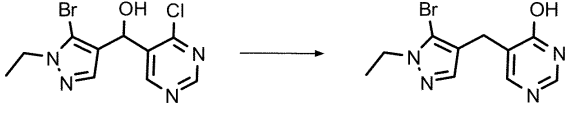
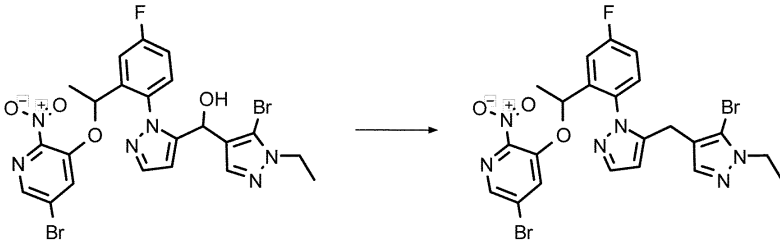
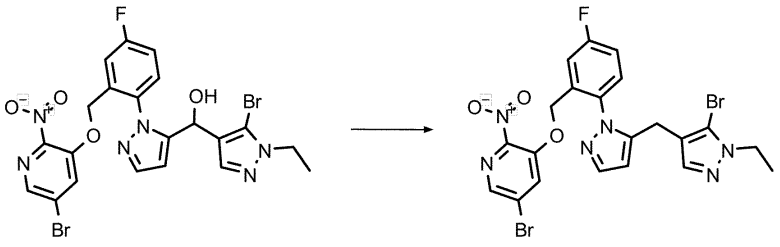
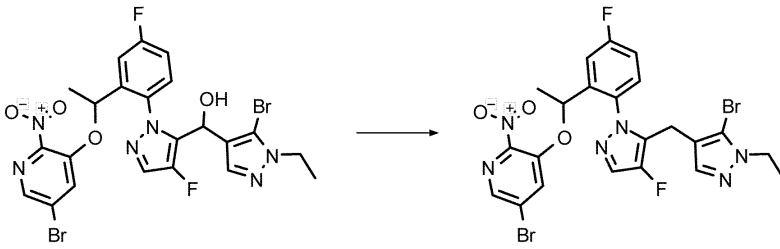
20

30

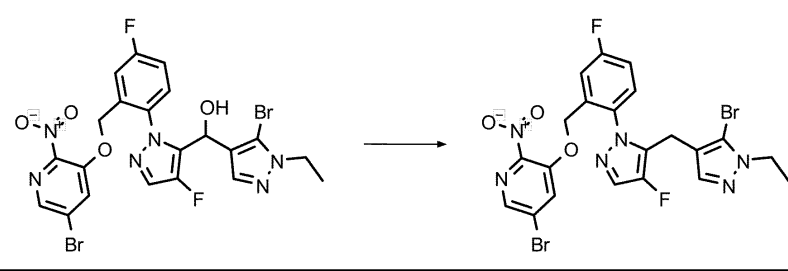
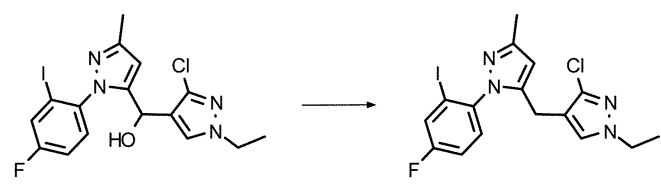
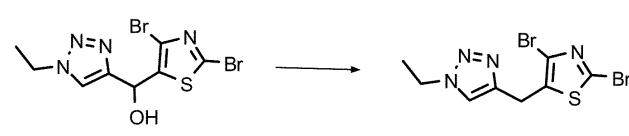
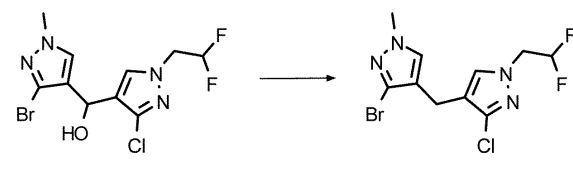
40

50

【表 5 3 - 4】

5-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリミジン-4-オール	
	m/z (ESI): 283 [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-ピラゾール-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-((2-(5-((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-1-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 579 [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)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-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): 611 [M+H]

【表 5 3 - 5】

5-ブロモ-3-((2-(5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 597 [M+H]
2-クロロ-3-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-5-フルオロピリジン	
	m/z (ESI): 241 [M+H]
3-クロロ-1-エチル-4-((1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 445 [M+H]
4-[(ジブromo-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 351 [M+H]
3-ブロモ-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)-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 339 [M+H]

10

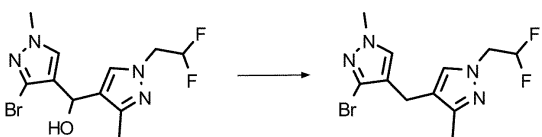
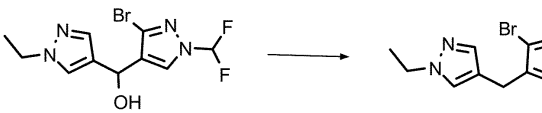
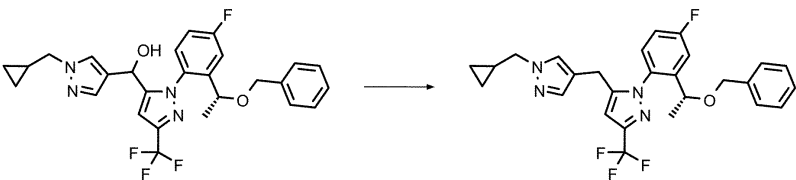
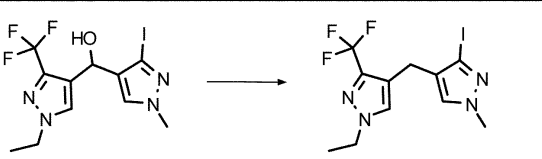
20

30

40

50

【表 5 3 - 6】

4-[(3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
3-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-4-[(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): 305 [M+H]
3-[(3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-エチル-1,2-チアゾール	
	m/z (ESI): 286 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-5-((1-(シクロプロピルメチル)-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): 499 [M+H]
1-エチル-4-((3-ヨード-1-メチル-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): 385 [M+H]
2-クロロ-3-{[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}-5-フルオロピリジン	
	m/z (ESI): 267 [M+H]

10

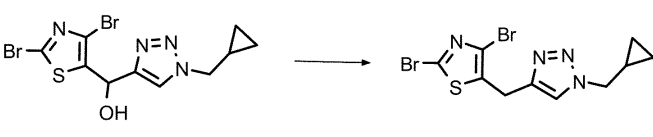
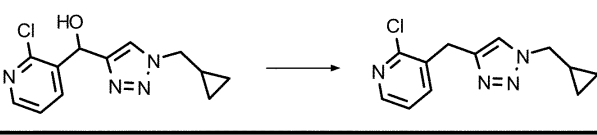
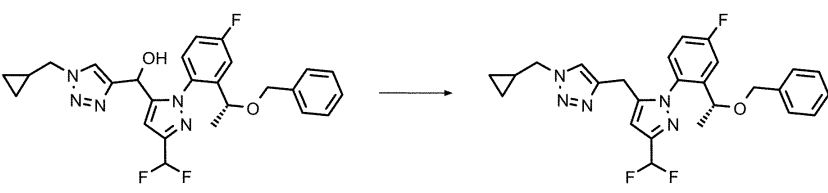
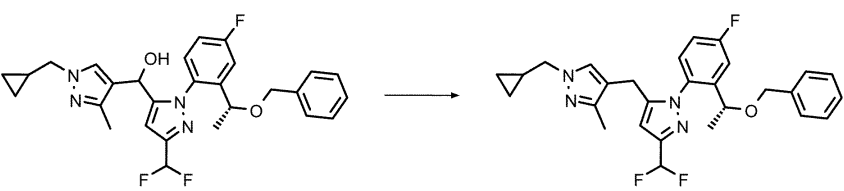
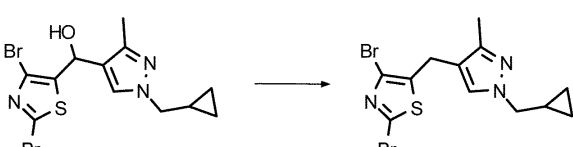
20

30

40

50

【表 5 3 - 7】

1-(シクロプロピルメチル)-4-[(ジブロモ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 377 [M+H]
2-クロロ-3-((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)ピリジン	
	m/z (ESI): 249 [M+H]
(R)-4-((1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 482 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 495 [M+H]
2,4-ジブロモ-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]-1,3-チアゾール	
	m/z (ESI): 390 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 5 3 - 8】

(R)-1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-5-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 481 [M+H]
3-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-イル]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 329 [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)ピリジン	
	m/z (ESI): 262 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-5-((1-エチル-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 485 [M+H]
2-クロロ-3-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリジン	
	m/z (ESI): 248 [M+H]

10

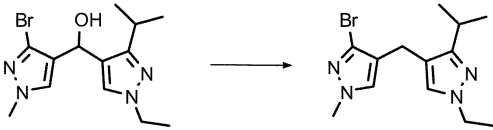
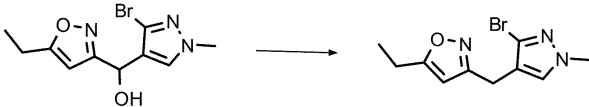
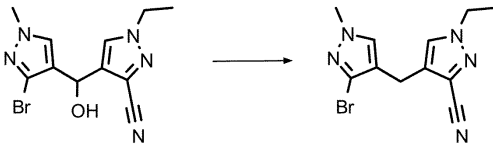
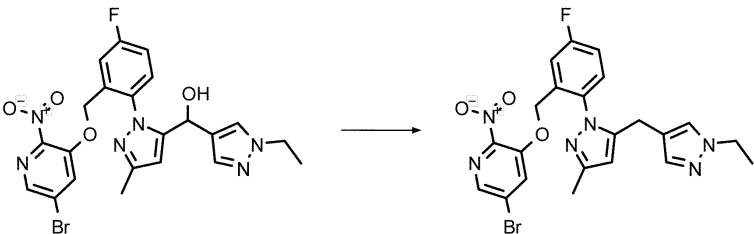
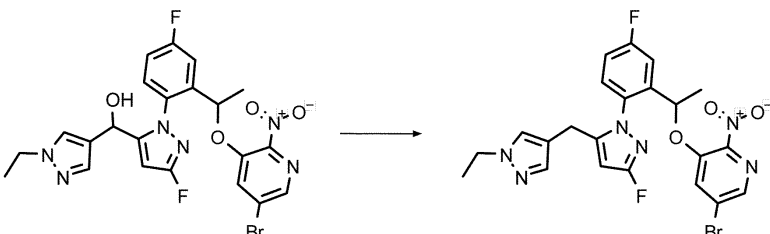
20

30

40

50

【表 5 3 - 9】

3-ブromo-4-{{1-エチル-3-(プロパン-2-イル)-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): 311 [M+H]
3-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-エチルイソオキサゾール	
	m/z (ESI): 270 [M+H]
4-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 294 [M+H]
5-ブromo-3-((2-(5-((1-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-1-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 515 [M+H]
5-ブromo-3-(1-(2-(5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-フルオロ-1H-ピラゾール-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): 533 [M+H]

10

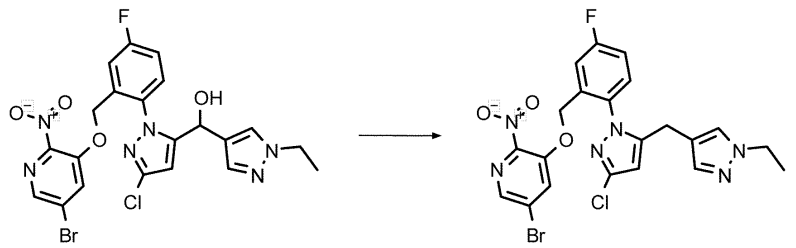
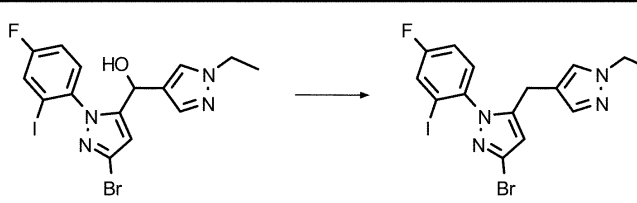
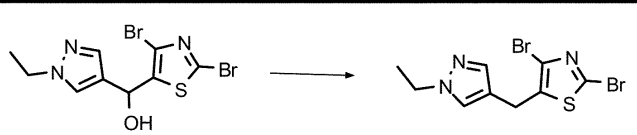
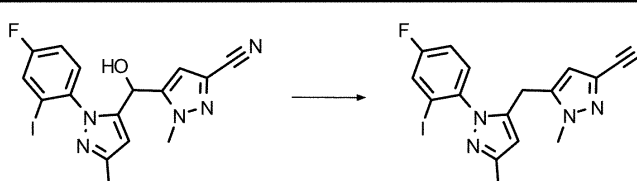
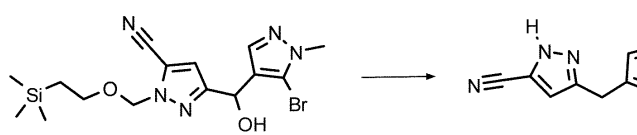
20

30

40

50

【表 5 3 - 1 0】

5-ブromo-3-((2-(3-クロロ-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 535 [M+H]
3-ブromo-5-((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-ピラゾール	
	m/z (ESI): 475 [M+H]
2,4-ジブromo-5-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,3-チアゾール	
	m/z (ESI): 352 [M+H]
5-((1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-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): 422 [M+H]
3-((5-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 266 [M+H]

10

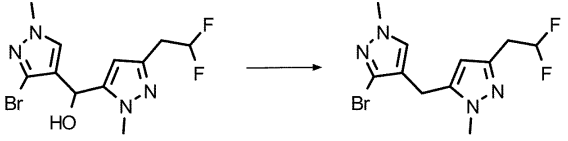
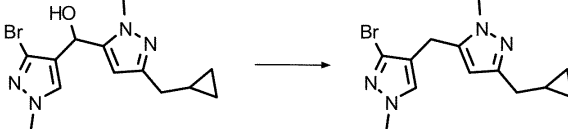
20

30

40

50

【表 5 3 - 1 1】

3-ブロモ-4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
3-ブロモ-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)-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 309 [M+H]

10

【 0 4 7 4】

4-ブロモ-5-((4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾールの合成

20

【化 1 9 0】



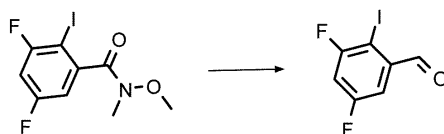
1-((4-ブロモ-2-メチルチアゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (580 mg、2.03 mmol) の DAST (5 mL) 溶液を N₂ 下、30℃で12時間攪拌した。その反応物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で0℃にてクエンチし、その後 EtOAc (15 mL) で抽出した。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (10→25% EtOAc を含む PE) で精製し、4-ブロモ-5-((4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール (426 mg、収率68%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 308 [M+H]⁺。

30

【 0 4 7 5】

3,5-ジフルオロ-2-ヨードベンズアルデヒドの合成

【化 1 9 1】



40

3,5-ジフルオロ-2-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (8.00 g、24.5 mmol) の-78℃の THF (60 mL) 溶液に、DIBAL-H (36.7 mL、39.7 mmol、1.0 M) 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、その後 DCM で抽出した (40 mL x 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フラッシュカラムクロマトグラフィー (5% DC

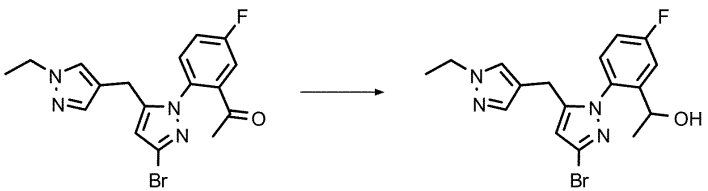
50

Mを含むMeOH)で精製して、3,5-ジフルオロ-2-ヨードベンズアルデヒド(6.0g、92%)を黄色油として得た。LC-MS(ESI): m/z 269 $[M+H]^+$.

【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:

【表54】

1-(2-(3-ブロモ-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 393 $[M+H]^+$

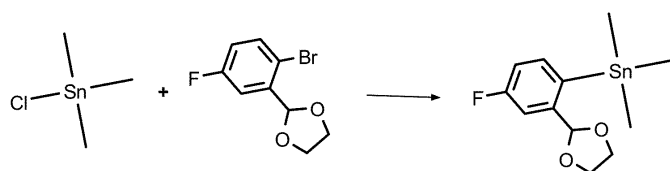
10

【0477】

[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル]トリメチルスタナンの合成

【化192】

20



2-(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)-1,3-ジオキサラン(1.0g、4.0mmol)のTHF(20mL)混合物に、 $n\text{-BuLi}$ (1.78mL、4.45mmol、2.5M)を -78°C で滴下した。その混合物を -78°C で1時間攪拌した。次いで、塩化トリメチルスズ(4.45mL、4.45mmol、1.0MのTHF溶液)をこの混合物に滴下した。得られた混合物を -78°C で15分間攪拌した。その混合物を、飽和 NH_4Cl (50mL)で 0°C にてクエンチし、 EtOAc で抽出した(50mL $\times$ 3)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し(20mL $\times$ 2)、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-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル]トリメチルスタナン(600mg、収率: 44%)を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 333 $[M+H]^+$.

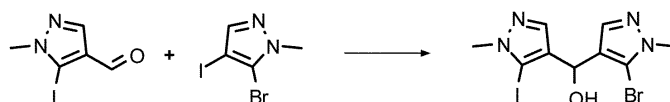
30

【0478】

(5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(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193】

40



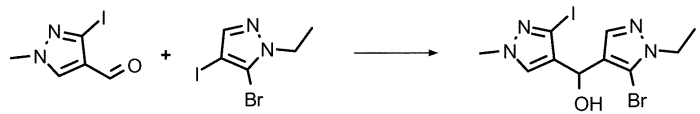
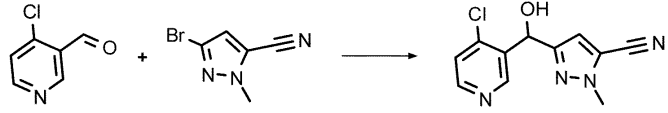
5-ブロモ-4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール(2.00g、6.99mmol)

50

ol) の -70°C のTHF (35 mL) 溶液に、臭化イソプロピルマグネシウム (1.0 MのTHF溶液、13.9 mL、13.9 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30分間攪拌し、その後5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.14 g、9.09 mmol) のTHF (15 mL) 溶液を -70°C で10分かけて滴下した。得られた混合物を -70°C でさらに2時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 溶液 (60 mL) でクエンチした。その混合物を、DCMで抽出した (2 x 100 mL)。合わせた抽出物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) で精製し、(5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) (5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノールを黄色油として得た (785 mg、収率29%)。LC/MS ESI (m/z): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。【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：

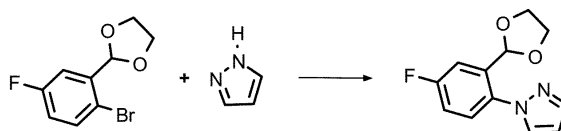
【表55】

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 411 $[\text{M}+\text{H}]$
3-((4-クロロピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 249 $[\text{M}+\text{H}]$

【0480】

1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾールの合成

【化194】

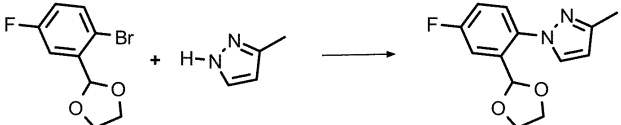


2-(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)-1,3-ジオキサラン (3.0 g、12.1 mmol) の1-メチルピロリジン (50 mL) 溶液に、酸化銅 (348 mg、2.43 mmol) を室温で添加し、続いて1H-ピラゾール (868 mg、12.8 mmol) を添加した。120 $^{\circ}\text{C}$ で終夜攪拌した後、その反応混合物をEtOAc及び水で希釈した。有機層を分離し、飽和 NH_4Cl 水溶液で3回、ブラインで1回洗浄し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (PE:EA=10:1~1:1、V/V) により精製して、1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (2.0 g、収率70%) を黄色油として得た。TLC: $R_f = 0.3$ (PE/EA = 5:1), LC/MS ESI (m/z): 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【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56】

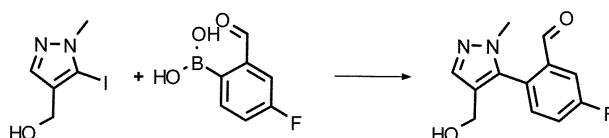
1-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 249 [M+H]

10

【0482】

5-フルオロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアルデヒドの合成

【化195】



20

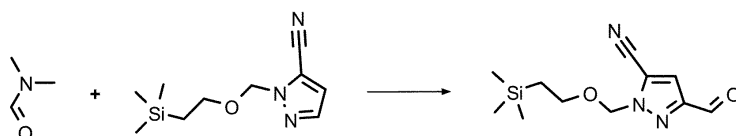
(5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(1.6g、6.7mmol)のジオキサン(15mL)及びH₂O(5mL)溶液に、(4-フルオロ-2-ホルミルフェニル)ボロン酸(1.69g、10.1mmol)、炭酸二ナトリウム(2.14g、20.2mmol)及びPd(dppf)Cl₂(492mg、0.670mmol)を添加した。80℃で2時間攪拌した後、その反応物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/PE=1/1)で精製して、5-フルオロ-2-[4-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンズアルデヒド(1.2g、収率76%)を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z)：235 [M+H]⁺。

30

【0483】

3-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルの合成

【化196】



40

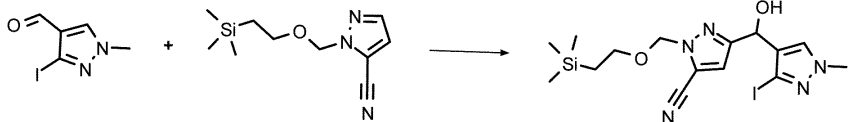
1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(5.40g、24.2mmol)のTHF(50mL)溶液に、LiTMP・MgCl₂(1.0MのTHF溶液、36.3mL、36.3mmol)を窒素下、-16℃で滴下した。得られた溶液を-16℃で1時間攪拌した。次いで、N,N-ジメチルホルムアミド(3.7mL、48.4mmol)を添加し、その混合物を1時間攪拌した。この反応物にブラインを添加してクエンチし、EtOAc(2x30mL)で抽出し、乾燥し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0→5%

50

酢酸エチルを含む石油エーテル)により精製して、3-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(3.4g、60%)を褐色液体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 252 $[M+H]^+$ 。【0484】

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57】

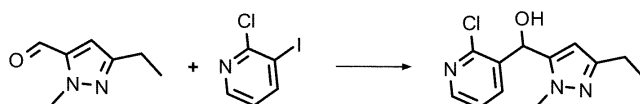
3-(ヒドロキシ(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 460 $[M+H]$

10

【0485】

(2-クロロピリジン-3-イル)(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197】



20

2-クロロ-3-ヨードピリジン(1.04g、4.34mmol)のTHF(17mL)溶液に、臭化イソプロピルマグネシウム(5.21mL、3.43mmol)を-5℃で添加した。室温で0.5時間攪拌した後、3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド(600mg、4.34mmol)を添加した。攪拌を室温で0.5時間継続し、次いでその混合物を水(80mL)に注ぎ、EAで抽出した(80mL x 3)。その有機層を飽和NaClで洗浄し(60mL x 2)、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)で精製し、(2-クロロピリジン-3-イル)(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(850mg、78%)を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) : m/z = 252 $[M+H]^+$ 。

30

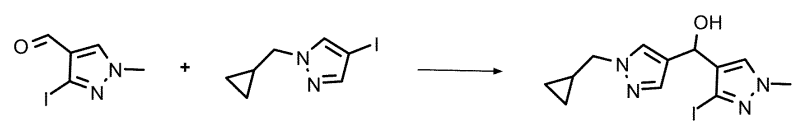
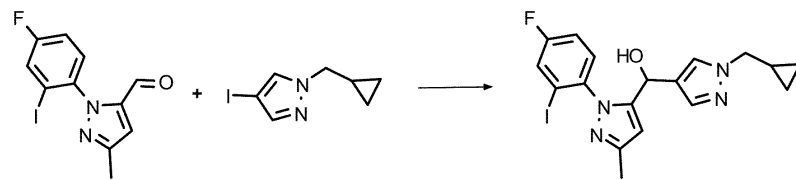
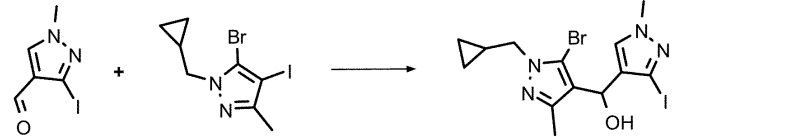
【0486】

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 5 8 - 1】

(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 359 [M+H]
(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 453 [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-イル)(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 451 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 5 8 - 2】

(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 559 [M+H]
(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 461 [M+H]
(3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 355 [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)(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 401 [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)(2,4-ジブromチアゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 408 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 5 8 - 3】

(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 345 [M+H]
(2-クロロピリジン-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	
	m/z (ESI): 264 [M+H]
(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[1-エチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 327 [M+H]
(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 517 [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](3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 373 [M+H]

10

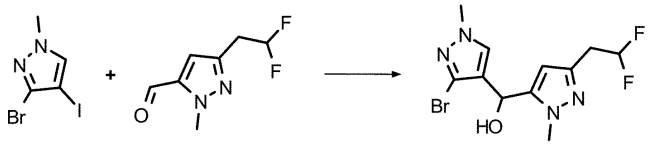
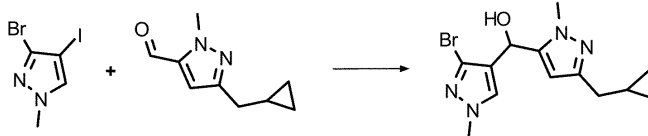
20

30

40

50

【表 5 8 - 4】

(3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 335 [M+H]
(3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(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	
	m/z (ESI): 325 [M+H]

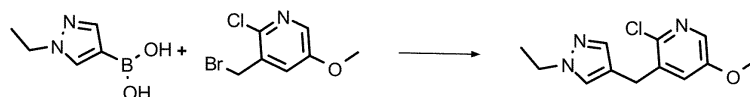
10

【0487】

2-クロロ-3-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-メトキシピリジンの合成

20

【化198】



3-(ブromoメチル)-2-クロロ-5-メトキシピリジン(100mg、0.423mmol)のTHF(2.5mL)及びH₂O(0.5mL)溶液に、(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(59mg、0.42mmol)、K₃PO₄(269mg、1.27mmol)、及び1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(28mg、0.042mmol)を添加した。その混合物を、70℃で16時間攪拌し、次いで水(80mL)に注ぎ、EAで抽出した(80mL x 3)。合わせた有機層をブライン(60mL)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(10→50%EtOAcを含むPE)により精製し、2-クロロ-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-メトキシピリジン(100mg、収率：94%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)：m/z = 252 [M+H]⁺。

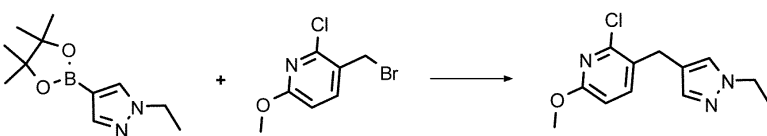
30

【0488】

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

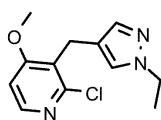
【表 5 9】

2-クロロ-3-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-6-メトキシピリジン	
	m/z (ESI): 252 [M+H]

【0489】

50

2-クロロ-3-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-メトキシピリジンの合成
【化199】



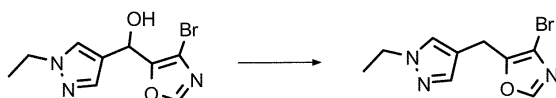
(2-クロロ-4-メトキシピリジン-3-イル)メタノール(447mg、2.58mmol)のDCM(20mL)溶液に、 CBr_4 (853mg、2.58mmol)及び PPh_3 (675mg、2.58mmol)を -10°C で添加した。その混合物を -10°C で2時間攪拌した。その反応物を、飽和 NH_4Cl 水溶液で 0°C にてクエンチし、DCM(30mL)で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(25%EAを含むPE)により精製し、3-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-メトキシピリジン(350mg、収率:58%)を黄色油として得た。LC/MS(ESI)(m/z): 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0490】

3-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-メトキシピリジン(250mg、1.06mmol)、1-エチル-4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(234mg、1.06mmol)、 K_3PO_4 (179mg、0.846mmol)、及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (28mg、0.042mmol)の混合物を含む水(1mL)及びTHF(5mL)を、 N_2 雰囲気下、 95°C で4時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、その濾液をEA(50mL)で希釈した。この溶液をブライン(20mL)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カラムクロマトグラフィー(0→30%EtOAcを含むPE)により精製し、2-クロロ-3-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-メトキシピリジン(120mg、収率:45%)を無色油として得た。LC/MS(ESI)(m/z): 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0491】

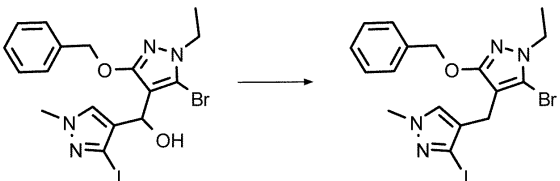
4-ブロモ-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)オキサゾールの合成
【化200】



(4-ブロモオキサゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(1.21g、4.45mmol)のトリフルオロ酢酸(12mL)溶液に、トリエチルシラン(3.60mL、22.2mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。次いで、この反応混合物を真空中で濃縮して残渣を得、これをEA(20mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液でpH7に塩基性化した。層を分離し、その水相をEAで抽出した(3×20mL)。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、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、4-ブロモ-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)オキサゾール(678mg、収率60%)を黄色油として得た。LC/MS(ESI)(m/z): 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0492】

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 0 - 1】

エチル 5-((3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 314 [M+H]
3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-1-エチル-4-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 501 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 6 0 - 2】

5-ブロモ-1-エチル-4-((1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 475 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-5-((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): 455 [M+H]
5-((3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 306 [M+H]
3-ブロモ-4-((1-エチル-3-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): 283 [M+H]
4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-ヨード-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 331 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 6 0 - 3】

(R)-1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-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)-3-メトキシ-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 475 [M+H]
5-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-エチルイソチアゾール	
	m/z (ESI): 286 [M+H]
3-ヨード-1-メチル-4-((1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 345 [M+H]
3-ブromo-1-エチル-4-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
3-ブromo-4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 299 [M+H]
3-ブromo-1-(tert-ブチル)-4-((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): 311 [M+H]

10

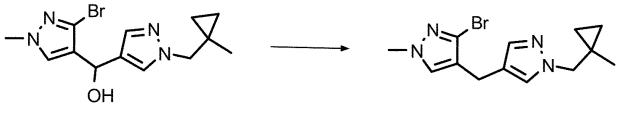
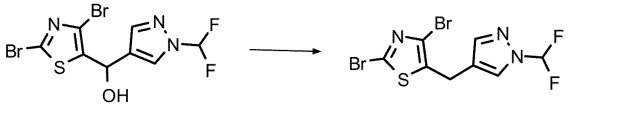
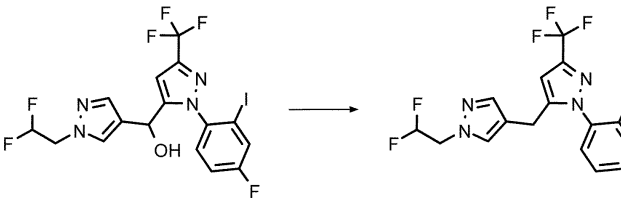
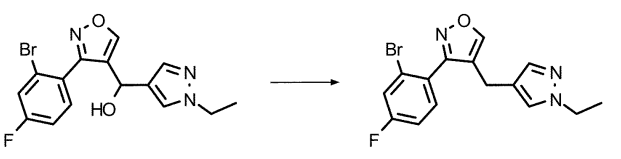
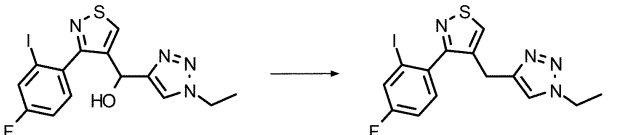
20

30

40

50

【表 6 0 - 4】

3-ブromo-4-((1-イソブチル-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): 297 [M+H]
3-ブromo-1-メチル-4-({1-[(1-メチルシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 309 [M+H]
2,4-ジブromo-5-{[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-1,3-チアゾール	
	m/z (ESI): 372 [M+H]
5-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-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-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 501 [M+H]
3-(2-ブromo-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)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 350 [M+H]
1-エチル-4-{{3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,2-チアゾール-4-イル}メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 415 [M+H]

10

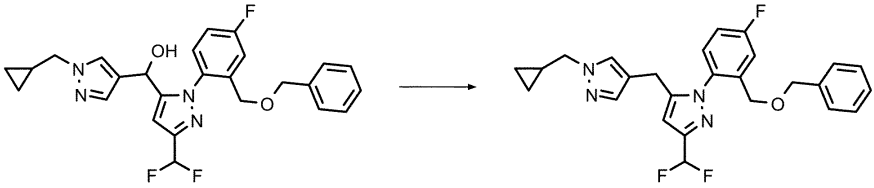
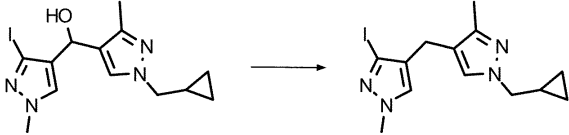
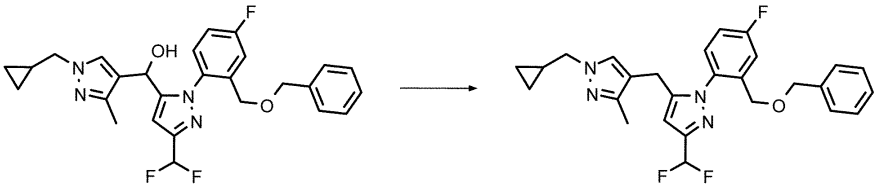
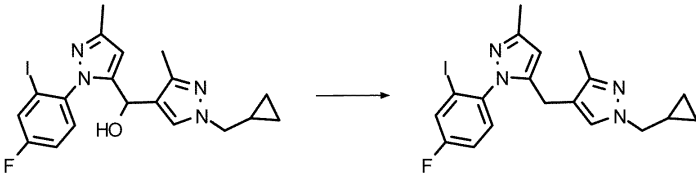
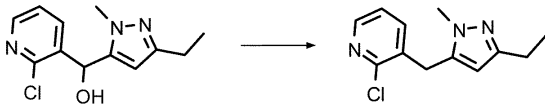
20

30

40

50

【表 6 0 - 5】

1-(2-((ベンジルオキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-5-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 467 [M+H]
1-(シクロプロピルメチル)-4-[(3-ヨード-1-メチル-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): 357 [M+H]
1-(2-((ベンジルオキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 481 [M+H]
1-(シクロプロピルメチル)-4-((1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 451 [M+H]
2-クロロ-3-[(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]ピリジン		
		m/z (ESI): 236 [M+H]

【表 6 0 - 6】

3-ブロモ-4-((5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール		
		m/z (ESI): 309 [M+H]

10

20

30

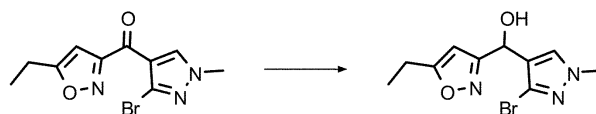
40

50

【0493】

(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) (5-エチルイソオキサゾール-3-イル) メタノールの合成

【化201】



10

3- (3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル) -5-エチル-1,2-オキサゾール (400 mg、1.41 mmol) の攪拌メタノール (10 mL) 溶液に、 NaBH_4 (65 mg、1.9 mmol) を 0°C で添加した。この反応物を 0°C で1時間攪拌し、その後濃縮乾固した。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、V/V) で精製し、(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) (5-エチル-1,2-オキサゾール-3-イル) メタノール (360 mg、収率85%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 286.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0494】

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：

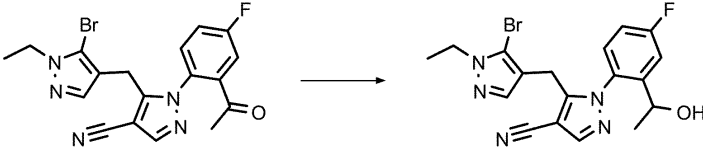
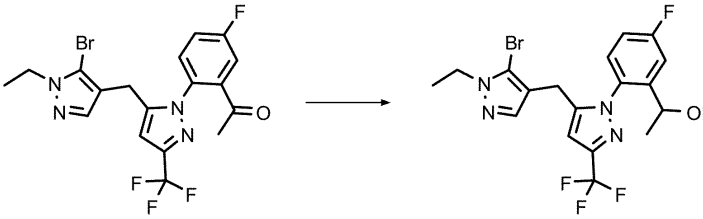
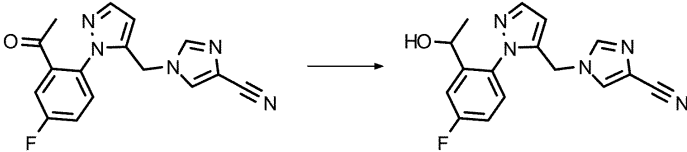
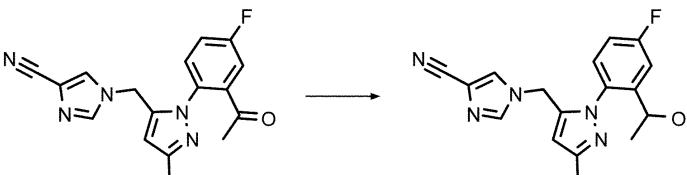
20

30

40

50

【表 6 1 - 1】

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-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 418 [M+H]
1-(2-(5-((5-ブロモ-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-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1オール	
	m/z (ESI): 461 [M+H]
1-({1-[4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 312 [M+H]
1-({1-[4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル}メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 326 [M+H]

10

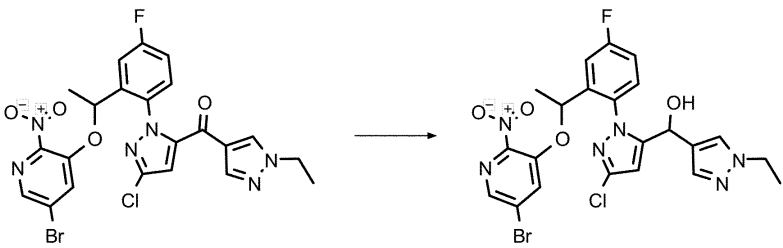
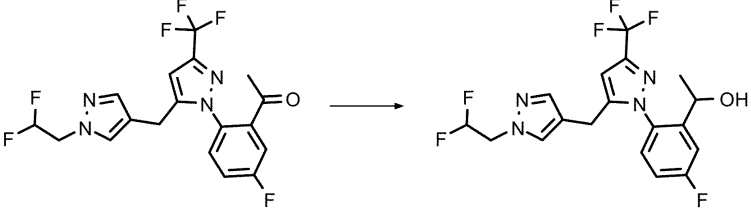
20

30

40

50

【表 6 1 - 2】

(1-(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-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 565 [M+H]
1-(2-(5-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-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-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 419 [M+H]

10

20

【0495】

5-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-エチルイソオキサゾールの合成

【化202】



30

(3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メタノール(900mg、3.15mmol)のジクロロメタン(8mL)溶液に、トリエチルシラン(4.06mL、25.2mmol)及びトリフルオロ酢酸(2.34mL、31.5mmol)を0℃で添加した。その混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、その残渣を水及びEAで処理した。有機層を分離し、真空中で濃縮して、5-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-エチルイソオキサゾールを褐色油として得た(680mg、収率：80%)。LC/MS ESI (m/z)：270 [M+H]⁺。

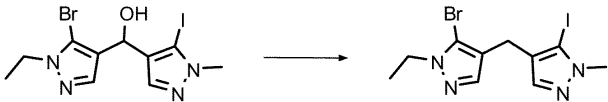
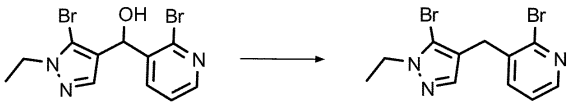
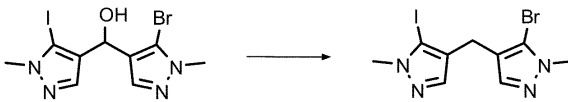
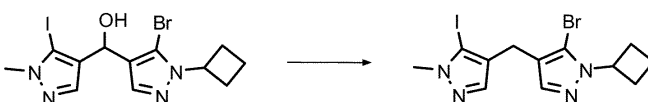
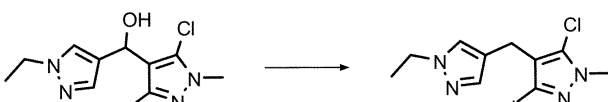
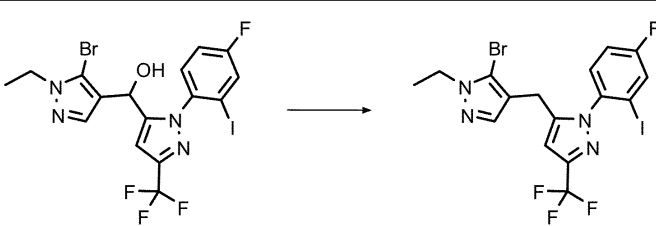
40

【0496】

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 6 2 - 1】

5-ブロモ-1-エチル-4-((5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
2-ブロモ-3-((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-ブロモ-4-((5-ヨード-1-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): 381 [M+H]
5-ブロモ-1-シクロブチル-4-((5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 421 [M+H]
5-クロロ-4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 351 [M+H]
5-ブロモ-1-エチル-4-((1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 543 [M+H]

10

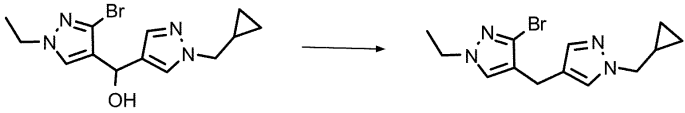
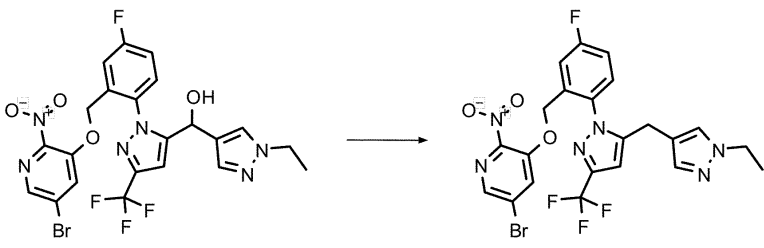
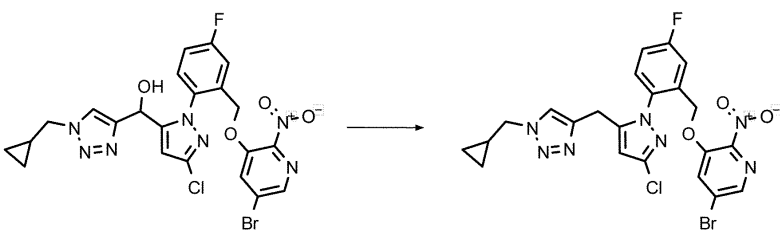
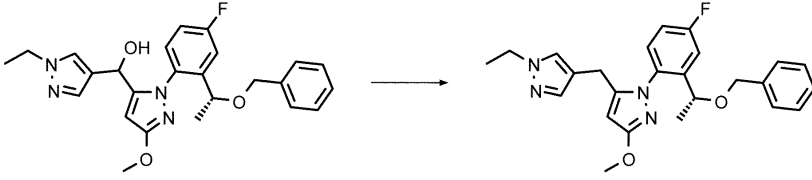
20

30

40

50

【表 6 2 - 2】

3-ブロモ-4-{{1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}メチル}-1-エチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 309 [M+H]
3-ブロモ-4-((1,3-ジエチル-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): 297 [M+H]
5-ブロモ-3-(2-(5-((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-1-イル)-5-フルオロベンジルオキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 569 [M+H]
5-ブロモ-3-{{2-(3-クロロ-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}-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル}メトキシ}-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 562 [M+H]
1-{2-[(1R)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-4-フルオロフェニル}-5-[(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): 435 [M+H]

10

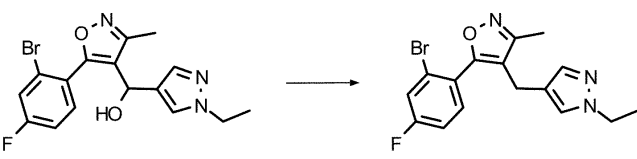
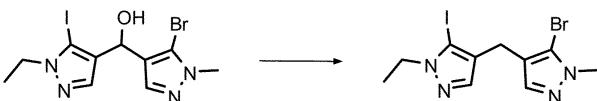
20

30

40

50

【表 6 2 - 3】

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)-3-メチルイソオキサゾール	
	m/z (ESI): 364 [M+H]
5-ブロモ-4-((1-エチル-5-ヨード-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): 395 [M+H]

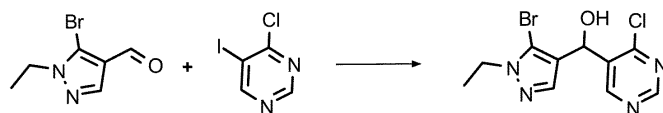
10

【 0 4 9 7】

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノールの合成

【化 2 0 3】

20



4-クロロ-5-ヨードピリミジン (2.60 g、10.8 mmol) の -78°C のTHF (50 mL) 溶液に、 N_2 雰囲気下n-BuLi (2.5 MのTHF溶液、8.65 mL、21.6 mmol) を滴下した。この混合物を -78°C で10分間攪拌し、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 (1.98 g、9.73 mmol) のTHF (10 mL) 溶液を -78°C で滴下した。得られた混合物を -78°C で30分間攪拌した。その反応物を、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、次いでEAで抽出した (100 mL $\times$ 2)。その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、30% EtOAcを含むPE) で精製し、(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノールを黄色油として得た (1.4 g、収率：41%)。LC/MS ESI (m/z) : 317 [M+H]⁺。

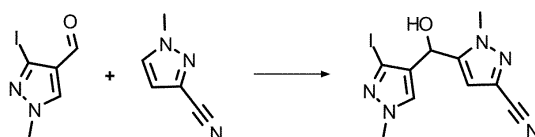
30

【 0 4 9 8】

5-(ヒドロキシ (3-ヨード-1-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-3-カルボニトリルの合成

【化 2 0 4】

40



1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (600 mg、5.60 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (4.20 mL、8.40 mmol、2.0 MのTHF溶液) を -78°C で1時間滴下した。1時間後、3-ヨ-

50

ド-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.98 g、8.40 mmol) の THF (15 mL) 溶液を滴下し、得られた混合物を -78 °C で 2 時間攪拌した。その反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) の添加によりクエンチし、その後 EA で抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機相をブライン (10 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により、MeOH を含む DCM (0 → 5 %, V/V) で精製し、5-(ヒドロキシ(3-ヨード-1-メチル-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-ピラゾール-3-カルボニトリル (0.94 g、82 %) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 344 [M+H]⁺.

【0499】

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：

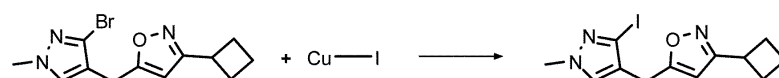
【表63】

5-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 516 [M+H]
(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(4-ブromoピリジン-3-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(1-(2-((1R)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 478 [M+H]
(ジブromo-1,3-チアゾール-5-イル)[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): 388 [M+H]

【0500】

3-シクロブチル-5-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾールの合成

【化205】



10

20

30

40

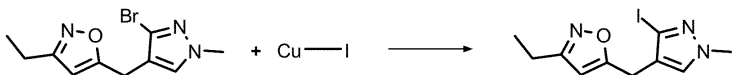
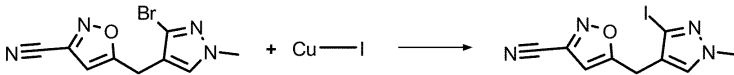
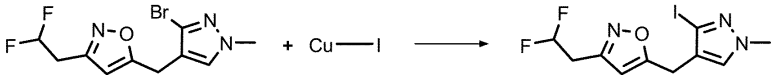
50

5-((3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-シクロブチルイソオキサゾール(230mg、0.78mmol)、メチル[2-(メチルアミノ)エチル]アミン(30mg、0.39mmol)及びCuI(40mg、0.21mmol)、KI(1.29g、7.79mmol)の混合物を含むジオキサン(5.0mL)をN₂下、100℃で5時間撹拌した。その混合物を水で希釈し、EAで抽出した(50mL×3)。合わせた抽出物をブラインで2回洗浄し、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、3-シクロブチル-5-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール(220mg、収率78%)を黄色油として得た。LC-MS(ESI): 344 [M+H]⁺.

【0501】

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：

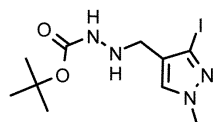
【表64】

3-エチル-5-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 318 [M+H]
5-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 315 [M+H]
3-(2,2-ジフルオロエチル)-5-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール	
	m/z (ESI): 354 [M+H]

【0502】

tert-ブチル2-((3-ヨード-1-メチル-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206】



3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(4.70g、19.9mmol)及びカルバジン酸tert-ブチル(2.63g、19.9mmol)のMeOH(20mL)溶液を25℃で12時間撹拌した。この混合物を減圧下濃縮して粗製tert-ブチル(E)-2-((3-ヨード-1-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(6.80g、収率98%)を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 351 [M+H]⁺.

【0503】

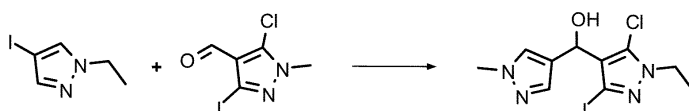
tert-ブチル(E)-2-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)ヒドラジン-1-カルボキシレート(6.80g、19.4mmol)のAcOH(20mL)溶液に、NaBH₃CN(1.22g、19.4mmol)を0

℃で添加した。この反応混合物を25℃で12時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。その残渣をEtOAc(20mL)に溶解し、飽和Na₂CO₃(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、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(10→30%EAを含むPE)により精製し、tert-ブチル2-((3-ヨード-1-メチル-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(5.00g、収率73%)を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 353 [M+H]⁺.

【0504】

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

【化207】



塩化イソプロピルマグネシウム-塩化リチウム錯体(1.88mL、2.45mmol、1.3MのTHF溶液)を、1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール(502mg、2.26mmol)のTHF(4mL)溶液にN₂下、0℃で滴下した。その混合物を1時間攪拌し、次いで、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(510mg、1.89mmol)を含むTHF(1mL)をこの混合物に0℃で滴下した。その混合物を室温まで加温し、N₂下、2時間攪拌した。その反応混合物を水(100mL)に注ぎ、その後EAで抽出した(100mL×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%EAを含むPE)で精製し、5-クロロ-3-ヨード-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(420mg、61%)を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 367 [M+H]⁺.

【0505】

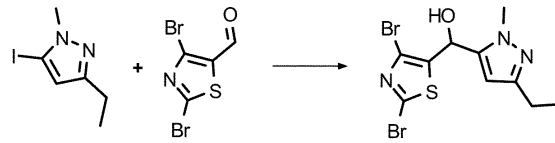
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表65】

(3-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-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): 325 [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)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 467 [M+H]

【0506】

(2,4-ジブロモチアゾール-5-イル)(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208】



3-エチル-5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール(1.40g、5.93mmol)の攪拌THF(20mL)溶液に、i-PrMgCl・LiCl(4.6mL、1.3MのTHF溶液、5.93mmol)をN₂下、0℃で滴下した。0℃で1時間攪拌した後、2,4-ジブロモチアゾール-5-カルバルデヒド(1.77g、6.52mmol)のTHF(5mL)溶液を0℃で添加した。この反応物を0℃で2時間攪拌したところ、LCMSにより反応が完了したことが示された。その反応物を、飽和NH₄Cl(15mL)でクエンチし、EtOAc(10mL)で抽出し、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:EtOAc=1:1)で精製し、(2,4-ジブロモチアゾール-5-イル)(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(1.10g、収率49%)を黄色油として得た。LC/MS(ESI)(m/z):379.9[M+H]⁺.

【0507】

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

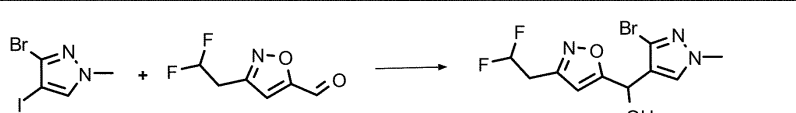
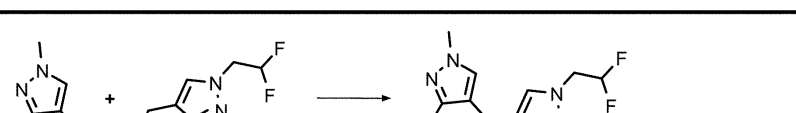
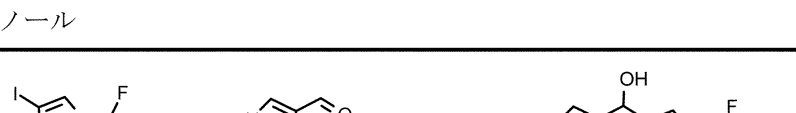
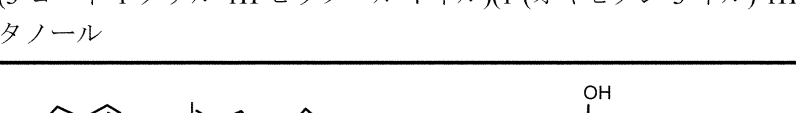
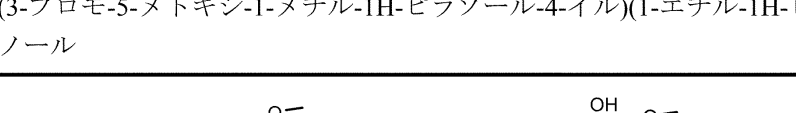
20

30

40

50

【表 6 6 - 1】

(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 387 [M+H]
(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(3-(2,2-ジフルオロエチル)イソオキサゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 322 [M+H]
(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 335 [M+H]
[3-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル](1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 321 [M+H]
(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 361 [M+H]
(3-ブロモ-5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 315 [M+H]

10

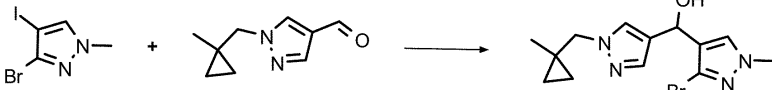
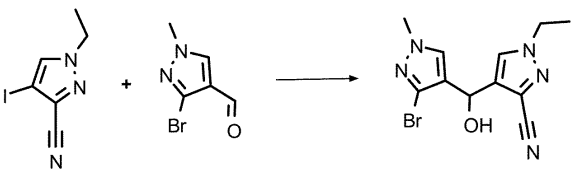
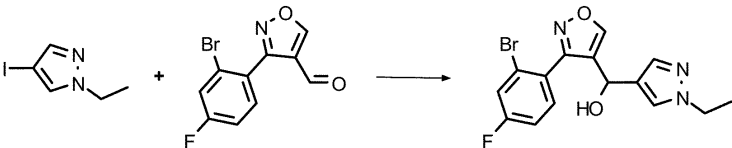
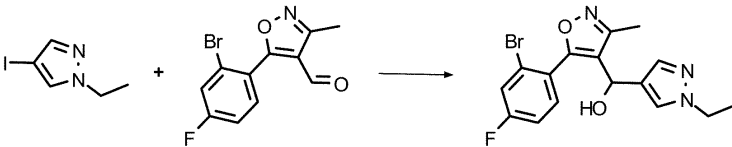
20

30

40

50

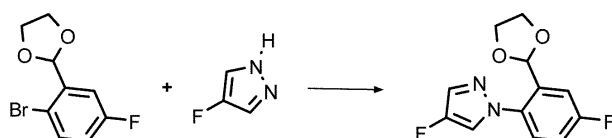
【表 6 6 - 2】

(3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)((1-[1-メチルシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 325 [M+H]
4-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 310 [M+H]
[3-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-4-イル](1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 366 [M+H]
(5-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-3-メチルイソオキサゾール-4-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 380 [M+H]

【0508】

1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-1H-ピラゾールの合成

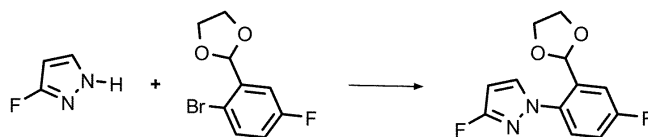
【化209】



2-(2-ブromo-5-フルオロフェニル)-1,3-ジオキサラン (4.62 g、18.7 mmol) の室温 DMF (20 mL) 溶液に、4-フルオロ-1H-ピラゾール (1.77 g、20.6 mmol)、炭酸セシウム (9.14 g、28.1 mmol)、CuI (0.71 g、3.7 mmol) 及び L-プロリン (0.43 g、3.4 mmol) を添加した。この混合物を N₂ 下で 3 回脱気し、120℃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、その濾液を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 x 50 mL)。次いで、合わせた有機抽出物を飽和 NH₄

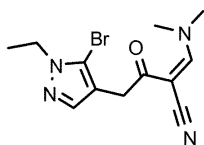
Ｃｌ水溶液（３×３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、０→１０％ EtOAc を含む PE ）により精製して、１－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－４－フルオロフェニル）－４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾールを褐色油として得た（２．６２ｇ、収率５６％）。 $\text{LC/MS (ESI)} m/z$ ：２５３ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。【０５０９】

１－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－４－フルオロフェニル）－３－フルオロ－１Ｈ－ピラゾールの合成
【化２１０】



２－（２－ブromo－５－フルオロフェニル）－１，３－ジオキソラン（１．３７ｇ、５．５４ｍｍol）の１－メチル－２－ピロリジノン（５ｍＬ）溶液に、３－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール（０．５３ｇ、６．１ｍｍol）、炭酸セシウム（２．７１ｇ、８．３２ｍｍol）及び酸化第一銅（０．１６ｇ、１．１ｍｍol）を添加し、得られた混合物を１２０℃で終夜攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、 EA （５ｍＬ）及び飽和 NH_4Cl 水溶液（５ｍＬ）で希釈した。層を分離し、その水相を EA で抽出した（３×５ｍＬ）。合わせた有機相を飽和 NH_4Cl 水溶液（５ｍＬ）及びブライン（５ｍＬ）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→１０％ EA を含む PE ）により精製して、１－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－４－フルオロフェニル）－３－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール（４８６ｍｇ、３５％）を淡黄色油として得た。 LC/MS ESI (m/z) ：２５３ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。【０５１０】

（Ｚ）－４－（５－ブromo－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチレン）－３－オキソブタンニトリルの合成
【化２１１】



２－（５－ブromo－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アセトニトリル（４．５０ｇ、２１．０ｍmol）と MeOH （５０ｍＬ）の混合物に、濃 H_2SO_4 （１０ｍＬ）を２５℃で滴下した。８０℃で１６時間攪拌した後、その混合物を pH ８まで飽和 NaHCO_3 で０℃にてゆっくりと中和した。得られた混合物を EtOAc で２回抽出した。合わせた抽出物を H_2O 及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（０→２０％ EA を含む PE ）で精製し、メチル２－（５－ブromo－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アセテート（３．３ｇ、収率：６４％）を黄色油として得た。 LC/MS ESI (m/z) ：２４７ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。【０５１１】

カリウム２－メチルブタン－２－オレート（１０．０ｍＬ、２０．０ｍmol、２Ｍの

THF 溶液) の乾燥 THF (50 mL) 溶液に、アセトニトリル (822 mg、20.0 mmol) 及びメチル 2-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) アセテート (3.30 g、13.4 mmol) を 0℃ で添加した。25℃ で 16 時間攪拌した後、その混合物を濾過し、濾過ケーキを回収し、ヘキサンですすいだ。その濾過ケーキを水に溶解し、HCl 水溶液 (1 N) で pH 3 に調整した。得られた混合物を次いで EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を H₂O 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で精製し、4-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソブタンニトリル (1.9 g、収率: 56%) を褐色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 256 [M+H]⁺

10

【0512】

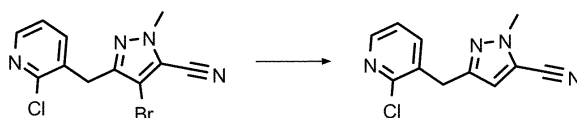
4-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソブタンニトリル (1.6 g、6.3 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、DMF-DMA (1.50 g、12.5 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 2 時間攪拌した後、その反応混合物を EtOAc で希釈し、H₂O 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、(Z)-4-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソブタンニトリル (1.1 g、収率: 56%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 311 [M+H]⁺.

20

【0513】

3-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルの合成

【化212】



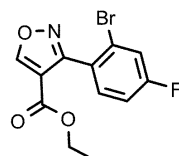
4-ブロモ-3-[(2-クロロピリジン-3-イル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (270 mg、0.87 mmol)、PPh₃ (46 mg、0.17 mmol)、K₂CO₃ (240 mg、1.73 mmol) 及び Pd(OAc)₂ (20 mg、0.087 mmol) の混合物を含む n-BuOH (20 mL) を N₂ 下、80℃ で終夜攪拌した。室温まで冷却した後、この混合物を濾過し、その濾液を濃縮した。その残渣を水で処理し、EA で抽出した (2 x 100 mL)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:EA=5:1) で精製し、3-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (70 mg、31%) を無色油として得た。LC/MS (ESI): m/z = 233 [M+H]⁺.

30

【0514】

エチル 3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート

【化213】



50

2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (5.9 mL、49 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (10.0 g、145 mmol) の EtOH (120 mL) 及び水 (120 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (4.40 g、110 mmol) を添加した。その混合物を室温で終夜撹拌した。その反応混合物を、1 N の HCl で pH 5 に酸性化し、次いで濃縮して EtOH を除去した。その残渣を EtOAc (120 mL) に溶解し、ブライン (120 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、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 = 5 : 1) で精製して、N-[(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチリデン]ヒドロキシルアミン (10.74 g、収率 100%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 218 [M+H]⁺.

10

【0515】

N-[(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチリデン]ヒドロキシルアミン (10.74 g、49.25 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、0℃で NCS (8.55 g、64.0 mmol) を添加した。室温で 2 時間撹拌した後、その反応物を濃縮した。その残渣を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製 (Z)-2-ブロモ-4-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド (12.44 g、収率 100%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 252 [M+H]⁺.

【0516】

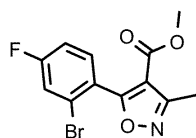
2-ブロモ-4-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド (5.0 g、20 mmol) 及びエチルプロパー-2-イノエート (1.94 g、19.8 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液に、TEA (6.00 g、59.4 mmol) を添加した。この混合物を 50℃で終夜撹拌し、その後、その反応物を濃縮した。その残渣を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) で精製して、エチル 3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)イソオキサゾール-4-カルボキシレート (両位置異性体を含む混合物として、4.62 g、収率 74%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 314 [M+H]⁺.

20

【0517】

メチル 5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレートの合成

【化214】



メチル 3-オキソブタノエート (20.0 g、172 mmol) の撹拌 MeOH (20 mL) 溶液に、メタンアミン (17.4 g、224 mmol、40% 水溶液) を添加した。その反応物を室温で終夜撹拌した。この反応物を減圧下濃縮して、粗製メチル (2E)-3-(メチルアミノ)ブター-2-エノエート (18.0 g、収率 81%) を無色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 130 [M+H]⁺.

【0518】

2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 (2.0 g、9.1 mmol) の SOCl₂ (10 mL) 溶液に、0℃で DMF (0.07 mL) を滴下した。この反応混合物を 80℃で 1 時間撹拌した。その反応物を室温まで冷却し、減圧下濃縮して、粗製 2-ブロモ-4-フルオロベンゾイルクロリド (2.0 g、収率 92%) を無色油として得た。

40

50

【0519】

メチル(2E)-3-(メチルアミノ)ブタ-2-エノエート(1.0g、7.7mmol)のTHF(10mL)溶液に、ピリジン(0.94mL、12mmol)及び2-ブロモ-4-フルオロベンゾイルクロリド(1.80g、7.74mmol)を添加した。その反応混合物を20℃で終夜攪拌し、その後減圧下濃縮した。その残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0→30%EAを含むPE)により精製し、メチル(3E)-2-(2-ブロモ-4-フルオロベンゾイル)-3-(メチルイミノ)ブタノエート(0.40g、収率16%)を無色油として得た。LC/MS(ESI) m/z: 330 [M+H]⁺.

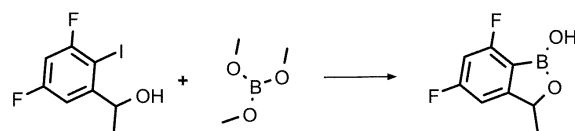
【0520】

メチル(3E)-2-(2-ブロモ-4-フルオロベンゾイル)-3-(メチルイミノ)ブタノエート(400mg、1.21mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(126mg、1.82mmol)の混合物を含むAcOH(5mL)を、110℃で1時間攪拌した。こ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、フラッシュ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、メチル5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート(300mg、収率79%)を無色油として得た。LC/MS(ESI): m/z = 314 [M+H]⁺.

【0521】

5,7-ジフルオロ-3-メチルベンゾ[c][1,2]オキサボロール-1(3H)-オール

【化215】

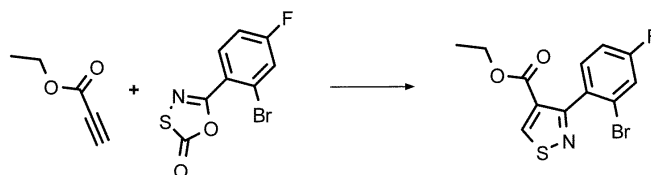


1-(3,5-ジフルオロ-2-ヨードフェニル)エタン-1-オール(1.00g、3.52mmol)の-40℃のTHF(30mL)溶液に、i-PrMgBr(6.8mL、6.8mmol、1M)をN₂雰囲気下で滴下した。添加後、その混合物を-10℃で0.5時間攪拌し、次いでホウ酸トリメチルの溶液(1.0MのTHF溶液、8.8mL、8.8mmol)を-10℃で添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を氷水でクエンチし、その後EAで抽出した(100mL×2)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=2:1)で精製して、5,7-ジフルオロ-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(700mg、95%)を無色油として得た。LC-MS(ESI): m/z 185 [M+H]⁺.

【0522】

エチル3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)イソチアゾール-4-カルボキシレートの合成

【化216】



10

20

30

40

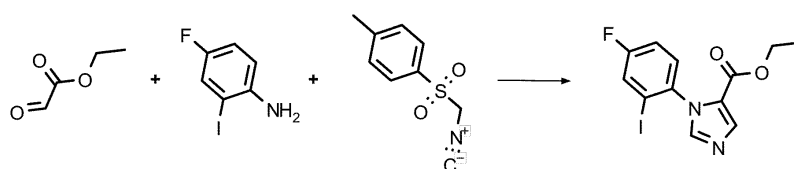
50

エチルプロパー-2-イノエート (3.48 g、35.5 mmol) を、5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2H-1,3,4-オキサチアゾール-2-オン (4.90 g、17.8 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液に室温で滴下した。この反応物を 120℃ で 16 時間攪拌し、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→30% EA を含む PE) で精製し、エチル 3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル) イソチアゾール-4-カルボキシレート (1.7 g、収率 29%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 330 $[M+H]^+$ 。

【0523】

エチル 1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの合成

【化217】

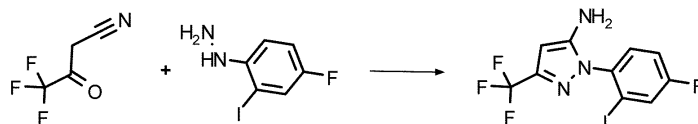


4-フルオロ-2-ヨードアニリン (10.00 g、42.19 mmol) の MeOH (100 mL) 溶液に、エチル 2-オキサセテート (10.01 mL、50.63 mmol、50% トルエン溶液) を添加し、得られた混合物を 3.5 時間加熱還流した。この混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を無水エタノール (100 mL) に溶解し、1-イソシアノメタンスルホニル-4-メチルベンゼン (12.35 g、63.28 mmol) 及び K_2CO_3 (11.66 g、84.38 mmol) と反応させた。得られた混合物を 65℃ に加熱し、4 時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、水及び EtOAc に注いだ。その有機層を分離し、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→30% EtOAc を含む PE) により精製して、エチル 1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (11 g、収率 72%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI): m/z = 361 $[M+H]^+$ 。

【0524】

1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミンの合成

【化218】



4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタンニトリル (4.00 g、29.2 mmol) 及び (4-フルオロ-2-ヨードフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (10.1 g、35.0 mmol) の EtOH (100 mL) 溶液に、濃 HCl (10 mL) を 25℃ で滴下した。80℃ で 16 時間攪拌した後、その反応物を $NaHCO_3$ で pH 8 に中和し、次いで EtOAc で希釈した。得られた混合物を 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。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、PE/EA (0→17%) で溶出して精製し、1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン (5 g、収率 38%) を褐色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 372 $[M+H]^+$ 。

10

20

30

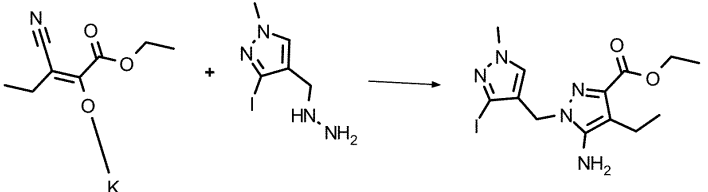
40

50

【0525】

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67】

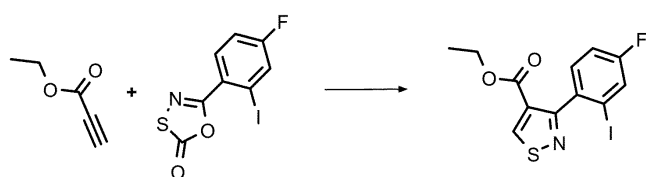
エチル 5-アミノ-4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート	
	m/z (ESI): 404 [M+H]

10

【0526】

エチル 3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)イソチアゾール-4-カルボキシレートの合成

【化219】



20

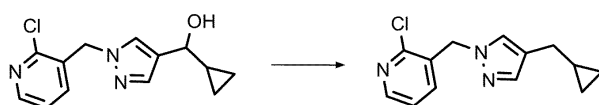
5-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-2H-1,3,4-オキサチアゾール-2-オン (2.80 g、8.66 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液に、エチルプロパー-2-イノエート (1.76 mL、17.3 mmol) を添加した。得られた溶液を密閉管中、120℃で16時間攪拌した。その混合物を真空下濃縮し、その残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (E A / P E = 1 / 5) により精製して、エチル 3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,2-チアゾール-4-カルボキシレート (650 mg、20%) を無色油として得た。LC / MS (ESI) : m / z = 378 [M + H]⁺。

30

【0527】

2-クロロ-3-((4-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジンの合成

【化220】



40

(1-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(シクロプロピル)メタノール (400 mg、1.5 mmol) のTFA (2 mL) 溶液に、トリエチルシラン (2.4 mL、15.1 mmol) を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。こ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、飽和NaHCO₃水溶液でpH 7に塩基性化し、DCMで抽出した (2 × 10 mL)。合わせた有機層をブライン (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フラッシュカラムクロマトグラフィー (P E : E t

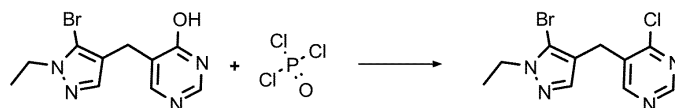
50

OAc = 1 : 1、V / V) で精製し、2-クロロ-3-((4-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン(250mg、67%)を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 248 [M+H]⁺。

【0528】

5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-クロロピリミジンの合成

【化221】



10

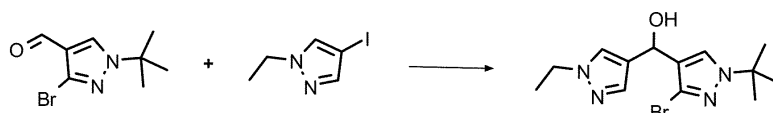
5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリミジン-4-オール(970mg、3.43mmol)の0℃のMeCN(30mL)溶液に、POCl₃(1.58g、10.3mmol)をN₂雰囲気下で滴下した。添加後、その混合物を80℃で3時間攪拌した。その反応混合物を、飽和NaHCO₃でクエンチし、DCMで抽出した(100mL×2)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(30%EtOAcを含むPE)で精製し、5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-クロロピリミジンを黄色固体として得た(587mg、収率57%)。LC/MS ESI (m/z) : 301 [M+H]⁺。

20

【0529】

(3-ブロモ-1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールの合成

【化222】



30

n-BuLi(1.30mL、3.25mmol、2.5MのTHF溶液)を、1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール(961mg、4.33mmol)の-78℃のTHF(10mL)溶液にゆっくりと加え、その反応混合物を-78℃で40分間攪拌した(基質がさらなる酸性プロトンを含む場合、追加当量の塩基を使用することができる)。次いで3-ブロモ-1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(500mg、2.16mmol)を含むTHF(5mL)を-78℃で滴下し、その反応混合物を-78℃で0.5時間攪拌した。この反応物を、飽和NH₄Cl(10mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した(20mL×2)。合わせた有機相をブライン(20mL)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フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:1)で精製し、(3-ブロモ-1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(283mg、収率40%)を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z) : 327 [M+H]⁺。

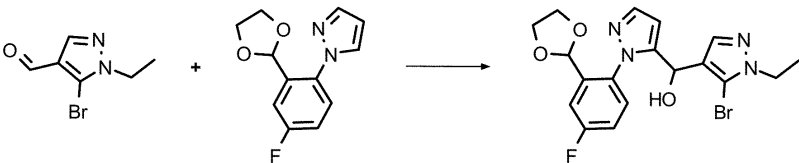
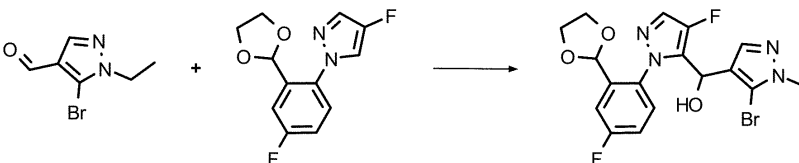
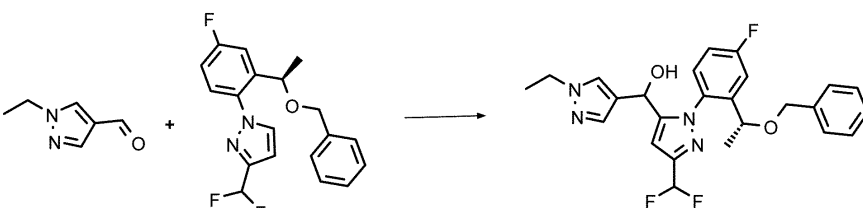
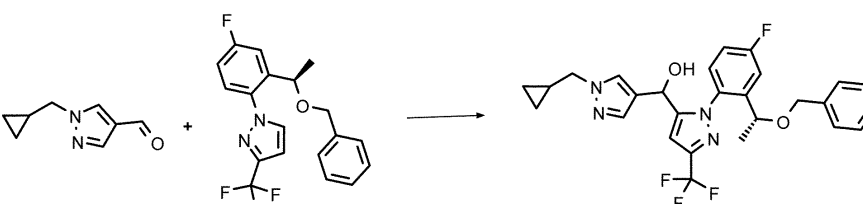
40

【0530】

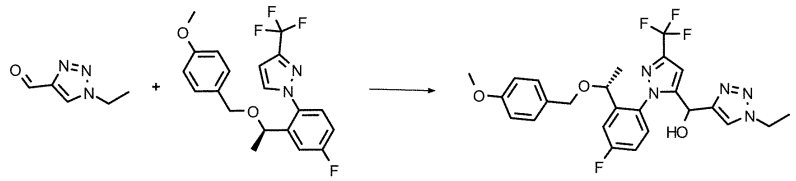
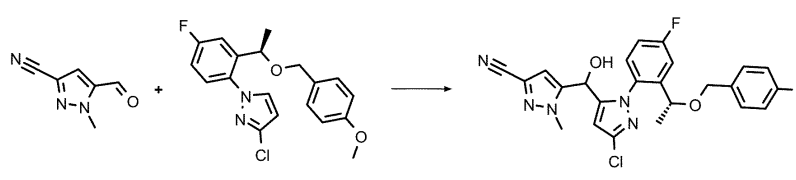
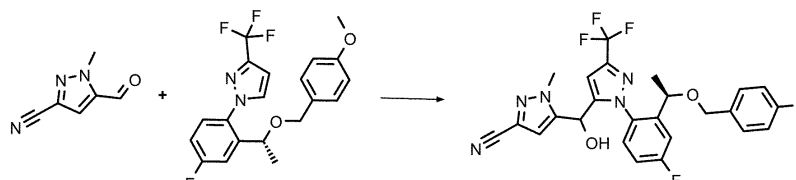
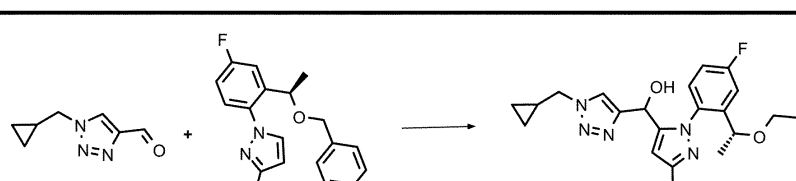
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

50

【表 6 8 - 1】

(1-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 437 [M+H]
(1-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 455 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 471 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-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): 515 [M+H]

【表 6 8 - 2】

(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-((R)-1-(4-メトキシベンジルオキシ)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 520 [M+H]
5-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-((R)-1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-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	
	m/z (ESI): 496 [M+H]
5-((1-(4-フルオロ-2-((R)-1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-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	
	m/z (ESI): 530 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 498 [M+H]

10

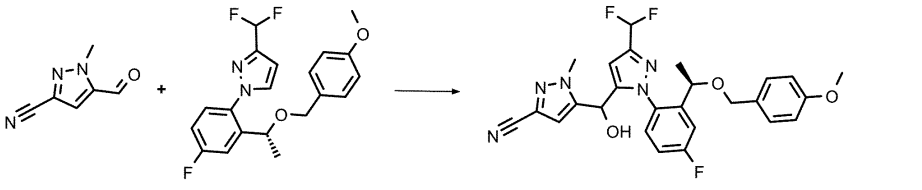
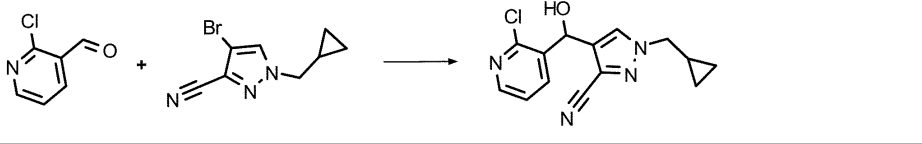
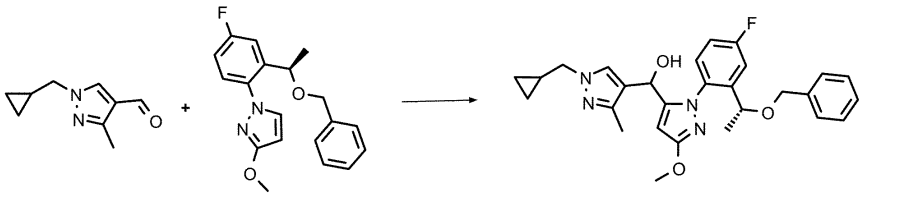
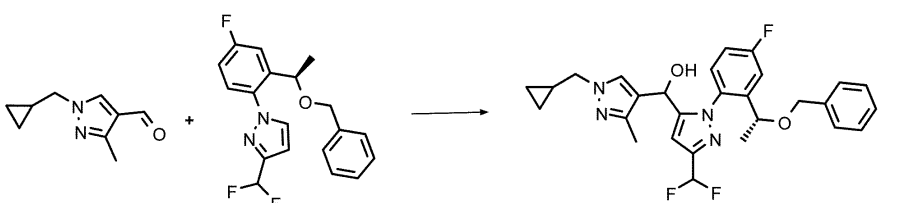
20

30

40

50

【表 6 8 - 3】

5-((3-(ジフルオロメチル)-1-(4-フルオロ-2-((R)-1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-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	
	m/z (ESI): 512 [M+H]
4-((2-クロロピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 289 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-5-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): 491 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-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): 511 [M+H]

10

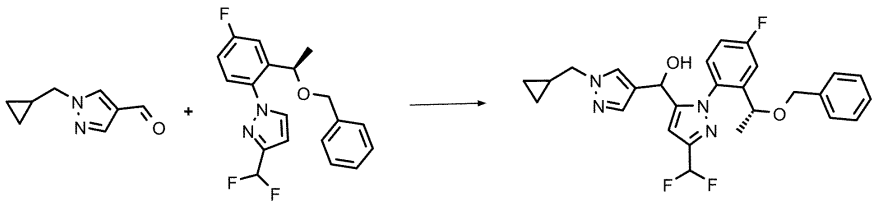
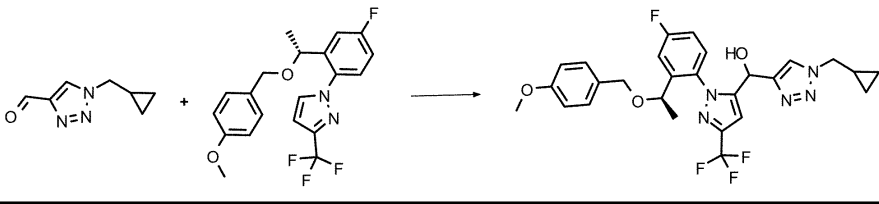
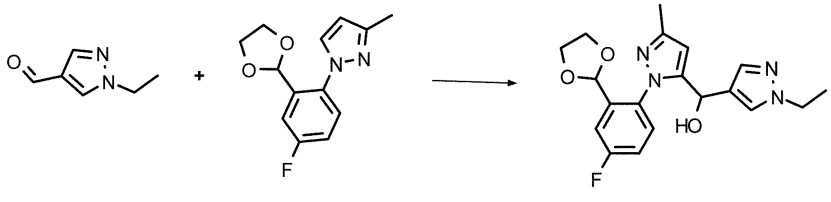
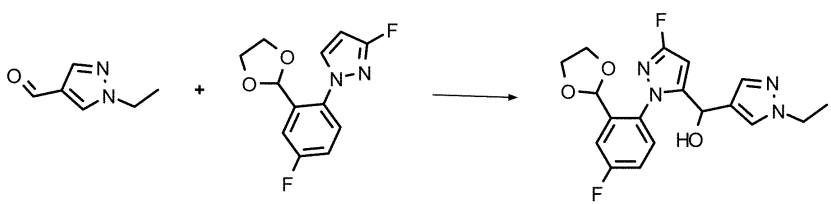
20

30

40

50

【表 6 8 - 4】

(1-(2-((R)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-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): 497 [M+H]
[1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル](1-{4-フルオロ-2-[(1R)-1-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]エチル]フェニル}-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 546 [M+H]
(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 373 [M+H]
(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 377 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 6 8 - 5】

(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 351 [M+H]
(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 378 [M+H]
(1-(2-((R)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 451 [M+H]
5-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-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	
	m/z (ESI): 482 [M+H]

10

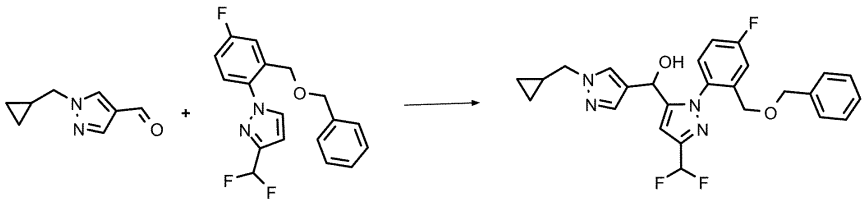
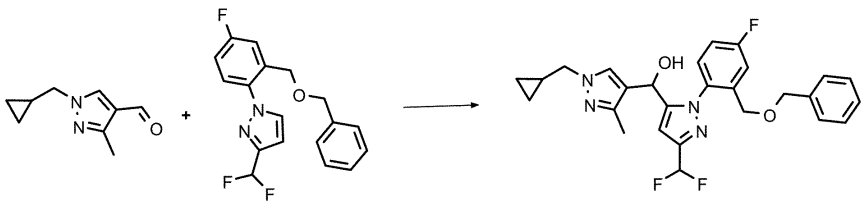
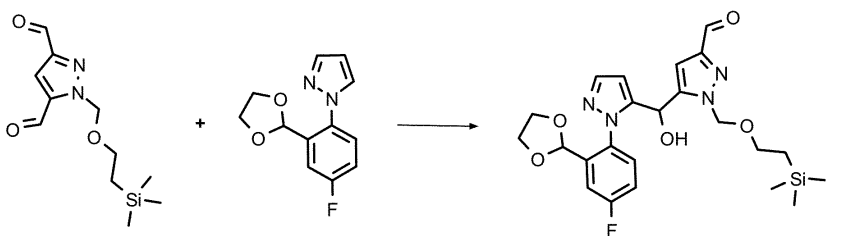
20

30

40

50

【表 6 8 - 6】

(1-(2-((ベンジルオキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-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): 483 [M+H]
(1-(2-((ベンジルオキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-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): 497 [M+H]
5-((1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド	
	m/z (ESI): 489 [M+H]

【0531】

4-(ヒドラジニルメチル)-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール塩酸塩の合成
【化223】

tert-ブチル 2-((3-ヨード-1-メチル-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 (5.00 g、14.2 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、HCl (30 mL、4 N のジオキサン溶液) を室温で添加した。その混合物を 25℃ で 12 時間攪拌し、次いで減圧下濃縮して、4-(ヒドラジニルメチル)-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール塩酸塩 (3.30 g、収率 75%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 253 [M+H]⁺。

【0532】

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

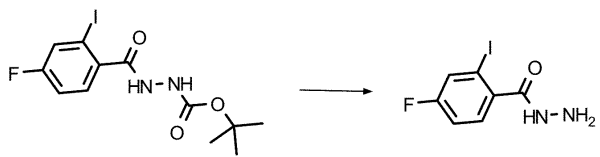
20

30

40

50

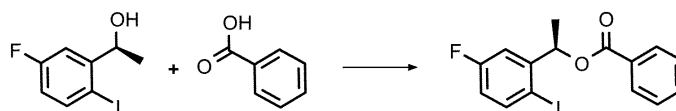
【表 6 9】

4-フルオロ-2-ヨードベンゾヒドラジド	
	m/z (ESI): 281 [M+H]

【0533】

10

(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 2 2 4】



(1 S) - 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 N₂ 下、0℃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 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、(1 R) - 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 [M+H]⁺.

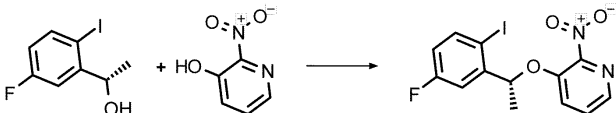
20

【0534】

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 7 0】

(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]

【0535】

40

tert-ブチル 2 - (4 - フルオロ - 2 - ヨードベンゾイル) ヒドラジン - 1 - カルボキシレート
の合成
【化 2 2 5】



4 - フルオロ - 2 - ヨード安息香酸 (8.50 g、32.0 mmol) の DCM (50

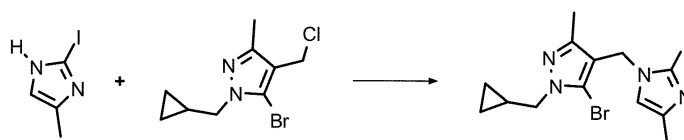
50

mL) 溶液に、EDCI (6.14 g、32.0 mmol)、HOBT (4.32 g、3.02 mmol) 及び TEA (6.46 g、64.0 mmol) を添加した。その混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート (5.07 g、38.3 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、水でクエンチし、EA (100 mL) で抽出した。その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 (0→30% EA を含む PE) により精製し、tert-ブチル 2-(4-フルオロ-2-ヨードベンゾイル) ヒドラジン-1-カルボキシレート (7.6 g、収率 63%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI): $m/z = 381$ $[M+H]^+$.

【0536】

5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾールの合成

【化226】



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 (639 mg、2.42 mmol) 及び 2-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール (420 mg、2.02 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (1.12 g、8.08 mmol) を添加した。この混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、その残渣を EtOAc (45 mL) で希釈した。その混合物をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、その後濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、30→85% EtOAc を含む PE) により精製して、5-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾール (500 mg、収率: 57%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z : 435 $[M+H]^+$.

【0537】

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

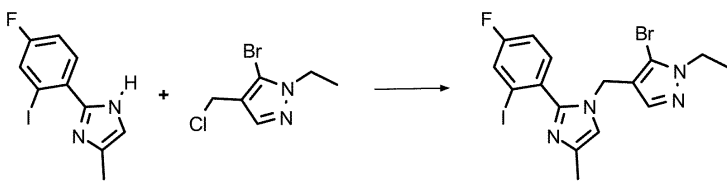
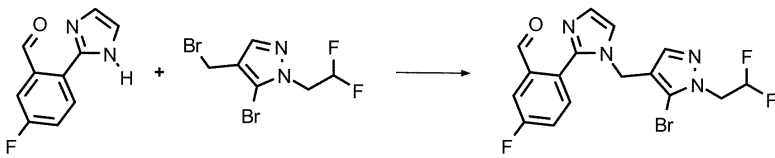
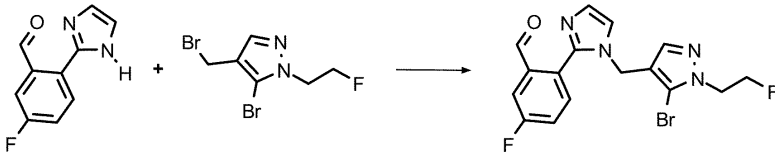
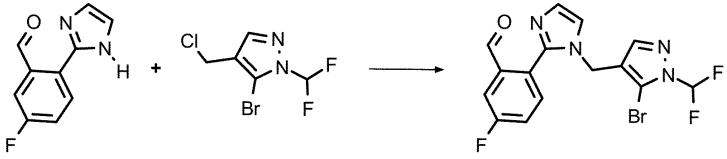
20

30

40

50

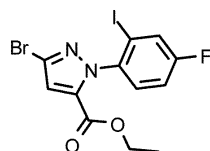
【表 7 1】

5-ブromo-1-エチル-4-((2-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 489 [M+H]
2-(1-((5-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド	
	m/z (ESI): 413 [M+H]
2-(1-{{5-ブromo-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル}メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
2-(1-((5-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド	
	m/z (ESI): 399 [M+H]

【0538】

エチル 3-ブromo-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【化 2 2 7】



(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ヒドラジン塩酸塩(600mg、2.08mmol)のH₂O(10mL)溶液に、濃HCl(257mg、2.50mmol)を添加し、続いて2-オキソ酢酸(339mg、2.29mmol)の50%水溶液を15℃で滴下した。得られた混合物を15℃で0.5時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により回収し、H₂Oで洗浄し、真空中で乾燥して、粗製(2E)-2-[2-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ヒドラジン-1-イリデン]酢酸(500mg、78%)を淡黄

色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 309 [M+H]⁺.

【0539】

(E)-2-(2-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ヒドラゾノ)酢酸(4.50 g、14.6 mmol)のDMF(30 mL)溶液に、NBS(5.20 g、29.2 mmol)を-10℃で添加し、その混合物を-10℃で30分間撹拌した。反応物を濾過し、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% EtOAcを含むPE)により精製して、(ジブロモメチル)(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ジアゼン(1.78 g、収率27%)をオフホワイトの固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 421 [M+H]⁺.

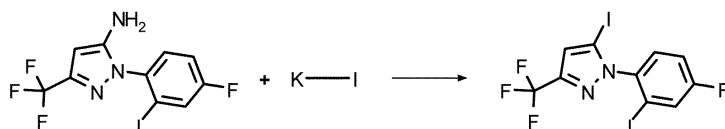
【0540】

(ジブロモメチル)(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)ジアゼン(1.76 g、4.17 mmol)及びTEA(1.26 g、12.5 mmol)のDMF(30 mL)溶液に、プロピオール酸エチル(0.75 mL、4.5 mmol)のDCM(2 mL)溶液を-10℃で滴下した。その反応物を-10℃で10分間撹拌し、その後濾過し、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→20% EtOAcを含むPE)により精製して、エチル3-ブromo-1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.2 g、収率62%)をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ESI): 439 [M+H]⁺.

【0541】

1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-5-ヨード-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールの合成

【化228】

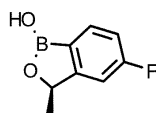


KI(6.70 g、40.4 mmol)及び亜硝酸イソペンチル(4.70 g、40.4 mmol)の混合物を含むTHF(100 mL)に、1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(5.00 g、13.4 mmol)のTHF(80 mL)溶液を0℃で滴下した。85℃で16時間撹拌した後、その反応物をEtOAcで希釈した。得られた混合物をH₂O及びブラインで洗浄した。その有機層を無水Na₂SO₄で乾燥した。濾過後、その濾液を真空下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→40% EtOAcを含むPE)により精製し、1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-5-ヨード-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(3.7 g、収率57%)を透明油として得た。LC/MS ESI (m/z): 483 [M+H]⁺.

【0542】

(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

【化229】



(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]⁺.

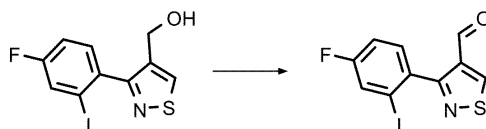
【0543】

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% 酢酸エチルを含む石油エーテル) 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]⁺.

【0544】

3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,2-チアゾール-4-カルバルデヒドの合成

【化230】

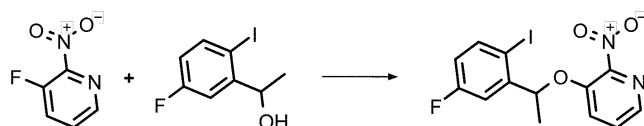


[3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,2-チアゾール-4-イル] メタノール (550 mg、1.64 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、MnO₂ (1.42 g、16.4 mmol) を室温で添加した。次いでこの混合物を 40°C で 3 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、その濾液を濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc を含む PE) で精製して、3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,2-チアゾール-4-カルバルデヒド (400 mg、73%) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI): m/z = 334 [M+H]⁺.

【0545】

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231】



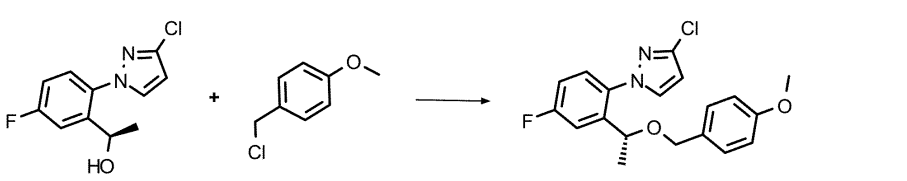
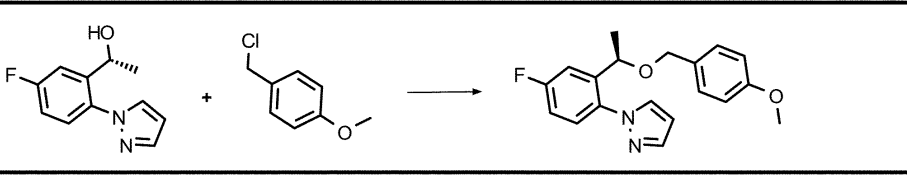
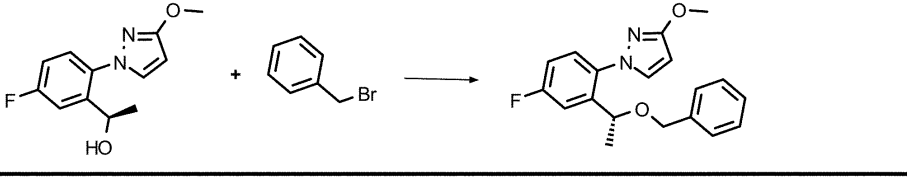
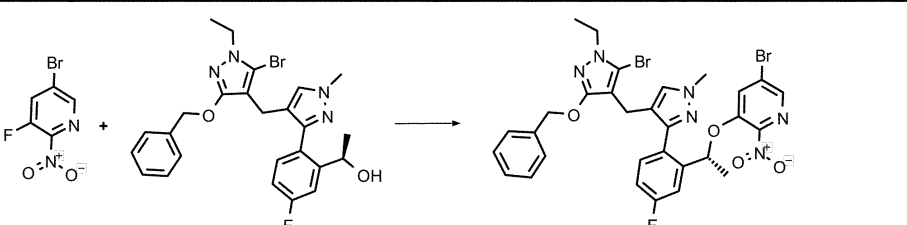
1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル) エタン-1-オール (9.20 g、34.6 mmol) の 0°C の THF (180 mL) 溶液に、NaH (1.38 g、34.6 mmol)

ol、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℃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 (溶離液: 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]⁺

【0546】

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72-1】

(R)-3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 361 [M+H]
(R)-1-(4-フルオロ-2-(1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 327 [M+H]
(R)-1-(2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 327 [M+H]
(R)-3-(1-(2-(4-((3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-5-ブロモ-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 713 [M+H]

【表 7 2 - 2】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((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)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 647 [M+H]
5-ブromo-3-[(1R)-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}-4-メチル-1H-イミダゾール-2-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): 647 [M+H]
5-ブromo-3-(1-(2-(4-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-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): 607 [M+H]
5-ブromo-3-(1-(2-(1-((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-2-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]

10

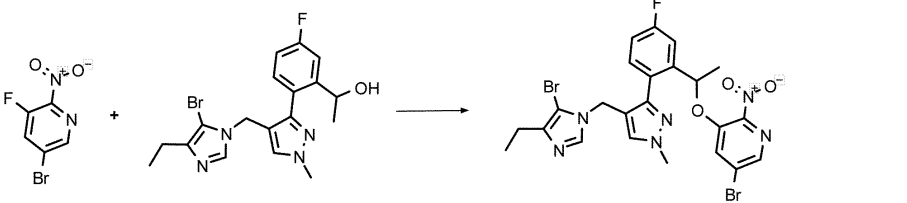
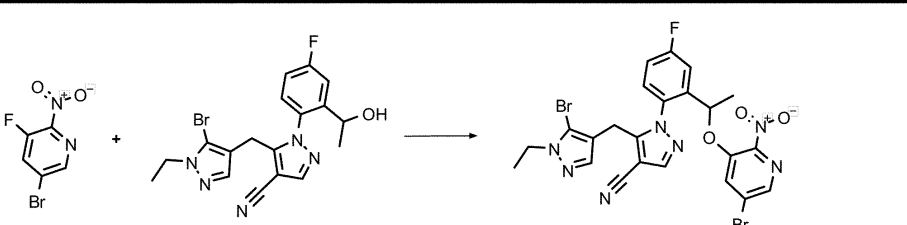
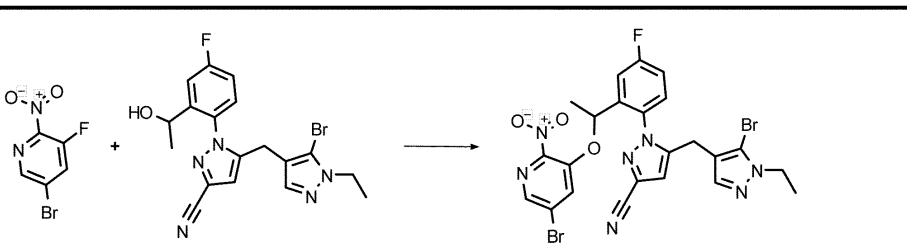
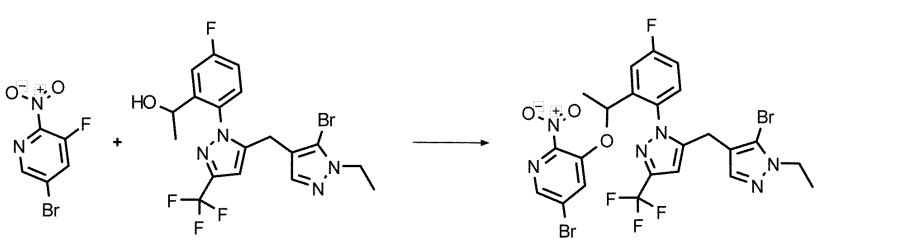
20

30

40

50

【表 7 2 - 3】

5-ブromo-3-[1-(2-[4-[(5-ブromo-4-エチルイミダゾール-1-イル)メチル]-1-メチルピラゾール-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): 607 [M+H]
5-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(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-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 618 [M+H]
5-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(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-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 618 [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)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 661 [M+H]

10

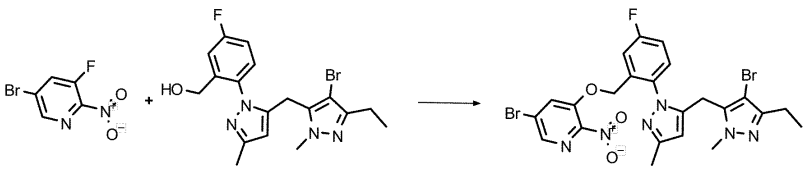
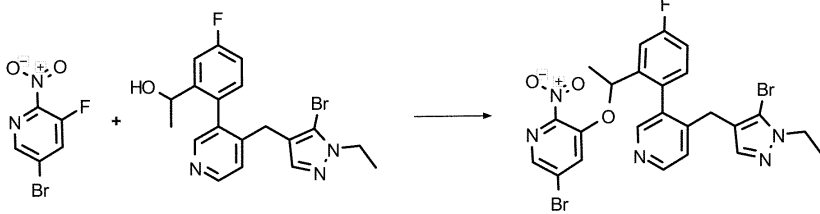
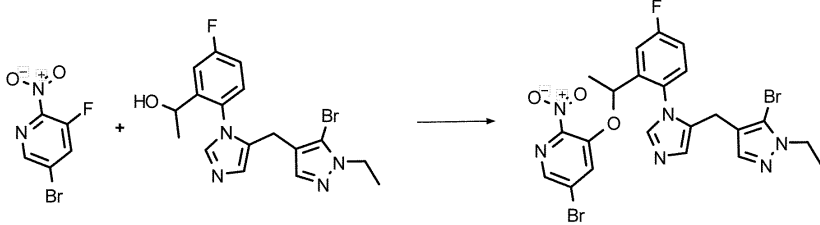
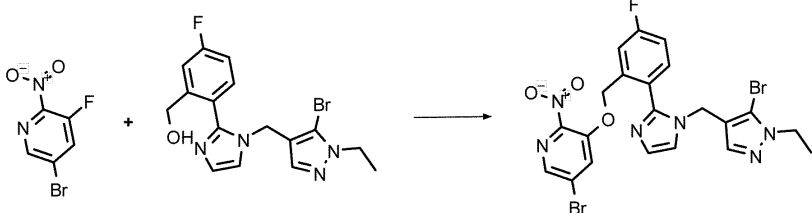
20

30

40

50

【表 7 2 - 4】

5-ブロモ-3-((2-(5-((4-ブロモ-3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 607 [M+H]
5-ブロモ-3-(1-(2-(4-((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]
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)-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-ブロモ-3-((2-(1-((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-2-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 579 [M+H]

10

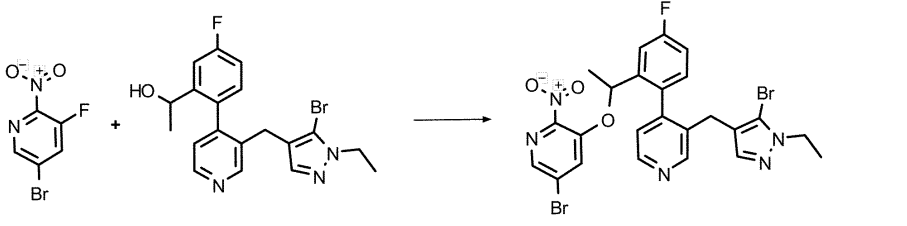
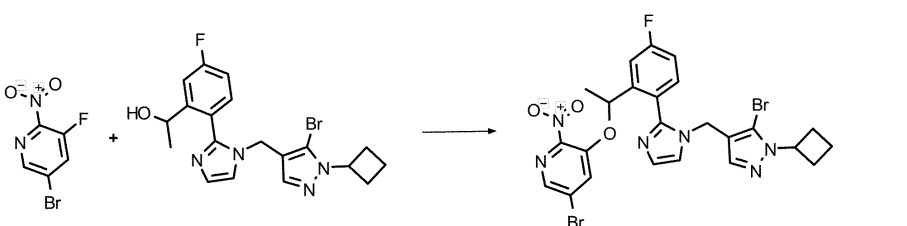
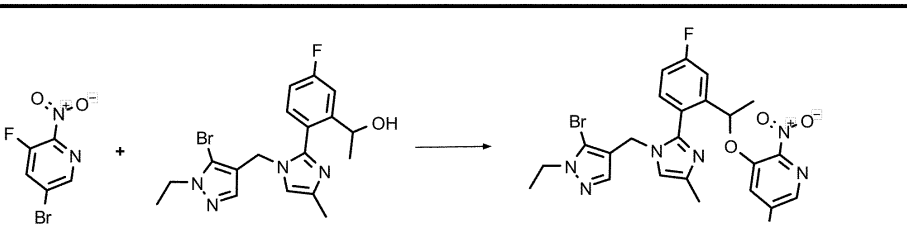
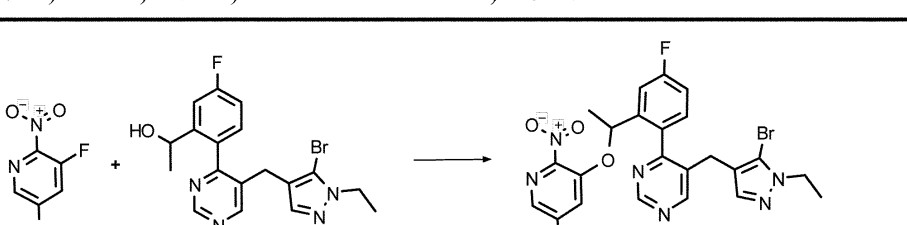
20

30

40

50

【表 7 2 - 5】

5-ブromo-3-(1-(2-(3-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリジン-4-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]
5-ブromo-3-(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-イミダゾール-2-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): 619 [M+H]
5-ブromo-3-(1-(2-(1-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-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): 607 [M+H]
5-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-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)ピリミジン		
		m/z (ESI): 605 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 6】

5-ブロモ-3-{1-[2-(1-{[5-ブロモ-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-1H-イミダゾール-2-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): 611 [M+H]
5-ブロモ-3-(2-(4-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロベンジルオキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 593 [M+H]
(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(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-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノン	
	m/z (ESI): 625 [M+H]
(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-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): 565 [M+H]

10

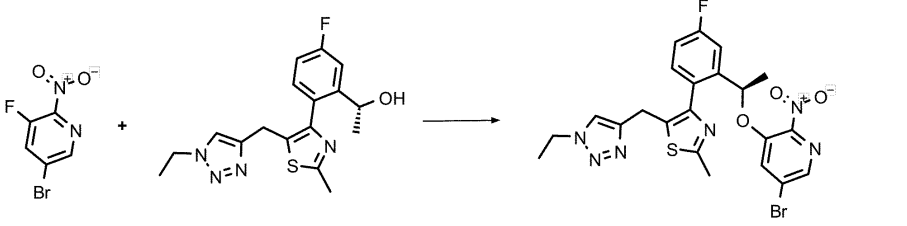
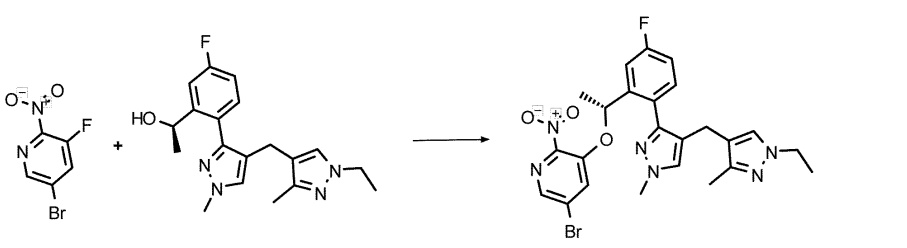
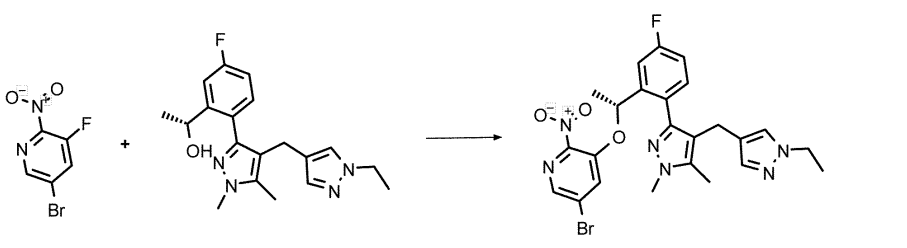
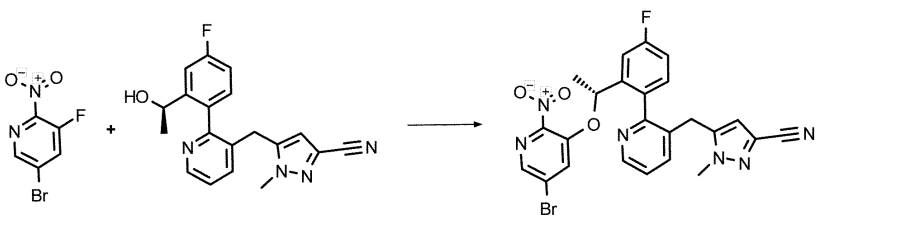
20

30

40

50

【表 7 2 - 7】

5-ブromo-3-[(1R)-1-(2-{5-[(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 547 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((1-エチル-3-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-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): 543 [M+H]
5-ブromo-3-[(1R)-1-(2-{4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-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): 543 [M+H]
(R)-5-((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)ピリジン-3-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): 537 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 8】

5-ブromo-3-[(1R)-1-(2-{4-[(5-エチル-1,2-チアゾール-3-イル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 546 [M+H]
(R)-5-ブromo-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)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 609 [M+H]
5-ブromo-3-[(1R)-1-(2-{5-[(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 584 [M+H]
(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)-4-((1-エチル-1H-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): 533 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 9】

(R)-5-((1-(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)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-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): 560 [M+H]
(R)-1-(4-フルオロ-2-(1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
(R)-5-((1-(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)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-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): 594 [M+H]
2-{2-[(1R)-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}-3-{[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}-5-フルオロピリジン	
	m/z (ESI): 571 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 1 0】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(3-クロロ-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)-1H-ピラゾール-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): 576 [M+H]
(R)-3-((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)-1-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-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 540 [M+H]
(R)-3-((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)ピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 537 [M+H]
5-ブromo-3-[(1R)-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-1,3-チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ]-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 573 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 1 1】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(3-((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)ピリジン-2-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): 553 [M+H]
(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-[1,1'-ビフェニル]-2-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): 536 [M+H]
(R)-5-((1-(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-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-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): 576 [M+H]
(R)-4-((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)ピリジン-3-イル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 577 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 1 2】

(R)-5-ブromo-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)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-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): 585 [M+H]
(R)-5-ブromo-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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 605 [M+H]
(R)-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)-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-メチルチアゾール	
	m/z (ESI): 586 [M+H]
(R)-5-ブromo-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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 591 [M+H]

10

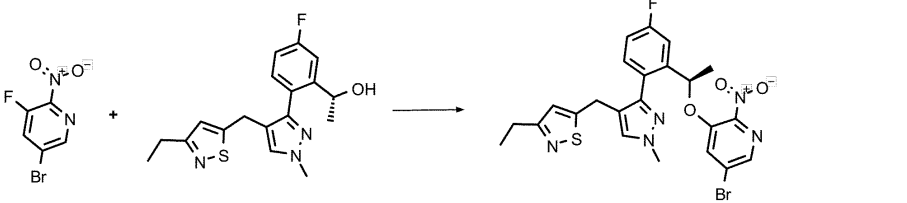
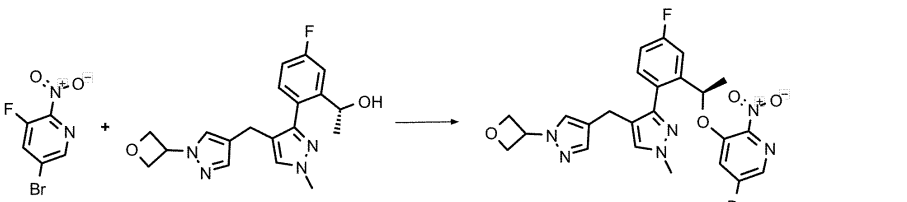
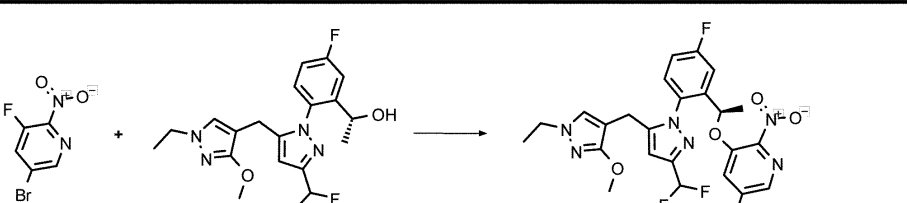
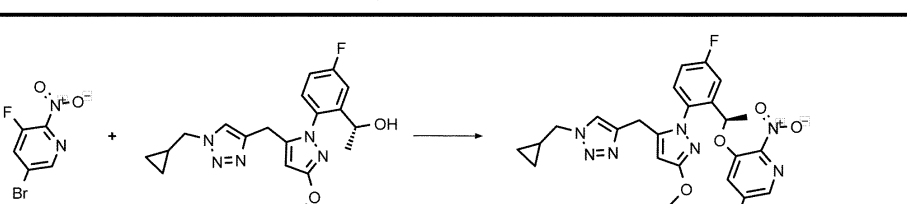
20

30

40

50

【表 7 2 - 1 3】

(R)-5-((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)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-エチルイソチアゾール	
	m/z (ESI): 546 [M+H]
(R)-5-ブロモ-3-(1-(5-フルオロ-2-(1-メチル-4-((1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 557 [M+H]
(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-((1-エチル-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-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): 595 [M+H]
(R)-5-ブロモ-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)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-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): 572 [M+H]

10

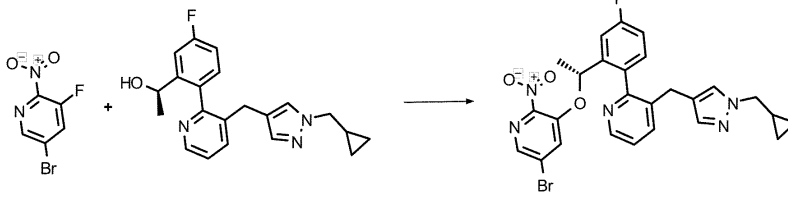
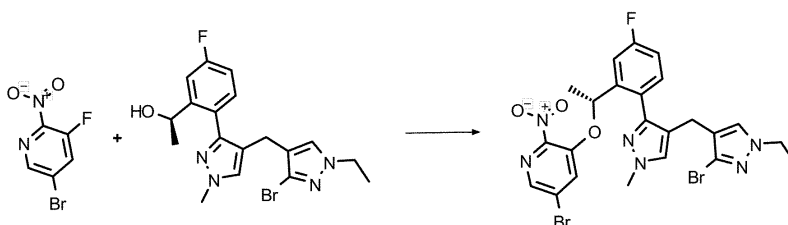
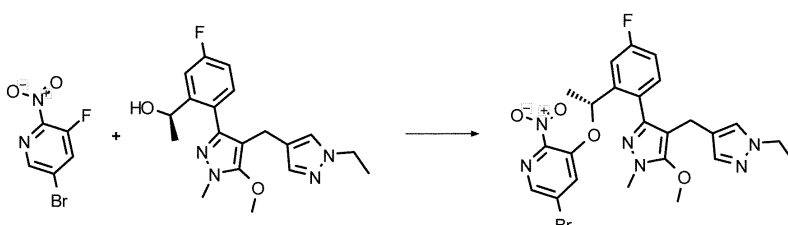
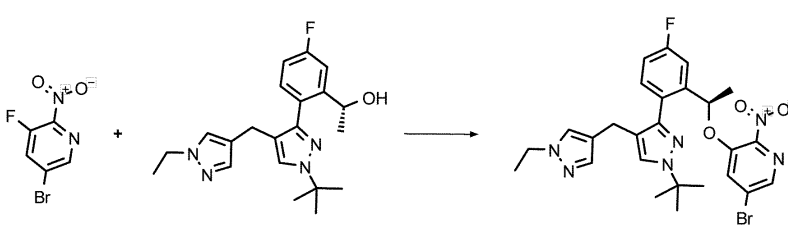
20

30

40

50

【表 7 2 - 1 4】

(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)ピリジン-2-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): 552 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((3-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 607 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 559 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(1-(tert-ブチル)-4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-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): 571 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 1 5】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(3-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-メトキシピリジン-2-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): 556 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 571 [M+H]
(R)-3-((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)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-エチルイソオキサゾール	
	m/z (ESI): 530 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(5-フルオロ-2-(4-((1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 557 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 1 6】

(R)-4-((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)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 554 [M+H]
1-[[1-(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-ピラゾール-5-イル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 512 [M+H]
1-[[1-(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)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 526 [M+H]
1-((1-(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-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 512 [M+H]

10

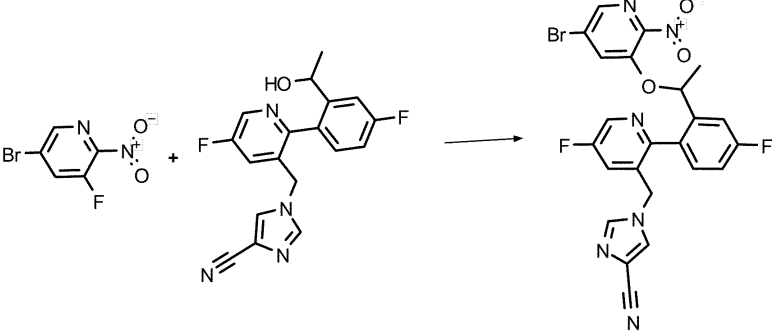
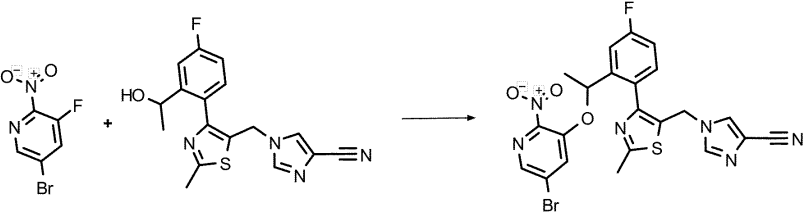
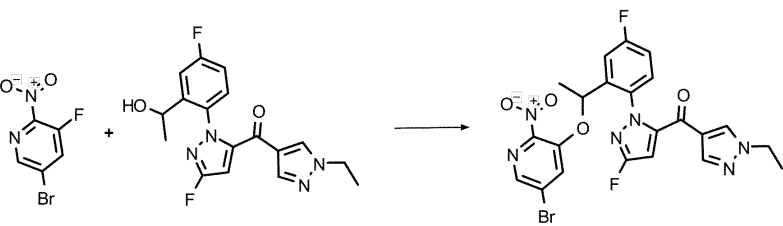
20

30

40

50

【表 7 2 - 1 7】

1-((2-(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-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 541 [M+H]
1-{{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)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 543 [M+H]
(1-(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)-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン	
	m/z (ESI): 547 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 1 8】

(R)-3-((1-(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-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 642 [M+H]
5-ブロモ-3-{1-[2-(5-{[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エトキシ}-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 568 [M+H]
5-ブロモ-3-{1-(2-(5-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-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-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): 619 [M+H]
5-((3-(2-(1-((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-エチルイソキサゾール	
	m/z (ESI): 548 [M+H]

10

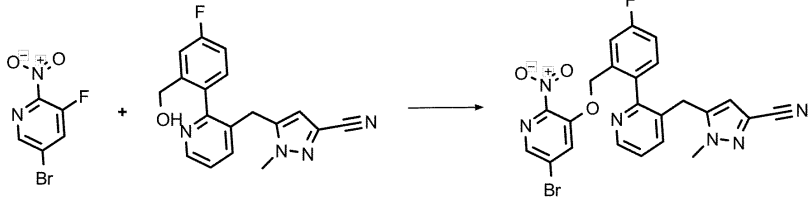
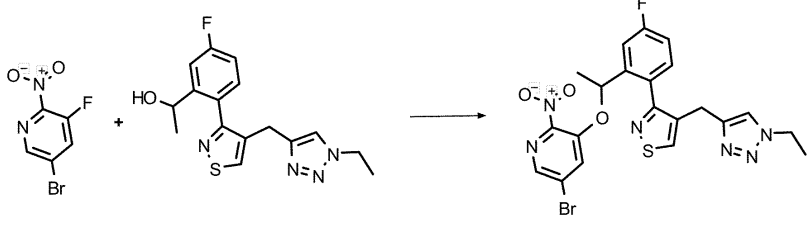
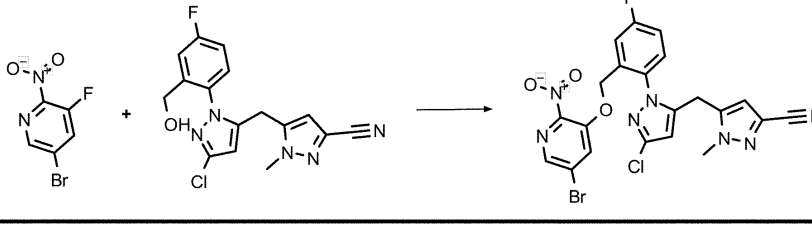
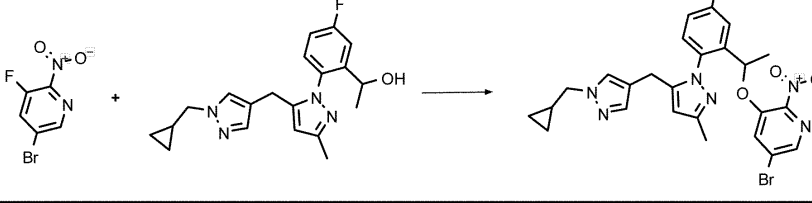
20

30

40

50

【表 7 2 - 1 9】

5-((2-(2-(((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)ピリジン-3-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): 523 [M+H]
5-ブロモ-3-[1-(2-{4-[(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1,2-チアゾール-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): 533 [M+H]
5-((1-(2-(((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-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): 546 [M+H]
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)-3-メチル-1H-ピラゾール-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): 555 [M+H]

10

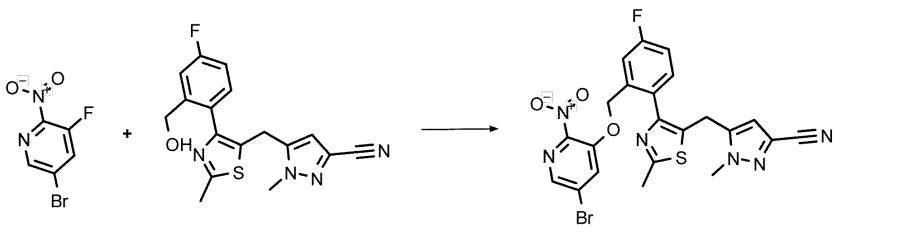
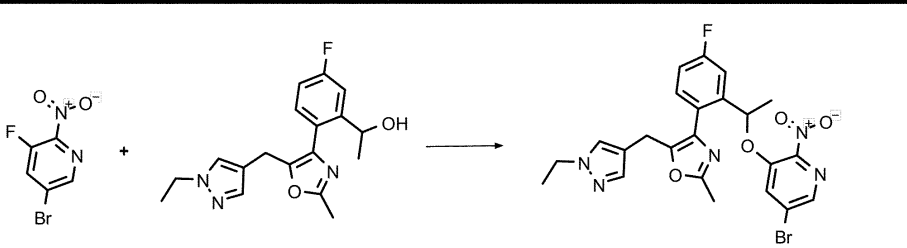
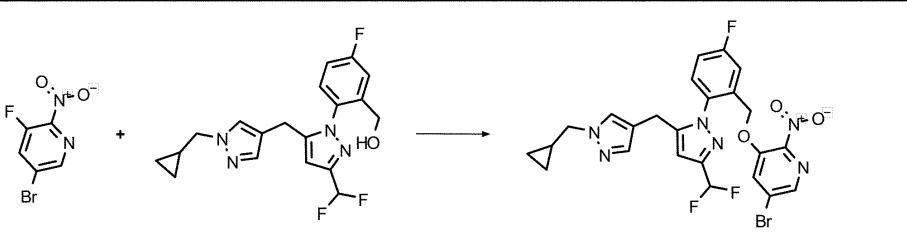
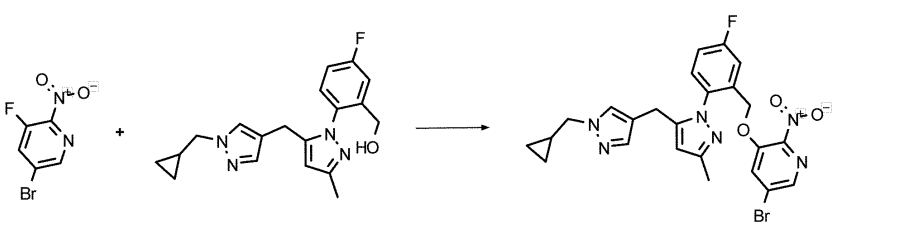
20

30

40

50

【表 7 2 - 2 0】

5-[[4-(2-[[[(5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ]メチル}-4-フルオロフェニル]-2-メチル-1,3-チアゾール-5-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): 543 [M+H]
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)-5-((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	
	m/z (ESI): 530 [M+H]
5-ブロモ-3-((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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 577 [M+H]
5-ブロモ-3-((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)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 541 [M+H]

10

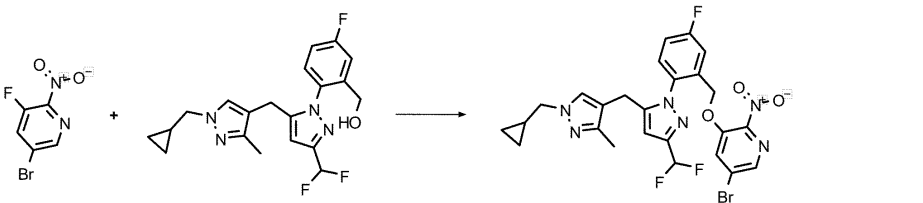
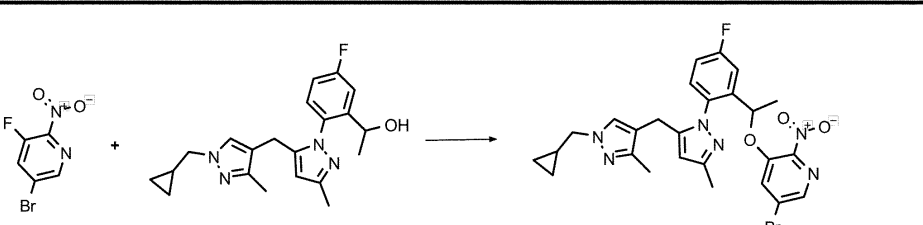
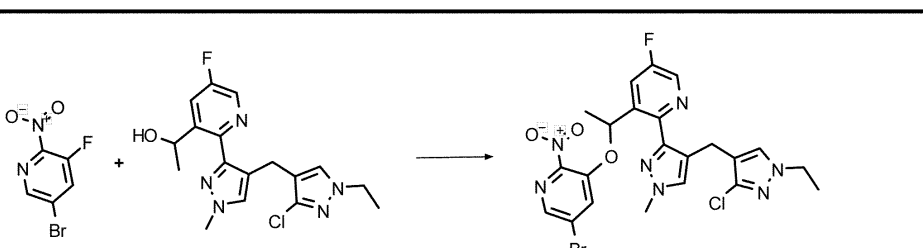
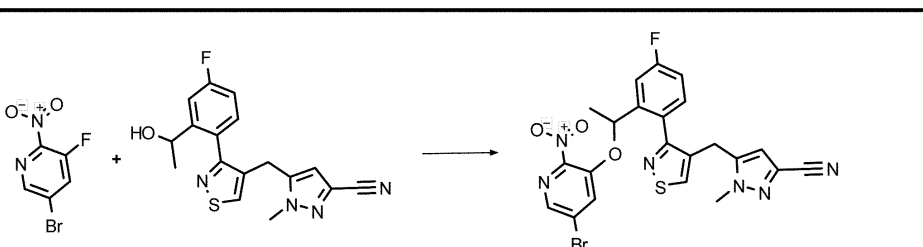
20

30

40

50

【表 7 2 - 2 1】

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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 591 [M+H]
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)-3-メチル-1H-ピラゾール-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): 569 [M+H]
5-ブロモ-3-(1-(2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-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	
	m/z (ESI): 564 [M+H]
5-((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)イソチアゾール-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): 543 [M+H]

10

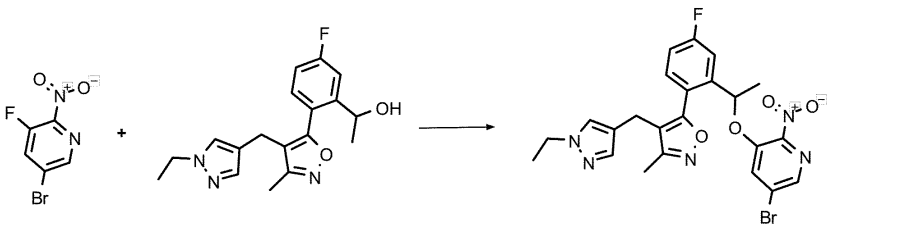
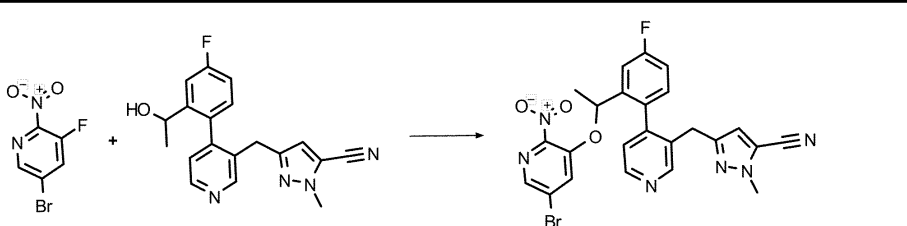
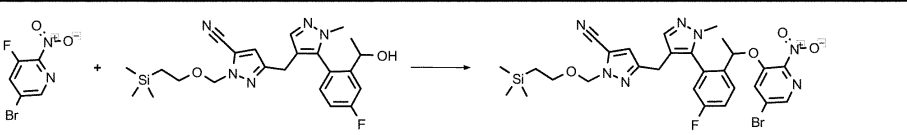
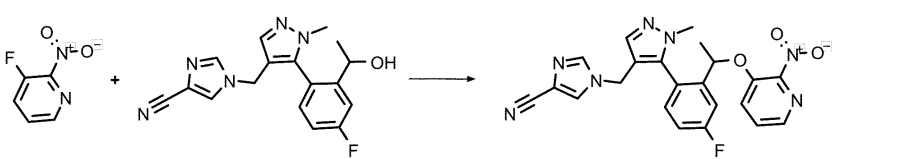
20

30

40

50

【表 7 2 - 2 2】

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-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチルイソキサゾール	
	m/z (ESI): 530 [M+H]
3-((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)ピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 537 [M+H]
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)-5-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 656 [M+H]
1-((5-(4-フルオロ-2-(1-(2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 448 [M+H]

10

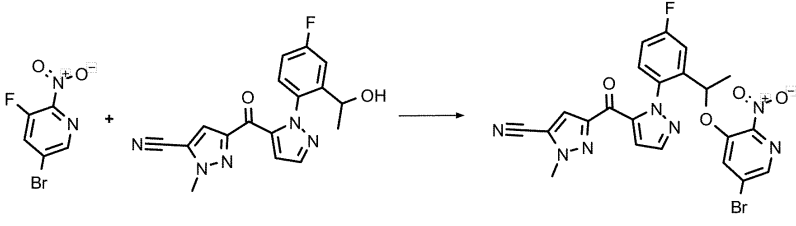
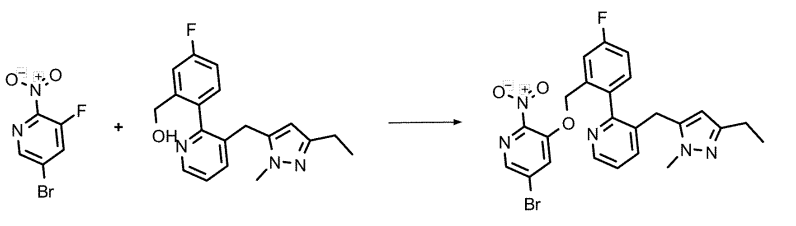
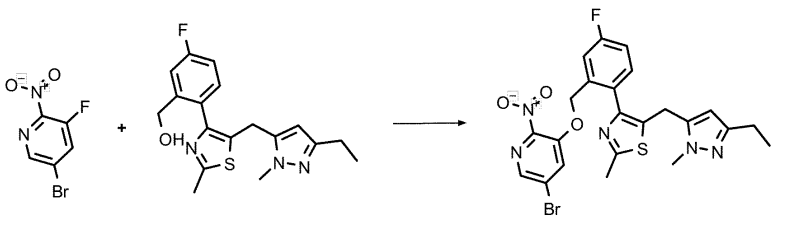
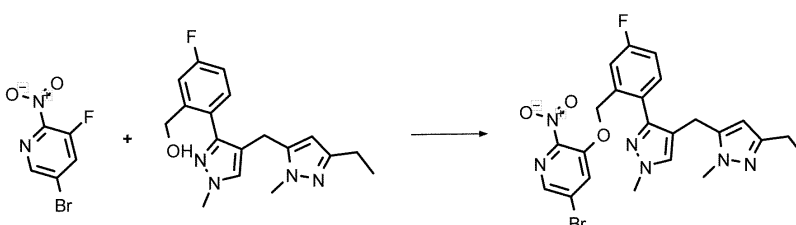
20

30

40

50

【表 7 2 - 2 3】

3-(1-(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-ピラゾール-5-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 540 [M+H]
5-ブロモ-3-((2-(3-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 526 [M+H]
4-(2-(((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-5-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチルチアゾール	
	m/z (ESI): 546 [M+H]
5-ブロモ-3-((2-(4-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 529 [M+H]

10

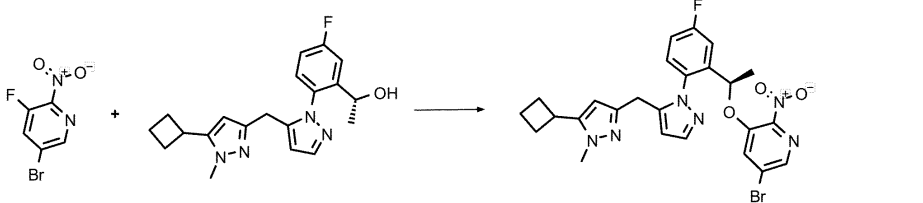
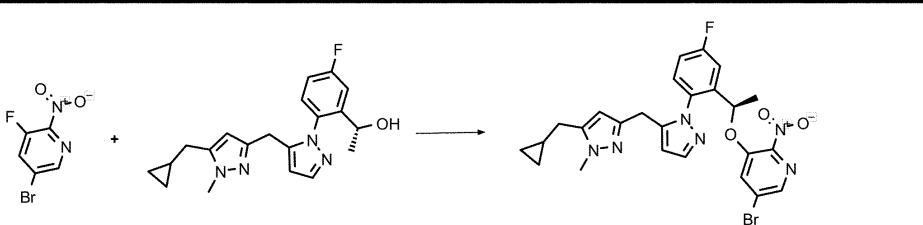
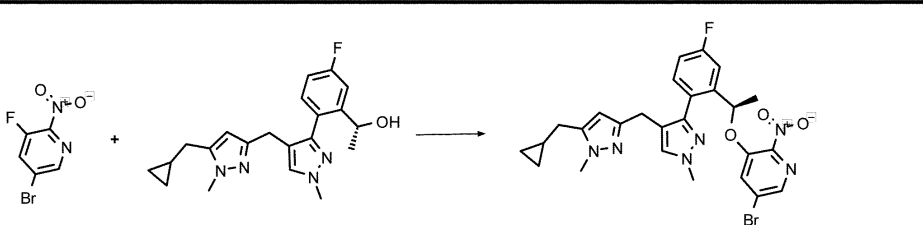
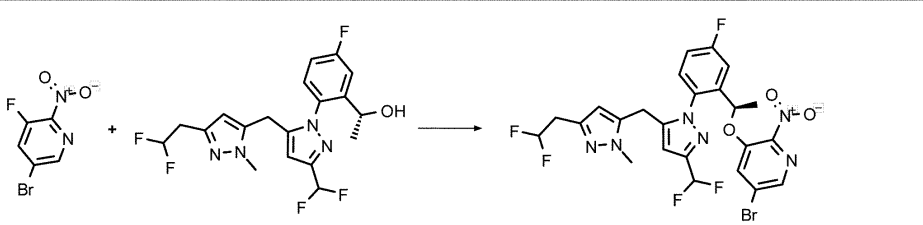
20

30

40

50

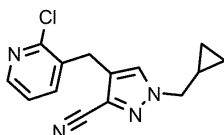
【表 7 2 - 2 4】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-((5-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-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): 555 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-((5-シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-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): 555 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((5-シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 569 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 615 [M+H]

【 0 5 4 7】

4 - ((2 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリルの合成

【化 2 3 2】



10

20

30

40

50

4-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(450mg、1.56mmol)のDCM(15mL)溶液に、SOCl₂(0.34mL、4.7mmol)をN₂下、0℃で添加した。室温で2時間攪拌した後、その反応物を濃縮して、粗製4-(クロロ(2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(478mg、収率99%)を無色油として得た。

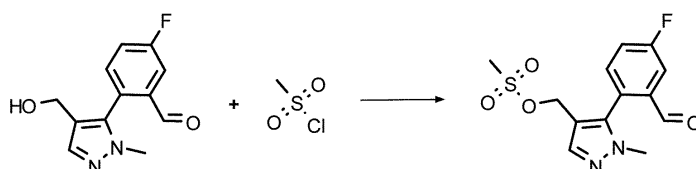
【0548】

4-(クロロ(2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(478mg、1.56mmol)の攪拌AcOH(12mL)溶液に、Zn粉末(1.08g、15.6mmol)を添加した。その反応混合物をN₂下、室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。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(30%EtOAcを含むPE)で精製し、4-((2-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(160mg、収率38%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI)(m/z): 273 [M+H]⁺.

【0549】

(5-(4-フルオロ-2-ホルミルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチルメタンスルホネートの合成

【化233】



5-フルオロ-2-[4-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンズアルデヒド(50mg、0.20mmol)のDCM(5mL)溶液に、TEA(65mg、0.64mmol)を添加し、続いてMsCl(37mg、0.32mmol)を0℃で添加した。室温で1時間攪拌した後、その反応物を水でクエンチし、DCMで2回抽出し、合わせた有機層を無水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、EtOAc/PE=2/1)で精製して、(5-(4-フルオロ-2-ホルミルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチルメタンスルホネート(25mg、収率38%)を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 313 [M+H]⁺.

【0550】

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

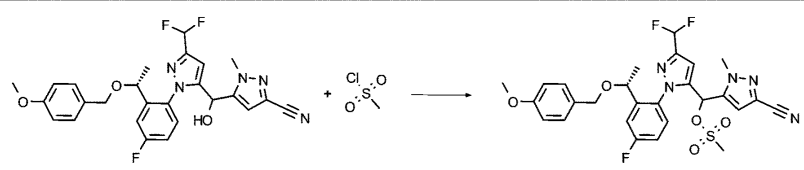
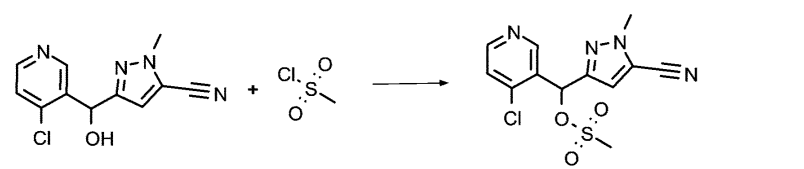
20

30

40

50

【表 7 3】

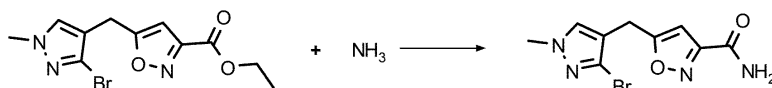
(3-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(3-(ジフルオロメチル)-1-(4-フルオロ-2-((R)-1-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチルメタンスルホネート	
	m/z (ESI): 590 [M+H]
(4-クロロピリジン-3-イル)(5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチルメタンスルホネート	
	m/z (ESI): 327 [M+H]

10

【0551】

5-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-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234】



20

エチル 5-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート (1.10 g、3.50 mmol) の攪拌 MeOH (2 mL) 溶液に、NH₃ の MeOH (8 mL、7 N) 溶液を室温でシリンジを介して滴下した。密閉管中、室温で 3 時間攪拌した後、反応物を蒸発に供し、粗製 5-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド (920 mg、収率 92%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 285 [M+H]⁺.

30

【0552】

3-ブromo-4-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾールの合成

【化235】



40

(3-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-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 (340 mg、0.979 mmol) の TFA (2.0 mL) 及び TES (1.0 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。この反応物を濃縮した。その残渣を EtOAc (15 mL) で希釈し、飽和 Na

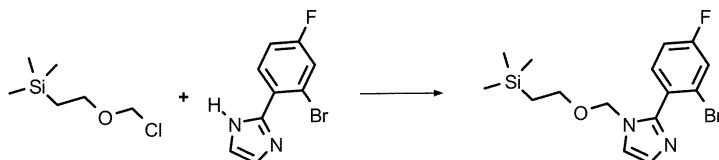
50

HCO₃ (20 mL) 及びブライン (15 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: EtOAc = 3 : 1) で精製し、3-ブromo-4-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール (300 mg、収率: 93%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 331 [M+H]⁺。

【0553】

2-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾールの合成

【化236】



2-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール (65.0 g、270 mmol) のDMF (300 mL) 溶液に、NaH (12.94 g、323.6 mmol、60% 鉱油溶液) を0℃で0.5時間にわたって少しずつ添加した。添加後、その混合物を0℃でさらに30分間攪拌し、次いで1時間かけて攪拌しながら室温まで加温した。0℃に冷却後、[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン (50.21 mL、283.1 mmol) を滴下し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液 (200 mL) で0℃にてクエンチし、次いでEAで抽出した (2 x 300 mL)。合わせた有機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カラムクロマトグラフィー (30% EtOAcを含むPE) で精製して、2-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール (64 g、収率64%) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 371 [M+H]⁺。

【0554】

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74】

3-(1-(2-(1-((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-2-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 645 [M+H] ⁺

【0555】

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

10

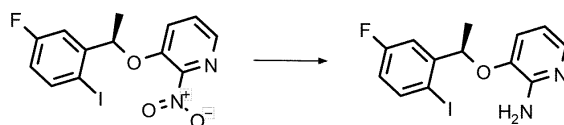
20

30

40

50

【化 2 3 7】



(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℃ 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) で精製して、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 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

【0 5 5 6】

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：

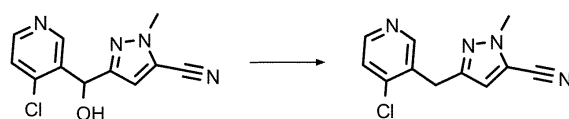
【表 7 5】

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 [$\text{M}+\text{H}$]
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-イミダゾール-2-イル}-5-フルオロフェニル)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ]ピリジン-2-アミン	
	m/z (ESI): 615 [$\text{M}+\text{H}$]

【0 5 5 7】

3-((4-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルの合成

【化 2 3 8】



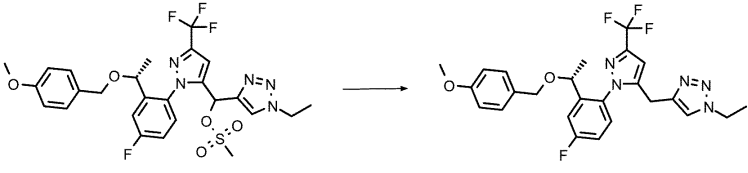
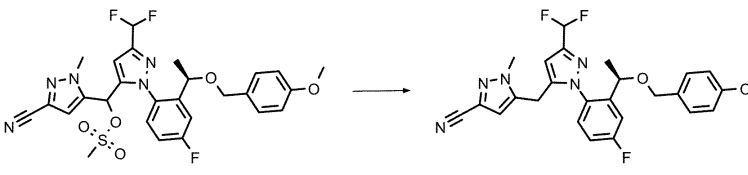
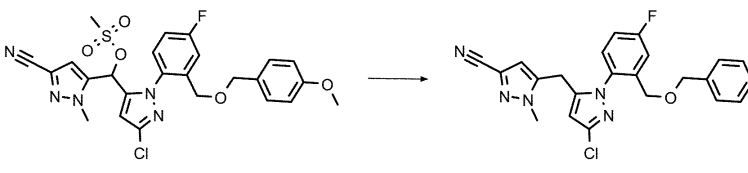
3-((4-クロロピリジン-3-イル) (ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (500 mg、2.01 mmol) 及び Pd/C (50 mg、40%) の混合物を含む MeOH (8 mL) を、 H_2 雰囲気下、25℃ で 30 分

間攪拌した。次に、その混合物をセライトを通して濾過した。その濾液を真空中で濃縮し、その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（P E：E A＝1：2、V／V）により精製し、目的の生成物を黄色油として得た（100mg、収率：21％）。L C／M S E S I（m／z）：233 [M+H]⁺。

【0558】

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76】

1-エチル-4-[(1-{4-フルオロ-2-[(1R)-1-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]エチル]フェニル}-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 504 [M+H]
(R)-5-((3-(ジフルオロメチル)-1-(4-フルオロ-2-(1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-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): 496 [M+H]
5-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-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): 466 [M+H]

【0559】

5-((3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボニトリルの合成

【化239】

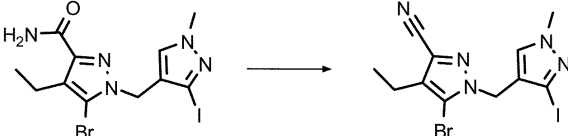


5-((3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド（920mg、3.23mmol）のPOCl₃（10mL）溶液を110℃で3時間攪拌し、次いで濃縮した。その残渣をEtOAc（15mL）と飽和NaHCO₃（30mL）間で分配し、その有機層をブライン（30mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、蒸発に供した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで溶出して（P E：E A＝1：1）精製して、5-((3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボニトリル（750mg、収率87％）を無色油として得た。L C／M S（E S I）（m／z）：267 [M+H]⁺。

【0560】

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77】

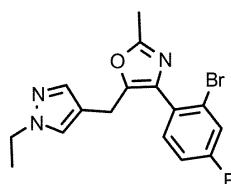
5-ブロモ-4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 420 [M+H]

10

【0561】

4-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-((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240】



20

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(1.00g、3.09mmol)のCH₃Cl(20mL)溶液に、臭化水素酸(0.4mL、33%酢酸溶液)を0℃で滴下し、続いてBr₂(494mg、3.09mmol)を0℃で添加した。この反応物を25℃で1.5時間攪拌した。その反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、その後EtOAcと水の間で分配した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、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(PE/EA=3/1)で精製し、2-ブロモ-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(1.1g、収率：88%)を黄色油として得た。LC/MS(ES+)：m/z = 403 [M+H]⁺。

30

【0562】

2-ブロモ-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(1.10g、2.72mmol)のMeOH(20mL)溶液に、酢酸ナトリウム(450mg、5.44mmol)を25℃で添加し、その混合物を70℃で3時間攪拌した。水(5mL)を添加することにより反応をクエンチした。次いでその混合物をEAで抽出し(3×10mL)、飽和NH₄Cl(5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、粗製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)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート(1.0g、純度：約50%)を黄色粘性物質として得た。

40

【0563】

粗製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)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート(1.0g、1.3mmol、純度：約50%)の酢酸(5.0mL)溶液に、酢酸アンモニウム(840mg、10.9mmol)を25℃で添加し、その混合物を120℃で3時間攪拌した。水(5mL)を添加することにより反応をクエンチした。次いでその混合物をEAで抽出し(3

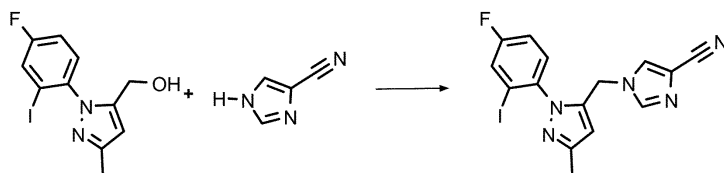
50

× 10 mL)、飽和NH₄Cl (5 mL) 及びブライン (5 mL) 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 (EAを含むPE = 0 → 50%) により精製し、4-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-[(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 (380 mg、収率: 38%) を黄色粘性物質として得た。LC/MS (ESI): m/z = 364 [M+H]⁺。

【0564】

1-{[1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリルの合成

【化241】

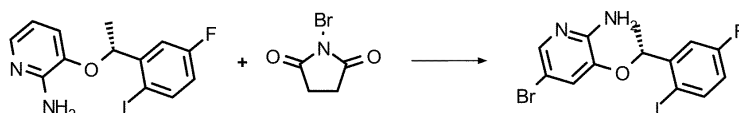


[1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール (600 mg、1.81 mmol) のDCM (20 mL) 溶液にSOCl₂ (0.260 mL、3.61 mmol) を添加し、次いでその混合物を0℃で1時間攪拌した。この混合物を濃縮乾固した。その残渣に、DMF (10 mL)、K₂CO₃ (749 mg、5.42 mmol) 及び1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (336 mg、3.61 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を氷水によりクエンチし、その後EtOAcで希釈した。その有機層を分離し、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 → 50% EtOAcを含むPE) により精製し、1-{[1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (720 mg、98%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 408 [M+H]⁺。

【0565】

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-アミンの合成

【化242】



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-ブロモスクシンイミド (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。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 (10.5 g、収率41%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 437 [M+H]⁺。

【0566】

10

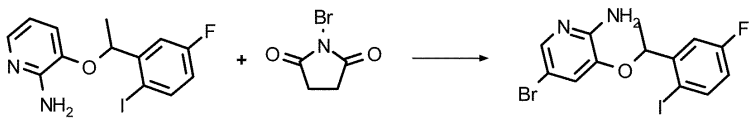
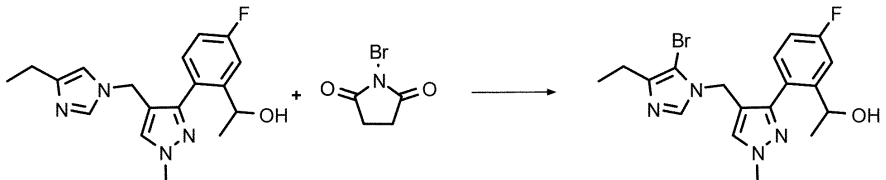
20

30

40

50

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 7 8】

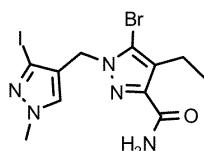
5-ブロモ-3-(1-(5-フルオロ-2-ヨードフェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン	
	m/z (ESI): 437 [M+H]
1-(2-[4-[(5-ブロモ-4-エチルイミダゾール-1-イル)メチル]-1-メチルピラゾール-3-イル]-5-フルオロフェニル)エタノール	
	m/z (ESI): 407 [M+H]

10

【0567】

5-ブロモ-4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの合成
【化243】

20



亜硝酸イソアミル (1.13 g、9.67 mmol) 及び CuBr_2 (1.73 g、7.74 mmol) の攪拌 MeCN (28 mL) 溶液に、エチル 5-アミノ-4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.60 g、6.45 mmol) の ACN (2 mL) 溶液を N_2 下、0℃で添加した。室温で12時間攪拌した後、その反応物を EtOAc (30 mL) と水 (30 mL) 間で分離し、その有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、次いで濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、 PE/EtOAc (5:1→3:1) で溶出して精製し、エチル 5-ブロモ-4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.10 g、収率 70%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 467 [M+H]⁺.

30

【0568】

エチル 5-ブロモ-4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.10 g、4.50 mmol) の MeOH (10 mL)、 THF (10 mL) 及び水 (10 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (566 mg、13.5 mmol) を添加し、その混合物を 40℃で2時間攪拌した。その混合物を濃縮し、水 (20 mL) で希釈し、 EtOAc (15 mL) で洗浄した。その水層を、1Nの HCl 水溶液で pH 3 に酸性化し、得られた固体を濾過し、減圧下乾燥して、5-ブロモ-4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.60 g、収率: 81%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 43

40

50

9 $[M+H]^+$.

【0569】

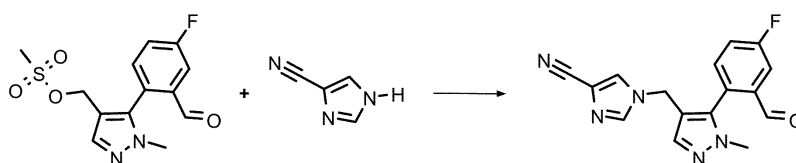
化合物5-ブロモ-4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1.98g、4.50mmol)及び NH_4Cl (2.41g、45.0mmol)の混合物を含むDMF(20mL)に、TEA(1.37g、13.5mmol)及びHATU(2.05g、5.40mmol)を0℃で添加した。その混合物を室温で12時間攪拌し、EtOAc(30mL)で希釈し、水(30mL)及びブライン(15mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物5-ブロモ-4-エチル-1-((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(1.50g、収率：76%)を黄色油として得た。LC/MS(ESI)(m/z)：438 $[M+H]^+$.

10

【0570】

1-((5-(4-フルオロ-2-ホルミルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリルの合成

【化244】



20

(5-(4-フルオロ-2-ホルミルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチルメタンスルホネート(50mg、0.16mmol)のDMF(3mL)溶液に、1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(18mg、0.19mmol)及び Cs_2CO_3 (104mg、0.320mmol)を添加した。80℃で2時間攪拌した後、その反応物を水でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/PE=1/1)で精製して、1-((5-(4-フルオロ-2-ホルミルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(12mg、収率24%)を白色固体として得た。LC/MS ESI(m/z)：310 $[M+H]^+$.

30

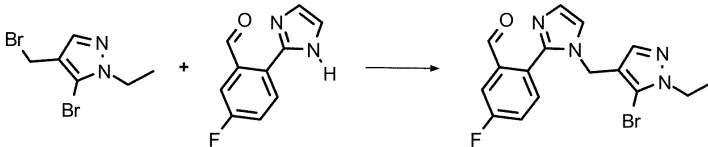
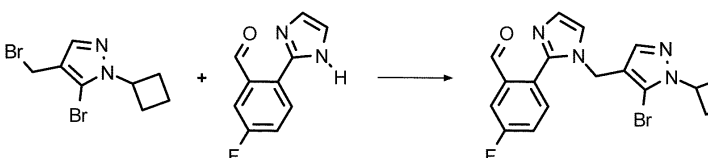
【0571】

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 7 9】

2-(1-((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-2-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド	
	m/z (ESI): 377 [M+H]
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-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド	
	m/z (ESI): 403 [M+H]

10

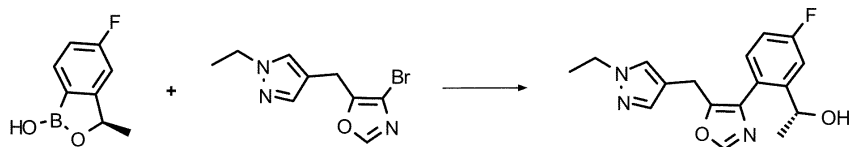
【0572】

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

の合成

【化245】

20



4-ブromo-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)オキサゾール (530mg、2.07mmol)、(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 (412mg、2.48mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (151mg、0.21mmol)、及びNa₂CO₃ (877mg、8.28mmol)の混合物を含む1,4-ジオキサン(25mL)及び水(8mL)をN₂で3回脱気し、その後100℃で終夜撹拌した。終夜の後、この反応混合物を室温まで冷却し、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→50%EAを含むPE)により精製し、(R)-1-(2-(5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)オキサゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール(247mg、収率38%)を赤褐色粘性物質として得た。LC/MS ESI (m/z): 316 [M+H]⁺。

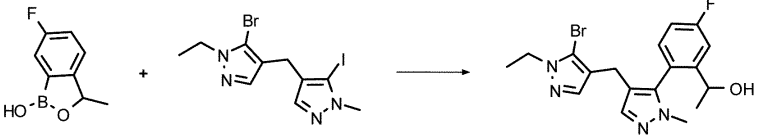
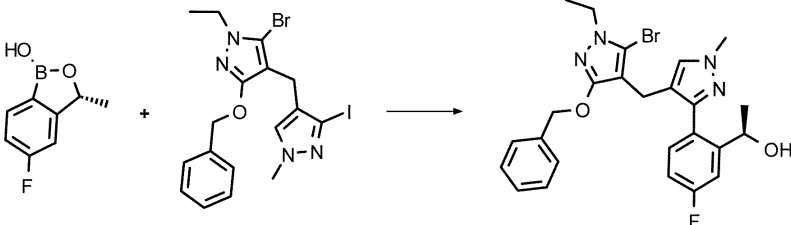
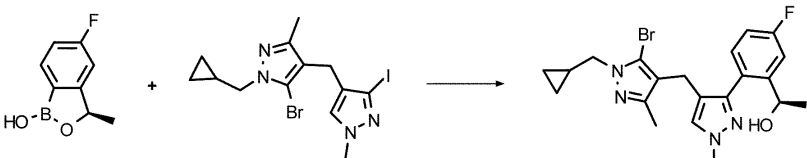
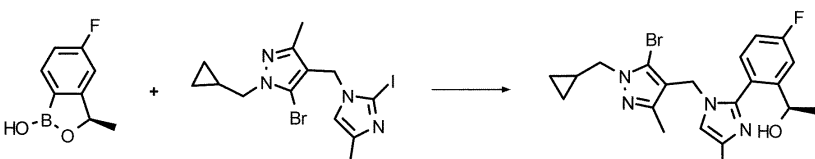
30

【0573】

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 80 - 1】

1-(2-(4-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-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): 407 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 513 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{{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}-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 447 [M+H]
(1R)-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}-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 447 [M+H]

10

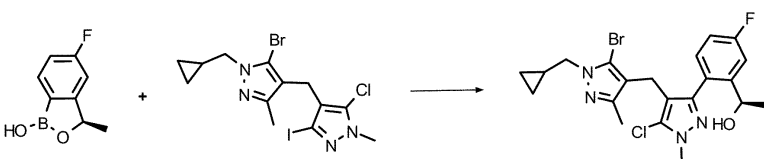
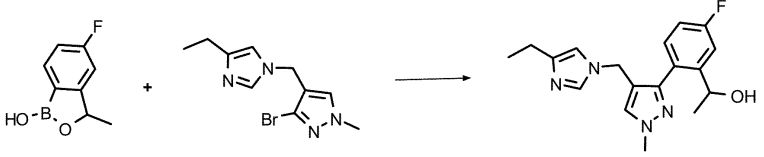
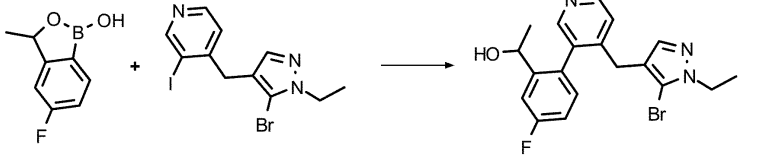
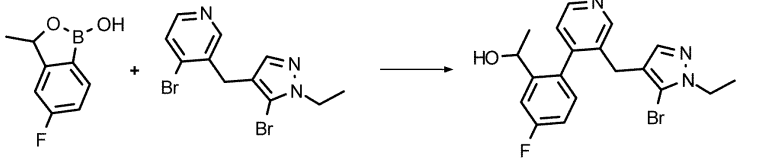
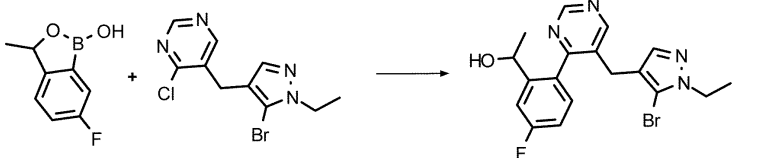
20

30

40

50

【表 8 0 - 2】

(R)-1-(2-(4-((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)-5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 481 [M+H]
1-(2-[4-[(4-エチルイミダゾール-1-イル)メチル]-1-メチルピラゾール-3-イル]-5-フルオロフェニル)エタノール	
	m/z (ESI): 329 [M+H]
1-(2-(4-((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]
1-(2-(3-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリジン-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタノール	
	m/z (ESI): 404 [M+H]
1-(2-(5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリミジン-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 405 [M+H]

10

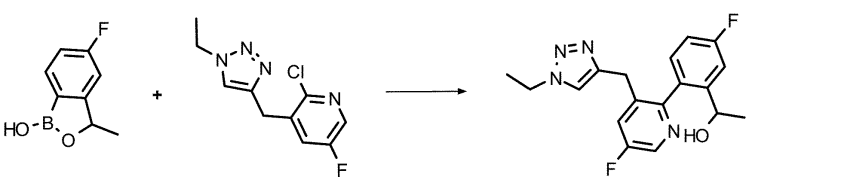
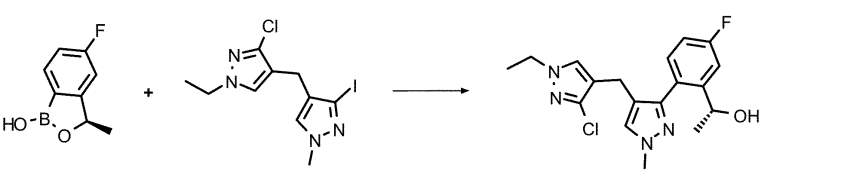
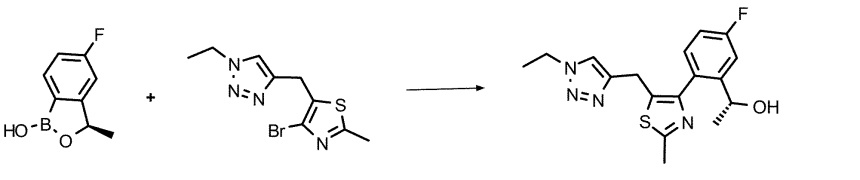
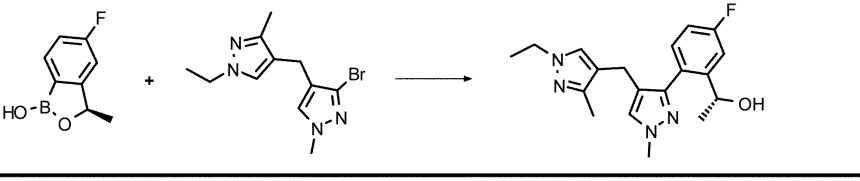
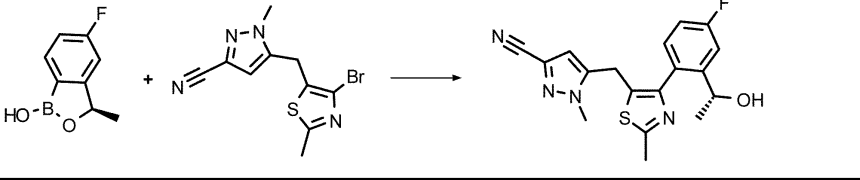
20

30

40

50

【表 8 0 - 3】

1-(2-(3-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタノール	
	m/z (ESI): 345 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 363 [M+H]
(1R)-1-(2-{5-[(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-2-メチル-1,3-チアゾール-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]
(R)-1-(2-(4-((1-エチル-3-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-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
(R)-5-((4-(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-5-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): 357 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 8 0 - 4】

(R)-1-(2-(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)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 399 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-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-3-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 379 [M+H]
(1R)-1-{2-[1-(ジフルオロメチル)-4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-イル]-5-フルオロフェニル}エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 365 [M+H]
(1R)-1-(2-{4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
5-({2-[4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]ピリジン-3-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): 337 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 80-5】

(1R)-1-(2-{4-[(5-エチル-1,2-チアゾール-3-イル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 346 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)イソチアゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 333 [M+H]
(R)-1-(2-(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)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 397 [M+H]
(R)-5-((4-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)チアゾール-5-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): 343 [M+H]
(R)-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)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 355 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 80-6】

(R)-5-((5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリジン-3-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): 355 [M+H]
(1R)-1-[2-(3-{[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}-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 371 [M+H]
(R)-3-((3-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1-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-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 340 [M+H]
(R)-3-((2-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 337 [M+H]
(1R)-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-1,3-チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 373 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 8 0 - 7】

(R)-1-(2-(3-((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)ピリジン-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 353 [M+H]
(R)-5-((4'-フルオロ-2'-(1-ヒドロキシエチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-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): 336 [M+H]
(R)-1-(シクロプロピルメチル)-4-((2-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 377 [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-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 386 [M+H]
(1R)-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}-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 389 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 80 - 8】

(R)-1-(2-(4-((3-エチルイソチアゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 346 [M+H]
(R)-1-(5-フルオロ-2-(1-メチル-4-((1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 357 [M+H]
(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)ピリジン-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 366 [M+H]
(1R)-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}-1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 369 [M+H]
(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)ピリジン-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 352 [M+H]

10

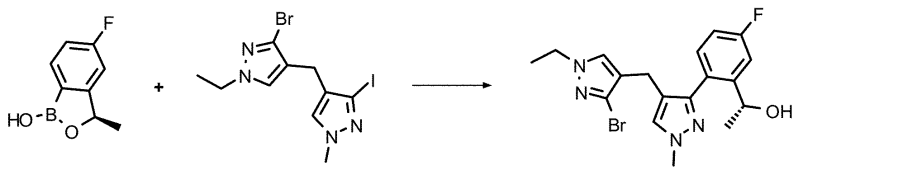
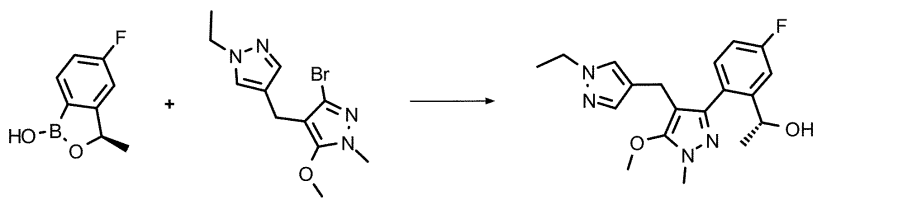
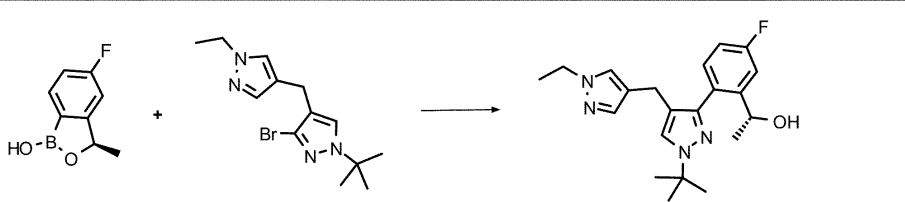
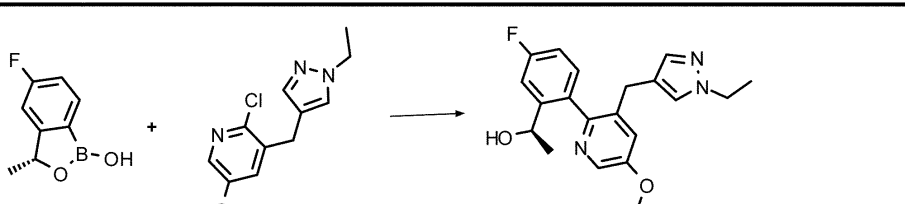
20

30

40

50

【表 8 0 - 9】

(R)-1-(2-(4-((3-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
	m/z (ESI): 407 [M+H]	
(R)-1-(2-(4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
	m/z (ESI): 359 [M+H]	
(R)-1-(2-(1-(tert-ブチル)-4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
	m/z (ESI): 371 [M+H]	
(1R)-1-(2-{3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-メトキシピリジン-2-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
	m/z (ESI): 356 [M+H]	

10

20

30

40

50

【表 80-10】

(R)-1-(2-(3-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-メトキシピリジン-2-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-(3-((4-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 352 [M+H]
(1R)-1-[2-(4-{[1-エチル-3-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 371 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1,3-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 357 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((5-エチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 330 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 80-11】

(R)-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)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 391 [M+H]
(R)-1-(5-フルオロ-2-(4-((1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 357 [M+H]
(1R)-1-{5-フルオロ-2-[1-メチル-4-({1-[(1-メチルシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}メチル)-1H-ピラゾール-3-イル]フェニル}エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 369 [M+H]
(R)-1-エチル-4-((3-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 354 [M+H]
1-((5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 341 [M+H]

10

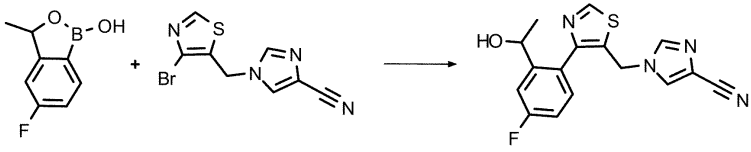
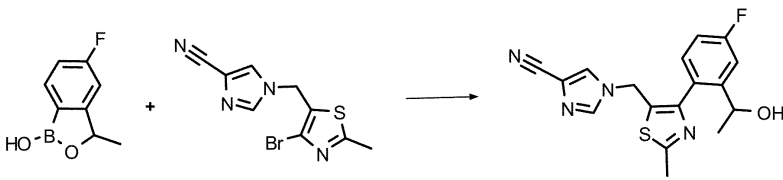
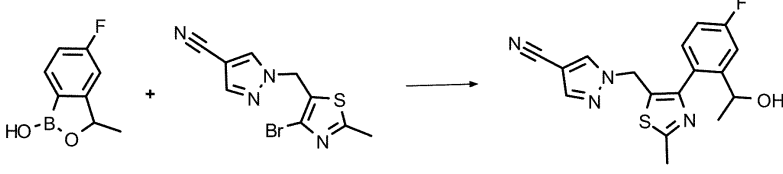
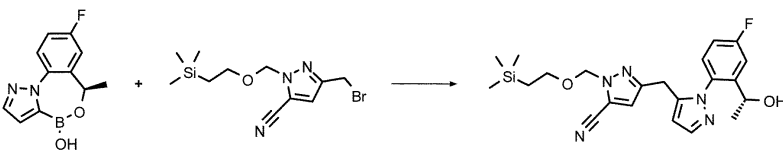
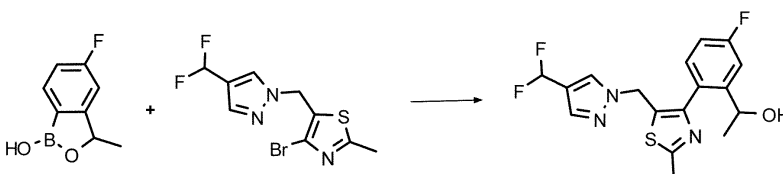
20

30

40

50

【表 80-12】

1-((4-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)チアゾール-5-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 329 [M+H]
1-({4-[4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
1-((4-(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-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
(R)-3-((1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 442 [M+H]
1-(2-(5-((4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 368 [M+H]

10

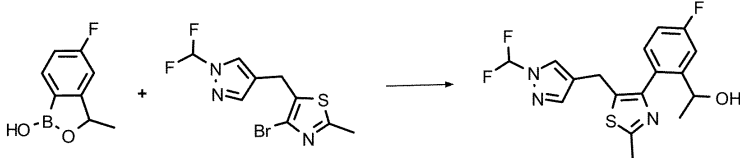
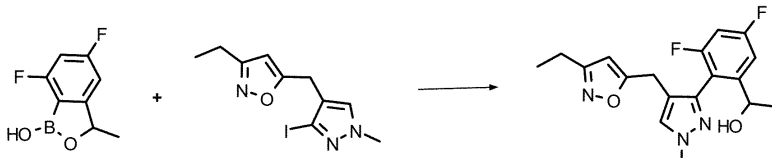
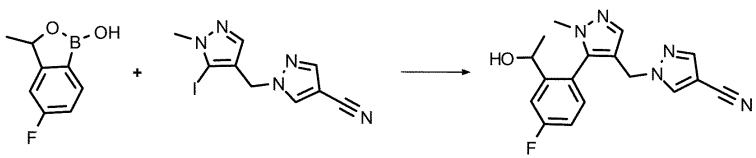
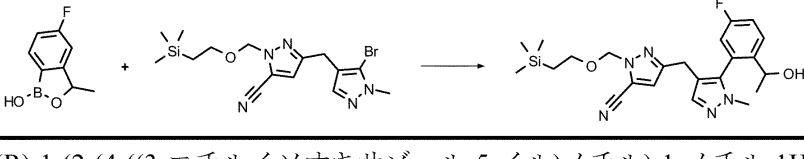
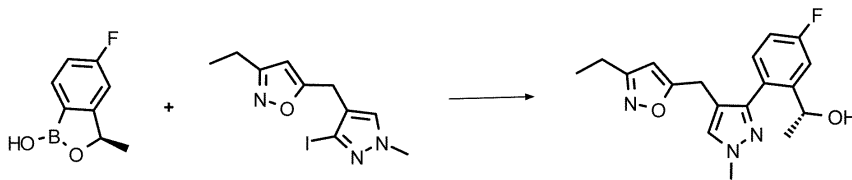
20

30

40

50

【表 80-13】

1-[2-(5-{[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 368 [M+H]
1-(2-(4-((3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 348 [M+H]
1-((5-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 326 [M+H]
3-((5-(5-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 456 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 330 [M+H]

10

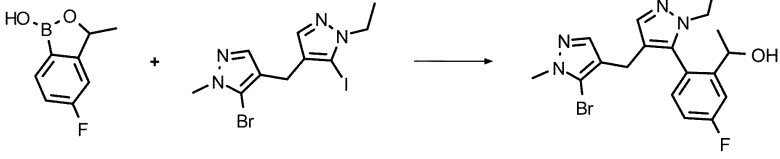
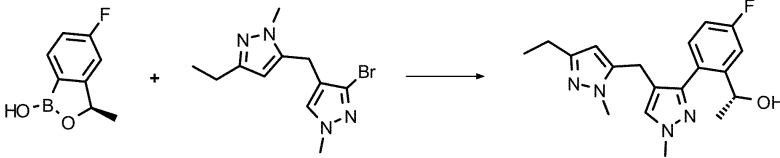
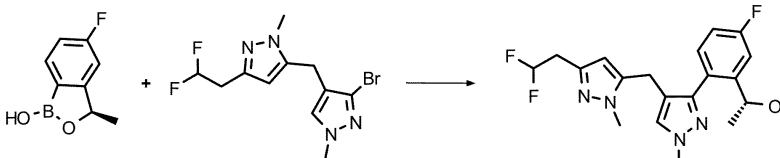
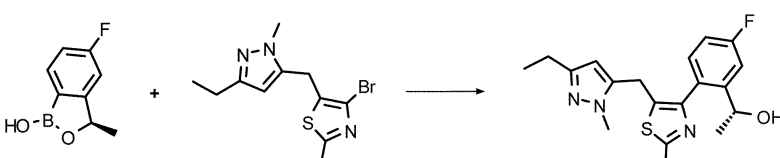
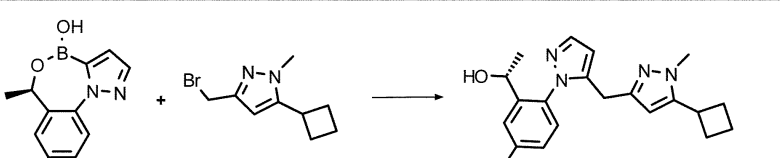
20

30

40

50

【表 8 0 - 1 4】

1-(2-(4-((5-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-エチル-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): 407 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 379 [M+H]
(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-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((5-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 355 [M+H]

10

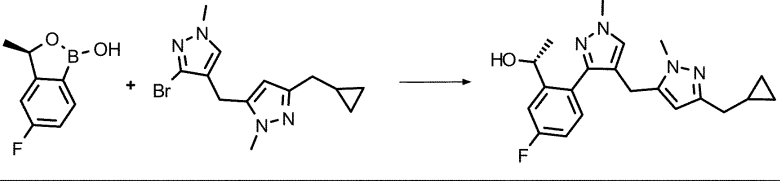
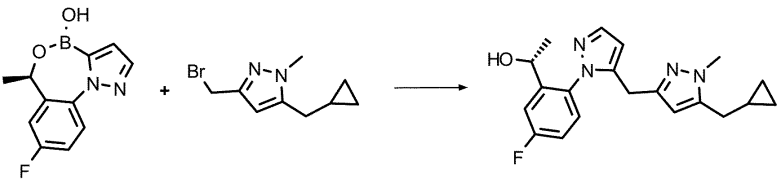
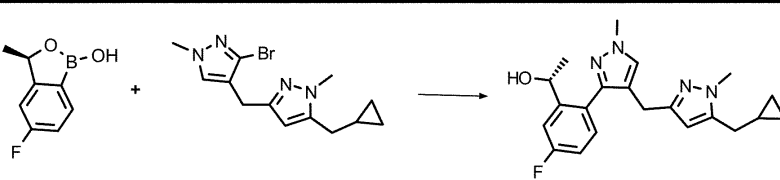
20

30

40

50

【表 80-15】

(R)-1-(2-(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)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 369 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 355 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 369 [M+H]

10

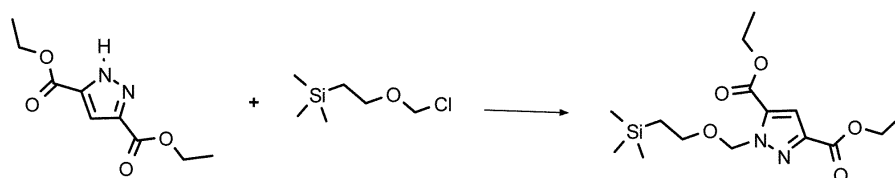
20

【0574】

ジエチル 1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート

30

【化 246】



ジエチル 1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート (10.0 g、47.1 mmol) の THF (150 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、鉱油分散液、2.07 g、51.8 mmol) を 0℃ で少しずつ添加し、得られた混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン (9.2 mL、52 mmol) の THF (150 mL) 溶液を滴下し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。2 時間後、その反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) を添加してクエンチし、EA で抽出し (3×100 mL)、全有機相を合わせ、ブライン (100 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カラムクロマトグラフィーにより、EA を含む PE (0→10%、V/V) で精製し、ジエチル 1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート (10.0 g、62%) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 343 [M+H]⁺。

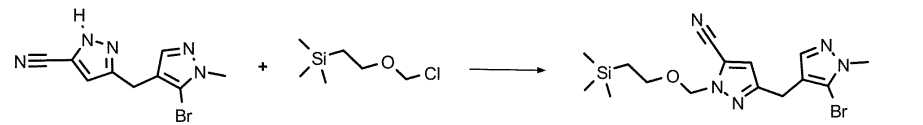
40

50

【0575】

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81】

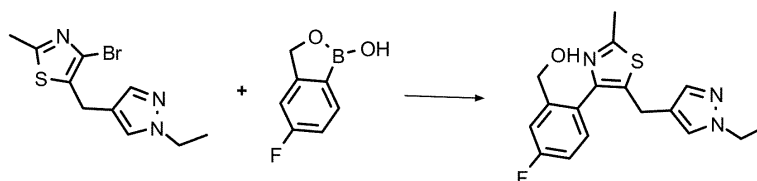
3-((5-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 396 [M+H]

10

【0576】

(2- {5- [(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル] -2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル} -5-フルオロフェニル)メタノールの合成

【化247】



20

4-ブromo-5- [(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル] -2-メチル-1,3-チアゾール (210 mg、0.73 mmol)、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 (223 mg、1.47 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (85 mg、0.073 mmol) 及び炭酸二ナトリウム (156 mg、1.47 mmol) の混合物を含む EtOH (5 mL)、水 (2.5 mL)、及びトルエン (1 mL) を、N₂ 雰囲気下、95℃で4時間攪拌した。その反応物を濾過し、その濾液をEA (50 mL) で希釈し、ブラインで洗浄し (2 x 20 mL)、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→30% EtOAcを含むPE) で精製し、(2- {5- [(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル] -2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル} -5-フルオロフェニル)メタノール (220 mg、47%) を得た。LC/MS ESI (m/z) : 332 [M+H]⁺.

30

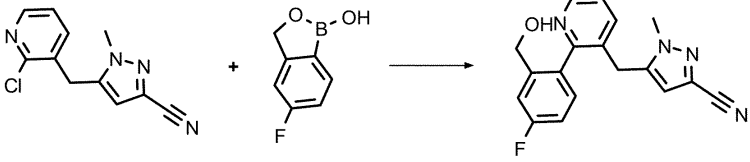
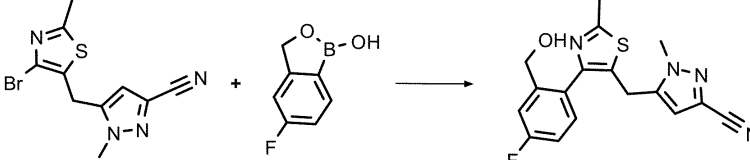
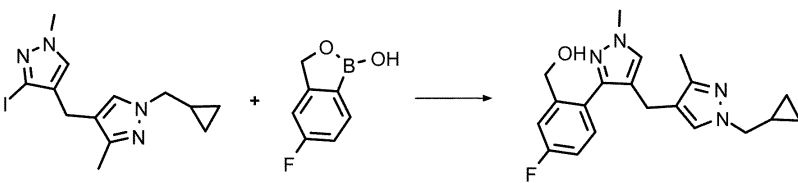
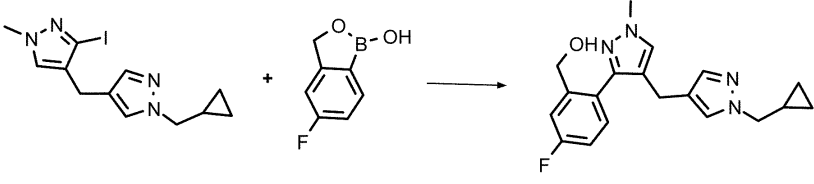
【0577】

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 8 2 - 1】

5-((2-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピリジン-3-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): 323 [M+H]
5-({2-[4-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-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): 343 [M+H]
(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)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール	
	m/z (ESI): 355 [M+H]
(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)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール	
	m/z (ESI): 341 [M+H]

10

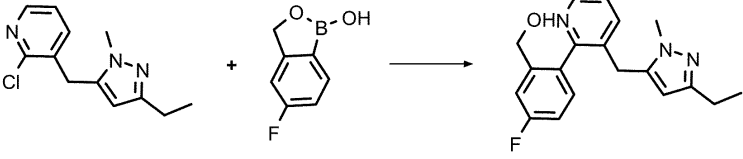
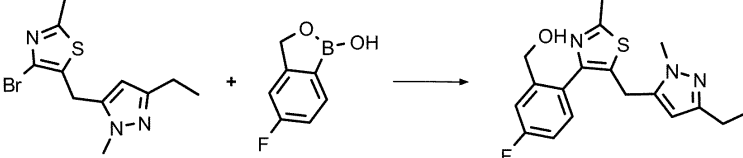
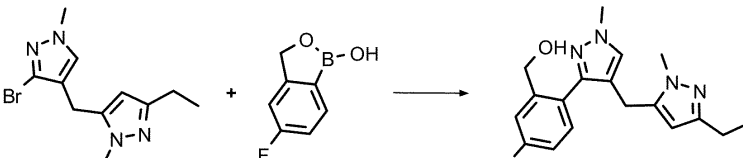
20

30

40

50

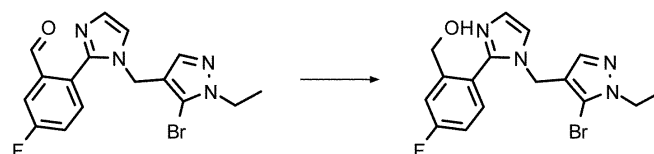
【表 8 2 - 2】

(2-(3-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール	
	m/z (ESI): 326 [M+H]
(2-(5-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール	
	m/z (ESI): 346 [M+H]
(2-(4-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール	
	m/z (ESI): 329 [M+H]

【0578】

(2-(1-(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-2-イル)-5-フルオロフェニル)メタノールの合成

【化248】



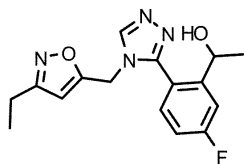
2-(1-(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド (380 mg、1.01 mmol) の混合物を含む CH₃OH (5 mL) に、0℃で NaBH₄ (76.2 mg、2.01 mmol) を添加した。その反応物を 25℃で終夜攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。EtOH (9 mL) 及び H₂O (1 mL) をこの残渣に添加し、その混合物を 1 時間還流した。この混合物を減圧下濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより PE/EtOAc (100:1→1:1) で溶出して精製し、(2-(1-(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-2-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール (0.3 g、収率: 79%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 379 [M+H]⁺。

【0579】

1-(2-{4-[(3-エチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]-4H

－１，２，４－トリアゾール－３－イル}－５－フルオロフェニル)エタン－１－オール
の合成

【化２４９】



５－（アジドメチル）－３－エチル－１，２－オキサゾール（３．００ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ／Ｈ₂O（３０ｍＬ、１：１）溶液に、Ｚｎ粉末（６．４５ｇ、９８．６ｍｍｏｌ）及びＮＨ₄Ｃｌ（１０．５５ｇ、１９７．２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を８０℃で１時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、濾過した。その濾過を減圧下濃縮した。その残渣を、フラッシュカラムにより、ＥＡを含むＰＥ（０→５０％）で溶出して精製し、（３－エチル－１，２－オキサゾール－５－イル）メタンアミン（１．８ｇ、７２％）を淡黄色油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝１２７〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０５８０】

（Ｅ）－Ｎ’－（４－フルオロ－２－ヨードベンゾイル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルモヒド
ラゾンアミド（２．８０ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）及び（３－エチル－１，２－オキサゾール－５－イル）メタンアミン（１．０５ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（３０ｍＬ）溶液を、８０℃で１６時間攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をＥＡ（５０ｍＬ）に溶解した。その有機層を、ＮａＨＣＯ₃水溶液で洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を、フラッシュカラムにより、ＥＡを含むＰＥ（０→５０％）で溶出して精製し、４－〔（３－エチル－１，２－オキサゾール－５－イル）メチル〕－３－（４－フルオロ－２－ヨードフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（３６０ｍｇ、１１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３９９〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

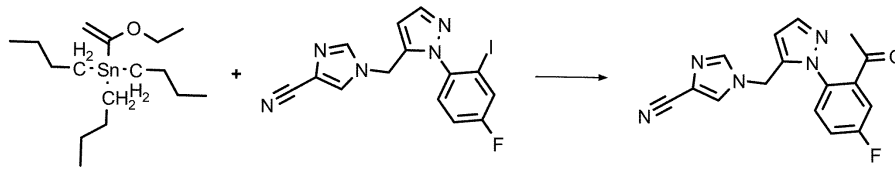
【０５８１】

４－〔（３－エチル－１，２－オキサゾール－５－イル）メチル〕－３－（４－フルオロ－２－ヨードフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（３６０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシエテニル）スタナン（３２７ｍｇ、０．９００ｍｍｏｌ）、及びＣｕＩ（１７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のトルエン（３０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ₃）₄（１０５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を９０℃で１６時間攪拌し、冷却し、濾過した。その濾過を減圧下濃縮した。その残渣をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、１ＮのＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）を添加した。その混合物を室温で１時間攪拌し、Ｎａ₂ＣＯ₃でｐＨ８に中和し、ＥＡ（２０ｍＬ）で３回抽出した。これらの抽出物を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により、ＥＡを含むＰＥ（０→５０％）で精製した。この濃縮物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＢＨ₄（６１．１ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を０．５時間攪拌し、次いで飽和ＮＨ₄Ｃｌ水溶液でクエンチし、ＥＡ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をフラッシュカラムにより、ＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０→３％）で溶出して精製し、１－（２－〔４－〔（３－エチル－１，２－オキサゾール－５－イル）メチル〕－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル}－５－フルオロフェニル)エタン－１－オール（８０ｍｇ、２８％）を無色油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３１７〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０５８２】

１－〔１－（２－アセチル－４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル〕メチル}－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリルの合成

【化 2 5 0】



1- { [1 - (4 - フルオロ - 2 - ヨードフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]
メチル } - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (1 . 7 0 g 、 4 . 3 2 m m o l)
のトルエン (2 0 m L) 溶液に、P d (P P h ₃) ₄ (5 0 0 m g 、 0 . 4 3 0 m m o l)
、トリブチル (1 - エトキシエテニル) スタナン (3 . 1 2 g 、 8 . 6 4 m m o l) 、
及び触媒 C u I を添加した。その混合物を N ₂ 下で 3 回脱気し、次いで 1 2 0 ° C で 1 6 時
間攪拌した。その反応混合物を、K F 水溶液でクエンチし、E t O A c で抽出した。分離
した有機層を濃縮乾固した。H C l 水溶液 (1 0 m L 、 1 N) 及び T H F (1 0 m L) を
加え、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を E t 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 N a ₂ S O 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 ~ 4 % M e O H を含む D C M) により精製し、1 - { [1
- (2 - アセチル - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] メチル } -
1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (1 . 2 1 g 、 収率 : 9 0 %) を黄色油として
得た。L C / M S (E S I) m / z : 3 1 0 [M + H] ⁺ .

【 0 5 8 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：

10

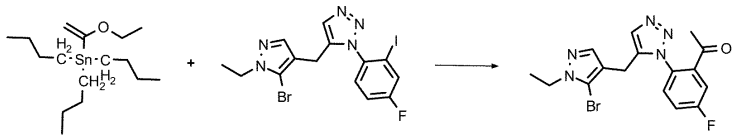
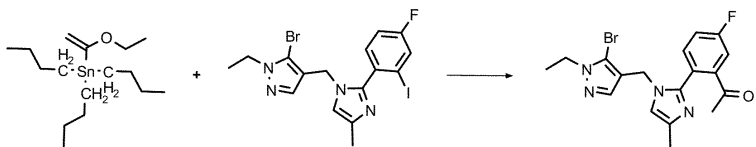
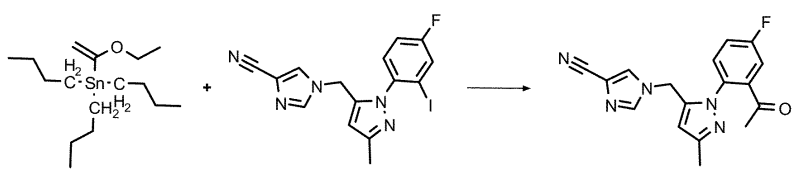
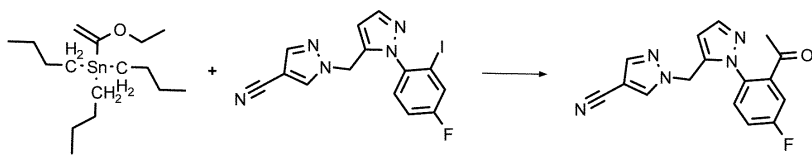
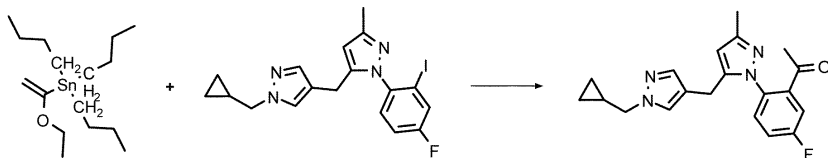
20

30

40

50

【表 8 3 - 1】

1-(2-(5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタノン	
	m/z (ESI): 392 [M+H]
1-(2-(1-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタノン	
	m/z (ESI): 405 [M+H]
1-([1-(2-アセチル-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 324 [M+H]
1-([1-(2-アセチル-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 310 [M+H]
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)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 353 [M+H]

10

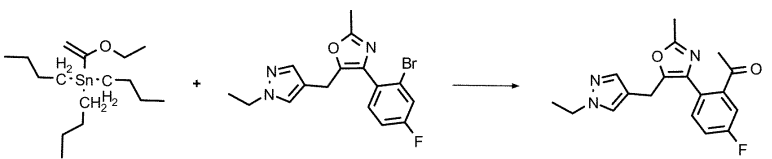
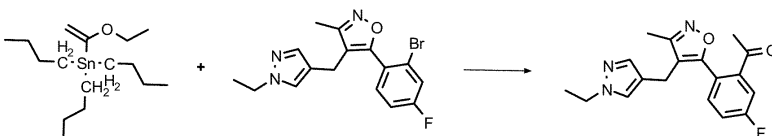
20

30

40

50

【表 8 3 - 2】

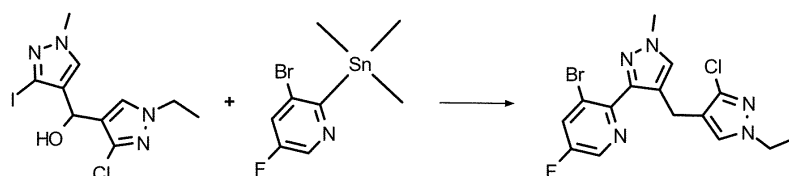
1-(2-(5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-メチルオキサゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 328 [M+H]
1-(2-(4-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 328 [M+H]

10

【0584】

3-ブromo-2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロピリジンの合成
【化251】

20



30

(3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (500mg、1.36mmol)、3-ブromo-5-フルオロ-2-(トリメチルスタニル)ピリジン (555mg、1.63mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (158mg、0.136mmol) 混合物を含むトルエン (20mL) を、N₂下で16時間、110℃に加熱した。トルエンを減圧により除去し、この混合物を EtOAc (100mL) で希釈した。この有機溶液をブライン (30mL) 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 (PE:EtOAc=1:1) で精製し、3-ブromo-2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロピリジン (230mg、収率:28.7%) を無色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 398 [M+H]⁺。

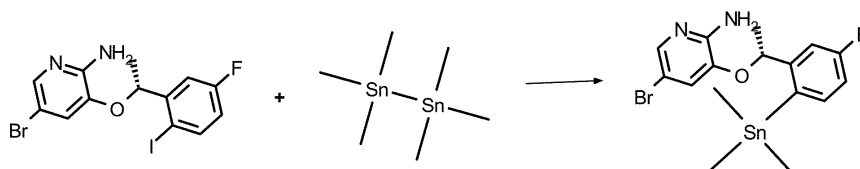
40

【0585】

(R)-5-ブromo-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

50

【化 2 5 2】



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時間撹拌した。室温まで冷却した後、その混合物をKF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 $[M+H]^+$ 。

【0586】

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：

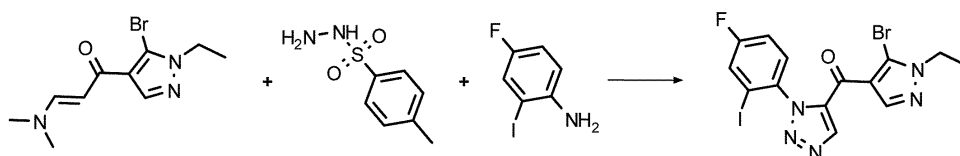
【表 8 4】

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 $[M+H]$

【0587】

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

【化 2 5 3】



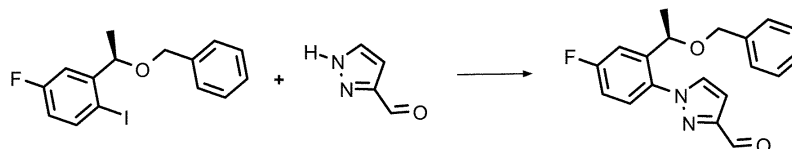
(E)-1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オン (1.00 g、3.67 mmol)、4-フルオロ-2-ヨードアニリン (0.870 g、3.67 mmol)、 I_2 (0.470 g、1.83 mmol) 及び4-メチルベンゼン-1-スルホヒドラジド (1.03 g、5.51 mmol) の混合物を含むDMSO (20 mL) を110℃で空気下、12時間撹拌した。室温まで冷却した後、その混合物を氷水でクエンチし、EAで2回抽出し、合わせた抽出物をブラインで2回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=10:1、V/V) により精製し、(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) (1

－（４－フルオロ－２－ヨードフェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）メタノン褐色油として得た（７００ｍｇ、収率：３８％）。ＬＣ／ＭＳ ＥＳＩ（ m/z ）：４９０ $[M+H]^+$ 。

【０５８８】

（Ｒ）－１－（２－（１－（ベンジルオキシ）エチル）－４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルバルデヒドの合成

【化２５４】



10

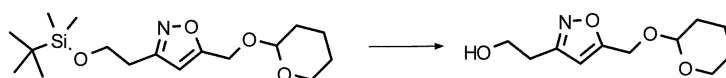
１Ｈ－ピラゾール－３－カルバルデヒド（２．００ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－（１－（ベンジルオキシ）エチル）－４－フルオロ－１－ヨードベンゼン（８．１０ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）、 N,N' －ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（５９２ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ）及び K_2CO_3 （５．７０ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）の NMP （３０ｍＬ）溶液に、 CuI （３９６ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１５０℃で１６時間撹拌した。この反応物を $EtOAc$ で希釈し、最初に H_2O 、次いでブラインで洗浄した。その有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、０→１１％ EA を含む PE ）により精製し、（Ｒ）－１－（２－（１－（ベンジルオキシ）エチル）－４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルバルデヒド（５００ｍｇ、収率７％）を黄色油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ ESI ） m/z ：３２５ $[M+H]^+$ 。

20

【０５８９】

２－（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－３－イル）エタノールの合成

【化２５５】



30

３－〔２－〔（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ〕エチル〕－５－〔（オキサソ－２－イルオキシ）メチル〕－１，２－オキサゾール（３．４０ｇ、９．９６ｍｍｏｌ）の THF （３０ｍＬ）溶液に、 $TBAF$ （１Ｍの THF 溶液、９．９６ｍＬ、９．９６ｍｍｏｌ）を０℃で５分かけて滴下した。得られた溶液を２５℃で１時間撹拌した。次いで、その溶液を $EtOAc$ （５０ｍＬ）で希釈し、飽和 NH_4Cl で洗浄した（５０ｍＬ×２）。その有機相を真空中で濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０→２０％ $MeOH$ を含む DCM ）により精製し、２－〔５－〔（オキサソ－２－イルオキシ）メチル〕－１，２－オキサゾール－３－イル〕エタン－１－オール（１．８ｇ、収率８０％）を淡黄色油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ ESI ）： m/z ＝２２８ $[M+H]^+$ 。

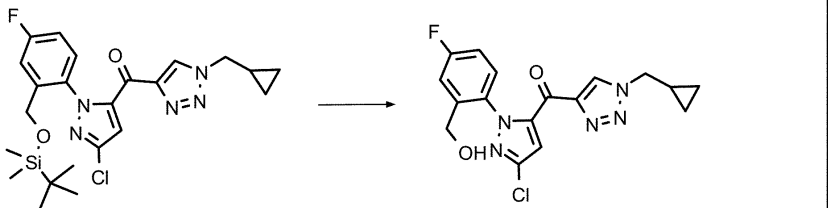
40

【０５９０】

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

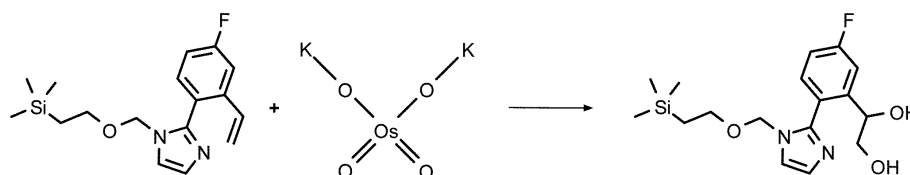
【表 8 5】

(2-{3-クロロ-5-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニル]-1H-ピラゾール-1-イル}-5-フルオロフェニル)メタノール	
	m/z (ESI): 376 [M+H]

10

【0591】

1-[5-フルオロ-2-(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)フェニル]エタン-1,2-ジオールの合成
【化256】



20

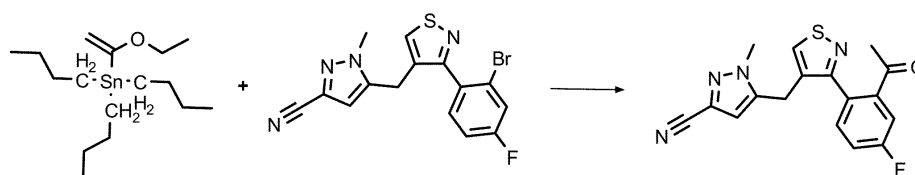
2-(2-エテニル-4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール (5.00 g、15.5 mmol) 及びピリジン (1.24 g、15.5 mmol) のアセトン (50 mL) 及び H₂O (10 mL) 溶液に、NMO (7.28 g、31.1 mmol) 及び K₂OsO₄・2H₂O (60 mg、0.16 mmol) を添加した。その反応混合物を加熱還流し、18時間攪拌した。その混合物を減圧下蒸発させ、その残渣を EtOAc と水の間で分配した。これらの層を分離し、その水層を EtOAc で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、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により PE:EA=1:1 で溶出して精製し、1-[5-フルオロ-2-(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)フェニル]エタン-1,2-ジオール (3.50 g、63%) を油として得た。LC/MS ESI (m/z): 353 [M+H]⁺。

30

【0592】

5-((3-(2-アセチル-4-フルオロフェニル)イソチアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルの合成
【化257】

40



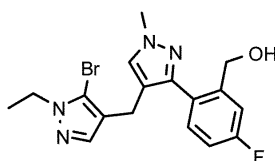
5-((3-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-1,2-チアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (0.91 g、2.4

50

mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、トリブチル (1-エトキシエテニル) スタナン (1.47 g、4.08 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (0.28 g、0.24 mmol) を添加した。その反応混合物を N₂ 下、100℃で18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、次いで THF (10 mL) 及び HCl (2 mL、1 N) で希釈した。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、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、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 (30%~50% EA を含む PE) により精製して、5-((3-(2-アセチル-4-フルオロフェニル) イソチアゾール-4-イル) メチル) -1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (779 mg、収率95%) を無色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 341.0 [M+H]⁺

【0593】

(2-(4-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5-フルオロフェニル) メタノールの合成
【化258】



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 (200 mg、0.510 mmol) 及び (2-(1,3-ジオキサラン-2-イル) -4-フルオロフェニル) トリメチルスタナン (184 mg、0.560 mmol) の混合物を含む DMF (8 mL) に、LiCl (43 mg、1.0 mmol)、CuCl (100 mg、1.01 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (59 mg、0.051 mmol) を添加した。その混合物を N₂ で3回脱気し、N₂ 雰囲気下、100℃で8時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を水 (50 mL) と EtOAc (20 mL) に注いだ。その水層を EtOAc (10 mL) で2回抽出した。合わせた抽出物をブライン (2×20 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 (10→25% EtOAc を含む PE) で精製し、3-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル) -4-フルオロフェニル) -4-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1-メチル-1H-ピラゾールを白色固体として得た (170 mg、収率: 69%)。LC/MS ESI (m/z): 435 [M+H]⁺。

【0594】

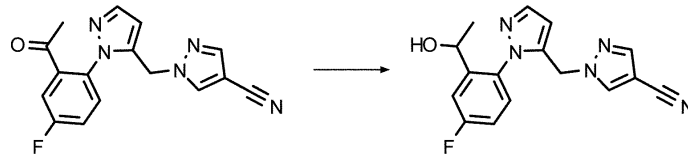
3-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル) -4-フルオロフェニル) -4-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1-メチル-1H-ピラゾール (300 mg、0.62 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、濃 HCl (0.26 mL、3.1 mmol、12 N) を0℃で添加した。その混合物を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (10 mL) で処理し、EtOAc で抽出した (2×10 mL)。合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を MeOH (2 mL) に溶解した。この溶液に、NaBH₄ (32 mg、0.93 mmol) を0℃で添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。その混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 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 (溶離液: 25→50% EtOAc を含む PE) により精製し、(2-(4-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1-メチル-1H-ピラゾール-

3-イル)-5-フルオロフェニル)メタノールを無色油として得た(190mg、収率：78%)。LC/MS ESI (m/z)：393 [M+H]⁺。

【0595】

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

【化259】



10

1-((1-(2-アセチル-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(480mg、1.55mmol)のMeOH(10mL)溶液にN₂雰囲気下、0℃でNaBH₄(117mg、3.11mmol)を添加した。添加後、得られた溶液を室温で3時間攪拌した。0℃まで冷却した後、その反応混合物をDCM(20mL)及び水(20mL)で処理し、その有機層を分離し、水層をDCM(20mL)で抽出した。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。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0→100%EtOAcを含むPE)で精製し、1-((1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(380mg、収率：79%)を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z)：312 [M+H]⁺。

20

【0596】

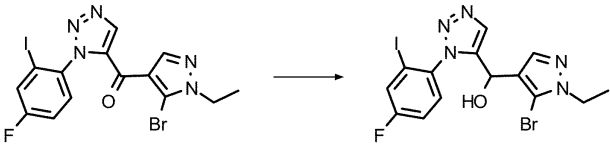
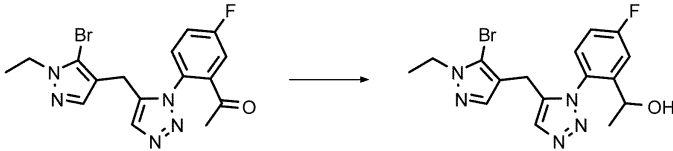
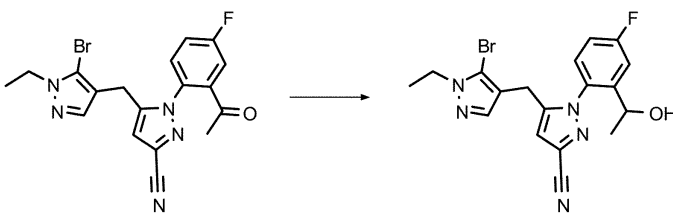
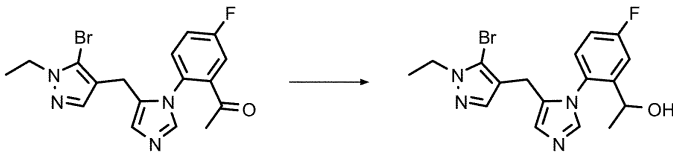
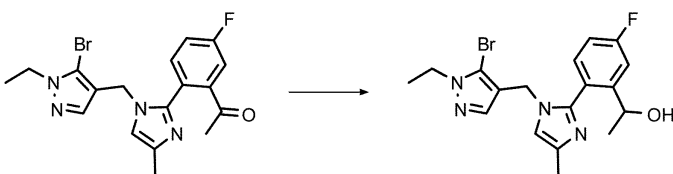
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

30

40

50

【表 8 6 - 1】

(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 492 [M+H]
1-(2-(5-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-1,2,3-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): 394 [M+H]
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-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 418 [M+H]
1-(2-(5-((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)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 393 [M+H]
1-(2-(1-((5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル)エタノール	
	m/z (ESI): 407 [M+H]

10

20

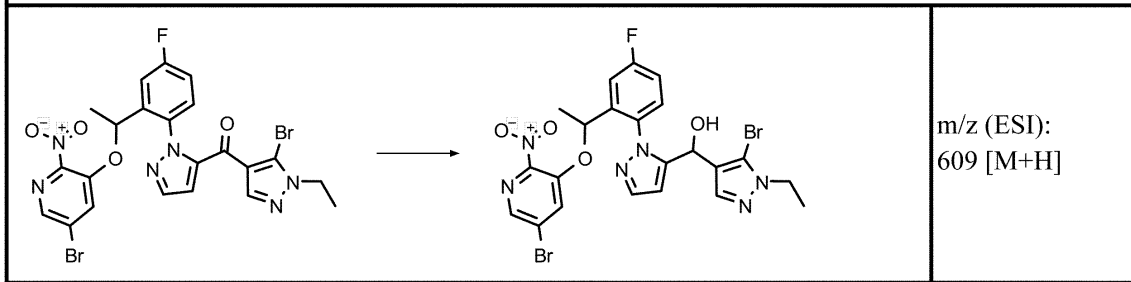
30

40

50

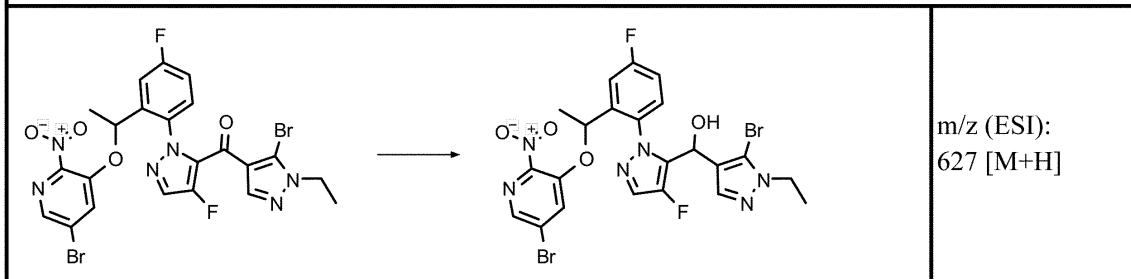
【表 8 6 - 2】

(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(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-ピラゾール-5-イル)メタノール



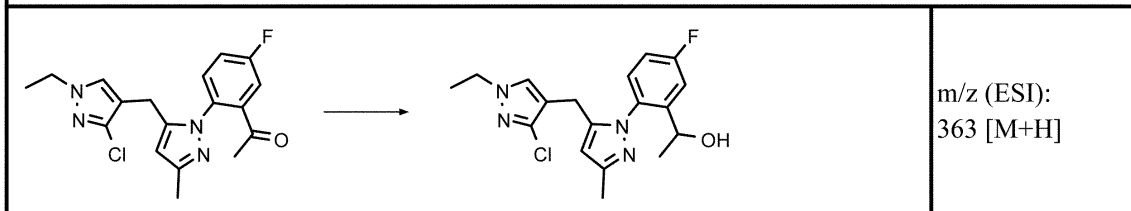
10

(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(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-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール



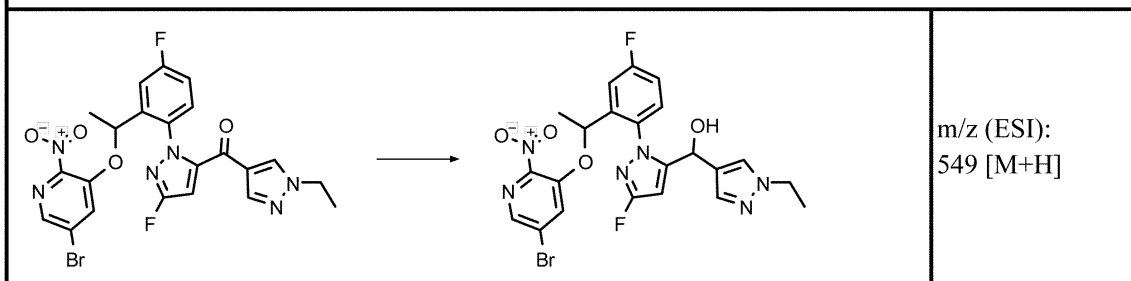
20

1-(2-(5-((3-クロロ-1-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-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール



30

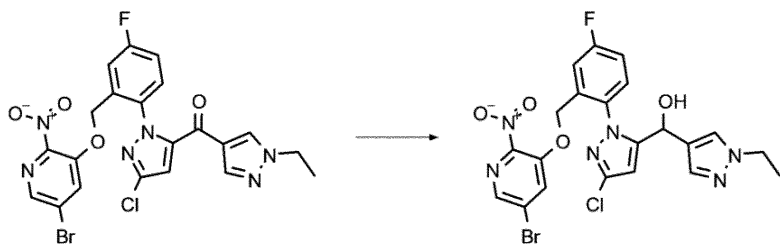
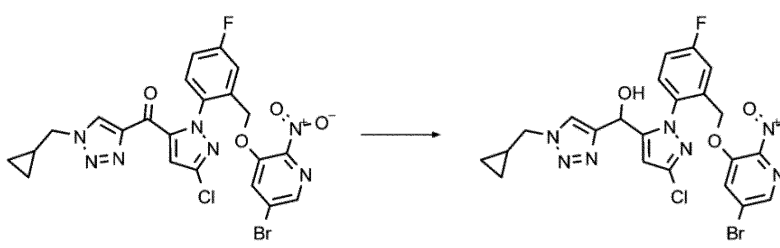
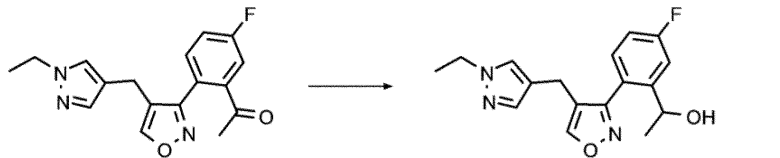
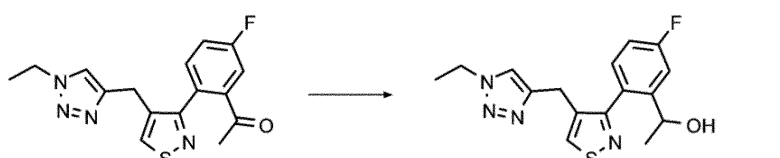
(1-(2-(1-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール



40

50

【表 8 6 - 3】

(1-(2-(((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 551 [M+H]
[1-(2-{{{(5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ}メチル}-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル}][1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 578 [M+H]
1-(2-{4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2-オキサゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 316 [M+H]
1-(2-{4-[(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1,2-チアゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 333 [M+H]

10

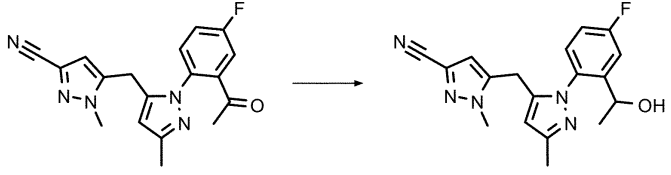
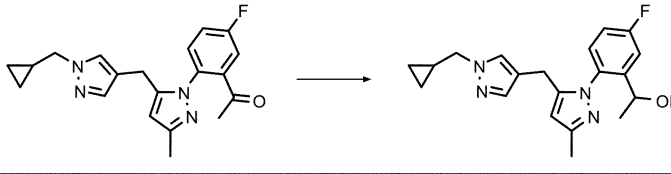
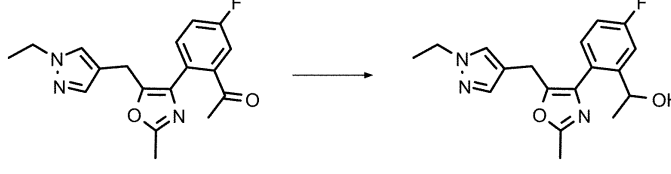
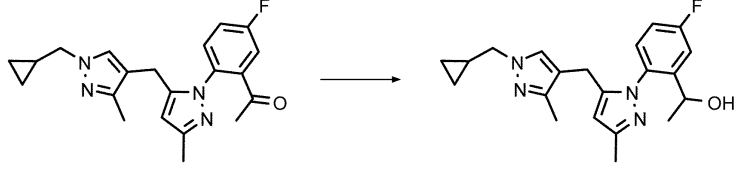
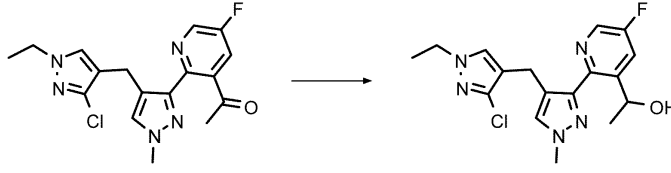
20

30

40

50

【表 8 6 - 4】

5-((1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-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): 340 [M+H]
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)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 355 [M+H]
1-(2-(5-((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-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 330 [M+H]
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)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 369 [M+H]
1-(2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 364 [M+H]

10

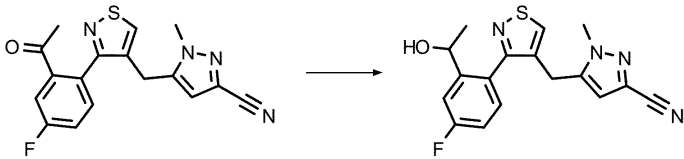
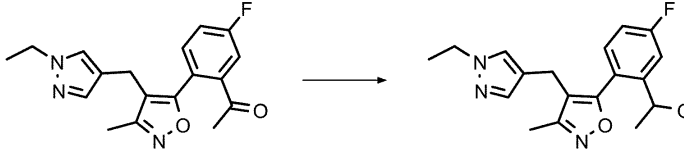
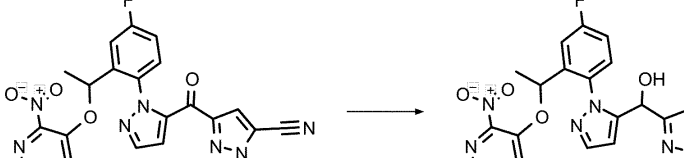
20

30

40

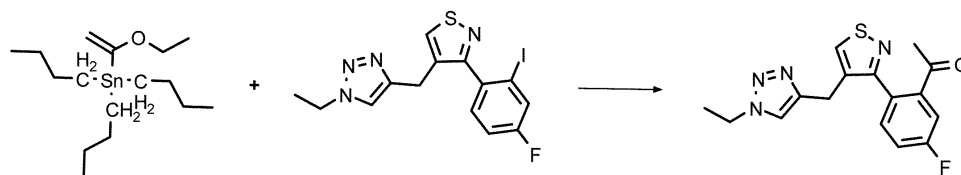
50

【表 8 6 - 5】

5-((3-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)イソチアゾール-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): 343 [M+H]
1-(2-{4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-メチル-1,2-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): 330 [M+H]
3-((1-(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-ピラゾール-5-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 542 [M+H]

【0597】

1-(2-{4-[(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1,2-チアゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オンの合成
【化260】



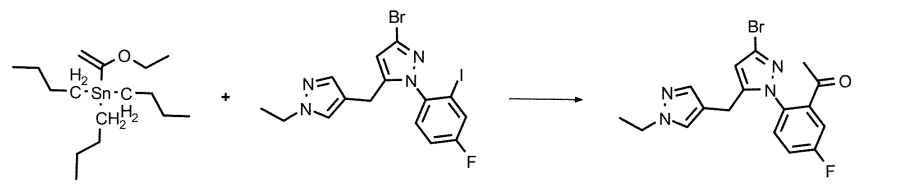
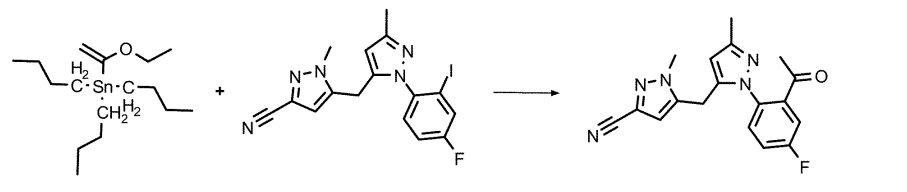
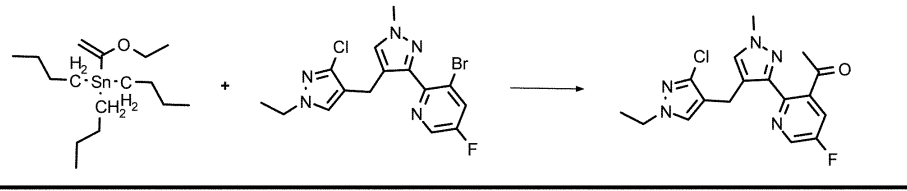
1-エチル-4-{[3-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1,2-チアゾール-4-イル]メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール(75mg、0.18mmol)のトルエン(3mL)溶液に、トリブチル(1-エトキシエチル)スタナン(131mg、0.362mmol)、及びPd(PPh₃)₄(21mg、0.018mmol)を添加した。その混合物を100℃で16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。その残渣にTHF(5mL)及びHCl水溶液(1mL、1M)を添加した。その混合物を室温で2時間攪拌し、その後水(80mL)に注ぎ、EAで抽出した(80mL x 3)。その有機層を飽和NaCl水溶液(60mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過した。その濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、PE:EA=3:1で溶出して精製し、1-(2-{4-[(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1,2-チアゾール-3-イル}-5-フ

ルオロフェニル)エタン-1-オン (30 mg、50%) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) : $m/z = 331$ [M+H]⁺.

【0598】

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：

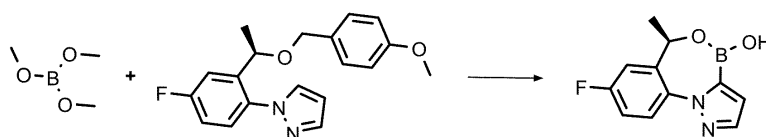
【表87】

1-(2-(3-ブromo-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン		
		m/z (ESI): 391 [M+H]
5-((1-(2-アセチル-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-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): 338 [M+H]
1-(2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)エタン-1-オン		
		m/z (ESI): 362 [M+H]

【0599】

(R)-8-フルオロ-6-メチル-4H, 6H-ベンゾ[e]ピラゾロ[5,1-c][1,4,2]オキサザボレピン-4-オール

【化261】



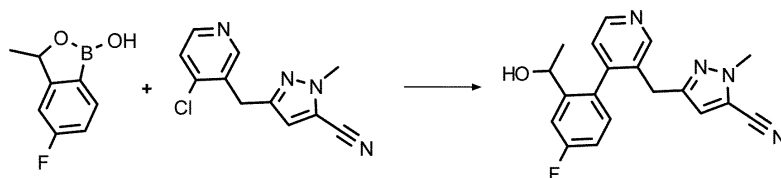
LDA (5.52 mL、5.52 mmol、1.0 N の THF 溶液) を、1- {4-フルオロ-2- [(1R)-1- [(4-メトキシフェニル)メトキシ]エチル]フェニル} -1H-ピラゾール (1.80 g、5.52 mmol) の THF (80 mL) 溶液に -78℃ で 5 分かけて滴下した。添加後、その混合物を -78℃ で N₂ 下、1 時間攪拌した。ホウ酸トリメチル (0.480 g、4.60 mmol) を -78℃ で滴下し、その反応混合物を N₂ 下、終夜攪拌しながらゆっくりと室温まで加温した。その混合物を氷水に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機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 DCM (100 mL) に溶解し、その後 TFA

(10 mL) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1→10%酢酸エチルを含む石油エーテル）により精製し、(9R)-12-フルオロ-9-メチル-8-オキサ-2,3-ジアザ-7-ボラトリシクロ[8.4.0.0^{2,6}]テトラデカ-1(14),3,5,10,12-ペンタエン-7-オール(1.1g、86%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 233 [M+H]⁺。

【0600】

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

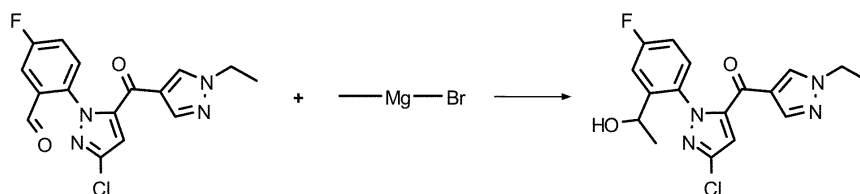
【化262】



3-((4-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(100mg、0.258mmol)のDME(3mL)溶液に、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(107mg、0.644mmol)、X-Phos(43mg、0.086mmol)、Pd(dppf)Cl₂(21mg、0.025mmol)、Cs₂CO₃(420mg、1.29mmol)及びH₂O(1mL)を添加した。N₂で3回脱気した後、その混合物を90℃で4時間攪拌した。この混合物を25℃まで放冷し、その後DCM及び水で希釈した。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(PE:EA=1:3、V/V)により精製し、目的の生成物を白色固体として得た(60mg、収率:41%)。LC/MS ESI (m/z): 337 [M+H]⁺。

【0601】

(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノンの合成
【化263】



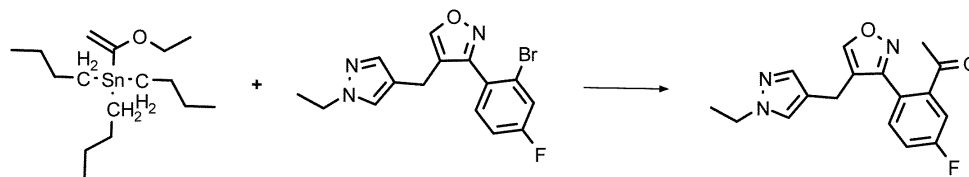
2-(3-クロロ-5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド(400mg、1.15mmol)の無水THF(20mL)溶液に、ブromo(メチル)マグネシウム(1.92mL、1.15mmol、0.6MのTHF溶液)を-30℃で滴下した。添加後、得られた混合物を-30℃で0.5時間攪拌した。その反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液(20mL)でクエンチし、その後EA(20mL)で抽出した。その抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(0→100%EAを含むPE、V/V)により精製し、(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン(350mg、84%)を白色固体として得

た。LC/MS (ESI) : $m/z = 363$ $[M+H]^+$.

【0602】

1-(2-{4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2-オキサゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オンの合成

【化264】



10

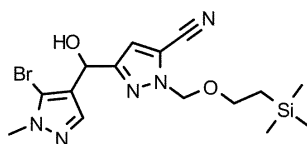
3-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2-オキサゾール (313 mg、0.894 mmol) のトルエン (8 mL) 溶液に、Pd(PPh₃)₄ (103 mg、0.089 mmol)、CuI (17 mg、0.089 mmol) 及びトリブチル (1-エトキシエチル) スタナン (484 mg、1.34 mmol) を室温で添加した。その反応物を N₂ 雰囲気下で3回脱気し、100℃で16時間撹拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を THF (8 mL) 及び濃 HCl (3.6 mL) 中で1時間撹拌した。飽和 KF 水溶液 (20 mL) を添加し、その反応物をさらに1時間撹拌した。得られた固体を濾過し、その残渣を EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (10 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮乾固して、粗製 1-(2-{4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,2-オキサゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン (629 mg) を褐色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 314 $[M+H]^+$.

20

【0603】

3-((5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルの合成

【化265】



30

3-[(5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (1.30 g、3.13 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.390 g、5.63 mmol) 及び NaOAc (0.770 g、5.63 mmol) の混合物を含む EtOH (40 mL) を 50℃ で2時間撹拌した。室温まで冷却した後、この混合物を減圧下濃縮した。その残渣を DCM (40 mL) で希釈し、次いで水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製 3-((5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドオキシム (1.33 g、収率：94%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z 430 $[M+H]^+$.

40

【0604】

3-((5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルの合成

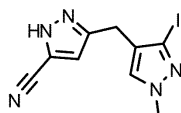
50

ル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルバルデヒドオキシム (1 . 2 g、2 . 8 mmol) の 0 °C の THF (30 mL) 溶液に、SOCl₂ (1 . 26 g、10 . 6 mmol) を滴下した。添加後、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、粗製 3 - ((5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリルを得た (1 . 2 g、収率 : 99 %)。LC-MS (ESI) : m/z 412 [M+H]⁺。

【0605】

3 - [(3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリルの合成

【化266】



3 - (ヒドロキシ (3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (638 mg、1 . 39 mmol) の DCM (15 mL) 溶液に、0 °C の Et₃SiH (0 . 67 mL、4 . 2 mmol) 及び TFA (0 . 41 mL、5 . 6 mmol) を添加し、次いでその混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。その反応物を濃縮した。その残渣を EtOAc (15 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) 及びブライン (15 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 = 3 : 1) で精製し、3 - ((3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (600 mg、収率 : 97 %) を無色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 444 . 1 [M+H]⁺。

【0606】

3 - ((3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (276 mg、0 . 623 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、TFA (3 . 0 mL、40 . 4 mmol) を添加し、次いでその混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、その残渣を CH₃CN (3 mL) で希釈した。アンモニア水 (1 mL) をこの溶液に 0 °C で添加し、その混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、EtOAc (15 mL) で希釈した。その有機溶液をブライン (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カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、50 → 75 % EtOAc を含む PE) で精製して、3 - [(3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (103 mg、収率 53 %) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 314 . 0 [M+H]⁺。

【0607】

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 - 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

10

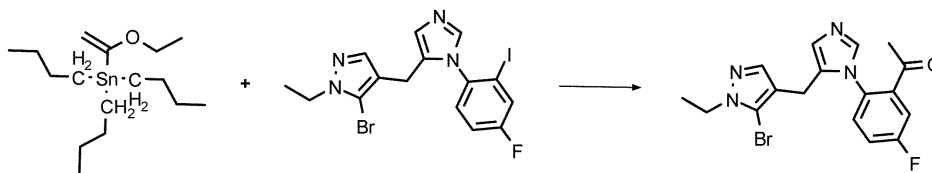
20

30

40

50

【化 2 6 7】

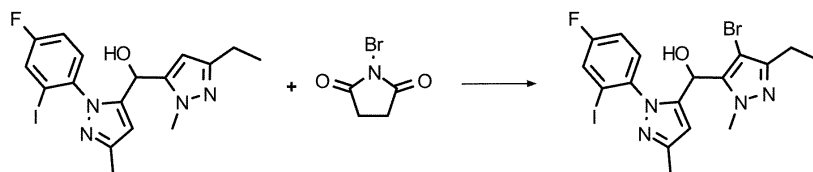


5-ブロモ-1-エチル-4-((1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール(500mg、1.05mmol)、トリブチル(1-エトキシエチニル)スタナン(760mg、2.10mmol)及びCuI(10mg、0.052mmol)のトルエン(50mL)溶液に、N₂下、Pd(PPh₃)₄(243mg、0.210mmol)を添加した。得られた混合物をN₂下、100℃で48時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、次いで1NのHCl水溶液(20mL)及びTHF(30mL)を添加した。得られた混合物を室温でさらに2時間攪拌した後、飽和Na₂CO₃でpH8まで中和した。その有機層を分離し、無水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クロマトグラフィ(0→5%MeOHを含むDCM)で精製し、1-(2-(5-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタノン(80mg、収率19%)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI): m/z = 391 [M+H]⁺。

【0608】

(4-ブロモ-3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノールの合成

【化 2 6 8】



(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(350mg、0.79mmol)の攪拌N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液に、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(142mg、0.79mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を0℃で添加した。この反応物を0℃で1時間攪拌した。その反応混合物を水(10mL)に注ぎ、EtOAcで抽出した(20mL×3)。合わせた有機相をブライン(30mL)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(PE:EtOAc=1:1、V/V)で精製し、(4-ブロモ-3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(0.40g、収率87%)を黄色油として得た。LC/MS(ESI)(m/z): 519.0 [M+H]⁺。

【0609】

3-(2,2-ジフルオロエチル)-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

10

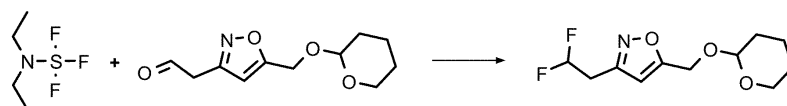
20

30

40

50

【化 2 6 9】

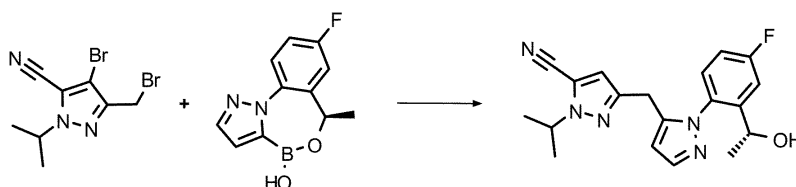


粗製 2 - { 5 - [(オキサン - 2 - イルオキシ) メチル] - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル } アセトアルデヒド (3 . 1 9 g 、 7 . 5 0 m m o l) の乾燥 D C M (6 0 m L) 溶液に、D A S T (2 . 4 m L 、 1 8 m m o l) を 0 ° C で 5 分かけて滴下した。得られた混合物を 0 ° C で 2 時間攪拌し、その後その溶液を冷飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (1 0 0 m L) に激しく攪拌しながらゆっくりと注いだ。1 0 分後、その混合物を D C M で 2 回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0 → 4 0 % E A を含む P E) により精製して、3 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) イソオキサゾール (9 0 0 m g 、 2 段階で収率 4 9 %) を無色油として得た。L C / M S (E S I) : m / z = 2 4 8 [M + H] ⁺ .

【 0 6 1 0 】

(R) - 3 - ((1 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリルの合成

【化 2 7 0】



4 - ブロモ - 3 - (ブロモメチル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (1 0 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) 及び (R) - 8 - フルオロ - 6 - メチル - 4 H , 6 H - ベンゾ [e] ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4 , 2] オキサザボレピン - 4 - オール (8 3 m g 、 0 . 3 6 m m o l) のトルエン (1 0 m L) 及び E t O H (2 m L) 溶液に、リン酸カリウム (2 0 7 m g 、 0 . 9 8 m m o l) 及び P d (P P h ₃) ₄ (3 8 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を室温で添加した。その混合物を N ₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、9 0 ° C で 1 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。その残渣を分取 T L C (P E : E t O A c = 3 : 1 , V / V) で精製し、(R) - 3 - ((1 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (2 0 m g 、 収率 1 4 %) を黄色油として得た。L C / M S (E S I) (m / z) : 3 5 4 [M + H] ⁺ .

【 0 6 1 1 】

(R) - 1 - (2 - (3 - ((1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オールの合成

10

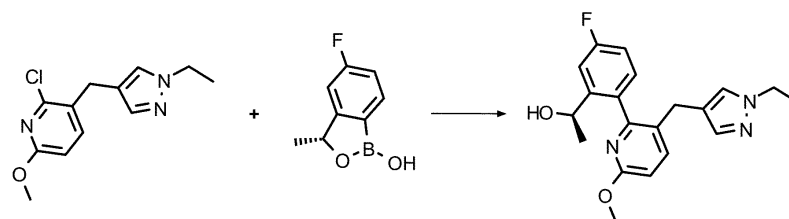
20

30

40

50

【化 2 7 1】

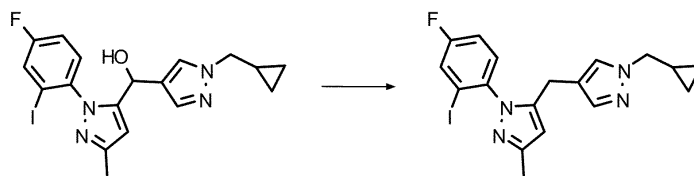


2-クロロ-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-メトキシピリジン(140mg、0.56mmol)及び(3R)-5-フルオロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2,1-ベンゾオキサボロール-1-オール(92mg、0.56mmol)のTHF(5mL)及びH₂O(1mL)溶液に、K₃PO₄(236mg、1.11mmol)を添加した。その混合物をN₂で3回脱気し、次いで[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(36mg、0.056mmol)を添加した。この混合物をN₂で再度脱気し、70℃で終夜攪拌した。室温まで冷却し、真空中で濃縮した後、その残渣をフラッシュカラム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、(1R)-1-(2-{3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-メトキシピリジン-2-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール(140mg、収率：71%)を黄色フォームとして得た。LC/MS ESI (m/z)：356 [M+H]⁺。

【0612】

5-(1-(シクロプロピルメチル)-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-ピラゾールの合成

【化 2 7 2】



(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(460mg、1.02mmol)のCH₃CN(5mL)溶液に、室温でヨードトリメチルシラン(1.45mL、10.2mmol)を添加した。その混合物を90℃で2時間攪拌した。濃縮してCH₃CNを除去した後、得られた残渣をEtOAc及びNa₂CO₃水溶液で処理した。その有機層を分離し、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(10→50%EAを含むPE)により精製して、5-(1-(シクロプロピルメチル)-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-ピラゾール(300mg、収率67%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI)：m/z = 437 [M+H]⁺。

【0613】

1-(2-(5-(3-クロロ-1-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-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オンの合成

10

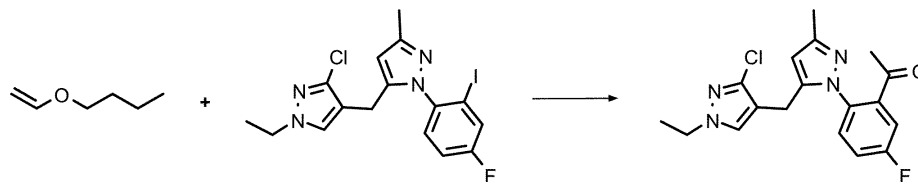
20

30

40

50

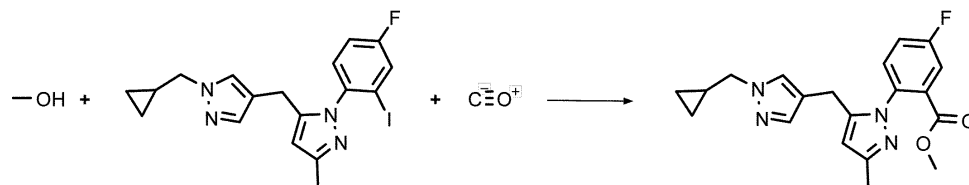
【化 2 7 3】



5 - [(3 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - 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 - 1 H - ピラゾール (19.5 g、43.9 mmol) 及び Pd (OAc)₂ (247 mg、1.10 mmol)、1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (905 mg、2.19 mmol) の 1 - ブチル - 3 - メチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート (150 mL) 懸濁液を 10 分間撹拌した。その混合物を 3 回脱気した後、1 - (ビニルオキシ) ブタン (21.96 g、219.6 mmol) 及び TEA (7.31 mL、52.7 mmol) を順次加えた。その混合物を 115 °C で 2 4 時間撹拌した。その混合物を室温まで冷却し、次いで 1 N の HCl 水溶液を添加した。0.5 時間撹拌した後、ジクロロメタンを添加した。その有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。その粗製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精製して、1 - (2 - { 5 - [(3 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オン (11.1 g、収率 : 70 %) を白色フォームとして得た。LC / MS (ESI) : m / z = 361 [M + H]⁺.

【 0 6 1 4 】

メチル 2 - (5 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - フルオロベンゾエート) の合成
【化 2 7 4】



5 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - 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 - 1 H - ピラゾール (340 mg、0.779 mmol)、MeOH (10 mL)、Pd (dppf) Cl₂ (57 mg、0.078 mmol) 及び TEA (236 mg、2.33 mmol) の混合物を、CO バルーン下、25 °C で 16 時間撹拌した。その反応混合物を濃縮し、DCM で希釈した。こ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。その残渣をフラッシュカラム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、メチル 2 - (5 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル } - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - フルオロベンゾエート (280 mg、98 %) を無色油として得た。LC / MS (ESI) m / z : 369 [M + H]⁺.

【 0 6 1 5 】

(1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) (1 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノールの合成

10

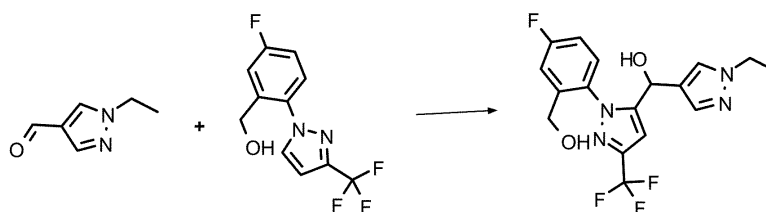
20

30

40

50

【化 2 7 5】



10

{5-フルオロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}メタノール(260mg、0.990mmol)の乾燥THF(2mL)溶液に、*n*-BuLi(0.990mL、2.49mmol、2.5M)を -78°C で5分かけて滴下した。その溶液を -70°C で1時間撹拌した。この溶液に、1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(186mg、1.49mmol)を含むTHF(2mL)を滴下した。その溶液を0.5時間にわたって撹拌しながら 0°C までゆっくりと加温した。この混合物を、冷飽和 NH_4Cl に注ぎ、その後EAで2回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、真空下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0 $\rightarrow$ 100% EtOAcを含むPE)により精製して、(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル){1-[4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル}メタノール(270mg、70%)を無色シロップとして得た。LC/MS(ESI): $m/z = 385$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0616】

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 8】

(1-{2-[(1R)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-4-フルオロフェニル}-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)[3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール	
	m/z (ESI): 521 $[\text{M}+\text{H}]$

30

【0617】

3-(2,2-ジフルオロエチル)イソオキサゾール-5-カルバルデヒドの合成

【化 2 7 6】



40

[3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]メタノール(580mg、3.56mmol)のDCM(40mL)溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン(1.58g、3.73mmol)を 0°C で3回に分けて添加した。得られた混合物を、 0°C で1時間撹拌した。その混合物をDCM(100mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 (50mL $\times$ 2)及びブライン(30mL)で洗浄した。その有機層を真空中で濃縮し、その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(20% EtOAcを含むPE)で精製して、3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,2-オキサゾール-5-カ

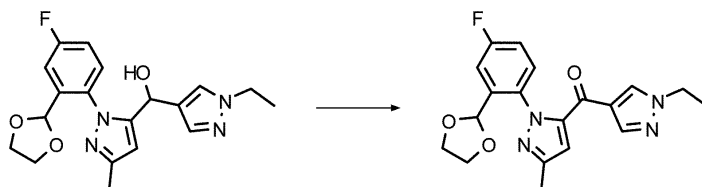
50

ルバルデヒド (330 mg、2段階で58%) を淡黄色油として得た。LC/MS (ESI) : $m/z = 162$ $[M+H]^+$.

【0618】

(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノンの合成

【化277】



10

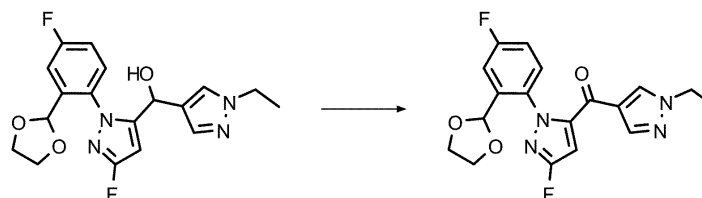
(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (2.18 g、5.87 mmol) のジオキサン (15 mL) 溶液に、 MnO_2 (2.01 g、29.3 mmol) を一度に添加した。その反応混合物を $100^\circ C$ に加温し、その温度で16時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0→20% EtOAc を含む PE) により精製して、(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン (1.84 g、収率85%) を黄色固体として得た。TLC : $R_f = 0.3$ (PE/EA = 2:1), LC/MS ESI (m/z) : 371 $[M+H]^+$.

20

【0619】

(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノンの合成

【化278】



30

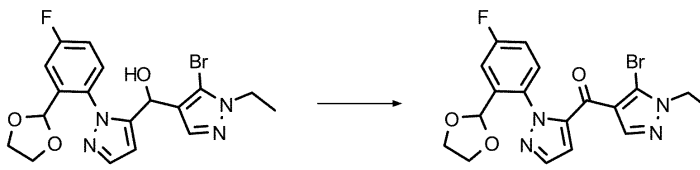
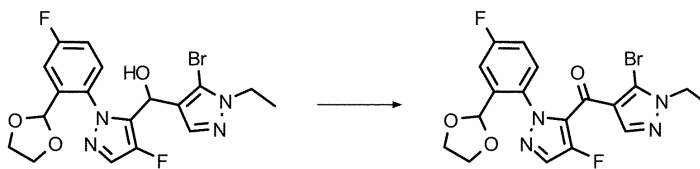
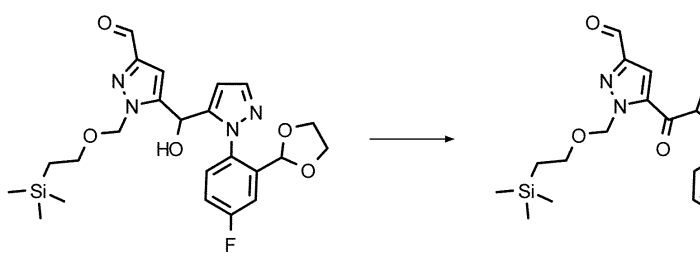
(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (941 mg、2.50 mmol) のDCM (30 mL) 溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (1.59 g、3.75 mmol) を添加した。次いでその混合物を室温で1時間攪拌した。1時間後、この反応混合物を濾過し、その濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を分取TLC (MeOH/DCM = 1/30, V/V) により精製して、(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン (2.49 g、87%) を淡黄色粘性物質として得た。LC/MS ESI (m/z) : 375 $[M+H]^+$.

40

【0620】

50

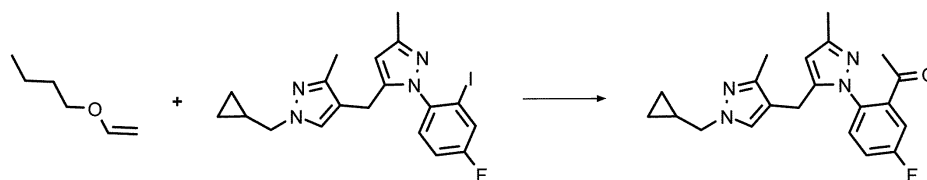
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：
【表 8 9】

(1-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン		
		m/z (ESI): 435 [M+H]
(1-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン		
		m/z (ESI): 453 [M+H]
5-(1-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド		
		m/z (ESI): 487 [M+H]

【 0 6 2 1 】

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

【 化 2 7 9 】



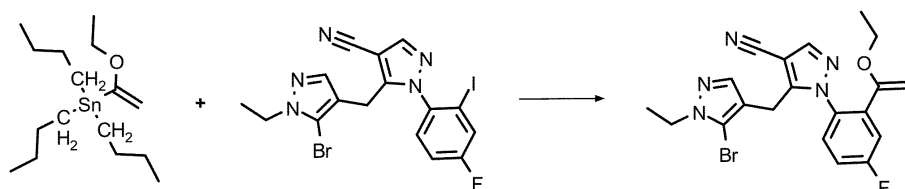
1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - ((1 - (4 - フルオロ - 2 - ヨードフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール (1 . 7 0 g 、 3 . 8 0 m m o l) のイオン液体 (1 0 m L) 溶液に、 [3 - (ジフェニルホスファニル) プロピル] ジフェニルホスファン (0 . 0 8 g 、 0 . 1 9 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 6 0 m L 、 4 . 5 m m o l) 、 P d (O A c) ₂ (3 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 及び 1 - (エテニルオキシ) ブタン (2 . 5 m L 、 1 9 m m o l) を N₂ 雰囲気下で添加した。その混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、 N₂ 雰囲気下、 1 1 5 ° C で 2 4 時間攪拌した。その混合物を E t O A c (1 5 m L) で希釈し、水 (5 m L) 及び

ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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、V/V) により精製し、1-((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)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン (300 mg、22%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 367 [M+H]⁺.

【0622】

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)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの合成

【化280】



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)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (200 mg、0.390 mmol) 及びトリブチル (1-エトキシビニル) スタナン (159 mg、0.440 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.02 mmol) を 25℃ で添加した。その混合物を N₂ で 3 回脱気し、次いで 100℃ で 16 時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮して、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)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (175 mg、収率 : 100%) を褐色固体として、次のステップ用のさらなる精製をすることなく得た。LC/MS (ESI) m/z : 444 [M+H]⁺

【0623】

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

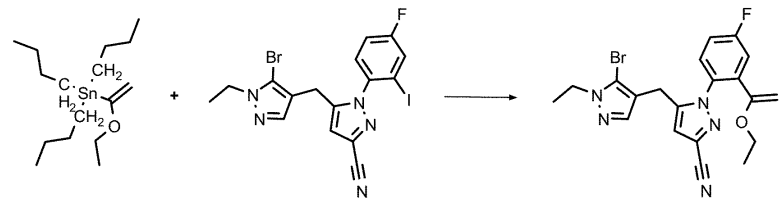
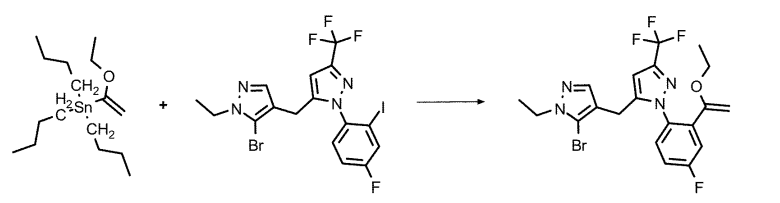
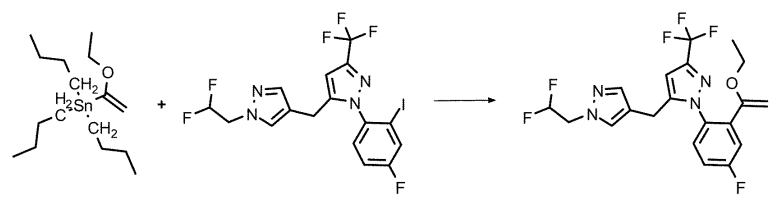
20

30

40

50

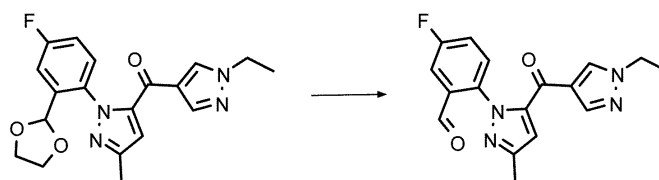
【表 90】

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)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 444 [M+H]
5-ブロモ-4-((1-(2-(1-エトキシビニル)-4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 487 [M+H]
5-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-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-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール	
	m/z (ESI): 445 [M+H]

【0624】

2-(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンズアルデヒドの合成

【化281】



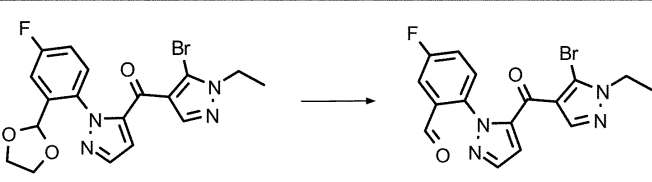
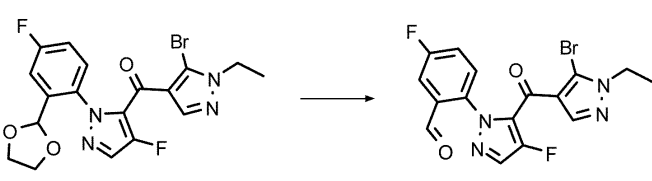
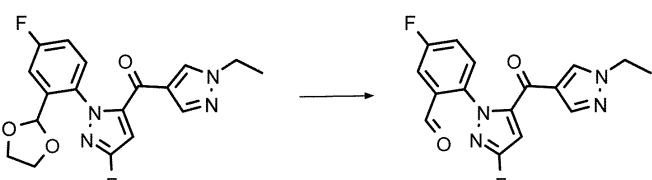
(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン(1.84g、4.98mmol)のTHF(20mL)及びH₂O(5mL)溶液に、濃HCl(5.0mL)を0℃で一度に添加した。得られた溶液を20℃で1時間攪拌した。次いで、その反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcと水の間で分配した。その有機層を分離し、飽和NH₄Cl及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(50%EtOAcを含むPE、V/V)で精製し、2-(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド(650mg、収率40%)を黄色固体として得た。TLC: R_f = 0.5 (PE/EA = 1:1), LC/MS ESI (m/z):

3 2 7 [M + H]⁺.

【0 6 2 5】

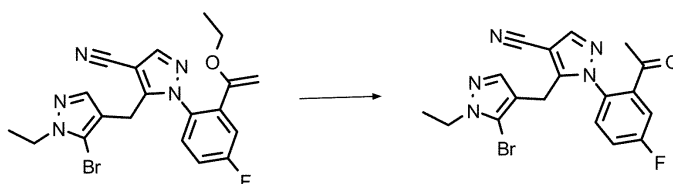
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

【表 9 1】

2-(5-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド	
	m/z (ESI): 391 [M+H]
2-(5-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド	
	m/z (ESI): 409 [M+H]
2-(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロベンズアルデヒド	
	m/z (ESI): 331 [M+H]

【0 6 2 6】

1-(2-アセチル-4-フルオロフェニル)-5-((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-4-カルボニトリルの合成
【化 2 8 2】



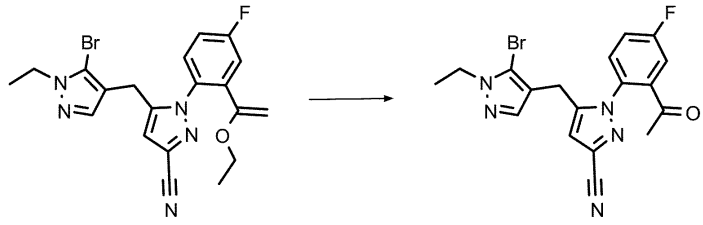
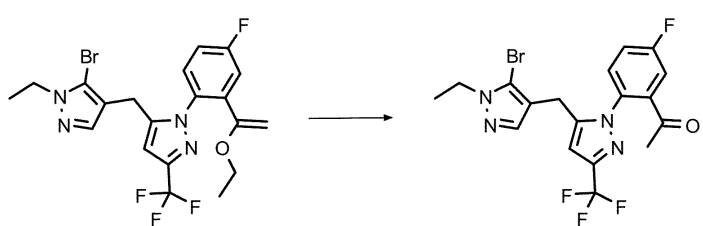
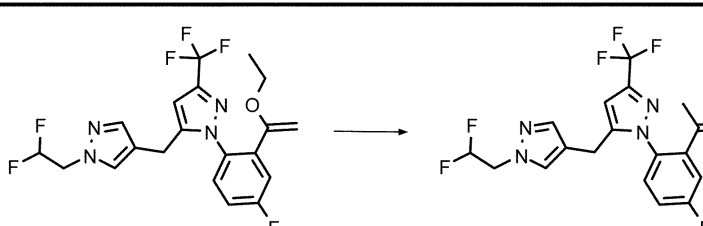
5-((5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(2-(1-エトキシビニル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (200 mg, 0.390 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、HCl 水溶液 (1 M, 2.0 mL) を 25℃ で添加した。30℃ で 2 時間攪拌した後、その混合物を pH 8 まで飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、その後 EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を H₂O 及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0→35% EA を含む PE) により精製し、1-(2-アセチル-4-フルオロフェニル)-5-((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-4-カルボニトリル (10

0 mg、収率：53%)を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 416 [M+H]⁺.

【0627】

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：

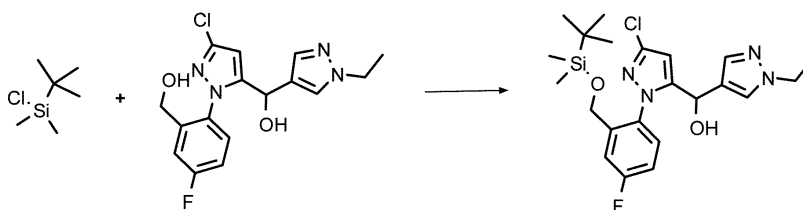
【表92】

1-(2-アセチル-4-フルオロフェニル)-5-((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-3-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 416 [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-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 459 [M+H]
1-(2-(5-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-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-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オン	
	m/z (ESI): 417 [M+H]

【0628】

(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールの合成

【化283】



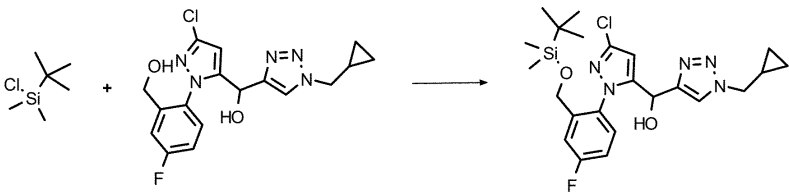
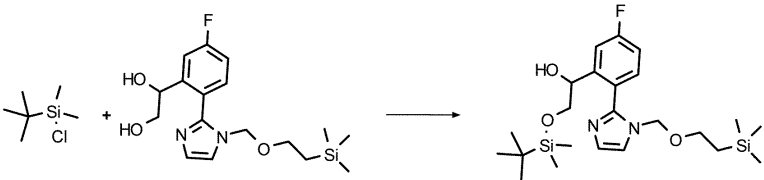
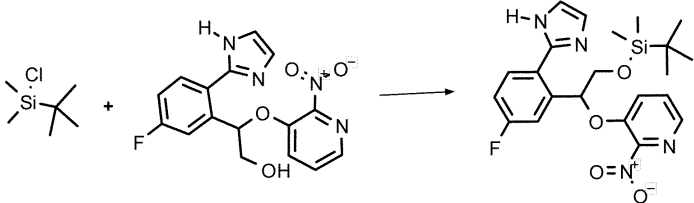
(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (19.1 g、54.5 mmol) 及びイミダゾール (7.40 g、109 mmol) の攪拌TH

F (200 mL) 溶液に、tert-ブチル (クロロ) ジメチルシラン (7.50 g、49.6 mmol) の THF (20 mL) 溶液を 0℃ で滴下した。添加後、その反応物を室温で 18 時間撹拌した。その混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (10→50% EtOAc を含む PE) により精製して、[1-(2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル] (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (20.5 g、収率 81%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 465 [M+H]⁺.

【0629】

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93】

[1-(2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル][1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール		
		m/z (ESI): 492 [M+H]
2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-[5-フルオロ-2-(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)フェニル]エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 467 [M+H]
3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-[5-フルオロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]エトキシ}-2-ニトロピリジン		
		m/z (ESI): 459 [M+H]

【0630】

(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) -4-フルオロフェニル) -3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル) (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノールの合成

10

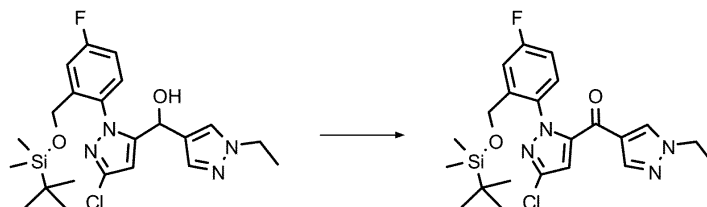
20

30

40

50

【化 2 8 4】



【1-(2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル】(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(20.5g、44.2mmol)の攪拌DCM(250mL)溶液に、 MnO_2 (40.0g、460mmol)を添加した。添加後、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、濃縮して、(1-(2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン(20.4g、収率99%)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI)(m/z): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0631】

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：

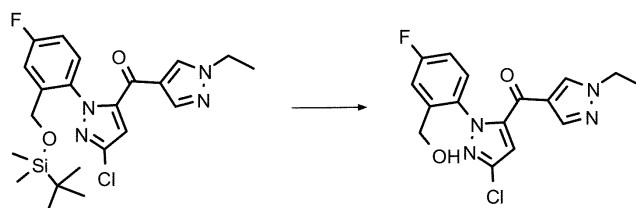
【表 9 4】

4-[1-(2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル]-1-(シクロプロピルメチル)-1H,1,2,3-トリアゾール	
	m/z (ESI): 490 $[\text{M}+\text{H}]$

【0632】

(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノンの合成

【化 2 8 5】



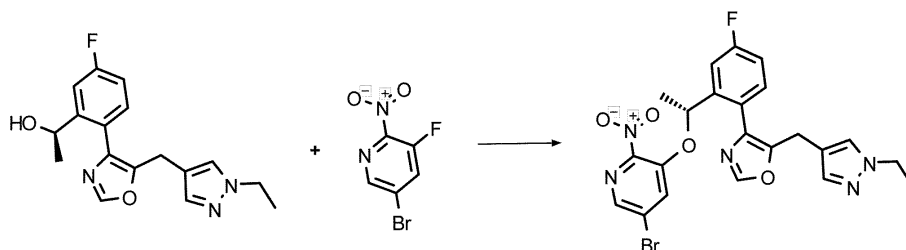
(1-(2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン(20.4g、44.1mmol)の攪拌THF(150mL)溶液に、室温でTBAF(135mL、135mmol、1MのTHF溶液)を添加した。この混合物を70℃で1.5時間攪拌した。その反応物を水(200mL)に注ぎ、

EtOAcで抽出した(100mL x 2)。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗淨し、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(10→50% EtOAcを含むPE)で精製し、(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン(12.6g、82%)を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 349 [M+H]⁺。

【0633】

(R)-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)-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)オキサゾールの合成

【化286】



(R)-1-(2-(5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)オキサゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール(247mg、0.780mmol)のTHF(4mL)溶液に、NaH(47mg、1.2mmol、60%、鉱油溶液)を0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで5-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロピリジン(208mg、0.940mmol)を添加した。その反応物を80℃に加熱し、攪拌を3時間続けた。この混合物を室温まで冷却し、水(5mL)でクエンチし、EAで抽出した(3 x 5mL)。合わせた有機相を飽和NH₄Cl水溶液(5mL)及びブライン(5mL)で洗淨し、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)-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)-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)オキサゾール(144mg、収率36%)を黄色粘性物質として得た。LC/MS ESI (m/z): 516 [M+H]⁺。

【0634】

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：

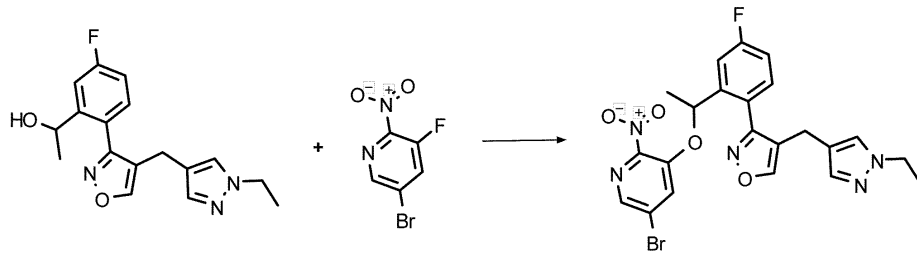
【表95】

(R)-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)-5-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-メチルチアゾール	
	m/z (ESI): 560 [M+H] ⁺

【0635】

5-ブromo-3-[1-(2-{4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)

メチル} - 1, 2-オキサゾール-3-イル} - 5-フルオロフェニル) エトキシ] - 2-ニトロピリジンの合成
【化 2 8 7】



10

1 - (2 - {4 - [(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル] - 1, 2-オキサゾール-3-イル} - 5-フルオロフェニル) エタン-1-オール (113 mg、0.358 mmol) の攪拌 THF (4 mL) 溶液に、NaH (22 mg、0.54 mmol、60% 鉱油溶液) を N₂ 下、0℃ で添加した。0℃ で 50 分間攪拌した後、5-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロピリジン (87 mg、0.39 mmol) の THF (4 mL) 溶液を 0℃ で滴下した。氷浴を取り外し、その反応物を 25℃ で 12 時間攪拌した。その混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲル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-{4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル] - 1, 2-オキサゾール-3-イル} - 5-フルオロフェニル) エトキシ] - 2-ニトロピリジン (83 mg、収率 45%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 516 [M+H]⁺.
【0636】

20

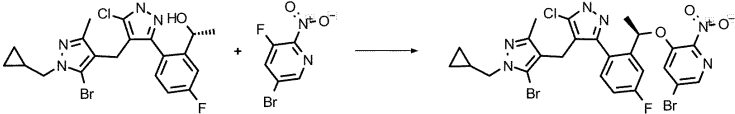
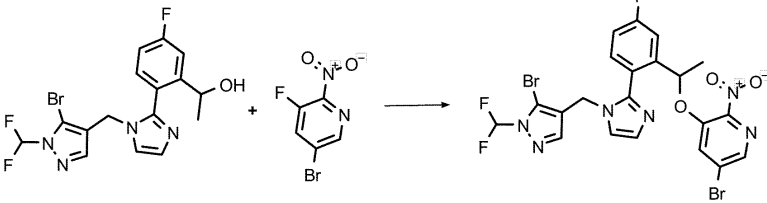
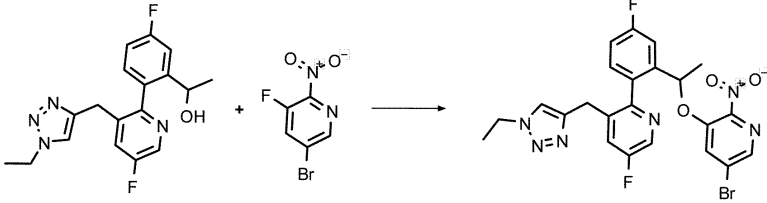
以下の中間体を、同様の実験プロトコルを使用して合成した：

30

40

50

【表 9 6 - 1】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((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)-5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 681 [M+H]
5-ブromo-3-(1-(2-(1-((5-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-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): 615 [M+H]
5-ブromo-3-(1-(2-(3-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-2-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): 545 [M+H]

10

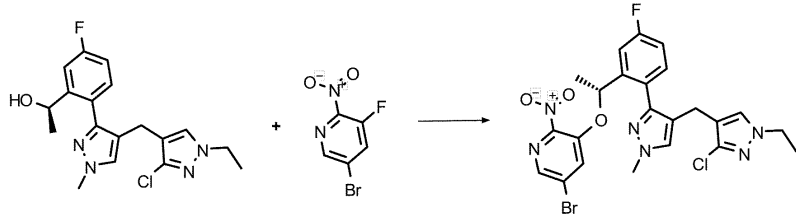
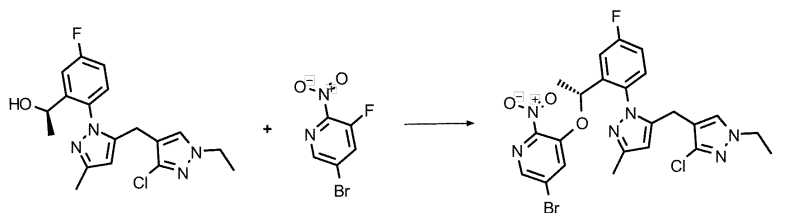
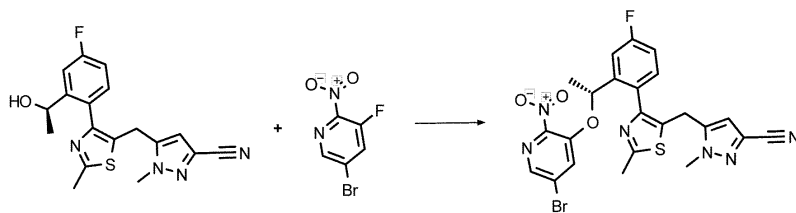
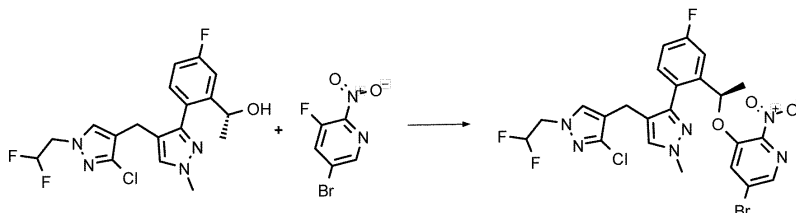
20

30

40

50

【表 9 6 - 2】

(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((3-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 563 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(5-((3-クロロ-1-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-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): 563 [M+H]
(R)-5-((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)-2-メチルチアゾール-5-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): 557 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(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)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 599 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 9 6 - 3】

5-ブromo-3-[(1R)-1-[2-(4-{[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-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-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): 579 [M+H]
5-ブromo-3-[(1R)-1-{2-[1-(ジフルオロメチル)-4-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾール-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): 565 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(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)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 597 [M+H]
(R)-5-((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)チアゾール-5-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): 543 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 9 6 - 4】

(R)-5-ブromo-3-(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)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 555 [M+H]
(R)-5-((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)-5-フルオロピリジン-3-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): 555 [M+H]
(R)-3-((1-(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-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 554 [M+H]
(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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 592 [M+H]

10

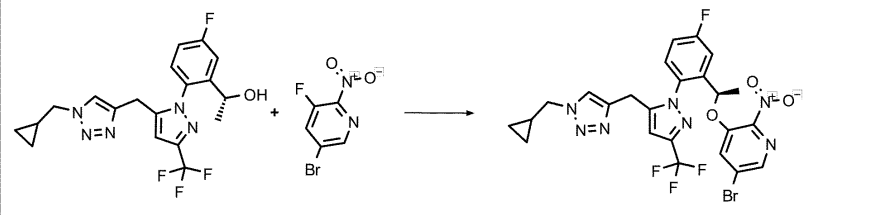
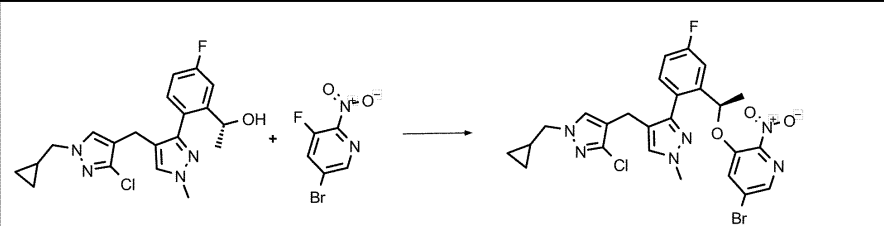
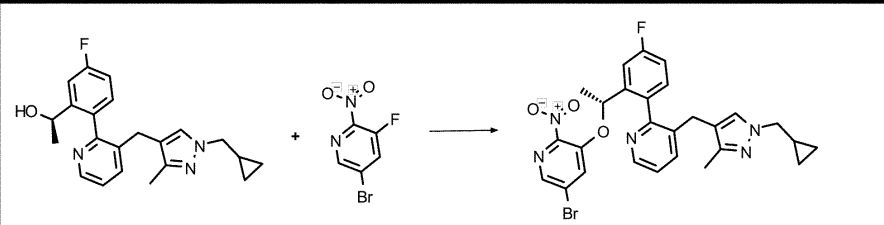
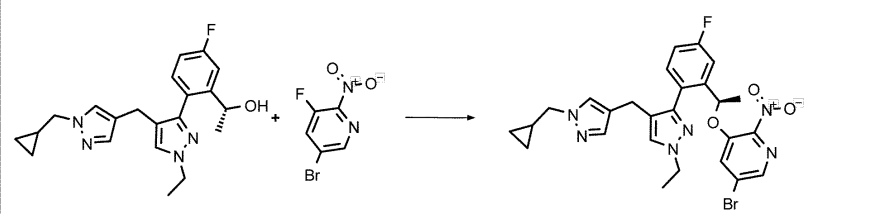
20

30

40

50

【表 9 6 - 5】

5-ブロモ-3-[(1R)-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}-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 610 [M+H]
5-ブロモ-3-[(1R)-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}-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 589 [M+H]
(R)-5-ブロモ-3-(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)ピリジン-2-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): 566 [M+H]
(R)-5-ブロモ-3-(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)-1-エチル-1H-ピラゾール-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): 569 [M+H]

10

20

30

40

50

【表 9 6 - 6】

(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(3-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-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): 556 [M+H]
(R)-2-(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)-3-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-メトキシピリジン	
	m/z (ESI): 556 [M+H]
(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(3-((4-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-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): 552 [M+H]
(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(4-((1,3-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 557 [M+H]

10

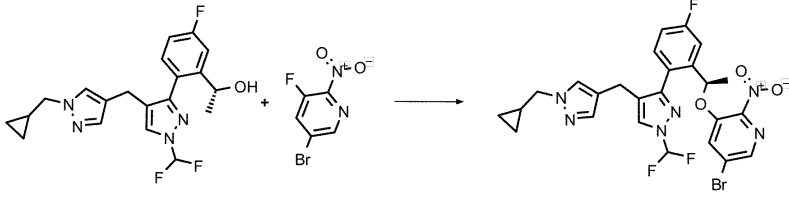
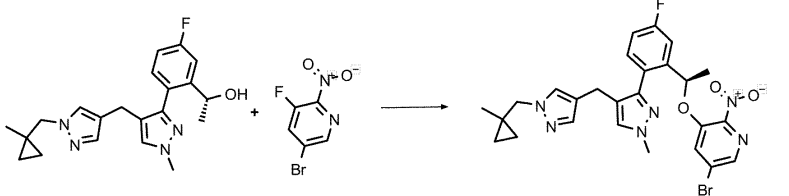
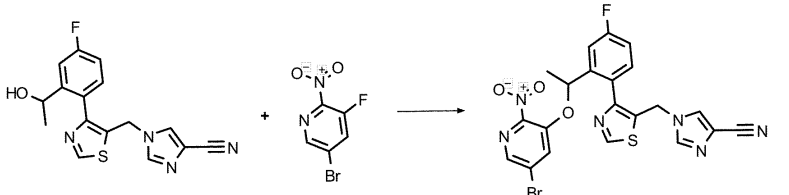
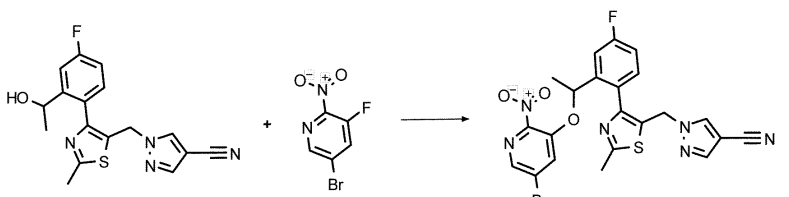
20

30

40

50

【表 9 6 - 7】

(R)-5-ブロモ-3-(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)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 591 [M+H]
5-ブロモ-3-[(1R)-1-{5-フルオロ-2-[1-メチル-4-({1-[1-(1-メチルシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}メチル)-1H-ピラゾール-3-イル]フェニル}エトキシ]-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 569 [M+H]
1-((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)チアゾール-5-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 529 [M+H]
1-((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)-2-メチルチアゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 543 [M+H]

10

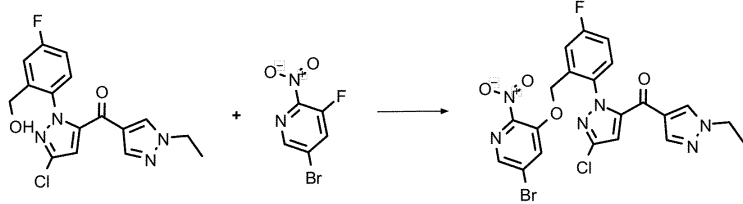
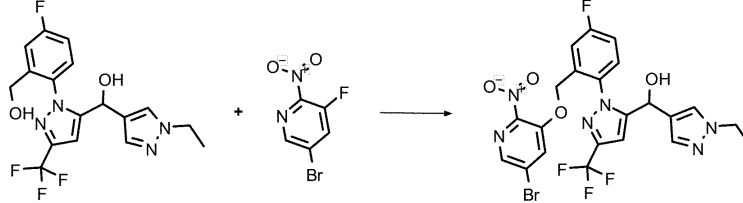
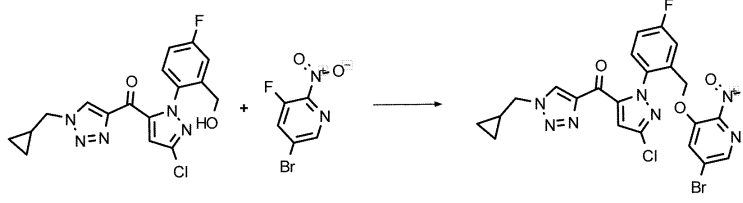
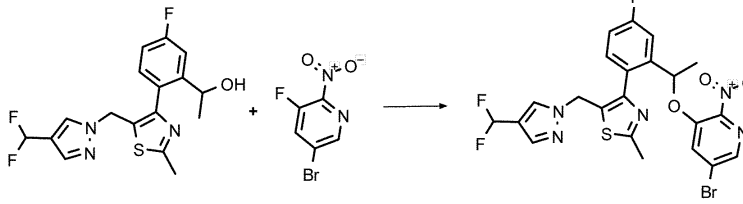
20

30

40

50

【表 9 6 - 8】

(1-(2-(((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン	
	m/z (ESI): 549 [M+H]
(1-(2-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 585 [M+H]
5-ブromo-3-[(2-{3-クロロ-5-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニル]-1H-ピラゾール-1-イル}-5-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 576 [M+H]
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)-5-((4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール	
	m/z (ESI): 568 [M+H]

10

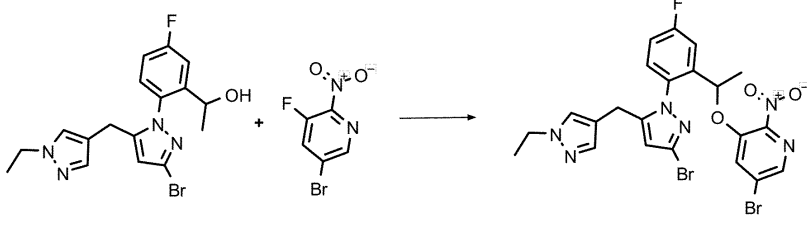
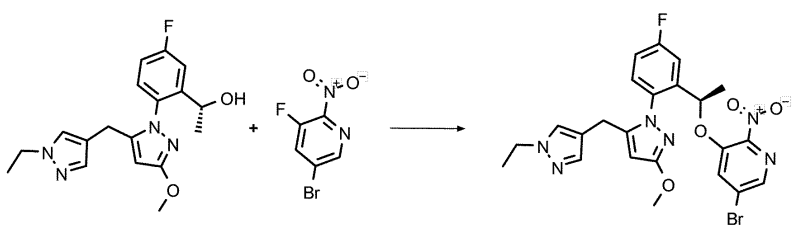
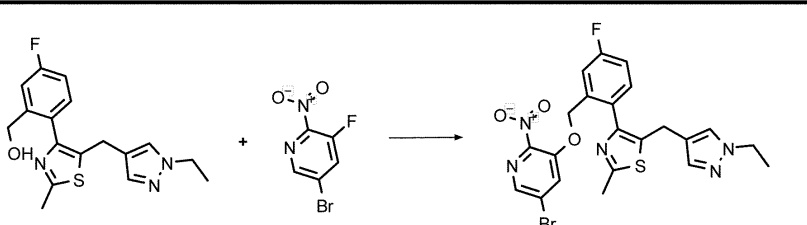
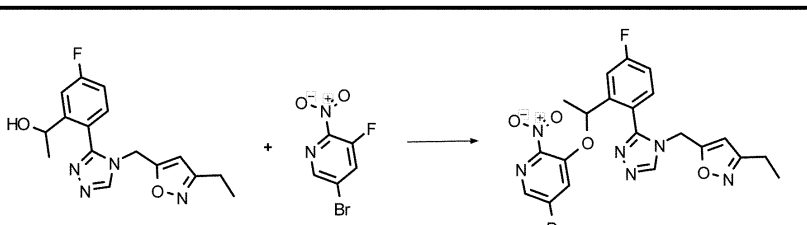
20

30

40

50

【表 9 6 - 9】

5-ブロモ-3-(1-(2-(3-ブロモ-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-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-ブロモ-3-[(1R)-1-(2-{5-[(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-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): 545 [M+H]
5-ブロモ-3-[(2-{5-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル}-5-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 532 [M+H]
5-ブロモ-3-[1-(2-{4-[(3-エチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-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): 517 [M+H]

10

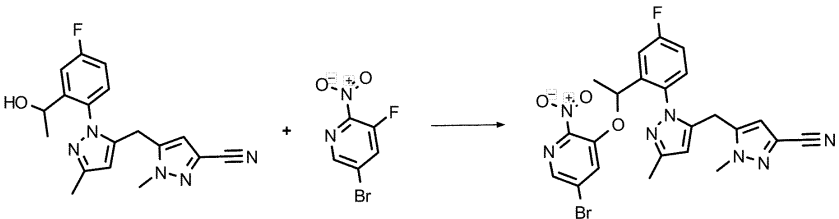
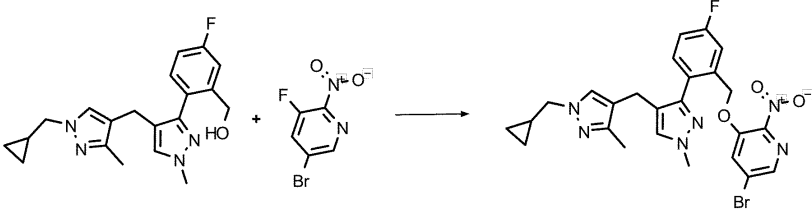
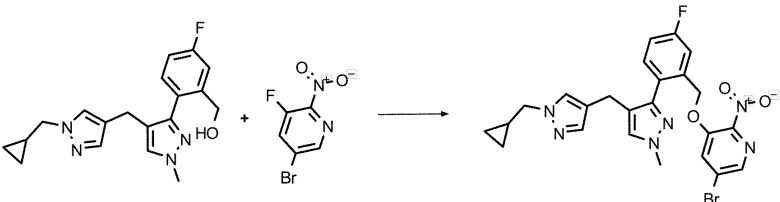
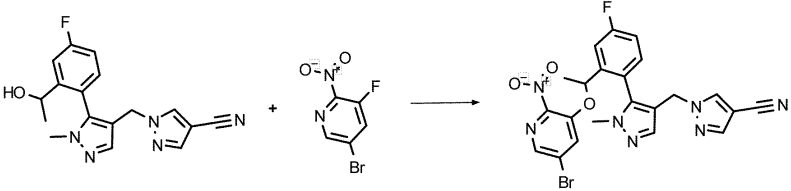
20

30

40

50

【表 9 6 - 1 0】

5-((1-(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-メチル-1H-ピラゾール-5-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): 540 [M+H]
5-ブromo-3-((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)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 555 [M+H]
5-ブromo-3-((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)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 541 [M+H]
1-((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)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	
	m/z (ESI): 526 [M+H]

10

20

30

40

50

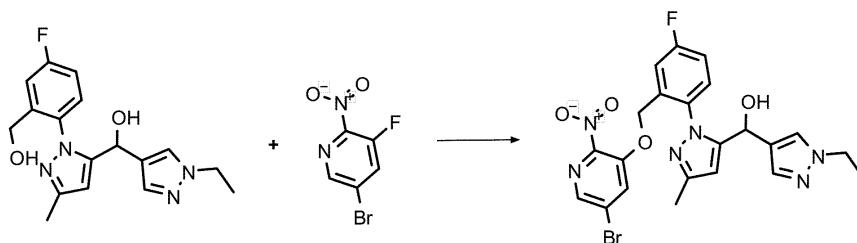
【表 96-11】

3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-[5-フルオロ-2-(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)フェニル]エトキシ}-2-ニトロピリジン	
	m/z (ESI): 589 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 543 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 579 [M+H]
(R)-5-ブromo-3-(1-(2-(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)-1-メチル-1H-ピラゾール-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): 569 [M+H]

【0637】

(1-(2-((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールの合成

【化288】



10

20

30

40

50

(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(320 mg、0.99 mmol)、5-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロピリジン(241 mg、1.09 mmol)、 Cs_2CO_3 (968 mg、2.97 mmol)及び乾燥THF(15 mL)の混合物を60℃で16時間攪拌した。その反応混合物をセライトを通して濾過し、その濾液をEtOAcと水との間で分配した。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(15→40% EtOAcを含むPE)により精製し、(1-(2-(5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(210 mg、収率40%)を黄色固体として得た。TLC: $R_f = 0.3$ (PE/EA = 1/1)。LC/MS ESI (m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0638】

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

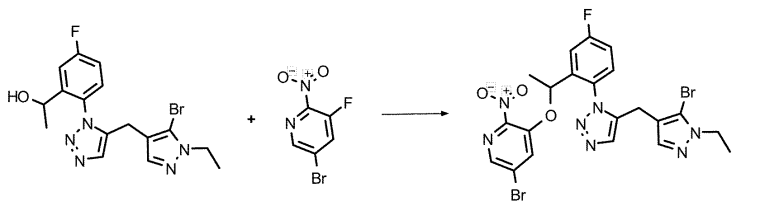
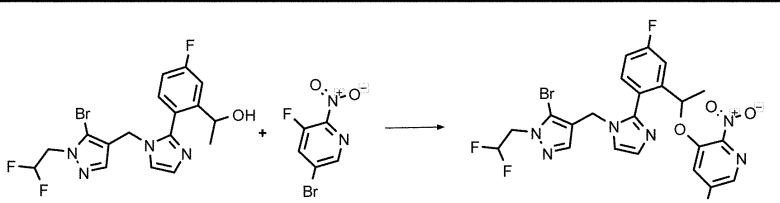
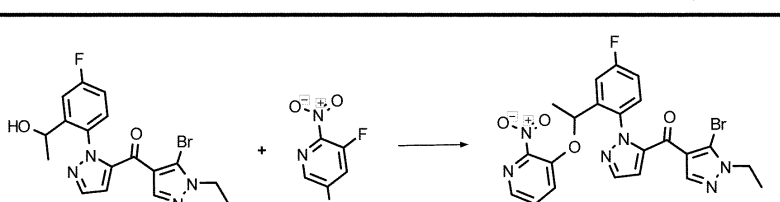
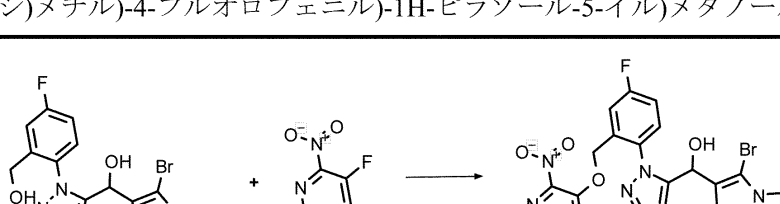
20

30

40

50

【表 9 7 - 1】

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-1,2,3-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]
5-ブromo-3-(1-(2-(1-((5-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-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): 629 [M+H]
(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(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-ピラゾール-5-イル)メタノン	
	m/z (ESI): 607 [M+H]
(5-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(2-(((5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 595 [M+H]

10

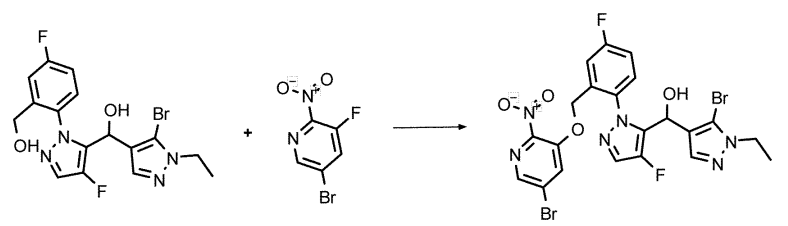
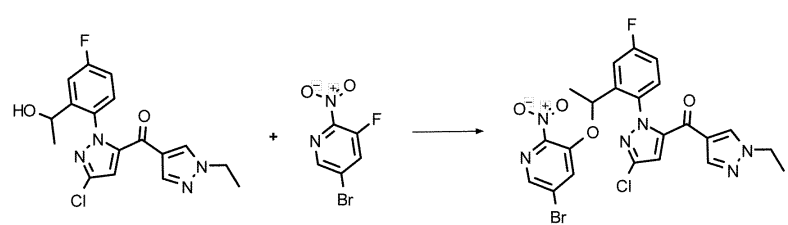
20

30

40

50

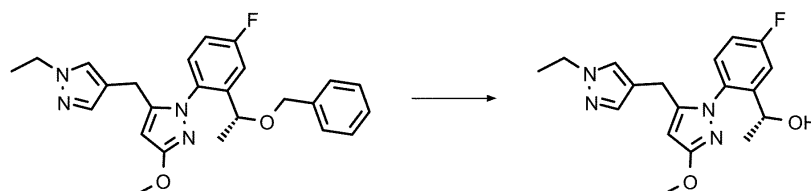
【表 97-2】

(5-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)(1-(2-(((5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール	
	m/z (ESI): 613 [M+H]
(1-(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)-3-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン	
	m/z (ESI): 563 [M+H]

【0639】

(1R)-1-(2-{5-[(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-1-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール

【化289】



1-{2-[(1R)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-4-フルオロフェニル}-5-[(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 (350 mg、0.81 mmol)、及び Pd/C (30 mg、10 重量%) の混合物を含む MeOH (20 mL) を H₂ 雰囲気下、50℃で12時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、次いで濾過した。その濾液を減圧下濃縮し、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→80% EtOAc を含む PE) により精製して、(1R)-1-(2-{5-[(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-1-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール (220 mg、79%) を無色油として得た。LC/MS (ESI): m/z = 345 [M+H]⁺。

【0640】

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

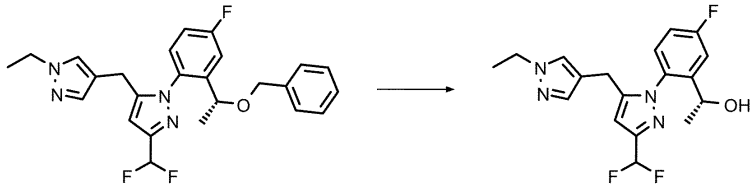
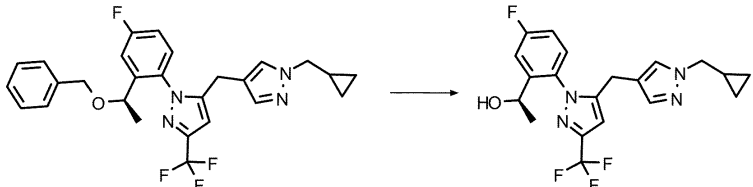
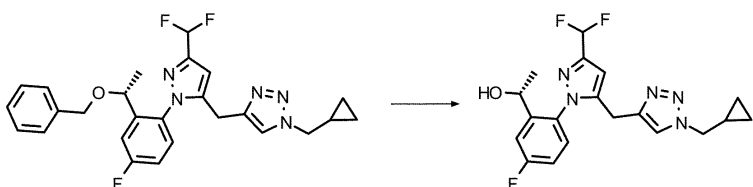
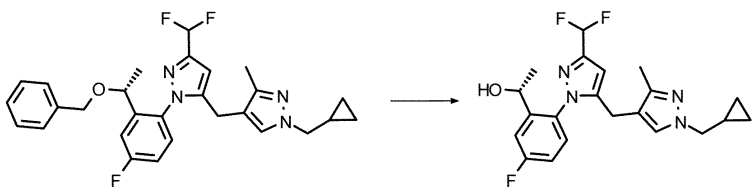
20

30

40

50

【表 98-1】

(R)-1-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 365 [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)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 409 [M+H]
(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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 392 [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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 405 [M+H]

10

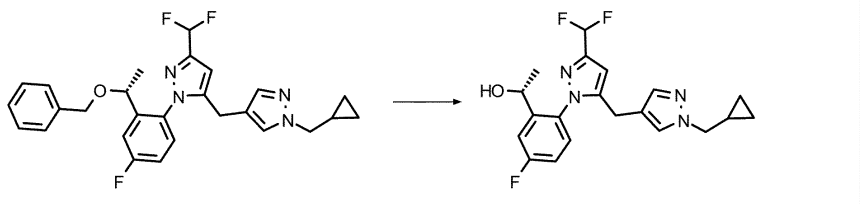
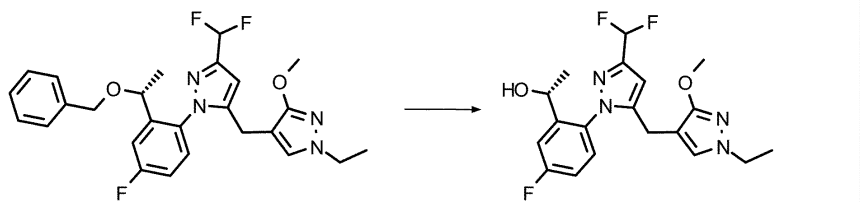
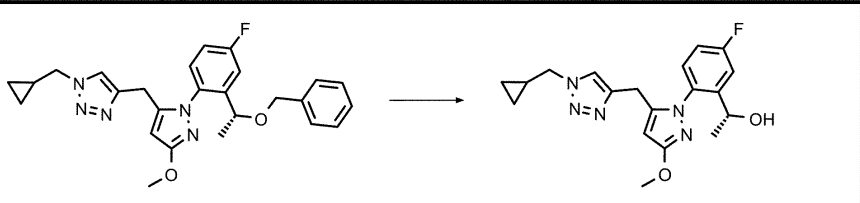
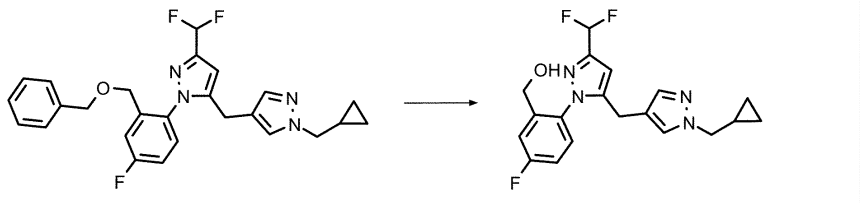
20

30

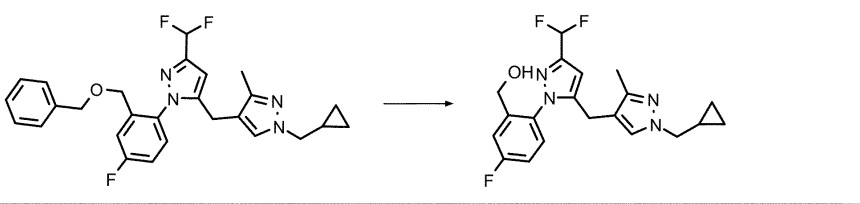
40

50

【表 9 8 - 2】

(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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 391 [M+H]
(R)-1-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-((1-エチル-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 395 [M+H]
(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)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール		
		m/z (ESI): 372 [M+H]
(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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール		
		m/z (ESI): 377 [M+H]

【表 9 8 - 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)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール		
		m/z (ESI): 391 [M+H]

【0 6 4 1】

(R) - 4 - ((1 - (2 - (1 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - フルオロフェニ

10

20

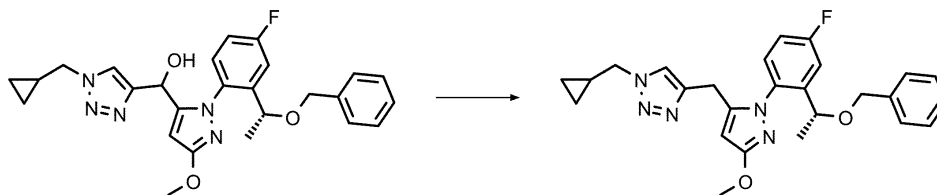
30

40

50

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

【化 2 9 0】



10

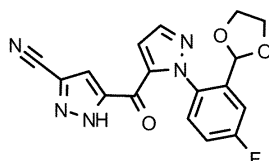
(1 - (2 - ((1 R) - 1 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メタノール (652 mg、1.37 mmol) の攪拌 DCM (10 mL) 溶液に、TFA (1.56 g、13.7 mmol) 及び TEA (1.58 g、13.7 mmol) を室温で添加した。この反応物を 45℃ で 12 時間攪拌し、濃縮し、その残渣を EtOAc (10 mL) で希釈した。得られた溶液を、飽和 NaHCO₃ (10 mL) 及びブライン (15 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 = 2 : 1) で精製し、(R) - 4 - ((1 - (2 - (1 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (541 mg、収率 86%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 462.2 [M+H]⁺.

20

【0642】

5 - (1 - (2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリルの合成

【化 2 9 1】



30

ヒドロキシルアンモニウム塩酸塩 (0.250 g、3.60 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、酢酸ナトリウム (0.300 g、3.66 mmol) を添加し、その反応物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、この混合物に、5 - (1 - (2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルバルデヒド (1.00 g、2.05 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液を添加し、攪拌を室温で 1 時間継続した。その反応混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ、その後 EA で抽出した (2 × 30 mL)。合わせた有機相を水 (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、粗製アルドキシムを得た。この残渣を含む DCM (10 mL) に、SOCl₂ (0.98 g、8.2 mmol) を 0℃ で添加し、その反応物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を氷水 (10 mL) に注ぎ、その後 EA で抽出した (2 × 5 mL)。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を分取 TLC (25% EtOAc を含む PE) により精製し、5 - (1 - (2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニト

40

50

リル (0.55 g、2段階で収率55%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 484 $[M+H]^+$.

【0643】

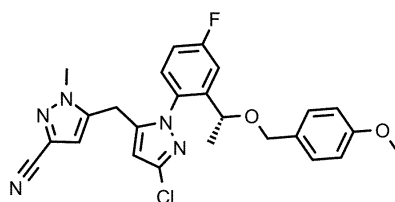
5-(1-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (600 mg、1.24 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、TBAF (1.0 MのTHF溶液、5.00 mL、5.00 mmol) を添加し、その反応物を70℃で3時間撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→25% EtOAcを含むPE) により精製し、5-(1-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (350 mg、80%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 354 $[M+H]^+$.

10

【0644】

(R)-5-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)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292】



20

5-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(R)-1-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-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 (600 mg、1.21 mmol) 及びDIPEA (1.0 mL、6.05 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、MsCl (415 mg、3.63 mmol) を0℃で添加した。この反応混合物を室温で2時間撹拌した。その反応混合物を氷水にゆっくりと注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮して、粗製(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(R)-1-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(3-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルメタンスルホネート (680 mg、98%) を黄色油として得た。

30

【0645】

(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(R)-1-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(3-シアノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルメタンスルホネート (680 mg、1.18 mmol) のEA (20 mL) 溶液に、Pd/C (126 mg、10重量%) を添加した。その反応混合物をH₂で3回脱気した。次いでその反応混合物をH₂ (15 psi) 下、室温で終夜撹拌した。この反応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 (シリカゲル、0→15% 酢酸エチルを含む石油エーテル) で精製し、(R)-5-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (330 mg、58%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 480 $[M+H]^+$.

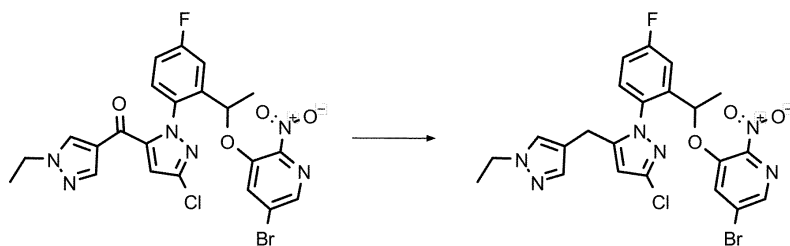
40

【0646】

5-ブromo-3-(1-(2-(3-クロロ-5-((1-エチル-1H-ピラゾール

50

－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－５－フルオロフェニル）エトキシ）－２－ニトロピリジンの合成
【化２９３】



10

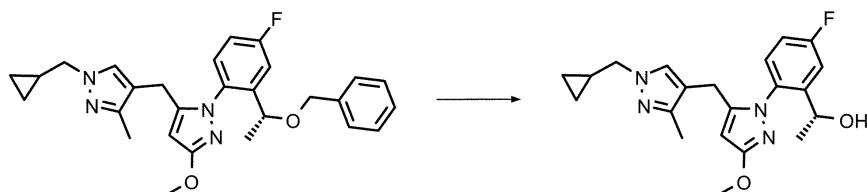
（１－（２－（１－（５－ブromo－２－ニトロピリジン－３－イルオキシ）エチル）－４－フルオロフェニル）－３－クロロ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチロン（３９０mg、０．６９mmol）のTFA（５mL）溶液に、Et₃SiH（１．１mL、６．９mmol）を添加した。得られた混合物を、２５℃で１時間攪拌した。真空中で濃縮した後、その残渣をDCM（１０mL）と飽和NaHCO₃水溶液（１０mL）の間で分配し、その有機層を分離し、ブライン（１０mL）で洗浄し、真空中で濃縮して、粗製５－ブromo－３－（１－（２－（３－クロロ－５－（（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－５－フルオロフェニル）エトキシ）－２－ニトロピリジン（３００mg、７％）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）：m/z＝５４９ [M+H]⁺。

20

【０６４７】

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

【化２９４】



30

（R）－１－（２－（１－（ベンジルオキシ）エチル）－４－フルオロフェニル）－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）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール（６１０mg、１．２４mmol）のMeOH（１０mL）溶液に、室温でPd/C（１００mg、１０重量％）を添加した。その混合物をH₂下で３回脱気し、H₂雰囲気下、室温で１２時間攪拌した。この混合物を濾過し、その濾液を濃縮乾固した。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＝１：１）により精製し、（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）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－５－フルオロフェニル）エタン－１－オール（２２８mg、収率３９％）を黄色油として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：３８５．２ [M+H]⁺。

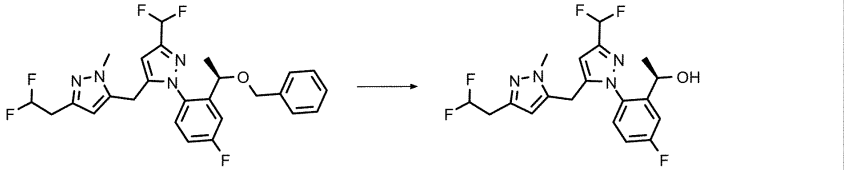
40

【０６４８】

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 99】

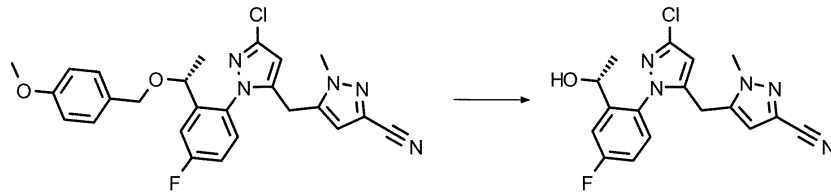
(R)-1-(2-(5-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 415 [M+H]

10

【0649】

(R)-5-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)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295】



20

(R)-5-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (330 mg、0.680 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を室温で添加し、その反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。次いで、その反応混合物をゆっくりと飽和 NaHCO₃ に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、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 (シリカゲル、0→30% EtOAc を含む石油エーテル) で精製し、(R)-5-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (215 mg、87%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 360 [M+H]⁺.

30

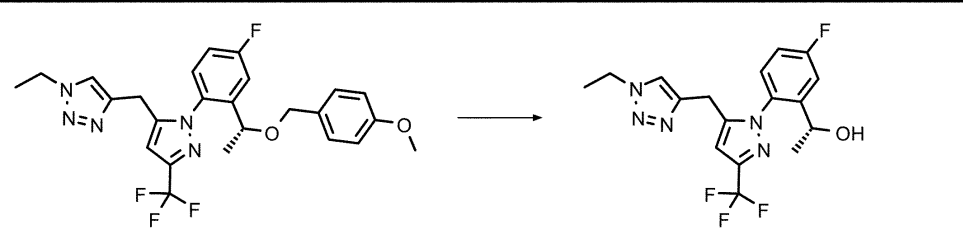
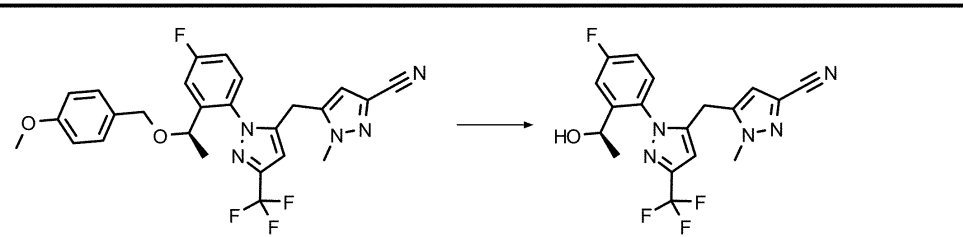
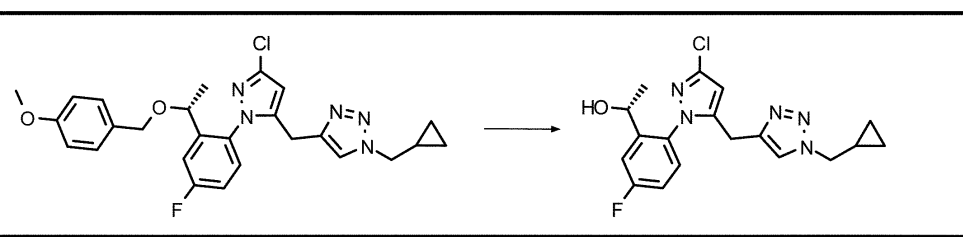
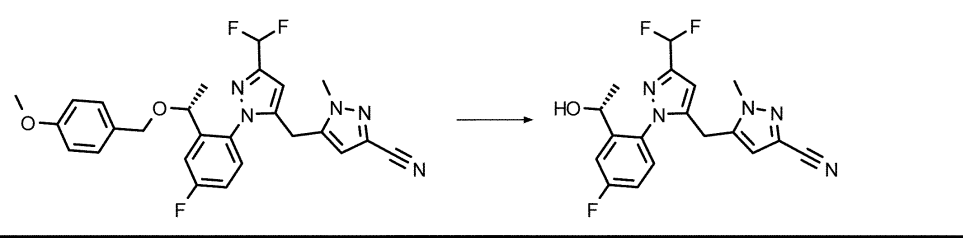
【0650】

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 100】

(1R)-1-(2-{5-[(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 384 [M+H]
(R)-5-((1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-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): 394 [M+H]
(R)-1-(2-(3-クロロ-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)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 376 [M+H]
(R)-5-((3-(ジフルオロメチル)-1-(4-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-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): 376 [M+H]

【0651】

1 - { 2 - [(1 R) - 1 - (ベンジルオキシ) エチル] - 4 - フルオロフェニル } -
 5 - { [3 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル
] メチル } - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールの合成

10

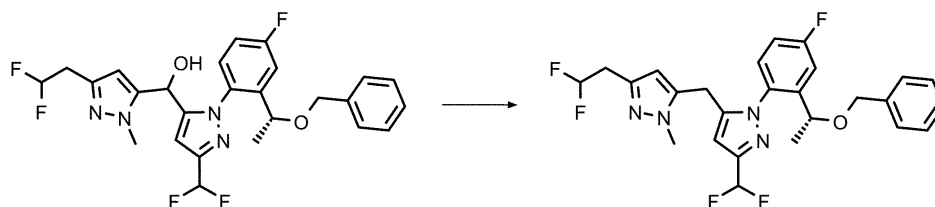
20

30

40

50

【化 2 9 6】

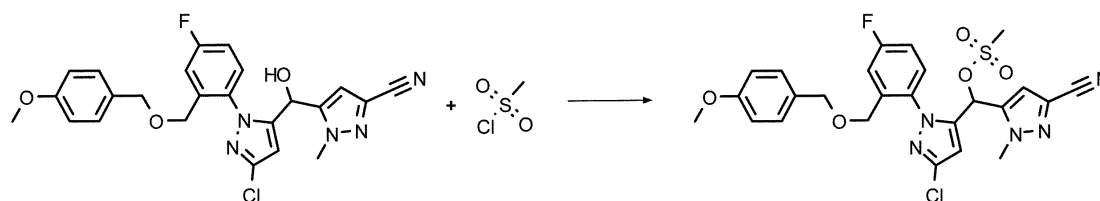


(1 - {2 - [(1R) - 1 - (ベンジルオキシ) エチル] - 4 - フルオロフェニル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) [3 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] メタノール (0.45 g、0.86 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、0℃で SOCl_2 (0.20 mL、2.8 mmol) を滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌し、その後濃縮した。その残渣を酢酸 (4 mL) に溶解し、次いで Zn 粉末 (0.50 g、7.6 mmol) を 0℃で添加した。その混合物を室温で2時間攪拌し、その後濾過した。その濾液を濃縮し、残渣を、飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、その後 EA で抽出した (20 mL × 2)。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 (25% EtOAc を含む PE) で精製し、1 - {2 - [(1R) - 1 - (ベンジルオキシ) エチル] - 4 - フルオロフェニル} - 5 - { [3 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] メチル } - 3 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール (0.35 g、収率 76%) を無色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 505 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0652】

(3 - クロロ - 1 - (4 - フルオロ - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) (3 - シアノ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチルメタンスルホネートの合成

【化 2 9 7】



5 - ((3 - クロロ - 1 - (4 - フルオロ - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - 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 (550 mg、1.10 mmol) 及び DIPEA (442 mg、3.40 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、 MsCl (261 mg、2.20 mmol) を N_2 雰囲気下、0℃で添加した。0℃で2時間攪拌した後、その反応物を EA で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製 (3 - クロロ - 1 - (4 - フルオロ - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) (3 - シアノ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチルメタンスルホネート (700 mg) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 560 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0653】

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

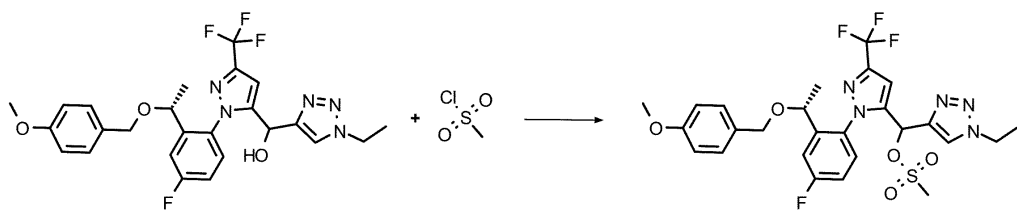
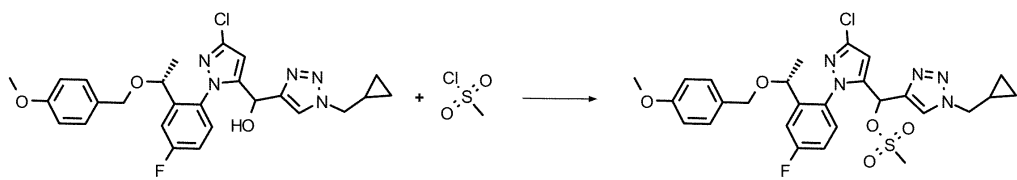
20

30

40

50

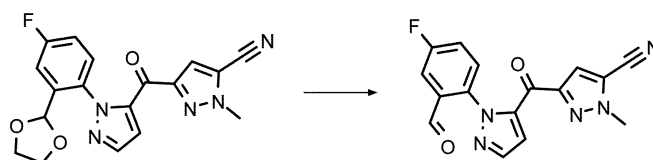
【表 101】

(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(1-(4-フルオロ-2-((R)-1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチルメタンスルホネート	
	m/z (ESI): 598 [M+H]
(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-((R)-1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチルメタンスルホネート	
	m/z (ESI): 590 [M+H]

【0654】

3-(1-(4-フルオロ-2-ホルミルフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルの合成

【化298】



3-(1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (155 mg、0.420 mmol) のアセトン (3 mL) 溶液に、塩化第二鉄 (21 mg、0.13 mmol) を添加し、次いでその混合物を室温で4時間攪拌した。4時間後、この反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物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、3-(1-(4-フルオロ-2-ホルミルフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (98 mg、72%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 324 [M+H]⁺.

【0655】

(R)-5-((1-(4-フルオロ-2-(1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルの合成

10

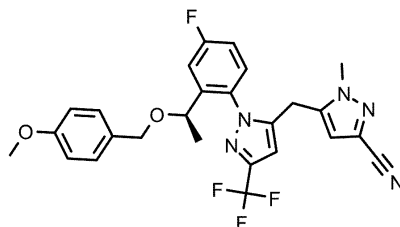
20

30

40

50

【化 2 9 9】



5 - ((1 - (4 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - 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 (8 0 0 m g 、 1 . 5 1 m m o l) 及び D I P E A (9 7 6 m g 、 7 . 5 5 m m o l) の D C M (2 0 m L) 溶液に、 M s C l (5 1 9 m g 、 4 . 5 3 m m o l) を 0 ° C で 添加した。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで氷水にゆっくりと注ぎ、 D C M で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥し、濃縮して、粗製 (3 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) (1 - (4 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチルメタンスルホネート (9 0 0 m g 、 9 8 %) を黄色油として得た。

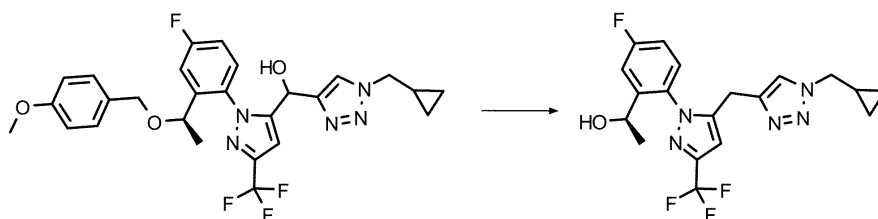
【 0 6 5 6】

(3 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) (1 - (4 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチルメタンスルホネート (9 0 0 m g 、 1 . 4 8 m m o l) の E A (2 0 m L) 溶液に、 P d / C (1 0 0 m g 、 0 . 9 4 m m o l 、 1 0 重量 %) を添加した。この混合物を H₂ で 3 回脱気し、 H₂ (1 5 p s i) 下、室温で終夜攪拌した。こ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カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 → 2 0 % 酢酸エチルを含む石油エーテル) で精製し、 (R) - 5 - ((1 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル (3 5 0 m g 、 4 6 %) を黄色油として得た。 L C / M S E S I (m / z) : 5 1 4 [M + H] ⁺ .

【 0 6 5 7】

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

【化 3 0 0】



[1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル] (1 - { 4 - フルオロ - 2 - [(1 R) - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] エチル] フェニル } - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (4 0 0 m g 、 0 . 7 3 0 m m o l) の D C M (1 0 m L) 溶液に、 T E A (0 . 1 0 m

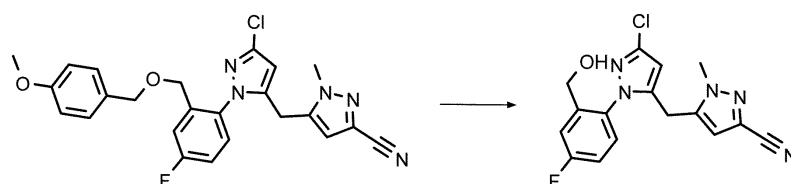
L、0.73 mmol) 及び MsCl (84 mg、0.73 mmol) を 0℃ で添加した。この反応物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を EtOAc (20 mL) に溶解し、この溶液に Pd/C (40 mg、10 重量%) を添加した。その混合物を 1 気圧の H₂ 下、室温で終夜攪拌した。その反応混合物を濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 → 5% MeOH を含む DCM) により精製し、(1R)-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}-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル]エタン-1-オール (75 mg、25%) を無色油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 410 [M+H]⁺.

10

【0658】

5-(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)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301】



20

5-(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (150 mg、0.320 mmol) の DCM (5 mL) 及び TFA (0.5 mL) 溶液を、25℃ で 0.5 時間攪拌した。この混合物を NaHCO₃ 及び EtOAc で希釈した。これらの層を分離し、その有機相を H₂O、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 ~ 40% EA を含む PE) で精製し、5-(3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (110 mg、収率 99%) を黄色油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 346 [M+H]⁺.

30

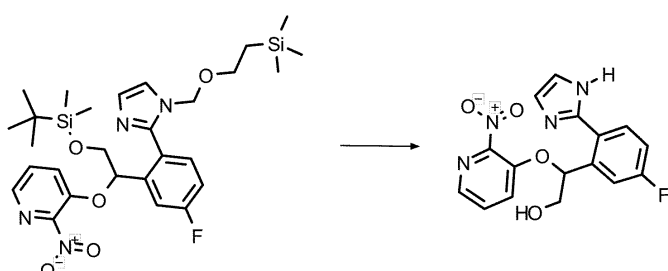
【0659】

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 102】

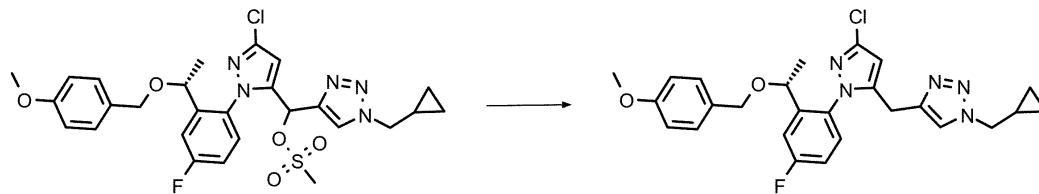
2-[5-フルオロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]-2-[(2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ]エタン-1-オール	
	m/z (ESI): 345 [M+H]

10

【0660】

(R)-4-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾールの合成

【化302】



20

粗製 (3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-((R)-1-((4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチルメタンスルホネート (690 mg、1.17 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、Pd/C (100 mg、10 重量%) 及び EtOAc (80 mL) を添加した。得られた混合物を H₂ で 3 回脱気し、その後 1 気圧の H₂ 下、40 °C で終夜攪拌した。その混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-4-((3-クロロ-1-(4-フルオロ-2-(1-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール (250 mg、43%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 496 [M+H]⁺。

30

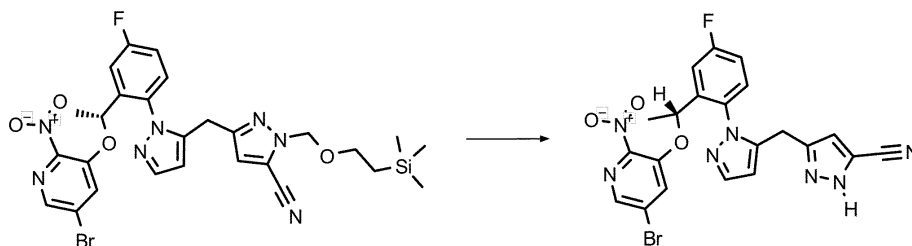
【0661】

(R)-3-((1-(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-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルの合成

40

50

【化 3 0 3】



10

(R)-3-((1-(2-(1-((5-bromo-2-nitro-1H-pyridin-3-yl)oxy)ethyl)-4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1H-pyrazol-5-carbonitrile (230 mg, 0.40 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、室温で TFA (5 mL) を添加した。この混合物を室温で終夜攪拌し、次いで濃縮して、粗製 (R)-3-((1-(2-(1-((5-bromo-2-nitro-1H-pyridin-3-yl)oxy)ethyl)-4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1H-pyrazol-5-carbonitrile (180 mg, 98%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 512 [M+H]⁺。

【0 6 6 2】

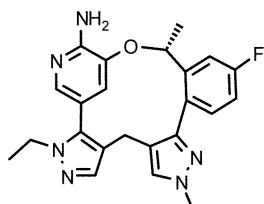
20

化合物

【表 1 0 3】

実施例 1(方法 A):

名称: (19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 10.7, 3.5 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.14 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

LCMS: 方法 D ; t_R: 1.54 分 ; m/z: 419 [M+H]

4-[(5-bromo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-3-yord-1-methyl-1H-pyrazol (500 mg, 1.27 mmol) 及び 5-bromo-3-[(1R)-1-[5-fluoro-2-(trimethylstanyl)phenyl]ethoxy]pyridin-2-amin (1.2 g, 2.53 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、AsPh₃ (775 mg, 2.53 mmol)、CuI (4 mg, 0.03 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (116 mg, 0.127 mmol) を添加した。その混合物を N₂ 下、100 °C で終夜攪拌した。その混合物を真空中で濃縮して DMF を除去し、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、(R)-5-bromo-3-[(1R)-1-(2-(4-[(5-bromo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-fluorophenyl)ethoxy]pyridin-2-amin (300 mg, 収率 41%) を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 577 [M+H]⁺。

40

【0 6 6 3】

5-bromo-3-[(1R)-1-(2-{4-[(5-bromo-1-ethyl-1H-

50

ピラゾール-4-イル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]ピリジン-2-アミン(250mg、0.432mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(329mg、1.3mmol)、Pd(OAc)₂(19mg、0.086mmol)及びcataCxiuA(62mg、0.17mmol)の混合物を含むMeOH(10mL)に、NaOH水溶液(2.0M、0.43mL、0.86mmol)を添加した。その混合物をN₂で2回フラッシュし、その後80℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、こ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DCM(50mL)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。その残渣を分取HPLC(Gemini 5um C18 250*21.2mm、MeCNを含むH₂O+0.1%FA)により精製し、目的の生成物(19mg、収率10%)を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 419 [M+H]⁺.

【0664】

以下の化合物を、同様の方法で調製した：

10

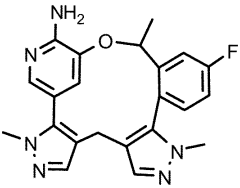
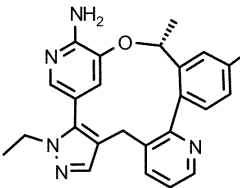
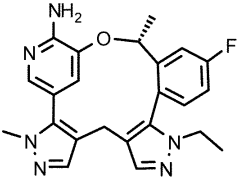
20

30

40

50

【表 104-1】

実施例 2		16-フルオロ-3,11,19-トリメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタザヘンタシクロ[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 7.81 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.62 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 C ; t _R : 0.98 分 ; m/z: 405 [M+H]
実施例 3		(20R)-3-エチル-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,12,24-テトラアザヘンタシクロ[20.3.1.0 ^{2,6} .0 ⁸ .13.0 ¹⁴ .19]ヘキサコサ-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカエン-23-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 - 8.50 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.06 (tt, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 C ; t _R : 1.06 分 ; m/z: 416 [M+H]
実施例 4		(19R)-11-エチル-16-フルオロ-3,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタザヘンタシクロ[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 7.82 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (td, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.99 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H).
		LCMS 方法 C ; t _R : 1.07 分 ; m/z: 419 [M+H]

10

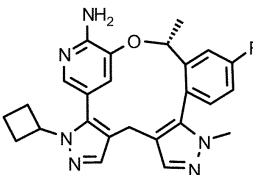
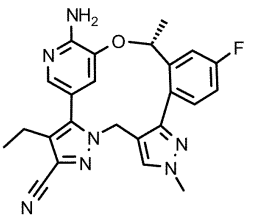
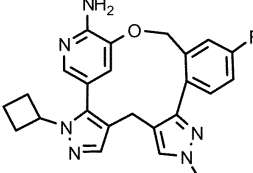
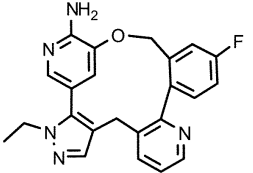
20

30

40

50

【表 104-2】

実施例 5		(19R)-3-シクロプロチル-16-フルオロ-11,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.10 - 4.97 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 2.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 2H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.18 分 ; m/z: 445 [M+H]
実施例 6		(19R)-22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-5,6,10,11,23-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),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-4-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.47 - 5.37 (m, 1H), 5.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.08 分 ; m/z: 444 [M+H]
実施例 7		3-シクロプロチル-16-フルオロ-10-メチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 26.2, 13.1 Hz, 2H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H). LCMS 方法 I ; t_R: 1.16 分 ; m/z: 431 [M+H]
実施例 8		3-エチル-17-フルオロ-21-オキサ-3,4,12,24-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-ウンデカン-23-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.21 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.79 分 ; m/z: 402 [M+H]

【0665】

10

20

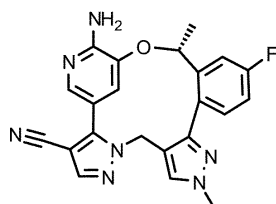
30

40

50

【表 105】

実施例 9(方法 B):



名称: (19R)-22-アミノ-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-5,6,10,11,23-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),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 6.48 - 6.41 (m, 3H), 5.41 - 5.32 (m, 2H), 4.27 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

LCMS: 方法 D ; t_R: 1.72 分 ; m/z: 416 [M+H]

1 - ((3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (600 mg、1.92 mmol) 及び (R)-5-ブromo-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 (1.36 g、2.87 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、AsPh₃ (586 mg、1.92 mmol)、CuI (4 mg、0.02 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (150 mg、0.190 mmol) を添加した。その混合物を N₂ で 3 回脱気し、その後 100 °C で終夜攪拌した。減圧下で濃縮した後、その残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (0 → 100 % EA を含む PE) により精製して、(R)-1-((3-(2-(1-((2-アミノ-5-ブromopiridin-3-イル) オキシ) エチル) -4-フルオロフェニル) -1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (80 mg、8.4 %) を淡黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 496 [M+H]⁺

【0666】

(R)-1-((3-(2-(1-((2-アミノ-5-ブromopiridin-3-イル) オキシ) エチル) -4-フルオロフェニル) -1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (80 mg、0.16 mmol) の 2-メチル-2-ブタノール (5 mL) 溶液に、KOAc (79 mg、0.80 mmol)、cataCXium A (23 mg、0.60 mmol) 及び Pd(OAc)₂ (7 mg、0.03 mmol) を添加した。その混合物を N₂ で 3 回脱気し、その後密閉管中で 120 °C にて終夜攪拌した。減圧下濃縮した後、その残渣を分取 HPLC (Gemini 5 µm C18 250 × 21.2 mm、MeCN を含む H₂O + 0.1 % FA) により精製し、目的の生成物 (10 mg、収率 15 %) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 416 [M+H]⁺.

【0667】

以下の化合物を、同様の方法で調製した:

10

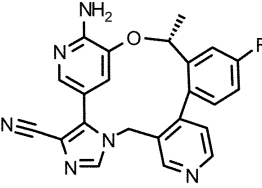
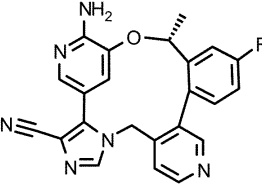
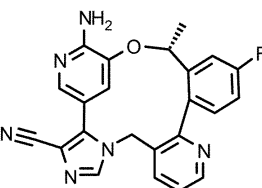
20

30

40

50

【表 106-1】

実施例 10		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-4,6,10,24-テトラアザペンタシクロ[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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.43 (s, 2H), 6.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.03 分 ; m/z: 413 [M+H]
実施例 11		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-4,6,11,24-テトラアザペンタシクロ[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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 6.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.96 分 ; m/z: 413 [M+H]
実施例 12		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-4,6,12,24-テトラアザペンタシクロ[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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.21 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 6.42 (s, iment2H), 6.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.95 分 ; m/z: 413 [M+H]

10

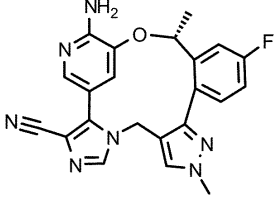
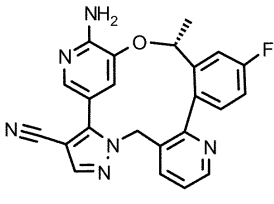
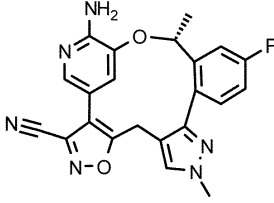
20

30

40

50

【表 106-2】

実施例 13		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-4,6,10,11,23-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),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.37 (s, 3H), 5.42 - 5.30 (m, 2H), 4.01 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.93 分 ; m/z: 416 [M+H]
実施例 14		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-5,6,12,24-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-d₆) δ 8.62 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H) LCMS 方法 C ; t_R: 1.29 分 ; m/z: 413 [M+H]
実施例 15		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-4,10,11,23-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),3,8,11,13(18),14,16,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.31 - 6.16 (m, 3H), 5.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (d, 1H), 1.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.06 分 ; m/z: 417 [M+H]

10

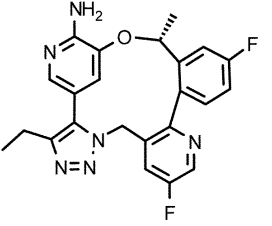
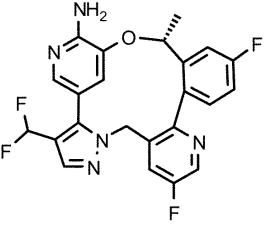
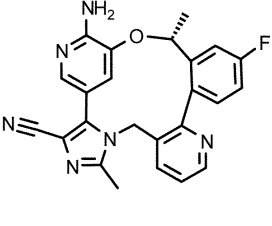
20

30

40

50

【表 106-3】

実施例 16		(20R)-3-エチル-10,17-ジフルオロ-20-メチル-21-オキサ-4,5,6,12,24-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-23-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 4.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.06 分 ; m/z: 435 [M+H]
実施例 17		(20R)-3-(ジフルオロメチル)-10,17-ジフルオロ-20-メチル-21-オキサ-5,6,12,24-テトラアザペンタシクロ[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-23-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.71 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.54 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.34 分 ; m/z: 456 [M+H]
実施例 18		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-5,20-ジメチル-21-オキサ-4,6,12,24-テトラアザペンタシクロ[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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.56 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.50 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.88 分 ; m/z: 427 [M+H]

10

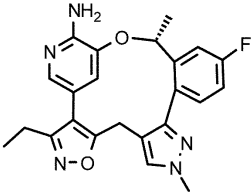
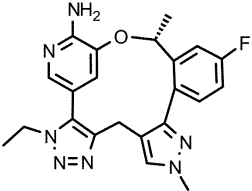
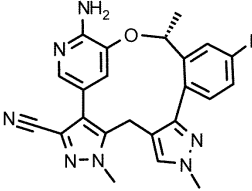
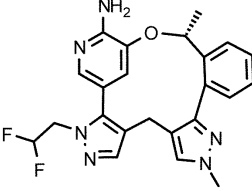
20

30

40

50

【表 106-4】

実施例 19		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-4,10,11,23-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),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 3H), 3.15 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.70 分 ; m/z: 420 [M+H]
実施例 20		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,5,10,11,23-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 7.68 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.36 - 5.28 (m, 1H), 4.29 (qd, J = 7.1, 4.0 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS 方法 G ; t_R: 2.25 分 ; m/z: 420 [M+H]
実施例 21		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-4,5,10,11,23-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-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 9.8, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.04 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 G ; t_R: 2.88 分 ; m/z: 430 [M+H]
実施例 22		(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-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 6.41 (dt, J = 55.3, 4.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 5.42 - 5.24 (m, 1H), 4.56 - 4.31 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.89 分 ; m/z: 455 [M+H]

10

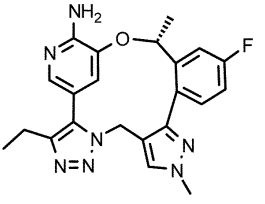
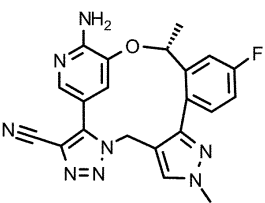
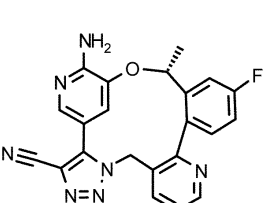
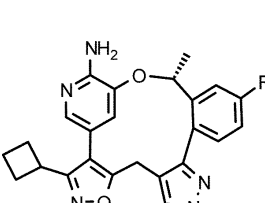
20

30

40

50

【表 106-5】

実施例 23		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,6,10,11,23-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),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.65 分 ; m/z: 420 [M+H]
実施例 24		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,6,10,11,23-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),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 4.43 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.09 分 ; m/z: 417 [M+H]
実施例 25		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-4,5,6,12,24-ペンタアザヘプタシクロ[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 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 I ; t_R: 1.16 分 ; m/z: 414 [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-4,10,11,23-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),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.26 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 19.4, 7.2 Hz, 1H), 1.82 (qd, J = 12.2, 8.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.83 分 ; m/z: 446 [M+H]

10

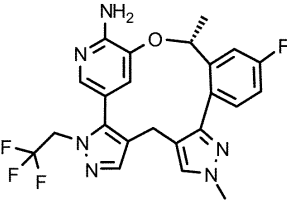
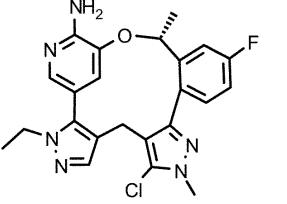
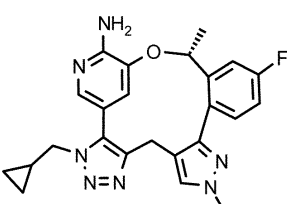
20

30

40

50

【表 106-6】

実施例 27		(19R)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタアザヘプタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ヘプタコサ-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 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.98 (dt, J = 17.4, 8.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.76 分 ; m/z: 473 [M+H]
実施例 28		(19R)-9-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタアザヘプタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ヘプタコサ-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 7.72 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.47 (dd, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.66 分 ; m/z: 453 [M+H]
実施例 29		(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-3,4,5,10,11,23-ヘキサアザヘプタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ヘプタコサ-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 7.68 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.32 (qd, J = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 4.15 (qd, J = 14.5, 7.0 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (ddt, J = 10.5, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 0.49 - 0.38 (m, 2H), 0.33 - 0.26 (m, 1H), 0.16 (dq, J = 9.7, 4.6 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.12 分 ; m/z: 446 [M+H]

10

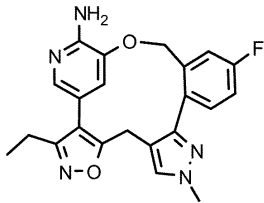
20

30

40

50

【表 106-7】

実施例 30		3-エチル-16-フルオロ-10-メチル-5,20-ジオキサ-4,10,11,23-テトラアザヘンタシクロ[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
		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.16 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 4.93 (br s, 2H), 3.99 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.86 分 ; m/z: 406 [M+H]

10

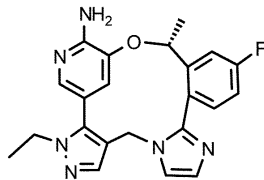
【0668】

【表 107】

実施例 31(方法 C):

名称: (19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,11,23-ペンタアザヘンタシクロ[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

20



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.52 (q, J = 7.4, 6.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS: 方法 D ; t_R: 2.21 分 ; m/z: 405 [M+H]

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-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン(560mg、0.94mmol)のEtOH(10mL)及び水(2.5mL)溶液に、鉄粉(263mg、4.71mmol)及びNH₄Cl(504mg、9.42mmol)を添加した。得られた混合物を、75℃で3時間撹拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、その残渣をカラム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、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-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン(421mg、収率79%)を褐色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 563 [M+H]⁺.

40

【0669】

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-イミダゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-2-アミン(338mg、0.600mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(2,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(456mg、1.80mmol)、Pd(OAc)₂(27mg、0.12mmol)及びcat C₂X₂ium A(54mg、0.15mmol)のMeOH(10mL)溶液に、NaOH水溶液(2.0M、0.60mL、1.2mmol)を添加した。その混合物をN₂で3回脱気し、その後75℃で3時間撹拌した。室温

50

まで冷却した後、この混合物を濾過し、その濾液を真空中で濃縮した。その残渣をEAで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、0→90% EtOAcを含むPE）により精製し、ラセミ生成物を白色固体として得た。これをさらにキラルSFC（ChiralCel OJ 21.2mm×250mm 5μm、20% MeOH+0.1% NH₃水、CO₂中、ユートマー t_R : 4.90分、ディストマー t_R : 4.68分）により精製し、ユートマーを白色固体として得た（25mg、収率：10%）。LC/MS ESI (m/z): 405 [M+H]⁺.

【0670】

以下の化合物を、同様の方法で調製した：

10

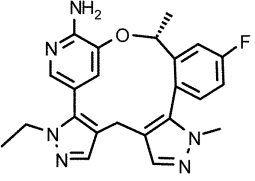
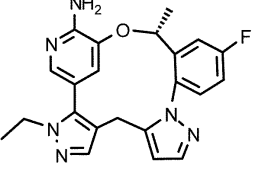
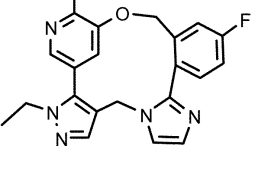
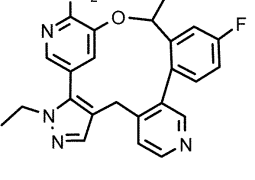
20

30

40

50

【表 108-1】

実施例 32		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-11,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.05 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 2.61 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.97 分 ; m/z: 419 [M+H]
実施例 33		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.27 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.92 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 D ; t_R: 3.35 分 ; m/z: 405 [M+H]
実施例 34		3-エチル-16-フルオロ-20-オキサ-3,4,8,11,23-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),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.16 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 B ; t_R: 2.40 分 ; m/z: 391 [M+H]
実施例 35		3-エチル-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,11,24-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 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.77 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.96 分 ; m/z: 416 [M+H]

10

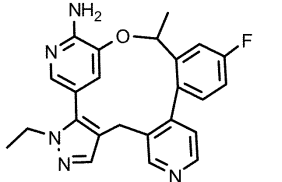
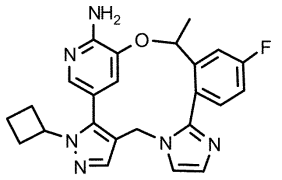
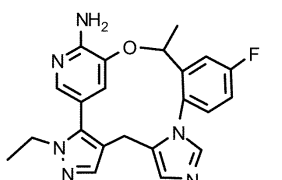
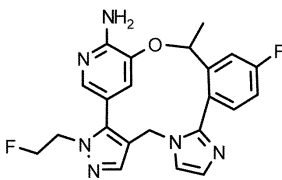
20

30

40

50

【表 108-2】

実施例 36		3-エチル-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,10,24-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 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.15 (s, 2H), 6.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.83 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.80 分 ; m/z: 416 [M+H]
実施例 37		3-シクロブチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,11,23-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),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.57 - 5.48 (m, 1H), 5.02 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.78 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.65 (p, J = 10.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 5H). LCMS 方法 D ; t_R: 2.67 分 ; m/z: 431 [M+H]
実施例 38		3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,10,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.20 (br s, 3H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.77 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 D ; t_R: 1.94 分 ; m/z: 405 [M+H]
実施例 39		16-フルオロ-3-(2-フルオロエチル)-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,11,23-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),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.81 (ddd, J = 31.2, 18.1, 4.4 Hz, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.16 分 ; m/z: 423 [M+H]

10

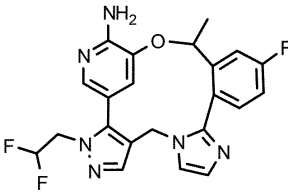
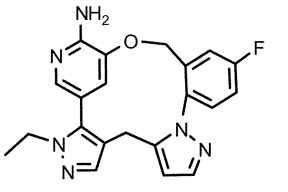
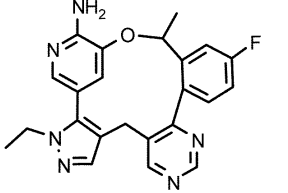
20

30

40

50

【表 108-3】

実施例 40		3-(2,2-ジフルオロエチル)-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,11,23-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),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.52 - 6.20 (m, 3H), 5.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.58 - 5.47 (m, 1H), 5.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.51 (qd, J = 14.8, 4.0 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 D ; t_R: 0.60 分 ; m/z: 441 [M+H]
実施例 41		3-エチル-16-フルオロ-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.07 (qd, J = 7.0, 3.7 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 D ; t_R: 2.82 分 ; m/z: 391 [M+H]
実施例 42		3-エチル-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,10,12,24-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 9.10 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.93 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.97 分 ; m/z: 417 [M+H]

10

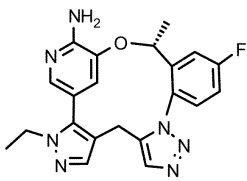
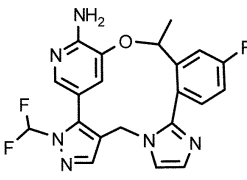
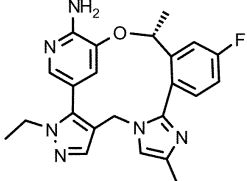
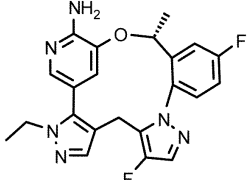
20

30

40

50

【表 108-4】

実施例 43		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,10,11,12,23-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, MeOD) δ 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.8, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 6.4, 1.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (ddt, J = 21.3, 14.1, 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 C ; t _R : 0.87 分 ; m/z: 406 [M+H]
実施例 44		3-(ジフルオロメチル)-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,11,23-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),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.66 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.57 - 5.49 (m, 1H), 5.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
		LCMS 方法 C ; t _R : 2.56 分 ; m/z: 427 [M+H]
実施例 45		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,8,11,23-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),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 3H), 2.14 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 D ; t _R : 2.04 分 ; m/z: 419 [M+H]
実施例 46		(19R)-3-エチル-9,16-ジフルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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-d ₆) δ 7.85 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 2.96 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 G ; t _R : 3.35 分 ; m/z: 423 [M+H]

10

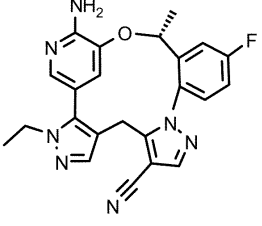
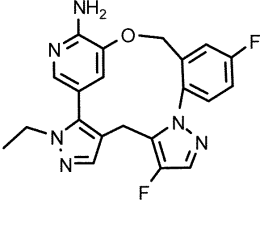
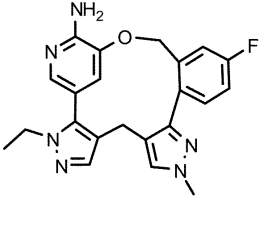
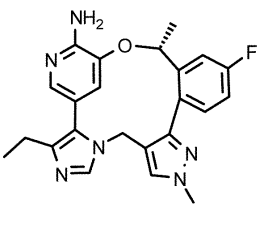
20

30

40

50

【表 108-5】

実施例 47		(19R)-22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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-9-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.12 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.96 分 ; m/z: 430 [M+H]
実施例 48		3-エチル-9,16-ジフルオロ-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 3H), 3.00 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 G ; t_R: 2.93 分 ; m/z: 409 [M+H]
実施例 49		3-エチル-16-フルオロ-10-メチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 28.5, 13.6 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 - 3.61 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.81 分 ; m/z: 405 [M+H]
実施例 50		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-4,6,10,11,23-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),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 5.19 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS 方法 I ; t_R: 0.99 分 ; m/z: 419 [M+H]

10

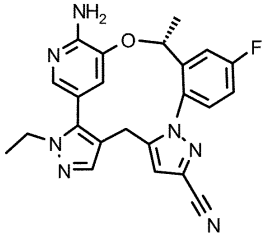
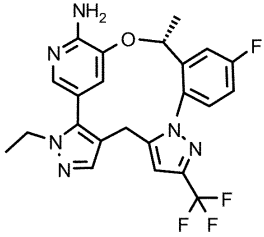
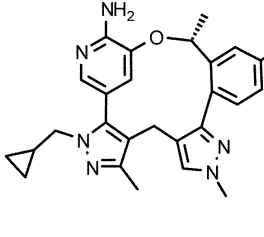
20

30

40

50

【表 108-6】

実施例 51		(19R)-22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペントタコサ-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-10-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 3.80 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.67 分 ; m/z: 430 [M+H]
実施例 52		(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-3,4,11,12,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペントタコサ-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 7.91 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.33 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.96 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.29 分 ; m/z: 473 [M+H]
実施例 53		(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-3,4,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペントタコサ-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 7.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.47 - 0.31 (m, 2H), 0.22 (td, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 0.05 (td, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.88 分 ; m/z: 459 [M+H]

10

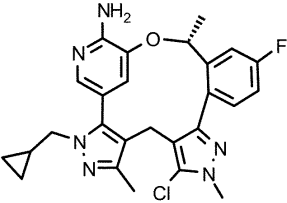
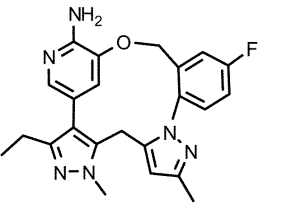
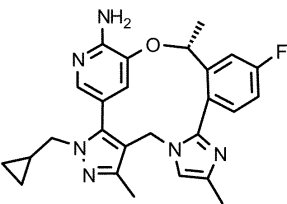
20

30

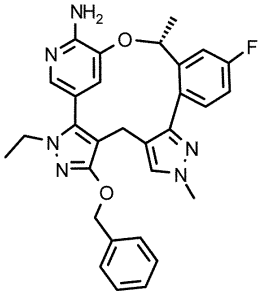
40

50

【表 108-7】

実施例 54		(19R)-9-クロロ-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-3,4,10,11,23-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
		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 14.7, 6.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 4H), 3.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 - 1.02 (m, 1H), 0.51 - 0.38 (m, 2H), 0.26 (dt, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 0.11 - 0.03 (m, 1H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 1.14 分 ; m/z: 493 [M+H]
実施例 55		3-エチル-16-フルオロ-5,10-ジメチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),3,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.13 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.13 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.45 分 ; m/z: 419 [M+H]
実施例 56		(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-3,4,8,11,23-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),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 14.3, 6.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.38 (s, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 2H), -0.22 - -0.33 (m, 2H).
		LCMS 方法 K ; t _R : 1.13 分 ; m/z: 459 [M+H]

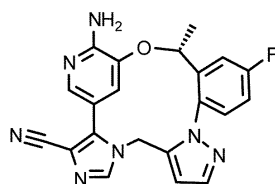
【表 108-8】

実施例 57		(19R)-5-(ベンジルオキシ)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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
		LCMS 方法 M ; t _R : 3.35 分 ; m/z: 525 [M+H]

【表 109】

実施例 58(方法 D):

名称: (19R)-22-アミノ-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-4,6,11,12,23-
 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),2,4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (br s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.63 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.27 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

LCMS: 方法 C ; t_R: 1.04 分 ; m/z: 402 [M+H]

1- { [1- (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-ピラゾール-5-イル] メチル} - 1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (140 mg、0.27 mmol) の EtOH (6 mL) 及び H₂O (2 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (188 mg、3.51 mmol) 及び鉄粉 (153 mg、3.51 mmol) を添加した。この反応物を 80℃で1時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、氷水と EtOAc の間で分配した。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、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→20% MeOH を含む DCM) により精製し、1- { [1- (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) - 1H-ピラゾール-5-イル] メチル} - 1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (81 mg、収率: 61%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 482 [M+H]⁺.

【0672】

1- { [1- (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) - 1H-ピラゾール-5-イル] メチル} - 1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (100 mg、0.21 mmol) の 2-メチル-2-ブタノール (5 mL) 溶液に、酢酸カリウム (122 mg、1.24 mmol)、Pd(OAc)₂ (19 mg、0.080 mmol) 及び catamount A (31 mg、0.080 mmol) を添加した。その混合物を N₂ 下で3回脱気し、その反応物を 120℃で16時間撹拌した。その混合物を水で希釈し、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、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を分取 TLC (10% MeOH を含む DCM) に続いてキラル SFC (Chiralpak AS-H 4.6×250 mm、4→40% MeOH + 0.05% DEA を含む CO₂、8.5 分にわたる) により精製し、目的の生成物 (ユートマー: t_R 5.25 分、5.4 mg、ディストマー: t_R 5.85 分、7.6 mg) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 402 [M+H]⁺.

【0673】

以下の化合物を、同様の方法で調製した:

10

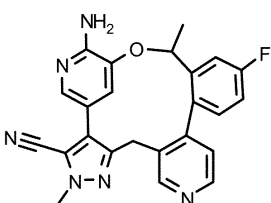
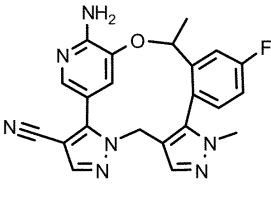
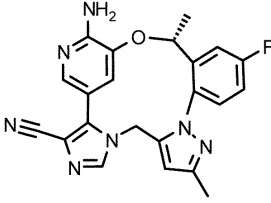
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 1】

実施 例 59		23-アミノ-17-フルオロ-4,20-ジメチル-21-オキサ-4,5,10,24-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),2,5,8(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-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 3H), 6.14 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.13 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.3 (d, 1H), 1.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H) LCMS 方法 A ; t_R: 1.14 分 ; m/z: 427 [M+H]
実施 例 60		22-アミノ-16-フルオロ-11,19-ジメチル-20-オキサ-5,6,10,11,23-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),2,4,8(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 8.17 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.22 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.81 (d, J = 6.1 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.17 分 ; m/z: 416 [M+H]
実施 例 61		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-4,6,11,12,23-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),2,4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.96 (s, 3H), 5.45 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.62 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.91 分 ; m/z: 416 [M+H]

10

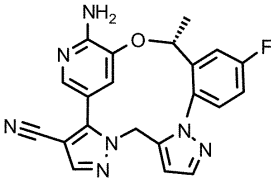
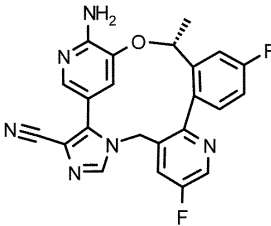
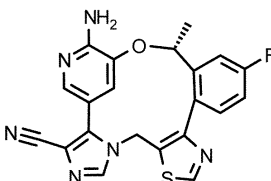
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2】

実施 例 62		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-5,6,11,12,23-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),2,4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 2H), 6.46 - 6.44 (m, 1H), 6.08 - 6.06 (m, 1H), 5.70 - 5.64 (m, 1H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 1.75 (s, 3H). LCMS 方法 D ; t_R: 1.26 分 ; m/z: 402 [M+H]
実施 例 63		(20R)-23-アミノ-10,17-ジフルオロ-20-メチル-21-オキサ-4,6,12,24-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),2,4,8,10,12,14(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 8.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.20 分 ; m/z: 431 [M+H]
実施 例 64		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-9-チア-4,6,11,23-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),10,13(18),14,16,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.49 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 5.4 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.06 分 ; m/z: 419 [M+H]

10

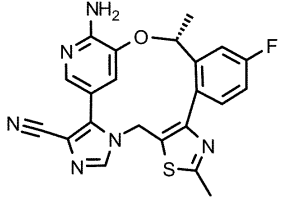
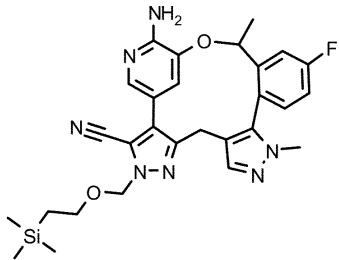
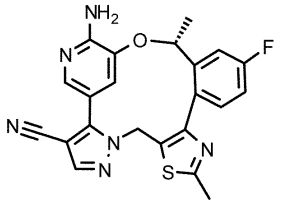
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 3】

実施例 65		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-9-チア-4,6,11,23-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),2,4,8(12),10,13(18),14,16,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 5.67 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.95 分 ; m/z: 433 [M+H]
実施例 66		22-アミノ-16-フルオロ-11,19-ジメチル-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-20-オキサ-4,5,10,11,23-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(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル LCMS 方法 C ; t_R: 1.56 分 ; m/z: 546 [M+H]
実施例 67		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-9-チア-5,6,11,23-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),2,4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.45 - 6.39 (m, 3H), 5.57 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 B ; t_R: 2.53 分 ; m/z: 433 [M+H]

10

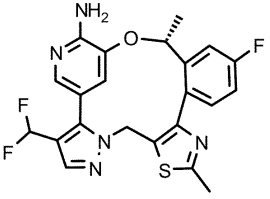
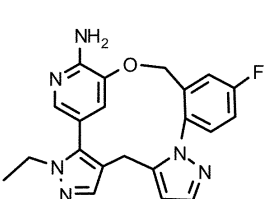
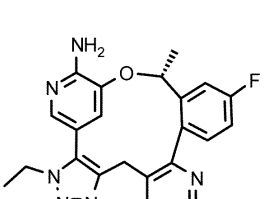
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 4】

実施例 68		(19R)-3-(ジフルオロメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-9-チア-5,6,11,23-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),2,4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 4.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.24 分 ; m/z: 458 [M+H]
実施例 69		3-エチル-16-フルオロ-10-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.13 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.07 (qd, J = 7.0, 2.9 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.89 分 ; m/z: 405 [M+H]
実施例 70		(20R)-3-エチル-10,17-ジフルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,5,12,24-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(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-d₆) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 14.7, 9.9, 2.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.34 (qd, J = 7.0, 2.9 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.90 分 ; m/z: 435 [M+H]

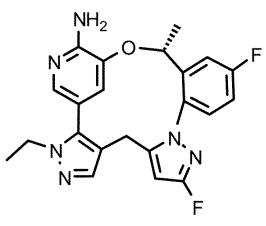
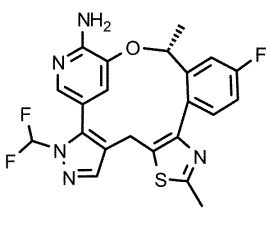
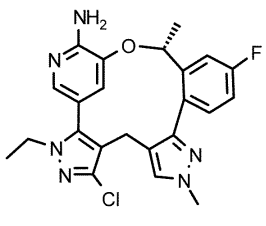
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 5】

実施例 71		(19R)-3-エチル-10,16-ジフルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.26 - 6.16 (m, 3H), 6.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.88 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 16.2, 1.8 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.09 分 ; m/z: 423 [M+H]
実施例 72		(19R)-3-(ジフルオロメチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-9-チア-3,4,11,23-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),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 56 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.02 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.19 分 ; m/z: 458 [M+H]
実施例 73		(19R)-5-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 6.32 - 6.15 (m, 3H), 5.36 - 5.24 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.06 分 ; m/z: 453 [M+H]

10

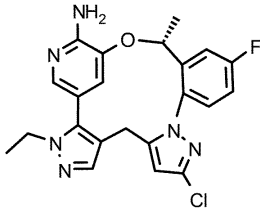
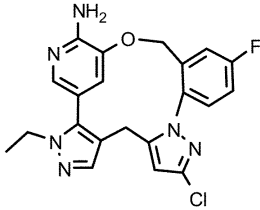
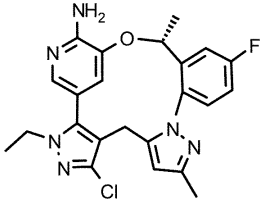
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 6】

実施例 74		(19R)-10-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.12 (tq, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.14 分 ; m/z: 439 [M+H]
実施例 75		10-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-20-オキサ-3,4,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 80.5, 13.8 Hz, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.03 分 ; m/z: 425 [M+H]
実施例 76		(19R)-5-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.06 (qd, J = 7.0, 3.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 J ; t_R: 2.70 分 ; m/z: 453 [M+H]

10

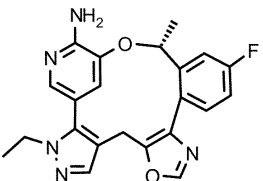
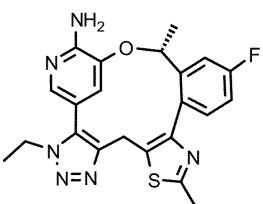
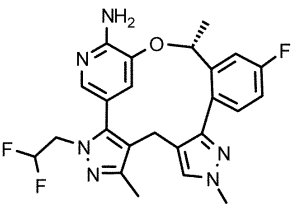
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 7】

実施例 77		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-9,20-ジオキサ-3,4,11,23-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),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.33 (qd, J = 6.5, 5.8, 1.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.89 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 G ; t_R: 2.34 分 ; m/z: 406 [M+H]
実施例 78		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-9-チア-3,4,5,11,23-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) δ 7.70 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 3H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 4.23 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.94 分 ; m/z: 437 [M+H]
実施例 79		(19R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.46 6.32 6.18(m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.36 - 5.23 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.91 分 ; m/z: 469 [M+H]

10

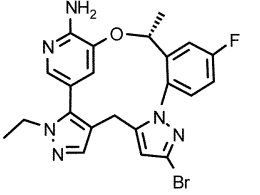
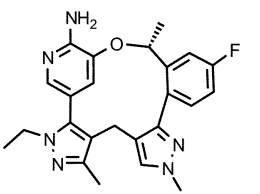
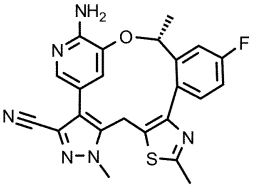
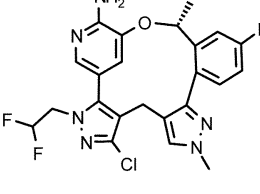
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 8】

実施例 80		(19R)-10-ブromo-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-ペンタアザヘンタシクロ[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 7.85 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 6.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 3.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.11 分 ; m/z: 483 [M+H]
実施例 81		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタアザヘンタシクロ[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 7.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.91 分 ; m/z: 433 [M+H]
実施例 82		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-9-チア-4,5,11,23-テトラアザヘンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ペンタコサ-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 6.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.17 - 5.04 (m, 1H), 4.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.93 分 ; m/z: 447 [M+H]
実施例 83		(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-3,4,10,11,23-ペンタアザヘンタシクロ[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 7.70 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.50 - 6.19 (m, 4H), 5.31 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.99 分 ; m/z: 489 [M+H]

10

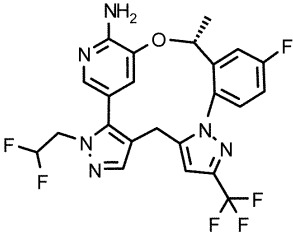
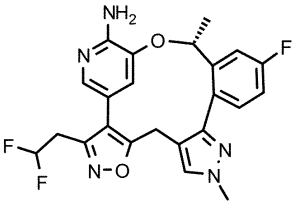
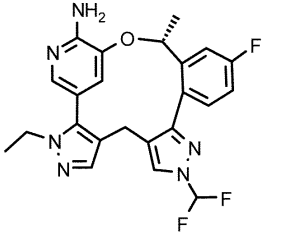
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 9】

実施例 84		(19R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-16-フルオロ-19-メチル-10-(トリフルオロメチル)-20-オキサ-3,4,11,12,23-ペンタアザヘンタシクロ[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, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.24 (tt, J = 4, 56 Hz, 1H), 6.19 (d, J < 4 Hz, 1H), 5.23 - 5.11 (m, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.83 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.16 分 ; m/z: 509 [M+H]
実施例 85		(19R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-4,10,11,23-テトラアザヘンタシクロ[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, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (tt, J = 4, 52 Hz, 1H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 4.16 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.96 分 ; m/z: 456 [M+H]
実施例 86		(19R)-10-(ジフルオロメチル)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタアザヘンタシクロ[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 7.97 (t, J = 56 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.72 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.34 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 10.4, 7.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 1H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.05 分 ; m/z: 455 [M+H]

10

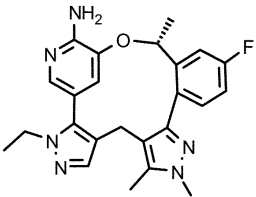
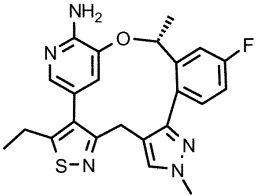
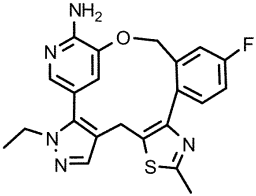
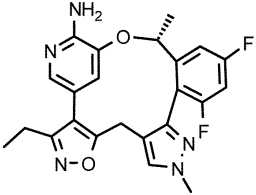
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 1 0】

実施例 87		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-9,10,19-トリメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.37 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.45 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.89 分 ; m/z: 433 [M+H]
実施例 88		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-4-チア-5,10,11,23-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),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 3.00 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.78 分 ; m/z: 436 [M+H]
実施例 89		3-エチル-16-フルオロ-10-メチル-20-オキサ-9-チア-3,4,11,23-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),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.21 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.16 (dt, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.58 分 ; m/z: 422 [M+H]
実施例 90		(19R)-3-エチル-14,16-ジフルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-4,10,11,23-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),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.25 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.80 - 2.56 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.98 分 ; m/z: 438 [M+H]

10

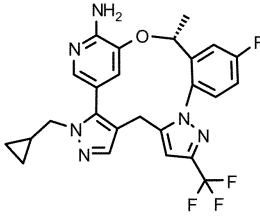
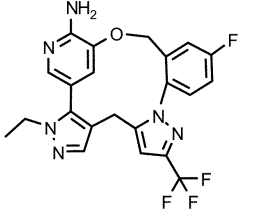
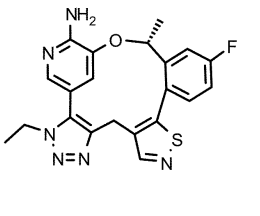
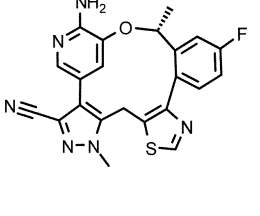
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 1 1】

実施例 91		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-19-メチル-10-(トリフルオロメチル)-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.33 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.83 (m, 3H), 2.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 1H), 0.50 - 0.34 (m, 2H), 0.27 (td, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 0.17 - 0.06 (m, 1H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.47 分 ; m/z: 499 [M+H]
実施例 92		3-エチル-16-フルオロ-10-(トリフルオロメチル)-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.99 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.17 分 ; m/z: 459 [M+H]
実施例 93		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-11-チア-3,4,5,10,23-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(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 14.0, 11.3, 7.4 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.41 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.39 (dt, J = 13.9, 6.8 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.89 分 ; m/z: 423 [M+H]
実施例 94		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-9-チア-4,5,11,23-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),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.53 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.58 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.69 分 ; m/z: 433 [M+H]

10

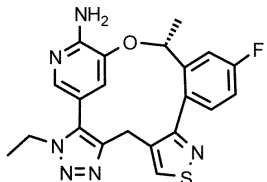
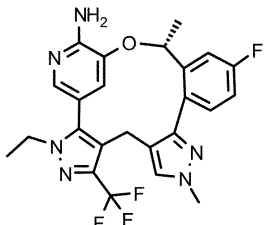
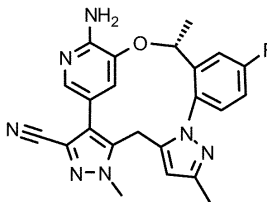
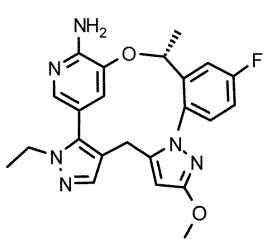
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 1 2】

実施例 95		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-10-チア-3,4,5,11,23-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) δ 8.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 4.11 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS 方法 A ; t_R: 1.15 分 ; m/z: 423 [M+H]
実施例 96		(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-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.31 - 6.20 (m, 3H), 5.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.79 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.23 分 ; m/z: 487 [M+H]
実施例 97		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),3,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.29 - 6.21 (m, 2H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.42 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.73 分 ; m/z: 430 [M+H]
実施例 98		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10-メトキシ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.26 - 6.13 (m, 3H), 5.70 (s, 1H), 5.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 2H), 3.84 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.71 分 ; m/z: 435 [M+H]

10

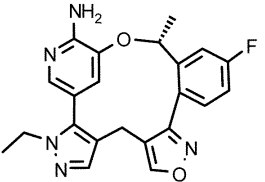
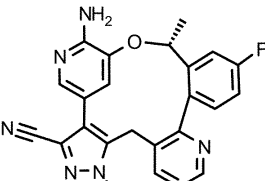
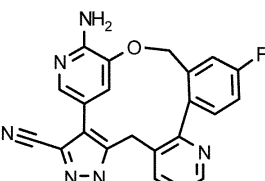
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 1 3】

実施例 99		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-10,20-ジオキサ-3,4,11,23-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),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 15.0, 4.2 Hz, 2H), 6.18 (s, 3H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.68 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.05 分 ; m/z: 406 [M+H]
実施例 100		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-5,20-ジメチル-21-オキサ-4,5,12,24-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),3,8(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-d₆) δ 8.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 4.43 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.39 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 G ; t_R: 3.05 分 ; m/z: 427 [M+H]
実施例 101		23-アミノ-17-フルオロ-5-メチル-21-オキサ-4,5,12,24-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),3,8(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-d₆) δ 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.42 - 3.41 (m, 1H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.32 分 ; m/z: 413 [M+H]

10

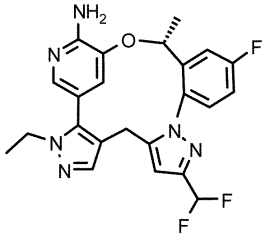
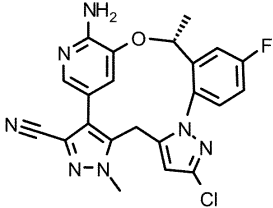
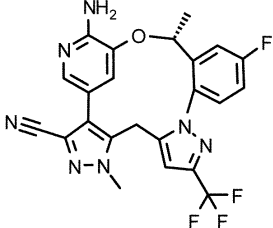
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 1 4】

実施例 102		(19R)-10-(ジフルオロメチル)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.14 分 ; m/z: 455 [M+H]
実施例 103		(19R)-22-アミノ-10-クロロ-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),3,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 6.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.22 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.12 分 ; m/z: 450 [M+H]
実施例 104		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-5,19-ジメチル-10-(トリフルオロメチル)-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),3,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.51 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.30 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.24 分 ; m/z: 484 [M+H]

10

20

30

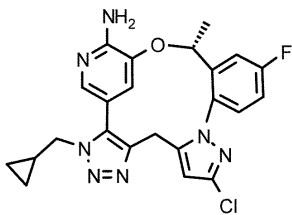
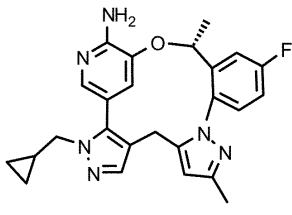
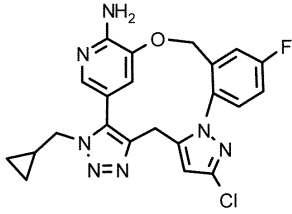
40

50

10

2030

【表 1 1 0 - 1 6】

実施例 108		(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-3,4,5,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.25 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 3H), 3.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.53 - 0.40 (m, 2H), 0.32 (dt, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 0.20 (dq, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.26 分 ; m/z: 466 [M+H]
実施例 109		(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-3,4,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (s, 1H), 0.40 (ddd, J = 16.7, 8.9, 4.7 Hz, 2H), 0.25 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 0.09 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.07 分 ; m/z: 445 [M+H]
実施例 110		10-クロロ-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-20-オキサ-3,4,5,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.21 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 3H), 3.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.54 - 0.42 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 1H), 0.23 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.19 分 ; m/z: 452 [M+H]

10

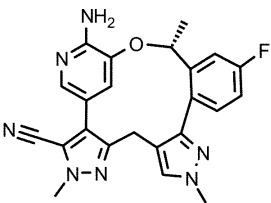
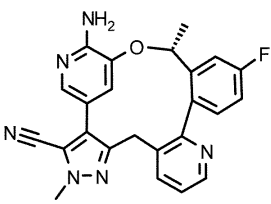
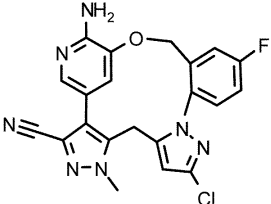
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 1 7】

実施例 111		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-4,10,19-トリメチル-20-オキサ-4,5,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ヘンタコサ-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.64 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 6.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.32 - 5.18 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 2.98 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.84 分 ; m/z: 430 [M+H]
実施例 112		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-4,20-ジメチル-21-オキサ-4,5,12,24-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),2,5,8(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, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 4H), 3.57 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.99 分 ; m/z: 427 [M+H]
実施例 113		22-アミノ-10-クロロ-16-フルオロ-5-メチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]ヘンタコサ-1(24),2(6),3,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.05 分 ; m/z: 436 [M+H]

10

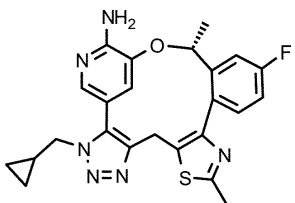
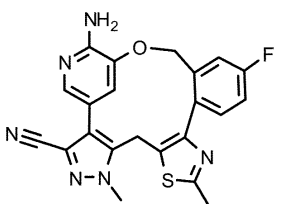
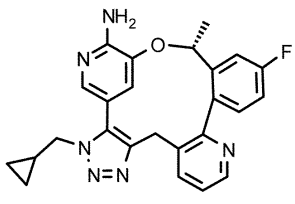
20

30

40

50

【表 110-18】

実施例 114		(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-9-チア-3,4,5,11,23-ペンタアザヘンタシクロ[19.3.1.0^{2,6},⁸,¹²,¹³,¹⁸]ヘンタコサ-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) δ 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 1H), 0.32 - 0.21 (m, 2H), 0.12 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 0.05 - -0.05 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.08 分 ; m/z: 463 [M+H]
実施例 115		22-アミノ-16-フルオロ-5,10-ジメチル-20-オキサ-9-チア-4,5,11,23-テトラアザヘンタシクロ[19.3.1.0^{2,6},⁸,¹²,¹³,¹⁸]ヘンタコサ-1(24),2(6),3,8(12),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 6.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.23 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.54 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.94 分 ; m/z: 433 [M+H]
実施例 116		(20R)-3-(シクロプロピルメチル)-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,5,12,24-ペンタアザヘンタシクロ[20.3.1.0^{2,6},⁸,¹³,¹⁴,¹⁹]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 8.57 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (s, 1H), 0.49 - 0.38 (m, 2H), 0.34 - 0.27 (m, 1H), 0.18 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.99 分 ; m/z: 443 [M+H]

10

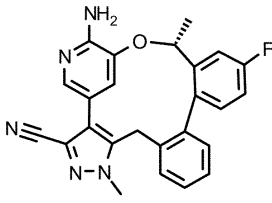
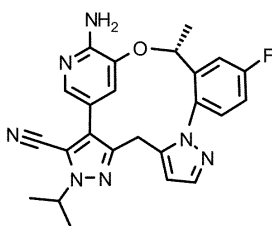
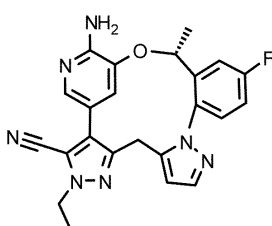
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 1 9】

実施例 117		(20R)-23-アミノ-17-フルオロ-5,20-ジメチル-21-オキサ-4,5,24-トリアザペンタシクロ[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]ヘキサコサ-1(25),2(6),3,8(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 7.62 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 1.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.32 分 ; m/z: 426 [M+H]
実施例 118		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-19-メチル-4-(プロパン-2-イル)-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 6.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.20 - 5.04 (m, 1H), 4.84 - 4.67 (m, 1H), 4.21 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.55 (dd, J = 8.3, 6.7 Hz, 6H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.18 分 ; m/z: 444 [M+H]
実施例 119		(19R)-22-アミノ-4-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.48 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.02 分 ; m/z: 430 [M+H]

10

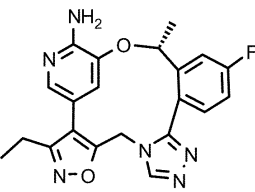
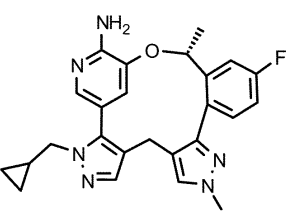
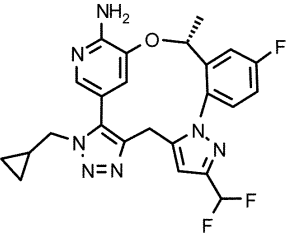
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2 0】

実施 例 120		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-5,20-ジオキサ-4,8,10,11,23-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),3,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.57 - 5.50 (m, 1H), 5.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.87 - 2.61 (m, 2H), 1.88 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.26 - 1.14 (m, 4H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.85 分 ; m/z: 407 [M+H]
実施 例 121		(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-3,4,10,11,23-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-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.27 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 4H), 3.58 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 - 1.01 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 2H), 0.23 (td, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 0.06 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.79 分 ; m/z: 445 [M+H]
実施 例 122		(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-3,4,5,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.04 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 12.3, 7.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 1H), 0.50 - 0.43 (m, 2H), 0.36 - 0.30 (m, 1H), 0.20 (s, 1H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.12 分 ; m/z: 482 [M+H]

10

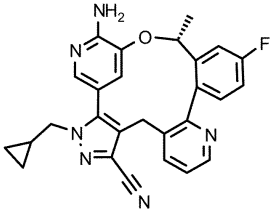
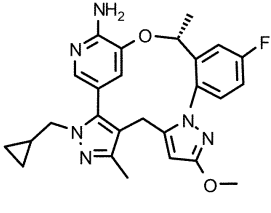
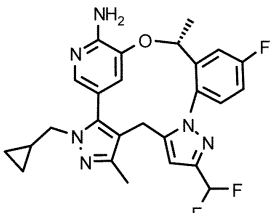
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2 1】

実施例 123		(20R)-23-アミノ-3-(シクロプロピルメチル)-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,12,24-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-5-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.43 - 1.36 (m, 1H), 0.63 - 0.41 (m, 4H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.08 分 ; m/z: 467 [M+H]
実施例 124		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10-メトキシ-5,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.78 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 0.49 - 0.29 (m, 2H), 0.28 - 0.17 (m, 1H), 0.10 - 0.00 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.17 分 ; m/z: 475 [M+H]
実施例 125		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-10-(トリフルオロメチル)-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.79 (t, J = 56 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 14.6, 6.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.08 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.46 (dd, J = 19.1, 10.8 Hz, 2H), 0.27 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 0.08 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 1H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.39 分 ; m/z: 495 [M+H]

10

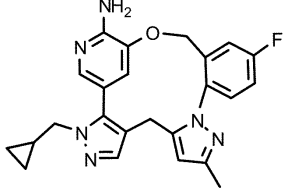
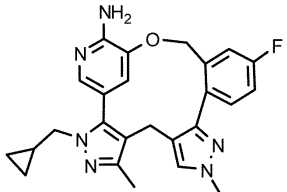
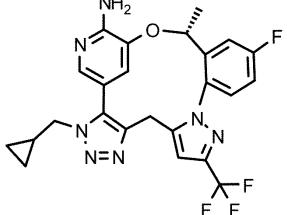
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2 2】

実施例 126		3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 7.75 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.13 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 1H), 0.49 - 0.34 (m, 2H), 0.32 - 0.21 (m, 1H), 0.18 - 0.07 (m, 1H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.68 分 ; m/z: 431 [M+H]
実施例 127		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-3,4,10,11,23-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
		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.91 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.06 (s, 1H), 0.49 - 0.43 (m, 1H), 0.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 0.24 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 0.06 - 0.02 (m, 1H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.93 分 ; m/z: 445 [M+H]
実施例 128		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-19-メチル-10-(トリフルオロメチル)-20-オキサ-3,4,5,11,12,23-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 7.89 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.22 (ddd, J = 21.9, 14.6, 7.6 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.56 - 0.38 (m, 2H), 0.33 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 0.21 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H).
		LCMS 方法 G ; t _R : 2.92 分 ; m/z: 500 [M+H]

10

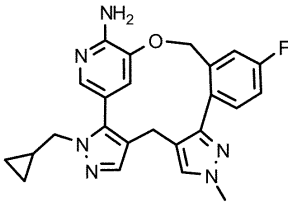
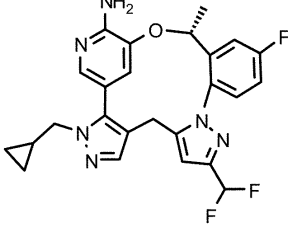
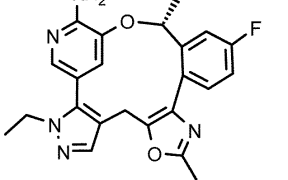
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2 3】

実施例 129		3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10-メチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタアザヘンタシクロ[19.3.1.0²,.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-d₆) δ 7.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.07 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 0.40 (ddd, J = 15.9, 8.8, 4.9 Hz, 2H), 0.24 (dt, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 0.09 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.99 分 ; m/z: 431 [M+H]
実施例 130		(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-3,4,11,12,23-ペンタアザヘンタシクロ[19.3.1.0²,.0⁸,.12.0¹³,.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 7.88 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 39.9, 14.4, 7.8 Hz, 3H), 2.91 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 0.48 - 0.35 (m, 2H), 0.26 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 0.10 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.49 分 ; m/z: 481 [M+H]
実施例 131		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-9,20-ジオキサ-3,4,11,23-テトラアザヘンタシクロ[19.3.1.0²,.0⁸,.12.0¹³,.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) δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.25 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.79 分 ; m/z: 420 [M+H]

10

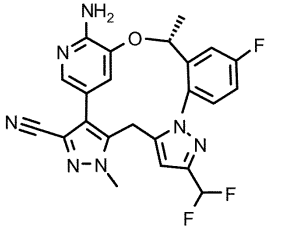
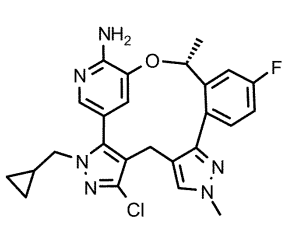
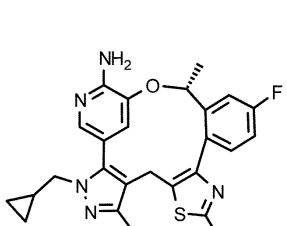
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2 4】

実施例 132		(19R)-22-アミノ-10-(ジフルオロメチル)-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),3,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.39 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.95 分 ; m/z: 466 [M+H]
実施例 133		(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-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.32 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 1H), 0.50 - 0.34 (m, 2H), 0.25 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 0.12 - 0.04 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.35 分 ; m/z: 479 [M+H]
実施例 134		(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-9-チア-3,4,11,23-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),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.06 - 0.94 (m, 1H), 0.39 - 0.25 (m, 2H), 0.17 - 0.10 (m, 1H), -0.01 (dq, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.90 分 ; m/z: 476 [M+H]

10

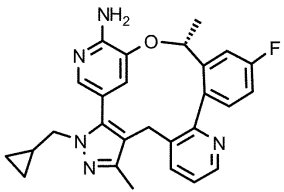
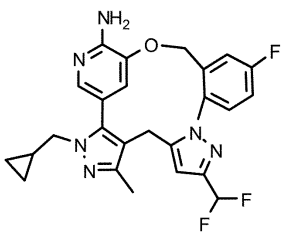
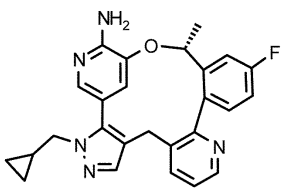
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2 5】

実施例 135		(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-3,4,12,24-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 8.60 - 8.49 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 6.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 14.3, 5.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.45 - 0.31 (m, 2H), 0.22 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 0.06 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.93 分 ; m/z: 456 [M+H]
実施例 136		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-5-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.47 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 0.27 (s, 1H), 0.10 (dt, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.07 分 ; m/z: 481 [M+H]
実施例 137		(20R)-3-(シクロプロピルメチル)-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-3,4,12,24-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 8.55 - 8.51 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.09 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 1H), 0.46 - 0.31 (m, 2H), 0.23 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 0.07 (dt, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.05 分 ; m/z: 442 [M+H]

10

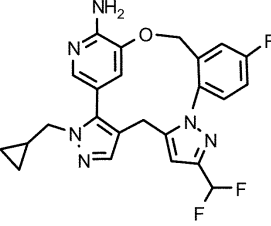
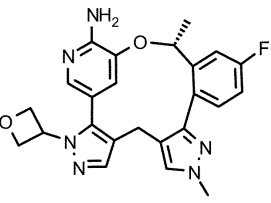
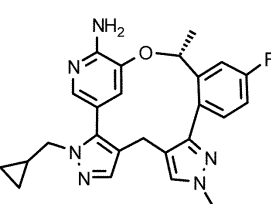
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2 6】

実施例 138		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-20-オキサ-3,4,11,12,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.03 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.84 (m, 3H), 2.95 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 0.51 - 0.35 (m, 2H), 0.27 (td, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 0.12 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.97 分 ; m/z: 467 [M+H]
実施例 139		(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-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.47 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 2H), 4.87 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 L ; t_R: 2.03 分 ; m/z: 447 [M+H]
実施例 140		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-10-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 14.2, 6.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 0.39 (dd, J = 24.4, 8.6 Hz, 2H), 0.26 - 0.18 (m, 1H), 0.08 (t, J = 9.1 Hz, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.10 分 ; m/z: 459 [M+H]

10

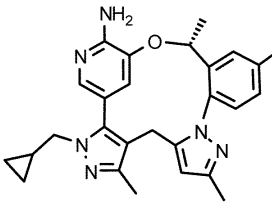
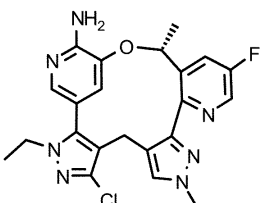
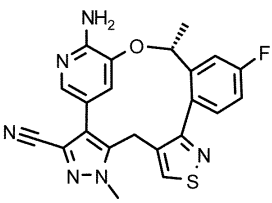
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2 7】

実施例 141		(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-3,4,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 6.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 2.80 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 1H), 0.45 - 0.32 (m, 2H), 0.27 - 0.18 (m, 1H), 0.12 - 0.03 (m, 1H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.04 分 ; m/z: 459 [M+H]
実施例 142		(19R)-5-クロロ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,14,23-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) δ 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.61 - 5.44 (m, 1H), 4.19 - 3.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.02 分 ; m/z: 454 [M+H]
実施例 143		(19R)-22-アミノ-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-10-チア-4,5,11,23-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-3-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.07 - 4.93 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.27 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.74 (t, J = 6.1 Hz, 3H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.09 分 ; m/z: 433 [M+H]

10

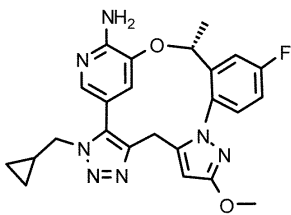
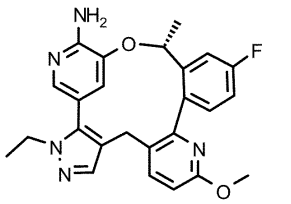
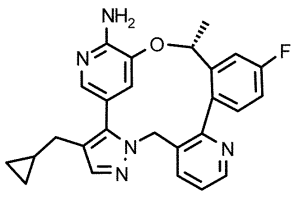
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 2 8】

実施例 144		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-10-メトキシ-19-メチル-20-オキサ-3,4,5,11,12,23-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 7.78 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.39 - 5.28 (m, 1H), 4.32 - 4.10 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 1H), 0.52 - 0.37 (m, 2H), 0.34 - 0.26 (m, 1H), 0.23 - 0.12 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.07 分 ; m/z: 462 [M+H]
実施例 145		(20R)-3-エチル-17-フルオロ-11-メトキシ-20-メチル-21-オキサ-3,4,12,24-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-d₆) δ 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.13 分 ; m/z: 446 [M+H]
実施例 146		(20R)-3-(シクロプロピルメチル)-17-フルオロ-20-メチル-21-オキサ-5,6,12,24-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-23-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 6.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 39.9, 15.2, 6.7 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.92 - 0.78 (m, 1H), 0.47 - 0.32 (m, 2H), 0.15 - -0.03 (m, 2H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.23 分 ; m/z: 442 [M+H]

10

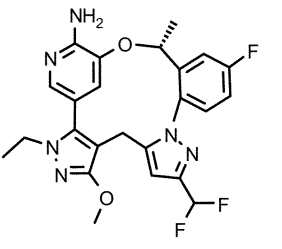
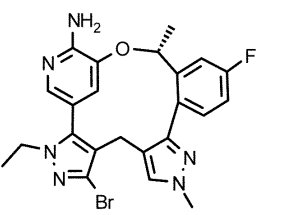
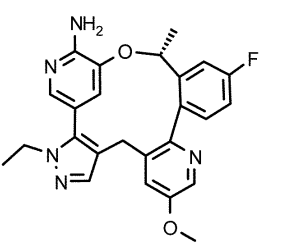
20

30

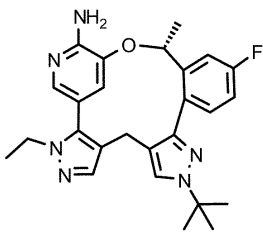
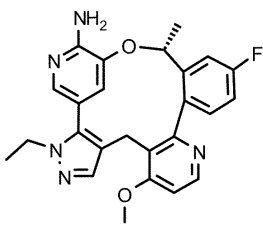
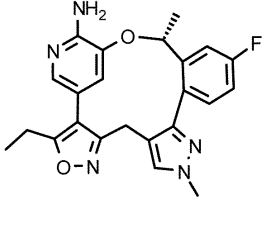
40

50

【表 1 1 0 - 2 9】

実施例 147		(19R)-10-(ジフルオロメチル)-3-エチル-16-フルオロ-5-メトキシ-19-メチル-20-オキサ-3,4,11,12,23-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),4,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.94 (m, 5H), 3.79 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 1.42 分 ; m/z: 485 [M+H]	10
実施例 148		(19R)-5-ブromo-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.28 (m, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.15 分 ; m/z: 497 [M+H]	20
実施例 149		(20R)-3-エチル-17-フルオロ-10-メトキシ-20-メチル-21-オキサ-3,4,12,24-テトラアザペンタシクロ[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]-ヘキサコサ-1(25),2(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 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.32 分 ; m/z: 446 [M+H]	30

【表 1 1 0 - 3 0】

実施例 150		(19R)-10-tert-ブチル-3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 11.0, 8.5, 4.4 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.21 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 1.02 分 ; m/z: 461 [M+H]
実施例 151		(20R)-3-エチル-17-フルオロ-9-メトキシ-20-メチル-21-オキサ-3,4,12,24-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
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 3H), 6.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H).
		LCMS 方法 K ; t _R : 0.60 分 ; m/z: 446 [M+H]
実施例 152		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-4,20-ジオキサ-5,10,11,23-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),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 6.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.33 (dt, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.91 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 0.98 分 ; m/z: 420 [M+H]

10

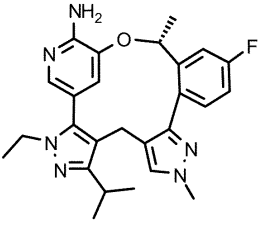
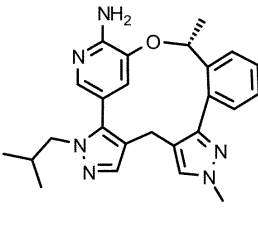
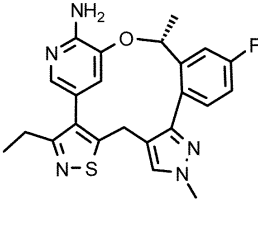
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 3 1】

実施例 153		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5-(プロパン-2-イル)-20-オキサ-3,4,10,11,23-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
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.21 (dd, J = 10.6, 4.4 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.70 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 7.3 Hz, 6H).
		LCMS 方法 I ; t _R : 1.32 分 ; m/z: 461 [M+H]
実施例 154		(19R)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-20-オキサ-3,4,10,11,23-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
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 6.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 5H), 3.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
		LCMS 方法 H ; t _R : 0.76 分 ; m/z: 447 [M+H]
実施例 155		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-5-チア-4,10,11,23-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),3,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (dd, J = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.34 - 5.28 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.44 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
		LCMS 方法 K ; t _R : 1.25 分 ; m/z: 436 [M+H]

10

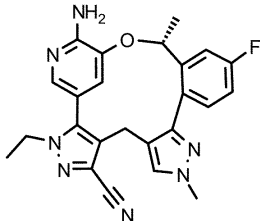
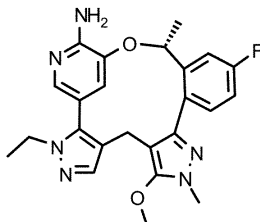
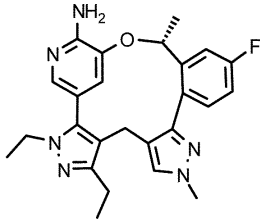
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 3 2】

実施例 156		(19R)-22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶,⁸,¹²,⁰¹³,¹⁸]ペンタコサ- 1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-5-カルボニトリル ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 2H), 6.34 - 6.20 (m, 3H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.13 分 ; m/z: 444 [M+H]
実施例 157		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-9-メトキシ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ [19.3.1.0²,⁶,⁸,¹²,⁰¹³,¹⁸]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-d₆) δ 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.55 - 5.45 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 K ; t_R: 0.79 分 ; m/z: 449 [M+H]
実施例 158		(19R)-3,5-ジエチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶,⁸,¹²,⁰¹³,¹⁸]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, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.09 (tt, J = 13.7, 7.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.38 (dd, J = 13.2, 7.3 Hz, 6H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.08 分 ; m/z: 447 [M+H]

10

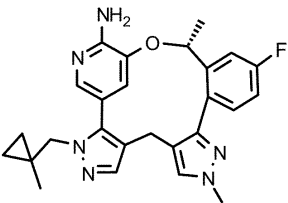
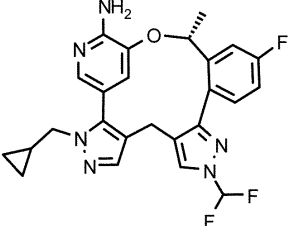
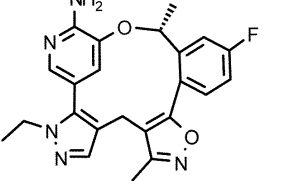
20

30

40

50

【表 1 1 0 - 3 3】

実施例 159		(19R)-16-フルオロ-10,19-ジメチル-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチル]-20-オキサ-3,4,10,11,23-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-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.50 (dt, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 0.25 - 0.17 (m, 1H), 0.15 - 0.03 (m, 2H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.96 分 ; m/z: 459 [M+H]
実施例 160		(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-3,4,10,11,23-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-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 13.8, 11.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 59.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (dd, J = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 0.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 0.18 (s, 1H). LCMS 方法 K ; t_R: 1.22 分 ; m/z: 481 [M+H]
実施例 161		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-9,19-ジメチル-11,20-ジオキサ-3,4,10,23-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),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 6.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.28 - 5.12 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 2H), 3.69 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 1.01 分 ; m/z: 420 [M+H]

【 0 6 7 4】

10

20

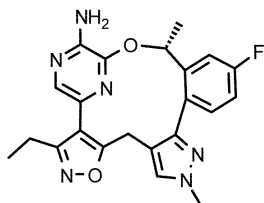
30

40

50

【表 1 1 1】

実施例 162(方法 E):



名称：(19R)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-5,20-ジオキサ-
4,10,11,23,25-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]ヘン
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) δ 7.61 (dd, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.71 - 5.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.77 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 2.63 (dq, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

LCMS: 方法 F ; t_R: 1.15 分 ; m/z: 421 [M+H]

(1R)-1-(2-{4-[(3-エチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エタン-1-オール (0.12 g, 0.36 mmol) の THF (7 mL) 溶液に、NaH (70 mg, 1.8 mmol, 60%の鉱油溶液) を 0℃ で添加した。0℃ で 1 時間攪拌した後、5-ブロモ-3-クロロピラジン-2-アミン (75 mg, 0.36 mmol) の THF (1 mL) 溶液を添加した。攪拌を 70℃ で 16 時間続けた。その混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (20 mL × 3)。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。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0→30% EA を含む PE) により精製し、(R)-5-ブロモ-3-(1-(2-(4-((3-エチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)ピラジン-2-アミン (120 mg, 収率 62%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI): 501 [M+H]⁺.

【0675】

5-ブロモ-3-[(1R)-1-(2-{4-[(3-エチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}-5-フルオロフェニル)エトキシ]ピラジン-2-アミン (120 mg, 0.24 mmol)、酢酸カリウム (120 mg, 1.22 mmol)、cat C₄₅H₃₉N₃O₂ (35 mg, 0.10 mmol) 及び Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.05 mmol) の混合物を含む 2-メチル-2-ブタノール (12 mL) を N₂ 下、120℃ で 6 時間攪拌した。この反応物を濾過し、その濾液を EtOAc (30 mL) に溶解した。この溶液をブライン (20 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 (0→80% EtOAc を含む PE) に続いて分取 HPLC (XBridge C18 OBD 250 × 19 mm 5 μm, MeCN を含む H₂O + 0.1% FA) により精製し、目的の生成物 (24.0 mg, 収率 24%) をオフホワイトの固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 421 [M+H]⁺.

【0676】

以下の化合物を、同様の方法で調製した：

10

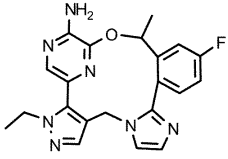
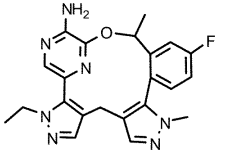
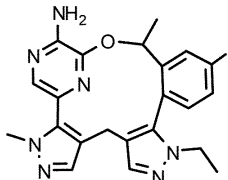
20

30

40

50

【表 1 1 2】

実施例 163		3-エチル-16-フルオロ-19-メチル-20-オキサ-3,4,8,11,23,25-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 7.89 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.69 (dd, J = 6.5, 1.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 0.90 分 ; m/z: 406 [M+H]
実施例 164		3-エチル-16-フルオロ-11,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23,25-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(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.69 - 5.63 (m, 1H), 4.08 (qd, J = 7.0, 3.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.75 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.41 分 ; m/z: 420 [M+H]
実施例 165		11-エチル-16-フルオロ-3,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23,25-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(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS 方法 C ; t_R: 1.40 分 ; m/z: 420 [M+H]

【0 6 7 7】

10

20

30

40

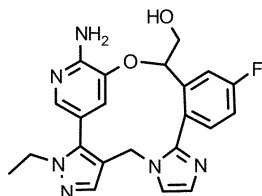
50

【表 1 1 3】

実施例 166(方法 G):

名称: {22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-20-オキサ-3,4,8,11,23-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),4,9,11,13,15,17,21(25),22-デカエン-19-イル}メタノール



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 3H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS: 方法 D ; t_R: 2.18 分 ; m/z: 421 [M+H]

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-イミダゾール-2-イル} - 5-フルオロフェニル) - 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ]ピリジン-2-アミン (1.60 g、2.60 mmol) の CH₃CN (20 mL) 溶液に、NBS (0.510 g、2.86 mmol) を -20 °C で添加した。添加後、その混合物を -20 °C で 20 分間攪拌した。この反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc で抽出した。その有機層を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0 → 100 % 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) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 5-フルオロフェニル) - 2 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)ピリジン-2-アミン (1.00 g、収率 55 %) を淡黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z) : 693 [M+H]⁺.

【0678】

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-イミダゾール-2-イル} - 5-フルオロフェニル) - 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ]ピリジン-2-アミン (760 mg、1.09 mmol) の DMSO (8.0 mL) 及び MeOH (0.1 mL) 溶液に、CsF (832 mg、5.41 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで氷水に注いだ。この混合物を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた抽出物を減圧下濃縮した。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、2 - (2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イルオキシ) - 2 - (2 - (1 - (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-2-イル) - 5-フルオロフェニル)エタノール (280 mg、収率 44 %) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 579 [M+H]⁺.

【0679】

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-イミダゾール-2-イル} - 5-フルオロフェニル) - 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ]ピリジン-2-アミン (200 mg、0.29 mmol) の MeOH (10.0 mL) 溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン (306 mg、1.21 mmol)、CsF (367 mg、2.41 mmol) 及び H₂O (1.0 mL) を添加した。その混合物を N₂ で 3 回脱気した後、酢酸パラジウム (II) (2 mg、0.007 mmol) 及び cataCXium A (5 mg、0.01 mmol) のトルエン (0.5 mL) 溶液を 70 °C で添加した。添加後、その反

応混合物を N_2 下、 $70^\circ C$ で 6 時間攪拌した。真空中で濃縮した後、その反応混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、 $2 \rightarrow 95\%$ MeCN を含む H_2O) に続いて分取 TLC (5% MeOH を含む DCM) 及びその後分取 HPLC (C18、 $0 \rightarrow 90\%$ MeCN を含む $H_2O + 0.1\%$ NH_3 水) により直接精製し、目的の生成物 (6.1 mg、収率 3.0%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 421 [$M+H$]⁺.

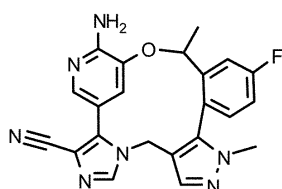
【0680】

【表114】

実施例 167(方法 I):

名称: 22-アミノ-16-フルオロ-11,19-ジメチル-20-オキサ-4,6,10,11,23-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),2,4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル



NMR: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 10.1$ Hz, 4H), 4.24 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

LCMS: 方法 B ; t_R : 1.86 分 ; m/z : 416 [$M+H$]

1-((5-(4-フルオロ-2-(1-(2-ニトロピリジン-3-イルオキシ)エチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (32 mg、0.070 mmol) の MeOH (2 mL) 溶液に、鉄粉 (20 mg、0.36 mmol、及び飽和 NH_4Cl 水溶液 (2 mL) を添加した。その反応混合物を $80^\circ C$ で 2 時間攪拌した後、水でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した。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、1-((5-(2-(1-(2-アミノピリジン-3-イルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (23 mg、収率 77%) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 418 [$M+H$]⁺.

【0681】

1-((5-(2-(1-(2-アミノピリジン-3-イルオキシ)エチル)-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (40 mg、0.09 mmol) の MeCN (2 mL) 溶液に、NBS (19 mg、0.10 mmol) を $0^\circ C$ で添加した。室温で終夜攪拌した後、その反応物を水でクエンチし、次いで EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取 TLC (50% EtOAc を含む PE) により精製し、1-((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)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (32 mg、収率 67%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 496 [$M+H$]⁺.

【0682】

1-((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)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (32 mg、0.060 mmol) の 2-メチル-2-ブタノール (2 mL) 懸濁液に、Pd(OAc)₂ (3.6 mg、0.016 mmol)、cat C₂H₅Al₂Cl₃ (12 mg、0.030 mmol) 及び KOAc (24 mg、0.24 mmol) を $25^\circ C$ で添加した。その混合物を N_2 で 3 回脱気し、その

10

20

30

40

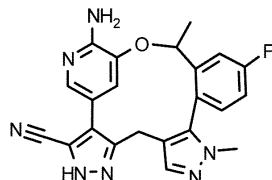
50

後 120℃で5時間攪拌した。その反応物を真空中で直接濃縮し、その残渣を分取TLC (5% MeOHを含むDCM) に続いて分取HPLC (Gemini 5μm C18 250×21.2mm、MeCNを含むH₂O+0.1%FA) により精製し、目的の生成物 (2.0mg、収率5.9%) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 416 [M+H]⁺.

【0683】

【表115】

実施例 168(方法 J):



名称: 22-アミノ-16-フルオロ-11,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,10,11,23-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(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 6.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 3.90 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.97 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

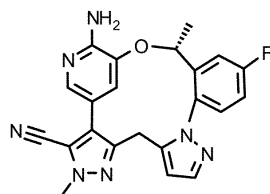
LCMS: 方法 C ; t_R: 0.46 分 ; m/z: 416 [M+H]

22-アミノ-16-フルオロ-11,19-ジメチル-4-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-20-オキサ-4,5,10,11,23-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(12),9,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル (50mg、0.09mmol) の DCM (8mL) 溶液に、TFA (105mg、0.92mmol) を添加した。添加後、その混合物を室温で12時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮し、その残渣を分取HPLC (Gemini 5μm C18 250×21.2mm、MeCN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 (13mg、収率34%)。LC-MS (ESI) : m/z 416 [M+H]⁺.

【0684】

【表116】

実施例 169(方法 K):



名称: (19R)-22-アミノ-16-フルオロ-4,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-3-カルボニトリル

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 6.2, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

LCMS: 方法 F ; t_R: 0.83 分 ; m/z: 416 [M+H]

5-ブromo-3-(1-(2-(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)エトキシ)-2-ニトロピリジン (70mg、0.13mmol) の EtOH (2mL) 及び H₂O (0.5mL) 溶液に、NH₄Cl (69mg、1.3mmol) 及び鉄粉 (36mg、0.64mmol) を添加した。その反応物を75℃で1時間攪拌し、その後真空中で濃縮した。その残渣を分取TLC (5% MeOHを含むDCM) により精製し、3-

((1 - (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) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (6 4 m g , 9 7 %) を褐色固体として得た。LC/MS ESI (m / z) : 5 1 2 [M + H] ⁺ .

【 0 6 8 5 】

3 - ((1 - (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) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (6 4 m g , 0 . 1 2 m m o l) のトリフルオロ酢酸 (3 m L) 溶液に、トリエチルシラン (0 . 4 0 m L , 2 . 5 m m o l) を添加した。この反応物を 5 0 ° C で 6 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。その残渣を E A (1 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で中和した。層を分離し、その水層を E A で抽出した (3 × 1 0 m L) 。合わせた有機相をブライン (5 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を分取 T L C (5 % M e O H を含む D C M) により精製し、3 - ((1 - (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) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (3 5 m g , 5 6 %) を白色粘性物質として得た。LC/MS ESI (m / z) : 4 9 6 [M + H] ⁺ .

【 0 6 8 6 】

3 - ((1 - (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) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル (3 5 m g , 0 . 0 7 1 m m o l) 、 P d (O A c) ₂ (3 m g , 0 . 0 1 4 m m o l) 及び c a t a C X i u m A (8 m g , 0 . 0 2 m m o l) の混合物を含む 2 - メチル - 2 - ブタノール (3 . 5 m L) に、酢酸カリウム (3 5 m g , 0 . 3 5 m m o l) を添加した。得られた混合物を N ₂ で 3 回脱気し、その後 1 2 0 ° C で終夜攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を分取 T L C (5 % M e O H を含む D C M) に続いて分取 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 H ₂ O + 0 . 1 % F A) 、及び最後にキラル S F C (C h i r a l C e l O J - H 4 . 6 × 2 5 0 m m , 4 0 % M e O H + 0 . 0 5 % D E A を含む C O ₂ , 8 . 0 分 にわたる) により精製し、目的のユーートマー (t _R 4 . 0 分 , 5 . 0 m g , 1 7 %) を白色固体として得た。 (LC / MS ESI (m / z) : 4 1 6 [M + H] ⁺ .

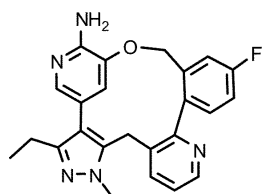
【 0 6 8 7 】

【表 1 1 7】

実施例 170(方法 L):

名称 : 3-エチル-17-フルオロ-5-メチル-21-オキサ-4,5,12,24-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),3,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ウンデカン-23-アミン



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.18 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.58 (qd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

LCMS: 方法 G ; t_R: 2.07 分 ; m/z: 416 [M+H]

5 - ブロモ - 3 - ((2 - (3 - ((3 - エチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - フルオロベンジル) オキシ) - 2 - ニトロ

ピリジン (185 mg、0.342 mmol) の EtOH (5 mL) 及び H₂O (1 mL) 溶液に、鉄粉 (191 mg、3.42 mmol)、及び NH₄Cl (366 mg、6.85 mmol) を添加した。その混合物を、80 °C で 3 時間攪拌し、次いで水 (80 mL) に注ぎ、EtOAc (80 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し (60 mL x 2)、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 (10 → 50 % EtOAc を含む PE) で精製し、5-ブロモ-3-((2-(3-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-アミン (165 mg、94 %) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) : m/z = 496 [M+H]⁺.

10

【0688】

5-ブロモ-3-((2-(3-((3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-アミン (150 mg、0.294 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、NBS (52 mg、0.29 mmol) を添加した。その反応物を室温で 3 時間攪拌し、その後水 (80 mL) に注ぎ、EA で抽出した (80 mL x 3)。合わせた有機層を飽和 NaCl で洗浄し (60 mL x 2)、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 (10 → 50 % EtOAc を含む PE) で精製し、5-ブロモ-3-((2-(3-((4-ブロモ-3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-アミン (90 mg、52 %) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) : m/z = 574 [M+H]⁺.

20

【0689】

5-ブロモ-3-((2-(3-((4-ブロモ-3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-アミン (80 mg、0.14 mmol) の MeOH (8 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) (103 mg、0.410 mmol)、Pd(OAc)₂ (7.3 mg、0.033 mmol)、cataCXium A (23 mg、0.065 mmol)、及び CsF 水溶液 (2 M、0.20 mL、0.40 mmol) を添加した。その反応物を、80 °C で 5 時間攪拌し、次いで水 (80 mL) に注ぎ、EtOAc (80 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl で洗浄し (60 mL x 2)、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 (50 % EtOAc を含む PE) に続いて分取 HPLC (XBridge C18 OBD 250 × 19 mm 5 µm、MeCN を含む H₂O + 0.1 % FA) により精製し、目的の生成物 (1.90 mg、収率 3.3 %) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) : m/z = 416 [M+H]⁺.

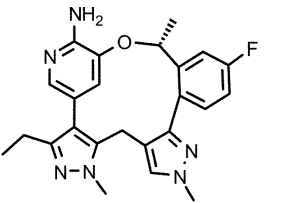
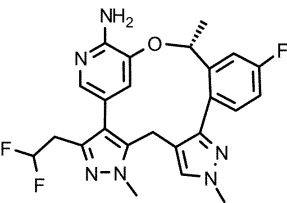
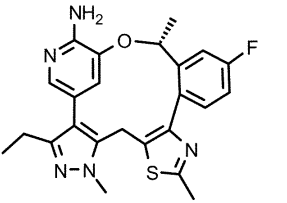
30

【0690】

以下の化合物を、同様の方法で調製した：

40

【表 1 1 8 - 1】

実施例 171		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-4,5,10,11,23-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 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.29 - 5.17 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 2.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.49 - 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: 0.82 分 ; m/z: 433 [M+H]
実施例 172		(19R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-4,5,10,11,23-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-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.20 (tt, J = 4, 56 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.33 - 5.19 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (m, 4H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.95 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.91 分 ; m/z: 469 [M+H]
実施例 173		(19R)-3-エチル-16-フルオロ-5,10,19-トリメチル-20-オキサ-9-チア-4,5,11,23-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),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS 方法 H ; t_R: 0.99 分 ; m/z: 491 [M+H+MeCN]

10

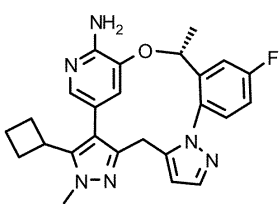
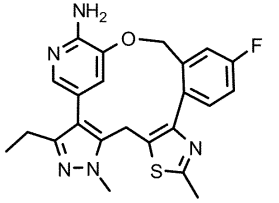
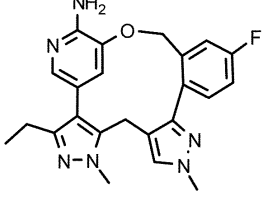
20

30

40

50

【表 1 1 8 - 2】

実施例 174		(19R)-3-シクロブチル-16-フルオロ-4,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.89 (br s, 2H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 3.90 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.90 分 ; m/z: 445 [M+H]
実施例 175		3-エチル-16-フルオロ-5,10-ジメチル-20-オキサ-9-チア-4,5,11,23-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(12),10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 6.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.16 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 - 2.42 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 K ; t_R: 0.87 分 ; m/z: 436 [M+H]
実施例 176		3-エチル-16-フルオロ-5,10-ジメチル-20-オキサ-4,5,10,11,23-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 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.10 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 2.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.28 分 ; m/z: 419 [M+H]

10

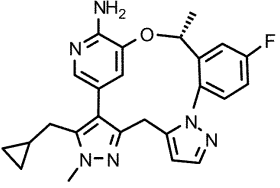
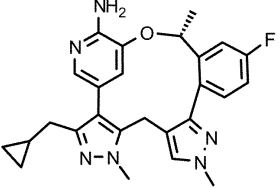
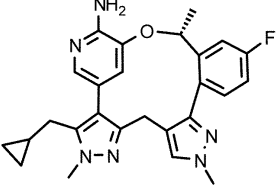
20

30

40

50

【表 1 1 8 - 3】

実施例 177		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-4,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6},0⁸,12,0¹³,18]ペンタコサ-1(24),2,5,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 3.95 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.81 (m, 1H), 0.45 - 0.32 (m, 2H), 0.16 - 0.07 (m, 1H), 0.05 - -0.06 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.97 分 ; m/z: 445 [M+H]
実施例 178		(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-4,5,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6},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 7.81 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 - 0.79 (m, 1H), 0.43 - 0.24 (m, 2H), 0.17 - 0.02 (m, 1H), 0.01 - -0.10 (m, 1H). LCMS 方法 K ; t_R: 0.56 分 ; m/z: 459 [M+H]
実施例 179		(19R)-3-(シクロプロピルメチル)-16-フルオロ-4,10,19-トリメチル-20-オキサ-4,5,10,11,23-ペンタアザペンタシクロ[19.3.1.0^{2,6},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, DMSO) δ 7.66 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 - 0.75 (m, 1H), 0.43 - 0.30 (m, 2H), 0.15 - 0.06 (m, 1H), 0.03 - -0.05 (m, 1H). LCMS 方法 F ; t_R: 0.74 分 ; m/z: 459 [M+H]

10

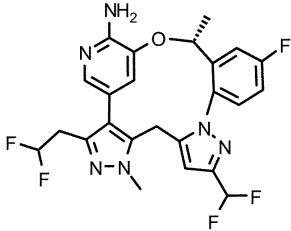
20

30

40

50

【表 1 1 8 - 4】

実施例 180		(19R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-10-(ジフルオロメチル)-16-フルオロ-5,19-ジメチル-20-オキサ-4,5,11,12,23-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),3,8,10,13,15,17,21(25),22-デカエン-22-アミン
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.16 (dt, J = 56.3, 4.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 3H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 16.5, 4.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
		LCMS 方法 F ; t _R : 1.05 分 ; m/z: 505 [M+H]

10

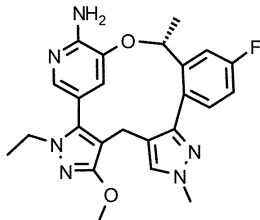
【0 6 9 1】

【表 1 1 9】

実施例 181(方法 M):

名称 : (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-3,4,10,11,23-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-22-アミン

20



NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 - 7.60 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.37 - 5.21 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 - 3.82 (m, 5H), 3.46 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LCMS: 方法 F ; t_R: 0.79 分 ; m/z: 449 [M+H]

30

(19R)-5-(ベンジルオキシ)-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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-22-アミン (30 mg、0.060 mmol) 及び Pd/C (30 mg、10 重量%) の混合物を含む無水 MeOH (2 mL) を H₂ バルーン下、25℃で 1.5 時間攪拌した。この反応物をセライトを通して濾過し、その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を分取 HPLC (Shim-pack GIST C18 250×20 mm、MeCN を含む H₂O + 0.1% FA) で精製して、(19R)-22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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),8,11,13,15,17,21(25),22-ノナエン-5-オン (9.8 mg、収率 39%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 435.2 [M+H]⁺.

40

【0 6 9 2】

(19R)-22-アミノ-3-エチル-16-フルオロ-10,19-ジメチル-20-オキサ-3,4,10,11,23-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),8,11,13,15,17,21(25),22-ノナエン-5-オン (64 mg、0.15 mmol)、及び K₂CO₃ (40 mg、0.29 mmol) の無水 DMF (1.5 mL) 溶液に、ヨードメタン (0.010 mL、0.16 mmol) を 0℃で滴下した。この反応物を 25

50

℃で2時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、その濾液をEtOAcと水の間で分配した。層を分離し、その水相をEA(30mL)で抽出した。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、真空中で濃縮した。その残渣を分取HPLC(カラム:YMC-Actus Triart C18 250*21mm、H₂O+0.1%FA)により精製し、目的の生成物(20mg、収率31%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 449 [M+H]⁺.

【0693】

阻害アッセイ

実施例182

生化学キナーゼアッセイ

最初に、DMSOに溶解した250nL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(2mM)及び蛍光リン酸化基質AQT0101(ALK及びROS1に対して26μM、AssayQuant)またはAQT0104(TRKAに対して26μM、AssayQuant)を緩衝液(50mM HEPES pH 7.5、0.01%Brij-35、0.5mM EGTA、10mM MgCl₂)に含む基質溶液12.5μLを添加し、完全に混合した。次に、ALK-wt(1.5nM、Carna、08-518)、ALK ALK L1196M/G1202R(3nM、SignalChem、A19-12NG)、ROS1-wt(0.6nM、Carna、08-163)、ROS1-G2032R(0.5nM、SignalChem、R14-12BG)、またはTRKA-wt(1nM、BPS Bio、40280)キナーゼドメインを緩衝液(50nM HEPES pH 7.5、0.01%Brij-35、2%グリセロール、0.4mg/mL BSA、0.5mM EGTA、及び10mM MgCl₂)に含むキナーゼ溶液12.5μL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=485nm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】

$$v = 1 - \frac{(E + I + K_i^{app}) - \sqrt{(E + I + K_i^{app})^2 - 4EI}}{2E}$$

【0694】

例示的なデータを表3に示す(nd=未定)。

【表 1 2 0 - 1】

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	A
2	B	A	A	A	B
3	A	A	A	A	A
4	A	A	A	A	A
5	A	A	A	A	C
6	A	A	A	A	B
9	A	A	A	A	C
10	A	A	A	A	C
11	B	A	A	A	C
12	A	A	A	A	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	A	A	B
15	A	A	A	A	C
16	A	A	A	A	B
17	B	A	B	A	B
18	A	A	A	A	C
19	A	A	A	A	A
20	A	A	A	A	B
22	A	A	A	A	C
24	A	A	B	A	C
25	B	A	B	A	C
26	A	A	A	A	B
27	A	A	A	A	C
28	A	A	A	A	A
29	A	A	A	A	B
30	A	A	B	A	C
31	A	A	A	A	A
32	A	A	A	A	B
33	A	A	A	A	A
34	A	A	B	A	C
35	A	A	A	A	B
36	A	A	A	A	B
37	A	A	A	A	B
38	B	A	A	A	C
39	B	A	A	A	C
40	B	A	A	A	C
41	A	A	A	A	C
42	A	A	A	A	B

10

20

30

40

50

【表 1 2 0 - 2】

44	B	A	A	A	B
45	A	A	A	A	A
46	A	A	A	nd	A
47	B	A	A	A	B
48	A	A	A	A	C
49	B	A	B	A	C
50	A	A	A	A	A
52	A	A	A	A	B
53	A	A	A	A	B
54	A	A	A	A	C
55	A	A	A	A	B
58	A	A	A	A	C
59	C	A	B	A	B
60	B	A	B	A	C
61	C	B	C	B	C
62	A	A	B	A	C
63	A	A	A	A	C
64	A	A	A	A	C
65	A	A	A	A	C
67	A	A	A	A	B
68	A	A	A	A	B
69	A	A	A	A	B
70	A	A	A	A	B
71	A	A	A	A	A
72	A	A	A	A	B
73	A	A	A	A	B
74	A	A	A	A	A
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	A
77	A	A	A	A	B
78	A	A	A	A	B
79	A	A	A	A	C
80	A	A	A	A	A
81	A	A	A	A	B
82	A	A	A	A	B
83	A	A	A	A	C
84	A	A	A	A	C
85	A	A	A	A	C
86	B	A	A	A	C
87	A	A	A	A	A

10

20

30

40

50

【表 1 2 0 - 3】

88	A	A	A	A	B
89	A	A	A	A	C
90	A	A	A	A	B
91	A	A	A	A	B
92	A	A	A	A	C
93	A	A	A	A	B
94	A	A	A	A	B
98	A	A	A	A	A
99	A	A	A	A	B
100	A	A	A	A	B
102	A	A	A	A	A
103	A	A	A	A	B
104	A	A	A	A	C
105	A	A	A	A	C
106	A	A	A	A	B
107	A	A	A	A	B
108	A	A	A	A	B
109	A	A	A	A	A
110	A	A	A	A	C
111	A	A	A	A	B
112	A	A	A	A	B
114	A	A	A	A	B
116	A	A	A	A	B
117	A	A	B	A	C
118	B	A	C	A	A
119	A	A	B	A	A
120	B	A	B	A	B
121	A	A	A	A	B
122	A	A	A	A	B
123	A	A	A	A	C
124	A	A	A	A	B
126	A	A	A	A	C
128	A	A	A	A	B
130	A	A	A	A	B
132	A	A	A	A	B
133	A	A	B	A	C
134	A	A	A	A	B
135	A	A	A	A	B
137	A	A	A	A	B
138	A	A	A	A	C
139	A	A	A	A	B
140	A	A	A	A	B
141	A	A	A	A	B

10

20

30

40

50

【表 1 2 0 - 4】

143	A	A	A	A	B
144	A	A	A	A	B
145	A	A	A	A	B
146	A	A	A	A	B
147	A	A	A	A	A
148	A	A	B	A	C
149	A	A	A	A	A
150	A	A	A	A	B
151	A	A	A	A	A
152	A	A	A	A	A
153	A	A	A	A	A
154	A	A	A	A	C
155	A	A	A	A	A
156	A	A	A	A	B
157	A	A	A	A	A
158	A	A	A	A	A
159	A	A	nd	nd	C
160	A	A	A	A	C
162	A	A	A	A	A
163	A	A	A	A	B
164	B	A	A	A	C
165	B	A	B	A	B
166	B	A	B	A	C
167	B	A	B	A	C
168	A	A	A	A	C
169	A	A	A	A	A
171	A	A	A	A	A
173	A	nd	nd	nd	A
174	A	A	A	A	B
175	A	A	A	A	B
176	A	A	B	A	C
177	A	A	A	A	B
178	A	A	A	A	B
179	A	A	A	A	B
180	A	A	A	A	B
181	A	A	A	A	B

10

20

30

【0 6 9 5】

化合物の効力は、標的に対する $K_{i\text{ app}}$ 値のビンング：ビンAは高効力、すなわち、 $K_{i\text{ app}} < 50\text{ nM}$ 、ビンBは、中効力、すなわち、 $50\text{ nM} \leq K_{i\text{ app}} \leq 500\text{ nM}$ 、及びビン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。

40

【0 6 9 6】

実施例 1 8 3

50

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。【0697】

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日プレATING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値のビンギン：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 1 2 1 - 1】

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	TPM3-NTRK1-wt	EML4-ALK-wt
1	A	A	A	B	A
2	A	A	C	B	A
3	A	nd	A	B	A
4	A	A	B	B	A
5	A	A	A	C	A
6	A	A	B	B	A
7	B	nd	B	C	nd
8	A	A	A	B	A
9	A	A	B	C	A
10	A	C	B	C	A
11	A	A	B	C	A
12	A	A	A	C	A
13	A	A	A	C	A
14	A	A	B	C	A
15	A	A	B	C	A
16	A	A	B	B	A
17	A	A	C	B	A
18	A	A	A	C	A
19	A	A	A	B	A
20	A	A	A	B	A
21	A	A	A	B	A
22	A	A	A	C	A
23	A	A	A	B	A
24	A	A	B	C	A
25	A	A	B	C	A
26	A	A	A	B	A
27	A	A	B	C	A
28	A	A	A	B	A
29	A	A	A	C	A
30	A	A	B	C	A
31	A	A	A	B	A
32	A	A	B	B	A
33	A	A	A	B	A
34	A	A	B	C	A
35	A	A	A	B	A
36	A	A	A	B	A
37	A	A	A	C	A
38	A	A	C	C	B

10

20

30

40

50

【表 1 2 1 - 2】

39	B	A	C	C	A
40	A	A	B	C	A
41	A	A	A	B	A
42	A	A	A	B	A
43	A	A	A	B	A
44	A	A	B	C	A
45	A	A	A	B	A
46	A	A	A	B	A
47	A	A	B	B	A
48	A	A	B	C	A
49	A	A	A	C	A
50	A	A	A	B	A
51	C	C	C	C	C
52	A	A	A	B	A
53	A	A	A	B	A
54	A	A	A	C	A
55	A	A	A	B	A
56	C	C	C	C	C
58	A	A	B	C	A
59	B	A	C	B	nd
61	B	A	C	C	B
62	A	A	B	B	A
63	A	A	B	C	A
64	A	A	B	C	A
65	A	A	B	C	A
67	A	A	B	B	A
68	A	A	B	B	A
69	A	A	A	B	A
70	A	A	B	B	A
71	A	A	A	A	A
72	A	A	A	B	A
73	A	A	A	B	A
74	A	A	A	A	A
75	A	A	A	B	A
76	A	A	A	B	A
77	A	A	A	B	A
78	A	A	A	B	A
79	A	A	A	C	A
80	A	A	A	B	A
81	A	A	A	B	A
82	A	A	A	B	A
83	A	A	A	C	A
84	A	A	B	C	A

10

20

30

40

50

【表 1 2 1 - 3】

85	A	A	B	C	A
86	A	A	C	B	A
87	A	A	A	A	A
88	A	A	A	B	A
89	B	A	B	C	A
90	A	A	A	B	A
91	A	A	A	B	A
92	A	A	B	B	A
93	A	A	B	B	A
94	A	A	A	B	A
95	A	A	A	B	A
96	A	A	B	B	A
97	A	A	A	B	A
98	A	A	A	A	A
99	A	A	A	B	A
100	A	A	A	B	A
101	A	A	B	C	A
102	A	A	A	A	A
103	A	A	A	B	A
104	A	A	B	B	A
105	A	A	B	C	A
106	A	A	A	B	A
107	A	A	B	B	A
108	A	A	A	B	A
109	A	A	A	B	A
110	A	A	A	C	A
111	A	A	B	B	A
112	A	A	B	B	A
113	B	B	C	C	A
114	A	A	A	C	A
115	A	A	B	C	A
116	A	A	A	B	A
117	A	A	B	C	A
118	B	A	B	B	A
119	A	A	B	A	A
120	B	A	C	C	B
121	A	A	A	B	A
122	A	A	A	B	A
123	B	A	C	C	A
124	A	A	A	B	A
125	A	A	A	C	A
126	A	A	A	C	A
127	A	A	A	C	A

10

20

30

40

50

【表 1 2 1 - 4】

128	A	A	A	B	A
129	A	A	B	C	B
130	A	A	A	B	A
131	C	B	C	C	B
132	A	A	B	B	A
133	A	A	A	C	A
134	A	A	A	B	A
135	A	A	A	B	A
136	A	A	B	C	B
137	A	A	A	B	A
138	A	A	A	C	A
139	A	A	A	B	A
140	A	A	A	B	A
141	A	A	A	B	A
142	A	nd	A	B	nd
143	A	A	A	B	A
144	A	A	A	B	A
145	A	A	B	B	A
146	A	A	A	B	A
147	A	A	B	B	A
148	nd	nd	nd	C	nd
149	A	A	B	A	A
150	A	A	B	B	A
151	A	A	A	B	A
152	A	A	A	B	A
153	nd	nd	nd	C	nd
154	A	A	B	C	A
155	A	A	C	B	A
156	nd	nd	A	B	nd
157	A	A	A	B	A
158	A	A	A	B	A
159	A	A	B	C	A
160	A	A	A	C	A
161	A	A	A	A	A
162	A	A	A	B	A
163	A	A	B	B	A
164	A	nd	B	C	B
165	A	A	C	B	B
168	A	A	B	C	A
169	A	A	B	B	A
170	A	A	A	B	A
171	A	A	A	B	A
172	A	A	A	B	A

10

20

30

40

50

【表 1 2 1 - 5】

173	A	A	A	A	A
174	A	A	B	B	A
175	A	A	A	B	A
176	A	A	B	C	A
177	A	A	A	B	A
178	A	A	A	B	A
179	A	A	A	B	A
180	A	A	B	C	A
181	A	A	A	B	A

10

【0 6 9 8】

本明細書に提供する化合物の効力を、市販の A L K 阻害剤（同じアッセイで試験）と比較し、A L K 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 A L K 阻害剤の例示的なデータを表 5 に示す。

【表 1 2 2】

表 5

参照化合物と比較した細胞の効力：

20

ALK 融合を有する細胞	式(I)の 1 つの化合物	クリゾチニブ	セリチニブ	アレクサチニブ	ブリガチニブ	ロルラチニブ
野生型	A	C	B	B	B	A
G1202R	A	D	D	D	C	B
G1202R/L1196 M	A	D	D	D	D	D
G1202R/G1269 A	A	D	C	D	C	D
G1202R/L1198 F	A	C	D	D	C	D

30

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 $< 4000 \text{ nM}$

【0 6 9 9】

40

B a / F 3 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 B a / F 3 細胞（R O S 1 または A L K 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 B a / F 3 細胞（T R K A 融合）を強力に阻害しない化合物は、ヒトの T R K ファミリーキナーゼをほとんど阻害しないため、T R K A、T R K B、または T R K C 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。

【0 7 0 0】

T R K A の選択性は、化合物の T R K A 効力をその一次標的効力で除することによって

50

計算した（例えば、 $TPM3-NTRK1-wt \text{ IC}_{50} / CD74-ROS1-wt \text{ IC}_{50}$ ）。化合物の選択性は、比の値のビンニング：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123-1】

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	A	A
2	B	A	D	B
3	A	nd	B	A
4	B	A	D	C
5	A	A	A	A
6	A	A	C	A
7	A	nd	A	nd
8	A	A	B	A
9	B	A	C	A
10	A	D	C	A
11	A	A	C	A
12	A	A	A	A
13	A	A	A	A
14	B	A	C	A
15	A	A	B	A
16	B	A	C	B
17	B	A	D	B
18	A	A	A	A
19	A	A	C	A
20	A	A	B	A
21	A	A	B	A
22	A	A	A	A
23	A	A	C	A
24	A	A	C	A
25	A	A	B	A
26	A	A	B	A
27	A	A	A	A
28	A	A	C	A
29	A	A	A	A
30	A	A	C	A
31	A	A	C	A
32	A	A	C	B
33	A	A	B	A
34	A	A	B	A
35	A	A	C	A
36	A	A	C	A
37	A	A	A	A

10

20

30

40

50

【表 1 2 3 - 2】

38	A	A	C	B
39	A	A	C	A
40	A	A	A	A
41	A	A	B	A
42	A	A	B	A
43	A	A	C	B
44	A	A	C	A
45	A	A	B	A
46	A	A	C	A
47	A	A	C	B
48	A	A	B	A
49	A	A	B	A
50	A	A	B	A
51	C	C	C	D
52	A	A	C	B
53	A	A	A	A
54	A	A	B	A
55	A	A	C	A
56	D	D	D	D
58	A	A	B	A
59	C	A	D	nd
61	A	A	B	A
62	B	A	C	A
63	A	A	B	A
64	A	A	B	A
65	A	A	B	A
67	A	A	C	A
68	B	A	C	B
69	A	A	B	A
70	A	A	C	A
71	A	B	C	B
72	A	A	C	A
73	A	A	B	A
74	A	A	B	A
75	A	A	C	A
76	A	A	B	A
77	A	A	C	A
78	A	A	B	A
79	A	A	A	A
80	A	A	B	A
81	A	A	B	A
82	A	A	B	A
83	A	A	A	A

10

20

30

40

50

【表 1 2 3 - 3】

84	A	A	C	A
85	A	A	C	A
86	B	A	D	C
87	A	A	C	A
88	B	A	C	A
89	A	A	B	A
90	A	A	C	A
91	A	A	A	A
92	A	A	C	C
93	A	A	C	B
94	A	A	A	A
95	A	A	C	A
96	A	A	C	A
97	A	A	B	A
98	A	A	C	B
99	A	A	C	B
100	A	A	A	A
101	A	A	A	A
102	A	A	C	B
103	A	A	B	A
104	A	A	C	A
105	A	A	B	A
106	A	A	B	A
107	A	A	C	C
108	A	A	B	A
109	A	A	A	A
110	A	A	A	A
111	B	A	C	A
112	C	A	D	A
113	A	A	C	A
114	A	A	A	A
115	A	A	B	A
116	A	A	A	A
117	A	A	B	A
118	D	A	D	A
119	D	A	D	A
120	C	A	D	C
121	A	A	A	A
122	A	A	C	B
123	C	A	C	A
124	A	A	A	A
125	A	A	A	A
126	A	A	A	A

10

20

30

40

50

【表 1 2 3 - 4】

127	A	A	A	A
128	A	A	C	B
129	A	A	A	A
130	A	A	B	A
131	B	A	C	B
132	A	A	C	A
133	A	A	A	A
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
137	A	A	A	A
138	A	A	A	A
139	A	A	C	A
140	A	A	A	A
141	A	A	A	A
142	A	nd	B	nd
143	A	A	B	A
144	A	A	B	A
145	A	A	C	A
146	A	A	B	A
147	A	A	C	A
148	nd	nd	nd	nd
149	B	A	D	B
150	A	A	C	B
151	A	A	C	A
152	A	A	C	A
153	nd	nd	nd	nd
154	A	A	B	A
155	C	A	D	A
156	nd	nd	C	nd
157	A	A	C	A
158	A	A	C	A
159	A	A	B	A
160	A	A	A	A
161	C	C	D	C
162	B	A	C	A
163	A	A	C	A
164	A	nd	C	B
165	C	B	D	C
168	A	A	B	A
169	C	A	D	A
170	A	A	B	A
171	A	A	B	A

10

20

30

40

50

【表 1 2 3 - 5】

172	A	A	A	A
173	A	A	B	A
174	B	A	C	A
175	A	A	B	A
176	A	A	B	A
177	A	A	B	A
178	A	A	A	A
179	A	A	A	A
180	A	A	C	A
181	A	A	C	A

10

【0701】

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。

20

【0702】

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。

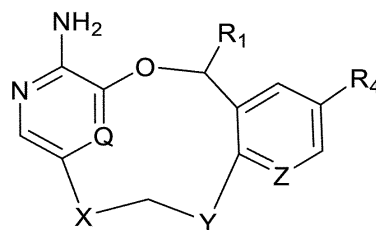
本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様 1)

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：

30

(化 1)



(I)

40

(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、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

50

たは2個の R_3 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、炭素、酸素、または硫黄であり、

R_1 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、

R_2 の各例は、独立して、H、CN、ハロ、 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} ヘテロシクリルからなる群から選択され、かつ

R_3 の各例は、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、

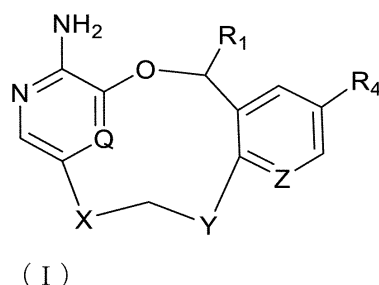
R_4 及び R_5 の各々は、独立して、HまたはFであるが、

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)



(式中、

Qは、CHまたはNであり、

Zは、 CR_5 またはNであり、

Xは、窒素、硫黄及び酸素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 R_2 で置換され、

Yは、2^{*}、3-置換フラニレン、2, 3^{*}-置換フラニレン、3^{*}、4-置換フラニレン、1^{*}、2-置換イミダゾリレン、1^{*}、5-置換イミダゾリレン、1, 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-オキサゾリレン、4^{*}、5-置換1, 2-オキサゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 2-オキサゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 3-オキサゾリレン、1^{*}、2-置換フェニレン、1, 5^{*}-置換ピラゾリレン、4^{*}、5-置換ピラゾリレン、3, 4^{*}-置換ピリダジニレン、4^{*}、5-置換ピリダジニレン、2, 3^{*}-置換ピリジニレン、3^{*}、4-置換ピリジニレン、3, 4^{*}-置換ピリジニレン、4, 5^{*}-置換ピリミジニレン、1^{*}、2-置換ピロリレン、1, 2^{*}-置換ピロリレン、2, 3^{*}-置換ピロリレン、3^{*}、4-置換ピロリレン、4, 5^{*}-置換1, 2, 3-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, 2-チアゾリレン、4, 5^{*}-置換1, 3-チアゾリレン、2^{*}、3-置換チオフェニレン、2, 3^{*}-置換チオフェニレン、3^{*}、4-置換チオフェニレン、4, 5^{*}-置換1, 2, 3-トリアジニレン、1, 5^{*}-置換1, 2, 3-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 R_3 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、前記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、炭素、酸素、または硫黄であり、

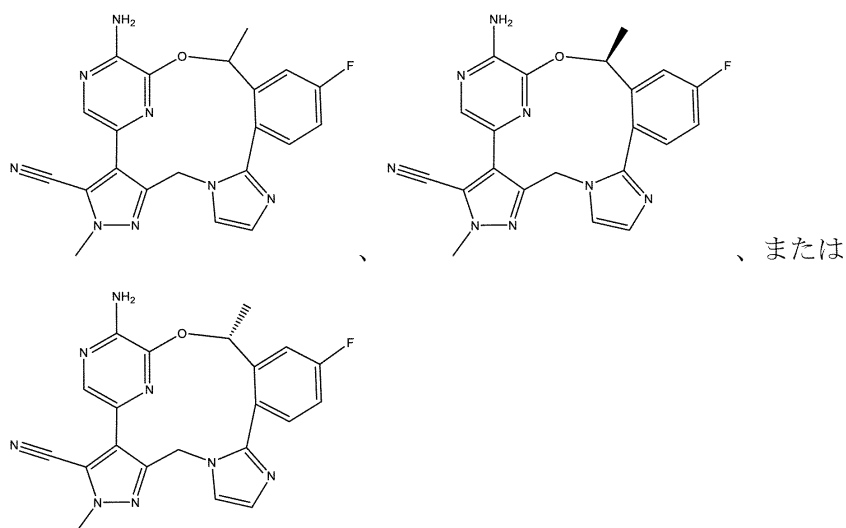
R₁は、H、メチル、及びヒドロキシメチルからなる群から選択され、

R₂の各例は、独立して、H、CN、ハロ、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ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R₃の各例は、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、
前記化合物は、

(化3)



ではない)。

(態様3)

Xが、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、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り：

(化4)

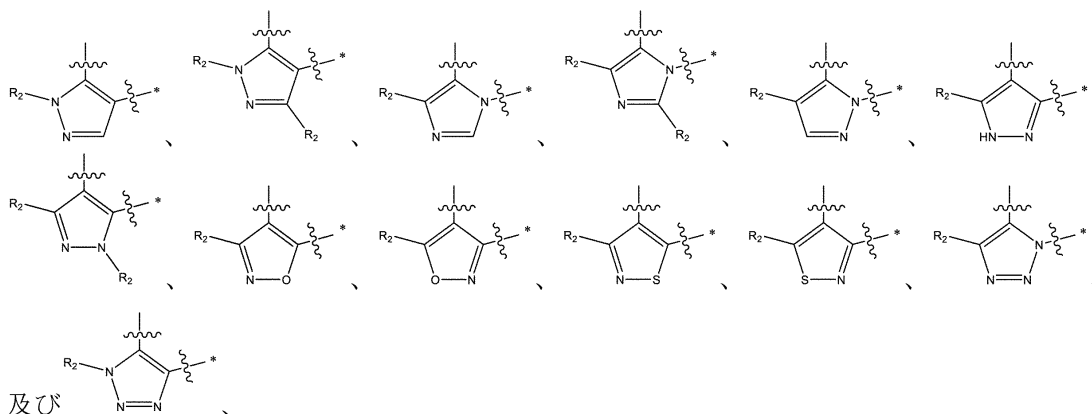
10

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

R_2 は、独立して、H、CN、ハロ、 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} ヘテロシクリルからなる群から選択される、態様1または2に記載の化合物。

(態様6)

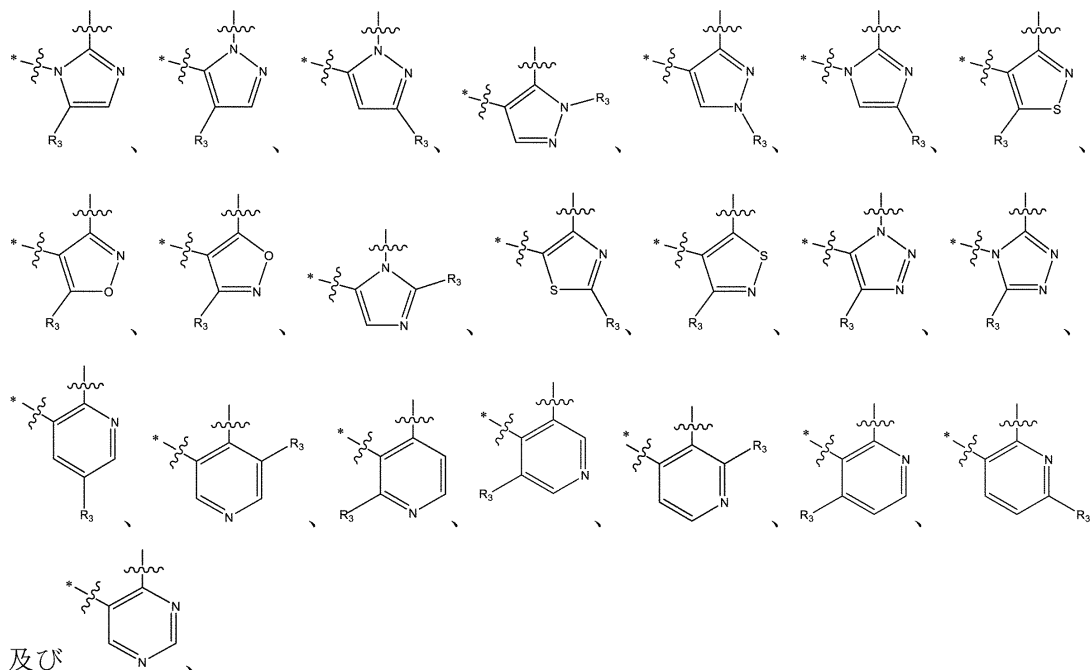
Yが、4*, 5-置換ピラゾリレン、1, 5*-置換ピラゾリレン、3, 4*-置換ピラゾリレン、1*, 2-置換イミダゾリレン、5*, 1-置換イミダゾリレン、4, 5*-置換1, 3-チアゾリレン、3, 4*-置換1, 2-オキサゾリレン、4*, 5-置換1, 2-オキサゾリレン、3, 4*-置換1, 2-チアゾリレン、4*, 5-置換1, 2-チアゾリレン、2, 3*-置換ピリジニレン、3*, 4-置換ピリジニレン、4*, 3-置換ピリジニレン、4, 5*-置換ピリミジニレン、1, 5*-置換1, 2, 3-トリアゾリレン、及び3, 4*-置換1, 2, 4-トリアゾリレンからなる群から選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り：

(化5)



30

40

50

*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、かつ

R_3 は、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る、態様1～5のいずれか1項に記載の化合物。

(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。

(態様10)

Zが CR_5 である、態様1～9のいずれか1項に記載の化合物。

(態様11)

R_5 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)

R_5 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)

R_4 がHである、態様1～13のいずれか1項に記載の化合物。

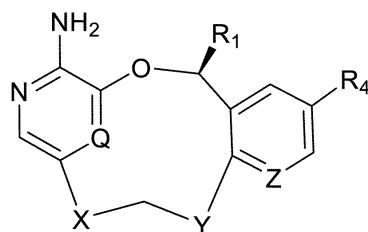
(態様15)

R_4 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6)

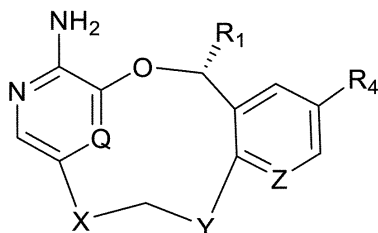


(I-A)。

(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7)



(I-B)。

(態様18)

R_2 が、各々独立して、H、クロロ、フルオロ、CN、メチル、エチル、イソプロピル、クロロ、メトキシ、トリフルオロメチル、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、2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピルメチル、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。

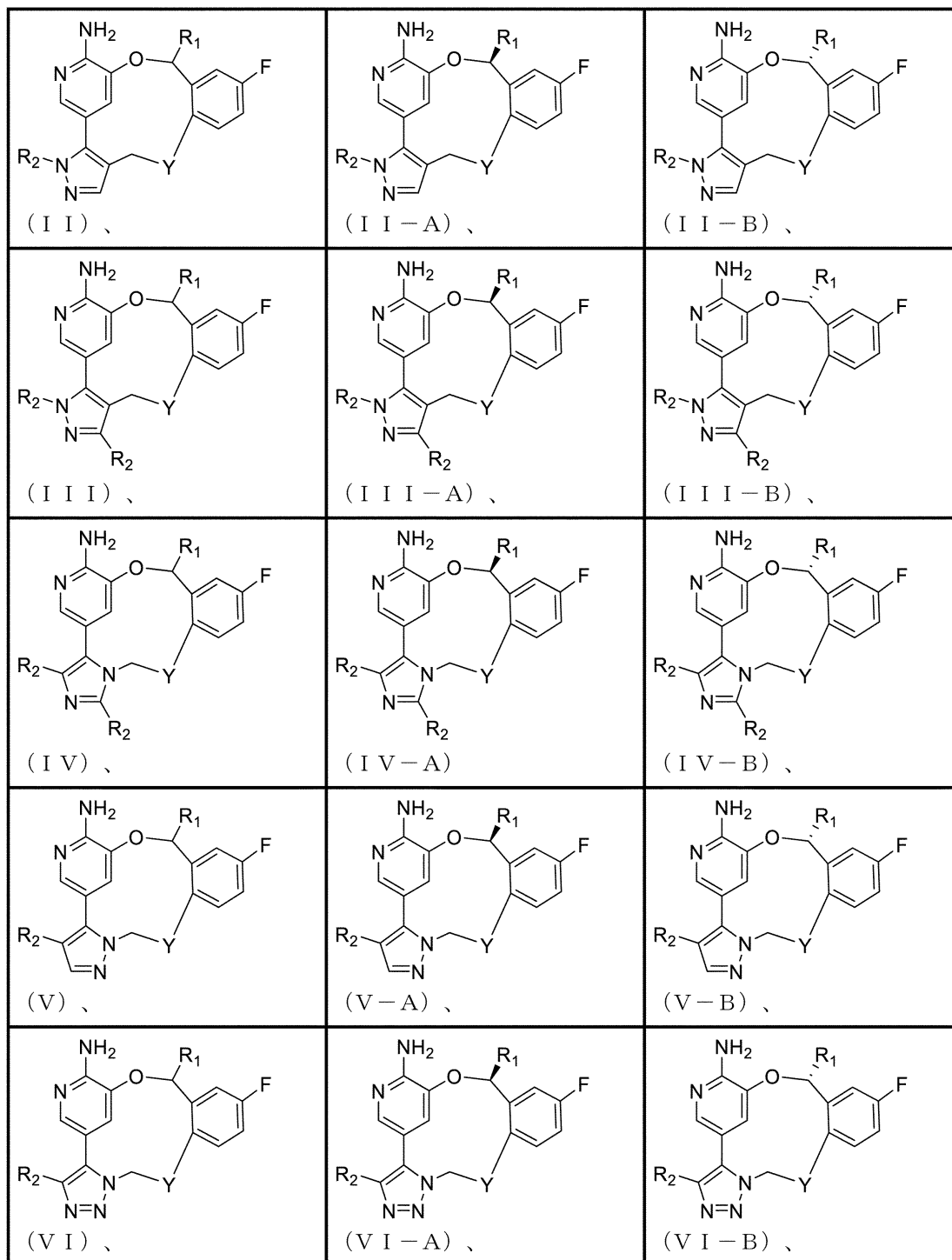
(態様19)

R₃が、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、CN、メトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、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1つの化合物である態様1または2に記載の化合物：

(化8-1)



10

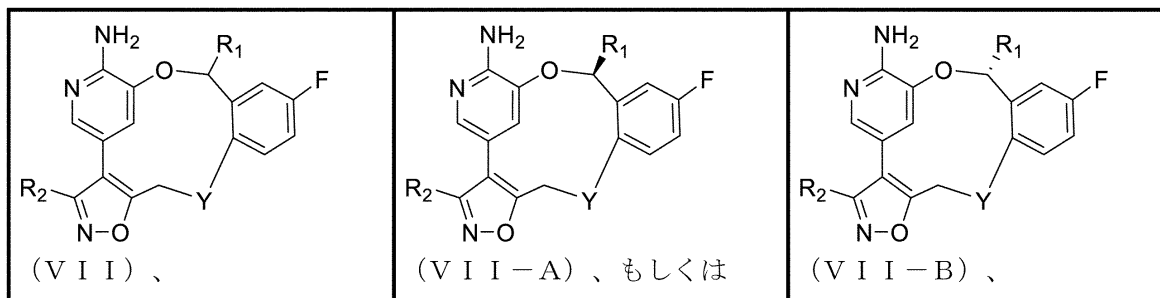
20

30

40

50

(化 8 - 2)



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、ヒドラバミン塩、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、かつ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）

前記化合物または塩が、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 3 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、前記方法が、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、前記方法が、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、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24に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

10

(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。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 35/00
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)

(31)優先権主張番号 63/060,331

(32)優先日 令和2年8月3日(2020.8.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

(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 シンシン タン

中華人民共和国 2 0 1 3 2 3 シャンハイ プドング ズチャオ タウン チャンファイ 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 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 国際公開第2 0 1 5 / 0 5 0 9 8 9 (WO, A 2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)