

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7577655号
(P7577655)

(45)発行日 令和6年11月5日(2024.11.5)

(24)登録日 令和6年10月25日(2024.10.25)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 231/06 (2006.01)	C 0 7 D 231/06	B C S P
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	

請求項の数 21 (全246頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-528861(P2021-528861)	(73)特許権者	521163651 シロナックス・リミテッド 英国領ケイマン諸島KY 1104, グ ランド・ケイマン, ライム・ツリー・ベ イ・アベニュー23, ピー・オー・ボッ クス2547, ガバナーズ・スクエア# 5 204, サータス・チェインパズ
(86)(22)出願日	令和1年11月20日(2019.11.20)	(74)代理人	100077012 弁理士 岩谷 龍
(65)公表番号	特表2022-517901(P2022-517901 A)	(72)発明者	スー, ヤンイン 中華人民共和国 102206 베이징 , チャンピン ディストリクト, ズイー ジーシー ライフ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 7
(43)公表日	令和4年3月11日(2022.3.11)	(72)発明者	ジャン, ジュアン 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/CN2019/119795		
(87)国際公開番号	WO2020/103884		
(87)国際公開日	令和2年5月28日(2020.5.28)		
審査請求日	令和4年10月28日(2022.10.28)		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2018/116553		
(32)優先日	平成30年11月20日(2018.11.20)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		

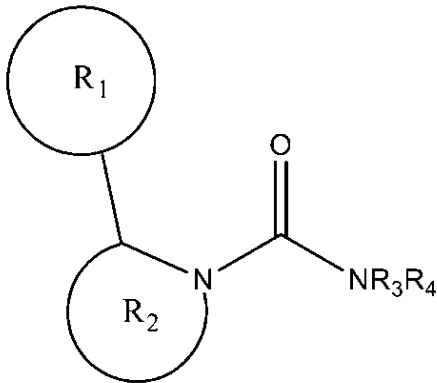
(54)【発明の名称】 環状尿素

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の構造を有する、化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体：

【化1】



式中、

R₁は、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の2-ピリジン、3-ピリジン、もしくは4-ピリジンであり；

R₂は、ジヒドロピラゾールまたはイソキサゾリジンであり、
 R₃およびR₄はそれらが結合している窒素原子と一緒に、1～3個のヘテロ原子、すなわち、N、もしくはNとN、S、Oのいずれかを有する4～6員環を形成し、
 該4～6員環は、第2の環と縮合し、あるいは、リンカーLを介してR₅に結合し、
 Lは結合であるか、-CH₂-、-O-、または=CH-であり、
 R₅は、0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、C₃-C₉のシクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはシクロアルキニル、または0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のC₅-C₁₄アリールであり、
 前記置換基は、ハロゲン、-R'、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R''、
 '-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R''、
 -NR'-SO₂NR''、-NR''CO₂R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、
 -S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR''SO₂R'、-CN、-NO₂、-N₃、-CH(P h)₂、
 パーフルオロ(C₁-C₄)アルコキシおよびパーフルオロ(C₁-C₄)アルキルから選択され、
 R'、R''およびR'''は、それぞれ独立して、水素、無置換の(C₁-C₈)アルキルもしくはヘテロアルキル、
 1～3個のハロゲンで置換された(C₁-C₈)アルキルもしくはヘテロアルキル、無置換のアリール、
 1～3個のハロゲンで置換されたアリール、無置換のアルキル基、無置換のアルコキシ基、
 無置換のチオアルコキシ基、またはアリール-(C₁-C₄)アルキル基であり、R'およびR''が同じ窒素原子に結合している場合、R'およびR''はこの窒素原子と一緒に
 になって5員環、6員環または7員環を形成してもよい。

10

20

【請求項2】

R₁が、置換または無置換のフェニルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項3】

R₁が、フッ素置換フェニルまたは無置換のフェニルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項4】

R₁が、3,5-ジフルオロフェニルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項5】

R₃とR₄が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して4～6員のN含有ヘテロシクロアルキル環を形成している、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

30

【請求項6】

R₃とR₄が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して4～6員のN含有ヘテロシクロアルキル環を形成し、フェニルと縮合してイソインドリンを形成している、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項7】

Lが-CH₂-である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

40

【請求項8】

Lが-O-である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項9】

Lが=CH-である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項10】

R₅が、
 (a) 置換もしくは無置換のフェニル；

50

- (b) 置換もしくは無置換の2-ピリジン、3-ピリジン、もしくは4-ピリジン；
 (c) 置換もしくは無置換の、ナフチルもしくは3-アザナフチル；
 (d) 0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル；または
 (e) 0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、シクロペンテンもしくはシクロペンタジエンである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項11】

R₅が、置換または無置換のフェニル、シクロヘキシル、フラン、チオフェン、またはアゾールである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

10

【請求項12】

R₅が、置換または無置換の、フェニルまたはシクロヘキシルである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項13】

R₅が、置換または無置換のフェニルである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項14】

R₅が、フッ素置換フェニルまたは無置換フェニルである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

20

【請求項15】

R₅が、3,5-ジフルオロフェニルである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

【請求項16】

R₁の置換基は、ハロゲンおよびCNからなる群より選択され、および/または
 R₅の置換基は、ハロゲン、-R'、-OR'、=O、-NR'R''、-CO₂R'、-CONR'R''、-NR''C(O)R'、およびCNであり、

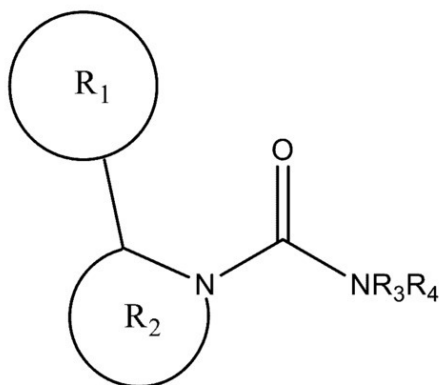
R'およびR''は、それぞれ独立して、水素、無置換の(C₁-C₄)アルキルおよび無置換の(C₁-C₈)ヘテロアルキルから選択され、該ヘテロアルキルは、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を有する、請求項1～3及び5～14のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

30

【請求項17】

下記の構造を有する、化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体：

【化2】



40

式中、

R₁は、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の2-ピリジン、3-ピリジン、もしくは4-ピリジンであり、

50

R₁の置換基は、ハロゲンおよびCNからなる群より選択され；

R₂は、ジヒドロピラゾール又はイソキサゾリジンであり；

R₃およびR₄はそれらが結合している窒素原子と一緒に、Nを含む4～6員のヘテロアルキル環を形成し、

該4～6員のヘテロアルキル環は、フェニルと縮合し、あるいは、リンカーLを介してR₅に結合し、

Lは結合であるか、-CH₂-、-O-、または=CH-であり、

R₅が、

(a) 置換もしくは無置換のフェニル；

(b) 置換もしくは無置換の2-ピリジン、3-ピリジン、もしくは4-ピリジン；

(c) 置換もしくは無置換の、ナフチルもしくは3-アザナフチル；

(d) N、S、およびOから選択される0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル；または

(e) N、S、およびOから選択される0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、シクロペンテンもしくはシクロペンタジエンであり、

R₅の置換基は、ハロゲン、-R'、-OR'、=O、-NR'R''、-CO₂R'、-CONR'R''、-NR''C(O)R'、およびCNであり、

R'およびR''は、それぞれ独立して、水素、無置換の(C₁-C₈)アルキルおよび無置換の(C₁-C₈)ヘテロアルキルから選択され、該(C₁-C₈)ヘテロアルキルは、N、S、およびOから選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ有する。

【請求項 18】

下記いずれかの構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体。

10

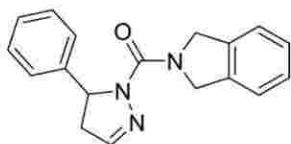
20

30

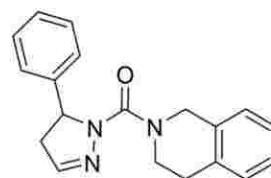
40

50

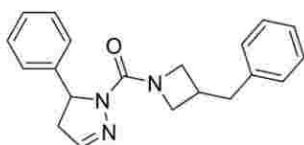
【化 3】



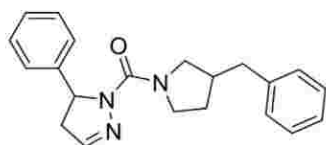
13



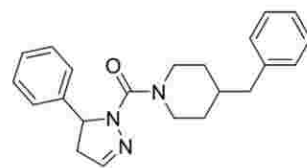
15



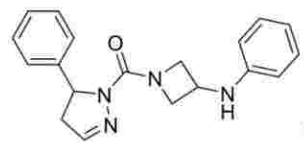
16



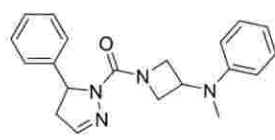
17



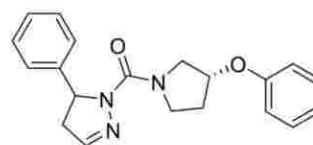
18



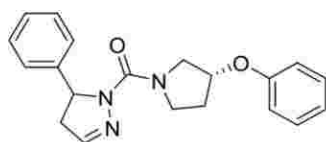
19



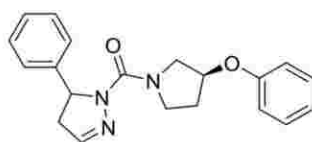
20



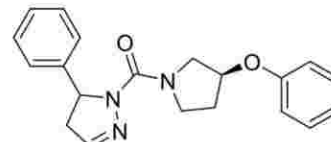
26A



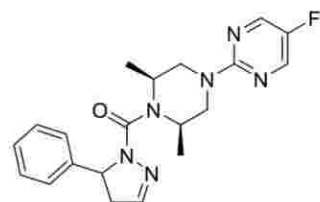
26B



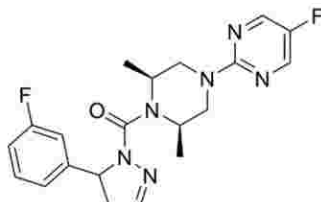
27A



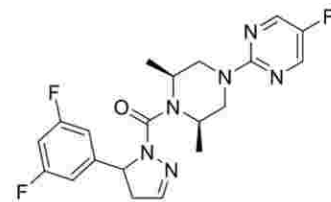
27B



28



29



30

10

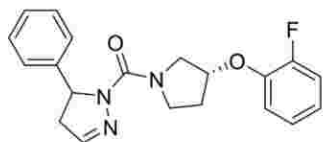
20

30

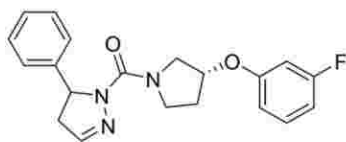
40

50

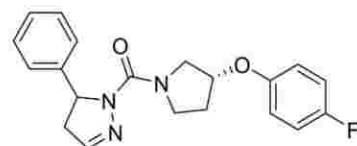
【化 4】



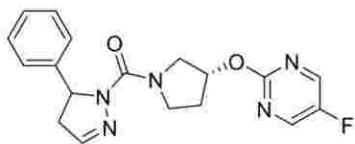
31



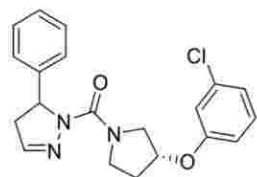
32



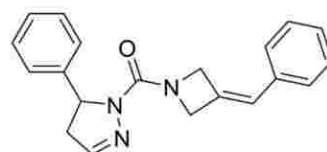
33



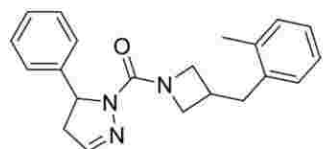
34



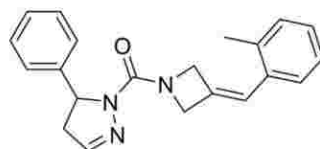
35



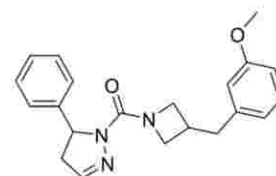
36



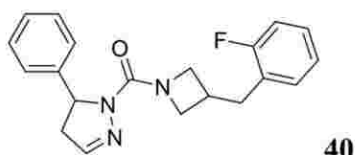
37



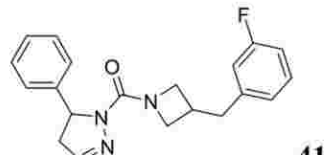
38



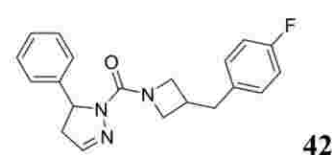
39



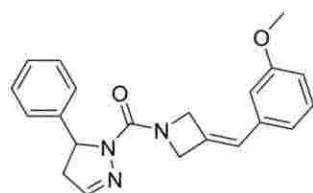
40



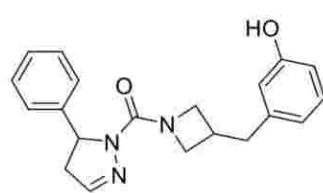
41



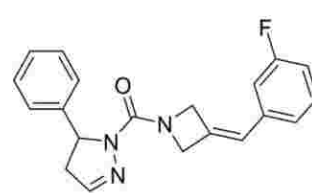
42



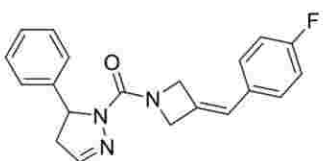
43



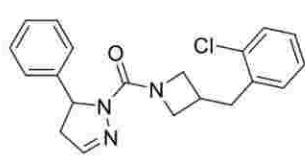
44



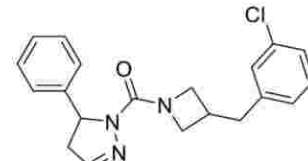
45



46



47



48

10

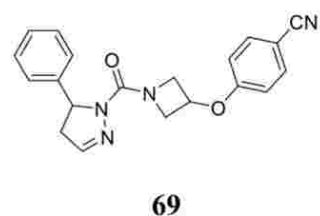
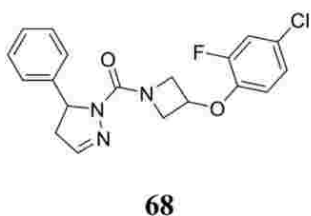
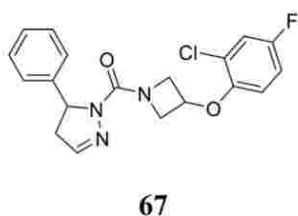
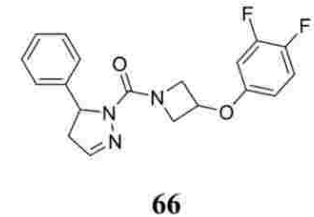
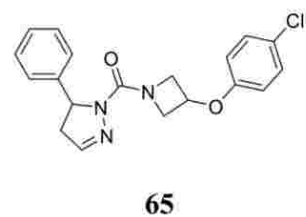
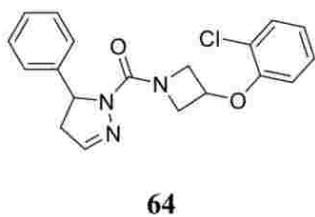
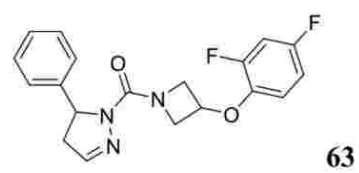
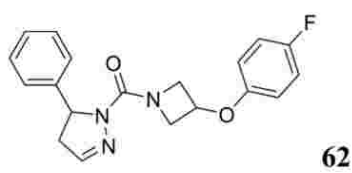
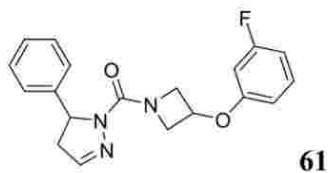
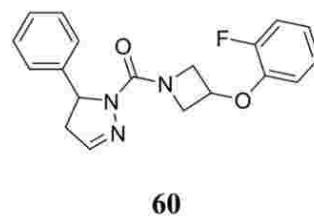
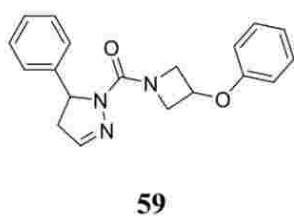
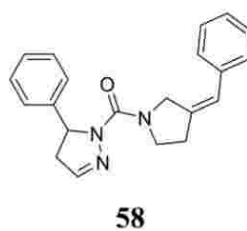
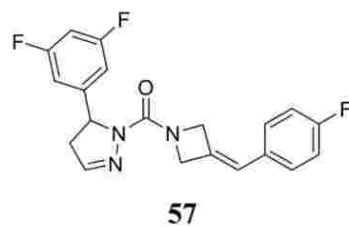
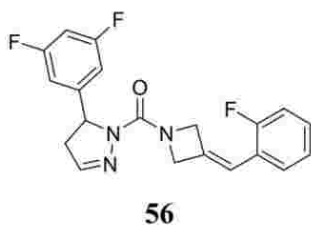
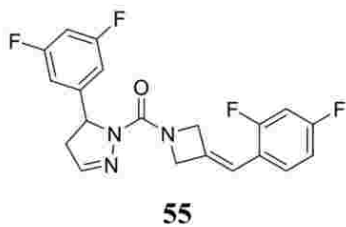
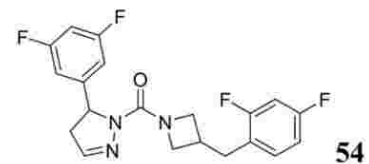
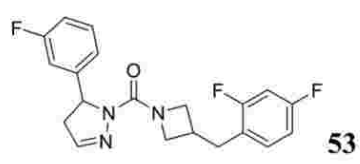
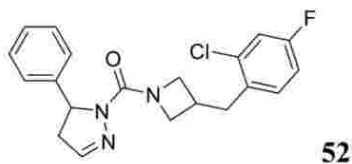
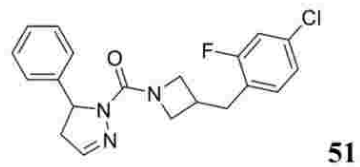
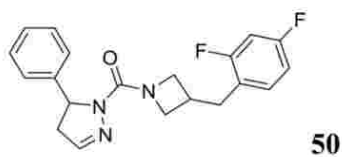
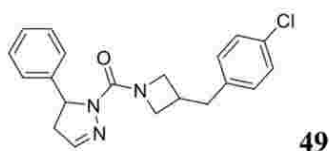
20

30

40

50

【化 5】



10

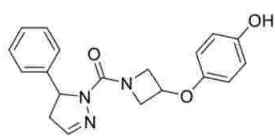
20

30

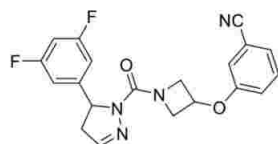
40

50

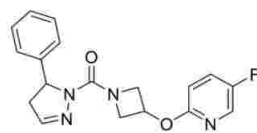
【化 6】



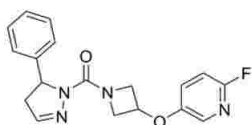
70



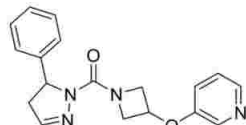
71



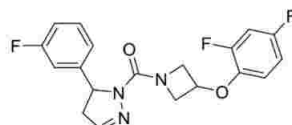
72



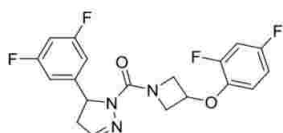
73



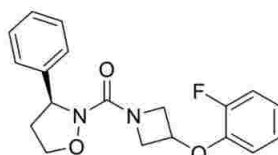
74



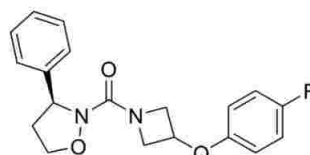
75



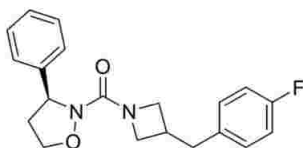
76



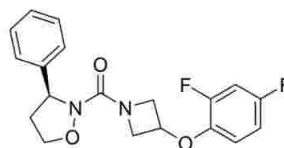
77



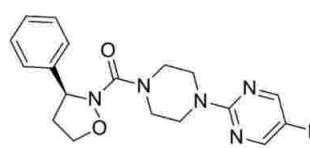
78



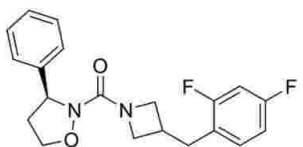
79



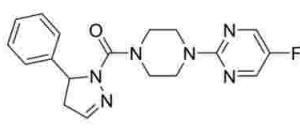
80



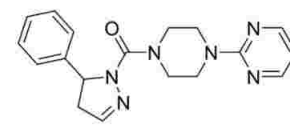
81



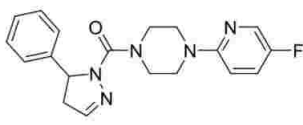
82



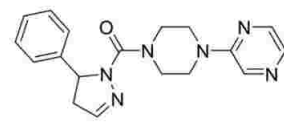
83



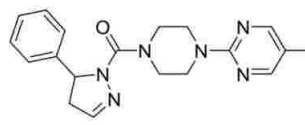
84



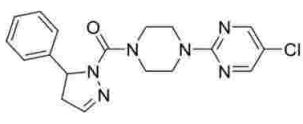
85



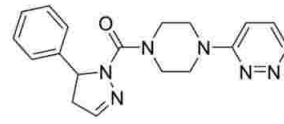
86



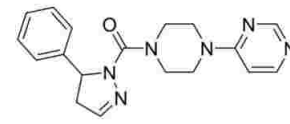
87



88



89



90

10

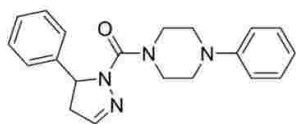
20

30

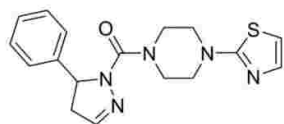
40

50

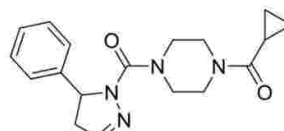
【化 7】



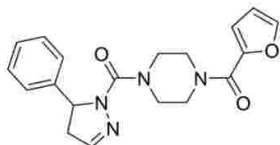
91



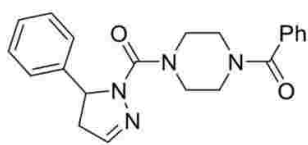
92



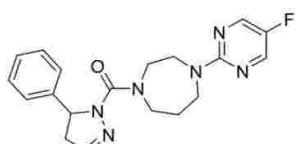
93



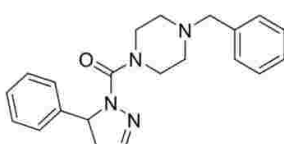
94



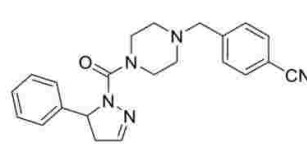
95



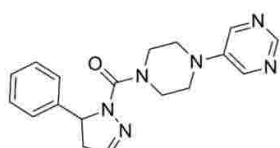
96



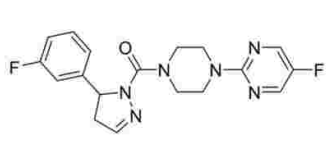
97



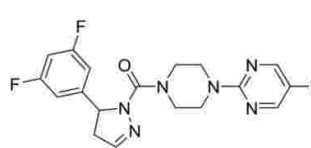
98



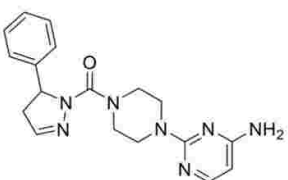
99



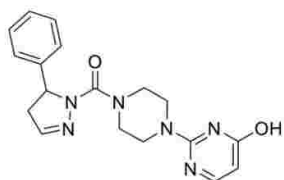
100



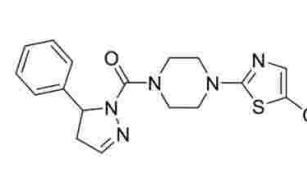
101



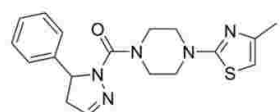
102



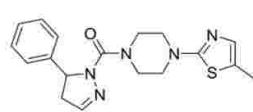
103



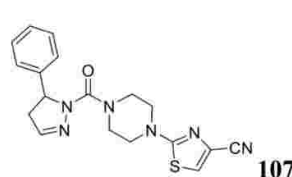
104



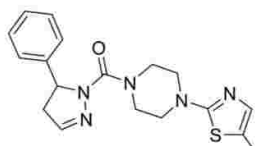
105



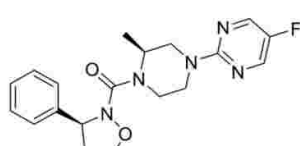
106



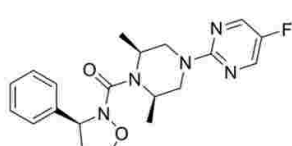
107



108



109



110

10

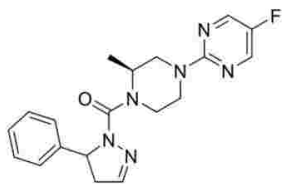
20

30

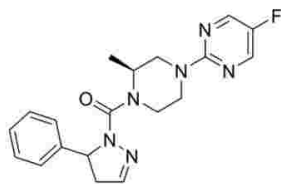
40

50

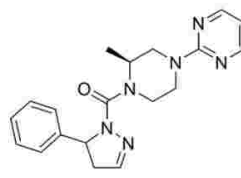
【化 8】



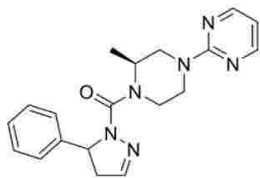
111A



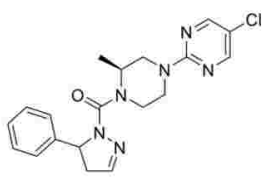
111B



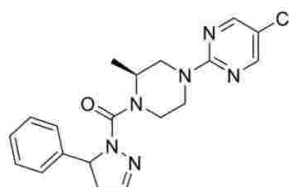
112A



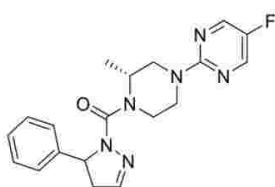
112B



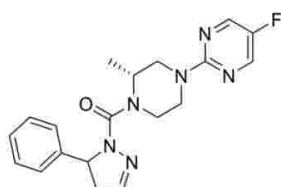
113A



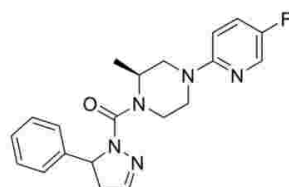
113B



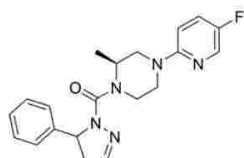
114A



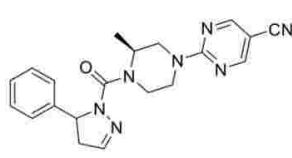
114B



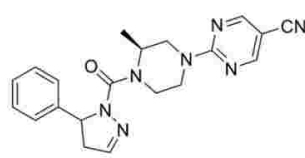
115A



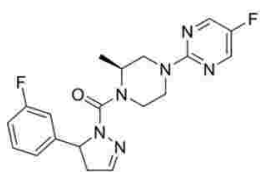
115B



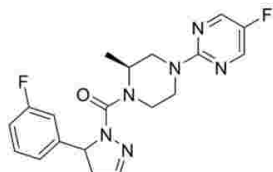
116A



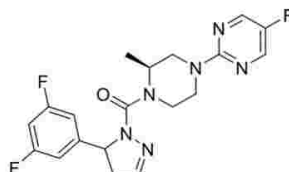
116B



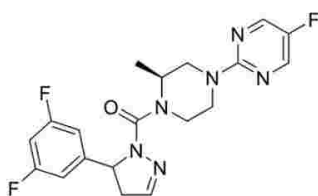
117A



117B



118A



118B

10

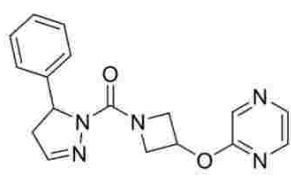
20

30

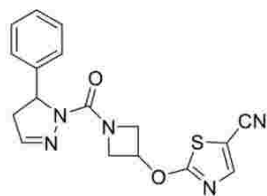
40

50

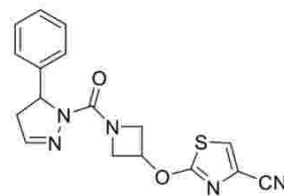
【化 9】



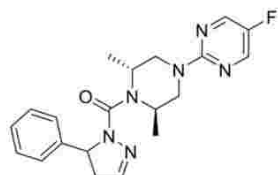
119



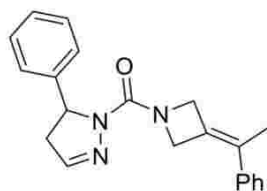
120



121



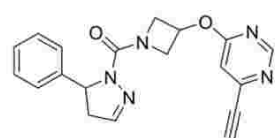
122



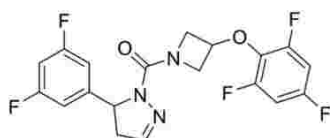
123



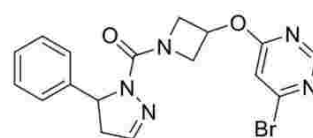
124



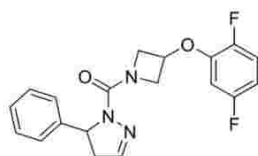
125



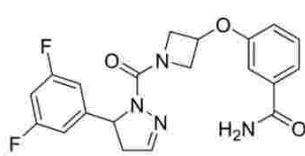
126



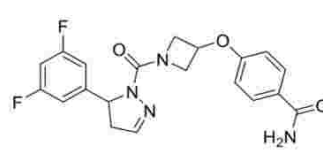
127



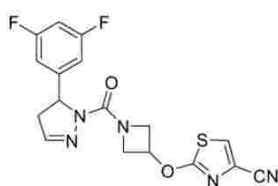
128



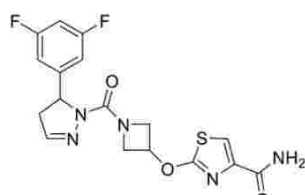
129



130



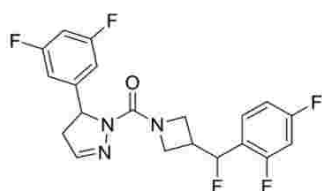
131



132



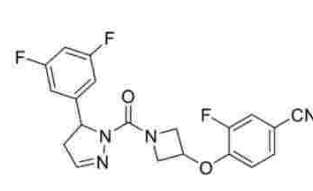
133



134



135



136

10

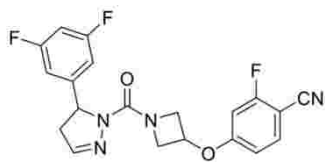
20

30

40

50

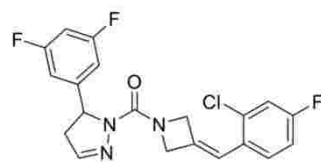
【化 1 0】



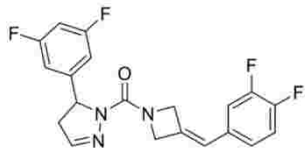
137



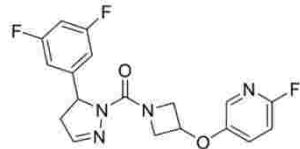
138



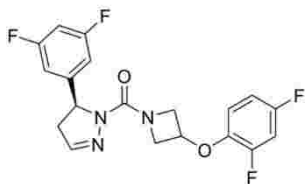
139



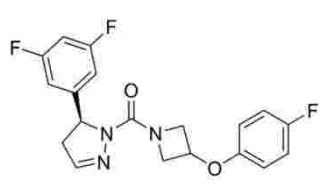
140



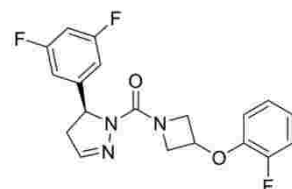
141



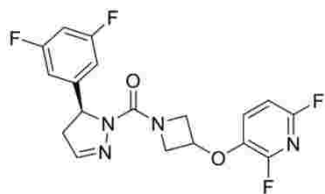
142



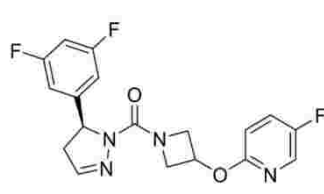
143



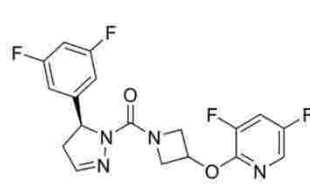
144



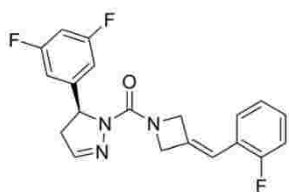
145



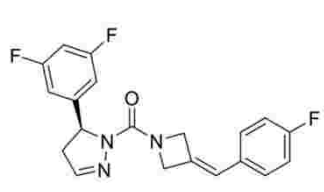
146



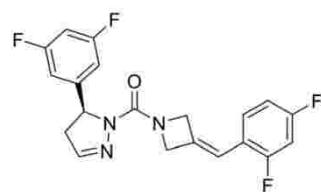
147



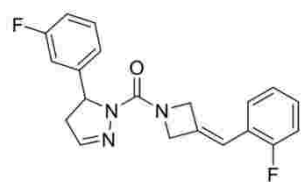
148



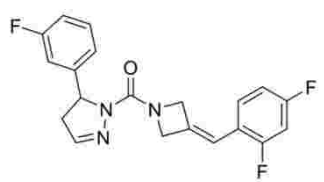
149



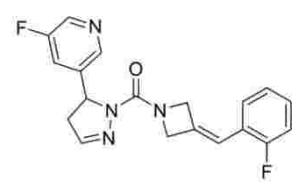
150



151



152



153

10

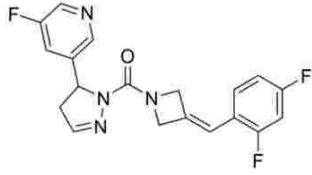
20

30

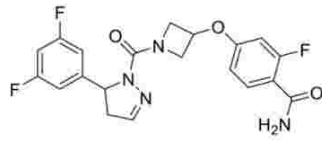
40

50

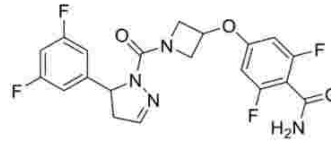
【化 1 1】



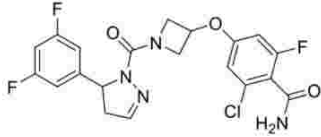
154



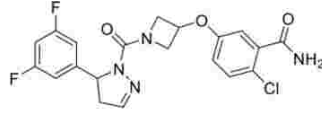
155



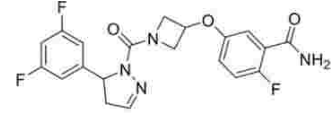
156



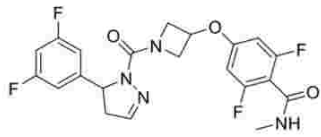
157



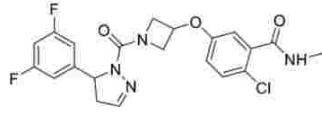
158



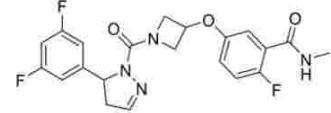
159



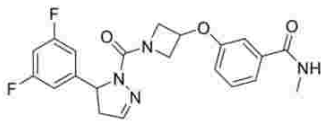
160



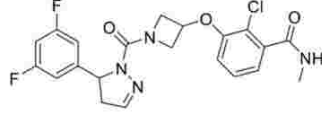
161



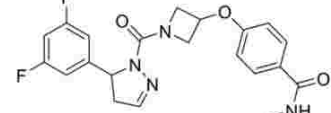
162



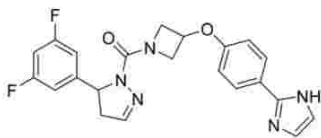
163



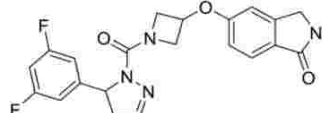
164



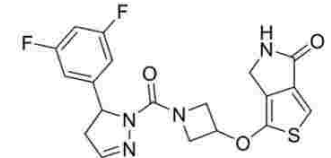
165



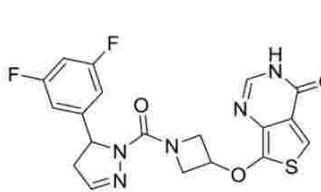
166



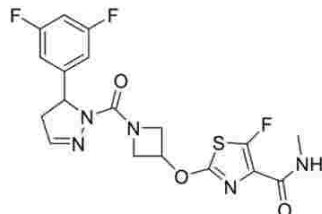
167



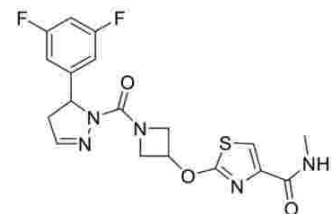
168



169



170



171

10

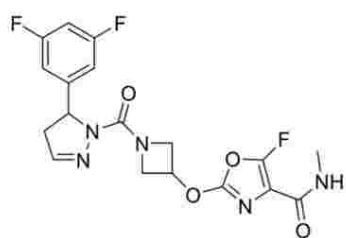
20

30

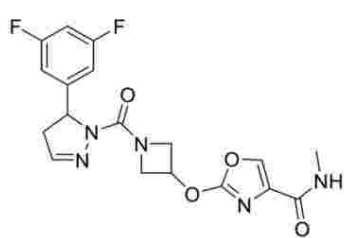
40

50

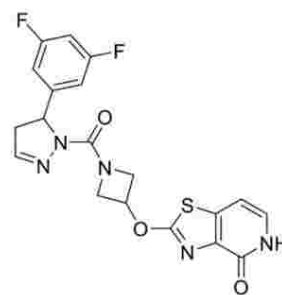
【化 1 2】



172



173



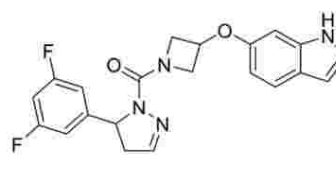
174



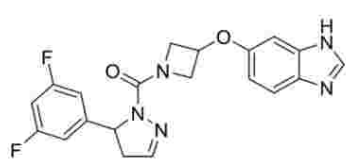
175



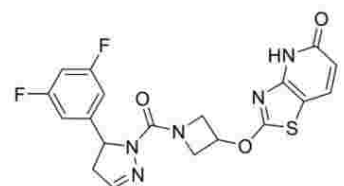
176



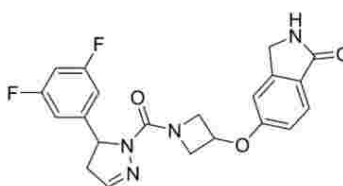
177



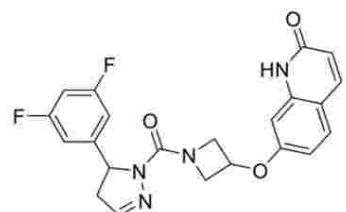
178



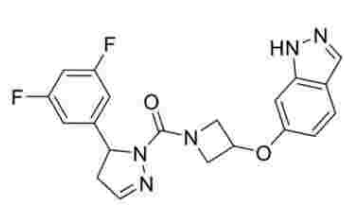
179



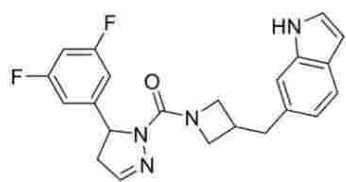
180



181



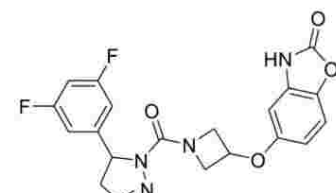
182



183



184



185

10

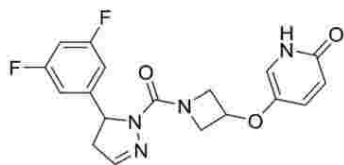
20

30

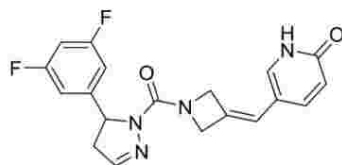
40

50

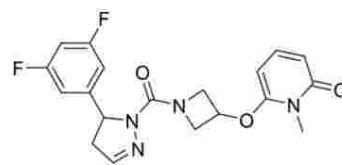
【化 1 3】



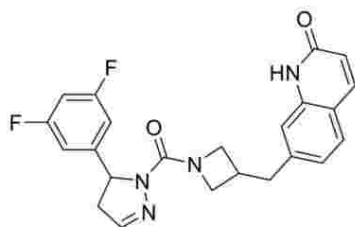
186



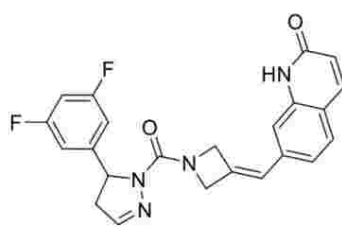
187



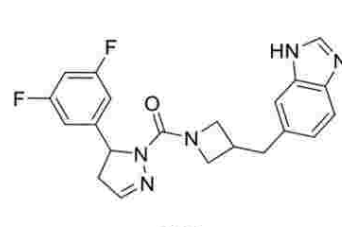
188



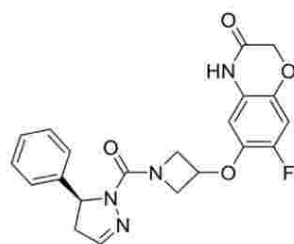
189



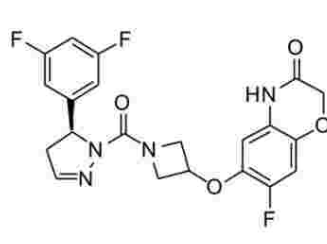
190



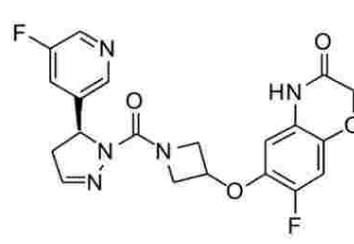
191



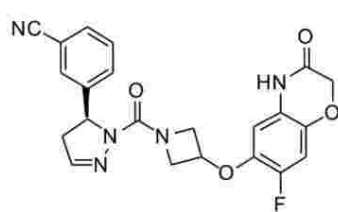
192



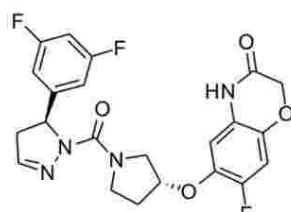
193



194



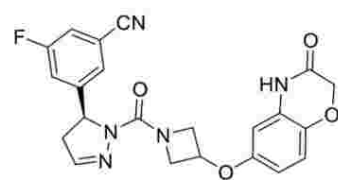
195



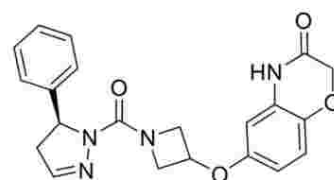
196



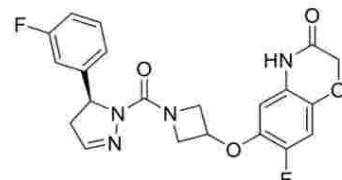
197



198



199



200

10

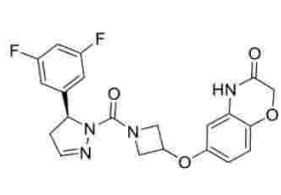
20

30

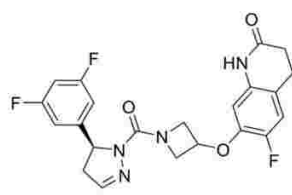
40

50

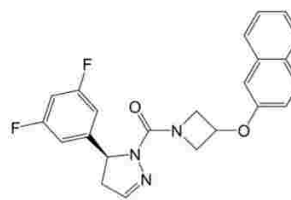
【化 1 4】



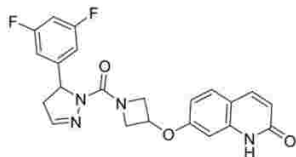
201



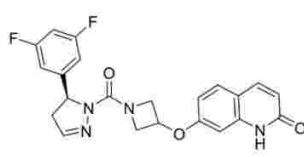
202



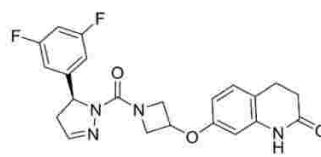
203



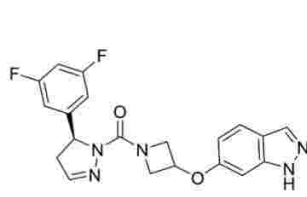
204



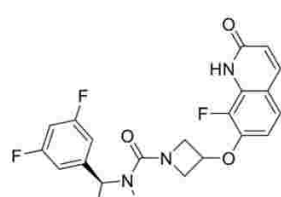
205



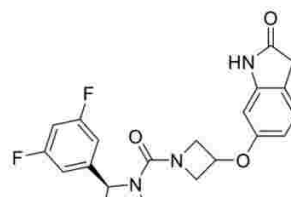
206



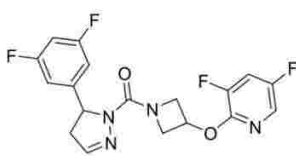
207



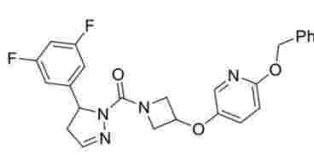
208



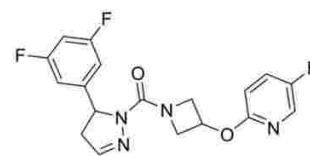
209



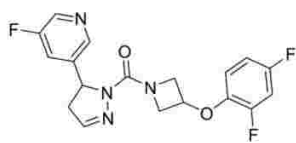
210



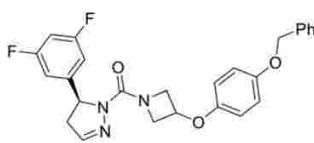
211



212



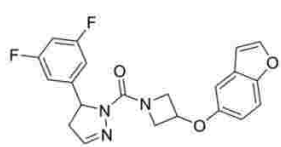
213



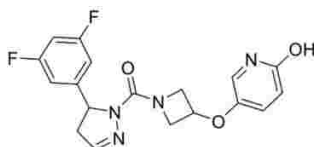
214



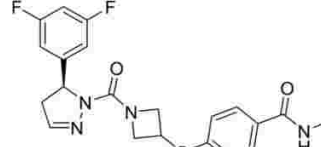
215



216



217



218

10

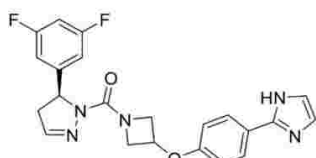
20

30

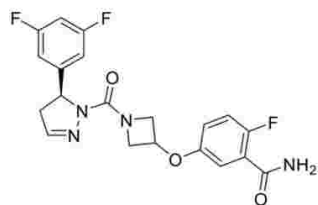
40

50

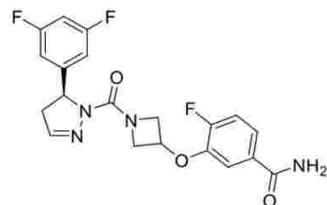
【化 1 5】



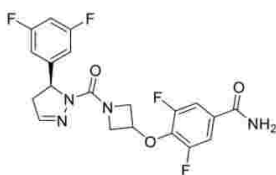
219



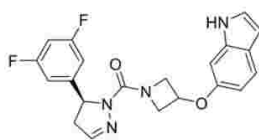
220



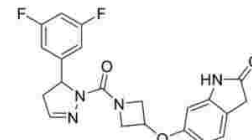
221



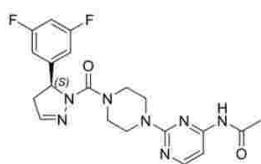
222



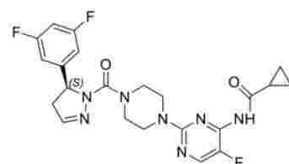
223



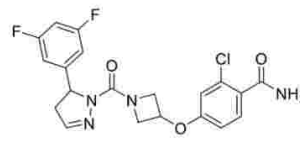
224



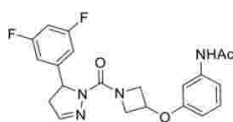
225



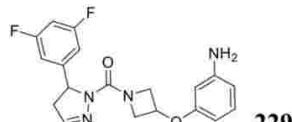
226



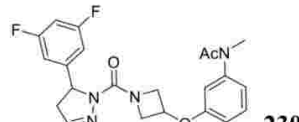
227



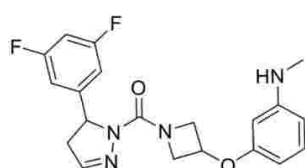
228



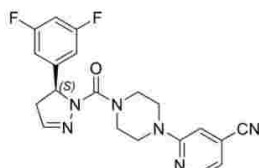
229



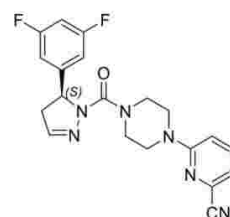
230



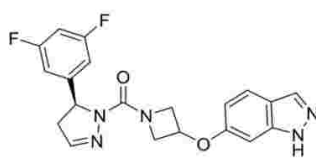
231



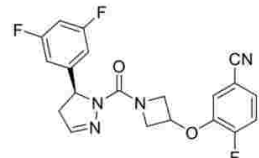
232



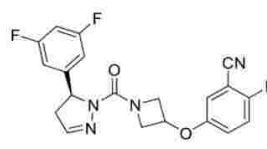
233



234



235



236

10

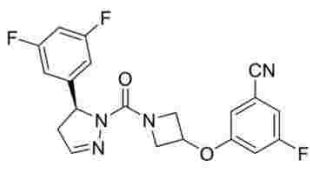
20

30

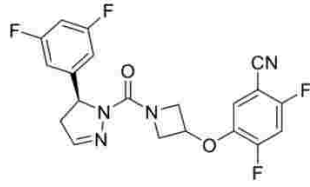
40

50

【化 1 6】



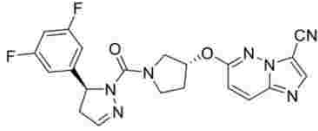
237



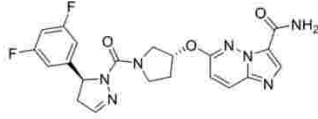
238



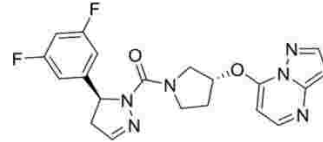
239



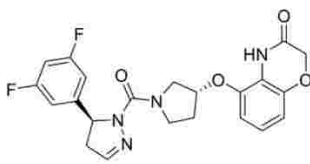
240



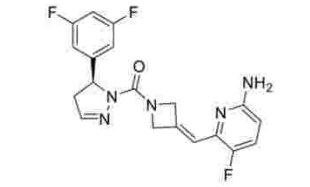
241



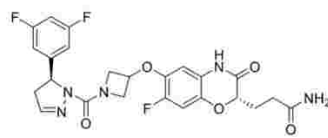
242



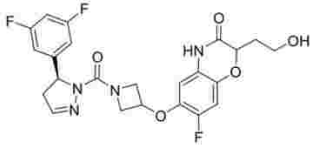
243



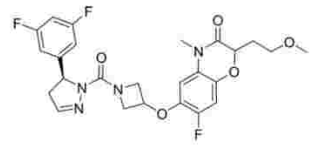
244



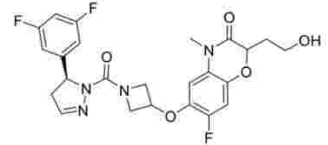
245



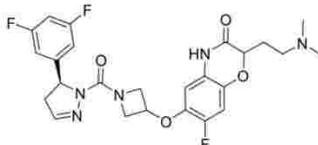
246



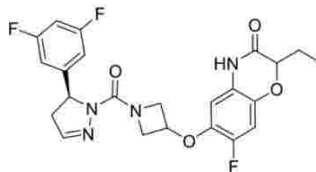
247



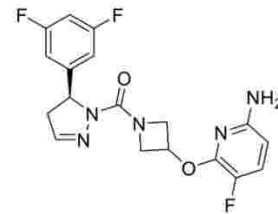
248



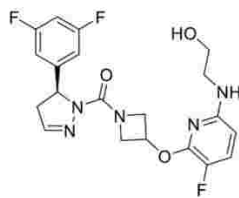
249



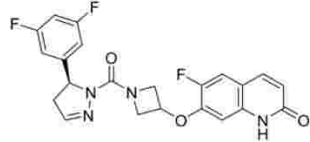
250



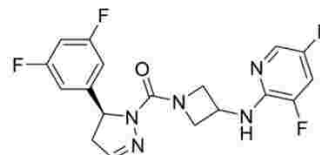
251



252



253



254

10

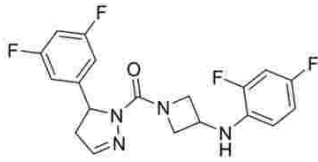
20

30

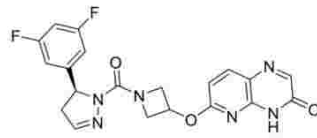
40

50

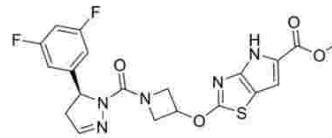
【化 17】



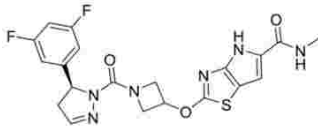
255



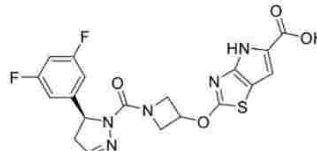
256



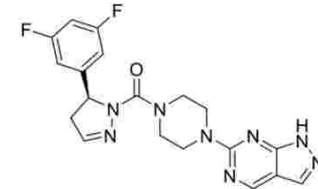
257



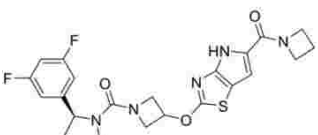
258



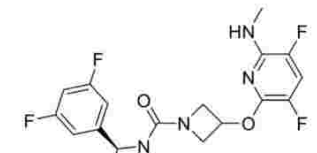
259



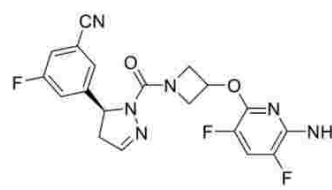
260



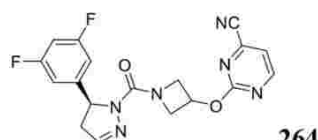
261



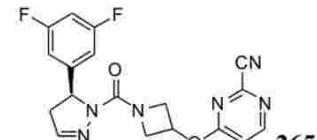
262



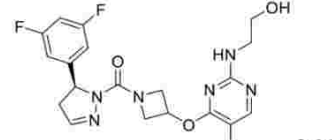
263



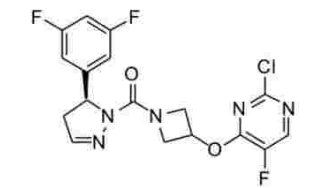
264



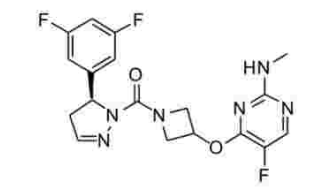
265



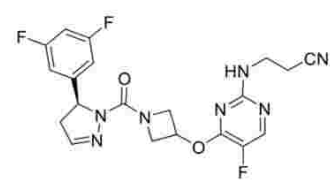
266



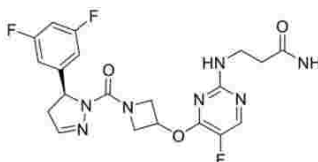
267



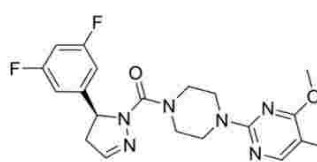
268



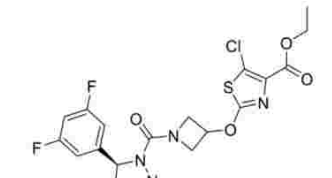
269



270



271



272

10

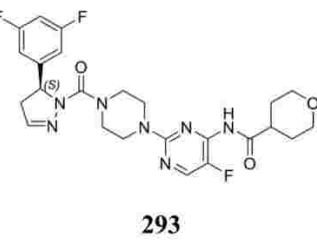
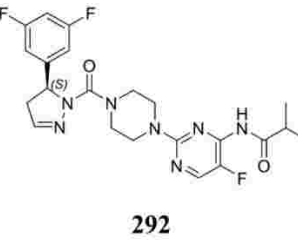
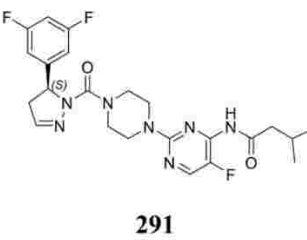
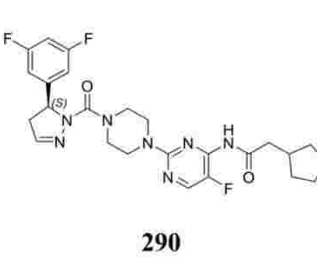
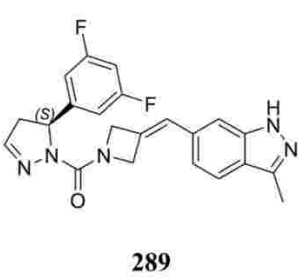
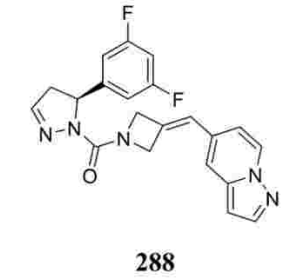
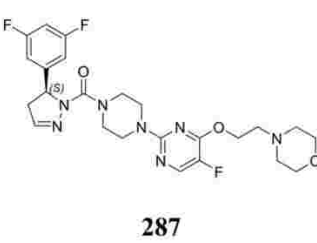
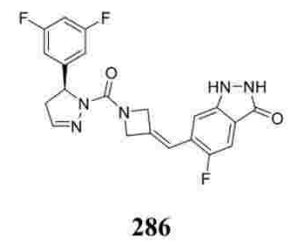
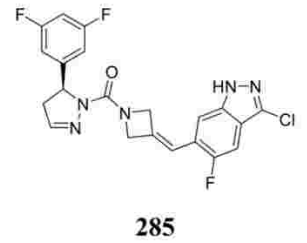
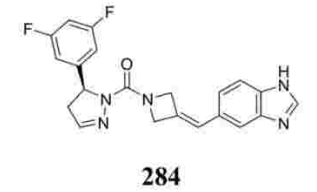
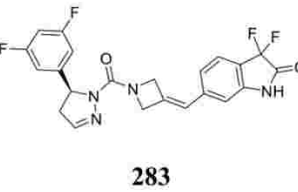
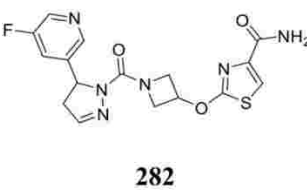
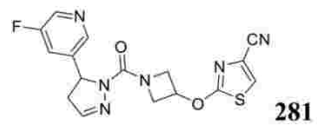
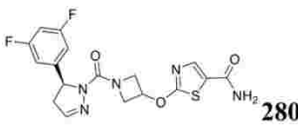
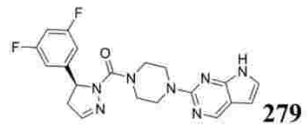
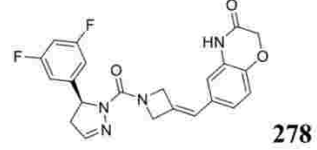
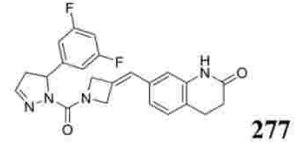
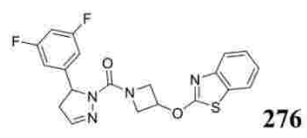
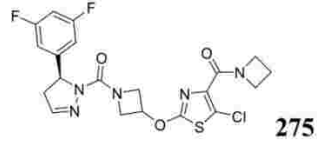
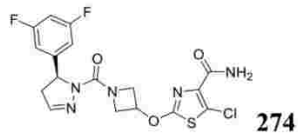
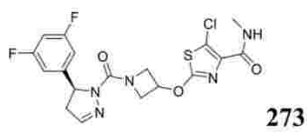
20

30

40

50

【化 1 8】



10

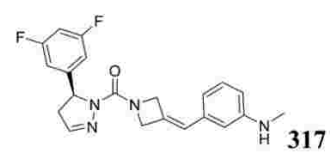
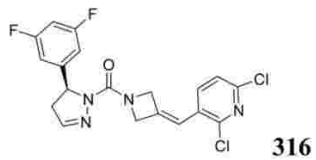
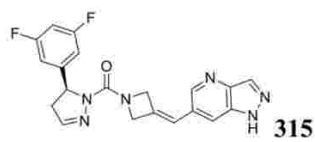
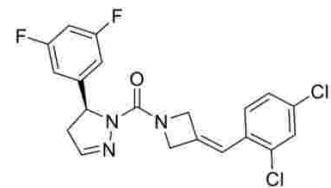
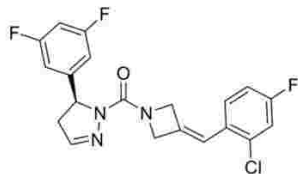
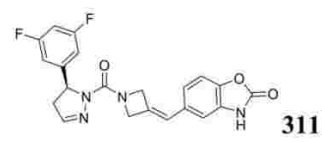
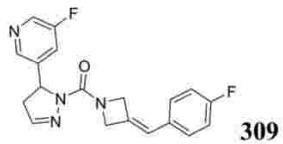
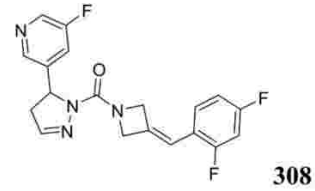
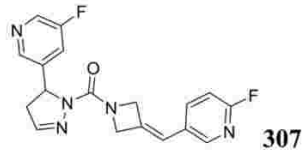
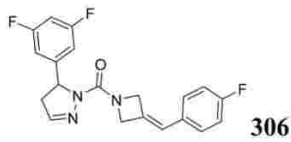
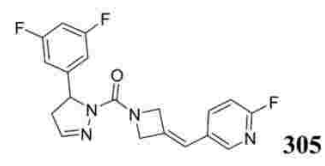
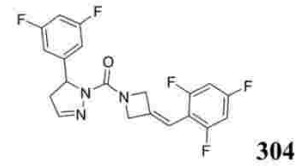
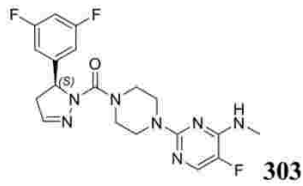
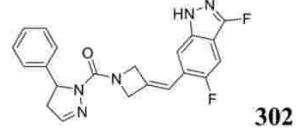
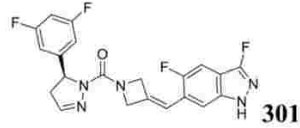
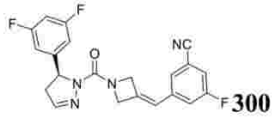
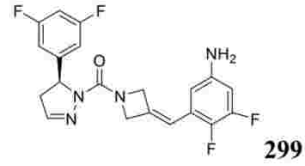
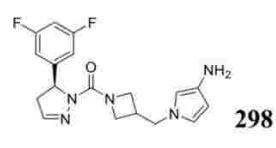
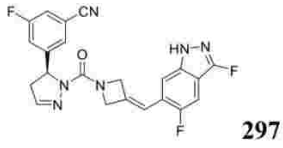
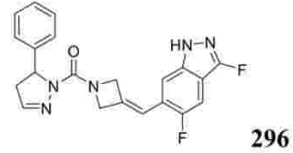
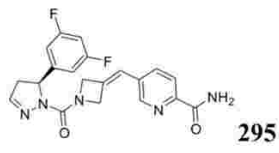
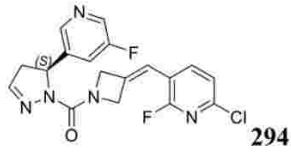
20

30

40

50

【化 1 9】



10

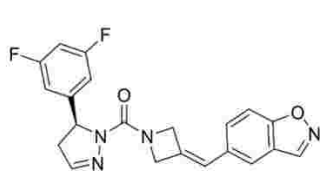
20

30

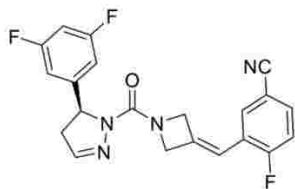
40

50

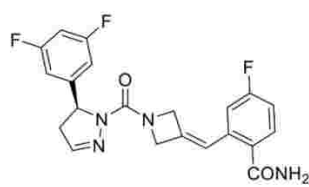
【化 2 0】



318



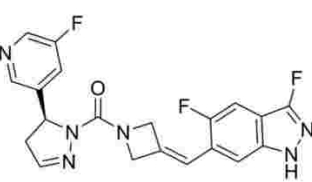
319



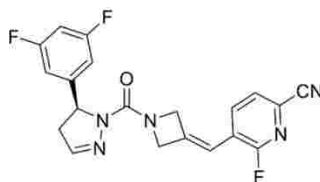
320



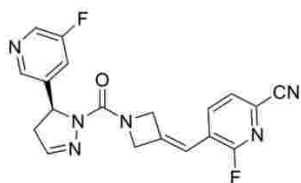
321



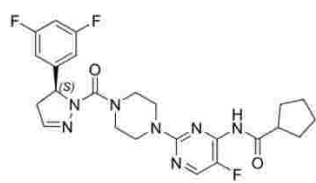
322



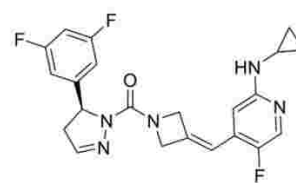
323



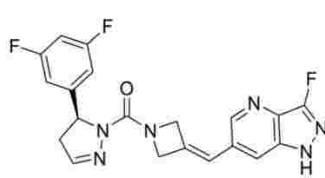
324



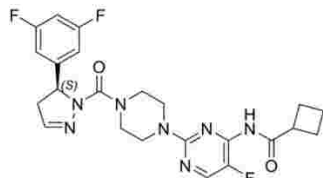
325



326



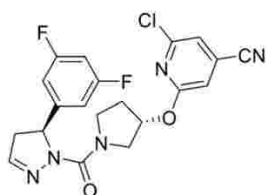
327



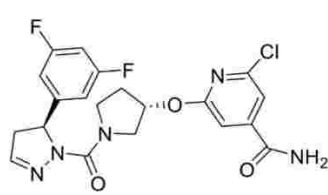
328



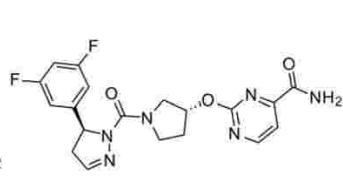
329



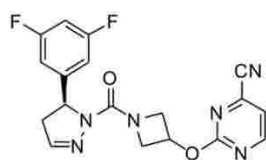
330



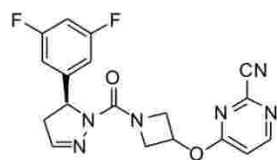
331



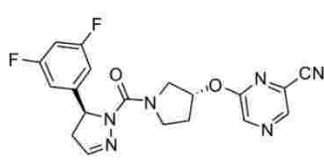
332



333



334



335

10

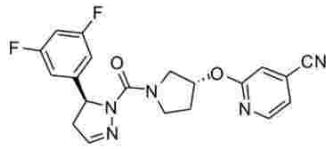
20

30

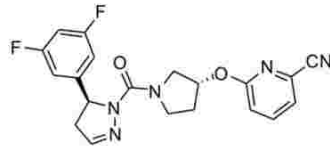
40

50

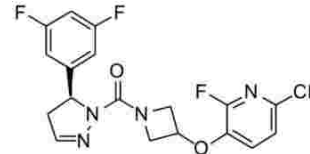
【化 2 1】



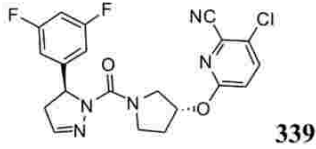
336



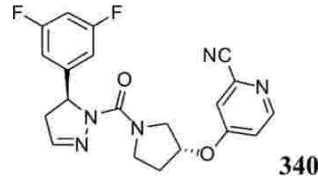
337



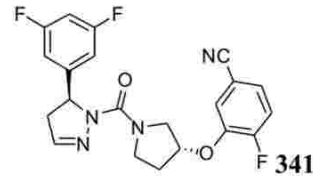
338



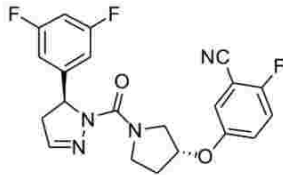
339



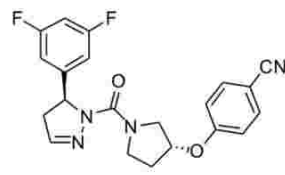
340



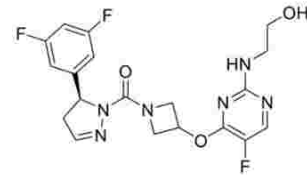
341



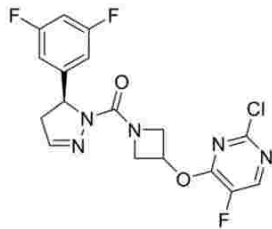
342



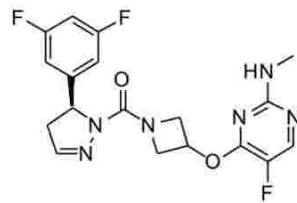
343



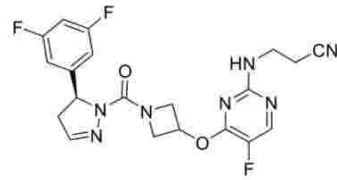
344



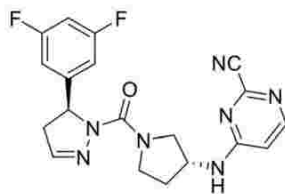
345



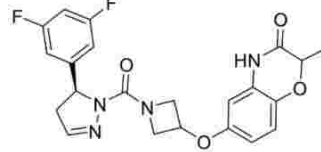
346



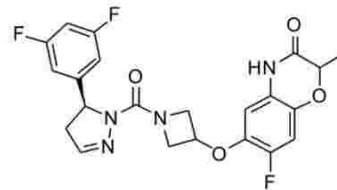
347



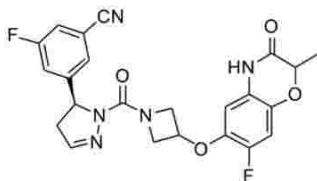
348



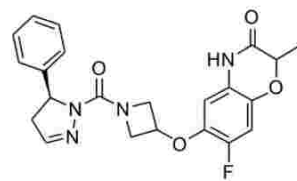
349



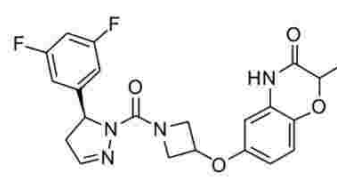
350



351



352



353

10

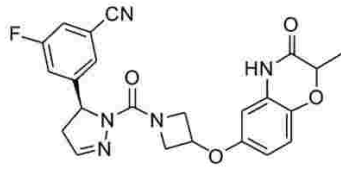
20

30

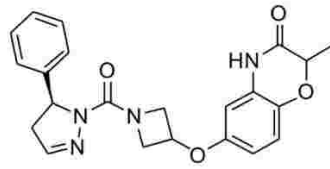
40

50

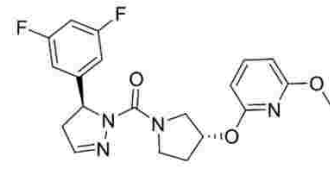
【化 2 2】



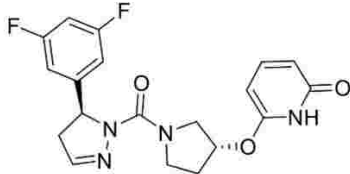
354



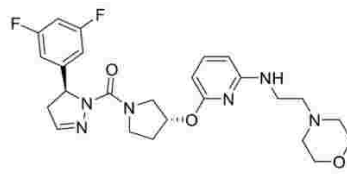
355



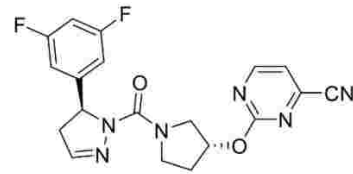
356



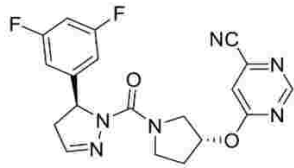
357



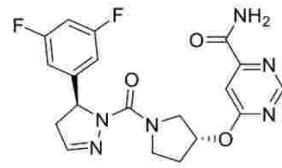
358



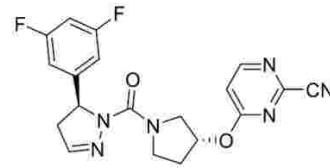
359



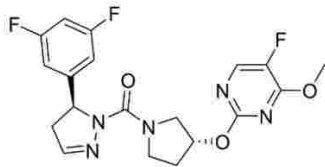
360



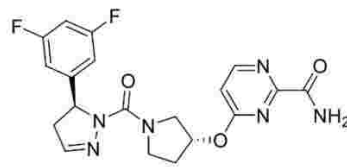
361



362



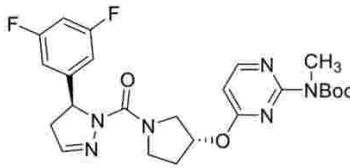
363



364



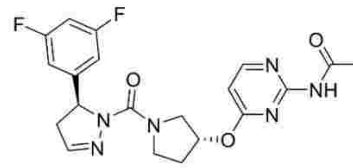
365



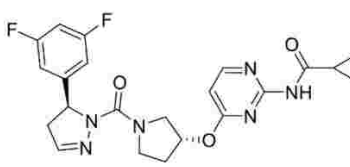
366



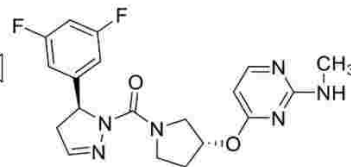
367



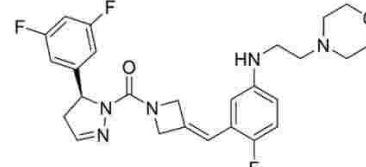
368



369



370



371

10

20

30

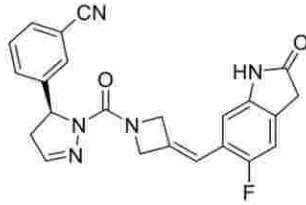
40

50

【化 2 3】



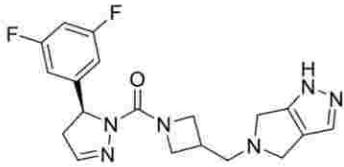
372



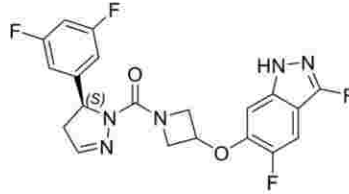
373



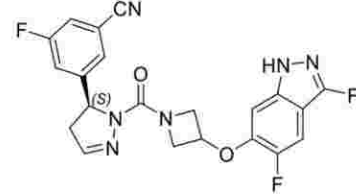
374



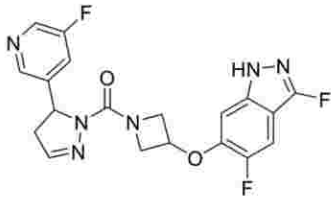
375



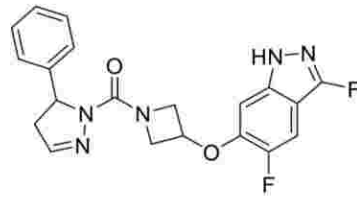
376



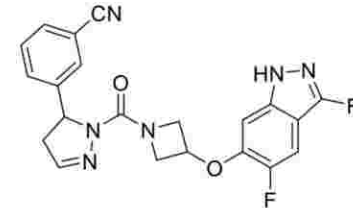
377



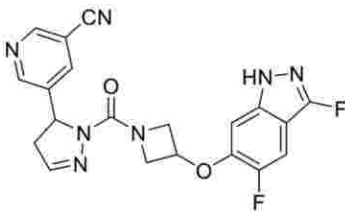
378



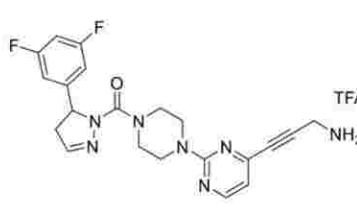
379



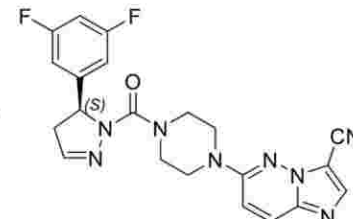
380



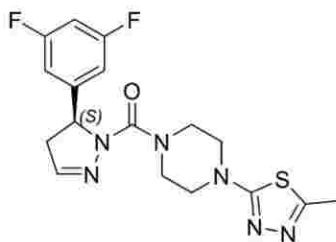
381



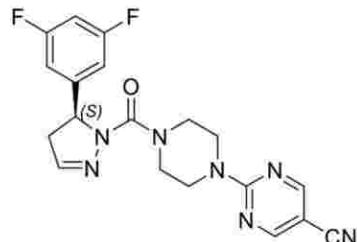
382



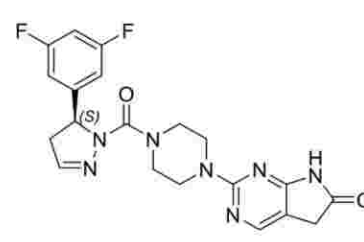
383



384



385



386

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体と、1 種以上の薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物であって、該化合物の治療有効量が単位剤形中に含まれる医薬組成物。

【請求項 2 0】

ネクローシス、フェロトーシス、ヒト受容体相互作用タンパク質 1 キナーゼ (RIP1)、またはこれらに関連する疾患の阻害を必要とするヒトにおいて、これらを阻害するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体、または請求項 1 9 に記載の組成物の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 2 1】

ネクローシス、フェロトーシス、ヒト受容体相互作用タンパク質1キナーゼ (RIP1)、もしくはこれらに関連する疾患の阻害を必要とするヒトにおいて、これらを阻害するための医薬の製造に使用するための、請求項 1 ~ 1.8.のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体、または請求項 1.9.に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

序論

腫瘍壊死因子 (TNF-) による核内因子 B (NF- B) の活性化は、免疫系や炎症反応において中心的な役割を果たしている。受容体相互作用タンパク質1 (Receptor-interacting protein 1: RIP1) は、NF- B の活性化、アポトーシス、ネクロトーシスを媒介する多機能なシグナル伝達物質である。RIP1 のキナーゼ活性は、ネクローシス性細胞死のカスパーゼ非依存性経路の1つであるネクロトーシスの媒介に重要な役割を果たしている (Holler et al. Nat Immunol 2000; 1: 489-495; Degterev et al. Nat Chem Biol 2008; 4: 313-321)。

10

【0002】

ネクロトーシスは、虚血性脳損傷、神経変性疾患、ウイルス感染症など、様々な病理学的形態の細胞死に関与している (Dunai, et al., Dec 2011, Pathol. Oncol. Res.: POR 17 (4): 791-800)。ネクロスタチン-1 (Nec-1) は、RIP1 キナーゼ活性を阻害する低分子化合物で、ネクロトーシスを阻害することができる (Degterev et al. Nat Chem Biol 2005; 1: 112-119)。

20

【0003】

RIP1 は、D-1 免疫療法抵抗性に関与し (例えば、Manguso et al., 2017 Nature 547, 413-418)、腫瘍免疫を制御するチェックポイントキナーゼとしての作用を有すると考えられている (例えば、Wang et al., Cancer Cell 34, 757-774, Nov 12, 2018)。

【0004】

関連する特許公開公報としては、US9974762、US10092529、US6756394、US8278344、US2012122889、US2009099242、US2010317701、US2011144169、US20030083386、US20120309795、WO2009023272、WO2010075290、WO2010075561、WO2012125544 が挙げられる。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

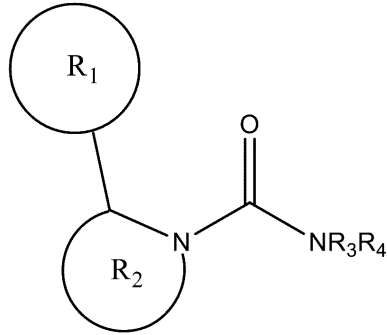
本発明は、ネクローシス、フェロトーシス、ヒト受容体相互作用タンパク質1キナーゼ (RIP1)、またはこれらに関連する疾患の阻害剤である化合物、およびそのプロドラッグ、すなわち、通常腸内または血液中加水分解されることによって当該阻害剤へと変化する薬、を提供する。この阻害剤は、肝ミクロソームのデータやPKデータから、予想外に優れた代謝安定性を示すことが確認されている。

【0006】

一態様では、本発明により、ネクローシス、フェロトーシス、ヒトRIP1、もしくはこれらに関連する疾患の阻害剤である化合物、またはそのスルホンアミドもしくはプロドラッグが提供され、すなわち、下記の構造：

40

【化1】



10

(式中、

R₁は、C₃-C₁₄の環状基または複素環基であり、特に0~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、C₃-C₉のシクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはシクロアルキニル、または0~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のC₅-C₁₄アリールであり；

R₂は、C₃-C₁₄複素環基であり、特に1~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、C₃-C₉のシクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはシクロアルキニル、または1~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のC₅-C₁₄アリールであり；

R₃およびR₄は、それぞれ独立して、H、0~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のヒドロカルビル、または置換ヘテロ原子であり、また、R₃とR₄は結合して、1~3個のヘテロ原子、すなわち、N、もしくはNとN、S、Oのいずれかを有する3~8員環を形成していてもよく、ただし、R₃がHである場合、R₄はH、フェニルのいずれでもない(すなわち、US2012122889の化合物17を除く))

20

を有する化合物、または該アミド化合物に対応するスルホンアミド、または該アミド化合物もしくは対応するスルホンアミドの薬学的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体が提供される。

【0007】

実施形態において、

R₁は、

- (a) 置換もしくは無置換のフェニル；
- (b) 置換もしくは無置換の2-ピリジン、3-ピリジン、もしくは4-ピリジン；
- (c) 置換もしくは無置換の、ナフチルもしくは3-アザナフチル；
- (d) 0~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル；または
- (e) 0~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、シクロペンテンもしくはシクロペンタジエン

30

であり；

R₁は、置換または無置換の、フェニル、シクロヘキシル、フラン、チオフェン、またはアゾールであり；

R₁は、置換または無置換の、フェニルまたはシクロヘキシルであり；

40

R₁は、置換または無置換のフェニルであり；

R₁は、フッ素置換フェニル(例えば、3,5-ジフルオロフェニル)または無置換フェニルであり；

R₂は、1~3個のヘテロ原子、すなわち、N、またはNとN、S、Oのいずれかを有する、置換または無置換の、C₃-C₆の飽和環または不飽和環であり；

R₂は、1~3個のヘテロ原子、すなわち、N、またはNとN、S、Oのいずれかを有する、置換または無置換のC₃-C₆飽和環であり、ヘテロ原子がNの場合は、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンなどであり、ヘテロ原子がNとOの場合は、例えば、オキサジリジン、イソオキサジリジン、オキサゼチジン、オキサゾリジン、オキサジナンなどであり、ヘテロ原子がNとSの場合は、例えば、チアジリジン、チアゼチジン、チア

50

ゾリジン、チアジナンなどであり、ヘテロ原子がNとNの場合は、例えば、ジアジリジン、ジアゼチジン、ジアゾリジン（ピラゾリジン）、ジアジナンなどであり；

R₂は、1～3個のヘテロ原子、すなわち、N、またはNとN、S、Oのいずれかを有する、置換または無置換のC₃-C₆不飽和環であり、ヘテロ原子がNの場合は、例えば、ピロール、ジヒドロピロール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジンなどであり、ヘテロ原子がNとN、S、Oのいずれかの場合は、例えば、アゾール（例えば、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ペンタゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、またはイソチアゾール）、ピリミジン、オキサジン、チアジン、トリアジン、オザジアジン、チアジアジンなどであり；

R₂は、1～3個のヘテロ原子、すなわち、N、またはNとN、S、Oのいずれかを有する、置換または無置換の、C₅の飽和環または不飽和環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはアリール）であり；

R₂は、ピロリジン、ジヒドロピラゾール、またはイソオキサゾリジンであり；

R₃とR₄は結合しておらず、R₃は、HまたはC₁-C₄アルキルであり、R₄は、C₃-C₁₄の環状基または複素環基であり、特に0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、C₃-C₉のシクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはシクロアルキニル、または0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のC₅-C₁₄アリールであり；

R₃とR₄は結合しておらず、R₃は、HまたはMeであり、R₄は、0～3個のヘテロ原子を有する置換または無置換のC₄-C₉環であり；

R₃とR₄は結合しておらず、R₃は、HまたはMeであり、R₄は、C₄-C₆シクロアルキルまたはピロリジンであり；

R₃とR₄は結合して、1～3個のヘテロ原子、すなわち、N、またはNとN、S、Oのいずれかを有する4～8員環を形成しており；

R₃とR₄は結合して4～6員のN含有ヘテロシクロアルキル環を形成し、また、第2の環、例えば、フェニルと縮合してイソインドリンなどを形成していてもよく；

R₃とR₄は結合して4～6員のN含有ヘテロシクロアルキル環を形成し、該N含有ヘテロシクロアルキル環は、リンカーL（例えば、-CH₂-、-O-、-CH-）を介してR₅（ここで、R₅は、C₃-C₁₄の環状基または複素環基であり、特に0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、C₃-C₉のシクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはシクロアルキニル、または0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のC₅-C₁₄アリールである）と結合しており；

Lは、-CH₂-、-O-、または-CH-であり；

R₅は、

(a) 置換もしくは無置換のフェニル；

(b) 置換もしくは無置換の2-ピリジン、3-ピリジン、もしくは4-ピリジン；

(c) 置換もしくは無置換の、ナフチルもしくは3-アザナフチル；

(d) 0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル；または

(e) 0～3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換の、シクロペンテンもしくはシクロペンタジエン

であり；

R₅は、置換または無置換の、フェニル、シクロヘキシル、フラン、チオフェン、またはアゾールであり；

R₅は、置換または無置換の、フェニルまたはシクロヘキシルであり；

R₅は、置換または無置換のフェニルであり；

R₅は、フッ素置換フェニル（例えば、3,5-ジフルオロフェニル）または無置換フェニルであり；かつ/あるいは、

前記化合物は、表1に記載の構造を有する。

【0008】

別の一態様では、本発明により、本発明の化合物と、1種以上の薬学的に許容される添

10

20

30

40

50

加剤とを含む医薬組成物であって、該化合物の治療有効量が単位剤形中に含まれる医薬組成物が提供される。

【0009】

別の一態様では、本発明により、ネクローシス、フェロトーシス、および/またはヒト受容体相互作用タンパク質1キナーゼ(RIP1)の阻害を必要とするヒトにおいて、これらを阻害するための医薬の製造における、本発明の化合物または組成物の使用が提供される。

【0010】

別の一態様では、本発明により、ネクローシス、フェロトーシス、および/もしくはヒト受容体相互作用タンパク質1キナーゼ(RIP1)の阻害を必要とするヒトにおいて、これらの阻害に使用するための、またはネクローシス、フェロトーシス、および/もしくはヒトRIP1の阻害を必要とするヒトに対するRIP1用医薬の製造に使用するための、本発明の化合物もしくは組成物が提供される。

10

【0011】

別の一態様では、本発明により、ネクローシス、フェロトーシス、および/またはヒト受容体相互作用タンパク質1キナーゼ(RIP1)を阻害する方法であって、これらの阻害を必要とするヒトに、本発明の化合物または組成物を投与することを含む方法が提供される。

【0012】

実施形態において、関連する疾患は、脳損傷、神経変性疾患、ウイルス感染症、免疫寛容、がんなどであり、例えば、膵臓がんおよびメラノーマにおける腫瘍免疫が亢進される。

【0013】

本発明は、本明細書に記載された個々の実施形態のあらゆる組み合わせを包含するものであり、それらはすべて本明細書に記載されているものとする。

20

【発明を実施するための形態】

【0014】

本明細書に記載されている実施例および実施形態は、単に本発明を説明するためのものであり、これらの実施例および実施形態に基づいて、様々な変形または変更が可能であることは当業者には明らかであり、またそのような変形または変更は本願の精神および範囲ならびに添付の請求項の範囲内に含まれるものである。本明細書に引用されたすべての出版物、特許および特許出願は、あらゆる目的のために、その全体が参照により本明細書に援用される。

30

【0015】

「アルキル」は、炭素数1~18、炭素数1~12または炭素数1~6の直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、1-プロピルまたはn-プロピル(「n-Pr」)、2-プロピルまたはイソプロピル(「i-Pr」)、1-ブチルまたはn-ブチル(「n-Bu」)、2-メチル-1-プロピルまたはイソブチル(「i-Bu」)、1-メチルプロピルまたはs-ブチル(「s-Bu」)、および1,1-ジメチルエチルまたはt-ブチル(「t-Bu」)が挙げられる。アルキル基のその他の例としては、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-1-ブチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-2-ブチル基および3,3-ジメチル-2-ブチル基が挙げられる。

40

【0016】

低級アルキルは、炭素数が1~8、好ましくは1~6、より好ましくは1~4であることを意味する。低級アルケニルまたは低級アルキニルは、炭素数が2~8、2~6または2~4であることを意味する。

【0017】

「アルケニル」は、少なくとも1つのC=C二重結合を含み、かつ炭素数2~18、炭素数2~12または炭素数2~6の直鎖または分岐鎖の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルケニル基の例は、エテニル基またはビニル基、プロパ-1-エニル基、プロパ-2-エ

50

ニル基、2-メチルプロパ-1-エニル基、ブタ-1-エニル基、ブタ-2-エニル基、ブタ-3-エニル基、ブタ-1,3-ジエニル基、2-メチルブタ-1,3-ジエン基、ヘキサ-1-エニル基、ヘキサ-2-エニル基、ヘキサ-3-エニル基、ヘキサ-4-エニル基、およびヘキサ-1,3-ジエニル基から選択してもよい。

【0018】

「アルキニル」は、少なくとも1つのC≡C三重結合を含み、かつ炭素数2~18、炭素数2~12または炭素数2~6の直鎖または分岐鎖の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル(プロパルギル)基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、および3-ブチニル基が挙げられる。

【0019】

「シクロアルキル」は、単環基および多環基(たとえば二環基および三環基)を含む、飽和環式炭化水素基および部分不飽和環式炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。たとえば、シクロアルキル基の炭素数は、3~12、3~8または3~6であってもよい。また、たとえば、シクロアルキル基は、炭素数3~12、炭素数3~8または炭素数3~6の単環基であってもよい。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-シクロペンタ-1-エニル基、1-シクロペンタ-2-エニル基、1-シクロペンタ-3-エニル基、シクロヘキシル基、1-シクロヘキサ-1-エニル基、1-シクロヘキサ-2-エニル基、1-シクロヘキサ-3-エニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、およびシクロドデシル基が挙げられる。二環式シクロアルキル基の例としては、[4,4]環系、[4,5]環系、[5,5]環系、[5,6]環系および[6,6]環系から選択される二環基として7~12個の環原子が配置された基、ならびにビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタンおよびビシクロ[3.2.2]ノナンから選択される架橋二環基として7~12個の環原子が配置された基が挙げられる。これらの環は、飽和していてもよく、少なくとも1つの二重結合を有していてもよい(すなわち部分的に不飽和であってもよい)が、完全には共役しておらず、本明細書で定義されるような芳香環ではない。

【0020】

本明細書において「アリール」は、5員または6員の炭素環式芳香環(たとえばフェニルなど);少なくとも1つの環が炭素環式芳香族である二環系(7~12員の二環系など)(たとえば、ナフタレン、インダンおよび1,2,3,4-テトラヒドロキノリンから選択される二環系など);ならびに少なくとも1つの環が炭素環式芳香族である三環系(10~15員の三環系など)(たとえばフルオレンなど)から選択される基を指す。

【0021】

たとえば、アリール基は、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~7員のシクロアルキル環または複素環と縮合した5員または6員の炭素環式芳香環から選択され、炭素環式芳香環が複素環と縮合している場合、結合点は炭素環式芳香環にあり、炭素環式芳香環がシクロアルキル基と縮合している場合、結合点は、炭素環式芳香環にあってもよく、シクロアルキル基にあってもよい。置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価基は、置換フェニレン基と呼ばれる。名称が「イル」で終わる一価の多環式炭化水素基において、自由原子価を有する炭素原子から1つの水素原子を除去することにより得られる二価の基は、それに対応する一価の基の名称に「イデン」を付けて命名され、たとえば、2つの結合点を有するナフチル基は、ナフチリデンと呼ばれる。

【0022】

「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、BrまたはIを指す。

【0023】

「ヘテロアルキル」は、少なくとも1個のヘテロ原子を含むアルキルを指す。

【0024】

「ヘテロアリール」は、N、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である5~7員の芳香族単環基;N、OおよびSから選択

10

20

30

40

50

される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である8～12員の二環基であって、少なくとも一方の環が芳香環であり、少なくとも1個のヘテロ原子が該芳香環に存在する二環基；ならびに、N、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である11～14員の三環基であって、少なくとも1つの環が芳香環であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環に存在する三環基から選択される基を指す。

【0025】

たとえば、ヘテロアリアル基には、5～7員のシクロアルキル環と縮合した5～7員の複素環式芳香環が含まれる。このような、1つの環のみに少なくとも1個のヘテロ原子が含まれる縮合二環式ヘテロアリアル環系では、結合点は、複素環式芳香環にあってもよく、シクロアルキル環にあってもよい。

10

【0026】

ヘテロアリアル基において、S原子とO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接していない。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基におけるS原子とO原子の総数は2以下である。いくつかの実施形態において、芳香族複素環におけるS原子とO原子の総数は1以下である。

【0027】

ヘテロアリアル基の例としては、（結合位置を1位として番号を付けた場合）ピリジル（たとえば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル）、シンノリニル、ピラジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,4-イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、トリアジニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、フタラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、トリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、ピロロピリジニル（たとえば1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）、ピラゾロピリジニル（たとえば1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル）、ベンゾオキサゾリル（たとえばベンゾ[d]オキサゾール-6-イル）、プテリジニル、プリニル、1-オキサ-2,3-ジアゾリル、1-オキサ-2,4-ジアゾリル、1-オキサ-2,5-ジアゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、1-チア-2,3-ジアゾリル、1-チア-2,4-ジアゾリル、1-チア-2,5-ジアゾリル、1-チア-3,4-ジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ベンゾチアゾリル（たとえばベンゾ[d]チアゾール-6-イル）、インダゾリル（たとえば1H-インダゾール-5-イル）および5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0028】

「複素環式」、「複素環」または「ヘテロシクリル」は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子に加えて、少なくとも1個の炭素原子を含む4～12員の単環式、二環式または三環式の飽和環または部分不飽和環から選択される環を指す。また、「複素環」は、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5～7員の複素環が、5員、6員および/または7員のシクロアルキル環、炭素環式芳香環または複素環式芳香環と縮合した基も指し、該複素環が炭素環式芳香環または複素環式芳香環と縮合している場合、結合点は該複素環にあり、該複素環がシクロアルキルと縮合している場合、結合点は、シクロアルキル環にあってもよく、該複素環にあってもよい。

40

【0029】

さらに、「複素環」は、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む脂肪族スピロ環も指すが、この場合、結合点は複素環にある。これらの環は、飽和していてもよく、少なくとも1つの二重結合を有していてもよい（すなわち部分的に不飽和であってもよい）。複素環はオキソで置換されていてもよい。結合点は、複素環の炭素にあってもよく、複素環のヘテロ原子にあってもよい。複素環は、本明細書で定義されるヘテロアリアルではない。

50

【 0 0 3 0 】

複素環の例としては、（結合位置を1位として番号を付けた場合）1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、2,4-イミダゾリジニル、2,3-ピラゾリジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2,5-ピペラジニル、ピラニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジオキセパニル、1,4-オキサチエパニル、1,4-オキサアゼパニル、1,4-ジチエパニル、1,4-チアゼパニル、1,4-ジアゼパン、1,4-ジチアニル、1,4-アザチアニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、ピリミジニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニルおよびアザピシクロ[2.2.2]ヘキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。置換複素環には、1つ以上のオキソ部分で置換された環系、たとえば、ピペリジニルN-オキシド、モルホリニル-N-オキシド、1-オキソ-1-チオモルホリニルおよび1,1-ジオキソ-1-チオモルホリニルなども含まれる。

10

20

【 0 0 3 1 】

本明細書において「縮合環」は、2つの環が2個の環原子と1本の結合のみを共有する多環系（たとえば二環系または三環系）を指す。縮合環の例として、前述した[4,4]環系、[4,5]環系、[5,5]環系、[5,6]環系および[6,6]環系から選択される二環基として7~12個の環原子が配置された基などの、縮合二環式シクロアルキル環；前述した7~12員の二環式アリール環系などの縮合二環式アリール環；前述した10~15員の三環式アリール環系などの縮合三環式アリール環；前述した8~12員の二環式ヘテロアリール環などの縮合二環式ヘテロアリール環；前述した11~14員の三環式ヘテロアリール環などの縮合三環式ヘテロアリール環；ならびに前述した縮合二環式ヘテロシクリル環および縮合三環式ヘテロシクリル環を挙げることができる。

30

【 0 0 3 2 】

実施形態において、置換基は、置換されていてもよいヘテロ原子、および置換されていてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよく、環状であってもよいC₁-C₁₈ヒドロカルビルから選択される。特に、置換されていてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよく、環状であってもよいC₁-C₁₈ヒドロカルビルは、置換されていてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよく、環状であってもよいアルキル、アルケニルもしくはアルキニル、もしくは置換されていてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよいアリールであり、かつ/または置換されていてもよいヘテロ原子は、ハロゲン、置換されていてもよいヒドロキシル（アルコキシ、アリールオキシなど）、置換されていてもよいアシル（ホルミル、アルカノイル、カルバモイル、カルボキシル、アミドなど）、置換されていてもよいアミノ（アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミド、スルファミジルなど）、置換されていてもよいチオール（メルカプト、アルキルチオール、アリールチオールなど）、置換されていてもよいスルフィニルもしくはスルホニル（アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルなど）、ニトロもしくはシアノである。

40

【 0 0 3 3 】

実施形態において、置換基は、ハロゲン、-R'、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-C(O)NR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'R''C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R''R''、₂NRR'-SQ、-NR₂R''CO-NH-C(NH)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S₂O、-SQNR'R''、-NR₂R''SON、-NO₂、-N₃、-CH(Ph)₂、パーフルオロ(C₁-C₄)アルコキシおよびパーフルオロ(C₁-C₄)アル

50

キルから選択され、置換基の数は0~3個であり、0個、1個または2個の置換基を有する基が特に好ましい。R'、R''およびR'''は、それぞれ独立して、水素、無置換のアルキルもしくはヘテロアルキル、1~3個のハロゲンで置換された(C₁-C₈)アルキルもしくはヘテロアルキル、無置換のアリール、1~3個のハロゲンで置換されたアリール、無置換のアルキル基、無置換のアルコキシ基、無置換のチオアルコキシ基、またはアリール-(C₁-C₄)アルキル基を指す。R'およびR''が同じ窒素原子に結合している場合、R'およびR''はこの窒素原子と一緒に5員環、6員環または7員環を形成することができる。したがって、-NR'R''は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含み、「アルキル」は、トリハロアルキル(たとえば-CF₃や-CH₂CF₃)などの基を含み、アリール基が1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンである場合、このアリール基は、置換または無置換の(C₃-C₇)スピロシクロアルキル基で置換されていてもよい。この(C₃-C₇)スピロシクロアルキル基は、本明細書で定義される「シクロアルキル」と同様に置換されていてもよい。

【0034】

好ましい置換基は、ハロゲン、-R'、-OR'、=O、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(R')R'、-C(O)R'、-OR'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'R''C(O)R'、-NRR''-CO₂NR'R''、-S(O)₂R'、-SONR'R''、-NR₂R'、SON、-NO₂、パーフルオロ(C₁-C₄)アルコキシおよびパーフルオロ(C₁-C₄)アルキルから選択される(ここで、R'およびR''は上記で定義したとおりである)。

【0035】

好ましい置換基は本明細書において開示されており、その具体例は、表、構造、実施例および請求項に記載されており、本発明の様々な化合物に適用してもよく、すなわち、所与の化合物の置換基と別の化合物を組み合わせ使用してもよい。

【0036】

特定の実施形態において、適用可能な置換基は、それぞれ独立して、置換もしくは無置換のヘテロ原子、0~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のC₁-C₆アルキル、0~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のC₂-C₆アルケニル、0~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のC₂-C₆アルキニル、または0~3個のヘテロ原子を有する置換もしくは無置換のC₆-C₁₄アリールであり、各ヘテロ原子はそれぞれ独立して酸素、リン、硫黄または窒素である。

【0037】

さらに特定の実施形態において、適用可能な置換基は、それぞれ独立して、アルデヒド、アルジミン、アルカノイルオキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルオキシ、アルキル、アミン、アゾ、ハロゲン、カルバモイル、カルボニル、カルボキサミド、カルボキシル、シアニル、エステル、ハロ、ハロホルミル、ヒドロパーオキシル、ヒドロキシル、イミン、イソシアニド、イソシアネート、N-tert-ブトキシカルボニル、ニトラート、ニトリル、ニトリット、ニトロ、ニトロソ、ホスフェート、ホスホノ、スルフィド、スルホニル、スルホ、スルフヒドリル、チオール、チオシアニル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメチルエーテル(OCF₃)である。

【0038】

本発明の化合物は不斉中心を有していてもよく、したがって、エナンチオマーとして存在していてもよい。本発明の化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、さらにジアステレオマーとして存在していてもよい。エナンチオマーおよびジアステレオマーは、より広い定義である立体異性体に含まれる。実質的に純粋に分割されたエナンチオマー、そのラセミ体混合物、ジアステレオマーの混合物などの、存在しうるあらゆる立体異性体が発明に含まれるものとする。また、本発明の化合物のあらゆる立体異性体および/またはその薬学的に許容される塩が発明に含まれるものとする。本明細書に特に記載がない限り、1種の異性体に対する言及は、存在しうるあらゆる異性体にも適用されるものとする。異性体組成が明記されていない場合、存在しうるあらゆる異性体が含まれるものとする。

【0039】

「実質的に純粋」とは、目的の立体異性体が、その他の立体異性体を、35重量%以下、

たとえば30重量%以下、さらにたとえば25重量%以下、さらにたとえば20重量%以下しか含んでいないことを意味する。いくつかの実施形態において、「実質的に純粋」とは、目的の立体異性体が、その他の立体異性体を、10重量%以下、たとえば5重量%以下、たとえば1重量%以下しか含んでいないことを意味する。

【0040】

本明細書に具体的な記載がない限り、本発明の化合物がオレフィン二重結合を有する場合、このような二重結合は、E幾何異性体とZ幾何異性体の両方が含まれることを意味する。

【0041】

本発明の化合物のいくつかは、水素の結合点が異なってもよく、このような化合物を互変異性体と呼ぶ。たとえば、カルボニル基(-CH₂C(O)-)を有する化合物(ケト型)は、互変異性によりヒドロキシル基(-CH=C(OH)-)(エノール型)を形成することがある。該当する場合は、ケト型とエノール型の両方、ケト型とエノール型のいずれか、およびケト型とエノール型の混合物が含まれるものとする。

10

【0042】

様々な反応生成物を互いに分離したり、かつ/または出発原料から反応生成物を分離すると有利な場合がある。各工程または一連の工程で得られる所望の生成物を、当技術分野で一般的な技術により、所望の均質性が得られるまで、分離および/または精製(以下、「分離」と呼ぶ)する。通常、このような分離には、多相抽出、単一溶媒または混合溶媒からの結晶化、蒸留、昇華またはクロマトグラフィーが含まれる。クロマトグラフィーには様々な方法が含まれ、たとえば、逆相クロマトグラフィーおよび順相クロマトグラフィー; サイズ排除クロマトグラフィー; イオン交換クロマトグラフィー; 高圧、中圧および低圧での液体クロマトグラフ法およびクロマトグラフ装置; 少量分析クロマトグラフィー; 疑似移動床(「SMB」)クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、分取厚層クロマトグラフィー; 少量薄層クロマトグラフィー技術、ならびにフラッシュクロマトグラフィー技術が挙げられる。当業者であれば、所望の分離を最も達成できそうな技術を適用することができるであろう。

20

【0043】

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶化などの当業者に公知の方法を使用して、物理化学的差異に基づいて各ジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマー混合物は、適切な光学活性化合物(たとえば、キラルアルコールやモッシャー酸塩化物などのキラル補助剤)と反応させてジアステレオマー混合物に変換した後、ジアステレオマーを分離し、得られた各ジアステレオマーを、それぞれに対応する純粋なエナンチオマーに変換(たとえば加水分解)することによって、エナンチオマーを分離することができる。エナンチオマーは、キラルHPLCカラムを使用して分離することもできる。

30

【0044】

単一の立体異性体(たとえば、実質的に純粋なエナンチオマー)は、光学活性な分割剤を使用してジアステレオマーを形成させるなどの方法でラセミ混合物を分割することによって得てもよい。本発明のキラル化合物からなるラセミ混合物は、適切な方法によって分離および単離することができ、たとえば(1)キラル化合物を作用させてイオン性ジアステレオマー塩を形成させ、分別結晶化などの方法で分離する方法、(2)キラル誘導体化試薬を使用してジアステレオマー化合物を形成させ、ジアステレオマーを分離し、純粋な立体異性体に変換する方法、および(3)キラル条件下で、実質的に純粋な立体異性体または富化された立体異性体を直接分離する方法によって分離および単離することができる。

40

【0045】

「薬学的に許容される塩」として、たとえば、塩酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩などから選択される無機酸塩、およびたとえば、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安

50

息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、アルカン酸塩（酢酸塩など）、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （ n は0～4から選択される）との塩などから選択される有機酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。同様に、薬学的に許容されるカチオンの例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

さらに、化合物が酸付加塩として得られた場合、この酸付加塩の溶液を塩基性にすることによって遊離塩基を得ることができる。これとは逆に、得られた生成物が遊離塩基である場合、塩基性化合物から酸付加塩を調製する従来の方法に従って、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、得られた溶液を酸で処理することによって付加塩（薬学的に許容される付加塩など）を得てもよい。当業者であれば、過度の実験を行うことなく、使用可能な様々な合成方法を適切に選択して、薬学的に許容される無毒な付加塩を調製することができるであろう。

10

【0047】

「治療すること」、「治療する」または「治療」は、少なくとも1種の化合物、少なくとも1種のその立体異性体、および/または少なくとも1種のそれらの薬学的に許容される塩を、これらの投与が必要であると認められた対象に投与することを指す。

【0048】

「有効量」は、対象における疾患または障害の「治療」に有効であり、たとえば投与した場合などに、組織、系、動物またはヒトにおいて所望の生物学的反応または医学的反応をある程度有意な程度で誘導し、治療の対象となる病態または障害の1つ以上の症状の進展を阻止したり、これらの症状をある程度まで緩和したりするのに十分な量の少なくとも1種の化合物、少なくとも1種のその立体異性体および/または少なくとも1種のそれらの薬学的に許容される塩を指す。治療有効量は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療を受ける哺乳動物の年齢や体重などに応じて異なる。

20

【0049】

「少なくとも1つの置換基」は、たとえば1～4つの置換基、たとえば1～3つの置換基、さらにたとえば1つまたは2つの置換基を含む。たとえば、本明細書において「少なくとも1つの置換基 R^{16} 」は、本明細書に記載の R^{16} の一覧から選択される1～4つの置換基、たとえば1～3つの置換基、さらにたとえば1つまたは2つの置換基を含む。

30

【0050】

本発明の化合物、その立体異性体およびそれらの薬学的に許容される塩を単独で使用して治療を行ってもよく、あるいは本発明の化合物、その立体異性体およびそれらの薬学的に許容される塩を少なくとも1種の別の治療剤と併用して治療を行ってもよい。いくつかの実施形態において、本発明の化合物、その立体異性体およびそれらの薬学的に許容される塩は、少なくとも1種のさらなる治療剤と併用することができる。本明細書で開示される化合物および/または1種の薬学的に許容される塩は、少なくとも1種の別の治療剤と一緒に1つの単位剤形として、またはそれぞれ別々の剤形として投与してもよい。別々の剤形として投与する場合、少なくとも1種の別の治療剤は、本明細書で開示される化合物および/または1種の薬学的に許容される塩の投与前、それと同時、またはその後にも投与してもよい。

40

【0051】

さらに、本発明の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む組成物を提供する。

【0052】

本発明の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩を含む組成物は、経口投与、局所投与、直腸投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、埋め込みリザーバーからの投与などの様々な公知の方法で投与することができるが、いずれの場合も、最も適切な経路は、各レシピエント、ならびに有効成分の投与を行う病態の特性および重症度によって決定される。本明細書において「非経口」は、皮下注射、皮内注射、静脈内

50

注射、筋肉内注射、関節内注射、動脈内注射、滑液包内注射、胸骨内注射、髄腔内注射、病巣内注射、頭蓋内注射または輸注を包含する。本明細書で開示される組成物は、簡便に単位剤形として提供してもよく、当技術分野でよく知られている方法であれば、どのような方法で調製してもよい。

【0053】

本発明の化合物、その立体異性体およびそれらの薬学的に許容される塩は、カプセル剤、錠剤、トローチ剤、糖衣錠、顆粒剤、散剤などの固形剤形で、あるいはエリキシル剤、シロップ剤、乳剤、分散剤、懸濁剤などの液体剤形で経口投与することができる。また、本明細書で開示される本発明の化合物、その立体異性体およびそれらの薬学的に許容される塩は、分散剤、懸濁剤、液剤などの無菌液体剤形で非経口投与することもできる。本明細書で開示される本発明の化合物、その立体異性体およびそれらの薬学的に許容される塩は、その他の剤形を使用して投与することもでき、局所投与用の軟膏剤、クリーム剤、点滴剤、経皮パッチまたは散剤として投与することもでき、眼投与用の眼科用液剤または眼科用懸濁剤（すなわち点眼剤）として投与することもでき、吸入用または鼻腔内投与用のエアゾールスプレーまたはエアゾールパウダー組成物として投与することもでき、直腸投与用または腔内投与用のクリーム剤、軟膏剤、スプレー剤または坐剤として投与することもできる。

10

【0054】

本明細書で開示される化合物および/または少なくとも1種のその薬学的に許容される塩と、乳糖、デンプン、セルロース誘導體、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末担体とを含むゼラチンカプセル剤を使用することもできる。同様の希釈剤を使用して圧縮錠剤を製造することもできる。錠剤およびカプセル剤は、一定時間にわたって薬剤を連続放出するための徐放製剤として製造することもできる。圧縮錠剤を糖類でコーティングしたり、フィルムでコーティングしたりすることにより、不快な味をマスクしたり、錠剤を大気から保護したりすることができ、あるいは腸溶コーティングを施すことにより、消化管において選択的に崩壊させることもできる。

20

【0055】

経口投与用の液体剤形は、患者が服用しやすいように、着色剤および香料から選択される少なくとも1種の添加剤をさらに含むことができる。

【0056】

通常、非経口液剤用の適切な担体の例として、水、適切な油剤、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、関連する糖溶液、およびグリコール類（プロピレングリコールやポリエチレングリコールなど）を挙げることができる。非経口投与用の液剤は、本明細書に記載の少なくとも1種の化合物の水溶性塩、少なくとも1種の適切な安定化剤、および、必要であれば、少なくとも1種の緩衝物質を含んでもよい。適切な安定化剤の例として、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸などの抗酸化剤を挙げることができ、これらを単独または組み合わせて使用することができる。また、適切な安定化剤の例として、クエン酸もしくはその塩、またはEDTAナトリウムを使用することもできる。さらに、非経口液剤は、たとえば塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、プロピルパラベンおよびクロロブタノールから選択される少なくとも1種の保存剤を含んでもよい。

30

40

【0057】

薬学的に許容される担体は、たとえば、組成物中の有効成分と適合性があり（いくつかの実施形態においては、有効成分を安定化でき）、治療を受ける対象に対して有害ではない担体から選択される。たとえば、シクロデキストリン（シクロデキストリンは、本明細書で開示される少なくとも1種の化合物および/または少なくとも1種の薬学的に許容される塩と溶解性の高い特定の錯体を形成可能である）などの可溶化剤を、有効成分の送達用の医薬添加剤として使用することができる。その他の担体の例としては、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウムおよび顔料（D&C Yellow #10など）が挙げられる。薬学的に許容される適切な担体は、当技術分野

50

における標準的な参考書であるRemington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolに記載されている。

【0058】

吸入投与する場合、本発明の化合物、その立体異性体およびそれらの薬学的に許容される塩は、簡便に、加圧容器または吸入器からエアロゾルスプレーの形態で送達してもよい。また、本発明の化合物、その立体異性体およびそれらの薬学的に許容される塩は、粉末の状態で、散剤として製剤化して送達してもよく、このような粉末組成物は、吹送用粉末吸入器を使用して吸入してもよい。吸入用の送達系の一例として、定量吸入(MDI)エアロゾルを挙げることができ、このような定量吸入(MDI)エアロゾルは、たとえばフルオロカーボンや炭化水素などから選択される少なくとも1種の適切な噴射剤中に、本明細書

10

【0059】

眼投与する場合、本発明の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩を適切な眼科用溶媒中に適切な重量パーセントで含む懸濁剤または液剤として眼科用製剤を製剤化してもよく、これによって、本発明の化合物、その立体異性体または少なくとも1種のそれらの薬学的に許容される塩が角膜および眼の内部に浸透するのに十分な時間にわたって、本発明の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩と眼の表面との接触が維持される。

【0060】

本明細書で開示される本発明の化合物、その立体異性体およびそれらの薬学的に許容される塩の投与に有用な医薬剤形として、硬ゼラチンカプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤、錠剤、非経口注射剤および経口懸濁剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0061】

投与量は、レシピエントの年齢、健康状態および体重、疾患の程度、併用療法を実施している場合はその種類、治療の頻度、所望の作用の特性などの要因によって決定される。通常、有効成分の1日投与量は一概には決められないが、たとえば1日あたり0.1~2000mgであってもよい。たとえば、10~500mgを1日1回または複数回投与すると、所望の結果を得るのに有効である場合がある。

【0062】

いくつかの実施形態において、たとえば、本明細書で開示される粉末状の本発明の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩100mg、乳糖150mg、セルロース50mgおよびステアリン酸マグネシウム6mgを、2つのシェルからなる標準的な硬ゼラチンカプセルに充填することによって、多数の単位カプセル剤を調製することができる。

30

【0063】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩と、大豆油、綿実油、オリーブ油などの消化性の油との混合物を調製し、容積式ポンプを使用してゼラチンに注入することによって、100mgの有効成分を含む軟ゼラチンカプセル剤を調製することができる。得られたカプセルは、洗浄後、乾燥する。

【0064】

いくつかの実施形態において、たとえば、1回分の投薬量に、本発明の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩100mg、コロイド状二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微結晶性セルロース275mg、デンプン11mgおよび乳糖98.8mgが含まれるような錠剤を、従来の方法により大量に調製することができる。味を良くしたり、吸収を遅らせたりするために、適切なコーティングを施してもよい。

40

【0065】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物および/または少なくとも1種のそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは薬学的に許容される塩1.5重量%を、プロピレングリコール10体積%中に加えて攪拌することによって、注射での投与に適切な非経口組成物を調製することができる。得られた溶液は、注射用水で所望の量とし、滅

50

菌する。

【0066】

いくつかの実施形態において、経口投与用の水性懸濁剤を調製することができる。たとえば、微粉化した本発明の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩100mg、カルボキシメチルセルロースナトリウム100mg、安息香酸ナトリウム5mg、ソルビトール溶液（米国薬局方）1.0gおよびバニリン0.025mlを含む水性懸濁剤5mlを使用することができる。

【0067】

本発明の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩を段階的に投与したり、少なくとも1種の別の治療剤とともに投与する場合、通常、同じ剤形を使用することができる。薬剤を物理的に組み合わせる場合、組み合わせる薬剤同士の適合性に応じて剤形および投与経路を選択すべきである。したがって、「同時投与」は、少なくとも2種の薬剤の同時投与または連続投与を含み、あるいは少なくとも2種の有効成分の多剤混合薬としての投与を含むと理解される。

10

【0068】

本明細書で開示される化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩は、単一の有効成分として投与ことができ、あるいは少なくとも1種の第2の有効成分と組み合わせて投与することができる。

【0069】

本発明の化合物は、医薬組成物または医薬製剤に組み込まれる。医薬組成物は、薬学的に許容される希釈剤および/または担体を含み、すなわち、生理学的に適合性があり、実質的に病原性不純物を含まない希釈剤または担体を含む。適切な添加剤または担体、および投与可能な組成物を調製する方法は、当業者に公知または明らかであり、Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Co, NJ (1991)などの刊行物にさらに詳細に記載されている。医薬組成物は、当技術分野において公知の放出制御組成物または徐放性組成物の形態であってもよい。様々な用途において、本発明の化合物は朝/昼間に投与され、夜間は休薬時間とする。

20

【0070】

本発明の化合物は、そのまま使用してもよく、あるいは塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの薬学的に許容される塩の形態で使用してもよい。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を有している場合、無溶媒あるいは適切な不活性溶媒中で所望の塩基を添加することにより塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、マグネシウム塩などが挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を有している場合、無溶媒あるいは適切な不活性溶媒中で所望の酸を添加することにより塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、硫酸塩、硫酸水素塩、ヨウ化水素酸塩、亜リン酸塩などの無機酸由来の塩、および酢酸塩、プロピオン酸塩、イソ酪酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トリルスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などの、比較的毒性のない有機酸由来の塩が挙げられる。アルギニン酸塩などのアミノ酸塩、およびグルクロン酸塩またはガラクトン酸塩などの有機酸塩も含まれる（たとえば、Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい）。

30

40

【0071】

従来の方法により、前記塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を単離することによって、中性の化合物を再生してもよい。親化合物は、極性溶媒への溶解度などの物理的特性の点で様々な塩の形態と異なるが、本発明の目的に対してその他の点では、塩は親化合物と同等である。

50

【0072】

本発明は、塩の形態に加えて、プロドラッグの形態の化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下において容易に化学的に変化して本発明の化合物へと変換される化合物である。さらに、プロドラッグは、エクスピボ環境での化学的方法または生化学的方法によって本発明の化合物へと変換することができる。たとえば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬とともに経皮パッチのリザーバー内に封入すると、本発明の化合物に徐々に変換することができる。いくつかの状況下では、プロドラッグは親薬物よりも投与が容易であるため、有用である場合が多い。たとえば、プロドラッグは、経口投与によるバイオアベイラビリティが親薬物よりも良好である場合がある。また、プロドラッグは、薬理的組成物中での溶解度が親薬物よりも高い場合がある。様々なプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知であり、たとえば、加水分解または酸化的活性化を利用したプロドラッグなどが知られている。プロドラッグの例として、エステル（「プロドラッグ」）として投与され、代謝的に加水分解されて活性体であるカルボン酸に変換される本発明の化合物を挙げることができるが、これに限定されない。

10

【0073】

本発明の特定の化合物は、溶媒和されていない形態で存在していてもよく、水和形態を含む溶媒和された形態で存在していてもよい。通常、溶媒和形態は、溶媒和されていない形態と同じであり、本発明の範囲内に含まれるものとする。本発明の特定の化合物は、様々な結晶形態で存在していてもよく、非晶質形態で存在していてもよい。通常、本発明で想定される用途においては、あらゆる物理的形態が等価であり、いずれも本発明の範囲内に含まれるものとする。

20

【0074】

本発明の化合物のうちのいくつかは、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、本発明の化合物のラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体および個々の異性体はいずれも本発明の範囲内に含まれるものとする。

【0075】

本発明の化合物は、重水素などの同位体原子を自然界では見られない割合で構成原子の1個以上に含んでいてもよく、たとえば、メチルの代わりに $-CD_3$ 、 CD_2H または CDH_2 を含んでいてもよい。たとえば、本発明の化合物は、たとえばトリチウム（ 3H ）、ヨウ素125（ ^{125}I ）、炭素14（ ^{14}C ）などの放射性同位体で放射性標識されていてもよい。同位体を含む本発明の化合物は、放射性であるか非放射性であるかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されるものとする。

30

【0076】

本発明の化合物は、通常、「治療有効量」で投与され、すなわち、組織、系、動物またはヒトにおいて、研究者、獣医、医師またはその他の臨床医が探求する生物学的反応または医学的反応を誘導することが可能な量の本発明の化合物が投与される。「治療有効量」は、本発明の化合物を投与した場合に、治療の対象となる病態または障害の1つ以上の症状の進展を阻止したり、これらの症状をある程度まで緩和したりするのに十分な量の化合物を包含する。治療有効量は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療を受ける哺乳動物の年齢や体重などに応じて異なる。

40

【0077】

前記接触は、通常、一般式I（前記参照）を有する1種以上の化合物の有効量を対象に投与することによって達成され、前述の様々な実施形態を包含する。通常、約0.1~50mg/kg、好ましくは0.5~10mg/kg、より好ましくは1~10mg/kgの治療投与量となるように調整して投与が行われるが、最適な投与量は化合物に応じて異なり、通常、実験を行うことにより化合物ごとに決定される。

【0078】

「単位剤形」は、ヒト対象およびその他の哺乳動物に対する単位用量として適切な、物理的に分割された単位を指し、各単位は、所望の治療効果がもたらされるように計算された所定量の活性物質と、適切な医薬添加剤とを含む。典型的な単位剤形として、あらかじ

50

め計量した液体組成物を充填したアンプルまたはシリンジが挙げられ、固形組成物の場合は、丸剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤などが挙げられる。このような組成物において、ミメティックは、通常、(約0.1~約50重量%、または好ましくは約1~約40重量%の)微量成分として含まれ、所望の投与形態の形成を容易にするための加工助剤および様々な溶媒または担体が残りを占める。単位剤形製剤は、単位あたり約5mg、約10mg、約25mg、約50mg、約100mg、約250mg、約500mgまたは約1,000mgであることが好ましい。特定の一実施形態において、単位剤形は、連続使用に適したマルチパック包装に包装されており、たとえば、少なくとも6個、9個または12個の単位剤形を含むシートを含むブリスター包装に包装されている。

【0079】

本発明の組成物は、プログラムされた細胞死の治療のために、別の化合物と共に製剤化してもよく、かつ/または共に投与してもよい。

【0080】

10

20

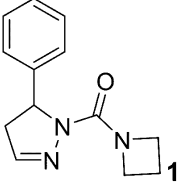
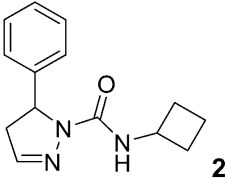
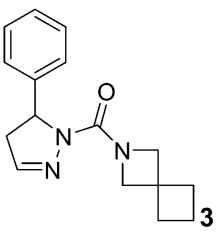
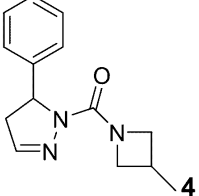
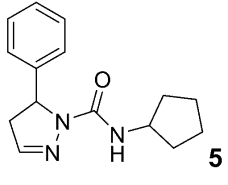
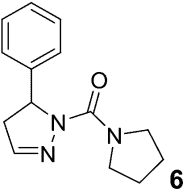
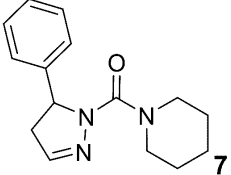
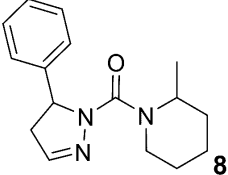
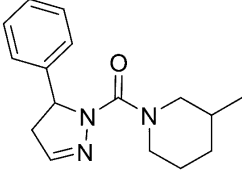
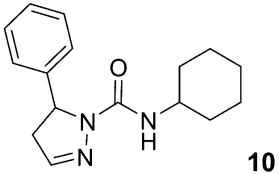
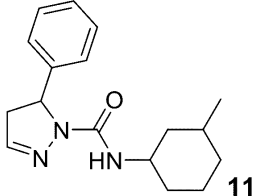
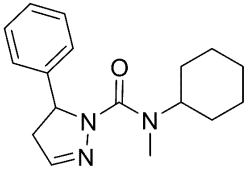
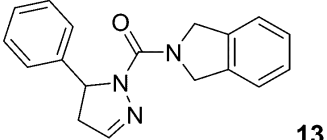
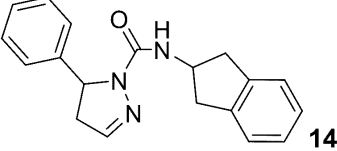
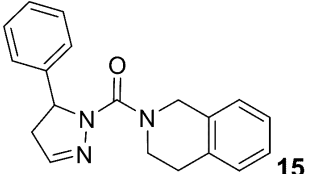
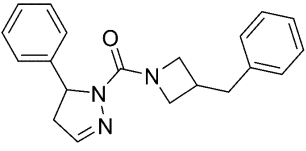
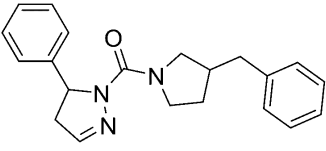
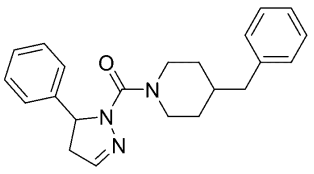
30

40

50

【表 1】

表 1: 活性化合物

 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18

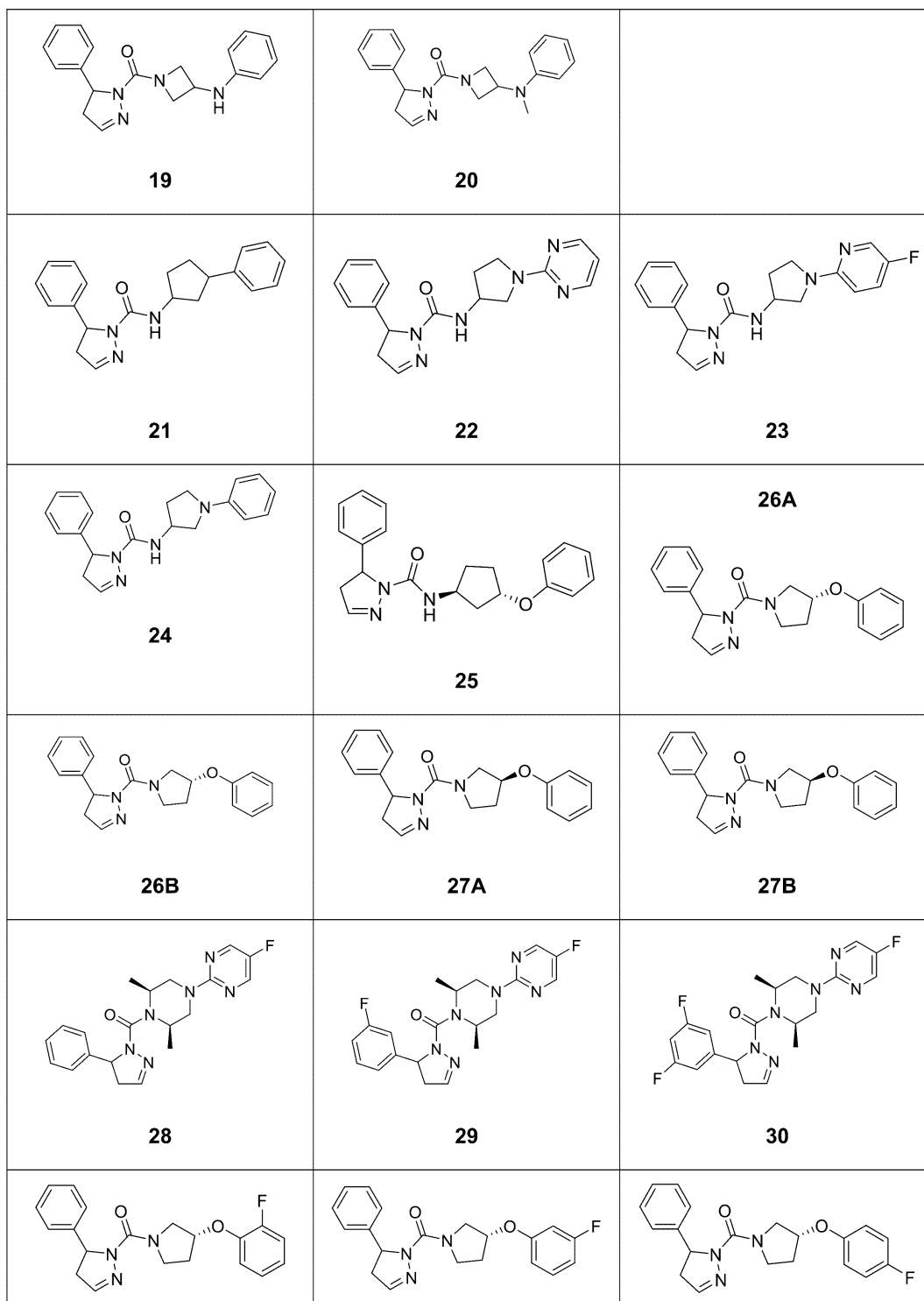
10

20

30

40

50



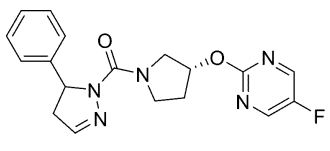
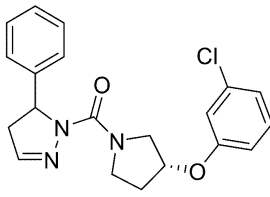
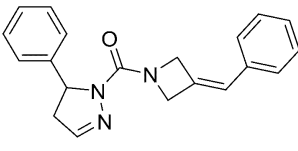
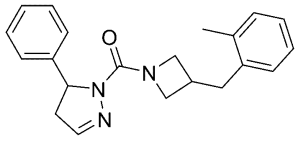
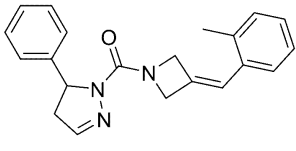
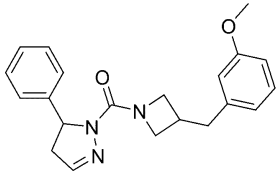
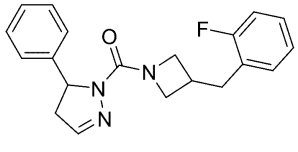
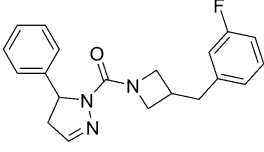
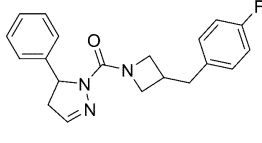
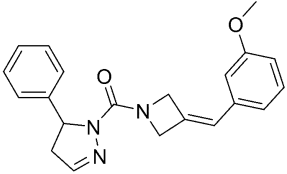
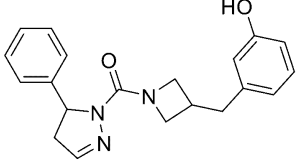
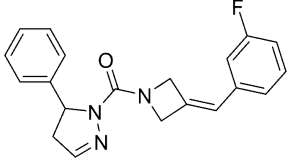
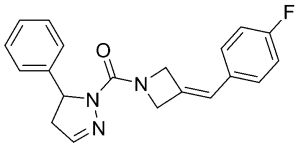
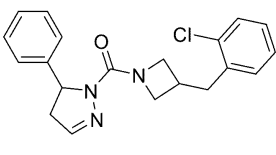
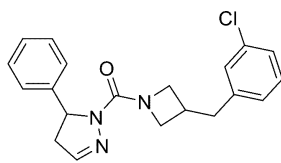
10

20

30

40

50

<p style="text-align: center;">31</p>  <p style="text-align: center;">34</p>	<p style="text-align: center;">32</p>  <p style="text-align: center;">35</p>	<p style="text-align: center;">33</p>  <p style="text-align: center;">36</p>
 <p style="text-align: center;">37</p>	 <p style="text-align: center;">38</p>	 <p style="text-align: center;">39</p>
 <p style="text-align: center;">40</p>	 <p style="text-align: center;">41</p>	 <p style="text-align: center;">42</p>
 <p style="text-align: center;">43</p>	 <p style="text-align: center;">44</p>	 <p style="text-align: center;">45</p>
 <p style="text-align: center;">46</p>	 <p style="text-align: center;">47</p>	 <p style="text-align: center;">48</p>

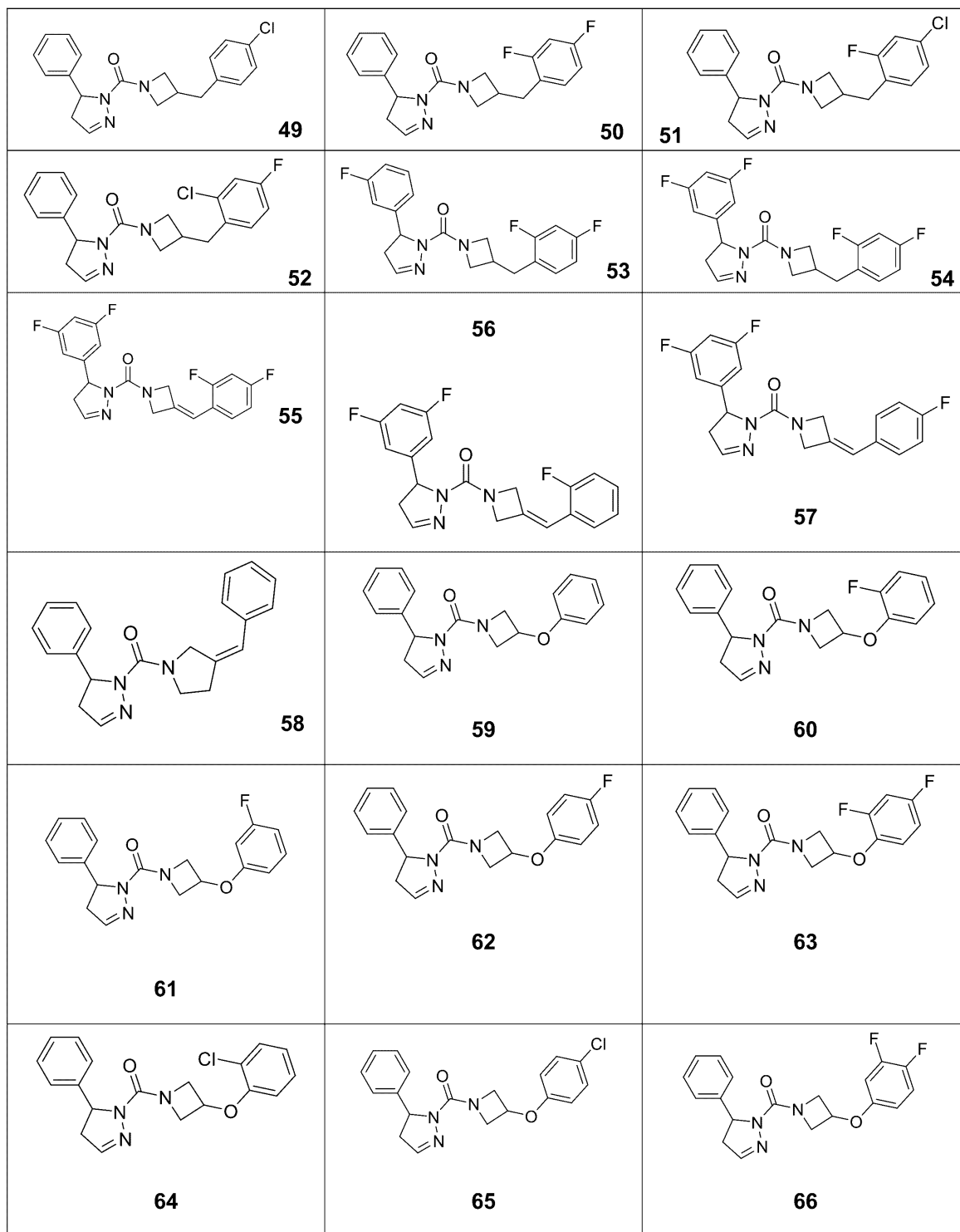
10

20

30

40

50



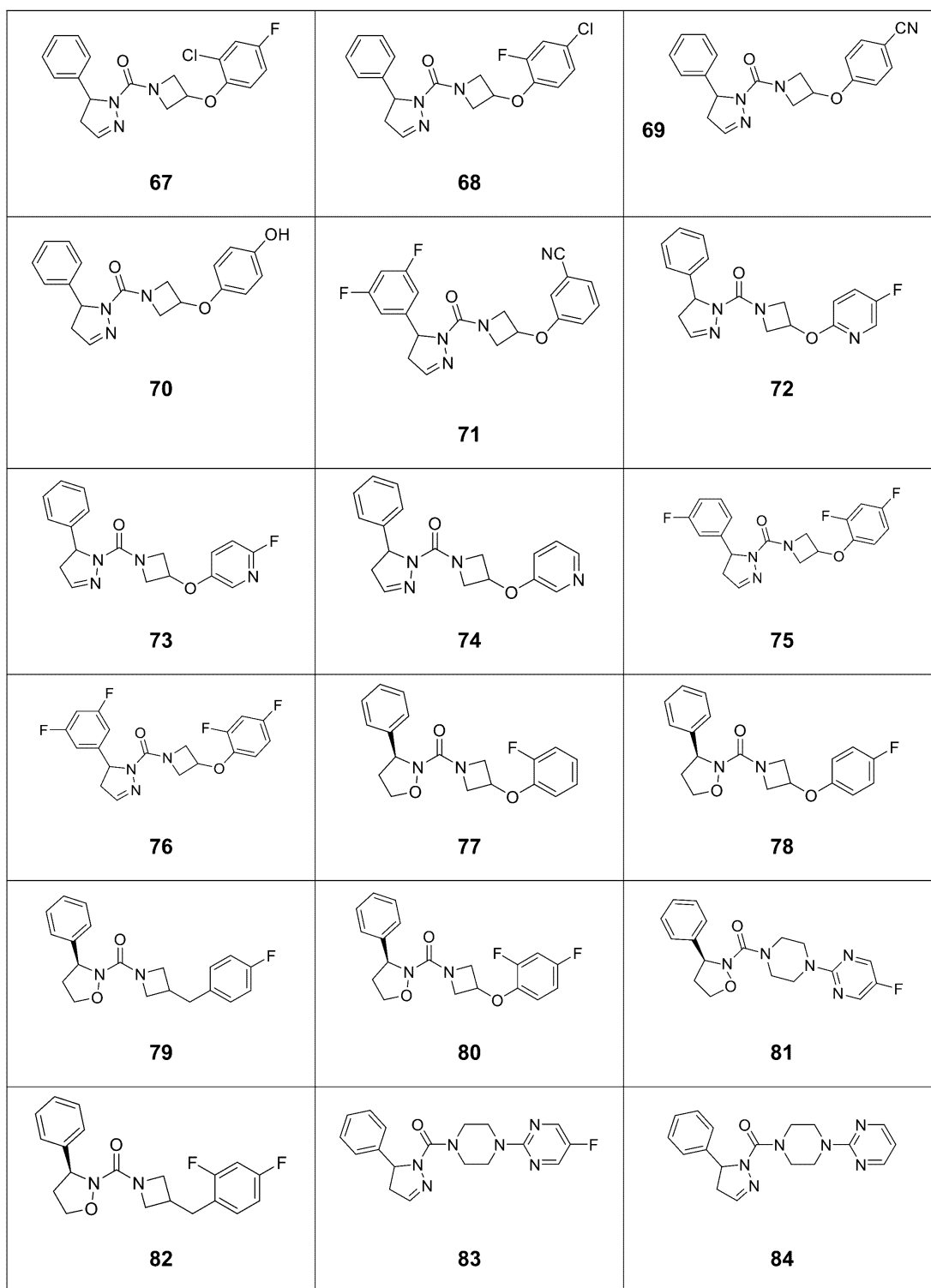
10

20

30

40

50



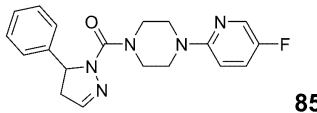
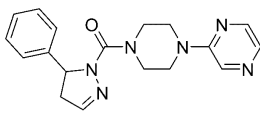
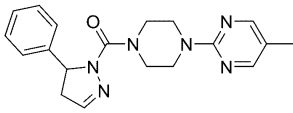
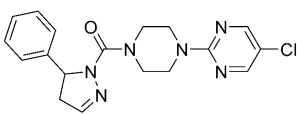
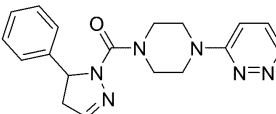
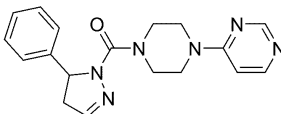
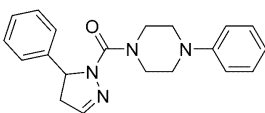
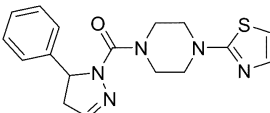
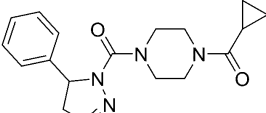
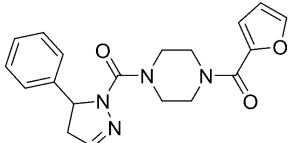
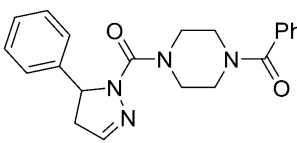
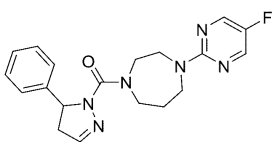
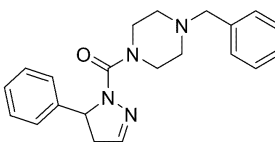
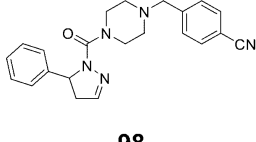
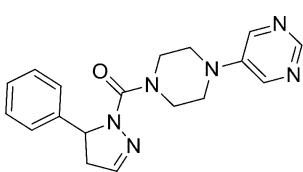
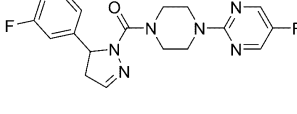
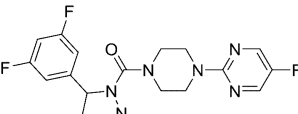
10

20

30

40

50

 <p>85</p>	 <p>86</p>	 <p>87</p>
 <p>88</p>	 <p>89</p>	 <p>90</p>
 <p>91</p>	 <p>92</p>	 <p>93</p>
 <p>94</p>	 <p>95</p>	
 <p>96</p>	 <p>97</p>	 <p>98</p>
 <p>99</p>	 <p>100</p>	 <p>101</p>

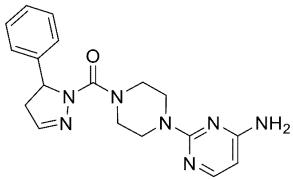
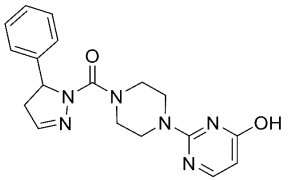
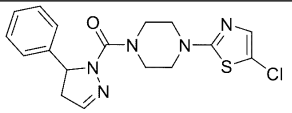
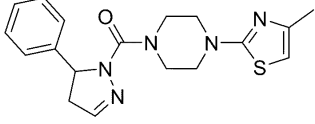
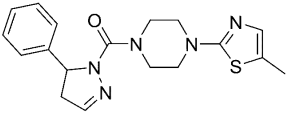
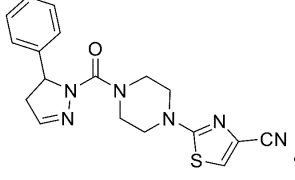
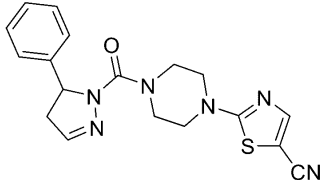
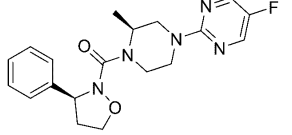
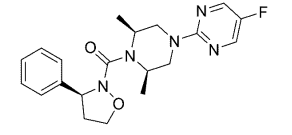
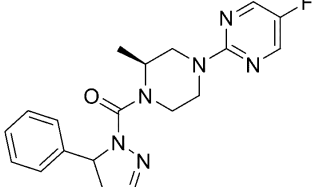
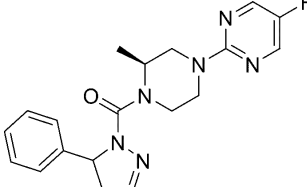
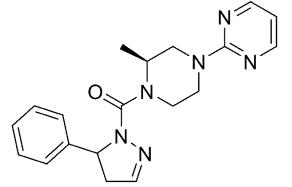
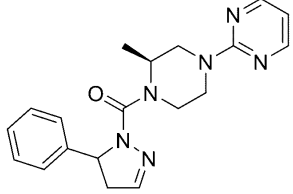
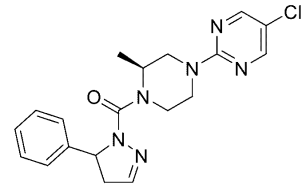
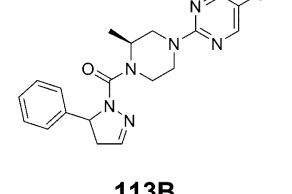
10

20

30

40

50

 <p style="text-align: center;">102</p>	 <p style="text-align: center;">103</p>	 <p style="text-align: center;">104</p>
 <p style="text-align: center;">105</p>	 <p style="text-align: center;">106</p>	 <p style="text-align: center;">107</p>
 <p style="text-align: center;">108</p>	 <p style="text-align: center;">109</p>	 <p style="text-align: center;">110</p>
 <p style="text-align: center;">111A</p>	 <p style="text-align: center;">111B</p>	 <p style="text-align: center;">112A</p>
 <p style="text-align: center;">112B</p>	 <p style="text-align: center;">113A</p>	 <p style="text-align: center;">113B</p>

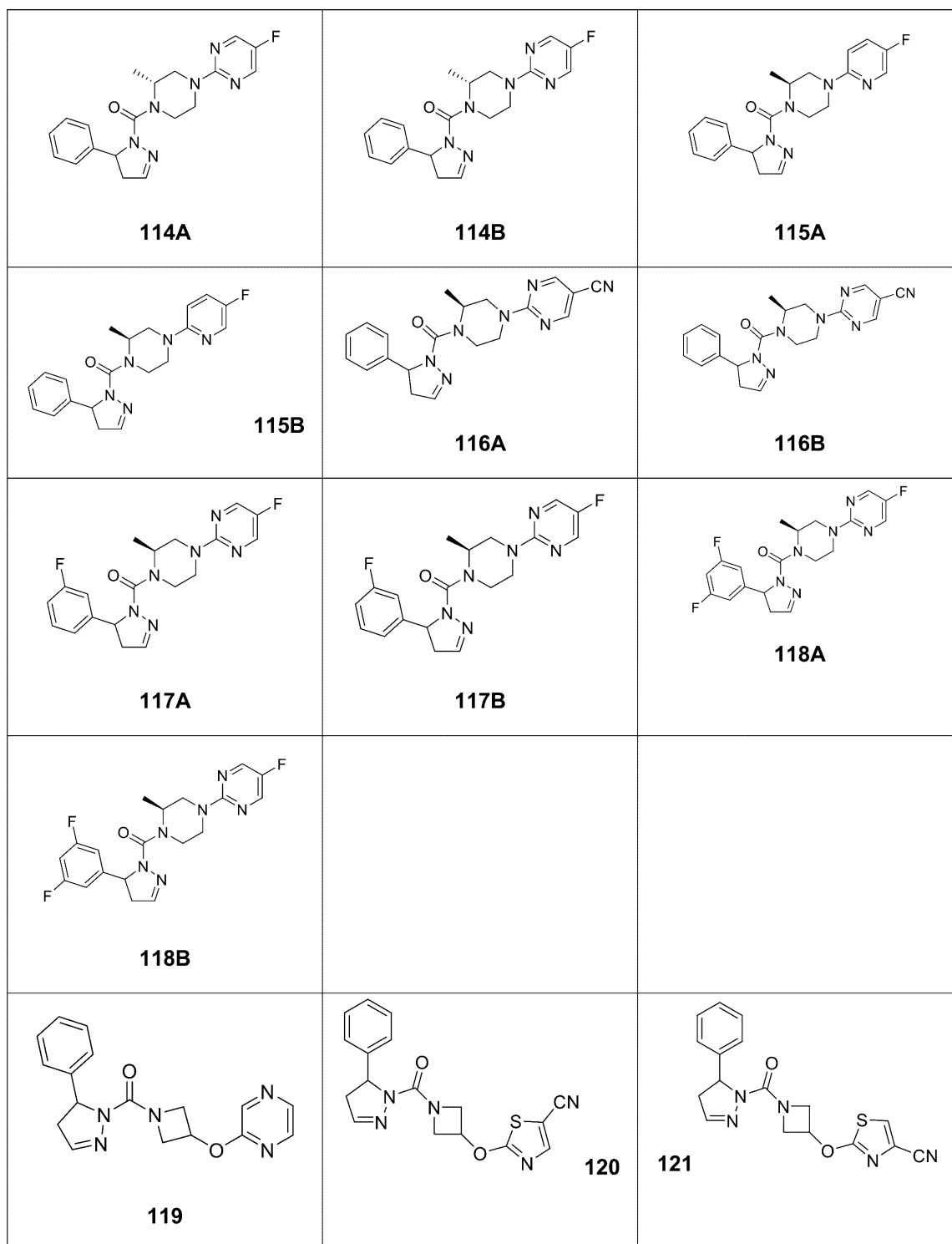
10

20

30

40

50



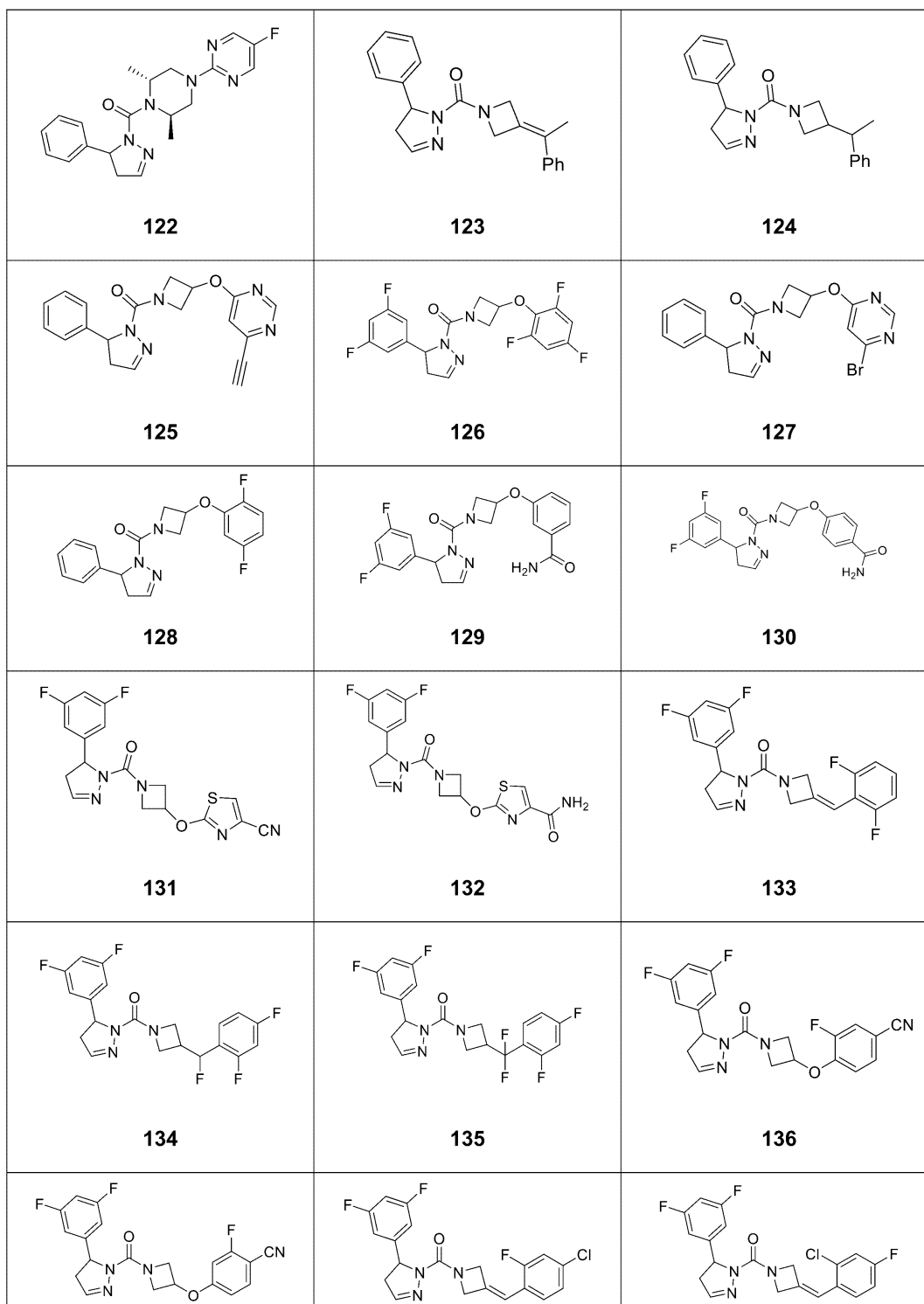
10

20

30

40

50



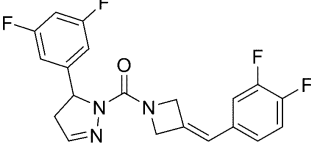
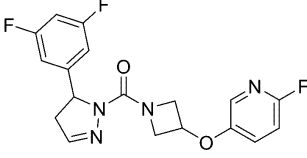
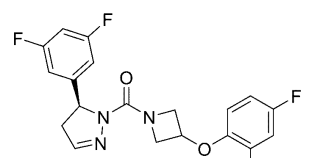
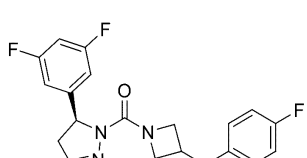
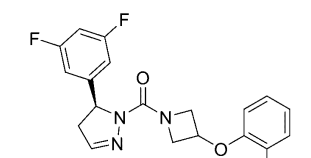
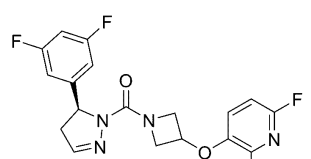
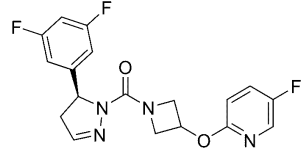
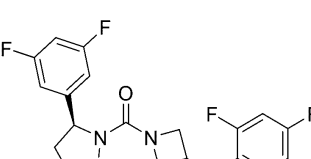
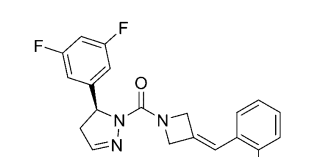
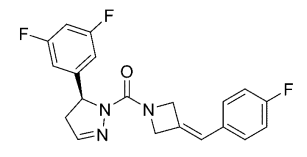
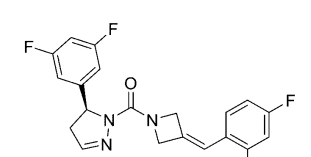
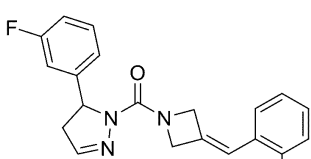
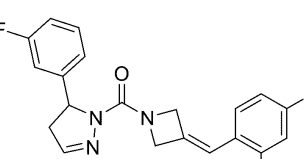
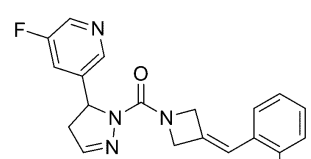
10

20

30

40

50

137	138	139
 <p style="text-align: center;">140</p>	 <p style="text-align: center;">141</p>	
 <p style="text-align: center;">142</p>	 <p style="text-align: center;">143</p>	 <p style="text-align: center;">144</p>
 <p style="text-align: center;">145</p>	 <p style="text-align: center;">146</p>	 <p style="text-align: center;">147</p>
 <p style="text-align: center;">148</p>	 <p style="text-align: center;">149</p>	 <p style="text-align: center;">150</p>
		

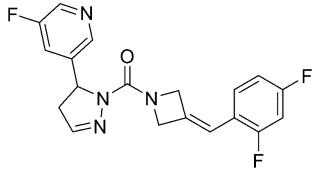
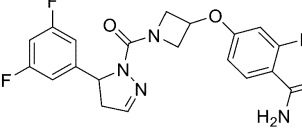
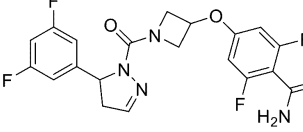
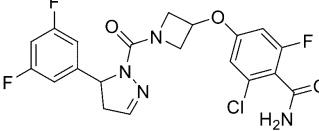
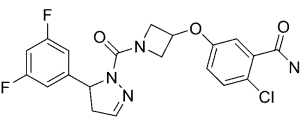
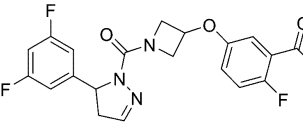
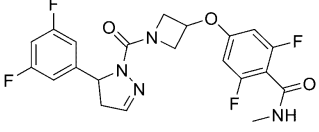
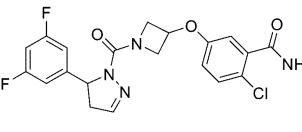
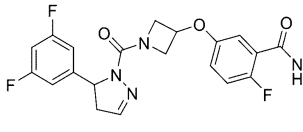
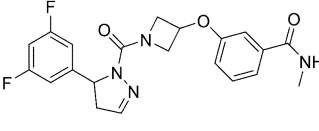
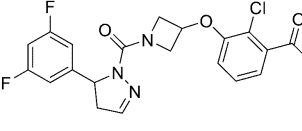
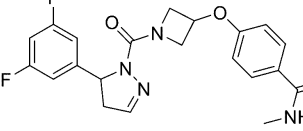
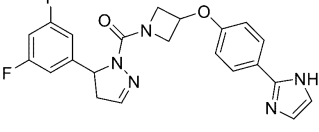
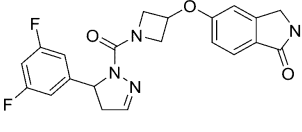
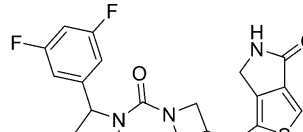
10

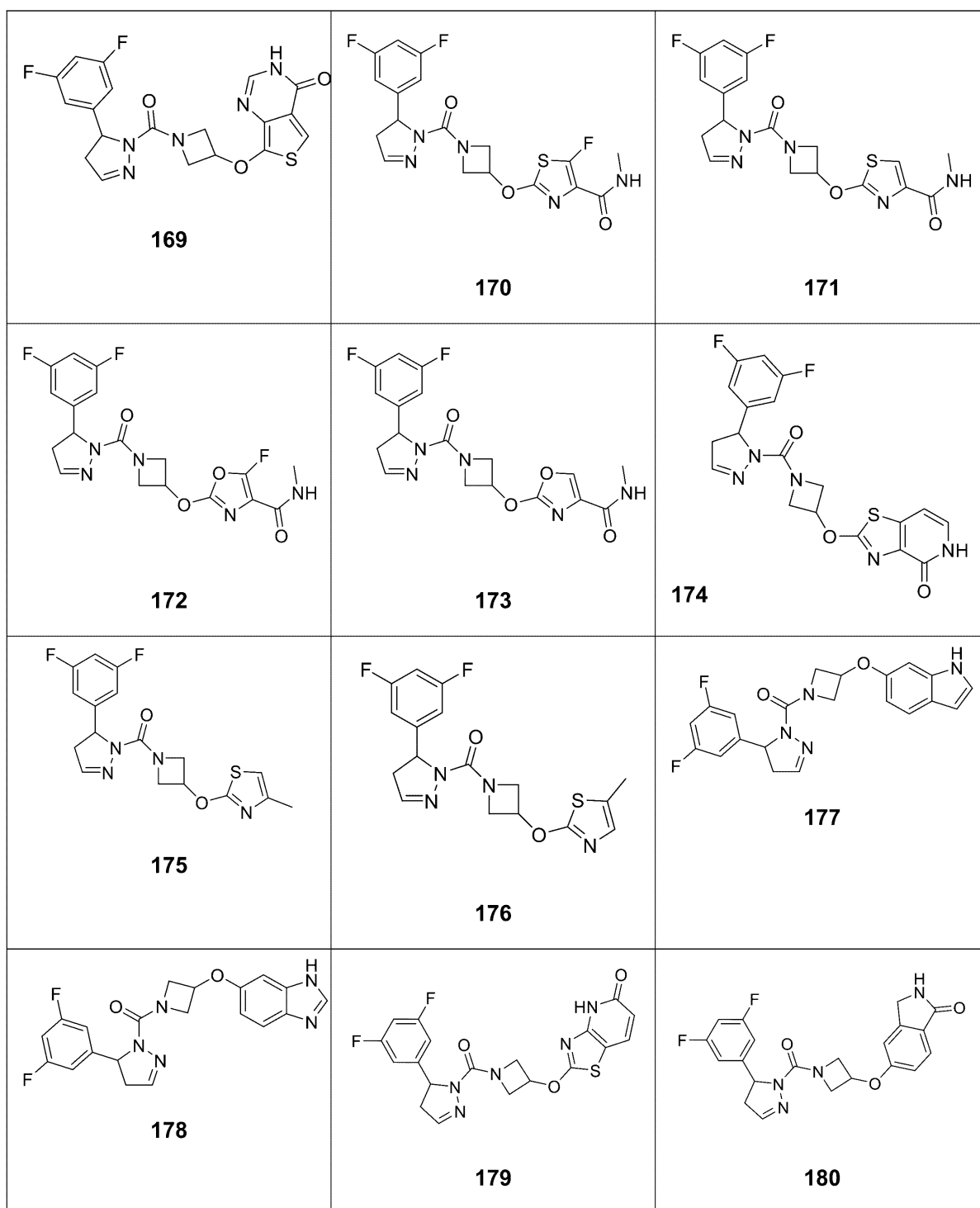
20

30

40

50

<p style="text-align: center;">151</p>	<p style="text-align: center;">152</p>	<p style="text-align: center;">153</p>	
 <p style="text-align: center;">154</p>	 <p style="text-align: center;">155</p>	 <p style="text-align: center;">156</p>	10
 <p style="text-align: center;">157</p>	 <p style="text-align: center;">158</p>	 <p style="text-align: center;">159</p>	20
 <p style="text-align: center;">160</p>	 <p style="text-align: center;">161</p>	 <p style="text-align: center;">162</p>	
 <p style="text-align: center;">163</p>	 <p style="text-align: center;">164</p>	 <p style="text-align: center;">165</p>	30
 <p style="text-align: center;">166</p>	 <p style="text-align: center;">167</p>	 <p style="text-align: center;">168</p>	40



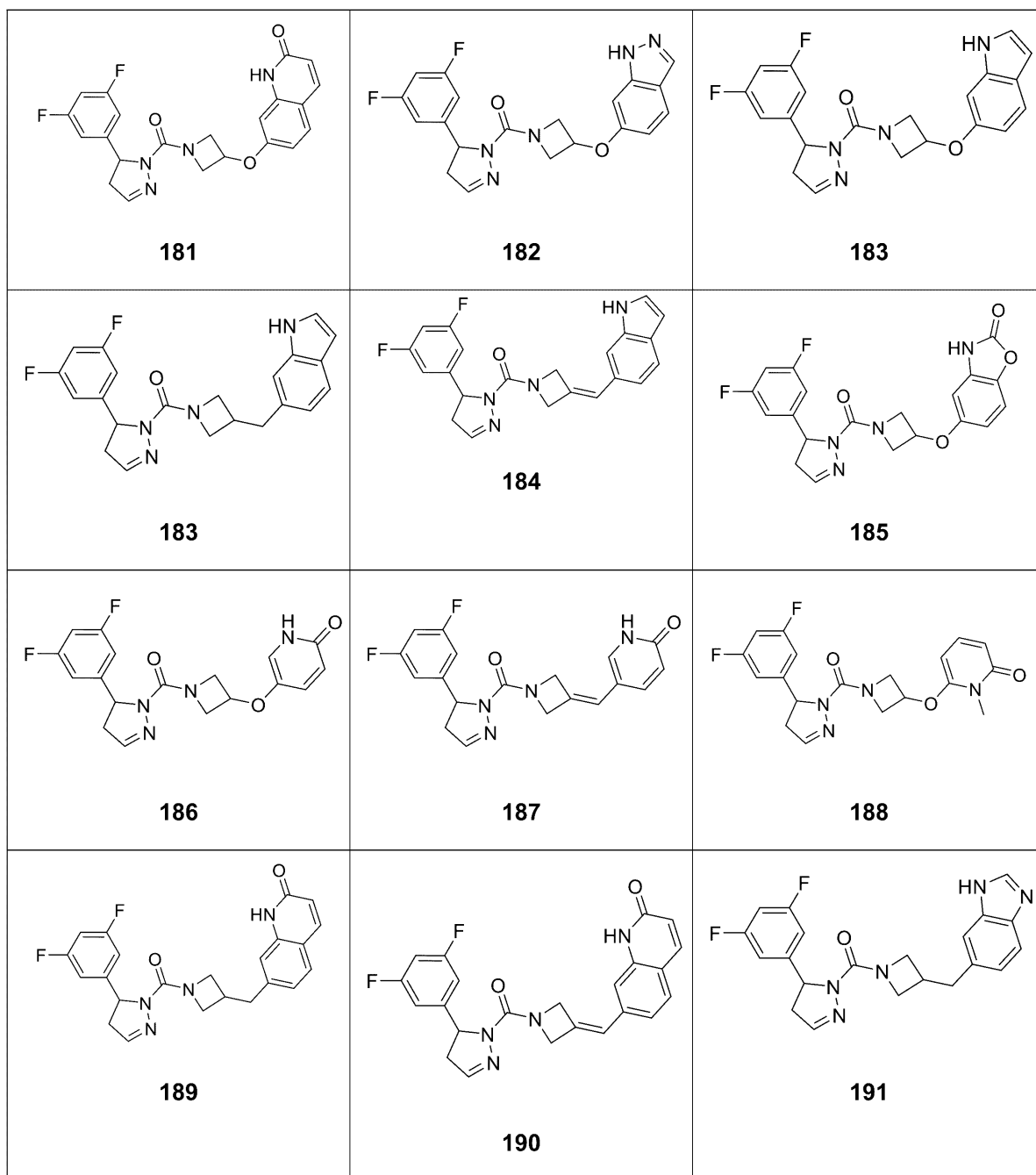
10

20

30

40

50



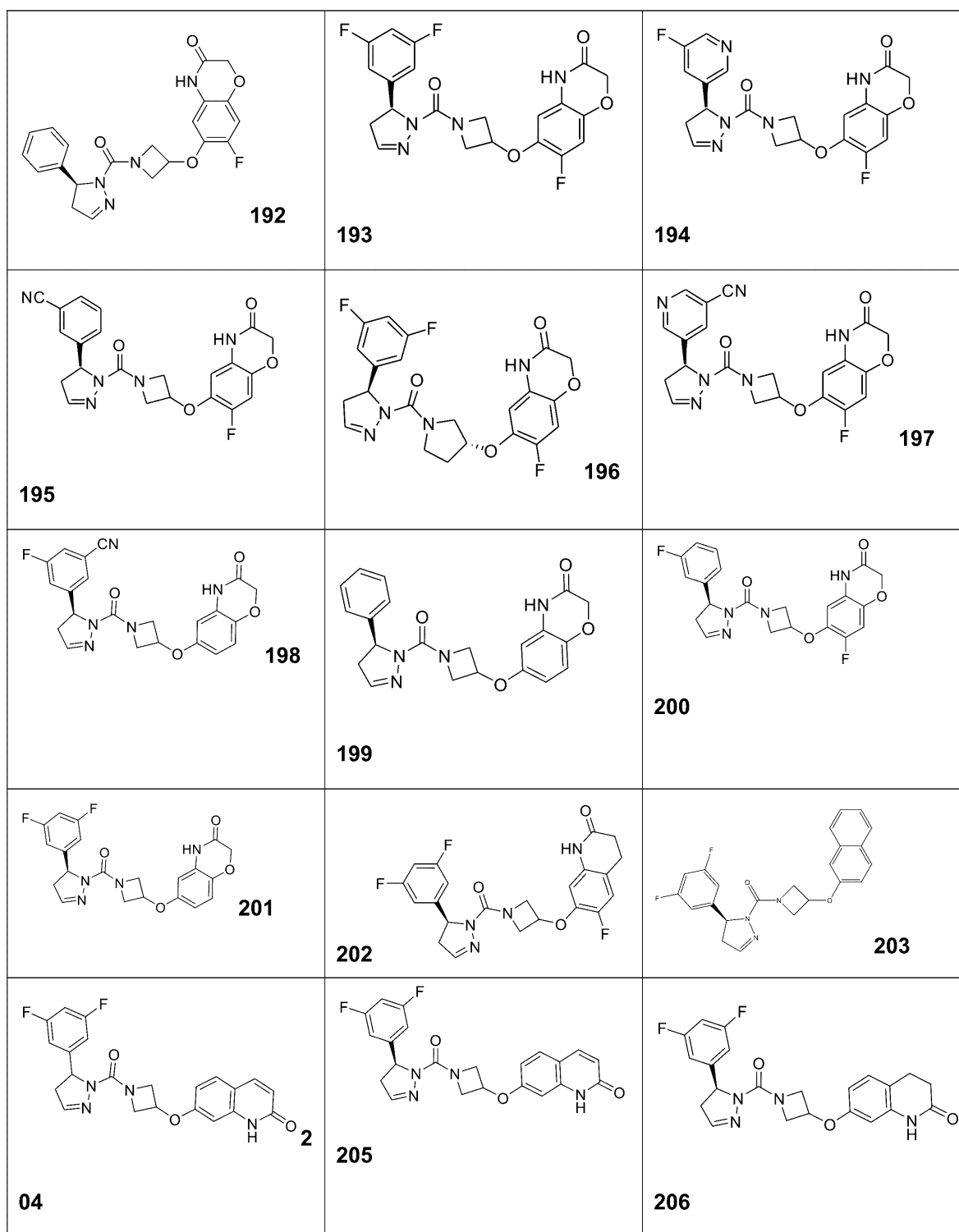
10

20

30

40

50



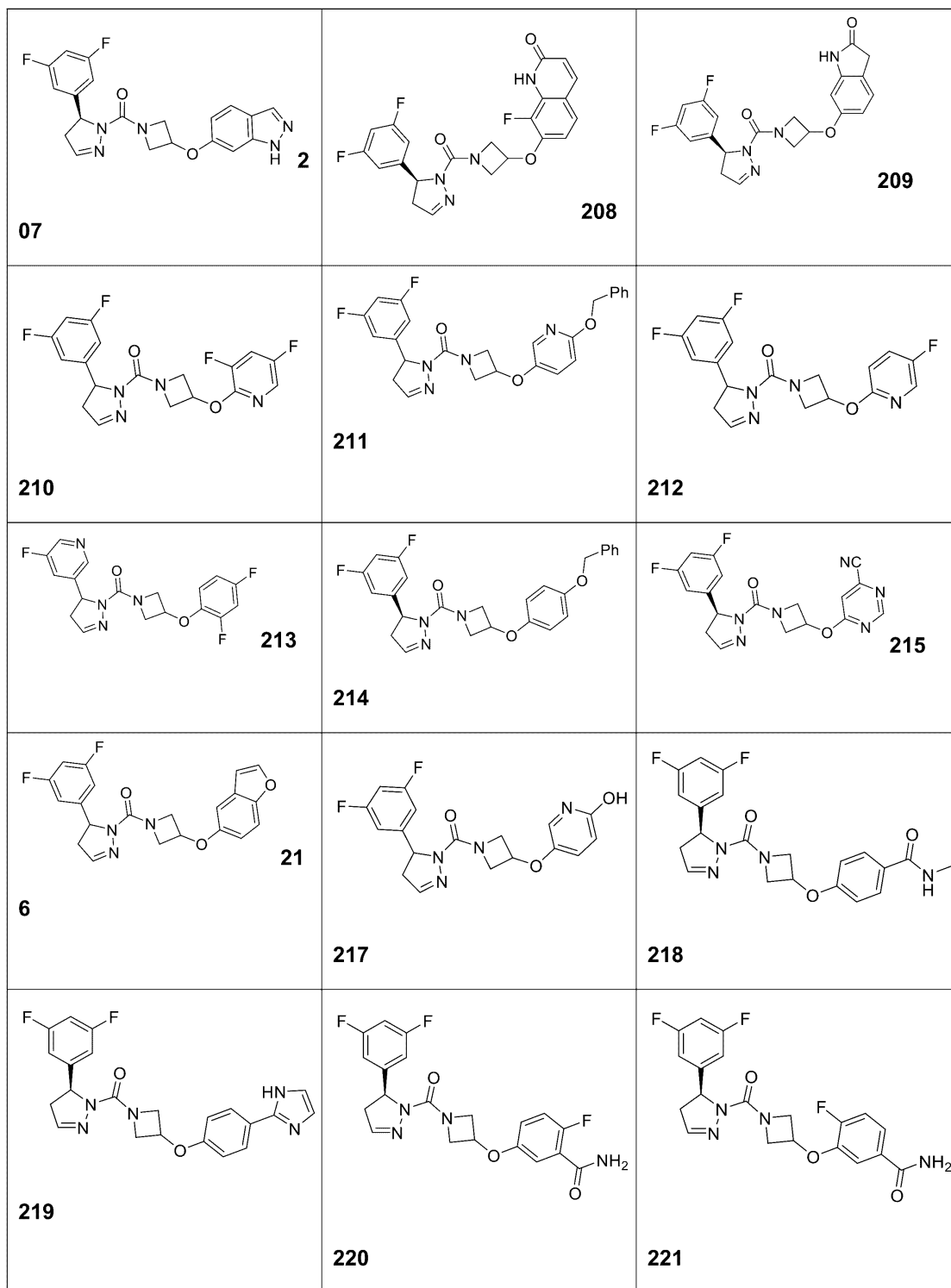
10

20

30

40

50



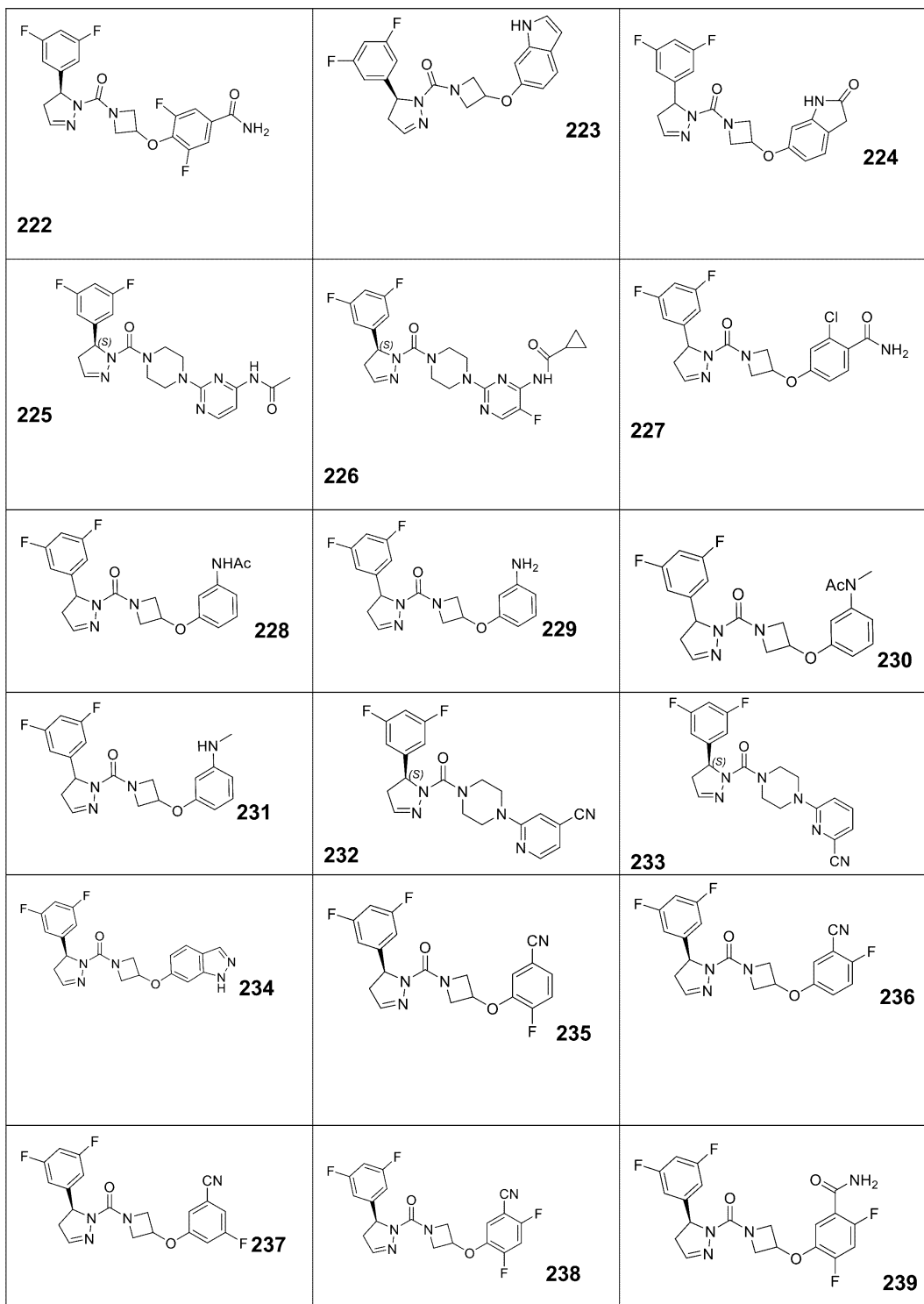
10

20

30

40

50



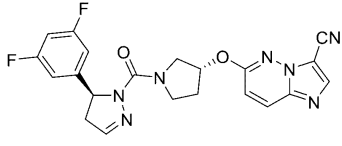
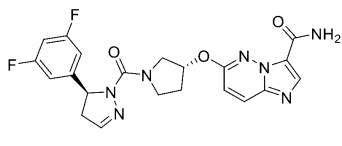
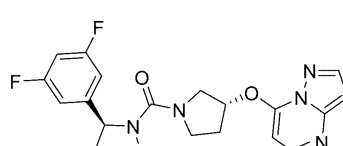
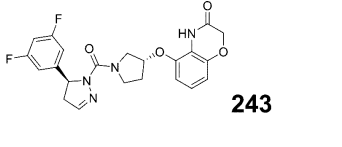
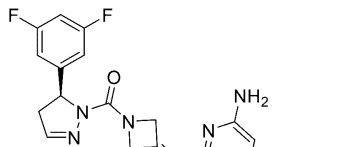
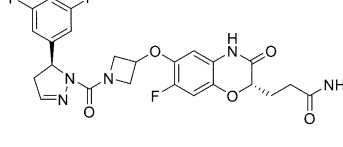
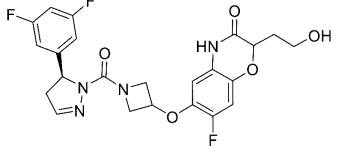
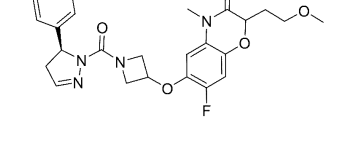
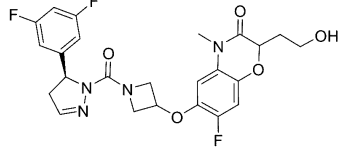
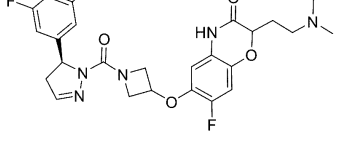
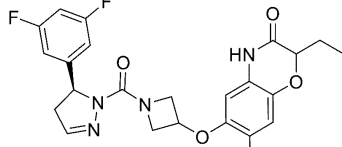
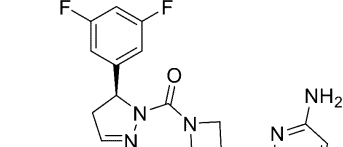
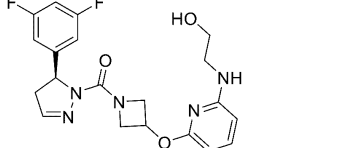
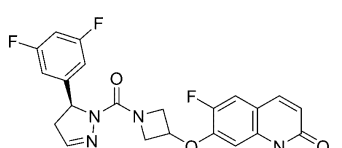
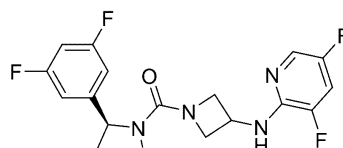
10

20

30

40

50

 <p>240</p>	 <p>241</p>	 <p>242</p>
 <p>243</p>	 <p>244</p>	 <p>245</p>
 <p>246</p>	 <p>247</p>	 <p>248</p>
 <p>249</p>	 <p>250</p>	 <p>251</p>
 <p>252</p>	 <p>253</p>	 <p>254</p>

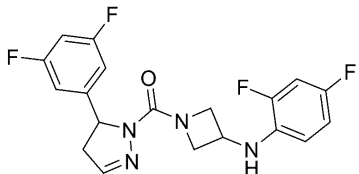
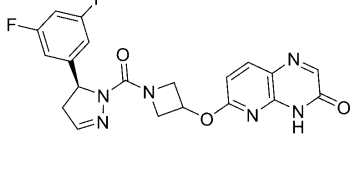
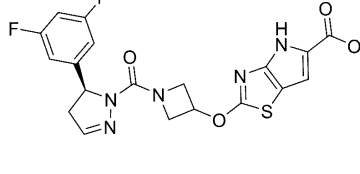
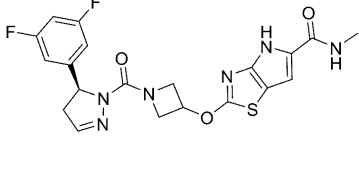
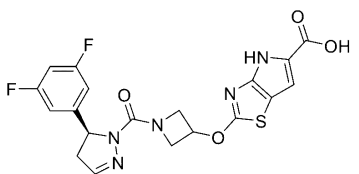
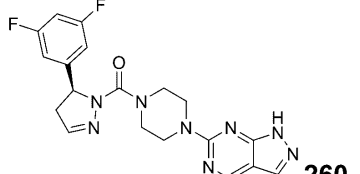
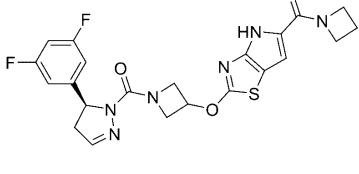
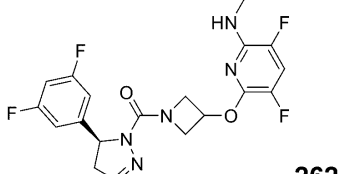
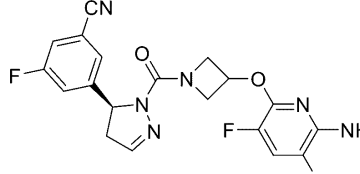
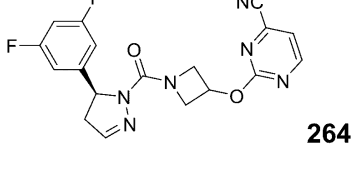
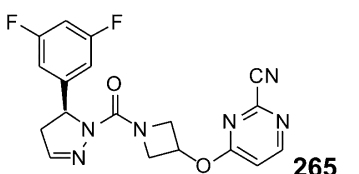
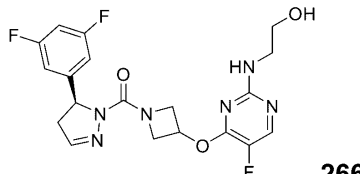
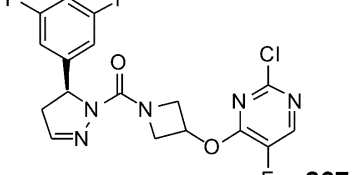
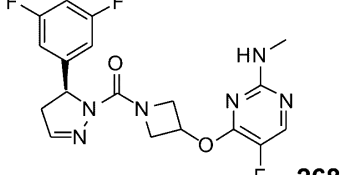
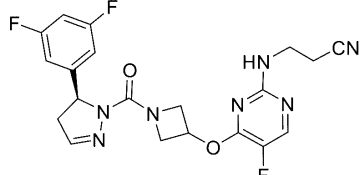
10

20

30

40

50

 <p>255</p>	 <p>256</p>	 <p>257</p>
 <p>258</p>	 <p>259</p>	 <p>260</p>
 <p>261</p>	 <p>262</p>	 <p>263</p>
 <p>264</p>	 <p>265</p>	 <p>266</p>
 <p>267</p>	 <p>268</p>	 <p>269</p>

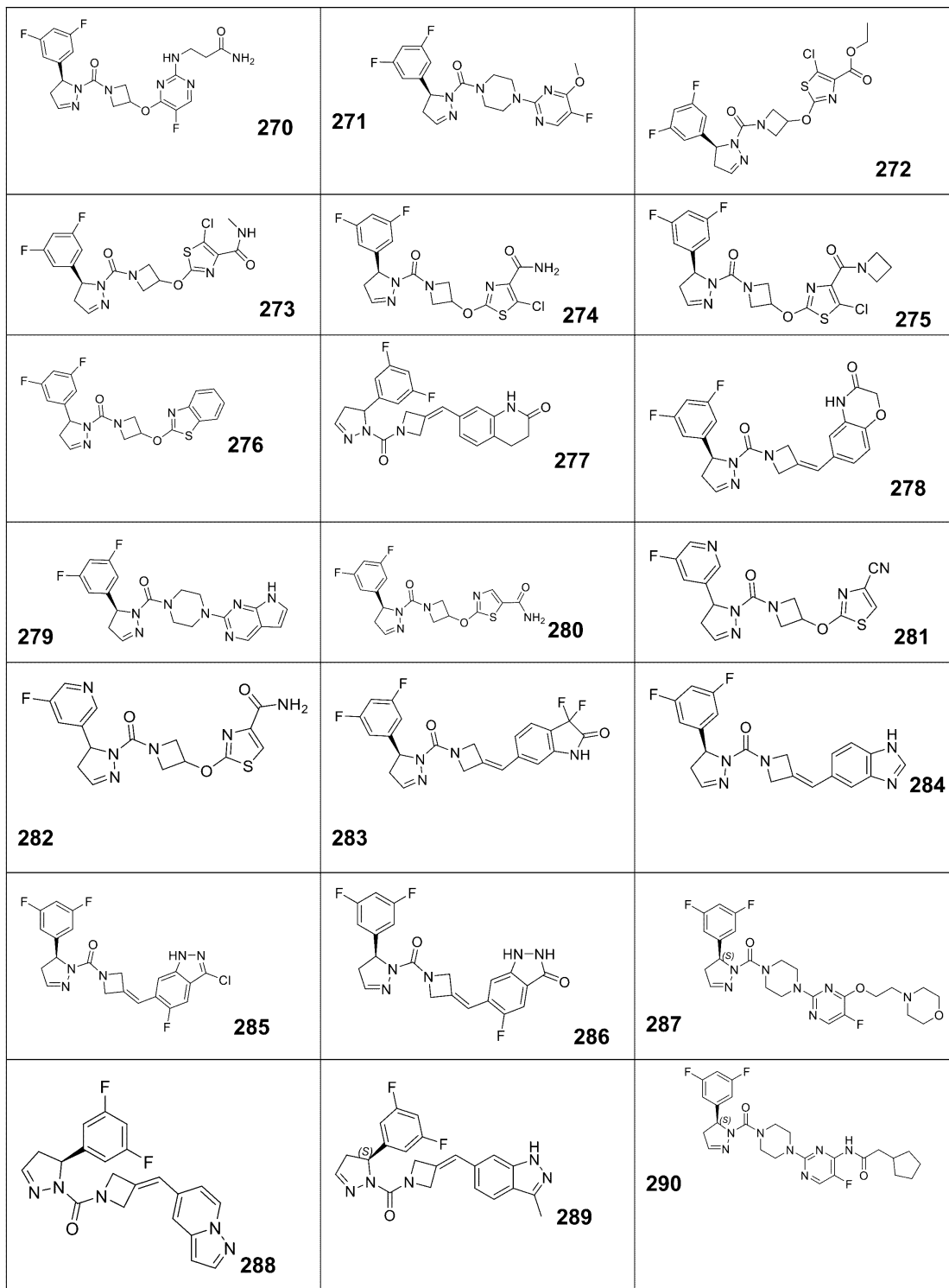
10

20

30

40

50



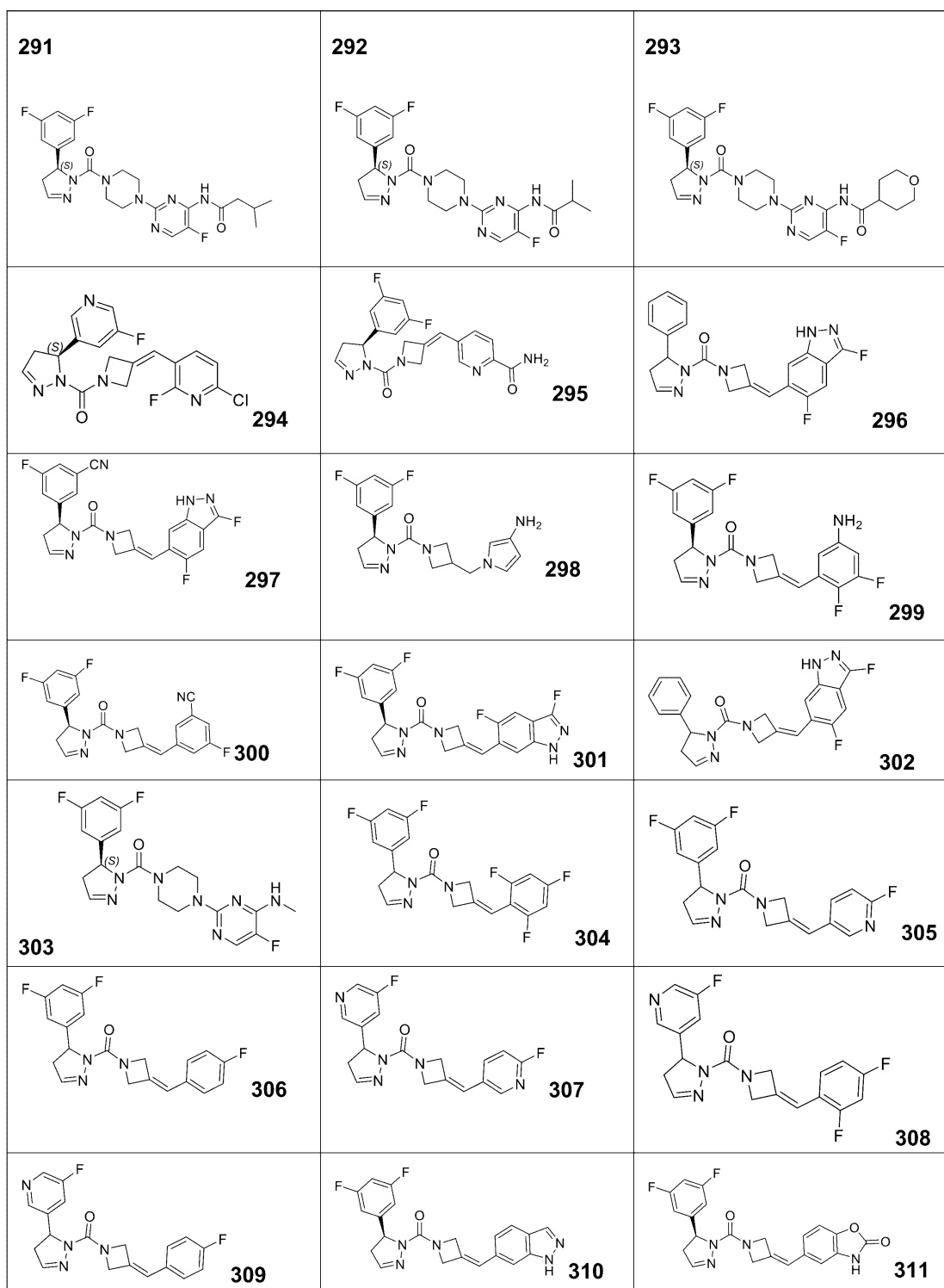
10

20

30

40

50



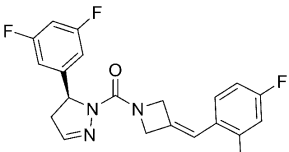
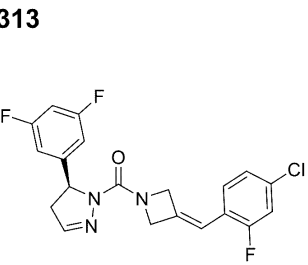
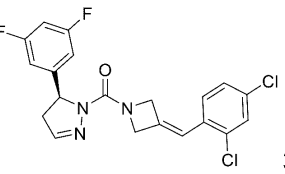
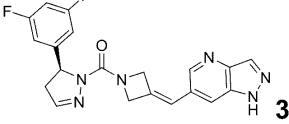
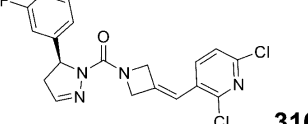
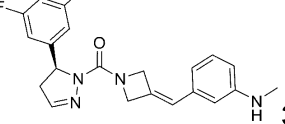
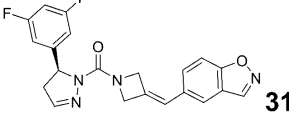
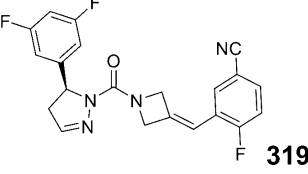
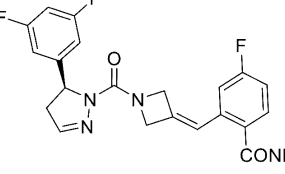
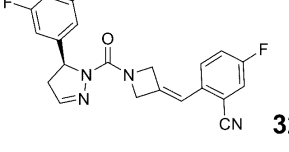
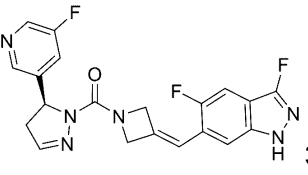
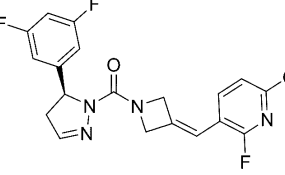
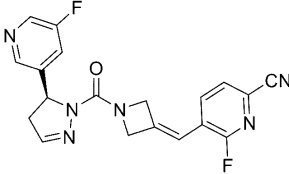
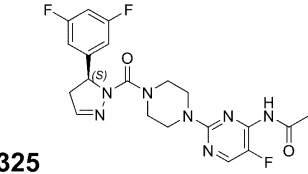
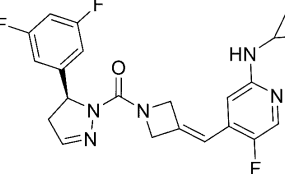
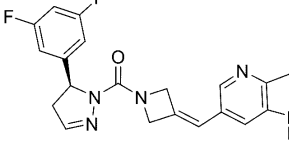
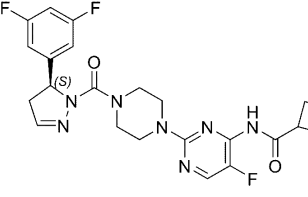
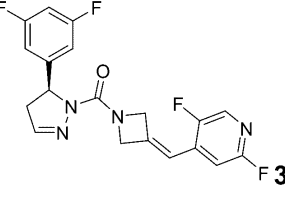
10

20

30

40

50

 <p>312</p>	 <p>313</p>	 <p>314</p>
 <p>315</p>	 <p>316</p>	 <p>317</p>
 <p>318</p>	 <p>319</p>	 <p>320</p>
 <p>321</p>	 <p>322</p>	 <p>323</p>
 <p>324</p>	 <p>325</p>	 <p>326</p>
 <p>327</p>	 <p>328</p>	 <p>329</p>

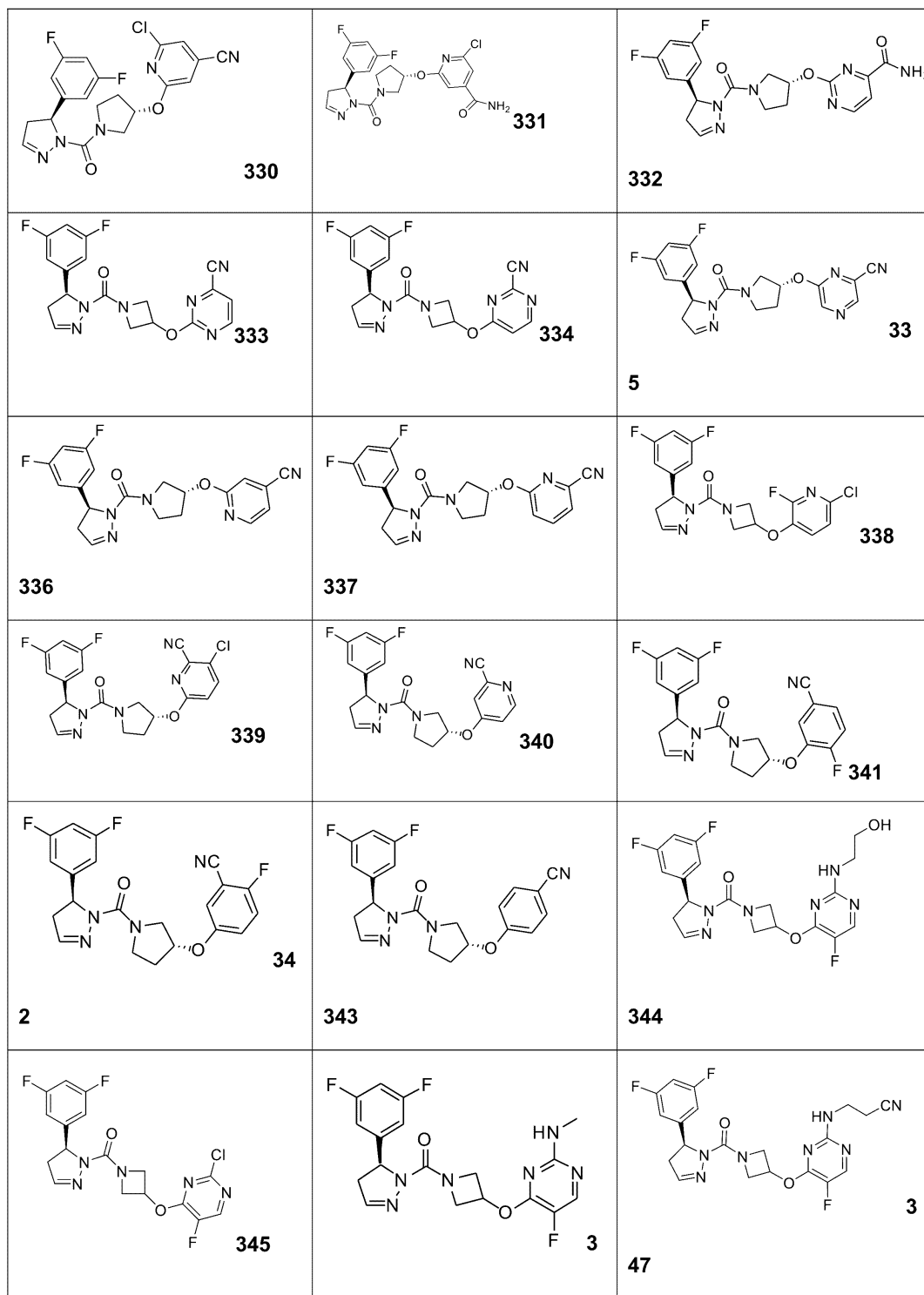
10

20

30

40

50



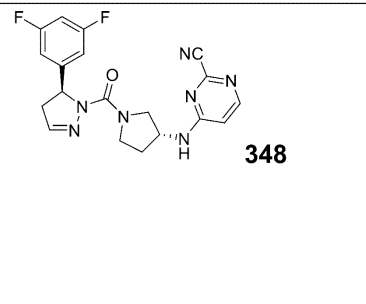
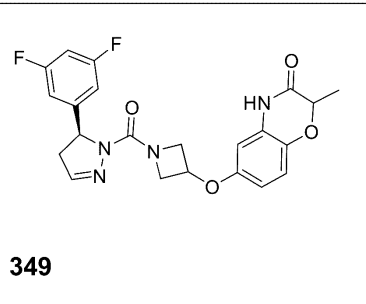
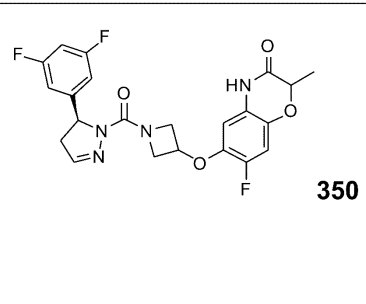
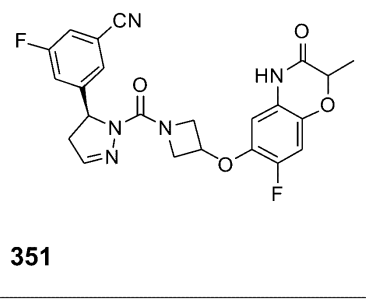
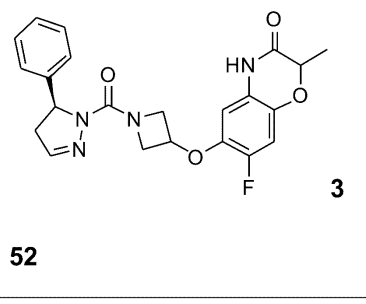
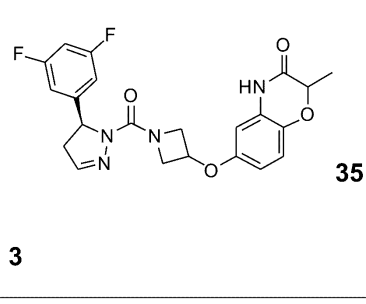
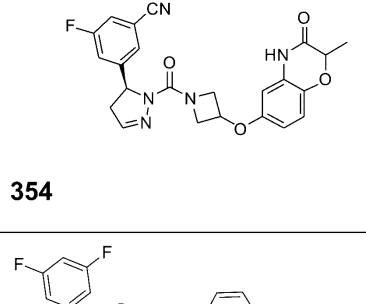
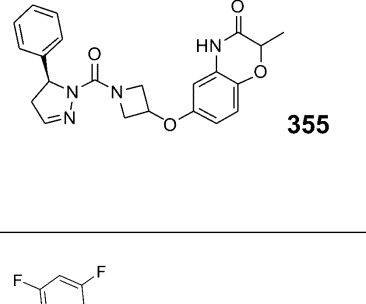
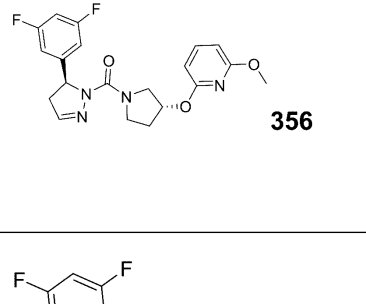
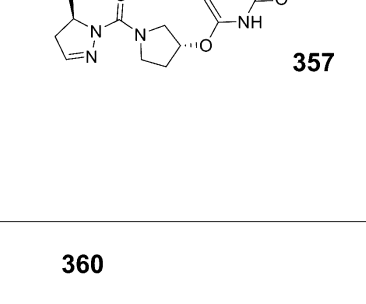
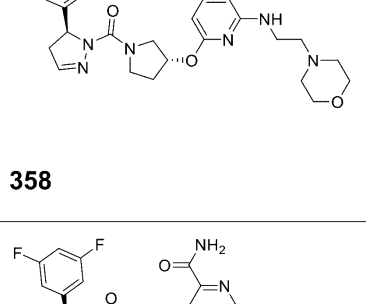
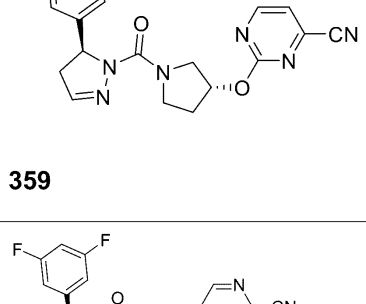
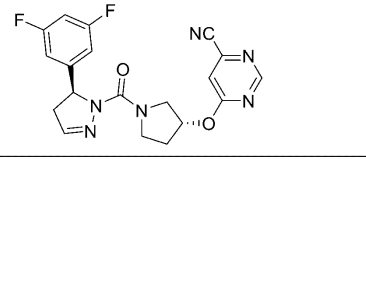
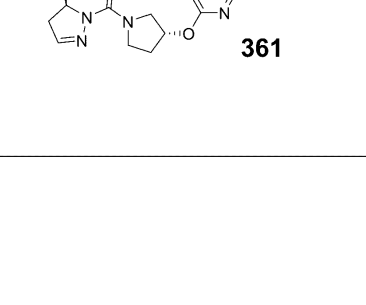
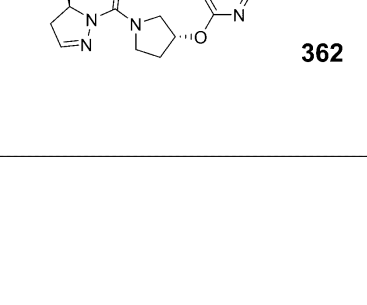
10

20

30

40

50

	46	
 348	 349	 350
 351	 52	 35
 354	 355	 356
 357	 358	 359
 360	 361	 362

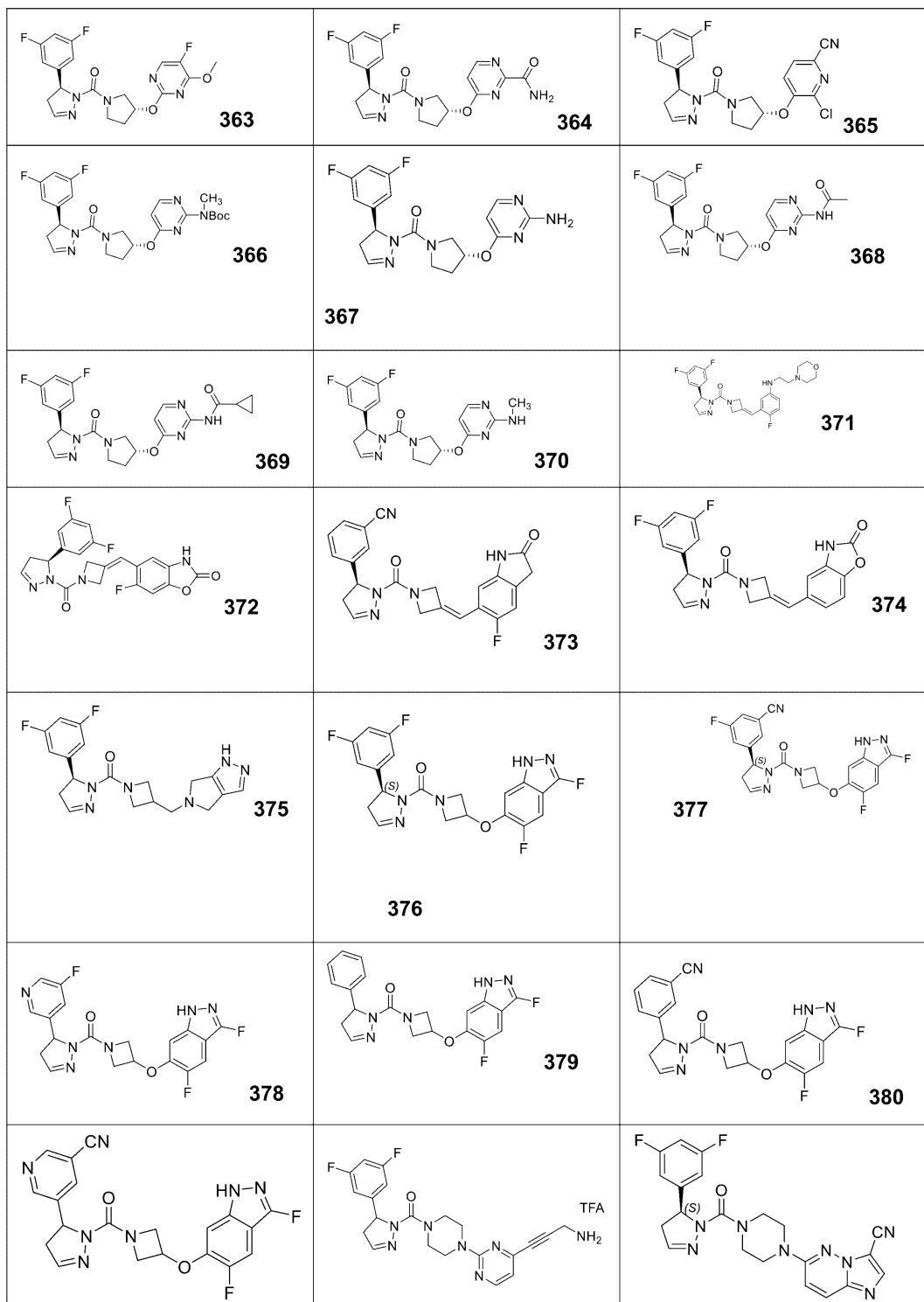
10

20

30

40

50



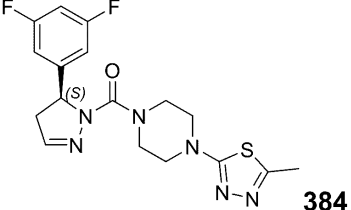
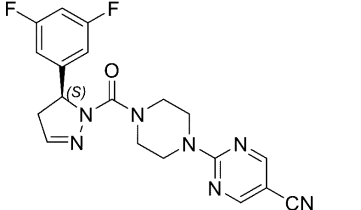
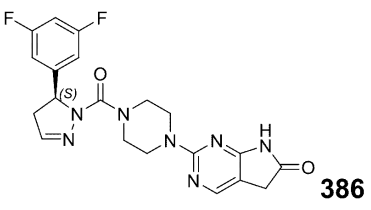
10

20

30

40

50

381	382	383
 <p>384</p>	 <p>385</p>	 <p>386</p>

10

【 0 0 8 1 】

20

30

40

50

【表 2】

活性化化合物: ネクローシス阻害活性; EC データ(142-191、外挿)

#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀
1	1-10uM	53	1-1000 nM	107	1-1000 nM	163	1-1000 nM
2	1-1000 nM	54	1-1000 nM	108	1-1000 nM	164	1-1000 nM
3	1-1000 nM	55	1-1000 nM	109	1-1000 nM	165	1-1000 nM
4	1-1000 nM	56	1-1000 nM	110	1-1000 nM	166	1-1000 nM
5	1-1000 nM	57	1-1000 nM	111A	1-1000 nM	167	1-1000 nM
6	1-1000 nM	58	1-1000 nM	111B	1-10uM	168	1-1000 nM
7	1-1000 nM	59	1-1000 nM	112A	1-1000 nM	169	1-1000 nM
8	1-10uM	60	1-1000 nM	112B	1-10uM	170	1-1000 nM
9	1-1000 nM	61	1-1000 nM	113A	1-1000 nM	171	1-1000 nM
10	1-10uM	62	1-1000 nM	113B	1-10uM	172	1-1000 nM
11	1-1000 nM	63	1-1000 nM	114A	1-1000 nM	173	1-1000 nM
12	1-10uM	64	1-1000 nM	114B	1-10uM	174	1-1000 nM
13	1-1000 nM	65	1-1000 nM	115A	1-1000 nM	175	1-1000 nM
14	1-1000 nM	66	1-1000 nM	116B	1-10uM	176	1-1000 nM
15	1-10uM	67	1-1000 nM	117A	1-1000 nM	177	1-1000 nM
16	1-1000 nM	68	1-1000 nM	117B	1-1000 nM	178	1-1000 nM
17	1-1000 nM	69	1-1000 nM	118A	1-1000 nM	179	1-1000 nM
18	1-1000 nM	70	1-10uM	118B	1-1000 nM	180	1-1000 nM
19	1-10uM	71	1-1000 nM	119	1-1000 nM	181	1-1000 nM
20	1-10uM	72	1-1000 nM	120	1-10uM	182	1-1000 nM
21	1-1000 nM	73	1-1000 nM	121	1-1000 nM	183	1-1000 nM
22	1-10uM	74	1-1000 nM	122	1-10uM	184	1-1000 nM
23	1-1000 nM	75	1-1000 nM	123	1-1000 nM	185	1-1000 nM
24	1-1000 nM	76	1-1000 nM	124	1-10uM	186	1-1000 nM
25	1-10uM	77	1-1000 nM	125	1-10uM	187	1-1000 nM
26A	1-1000 nM	78	1-1000 nM	126	1-1000 nM	188	1-1000 nM
26B	1-10uM	79	1-1000 nM	127	1-1000 nM	189	1-1000 nM
27A	1-10uM	80	1-1000 nM	128	1-1000 nM	190	1-1000 nM
27B	1-1000 nM	81	1-1000 nM	129	1-1000 nM	191	1-1000 nM
28	1-1000 nM	82	1-1000 nM	130	1-1000 nM	169	1-1000 nM
29	1-1000 nM	83	1-1000 nM	131	1-1000 nM	170	1-1000 nM
30	1-1000 nM	84	1-1000 nM	131	1-1000 nM	171	1-1000 nM

10

20

30

40

50

31	1-1000 nM	85	1-1000 nM	132	1-1000 nM	172	1-1000 nM
32	1-1000 nM	86	1-1000 nM	133	1-1000 nM	173	1-1000 nM
33	1-1000 nM	87	1-1000 nM	134	1-1000 nM	174	1-1000 nM
34	1-10uM	88	1-1000 nM	135	1-1000 nM	175	1-1000 nM
35	1-10uM	89	1-10uM	136	1-1000 nM	176	1-1000 nM
36	1-1000 nM	90	1-10uM	137	1-1000 nM	177	1-1000 nM
37	1-1000 nM	91	1-10uM	138	1-1000 nM	178	1-1000 nM
38	1-1000 nM	92	1-1000 nM	139	1-1000 nM	179	1-1000 nM
39	1-1000 nM	93	1-10uM	140	1-1000 nM	180	1-1000 nM
40	1-1000 nM	94	1-10uM	141	1-1000 nM	181	1-1000 nM
41	1-1000 nM	95	1-10uM	142	1-1000 nM	182	1-1000 nM
42	1-1000 nM	96	1-10uM	143	1-1000 nM	183	1-1000 nM
43	1-1000 nM	97	1-10uM	144	1-1000 nM	184	1-1000 nM
44	1-10uM	98	1-10uM	145	1-1000 nM	185	1-1000 nM
45	1-1000 nM	99	1-10uM	155	1-1000 nM	186	1-1000 nM
46	1-1000 nM	100	1-1000 nM	156	1-1000 nM	187	1-1000 nM
47	1-1000 nM	101	1-1000 nM	157	1-1000 nM	188	1-1000 nM
48	1-1000 nM	102	1-10uM	158	1-1000 nM	189	1-1000 nM
49	1-1000 nM	103	1-10uM	159	1-1000 nM	190	1-1000 nM
50	1-1000 nM	104	1-1000 nM	160	1-1000 nM	191	1-1000 nM
51	1-1000 nM	105	1-10uM	161	1-1000 nM		
52	1-1000 nM	106	1-10uM	162	1-1000 nM		

10

20

30

40

50

#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀
192	1-1000nM	241	1-1000nM	290	1-1000nM	339	1-1000nM
193	1-1000nM	242	1-1000nM	291	1-1000nM	340	1-1000nM
194	1-1000nM	243	1-1000nM	292	1-1000nM	341	1-1000nM
195	1-1000nM	244	1-1000nM	293	1-1000nM	342	1-1000nM
196	1-1000nM	245	1-1000nM	294	1-1000nM	343	1-1000nM
197	1-1000nM	246	1-1000nM	295	1-1000nM	344	1-1000nM
198	1-1000nM	247	1-1000nM	296	1-1000nM	345	1-1000nM
199	1-1000nM	248	1-1000nM	297	1-1000nM	346	1-1000nM
200	1-1000nM	249	1-1000nM	298	1-1000nM	347	1-1000nM
201	1-1000nM	250	1-1000nM	299	1-1000nM	348	1-1000nM
202	1-1000nM	251	1-1000nM	300	1-1000nM	349	1-1000nM
203	1-1000nM	252	1-1000nM	301	1-1000nM	350	1-1000nM
204	1-1000nM	253	1-1000nM	302	1-1000nM	351	1-1000nM
205	1-1000nM	254	1-1000nM	303	1-1000nM	352	1-1000nM
206	1-1000nM	255	1-1000nM	304	1-1000nM	353	1-1000nM
207	1-1000nM	256	1-1000nM	305	1-1000nM	354	1-1000nM
208	1-1000nM	257	1-1000nM	306	1-1000nM	355	1-1000nM
209	1-1000nM	258	1-1000nM	307	1-1000nM	356	1-1000nM
210	1-1000nM	259	1-1000nM	308	1-1000nM	357	1-1000nM
211	1-1000nM	260	1-1000nM	309	1-1000nM	358	1-1000nM
212	1-1000nM	261	1-1000nM	310	1-1000nM	359	1-1000nM
213	1-1000nM	262	1-1000nM	311	1-1000nM	360	1-1000nM
214	1-1000nM	263	1-1000nM	312	1-1000nM	361	1-1000nM
215	1-1000nM	264	1-1000nM	313	1-1000nM	362	1-1000nM
216	1-1000nM	265	1-1000nM	314	1-1000nM	363	1-1000nM
217	1-1000nM	266	1-1000nM	315	1-1000nM	364	1-1000nM
218	1-1000nM	267	1-1000nM	316	1-1000nM	365	1-1000nM
219	1-1000nM	268	1-1000nM	317	1-1000nM	366	1-1000nM
220	1-1000nM	269	1-1000nM	318	1-1000nM	367	1-1000nM
221	1-1000nM	270	1-1000nM	319	1-1000nM	368	1-1000nM
222	1-1000nM	271	1-1000nM	320	1-1000nM	369	1-1000nM
223	1-1000nM	272	1-1000nM	321	1-1000nM	370	1-1000nM

10

20

30

40

50

224	1-1000nM	273	1-1000nM	322	1-1000nM	371	1-1000nM
225	1-1000nM	274	1-1000nM	323	1-1000nM	372	1-1000nM
226	1-1000nM	275	1-1000nM	324	1-1000nM	373	1-1000nM
227	1-1000nM	276	1-1000nM	325	1-1000nM	374	1-1000nM
228	1-1000nM	277	1-1000nM	326	1-1000nM	375	1-1000nM
229	1-1000nM	278	1-1000nM	327	1-1000nM	376	1-1000nM
230	1-1000nM	279	1-1000nM	328	1-1000nM	377	1-1000nM
231	1-1000nM	280	1-1000nM	329	1-1000nM	378	1-1000nM
232	1-1000nM	281	1-1000nM	330	1-1000nM	379	1-1000nM
233	1-1000nM	282	1-1000nM	331	1-1000nM	380	1-1000nM
234	1-1000nM	283	1-1000nM	332	1-1000nM	381	1-1000nM
235	1-1000nM	284	1-1000nM	333	1-1000nM	382	1-1000nM
236	1-1000nM	285	1-1000nM	334	1-1000nM	383	1-1000nM
237	1-1000nM	286	1-1000nM	335	1-1000nM	384	1-1000nM
238	1-1000nM	287	1-1000nM	336	1-1000nM	385	1-1000nM
239	1-1000nM	288	1-1000nM	337	1-1000nM	386	1-1000nM
240	1-1000nM	289	1-1000nM	338	1-1000nM		

10

20

【 0 0 8 2 】

【表 3】

hRIP1 キナーゼアッセイの IC50 と我々の細胞ネクロシスアッセイの IC50 との相関; 代表的な
例示データ

化合物 No	ヒト RIP1 キナーゼアッセイ IC50(nM)	細胞生存率アッセイ EC50 (nM)
14	100-1000nM	1-1000 nM
1	~1000nM	1-10000 nM
80	<100nM	1-100 nM
76	<100nM	1-100 nM
132	<100nM	1-100 nM
26A	<100nM	1-1000 nM
26B	>1000nM	>1000nM
41	<100nM	1-100 nM

30

40

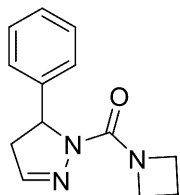
【 0 0 8 3 】

合成

化合物 1 : アゼチジン - 1 - イル (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

50

【化 2】



5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (2 0 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l) の乾燥 D C M 冷却溶液にピリジン (2 1 6 . 7 m g 、 2 . 7 4 m m o l) を添加後、トリホスゲン (1 6 2 . 6 m g 、 0 . 5 4 8 m m o l) を数回に分けて添加した。混合物を 0 で 3 時間攪拌した。アゼチジン (1 5 0 m g 、 2 . 7 m m o l) と T E A (2 7 0 m g 、 2 . 7 m m o l) を乾燥 D C M (5 m l) に溶解させ、この溶液に上記反応混合物を添加し、一晩攪拌した。混合物を D C M で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物 1 を得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.32 - 7.27 (m , 2 H) , 7.23 - 7.15 (m , 3 H) , 6.73 (t , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 5.29 (d d , J = 1 2.2 , 6.5 H z , 1 H) , 4.22 - 4.04 (m , 4 H) , 3.30 (d d d , J = 1 8.5 , 1 2.2 , 1.7 H z , 1 H) , 2.69 (d d d , J = 1 8.5 , 6.5 , 1.7 H z , 1 H) , 2.26 - 2.11 (m , 2 H) . L C - M S (m / z) 230.30 (M + H ⁺) .

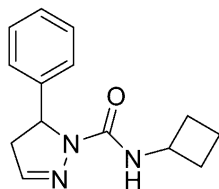
10

【 0 0 8 4 】

20

化合物 2 : N - シクロブチル - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【化 3】



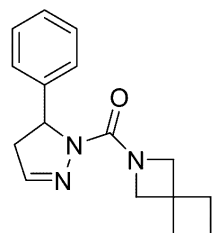
表題化合物 2 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (3 0 0 m g) 、シクロブタナミン (1 8 0 m g) およびトリホスゲン (2 8 0 m g) から、3 5 % の収率で調製した。L C - M S (m / z) 244.3 (M + H ⁺)

30

【 0 0 8 5 】

化合物 3 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) メタノン

【化 4】



40

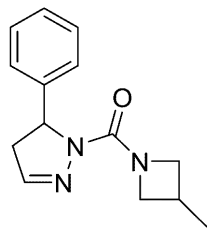
表題化合物 3 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (3 0 0 m g) 、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン (5 3 0 m g) およびトリホスゲン (2 8 0 m g) から、4 0 % の収率で調製した。L C - M S (m / z) 270.4 (M + H ⁺)

【 0 0 8 6 】

50

化合物 4 : (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 5】



10

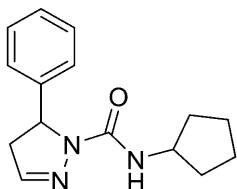
表題化合物 4 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (2 0 0 m g)、3 - メチルアゼチジン塩酸塩 (2 9 0 m g) およびトリホスゲン (1 6 2 . 5 m g) から、1 6 % の収率で調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.32 - 7.26 (m , 2 H) , 7.23 - 7.19 (m , 3 H) , 6.73 (t , J = 1.7 H z , 1 H) , 5.29 (d d , J = 12.2 , 6.5 H z , 1 H) , 4.23 (d t , J = 21.5 , 8.6 H z , 2 H) , 3.69 (d d d , J = 34.7 , 8.8 , 5.7 H z , 2 H) , 3.30 (d d d , J = 18.4 , 12.2 , 1.7 H z , 1 H) , 2.69 (d d d , J = 18.4 , 6.5 , 1.7 H z , 1 H) , 2.66 - 2.58 (m , 1 H) , 1.20 (d , J = 6.9 H z , 3 H) . LC-MS (m / z) 244.3 (M + H ⁺)

【 0 0 8 7 】

20

化合物 5 : N - シクロペンチル - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【化 6】



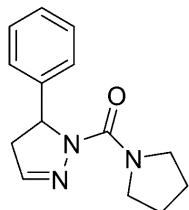
表題化合物 5 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (2 0 0 m g)、シクロペンタナミン (2 3 0 m g) およびトリホスゲン (1 6 2 . 5 m g) から、3 6 % の収率で調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.32 - 7.27 (m , 2 H) , 7.26 - 7.17 (m , 3 H) , 6.74 (t , J = 1.7 H z , 1 H) , 5.27 (d d , J = 12.2 , 6.1 H z , 2 H) , 4.12 - 4.02 (m , 1 H) , 3.40 (d d d , J = 18.6 , 12.2 , 1.7 H z , 1 H) , 2.78 (d d d , J = 18.6 , 6.2 , 1.8 H z , 1 H) , 1.99 - 1.88 (m , 2 H) , 1.71 - 1.50 (m , 4 H) , 1.45 - 1.34 (m , 2 H) . LC-MS (m / z) 258.34 (M + H ⁺)

30

【 0 0 8 8 】

化合物 6 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン

【化 7】



40

表題化合物 6 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (2 0 0 m g)、ピロリジン (1 9 0 m g) およびトリホスゲン (1 6 2 . 5 m g) から、3 5 % の収率で調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.

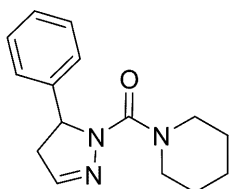
50

33 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.74 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.0, 9.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.28 (ddd, J = 18.2, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.3, 9.1, 1.7 Hz, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 4 H). LC-MS (m/z) 244.31 (M+H⁺)

【0089】

化合物7：(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン

【化8】

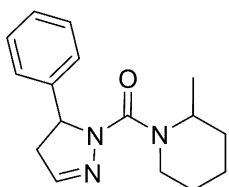


表題化合物7を、化合物1で概説した方法にしたがって、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール(200mg)、ピペリジン(235mg)およびトリホスゲン(250mg)から、8.5%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.78 (brs, 1H), 5.33 (dd, J = 11.6, 10.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.38 (m, 4H), 3.25 (ddd, J = 18.1, 11.7, 1.6 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.2, 10.3, 1.5 Hz, 1H), 1.70 - 1.40 (m, 6H). LC-MS (m/z) 258.3 (M+H⁺)

【0090】

化合物8：(2-メチルピペリジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化9】



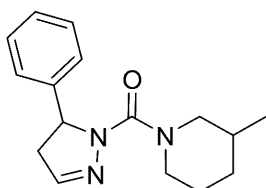
表題化合物8を、化合物1で概説した方法にしたがって、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール(13mg)、2-メチルピペリジン(8.91mg)およびトリホスゲン(7.1mg)から、17%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.79 (brs, 1H), 5.32 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J = 18.0, 11.6, 1.2 Hz, 1H), 3.02 (td, J = 13.4, 2.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.62-1.35 (m, 5H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 272.4 (M+H⁺)

【0091】

化合物9：(3-メチルピペリジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化10】



トリホスゲン(320mg、1.08mmol)の乾燥DCM(5ml)冷却溶液に、

10

20

30

40

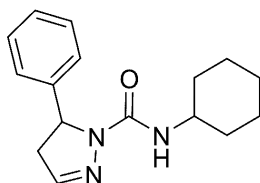
50

5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (4 0 0 m g 、 2 . 7 4 m m o l) と T E A (5 5 0 m g 、 5 . 4 4 m m o l) を混合した溶液を滴下した。混合物を 0 で 3 時間攪拌した。3 - メチルピペリジン (2 6 0 m g 、 2 . 7 m m o l) と T E A (2 7 0 m g 、 2 . 7 m m o l) を乾燥 D C M (5 m l) に溶解させ、この溶液に上記反応混合物の半量を添加し、一晩攪拌した。混合物を D C M で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (E A / P E = 1 / 3) で精製して、化合物 9 を黄色油状物質として得た (1 8 0 m g 、 4 8 . 2 %) 。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.34 - 7.25 (m , 3 H) , 7.24 - 7.22 (m , 2 H) , 6.78 (d , J = 1.2 H z , 1 H) , 5.39 - 5.24 (t , J = 10.81 H z) , 4.22 (d d d , J = 11.1 , 3.3 , 1.7 H z , 1 H) , 4.13 - 3.99 (m , 1 H) , 3.25 (d d d , J = 18.1 , 11.7 , 1.7 H z , 1 H) , 2.97 - 2.83 (m , 1 H) , 2.68 (d d d , J = 12.1 , 10.3 , 1.4 H z , 1 H) , 2.53 - 2.36 (m , 1 H) , 1.74 (d d d d , J = 25.1 , 10.4 , 7.7 , 3.8 H z , 1 H) , 1.70 - 1.50 (m , 2 H) , 1.16 - 1.00 (m , 2 H) , 0.89 - 0.78 (m , 3 H) . L C - M S (m / z) 272.40 (M + H ⁺) .

【 0 0 9 2 】

化合物 1 0 : N - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【 化 1 1 】

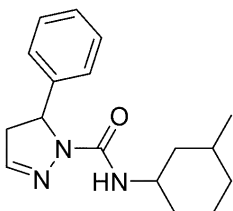


表題化合物 1 0 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (3 0 0 m g) 、シクロヘキサナミン (2 4 0 m g) およびトリホスゲン (2 8 0 m g) から、8 . 5 % の収率で調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.32 - 7.27 (m , 2 H) , 7.24 - 7.13 (m , 3 H) , 6.74 (t , J = 1.6 H z , 1 H) , 5.79 (d , J = 7.8 H z , 1 H) , 5.30 - 5.22 (m , 1 H) , 3.60 (d d d , J = 14.8 , 10.6 , 4.2 H z , 1 H) , 3.39 (d d d , J = 18.6 , 12.2 , 1.7 H z , 1 H) , 2.79 (d d d , J = 18.6 , 6.2 , 1.7 H z , 1 H) , 1.90 (d d , J = 18.0 , 14.6 H z , 2 H) , 1.73 - 1.61 (m , 2 H) , 1.39 - 1.05 (m , 6 H) . L C - M S (m / z) 272.4 (M + H ⁺) .

【 0 0 9 3 】

化合物 1 1 : N - (3 - メチルシクロヘキシル) - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【 化 1 2 】

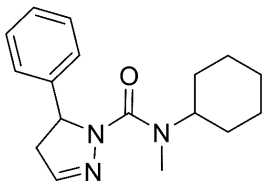


表題化合物 1 1 を、化合物 9 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (2 0 0 m g) 、3 - メチルシクロヘキサン - 1 - アミン (2 3 3 m g) およびトリホスゲン (1 6 2 . 3 m g) から、2 5 . 5 % の収率で調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.36 - 7.29 (m , 2 H) , 7.26 - 7.19 (m , 2 H) , 6.79 - 6.75 (m , 1 H) , 6.09 (s , 1 H) , 5.76 (d , J = 8.2 H z , 1 H) , 5.29 (d d d , J = 12.3 , 6.1 , 3.3 H z , 1 H) , 3.68 - 3.54 (m , 1 H) , 3.42 (d d d d , J = 18.5 , 12.2 , 3.1 , 1.7 H z , 1 H) , 3.25 (d t , J = 14.3 , 4.5 H z , 2 H) , 2.86 - 2.77 (m , 1 H) , 2.05 - 1.91 (m , 3 H) , 1.73 - 1.61 (m , 2 H) , 0.92 - 0.87 (m , 3 H) . L C - M S (m / z) 286.4 (M + H ⁺)

【 0 0 9 4 】

化合物 1 2 : N - シクロヘキシル - N - メチル - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H -
- ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【 化 1 3 】

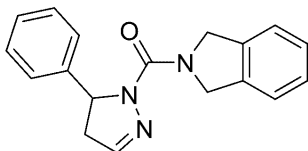


表題化合物 1 2 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (2 0 0 m g)、3 - メチルシクロヘキサン - 1 - アミン (3 0 5 m g) およびトリホスゲン (1 6 2 m g) から、1 5 % の収率で調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.35-7.30 (m , 3 H) , 7.26 - 7.23 (m , 2 H) , 6.80 (s , 1 H) , 5.3 4 (t , J = 11.1 H z , 1 H) , 4.02 (t , J = 11.6 H z , 1 H) , 3.27 (d d , J = 17.2 , 12.4 H z , 1 H) , 2.90 (s , 3 H) , 2.70 (d d , J = 18.6 , 11.3 H z , 1 H) , 1.81-1.58 (m , 4 H) , , 1.51 - 1.24 (m , 5 H) , 1.13 - 1.01 (m , 1 H) . L C - M S (m / z) 286.20 (M + H ⁺)

【 0 0 9 5 】

化合物 1 3 : イソインドリン - 2 - イル (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラ
ゾール - 1 - イル) メタノン

【 化 1 4 】

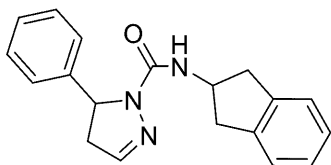


表題化合物 1 3 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (3 0 0 m g)、イソインドリン (3 2 0 m g) およびトリホスゲン (1 6 2 . 5 m g) から、2 3 % の収率で調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.33-7.30 (m , 2 H) , 7.25-7.22 (m , 2 H) 7.23 - 7.11 (m , 5 H) , 6.72 (t , J = 1.7 H z , 1 H) , 5.28 (d d , J = 12.2 , 6.1 H z , 1 H) , 4.72 - 4.55 (m , 1 H) , 3.40 (d d d , J = 18 . 6 , 12.2 , 1.7 H z , 1 H) , 3.34 - 3.23 (m , 2 H) , 2.87 - 2.74 (m , 3 H) . L C - M S (m / z) 292.4 (M + H ⁺)

【 0 0 9 6 】

化合物 1 4 : N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 5 - フェニル - 4 ,
5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【 化 1 5 】



表題化合物 1 4 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (3 0 0 m g)、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - アミン (4 5 0 m g) およびトリホスゲン (1 6 2 . 5 m g) から、2 0 % の収率で調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.33-7.30 (m , 2 H) , 7.25-7.22 (m , 2 H) , 7.21 - 7.11 (m , 5 H) , 6.72 (t , J = 1.7 H z , 1 H) , 6.10 (d , J = 7.9 H z , 1 H) , 5.28 (d d , J = 12.2 , 6.1 H z , 1 H) , 4.72 - 4.55 (m , 1 H) , 3.40 (d d d , J = 18.6 , 12.2 , 1.7 H z , 1 H) , 3.34 - 3.23 (m , 2 H) , 2.87 - 2.74 (m , 3 H) . L C - M S (m / z) 306.4 (M + H ⁺) . L C - M S (

10

20

30

40

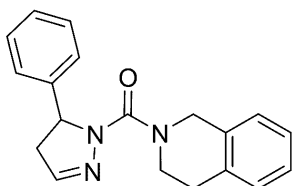
50

m/z) 306.4 (M+H⁺)

【0097】

化合物15：(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化16】



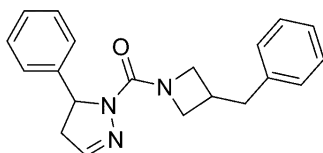
10

表題化合物15を、化合物1で概説した方法にしたがって、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール(25mg)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(50mg)およびトリホスゲン(12.7mg)から、30.6%の収率で調製した。LC-MS (m/z) 306.4 (M+H⁺)

【0098】

化合物16：(3-ベンジルアゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化17】



20

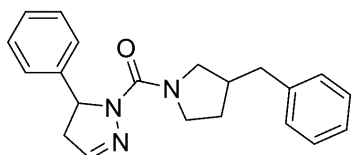
表題化合物16を、化合物1で概説した方法にしたがって、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール(25mg)、3-ベンジルアゼチジンおよびトリホスゲンから、64.6%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36-7.26 (m, 4H), 7.26-7.12 (m, 6H), 6.75 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 5.31 (dd, 1H, J = 12.4, 6.4 Hz), 4.25 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 4.18 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.92 (dd, 1H, J = 8.8, 5.6 Hz), 3.83 (dd, 1H, J = 8.8, 5.6 Hz), 3.32 (ddd, 1H, J = 18.5, 12.0, 1.6 Hz), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.72 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). LC-MS (m/z): 320.35 [M+H]⁺.

30

【0099】

化合物17：(3-ベンジルピロリジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化18】



40

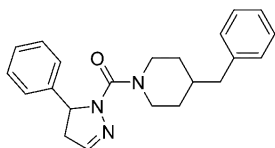
表題化合物17を、化合物1で概説した方法にしたがって、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール(25mg)、3-ベンジルアゼチジンおよびトリホスゲンから、64.6%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.27-7.35 (m, 7H), 7.13-7.25 (m, 3H), 6.74-6.76 (m, 1H), 5.31-5.37 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 1H), 2.59-2.77 (m, 3H), 2.29-2.46 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 1H). LC-MS (m/z): 334.41 [M+H]⁺.

50

【 0 1 0 0 】

化合物 18 : (4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【 化 1 9 】



表題化合物 18 を、化合物 9 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール、4 - ベンジルピペリジンおよびトリホスゲンから、14 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.28 (m, 5H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.80 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 11.7, 10.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.19 (ddt, J = 13.4, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 3.28 (ddd, J = 18.2, 11.8, 1.8 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.54 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.80 - 1.58 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 1.08 (m, 2H). LC-MS (m/z) 348.5 (M+H⁺)

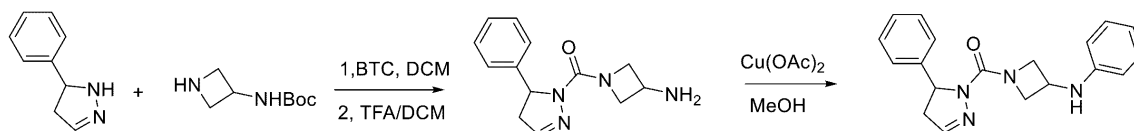
10

【 0 1 0 1 】

化合物 19 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (フェニルアミノ)アゼチジン - 1 - イル) メタノン

20

【 化 2 0 】



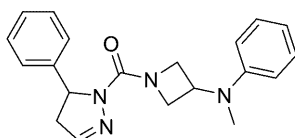
(1 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (50 mg) を、化合物 1 で説明した方法により調製し、これを DCM (6 mL) に溶解させ、1 mL の TFA を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して、(3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンを粗生成物として得た (30 mg)。LC-MS (m/z) 244.4 (M+H⁺)。 30

(3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン (30 mg)、フェニルボロン酸 (20 mg)、Cu (OAc)₂ (3 mg)、TEA (30 mg) の DCM (10 mL) 中混合物を、65 °C で 16 時間攪拌した。混合物を DCM で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 19 を得た (14 mg、32 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.50 - 7.22 (m, 9H), 6.74 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.84 - 4.10 (m, 5H), 3.33 (dd, J = 18.6, 12.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.72 (dd, J = 18.8, 5.8 Hz, 1H) LC-MS (m/z) 321.40 (M+H⁺) 40

【 0 1 0 2 】

化合物 20 : (3 - (メチル(フェニル)アミノ)アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【 化 2 1 】



表題化合物 20 を、化合物 9 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジ

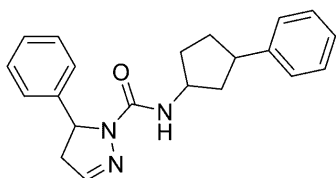
50

ヒドロ - 1 H - ピラゾール、N - メチル - N - フェニルアゼチジン - 3 - アミンおよびトリホスゲンから、15%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 6.98 (m, 7H), 6.77 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 5H), 3.33 (dd, J = 18.6, 12.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.72 (dd, J = 18.8, 5.8 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 335.5 (M+H⁺)

【0103】

化合物 21 : 5 - フェニル - N - (3 - フェニルシクロペンチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【化 2 2】

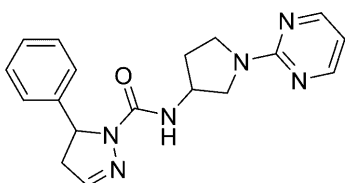


表題化合物 21 を、化合物 1 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (100 mg)、3 - フェニルシクロペンタン - 1 - アミン (100 mg) およびトリホスゲン (81 mg) から、14%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.14 (m, 10H), 6.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 4.39-4.23 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 18.4, 12.4 Hz, 1H), 3.29 - 2.99 (m, 2H), 2.83 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.38 - 1.96 (m, 3H), 1.85 - 1.45 (m, 3H). LC-MS (m/z) 334.4 (M+H⁺)

【0104】

化合物 22 : 5 - フェニル - N - (1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【化 2 3】



2 - ブロモピリミジン (150 mg) の DMF (5 mL) 溶液に、ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (200 mg) と K₂CO₃ (400 mg) を添加した。混合物を、N₂下、95 °C で一晩攪拌した。混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、EA で抽出した (15 mL × 3)。合わせた有機層を食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EA / PE = 1 / 1) で精製して、(1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルを淡黄色固形物として得た (170 mg、68.5%)。LC-MS (m/z) 265.4 (M+H⁺)

(1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (170 mg) の 0 の DCM (5 mL) 溶液に、1 mL の TFA を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、DCM (5 mL) に溶解させ、TEA (270 mg) を添加した。5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニルクロリド (1.35 mmol、化合物 1 で概説した方法により調製) の 2.5 mL DCM 溶液を、上記混合物に 0 で添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を DCM で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EA / PE = 1 / 1) で精製して、化合物 22 を黄色油状物質として得た (74 mg、16.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.29 (ddd, J = 12.1, 6.0, 3.3 Hz, 1H), 4.53 (

10

20

30

40

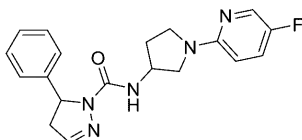
50

dd, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 11.6, 6.2, 2.2$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 13.8, 7.6, 4.9$ Hz, 2H), 3.59 - 3.37 (m, 2H), 2.82 (ddt, $J = 18.7, 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 14.8, 6.7$ Hz, 1H). LC-MS (m/z) 337.40 ($M+H^+$)

【0105】

化合物 23 : N - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【化 2 4】



10

表題化合物 23 を、化合物 9 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール、1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - アミンおよびトリホスゲンから、34%の収率で調製した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

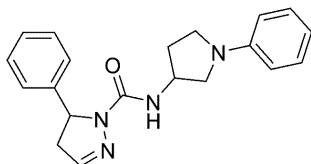
8.02 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.78 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.29 (dd, 1H, $J = 9.2, 3.2$ Hz), 6.06 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 5.29 (dd, 1H, $J = 12.4, 6.0$ Hz), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, $J = 10.4, 6.4$ Hz), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.43 (ddd, 1H, $J = 18.8, 12.4, 1.6$ Hz), 3.34 (dd, 1H, $J = 10.4, 4.4$ Hz), 2.82 (ddd, 1H, $J = 18.4, 6.0, 1.6$ Hz), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H). LC-MS (m/z): 354.39 [$M+H^+$].

20

【0106】

化合物 24 : 5 - フェニル - N - (1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【化 2 5】



30

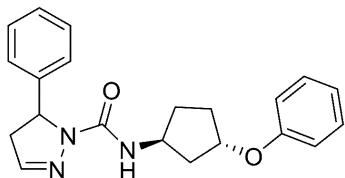
表題化合物 24 を、化合物 9 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール、1 - フェニルピロリジン - 3 - アミンおよびトリホスゲンから、8.1%の収率で調製した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.36-7.30 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 4H), 6.78 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.71-6.67 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.09 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 5.28 (dd, 1H, $J = 12.4, 6.0$ Hz), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H, $J = 10.0, 6.4$ Hz), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J = 8.4, 4.0$ Hz), 2.82 (ddd, 1H, $J = 18.8, 6.0, 1.6$ Hz), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H). LC-MS (m/z): 335.40 [$M+H^+$].

40

【0107】

化合物 25 : N - ((1 S , 3 S) - 3 - フェノキシシクロペンチル) - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【化 2 6】

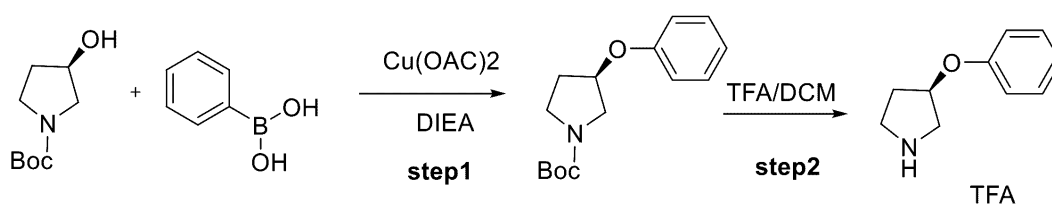


表題化合物 25 を、化合物 9 で概説した方法にしたがって、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール、(1 S , 3 S) - 3 - フェノキシシクロペンタン - 1 - アミンおよびトリホスゲンから、23%の収率で調製した。LC-MS (m/z) 350.4 (M+H⁺)
【 0 1 0 8】

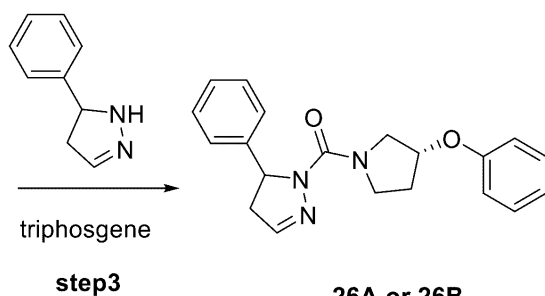
10

化合物 26 : ((R) - 3 - フェノキシピロリジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 2 7】



20



30

ステップ 1 : (R) - 3 - フェノキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製
(R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (500 mg 、 2.67 mmol)、フェニルボロン酸 (490 mg 、 4 mmol)、Cu (OAc)₂ (1.07 g 、 5.34 mmol)、ピリジン (422 mg 、 5.34 mmol) および DIEA (0.9 ml) の DCM (10 mL) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。混合物を DCM で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、200 mg の所望の生成物を得た。LC-MS (m/z) 264.4 (M+H⁺)

ステップ 2 : (R) - 3 - フェノキシピロリジントリフルオロ酢酸塩の調製

40

(R) - 3 - フェノキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg) を DCM (3 ml) に溶解させ、TFA (865 mg) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、DCM で抽出、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して粗生成物を得た (200 mg)。これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LC-MS (m/z) 164.2 (M+H⁺)

ステップ 3 : ((R) - 3 - フェノキシピロリジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン (26) の調製

5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (121 mg 、 0.83 mmol) の乾燥 DCM (2 ml) 冷却溶液に、TEA (168 mg 、 1.66 mmol) を添加後、トリホスゲン (99 mg 、 0.33 mmol) を 3 回に分けて添加した。混合物を 0

50

で30分間、さらに室温で2時間攪拌した。(R)-3-フェノキシピロリジントリフルオロ酢酸塩(200mg)とTEA(231mg、2.28mmol)を乾燥DCM(5ml)に溶解させ、この溶液に上記反応混合物を添加し、一晩攪拌した。混合物をDCMで抽出、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、ラセミ化合物の混合物を得た。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物26Aと26Bを得た。

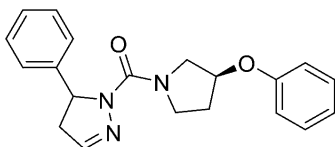
化合物26A：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.25 (m, 5H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.94 (ddd, J = 8.4, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.85 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.0, 9.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (td, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.29 (ddd, J = 18.4, 12.1, 1.8 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.4, 9.2, 1.6 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J = 13.4, 6.6, 1.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H). LC-MS (m/z) 336.4 (M+H⁺).

化合物26B：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.20 (m, 7H), 6.94 (tt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.75 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 13.6, 5.9 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.28 (ddd, J = 18.3, 11.9, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.3, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.12 (ddd, J = 7.3, 6.3, 3.5 Hz, 2H). LC-MS (m/z) 336.4 (M+H⁺).

【0109】

化合物27：(S)-3-フェノキシピロリジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタン

【化28】



化合物27Aと27Bを、化合物26で概説した方法にしたがって、(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(200mg)、TFA、トリホスゲンおよび5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールから調製し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

化合物27A：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.20 (m, 7H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.76(brs, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 4.88 (brs, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 3H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 19.8, 9.2 Hz, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H). LC-MS (m/z) 336.4 (M+H⁺).

化合物27B：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 - 7.18 (m, 7H), 6.93 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.76(brs, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.02 - 3.75 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 24.1, 13.1 Hz, 1H), 3.40 - 3.19 (m, 1H), 2.77 - 2.59 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H). LC-MS (m/z) 336.4 (M+H⁺).

【0110】

化合物28：(2R,6S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタン

10

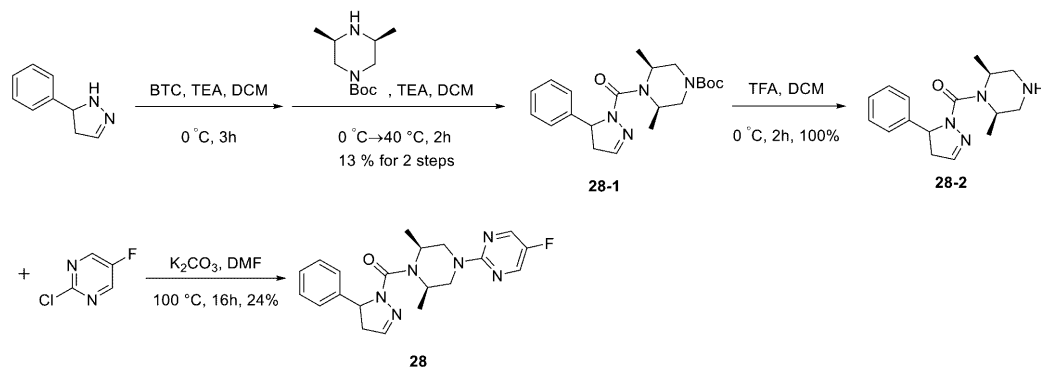
20

30

40

50

【化 2 9】



10

ステップ 1

5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール (73.5 mg、0.5 mmol) の DCM 溶液に、BTC (148 mg、0.25 mmol) と TEA (0.28 ml、1.0 mmol) を 0 で添加した。3 時間後、(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (107 mg、0.5 mmol) と TEA (0.28 ml、1.0 mmol) の DCM 中混合物を、反応液に 0 で添加した。その後、混合物を 40 で 2 時間攪拌した。UPLC-MS により反応の完了をモニターした。反応混合物を水に注ぎ、EA で抽出した。有機層を分離し、水層を EA で繰り返し抽出した (2 × 5 mL)。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) で精製して、24 mg の 28-1 を黄色固形物として得た。収率：13% (2 段階)。LC-MS (ESI) m/z: 331.41 [M+H]⁺.

20

ステップ 2

28-1 (24 mg、0.06 mmol) を DCM に溶解させ、0 まで冷却した。TFA (0.09 ml、1.2 mmol) を滴下し、混合物を 2 時間攪拌した。UPLC-MS により反応の完了をモニターした。反応を飽和 NaHCO₃ で終了させ、EA で抽出した。有機層を分離し、水層を EA で繰り返し抽出した (2 × 5 mL)。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥、濃縮して、化合物 28-2 を得た。これをさらに精製することなく次の反応ステップで使用した。28-2 : LC-MS (ESI) m/z: 287.35, [M+H]⁺.

30

ステップ 3

28-2 (26 mg、0.09 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、2-クロロ-5-フルオロピリミジン (24 mg、0.18 mmol) と K₂CO₃ (25 mg、0.18 mmol) を室温で添加後、混合物を 100 で 16 時間攪拌した。UPLC-MS により反応の完了をモニターした。反応混合物を水に注ぎ、EA で抽出した。有機層を分離し、水層を EA で繰り返し抽出した (2 × 5 mL)。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) で精製して、6 mg の 28 を黄色固形物として得た。収率：24%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.20 (s, 2H), 7.39-7.20 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.48-4.25 (m, 3H), 3.53-3.03 (m, 3H), 2.80-2.61 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: 383.35, [M+H]⁺.

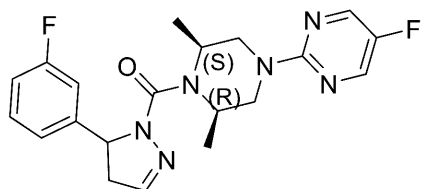
40

【0111】

化合物 29 : (5-(3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((2R,6S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン

50

【化30】

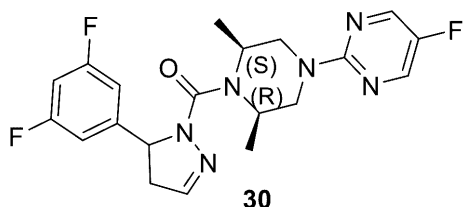


化合物29を、化合物28の方法にしたがって、((2R,6S)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)(5-(3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンおよび2-クロロ-5-フルオロピリミジンを用いて、合成した。((2R,6S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノンを白色粉末として得た(収率31%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.19 (t, J = 0.6 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.09 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.8, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (tdd, J = 8.4, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.47-4.29 (m, 3H), 3.42 - 3.22 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 18.2, 10.2, 1.6 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS (m/z) 401.45 [M+H]⁺。

【0112】

化合物30: ((R)-3-(2-フルオロフェノキシ)ピロリジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((2R,6S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン

【化31】



化合物30を、化合物28の方法にしたがって、(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((2R,6S)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノンおよび2-クロロ-5-フルオロピリミジンを用いて、合成した。((R)-3-(2-フルオロフェノキシ)ピロリジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((2R,6S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノンを白色粉末として得た(収率23%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.26 (s, 2H), 6.89-6.77 (m, 3H), 6.74-6.65 (m, 1H), 5.34 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.50 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 3.35-3.19 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 18.2, 10.2 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS (m/z) 418.49 [M+H]⁺。

【0113】

化合物31: ((R)-3-(2-フルオロフェノキシ)ピロリジン-1-イル)(5-フルオロフェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

10

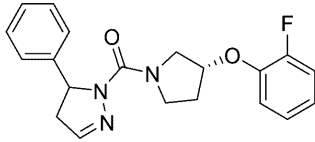
20

30

40

50

【化 3 2】



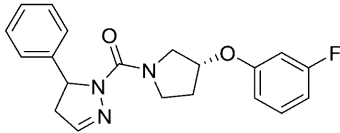
(R) - 3 - (2 - フルオロフェノキシ) ピロリジン (3 0 4 m g)、(1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン (4 0 3 m g) および T E A (5 0 6 m g) を T H F (1 0 m l) に溶解させ、室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を D C M で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3 1 を得た (1 8 6 m g、3 1 . 4 %)。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.35 - 7.27 (m , 3 H) , 7.26 - 7.19 (m , 2 H) , 7.11 - 7.00 (m , 2 H) , 6.98 - 6.89 (m , 2 H) , 6.77 (t , J = 1.6 H z , 1 H) , 5.40 - 5.32 (m , 1 H) , 4.94 - 4.87 (m , 1 H) , 4.05 - 3.66 (m , 4 H) , 3.38 - 3.26 (m , 1 H) , 2.78 - 2.66 (m , 1 H) , 2.26 - 2.05 (m , 2 H) . L C - M S (m / z) 354.4 (M + H ⁺)

10

【 0 1 1 4 】

化合物 3 2 : ((R) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) ピロリジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 3 3】



20

化合物 2 6 で概説した方法により調製した (R) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) ピロリジン (1 3 0 m g)、(1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン (1 7 2 m g) および T E A (5 1 3 m g) を T H F (5 m l) に溶解させ、室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を D C M で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3 2 を得た (9 5 . 8 m g、3 8 %)。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃)

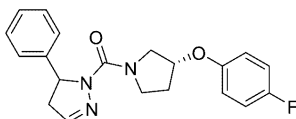
30

7.51 - 7.25 (m , 4 H) , 7.24 - 7.11 (m , 3 H) , 6.77 - 6.75 (m , 1 H) , 6.70 - 6.50 (m , 2 H) , 5.38 - 5.29 (m , 1 H) , 4.84 (m , 1 H) , 3.99 - 3.78 (m , 2 H) , 3.75 - 3.50 (m , 2 H) , 3.36 - 3.21 (m , 1 H) , 2.70 (d d , J = 18.4 , 7.8 H z , 1 H) , 2.21 - 2.08 (m , 1 H) , 2.08 - 1.96 (m , 1 H) . L C - M S (m / z) 354.4 (M + H ⁺)

【 0 1 1 5 】

化合物 3 3 : ((R) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) ピロリジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 3 4】



40

表題化合物 3 3 を、化合物 3 2 で概説した方法にしたがって、(R) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) ピロリジンと (1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンから、1 2 % の収率で調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.33 - 7.25 (m , 3 H) , 7.24 - 7.19 (m , 2 H) , 6.98 - 6.91 (m , 2 H) , 6.82 - 6.77 (m , 2 H) , 6.75 (t , J = 1.6 H z , 1 H) , 5.33 (d d d , J = 12.0 , 8.4 , 4.0 H z , 1 H) , 4.84 - 4.75 (m , 1 H) , 3.98 - 3.75 (m , 3 H) , 3.74 - 3.56 (m , 2 H) , 3.35 - 3.23 (m , 1 H) , 2.75 - 2.65 (m , 1 H) , 2.21 - 2.12 (m , 1 H) . L C - M S (m / z) 354.4

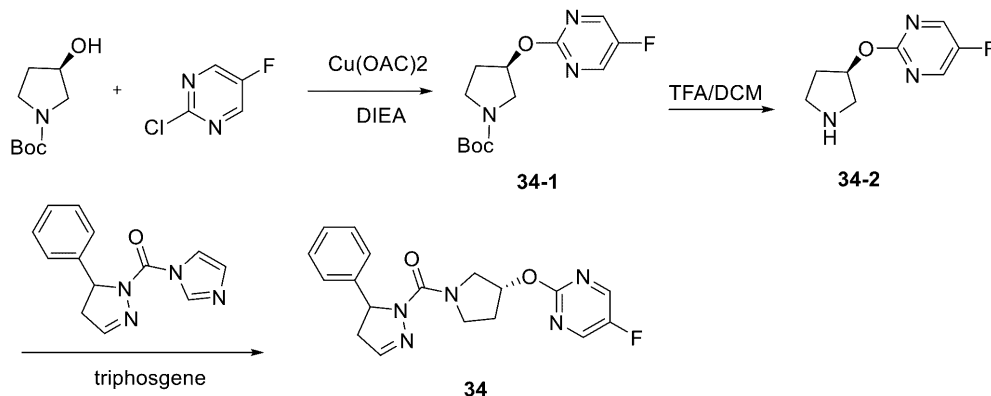
50

(M+H⁺)

【0116】

化合物34：(R)-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシピロリジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化35】

ステップ1

NaH (128 mg) の 5 mL DMF (5 mL) 冷溶液に、(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg) の DMF (2 mL) 溶液を添加した。混合物を室温で1時間攪拌後、0℃まで冷却し、2-クロロ-5-フルオロピリミジン (212 mg) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をDCMで抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、34-1を得た (100 mg)。LC-MS (m/z) 284.4 (M+H⁺)

20

ステップ2

化合物34-1 (100 mg) をDCM (2 mL) に溶解させ、TFA (401 mg) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、DCMで抽出、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮して、残渣34-2を得た (65 mg)。これを精製することなく次のステップに使用した。

30

ステップ3

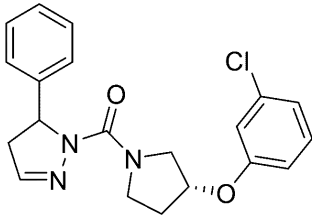
(R)-5-フルオロ-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)ピリミジン (64 mg)、(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン (84 mg) およびTEA (106 mg) をTHF (10 mL) に溶解させ、室温で16時間攪拌した。混合物をDCMで抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、34を得た (118 mg, 94.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 3H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H)。LC-MS (m/z) 356.4 (M+H⁺)

40

【0117】

化合物35：(R)-3-(3-クロロフェノキシ)ピロリジン-1-イル(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化36】

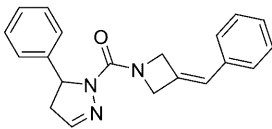


表題化合物35を、化合物32で概説した方法にしたがって、(R)-3-(3-クロロフェノキシ)ピロリジンと(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、19%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.24 (m, 7H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 4.88- 4.82 (m, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.54 (m, 2H), 3.35-3.23(m, 1H), 2.70 (dd, J = 18.8, 8.4 Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 1H). LC-MS (m/z) 370.8 (M+H⁺).

【0118】

化合物36：(3-ベンジリデンアゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化37】

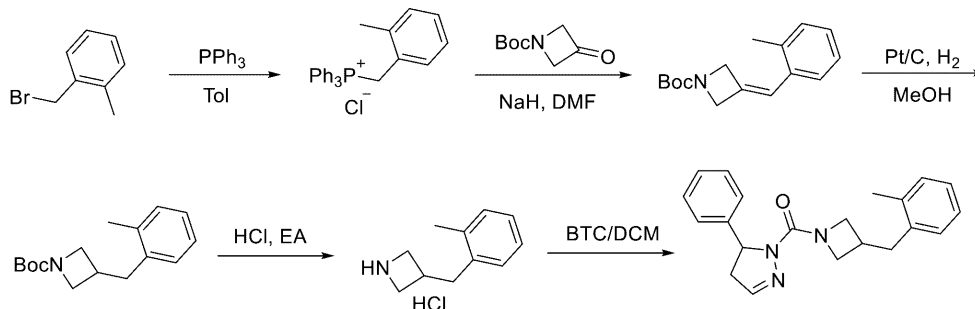


表題化合物36を、化合物9で概説した方法にしたがって、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール、3-ベンジリデンアゼチジンおよびトリホスゲンから、23%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.17 (m, 7H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.25 - 6.21 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.1, 6.3 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 34.9, 14.4 Hz, 2H), 4.82 (dd, J = 31.0, 14.9 Hz, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.5, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 18.5, 6.3, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 318.4 (M+H⁺).

【0119】

化合物37：(3-(2-メチルベンジル)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化38】



ステップ1：(2-メチルベンジル)トリフェニルホスホニウムブロミドの調製

1-(プロモメチル)-2-メチルベンゼン(1.5g、8.15mmol)、PPh₃(2.14g、8.15mmol)およびTol(20mL)の混合物を、110で18時間攪拌した。混合物をろ過し、固形物をEt₂Oで3回洗浄し、乾燥して、所望の生成物を白色固形物として得た(1.8g、49.6%)。LC-MS (m/z) 368.5 (M+H⁺).

10

20

30

40

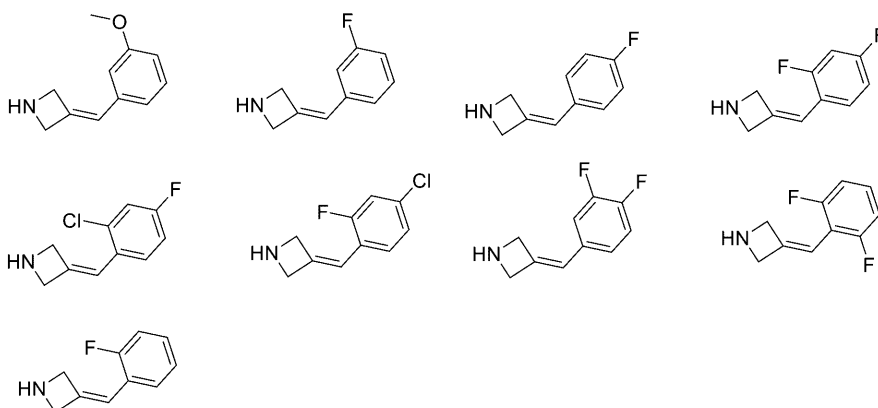
50

ステップ2：3 - (2 - メチルベンジリデン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

(2 - メチルベンジル) トリフェニルホスホニウムブロミド (236 mg、0.528 mmol) の DMF (4 mL) 懸濁液に、NaH (13 mg) を 0 で添加後、混合物を室温で15分間攪拌した。次に、3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (86 mg、0.503 mmol) を添加後、混合物を室温で2日間攪拌した。水を添加して、大量の白色固形物を沈殿させ、固形物をろ過により集め、乾燥して、粗生成物を得た (470 mg)。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 260.4 (M+H⁺)。 10

表題例示化合物の調製に使用される下記中間体を、上記と類似した方法を用いて合成し、様々な置換3 - ベンジリデンアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た後、DCM中でTFAを用いてBocを除去し、所望の中間体を得た。

【化39】



20

ステップ3：3 - (2 - メチルベンジリデン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

3 - (2 - メチルベンジリデン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (270 mg) の MeOH (5 mL) 溶液に、Pt/C (30 mg) を添加し、混合物を H₂ 雰囲気下、室温で18時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、所望の生成物を白色固形物として得た (270 mg、99.6%)。LC-MS (m/z) 262.4 (M+H⁺) 30

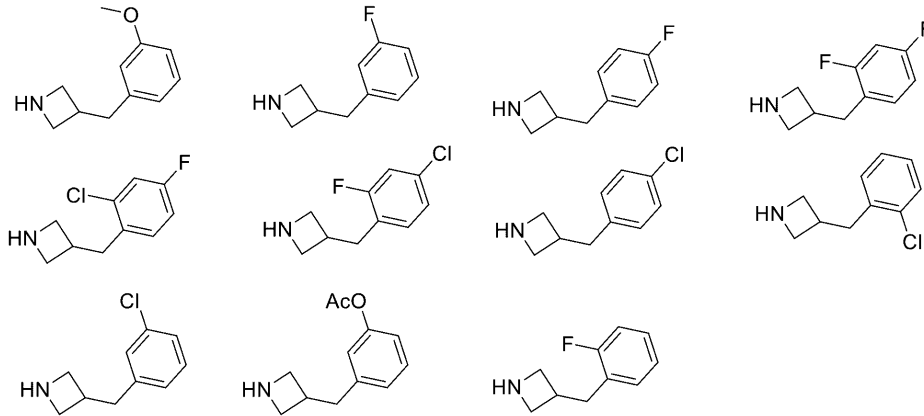
ステップ4：3 - (2 - メチルベンジリデン) アゼチジン塩酸塩の調製

3 - (2 - メチルベンジリデン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (270 mg) と HCl / EA (4 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮して所望の生成物を得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

表題例示化合物の調製に使用される下記中間体を、上記の3 - (2 - メチルベンジリデン) アゼチジン塩酸塩と類似の方法を用いて合成した。HCl / EAの代わりにTFA / DCMを使用してもよく、あるいは飽和NaHCO₃で塩基性化して遊離塩基を得てもよい。 40

40

【化 4 0】



10

ステップ 5 : (3 - (2 - メチルベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンの調製

トリホスゲン (6 0 m g) の乾燥 D C M (5 m l) 冷却溶液に、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (1 4 8 m g) と T E A (0 . 1 4 m l) を混合した溶液を滴下した。混合物を 0 で 3 時間攪拌した。3 - (2 - メチルベンジル) アゼチジン塩酸塩 (1 0 0 m g) と T E A (0 . 1 4 m l) を乾燥 D C M (2 m l) に溶解させ、この溶液に上記反応混合物を添加し、一晩攪拌した。混合物を D C M で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (E A / P E = 1 / 3) で精製して、化合物 3 7 を黄色固形物として得た (8 0 m g 、 4 7 . 3 %) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.35-7.29 (m , 2 H) , 7.25-7.21 (m , 3 H) , 7.17-7.10 (m , 3 H) , 7.07-7.02 (m , 1 H) , 6.74 (t , 1 H , J = 1.6 H z) , 5.31 (d d , 1 H , J = 12.0 , 1.6 H z) , 4.34 - 4.17 (m , 2 H) , 3.93 (d d , 1 H , J = 9.6 , 4.4 H z) , 3.83 (d d , 1 H , J = 9.2 , 4.4 H z) , 3.32 (d d d , 1 H , J = 18.4 , 12.4 , 2.0 H z) , 2.92-2.89 (m , 3 H) , 2.72 (d d d , 1 H , J = 18.4 , 6.4 , 1.6 H z) , 2.30 (s , 3 H) . L C - M S (m / z) : 334.55 [M + H] ⁺ .

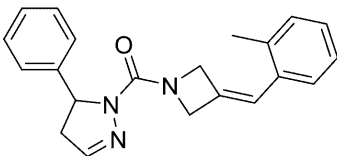
20

【 0 1 2 0】

化合物 3 8 : (3 - (2 - メチルベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

30

【化 4 1】



表題化合物 3 8 を、化合物 3 7 で概説した方法にしたがって、3 - ベンジリデンアゼチジン塩酸塩、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、5 1 . 6 % の収率で調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.36-7.30 (m , 2 H) , 7.25-7.21 (m , 3 H) , 7.19-7.12 (m , 3 H) , 7.08-7.06 (m , 1 H) , 6.81 (t , 1 H , J = 1.6 H z) , 6.45-6.42 (m , 1 H) , 5.36 (d d , 1 H , J = 12.0 , 6.4 H z) , 5.07-4.93 (m , 2 H) , 4.90-4.77 (m , 2 H) , 3.37 (d d d , 1 H , J = 18.4 , 12.0 , 1.6 H z) , 2.76 (d d d , 1 H , J = 18.4 , 6.4 , 2.0 H z) , 2.32 (s , 3 H) . L C - M S (m / z) : 332.36 [M + H] ⁺ .

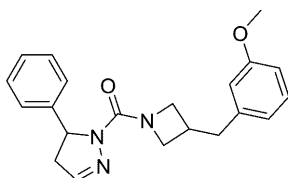
40

【 0 1 2 1】

化合物 3 9 : (3 - (3 - メトキシベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

50

【化 4 2】



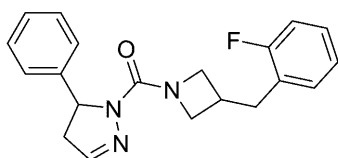
表題化合物 39 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (4 - メトキシベンジル) アゼチジン塩酸塩、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、36 . 6 % の収率で調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 6.79 - 6.72 (m, 3H), 6.69 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.22 (dt, J = 28.4, 8.4 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 32.8, 8.0, 4.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (ddd, J = 18.4, 12.4, 1.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.72 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS(m/z): 350.34[M+H]⁺.

10

【0122】

化合物 40 : (3 - (2 - フルオロベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 4 3】



20

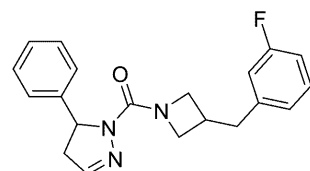
表題化合物 40 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (2 - フルオロベンジル) アゼチジン塩酸塩、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、22 . 4 % の収率で調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 5H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.77 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.33 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 3H), 2.73 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS(m/z) : 338.36[M+H]⁺.

30

【0123】

化合物 41 : (3 - (3 - フルオロベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 4 4】



40

表題化合物 41 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (3 - フルオロベンジル) アゼチジン塩酸塩、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、32 . 6 % の収率で調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 6.95 - 6.80 (m, 3H), 6.75 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (dt, J = 28.2, 8.4 Hz, 2H), 3.86 (ddd, J = 32.4, 8.8, 5.2 Hz, 2H), 3.32 (ddd, J = 18.4, 12.4, 1.6 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.72 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS(m

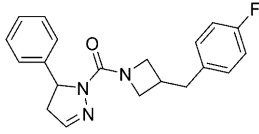
50

/z) : 338.34 [M+H]⁺.

【 0 1 2 4 】

化合物 4 2 : (3 - (4 - フルオロベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【 化 4 5 】



10

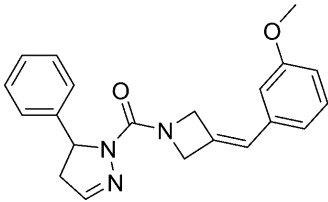
表題化合物 4 2 を、化合物 3 7 で概説した方法にしたがって、3 - (4 - フルオロベンジル) アゼチジン塩酸塩、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、22.4%の収率で調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.21 (dt, J = 28.2, 8.4 Hz, 2H), 3.85 (ddd, J = 32.4, 9.0, 5.2 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 18.4, 12.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 18.4, 6.4 Hz, 1H). LC-MS(m/z) : 338.17 [M+H]⁺

【 0 1 2 5 】

化合物 4 3 : (3 - (3 - メトキシベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

20

【 化 4 6 】



表題化合物 4 2 を、化合物 3 7 で概説した方法にしたがって、3 - (3 - メトキシベンジリデン) アゼチジン塩酸塩、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから調製して、43を36.6%の収率で調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 4H), 6.82 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 6.22 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 37.6, 14.4 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 32.4, 15.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS(m/z): 348.32 [M+H]⁺.

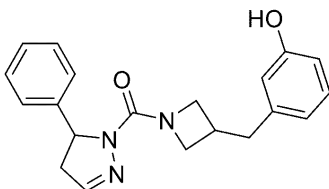
30

【 0 1 2 6 】

化合物 4 4 : (3 - (3 - ヒドロキシベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

40

【 化 4 7 】



化合物 3 7 で概説した方法により調製された 3 - ((1 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジ

50

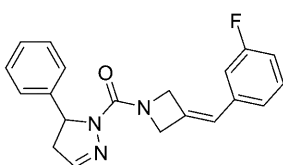
ヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) フェニルアセテート (1 0 m g) を M e O H (1 m L) に溶解させ、 1 N L i O H (0 . 0 4 1 m m o l) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃 H C l で p H 2 ~ 3 に調節し、 E A で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (N a ₂ S O ₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (E A / P E = 1 / 1) で精製して、化合物 3 7 を得た (7 m g 、 7 7 . 8 %) 。 ¹H-NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 5 - 7 . 2 7 (m , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 1 9 (m , 3 H) , 7 . 1 0 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 7 - 6 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 7 2 - 6 . 5 5 (m , 3 H) , 5 . 3 1 (d d , J = 1 2 . 4 , 6 . 4 H z , 1 H) , 4 . 2 8 - 4 . 1 5 (m , 2 H) , 3 . 9 5 - 3 . 7 8 (m , 2 H) , 3 . 3 2 (d d d , J = 1 8 . 8 , 1 2 . 4 , 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 8 2 (s , 3 H) , 2 . 7 1 (d d d , J = 1 8 . 4 , 6 . 4 , 1 . 6 H z , 1 H) . LC-MS(m/z) : 336.39[M+H]⁺.

10

【 0 1 2 7 】

化合物 4 5 : (3 - (3 - フルオロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【 化 4 8 】



20

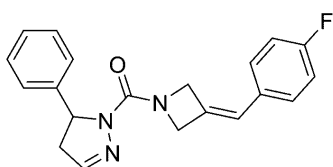
表題化合物 4 5 を、化合物 3 7 で概説した方法にしたがって、 3 - (3 - フルオロベンジリデン) アゼチジン塩酸塩、 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、 3 6 . 3 % の収率で調製した。 ¹H-NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 6 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 2 8 (m , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 6 . 9 5 - 6 . 8 7 (m , 2 H) , 6 . 8 6 - 6 . 7 6 (m , 2 H) , 6 . 2 2 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 5 . 3 6 (d d , J = 1 2 . 0 , 6 . 4 H z , 1 H) , 5 . 1 4 - 4 . 9 6 (m , 2 H) , 4 . 9 0 - 4 . 7 4 (m , 2 H) , 3 . 3 8 (d d d , J = 1 8 . 4 , 1 2 . 0 , 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 7 7 (d d d , J = 1 8 . 4 , 6 . 4 , 1 6 H z , 1 H) . LC-MS(m/z) : 336.38[M+H]⁺.

【 0 1 2 8 】

化合物 4 6 : (3 - (4 - フルオロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

30

【 化 4 9 】



表題化合物 4 6 を、化合物 3 7 で概説した方法にしたがって、 3 - (4 - フルオロベンジリデン) アゼチジン塩酸塩、 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、 3 6 . 6 % の収率で調製した。 ¹H-NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 6 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 7 . 2 7 - 7 . 2 2 (m , 3 H) , 7 . 1 1 - 7 . 0 6 (m , 2 H) , 7 . 0 5 - 6 . 9 9 (m , 2 H) , 6 . 8 2 (t , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 6 . 2 1 (t , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 5 . 3 6 (d d , J = 1 2 . 0 , 6 . 4 H z , 1 H) , 5 . 0 2 (d d , J = 3 5 . 4 , 1 4 . 6 H z , 2 H) , 4 . 8 2 (d d , J = 3 2 . 2 , 1 4 . 4 H z , 2 H) , 3 . 3 7 (d d d , J = 1 8 . 4 , 1 2 . 0 , 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 7 7 (d d d , J = 1 8 . 4 , 6 . 4 , 1 . 6 H z , 1 H) . LC-MS(m/z) : 336.29[M+H]⁺.

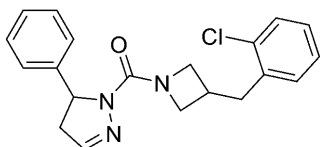
40

【 0 1 2 9 】

化合物 4 7 : (3 - (2 - クロロベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

50

【化50】



表題化合物47を、化合物37で概説した方法にしたがって、3-(2-クロロベンジル)アゼチジン、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールおよびトリホスゲンから、22.4%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36-7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 7.18 - 6.94 (m, 3H), 6.74-6.71 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 25.9, 8.5 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 32.7, 8.9, 5.3 Hz, 2H), 3.31 (dd, J = 18.5, 12.2 Hz, 1H), 3.14 - 2.82 (m, 3H), 2.70 (dd, J = 18.5, 6.4 Hz, 1H).

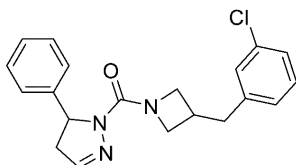
10

LC-MS (m/z) 354.9 (M+H⁺).

【0130】

化合物48：(3-(3-クロロベンジル)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化51】



20

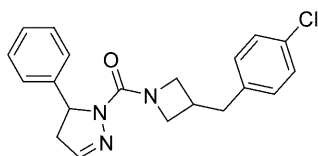
表題化合物48を、化合物34で概説した方法にしたがって、3-(3-クロロベンジル)アゼチジンと(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、28.2%の収率で調製した。LC-MS (m/z) 354.9(M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34-7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 7H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.29 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 29.6, 8.0 Hz, 2H), 3.80 (ddd, J = 31.8, 26.4, 5.2 Hz, 2H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 3.00-2.76 (m, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H). LC-MS (m/z) 354.9 (M+H⁺).

30

【0131】

化合物49：(3-(4-クロロベンジル)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化52】



40

表題化合物49を、化合物34で概説した方法にしたがって、3-(4-クロロベンジル)アゼチジンと(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、11%の収率で調製した。LC-MS (m/z) 354.9(M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34-7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 7H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.29 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 29.6, 8.0 Hz, 2H), 3.80 (ddd, J = 31.8, 26.4, 5.2 Hz, 2H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 3.00-2.76 (m, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H). LC-MS (m/z) 338.4 (M+H⁺).

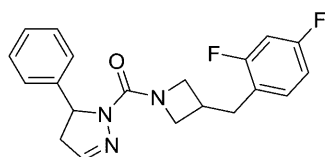
【0132】

化合物50：(3-(2,4-ジフルオロベンジル)アゼチジン-1-イル)(5-フェ

50

ニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 5 3】

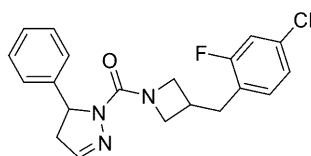


表題化合物 50 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、1 - (プロモメチル) - 2 , 4 - ジフルオロベンゼン、PPh₃、NaH、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、24.7%の収率で調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 6.76 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.33 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.93-2.79 (m, 3H), 2.72 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS(m/z) :356.56[M+H]⁺.

【0133】

化合物 51 : (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 5 4】

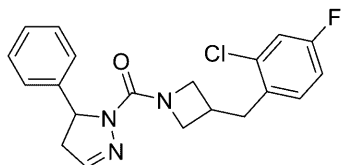


表題化合物 51 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) アゼチジン塩酸塩、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、24.2%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 3H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 6.75 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.72 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):372.29 [M+H]⁺.

【0134】

化合物 52 : (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 5 5】



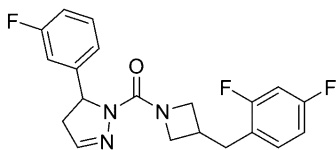
表題化合物 52 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) アゼチジン塩酸塩、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、24.2%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.91 (td, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (

dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.33 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 3.00 -2.99(m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.73 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):372.49 [M+H]⁺.

【0135】

化合物53：(3-(2,4-ジフルオロベンジル)アゼチジン-1-イル)(5-(3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化56】



10

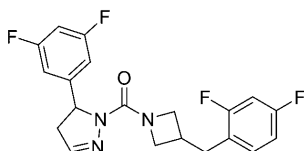
表題化合物53を、化合物37で概説した方法にしたがって、3-(2,4-ジフルオロベンジル)アゼチジン塩酸塩、5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールおよびトリホスゲンから、23.5%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.01 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.83 - 6.73 (m, 3H), 5.29 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.21 (dt, J = 23.6, 8.2 Hz, 2H), 3.86 (ddd, J = 29.6, 8.7, 4.9 Hz, 2H), 3.32 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):374.36 [M+H]⁺.

20

【0136】

化合物54：(3-(2,4-ジフルオロベンジル)アゼチジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化57】



30

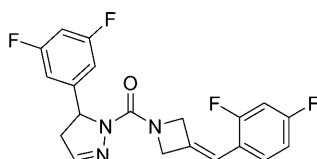
表題化合物54を、化合物37で概説した方法にしたがって、3-(2,4-ジフルオロベンジル)アゼチジン塩酸塩、5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールおよびトリホスゲンから、22.3%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.14-7.08 (m, 1H), 6.83 - 6.66 (m, 6H), 5.28 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.4, 12.2, 1.6 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.68 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):392.20 [M+H]⁺.

【0137】

化合物55：(3-(2,4-ジフルオロベンジリデン)アゼチジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

40

【化58】



表題化合物55を、化合物37で概説した方法にしたがって、3-(2,4-ジフルオロベンジリデン)アゼチジン塩酸塩、5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジ

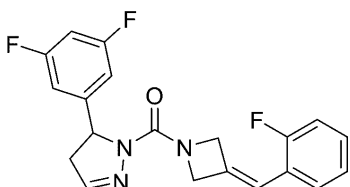
50

ヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、27.9%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.11-7.03 (m, 1H), 6.89 - 6.73 (m, 5H), 6.69 (tt, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (t J = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.99 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 4.85 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.71 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):390.26 [M+H]⁺.

【0138】

化合物56：(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(2-フルオロベンジリデン)アゼチジン-1-イル)メタノン

【化59】



10

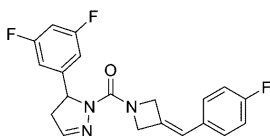
表題化合物56を、化合物37で概説した方法にしたがって、3-(2-フルオロベンジリデン)アゼチジン塩酸塩、5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールおよびトリホスゲンから、18.7%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 3H), 6.83 - 6.74 (m, 3H), 6.69 (tt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (t J = 2.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.10-4.96(m, 2H), 4.94 - 4.76 (m, 2H), 3.37 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):372.30 [M+H]⁺.

20

【0139】

化合物57：(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(4-フルオロベンジリデン)アゼチジン-1-イル)メタノン

【化60】



30

表題化合物57を、化合物37で概説した方法にしたがって、3-(4-フルオロベンジリデン)アゼチジン塩酸塩、5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールおよびトリホスゲンから、25.5%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.09 - 7.04 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 6.67 (tt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.02 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 4.82 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):372.29 [M+H]⁺.

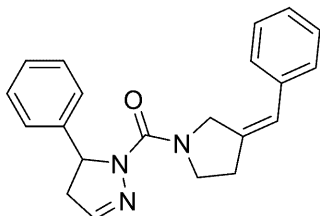
40

【0140】

化合物58：(Z)-(3-ベンジリデンピロリジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

50

【化 6 1】



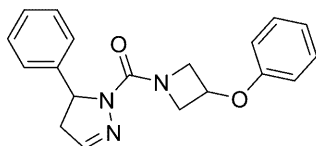
表題化合物 58 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、(Z)-3-ベンジリデンピロリジン、5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールおよびトリホスゲンから、25%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.48-7.12 (m, 10H), 6.80 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 26.4, 16.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 18.4 Hz, 1H), 3.84 (dq, J = 35.2, 8.8 Hz, 1H), 3.67 (dq, J = 25.6, 10.2, 8.4 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 18.2, 12.0, 4.6 Hz, 1H), 2.77 (td, J = 22.2, 18.0, 7.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 332.6 [M+H]⁺.

10

【0141】

化合物 59 : (3-フェノキシアゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化 6 2】



20

表題化合物 59 を、化合物 26 で概説した方法にしたがって、3-(フェノキシ)-アゼチジン塩酸塩、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールおよびトリホスゲンから、18.7%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36-7.26 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.98 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.80-6.70 (m, 3H), 5.32 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4.48 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4.17 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.34 (ddd, 1H, J = 18.4, 12.4, 1.6 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). LC-MS (m/z): 322.21 [M+H]⁺.

30

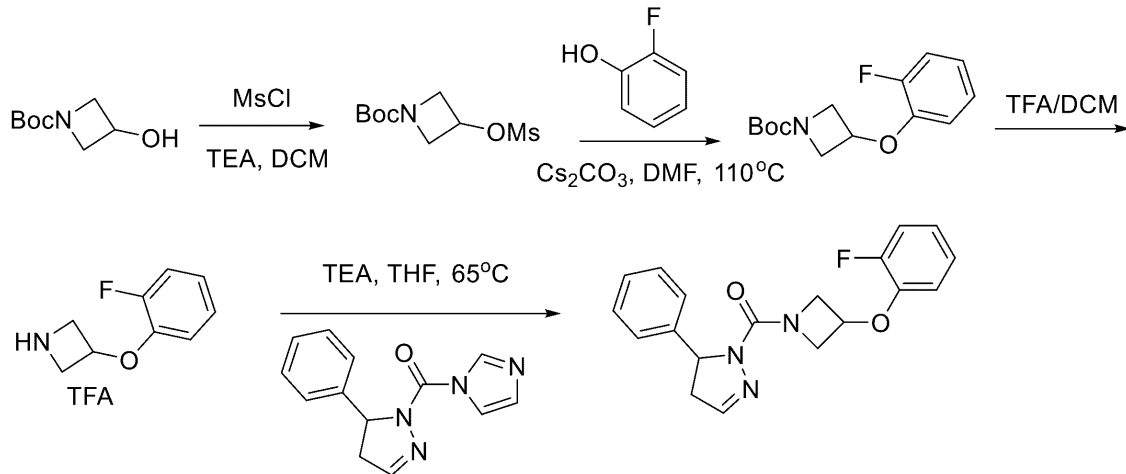
【0142】

化合物 60 : (3-(2-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

40

50

【化 6 3】



10

ステップ 1：3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 g、5.35 mmol) を 10 ml の乾燥 DCM に溶解させ、TEA (1.08 g、10.7 mmol) を添加した。この溶液に、MsCl (0.738 g、6.42 mmol) を 0 でゆっくり添加した。混合物を一晩撹拌した。混合物を DCM で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮乾固し、所望の生成物を得た。LC-MS (m/z) 252.3 (M+H⁺).

20

ステップ 2：3 - (2 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.796 mmol)、Cs₂CO₃ (518 mg、1.6 mmol) および KI (3 mg) を DMF (2 mL) に加えた。混合物を 110 で一晩撹拌し、水を添加、EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮乾固し、所望の生成物を得た。LC-MS (m/z) 268.3 (M+H⁺).

ステップ 3：3 - (2 - フルオロフェノキシ) アゼチジントリフルオロ酢酸塩の調製

30

3 - (2 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを溶解させ、室温で 4 時間撹拌した。混合物を濃縮して所望の生成物を得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 168.3 (M+H⁺).

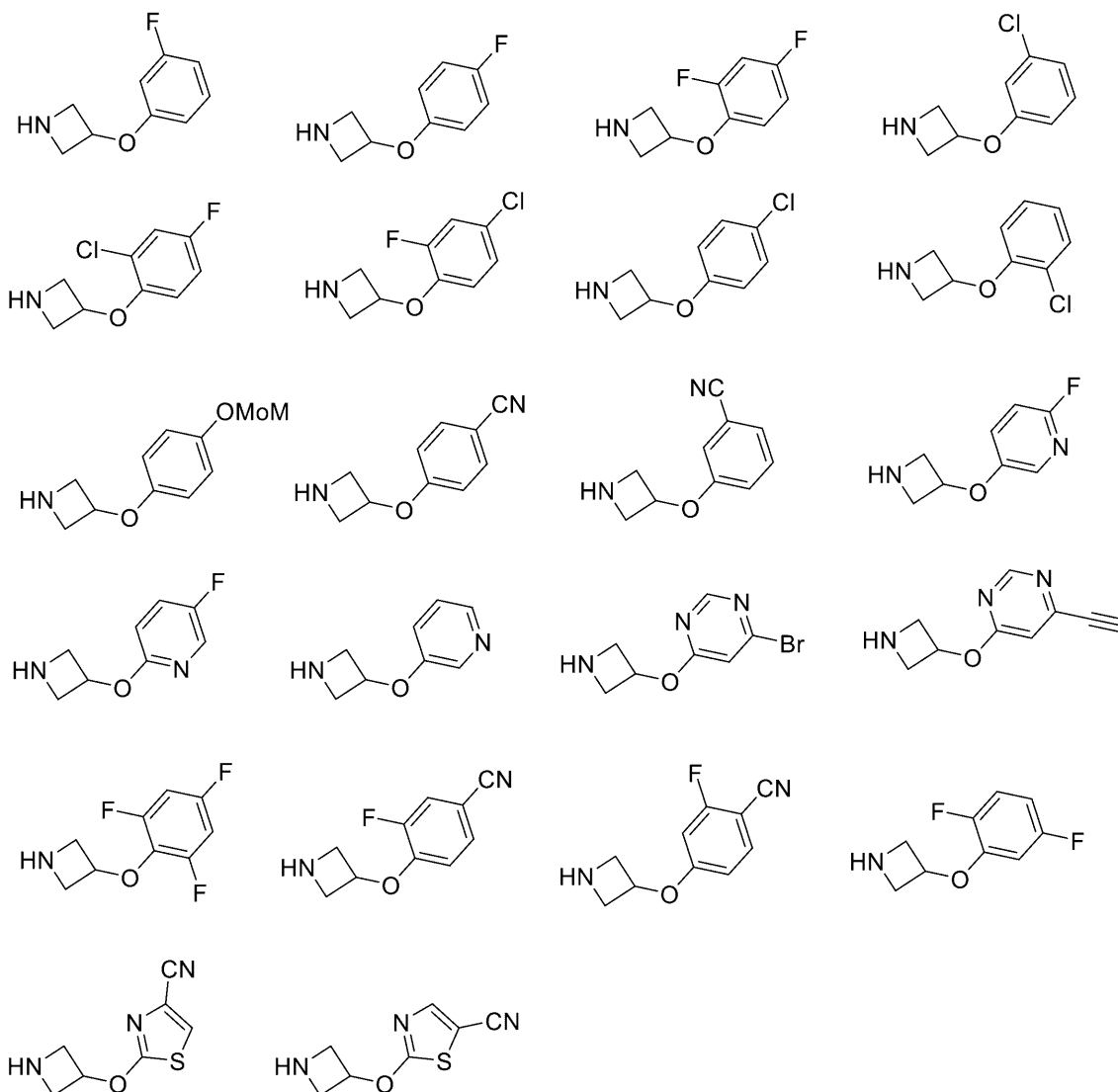
【 0 1 4 3】

表題例示化合物の調製に使用する下記中間体を、上記の 3 - (2 - フルオロフェノキシ) アゼチジントリフルオロ酢酸塩と類似の方法で合成した。これらは TFA 塩または遊離塩基として、さらに精製することなく次のステップで使用した。

40

50

【化 6 4】



10

20

30

ステップ 4 : (3 - (2 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンの調製

3 - (2 - フルオロフェノキシ) アゼチジン (100 mg)、(1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン (50 mg) および TEA (0.8 mL) を THF (10 mL) に溶解させ、65 で 16 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 60 を得た (53 mg、74.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31-7.35 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.01-7.12 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 6.78 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.70 (td, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 5.33 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.91-4.94 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H, J = 10.0, 6.8 Hz), 4.49 (dd, 1H, J = 10.0, 6.8 Hz), 4.30 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4.23 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.34 (ddd, 1H, J = 18.8, 12.0, 1.6 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). LC-MS (m/z): 340.40 [M+H]⁺.

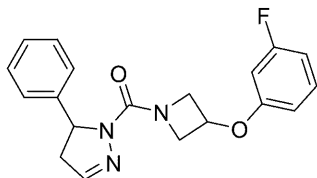
40

【 0 1 4 4 】

化合物 61 : (3 - (3 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

50

【化 6 5】



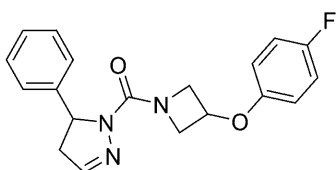
表題化合物 6 1 を、化合物 6 0 で概説した方法にしたがって、3 - (3 - フルオロフェノキシ) アゼチジントリフルオロ酢酸塩と (1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンから、75.5%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.29-7.35 (m, 2H), 7.15-7.26 (m, 4H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 6.40-6.55 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.85-4.91 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H). LC-MS (m/z): 340.32 [M+H]⁺.

10

【 0 1 4 5】

化合物 6 2 : (3 - (4 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 6 6】



表題化合物 6 2 を、化合物 6 0 で概説した方法にしたがって、3 - (4 - フルオロフェノキシ) アゼチジントリフルオロ酢酸塩と (1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンから、70.2%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.29-7.35 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 6.92-7.00 (m, 2H), 6.77 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.66-6.72 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.82-4.89 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H, J = 9.6, 6.4 Hz), 4.46 (dd, 1H, J = 9.6, 6.4 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4.14 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.33 (ddd, 1H, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz), 2.73 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). LC-MS (m/z): 340.40 [M+H]⁺.

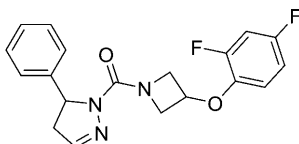
20

30

【 0 1 4 6】

化合物 6 3 : (3 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 6 7】



表題化合物 6 3 を、化合物 6 0 で概説した方法にしたがって、3 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジントリフルオロ酢酸塩と (1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンから、70.7%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30-7.34 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.67 (td, 1H, J = 8.8, 6.4 Hz), 5.31 (dd, 1H, J = 12.4, 6.4 Hz), 4.85-4.90 (m, 1H), 4.51 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4.46 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4.27 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4.20 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.34 (ddd, 1H, J = 18.8, 12.4, 2.

40

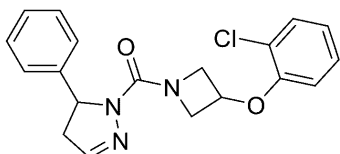
50

0 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). LC-MS (m/z): 358.45 [M+H]⁺.

【0147】

化合物64：(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化68】



10

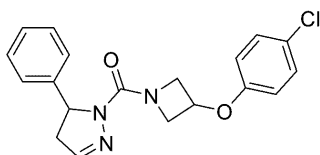
表題化合物64を、化合物60で概説した方法にしたがって、3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジントリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、52%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.14 (m, 4H), 6.93 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.3, 6.5 Hz, 1H), 4.94 (ddd, J = 10.7, 5.4, 3.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 2H), 4.28 (ddd, J = 31.8, 10.2, 4.0 Hz, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.5, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 18.5, 6.3, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 356.8 (M+H⁺)

20

【0148】

化合物65：(3-(4-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化69】



30

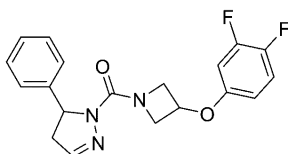
表題化合物65を、化合物60で概説した方法にしたがって、3-(4-クロロフェノキシ)アゼチジントリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、40%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 4H), 6.78 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 2H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.86 (ddd, J = 10.6, 5.3, 3.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 2H), 4.18 (ddd, J = 31.7, 10.1, 3.6 Hz, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.5, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 18.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 356.8 (M+H⁺)

【0149】

化合物66：(3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

40

【化70】



表題化合物66を、化合物60で概説した方法にしたがって、3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)アゼチジントリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、74.7

50

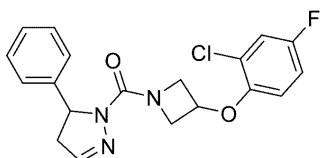
％の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30-7.35 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H, J = 18.8, 8.8 Hz), 6.78 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.58 (ddd, 1H, J = 9.6, 6.8, 3.2 Hz), 6.41-6.45 (m, 1H), 5.31 (dd, 1H, J = 12.0, 6.0 Hz), 4.80-4.85 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4.46 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4.21 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4.13 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.34 (ddd, 1H, J = 18.8, 12.0, 1.6 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). LC-MS (m/z): 358.42 [M+H]⁺.

【0150】

化合物67：(3-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

10

【化71】



表題化合物67を、化合物60で概説した方法にしたがって、3-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)アゼチジントリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、35％の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36-7.30 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.2, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.58-4.52 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 4.51-4.45 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 374.8 (M+H⁺)

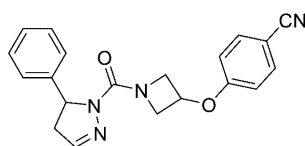
20

【0151】

化合物68：4-(1-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾニトリル

30

【化72】



表題化合物67を、化合物60で概説した方法にしたがって、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、70.7％の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.57-7.61 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.79-6.80 (m, 2H), 5.31 (dd, 1H, J = 12.0, 6.0 Hz), 4.92-4.97 (m, 1H), 4.57 (dd, 1H, J = 9.6, 6.0 Hz), 4.51 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4.16 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.35 (ddd, 1H, J = 18.8, 12.0, 2.0 Hz), 2.76 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 2.0 Hz). LC-MS (m/z): 347.40 [M+H]⁺.

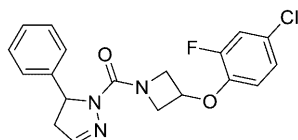
40

【0152】

化合物69：(3-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

50

【化73】



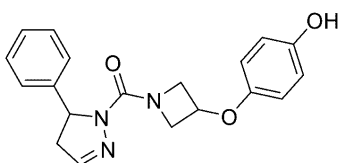
表題化合物69を、化合物60で概説した方法にしたがって、3-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)アゼチジントリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、10.6%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34-7.28(m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.76 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 4.48 (ddd, J = 24.5, 9.6, 6.4 Hz, 2H), 4.23 (ddd, J = 29.0, 10.0, 4.0 Hz, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.4, 12.4, 1.6 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 374.8 (M+H⁺)

10

【0153】

化合物70：(3-(4-ヒドロキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化74】



20

(3-(4-(メトキシメトキシ)フェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンを、化合物60で概説した方法にしたがって、3-(4-(メトキシメトキシ)フェノキシ)アゼチジン塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、16%の収率で調製した。これをMeOH(3mL)中で濃HCl(1mL)と1時間反応させた。混合物を濃縮し、分取TLCで精製して、表題化合物70を得た(18mg, 41%)。LC-MS (m/z) 338.4 (M+H⁺)

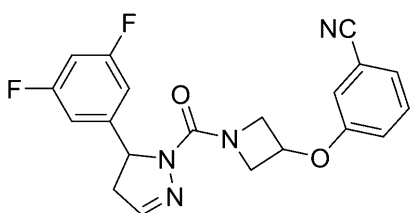
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38-7.28 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.77 (brs, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.30 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 29.5, 6.6 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 18.5, 12.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 18.5, 6.2 Hz, 1H).

【0154】

化合物71：3-((1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化75】



40

表題化合物71を、化合物60で概説した方法にしたがって、3-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、22.3%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.

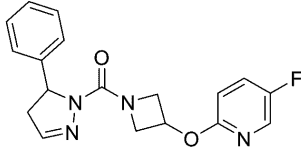
50

33 - 7.26 (m, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.82 - 6.62 (m, 4H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.93 (ddd, J = 10.4, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 4.67-4.48 (m, 2H), 4.29 - 4.03 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 383.4 (M+H⁺)

【0155】

化合物72：(3 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化76】



10

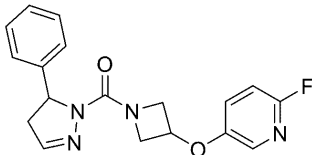
表題化合物72を、化合物60で概説した方法にしたがって、2 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロピリジントリフルオロ酢酸塩と(1H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンから、32%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 2H), 5.33 - 5.24 (m, 2H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.13 (ddd, J = 24.4, 10.5, 4.3 Hz, 2H), 3.32 (ddd, J = 18.5, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 18.5, 6.4, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 341.4 (M+H⁺)

20

【0156】

化合物73：(3 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化77】



30

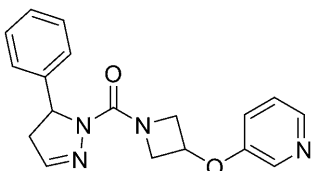
表題化合物73を、化合物60で概説した方法にしたがって、5 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 2 - フルオロピリジントリフルオロ酢酸塩と(1H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンから、9.3%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 4H), 6.85 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 4.89 (ddd, J = 10.4, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 3.34 (ddd, J = 18.6, 12.1, 1.6 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 18.6, 6.3, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 341.4 (M+H⁺)

40

【0157】

化合物74：(5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

【化78】

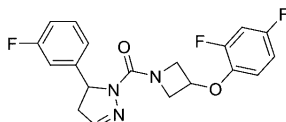


50

表題化合物 74 を、化合物 60 で概説した方法にしたがって、3 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ)ピリジントリフルオロ酢酸塩と (1H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノンから、3.1%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 7H), 6.79 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 32.0, 8.0 Hz, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H). LC-MS (m/z) 323.43 [M+H]⁺.

【0158】

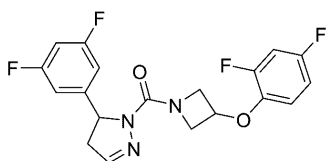
化合物 75 : (3 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 - フルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン
【化79】



表題化合物 75 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)アゼチントリフルオロ酢酸塩、5 - (3 - フルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、16.8%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.04 - 6.81 (m, 3H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.66 (td, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.34-4.16 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 18.5, 12.1 Hz, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 1H). LC-MS (m/z) 376.4 (M+H)⁺

【0159】

化合物 76 : (3 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン
【化80】



表題化合物 76 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)アゼチントリフルオロ酢酸塩、5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、22.6%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.89 (ddd, J = 11.3, 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 3H), 6.73 - 6.65 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J = 10.5, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 4.27 (ddd, J = 14.4, 10.1, 3.3 Hz, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.5, 12.2, 1.5 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.5 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 394.4 (M+H)⁺

【0160】

化合物 77 : (S) - (3 - (2 - フルオロフェノキシ)アゼチジン - 1 - イル) (3 - フェニルイソキサゾリジン - 2 - イル)メタノン

10

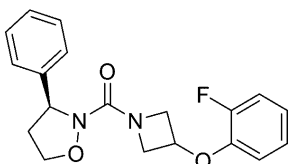
20

30

40

50

【化 8 1】



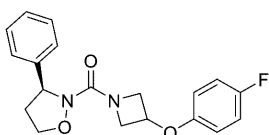
表題化合物 77 を、化合物 26 で概説した方法にしたがって、3 - (2 - フルオロフェノキシ) アゼチジントリフルオロ酢酸塩、(S) - 3 - フェニルイソキサゾリジンおよびトリホスゲンから、13%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (ddd, J = 10.6, 6.5, 4.2 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 8.0, 3.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H). LC-MS (m/z) 343.4 (M+H⁺)

10

【 0 1 6 1】

化合物 78 : (S) - (3 - (4 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) (3 - フェニルイソキサゾリジン - 2 - イル) メタノン

【化 8 2】



20

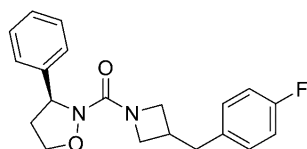
表題化合物 78 を、化合物 26 で概説した方法にしたがって、3 - (4 - フルオロフェノキシ) アゼチジントリフルオロ酢酸塩、(S) - 3 - フェニルイソキサゾリジンおよびトリホスゲンから、16%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.72 - 6.66 (m, 2H), 5.54 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J = 11.4, 7.6, 3.7 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H). LC-MS (m/z) 343.4 (M+H⁺)

30

【 0 1 6 2】

化合物 79 : (S) - (3 - (4 - フルオロベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (3 - フェニルイソキサゾリジン - 2 - イル) メタノン

【化 8 3】



40

表題化合物 79 を、化合物 26 で概説した方法にしたがって、3 - (4 - フルオロベンジル) アゼチジントリフルオロ酢酸塩、(S) - 3 - フェニルイソキサゾリジンおよびトリホスゲンから、16%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.54 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17 (brs, 1H), 4.09 (td, J = 8.0, 3.4 Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 3H), 3.78 (dd, J = 16.2, 8.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.29 (ddd, J = 15.2, 7.8, 3.9 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 341.4 (M+H⁺)

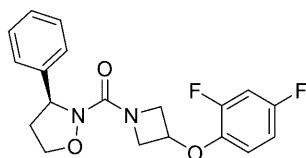
【 0 1 6 3】

化合物 80 : (S) - (3 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル)

50

(3 - フェニルイソキサゾリジン - 2 - イル) メタノン

【化 8 4】



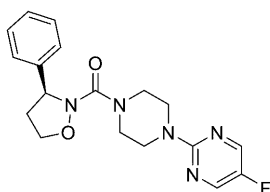
表題化合物 80 を、化合物 26 で概説した方法にしたがって、3 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジントリフルオロ酢酸塩、(S) - 3 - フェニルイソキサゾリジンおよびトリホスゲンから、12%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.67 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 8.0, 3.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 16.1, 8.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H). LC-MS (m/z) 361.4 (M+H⁺)

10

【 0 1 6 4】

化合物 8 1 : (S) - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - フェニルイソキサゾリジン - 2 - イル) メタノン

【化 8 5】



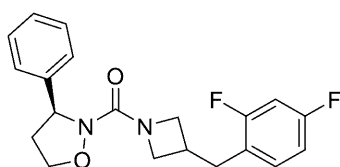
表題化合物 81 を、化合物 26 で概説した方法にしたがって、5 - フルオロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン、(S) - 3 - フェニルイソキサゾリジンおよびトリホスゲンから、61.8%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.21 (s, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 4.13 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.93 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.57 (m, 8H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H). LC-MS (m/z) 358.4 (M+H⁺)

30

【 0 1 6 5】

化合物 8 2 : (S) - (3 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) アゼチジン - 1 - イル) (3 - フェニルイソキサゾリジン - 2 - イル) メタノン

【化 8 6】



表題化合物 82 を、化合物 26 で概説した方法にしたがって、3 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) アゼチジン、(S) - 3 - フェニルイソキサゾリジンおよびトリホスゲンから、11.6%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H). LC-MS (m/z):359.51 [M+H]⁺.

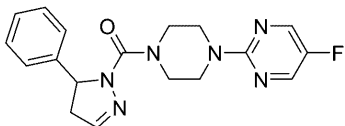
40

【 0 1 6 6】

50

化合物 83 : (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 87】

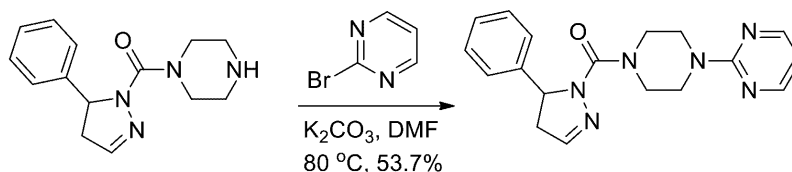


表題化合物 81 を、化合物 26 で概説した方法にしたがって、5 - フルオロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、61.8%の収率で調製した。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.21 (s, 2H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 3.95-3.56 (m, 8H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H). LC-MS (m/z) 355.4 (M+H⁺)

【0167】

化合物 84 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

【化 88】



84

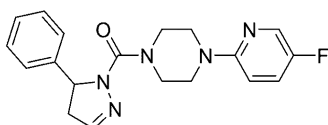
ステップ 1

(5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノン (50 mg、0.19 mmol) と K₂CO₃ (67 mg、0.48 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、(5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン (31 mg、0.19 mmol) を添加した。混合物を 80 で 2.5 時間加熱した。その後、30 mL の H₂O を添加し、EA で抽出した (20 mL × 3) 。溶媒を減圧下蒸発させ、粗生成物として 84 を得た。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 1) で精製して、35 mg の 84 を淡黄色固形物として得た。84 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.31 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.84 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H). LC-MS (m/z) 337.31 [M+H]⁺.

【0168】

化合物 85 : (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 89】



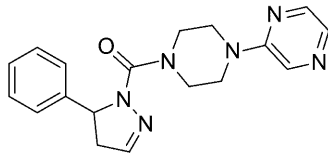
表題化合物 84 を、化合物 26 で概説した方法にしたがって、1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン、5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、62.3%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.

07 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.84 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.64 (dd, 1H, J = 9.6, 3.6 Hz), 5.36 (dd, 1H, J = 9.6, 11.6 Hz), 3.86-3.76 (m, 2 H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.32 (ddd, 1H, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz), 2.75 (ddd, 1H, J = 18.4, 9.6, 1.6 Hz). LC-MS (m/z): 354.40 [M+H]⁺.

【0169】

化合物 86 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (ピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

【化90】



86

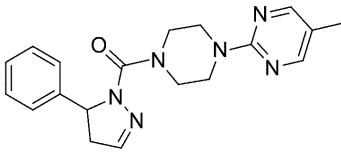
10

表題化合物 86 を、化合物 28 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 22% で調製した (15 mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.20-8.03 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 3.90-3.50 (m, 8H), 3.40-3.21 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 337.41, [M+H]⁺.

【0170】

化合物 87 : (4 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化91】



87

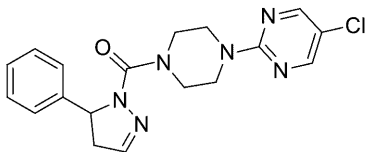
30

表題化合物 87 を、化合物 28 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 36% で調製した (25 mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.16 (s, 2H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.06-3.46 (m, 8H), 3.31 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z: 351.40, [M+H]⁺.

【0171】

化合物 88 : (4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化92】



88

40

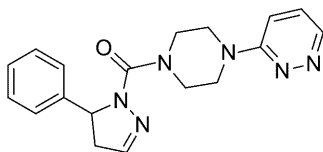
表題化合物 88 を、化合物 28 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 24% で調製した (18 mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.23 (s, 2H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 3.95-3.56 (m, 8H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 371.37, [M+H]⁺.

50

【 0 1 7 2 】

化合物 89 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (ピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

【 化 9 3 】



89

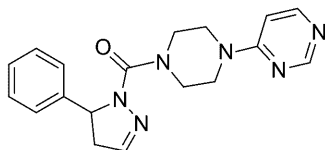
10

表題化合物 89 を、化合物 28 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 13% で調製した (9 mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.86 (s, 1H), 7.44-7.25(m, 7H), 6.90 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 3.88-3.69 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 2.79 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 337.37, [M+H]⁺.

【 0 1 7 3 】

化合物 90 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

【 化 9 4 】



90

20

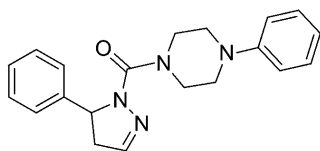
表題化合物 90 を、化合物 28 の方法にしたがって、白色固形物として収率 44% で調製した (29 mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 3.86-3.59 (m, 8H), 3.34 (m, 1H), 2.77 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 337.41, [M+H]⁺.

30

【 0 1 7 4 】

化合物 91 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メタノン

【 化 9 5 】



91

40

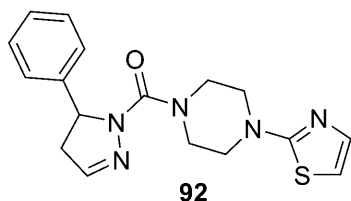
表題化合物 91 を、化合物 28 の方法にしたがって、白色固形物として収率 23% で調製した (15 mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 7.38-7.25 (m, 7H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 3.97-3.81 (m, 4H), 3.41-3.24 (m, 5H), 2.76 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 335.39, [M+H]⁺.

【 0 1 7 5 】

化合物 92 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (チアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

50

【化 9 6】



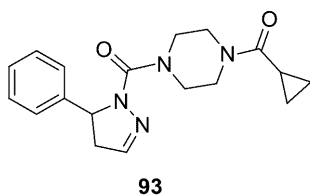
表題化合物 9 2 を、8 4 の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率 1 9 . 7 % で調製した (1 3 . 0 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 7.39-7.25 (m , 6 H) , 6.89 (s , 1 H) , 6.63 (d , $J = 4.0$ H z , 1 H) , 5.34 (d d , $J = 12.0$, 12.0 H z , 1 H) , 3.88- 3.82 (m , 2 H) , 3.78-3.70 (m , 4 H) , 3.66-3.61 (m , 2 H) , 3.38-3.30 (m , 1 H) , 2.81-2.74 (m , 1 H) . LC-MS (m / z) 342.41 [M + H] $^+$.

10

【 0 1 7 6】

化合物 9 3 : (4 - (シクロプロパンカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 9 7】



20

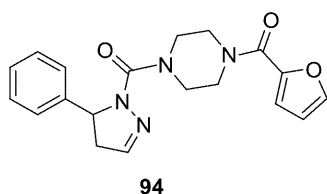
表題化合物 9 3 を、化合物 2 8 の方法にしたがって、白色固形物として収率 7 6 % で調製した (4 9 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 H z , CDCl_3) : 7.36-7.26 (m , 5 H) , 6.85 (s , 1 H) , 5.35 (d d , $J = 11.6$, 9.6 H z , 1 H) , 3.77-3.52 (m , 8 H) , 3.31 (m , 1 H) , 2.75 (m , 1 H) , 1.14 (m , 1 H) , 1.02-0.98 (m , 2 H) , 0.80-0.75 (m , 2 H) LC-MS (ESI) m / z : 327.35 , [M + H] $^+$.

【 0 1 7 7】

化合物 9 4 : (4 - (フラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

30

【化 9 8】



表題化合物 9 4 を、化合物 2 8 の方法にしたがって、白色固形物として収率 7 7 % で調製した (5 4 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 H z , CDCl_3) : 7.48 (m , 1 H) , 7.36-7.25 (m , 5 H) , 7.02 (m , 1 H) , 6.85 (s , 1 H) , 6.49 (m , 1 H) , 5.36 (d d , $J = 11.6$, 9.6 H z , 1 H) , 3.91-3.55 (m , 8 H) , 3.31 (m , 1 H) , 2.75 (m , 1 H) . LC-MS (ESI) m / z : 353.35 , [M + H] $^+$.

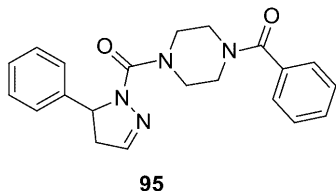
40

【 0 1 7 8】

化合物 9 5 : (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

50

【化 9 9】

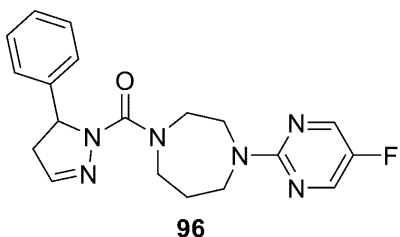


表題化合物 95 を、化合物 28 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 7.1% で調製した (51 mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 7.43-7.25(m, 10H), 6.83 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 3.91-3.17 (m, 9H), 2.72 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 363.42, [M+H]⁺.

【0179】

化合物 96 : (4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化 100】

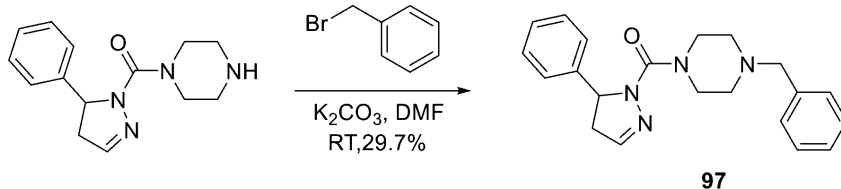


表題化合物 96 を、84 の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率 13.1% で調製した (13.0 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.14 (s, 2H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.77 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H). LC-MS (m/z) 369.42 [M+H]⁺.

【0180】

化合物 97 : (4-ベンジルピペラジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化 101】

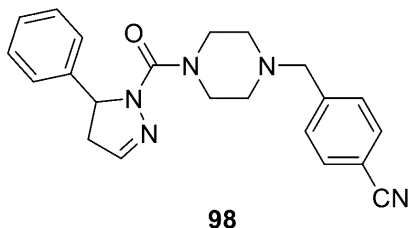


(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン (50 mg、0.19 mmol) と K₂CO₃ (66.7 mg、0.48 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、(ブロモメチル)ベンゼン (33 mg、0.19 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌後、30 mL の H₂O を添加し、EA で抽出した (20 mL × 3)。溶媒を減圧下蒸発させ、粗生成物として 97 を得た。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 1/1) で精製して、20 mg の 97 を淡黄色固形物として得た。97 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35-7.23 (m, 10H), 6.80 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H). LC-MS (m/z) 349.43 [M+H]⁺.

【0181】

化合物98：4-((4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンズニトリル

【化102】



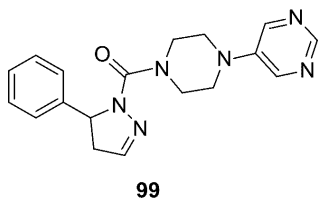
10

表題化合物98を、97の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率47%で調製した(34.0mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.23 (m, 5H), 6.81 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H). LC-MS (m/z) 374.51 [M+H]⁺.

【0182】

化合物99：(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(4-(ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン

【化103】



20

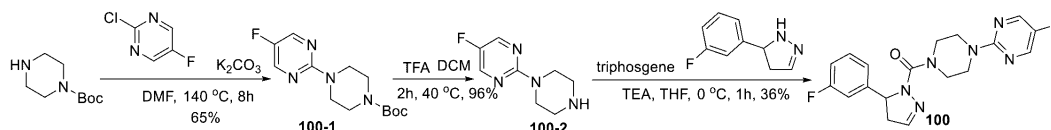
表題化合物99を、化合物28の方法にしたがって、黄色固形物として収率15%で調製した(19mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.71 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 3.89-3.69 (m, 4H), 3.37-3.19 (m, 5H), 2.76 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 337.32, [M+H]⁺.

30

【0183】

化合物100：(5-(3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン

【化104】



40

ステップ1

化合物100-1を、化合物28の方法にしたがって、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g、5.37mmol)と2-クロロ-5-フルオロピリミジン(782mg、5.91mmol)を用いて合成した。4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを淡黄色粉末として得た(980mg、収率65%)。LC-MS (m/z) 283.34 [M+H]⁺

ステップ2

4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(980mg、3.47mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、トリフルオロ酢酸を0で滴下した。その後、混合物を2時間還流させた。揮発性物質を減圧下除

50

去し、残渣をジクロロメタン（飽和）に懸濁させた。有機層を、水、飽和NaHCO₃水および食塩水で順次洗浄した。その後、MgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。5 - フルオロ - 2 - （ピペラジン - 1 - イル）ピリミジン を、薄ピンク色固形物として得た（610 mg、収率96%）。粗生成物をさらに精製することなく直接次のステップで使用した。LC-MS (m/z) 183.44 [M+H]⁺。

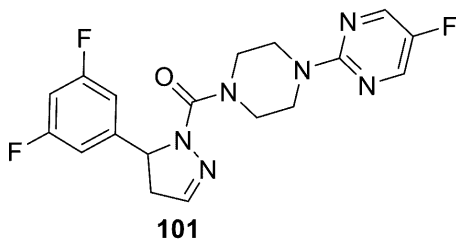
ステップ3

5 - （3 - フルオロフェニル） - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール（50 mg、0.3 mmol）とトリエチルアミン（93 mg、0.94 mmol）の、超脱水ジクロロメタン（8 mL）溶液に、トリホスゲン（36 mg、0.12 mmol）をアルゴン保護下0 で添加した。混合物を30分間攪拌後、5 - フルオロ - 2 - （ピペラジン - 1 - イル）ピリミジン（73 mg、0.4 mmol）とトリエチルアミン（61 mg、0.61 mmol）の、超脱水ジクロロメタン（2 mL）溶液を滴下した。混合物をさらに30分間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水で終了させ、揮発性物質を減圧下除去し、残渣をジクロロメタン（飽和）に懸濁させた。有機層を水と食塩水で順次洗浄した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/AcOEt、1/1）で精製し、凍結乾燥して、（5 - （3 - フルオロフェニル） - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル）（4 - （5 - フルオロピリミジン - 2 - イル）ピペラジン - 1 - イル）メタノン 100を白色粉末として得た（40.5 mg、収率36%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.22-8.19 (s, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.08 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.84 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 11.8, 9.8 Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 4H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.32 (ddt, J = 18.2, 11.8, 1.8 Hz, 1H), 2.71 (ddt, J = 18.4, 9.8, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 373.42 [M+H]⁺。

【0184】

化合物101：（5 - （3 , 5 - ジフルオロフェニル） - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル）（4 - （5 - フルオロピリミジン - 2 - イル）ピペラジン - 1 - イル）メタノン

【化105】



化合物101を、化合物100の方法にしたがって、5 - （3 , 5 - ジフルオロフェニル） - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールを用いて合成した。（5 - （3 , 5 - ジフルオロフェニル） - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル）（4 - （5 - フルオロピリミジン - 2 - イル）ピペラジン - 1 - イル）メタノンを白色粉末として得た（収率39%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.21 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 6.87-6.78 (m, 3H), 6.69 (tt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 4H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.32 (ddd, J = 18.2, 11.8, 1.8 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.2, 9.8, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 391.76 [M+H]⁺。

【0185】

化合物102：（4 - （4 - アミノピリミジン - 2 - イル）ピペラジン - 1 - イル）（5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル）メタノン

10

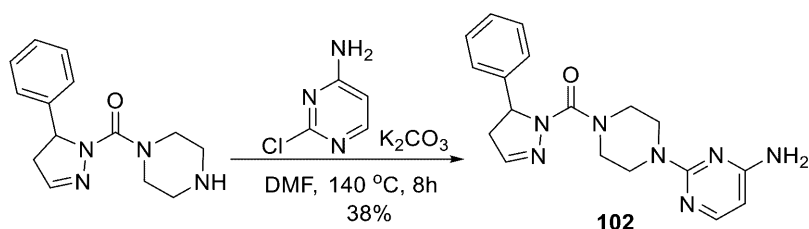
20

30

40

50

【化106】

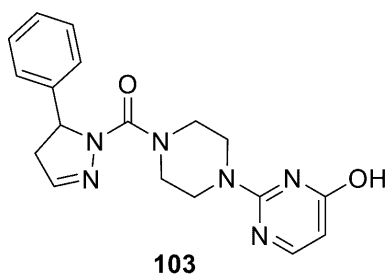


(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(50.0 mg、0.19 mmol)と2-クロロピリミジン-4-アミン(30.1 mg、0.23 mmol)の、超脱水DMF(3.0 mL)溶液に、アルゴン保護下 K_2CO_3 (80.3 mg、0.58 mmol)を添加した。混合物を140で8時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=1:0~10:1)で精製して、(4-(4-アミノピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン(化合物102)を淡黄色粉末として得た(26 mg、収率38%)。 1H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 7.88 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.40-7.19 (m, 5H), 6.83 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.97 (br, 2H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.77-3.65 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.36-3.24 (m, 1H), 2.73 (m, 1H). LC-MS (m/z) 352.63 [M+H] $^+$.

【0186】

化合物103: (4-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化107】

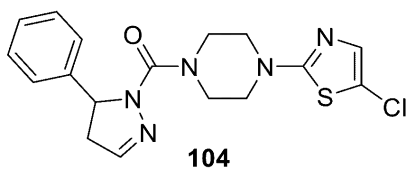


化合物103を、化合物102の方法にしたがって、2-クロロピリミジン-4-オールを用いて合成した。(4-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンを白色粉末として得た(収率46%)。 1H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 8.07 (s, 1H), 7.42-7.15 (m, 5H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.74-3.45 (m, 6H), 3.46-3.24 (m, 4H), 2.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H). LC-MS (m/z) 353.36 [M+H] $^+$.

【0187】

化合物104: (4-(5-クロロチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化108】



10

20

30

40

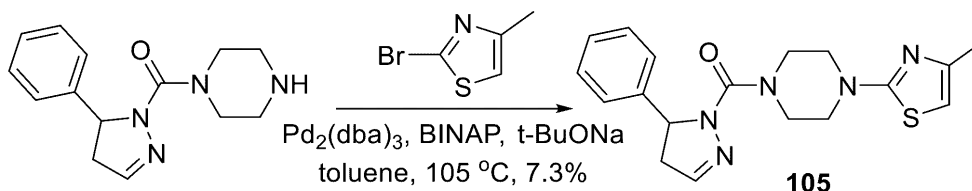
50

表題化合物 104 を、84 の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率 2.8% で調製した (2.0 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35-7.24 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H). LC-MS (m/z) 376.94 [M+H]⁺.

【0188】

化合物 105 : (4-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化109】



10

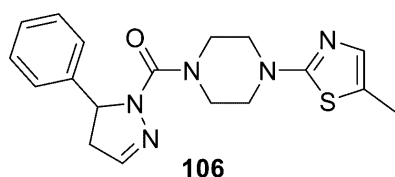
(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン (50 mg, 0.19 mmol)、2-ブromo-4-メチルチアゾール (35 mg, 0.19 mmol)、Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0.033 mmol)、BINAP (36 mg, 0.058 mmol) および t-BuONa (22.3 mg, 0.23 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解させた。混合物を 105 で一晩加熱した。溶媒を減圧下蒸発させ、粗生成物として 105 を得た。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/E A = 1/1) で精製して、5 mg の 105 を淡黄色固形物として得た。105 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 4H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.32 (s, 3H). LC-MS (m/z) 356.51 [M+H]⁺.

20

【0189】

化合物 106 : (4-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化110】



106

30

表題化合物 106 を、105 の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率 10.2% で調製した (7.0 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.32 (s, 3H). LC-MS (m/z) 356.51 [M+H]⁺.

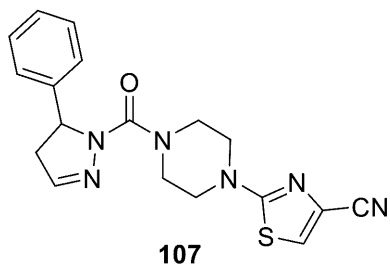
40

【0190】

化合物 107 : 2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-4-カルボニトリル

50

【化 1 1 1】



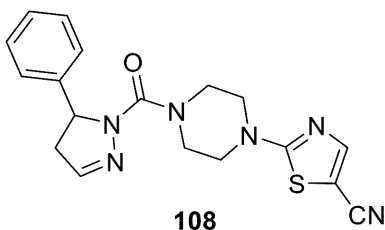
化合物 107 を、化合物 102 の方法にしたがって、2 - プロモチアゾール - 4 - カルボニトリルを用いて合成した。2 - (4 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) チアゾール - 4 - カルボニトリルを白色粉末として得た (収率 42%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.38-7.22 (m, 6H), 6.86 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 11.8, 9.6 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.76 (m, 1H). LC-MS (m/z) 367.45 [M+H]⁺.

10

【 0 1 9 1】

化合物 108 : 2 - (4 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル

【化 1 1 2】



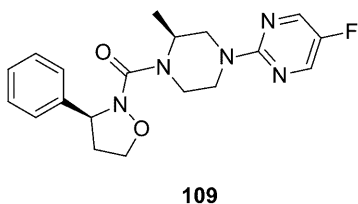
化合物 108 を、化合物 102 の方法にしたがって、2 - クロロチアゾール - 5 - カルボニトリルを用いて合成した。2 - (4 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリルを白色粉末として得た (収率 45%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.69 (s, 1H), 7.37-7.23 (m, 5H), 6.86 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 11.8, 9.4 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.77 (m, 1H). LC-MS (m/z) 367.63 [M+H]⁺.

30

【 0 1 9 2】

化合物 109 : ((S) - 4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ((S) - 3 - フェニルイソキサゾリジン - 2 - イル) メタノン

【化 1 1 3】



40

表題化合物 109 を、化合物 28 の方法にしたがって、白色固形物として収率 65% で調製した (24 mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.19 (s, 2H), 7.42-7.24 (m, 5H), 5.48 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.54-4.40 (m, 3H), 4.20- 4.10 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.25-3.02 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 H

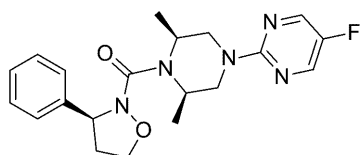
50

z, 3H). LC-MS (ESI) m/z: 372.39, [M+H]⁺.

【0193】

化合物110: ((2 R , 6 S) - 4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ((S) - 3 - フェニルイソキサゾリジン - 2 - イル) メタノン

【化114】



110

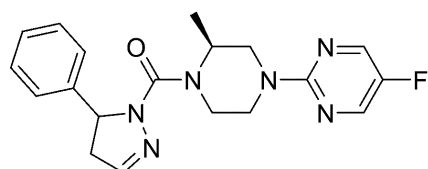
10

表題化合物110を、化合物28の方法にしたがって、白色固形物として収率37%で調製した(14mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.19 (s, 2H), 7.42-7.25 (m, 5H), 5.46 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 3H), 4.13 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.32-3.09 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: 386.39, [M+H]⁺.

【0194】

化合物111A: (S) - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化115】



111A

20

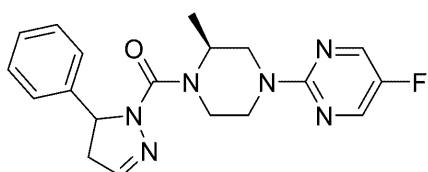
30

表題化合物111Aを、84の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率16%で調製した(23.0mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.18 (s, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.82 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.34-3.07 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 1H), 1.26 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 369.42 [M+H]⁺.

【0195】

111B: (S) - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化116】



111B

40

表題化合物111Bを、84の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率22.3%で調製した(32.0mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.18 (s, 2H), 7.36-7.22 (m, 5H), 6.85 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.

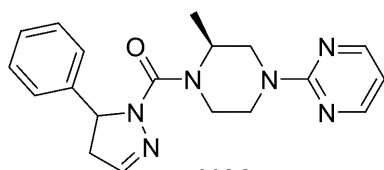
50

55-4.51 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 1.15 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 369.41 [M+H]⁺.

【0196】

化合物 112A : (S) - (2 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化117】



112A

10

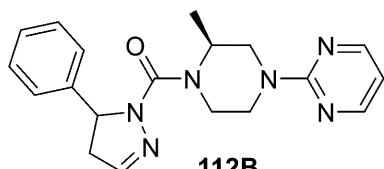
表題化合物 112A を、84の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率 49.7% で調製した (32.0mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.30 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.83-6.82 (m, 1H), 6.49-4.47 (m, 1H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 3H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.33-3.11 (m, 4H), 2.75-2.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 4.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 351.41 [M+H]⁺.

【0197】

化合物 112B : (S) - (2 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

20

【化118】



112B

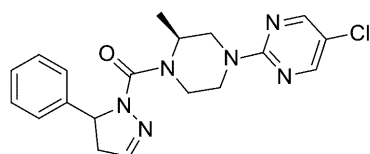
表題化合物 112B を、84の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率 45.1% で調製した (29.0mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.29 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.86-6.85 (m, 1H), 6.49-6.47 (m, 1H), 5.39-5.33 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 1.15 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 351.42 [M+H]⁺.

30

【0198】

化合物 113A : (S) - 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化119】



113A

40

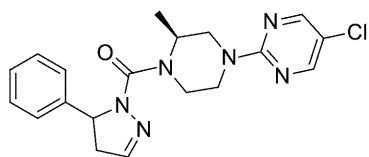
表題化合物 113A を、化合物 28の方法にしたがって、黄色固形物として収率 41% で調製した (32mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.21 (s, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 5.38 (dd, J = 11.6, 10.0 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 3.34-3.07 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: 385.34, [M+H]⁺.

50

【 0 1 9 9 】

化合物 1 1 3 B : ((S) - 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペ
ラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
メタノン

【 化 1 2 0 】



113B

10

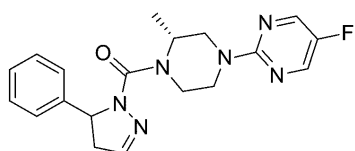
表題化合物 1 1 3 B を、化合物 2 8 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 9 1 %
で調製した (7 0 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{ Hz } , \text{ CDCl}_3) : 8.21 (s , 2 \text{ H }) , 7.36-7.21 (m ,
5 \text{ H }) , 6.85 (s , 1 \text{ H }) , 5.35 (dd , J = 11.6 , 10.0 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 4.79-4.39 (m , 3 \text{ H }) , 3.95 (m
, 1 \text{ H }) , 3.38-3.25 (m , 3 \text{ H }) , 3.03-2.94 (m , 1 \text{ H }) , 2.72 (m , 1 \text{ H }) , 1.13 (d , J = 7.2 \text{ Hz } ,
3 \text{ H }) . \text{ LC-MS (ESI) } m/z : 385.34 , [\text{ M } + \text{ H }] ^ + .

【 0 2 0 0 】

化合物 1 1 4 A : ((R) - 4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピ
ペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
)メタノン

20

【 化 1 2 1 】



114A

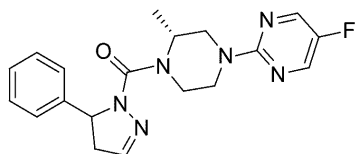
表題化合物 1 1 4 A を、化合物 2 8 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 1 5 %
で調製した (1 1 . 2 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{ Hz } , \text{ CDCl}_3) : 8.18 (s , 2 \text{ H }) , 7.35-7.23
(m , 5 \text{ H }) , 6.83 (s , 1 \text{ H }) , 5.38 (dd , J = 12.0 , 10.0 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 4.52-4.23 (m , 4 \text{ H }) , 3.3
5-3.07 (m , 4 \text{ H }) , 2.72 (m , 1 \text{ H }) , 1.26 (d , J = 6.8 \text{ Hz } , 3 \text{ H }) . \text{ LC-MS (ESI) } m/z : 369.
36 , [\text{ M } + \text{ H }] ^ + .

30

【 0 2 0 1 】

化合物 1 1 4 B : ((R) - 4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピ
ペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
)メタノン

【 化 1 2 2 】



114B

40

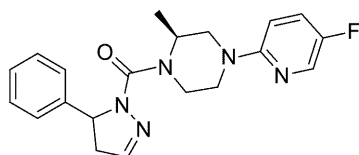
表題化合物 1 1 4 B を、化合物 2 8 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 3 8 %
で調製した (2 8 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{ Hz } , \text{ CDCl}_3) : 8.18 (s , 2 \text{ H }) , 7.35-7.23 (m ,
5 \text{ H }) , 6.86 (s , 1 \text{ H }) , 5.36 (dd , J = 12.0 , 10.0 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 4.78-4.36 (m , 3 \text{ H }) , 3.95 (m
, 1 \text{ H }) , 3.40-3.24 (m , 3 \text{ H }) , 2.97 (m , 1 \text{ H }) , 2.72 (m , 1 \text{ H }) , 1.15 (d , J = 6.8 \text{ Hz } , 3 \text{ H }) .
LC-MS (ESI) m/z : 369.37 , [\text{ M } + \text{ H }] ^ + .

50

【 0 2 0 2 】

化合物 1 1 5 A : ((S) - 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペ
ラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
メタノン

【 化 1 2 3 】



115A

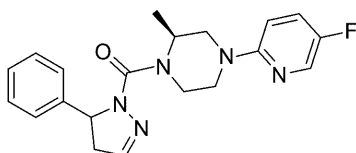
10

表題化合物 1 1 5 A を、化合物 2 8 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 1 4 %
で調製した (1 0 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{Hz}, \text{CDCl}_3) : 8.07 (d, J = 2.8 \text{ Hz}, 1 \text{H}), 7.
35-7.21 (m, 6 \text{H}), 6.83 (s, 1 \text{H}), 6.65 (d, J = 9.2, 2.8 \text{ Hz}, 1 \text{H}), 5.37 (dd, J = 11.6,
9.6 \text{ Hz}, 1 \text{H}), 4.53 (m, 1 \text{H}), 4.30 (m, 1 \text{H}), 4.04-3.92 (m, 2 \text{H}), 3.37-3.09 (m, 4 \text{H}),
2.72 (m, 1 \text{H}), 1.34 (d, J = 6.8 \text{ Hz}, 3 \text{H}) . \text{LC-MS (ESI) } m/z : 368.34, [\text{M}+\text{H}]^+ .

【 0 2 0 3 】

化合物 1 1 5 B : ((S) - 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペ
ラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
メタノン

【 化 1 2 4 】



115B

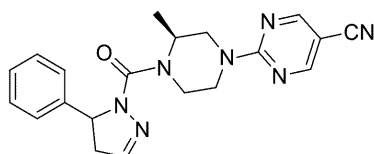
20

表題化合物 1 1 5 B を、化合物 2 8 の方法にしたがって、黄色固形物として収率 1 2 %
で調製した (9 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{Hz}, \text{CDCl}_3) : 8.05 (d, J = 3.2 \text{ Hz}, 1 \text{H}), 7.34
-7.23 (m, 6 \text{H}), 6.85 (s, 1 \text{H}), 6.63 (d, J = 9.2, 3.2 \text{ Hz}, 1 \text{H}), 5.35 (dd, J = 11.6, 9.6
Hz, 1 \text{H}), 4.80 (m, 1 \text{H}), 4.09-3.89 (m, 3 \text{H}), 3.48-3.07 (m, 4 \text{H}), 2.72 (m, 1 \text{H}), 1.
23 (d, J = 6.8 \text{ Hz}, 3 \text{H}) . \text{LC-MS (ESI) } m/z : 368.35, [\text{M}+\text{H}]^+ .

【 0 2 0 4 】

化合物 1 1 6 A : 2 - ((3 S) - 3 - メチル - 4 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ
- 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボ
ニトリル

【 化 1 2 5 】



116A

40

表題化合物 1 1 6 A を、化合物 2 8 の方法にしたがって、白色固形物として収率 3 2 %
で調製した (1 2 m g) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{Hz}, \text{CDCl}_3) : 8.48 (s, 2 \text{H}), 7.36-7.24 (m,
5 \text{H}), 6.84 (s, 1 \text{H}), 5.37 (dd, J = 11.6, 9.6 \text{ Hz}, 1 \text{H}), 4.69-4.51 (m, 3 \text{H}), 4.29 (m,
1 \text{H}), 3.36-3.18 (m, 4 \text{H}), 2.74 (m, 1 \text{H}), 1.22 (d, J = 6.8 \text{ Hz}, 3 \text{H}) . \text{LC-MS (ESI) } m/

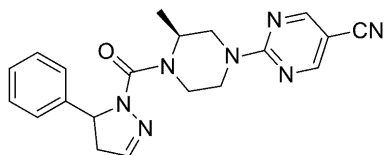
50

z: 376.44, [M+H]⁺.

【0205】

化合物116B: 2 - ((3 S) - 3 - メチル - 4 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - カルボニトリル

【化126】



116B

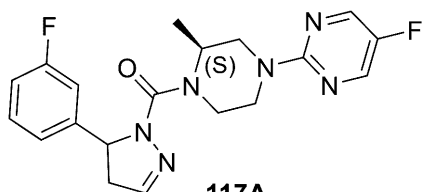
10

表題化合物116Bを、化合物28の方法にしたがって、白色固形物として収率48%で調製した(18mg)。¹H NMR (400Hz, CDCl₃): 8.48 (s, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.82-4.54 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.41-3.28 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: 376.41, [M+H]⁺.

【0206】

化合物117A: ((S) - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ((S) - 4 - (5 - フルオロプリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

【化127】



117A

20

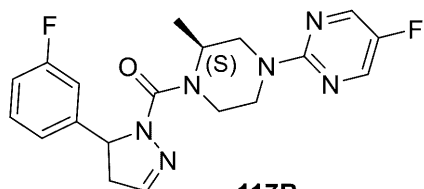
30

化合物117Aを、化合物102の方法にしたがって、(5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ((S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノンと2 - クロロ - 5 - フルオロプリミジンを用いて合成した。((S) - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ((S) - 4 - (5 - フルオロプリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノンを白色粉末として得た(収率26%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.19 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.37-4.56 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 3.04-3.40 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 1.26 (s, 3H). LC-MS (m/z) 387.56 [M+H]⁺.

【0207】

化合物117B: ((R) - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ((S) - 4 - (5 - フルオロプリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

【化128】



117B

40

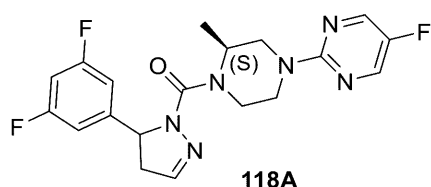
50

化合物 117B を、化合物 102 の方法にしたがって、(5-(3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)メタノンと2-クロロ-5-フルオロピリミジンを用いて合成した。((S)-5-(3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メタノンを白色粉末として得た(収率22%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.20 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.36-4.52 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 3.05-3.36 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 1.24 (s, 3H)。LC-MS (m/z) 387.69 [M+H]⁺。

【0208】

化合物 118A : ((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

【化129】

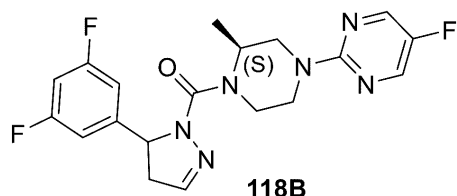


化合物 118A を、化合物 102 の方法にしたがって、(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)メタノンと2-クロロ-5-フルオロピリミジンを用いて合成した。((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メタノンを白色粉末として得た(収率14%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.22 (s, 2H), 6.86-6.76 (m, 3H), 6.74-6.64 (m, 1H), 5.34 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.60-4.40 (m, 3H), 4.28 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J = 43.0, 16.2, 11.2 Hz, 4H), 2.66 (dd, J = 18.2, 10.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。LC-MS (m/z) 405.82 [M+H]⁺。

【0209】

化合物 118B : ((R)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

【化130】



化合物 118B を、化合物 102 の方法にしたがって、(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)メタノンと2-クロロ-5-フルオロピリミジンを用いて合成した。((R)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((S)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メタノンを白色粉末として得た(収率16%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.22 (s, 2H), 6.84-6.73 (m, 3H), 6.74-6.65 (m, 1H), 5.30 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.60-4.41 (m, 3H), 4.28 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J =

10

20

30

40

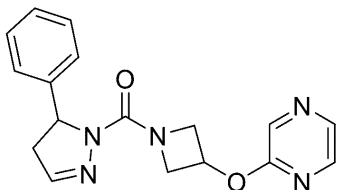
50

43.0, 16.2, 11.1 Hz, 4H), 2.66 (dd, $J = 18.2, 10.0$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 405.76 $[M+H]^+$.

【0210】

化合物119: (5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(ピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)メタノン

【化131】



10

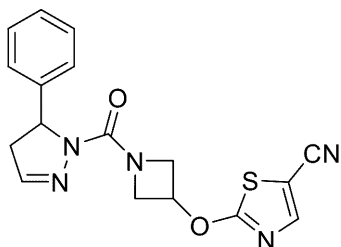
表題化合物119を、化合物60で概説した方法にしたがって、2-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピラジントリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、40%の収率で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 5.36-5.26 (m, 2H), 4.62 - 4.44 (m, 2H), 4.17 (dd, $J = 26.0, 6.5$ Hz, 2H), 3.33 (dd, $J = 18.5, 12.1$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 18.6, 6.3$ Hz, 1H). LC-MS (m/z) 324.4 ($M+H^+$)

20

【0211】

化合物120: 2-((1-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)チアゾール-5-カルボニトリル

【化132】



30

表題化合物120を、化合物60で概説した方法にしたがって、2-(アゼチジン-3-イルオキシ)チアゾール-5-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、30%の収率で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.63 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.77 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 5.29 (dd, $J = 12.1, 6.3$ Hz, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 4.22 (dd, $J = 31.0, 9.3$ Hz, 2H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 2.74 (ddd, $J = 18.6, 6.3, 1.7$ Hz, 1H). LC-MS (m/z) 354.4 ($M+H^+$)

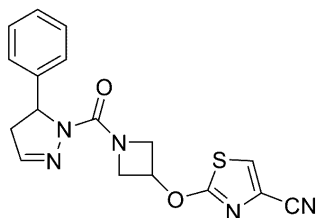
40

【0212】

化合物121: 2-((1-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)チアゾール-4-カルボニトリル

50

【化 1 3 3】



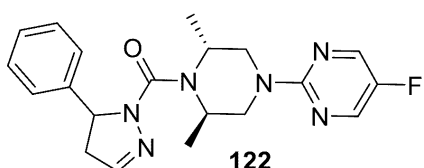
表題化合物 1 2 1 を、化合物 6 0 で概説した方法にしたがって、2 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ)チアゾール - 4 - カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩と (1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メタノンから、2 8 % の収率で調製した。LC-MS (m/z) 354.4 (M+H⁺)

10

【 0 2 1 3】

化合物 1 2 2 : ((2 R , 6 R) - 4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン ()

【化 1 3 4】



20

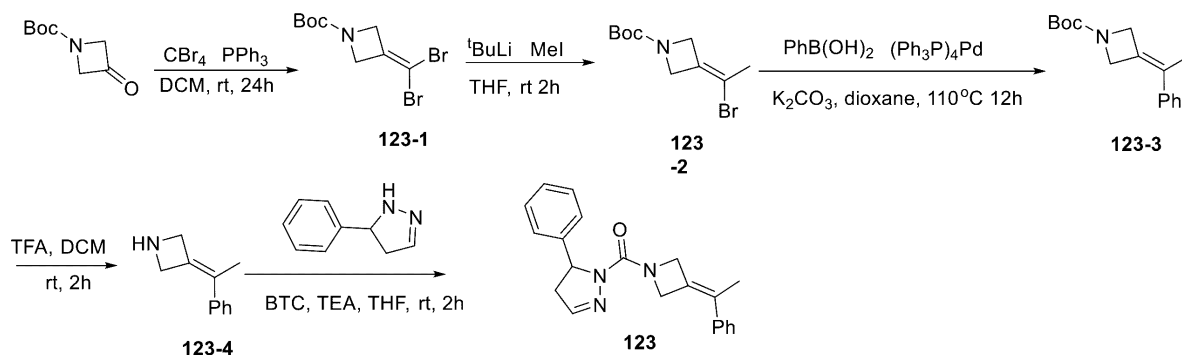
表題化合物 1 2 2 を、8 4 の方法にしたがって、淡黄色固形物として収率 4 0 . 5 % で調製した (6 . 0 m g) 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.23 (s, 2H), 7.35-7.29 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 1.17 (d, J = 4.0 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 383.43 [M+H]⁺.

【 0 2 1 4】

化合物 1 2 3 : (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (1 - フェニルエチリデン)アゼチジン - 1 - イル)メタノン

30

【化 1 3 5】



40

ステップ 1

トリフェニルホスフィン (6 . 1 3 g , 2 3 . 3 7 m m o l) の無水ジクロロメタン (1 5 m L) 溶液に、四臭化炭素 (3 . 8 7 g , 1 1 . 6 8 m m o l) を、アルゴン保護下 0 で添加した。この溶液を同じ温度で 5 分間攪拌後、3 - オキサゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 g , 5 . 8 4 m m o l) の無水ジクロロメタン (5 m L) 溶液を滴下した。反応液を 2 0 分間攪拌後、室温で 2 4 時間攪拌した。ヘキサンを添加し、得られた沈殿物をろ過により除去した。ろ液を濃縮して、オフホワイトの固形物を得た。

50

この固形物を、ヘキサン中で超音波処理しながら攪拌し、残留固形物を吸引ろ過により除去した。ろ液を濃縮して、3-(ジブロモメチレン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た(1.57 g、82%)。LC-MS (m/z) 325.87 [M+H]⁺。

ステップ2

3-(ジブロモメチレン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.57 g、4.80 mmol)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)溶液に、アルゴン保護下で、n-ブチルリチウム(4.43 mL、1.3 M)を滴下した。10分後、ヨードメタンを滴下し、反応液を同じ温度で2時間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水で終了させ、エーテルで2回抽出し、有機層を合わせて、水、食塩水で順次洗浄、MgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/AcOEt、30/1)で精製して、3-(1-ブromoエチリデン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを無色油状物質として得た(720 mg、57%)。LC-MS (m/z) 263.45 [M+H]⁺。

10

ステップ3

3-(1-ブromoエチリデン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(100 mg、0.38 mmol)とフェニルボロン酸(56 mg、0.46 mmol)の無水1,4-ジオキサン(10 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(88 mg、0.76 mmol)と炭酸カリウム(158 mg、1.14 mmol)を、アルゴン保護下で添加した。反応混合物を110℃で12時間攪拌した。揮発性物質を減圧下除去し、残渣をジクロロメタン(飽和)に懸濁させた。有機層を水と食塩水で順次洗浄した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/AcOEt、1/1)で精製して、3-(1-フェニルエチリデン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを淡黄色油状物質として得た(76 mg、77%)。LC-MS (m/z) 260.68 [M+H]⁺。

20

ステップ4

中間体123-4を、中間体100-2の方法にしたがって、3-(1-フェニルエチリデン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いて合成した。3-(1-フェニルエチリデン)アゼチジンを淡黄色油状物質として得た(収率95%)。LC-MS (m/z) 160.46 [M+H]⁺。

ステップ5

化合物123を、化合物100の方法にしたがって、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールと3-(1-フェニルエチリデン)アゼチジンを用いて合成した。(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(1-フェニルエチリデン)アゼチジン-1-イル)メタノンを淡白色粉末として得た(22 mg、収率17%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.49 - 7.07 (m, 10H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.27 (m, 1H), 5.03 - 4.66 (m, 4H), 3.36 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H)。LC-MS (m/z) 332.57 [M+H]⁺。

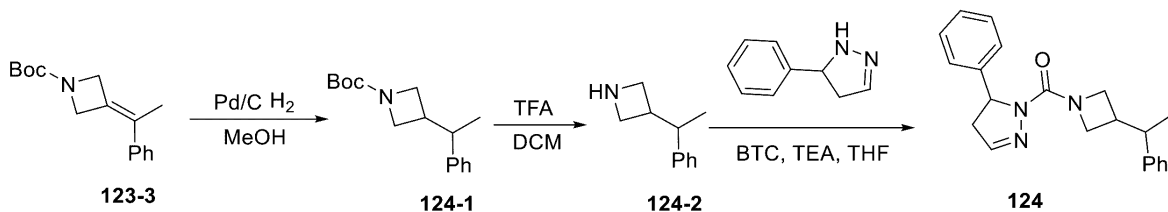
30

【0215】

化合物124：(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(1-フェニルエチリデン)アゼチジン-1-イル)メタノン

40

【化136】



ステップ1

3-(1-フェニルエチリデン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(21

50

7 mg、836.71 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素をアルゴン保護下で添加した。バルーンを用いて水素を吹き込んだ。反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物 (123 mg、56%) をさらに精製することなく直接次のステップで使用した。LC-MS (m/z) 262.83 [M+H]⁺.

ステップ2

中間体124-2を、中間体100-2の方法にしたがって、3-(1-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いて合成した。3-(1-フェニルエチル)アゼチジンを淡黄色油状物質として得た (72 mg、94%)。粗生成物をさらに精製することなく直接次のステップで使用した。LC-MS (m/z) 162.67 [M+H]⁺.

10

ステップ3

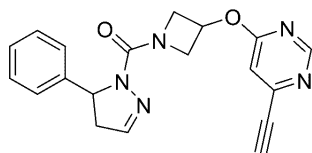
化合物124を、化合物100の方法にしたがって、5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールと3-(1-フェニルエチル)アゼチジンを用いて合成した。(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(1-フェニルエチル)アゼチジン-1-イル)メタノンを淡白色粉末として得た (41 mg、収率27%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.39 - 7.09 (m, 10H), 6.74 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.29 (d, J = 28.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 31.2 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 29.8 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 1.20 (d, J = 5.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 334.84 [M+H]⁺.

【0216】

20

化合物125: (3-((6-エチニルピリミジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化137】



4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-((トリメチルシリル)エチニル)ピリミジントリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、化合物60で概説した方法にしたがって調製した。(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-((6-((トリメチルシリル)エチニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メタノンからTMS基を除去することにより、表題化合物125を18%の収率で調製した。LC-MS (m/z) 348.4(M+H⁺)

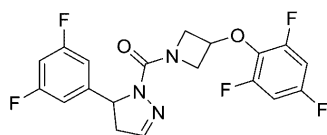
30

【0217】

化合物126: (5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)メタノン

40

【化138】



表題化合物126を、化合物60で概説した方法にしたがって、3-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)アゼチジンと(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノンから、21%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.80 - 6.63 (m, 6H),

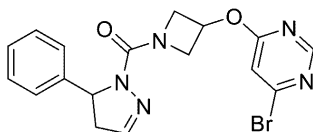
50

5.28 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.93- 4.80 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.69 (ddd, 6.5 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 412.33 (M+H⁺)

【0218】

化合物127：(3-(6-ブロモピリミジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化139】



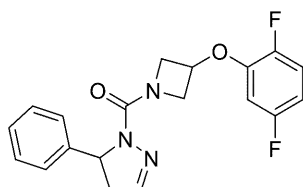
10

表題化合物127を、化合物60で概説した方法にしたがって、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-ブロモピリミジントリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、18%の収率で調製した。LC-MS (m/z) 402.35 (M+H⁺)

【0219】

化合物128：(3-(2,5-ジフルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化140】



20

表題化合物128を、化合物60で概説した方法にしたがって、3-(2,5-ジフルオロフェノキシ)アゼチジントリフルオロ酢酸塩と(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、37.7%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.60 (ddt, J = 9.0, 7.8, 3.1 Hz, 1H), 6.40 (ddd, J = 9.5, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, J = 10.6, 6.4, 4.2 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, J = 25.1, 10.1, 6.5 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 10.3, 3.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 18.7, 12.4 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 18.6, 6.3, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 358.4 (M+H⁺)

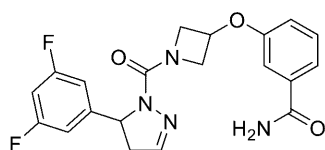
30

【0220】

化合物129：3-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド

40

【化141】



3-(2-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルと同様の方法により調製した3-(3-シアノフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg)のMeOH(3mL)溶液に、DMSO(0.1mL)、30% H₂O₂(0.4mL)および1N NaOH(0.9mL)を0で添加した。混合物

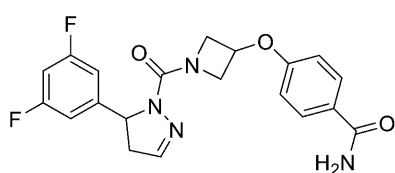
50

を50で3時間攪拌した。混合物をDCMで抽出、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、所望の生成物を粗生成物として得た(250mg)。LC-MS (m/z) 293.43 (M+H⁺)。3-(3-カルバモイルフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルからBoc基を除去し、トリホスゲンを用いて5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールを結合させ、表題生成物129を得た(46mg、32%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.45-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.95 (ddd, J = 7.9, 6.5, 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.63 (m, 3H), 6.16 (brs, 2H), 5.26 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J = 10.4, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 4.67-4.46 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 24.1, 7.2 Hz, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 18.6, 6.4, 1.6 Hz, 1H)。LC-MS (m/z) 401.4 (M+H⁺)。 10

【0221】

化合物130: 4-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド

【化142】



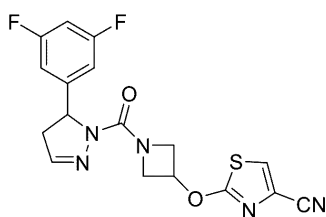
20

表題化合物130を、化合物129で概説した方法にしたがって、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩と5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールから、トリホスゲンを用いて、37%の収率で調製した。LC-MS (m/z) 401.40 (M+H⁺)

【0222】

化合物131: 2-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)チアゾール-4-カルボニトリル

【化143】



30

表題化合物128を、化合物60で概説した方法にしたがって、2-(アゼチジン-3-イルオキシ)チアゾール-4-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩と5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノンから、37.7%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42 (s, 1H), 6.81-6.60 (m, 4H), 5.45-5.35 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 4.64-4.48 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 17.2, 11.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 18.3, 11.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 18.2, 5.2 Hz, 1H)。 40

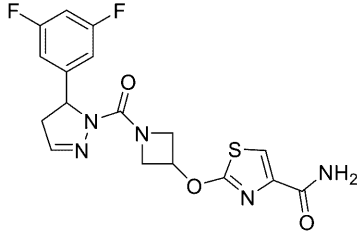
LC-MS (m/z) 390.4 (M+H⁺)

【0223】

化合物132: 2-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)チアゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 4 4】



表題化合物 1 3 2 を、化合物 1 2 9 で概説した方法にしたがって、2 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ)チアゾール - 4 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩と (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル)メタノンから、27.7%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.59 (s, 1H), 6.86 - 6.59 (m, 5H), 5.61 (s, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 5.26 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 4.27 (ddd, J = 30.4, 10.6, 3.3 Hz, 2H), 3.34 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.6 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 408.4 (M+H⁺)

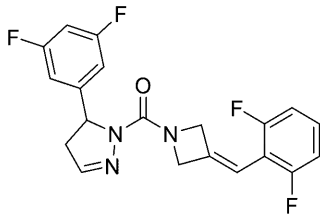
10

【0 2 2 4】

化合物 1 3 3 : (3 - (2, 6 - ジフルオロベンジリデン)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン

20

【化 1 4 5】



表題化合物 1 3 3 を、化合物 3 7 で概説した方法にしたがって、3 - (2, 6 - ジフルオロベンジリデン)アゼチジン塩酸塩、5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、37%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.87 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 3H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.34 - 6.27 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.95-4.75 (m, 4H), 3.36 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.4, 6.0, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):390.31 [M+H]⁺.

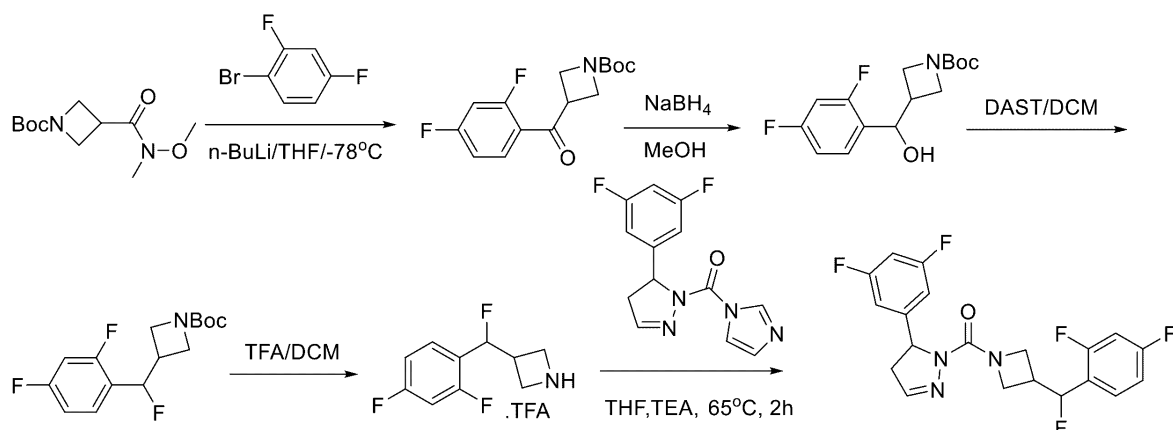
30

【0 2 2 5】

化合物 1 3 4 : (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル)フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)メタノン

40

【化 1 4 6】



10

ステップ 1

1 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロベンゼン (474 mg、2.46 mmol) を 5 mL の乾燥 THF に溶解させた。-78 に冷却し、n-BuLi (1.28 mL、2.4 M、3.07 mmol) を -78 で滴下した。-78 で 1 時間撹拌した。この溶液に、2 mL THF 中の 3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.5 g、2.05 mmol) を、-78 でゆっくり添加した。-78 で 1 時間撹拌した。TLC により出発原料が完全に消費されたことを確認した。飽和 NH₄Cl 溶液を添加して反応を終了させ、EtOAc で抽出した (20 mL × 3)。有機層を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (PE/E A = 3/1) で精製して、360 mg の 3 - (2, 4 - ジフルオロベンゾイル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を淡黄色油状物質として得た。収率：74.4%。LC-MS (m/z): 298.40 [M+H]⁺。

20

ステップ 2

3 - (2, 4 - ジフルオロベンゾイル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (160 mg、0.537 mmol) を 5 mL MeOH に溶解させた。NaBH₄ (128.3 mg、3.29 mmol) を 0 で数回に分けて添加した。室温で 16 時間撹拌した。水を添加して反応を終了させた。溶媒を蒸発乾固させ、DCM で抽出した (15 mL × 3)。Na₂SO₄ で乾燥、ろ過した。蒸発乾固させ、分取 TLC (PE/E A = 2/1) で精製して、160 mg の 3 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を褐色油状物質として得た。収率：99.3%。LC-MS (m/z): 300.45 [M+H]⁺。

30

ステップ 3

3 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (160 mg、0.533 mmol) を 7.5 mL の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、1 mL DCM 中の ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (174 mg、1.07 mmol) を 0 でゆっくり添加した。0 で 0.5 時間撹拌した。さらに、室温で 0.5 時間撹拌した。これを H₂O で洗浄し、有機層を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (PE/E A = 4/1) で精製して、115 mg の 3 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を淡黄色油状物質として得た。収率：71.7%。LC-MS (m/z): 302.40 [M+H]⁺。

40

ステップ 4

3 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (40 mg、0.133 mmol) を、2 mL の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、5 mL の TFA/DCM (3/1) 溶液を 0 で添加した。室温で 1.5 時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、3 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) アゼチジンを褐色油状物質として得た。さらに精製することなく次のステップに使用した。収率：定量的。LC-MS (m/z): 203.30 [M+H]⁺。

50

ステップ 5

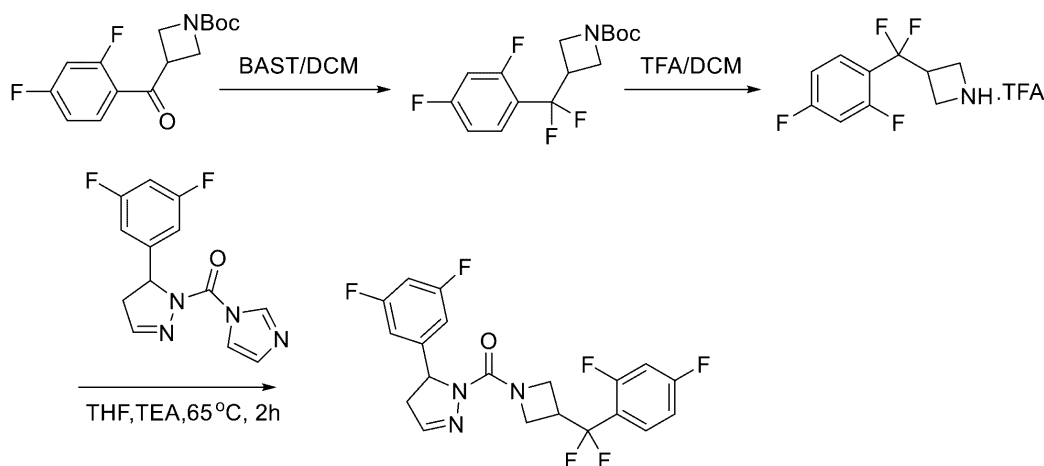
得られた上記生成物である 3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) アゼチジンを、2 ml の THF に溶解させた。(5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (36.8 mg, 0.133 mmol) を添加した。この溶液に、0.2 ml の TEA を添加した。65 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取 TLC (PE / EA = 2 / 1) で精製して、40 mg の (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) メタノンを淡黄色油状物質として得た。収率 : 73.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.29-7.58 (m, 1H), 6.83-6.94 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 3H), 6.65-6.70 (m, 1H), 5.91-6.05 (m, 1H), 5.26 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.09-4.41 (m, 3H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 2.66 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). LC-MS (m/z): 410.40 [M+H]⁺.

10

【 0 2 2 6 】

化合物 135 : (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) ジフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

【 化 1 4 7 】



20

30

ステップ 1

3 - ((2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (205 mg, 0.688 mmol) を 4 ml の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、ビス (2 - メトキシエチル) アミノ硫黄トリフルオリド (1.272 ml, 6.89 mmol) を室温でゆっくり添加した。室温で 5 日間攪拌した。この溶液を氷に注ぎ、DCM で抽出した (15 ml × 3) 。有機層を合わせて、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。溶媒を蒸発乾固させ、分取 TLC (PE / EA = 2 / 1) で精製して、122 mg の 3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) ジフルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを淡黄色油状物質として得た。収率 : 61.6%。LC-MS (m/z): 320.3 [M+H]⁺.

40

ステップ 2

3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) ジフルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (60 mg, 0.188 mmol) を 2 ml の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、5 ml の TFA / DCM (3 / 1) 溶液を 0 °C で添加した。室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) ジフルオロメチル) アゼチジンを褐色油状物質として得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。収率 : 定量的。LC-MS (m/z): 221.30 [M+H]⁺.

ステップ 3

得られた上記生成物である 3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) ジフルオロメチル)

50

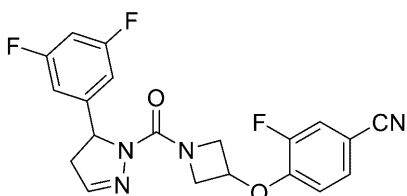
アゼチジンを、3 ml の THF に溶解させた。(5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (51.9 mg, 0.187 mmol) を添加した。この溶液に、0.4 ml の TEA を添加した。65 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取 TLC (PE/EtAc = 2/1) で精製して、40 mg の (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) ジフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) メタノンを淡黄色油状物質として得た。収率: 50.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37-7.67 (m, 1H), 6.88-6.99 (m, 2H), 6.62-6.77 (m, 3H), 6.65-6.71 (m, 1H), 5.27 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 3H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.34 (ddd, 1H, J = 18.4, 12.4, 1.6 Hz), 2.68 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). LC-MS (m/z): 428.35 [M+H]⁺.

10

【0227】

化合物 136: 4 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - フルオロベンゾニトリル

【化148】



20

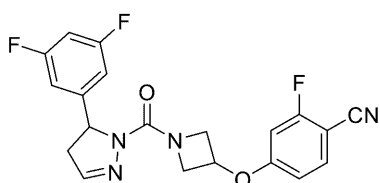
表題化合物 136 を、化合物 60 で概説した方法にしたがって、4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3 - フルオロベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩と (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノンから、74.7% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41-7.39 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.81 - 6.62 (m, 5H), 5.25 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 17.1, 10.8 Hz, 2H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.34 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H). LC-MS (m/z) 301.4 (M+H⁺)

30

【0228】

化合物 137: 4 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリル

【化149】



40

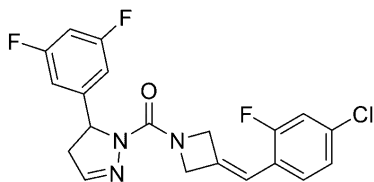
表題化合物 137 を、化合物 60 で概説した方法にしたがって、4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩と (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノンから、74.7% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.55-7.50 (m, 1H), 6.78 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.74 - 6.52 (m, 5H), 5.25 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.93 (tt, J = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 2H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 3.34 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 301.4 (M+H⁺)

【0229】

50

化合物 138 : (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 150】



10

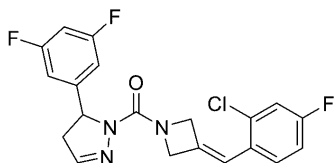
表題化合物 138 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジリデン) アゼチジン塩酸塩、5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、36.3%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 3H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 30.6, 15.4 Hz, 2H), 4.85 (dd, J = 28.0, 14.4 Hz, 2H), 3.37 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):406.29 [M+H]⁺.

【0230】

20

化合物 139 : (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 151】



30

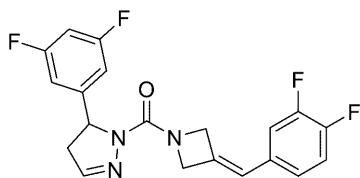
表題化合物 139 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジリデン) アゼチジン塩酸塩、5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、36.3%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.18-7.04 (m, 2H), 6.97 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 3H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.60 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.08 - 4.77 (m, 4H), 3.37 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LC-MS (m/z):406.33 [M+H]⁺.

【0231】

化合物 140 : (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

40

【化 152】



表題化合物 140 を、化合物 37 で概説した方法にしたがって、3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジリデン) アゼチジン塩酸塩、5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 -

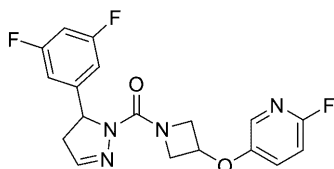
50

ジヒドロ - 1 H - ピラゾールおよびトリホスゲンから、36.3%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.17-7.07 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.81 - 6.66 (m, 3H), 6.19 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 30.0, 14.8 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 28.0, 14.4 Hz, 2H), 3.38 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 18.5, 6.5, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z): 390.29 [M+H]⁺.

【0232】

化合物141: (5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-((6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メタノン

【化153】



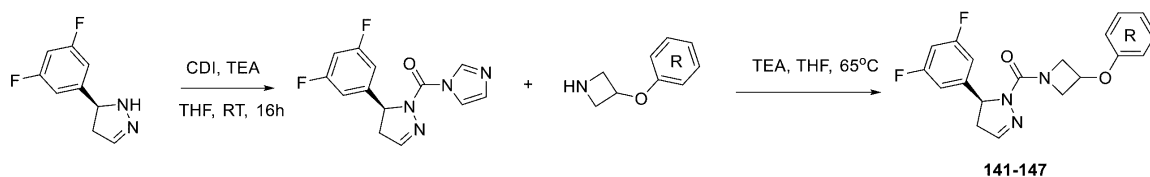
表題化合物141を、化合物60で概説した方法にしたがって、5-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-フルオロピリジントリフルオロ酢酸塩と(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノンから、34.7%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.65 (s, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.86 (brs, 1H), 6.78-6.62 (m, 3H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.64-4.45 (m, 2H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H). LC-MS (m/z) 377.4 (M+H⁺)

【0233】

化合物142~147

下記の経路にしたがって142~147を調製した。

【化154】

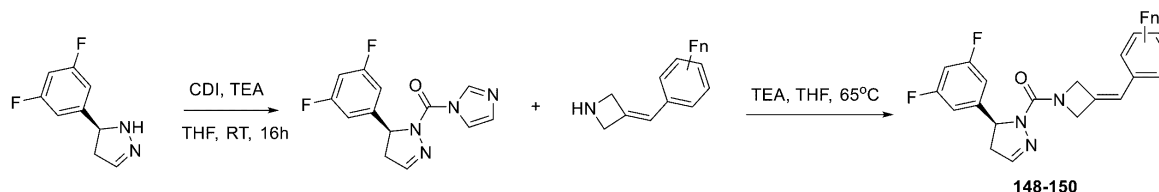


【0234】

化合物148~150

下記の経路にしたがって148~150を調製した。

【化155】



【0235】

化合物151~154

下記の経路にしたがって151~154を調製した。

10

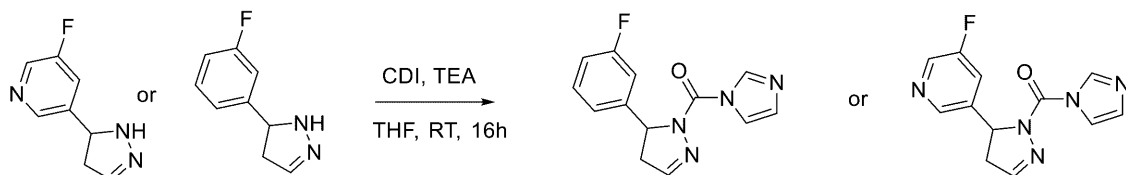
20

30

40

50

【化 1 5 6】



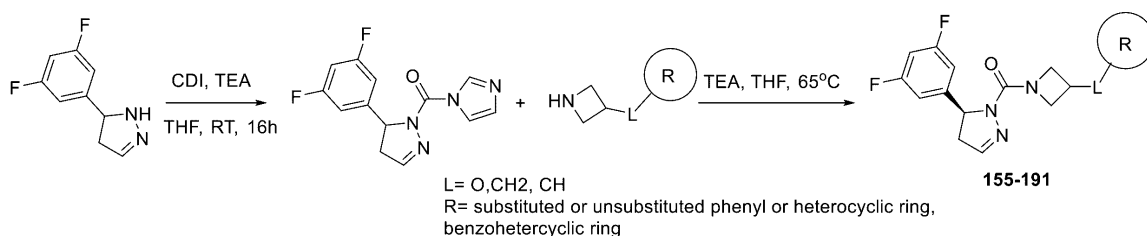
10

【 0 2 3 6】

化合物 1 5 5 ~ 1 9 1

下記の経路にしたがって 1 5 5 ~ 1 9 1 を調製した。

【化 1 5 7】



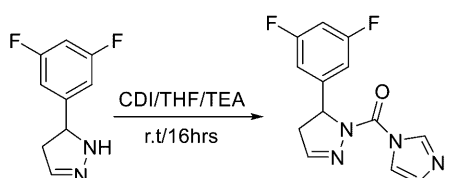
20

【 0 2 3 7】

中間体 1 の調製：(5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン

30

【化 1 5 8】



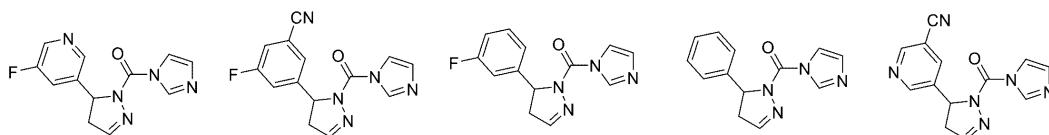
CDI (4 4 . 5 g 、 2 7 4 . 7 m m o l) を 4 5 0 m L の T H F に溶解させ、TEA (3 8 . 0 0 g 、 3 7 5 . 0 0 m m o l) を添加した。化合物 A 2 (4 5 . 5 0 g 、 2 4 9 . 7 5 m m o l) を 4 6 0 m L の T H F に溶解させ、混合物に添加した。室温で一晩攪拌した。混合物を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (P E / E A = 3 / 1 ~ 1 / 1) で精製して、表題化合物を淡黄色固形物として得た (4 0 . 7 g 、 5 9 %) 。 LCMS (m / z) : 2 7 7 , [M + H] + . H - N M R

40

【 0 2 3 8】

表題例示化合物の調製に使用する下記中間体を、上記と類似の方法で合成した。

【化 1 5 9】

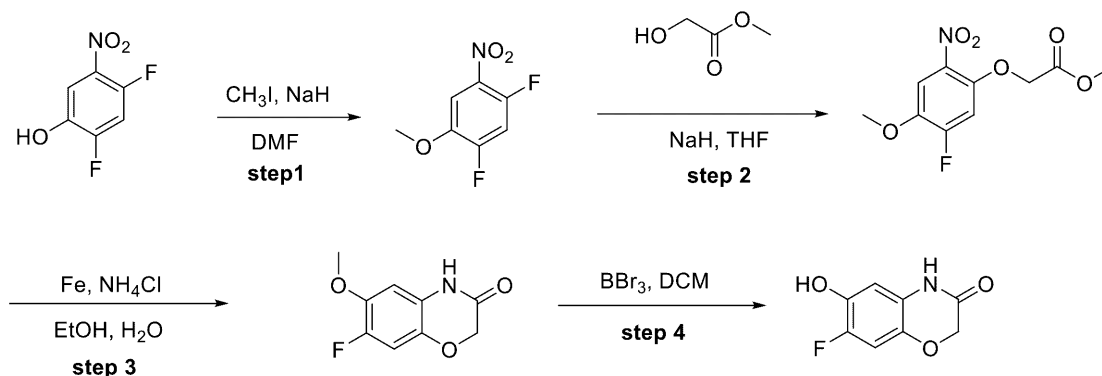


50

【0239】

上記中間体をラセミ化合物として単離した。キラルHPLC分離により2種の単一エナンチオマーを得た。例に記載のとおりXXXのアサインメントに基づいて、活性エナンチオマーの絶対配置は、いずれの場合も(S)であり、構造で示されるように、S配置のエナンチオマーを、選択された例で使用した。

【化160】



10

【0240】

ステップ1

150 ml DMF中の2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェノール(10 g)に、NaH(4.57 g、油中60%)を窒素保護下0 で添加し、30分後、CH₃I(12.17 g)を添加した。混合物を室温で12時間撹拌した。この溶液をH₂Oに添加し、EAで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥、ろ過し、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製して、10 gの1,5-ジフルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼンを黄色固形物として得た。LC-MS (m/z) 199.2 (M+H⁺)

20

【0241】

ステップ2

3.44 gの2-ヒドロキシ酢酸メチルを150 mlのTHFに溶解させ、NaH(1.8 g、油中60%)を窒素保護下0 で添加し、30分後、6.56 gの1,5-ジフルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼンを添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物をEAとH₂Oに添加した。分離後、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥、ろ過し、減圧下濃縮した。粗生成物として8 gの2-(5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)酢酸メチルを得た。さらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 260.2 (M+H⁺)

30

【0242】

ステップ3

Fe(11.63 g)とNH₄Cl(9.3 g)を、2-(5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)酢酸メチル(8 g)のC₂H₅OHとH₂O中の懸濁液(v/v = 10:1、110 ml)に室温で添加した。混合物を70 で2時間撹拌した。得られた沈殿物をろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、DCMを添加した。混合物を再度ろ過し、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製して、2.8 gの7-フルオロ-6-メトキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを褐色固形物として得た(純度80%、UPLC)。LC-MS (m/z) 198.2 (M+H⁺)

40

【0243】

ステップ4

2.8 gの7-フルオロ-6-メトキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを60 mlのDCMに溶解させ、BBr₃(20 ml)を窒素保護下-78 でゆっくり添加した。混合物を室温になるまで自然放置し、12時間撹拌した。得られた溶液にH₂Oを添加して反応を終了させ、EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で

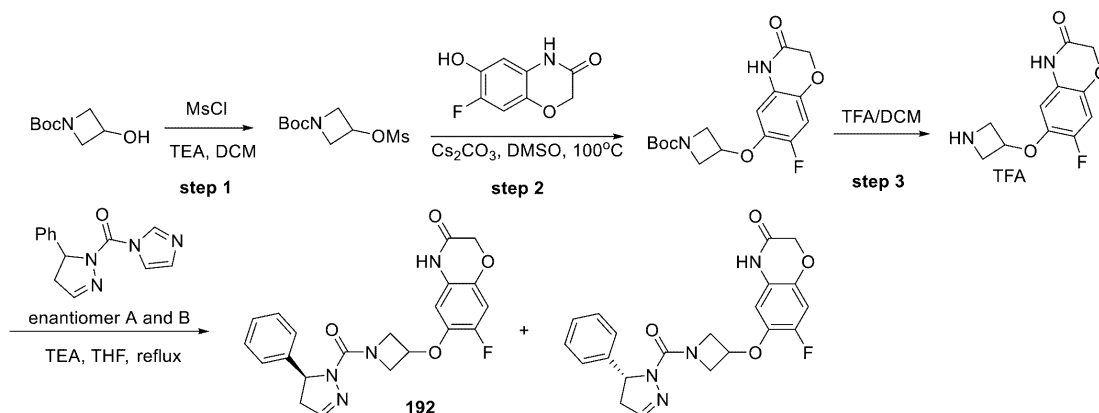
50

乾燥し、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製して、0.29 g の 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンを黄色固形物として得た。LC-MS (m/z) 184.2 (M+H⁺).

【 0 2 4 4 】

化合物 192 : (S) - 7 - フルオロ - 6 - ((1 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【 化 1 6 1 】



10

20

【 0 2 4 5 】

ステップ 1

3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (15 g、86.6 mmol) を 150 ml の乾燥 DCM に溶解させ、TEA (26.2 g、259.8 mmol) を添加した。この溶液に、MsCl (1.2 g、103.92 mmol) を 0 でゆっくり添加した。混合物を一晩攪拌した。混合物を DCM で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を EtOH / 石油で結晶化させ、3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た (13 g、59.8%)。LCMS (m/z) 252.3 (M+H⁺).

【 0 2 4 6 】

ステップ 2

3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (26.5 g、144.7 mmol)、7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (40 g、159.17 mmol) の DMSO (270 ml) 溶液に、Cs₂CO₃ (94.3 g、289.4 mmol) を室温で添加後、温度を 100 まで上昇させ、さらに 3 時間攪拌した。完了後、反応液を酢酸エチル (500 ml) で希釈し、H₂O (700 ml)、食塩水 (250 ml) で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を EA / PE = 1 : 3 (300 ml) の添加により精製して、3 - ((7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た (35.1 g、71.8%)。MS (m/z) 338.4 (M+H⁺).

30

40

【 0 2 4 7 】

ステップ 3

3 - ((7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg、0.3 mmol) を DCM (5 ml) に溶解させ、TFA (350 mg、1.0 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮して、6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 7 - フルオロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンを TFA 塩として得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 238.4 (M+H⁺).

50

【0248】

ステップ4

上記の粗生成物 6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 7 - フルオロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オントリフルオロ酢酸塩の半量、(S) - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン (65 mg、エナンチオマー B) および TEA (0.2 ml) を THF (5 ml) に溶解させ、室温で 16 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。分取 HPLC により精製して、表題化合物 192 を白色固形物として得た (36 mg)。これは細胞活性アッセイにおいて強力な活性を有する。LC-MS (m/z) 411.2 (M+H⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 9.30 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 6.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 3H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.38 (ddd, J = 18.5, 12.1, 1.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 18.5, 5.9, 1.8 Hz, 1H)。 6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 7 - フルオロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オントリフルオロ酢酸塩の別の部分を、(R) - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンと反応させ、(R) - 7 - フルオロ - 6 - ((1 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

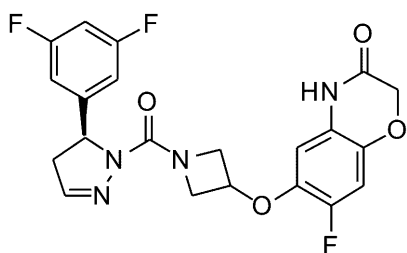
10

20

【0249】

化合物 193 ; (S) - 6 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 7 - フルオロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【化162】



30

表題化合物 193 を、化合物 192 の調製と類似の方法で合成した。LC-MS (m/z): 447.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.93 (s, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 6.66 (tt, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 4H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H)。

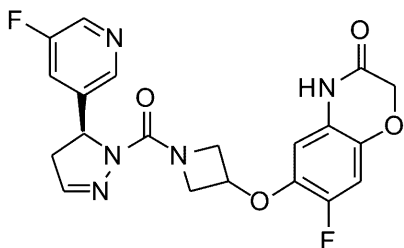
40

【0250】

化合物 194 : (S) - 7 - フルオロ - 6 - ((1 - (5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

50

【化 1 6 3】

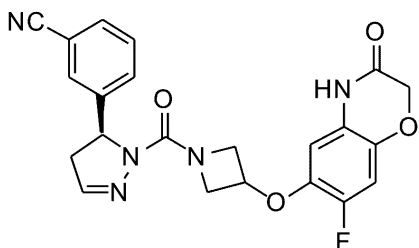


表題化合物 194 を、化合物 1 の調製と類似の方法で合成した。LC-MS (m/z): 430.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.43 - 8.36 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 6.27 - 6.21 (m, 1H), 5.58 - 5.45 (m, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.57 - 4.54 (m, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 18.5, 6.4 Hz, 1H).

【 0 2 5 1】

化合物 195 : (S) - 3 - (1 - (3 - (7 - フルオロ - 3 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾニトリル

【化 1 6 4】

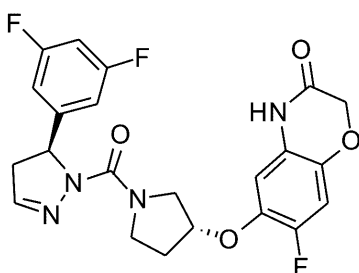


表題化合物 195 を、化合物 192 の調製と類似の方法で合成した。LC-MS (m/z): 436.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 9.11 (s, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 4H), 6.83 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.41 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.6, 6.3, 1.8 Hz, 1H).

【 0 2 5 2】

化合物 196 : 7 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ - 6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 1 6 5】



表題化合物 196 を、化合物 192 の調製と類似の方法で合成した。LC-MS (m/z): 461.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 6.83 - 6.73 (m, 4H), 6.72 - 6

10

20

30

40

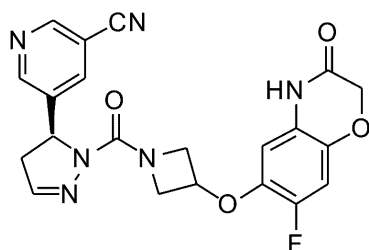
50

.65 (m, 1H), 6.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 12.0, 7.7 Hz, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H).

【0253】

化合物197: (S) - 5 - (1 - (3 - ((7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ニコチノニトリル

【化166】



10

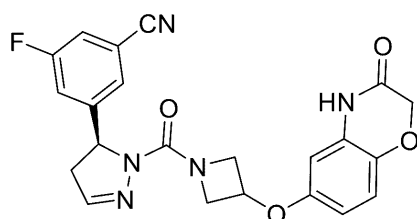
表題化合物197を、化合物192の調製と類似の方法で合成した。LC-MS (m/z): 437.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.96 - 8.82 (br, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 2H), 7.84 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.65 - 5.54 (m, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 18.7, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 18.6, 6.7, 1.7 Hz, 1H).

20

【0254】

化合物198: (S) - 3 - フルオロ - 5 - (1 - (3 - ((3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾニトリル

【化167】



30

表題化合物198を、化合物192の調製と類似の方法で合成した。収率92.9%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.86 (s, 1H), 7.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.37 (m, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.64 - 4.40 (m, 4H), 4.32 - 4.04 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H). LC-MS (m/z) 436.2 (M+H⁺)

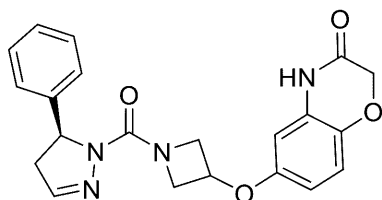
40

【0255】

化合物199: (S) - 6 - ((1 - (5 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン

50

【化 1 6 8】

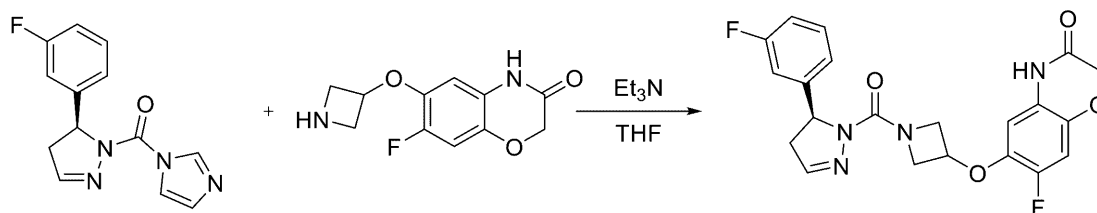


表題化合物 199 を、化合物 192 の調製と類似の方法で合成した。収率 90.9%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.82 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.26-4.04 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H). LC-MS (m/z) 393.2 (M+H⁺)

【 0 2 5 6】

化合物 200 : (S) - 7 - フルオロ - 6 - ((1 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【化 1 6 9】



(S) - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (64 mg、0.25 mmol) を Et₃N (303 mg、3.0 mmol) の MeOH 溶液に添加し、6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 7 - フルオロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (71 mg、0.25 mmol) を数回に分けて添加し、全反応混合物を、25 で一晩、攪拌、還流させた。有機溶媒を濃縮後、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE / EA = 2 / 1) で精製して、30 mg の (S) - 7 - フルオロ - 6 - ((1 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンを、白色固形物として収率 28% で得た (30 mg) 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 9.04 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.81 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 3H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 4.10 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J = 18.5, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.5, 6.1, 1.8 Hz, 1H). LC-MS (ESI, m/z): M+H⁺ = 429.2.

【 0 2 5 7】

化合物 201 : (S) - 6 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

10

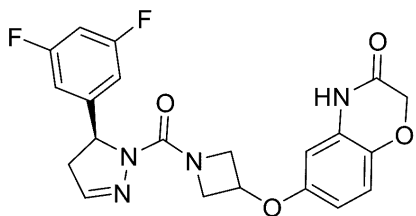
20

30

40

50

【化170】



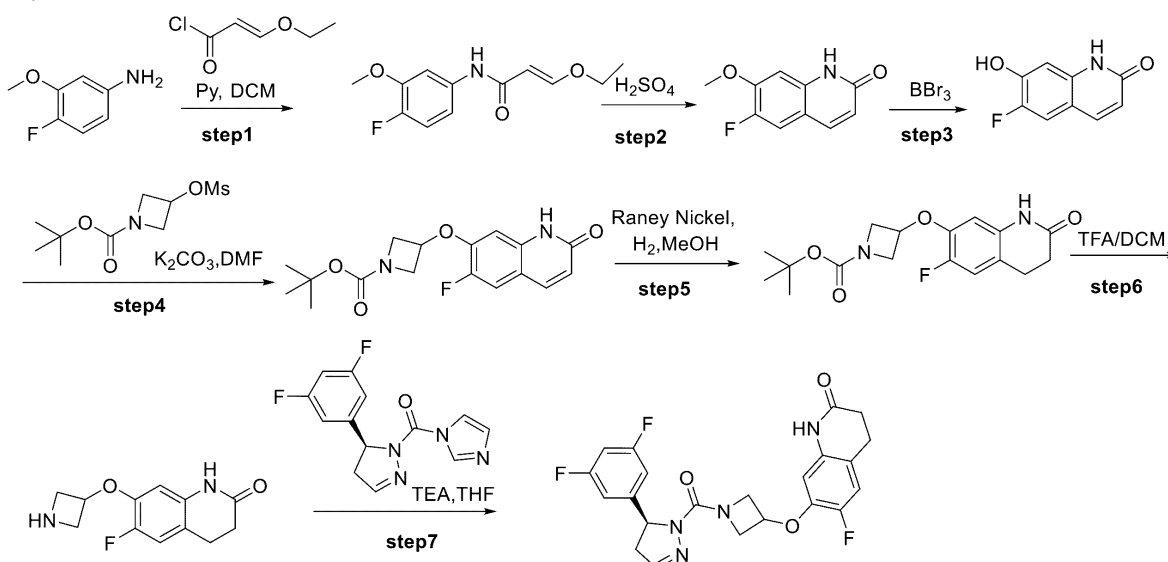
表題化合物201を、化合物192の調製と類似の方法で合成した。収率41.0%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.50 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H).

LC-MS (m/z) 429.2 (M+H⁺).

【0258】

化合物202：(S)-7-((1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化171】



【0259】

ステップ1

4-フルオロ-3-メトキシアニリン(3g、21.26mmol)を乾燥DCM(80mL)に溶解させ、ピリジン(2.02g、25.51mmol)を添加した。この混合物に、5mL乾燥DCM中の(E)-3-エトキシ-N-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アクリルアミド(3.43g、25.506mmol)を、0で添加した。混合物を室温で16時間攪拌後、蒸発乾固させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA=3/2)で精製して、(E)-N-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-メトキシアクリルアミドを橙色固形物として得た(5.1g、99%)。LC-MS(ESI) m/z=240.2 [M+H⁺]

【0260】

ステップ2

(E)-N-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-メトキシアクリルアミド(5.1g、21.32mmol)を57mLの濃H₂SO₄に0で添加し、混合物を

室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を、よく攪拌しながら氷にゆっくり添加し、得られた固形物をろ過、水洗、蒸発乾固させ、6-フルオロ-7-メトキシキノリン-2(1H)-オンを薄ピンク色固形物として得た(3.21g、77.6%)。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 11.68 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.88 (s, 3H). LC-MS(ESI) m/z=194.2[M+H⁺]

【0261】

ステップ3

6-フルオロ-7-メトキシキノリン-2(1H)-オン(3.41g、17.57 mmol)をDCM(100mL)に懸濁させ、この混合物に、BBr₃(DCM中1M、30mL)を0で添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、MeOHと水の添加により反応を終了させた。得られた固形物を、ろ過、水洗し、蒸発乾固させ、6-フルオロ-7-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オンを薄ピンク色固形物として(3.06g、97%)淡黄色固形物として得た。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 11.59 (s, 1H), 10.67 (brs, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 9.6 Hz). LC-MS(ESI) m/z=180.2 [M+H⁺].

【0262】

ステップ4

6-フルオロ-7-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン(300mg、1.676 mmol)、3-(メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(420mg、1.676 mmol)およびK₂CO₃(275mg、2.01 mmol)の乾燥DMF(5mL)中混合物を、120で60時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/20)で精製して、3-(6-フルオロ-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを黄色固形物として得た(258mg、46%)。LC-MS(ESI) m/z=335.4 [M+H⁺].

【0263】

ステップ5

3-(6-フルオロ-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg)をMeOH(20mL)に溶解させ、ラネーニッケル(水中50%、20mg)とAcOH(2~3滴)を添加した。混合物を、1気圧H₂雰囲気下で16時間攪拌した。混合物をろ過、蒸発乾固させて、3-(6-フルオロ-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た(200mg、粗生成物)。これを精製することなく次のステップに使用した。LC-MS(ESI) m/z=337.4[M+H⁺]

【0264】

ステップ6

3-(6-フルオロ-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg、粗生成物)をDCM(5mL)に溶解させ、TFA(1mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌後、蒸発乾固させて、7-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンを得た(180mg、粗生成物)。これを精製することなく次のステップに使用した。LC-MS(ESI) m/z=237.3 [M+H⁺]

【0265】

ステップ7

(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(149mg)と7-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(180mg)の乾燥THF(5mL)中混合物に、TEA(0.1mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、蒸発乾固させ、残渣を分取HPLCで精製して、表題化

10

20

30

40

50

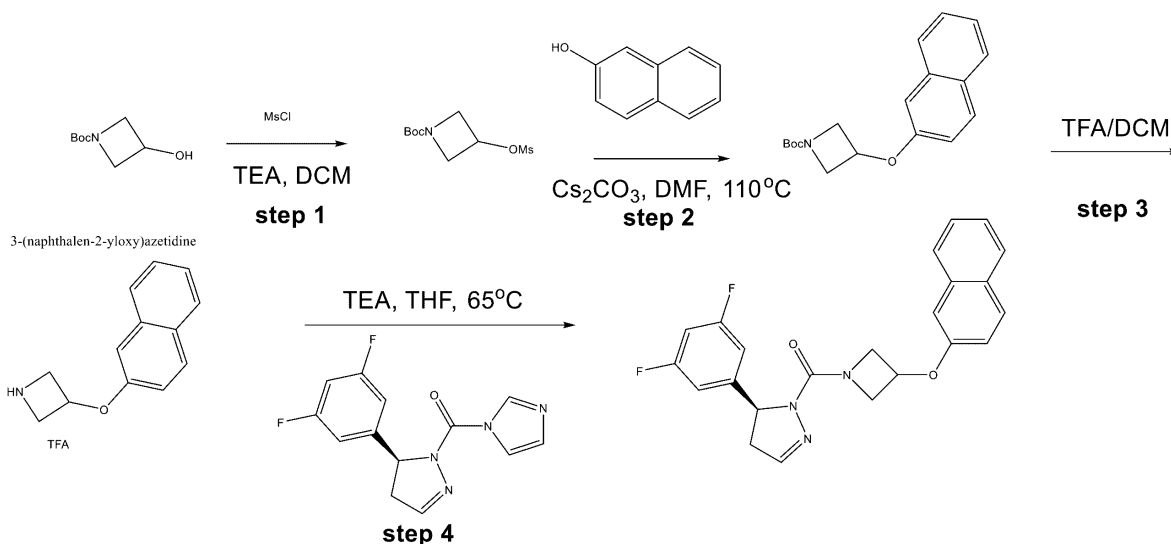
合物 202 を白色固形物として得た (40 mg、3 段階で 15%)。LC-MS(ESI) $m/z=445.2[M+H^+]$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.44 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 2H), 6.64 (tt, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 12.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 75.9, 9.8$ Hz, 3H), 3.35 (ddd, $J = 18.5, 12.2, 1.5$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.67 (ddd, $J = 18.6, 6.3, 1.7$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H).

【0266】

化合物 203 : (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

10

【化172】



20

【0267】

ステップ1

30

3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (15 g、86.6 mmol) を 150 ml の乾燥 DCM に溶解させ、TEA (26.2 g、259.8 mmol) を添加した。この溶液に、MsCl (1.2 g、103.92 mmol) を 0 でゆっくり添加した。混合物を一晩攪拌した。混合物を DCM で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物を EtOH / 石油で結晶化させ、3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た (13 g、59.8%)。LCMS (m/z) 252.3 ($M+H^+$).

【0268】

ステップ2

40

3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.0 g、6.94 mmol)、ナフタレン - 2 - オール (1 g、6.94 mmol)、および Cs_2CO_3 (4.52 g、13.88 mmol) の混合物を、DMF (20 mL) に加えた。混合物を 110 で一晩攪拌し、水を添加、EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA / PE = 1 : 5 で溶離) で精製して、3 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを黄色油状物質として得た (880 mg、48%)。LC-MS (m/z) 300.4 ($M+H^+$).

【0269】

ステップ3

50

3 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (

300 mg、1 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、TFA (1.14 g、10 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮して所望の生成物、3-(ナフタレン-2-イルオキシ)アゼチジントリフルオロ酢酸塩をTFA塩として得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 200.3 (M+H⁺)。

【0270】

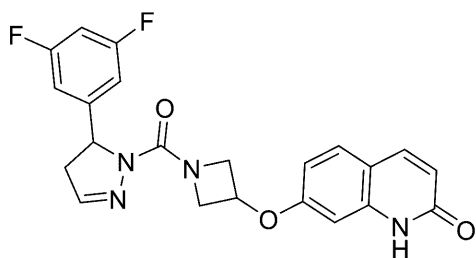
ステップ4

3-(ナフタレン-2-イルオキシ)アゼチジントリフルオロ酢酸塩(43 mg、0.22 mmol)、(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(50 mg、0.18 mmol) およびTEA(55 mg、0.54 mmol)をTHF(5 mL)に溶解させ、室温で16時間攪拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。分取TLC(EA/PE=1:1)により精製して、表題化合物204を黄色固形物として得た(71 mg、97%)。LC-MS (m/z) 408.4(M+H⁺)。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 3H), 6.69 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.35 - 5.22 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 4.39 - 4.21 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 18.6, 12.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 18.5, 6.2 Hz, 1H)。

【0271】

化合物204：7-((1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)キノリン-2(1H)-オン

【化173】

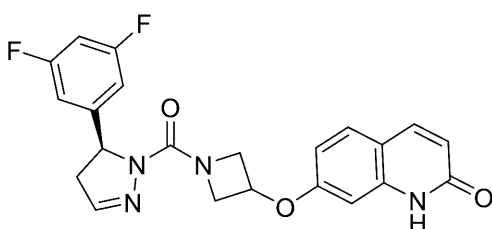


表題化合物204を、化合物203の調製と類似の方法で合成した。収率：40.9%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.55 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H)。LC-MS (m/z) 425.3(M+H⁺)。

【0272】

化合物205：(S)-7-((1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)キノリン-2(1H)-オン

【化174】



10

20

30

40

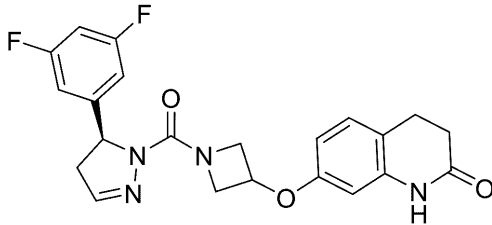
50

表題化合物 205 を、化合物 203 の調製と類似の方法で合成した。収率：56.9%。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) 11.71 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H),
 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 4H), 6.70 - 6.58 (m, 3H), 5.36 (dd, J
 = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 5.08-4.98 (m, 1H), 4.69 - 4.52 (m, 2H), 4.31 (d, J = 5.3 Hz,
 1H), 4.19 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H).
 LC-MS (m/z) 425.3 ($M+H^+$).

【0273】

化合物 206 : (S) - 7 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 -
 ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 3 ,
 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化175】

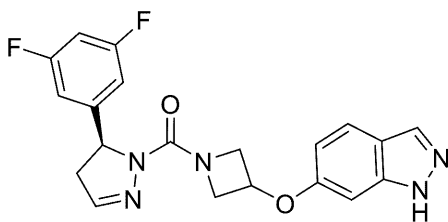


表題化合物 206 を、化合物 203 の調製と類似の方法で合成した。収率：65.2%。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) 8.05 (s, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.81
 - 6.71 (m, 3H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J
 = 2.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.22 (m, 1H), 4.94 - 4.81 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 4.
 24 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.89 (dd, J =
 8.4, 6.4 Hz, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H). LC-MS (m/z) 42
 7.3 ($M+H^+$).

【0274】

化合物 207 : (S) - (3 - ((1 H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アゼチジン
 - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾ
 ール - 1 - イル) メタノン

【化176】



表題化合物 207 を、化合物 203 の調製と類似の方法で合成した。収率：11.4%。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
 6.86 - 6.54 (m, 5H), 5.29 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 4.70
 - 4.52 (m, 2H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.
 73-2.64 (m, 1H). LC-MS (m/z) 398.2 ($M+H^+$).

【0275】

化合物 208 : (S) - 7 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 -
 ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 8 -
 フルオロキノリン - 2 (1 H) - オン

10

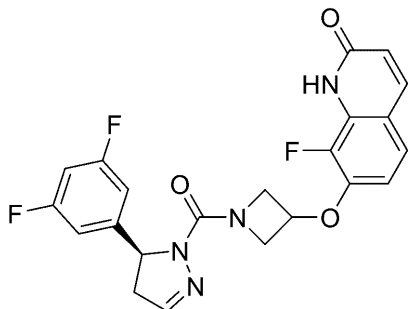
20

30

40

50

【化 1 7 7】



10

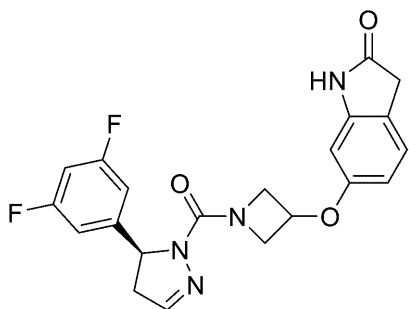
表題化合物 208 を、化合物 203 で概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - ピロール - 1 - イル)メタノンと 7 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 8 - フルオロキノリン - 2 (1 H) - オンから、36% の収率で調製した。LC-MS (m/z) 443.4 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.68 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.6, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 5.18-5.13(m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.10 - 3.91 (m, 2H), 3.39 (ddd, J = 18.7, 12.1, 1.7 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 18.7, 6.6, 1.7 Hz, 1H).

20

【0 2 7 6】

化合物 209 : (S) - 6 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) インドリン - 2 - オン

【化 1 7 8】



30

表題化合物 209 を、化合物 203 で概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - ピロール - 1 - イル)メタノンと 6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) インドリン - 2 - オンから、90% の収率で調製した。LC-MS (m/z) 413.4 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.47 (brs, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 6.35 - 6.30 (m, 2fH), 5.26 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (dd, J = 18.6, 12.3 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 18.5, 6.5, 1.6 Hz, 1H).

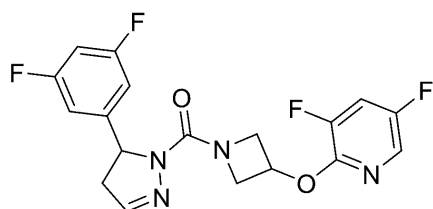
40

【0 2 7 7】

化合物 210 : (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル)メタノン

50

【化 1 7 9】



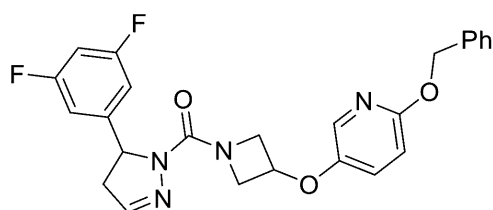
表題化合物 2 1 0 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 M Hz, Chloroform-d) 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 6.68 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 3.34 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.5, 6.5, 1.7 Hz, 1H).

10

【0 2 7 8】

化合物 2 1 1 : (3 - ((6 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 1 8 0】



20

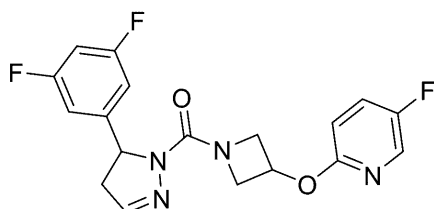
表題化合物 2 1 1 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 M Hz, Chloroform-d) 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.25 (m, 5H), 7.15 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 4H), 6.67 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2 H), 5.25 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 2H), 4.28 - 4.11 (m, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H).

30

【0 2 7 9】

化合物 2 1 2 : (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン SN - 0 3 8 - 9 1

【化 1 8 1】



40

表題化合物 2 1 2 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 M Hz, Chloroform-d) 7.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 9.0, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 3H), 6.68 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 21.6, 11.6 Hz, 2H), 4.17 (ddd, J = 20.8, 10.6, 4.3 Hz, 2H), 3.34 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.5, 6.6, 1.7 Hz, 1H).

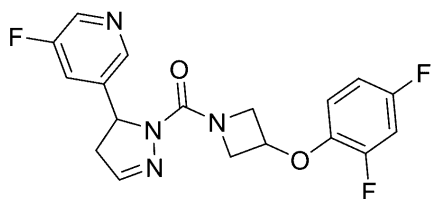
【0 2 8 0】

化合物 2 1 3 : (3 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 -

50

(5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
)メタノン

【化182】



10

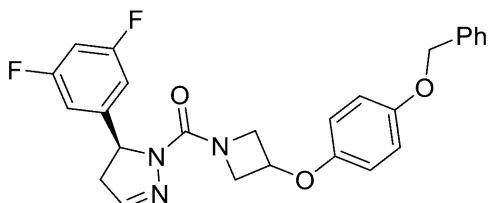
表題化合物 213 を、化合物 203 で概説した方法にしたがって、3 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)アゼチジントリフルオロ酢酸塩と (5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル)メタノンから調製した。LC-MS (m/z) 377.5 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.47 (brs, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (dddd, $J = 9.3, 7.8, 3.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.69 (td, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.99 - 4.87 (m, 2H), 4.37 - 4.17 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 18.5, 12.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 18.6, 6.4$ Hz, 1H).

【0281】

化合物 214 : (S) - (3 - (4 - (ベンジルオキシ)フェノキシ)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン

20

【化183】



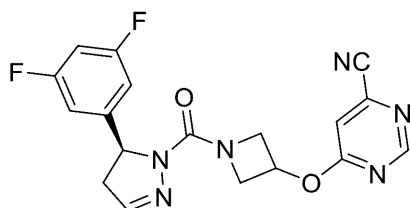
30

表題化合物 214 を、化合物 203 の調製と類似の方法で合成した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.43 - 7.27 (m, 5H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.78 - 6.63 (m, 6H), 5.26 (dd, $J = 12.6, 6.9$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 2H), 3.32 (dd, $J = 18.6, 12.1$ Hz, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H).

【0282】

化合物 215 : (S) - 6 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル)アゼチジン - 3 - イル)オキシ)ピリミジン - 4 - カルボニトリル

【化184】



40

表題化合物 215 を、化合物 203 の調製と類似の方法で合成した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (tt, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H),

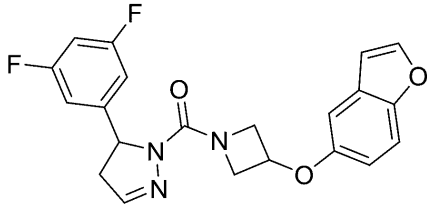
50

5.27 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 18.7, 11.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.6, 6.1 Hz, 1H).

【0283】

化合物216：(3-(ベンゾフラン-5-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化185】



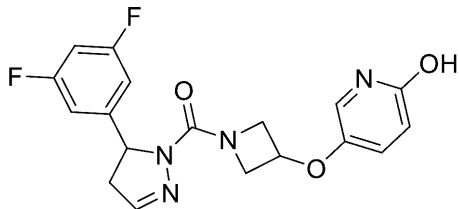
10

表題化合物216を、化合物203の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 5H), 6.71 - 6.65 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 31.3, 9.6 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 18.6, 12.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 18.5, 6.2 Hz, 1H).

【0284】

化合物217：(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-((6-ヒドロキシピリジン-3-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メタノン

【化186】



30

表題化合物217を、化合物203で概説した方法にしたがって、5-(アゼチジン-3-イルオキシ)アゼチジン-2-オールトリフルオロ酢酸塩と(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノンから調製した。LC-MS (m/z) 375.5 (M+H⁺) ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.78 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 3H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.8 Hz, 1H).

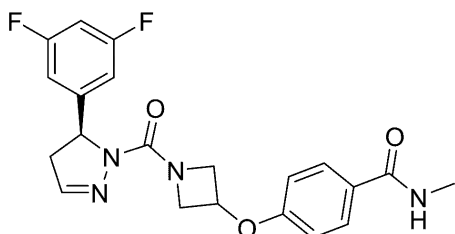
【0285】

化合物218：(S)-4-((1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-N-メチルベンズアミド

40

50

【化 1 8 7】



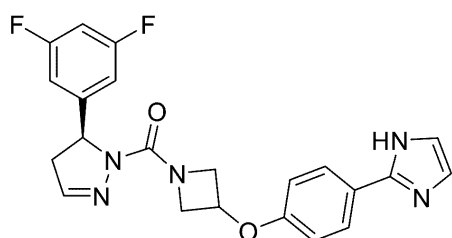
表題化合物 2 1 8 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 M Hz, Chloroform-d) 7.72 - 7.69 (m, 2H), 6.77 - 6.64 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.25 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.98 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H).

10

【0 2 8 6】

化合物 2 1 9 : (S) - (3 - (4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 1 8 8】



20

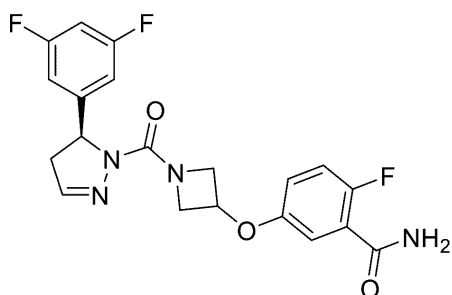
表題化合物 2 1 9 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 M Hz, Chloroform-d) 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.34 (dd, J = 20.0, 12.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H).

30

【0 2 8 7】

化合物 2 2 0 : (S) - 4 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - フルオロベンズアミド

【化 1 8 9】



40

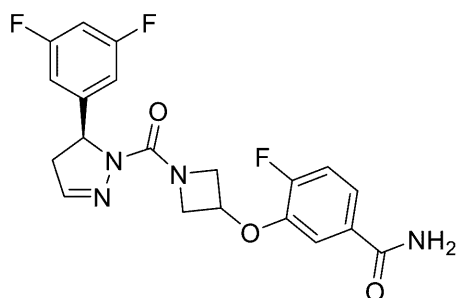
表題化合物 2 2 0 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 M Hz, Chloroform-d) 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 4H), 5.93 (s, 1H), 5.26 (dd, J = 12.0, 8.0, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 24.0, 8.0 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 20.0, 12.0 Hz, 1H), 2.70- 2.64 (m, 1H), 2.08 (s, 2H). LC-MS (m/z) 419. 4(M+H+)

50

【 0 2 8 8 】

化合物 2 2 1 : (S) - 4 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - フルオロベンズアミド

【 化 1 9 0 】



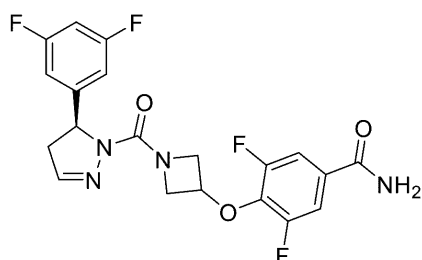
10

表題化合物 2 2 1 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 M Hz, DMSO-d₆) 8.00 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 5.21 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H). LC-MS (m/z) 419.4(M+H⁺)

【 0 2 8 9 】

化合物 2 2 2 : (S) - 4 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジフルオロベンズアミド

【 化 1 9 1 】



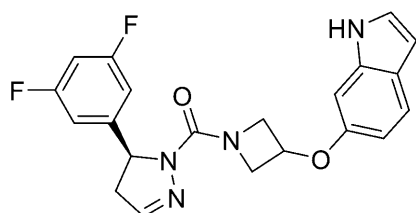
30

表題化合物 2 2 2 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 M Hz, Chloroform-d) 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 - 6.65 (m, 4H), 5.26 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 20.0, 8.0 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H).

【 0 2 9 0 】

化合物 2 2 3 : (S) - (3 - ((1 H - インドール - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【 化 1 9 2 】



表題化合物 2 2 3 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 M

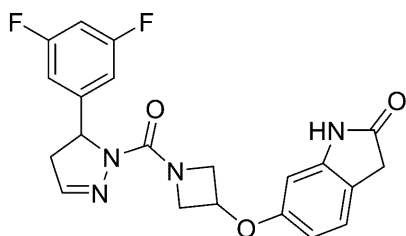
50

H_z, Methanol-d₄) 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 3H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 28.0, 12.0 Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H).

【0291】

化合物224：6 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) インドリン - 2 - オン

【化193】

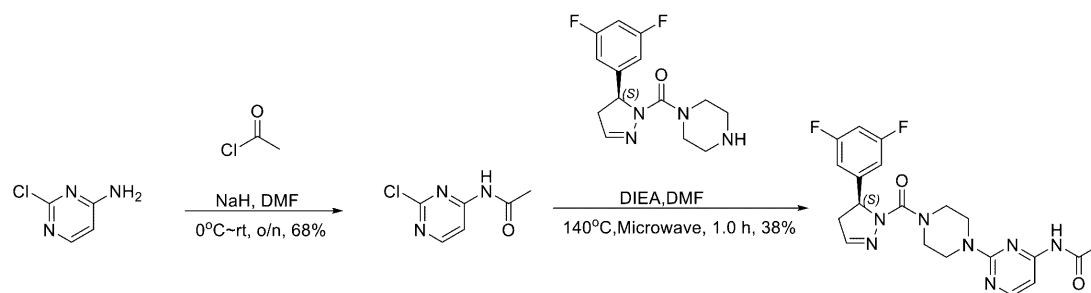


表題化合物224を、化合物203の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.28 (s, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.33 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.36-3.29 (m, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H).

【0292】

化合物225：(S) - N - (2 - (4 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド

【化194】



【0293】

ステップ1

2 - クロロピリミジン - 4 - アミン (3 . 0 g 、 2 3 . 1 6 m m o l) を 3 0 m l の 乾 燥 D M F に 溶 解 さ せ た 。 こ の 溶 液 に N a H (1 . 3 8 g 、 3 4 . 8 0 m m o l) を 窒 素 雰 囲 気 下 0 ° C で 添 加 し た 。 混 合 物 を 0 ° C で 0 . 5 時 間 攪 拌 し た 。 こ れ に 塩 化 アセチル (2 . 1 6 g 、 2 7 . 6 9 m m o l) を 添 加 し 、 混 合 物 を さ ら に 室 温 で 一 晩 攪 拌 し た 。 混 合 物 を E A で 抽 出 し 、 食 塩 水 で 洗 浄 、 乾 燥 (N a ₂ S O ₄) 、 減 圧 下 濃 縮 し た 。 シ リ カ ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー で 精 製 し て 、 N - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アセトアミドを白色固形物として得た (2 . 7 g 、 6 8 %) 。 (E S , m / s) : 1 7 2 . 1 [M + H] ⁺

【0294】

ステップ2

(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノン (1 . 0 g 、 3 . 3 9 m m o l) を 1

10

20

30

40

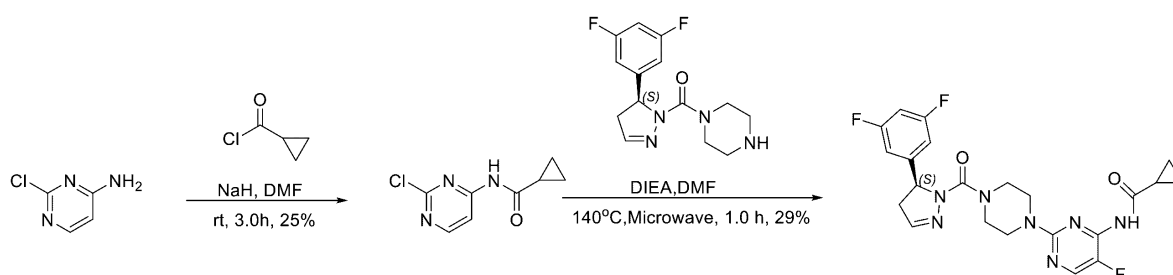
50

5 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、N - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アセトアミド (1 . 2 g , 6 . 9 7 m m o l) と DIEA (8 7 0 m g , 6 . 7 4 m m o l) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を、マイクロ波処理下 1 4 0 で 1 . 0 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 2 2 5 を白色固形物として得た (9 5 0 m g , 3 8 %) 。 (ES , m / s) : 4 3 0 . 4 [M + H] ⁺ ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 3 5 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 0 5 (m , 2 H) , 7 . 0 1 - 6 . 9 4 (m , 2 H) , 5 . 2 8 - 5 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 7 9 - 3 . 4 5 (m , 8 H) , 3 . 3 9 - 3 . 3 3 (m , 1 H) , 2 . 6 7 - 2 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) .

【 0 2 9 5 】

化合物 2 2 6 : (S) - N - (2 - (4 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

【 化 1 9 5 】

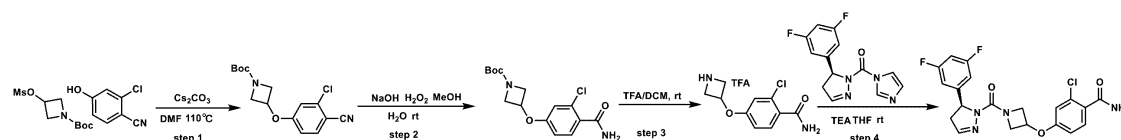


表題化合物 2 2 6 を、化合物 2 2 5 で概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノンと N - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミドから、白色固形物として調製した (6 2 m g , 2 9 %) 。 (ES , m / s) : 4 7 4 . 4 [M + H] ⁺ ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 5 9 (b r s , 1 H) , 8 . 3 2 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 3 - 7 . 0 5 (m , 2 H) , 6 . 9 9 - 6 . 9 6 (m , 2 H) , 5 . 2 4 (d d , J = 1 1 . 6 , 1 0 . 0 H z , 1 H) , 3 . 7 3 - 3 . 6 6 (m , 2 H) , 3 . 6 5 - 3 . 5 7 (m , 4 H) , 3 . 5 4 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 3 . 3 8 - 3 . 3 2 (m , 1 H) , 2 . 6 5 - 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 1 . 9 4 (m , 1 H) , 0 . 8 7 - 0 . 7 7 (m , 4 H) .

【 0 2 9 6 】

化合物 2 2 7 : 2 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) ベンズアミド

【 化 1 9 6 】



【 0 2 9 7 】

ステップ 1 : 3 - (4 - クロロ - 3 - シアノフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルの合成

3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 0 0 m g , 0 . 8 0 m m o l , 1 . 0 当量) と 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンズニトリル (1 3 4 m g , 0 . 8 8 m m o l , 1 . 1 当量) の無水 N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 溶液に、炭酸セシウム (7 7 7 . 9 m g , 3 . 0 当量) を室温で添加した。反応混合物を 1 1 0 に加熱し、4 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下除去し、残渣をジクロロメタン (飽和) に懸濁させた。有機層を水と食塩水で順次洗浄した。その後、M

10

20

30

40

50

g SO₄で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/AcOEt、4/1）で精製して、3-（3-クロロ-4-シアノフェノキシ）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを淡黄色固形物として得た（190 mg、収率77.3%）。LC-MS (m/z) 254.4, 252.5 [M-tBu]⁺。

【0298】

ステップ2：3-（3-カルバモイル-4-クロロフェノキシ）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

3-（3-クロロ-4-シアノフェノキシ）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（190 mg、0.615 mmol、1.0当量）のメタノール（6 mL）溶液を、30%過酸化水素水溶液（75 mL）と1 M水酸化ナトリウム水溶液（3 mL）で処理し、反応混合物を40℃で一晩攪拌後、飽和NaHCO₃水で反応を終了させた。揮発性物質を減圧下除去し、残渣をジクロロメタンに懸濁させた。ろ過し、ろ液を濃縮後、さらに精製することなく直接次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 327.5 [M+H]⁺

10

【0299】

ステップ3：5-（アゼチジン-3-イルオキシ）-2-クロロベンズアミド-2,2,2-トリフルオロアセトアルデヒドの合成

3-（3-カルバモイル-4-クロロフェノキシ）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルのジクロロメタン溶液に、トリフルオロ酢酸を0℃で滴下後、混合物を2時間還流させた。揮発性物質を減圧下除去し、残渣をさらに精製することなく直接次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 227.6 [M+H]⁺。

20

【0300】

ステップ4：（S）-2-クロロ-5-（（1-（5-（3,5-ジフルオロフェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル）アゼチジン-3-イル）オキシ）ベンズアミド（中間体4）の合成

4-（アゼチジン-3-イルオキシ）-2-クロロベンズアミド-2,2,2-トリフルオロアセトアルデヒド（1/1）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液に、トリエチルアミンを0℃でゆっくり滴下後、（S）-（5-（3,5-ジフルオロフェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル）（1H-イミダゾール-1-イル）メタノン（50 mg、0.18 mmol、1.0当量）を室温で添加した。反応混合物を同じ温度で一晩攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水で終了させ、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせて、水、飽和NaHCO₃水、食塩水で順次洗浄した。その後、MgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（AcOEt/メタノール、20/1）で精製して、28.6 mgの2-クロロ-4-（（1-（5-（3,5-ジフルオロフェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル）アゼチジン-3-イル）オキシ）ベンズアミド227を白色粉末として得た。収率：36.3%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.48 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 6.43 (m, 5H), 5.31 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.31 - 3.42 (m, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 1H)。LC-MS (m/z) 435.5, 437.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.48 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 6.43 (m, 5H), 5.31 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.31 - 3.42 (m, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 1H)。LC-MS (m/z) 435.3 [M+H]⁺。

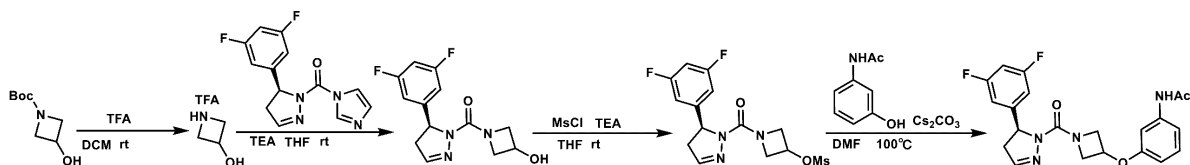
30

40

【0301】

化合物228：N-（3-（（1-（5-（3,5-ジフルオロフェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル）アゼチジン-3-イル）オキシ）フェニル）アセトアミド

【化197】



【0302】

ステップ1：2,2,2-トリフルオロアセトアルデヒド-アゼチジン-3-オール(1/1)(中間体1)の合成

3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.0g、23.09mmol)のジクロロメタン溶液に、トリフルオロ酢酸を0で滴下後、混合物を2時間還流させた。揮発性物質を減圧下除去し、残渣をさらに精製することなく直接次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 74.2 [M+H]⁺.

【0303】

ステップ2：(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノンの合成

2,2,2-トリフルオロアセトアルデヒド-アゼチジン-3-オール(1/1)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に、トリエチルアミンを0でゆっくり滴下後、(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(1.05g、0.18mmol、1.3当量)を室温で添加した。反応混合物を同じ温度で一晩攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水で終了させ、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせて、水、飽和NaHCO₃水、食塩水で順次洗浄した。その後、MgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/AcOEt、1/1)で精製して、2.05gの(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノンを淡黄色固形物として収率71.9%で得た。LC-MS (m/z) 283.6 [M+H]⁺.

【0304】

ステップ3：(S)-1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イルメタンスルホネート(中間体3)の合成

(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン(1.55g、5.51mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液に、トリエチルアミンを室温でゆっくり滴下後、メタンスルホニルクロリド(469mmL、6.06mmol、1.1当量)を0で滴下した。反応混合物を同じ温度で一晩攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水で終了させ、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせて、水、飽和NH₄Cl水、食塩水で順次洗浄した。その後、MgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/AcOEt、1/1)で精製して、1.9gの(S)-1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イルメタンスルホネートを淡黄色固形物として収率95.9%で得た。LC-MS (m/z) 360.6 [M+H]⁺.

【0305】

ステップ4：(S)-N-(3-((1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド(37)の合成

(S)-1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イルメタンスルホネート(200mg、0.56mmol、1.0当量)とN-(3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド(92.6

10

20

30

40

50

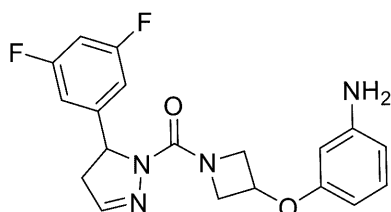
mg、0.61 mmol、1.1当量)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、炭酸セシウム(544 mg、1.67 mmol、3.0当量)を室温で添加した。反応混合物を100 に加熱し、4時間攪拌した。揮発性物質を減圧下除去し、残渣をジクロロメタン(飽和)に懸濁させた。有機層を水と食塩水で順次洗浄した。その後、MgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/AcOEt、1/1)で精製して、48 mgのN-(3-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド228を、淡黄色粉末として収率20.8%で得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 6.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 27.9, 9.4 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (m/z) 415.5 [M+H]⁺.

10

【0306】

化合物229：(3-(3-アミノフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化198】



20

N-(3-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド(16 mg、0.038 mmol、1.0当量)のメタノール(2 mL)溶液に、塩化水素の酢酸エチル溶液を室温で添加した。反応混合物を69 に加熱し、2時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水で終了させ、揮発性物質を減圧下除去し、残渣をジクロロメタンに懸濁させた。有機層を水と食塩水で順次洗浄した。その後、MgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/AcOEt、1/5)で精製して、2.7 mgの(3-(3-アミノフェノキシ)アゼチジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン229を淡白色固形物として得た。収率は18.8%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.06 (s, 1H), 6.93 - 6.61 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 6.28 - 6.09 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (d, J = 28.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 18.9 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 373.1 [M+H]⁺.

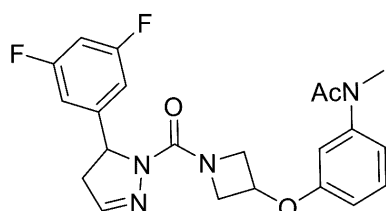
30

【0307】

化合物230：N-(3-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)-N-メチルアセトアミド

40

【化199】



50

N - (3 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) アセトアミド (20 mg , 0 . 048 mmol , 1 . 0 当量) の、超脱水テトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 %) を数回に分けて、氷浴を用いて 0 で添加した。その後、ヨードメタンを室温で滴下した。混合物を同じ温度で一晩攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水で終了させ、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を合わせて、水、飽和 NaHCO₃ 水、食塩水で順次洗浄した。その後、MgSO₄ で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / AcOEt , 1 / 3) で精製して、16 mg の N - (3 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - N - メチルアセトアミドを、黄色油状物質として収率 77 . 4 % で得た。¹H NMR (400 MHz , Chloroform-d) 7.32 (t , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.74 (m , 6H) , 5.28 (dd , J = 12.2 , 6.5 Hz , 1H) , 4.92 (dd , J = 7.6 , 3.2 Hz , 1H) , 4.56 (s , 2H) , 4.35 - 4.11 (m , 2H) , 3.35 (ddd , J = 18.5 , 12.2 , 1.8 Hz , 1H) , 3.26 (s , 3H) , 2.79 - 2.65 (m , 1H) , 1.90 (s , 3H) . LC-MS (m/z) 429.3 [M+H]⁺.

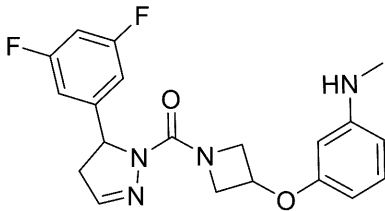
10

【 0308 】

化合物 231 : (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (3 - (メチルアミノ) フェノキシ) アゼチジン - 1 - イル)
メタノン

【 化 200 】

20



N - (3 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - N - メチルアセトアミド (10 mg , 0 . 023 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を室温で添加した。反応混合物を 100 に加熱し、4 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を合わせて、水、飽和 NaHCO₃ 水、食塩水で順次洗浄した。その後、MgSO₄ で乾燥し、ろ過、減圧下濃縮した。残渣を分取薄層液体クロマトグラフィー (酢酸エチルで展開) で精製して、3 . 5 mg の (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (3 - (メチルアミノ) フェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノンを、淡黄色粉末として収率 38 . 88 % で得た。¹H NMR (400 MHz , Chloroform-d) 7.09 (t , J = 8.0 Hz , 1H) , 6.75 (dd , J = 8.3 , 2.1 Hz , 3H) , 6.72 - 6.64 (m , 1H) , 6.33 (d , J = 8.0 Hz , 1H) , 6.13 (m , 2H) , 5.27 (dd , J = 12.2 , 6.5 Hz , 1H) , 5.00 - 4.86 (m , 1H) , 4.52 (s , 2H) , 4.22 (d , J = 30.9 Hz , 2H) , 3.41 - 3.26 (m , 1H) , 2.84 (s , 3H) , 2.68 (ddd , J = 18.4 , 6.5 , 1.7 Hz , 1H) . LC-MS (m/z) 387.4 [M+H]⁺.

30

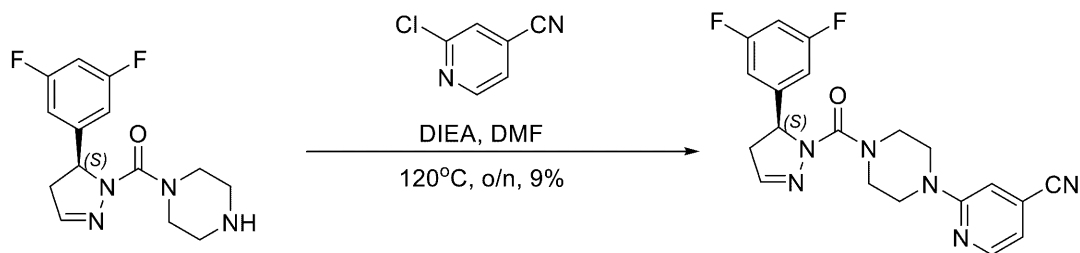
40

【 0309 】

化合物 232 : (S) - 2 - (4 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル

50

【化201】



(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノン (213 mg、0.72 mmol) を 5 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、2 - クロロイソニコチノニトリル (100 mg、0.72 mmol) と DIEA (188 mg、1.45 mmol) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 120 で一晩攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 232 を黄色固形物として得た (26 mg、9%)。 (ES, m/s): 397.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.46-8.40 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 5.43-5.33 (m, 1H), 3.84-3.63 (m, 8H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H).

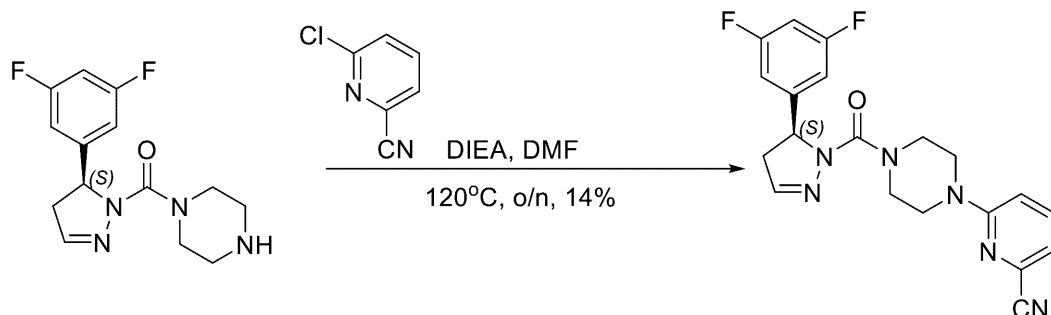
10

【0310】

化合物 233 : (S) - 6 - (4 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピコリノニトリル

20

【化202】



(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノン (213 mg、0.72 mmol) を 5 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、6 - クロロピコリノニトリル (100 mg、0.72 mmol) と DIEA (188 mg、1.45 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 120 で一晩攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 233 を黄色固形物として得た (40 mg、14%)。 (ES, m/s): 397.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.73-7.68 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 5.32 - 5.16 (m, 1H), 3.70 - 3.45 (m, 8H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H).

30

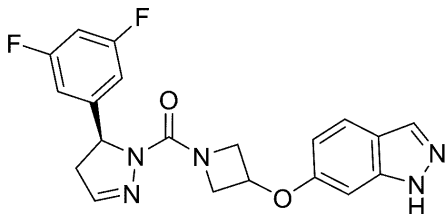
40

【0311】

化合物 234 : (S) - (3 - ((1H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

50

【化203】



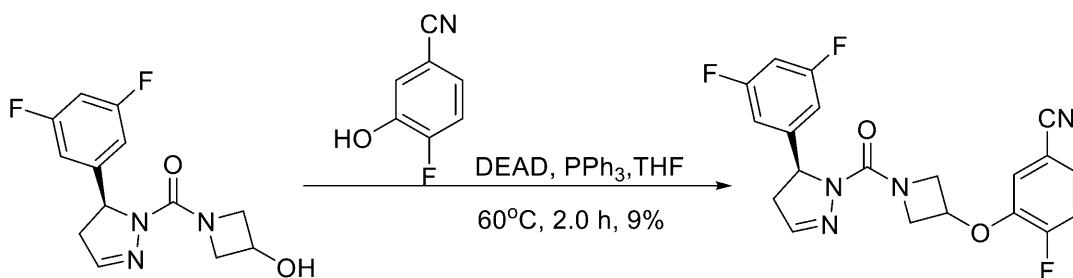
表題化合物234を、化合物203の調製と類似の方法で合成した。収率：11.4%。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.86 - 6.54 (m, 5H), 5.29 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.40-3.30(m,1H), 2.73-2.64 (m, 1H). LC-MS (m/z) 398.2 ($M+H^+$).

10

【0312】

化合物235：(S)-3-((1-((5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-4-フルオロベンゾニトリル

【化204】



20

(S)-((5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン(187mg、0.66mmol)を10mlの乾燥THFに溶解させた。この溶液に、DEAD(160mg、0.92mmol)、4-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル(100mg、0.72mmol)、 PPh_3 (240mg、0.92mmol)を室温で添加した。混合物を窒素雰囲気下60で2.0時間攪拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na_2SO_4)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物235を白色固形物として得た(25mg、9%)。(ES, m/s): 401.2 [$M+H$] $^+$
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.10 (tt, $J = 9.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 5.23 (dd, $J = 12.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.13 (tt, $J = 6.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.52 (brs, 2H), 4.00 (brs, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 1H).

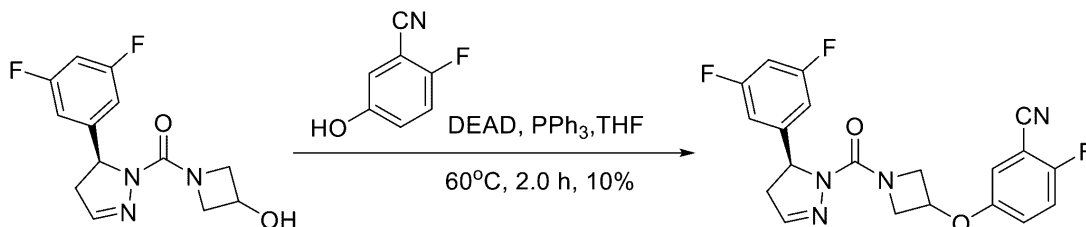
30

【0313】

化合物236：(S)-5-((1-((5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-2-フルオロベンゾニトリル

40

【化205】

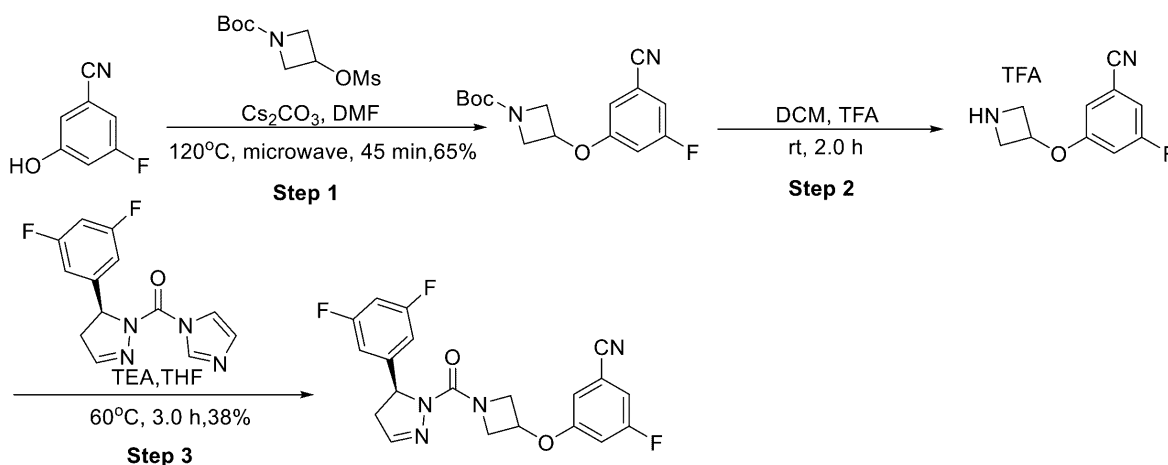


(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン (187 mg, 0.66 mmol) を 10 ml の乾燥 THF に溶解させた。この溶液に、DEAD (160 mg, 0.92 mmol)、2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシベンゾニトリル (100 mg, 0.72 mmol)、PPh₃ (240 mg, 0.92 mmol) を室温で添加した。混合物を窒素雰囲気下 60 で 2 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 236 を白色固形物として得た (30 mg, 10%)。 (ES, m/s): 401.2 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 5.26 (brs, 1H), 4.72 (brs, 2H), 4.17 (brs, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H).

【0314】

化合物 237 : (S) - 3 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロベンゾニトリル

【化206】



【0315】

ステップ1

3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシベンゾニトリル (200 mg, 1.46 mmol) を 10 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、Cs₂CO₃ (958 mg, 2.92 mmol) と 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (439 mg, 1.75 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を、マイクロ波処理下 120 で 45 分間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を白色固形物として得た (280 mg, 65%)。 (ES, m/s): 293.3 [M+H]⁺

【0316】

ステップ2

3 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (280 mg, 0.96 mmol) を 6 ml の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、TFA (2 mL) を室温で添加した。混合物を室温で 2.0 時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮して、3 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩を褐色油状物質として得た (300 mg、粗生成物)。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。(ES, m/s): 191.3[M-H]⁻

【0317】

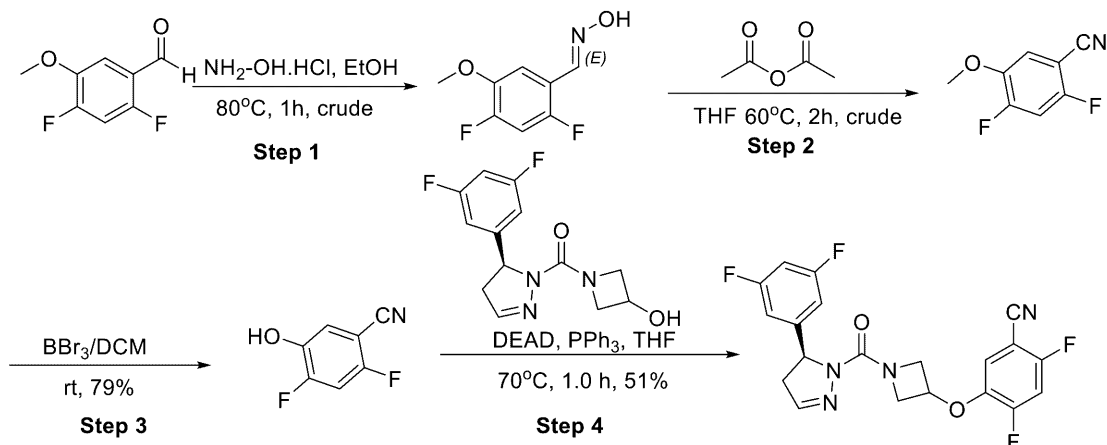
ステップ3

(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (200 mg, 0.72 mmol) を 10 ml の乾燥 THF と TEA (3 mL) に溶解させた。この溶液に、5 mL THF 中の 3 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩 (300 mg、粗生成物) を室温で添加した。混合物を 60 で 3.0 時間撹拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 237 を白色固形物として得た (146 mg、38%)。 (ES, m/s): 401.0 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.46 (ddd, J = 8.4, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (tt, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.22 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.51 (brs, 2H), 3.94 (brs, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.63 (ddd, J = 18.6, 6.6, 1.8 Hz, 1H).

【0318】

化合物 238 : (S) - 5 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2, 4 - ジフルオロベンゾニトリル

【化207】



【0319】

ステップ1

2, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシベンズアルデヒド (3 g, 17.44 mmol) を 100 ml の乾燥 EtOH に溶解させた。この溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.4 g, 34.78 mmol) を室温で添加した。混合物を 80 で 1.0 時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、(E) - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシベンズアルデヒドオキシムを黄色固形物として得た (4.5 g、粗生成物)。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。(ES, m/s): 188.1 [M+H]⁺

【0320】

ステップ2

10

20

30

40

50

(E) - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシベンズアルデヒドオキシム (4.5 g、粗生成物) を 60 ml の乾燥 THF に溶解させた。この溶液に、無水酢酸 (15 mL) を室温で添加した。混合物を 60 で 2.0 時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮して、2, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシベンゾニトリルを黄色固形物として得た (5.0 g、粗生成物)。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。(ES, m/s): 170.1 [M+H]⁺
【0321】

ステップ 3

2, 4 - ジフルオロ - 5 - メトキシベンゾニトリル (1.3 g、粗生成物) を 20 ml の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、BBr₃ (35 mL、DCM 中 1 N) を室温で添加した。混合物を室温で撹拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2, 4 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシベンゾニトリルを白色固形物として得た (950 mg、79%)。 (ES, m/s): 156.1 [M+H]⁺

【0322】

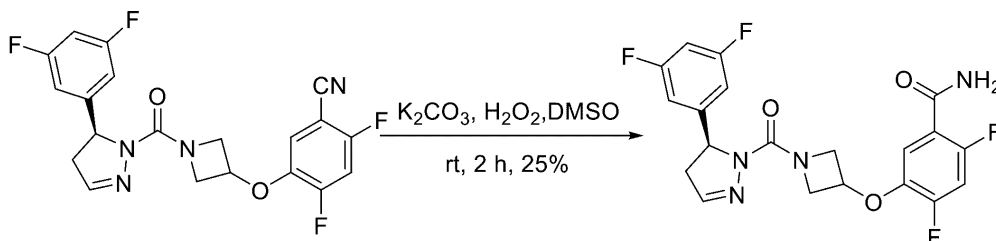
ステップ 4

(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン (1.73 g、6.13 mmol) を 10 ml の乾燥 THF に溶解させた。この溶液に、DEAD (1.56 g、9.17 mmol)、2, 4 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシベンゾニトリル (950 mg、6.13 mmol)、PPh₃ (2.4 g、9.16 mmol) を室温で添加した。混合物を窒素雰囲気下 70 で 1.0 時間撹拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 238 を白色固形物として得た (1.3 g、51%)。 (ES, m/s): 419.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.10 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.22 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.50 (brs, 2H), 3.98 (brs, 2H), 3.37 (dd, J = 18.6, 12.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 18.6, 6.6 Hz, 1H).

【0323】

化合物 239 : (S) - 5 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2, 4 - ジフルオロベンズアミド

【化208】



(S) - 5 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2, 4 - ジフルオロベンゾニトリル (150 mg、0.36 mmol) を 6 ml の乾燥 DMSO と H₂O₂ (1.5 mL) に溶解させた。この溶液に、K₂CO₃ (10 mg、0.07 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 2.0 時間撹拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 48 を白色固形物として得た (38 mg、25%)。 (ES, m/s): 437.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.67 (brs, 2H), 7.42 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.20 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.43 (brs, 2H), 3.97 (brs, 2H), 3.40 -

10

20

30

40

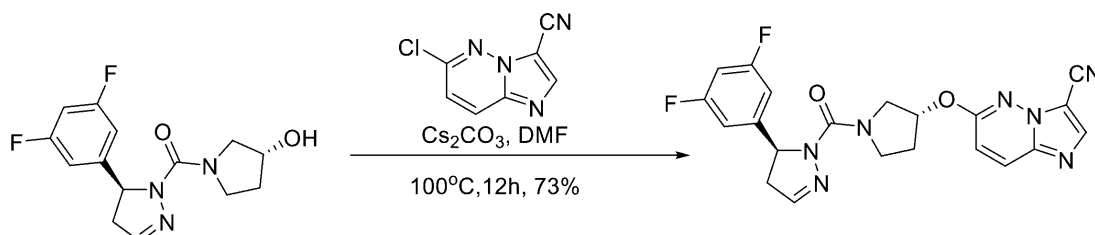
50

3.33 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 18.6, 6.6 Hz, 1H).

【0324】

化合物240: 6 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボニトリル

【化209】



10

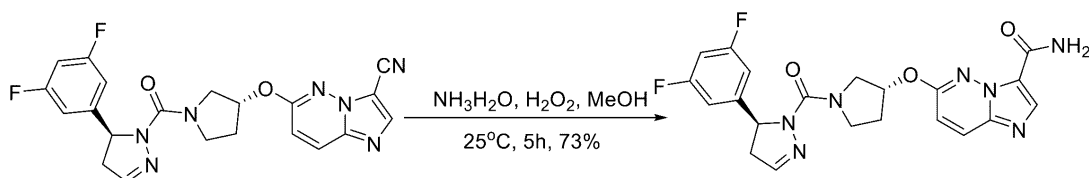
((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メタノン (180 mg、1.2 mmol) を 6 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、Cs₂CO₃ (652 mg、2.0 mmol) と 6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボニトリル (300 mg、1 mmol) を室温で添加した。混合物を 100 で 12 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 240 を白色固形物として得た (320 mg、73%)。 (ES, m/s): 438.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 3H), 6.68 (m, 1H), 5.67 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 9.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 13.6, 4.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.73 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.39 - 2.17 (m, 2H).

20

【0325】

化合物241: 6 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド

【化210】



30

6 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボニトリル (40 mg、0.092 mmol) を 6 ml の乾燥 MeOH に溶解させた。この溶液に、アンモニア水 (25 μl) と過酸化水素 (25 μl) を室温で添加した。混合物を 25 で 5 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 241 を白色固形物として得た (10 mg、24%)。 (ES, m/s): 438.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 3H), 6.69 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.46 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 9.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.78 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.34 (ddd, J = 18.5, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.4, 9.2, 1.6 Hz,

40

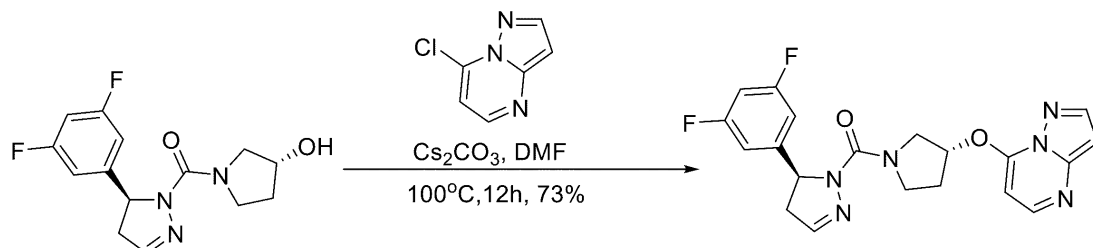
50

1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H).

【0326】

化合物242: ((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((R)-3-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化211】



10

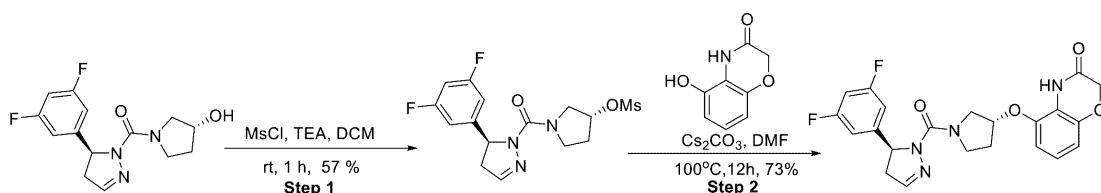
((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン(100mg、0.339mmol)を6mlの乾燥DMFに溶解させた。この溶液に、Cs₂CO₃(260mg、0.68mmol)と7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(62.24mg、0.4068mmol)を室温で添加した。混合物を100で12時間攪拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物242を白色固形物として得た(8.6mg、6.1%)。(ES, m/s): 413.4[M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.46 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.65 (m, 5H), 6.22 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.39 - 5.22 (m, 2H), 4.22 - 3.83 (m, 4H), 3.33 (dd, J = 18.5, 11.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 18.4, 8.6 Hz, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 2H), 2.33 (m, 1H).

20

【0327】

化合物243: 5-(((R)-1-(((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化212】



30

【0328】

ステップ1

((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン(200mg、0.68mmol)を4mlの乾燥DCMに溶解させた。この溶液に、TEA(150mg、1.10mmol)とMsCl(386mg、1.36mmol)を室温で添加した。混合物を室温で1.0時間攪拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、(R)-1-(((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)メタンスルホネートを黄色固形物として得た(260mg、粗生成物)。(ES, m/s): 374.4[M+H]⁺

40

【0329】

ステップ2

50

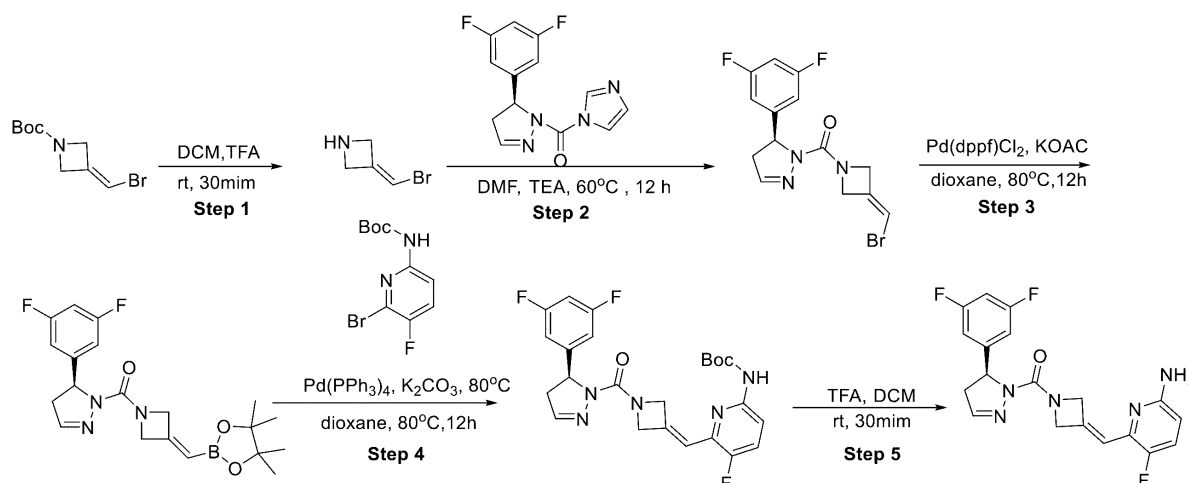
(R) - 1 - ((S) - 5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (100 mg、0.27 mmol) を 4 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、Cs₂CO₃ (260 mg、0.68 mmol) と 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (36.9 mg、0.23 mmol) を室温で添加した。混合物を 100 で 12 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 243 を白色固形物として得た (8.6 mg、6.1%)。 (ES, m/s): 443.1 [M+H]⁺ NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.03 (s, 1H), 6.98 - 6.44 (m, 7H), 5.30 (ddd, J = 11.3, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.58 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.09 - 3.80 (m, 3H), 3.67 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 18.3, 7.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 2H).

10

【0330】

化合物 244 : ((S) - (6 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 213】



20

30

【0331】

ステップ 1

3 - (プロモメチレン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3 g、12.1 mmol) を 40 ml の乾燥 DCM に溶解させ、この溶液に、TFA (12 ml) を室温で添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して、3 - (プロモメチレン) アゼチジンを黄色油状物質として得た (2.8 g、粗生成物)。 (ES, m/s): 148.0 [M+H]⁺

【0332】

ステップ 2

3 - (プロモメチレン) アゼチジン (2.8 g、粗生成物、12.1 mmol) を 30 ml の乾燥 THF に溶解させた。この溶液に、TEA (5 ml) と (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (3.7 g、13.3 mmol) を室温で添加した。混合物を 60 で 12 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(S) - (3 - (プロモメチレン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンを白色固形物として得た (2.1 mg、49%)。 (ES, m/s): 356.4 [M+H]⁺

40

【0333】

50

ステップ3

(S) - (3 - (プロモメチレン)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン (200 mg、0.56 mmol) を 3 ml の乾燥ジオキサソに溶解させた。この溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (40 mg、0.17 mmol)、KOAc (166 mg、1.68 mmol) および 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) (215 mg、1.12 mmol) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 80 で 12.0 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)メチレン)アゼチジン - 1 - イル)メタノンを白色固形物として得た (2.1 mg、49%)。 (ES, m/s): 404.2 [M+H]⁺

【0334】

ステップ4

(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)メチレン)アゼチジン - 1 - イル)メタノン (200 mg、0.50 mmol) を 3 ml の乾燥ジオキサソに溶解させた。この溶液に、(Pd(PPh₃)₄) (72 mg、0.07 mmol)、K₂CO₃ (170 mg、1.5 mmol) および (S) - (3 - (プロモメチレン)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン (120 mg、0.41 mmol) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 80 で 12.0 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(S) - (3 - ((6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチレン)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノンを白色固形物として得た (80 mg、40%)。 (ES, m/s): 488.2 [M+H]⁺

【0335】

ステップ5

(S) - (3 - ((6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチレン)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン (80 mg、0.16 mmol) を 2 ml の乾燥DCMに溶解させた。この溶液に、TFA (0.6 ml) を室温で添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 244 を白色固形物として得た (17 mg、20.7%)。 (ES, m/s): 391.1 [M+H]⁺¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.31 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 - 6.62 (m, 2H), 5.25 (dd, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.49 (dd, J = 17.6, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 18.7, 12.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H).

【0336】

化合物 245 : 3 - ((S) - 6 - ((1 - ((S) - 5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル)アゼチジン - 3 - イル)オキシ) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル)プロパンアミド

10

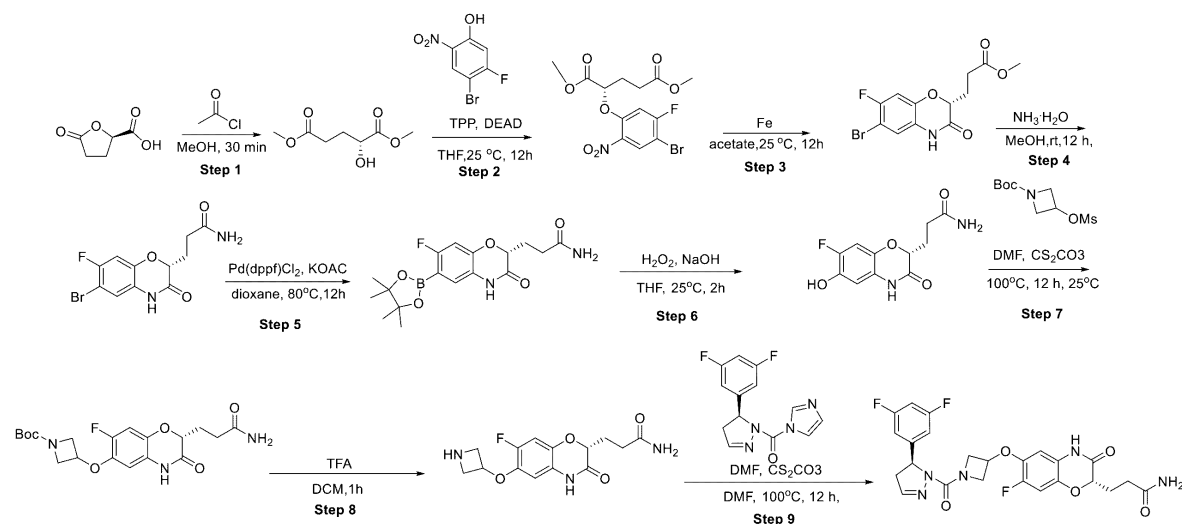
20

30

40

50

【化 2 1 4】



10

【 0 3 3 7】

ステップ 1

(R)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (5 g、3.84 mmol) を 40 ml の乾燥 MeOH に溶解させた。この溶液に、塩化アセチル (1 ml) を室温で添加した。混合物を 60 で 12.0 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して、(R)-2-ヒドロキシペンタン二酸ジメチルを無色油状物質として得た (2.8 g、粗生成物)。(ES, m/s): 177.2 [M+H]⁺

20

ステップ 2

(R)-2-ヒドロキシペンタン二酸ジメチル (1.38 g、7.83 mmol) を 10 ml の乾燥 THF に溶解させた。この溶液に、DEAD (1.82 ml、9.4 mmol)、4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェノール (2.22 g、9.4 mmol)、PPh₃ (3.15 g、12.03 mmol) を室温で添加した。混合物を 25 で 12.0 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(R)-3-(7-フルオロ-6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-2-イル)プロパンアミドを白色固形物として得た (2.1 g、57%)。(ES, m/s): 395.2 [M+H]⁺

30

【 0 3 3 8】

ステップ 3

(R)-3-(7-フルオロ-6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-2-イル)プロパンアミド (500 mg、1.27 mmol) を 10 ml の乾燥酢酸塩に溶解させた。この溶液に、Fe (71 mg、1.26 mmol) を室温で添加した。混合物を 25 で 12.0 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(R)-3-(6-ブromo-7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-2-イル)プロパン酸メチルを白色固形物として得た (360 mg、86%)。(ES, m/s): 333.2 [M+H]⁺

40

【 0 3 3 9】

ステップ 4

(R)-3-(6-ブromo-7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-2-イル)プロパン酸メチル (300 mg、0.9 mmol) を 2 ml の MeOH に溶解させ、この溶液にアンモニア (2 mL、15%) を室温で添加した。混合物を 60 で 12.0 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して、(R

50

) - 3 - (6 - ブロモ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) プロパンアミドを白色固形物として得た (1 0 0 mg、3 5 %)。 (ES, m/s): 318.1 [M+H]⁺

【 0 3 4 0 】

ステップ 5

(R) - 3 - (6 - ブロモ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) プロパンアミド (5 0 mg、0 . 1 5 7 mmol) を 1 ml の乾燥ジオキサンの溶液に溶解させた。この溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (1 1 mg、0 . 0 1 5 mmol)、KOAc (4 6 mg、0 . 4 8 mmol) および 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサ 10 ポロラン) (8 0 mg、0 . 3 1 mmol) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 1 0 0 で 1 2 . 0 時間撹拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、(R) - 3 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) プロパンアミドを白色固形物として得た (5 2 mg、粗生成物)。 (ES, m/s): 365.2 [M+H]⁺

【 0 3 4 1 】

ステップ 6

(R) - 3 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) プロパンアミド (5 2 mg、粗生成物) を、1 ml の THF と NaOH (水溶液) (0 . 2 mL、1 N) に溶解させた。この溶液に、H₂O₂ (0 . 1 mL、H₂O 中 3 0 %) を室温で添加した。混合物を 0 で 1 . 0 時間撹拌し、ゆっくり室温まで温めた。得られた混合物の pH を、HCl (水溶液、1 N) で 3 ~ 4 に調節した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、(R) - 3 - (7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) プロパンアミドを白色固形物として得た (3 0 mg、粗生成物)。 (ES, m/s): 255.2 [M+H]⁺

【 0 3 4 2 】

ステップ 7

(R) - 3 - (7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) プロパンアミド (3 0 mg、粗生成物) を 1 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、Cs₂CO₃ (6 0 mg、0 . 2 4 mmol) と 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6 5 mg、0 . 2 mmol) を室温で添加した。混合物を 1 0 0 で 1 2 時間撹拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、(R) - 3 - ((2 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを油状物質として得た (3 9 mg、粗生成物)。

ステップ 8

(R) - 3 - ((2 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3 9 mg、粗生成物) を 1 ml の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に TFA (0 . 3 mL) を室温で添加した。混合物を室温で 1 . 0 時間撹拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、(R) - 3 - (6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) プロパンアミドを褐色固形物として得た (4 5 mg、粗生成物)。 (ES, m/s): 410.2 [M+H]⁺

【 0 3 4 3 】

20

30

40

50

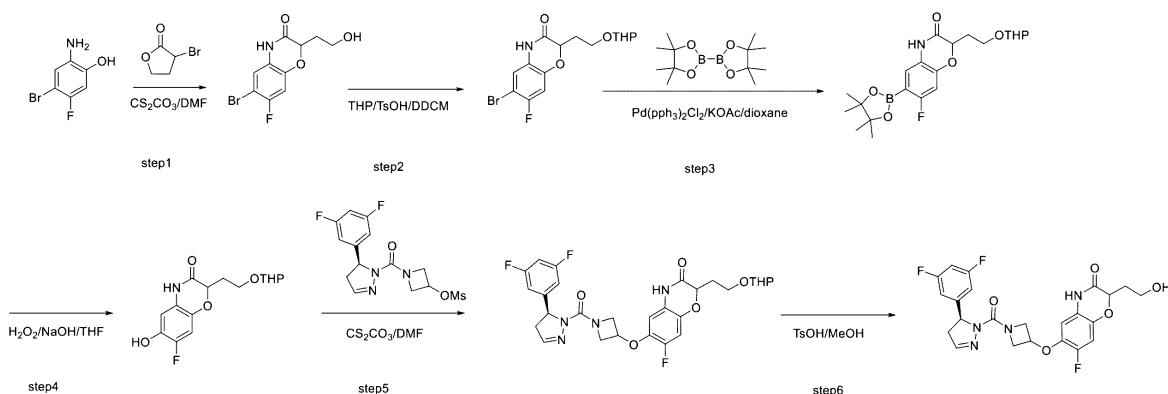
ステップ 9

(R)-3-(6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-2-イル)プロパンアミド(39 mg、粗生成物)を1 mlの乾燥THFと0.1 mlのTEAに溶解させた。この溶液に、5 ml THF中の(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタン(32.2 mg, 0.12)を室温で添加した。混合物を60 °Cで一晩撹拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物245を白色固形物として得た(2.4 mg)。(ES, m/s): 518.2 [M+H]⁺

【0344】

化合物 246: 6-(1-(S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-7-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化215】



【0345】

ステップ 1

2-アミノ-4-ブromo-5-フルオロフェノール(4.4 g、21.4 mmol)、3-ブromोजヒドロフラン-2(3H)-オン(3.9 g、23.5 mmol)とCs₂CO₃(10.5 g、32.1 mmol)をDMF(70 mL)に溶解させた。混合物を80 °Cで15時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 2/1)で精製して、生成物を黄色固形物として得た(4.5 g)。収率72.6%。LC-MS (m/z) 291.2 (M+H)⁺

【0346】

ステップ 2

THP(2.67 g、31 mmol)を、6-ブromo-7-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(4.5 g、15.5 mmol)とTsOH(1.33 g、7.75 mmol)のDCM(80 mL)溶液に添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 8/1)で精製して、生成物を黄色油状物質として得た(8.0 g)。収率100%。LC-MS (m/z) 374.2 (M+H)⁺

【0347】

ステップ 3

6-ブromo-7-フルオロ-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(8.0 g、21.4 mmol)、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)(10.9 g、42.9 mmol)、Pd(PP

10

20

30

40

50

$\text{h}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.5 g, 2.14 mmol) および KOAc (6.3 g, 64.3 mmol) を、 N_2 雰囲気下でジオキサン (100 mL) に添加した。混合物を 100 で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、直接次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 422.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0348】

ステップ4

H_2O_2 (4 mL) を、7-フルオロ-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (4.5 g, 10.7 mmol) と 1N NaOH (4 mL) の THF (60 mL) 溶液に、0 で添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後、1N HCl を添加して pH 6 に調節し、EA を添加し、抽出した。溶媒を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1) で精製して、生成物を黄色固形物として得た (1.7 g)。収率 51.5%。LC-MS (m/z) 334.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

10

【0349】

ステップ5

7-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (710 mg, 2.28 mmol)、(S)-1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イルメタン
スルホネート (820 mg, 2.28 mmol) および Cs_2CO_3 (829 mg, 2.74 mmol) を、DMF (10 mL) に溶解させた。混合物を 100 で 15 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、HPLC で精製して、生成物を黄色固形物として得た (190 mg)。収率 17.3%。LC-MS (m/z) 575.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

【0350】

ステップ6

TsOH (2 mg, 0.009 mmol) を、6-(1-(S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-7-フルオロ-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (50 mg, 0.087 mmol) の MeOH (2 mL) 溶液に添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー (PE/EA = 1/1) で精製して、表題化合物 246 を白色固形物として得た (40 mg)。収率 93.7%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 8.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 6.69-6.62 (m, 1H), 6.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.49-5.39 (m, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.38 (dd, $J = 18.4, 12.0$ Hz, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.30 - 2.05 (m, 2H). LC-MS (m/z) 491.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)

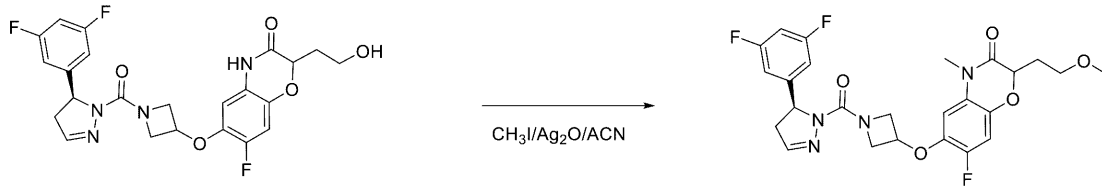
30

【0351】

化合物 247: 6-(1-(S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-7-フルオロ-2-(2-メトキシエチル)-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

【化 2 1 6】

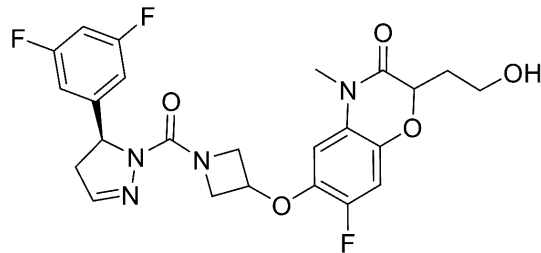


CH₃I (28 mg、0.2 mmol) と Ag₂O (24 mg、0.1 mmol) を、
 6 - ((1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H
 - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 7 - フルオロ - 2 -
 (2 - ヒドロキシエチル) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン
 (10 mg、0.02 mmol) の CAN (2 mL) 溶液に添加した。混合物を室温で
 24 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、TLC (DCM / MeOH = 25 / 1) で精製
 して、表題化合物 247 を白色固形物として得た (2.5 mg)。収率 25.0%。¹H N
 MR (400 MHz, Chloroform-d) 6.91 - 6.61 (m, 5H), 6.44 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz,
 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1
 H), 4.49 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.
 68 - 3.47 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.06-1.
 94 (m, 2H). LC-MS (m/z) 519.5 (M+H⁺)

【 0 3 5 2】

化合物 248 : 6 - ((1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 -
 ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 7 -
 フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチル - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4]
 オキサジン - 3 (4 H) - オン

【化 2 1 7】



表題化合物 248 を、化合物 246 の調製と類似の方法で合成した。収率 25.0%。¹
 H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.78 - 6.58 (m, 3H),
 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 4.68 (dd, J
 = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 18.0, 10.4 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.8 Hz, 1H),
 4.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 4H), 2.
 74-2.66 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 2H). LC-MS (m/z) 505.5 (M+H⁺)

【 0 3 5 3】

化合物 249 : 6 - ((1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 -
 ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 -
 (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 7 - フルオロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキ
 サジン - 3 (4 H) - オン

10

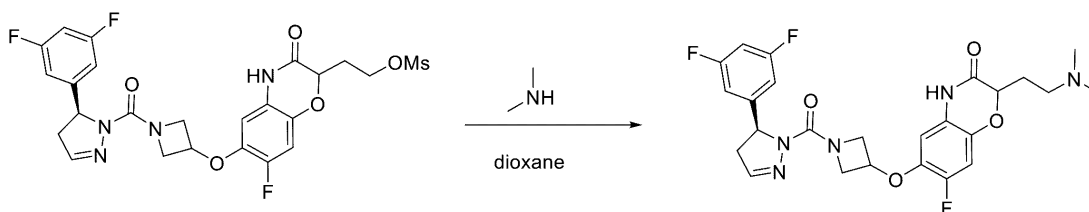
20

30

40

50

【化 2 1 8】

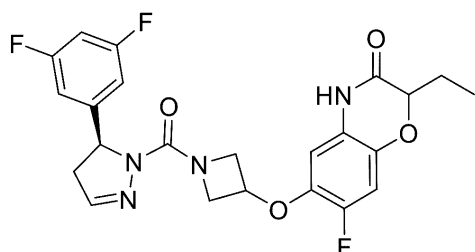


2 - (6 - ((1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) エチルメタンスルホネート (10 mg、0 . 0 1 8 mmol) とジメチルアミン (4 mg、0 . 0 9 mmol) をジオキサン (2 mL) に溶解させた。混合物を 90 ° で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、HPLCで精製して、表題化合物 2 4 9 を白色固形物として得た (2 . 5 mg) 。収率 2 7 . 8 % 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 12.17 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 6.95 - 6.57 (m, 3H), 6.40-6.28 (m, 1H), 5.68 - 5.50 (m, 1H), 5.40-5.21 (m, 1H), 4.92-4.80 (m, 1H), 4.63-4.42 (m, 2H), 4.35-4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.66 (m, 1H), 3.43-3.27 (m, 2H), 3.04-2.63 (m, 7H), 2.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H). LC-MS (m/z) 518.5 (M+H⁺)

【 0 3 5 4】

化合物 2 5 0 : 6 - ((1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【化 2 1 9】



表題化合物 2 5 0 を、化合物 2 4 6 の調製と類似の方法で合成した。収率 1 6 . 3 % 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 9.12 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.69 (m, 3H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52-5.43 (m, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 4.63 - 4.25 (m, 4H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 475.4 (M+H⁺)

【 0 3 5 5】

化合物 2 5 1 : (S) - (3 - ((6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

10

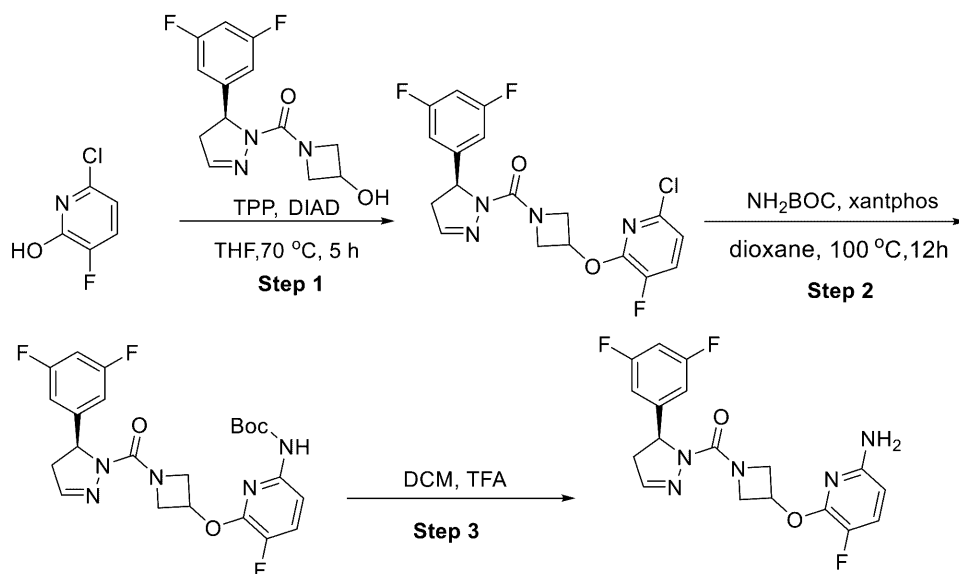
20

30

40

50

【化 2 2 0】



10

【 0 3 5 6】

ステップ 1

6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-オール (200 mg、1.36 mmol) を 3 ml の乾燥 THF に溶解させた。この溶液に、DEAD (328 mg ml、1.63 mmol)、(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン (400 mg、1.423 mmol)、 PPh_3 (540 mg、2.04 mmol) を室温で添加した。混合物を 25 で 12.0 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(S)-(3-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンを白色固形物として得た (300 mg、51%)。 (ES, m/s): 411.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

30

【 0 3 5 7】

ステップ 2

(S)-(3-(6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン (300 mg、0.72 mmol) を 2 ml の乾燥ジオキサンの溶液に溶解させた。この溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33.6 mg ml、0.036 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル (51.4 mg、0.108 mmol)、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_3$ (240 mg、0.74 mmol) を室温で添加した。混合物を 100 で 3 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(S)-(6-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを白色固形物として得た (300 mg、84%)。 (ES, m/s): 411.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

【 0 3 5 8】

ステップ 3

(S)-(6-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (100 mg、0.2 mmol) を、1

50

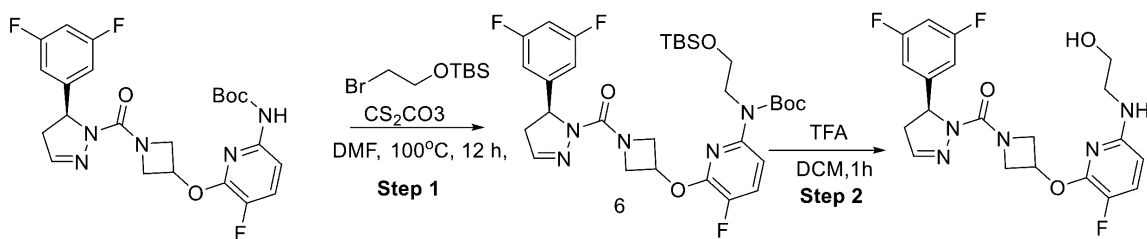
1 ml の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、TFA (0.3 ml) を室温で添加した。混合物を室温で 1.0 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、表題化合物 251 を白色固形物として得た (30 mg)。(ES, m/s): 388.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.66 (m, 4H), 5.37 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.86 - 4.65 (m, 2H), 3.81 (m, 4.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 18.7, 12.2 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H).

【0359】

化合物 252 : (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((3 - フルオロ - 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

10

【化221】



20

【0360】

ステップ 1

(S) - (6 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (200 mg, 0.4 mmol)、(2 - プロモエトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (140 mg, 0.6 mmol) および Pd₂(dba)₃ (33.6 mg, 0.036 mmol) を 2 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、Cs₂CO₃ (240 mg, 0.74 mmol) を室温で添加した。混合物を 100 で 12 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(S) - (3 - ((6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンを白色固形物として得た (300 mg, 84%)。LC-MS (ES, m/s): 650.8 [M+H].

30

【0361】

ステップ 2

(S) - (3 - ((6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン (300 mg) を 1 ml の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、TFA (0.3 ml) を室温で添加した。混合物を室温で 1.0 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、表題化合物 252 を白色固形物として得た (30 mg)。(ES, m/s): 436.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.09 (td, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 6.81 (tdd, J = 6.4, 4.4, 2.1 Hz, 2H), 6.60 (dt, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.19 (ddd, J = 12.2, 8.9, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 11.5, 9.1 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J = 20.5, 11.5, 7.3 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 4H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.69 (dd, J = 18.8, 6.1, 1.8 Hz, 1H).

40

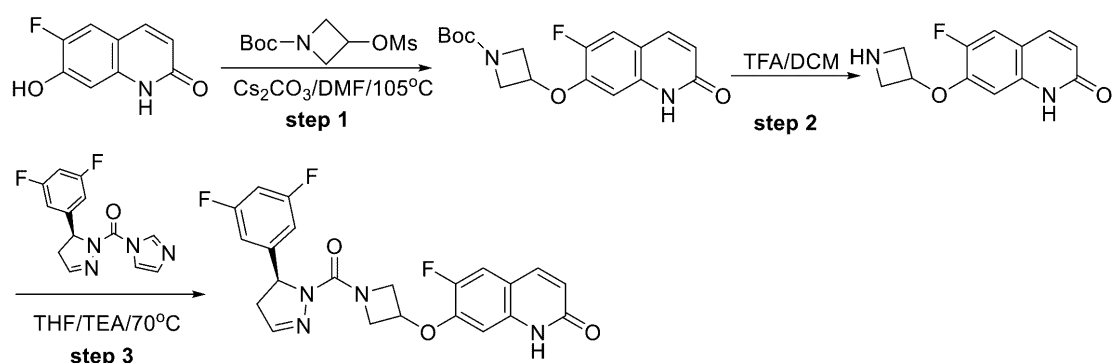
【0362】

化合物 253 : (S) - 7 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 6 -

50

フルオロキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 2 2 2】



10

【 0 3 6 3 】

ステップ 1

6 - フルオロ - 7 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン (1 . 2 g 、 6 . 7 m m o L) と 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 8 5 g 、 1 7 . 3 7 m m o L) を 1 5 m L の D M F に溶解させた。Cs₂CO₃ (3 . 2 8 g 、 1 0 . 0 6 7 m m o L) を添加した。105 で3日間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (1 0 0 % E A) で精製して、1 . 7 g の 3 - ((6 - フルオロ - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを黄色固形物として得た。収率 : 7 6 % 。 LC-MS (m / z) 335.3 [M + H] ⁺ .

20

【 0 3 6 4 】

ステップ 2

3 - ((6 - フルオロ - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (2 4 m g 、 0 . 0 7 2 m m o L) を 2 m L の D C M に溶解させた。この溶液に、2 m L の D C M / T F A (1 / 1) を 0 でゆっくり添加した。室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、7 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 (1 H) - オンを T F A 塩として得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m / z) 235.4 [M + H] ⁺ .

30

【 0 3 6 5 】

ステップ 3

上記の残渣を 2 m L の T H F に溶解させた。0 . 2 m l の T E A と (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (2 0 m g 、 0 . 0 7 2 m m o L) を添加した。混合物を 7 0 で 3 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取 T L C (D C M / M e O H = 1 5 / 1) で精製して、表題化合物 2 5 3 を淡褐色固形物として得た (9 m g 、 2 段階収率 2 8 . 3 %) 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) (ppm) : 12.25 (brs , 1 H) , 7 . 67 (d , J = 9.6 H z , 1 H) , 7.23-7.25 (m , 1 H) , 6.71-6.79 (m , 4 H) , 6.59-6.67 (m , 2 H) , 5.40-5.44 (m , 1 H) , 5.01-5.12 (m , 1 H) , 4.58-4.74 (m , 2 H) , 4.32-4.45 (m , 1 H) , 4.15-4.26 (m , 1 H) , 3.37 (dd , J = 12.0 , 18.8 H z , 1 H) , 2.68 (dd , J = 6.0 , 18.4 H z , 1 H) . LC-MS (ESI) : m / z calcd for C₂₂H₁₇F₃N₄O₃ 442.4 , found 443.5 [M + H] ⁺ .

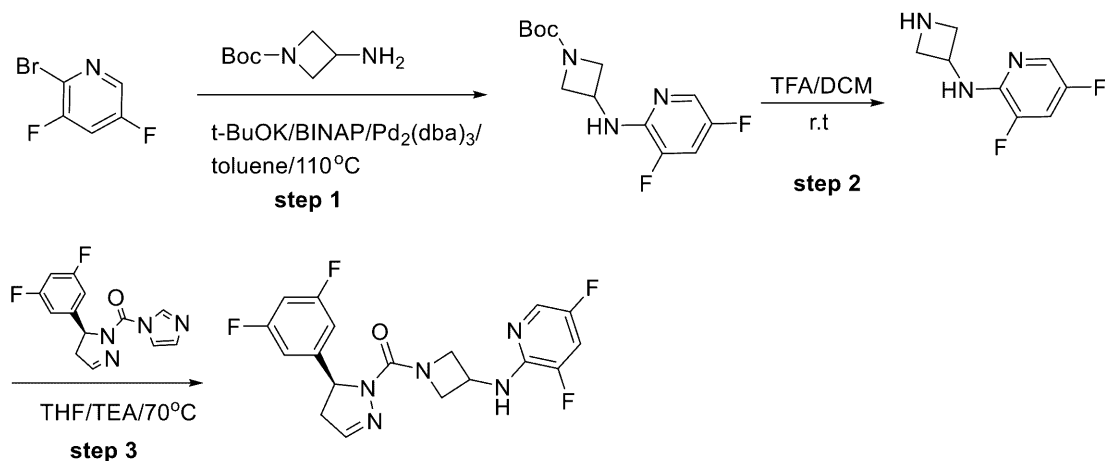
40

【 0 3 6 6 】

化合物 2 5 4 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

50

【化 2 2 3】



10

【0367】

ステップ1

2 - ブロモ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン (1 5 0 m g 、 0 . 7 7 m m o l) 、 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 4 6 . 5 m g 、 0 . 8 5 m m o l) と t - B u O K (1 1 1 m g 、 1 m m o l) を 2 m l の トルエン中で混合した。BINAP (7 0 . 8 m g 、 0 . 1 1 4 m m o l) と Pd₂(dba)₃ (9 6 . 3 m g 、 0 . 1 0 5 m m o l) を添加した。窒素雰囲気下 1 1 0 °C で 1 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (P E / E A = 2 / 1) で精製して、9 0 m g の 3 - ((3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) アミノ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを褐色油状物質として得た。収率 : 4 1 % 。 LC-MS (m / z) 286.3 [M+H]⁺。

20

【0368】

ステップ2

3 - ((3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) アミノ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3 5 m g 、 0 . 1 2 3 m m o l) を 2 m l の D C M に溶解させた。この溶液に、2 m l の D C M / T F A (1 / 1) を 0 °C でゆっくり添加した。室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、さらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m / z) 186.2 [M+H]⁺。

30

【0369】

ステップ3

上記の残渣を 2 m l の T H F に溶解させた。0 . 2 m l の T E A を添加した。(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (2 5 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を添加した。7 0 °C で 1 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取 T L C (P E / E A = 1 / 1) で精製して、1 2 m g の表題化合物 2 5 4 を褐色油状物質として得た。収率 : 3 3 . 8 % 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) (p p m) : 7 . 8 1 (d d , J = 0 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 6 - 7 . 1 1 (m , 1 H) , 6 . 7 3 - 6 . 7 8 (m , 3 H) , 6 . 6 6 - 6 . 7 1 (m , 1 H) , 5 . 2 7 (d d , J = 6 . 4 , 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 7 9 - 4 . 8 8 (m , 1 H) , 4 . 6 6 - 4 . 7 5 (m , 1 H) , 4 . 5 8 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 4 . 5 1 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 5 - 3 . 9 8 (m , 1 H) , 3 . 3 4 (d d , J = 1 2 . 4 , 1 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 6 8 (d d , J = 6 . 8 , 1 8 . 8 H z , 1 H) 。 LC-MS (ESI) : m / z calcd for C₁₈H₁₅F₄N₅O 393.4, found 394.3 [M+H]⁺。

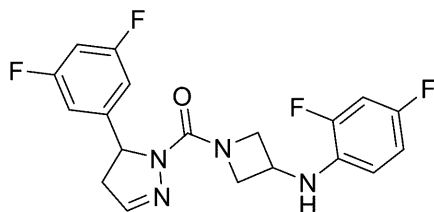
40

【0370】

化合物 2 5 5 : (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

50

【化 2 2 4】



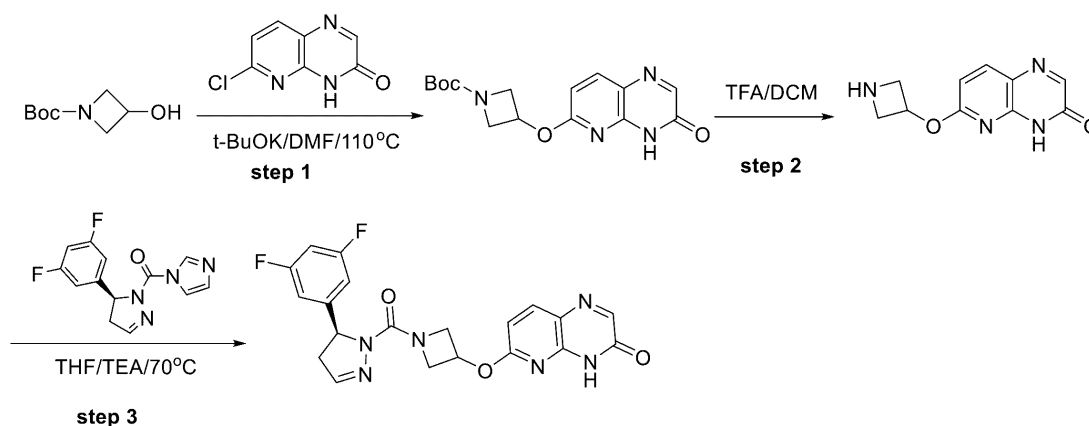
表題化合物 2 5 5 を、化合物 2 5 4 の調製と類似の方法で合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 7.63 - 7.55 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (tt, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.37 - 6.33 (m, 1H), 5.31 (dd, $J = 12.2, 6.5$ Hz, 1H), 5.05-4.81 (m, 4H), 3.38 (ddd, $J = 18.6, 12.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 18.6, 6.5, 1.7$ Hz, 1H). LC-MS (m/z) 393.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

【0 3 7 1】

化合物 2 5 6 : (S) - 6 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 (4 H) - オン

【化 2 2 5】



20

30

【0 3 7 2】

ステップ 1

6 - クロロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 (4 H) - オン (8 0 mg、0 . 4 4 mmol) と 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7 6 . 3 mg、0 . 4 4 mmol) を 2 mL の DMF に溶解させた。t - BuOK (7 4 mg、0 . 6 6 mmol) を添加した。110 で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取 TLC (EA) で精製して、100 mg の淡黄色固形物を得た。収率 : 71 . 5 %。LC-MS (m/z): 319.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0 3 7 3】

ステップ 2 および 3

表題化合物 2 5 6 を、化合物 6 2 で概説した方法にしたがって、6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 (4 H) - オンと (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノンから、12 . 9 % の収率で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 9.63 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.75-6.80 (m, 4H), 6.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.38-5.44 (m, 1H), 5.32 (dd, $J = 6.4, 12.8$ Hz, 1H), 4.59-4.68 (m, 2H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 12.0, 18.4$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 6.4, 18.8$ Hz, 1H). LC-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 426.4, found 427.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

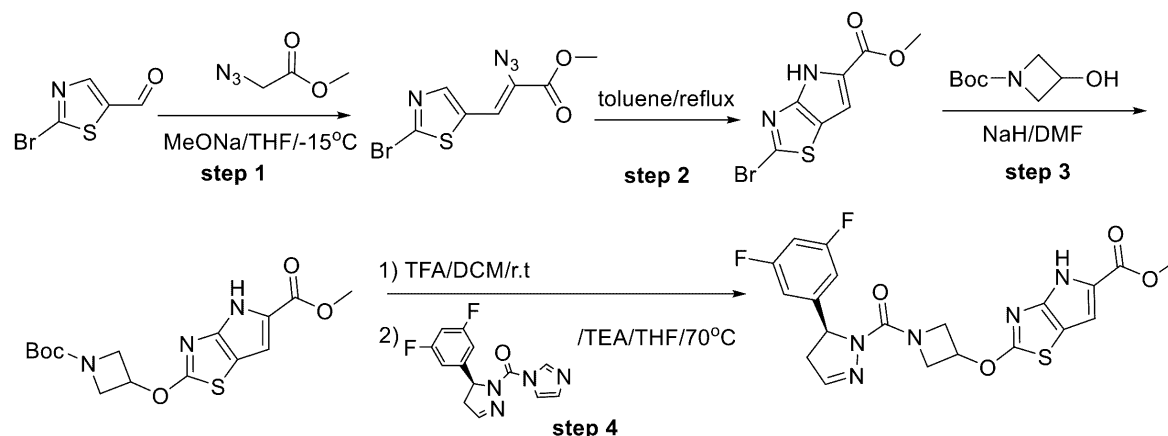
40

50

【0374】

化合物257: (S)-2-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-カルボン酸メチル

【化226】



10

【0375】

ステップ1

MeONaのMeOH溶液11.57ml(5.4M、62.5mmol)を、2-ブロモチアゾール-5-カルバルデヒド(3g、15.625mmol)と2-アジド酢酸メチル(7.2g、62.61mmol)の80mL THF中混合物に、-15でゆっくり添加した。-15で2時間撹拌した。飽和NH₄Cl溶液を添加して反応を終了させ、EtOAcで抽出した(100mL×3)。Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EA=3/1)で精製して、680mgの(Z)-2-アジド-3-(2-ブロモチアゾール-5-イル)アクリル酸メチルを淡黄色固形物として得た。収率:15%。LC-MS(m/z)289.2[M+H]⁺。

20

【0376】

ステップ2

3mLトルエン中の(Z)-2-アジド-3-(2-ブロモチアゾール-5-イル)アクリル酸メチル(680mg、2.28mmol)を、還流トルエン溶液にゆっくり添加した。さらに2時間還流させながら撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EA=4/1)で精製して、585mgの2-ブロモ-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-カルボン酸メチルを淡黄色固形物として得た。収率:98.2%。LC-MS(m/z)261.1[M+H]⁺。

30

【0377】

ステップ3

3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(199.6mg、1.156mmol)を5mLのDMFに溶解させた。NaH(97.1mg、2.43mmol)を、室温で数回に分けて添加した。室温で1時間撹拌した。この溶液に、3mL DMF中の2-ブロモ-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-カルボン酸メチル(150mg、0.577mmol)を添加した。80で3時間撹拌した。水を添加して反応を終了させ、EtOAcで抽出した(20mL×3)。溶媒を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EA=3/1)で精製して、140mgの2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-カルボン酸メチルを淡黄色固形物として得た。収率:68.7%。LC-MS(m/z)298.2[M+H-56]⁺。

40

【0378】

ステップ4

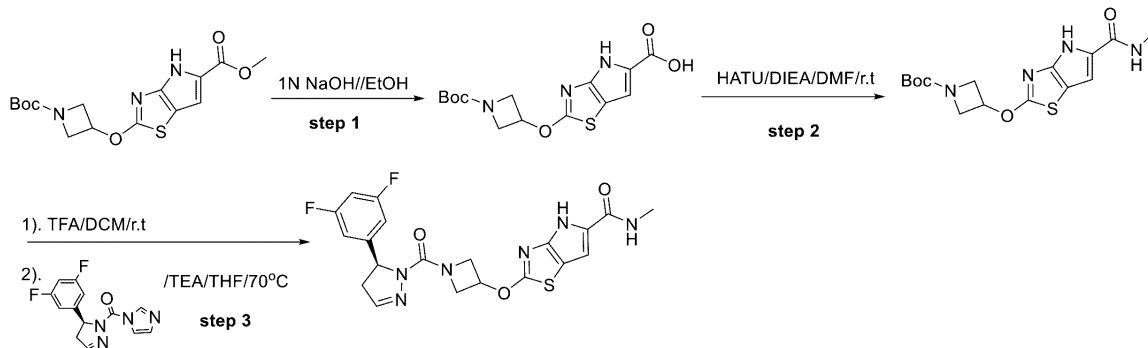
50

2 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 4 H - ピロロ [2 , 3 - d] チアゾール - 5 - カルボン酸メチル (8 0 m g , 0 . 2 2 7 m m o l) を 2 m L の D C M に溶解させた。この溶液に、2 m L の D C M / T F A (1 / 1) を 0 でゆっくり添加した。室温で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、さらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m / z) 254.1 [M + H] ⁺. この残渣を 3 m L の T H F に溶解させた。(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (6 5 m g , 0 . 2 3 5 m m o l) と 0 . 2 m L の T E A を添加した。7 0 で 3 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取 H P L C で精製して、4 7 m g の表題化合物 2 5 7 を白色固形物として得た。収率 : 4 4 . 9 % 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) (p p m) : 9.1 9 (s , 1 H) , 6.98 (d , J = 2.0 H z , 1 H) , 6.66-6.79 (m , 4 H) , 5.43-5.48 (m , 1 H) , 5.2 7 (d d , J = 6.4 , 12.4 H z , 1 H) , 4.55-4.62 (m , 2 H) , 4.33 (d d , J = 2.0 , 10.4 H z , 1 H) , 4.26 (d d , J = 2.4 , 10.8 H z , 1 H) , 3.88 (s , 3 H) , 3.35 (d d d , J = 1.6 , 12.0 , 13.6 H z , 1 H) , 2.69 (d d d , J = 1.6 , 6.4 , 8.4 H z , 1 H) . LC-MS (E S I) : m / z c a l c d f o r C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₅ O ₄ S 461.4 , f o u n d 462.5 [M + H] ⁺.

【 0 3 7 9 】

化合物 2 5 8 : (S) - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - N - メチル - 4 H - ピロロ [2 , 3 - d] チアゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 2 2 7 】



【 0 3 8 0 】

ステップ 1

2 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 4 H - ピロロ [2 , 3 - d] チアゾール - 5 - カルボン酸メチル (3 0 0 m g , 0 . 8 5 m m o l) を、8 m L の E t O H に懸濁させた。6 m L の 1 N N a O H を添加した。窒素雰囲気下 6 0 で 7 時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、1 N H C l で p H 5 に調節した。赤紫色の固形物をろ過し、さらに精製することなく次のステップに使用した。収量 : 1 0 0 m g 。収率 : 3 4 . 7 % 。 LC-MS (m / z) 339.9 [M + H] ⁺.

【 0 3 8 1 】

ステップ 2

生成物を、2 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 4 H - ピロロ [2 , 3 - d] チアゾール - 5 - カルボン酸とメチルアミン塩酸塩から、H A T U を用いるカップリング反応により、収率 6 0 % で調製した。

【 0 3 8 2 】

ステップ 3

表題化合物 6 7 を、化合物 2 5 8 で概説した方法にしたがって、2 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 4 H - ピロロ [2 , 3 - d] チアゾール - 5 - カルボキサミドと (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノンから、2 5 . 6 % の収率

10

20

30

40

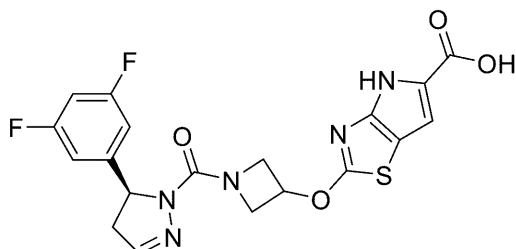
50

で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 9.49 (brs, 1H), 6.67-6.78 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.41-5.52 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 5.6, 12.0 Hz, 1H), 4.51-4.64 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 12.0, 17.6 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.69 (dd, J = 6.8, 18.4 Hz, 1H). LC-MS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₁₈F₂N₆O₃S 460.5, found 461.4 [M+H]⁺.

【0383】

化合物259: (S)-2-((1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-カルボン酸

【化228】

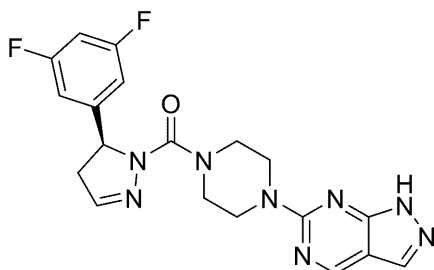


(S)-2-((1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-カルボン酸メチル(28mg、0.06mmol)を、2mLのMeOHに溶解させた。1N NaOH(1mL)を添加した。60℃で10時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、H₂Oに溶解させた。1N HClでpH5に調節した。褐色固形物をろ過し、さらに精製することなく、表題化合物259を得た。収量: 10mg、収率: 37%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 6.97 (s, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.63-6.72 (m, 3H), 5.39-5.44 (m, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 4.45-4.65 (m, 2H), 4.20-4.33 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₁₅F₂N₅O₄S 447.2, found 448.3 [M+H]⁺.

【0384】

化合物260: (S)-(4-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化229】



(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(100mg、0.34mmol)と6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(57.8mg、0.37mmol)を2mLのDMFに溶解させた。0.5mLのDIEAを添加した。マイクロ波処理下150℃で40分間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取TLC(PE/EA=1/2)で精製して、56mgの表題化合物260を白色固形物として得た。収率: 39.9%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 11.41(brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.75-6.96 (m, 3H), 6.60-6.72 (m, 1H), 5.36 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.99-4.10

10

20

30

40

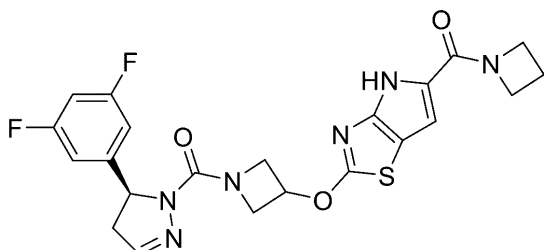
50

(m, 2H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.32 (dd, J = 8.4, 17.2 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 8.8, 17.2 Hz, 1H). Mass (ESI): m/z calcd for C₁₉H₁₈F₂N₈O 412.4, found 413.3 [M+H]⁺.

【0385】

化合物261: (S)-アゼチジン-1-イル(2-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-イル)メタノン

【化230】



10

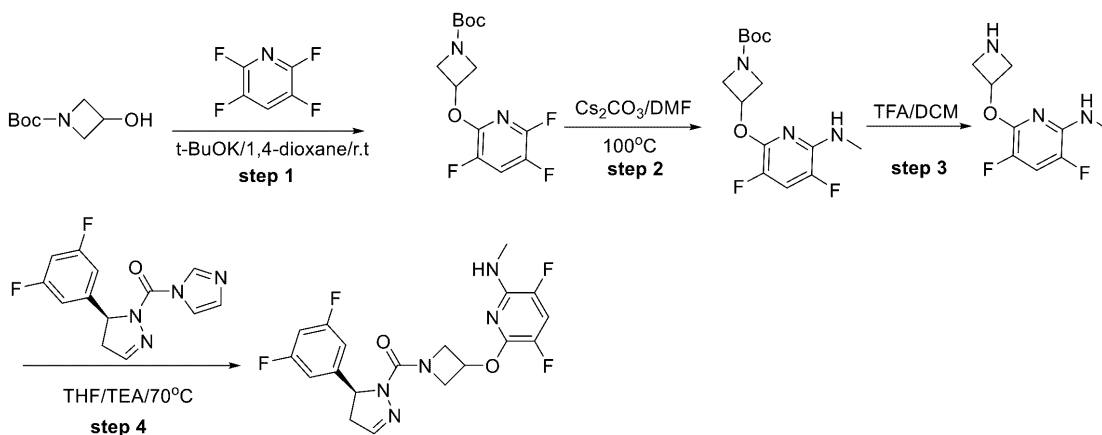
表題化合物261を、化合物67で概説した方法にしたがって、アゼチジンと(S)-2-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-カルボニルクロリドから、46%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 9.47 (brs, 1H), 6.74-6.78 (m, 3H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43-5.48 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 4.52-4.65 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 2H), 4.17-4.34 (m, 4H), 3.34 (ddd, J = 1.6, 12.4, 14.0 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 1.6, 6.4, 8.4 Hz, 1H), 2.38-2.47 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₂₀F₂N₆O₃S 486.5, found 487.3 [M+H]⁺.

20

【0386】

化合物262: (S)-(3-(3,5-ジフルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化231】



30

40

【0387】

ステップ1

2,3,5,6-テトラフルオロピリジン(350 mg、2.32 mmol)、3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(441 mg、2.55 mmol)およびt-BuOK(415.6 mg、3.70 mmol)を、10 mLの1,4-ジオキサン中で混合した。室温で16時間攪拌した。水を添加し、EtOAcで抽出した(30 mL x 3)。溶媒を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 85/

50

15) で精製して、460 mg の 3 - ((3 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を淡黄色固形物として得た。収率：63.9%。LC-MS (m/z) 305.2 [M+H]⁺。

【0388】

ステップ2

3 - ((3 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.66 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (48.8 mg、0.73 mmol) および Cs₂CO₃ (427.6 mg、1.316 mmol) を、5 mL の DMF 中で混合した。100 で 16 時間攪拌した。水を添加し、EtOAc で抽出した (30 mL × 3)。溶媒を蒸発乾固させ、分取 TLC (PE / EA = 4 / 1) で精製して、170 mg の 3 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を淡黄色固形物として得た。収率：81.8%。LC-MS (m/z) 317.1 [M+H]⁺。

10

【0389】

ステップ3

3 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg、0.316 mmol) を 2 mL の DCM に溶解させた。この溶液に、2 mL の DCM / TFA (1 / 1) を 0 でゆっくり添加した。室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、さらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 217.2 [M+H]⁺。

20

【0390】

ステップ4

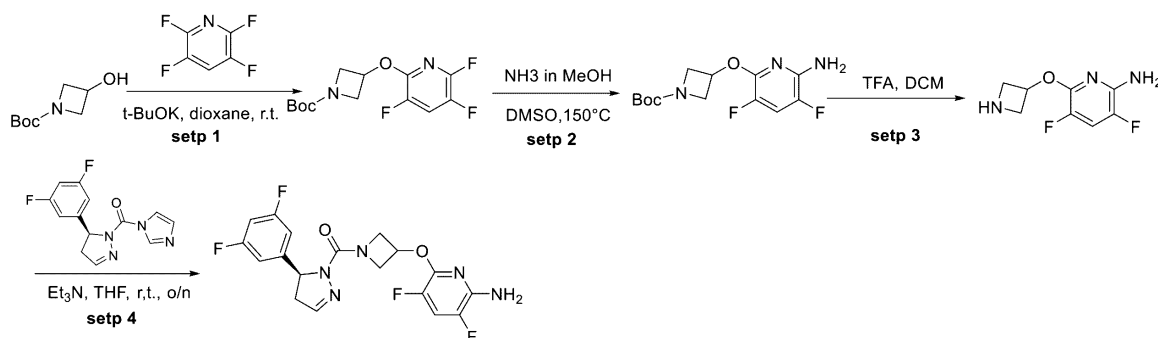
上記の残渣を 2 mL の THF に溶解させた。0.2 mL の TEA を添加した。(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (87 mg、0.315 mmol) を添加した。70 で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取 TLC (PE / EA = 1 / 1) で精製して、80 mg の表題化合物 262 を淡黄色固形物として得た。収率：59.8%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) : 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74-6.79 (m, 3H), 6.66-6.71 (m, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 4.51-4.59 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 3.34 (ddd, J = 2.0, 12.4, 14.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.69 (ddd, J = 2.0, 6.8, 8.4 Hz, 1H)。LC-MS (ESI) : m/z calcd for C₁₉H₁₇F₄N₅O₂ 423.4, found 424.3 [M+H]⁺。

30

【0391】

化合物 263 : (S) - (3 - ((6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化232】



40

【0392】

ステップ1 : 3 - ((3 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジ

50

ン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

2, 3, 5 - トリフルオロピリジン (795 mg, 5.2 mmol) と 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.0 g, 5.8 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (200 mL) 溶液に、t - BuOK (882 mg, 7.8 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して残渣を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) で精製して、表題化合物を白色固形物として得た (1.1 g, 45% 収率)。LCMS (ES, m/z): 305.3 [M+H]⁺.

【0393】

ステップ 2 : 3 - ((6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

3 - ((3 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3.4 g, 11.2 mmol) の DMSO (30 mL) 溶液に、NH₃ の MeOH 溶液 (20 mL, 7 M) を添加した。混合物を 150 で一晩攪拌した。混合物を DCM で抽出、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、表題化合物を黄色固形物として得た (2.0 g, 62%)。 (ES, m/s): 302.1 [M+H]⁺.

【0394】

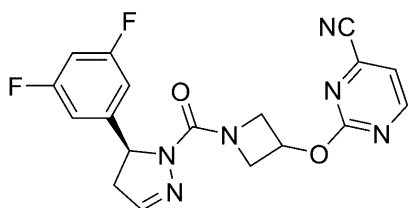
ステップ 3 および 4

表題化合物 72 を、化合物 62 で概説した方法にしたがって、6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - アミン TFA 塩と (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノンから、5% の収率 (2 段階) で調製した。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 - 6.62 (m, 4H), 5.31 - 5.23 (m, 2H), 4.56 - 4.49 (m, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.76 (brs, 2H), 3.34 (dd, J = 18.6, 12.2, 1.5 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.5, 6.5, 1.6 Hz, 1H). Yield: 5% (5 mg), LCMS (ES, m/z): 410.1 [M+H]⁺

【0395】

化合物 264 : (S) - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 4 - カルボニトリル

【化 233】



表題化合物 264 を、化合物 256 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 6.69 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.39 (tt, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z): 385.2 [M+H]⁺.

【0396】

化合物 265 : (S) - 4 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - カルボニトリル

10

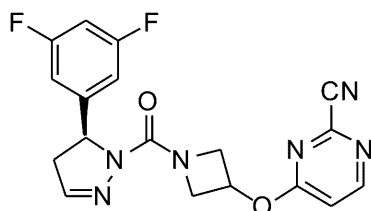
20

30

40

50

【化 2 3 4】

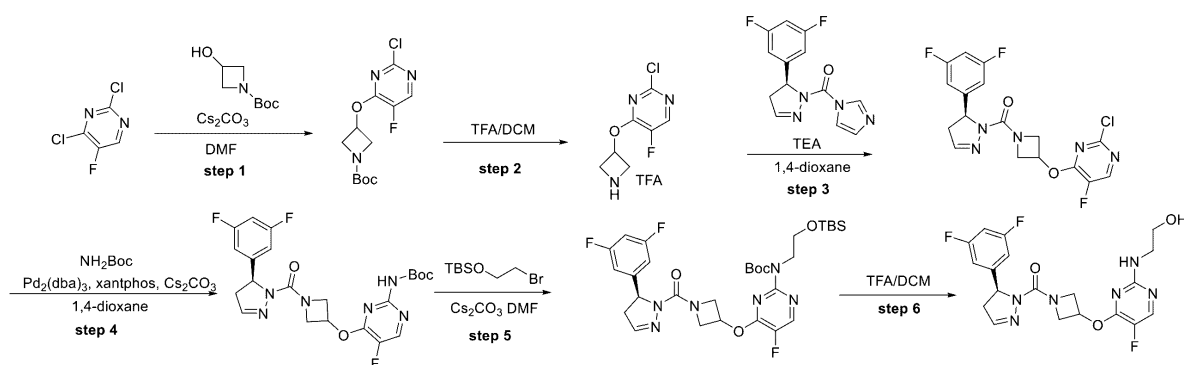


表題化合物 265 を、化合物 256 の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.45 (tt, J = 6.6, 4.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.7, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 18.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z): 385.2[M+H]⁺.

【0397】

化合物 266 : (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

【化 2 3 5】



【0398】

ステップ 1 : 3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルの調製

2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン (5 g, 29.9 mmol) を Cs₂CO₃ (19.5 g, 59.9 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に添加し、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - プチル (5.7 g, 32.9 mmol) を添加した。混合物を 100 で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物を EtOAc / H₂O (50 mL / 50 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、濃縮し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 5 / 1) で精製して、3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - プチル (3.9 g) を無色油状物質として得た (43%)。LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 304.1.

【0399】

ステップ 2 : 4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジンの調製

TFA (5 mL) を、3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - プチル (3.9 g, 12.9 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下蒸発させて、5.2 g の 4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジンを無色油状物質として得た (粗生成物)。LC-MS (ESI) m/z [M

+H]⁺:204.1.

【0400】

ステップ3：(S) - (3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンの調製

(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (3.23 g, 11.7 mmol) を、4 - (アゼチジン - 3 - イル オキシ) - 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン と TEA (3.55 g, 35.1 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (30 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、溶媒を減圧下蒸発させた。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 1/1) で精製して、4.35 g の (S) - (3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンを黄色油状物質として得た (90%)。LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺:412.1.

10

【0401】

ステップ4：(S) - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) (4 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

(2 - プロモエトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (29.1 mg, 0.122 mmol) を、Cs₂CO₃ (66.5 mg, 0.204 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に添加し、(3 - 01) (50 mg, 0.102 mmol) を添加した。混合物を 100 で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を EtOAc/H₂O (50 mL/50 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、濃縮して、(S) - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) (4 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (60 mg) を黄色油状物質として得た。

20

【0402】

ステップ5：(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノンの調製

TFA (5 mL) を、(S) - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) (4 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (60 mg, 0.092 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製して、16 mg の表題化合物 266：(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノンを得た (40%)。LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺:437.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.64 (m, 4H), 5.50 (s, 1H), 5.27 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 4.60 (br, 2H), 4.38-4.26 ((m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H).

30

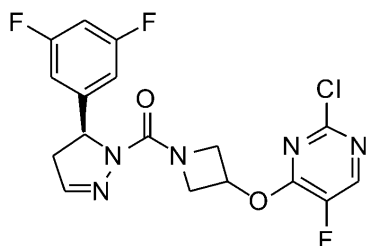
40

【0403】

化合物 267：(S) - (3 - ((2 - クロロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

50

【化 2 3 6】



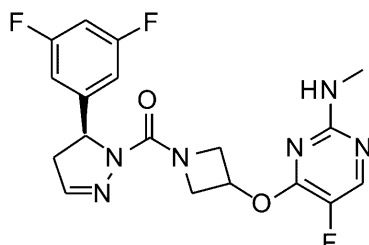
表題化合物 2 6 7 を、化合物 7 5 の調製の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.69 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.50 (tt, J = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z): 412.1[M+H]⁺.

【0 4 0 4】

化合物 2 6 8 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((5 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

表題化合物 2 6 8 を、化合物 2 6 6 の調製と類似の方法にしたがって、化合物 2 6 7 とメチルアミンから、6 8 % の収率で合成した。

【化 2 3 7】

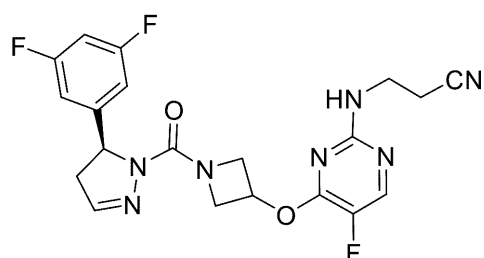


¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 10.25 - 10.01 (br, 1H), 7.80 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.54 (tt, J = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.37 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (ddd, J = 18.7, 6.4, 1.7 Hz, 1H). LC-MS (m/z): 407.2[M+H]⁺.

【0 4 0 5】

化合物 2 6 9 : (S) - 3 - ((4 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) プロパンニトリル

【化 2 3 8】



表題化合物 2 6 9 を、2 6 6 の調製と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, Ch

10

20

30

40

50

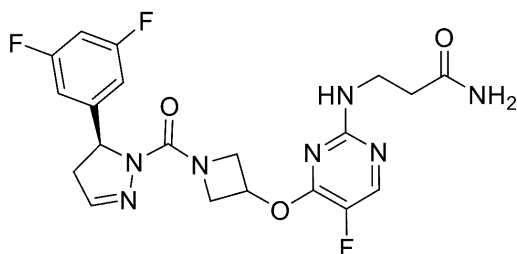
loroform-d) 10.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 - 6.61 (m, 3H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 4.76-4.62 (m, 2H), 4.51 - 4.30 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 3H).

LC-MS (m/z) 446.3(M+H⁺), 収率 12.4%。

【0406】

化合物270: (S)-3-(4-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)プロパンアミド

【化239】



10

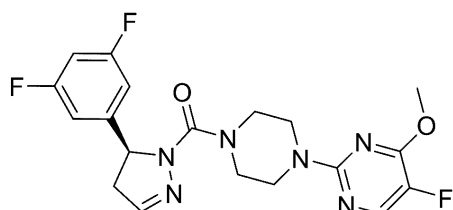
表題化合物270を、1N NaOH溶液を用いる加水分解反応により、化合物269から調製した。収率48.2%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.95 (s, 1H), 6.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.39-5.32 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.36 - 4.09 (m, 2H), 3.64 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H). LC-MS (m/z) 464.3 (M+H⁺).

20

【0407】

化合物271: (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(4-(5-フルオロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン

【化240】



30

(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(100mg、0.34mmol)と2-クロロ-5-フルオロ-4-メトキシピリミジン(60.8mg、0.37mmol)を、2mLの1,4-ジオキサソランに溶解させた。p-トルエンスルホン酸(11.7mg、0.068mmol)を添加した。密閉管中100℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取TLC(PE/EA=1/2)で精製して、35mgの表題化合物を白色固形物として得た。収率:24.5%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.96 (s, 1H), 6.81-6.85 (m, 3H), 6.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.70-3.87 (m, 6H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.32 (dd, J = 12.0, 18.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 10.4, 18.4 Hz, 1H). Mass (ESI): m/z calcd for C₁₉H₁₉F₃N₆O₂ 420.4, found 421.5 [M+H]⁺.

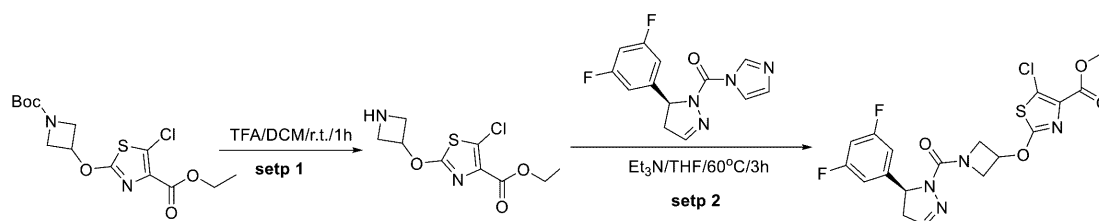
40

【0408】

化合物272: (S)-5-クロロ-2-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)チアゾール-4-カルボン酸エチル

50

【化241】



【0409】

ステップ1

2 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - クロロチアゾール - 4 - カルボン酸エチル (240 mg、0.7 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下濃縮して、2 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 5 - クロロチアゾール - 4 - カルボン酸エチル (174 mg、粗生成物) を TFA 塩として得た。これを直接次のステップに使用した。

【0410】

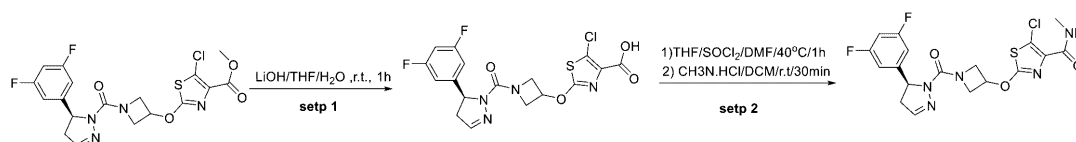
ステップ2

(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (183 mg、0.7 mmol) と 2 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 5 - クロロチアゾール - 4 - カルボン酸エチル (174 mg、粗生成物、0.7 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、Et₃N (0.5 mL、2.0 mmol) を添加した。混合物を70℃で3時間攪拌した。反応が終了したところで、反応混合物を減圧下濃縮して残渣を得た。粗生成物を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) で精製して、表題化合物を白色固形物として得た (220 mg、74% 収率)。LCMS (ES, m/z): 471.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 6.84 - 6.55 (m, 4H), 5.53-5.51 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 16.4 Hz, 1H), 4.63-4.47 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.33 - 4.06 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0411】

化合物 273 : (S) - 5 - クロロ - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - N - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化242】



【0412】

ステップ1

(S) - 5 - クロロ - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) チアゾール - 4 - カルボン酸エチル (180 mg、0.4 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、LiOH (17 g、0.4 mmol) の水 (3 mL) 溶液を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。TLC分析により反応完了を確認した。THFを減圧下蒸発させ、1 N HCl を添加して pH < 5 に調節した。混合物を水 (20 mL) に注いで、DCM で抽出した (3 × 10 mL)。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧下濃縮して、(S) - 5 - クロロ - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 -

10

20

30

40

50

ル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) チアゾール - 4 - カルボン酸を白色固形物として得た (170 mg、粗生成物)。

【0413】

ステップ2

(S) - 5 - クロロ - 2 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) チアゾール - 4 - カルボン酸 (50 mg、0.11 mmol) を 10 ml の乾燥 THF に溶解させた溶液に、DMF (触媒量) を添加した。この溶液に、SO₂Cl₂ (0.738 g、6.42 mmol) を 0 でゆっくり添加した。混合物を 1 時間攪拌後、減圧下濃縮して粗生成物を残渣として得た。残渣を DCM (100 mL) に溶解させ、メチルアミン塩酸塩 (13.5 mg、0.2 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌後、減圧下濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) で精製して、表題化合物 273 を得た (12 mg、24%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 6.90 (brs, 1H), 6.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.66 (m, 3H), 5.42 - 5.36 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 6.4, 12.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.4, 12.2, 1.6 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.71 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LCMS (ES, m/z): 456.9 [M+H]⁺.

10

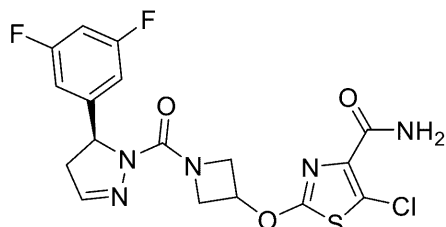
【0414】

化合物 274 : (S) - 5 - クロロ - 2 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) チアゾール - 4 - カルボキサミド

20

SN - 115 - 14

【化243】



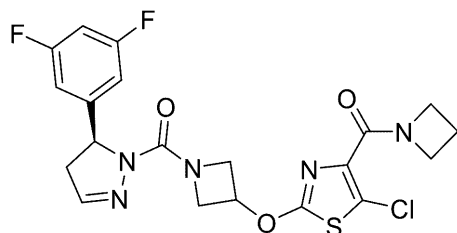
30

表題化合物 274 を、化合物 273 の調製と類似の方法で調製した。収率：30%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 6.83 - 6.63 (m, 4H), 5.68 (brs, 1H), 5.42 - 5.36 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 6.4, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.45 (m, 2H), 4.39 - 4.11 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.4, 12.4, 1.6 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). LCMS (ES, m/z): 442.8 [M+H]⁺.

【0415】

化合物 275 :

【化244】



40

表題化合物 275 を、化合物 273 の調製と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) 6.87 - 6.65 (m, 4H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.

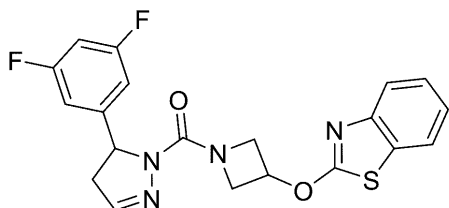
50

10 (m, 3H), 3.36 (dd, J = 17.3, 12.3 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H). Yield: 45% (12.1 mg). LCMS (ES, m/z): 482.1 [M+H]⁺.

【0416】

化合物276: (3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化245】



10

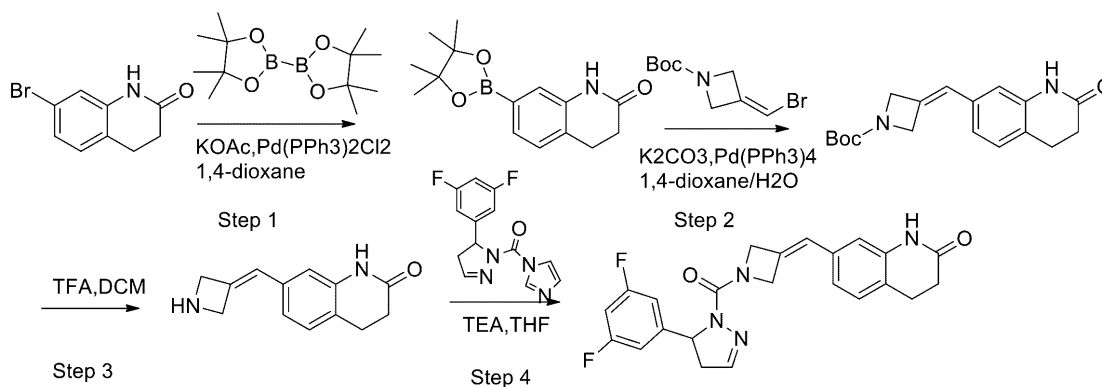
表題化合物276を、化合物203の調製と類似の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.67 (dddd, J = 7.9, 7.4, 1.2, 0.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 3H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 5.59 (dt, J = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46 - 4.23 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 18.5, 6.1 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 414.6 [M+H]⁺.

【0417】

20

化合物277: 7-((1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イリデン)メチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化246】



30

【0418】

ステップ1

7-ブromo-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(100 mg、0.44 mmol)を5 mlの乾燥1,4-ジオキサに溶解させ、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)(223 mg、0.88 mmol)、KOAc(130 mg、1.32 mmol)、およびPd(PPh₃)₂Cl₂(32 mg、0.04 mmol)を添加した。混合物を80 °Cで一晩攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンを得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 274.15(M+H⁺).

40

【0419】

ステップ2

7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(120 mg)を5 mlの1,4-ジオキ

50

サン / H₂O に溶解させ、3 - (ブロモメチレン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (90 mg、0.36 mmol)、K₂CO₃ (150 mg、1.08 mmol)、および Pd (PPh₃)₄ (83 mg、0.072 mmol) を添加した。混合物を 80 で 2 時間 攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EA / PE = 1 : 1) で精製して、3 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を黄色固形物として得た (58 mg)。LC-MS (m/z) 315.16 (M+H⁺)

【 0 4 2 0 】

ステップ 3

3 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (58 mg、0.18 mmol) を 3 ml の DCM に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (210 mg、1.8 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間 攪拌した。混合物を濃縮して、7 - (アゼチジン - 3 - イリデンメチル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オントリフルオロ酢酸塩を得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 215.15 (M+H⁺)。

【 0 4 2 1 】

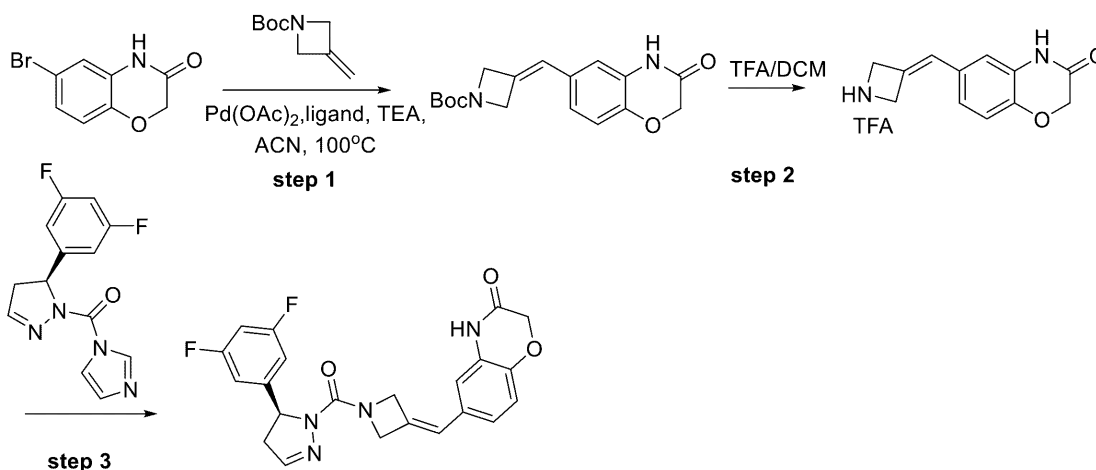
ステップ 4

7 - (アゼチジン - 3 - イリデンメチル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン、(1 H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン (45 mg、0.16 mmol) および TEA (0.4 ml) を THF (5 ml) に溶解させ、65 で 6 時間 攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。分取 HPLC により精製して、表題化合物 277 を得た (0.6 mg、2 段階収率 0.8%)。LC-MS (m/z) 423.16 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.05 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 - 6.64 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 5.11 - 5.10 (m, 2H), 4.90 - 4.80 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 18.6, 11.7 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (dd, J = 18.6, 5.8 Hz, 1H), 2.65 (m, J = 7.5 Hz, 2H)。

【 0 4 2 2 】

化合物 278 : 6 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【 化 2 4 7 】



【 0 4 2 3 】

ステップ 1

6 - ブロモ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (100 mg、0.44 mmol) を 5 ml の ACN に溶解させ、3 - メチレンアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (149 mg、0.88 mmol)、Pd (OAc)₂ (10

10

20

30

40

50

mg、0.044 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(27 mg、0.08 mmol)およびTEA(133 mg、1.32 mmol)を添加した。混合物を100 で3時間撹拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE = 1:1)で精製して、3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た(100 mg)。LC-MS (m/z) 316.14(M+H⁺)

【0424】

ステップ2

3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(100 mg、0.32 mmol)を6 mlのDCMに溶解させ、トリフルオロ酢酸(1.5 ml)を添加した。混合物を室温で4時間撹拌した。混合物を濃縮して、6-(アゼチジン-3-イリデンメチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オントリフルオロ酢酸塩を得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z) 216.15(M+H⁺)

【0425】

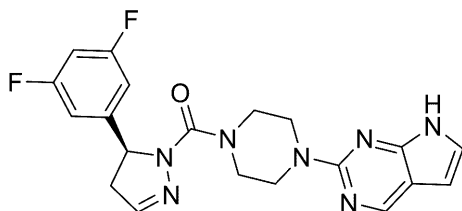
ステップ3

6-(アゼチジン-3-イリデンメチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン、(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン(73 mg)およびTEA(0.4 mL)をTHF(10 ml)に溶解させ、65 で6時間撹拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物278を得た(15 mg、3段階収率8%)。LC-MS (m/z) 425.13(M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.68 (s, 1H), 7.11 (tt, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (brs, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 6.76-6.74 (m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.73 (brs, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H).

【0426】

化合物279: (S)-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化248】



表題化合物279を、化合物271で概説した方法にしたがって、2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンと(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノンから、3.9%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.93(brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 3H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 10.0, 11.6 Hz, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 4H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.31 (ddd, J = 2, 11.6, 13.6 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 1.6, 10.0, 11.6 Hz, 1H). Mass (ESI): m/z calcd for C₂₀H₁₉F₂N₇O 411.4, found 412.3 [M+H]⁺.

10

20

30

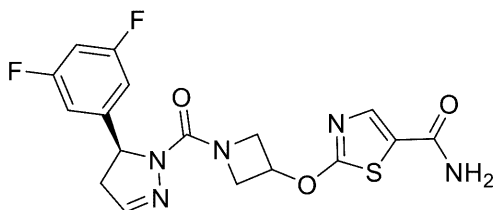
40

50

【 0 4 2 7 】

化合物 2 8 0 : (S) - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) チアゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 2 4 9 】



10

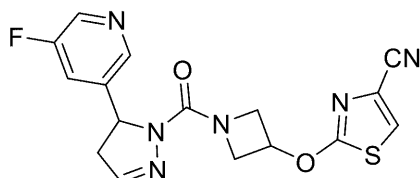
表題化合物 2 8 0 を、化合物 2 0 3 で概説した方法にしたがって、2 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ)チアゾール - 5 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩と (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル)メタノンから調製した。LC-MS (m/z) 408.4 (M+H⁺) ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.54 (s, 1H), 6.78 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 6.72-6.66 (m, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.8 Hz, 1H).

20

【 0 4 2 8 】

化合物 2 8 1 : 2 - ((1 - (5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) チアゾール - 4 - カルボニトリル

【 化 2 5 0 】



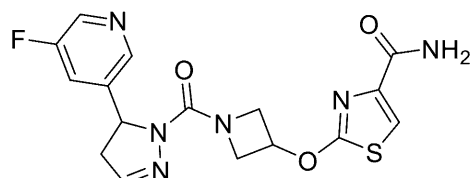
30

表題化合物 9 0 を、化合物 2 0 3 で概説した方法にしたがって、2 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ)チアゾール - 4 - カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩と (5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル)メタノンから調製した。LC-MS (m/z) 373.4 (M+H⁺) LC-MS (m/z) 395.5 (M+H⁺) ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.43 (brs, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 4.57 (brs, 2H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.44 (ddd, J = 18.7, 12.3, 1.7 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 18.7, 6.8, 1.7 Hz, 1H).

【 0 4 2 9 】

化合物 2 8 2 : (S) - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) チアゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 2 5 1 】



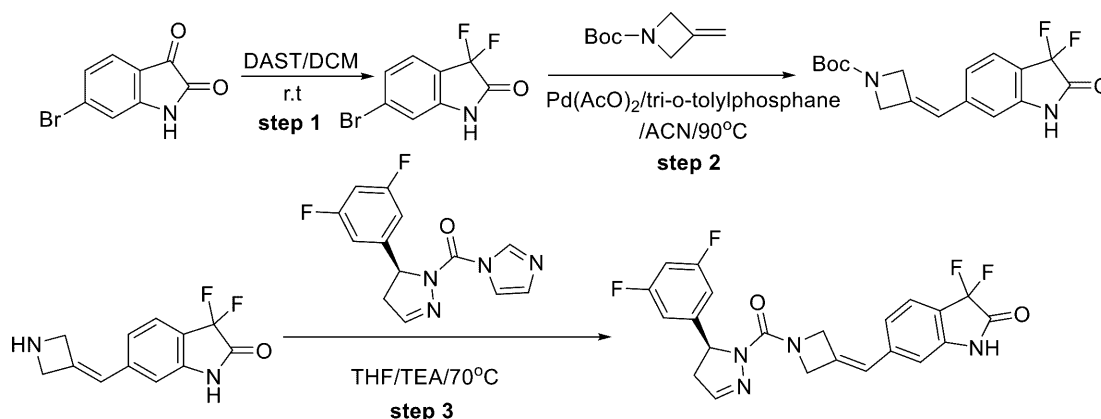
50

表題化合物 282 を、1 N NaOH を用いる加水分解反応により、化合物 281 から調製した。2 LC- LC-MS (m/z) 391.4 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.65 (s, 1H), 6.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 3.37 (ddd, J = 18.7, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 18.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H).

【0430】

化合物 283 : (S) - 6 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロインドリン - 2 - オン

【化252】



【0431】

ステップ1

6 - プロモインドリン - 2 , 3 - ジオン (1 g 、 4 . 4 4 m m o L) を 2 m L の D C M に溶解させた。この懸濁液に、D A S T (1 . 7 8 g 、 1 1 . 0 4 m m o L) を 0 でゆっくり添加した。室温で窒素雰囲気下 1 6 時間攪拌した。水を添加して反応を終了させ、DCMで抽出した (5 0 m L × 3) 。有機層を合わせて、蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (P E / E A = 4 / 1) で精製して、0 . 5 g の 6 - プロモ - 3 , 3 - ジフルオロインドリン - 2 - オンを赤色固形物として得た。収率 : 4 5 . 6 % 。 LC-MS (m / z) 249.1 [M+H]⁺。

【0432】

ステップ2

6 - プロモ - 3 , 3 - ジフルオロインドリン - 2 - オン (1 4 0 m g 、 0 . 5 7 m m o L) 、 3 - メチレンアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 1 5 m g 、 0 . 6 8 m m o L) および D I E A (0 . 1 9 m L) を、5 m L の C H ₃ C N に溶解させた。P d (A c O) ₂ (1 2 . 8 m g 、 0 . 0 5 7 m m o L) とトリ - o - トリルホスファン (3 5 m g 、 0 . 1 1 5 m m o L) を添加した。窒素雰囲気下 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (P E / E A = 7 / 1) で精製して、1 0 0 m g の 3 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 2 - オキシインドリン - 6 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを淡黄色固形物として得た。収率 : 4 3 . 8 % 。 LC-MS (m / z) 337.2 [M+H]⁺。

【0433】

ステップ3

3 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 2 - オキシインドリン - 6 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3 5 m g 、 0 . 1 0 4 m m o L) を 2 m L の D C M に溶解させた。この溶液に、2 m L の D C M / T F A (1 / 1) を 0 でゆっくり添加した。室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、さらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m / z) 237.1 [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

【 0 4 3 4 】

ステップ 4

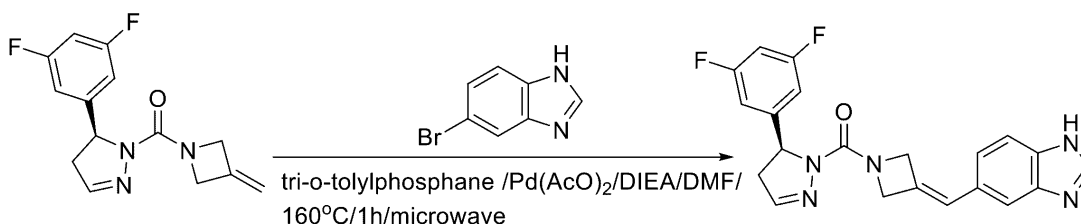
上記の残渣を 2 mL の THF に溶解させ、0.2 mL の TEA を添加した。(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (28.7 mg、0.104 mmol) を添加した。70 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、分取 TLC (PE/EAc = 1/1) で精製して、25 mg の表題化合物 283 を白色固形物として得た。収率：53%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.86 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.61-6.67 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.94-5.09 (m, 4H), 3.41 (ddd, J = 1.6, 12.4, 13.6 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 1.6, 6.4, 7.6 Hz, 1H). LC-MS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₁₆F₄N₄O₂ 444.4, found 445.3 [M+H]⁺.

10

【 0 4 3 5 】

化合物 284 : (S) - (3 - ((1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【 化 2 5 3 】



20

6 - プロモ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (8.5 mg、0.043 mmol) と (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - メチレンアゼチジン - 1 - イル) メタノン (10 mg、0.036 mmol) に、Pd(AcO)₂ (5 mg) とトリ - o - トリルホスファン (1.8 mg、0.006 mmol) を添加した。0.2 mL の DIEA を添加した。マイクロ波処理下 160 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 9/1) で精製して、表題化合物 284 を橙色固形物として得た (6 mg、42.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 12.8, 18.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 6.8, 18.0 Hz, 1H). LC-MS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₁₇F₂N₅O 393.4, found 394.3 [M+H]⁺.

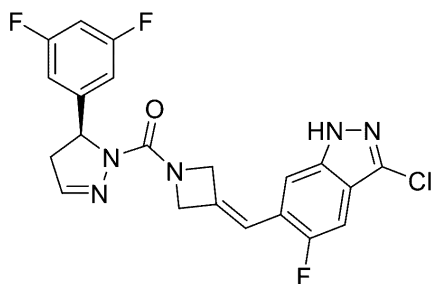
30

【 0 4 3 6 】

化合物 285 : (S) - (3 - ((3 - クロロ - 5 - フルオロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

40

【化 2 5 4】

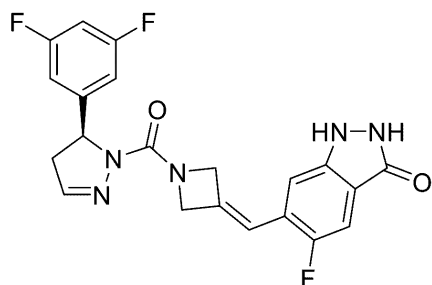


表題化合物 2 8 5 を、化合物 2 8 4 の調製と類似の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 7.71-7.68 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.30 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).

【0 4 3 7】

化合物 2 8 6 : (S) - 6 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) - 5 - フルオロ - 1 H - 3 1 5 - インダゾール - 3 - オン

【化 2 5 5】

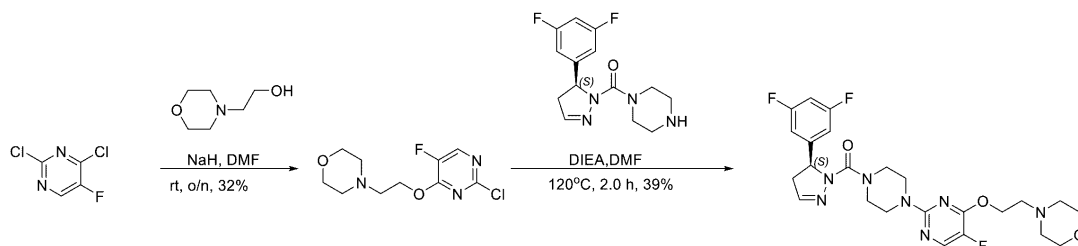


表題化合物 2 8 6 を、化合物 2 8 4 の調製と類似の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 7.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 5.30 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H).

【0 4 3 8】

化合物 2 8 7 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

【化 2 5 6】



【0 4 3 9】

ステップ 1 : 4 - (2 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) エチル) モルホリン

2 - モルホリノエタン - 1 - オール (8 6 3 mg、7 . 1 3 mmol) を 2 0 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、NaH (2 6 3 mg、6 . 5 7 mmol) を窒素雰

10

20

30

40

50

雰囲気下で添加した。混合物を0で0.5時間攪拌した。これに、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(1.0g、5.98mmol)を添加し、混合物を室温でさらに一晩攪拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を黄色油状物質として得た(500mg、32%)。(ES, m/s): 262.1 [M+H]⁺

【0440】

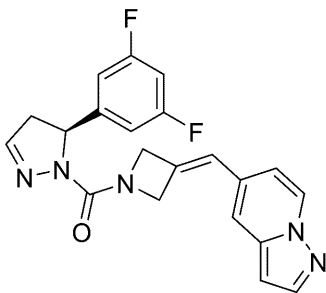
ステップ2: (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(4-(5-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン

(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(295mg、1.00mmol)を5mlの乾燥DMFに溶解させた。この溶液に、4-(2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)オキシ)エチル)モルホリン(261mg、1.00mmol)とDIEA(260mg、2.00mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を120で2.0時間攪拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物287を白色固形物として得た(200mg、39%)。(ES, m/s): 520.2[M+H]⁺ ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.47 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 6H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 4H).

【0441】

化合物288: (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチレン)アゼチジン-1-イル)メタノン

【化257】



表題化合物288を、化合物284で概説した方法にしたがって、5-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジンと(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-メチレンアゼチジン-1-イル)メタノンから、50%の収率で調製した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 14.0 Hz, 2H), 4.86 (q, J = 14.0 Hz, 2H), 3.37 (ddd, J = 1.6, 12.0, 13.6 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 1.6, 6.8, 8.0 Hz, 1H). LC-MS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₁₇F₂N₅O 393.4, found 394.3 [M+H]⁺.

【0442】

化合物289: (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-イル)メタノン

10

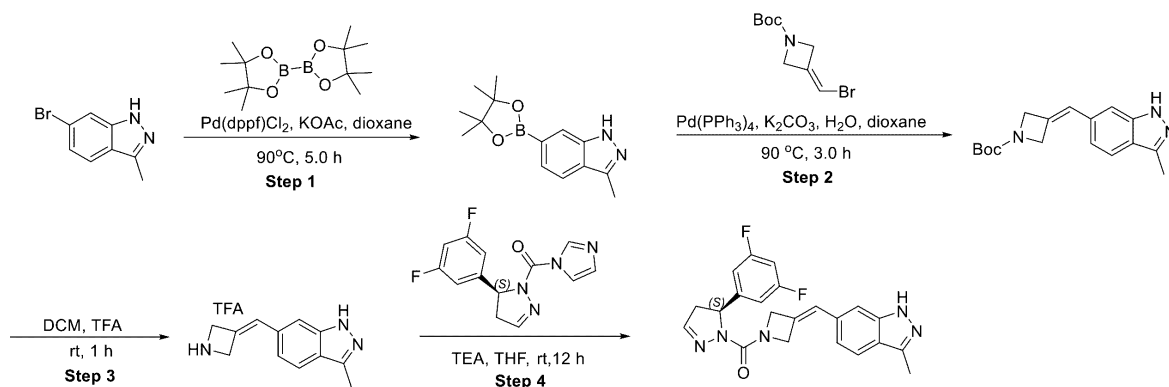
20

30

40

50

【化 2 5 8】



10

【0 4 4 3】

ステップ 1

6 - プロモ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (1 0 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) を 1 0 m l の乾燥ジオキサソランに溶解させた。この溶液に、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) (2 4 1 m g 、 0 . 9 5 m m o l) 、 Pd (d p p f) C l ₂ (5 2 m g 、 0 . 0 7 m m o l) 、 A c O K (1 4 0 m g 、 1 . 0 1 m m o l) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 9 0 °C で 5 . 0 時間攪拌した。混合物をろ過、減圧下濃縮して、3 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールを褐色油状物質として得た (4 0 0 m g 、 粗生成物) 。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z): 259.2 [M+H]⁺。

20

【0 4 4 4】

ステップ 2

3 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (4 0 0 m g 、 粗生成物) を、1 5 m l のジオキサソランと 4 m l の H₂O に溶解させた。この溶液に、Pd (P P h ₃)₄ (8 2 m g 、 0 . 0 7 m m o l) 、 K₂CO₃ (1 9 7 m g 、 1 . 4 3 m m o l) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 9 0 °C で 3 . 0 時間攪拌した。得られた溶液を H₂O に添加し、EA で抽出した。有機層を食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2 0 m g の 3 - ((3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを黄色固形物として得た (2 段階収率 : 1 4 %) 。LC-MS (m/z): 300.2 [M+H]⁺。

30

【0 4 4 5】

ステップ 3

3 - ((3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l) を 1 0 m l の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、TFA (1 m l) を室温で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して、6 - (アゼチジン - 3 - イリデンメチル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾールの TFA 塩を褐色油状物質として得た (3 0 m g 、 粗生成物) 。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (m/z): 200.2 [M+H]⁺。

40

【0 4 4 6】

ステップ 4

6 - (アゼチジン - 3 - イリデンメチル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (2 0 m g 、 粗生成物) を 1 0 m l の乾燥 THF に溶解させた。この溶液に、TEA (0 . 5 m l) 、 3 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (2 2 m g 、 0 . 0 8 m m o l) を室温で添加した。混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。分取 HPLC で精製

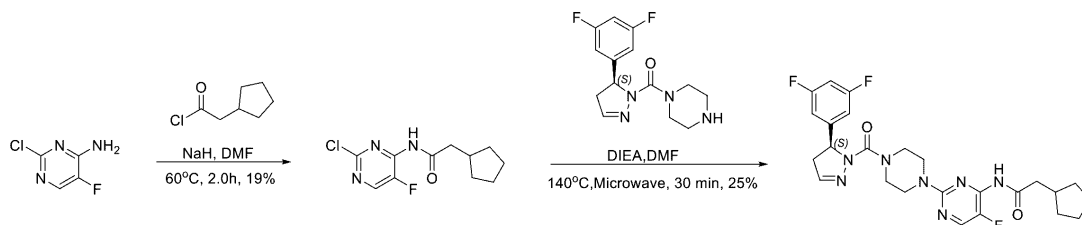
50

して、1 mg の表題化合物 289 を白色固形物として得た (収率: 4%)。LC-MS (m/z): 408.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.13 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.26 - 6.18 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 5.13 - 4.95 (m, 2H), 4.94 - 4.76 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.44 - 3.30 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 1H).

【0447】

化合物 290: (S) - 2 - シクロペンチル - N - (2 - (4 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アセトアミド

【化259】



10

表題化合物 290 を、化合物 225 で概説した方法にしたがって、(S) - 2 - シクロペンチル - N - (2 - (4 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アセトアミドと N - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 2 - シクロペンチルアセトアミドから、灰色固形物として得た (21.8 mg, 25%)。 (ES, m/s): 416.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.27 (brs, 1H), 8.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 4H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 2H).

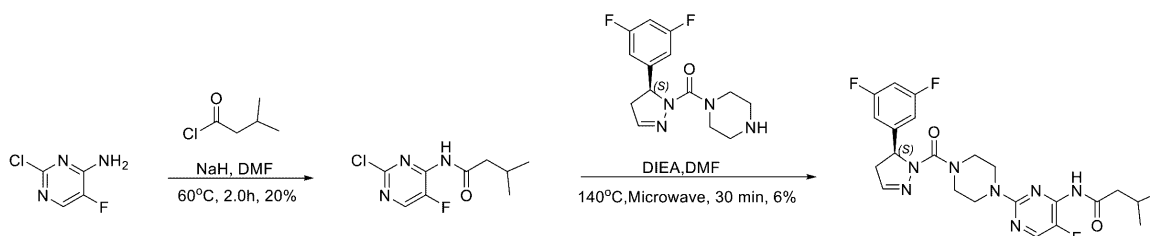
20

【0448】

化合物 291: (S) - N - (2 - (4 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド

30

【化260】



40

表題化合物 291 を、化合物 225 で概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノンと N - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミドから、灰色固形物として得た (5.4 mg, 6%)。 (ES, m/s): 490.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.46 (brs, 1H), 8.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 5.43-5.39 (m, 1H), 3.90-3.59 (m, 8H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 3H), 1.10-1.03 (m, 3H)

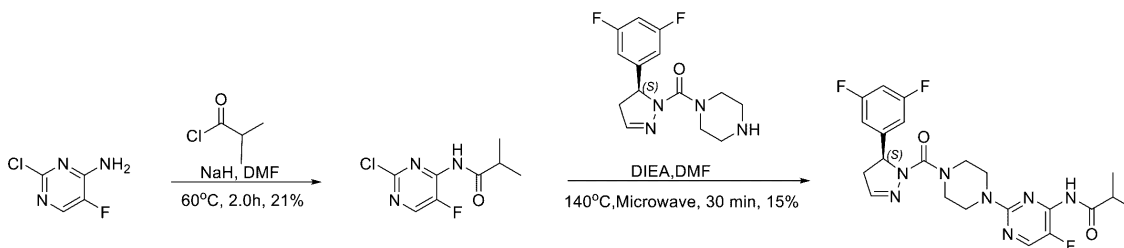
【0449】

化合物 292: (S) - N - (2 - (4 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルブタンアミド

50

5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フル
オロピリミジン - 4 - イル) イソブチルアミド

【化 2 6 1】



10

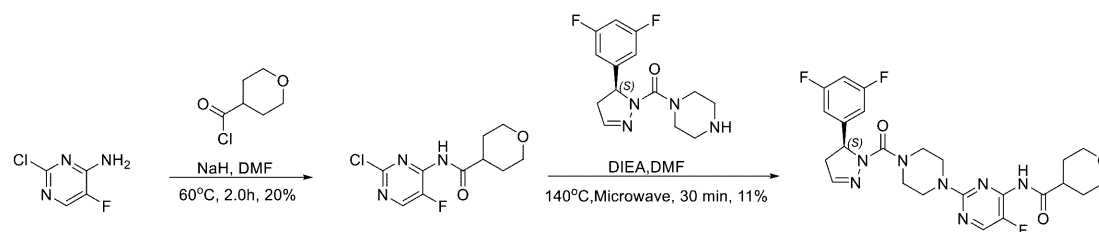
表題化合物 205 を、化合物 199 で概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノンと N - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) イソブチルアミドから、白色固形物として得た (13.0 mg、15%)。 (ES, m/s): 476.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.26 (brs, 1H), 8.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.28-5.18 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0450】

20

化合物 293 : (S) - N - (2 - (4 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フル
オロピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

【化 2 6 2】



30

表題化合物 293 を、化合物 225 で概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノンと N - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミドから、白色固形物として得た (10.0 mg、11%)。 (ES, m/s): 518.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.31 (brs, 1H), 8.32 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 5.26-5.19 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 4H)。

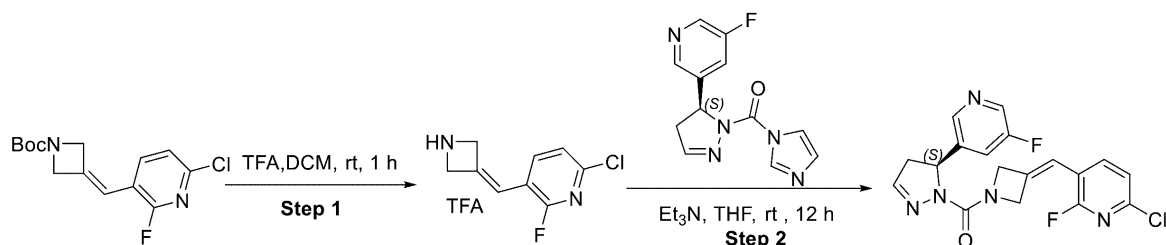
40

【0451】

化合物 294 : (S) - (3 - ((6 - クロロ - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチ
レン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジ
ヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

50

【化 2 6 3】



【 0 4 5 2】

10

ステップ 1

3 - ((6 - クロロ - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (135 mg、0.45 mmol) を 10 ml の乾燥 DCM に溶解させた。この溶液に、TFA (2 mL) を室温で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して、3 - (アゼチジン - 3 - イリデンメチル) - 6 - クロロ - 2 - フルオロピリジン TFA 塩として得た (200 mg、粗生成物)。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【 0 4 5 3】

ステップ 2

3 - (アゼチジン - 3 - イリデンメチル) - 6 - クロロ - 2 - フルオロピリジン (200 mg、粗生成物) を 10 ml の乾燥 THF に溶解させた。この溶液に、TEA (1 mL) と SM2 (98 mg、0.38 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、85 mg の 294 : (S) - (3 - ((6 - クロロ - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン を白色固形物として得た (収率 : 58%)。LC-MS (m/z): 390.2 [M + H] ⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.44 - 8.35 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 12.3, 6.7 Hz, 1H), 5.10 - 4.76 (m, 4H), 3.44 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.8 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 18.5, 6.7, 1.8 Hz, 1H)。

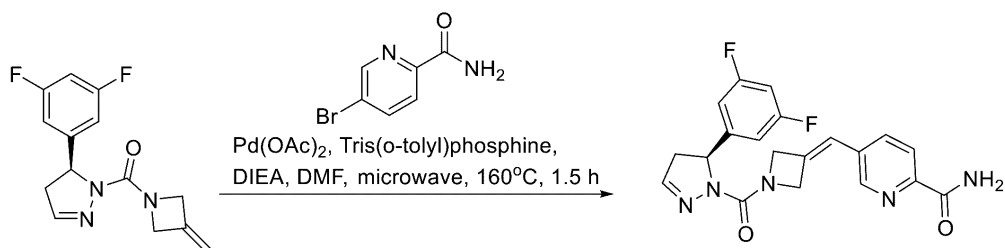
20

30

【 0 4 5 4】

化合物 295 : (S) - 5 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) ピコリンアミド

【化 2 6 4】



40

(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - メチレンアゼチジン - 1 - イル) メタノン (45 mg、0.16 mmol) を 2.5 ml の DMF に溶解させた。この溶液に、5 - プロモピコリンアミド (30 mg、0.15 mmol)、Pd (OAc) ₂ (7 mg、0.03 mmol)、DIEA (38 mg、0.29 mmol)、トリス (o - トリル) ホスフィン (18 mg、0.06 mmol) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を、マイクロ波処理下 160

50

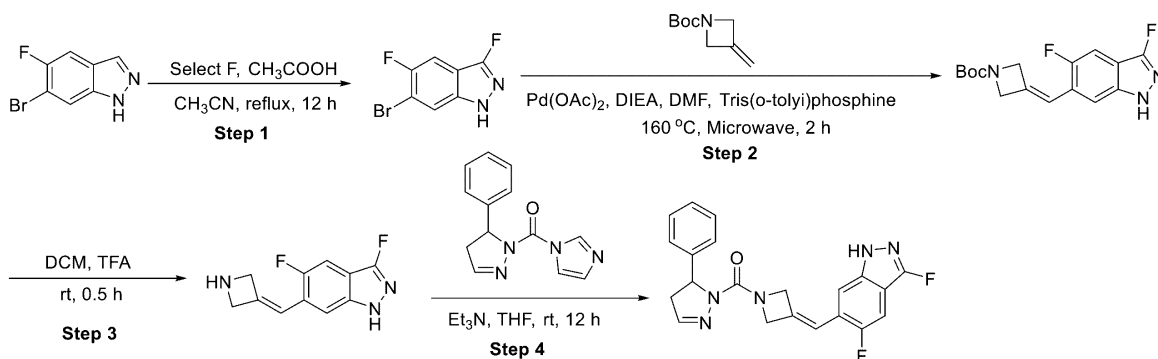
で1.5時間撹拌した。得られた溶液をH₂Oに添加し、EAで抽出した。有機層を食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製して、表題化合物を黄色固形物として得た(3.6mg、6%)。LC-MS (m/z): 398.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 5.23 - 5.06 (m, 2H), 5.02 - 4.84 (m, 2H), 3.40 (ddd, J = 18.5, 12.2, 1.8 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 18.6, 6.2, 1.8 Hz, 1H)。

【0455】

化合物296: (3-((3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

10

【化265】



20

【0456】

ステップ1

6-ブロモ-5-フルオロ-1H-インダゾール(6.5g、30mmol)を130mlの乾燥CH₃CNに溶解させた。この溶液に、Select F(16g、45mmol)とCH₃COOH(6.5ml)を窒素保護下室温で添加した。混合物を12時間加熱還流させた。得られた溶液を減圧下濃縮し、H₂Oを添加し、EAで抽出した。有機層を食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.67gの6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1H-インダゾールを黄色固形物として得た(収率: 38%)。LC-MS (m/z): 234.2[M+H]⁺。

30

【0457】

ステップ2

6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール(300mg、1.29mmol)を20mlのDMFに溶解させた。この溶液に、3-メチレンアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(436mg、2.58mmol)、Pd(OAc)₂(58mg、0.26mmol)、DIEA(332mg、2.57mmol)、トリス(o-トリル)ホスフィン(158mg、0.51mmol)を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を、マイクロ波処理下160で2時間撹拌した。得られた溶液をH₂Oに添加し、EAで抽出した。有機層を食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、200mgの3-((3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを淡黄色固形物として得た(収率: 48%)。LC-MS (m/z): 322.3[M+H]⁺。

40

【0458】

ステップ3および4

表題化合物105を、203に概説した方法にしたがって、3-((3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルと(1H-イミダゾール-1-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノンから、白色固形物として収率19.5%で調製した。LC

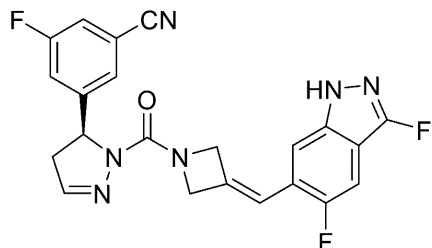
50

-MS (m/z): 394.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 6.95 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 2H), 4.93 - 4.81 (m, 2H), 3.43 (ddd, J = 18.6, 12.1, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.7, 5.8, 1.8 Hz, 1H).

【0459】

化合物297: (S)-3-(1-(3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

【化266】



10

表題化合物297を、296の方法にしたがって、3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルと (S)-3-(1-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロベンゾニトリルから、白色固形物として55%の収率で調製した。LC-MS (m/z): 437.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄)

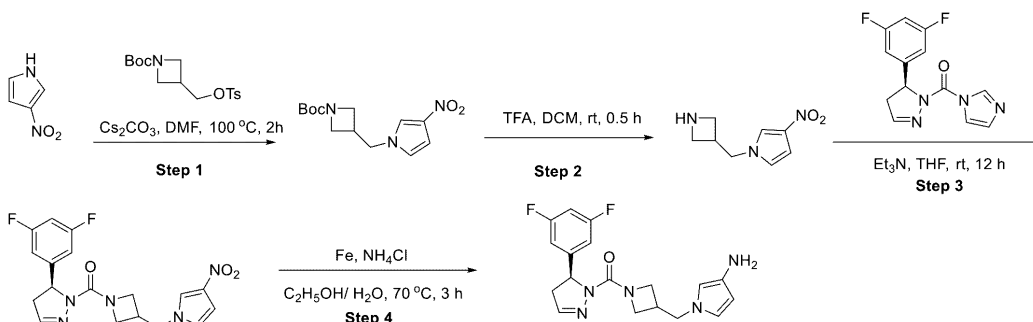
20

7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 2H), 4.95 - 4.81 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H).

【0460】

化合物298: (S)-(3-(3-アミノ-1H-ピロール-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化267】



30

40

【0461】

ステップ1

3-ニトロ-1H-ピロール(270 mg、0.79 mmol)を13 mlの乾燥DMFに溶解させた。この溶液に、3-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)メチレン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(108 g、0.96 mmol)、Cs₂CO₃(515 mg、1.58 mmol)を窒素保護下室温で添加した。混合物を100℃で2時間加熱した。得られた溶液をH₂Oに添加し、EAで抽出した。有機層を食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、203 mgの3-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)メチレン)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを白色固形物として得た(収率: 91%)。LC-MS (m/z): 282.2[M

50

+H]⁺.

【0462】

ステップ2およびステップ3

(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((3 - ニトロ - 1H - ピロール - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) メタノン (218 mg) を、203に概説した方法にしたがって、3 - ((3 - ニトロ - 1H - ピロール - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルと (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノンから、白色固形物として78%の収率で調製した。

10

【0463】

ステップ4

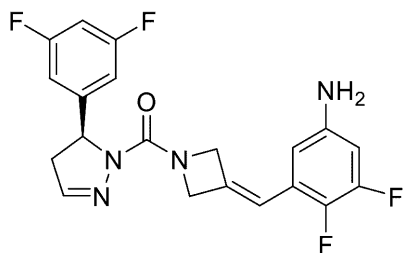
EtOH/H₂O (12 ml, v : v = 5 : 1) 中の (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((3 - ニトロ - 1H - ピロール - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) メタノン (30 mg, 0.08 mmol) に、Fe (52 mg, 0.93 mmol) と NH₄Cl (42 mg, 0.79 mmol) を、窒素保護下室温で添加した。混合物を70℃で3時間攪拌し、得られた溶液をろ過、蒸発させて、100 mgの粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製して、表題化合物298を黄色固形物として得た (6.2 mg, 22%)。LC-MS (m/z): 360.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 6.84 - 6.58 (m, 5H), 6.56 - 6.42 (m, 1H), 6.09 - 5.94 (m, 1H), 5.31 - 5.13 (m, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.70 (m, 2H), 3.40 - 3.24 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 1H).

20

【0464】

化合物299: (S) - (3 - (5 - アミノ - 2, 3 - ジフルオロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化268】



30

表題化合物299を、294に概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - メチレンアゼチジン - 1 - イル) メタノンと3 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロアニリンから、灰色固形物として収率4.5%で調製した。LC-MS (m/z): 405.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 6.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 6.69 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.41 - 6.33 (m, 2H), 6.12 - 6.08 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 2H), 4.89 - 4.77 (m, 2H), 3.37 (ddd, J = 18.5, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 18.5, 6.5, 1.7 Hz, 1H).

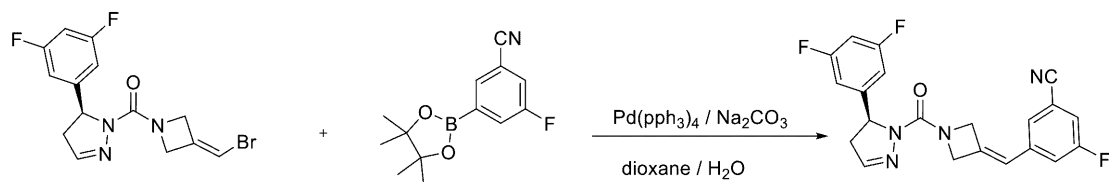
40

【0465】

化合物300: (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (3 - フルオロ - 5 - イソシアノベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

50

【化 2 6 9】

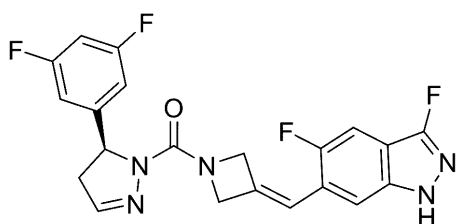


表題化合物 300 を、化合物 244 の調製と類似の方法で調製した。収率：54.5%。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) 7.39(dd, $J = 9.0, 1.6$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 - 6.58 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 5.31 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 5.13-4.65 (m, 4H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.738-2.68(m, 1H). LC-MS (m/z) 397.2($M+H^+$).

【0466】

化合物 301 : (S) - (3 - ((3, 5 - ジフルオロ - 1H - インダゾール - 6 - イル)メチレン)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン

【化 2 7 0】

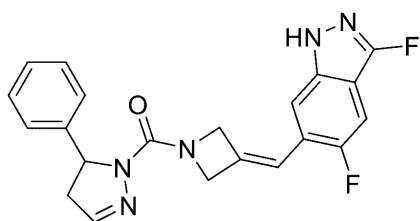


表題化合物 301 を、化合物 296 の調製と類似の方法で調製した。収率：38.7%。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) 9.37 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 6.72-6.63 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.41 - 5.30 (m, 1H), 5.13-4.85 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H). LC-MS (m/z) 430.2($M+H^+$).

【0467】

化合物 302 : (3 - ((3, 5 - ジフルオロ - 1H - インダゾール - 6 - イル)メチレン)アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン

【化 2 7 1】



表題化合物 302 を、296 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 394.2[$M+H^+$].
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 6.95 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 5.30 (dd, $J = 12.0, 5.8$ Hz, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 2H), 4.93 - 4.81 (m, 2H), 3.43 (ddd, $J = 18.6, 12.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.70 (ddd, $J = 18.7, 5.8, 1.8$ Hz, 1H).

【0468】

化合物 303 : (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (5 - フルオロ - 4 - (メチルアミノ)ピリミジン -

10

20

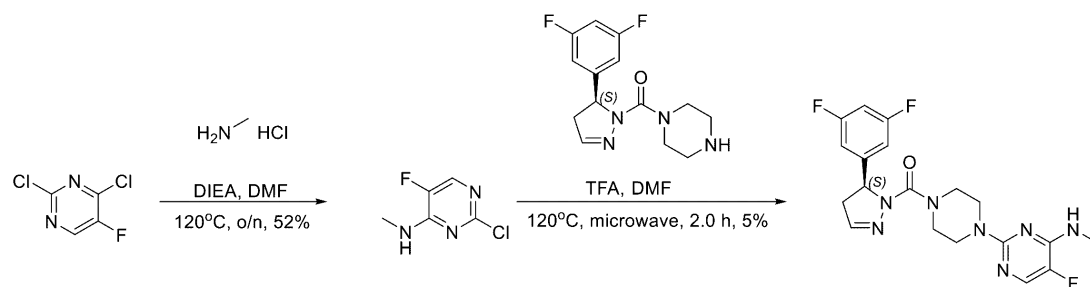
30

40

50

2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

【化 2 7 2】



10

【0 4 6 9】

ステップ 1 : 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン

2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン (1.0 g、5.98 mmol) を 20 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、DIEA (1.8 g、13.95 mmol) とメチルアミン塩酸塩 (474 mg、7.18 mmol) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 120 で一晩攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固形物として得た (500 mg、52%)。 (ES, m/s): 162.1 [M+H]⁺

【0 4 7 0】

ステップ 2 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (5 - フルオロ - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

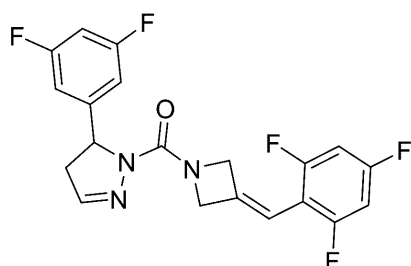
(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノン (295 mg、1.00 mmol) を 5 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (161 mg、1.00 mmol) と TFA (1 mL) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を、マイクロ波処理下 120 で 1.0 時間攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 303 を白色固形物として得た (21.8 mg、5%)。 (ES, m/s): 420.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 4H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.81 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H).

30

【0 4 7 1】

化合物 304 : (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

【化 2 7 3】



40

表題化合物 304 を、296 の調製と類似の方法で調製した。収率：14.8%。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 6.86 - 6.73 (m, 3H), 6.72 - 6.54 (m, 3H), 6.24

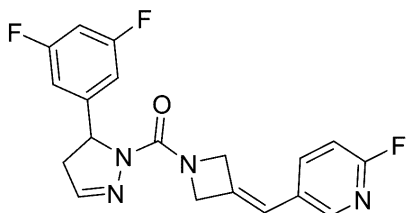
50

- 6.19 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.95-4.68 (m, 4H), 3.44-3.30 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H). LC-MS (m/z) 408.3 (M+H⁺).

【0472】

化合物305：(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-((6-フルオロピリジン-3-イル)メチレン)アゼチジン-1-イル)メタノン

【化274】



10

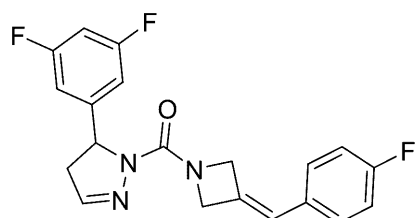
表題化合物305を、296の調製と類似の方法で調製した。収率：97.0%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81-7.7 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.09-4.90 (m, 2H), 4.83-7.66 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H). LC-MS (m/z) 373.3 (M+H⁺).

20

【0473】

化合物306：(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-(4-フルオロベンジリデン)アゼチジン-1-イル)メタノン

【化275】



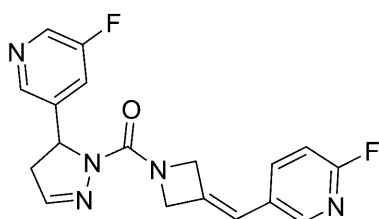
30

表題化合物306を、296の調製と類似の方法で調製した。収率：22.8%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.15 - 6.91 (m, 4H), 6.85 - 6.72 (m, 3H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.32 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 5.13-4.98 (m, 2H), 4.90-4.75 (m, 2H), 3.37 (dd, J = 18.4, 11.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 18.4, 5.8 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 372.3 (M+H⁺).

【0474】

化合物307：(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-((6-フルオロピリジン-3-イル)メチレン)アゼチジン-1-イル)メタノン

【化276】



40

表題化合物307を、296の調製と類似の方法で調製した。収率：25.5%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.60-8.33 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.

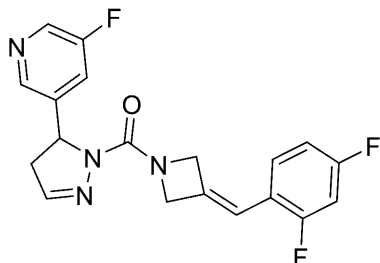
50

63 - 7.46 (m, 2H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 6.28 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 5.15-4.99(m, 2H), 4.93-4.77(m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H). LC-MS (m/z) 3563(M+H⁺).

【0475】

化合物308：(3-(2,4-ジフルオロベンジリデン)アゼチジン-1-イル)(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化277】



10

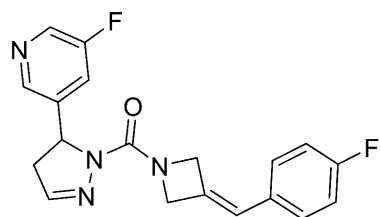
表題化合物308を、296の調製と類似の方法で調製した。収率：30.8%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.59-8.31(m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.68 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 5.12-4.72(m, 4H), 3.47 (dd, J = 18.4, 12.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 18.0, 6.4 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 373.3(M+H⁺).

20

【0476】

化合物309：(3-(4-フルオロベンジリデン)アゼチジン-1-イル)(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

【化278】



30

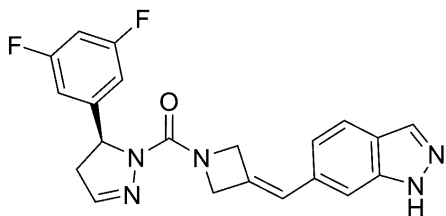
表題化合物309を、296の調製と類似の方法で調製した。収率：23.1%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.59-8.30 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.24 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.09-4.94(m, 2H), 4.90-4.74 (m, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H). LC-MS (m/z) 355.2(M+H⁺).

【0477】

化合物310：(S)-(3-((1H-インダゾール-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン

40

【化 2 7 9】



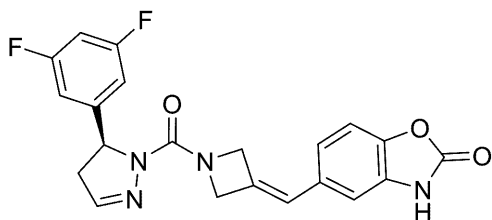
表題化合物 310 を、296 の調製と類似の方法で調製した。収率：32.1%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.87 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.92 - 6.71 (m, 2H), 6.70 - 6.54 (m, 2H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 5.08-4.90 (m, 2H), 4.87-4.70 (m, 2H), 3.37-3.14 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 1H). LC-MS [M+H]⁺: 394.2

10

【0478】

化合物 311 : (S) - 5 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【化 2 8 0】



20

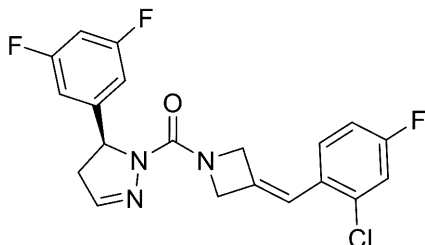
表題化合物 311 を、296 の調製と類似の方法で調製した。収率：54.2%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 6.74 - 6.66 (m, 3H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 6.19 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 5.02-4.70 (m, 4H), 3.38 - 3.26 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H). LC-MS (m/z) 411.2(M+H⁺).

30

【0479】

化合物 312 : (S) - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 2 8 1】



40

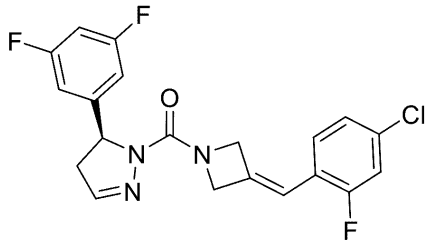
表題化合物 312 を、296 の調製と類似の方法で調製した。収率：31.3%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.14 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 6.5, 2.1 Hz, 2H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 5.31 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.09-4.67(m, 4H), 3.44-3.30 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H). LC-MS (m/z) 406.2 (M+H⁺).

【0480】

50

化合物 3 1 3 : (S) - (3 - (2 , 4 - ジクロロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 2 8 2】



10

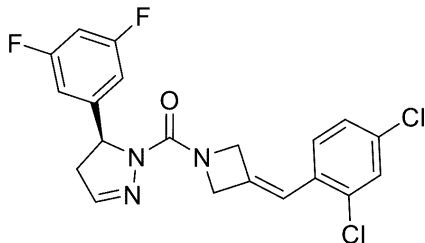
表題化合物 3 1 3 を、2 9 6 の調製と類似の方法で調製した。収率：2 5 . 1 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.82 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 6.40 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10-4.76 (m, 4H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H). LC-MS (m/z) 406.2(M+H⁺).

【0 4 8 1】

化合物 3 1 4 : (S) - (3 - (2 , 4 - ジクロロベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

20

【化 2 8 3】



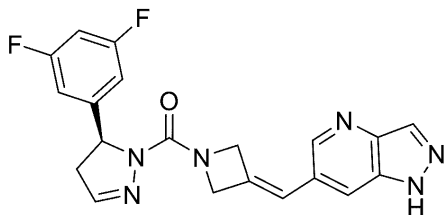
30

表題化合物 3 1 4 を、2 9 6 の調製と類似の方法で調製した。収率：6 5 . 6 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.61 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.34 - 5.26 (q, J = 6.0 Hz, 1H, 1H), 5.10-4.78 (m, 4H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H). LC-MS [M+H]⁺:422.1

【0 4 8 2】

化合物 3 1 5 : (S) - (3 - ((1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 2 8 4】



40

表題化合物 3 1 5 を、2 9 6 の調製と類似の方法で調製した。収率：2 7 . 9 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.34 (s, 2H), 7.53 (s 1H), 6.84 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 2H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 6.46-6.40(m, 1H), 5.30 (q J = 6

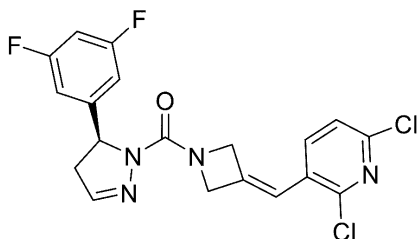
50

.0Hz, 1H), 5.21 - 4.73 (m, 4H), 3.46 - 3.32 (m, 1H), 2.76-2.67(m, 1H). LC-MS (m/z) 395.2(M+H⁺).

【0483】

化合物316：(S) - (3 - ((2,6 - ジクロロピリジン - 3 - イル)メチレン)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン

【化285】



10

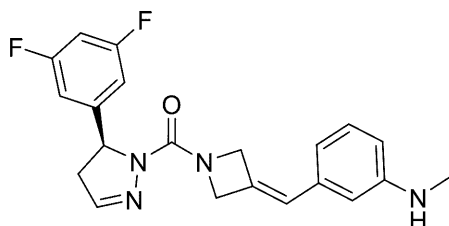
表題化合物316を、296の調製と類似の方法で調製した。収率：30.4%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.83 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 2H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.57 (p, J = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.05-4.82 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.77-2.68(m, 1H). LC-MS (m/z) 423.2(M+H⁺).

20

【0484】

化合物317：(S) - (5 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (3 - (メチルアミノ)ベンジリデン)アゼチジン - 1 - イル)メタノン

【化286】



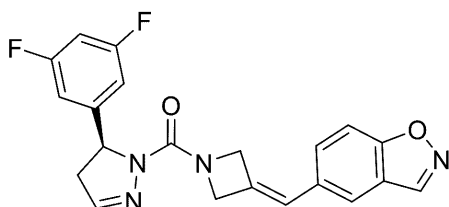
30

表題化合物317を、296の調製と類似の方法で調製した。収率：12.7%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.05 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.87 - 6.72 (m, 3H), 6.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 5.05 - 4.79 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H). LC-MS (m/z) 383.2(M+H⁺).

【0485】

化合物318：(S) - (3 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 5 - イルメチレン)アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン

【化287】



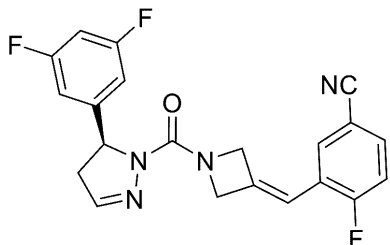
50

表題化合物 318 を、296 の調製と類似の方法で調製した。収率：27.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.18 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H). LC-MS (m/z) 395.3(M+H⁺).

【0486】

化合物 319 : (S) - 3 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) - 4 - フルオロベンゾニトリル

【化288】

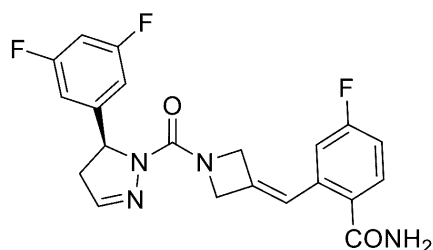


表題化合物 319 を、296 の調製と類似の方法で調製した。収率：77.3%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.55-7.50 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.44 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 5.05 (q, J = 15.6, 15.1 Hz, 2H), 4.84 (q, J = 15.2 Hz, 2H), 3.44-3.33 (m, 1H), 2.78-2.69m, 1H). LC-MS (m/z) 397.3(M+H⁺).

【0487】

化合物 320 : (S) - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) - 4 - フルオロベンズアミド

【化289】



表題化合物 320 を、296 の調製と類似の方法で調製した。収率：34.5%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.18-7.10 (, 2H), 6.81 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 5.86 (brs, 2H), 5.38 - 5.22 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 4H), 3.45 - 3.26 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H). LC-MS (m/z) 415.2(M+H⁺).

【0488】

化合物 321 : (S) - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

10

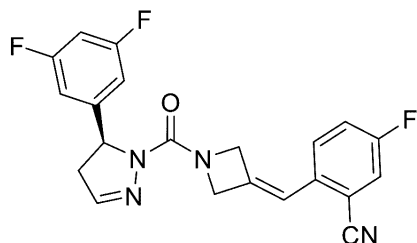
20

30

40

50

【化 2 9 0】

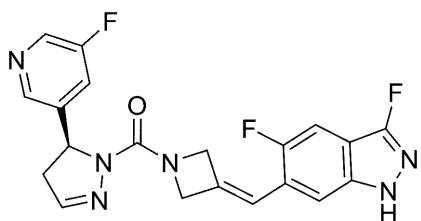


表題化合物 3 2 1 を、2 9 6 の調製と類似の方法で調製した。収率：9 . 0 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.35 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 2H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 5.34-5.28 (m, 1H), 5.11 - 4.78 (m, 4H), 3.44-3.33 (m, 1H), 2.77-2.67(m, 1H). LC-MS (m/z) 397.2(M+H⁺).

【0 4 8 9】

化合物 3 2 2 : (S) - (3 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 2 9 1】

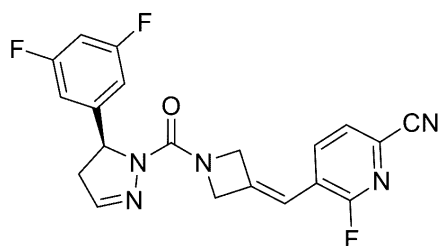


表題化合物 3 2 2 を、2 9 6 の調製と類似の方法で調製した。収率：1 9 . 0 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 9.45 (brs, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m 1H), 7.03 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 5.15-4.79(m, 4H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H). LC-MS (m/z) 413.2(M+H⁺).

【0 4 9 0】

化合物 3 2 3 : (S) - 5 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) - 6 - フルオロピコリノニトリル

【化 2 9 2】



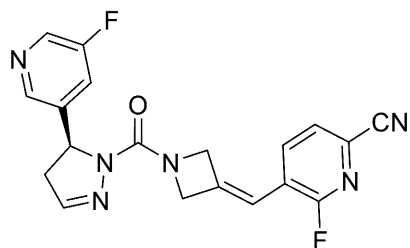
表題化合物 3 2 3 を、2 9 6 の調製と類似の方法で調製した。収率：2 7 . 3 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.62 - 7.55 (m, 2H), 6.84 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.64 (m, 3H), 6.44 (p, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 5.18 - 4.71 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H). LC-MS (m/z) 389.2(M+H⁺).

【0 4 9 1】

化合物 3 2 4 : (S) - 6 - フルオロ - 5 - ((1 - (5 - (5 - フルオロピリジン - 3

-イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) ピコリノニトリル

【化 2 9 3】



10

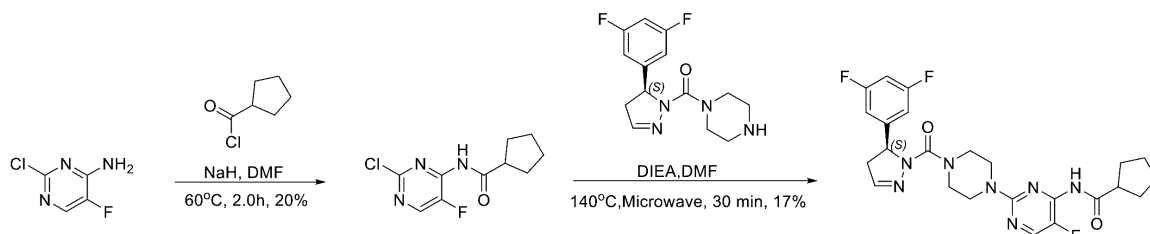
表題化合物 3 2 4 を、2 9 6 の調製と類似の方法で調製した。収率：2 1 . 4 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.89-8.24 (m, 2H), 7.72 - 7.53 (m, 3H), 6.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 5.54-5.43 (m, 4H), 3.60-3.43 (m, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 1H). LC-MS (m/z) 381.2 (M+H⁺).

【0 4 9 2】

化合物 3 2 5 : (S) - N - (2 - (4 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) シクロペンタンカルボキサミド

20

【化 2 9 4】



表題化合物 3 2 5 を、化合物 2 2 5 で概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノンと N - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) シクロペンタンカルボキサミドから、白色固形物として調製した (1 4 . 4 m g 、 1 7 %)。 (ES, m/s): 502.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.27 (brs, 1H), 8.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 2H).

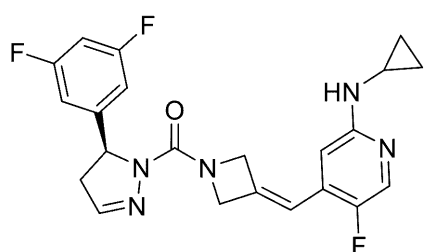
30

【0 4 9 3】

化合物 3 2 6 : (S) - (3 - ((2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

40

【化 2 9 5】



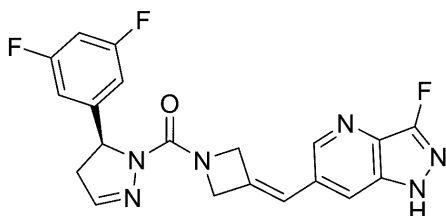
50

表題化合物 3 2 6 を、1 0 5 の調製と類似の方法で調製した。収率：2 3 . 4 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.69 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.81 - 6.62 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.14-4.70 (m, 4H), 3.47 - 3.32 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H). LC-MS (m/z) 428.4(M+H⁺).

【0 4 9 4】

化合物 3 2 7 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((3 - フルオロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

【化 2 9 6】

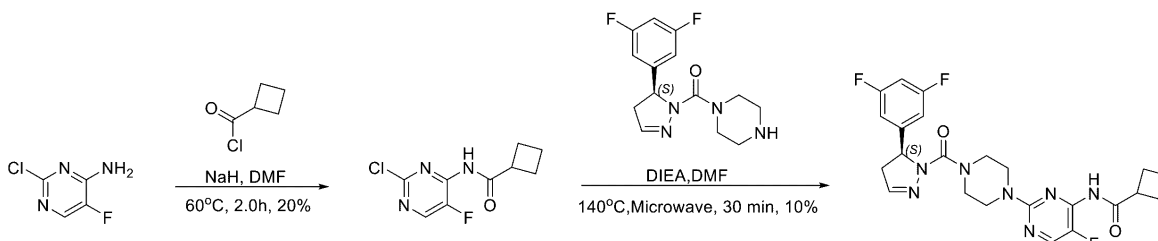


表題化合物 3 2 7 を、2 9 6 の調製と類似の方法で調製した。収率：6 . 8 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 10.09 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 6.72-6.62 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 5.21 - 4.78 (m, 4H), 3.47-3.35 (dd, J = 18.4, 12.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 18.4, 6.0 Hz, 1H). LC-MS (m/z) 413.3(M+H⁺).

【0 4 9 5】

化合物 3 2 8 : (S) - N - (2 - (4 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 2 9 7】



表題化合物 3 2 8 を、化合物 2 2 5 で概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノンと N - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) シクロブタンカルボキサミドから、白色固形物として調製した (9 . 8 mg、1 0 %)。 (ES, m/s): 488.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.17 (brs, 1H), 8.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.27-5.17 (m, 1H), 3.73-3.45 (m, 8H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H).

【0 4 9 6】

化合物 3 2 9 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((2 , 5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) メチレン) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

10

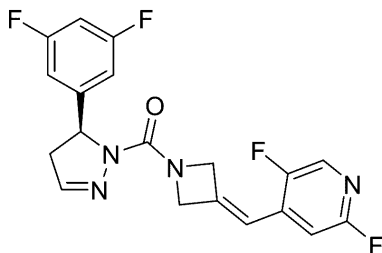
20

30

40

50

【化 2 9 8】



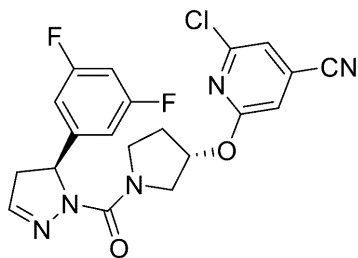
表題化合物 3 2 9 を、2 9 6 の調製と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 6.95-6.91 (m, 1H), 6.84- 6.66 (m, 4H), 6.58-6.56 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.29 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.07-5.06 (m, 2H), 4.88-4.84 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H).

10

【0 4 9 7】

化合物 3 3 0 : 2 - クロロ - 6 - (((S) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) イソニコチノニトリル

【化 2 9 9】



20

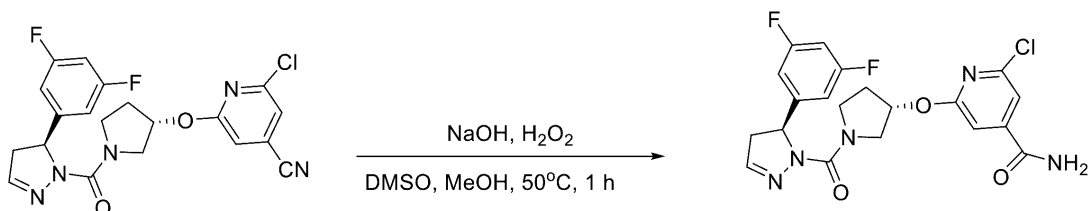
表題化合物 3 3 0 を、化合物 2 0 3 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 432.2[M+H]⁺.¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.14 - 7.11 (m, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 3H), 6.74 - 6.65 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H).

30

【0 4 9 8】

化合物 3 3 1 : 2 - クロロ - 6 - (((S) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) イソニコチンアミド

【化 3 0 0】



40

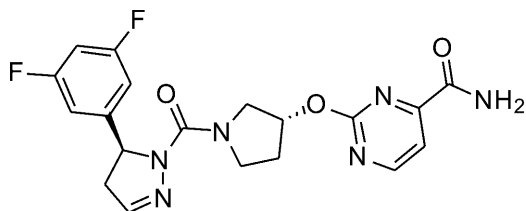
表題化合物 3 3 1 を、NaOHとH₂O₂を用いる加水分解反応により、2 - クロロ - 6 - (((S) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) イソニコチノニトリルから調製した。LC-MS (m/z): 450.1[M+H]⁺.¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 3H), 6.68 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 11.9, 9.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.33 (ddd, J =

50

18.4, 12.1, 1.8 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 18.3, 9.3, 1.7 Hz, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 2H).
【0499】

化合物332: 2 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【化301】



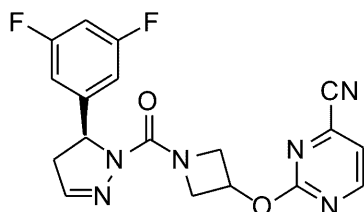
10

表題化合物332を、256の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 417.2[M +H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.58 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 3H), 6.69 (tt, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.70 (m, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.38 - 2.17 (m, 2H).

【0500】

化合物333: (S) - 2 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 4 - カルボニトリル

【化302】



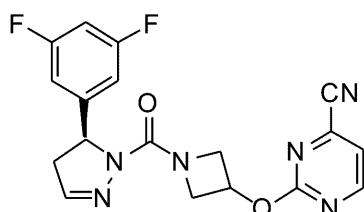
30

表題化合物333を、256の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 385.2[M +H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 6.69 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.39 (tt, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H).

【0501】

化合物334: (S) - 4 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - カルボニトリル

【化303】



40

表題化合物334を、256の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 385.2[M +H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J

50

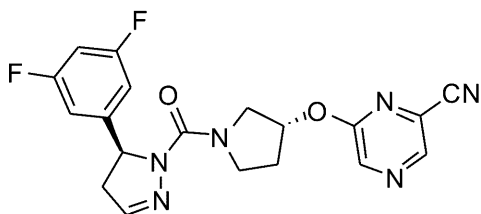
= 5.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.45 (tt, J = 6.6, 4.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.7, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 18.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H).

【0502】

化合物335：6 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピラジン - 2 - カルボニトリル

表題化合物335を、256の調製と類似の方法で調製した。

【化304】

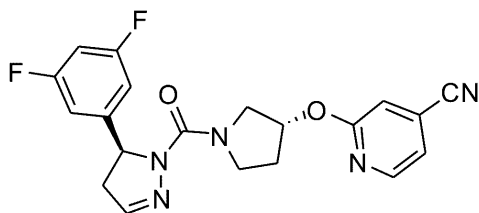


LC-MS (m/z): 399.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.49 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 3H), 6.68 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.63 - 5.58 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.4, 9.1, 1.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 2H).

【0503】

化合物336：2 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) イソニコチノニトリル

【化305】



表題化合物336を、256の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 398.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.30 - 8.27 (m, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 3H), 6.69 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 9.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.87 (td, J = 11.0, 6.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 18.4, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 18.3, 9.1, 1.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 2H).

【0504】

化合物337：6 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピコリノニトリル

10

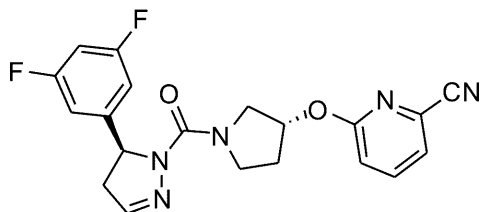
20

30

40

50

【化 3 0 6】



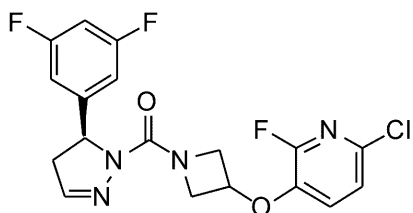
表題化合物 3 3 7 を、2 5 6 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 398.2[M +H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.67 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 3H), 6.67 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 9.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 13.3, 4.3 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.32 (ddd, J = 18.3, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 18.3, 9.2, 1.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H).

10

【0 5 0 5】

化合物 3 3 8 : (S) - (3 - ((6 - クロロ - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 3 0 7】



20

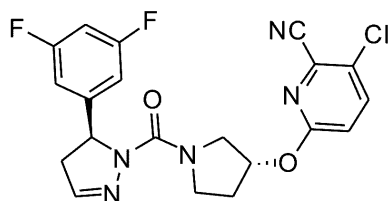
表題化合物 3 3 8 を、2 5 6 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 411.1[M +H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.5, 8.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 6.69 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.54 (q, J = 8.8, 8.3 Hz, 2H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 18.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H).

30

【0 5 0 6】

化合物 3 3 9 : 3 - クロロ - 6 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピコリジン - 3 - イル) オキシ) ピコリノニトリル

【化 3 0 8】



40

表題化合物 3 3 9 を、2 5 6 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 432.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 3H), 6.67 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.60 - 5.55 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 9.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.32 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.

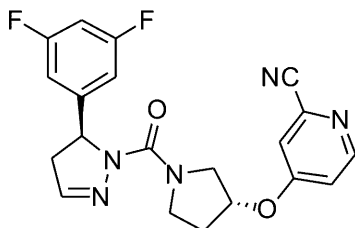
50

67 (ddd, $J = 18.3, 9.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H).

【0507】

化合物340: 4 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピコリノニトリル

【化309】



10

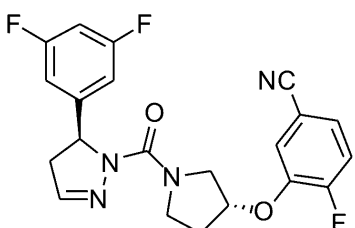
表題化合物340を、化合物203の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 398.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 5.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 3H), 6.69 (tt, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 12.0, 9.1$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 13.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.33 (ddd, $J = 18.4, 12.0, 1.8$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 18.4, 9.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 2H).

20

【0508】

化合物341: 3 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - フルオロベンゾニトリル

【化310】



30

表題化合物341を、化合物203の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 415.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 3H), 6.68 (tt, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 11.9, 7.5$ Hz, 1H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 13.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.32 (ddd, $J = 18.3, 11.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 18.3, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 2H).

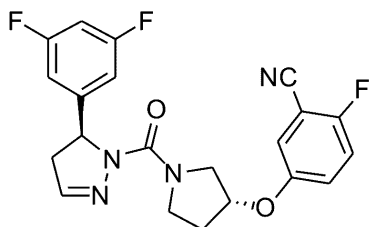
【0509】

化合物342: 5 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリル

40

50

【化 3 1 1】

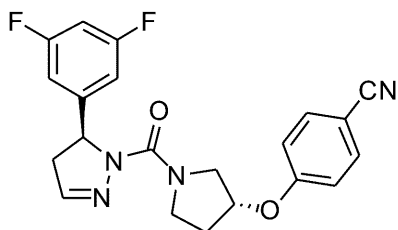


表題化合物 3 4 3 を、2 0 3 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 415.2[M +H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 3H), 6.69 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 11.9, 7.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 3.67 (dt, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 3.31 (ddd, J = 18.3, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 18.3, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 2H).

【0 5 1 0】

化合物 3 4 3 : 4 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ベンゾニトリル

【化 3 1 2】

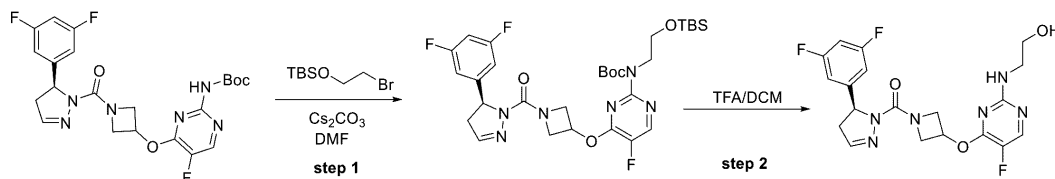


表題化合物 3 4 3 を、2 0 3 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 397.2[M +H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.63 - 7.55 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.81 - 3.74 (m, 3H), 6.68 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 11.9, 7.5 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 3H), 3.68 (dt, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 3.31 (ddd, J = 18.3, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 18.3, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 2H).

【0 5 1 1】

化合物 3 4 4 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン (S I R - 1 4 9 5 D)

【化 3 1 3】



【0 5 1 2】

ステップ 1

(2 - プロモエトキシ) (t e r t - ブチル) ジメチルシラン (2 9 . 1 m g 、 0 . 1 2 2 m m o l) を、C s ₂ C O ₃ (6 6 . 5 m g 、 0 . 2 0 4 m m o l) の D M F (1 m

10

20

30

40

50

L) 溶液に添加し、(S) - (3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン (50 mg, 0.102 mmol) を添加した。混合物を 100 で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を EtOAc / H₂O (50 mL / 50 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、濃縮して、(S) - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) (4 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルを、黄色油状物質として得た (60 mg)。

【0513】

10

ステップ 2

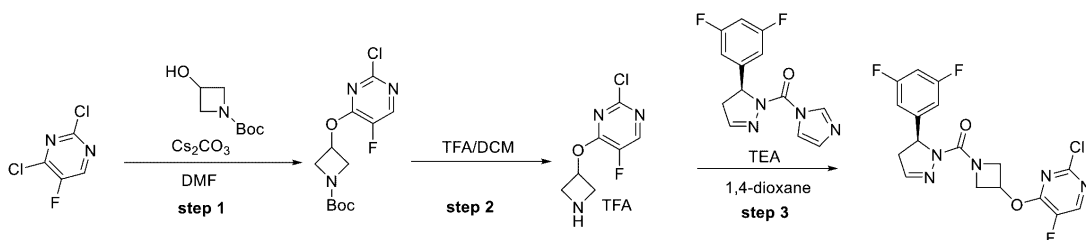
TFA (5 mL) を、(S) - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) (4 - ((1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (60 mg, 0.092 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製して、16 mg の (S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン 344 を得た (40%)。LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 437.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.64 (m, 4H), 5.50 (s, 1H), 5.27 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 4.60 (br, 2H), 4.38-4.26 ((m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H)。

20

【0514】

化合物 345: (S) - (3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化314】



30

【0515】

ステップ 1: 3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン (5 g, 29.9 mmol) を、Cs₂CO₃ (19.5 g, 59.9 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に添加し、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (5.7 g, 32.9 mmol) を添加した。混合物を 100 で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物を EtOAc / H₂O (50 mL / 50 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、濃縮し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 5 / 1) で精製して、3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3.9 g) を無色油状物質として得た (43%)。LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 304.1。

40

【0516】

ステップ 2: 4 - ((アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジ

50

ンの調製

TFA (5 mL) を、3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3 . 9 g、12 . 9 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下蒸発させて、5 . 2 g の 4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジンを無色油状物質として得た (粗生成物)。LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺:204.1.

【 0 5 1 7 】

ステップ 3 : (S) - (3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンの調製

10

(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (3 . 23 g、11 . 7 mmol) を、4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジンと TEA (3 . 55 g、35 . 1 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (30 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、溶媒を減圧下蒸発させた。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 1) で精製して、4 . 35 g の (S) - (3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン 154 を黄色油状物質として得た (収率 = 90 %)。LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺:412.1. LC-MS (m/z): 412.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.69 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.50 (tt, J = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H).

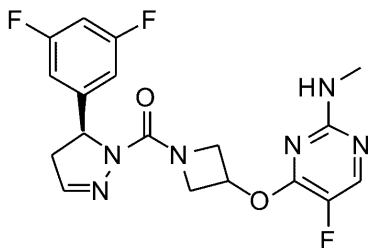
20

【 0 5 1 8 】

化合物 3 4 6 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((5 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

【 化 3 1 5 】

30



表題化合物 3 4 6 を、化合物 3 4 5 をメチルアミン塩酸塩と反応させることにより調製した。LC-MS (m/z): 407.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 10.25 - 10.01 (br, 1H), 7.80 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.54 (tt, J = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.37 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (ddd, J = 18.7, 6.4, 1.7 Hz, 1H).

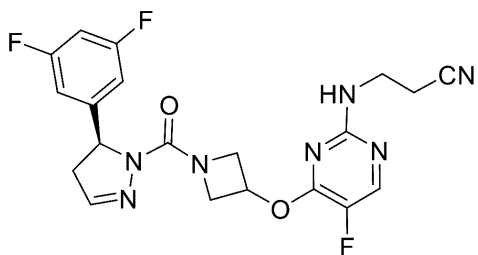
40

【 0 5 1 9 】

化合物 3 4 7 : (S) - 3 - ((4 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) プロパンニトリル

50

【化316】

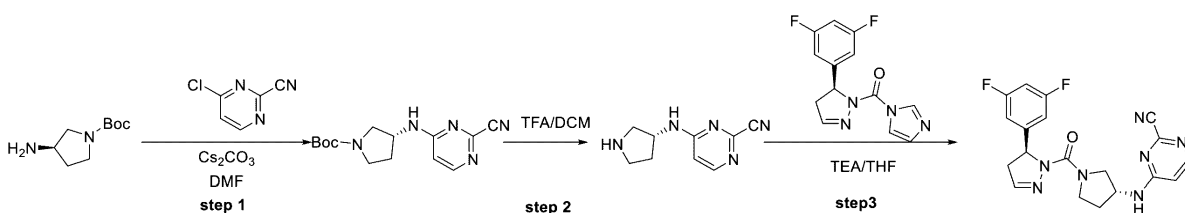


表題化合物347を、347の調製と類似の方法で調製した。収率12.4%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 10.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 - 6.61 (m, 3H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 4.76-4.62 (m, 2H), 4.51 - 4.30 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 3H). LC-MS (m/z) 446.3(M+H⁺)

【0520】

化合物348：4 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ)
ピリミジン - 2 - カルボニトリル

【化317】



【0521】

ステップ1：(R) - 3 - ((2 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

乾燥させた100 mLの一口フラスコに、(R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (187 mg、1.0 mmol)、4 - クロロピリミジン - 2 - カルボニトリル (140 mg、1.0 mmol)、Cs₂CO₃ (978 mg、3.0 mmol) および DMF (5 mL) を入れた。反応系を100 で3時間攪拌した。残渣を水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 500 mL)。合わせた有機層を食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮して、(R) - 3 - ((2 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た (黄色固形物、280 mg、収率：96.8%)。LC-MS (ESI) m/z: [M+H]=290.2

【0522】

ステップ2：(R) - 4 - (ピロリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - カルボニトリルの調製

DCM (10 mL) 中、(R) - 3 - ((2 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (280 mg、0.97 mmol) をよく攪拌混合しながら、TFA (5 mL) を滴下した。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、減圧下濃縮して、(R) - 4 - (ピロリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - カルボニトリルを、黄色固形物として得た (180 mg、粗生成物)。LC-MS (ESI) m/z: [M+H]=190.2

ステップ3：4 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ)
ピリミジン - 2 - カルボニトリルの調製

10

20

30

40

50

乾燥させた50 mLの一口フラスコに、THF (15 mL)、(R)-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-カルボニトリル(180 mg、0.95 mmol)、(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(193 mg、0.7 mmol)およびTEA(7 mL)を入れた。反応系を2時間還流させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル、容量比:100/1~55/45)で精製して、4-(((R)-1-((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)アミノ)ピリミジン-2-カルボニトリル)3,4,8を得た(白色固形物、51 mg、収率:18.3%)。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 3H), 6.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.0, 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 74.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.65 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.37 (ddd, J = 18.6, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 18.6, 8.5, 1.6 Hz, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z:[M+H]=398.2

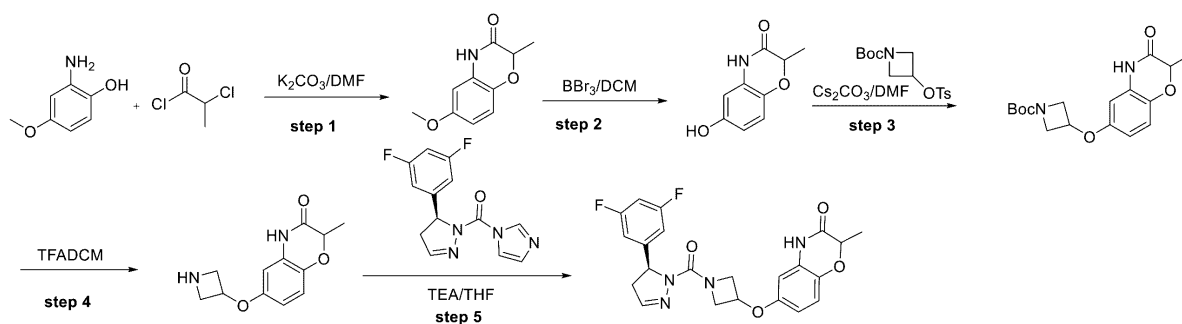
10

【0523】

化合物349: 6-(((1-((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)アミノ)ピリミジン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-2-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化318】

20



30

【0524】

ステップ1

2-アミノ-4-メトキシフェノール(800 mg、5.76 mmol)、2-クロロプロパノイルクロリド(731 mg、5.76 mmol)およびK₂CO₃(1.59 g、11.5 mmol)をDMF(15 mL)に溶解させた。混合物を100 で一晩攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー(PE/EA=5/1)で精製して、6-メトキシ-2-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを黄色固形物として得た(850 mg)。収率76.6%。LC-MS (m/z) 194.2 (M+H⁺)。

【0525】

40

ステップ2

BBr₃(1.6 mL、1.66 mmol)を、6-メトキシ-2-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(160 mg、0.83 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、-78 で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。H₂Oを添加し、90 mgの6-ヒドロキシ-2-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを灰色固形物として得た。収率60.4%。

【0526】

ステップ3

6-ヒドロキシ-2-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(90 mg、0.5 mmol)、3-(トシルオキシ)アゼチジン-1-カルボン

50

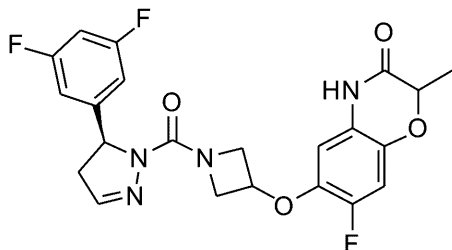
酸 *tert*-ブチル (181 mg, 0.55 mmol) および Cs_2CO_3 (326 mg, 1.0 mmol) を、DMF (3 mL) に溶解させた。混合物を 100 で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1) で精製して、3-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-6-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを無色油状物質として得た (15 mg)。収率 9.0%。LC-MS (*m/z*) 333.2 (M-H⁺)。 【0527】

ステップ4および5

表題化合物 349 を、192 の調製と類似の方法で調製した。収率 23.1%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) 8.33 (brs, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.89-4.78 (m, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 3H), 4.30 - 4.05 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.74-2.62 m, 1H), 1.56 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H)。LC-MS (*m/z*) 443.2 (M+H⁺)。 【0528】

化合物 350 : 6-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-7-フルオロ-2-メチル-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物 350 を、349 の調製と類似の方法で調製した。キラル HPLC 分離後、未知の単一エナンチオマー 2 種 350-A と 350-B を得た。 【化319】



【0529】

(350-B) LC-MS (*m/z*): 461.3[M+H]⁺.¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) 8.33 (s, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 4H), 6.67 (tt, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.59 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 18.6, 12.1, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 18.6, 6.3, 1.8 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。 【0530】

(350-A) LC-MS (*m/z*): 461.3[M+H]⁺.¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) 8.31 (s, 1H), 6.82 - 6.70 (m, 4H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.57 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.37 (ddd, *J* = 18.5, 12.1, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 18.5, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。 【0531】

化合物 351 : 3-フルオロ-5-(5S)-1-(3-(7-フルオロ-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-6-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル

10

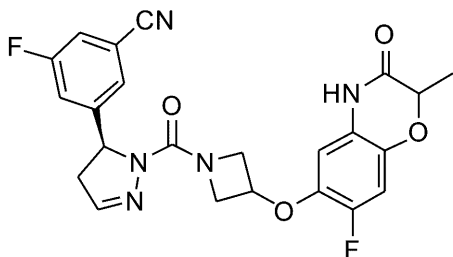
20

30

40

50

【化 3 2 0】

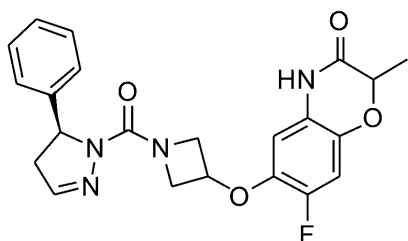


表題化合物 3 5 1 を、化合物 3 4 9 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 46 10
 8.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 9.01 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.
 25 - 7.17 (m, 2H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.78 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.26 (d, J =
 7.4 Hz, 1H), 5.52 - 5.42 (m, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.
 55 - 4.45 (m, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.43 (ddd, J = 18
 .7, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.7, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 1.57 - 1.53 (m, 3H).

【 0 5 3 2】

化合物 3 5 2 : 7 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - ((1 - ((S) - 5 - フェニル - 4 ,
5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) -
2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【化 3 2 1】

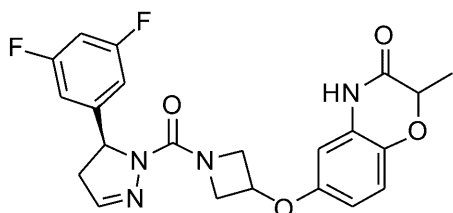


表題化合物 3 5 2 を、化合物 3 4 9 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 42 30
 5.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.44 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.
 33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 6.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1
 1.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H)
 , 4.58 (qd, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.19
 - 4.12 (m, 1H), 3.37 (ddd, J = 18.6, 12.1, 1.7 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 18.6, 6.
 0, 1.7 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 3H).

【 0 5 3 3】

化合物 3 5 3 : 6 - ((1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 -
ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 2 -
メチル - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【化 3 2 2】



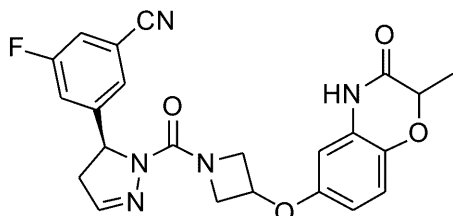
表題化合物 3 5 3 を、化合物 3 4 9 の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 44 50
 3.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.99 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.7
 Hz, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 6.68 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1

H), 6.33 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.36 - 5.28 (m, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.58 (qd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 3H).

【0534】

化合物354: 3-フルオロ-5-((5S)-1-(3-(2-メチル-3-オキサ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル

【化323】

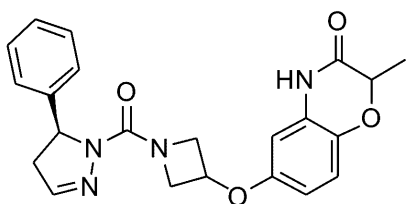


表題化合物354を、化合物349の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 450.4[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.85 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 6.28 - 6.22 (m, 1H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 4.62 - 4.44 (m, 3H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.5, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 3H).

【0535】

化合物355: 2-メチル-6-((1-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化324】



表題化合物355を、化合物349の調製と類似の方法で調製した。LC-MS (m/z): 407.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.85 - 8.78 (br, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.38 (ddd, J = 12.1, 6.1, 1.9 Hz, 1H), 4.80 (tt, J = 6.4, 4.1 Hz, 1H), 4.57 (qd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 18.6, 12.1, 1.7 Hz, 2H), 2.74 (ddd, J = 18.6, 6.1, 1.8 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0536】

化合物356: ((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((R)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メタノン

10

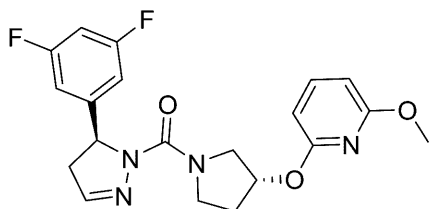
20

30

40

50

【化 3 2 5】

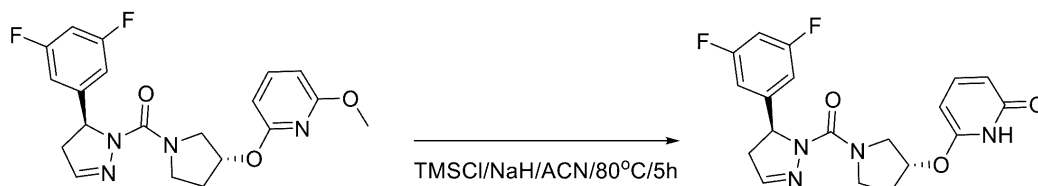


表題化合物 3 5 6 を、2 5 6 の調製と類似の方法で調製した。収率：4 6 . 3 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 2H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 2H), 5.55 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.3 2 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.8 0 - 3.59 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.74 - 2.44 (m, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H). LC-MS (m/z) 403.2(M+H⁺).

【0 5 3 7】

化合物 3 5 7 : 6 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン

【化 3 2 6】

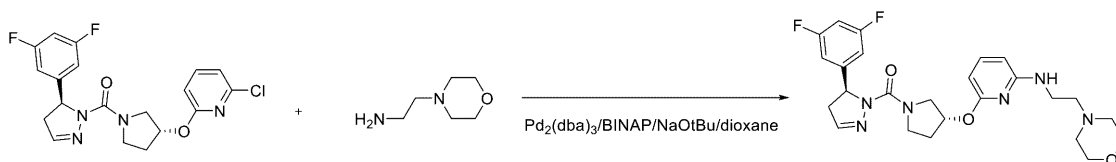


((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ((R) - 3 - ((6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メタノン (1 0 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) と Na I (1 1 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) の ACN (3 m L) 溶液に、T M S C l (8 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) を添加した。混合物を 8 0 で 5 時間攪拌後、濃縮し、残渣を TLC (P E / E A = 1 / 1) で精製して、6 - ((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン 3 5 7 を無色油状物質として得た (6 m g 、 6 1 . 9 %) 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.43 (s, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 6.72 - 6.53 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 2H), 3.73 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.31 (dd, J = 18.4, 11.9 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 18.3, 8.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.05 (m, 2H). LC-MS (m/z) 389.3(M+H⁺).

【0 5 3 8】

化合物 3 5 8 : ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ((R) - 3 - ((6 - ((2 - モルホリノエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メタノン

【化 3 2 7】



((R) - 3 - ((6 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル)

((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン(20 mg、0.05 mmol)、2-モルホリノエタン-1-アミン(13 mg、0.1 mmol)、NaOtBu(7.2 mg、0.075 mmol)、Pd₂(dba)₃(4.5 mg、0.005 mmol)およびBINAP(3 mg、0.005 mmol)を、N₂雰囲気下ジオキサン(3 mL)に添加した。混合物を90度で一晩攪拌後、濃縮し、残渣をTLC(DCM/MeOH=20/1)で精製して、表題化合物358を褐色油状物質として得た(5 mg、20.0%)。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.17(m, 1H), 6.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37-5.30 (m, 1H), 4.31 - 3.67 (m, 9H), 3.66-3.42 (m, 3H), 3.41 - 3.15 (m, 3H), 3.10-2.77 (m, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.30 - 2.04 (m, 2H). LC-MS (m/z) 501.3(M+H⁺).

【0539】

化合物359: 2-(((R)-1-(((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピリミジン-4-カルボニトリル

【化328】

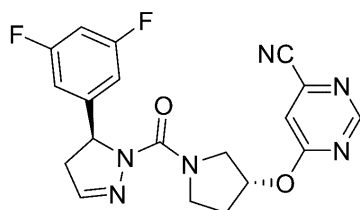


((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン(70 mg、0.24 mmol)、2-クロロピリミジン-4-カルボニトリル(40 mg、0.29 mmol)およびCs₂CO₃(156 mg、0.48 mmol)をDMF(3 mL)に溶解させた。混合物を120度で一晩攪拌後、濃縮し、TLC(DCM/MeOH=25/1)で精製して、表題化合物359を無色油状物質として得た(12 mg、12.6%)。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.62 (m, 3H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 2H), 3.89 - 3.63 (m, 3H), 3.42-3.24 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 2H). LC-MS [M+H]⁺:399.2. LC-MS (m/z) 399.2(M+H⁺).

【0540】

化合物360: 6-(((R)-1-(((S)-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピリミジン-4-カルボニトリル

【化329】



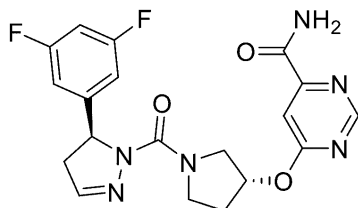
表題化合物360を、256の調製と類似の方法で調製した。収率: 12.6%。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 8.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.84 - 6.66 (m, 3H), 5.71 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 3.60-3.42 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.29-2.13(m, 2H).

LC-MS (m/z) 399.2(M+H⁺).

【0541】

化合物361：6 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【化330】



10

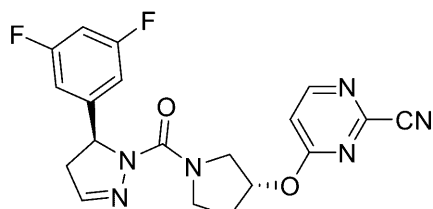
表題化合物361を、360の調製と類似の方法で調製した。収率14.0%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.86 - 6.59 (m, 4H), 5.70 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.26 (m, 1H), 4.12 - 3.85 (m, 2H), 3.83-3.55 (m, 3H), 3.44 - 3.25 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.33-2.11(m, 2H). LC-MS (m/z) 417.2(M+H⁺).

【0542】

化合物362：4 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - カルボニトリル

20

【化331】



30

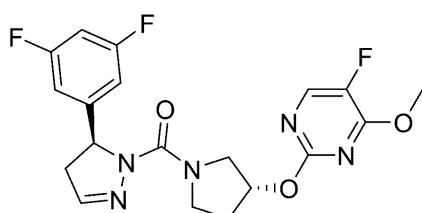
表題化合物362を、256の調製と類似の方法で調製した。収率：22.2%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 2H), 6.72 - 6.56 (m, 1H), 5.73-5.67 (m, 1H), 5.40 - 5.24 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.64 (m, 3H), 3.63-2.3.43 (m, 1H), 3.41-3.28 (m, 1H), 2.714-3.63 (m, 1H), 2.31 - 2.03 (m, 2H). LC-MS (m/z) 399.2 (M+H⁺).

【0543】

化合物363：((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ((R) - 3 - ((5 - フルオロ - 4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メタノン

40

【化332】



表題化合物363を、256の調製と類似の方法で調製した。収率3.0%。¹H NMR

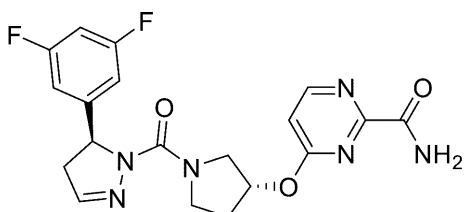
50

(400 MHz, Chloroform-d) 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 2H), 6.72 - 6.60 (m, 1H), 5.46 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.05 (m, 2H). LC-MS (m/z) 442.3 ($M+H^+$).

【0544】

化合物364：4 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ)

【化333】



10

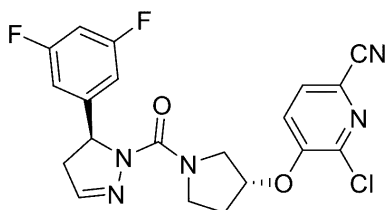
表題化合物364を、MeOH中1N NaOHを用いる加水分解により、化合物363から50%の収率で調製した。 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.93 - 6.72 (m, 3H), 6.71 - 6.54 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 13.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.76-3.58 (dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz, 2H), 3.39-3.26 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.30-2.11 m, 2H). LC-MS (m/z) 417.2 ($M+H^+$).

20

【0545】

化合物365：6 - クロロ - 5 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ)ピコリノニトリル

【化334】



30

表題化合物365を、256の調製と類似の方法で調製した。収率9.3%。 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.62 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 2H), 6.73-6.63 (m, 1H), 5.31 (dd, $J = 12.0, 8.8$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.14-3.89 (m, 2H), 3.88-3.58 (m, 3H), 3.39-3.28 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.37 - 2.10 (m, 2H). LC-MS (m/z) 432.2 ($M+H^+$).

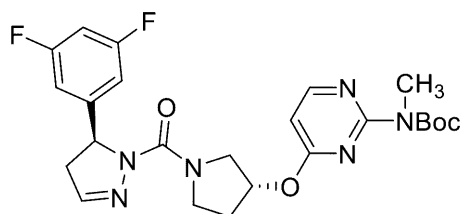
【0546】

化合物366：(4 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ)ピリミジン - 2 - イル) (メチル)カルバミン酸tert-ブチル

40

50

【化 3 3 5】



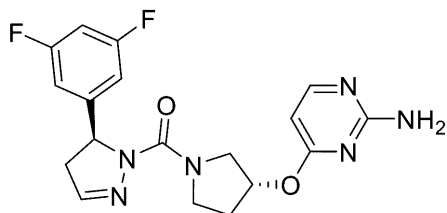
表題化合物 3 6 6 を、2 5 6 の調製と類似の方法で調製した。収率 6 6 . 7 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.35 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.74 (m, 2H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

LC-MS (m/z) 503.3 (M+H⁺)

【0 5 4 7】

化合物 3 6 7 : ((R) - 3 - ((2 - アミノピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 3 3 6】

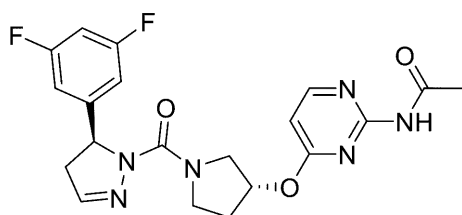


表題化合物 3 6 7 を、2 5 6 の調製と類似の方法で調製した。収率 9 4 . 1 %。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.79 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.31 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.94-3.79 (m, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 18.4, 11.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.4, 8.4 Hz, 1H), 2.29-2.13 (m, 2H). LC-MS (m/z) 389.2 (M+H⁺)

【0 5 4 8】

化合物 3 6 8 : N - (4 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド

【化 3 3 7】



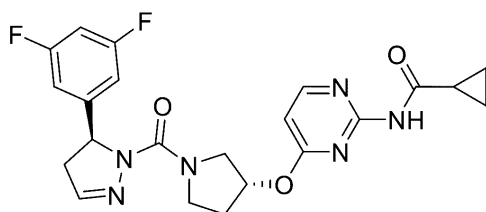
表題化合物 3 6 8 を、アセチル化反応により、化合物 3 6 7 から 4 0 % の収率で調製した。LC-MS (m/z) 431.3 (M+H⁺)

【0 5 4 9】

化合物 3 6 9 : N - (4 - (((R) - 1 - ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル)

オキシ)ピリミジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド

【化 3 3 8】

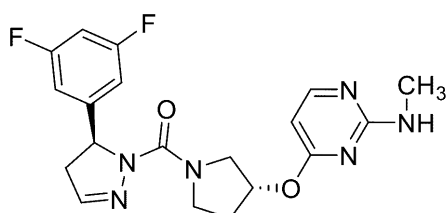


表題化合物 3 6 9 を、アシル化反応により、化合物 3 6 7 から 6 7 . 6 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 6.72-6.62(m, 1H), 6.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 9.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.75 - 3.55 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.71-2.63 m, 1H), 2.29 - 2.05 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 2H), 0.98 - 0.83 (m, 2H). LC-MS (m/z) 457.3 (M+H⁺)

【0 5 5 0】

化合物 3 7 0 : ((S) - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ((R) - 3 - ((2 - (メチルアミノ)) ピリミジン - 4 - イル) オキシ)ピロリジン - 1 - イル)メタノン

【化 3 3 9】

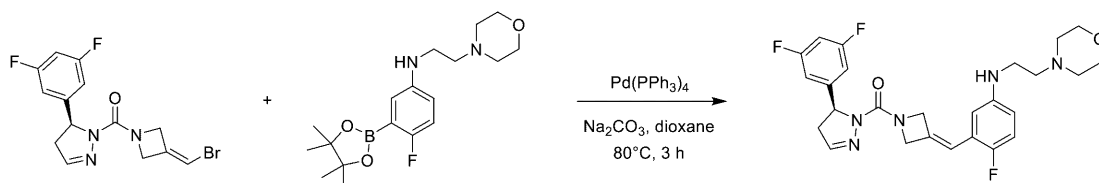


表題化合物 3 7 0 を、2 5 6 の調製と類似の方法で調製した。収率 8 8 . 2 % 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 8.85 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 2H), 6.72-6.64 (m, 1H), 6.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.32 (d, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.79-3.62 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 18.4, 11.9 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.70 (dd, J = 18.4, 8.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 2H). LC-MS (m/z) 403.2 (M+H⁺)

【0 5 5 1】

化合物 3 7 1 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - (2 - フルオロ - 5 - ((2 - モルホリノエチル) アミノ) ベンジリデン) アゼチジン - 1 - イル)メタノン

【化 3 4 0】



(S) - (3 - (プロモメチレン) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メタノン (5 1 m g 、 0 . 1 4 2 m m o l) をジオキサン (3 m L) と水 (1 . 5 m L) に溶解させた。次に 4 - フルオロ - N - (2 - モルホリノエチル) - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (5 0 m g 、 0 . 1 4 2 m m o l) と

10

20

30

40

50

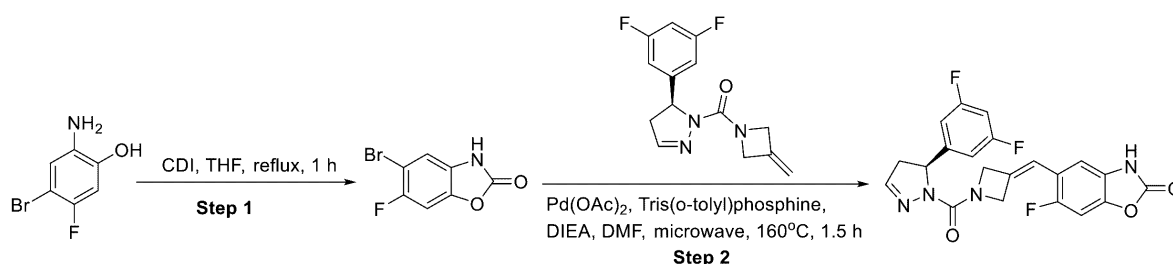
Na₂CO₃ (30 mg, 0.285 mmol) を添加し、反応混合物をアルゴンで3回脱気し、80 で3時間攪拌した。EtOAc (150 mL) を添加し、20 で攪拌後、NaHCO₃ 水溶液 (150 mL) を添加した。有機層を水 (100 mL × 3) と食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥、ろ過、減圧下濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製して、10 mgの表題化合物371を白色固形物として得た。収率：14.3%。Mass (ESI): m/z calcd for C₂₆H₂₈F₃N₅O₂ 499.2, found 500.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 6.78-6.62 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 4.9 Hz, 8H), 3.65-3.46 (m, 1H), 3.44-3.28 (m, 3H), 3.11-2.92 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 1.24 (s, 6H).

10

【0552】

化合物372：(S)-5-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イリデン)メチル)-6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【化341】



20

【0553】

ステップ1

2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロフェノール (300 mg, 1.46 mmol) を12 mLの乾燥THFに溶解させた。この溶液に、CDI (283 mg, 1.75 mmol) を室温で添加した。混合物を1時間加熱還流させた。得られた溶液を減圧下濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、300 mgの5-ブロモ-6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを黄色固形物として得た。収率：89%。

30

【0554】

ステップ2

表題化合物(S)-5-(1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)アゼチジン-3-イリデン)メチル)-6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(10 mg)を、372に概説した方法にしたがって、5-ブロモ-6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンと(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(3-メチレンアゼチジン-1-イル)メタノンから、白色固形物として収率18%で調製した。LC-MS (m/z): 429.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 9.99 - 9.63 (br, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 6.72 - 6.63 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.66 - 5.48 (m, 1H), 5.16 - 4.81 (m, 4H), 3.54 - 3.36 (m, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 1H).

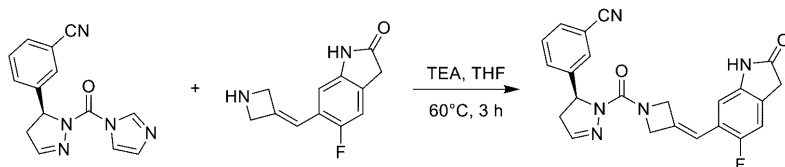
40

【0555】

化合物373：(S)-3-(1-(3-(5-フルオロ-2-オキシインドリン-6-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル

50

【化 3 4 2】

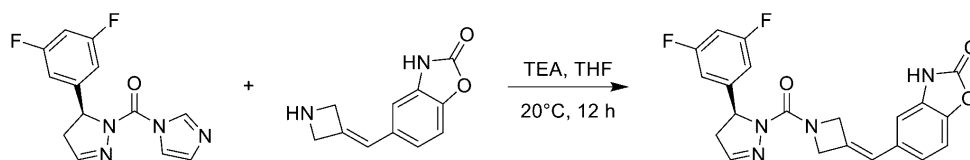


表題化合物 3 7 3 を、化合物 2 0 3 で概説した方法にしたがって、6 - (アゼチジン - 3 - イリデンメチル) - 5 - フルオロインドリン - 2 - オンから、収率 2 8 . 1 % で調製した。Mass (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{18}FN_5O_2$ 415.1, found 416.0 $[M+H]^+$.
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 9.77 (s, 1H), 7.60-7.44 (m, 3H), 6.98-6.83 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.39-5.34 (dd, $J = 12.2, 6.5$ Hz, 1H), 4.97-4.85 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 2H), 1.47-1.02 (m, 2H).

【0 5 5 6】

化合物 3 7 4 : (S) - 5 - ((1 - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イリデン) メチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【化 3 4 3】



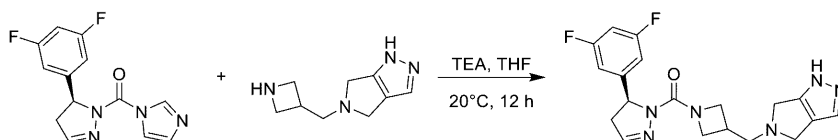
表題化合物 3 7 4 を、化合物 2 0 3 で概説した方法にしたがって、5 - (アゼチジン - 3 - イリデンメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オンから、収率 4 7 . 3 % で調製した。Mass (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{16}F_2N_4O_3$ 410.1, found 411.0 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) (ppm): 11.57 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.97-6.85 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 5.26 (dd, $J = 12.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.39 (ddd, $J = 18.7, 12.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 18.6, 6.7, 1.8$ Hz, 1H).

【0 5 5 7】

化合物 3 7 5 : (S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (3 - ((4 , 6 - ジヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) メタノン

【化 3 4 4】



表題化合物 3 7 5 を、化合物 2 0 3 で概説した方法にしたがって、5 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピラゾールから、収率 4 5 . 2 % で調製した。Mass (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{20}F_2N_6O$ 386.2, found 386.1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) (ppm): 12.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.10 (tt, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.94-6.75 (m, 2H), 5.20 (dd, $J = 12.1, 6.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.50-3.18 (m, 2H), 3

10

20

30

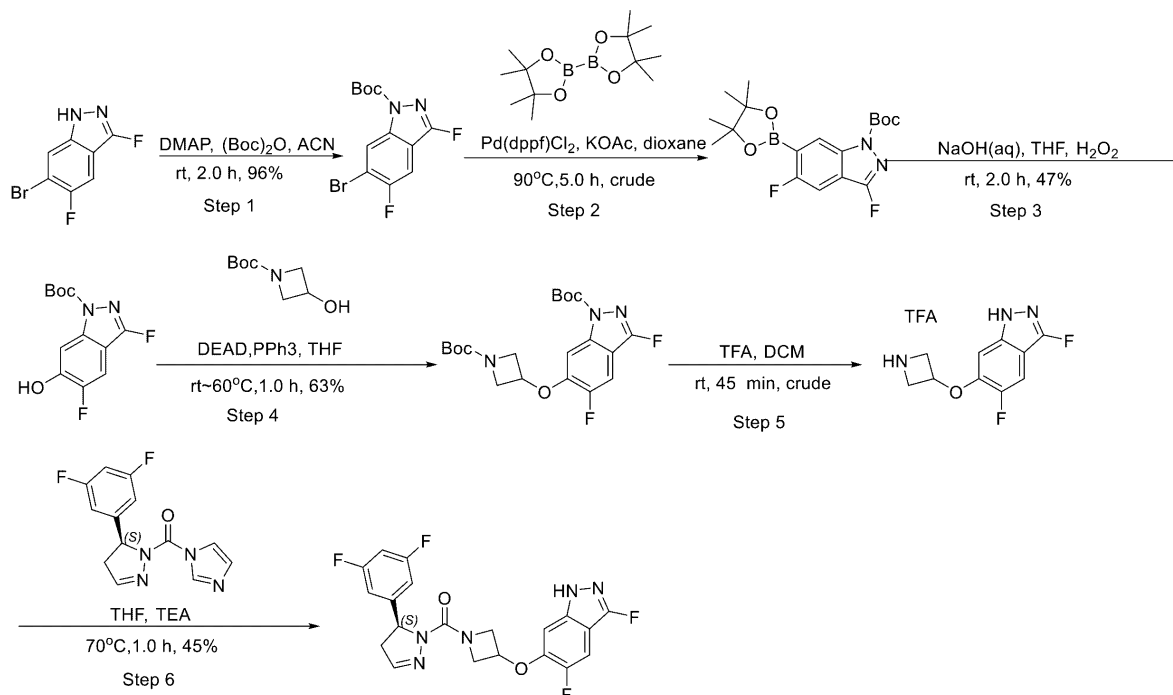
40

50

.08 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.62 (ddd, J = 18.7, 6.6, 1.8 Hz, 1H).
【0558】

化合物376：(S)-3-((3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタン

【化345】



10

20

【0559】

ステップ1：6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール(4.0g、17.16mmol)を40mlの乾燥ACNに溶解させた。この溶液に、(Boc)₂O(5.6g、25.57mmol)、DMAP(208mg、1.71mmol)を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を黄色固形物として得た(5.5g、96%)。(ES, m/s): 333.1 [M+H]⁺

30

【0560】

ステップ2：3,5-ジフルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル(5.0g、15.01mmol)を100mlの乾燥ジオキサンに溶解させた。この溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,4,2-ジオキサボロラン)(5.7g、22.53mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.09g、1.49mmol)、KOAc(3.0g、30.61mmol)を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を90で5.0時間攪拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮して、所望の化合物を褐色油状物質として得た(9g、粗生成物)。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。(ES, m/s): 281.1 [M+H]⁺

【0561】

ステップ3：3,5-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

3,5-ジフルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ

50

ロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (9 . 0 g 、粗生成物) を、1 0 0 m l の乾燥 T H F と N a O H (水溶液) (5 0 m L 、 1 N) に溶解させた。この溶液に、H₂O₂ (5 0 m L 、 H₂O 中 3 %) を室温で添加した。混合物を室温で 2 . 0 時間攪拌した。得られた混合物の pH を、H C l (水溶液、 1 N) で 3 ~ 4 に調節した。混合物を E A で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (N a₂S O₄) 、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を黄色油状物質として得た (1 . 9 g 、 4 7 %) 。 (E S , m / s) : 2 7 1 . 2 [M + H]⁺

【 0 5 6 2 】

ステップ 4 : 6 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

10

3 , 5 - ジフルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 5 g 、 5 . 5 5 m m o l) を 3 0 m l の乾燥 T H F に溶解させた。この溶液に、D E A D (1 . 4 5 g 、 8 . 3 3 m m o l) 、 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 1 5 g 、 6 . 6 5 m m o l) 、 P P h₃ (2 . 1 8 g 、 8 . 3 2 m m o l) を、窒素雰囲気下 0 ° で添加した。混合物を 6 0 ° で 4 5 分間攪拌した。混合物を E A で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (N a₂S O₄) 、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固形物として得た (1 . 5 g 、 6 3 %) 。 (E S , m / s) : 4 2 6 . 3 [M + H]⁺

【 0 5 6 3 】

ステップ 5 : 6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾールトリフルオロ酢酸塩

20

6 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 5 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) を 5 m l の乾燥 D C M に溶解させた。この溶液に、T F A (2 m L) を室温で添加した。混合物を室温で 4 5 分間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して、所望の化合物を褐色油状物質として得た (3 0 0 m g 、粗生成物) 。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。 (E S , m / s) : 2 2 5 . 3 [M - H]⁻

【 0 5 6 4 】

ステップ 6 : (S) - (3 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

30

(S) - (5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノンを 5 m l の乾燥 T H F と 2 m l の T E A に溶解させた。この溶液に、5 m l T H F 中の 6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾールトリフルオロ酢酸塩 (3 0 0 m g 、粗生成物) を室温で添加した。混合物を 7 0 ° で 1 . 0 時間攪拌した。混合物を E A で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (N a₂S O₄) 、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 3 7 6 を白色固形物として得た (6 9 m g 、 4 5 %) 。 (E S , m / s) : 4 3 4 . 3 [M + H]⁺ ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 2 . 4 1 (b r s , 1 H) , 7 . 6 0 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (t t , J = 9 . 4 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 3 - 7 . 0 0 (m , 1 H) , 6 . 9 5 - 6 . 8 7 (m , 2 H) , 6 . 8 3 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 5 . 2 4 (d d , J = 1 2 . 2 , 6 . 6 H z , 1 H) , 5 . 2 0 - 5 . 1 3 (m , 1 H) , 4 . 5 3 (b r s , 2 H) , 4 . 0 5 (b r s , 2 H) , 3 . 4 3 - 3 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 6 9 - 2 . 5 9 (m , 1 H) .

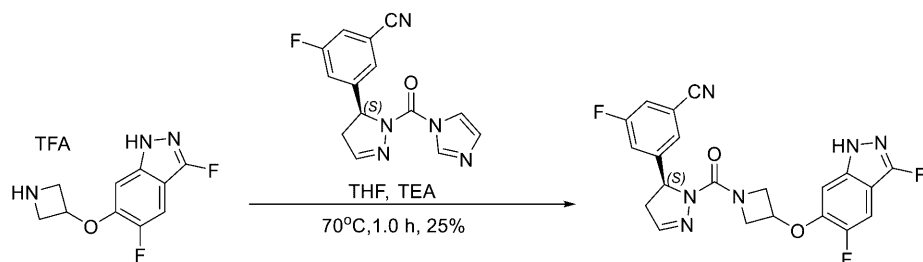
40

【 0 5 6 5 】

化合物 3 7 7 : (S) - 3 - (1 - (3 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

50

【化 3 4 6】

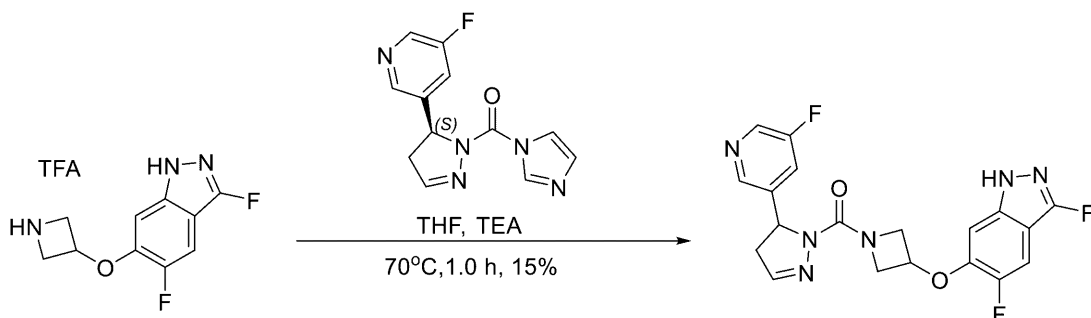


表題化合物 3 7 7 を、化合物 3 7 6 で概説した方法にしたがって、(S) - 3 - (1 - (1 H - イミダゾール - 1 - カルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリルと 6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾールトリフルオロ酢酸塩から、白色固形物として調製した (1 3 m g、2 5 %)。(ES, m/s): 441.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.41 (brs, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.6, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 12.2, 6.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.53 (brs, 2H), 4.02 (brs, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.8, 7.0, 1.6 Hz, 1H).

【0 5 6 6】

化合物 3 7 8 : (3 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

【化 3 4 7】



表題化合物 3 7 8 を、化合物 3 7 6 で概説した方法にしたがって、(S) - (5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノンと 6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾールトリフルオロ酢酸塩から、白色固形物として調製した (1 0 m g、1 5 %)。(ES, m/s): 417.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.40 (brs, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 12.2, 6.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 4.51 (brs, 2H), 4.03 (brs, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H).

【0 5 6 7】

化合物 3 7 9 : (3 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メタノン

10

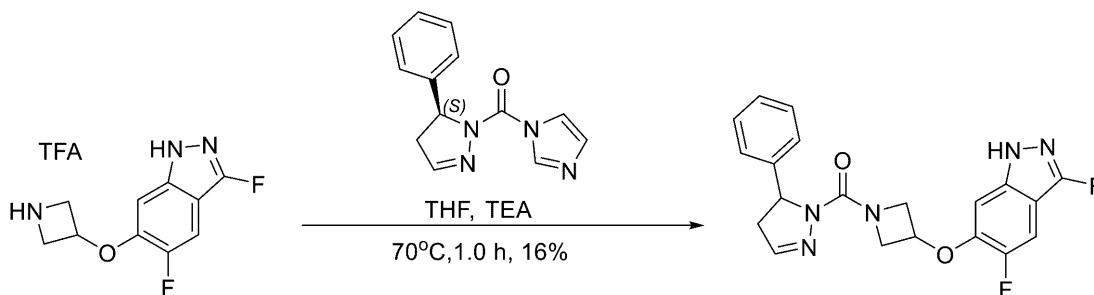
20

30

40

50

【化 3 4 8】

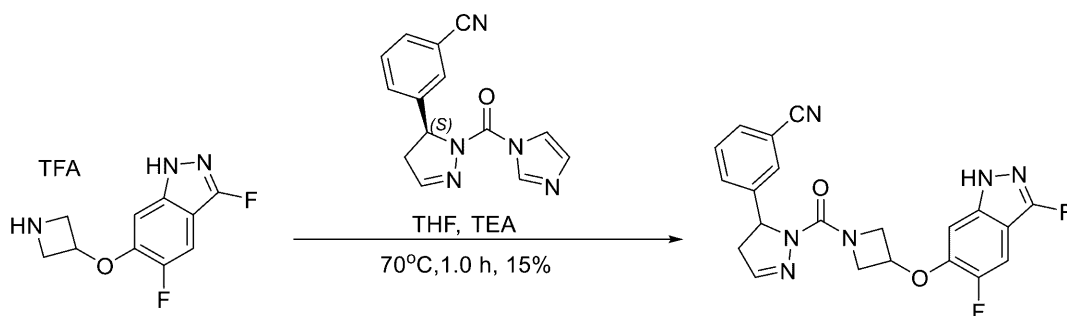


表題化合物 379 を、化合物 376 で概説した方法にしたがって、(S) - (1H - イミダゾール - 1 - イル) (5 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メタノンと 6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3, 5 - ジフルオロ - 1H - インダゾールトリフルオロ酢酸塩から、白色固形物として調製した (10 mg、16%)。 (ES, m/s): 398.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.40 (brs, 1H), 7.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 7.01 - 6.99 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.50 (brs, 2H), 4.00 (brs, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H).

【0568】

化合物 380 : 3 - (1 - (3 - ((3, 5 - ジフルオロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾニトリル

【化 3 4 9】



表題化合物 380 を、化合物 376 で概説した方法にしたがって、(S) - 3 - (1 - (1H - イミダゾール - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾニトリルと 6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3, 5 - ジフルオロ - 1H - インダゾールトリフルオロ酢酸塩から、白色固形物として調製した (10 mg、15%)。 (ES, m/s): 423.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.40 (brs, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.64 (brs, 1H), 7.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.51 (brs, 2H), 4.01 (brs, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H).

【0569】

化合物 381 : 5 - (1 - (3 - ((3, 5 - ジフルオロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ニコチノニトリル

10

20

30

40

50

【0572】

ステップ2：(3-(2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(300mg, 1.12mmol)を5mlの乾燥THFに溶解させた。この溶液に、(3-(2-クロロピリミジン-4-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(331mg, 1.12mmol)、TEA(227mg, 2.24mmol)を室温で添加した。混合物を70で1.0時間撹拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を褐色固形物として得た(200mg, 40%)。(ES, m/s): 526.5[M+H]⁺

10

【0573】

ステップ3：(4-(4-(3-アミノプロパ-1-イン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノントリフルオロ酢酸塩

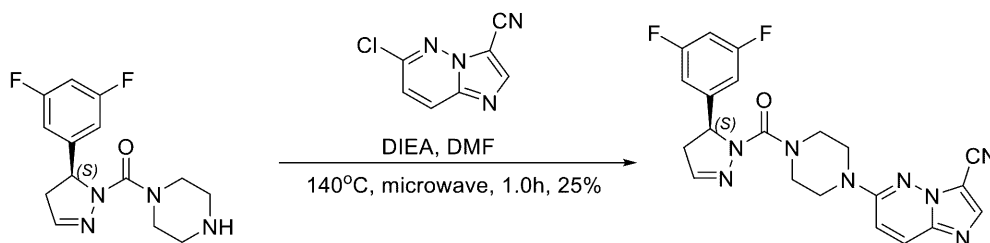
(3-(2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(50mg, 0.09mmol)を4mlの乾燥DCMに溶解させた。この溶液に、TFA(1mL)を室温で添加した。混合物を室温で1.0時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮した。以下の条件(Intel Flash-1)：カラム、C18シリカゲル；移動相、H₂O(0.05%TFA)/ACN=100:0からH₂O(0.05%TFA)/ACN=60:40に25分間でグラジエント溶出；検出器、UV254nm、でフラッシュ分取HPLCにより精製して、表題化合物382を黄色固形物として得た(10mg, 21%)。(ES, m/s): 426.2[M+H]⁺ ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.45(d, J=5.0 Hz, 1H), 8.36(brs, 2H), 7.15-7.07(m, 2H), 7.00(d, J=7.6 Hz, 2H), 6.75(d, J=4.8 Hz, 1H), 5.26(t, J=10.8 Hz, 1H), 4.07(brs, 2H), 3.81-3.49(m, 8H), 3.44-3.34(m, 1H), 2.70-2.61(m, 1H).

20

【0574】

化合物383：(S)-6-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボニトリル

【化352】



40

(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル))-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(165mg, 0.56mmol)を4mlの乾燥DMFに溶解させた。この溶液に、6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボニトリル(100mg, 0.56mmol)とDIEA(145mg, 1.12mmol)を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を、マイクロ波処理下140で1.0時間撹拌した。混合物をEAで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物383を白色固形物として得た(60mg, 25%)。(ES, m/s): 437.4[M+H]⁺ ¹H NMR(400

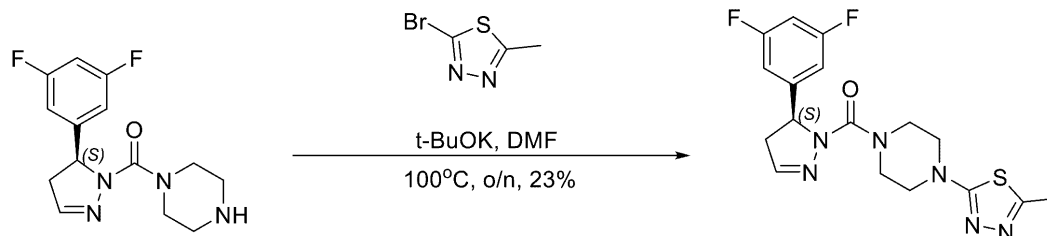
50

MHz, DMSO- d_6) 8.26 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.28-5.20 (m, 1H), 3.61 (m, 8H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H).

【0575】

化合物384：(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

【化353】



10

(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノン (100 mg, 0.34 mmol) を 10 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、2 - ブロモ - 5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール (91 mg, 0.51 mmol) と t - BuOK (77 mg, 0.68 mmol) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 100 で一晩攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 384 を黄色固形物として得た (30 mg, 23%)。 (ES, m/s): 393.2[M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.13-7.06 (m, 2H), 6.98 (dt, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 2H), 5.24 (dd, $J = 11.6, 9.8$ Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 4H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

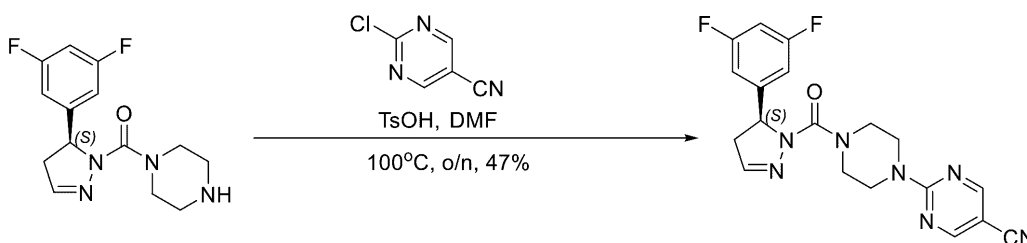
20

【0576】

化合物385：(S) - 2 - (4 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

30

【化354】



40

(S) - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノン (200 mg, 0.68 mmol) を 10 ml の乾燥 DMF に溶解させた。この溶液に、2 - クロロピリミジン - 5 - カルボニトリル (95 mg, 0.68 mmol) と TsOH (39 mg, 0.20 mmol) を、窒素雰囲気下室温で添加した。混合物を 100 で一晩攪拌した。混合物を EA で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 385 を白色固形物として得た (126 mg, 47%)。 (ES, m/s): 398.2[M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.55 - 8.53 (m, 2H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 6.80 - 6.71 (m, 2H), 5.01 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 4H), 3.48 - 3.23 (m, 4H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H).

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/06 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155(2006.01)
 A 6 1 K 31/4178(2006.01)
 A 6 1 K 31/422(2006.01)
 A 6 1 K 31/423(2006.01)
 A 6 1 K 31/427(2006.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)
 A 6 1 K 31/454(2006.01)
 A 6 1 K 31/4709(2006.01)
 A 6 1 K 31/496(2006.01)
 A 6 1 K 31/4985(2006.01)
 A 6 1 K 31/5025(2006.01)
 A 6 1 K 31/506(2006.01)
 A 6 1 K 31/519(2006.01)
 A 6 1 K 31/538(2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)

F I

C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 413/06
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
 C 0 7 D 471/04 1 1 6
 C 0 7 D 487/04 1 4 0
 C 0 7 D 487/04 1 4 3
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 495/04 1 0 3
 C 0 7 D 513/04 3 0 1
 C 0 7 D 495/04 1 0 5
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/5025
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 31/415

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 ベイジン, チャンピン ディストリクト, ズージーシー ライフ
サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6 ビルディング 1 番

(72)発明者 ハン, ジアングアン

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 ベイジン, チャンピン ディストリクト, ズージーシー ライフ
サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6 ビルディング 1 番

(72)発明者 ルアン, ハンイン

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 ベイジン, チャンピン ディストリクト, ズージーシー ライフ
サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6 ビルディング 1 番

(72)発明者 リー, イン

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 ベイジン, チャンピン ディストリクト, ズージーシー ライフ
サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6 ビルディング 1 番

(72)発明者 ワン, グオジェン

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 ベイジン, チャンピン ディストリクト, ズージーシー ライフ
サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6 ビルディング 1 番

(72)発明者 リュウ, ウェンドン

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 ベイジン, チャンピン ディストリクト, ズージーシー ライフ
サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6 ビルディング 1 番

(72)発明者 ジャン, チョン

(72)発明者 中華人民共和国 102206 ベイジン, チャンピン ディストリクト, ズイージーシー ライフ
サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 26 ビルディング 1番
リャン, レイミン

中華人民共和国 102206 ベイジン, チャンピン ディストリクト, ズイージーシー ライフ
サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 26 ビルディング 1番

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献

特表2005-526091(JP, A)

特表2006-527712(JP, A)

特表2006-527756(JP, A)

国際公開第2000/078730(WO, A1)

米国特許第06159990(US, A)

特表2010-513519(JP, A)

特開平04-230367(JP, A)

国際公開第2017/096301(WO, A1)

特開昭64-079157(JP, A)

特表2018-504393(JP, A)

特表2012-513481(JP, A)

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006年, Vol.16, pp.3175-3179

Computational Biology and Chemistry, 2017年, Vol.68, 164-174

Journal of Medicinal Chemistry, 2018年07月25日, Vol.61, pp.7245-7260

Spectroscopy, 1996年, Vol.11, No.6, pp.37-42

Tetrahedron Letters, 2004年, Vol.45, pp.1489-1493

RN 797795-40-5ほか, File REGISTRY (STN), [online], 2004年12月15日, [2024年4月
19日検索]

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus / REGISTRY (STN)