

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-508953

(P2022-508953A)

(43)公表日 令和4年1月19日(2022.1.19)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 231/38 (2006.01)	C 0 7 D 231/38	Z C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	4 C 0 8 6
C 0 7 D 403/02 (2006.01)	C 0 7 D 403/02	
C 0 7 D 401/02 (2006.01)	C 0 7 D 401/02	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全226頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-547054(P2021-547054)	(71)出願人	516007973
(86)(22)出願日	令和1年10月22日(2019.10.22)		
(85)翻訳文提出日	令和3年6月17日(2021.6.17)		
(86)国際出願番号	PCT/US2019/057362		
(87)国際公開番号	WO2020/086533		
(87)国際公開日	令和2年4月30日(2020.4.30)		
(31)優先権主張番号	62/858,790		
(32)優先日	令和1年6月7日(2019.6.7)	(74)代理人	100078282
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	62/748,906	(74)代理人	100113413
(32)優先日	平成30年10月22日(2018.10.22)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)	(74)代理人	100181641
	最終頁に続く		弁理士 石川 大輔
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 H B V の処置のための 5 員のヘテロアリアルカルボキサミド化合物

(57)【要約】

本開示は、部分的に、H B V コアタンパク質集合体の破壊に有用な、5 員のヘテロアリアルカルボキサミド化合物、およびその医薬組成物、ならびに B 型肝炎 (H B V) 感染症を処置する方法を提供する。一態様では、本開示は、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩 (式中、変数は詳細な説明に記載されている) を提供する。別の態様では、本開示は、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

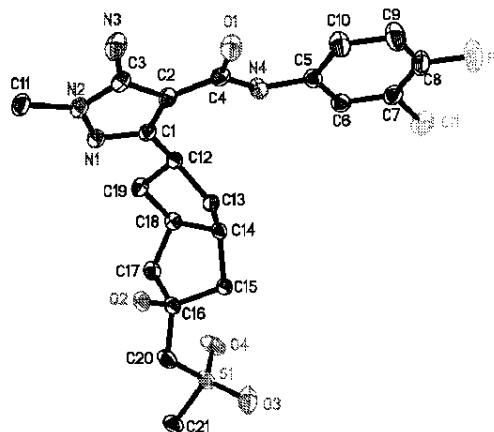


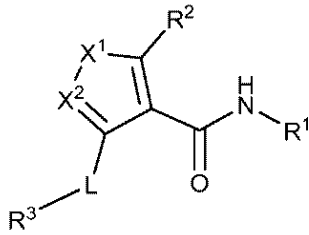
Fig. 1 The ORTEP plot for compound AIA-227-2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一態様では、本開示は、式 I の化合物

【化 2 4 2】



式 I

10

またはその薬学的に許容される塩 [式中、

X 1 は N R x 1、O または S であり、

X 2 は N または C R x 2 であり、

X 3 は O、N R 7、C R 4 R 8、C (O)、S (O) t、C = C R 4 R 0 または C = N R 4 であり、

X 4 および X 6 は、独立して、O または S であり、

X 5 は O、S または N R 0 であり、

L は結合または C 1 ~ 6 アルキレンであり、

L 1 は、結合、C 1 ~ 6 アルキレン、O、N R c、C (O)、C (O) N R c、S (O) t または S (O) t N R c であり、

R x 1 および R x 2 は、水素、C 1 ~ 6 アルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキルおよび C 3 ~ 6 モノシクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R a、R b および R c は、水素、C 1 ~ 6 アルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキルおよび C 3 ~ 6 モノシクロアルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

R d は水素、OH、C 1 ~ 6 アルキルまたは C 1 ~ 6 アルコキシであり、

R 0、R 6、R 8 および R 1 1 は、水素、ハロゲン、OH、CN、NO 2、オキソ、R d N =、ヒドラジノ、ホルミル、アジド、シリル、シロキシ、HOC (O) -、R a R b N -、R a R b N S (O) t -、C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキ

ニル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキル、ヒドロキシ C 1 ~ 6 アルキル -、R a R b N C 1 ~ 6 アルキル -、HOC (O) C 1 ~ 6 アルキル -、R a R b N C 1 ~ 6 アルキル N R c -、C 1 ~ 6 アルキル N R a C 1 ~ 6 アルキル N R c -、C 1 ~ 6

アルコキシ、ハロ C 1 ~ 6 アルコキシ、ヒドロキシ C 1 ~ 6 アルコキシ -、R a R b N C 1 ~ 6 アルコキシ -、C 1 ~ 6 アルコキシ C 1 ~ 6 アルキル -、ハロ C 1 ~ 6 アルコキシ C 1 ~ 6 アルキル -、R a R b N C (O) -、C 1 ~ 6 アルキル C (O) -、C 1 ~ 6

アルコキシ C (O) -、C 1 ~ 6 アルキル C (O) O -、C 1 ~ 6 アルキル S (O) q -、C 1 ~ 6 アルキル S (O) t N R c -、C 1 ~ 6 アルキル S (O) t C 1 ~ 6 アルキル -、C 1 ~ 6 アルキル S (O) t N R a C 1 ~ 6 アルキル -、C 3 ~ 6 シクロアルキル S (O) t C 1 ~ 6 アルキル -、C 1 ~ 6 アルキル C (O) C 1 ~ 6 アルキル -、および C 1

~ 6 アルキル C (O) O C 1 ~ 6 アルキル - からなる群から出現するごとに独立して選択され、

R 0 a は、水素、ハロゲン、OH、CN、NO 2、R a R b N -、C 1 ~ 6 アルキルおよびハロ C 1 ~ 6 アルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

R 1 は、フェニル、ナフチル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキル、C 3 ~ 6 モノヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルであり、前記フェニル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキル、C 3 ~ 6 モノヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルは、1、2、または 3 個の、独立して選択される R 1 1 基で必要に応じて置換されており、

R 2 は、水素、ハロゲン、R a R b N、C 1 ~ 6 アルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキル、C 3

~ 6 モノシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルであり、前記フェニル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキル、C 3 ~ 6 モノヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルは、1、2、または 3 個の、独立して選択される R 1 1 基で必要に応じて置換されており、

R 2 は、水素、ハロゲン、R a R b N、C 1 ~ 6 アルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキル、C 3

~ 6 モノシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルであり、前記フェニル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキル、C 3 ~ 6 モノヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルは、1、2、または 3 個の、独立して選択される R 1 1 基で必要に応じて置換されており、

R 2 は、水素、ハロゲン、R a R b N、C 1 ~ 6 アルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキル、C 3

~ 6 モノシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルであり、前記フェニル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキル、C 3 ~ 6 モノヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルは、1、2、または 3 個の、独立して選択される R 1 1 基で必要に応じて置換されており、

20

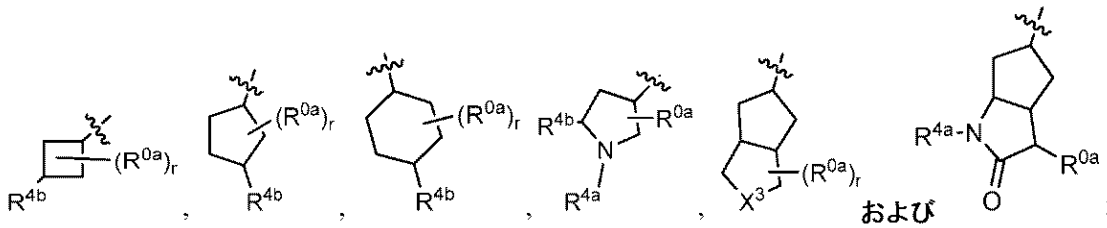
30

40

50

~ 6 モノシクロアルキルまたは C 1 ~ 6 アルコキシであり、
R³ は、

【化 2 4 3】



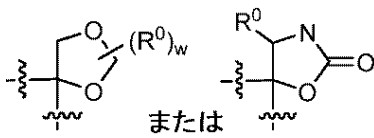
10

からなる群から選択され、

R⁴ は、R⁵、R⁶ もしくは R⁵ - L¹ - であるか、

または R⁴ および R⁸ は、それらが結合している炭素原子と一緒に

【化 2 4 4】



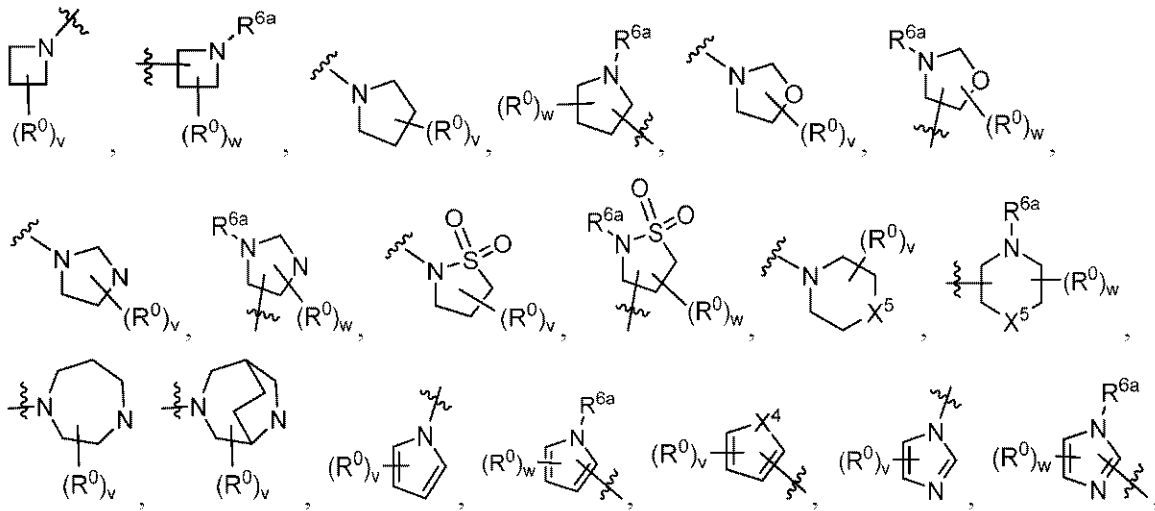
基を形成し、

R^{4a} は水素または C 1 ~ 6 アルキルであり、

R^{4b} は R⁵、R^{5a}、R⁶ または R⁵ - L¹ - であり、

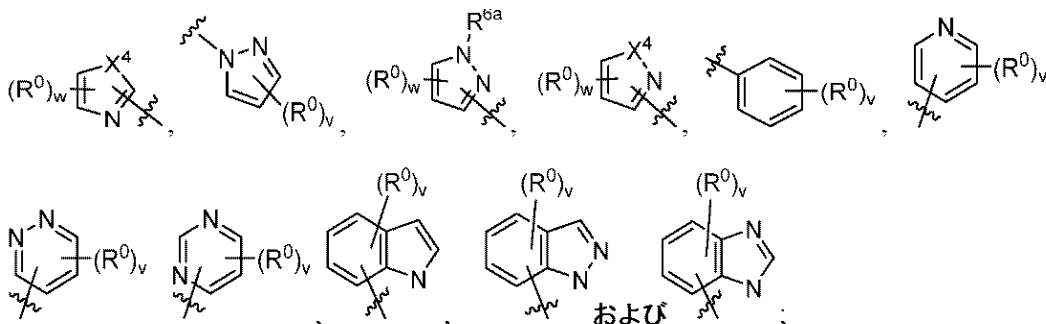
R⁵ は、

【化 2 4 5 - 1】



30

【化 2 4 5 - 2】



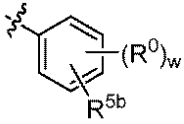
40

50

からなる群から選択され、

R^{5a}は

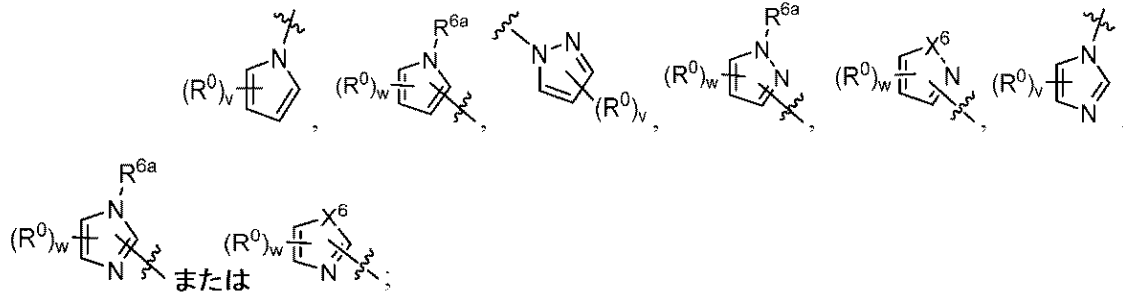
【化246】



であり、

R^{5b}は、

【化247】



であり、

R^{6a}は水素またはC₁~6アルキルであり、

R⁷は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルコキシC₁~6アルキル-、NR^aR^bC(O)-、R^{7a}C(O)-、C₁~6アルキルオキシC(O)-、C₁~6アルキルス(O)_q-またはC₁~6ハロアルキルス(O)_q-であり、

R^{7a}は、C₁~6アルキルまたはC₃~6モノシクロアルキルであり、

q、r、t、およびwは、0、1および2から出現するごとに独立して選択され、

vは、0、1、2および3から出現するごとに独立して選択される]

を提供する。

【請求項2】

X¹がNR^{x1}であり、X²がNであり、R^{x1}が水素またはメチルである、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。

【請求項3】

R^{x1}がメチルである、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

Lが結合である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

L¹が結合である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R²がR^aR^bNである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R²がNH₂である、請求項6に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R¹が、

10

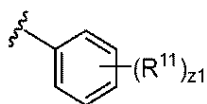
20

30

40

50

【化 2 4 8】



であり、 R^{11} が、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびハロ $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

z_1 が0、1、2または3である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

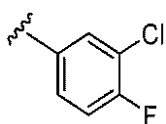
【請求項9】

出現するごとに、 R^{11} が、F、Cl、BrおよびIからなる群から独立して選択される、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R^1 が、

【化 2 4 9】

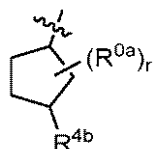


である、請求項9に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R^3 が、

【化 2 5 0】

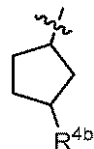


である、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R^3 が、

【化 2 5 1】

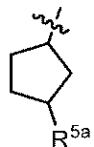


である、請求項11に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R^3 が、

【化 2 5 2】



である、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

10

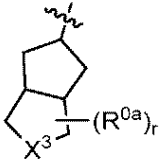
20

30

40

50

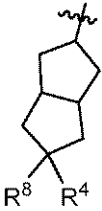
R³ が、
【化 2 5 3】



である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

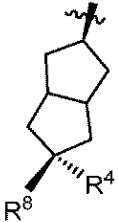
【請求項 1 5】
R³ が、
【化 2 5 4】



20

である、請求項 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

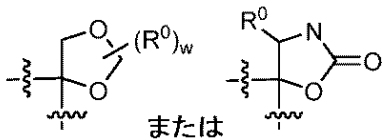
【請求項 1 6】
R³ が、
【化 2 5 5】



30

である、請求項 1 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】
R⁴ および R⁸ が、それらが結合している炭素原子と一緒に
【化 2 5 6】



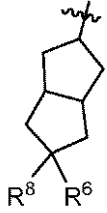
40

基を形成する、請求項 1 5 または 1 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】
R³ が

50

【化 2 5 7】

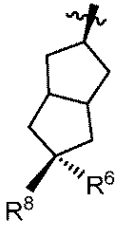


である、請求項 1 5 または 1 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

R³ が、

【化 2 5 8】



である、請求項 1 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

R⁶ が C₁ ~ 6 アルキル S (O)_t C₁ ~ 6 アルキル - または C₁ ~ 6 アルキル S (O)_t N R^a C₁ ~ 6 アルキル - である、請求項 1 8 または 1 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

R⁶ が C₁ ~ 6 アルキル S (O)_t C₁ ~ 6 アルキル - であり、t が 1 または 2 である、請求項 2 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

t が 2 である、請求項 2 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

R⁸ が、水素、OH または C₁ ~ 6 アルコキシである、請求項 1 8 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

R⁸ が OH である、請求項 2 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

B 型肝炎 (H B V) 感染症を処置することを必要とする対象において H B V 感染症を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項 2 7】

B 型肝炎 (H B V) 感染症を処置することを必要とする対象において H B V 感染症を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 2 5 の医薬組成物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

10

20

30

40

50

本願は、2018年10月22日に出願された米国特許仮出願第62/748,906号、および2019年6月7日に出願された米国仮特許出願第62/858,790号の利益を主張し、これらの全内容は本明細書に参照により組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

背景

B型肝炎ウイルス(HBV)は、ウイルス性肝炎を引き起こし、この肝炎はさらに、慢性肝疾患を招き得、肝硬変および肝臓がん(肝細胞癌)のリスクを高め得る。世界的に、約20億人がHBVに感染しており、約3億6千万人が慢性的に感染しており、毎年、HBV感染症による死亡者は50万人を超える。HBVは、体液によって母親から子どもへ、性交によって、および血液製剤を介して伝播し得る。また、HBV陽性の母親から生まれた子どもは、誕生時にワクチン接種しない限り、感染し得る。

10

【0003】

肝炎ウイルス粒子は、ウイルスコアを取り囲む表面タンパク質(HBsAg)が点在している脂質エンベロープから構成されている。コアは、120種のコアタンパク質(Cp)二量体から構成されたタンパク質シェルまたはカプシドから構成され、それによって、弛緩型環状DNA(rcDNA)ウイルスゲノムならびにウイルスおよび宿主タンパクを含有する。感染細胞において、ゲノムは、宿主細胞核内に、共有結合によって閉環した環状DNA(cccDNA)として見出される。cccDNAは、ウイルスRNAのため、したがってウイルスタンパク質のための鋳型である。細胞質において、Cpは、全長ウイルスRNAの複合体(いわゆるプレゲノムRNAまたはpgRNAおよびウイルスポリメラーゼ(P))の周囲に集合する。集合した後、Pは、カプシドの範囲内でpgRNAをrcDNAに逆転写して、DNAが充填されたウイルスコアを作製する。

20

【0004】

現在のところ、慢性HBVは、主に、ウイルスを抑制するヌクレオシ(チ)ド類似体(例えば、エンテカビル)で処置されるが、患者は、処置を受け続け、処置を長年受けても感染症は排除されない。患者がヌクレオシ(チ)ド類似体を摂取し始めると、ほとんどの患者は、ヌクレオシ(チ)ド類似体を摂取し続けなければならず、またはウイルスリバウンドに起因して生命に関わる免疫応答を生じる可能性があるというリスクに曝されなければならない。さらに、ヌクレオチド治療は、抗ウイルス薬物耐性を発生させ得る。

30

【0005】

ヌクレオシ(チ)ド類似体に対してFDAによって認可された唯一の代替は、インターフェロン またはペグ化インターフェロン を用いる処置である。残念ながら、有害事象の発生率およびインターフェロンのプロファイルによって、認容性が低下し得、多くの患者は、治療を完了することができない。さらに、インターフェロン治療の過程に対して持続的な臨床応答を有する可能性が高いのは、患者のわずかなサブセットだけであるため、わずかなパーセンテージの患者だけが、インターフェロン治療に適しているとみなされる。その結果として、インターフェロンに基づく治療は、処置を選択される、診断を受けたすべての患者のうち、わずかなパーセンテージだけにおいて使用される。

【0006】

したがって、現在のHBV処置は、対症的なものから経過観察まで様々であり得る。ヌクレオチド類似体は、ウイルス産生を抑制し、症候を処置するが、感染症は無処置のままとなる。インターフェロン は、重症の副作用を伴い、患者の認容性が低く、限られた処置戦略としてごく一部の患者でしか成功していない。引き続き、HBV感染症のためのより有効な処置が、明らかに必要である。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

要旨

本開示は、部分的に、HBVコアタンパク質集合体の破壊に有用な、5員ヘテロアリアル

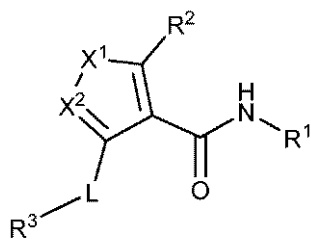
50

カルボキサミド化合物およびその医薬組成物、ならびにHBV感染症を処置する方法を提供する。

【0008】

一態様では、本開示は、式Iの化合物：

【化1】



式I

10

またはその薬学的に許容される塩（式中、変数は詳細な説明に記載されている）を提供する。

【0009】

別の態様では、本開示は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

別の態様では、本開示は、HBV感染症を処置することを必要とする対象においてHBV感染症を処置する方法であって、治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

20

【0011】

別の態様では、本開示は、HBV感染症を処置することを必要とする対象においてHBV感染症を処置する方法であって、治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、化合物CP-AIA-227-2についてのORTEPプロットを示す。

30

【図2】図2は、化合物CP-AIA-227-2の相対立体化学スキームを示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

詳細な説明

ここで、本開示の特徴および他の詳細を、より具体的に記載する。本開示をさらに記載する前に、本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲に用いられているある特定の用語を、ここにまとめる。これらの定義は、本開示の残りを考慮し、当業者によって理解される通りに読み取られるべきである。別段定義されない限り、本明細書で使用されるあらゆる技術的および科学的用語は、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

40

【0014】

I. 定義

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和の直鎖または分岐の炭化水素を指す。例示的なアルケニル基として、本明細書でC₂~6アルケニルと呼ばれる、2~6個の炭素原子の直鎖または分岐の基が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルケニル基として、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0015】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素に結合している直鎖また

50

は分岐のアルキル基（例えば、アルキル - O - ）を指す。例示的なアルコキシ基として、本明細書でそれぞれ C₁ ~ 6 アルコキシおよび C₁ ~ 4 アルコキシと呼ばれる、1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシ基が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルコキシ基として、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0016】

「アルコシアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アルコキシ基で置換されているアルキル基を指す。例として、CH₃CH₂OCH₂-、CH₃OCH₂CH₂- および CH₃OCH₂- が挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和の直鎖または分岐の炭化水素を指す。例示的なアルキル基として、本明細書でそれぞれ C₁ ~ 6 アルキル、および C₁ ~ 4 アルキルと呼ばれる、1 ~ 6 個、または 1 ~ 4 個の炭素原子の直鎖または分岐の炭化水素が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルキル基として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-2-ブチル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「アルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、二価基の (biradical) アルキル基を指す。

【0018】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する不飽和の直鎖または分岐の炭化水素を指す。例示的なアルキニル基として、本明細書で C₂ ~ 6 アルキニルと呼ばれる、2 ~ 6 個の炭素原子の直鎖または分岐の基が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルキニル基として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】

「カルボニル」という用語は、本明細書で使用される場合、二価基 - C(O) - を指す。

「シアノ」という用語は、本明細書で使用される場合、基 - CN を指す。

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば、本明細書で C₃ ~ 6 モノシクロアルキルと呼ばれる 3 ~ 6 個の炭素の飽和の単環式炭化水素基、または、例えば、本明細書で C₈ ~ 12 ビシクロアルキルと呼ばれる 8 ~ 12 個の炭素の二環式炭化水素環構造を指す。二環式シクロアルキル基に関して、2 つの環は、同じまたは異なる炭素を介して結合されてよい。例示的な単環式シクロアルキル基として、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロブチルおよびシクロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な二環式シクロアルキル基として、スピロ [2.5] オクタニル、スピロ [3.5] ノナニル、ビシクロ [2.2.2] オクタニル、ビシクロ [4.1.0] ヘプタニル、オクタヒドロペンタレニル、ビシクロ [4.2.0] オクタニル、ビシクロ [1.1.1] ペンタニル、ビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、およびビシクロ [2.2.2] オクタニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

「シクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば、本明細書で C₄ ~ 6 モノシクロアルケニルと呼ばれる 4 ~ 6 個の炭素の部分的に不飽和の単環式炭化水素基、または、例えば、本明細書で C₈ ~ 12 ビシクロアルケニルと呼ばれる 8 ~ 12 個の炭素の二環式炭化水素環構造を指す。二環式シクロアルケニル基に関して：1) いずれか 1 つまたは両方の環は 1 つまたは複数の二重結合を含有してもよい、かつ 2) 2 つの環は、同じまたは異なる環炭素を介して結合していてもよい。例示的な単環式シクロアルケニル基として、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニ

10

20

30

40

50

ルおよびシクロヘブテニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な二環式シクロアルケニル基として、スピロ[2.5]オクタ-5-エニル、スピロ[2.5]オクタ-4-エニル、スピロ[3.5]ノナ-5-エニル、スピロ[3.5]ノナ-6-エニル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エニル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタ-2-エニル、およびビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

「カルボシクリル」という用語は、本明細書で使用される場合、フェニル環をC₃~6モノシクロアルキルまたはC₄~6モノシクロアルケニル環に縮合することにより形成される二環式環系を指す。カルボシクリルの例として、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルおよび1H-インデニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0022】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、F、Cl、BrまたはIを指す。

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、1個または複数のハロゲン原子で置換されているアルキル基を指す。例えば、ハロC₁~6アルキルは、1個または複数のハロゲン原子で置換されている1~6個の炭素原子の直鎖または分枝のアルキル基を指す。例として、CH₂F-、CHCl₂-、-CHF₂、CF₃-、CF₃CH₂-、CH₃CF₂、CF₃CCl₂-およびCF₃CF₂-が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0023】

「ハロアルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、1個または複数のハロゲン原子で置換されているアルコキシ基を指す。例として、CCl₃O-、CF₃O-、CHF₂O-CF₃CH₂O-、およびCF₃CF₂O-が挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

「ヘテロアリアル」という用語は、本明細書で使用される場合、1~4個の独立して選択されるヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、および硫黄を含有する5~6員単環式または8~12員二環式芳香族環系を指す。ヘテロアリアル環は、可能であれば、炭素を介してでも窒素を介してでも、隣接する基に結合してよい。5~6員の単環式ヘテロアリアル基の例として、フラニル、チオフェニル(チエニルとも呼ばれる)、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、ピリジニル(ピリジルとも呼ばれる)、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリルおよびテトラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。8~12員の二環式ヘテロアリアル基の例として、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾ[c]チオフェニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、ベンゾ[c]イソオキサゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾ[c]イソチアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、およびベンゾ[d][1,2,3]トリアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0025】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1~4個の独立して選択されるヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、および硫黄(その酸化状態を含む:S、S(O)およびSO₂)などを含有する、本明細書でC₃~6モノヘテロシクロアルキルおよびC₈~12ビヘテロシクロアルキルと呼ばれる、飽和の3~6員の単環式または8~12員の二環式環系を指す

50

。可能であれば、ヘテロシクロアルキル環は、炭素または窒素を介して隣接する基に連結してよい。C₃ ~ 6モノヘテロシクロアルキル基の例として、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル1, 1-ジオキシド、オキセタニル、アゼチジニル、チエタニル1, 1-ジオキシド、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、およびピペラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。C₈ ~ 12ビヘテロシクロアルキル基の例として、1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカニルおよび1, 5-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、1 ~ 4個の独立して選択されるヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、および硫黄（その酸化状態を含む：S、S(O)またはS(O)₂）を含有する、本明細書でC₃ ~ 6モノヘテロシクロアルケニルおよびC₈ ~ 12ビヘテロシクロアルケニルと呼ばれる、部分的に不飽和の3 ~ 6員の単環式または8 ~ 12員の二環式環系を指す。可能であれば、ヘテロシクロアルケニル環は、炭素または窒素を介して隣接する基に結合してもよい。二環式ヘテロシクロアルケニル基に関して：1) いずれか1つのまたは両方の環は、1つまたは複数の二重結合を含有してもよい、かつ2) 2つの環は同じまたは異なる環原子を介して結合してよい。C₃ ~ 6モノヘテロシクロアルケニル基の例として、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロリル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロリル、4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾリル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾリル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、2, 3-ジヒドロチオフェニル、2, 5-ジヒドロチオフェニル、4, 5-ジヒドロチアゾリル、2, 3-ジヒドロチアゾリル、4, 5-ジヒドロイソチアゾリル、2, 3-ジヒドロイソチアゾリル、2, 3-ジヒドロフラニル、2, 5-ジヒドロフラニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、2, 3-ジヒドロオキサゾリル、4, 5-ジヒドロイソオキサゾリル、2, 3-ジヒドロイソオキサゾリル、3, 4-ジヒドロピリジニル、2, 3-ジヒドロピリジニル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジニル、1, 6-ジヒドロピリダジニル、4, 5-ジヒドロピリダジニル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジニル、4, 5-ジヒドロピリミジニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル、1, 2-ジヒドロピリミジニル、1, 2-ジヒドロピラジニル、2, 3-ジヒドロピラジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピラジニル、4H-1, 4-オキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-オキサジニル、4H-1, 4-チアジニル、および3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。C₈ ~ 12ビヘテロシクロアルケニル基の例として、6, 7-ジヒドロインドリル、4, 5-ジヒドロインドリル、7, 8-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、4, 5-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾリル、6, 7-ジヒドロ-1H-インダゾリル、4, 5-ジヒドロ-1H-インダゾリル、4, 5-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、および6, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で使用される場合、(1) フェニル環を3 ~ 6員の単環式ヘテロシクロアルキルもしくは4 ~ 7員の単環式ヘテロシクロアルケニル環に縮合するか、または(2) 5 ~ 6員の単環式ヘテロアリール環をC₃ ~ 6シクロアルキル、C₄ ~ 7シクロアルケニル、3 ~ 6員の単環式ヘテロシクロアルキルもしくは4 ~ 6員の単環式ヘテロシクロアルケニル環のいずれかに縮合することにより、形成される二環式環系を指す。可能であれば、環は、炭素または窒素を介して隣接する基に結合してもよい。ヘテロシクリルの例として、イソクロマニル、2H-キノリニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン、5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]オキサゼパン、6, 7-ジヒドロ-5H, 9H-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c][1, 4]オキサゼパン、5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7, 12-[1, 2, 4]トリアゾロ[4,

3 - d] [1 , 4] ジアゼピン、 8 , 9 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] アゼピン、 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] アゼピン、 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン、 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - c] [1 , 4] オキサジン、 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、 および 5 H , 9 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - c] [1 , 4] オキサゼピンが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 8 】

「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」という用語は、本明細書で使用される場合、 - O H 基を指す。

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、 1 つまたは複数のヒドロキシ基で置換されているアルキル基を指す。例として、 H O C H ₂ - 、 H O C H ₂ C H ₂ - 、 C H ₃ C H (O H) C H ₂ - および H O C H ₂ C H (O H) C H ₂ - が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 9 】

「ヒドロキシアルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、 1 つまたは複数のヒドロキシ基で置換されているアルコキシ基を指す。例として、 H O C H ₂ O - 、 H O C H ₂ C H ₂ O - 、 C H ₃ C H (O H) C H ₂ O - および H O C H ₂ C H (O H) C H ₂ O - が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 0 】

「 R ^a R ^b N C _{1 ~ 6} アルキル - 」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されたような R ^a R ^b N - 基で置換されているアルキル基を指す。例として、 N H ₂ C H ₂ - 、 N H (C H ₃) C H ₂ - 、 N (C H ₃) ₂ C H ₂ C H ₂ - および C H ₃ C H (N H ₂) C H ₂ - が挙げられるが、これらに限定されない。

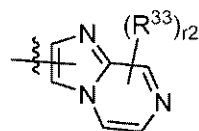
【 0 0 3 1 】

「 R ^a R ^b N C _{1 ~ 6} アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されたような R ^a R ^b N - 基で置換されているアルコキシ基を指す。例として、 N H ₂ C H ₂ - 、 N H (C H ₃) C H ₂ O - 、 N (C H ₃) ₂ C H ₂ C H ₂ O - および C H ₃ C H (N H ₂) C H ₂ O - が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 2 】

「オキソ」という用語は、本明細書で使用される場合、基 = O を指す。本明細書で使用される場合、例えば、

【 化 2 - 1 】



のように、二環式環が浮動的な結合点および/または浮動的な置換基と共に示されている場合、これは、二環式環が、いずれかの環上の炭素原子を介して結合されていることが可能であり、置換基（例えば、 R ³³ 基（複数可））が、独立して、いずれかのまたは両方の環と結合することができることを意味する。

【 0 0 3 3 】

「個体」、「患者」、または「対象」は、交換可能なように使用され、哺乳動物を含めた任意の動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含む。本開示の化合物または医薬組成物は、ヒトなどの哺乳動物に投与することができ、他の哺乳動物、例えば、獣医学的処置を必要とする動物、例えば、飼育慣らし動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス

10

20

30

40

50

、モルモット、イヌ、霊長類など)などにも投与することができる。本開示の方法において処置される哺乳動物は、望ましくは、HBV感染症の処置が所望される哺乳動物である。

【0034】

「モジュレーション」という用語は、アンタゴニズム(例えば、阻害)、アゴニズム、部分的アンタゴニズムおよび/または部分的アゴニズムを含む。

【0035】

「薬学的に許容される」という用語は、適宜、動物またはヒトに投与された場合、有害な、アレルギー性の、または他の厄介な反応を生じない分子実体および組成物を含む。ヒトへの投与では、調製物は、FDA Office of Biologics基準によって求められる無菌性、発熱性、ならびに一般的安全性および純度基準を満たすべきである。

10

【0036】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される添加剤」という用語は、本明細書で使用される場合、薬学的投与と適合性がある任意のあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、等張剤および吸収遅延剤、充填剤などを指す。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野で周知である。組成物はまた、補助的、追加的、または増強された治療機能を提供する他の活性化化合物を含有することができる。

【0037】

「医薬組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と一緒に製剤化された、本明細書中に開示されているような少なくとも1つの化合物を含む組成物を指す。

20

【0038】

「薬学的に許容される塩(複数可)」という用語は、本明細書で使用される場合、組成物に使用される化合物中に存在し得る酸性基または塩基性基の塩を指す。塩基性の性質である本組成物中に含まれる化合物は、様々な無機および有機酸と共に多種多様な塩を形成することが可能である。このような塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用することができる酸は、無毒性酸付加塩、すなわち、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩))を含むがこれらに限定されない、薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。酸性の性質である本組成物中に含まれる化合物は、様々な薬理学的に許容されるカチオンと共に塩基塩を形成することが可能である。このような塩の例として、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄の塩が挙げられる。塩基性または酸性部分を含む本組成物中に含まれる化合物もまた、様々なアミノ酸と共に薬学的に許容される塩を形成することができる。本開示の化合物は、酸性基と塩基性基の両方;例えば、1つのアミノ基および1つのカルボン酸基を含有することができる。このような場合、化合物は、酸付加塩、両性イオン、または塩基の塩として存在することができる。

30

40

【0039】

「治療有効量」または「有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、研究者、獣医、医師または他の臨床医により探究されている、組織、系または動物(例えば哺乳動物またはヒト)の生物学的または医学的応答を誘発する本化合物の量を指す。本開示の化合物または医薬組成物は、疾患を処置するための治療有効量で投与される。代わりに、化合物の治療有効量は、所望の治療的および/または予防的作用を達成するために必要とされ

50

る量である。

【0040】

「処置する」という用語は、疾患の改善をもたらす、HBVコアタンパク質集合体の破壊を介する、任意の効果、例えば、軽減、減少、モジュレート、または排除を含む。「破壊」はHBVウイルス集合体および感染症の阻害を含む。

【0041】

本開示の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を含有し得、したがって立体異性体として存在することができる。「立体異性体」という用語は、本明細書で使用される場合、すべてのエナンチオマーまたはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、ステレオジェン(sterogenic)炭素原子の周囲の置換基の立体配置に応じて、記号「(+)」、「(-)」、「R」または「S」によって指定することができるが、当業者は、構造がキラル中心を暗示し得ることを認識されよう。本開示は、これらの化合物の様々な立体異性体およびこれらの混合物を包含する。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は、命名法において「(±)」と示され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗示し得ることを認識されよう。

10

【0042】

本開示の化合物は、1つまたは複数の二重結合を含有し得、したがって、炭素-炭素二重結合の周囲の置換基の配置から得られる幾何異性体として存在することができる。記号

【化2-2】

=====

20

は、本明細書に記載される場合、単結合、二重結合または三重結合であってよい結合を示す。炭素-炭素二重結合の周囲の置換基は、「Z」または「E」立体配置で存在するものとして指定され、ここで「Z」および「E」という用語は、IUPAC基準に従って使用される。別段の指定がない限り、二重結合を図示している構造は、「E」および「Z」異性体の両方を包含する。あるいは、炭素-炭素二重結合の周囲の置換基は、「cis」または「trans」と呼ぶことができ、ここで「cis」は、二重結合の同じ側にある置換基を表し、「trans」は、二重結合の反対側にある置換基を表す。

【0043】

本開示の化合物は、炭素環式環または複素環式環を含有し得、したがって、環の周囲の置換基の配置から得られる幾何異性体として存在することができる。炭素環式環または複素環式環の周囲の置換基の配置は、「Z」または「E」立体配置で存在するものとして指定され、ここで「Z」および「E」という用語は、IUPAC基準に従って使用される。別段の指定がない限り、炭素環式環または複素環式環を図示している構造は、「Z」および「E」異性体の両方を包含する。炭素環式環または複素環式環の周囲の置換基はまた、「cis」または「trans」と呼ぶことができ、ここで「cis」という用語は、環の面の同じ側にある置換基を表し、「trans」という用語は、環の面の反対側にある置換基を表す。置換基が、環の面の同じ側と反対側の両方に配置されている化合物の混合物は、「cis/trans」と指定される。

30

【0044】

本開示の化合物の個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーは、不斉中心もしくはステレオジェン中心を含有する市販の出発材料から合成により、またはラセミ混合物を調製した後、当業者に周知の分割方法を行うことによって調製することができる。これらの分割方法は、(1)エナンチオマー混合物をキラル補助基に結合させ、得られたジアステレオマー混合物を、再結晶もしくはクロマトグラフィーによって分離し、光学的に純粋な生成物を補助基から遊離させること、(2)光学的に活性な分割剤を用いて塩を形成すること、(3)キラル液体クロマトグラフィーカラムで光学エナンチオマー混合物を直接的に分離すること、または(4)立体選択的な化学的もしくは酵素的試薬を使用して、動力学的に分割することによって例示される。ラセミ混合物はまた、周知の方法、例えばキラル相液体クロマトグラフィーまたはキラル溶媒中での化合物の結晶化によって、それらの構

40

50

成成分であるエナンチオマーに分割することができる。新しい立体中心を作製する間、または既存の立体中心を変換する間に、単一の反応物が立体異性体の不均等な混合物を形成する、化学反応または酵素反応である立体選択的合成は、当技術分野で周知である。立体選択的合成は、エナンチオ選択的およびジアステレオ選択的変換の両方を包含し、キラル補助基の使用を伴い得る。例えば、CarreiraおよびKvaerno、Classics in Stereoselective Synthesis、Wiley-VCH: Weinheim、2009年参照。

【0045】

本明細書で開示される化合物は、薬学的に許容される溶媒、例えば水、エタノールなどと共に溶媒和形態ならびに非溶媒和形態で存在することができ、本開示は、溶媒和物形態と非溶媒和物形態の両方を包含することが企図される。一実施形態では、化合物は、非晶質である。一実施形態では、化合物は、単一の多形である。別の実施形態では、化合物は、多形の混合物である。別の実施形態では、化合物は、結晶形である。

10

【0046】

本開示はまた、1つまたは複数の原子が、通常自然に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられることを除いて、本明細書に列挙されるものと同一である、同位体的に標識された本開示の化合物を包含する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl が挙げられる。例えば、本開示の化合物は、1つまたは複数のH原子が重水素で置き換えられていることができる。

20

【0047】

ある特定の同位体標識された、開示される化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C で標識された化合物）は、化合物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識された（すなわち、 ^3H ）および炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）同位体は、調製および検出が容易であるので特に好ましい。さらに、より重い同位体、例えば重水素（すなわち、 ^2H ）を用いる置換によって、より高い代謝安定性から得られる、ある特定の治療上の利点（例えば、インビボ半減期の延長または必要投与量の低減）をもたらすことができ、したがって、ある状況において好ましくあり得る。同位体標識された本開示の化合物は、一般に、非同位体標識された試薬の代わりに同位体標識された試薬を用いることによって、本明細書の実施例に開示されているものに類似の手順に従って調製することができる。

30

【0048】

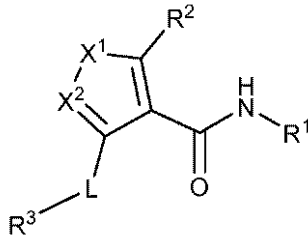
「プロドラッグ」という用語は、*in vivo*で変換されて、開示された化合物または化合物の薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を生成する化合物を指す。変換は、様々な機序により（例えば、エステラーゼ、アミダーゼ、ホスファターゼ、酸化性および/または還元性代謝などにより）、様々な場所（例えば、腸管腔、または腸、血液もしくは肝臓の輸送の際）において生じ得る。プロドラッグは当技術分野で周知である（例えば、Rautio、Kumpulainenら、Nature Reviews Drug Discovery、2008年、7巻、255頁を参照されたい）。

40

【0049】

II. 5員のヘテロアリアルカルボキサミド化合物
一態様では、本開示は、式Iの化合物

【化3】



式I

またはその薬学的に許容される塩〔式中、

10

X¹はNR^{x1}、OまたはSであり、

X²はNまたはCR^{x2}であり、

X³はO、NR⁷、CR⁴R⁸、C(O)、S(O)_t、C=CR⁴R⁰またはC=NR⁴であり、

X⁴およびX⁶は、独立して、OまたはSであり、

X⁵はO、SまたはNR⁰であり、

Lは結合またはC₁~6アルキレンであり、

L¹は、結合、C₁~6アルキレン、O、NR^c、C(O)、C(O)NR^c、S(O)_tまたはS(O)_tNR^cであり、

R^{x1}およびR^{x2}は、水素、C₁~6アルキル、八口C₁~6アルキルおよびC₃~6モノシクロアルキルからなる群から独立して選択され、

20

R^a、R^bおよびR^cは、水素、C₁~6アルキル、八口C₁~6アルキルおよびC₃~6モノシクロアルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

R^dは水素、OH、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシであり、

R⁰、R⁶、R⁸およびR¹¹は、水素、ハロゲン、OH、CN、NO₂、オキソ、R^dN=、ヒドラジノ、ホルミル、アジド、シリル、シロキシ、HOC(O)-、R^aR^bN-、R^aR^bNS(O)_t-、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~6モノシクロアルキル、八口C₁~6アルキル、ヒドロキシC₁~6アルキル-

30

R^aR^bNC₁~6アルキル-、HOC(O)C₁~6アルキル-、R^aR^bNC₁~6アルキルNR^c-、C₁~6アルキルNR^aC₁~6アルキルNR^c-、C₁~6アルコキシ、八口C₁~6アルコキシ、ヒドロキシC₁~6アルコキシ-、R^aR^bNC₁~6アルコキシ-、C₁~6アルコキシC₁~6アルキル-、八口C₁~6アルコキシC₁~6アルキル-、R^aR^bNC(O)-、C₁~6アルキルC(O)-、C₁~6アルコキシC(O)-、C₁~6アルキルC(O)O-、C₁~6アルキルS(O)_q-、C₁~6アルキルS(O)_tNR^c-、C₁~6アルキルS(O)_tC₁~6アルキル-、C₁~6アルキルS(O)_tNR^aC₁~6アルキル-、C₃~6シクロアルキルS(O)_tC₁~6アルキル-、C₁~6アルキルC(O)C₁~6アルキル-、およびC₁~6アルキルC(O)OC₁~6アルキル-からなる群から出現するごとに独立して選択され、

R^{0a}は、水素、ハロゲン、OH、CN、NO₂、R^aR^bN-、C₁~6アルキルおよび八口C₁~6アルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

40

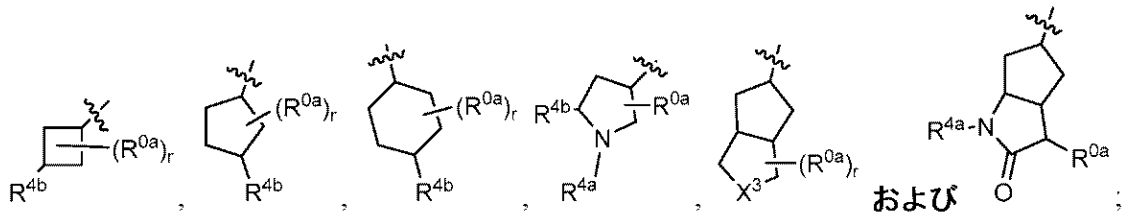
R¹は、フェニル、ナフチル、C₃~6モノシクロアルキル、C₃~6モノヘテロシクロアルキル、または5~6員の単環式ヘテロアリアルであり、前記フェニル、C₃~6モノシクロアルキル、C₃~6モノヘテロシクロアルキル、または5~6員の単環式ヘテロアリアルは、1、2、または3個の、独立して選択されるR¹¹基で必要に応じて置換されており、

R²は、水素、ハロゲン、R^aR^bN、C₁~6アルキル、八口C₁~6アルキル、C₃~6モノシクロアルキルまたはC₁~6アルコキシであり、

R³は、

50

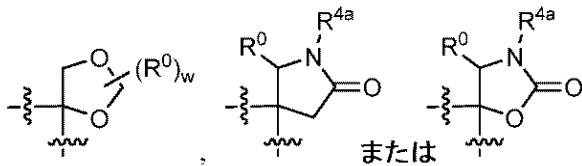
【化4】



からなる群から選択され、
 R⁴は、R⁵、R⁶もしくはR^{5-L1}であるか、
 またはR⁴およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に

10

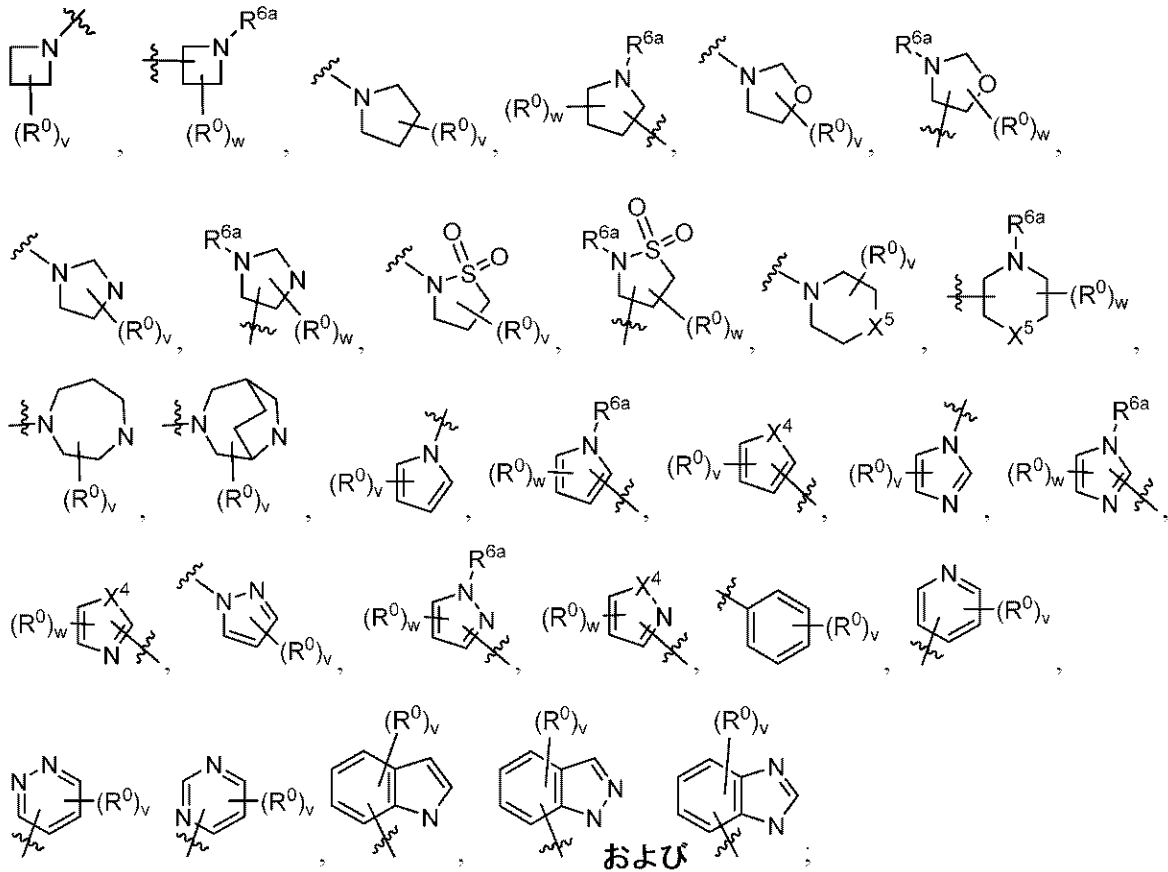
【化5】



基を形成し、
 R^{4a}は水素またはC₁~6アルキルであり、
 R^{4b}はR⁵、R^{5a}、R⁶またはR^{5-L1}であり、
 R⁵は、

20

【化6】



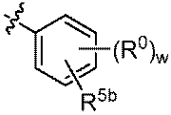
30

40

からなる群から選択され、
 R^{5a}は

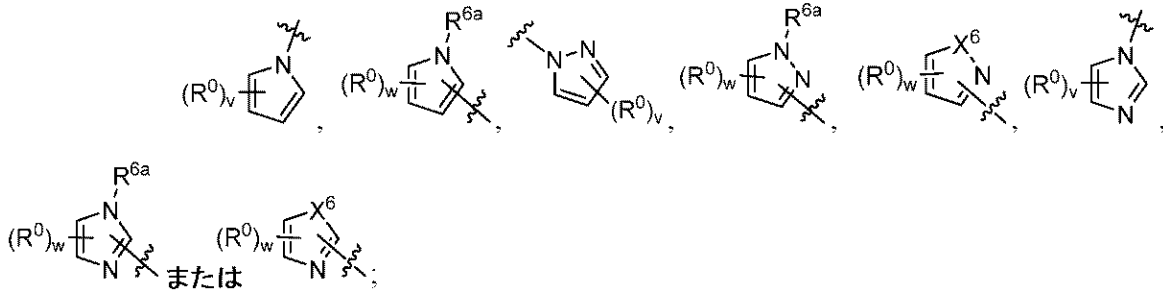
50

【化7】



であり、
R^{5b}は、

【化8】



10

であり、

R^{6a}は水素またはC₁~6アルキルであり、

R⁷は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルコキシC₁~6アルキル-、NR^aR^bC(O)-、R^{7a}C(O)-、C₁~6アルキルオキシC(O)-、C₁~6アルキルS(O)_q-またはC₁~6ハロアルキルS(O)_q-であり、

R^{7a}は、C₁~6アルキルまたはC₃~6モノシクロアルキルであり、

q、r、t、およびwは、0、1および2から出現するごとに独立して選択され、

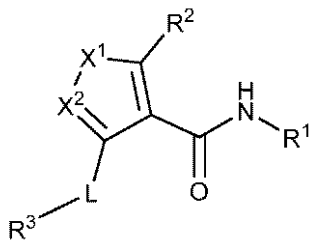
vは、0、1、2および3から出現するごとに独立して選択される]

を提供する。

【0050】

一態様では、本開示は、式Iの化合物

【化9】



式I

またはその薬学的に許容される塩[式中、

X₁はNR^{x1}、OまたはSであり、

X₂はNまたはCR^{x2}であり、

X₃はO、NR⁷、CR⁴R⁸、C(O)、S(O)_t、C=CR⁴R⁰またはC=NR⁴であり、

X₄は、OまたはSであり、

X₅はO、SまたはNR⁰であり、

Lは結合またはC₁~6アルキレンであり、

L¹は、結合、C₁~6アルキレン、O、NR^c、C(O)、C(O)NR^c、S(O)

tまたはS(O)_tNR^cであり、

40

50

R x 1 および R x 2 は、水素、C 1 ~ 6 アルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキルおよび C 3 ~ 6 モノシクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R a、R b および R c は、水素、C 1 ~ 6 アルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキルおよび C 3 ~ 6 モノシクロアルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

R d は水素、OH、C 1 ~ 6 アルキルまたは C 1 ~ 6 アルコキシであり、

R 0、R 6、R 8 および R 1 1 は、水素、ハロゲン、OH、CN、NO 2、オキソ、R d N =、ヒドラジノ、ホルミル、アジド、シリル、シロキシ、HOC(O)-、R a R b N -、R a R b NS(O)t-、C 1 ~ 6 アルキル、C 2 ~ 6 アルケニル、C 2 ~ 6 アルキニル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキル、ヒドロキシ C 1 ~ 6 アルキル -、R a R b NC 1 ~ 6 アルキル -、HOC(O)C 1 ~ 6 アルキル -、R a R b NC 1 ~ 6 アルキル NR c -、C 1 ~ 6 アルキル NR a C 1 ~ 6 アルキル NR c -、C 1 ~ 6 アルコキシ、ハロ C 1 ~ 6 アルコキシ、ヒドロキシ C 1 ~ 6 アルコキシ -、R a R b NC 1 ~ 6 アルコキシ -、C 1 ~ 6 アルコキシ C 1 ~ 6 アルキル -、ハロ C 1 ~ 6 アルコキシ C 1 ~ 6 アルキル -、R a R b NC(O)-、C 1 ~ 6 アルキル C(O)-、C 1 ~ 6 アルコキシ C(O)-、C 1 ~ 6 アルキル C(O)O-、C 1 ~ 6 アルキル S(O)q-、C 1 ~ 6 アルキル S(O)t NR c -、C 1 ~ 6 アルキル S(O)t C 1 ~ 6 アルキル -、C 1 ~ 6 アルキル S(O)t NR a C 1 ~ 6 アルキル -、C 3 ~ 6 シクロアルキル S(O)t C 1 ~ 6 アルキル -、C 1 ~ 6 アルキル C(O)C 1 ~ 6 アルキル -、および C 1 ~ 6 アルキル C(O)OC 1 ~ 6 アルキル - からなる群から出現するごとに独立して選択され、

10

20

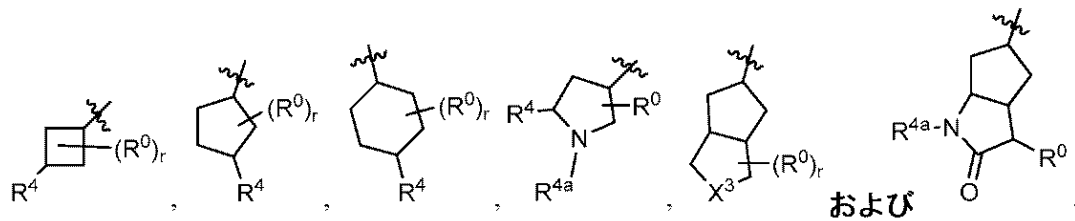
R 1 は、フェニル、ナフチル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキル、C 3 ~ 6 モノヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルであり、前記フェニル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキル、C 3 ~ 6 モノヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアルは、1、2、または 3 個の、独立して選択される R 1 1 基で必要に応じて置換されており、

R 2 は、水素、ハロゲン、R a R b N、C 1 ~ 6 アルキル、ハロ C 1 ~ 6 アルキル、C 3 ~ 6 モノシクロアルキルまたは C 1 ~ 6 アルコキシであり、

R 3 は、

【化 1 0】

30



からなる群から選択され、

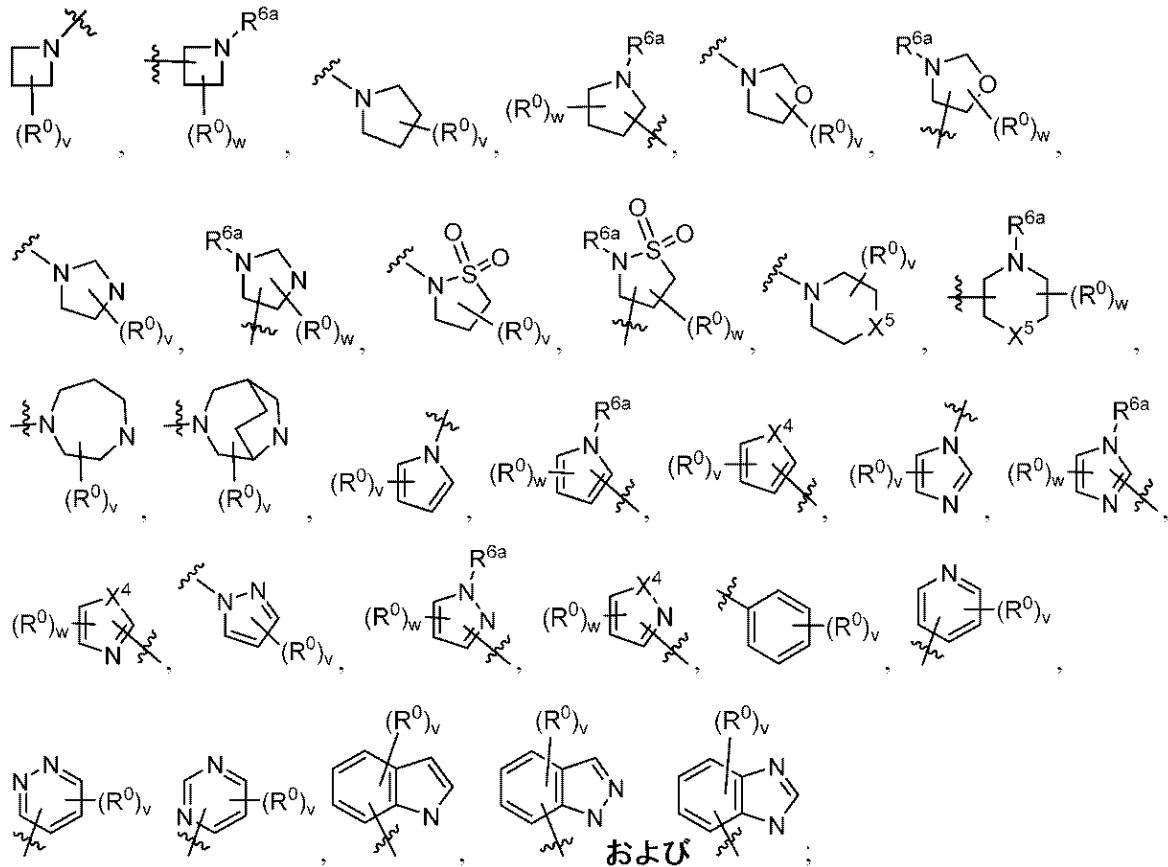
R 4 は、R 5、R 6 もしくは R 5 - L 1 - であり、

R 4 a は水素または C 1 ~ 6 アルキルであり、

R 5 は、

40

【化 1 1】



からなる群から選択され、

R^{6a}は水素またはC₁~6アルキルであり、

R⁷は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルコキシC₁~6アルキル-、NR^aR^bC(O)-、R^{7a}C(O)-、C₁~6アルキルオキシC(O)-、C₁~6アルキルS(O)_q-またはC₁~6ハロアルキルS(O)_q-であり、

R^{7a}は、C₁~6アルキルまたはC₃~6モノシクロアルキルであり、

q、r、t、およびwは、0、1および2から出現することに独立して選択され、

vは、0、1、2および3から出現することに独立して選択される]

を提供する。

【0051】

以下の実施形態は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩をさらに記載する。本明細書に記載されている実施形態のすべての化学的に許容される組合せは、本発明のさらなる実施形態として想定されることを認識されたい。

ある特定の実施形態では、X¹はNR^{x1}であり、X²はNである。

ある特定の実施形態では、X¹はNR^{x1}であり、X²はNであり、R^{x1}はメチルまたは水素である。

ある特定の実施形態では、X¹はNR^{x1}であり、X²はNであり、R^{x1}はメチルである。

ある特定の実施形態では、X¹はOであり、X²はNである。

ある特定の実施形態では、X³はCR⁴R⁸である。

ある特定の実施形態では、Lは結合である。

ある特定の実施形態では、X¹はNR^{x1}であり、X²はNであり、R^{x1}はメチルであり、Lは結合である。

ある特定の実施形態では、LはC₁~6アルキレンである。

ある特定の実施形態では、L¹は結合である。

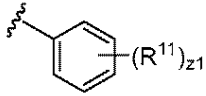
ある特定の実施形態では、 L^1 は $C_1 \sim 6$ アルキレンである。

【0052】

ある特定の実施形態では、 R^{0a} は水素である。

ある特定の実施形態では、 R^1 は、

【化12】



[式中、

R^{11} は、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびハロ $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

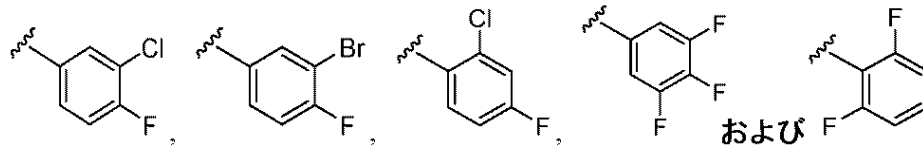
z_1 は、0、1、2または3である]である。

ある特定の実施形態では、 R^{11} は、ハロゲンおよび CN からなる群から出現するごとに独立して選択される。

ある特定の実施形態では、 R^{11} は、 F 、 Cl 、 Br および I からなる群から出現するごとに独立して選択される。

ある特定の実施形態では、 R^1 は、

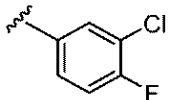
【化13】



からなる群から選択される。

ある特定の実施形態では、 R^1 は、

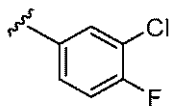
【化14】



である。

ある特定の実施形態では、 X^1 は NR^{x1} であり、 X^2 は N であり、 R^{x1} はメチルであり、 L は結合であり、 R^1 は、

【化15】



である。

【0053】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1、2、または3個の置換基で必要に応じて置換されている $C_3 \sim 6$ モノシクロアルキルである。

ある特定の実施形態では、 R^1 は、

10

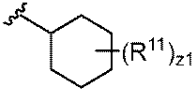
20

30

40

50

【化 1 6】



[式中、

R¹¹ は、ハロゲン、CN、C₁～6アルキル、およびハロC₁～6アルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

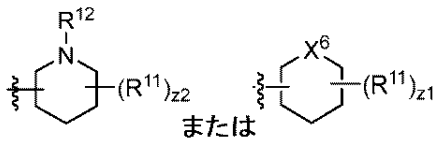
z₁ は、0、1、2または3である]である。

ある特定の実施形態では、R¹¹ は、ハロゲン、CN、C₁～6アルキル、およびハロC₁～6アルキルからなる群から独立して選択される1、2、または3個の置換基で必要に応じて置換されているC₃～6モノヘテロシクロアルキルである。

【0054】

ある特定の実施形態では、R¹ は、

【化 1 7】



[式中、

R¹ は、水素、ハロゲン、CN、C₁～6アルキル、およびハロC₁～6アルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

R¹² は水素またはC₁～6アルキルであり、

X⁶ はOまたはSであり、

z₁ は、0、1、2または3であり、

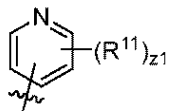
z₂ は、0、1または2である]である。

ある特定の実施形態では、R¹ は、ハロゲン、CN、C₁～6アルキル、およびハロC₁～6アルキルからなる群から独立して選択される1、2、または3個の置換基で必要に応じて置換されている5～6員の単環式ヘテロアリールである。

【0055】

ある特定の実施形態では、R¹ は、

【化 1 8】



[式中、

R¹¹ は、ハロゲン、CN、C₁～6アルキルおよびハロC₁～6アルキルからなる群から出現するごとに独立して選択され、

z₁ は、0、1、2または3である]である。

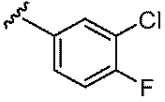
ある特定の実施形態では、R² はR^aR^bNである。

ある特定の実施形態では、R² はR^aR^bNであり、R^aおよびR^bは、水素およびC₁～6アルキルからなる群から独立して選択される。

ある特定の実施形態では、R² はNH₂である。

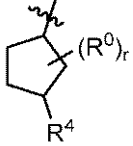
ある特定の実施形態では、X¹ はNR^{x1}であり、X² はNであり、R^{x1}はメチルであり、Lは結合であり、R¹は

【化 19】



であり、 R^2 は NH_2 である。
ある特定の実施形態では、 R^3 は、

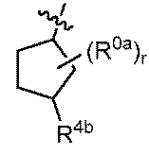
【化 20】



10

である。
ある特定の実施形態では、 R^3 は、

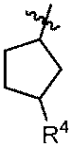
【化 21】



20

である。
ある特定の実施形態では、 R^3 は、

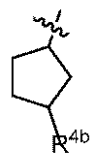
【化 22】



30

である。
ある特定の実施形態では、 R^3 は、

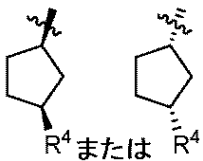
【化 23】



40

である。
ある特定の実施形態では、 R^3 は、

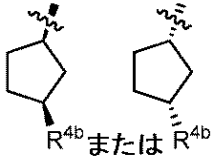
【化 24】



である。
ある特定の実施形態では、 R^3 は、

50

【化 2 5】

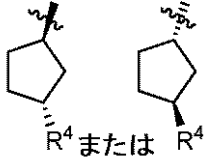


である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

【化 2 6】

10

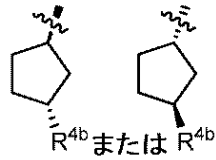


である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

【化 2 7】

20

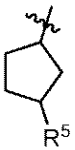


である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

【化 2 8】

30

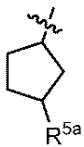


である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

【化 2 9】

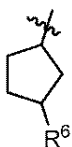
40



である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

【化 3 0】

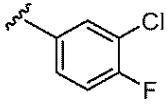


50

である。

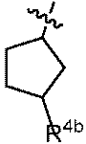
ある特定の実施形態では、 X^1 は NR^{x1} であり、 X^2 は N であり、 R^{x1} はメチルであり、 L は結合であり、 R^1 は

【化31】



であり、 R^2 は NH_2 であり、 R^3 は

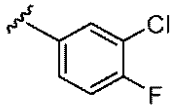
【化32】



である。

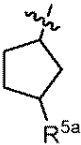
ある特定の実施形態では、 X^1 は NR^{x1} であり、 X^2 は N であり、 R^{x1} はメチルであり、 L は結合であり、 R^1 は

【化33】



であり、 R^2 は NH_2 であり、 R^3 は

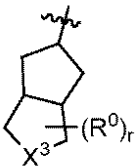
【化34】



である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

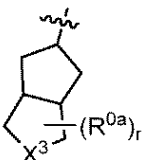
【化35】



である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

【化36】



10

20

30

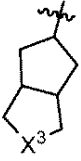
40

50

である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

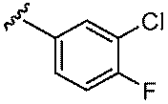
【化37】



である。

ある特定の実施形態では、 X^1 は NR^{x1} であり、 X^2 は N であり、 R^{x1} はメチルであり、 L は結合であり、 R^1 は、

【化38】



であり、 R^2 は NH_2 であり、 R^3 は

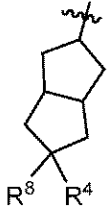
【化39】



である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

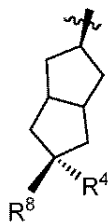
【化40】



である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

【化41】



である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

10

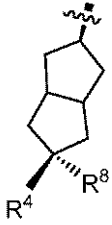
20

30

40

50

【化 4 2】

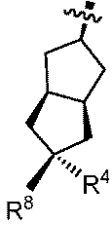


である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

10

【化 4 3】

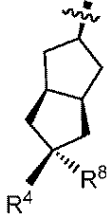


である。

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

20

【化 4 4】



である。

ある特定の実施形態では、 R^4 は R^5 である。

30

ある特定の実施形態では、 R^4 は R^6 である。ある特定の実施形態では、 R^4 は $R^5 - L^1$ - である。

【0056】

ある特定の実施形態では、 R^3 は、

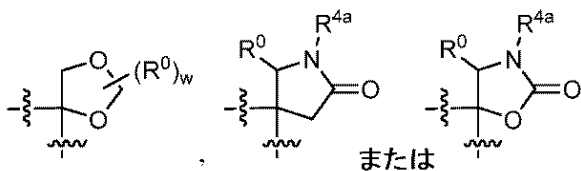
【化 4 5】



40

であり、 R^4 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

【化 4 6】

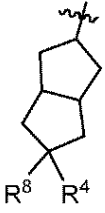


50

基を形成する。

ある特定の実施形態では、R³は、

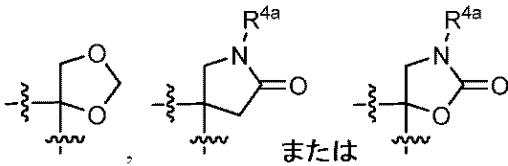
【化47】



10

であり、R⁴およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

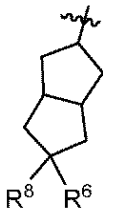
【化48】



基を形成し、R^{4a}は水素またはメチルである。

ある特定の実施形態では、R³は、

【化49】

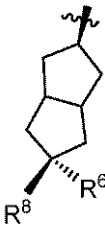


20

である。

ある特定の実施形態では、R³は、

【化50】

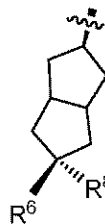


30

である。

ある特定の実施形態では、R³は、

【化51】



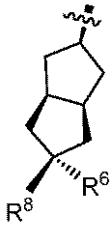
40

50

である。

ある特定の実施形態では、R³は、

【化52】

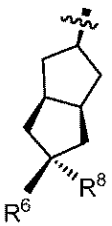


10

である。

ある特定の実施形態では、R³は、

【化53】



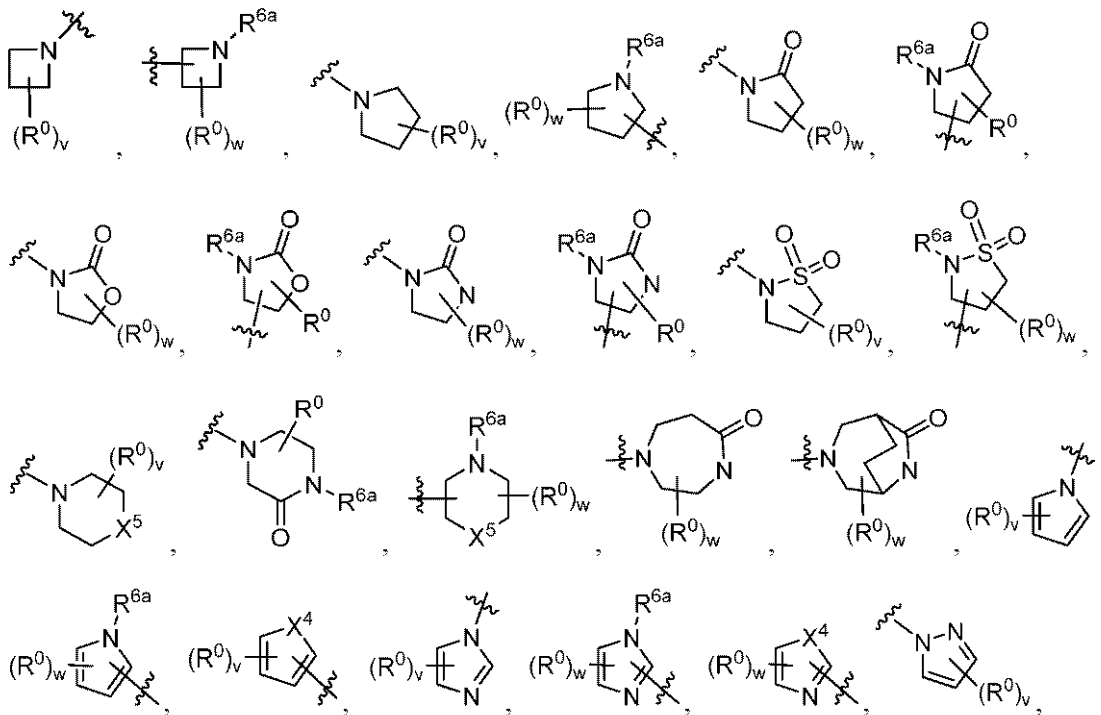
20

である。

【0057】

ある特定の実施形態では、R⁵は、

【化54-1】

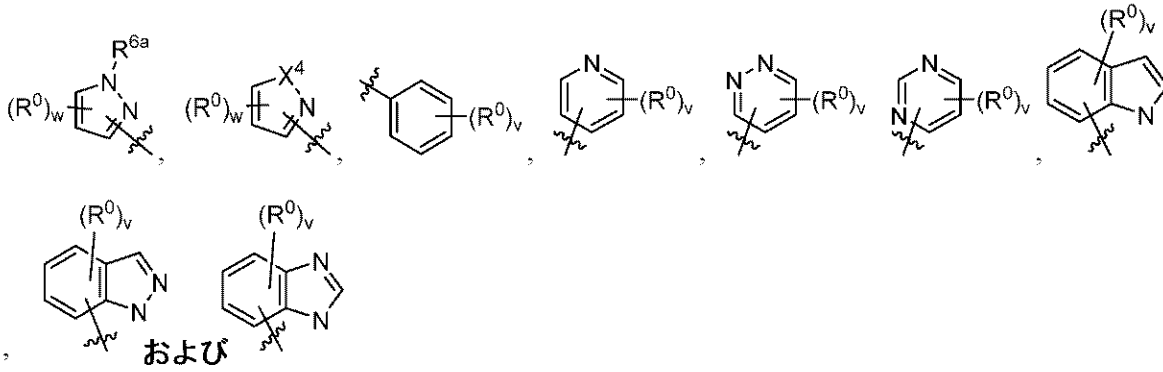


30

40

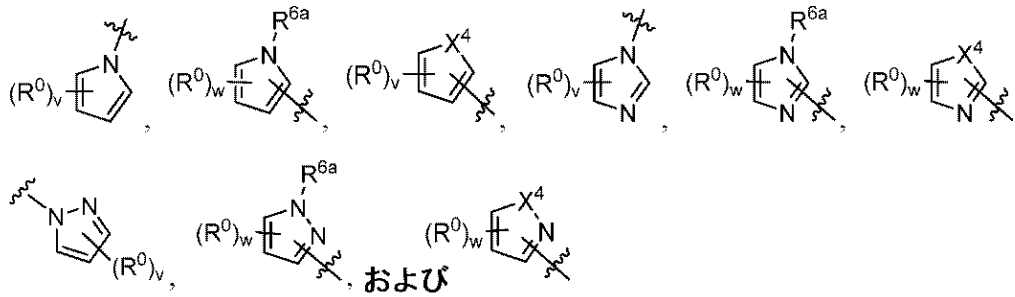
50

【化54-2】



10

からなる群から選択される。
 ある特定の実施形態では、 R^5 は、
 【化55】



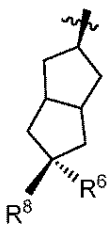
20

からなる群から選択される。
 ある特定の実施形態では、 R^6 は $C_1 \sim 6$ アルキル $S(O)_t C_1 \sim 6$ アルキル - または $C_1 \sim 6$ アルキル $S(O)_t NR^a C_1 \sim 6$ アルキル - である。
 ある特定の実施形態では、 R^6 は $C_1 \sim 6$ アルキル $S(O)_t C_1 \sim 6$ アルキル - である。
 ある特定の実施形態では、 R^6 は $C_1 \sim 6$ アルキル $S(O)_t C_1 \sim 6$ アルキル - であり、 t は1または2である。
 ある特定の実施形態では、 R^6 は $C_1 \sim 6$ アルキル $S(O)_t C_1 \sim 6$ アルキル - であり、 t は2である。
 ある特定の実施形態では、 R^8 は水素、OHまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシである。
 ある特定の実施形態では、 R^8 はOHである。

30

【0058】

ある特定の実施形態では、 R^3 は、
 【化56】

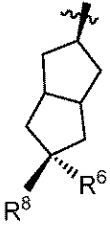


40

であり、 R^8 は水素、OHまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシである。
 ある特定の実施形態では、 R^3 は、

50

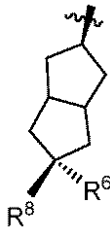
【化57】



であり、 R^8 はOHである。
ある特定の実施形態では、 R^3 は、

10

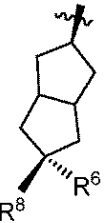
【化58】



であり、
 R^6 はC₁~6アルキルS(O)_tC₁~6アルキル-またはC₁~6アルキルS(O)_tNR^aC₁~6アルキル-であり、
 R^8 は水素、OHまたはC₁~6アルコキシである。
ある特定の実施形態では、 R^3 は、

20

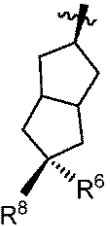
【化59】



であり、
 R^6 はC₁~6アルキルS(O)_tC₁~6アルキル-であり、
 R^8 は水素、OHまたはC₁~6アルコキシである。
ある特定の実施形態では、 R^3 は、

30

【化60】

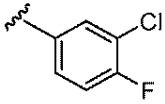


であり、
 R^6 はC₁~6アルキルS(O)_tC₁~6アルキル-であり、
 R^8 はOHである。
ある特定の実施形態では、 X^1 はNR^{x1}であり、 X^2 はNであり、 R^{x1} はメチルであり、 L は結合であり、 R^1 は、

40

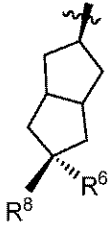
50

【化 6 1】



であり、 R^2 は NH_2 であり、 R^3 は、

【化 6 2】

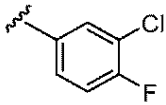


10

であり、 R^8 は水素、 OH または $C_1 \sim 6$ アルコキシである。

ある特定の実施形態では、 X^1 は NR^{x1} であり、 X^2 は N であり、 R^{x1} はメチルであり、 L は結合であり、 R^1 は、

【化 6 3】



20

であり、 R^2 は NH_2 であり、 R^3 は、

【化 6 4】

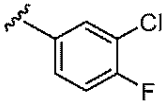


30

であり、 R^8 は OH である。

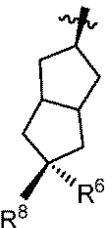
ある特定の実施形態では、 X^1 は NR^{x1} であり、 X^2 は N であり、 R^{x1} はメチルであり、 L は結合であり、 R^1 は、

【化 6 5】



であり、 R^2 は NH_2 であり、 R^3 は、

【化 6 6】



40

であり、

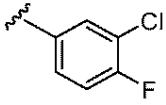
50

R⁶はC₁～6アルキルS(O)_tC₁～6アルキル-またはC₁～6アルキルS(O)_tNR^aC₁～6アルキル-であり、

R⁸は水素、OHまたはC₁～6アルコキシである。

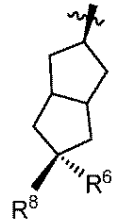
ある特定の実施形態では、X¹はNR^x1であり、X²はNであり、R^x1はメチルであり、Lは結合であり、R¹は、

【化67】



であり、R²はNH₂であり、R³は、

【化68】



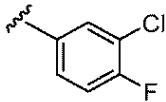
であり、

R⁶はC₁～6アルキルS(O)_tC₁～6アルキル-であり、

R⁸は水素、OHまたはC₁～6アルコキシである。

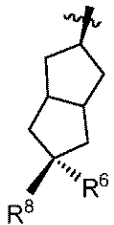
ある特定の実施形態では、X¹はNR^x1であり、X²はNであり、R^x1はメチルであり、Lは結合であり、R¹は、

【化69】



であり、R²はNH₂であり、R³は、

【化70】



であり、

R⁶はC₁～6アルキルS(O)_tC₁～6アルキル-であり、

R⁸はOHである。

【0059】

III. 医薬組成物およびキット

別の態様では、本開示は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。特に、本開示は、1種または複数種の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化される、本明細書で開示されているような化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの製剤には、経口、直腸、局所的、口腔内頬側、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）、直腸、経膈、またはエアゾール投与に適したものが含まれるが、いかなる場合でも、最も適切な投与形態は、処置を受ける状態の程度および重症度ならびに使用される特定の化合物の性質に依存することになる

10

20

30

40

50

。例えば、開示された組成物は、単位用量として製剤化してもよいし、および／または経口もしくは皮下投与用に製剤化してもよい。

【0060】

別の態様では、本開示は、表17の化合物、またはその薬学的に許容される塩および／もしくは立体異性体を含む医薬組成物を提供する。

【0061】

本開示の例示的な医薬組成物は、外部、経腸または非経口の適用に適した有機または無機の担体または賦形剤と混合して、活性成分としての本開示の1つまたは複数の化合物を含有する薬学的調製物の形態、例えば、固体、半固体または液体形態で使用することができる。活性成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル剤、坐剤、液剤、乳剤、懸濁剤、および使用に適した任意の他の形態のための通常の無毒性の、薬学的に許容される担体と共に配合することができる。活性のある対象化合物は、疾患の過程または状態に所望の作用をもたらすのに十分な量で医薬組成物中に含まれる。

10

【0062】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分は、薬学的担体、例えば、従来の錠剤化成分、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはガムなど、および他の薬学的希釈剤、例えば、水と混合して、本開示の化合物、またはその無毒性の薬学的に許容される塩の均質な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質であると呼ぶ場合、これは、活性成分が組成物全体にわたり均一に分散していることによって、組成物を、同等に有効な単位剤形、例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤などへと容易に分割することができることを意味する。

20

【0063】

経口投与のための固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、粒剤など）において、本組成物は、1種または複数種の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなど、および／または以下のうちのいずれかと混合される：（1）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸など；（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシアなど；（3）保湿剤、例えば、グリセロールなど；（4）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなど；（5）溶解遅延剤、例えば、パラフィンなど；（6）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物など；（7）湿潤剤、例えば、アセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど；（8）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土など；（9）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物など；ならびに（10）着色剤。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、組成物はまた緩衝剤を含み得る。類似の種類別の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤において充填剤としても利用することができる。

30

40

【0064】

錠剤は、必要に応じて1種または複数種の副成分と共に、圧縮または成型することによって作製することができる。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製することができる。成型された錠剤は、適切な機器内で、不活性な液体希釈剤で湿らせた本組成物の混合物を成型することによって作製することができる。錠剤、および他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および粒剤などは、必要に応じて、刻みをいれるか、またはコーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーテ

50

イングなど、ならびに医薬品製剤化技術において周知の他のコーティングを用いて調製することができる。

【0065】

吸入または吹送用の組成物として、薬学的に許容される、水性もしくは有機溶媒、またはこれらの混合物中の液剤および懸濁剤、ならびに散剤が挙げられる。経口投与のための液体剤形として、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、本組成物に加えて、当技術分野で一般的に使用されている不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒など、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリンならびにこれらの混合物を含有することができる。

10

【0066】

懸濁剤は、本組成物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにこれらの混合物を含有することができる。

【0067】

直腸もしくは経膣投与のための製剤は、本組成物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチレートを含む1種または複数種の適切な無刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、体腔内で融解し、活性剤を放出する坐剤として提示されることができる。

20

【0068】

本組成物の経皮的投与のための剤形として、散剤、スプレー、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチおよび吸入剤が挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要とされ得る任意の保存剤、緩衝液、または噴霧剤と混合することができる。

30

【0069】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、本組成物に加えて、賦形剤、例えば、動物および植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物などを含有することができる。

【0070】

散剤およびスプレー剤は、本組成物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などを含有することができる。スプレー剤は、通常の噴霧剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素および揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンなどをさらに含有することができる。

40

【0071】

本開示の組成物および化合物は、代わりにエアゾールにより投与することができる。これは、化合物を含有する水性エアゾール、リポソーム調製物または固体粒子を調製することにより達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴霧剤）懸濁剤を使用することができる。音波ネブライザーは、本組成物に含有された化合物の分解をもたらす得る、薬剤の剪断への曝露を最小化するので、使用することができる。通常は、水性エアゾールは、本組成物の水溶液または懸濁液を、従来の薬学的に許容される担体および安定剤と一緒に製剤化することにより作製する。担体および安定剤は、特定の本組成物の必要条件により異なるが、通常、非イオン性界面活性剤（Tween、プルロニック（登録商標）、また

50

はポリエチレングリコール)、血清アルブミンのような無害タンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、アミノ酸、例えば、グリシン、緩衝液、塩、糖または糖アルコールなどが挙げられる。エアゾールは等張液から一般的に調製される。

【0072】

非経口投与に適した本開示の医薬組成物は、1種または複数種の薬学的に許容される滅菌の、等張性の、水性もしくは非水性の溶液、分散液、懸濁液もしくは乳剤、または使用直前に、注射可能な滅菌溶液もしくは分散液へと再構成することができる滅菌の粉末(抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤または増粘剤を含有し得る)と組み合わせて本組成物を含む。

【0073】

本開示の医薬組成物に利用することができる適切な水性および非水性担体の例として、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、およびこれらの適切な混合物、植物油、例えば、オリーブ油など、ならびに注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルなど、ならびにシクロデキストリンが挙げられる。適正な流動度は、例えば、コーティング物質、例えば、レシチンなどの使用により、分散液の場合には必要とされる粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。

【0074】

別の態様では、本開示は、開示された化合物および腸内物質、ならびにその薬学的に許容される担体または賦形剤を含む経腸医薬製剤を提供する。腸内物質とは、胃の酸性環境において実質的に不溶性であり、特定のpHで、腸液中で主に溶解性があるポリマーを指す。小腸は、胃と大腸との間の消化管(腸)の部分であり、十二指腸、空腸、および回腸を含む。十二指腸のpHは約5.5であり、空腸のpHは約6.5であり、遠位回腸のpHは約7.5である。したがって、例えば、約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8、または約10.0のpHまで腸内物質は溶解性を有さない。例示的な腸内物質として、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートヘキサヒドロフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、セルロースアセテートマレエート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートプロピオネート、メチルメタクリル酸およびメタクリル酸メチルのコポリマー、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチルおよびメタクリル酸のコポリマー、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー(Gantrez ESシリーズ)、メタクリル酸エチル(ethyl methacrylate)-メチルメタクリレート-クロロトリメチルアンモニウムアクリル酸エチルコポリマー、天然樹脂、例えば、ゼイン、セラックおよびコパールコロホリウム、ならびにいくつかの市販の腸内分散系(例えば、Eudragit L30D5、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric、およびAquateric)が挙げられる。上記物質のそれぞれの溶解度は、公知であるか、またはin vitroで容易に決定できる。上記は可能な物質のリストであるが、本開示の利益を有する当業者であれば、リストは包括的ではなく、本開示の目的を満たす他の腸内物質が存在することを認識している。

【0075】

有利なことに、本開示はまた、例えば、HBV感染症処置を必要とする消費者による使用のためのキットも提供する。このようなキットは、適切な剤形、例えば、上に記載されているものなど、およびHBV感染症を調整する、減少させるまたは予防するためにこのよ

10

20

30

40

50

うな剤形を使用する方法を記載している指示を含む。指示は、消費者または医療関係者が、当業者に公知の投与モードに従い剤形を投与することを指示する。このようなキットは、有利には包装され、単一または複数のキット単位で販売され得る。このようなキットの例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装業界では周知であり、薬学的単位剤形（錠剤、カプセル剤など）の包装に広く使用されている。プリスターパックは一般的に、好ましくは透明なプラスチック物質のホイルで覆われた比較的堅い物質のシートからなる。包装工程中に、プラスチックホイルにくぼみを形成する。くぼみは、包装する錠剤またはカプセル剤のサイズおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤をくぼみに配置し、比較的堅い物質のシートを、くぼみが形成された方向と反対のホイル面で、プラスチックホイルに対して密閉する。その結果、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間のくぼみの中に密閉される。シートの強度は、好ましくは、くぼみ上に手で圧力を加え、くぼみの位置でシートに開口が形成されることにより、錠剤またはカプセル剤をプリスターパックから取り出すことができるような強度である。次いで、錠剤またはカプセル剤は、前記開口を介して取り出すことができる。

【0076】

例えば、そのように特定された錠剤またはカプセル剤が摂取されるべきレジメンの日数に数字が対応する、錠剤またはカプセル剤に隣接する数字の形態で、キット上に記憶補助を提供することが望ましいことがある。このような記憶補助の別の例は、例えば、以下の通りカード上に印刷されたカレンダーである「第1週、月曜日、火曜日．．．など．．．第2週、月曜日、火曜日．．．」など。記憶補助の他のバリエーションは容易に明らかであろう。「1日用量」は、所与の日に摂取すべき単一の錠剤もしくはカプセル剤またはいくつかの丸剤もしくはカプセル剤であることができる。また、第1の化合物の1日用量は、1個の錠剤またはカプセル剤からなることができ、一方で第2の化合物の1日用量は、いくつかの錠剤またはカプセル剤からなることができ、逆もまた同様である。記憶補助はこれを反映すべきである。

【0077】

IV. 方法

さらなる一態様では、B型肝炎感染症の処置を必要とする患者のB型肝炎感染症を処置する方法であって、有効量の開示される化合物を対象もしくは患者に投与から選択する、ならびに/または開示される第1の化合物、および必要に応じて、開示される追加の異なる化合物（複数可）を投与するステップを含む方法が提供される。別の実施形態では、B型肝炎感染症の処置を必要とする患者のB型肝炎感染症を処置する方法であって、治療有効量の開示された医薬組成物あるいは開示された化合物または2種もしくはそれよりも多くの開示された化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を、対象または患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【0078】

この態様に従って使用するために、適切な投与量は、例えば、用いられる特定の化合物、投与方法、ならびに処置される感染症の性質および重症度、ならびに処置される具体的な感染症に応じて変わると予測され、担当医の管理権限内にある。通常、指定された投与用量は、約0.1～約1000 μg / 体重 kg の間の範囲内であってよい。ある場合には、化合物の投与用量は、400 μg / 体重 kg 未満であってよい。他の場合には、投与用量は、200 μg / 体重 kg 未満であってよい。さらに他の場合には、投与用量は、約0.1～約100 μg / 体重 kg の間の範囲内であってよい。この用量は、1日1回、または例えば1日4回までの分割用量で、または徐放形態で好都合に投与することができる。

【0079】

本開示の化合物は、任意の従来経路、特に経腸、局所、経口、経鼻により、例えば錠剤もしくはカプセル剤の形態で、坐剤により、または非経口により、例えば静脈内、筋肉内、皮下もしくは腹腔内注射のための注射可能な溶液もしくは懸濁液の形態で投与することができる。適切な製剤および医薬組成物には、1つまたは複数の生理的に許容される担体または添加剤を使用して従来やり方で製剤化されたもの、および公知であり市販されて

おり、臨床状況で現在用いられているもののいずれかが含まれる。したがって、化合物は、経口、口腔内頬側、局所、非経口、直腸もしくは経皮投与のために、または吸入もしくは吹送法（経口または経鼻のいずれか）によって投与するのに適した形態で、製剤化することができる。

【0080】

経口投与では、医薬組成物は、薬学的に許容される添加剤、例えば結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）、崩壊剤（例えば、バレイショデンプンまたはグリコール酸デンプンナトリウム）、または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を用いて従来手段によって調製された、例えば錠剤またはカプセル剤の形態であってよい。錠剤は、当技術分野で周知の方法によってコーティングすることができる。経口投与のための液体調製物は、例えば、溶液、シロップもしくは懸濁液の形態であってよく、または使用前に水もしくは他の適切なビヒクルを用いて構成するための乾燥生成物として提示することができる。このような液体調製物は、薬学的に許容される添加物質、例えば懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素化食用脂）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）、非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分画された植物油）、および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはp-ヒドロキシ安息香酸プロピル、またはソルビン酸）を用いて、従来手段によって調製することができる。調製物はまた、適宜、緩衝塩、香味剤、着色剤および甘味剤を含有することができる。

10

20

【0081】

経口投与のための調製物はまた、長期間にわたって活性化合物（複数可）を制御放出または徐放するように適切に製剤化することができる。口腔内頬側投与のために、組成物は、当業者に公知の従来やり方で製剤化された錠剤またはロゼンジ剤の形態であってよい。

【0082】

開示される化合物は、注射によって、例えばボラス注射または持続注入による非経口投与のために製剤化することもできる。注射のための製剤は、保存剤が添加された単位剤形、例えばアンプル、または多回用量容器で提示することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液などの形態であってよく、添加物質、例えば懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤を含有することができる。あるいは、化合物は、使用前に適切なビヒクル、例えば発熱物質を含まない無菌水を用いて構成するための粉末形態であってよい。化合物はまた、直腸投与のために、例えば従来坐剤基剤、例えばカカオ脂または他のグリセリドを含有する坐剤または停留浣腸として製剤化することができる。

30

【0083】

第2の活性剤または第2の活性剤を投与することを含む方法および組成物もまた本明細書で想定されている。例えば、HBVに感染したことに加えて、対象または患者は、HBV感染症に関連した併存症、すなわち、HBVに感染したことに関連する、これにより増悪される、または促進される疾患および他の有害な健康状態をさらに有することがある。これらのHBV感染症に関連した状態を処置することがこれまでに示されている少なくとも1種の他の薬剤と組み合わせた開示された化合物が本明細書で想定されている。

40

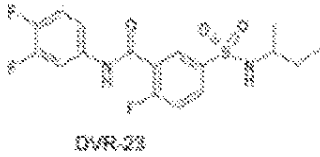
【0084】

ある場合には、開示される化合物は、1つまたは複数の抗ウイルス薬と組み合わせて、併用療法の一部として投与することができる。例示的な抗ウイルス薬として、ヌクレオシド類似体、インターフェロン、および他の集合エフェクター、例えばヘテロアリアルジヒドロピリミジン（HAP）、例えばメチル4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート（HAP-1）が挙げられる。本明細書では、例えば、B型肝炎感染症に罹患している患者を処置する方法であって、第1の量の開示される化合物および第2の量の抗ウ

50

イルス薬または他の抗HBV薬剤、例えば第2の量の、以下からなる群から選択される第2の化合物を患者に投与するステップを含む方法が提供される。別のHBVカプシド集合促進剤（例えば、GLS4、BAY41-4109、AT-130、DVR-23（例えば、以下に描かれている通り））：

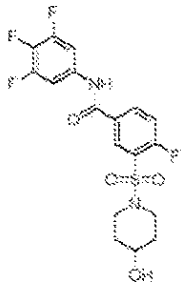
【化71】



10

；NVR3-778、NVR1221（コードによる）；およびN890（以下に描かれている通り）：

【化72】

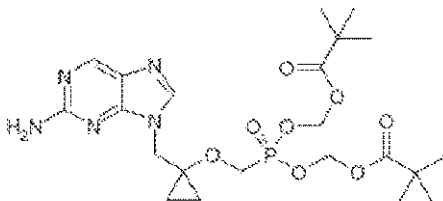


20

；他のカプシド阻害剤、例えば参照によって本明細書に組み込まれる以下の特許出願：WO2014037480、WO2014184328、WO2013006394、WO2014089296、WO2014106019、WO2013102655、WO2014184350、WO2014184365、WO2014161888、WO2014131847、WO2014033176、WO2014033167、およびWO2014033170に開示されているもの；ウイルスポリメラーゼで干渉されたヌクレオシ（チ）ド類似体、例えばエンテカビル（バラクルード）、ラミブジン（エピビル-HBV）、テルビブジン（タイゼカ（Tyzeka）、セビボ（Sebivo）、アデホビルジピボキシル（ヘブセラ）、テノホビル（ピリアード）、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩（TAF）、テノホビル（tenofovir）のプロドラッグ（例えば、AGX-1009）、L-FMAU（クレブジン）、LB80380（ベシホビル）、および

30

【化73】

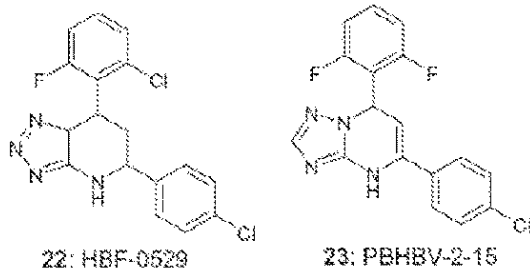


40

；ウイルス侵入阻害剤、例えばMyrccludex Bおよび関係するリポペプチド誘導体；HBsAg分泌阻害剤、例えばREP9AC'および以下に描かれている、関係する核酸ベースの両親媒性ポリマー、HBF-0529（PBHBV-001）、PBHBV-2-15：

50

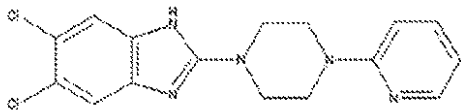
【化 7 4】



10

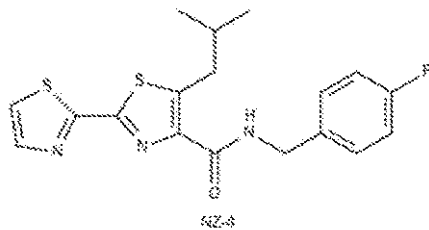
；および以下に描かれている B M 6 0 1 ；

【化 7 5】



；ヌクレオカプシド形成または整合性の攪乱物質、例えば、N Z - 4 / W 2 8 F など；

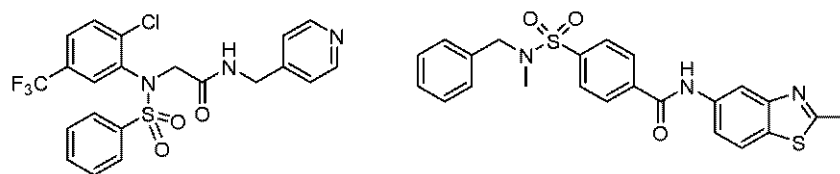
【化 7 6】



20

；cccDNA 形成阻害剤、例えば、B S B I - 2 5、C C C - 0 3 4 6、C C C - 0 9 7 5 (以下に描かれている通り) など；

【化 7 7】



30

；HBc を対象とするトランスボディ (transbody)、例えば Wang Yら、Transbody against hepatitis B virus core protein inhibits hepatitis B virus replication in vitro, Int. Immunopharmacol (2014年) (/ / dx . doi . org / 10 . 1016 / j . intimp . 2015 . 01 . 028 に掲載) に記載されているもの；抗ウイルスコアタンパク質変異体 (例えば、それぞれ参照によって組み込まれる WO / 2013 / 010069、WO2014 / 074906 に記載されている Cp183 - V124W および関係する変異)；HBx - 相互反応の阻害剤、例えば HBV RNA を標的とする、RNAi、アンチセンスおよび核酸をベースとするポリマー；例えば、RNAi (例えば、ALN - HBV、ARC - 520、TKM - HBV、ddRNAi)、アンチセンス (ISIS - HBV)、または核酸をベースとするポリマー (REP2139 - Ca)；免疫賦活薬、例えばインターフェロナルファ2a (ロフェロン)、イントロンA (インターフェロナルファ2b)、ペガシス (ペグインターフェロナルファ2a)、ペグ化 IFN2b、IFNラムダ1a およ

40

50

び PEG IFN ラムダ 1 a、ウェルフェロン (Wellferon)、ロフェロン、インフェルゲン (Infergen)、リンホトキシンベータアゴニスト、例えば CBE 1 1 および BS 1) ; 非インターフェロン免疫増強剤、例えばチモシナルファ - 1 (ザダキシ (Zadaxin)) およびインターロイキン - 7 (CYT 107) ; TLR - 7 / 9 アゴニスト、例えば GS - 9620、CYT 003、レシキモド ; シクロフィリン阻害剤、例えば NVP 018 ; OCB - 030 ; SCY - 635 ; アリスポリビル ; NIM 811 および関係するシクロスポリン類似体 ; ワクチン、例えば GS - 4774、TG 1050、コア抗原ワクチン ; SMAC 模倣薬、例えばピリナパントおよび他の IAP - アンタゴニスト ; エピジェネティックモジュレーター、例えば KMT 阻害剤 (EZH1 / 2、G9a、SETD7、Suv39 阻害剤)、PRMT 阻害剤、HDAC 阻害剤、SIRT アゴニスト、HAT 阻害剤、WD アンタゴニスト (例えば、OICR - 9429)、PARP 阻害剤、APE 阻害剤、DNMT 阻害剤、LSD 1 阻害剤、JMJD HDM 阻害剤、およびプロモドメインアンタゴニスト ; キナーゼ阻害剤、例えば TKB 1 アンタゴニスト、PLK 1 阻害剤、SRPK 阻害剤、CDK 2 阻害剤、ATM および ATR キナーゼ阻害剤 ; STING アゴニスト ; リバビリン ; N - アセチルシステイン ; NOV - 205 (BAM 205) ; ニタゾキサニド (アリニア (Alinia))、チゾキサニド ; SB 9200 小分子核酸ハイブリッド (SMNH) ; DV - 601 ; アルビドール ; FXR アゴニスト (例えば GW 4064 およびフェキサミン) ; 抗体、治療用タンパク質、遺伝子治療、ならびにウイルス構成要素を対象とした、または宿主タンパク質と相互作用する生物製剤 (biologics)。

10

20

【0085】

一部の実施形態では、本開示は、B 型肝炎感染症の処置を必要とする患者の B 型肝炎感染症を処置する方法であって、開示される化合物のいずれか 1 つから選択される第 1 の化合物、ならびに HBV カプシド集合促進剤、HBV ウイルスポリメラーゼ干渉ヌクレオシド、ウイルス侵入阻害剤、HBsAg 分泌阻害剤、ヌクレオカプシド形成の攪乱物質、cccDNA 形成阻害剤、抗ウイルスコアタンパク質変異体、HBc を対象とするトランスボディ、RNAi 標的 HBV RNA、免疫賦活薬、TLR - 7 / 9 アゴニスト、シクロフィリン阻害剤、HBV ワクチン、SMAC 模倣薬、エピジェネティックモジュレーター、キナーゼ阻害剤、および STING アゴニストからなる群からそれぞれ選択される他の 1 つまたは複数の HBV 薬剤を投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、B 型肝炎感染症の処置を必要とする患者の B 型肝炎感染症を処置する方法であって、ある量の開示される化合物を投与するステップ、および別の HBV カプシド集合促進剤を投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0086】

一部の実施形態では、第 1 および第 2 の量が一緒になって、医薬有効量を構成する。第 1 の量、第 2 の量、またはその両方は、単剤療法として投与されるそれぞれの化合物の有効量と同じか、それよりも多いか、またはそれよりも少なくてもよい。治療有効量の開示される化合物および抗ウイルス薬は、対象に併用投与することができ、すなわち同時に、または任意の所与の順序で別個に、同じまたは異なる投与経路によって対象に投与することができる。ある場合には、例えば抗ウイルス薬の投与開始の 1 日前または数日前または数週間前に、開示される化合物の投与を最初に開始することが有利となり得る。さらに、追加の薬物を、先の併用療法と共に与えることができる。

40

【0087】

別の実施形態では、開示される化合物は、検出部分、例えばフルオロフォア部分 (このような部分は、例えば、ウイルスへの結合および / または光子励起の際に、ある特定の光周波数を再放出することができる) とコンジュゲートすることができる (例えば、直接的に、または分子リンカーを介して、開示される化合物の遊離炭素、窒素 (例えば、アミノ基)、または酸素 (例えば、活性エステル) に共有結合する)。意図されるフルオロフォアには、AlexaFluor (登録商標) 488 (Invitrogen) および BODIPY FL (Invitrogen)、ならびにフルオレセイン、ローダミン、シアニ

50

ン、インドカルボシアニン、アントラキノン、蛍光性タンパク質、アミノクマリン、メトキシクマリン、ヒドロキシクマリン、Cy 2、Cy 3などが含まれる。検出部分とコンジュゲートした、開示されるこのような化合物は、例えば *in vitro* もしくは *in vivo* で、例えばHBVもしくはHBV感染症の生物学的経路を検出するための方法、および/または新しい化合物を生物活性について評価する方法において使用することができる。

【実施例】

【0088】

V. 実施例

本明細書に記載される化合物は、本明細書に含有されている教示および当技術分野で公知の合成手順に基づいて、いくつかの方式で調製することができる。下記の合成法の説明において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間および後処理手順の選択を含めた、提唱されるあらゆる反応条件は、別段指定されない限り、その反応に対して標準の条件となるように選択できることを理解されたい。分子の様々な部分上に存在する官能基は、提唱された試薬および反応と適合すべきであることが、有機合成の当業者によって理解される。反応条件と適合性がない置換基は、当業者に明らかであり、したがって代替方法が示される。実施例のための出発材料は、市販されているか、または標準の方法によって公知の材料から容易に調製される。

10

【0089】

本明細書で「中間体」と識別された化合物の少なくとも一部は、本発明の化合物として意図される。

20

略語：

DCM ジクロロメタン

EtOAc 酢酸エチル

MeOH メタノール

DMSO ジメチルスルホキシド

ACN アセトニトリル

DIAD アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DEA ジイソプロピルエチルアミン

nBuLi n-ブチルリチウム

iPrOH イソプロパノール

AcOH 酢酸

BOC₂O 二炭酸ジ-tert-ブチル

Et₃N トリエチルアミン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

THF テトラヒドロフラン

TEA トリエチルアミン

TFA トリフルオロ酢酸

TLC 薄層クロマトグラフィー

LCMS 液体クロマトグラフィー - 質量分析法

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

XPhos 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル

30

40

DPPF 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

NMO N-メチルモルホリン-N-オキシド

HATU (ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム)

SFC 超臨界流体クロマトグラフィー

NBS N-ブロモスクシンイミド

【0090】

本発明の化合物の合成に有用な方法が以下のスキームに示されている。スキームIでは、

50

カルボン酸エステルまたは塩化物、I - 1をI - 2と縮合して、中間体I - 3を得ることができ、続いてこれを適切なハロゲン化アルキル (I - 4) で処理する。得られた化合物 (I - 5) を、適切に置換されたヒドラジド (I - 6) で処理して、5 - アミノピラゾール誘型を形成することができる。けん化およびアミド結合形成により最終化合物I - 10を生成する。

【0091】

スキームIIでは、5 - アミノ - ピラゾールエステルII - 1を臭素化し、適当な条件下、Ar₂NH₂で処理して、エステル/アミド交換反応を実行する。得られた中間体II - 3を、触媒 (Pd (0) またはPd (II)) 条件下でII - 9とカップリングして、最後から2番目の中間体II - 10を生成することができる。II - 10の水素添加により、最終化合物II - 11を生成する。スキームIIに示されている通り、II - 11は2つのキラル中心を含有し、これは4つの可能なジアステレオマー立体配置が存在することを意味する。単一ジアステレオマーの選択的合成または他の混合物からの単一ジアステレオマーの選択的単離を提供することができる方法は公知である (Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products, Edited by Vasyl Andrushko and Natalia Andrushko. Published 2013 by John Wiley & Sons, Inc)。

10

【0092】

スキームIIIは、本発明のある特定の化合物の立体選択的合成を例示している。キラル配位子 (R) - L - 1または (S) - L - 2をそれぞれ使用した、Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 1764に記載されている方法によるアリー - またはヘテロ - アリー (III - 2) のIII - 1へのエナンチオ選択的付加は、S - エナンチオマーIII - 3 (S) またはIII - 3 (R) のいずれかをもたらす。中間体III - 3 (S) およびIII - 3 (R) はそれぞれ、ジアステレオマー混合物IV (R, S) / IV (S, S) およびIV (R, R) / IV (S, R) にそれぞれ引き継ぐことができる。ジアステレオマー混合物は公知の方法で分離することができる。

20

【0093】

本発明の化合物の合成のための追加の方法がスキームIVに例示されている。ジケトンIV - 1 (Tetrahedron, 1982, 38, 63) を選択的に修飾して、ボロン酸エステルIV - 3を生成し、これをプロモ - ピラゾール中間体II - 3にカップリングすることができる。得られた化合物、IV - 4を還元し、IV - 5を生成する。ケトン還元および得られたIV - 6のアルコール基の活性化により中間体、IV - 7を得、NuCH (IV - 8) との求核置換を介して、これをIV - 9に付与することができる。代わりに、IV - 5のケトン基は、IV - 11を生成する、IV - 10との還元的アミノ化に適している。IV - 9もIV - 11も、スキームに示されている少なくとも4つの異なるジアステレオマー立体配置で存在することができる。反応条件および経路は、他のジアステレオマーよりもあるジアステレオマーの形成を好む公知の立体選択的反応原理に基づき選択することができる。加えて、IV - 9およびIV - 11の個々のジアステレオマーは、公知の条件を使用した単離の対象となる。

30

40

【0094】

スキームVでは、IV - 5から合成されたオキシムV - 1を還元して、アミンV - 2を生成することができる。アミン基をさらに反応させて、スルホンアミド (V - 4) またはアミド (V - 6) を得ることができる。

合成のさらなる方法がスキームVIに例示されている。中間体IV - 5は、公知の条件を使用して、対応するエポキシドVI - 1に変換することができる。様々な求核剤 (NuCH, VI - 2) とのその反応を介して、この中間体を変換することによって、VI - 3で表される化合物を形成することができる。VI - 3が硫化物の場合、硫黄原子を対応するスルホンVI - 5へと酸化させることにより、さらなる修飾を達成することができる。VI - 5を形成するための第2の方法は、IV - 5をスルホンアミドVI - 4のスルホンの

50

対応するアニオンと反応させることを含む。V I - 5 および V I - 3 は、スキームに例示されているように、少なくとも4つ異なるジアステレオマー立体配置で存在することができる。反応条件および経路は、他のジアステレオマーよりもあるジアステレオマーの形成を好む公知の立体選択的反応原理に基づき選択することができる。加えて、V I - 3 および V I - 5 の個々のジアステレオマーは、公知の条件を使用した単離の対象となる。

【0095】

スキーム V I I では、B o c 保護した V I I - I を対応するボロン酸エステル、V I - 3 に変換し、これまでのスキームに記載されている方法に従い I I - 3 にカップリングする。カップリング反応後、V I I - 4 を水素添加して、V I I - 5 を得る。B o c 保護基の除去後、化合物 V I I - 6 は、適当な求電子剤との反応を介して V I I - 8 に付与するか、またはアルキル化もしくは還元性アルキル化を介して、V I I - 11 に引き継ぐことができる。

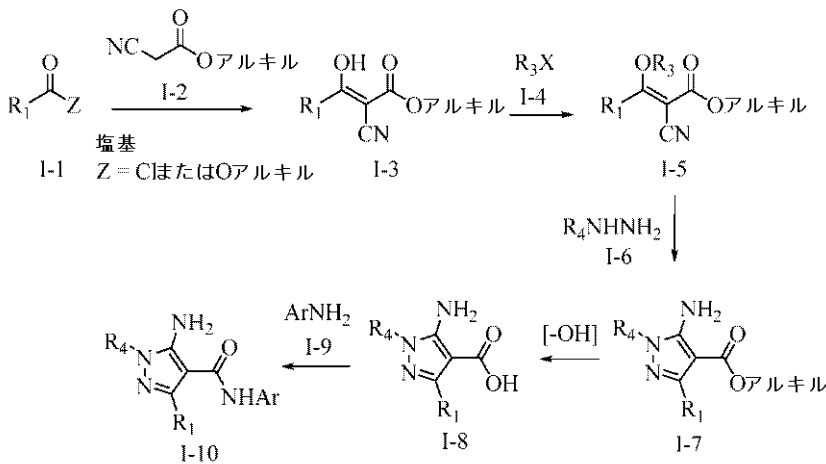
10

【0096】

スキーム V I I I は、スルホキッド含有化合物 V I I I - 6 の合成を例示している。上に記載されている方法を使用して、化合物 V I I I - 5 を合成し、これを酸化して、V I I I - 6 を形成することができる。

【化78】

スキームI



20

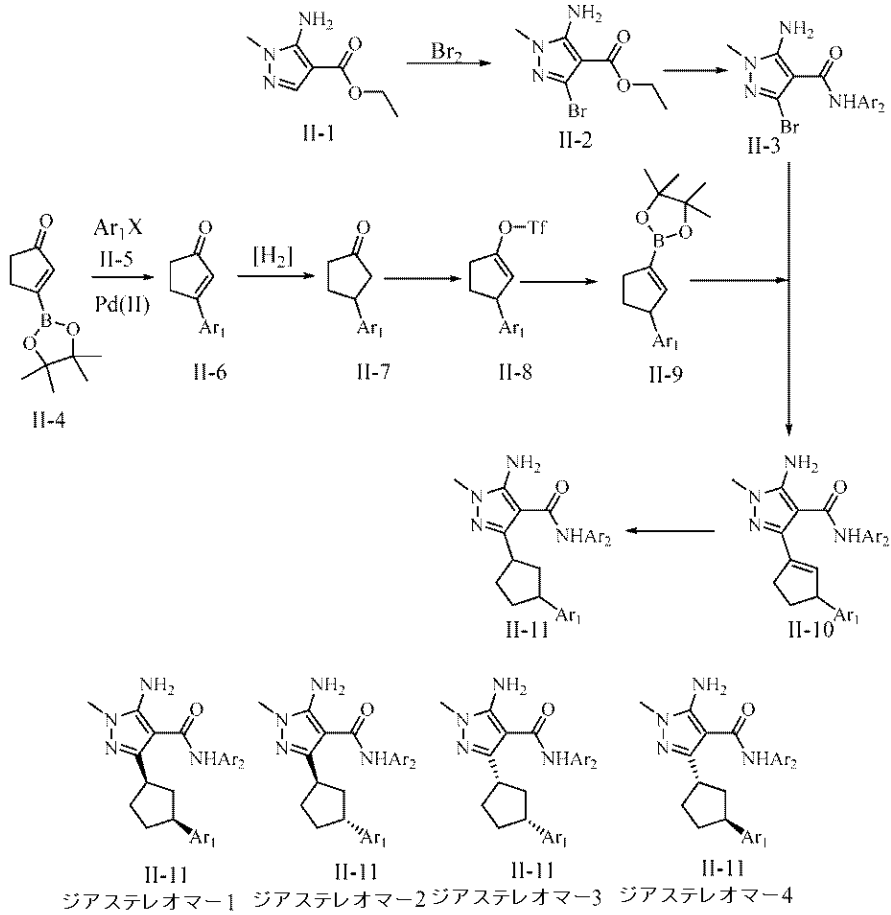
30

40

50

【化 7 9】

スキーム II

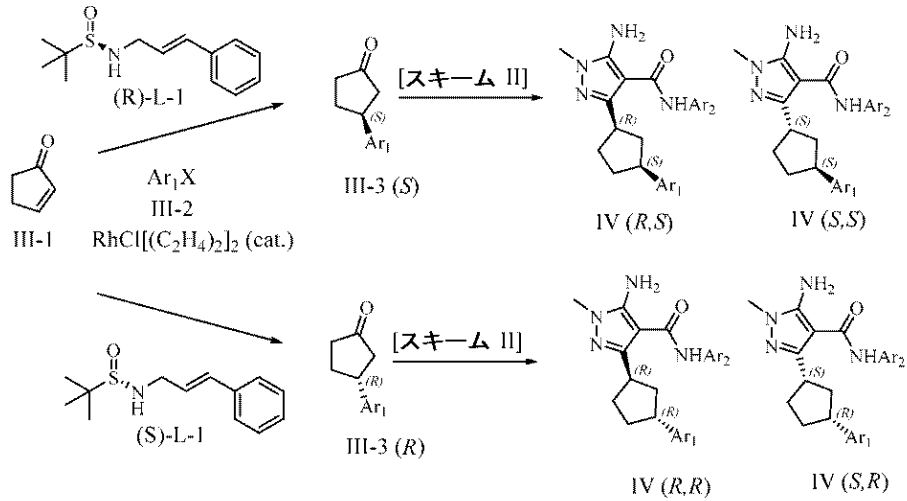


10

20

【化 8 0】

スキーム III



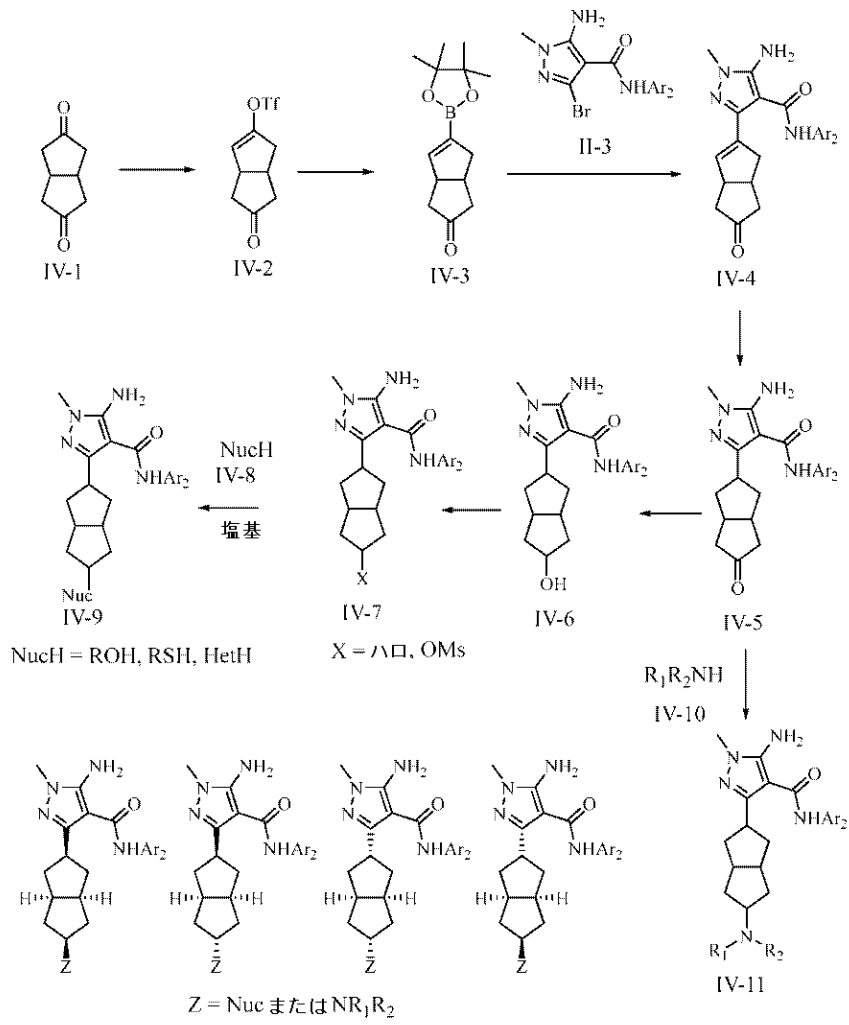
30

40

50

【化 8 1】

スキーム IV



10

20

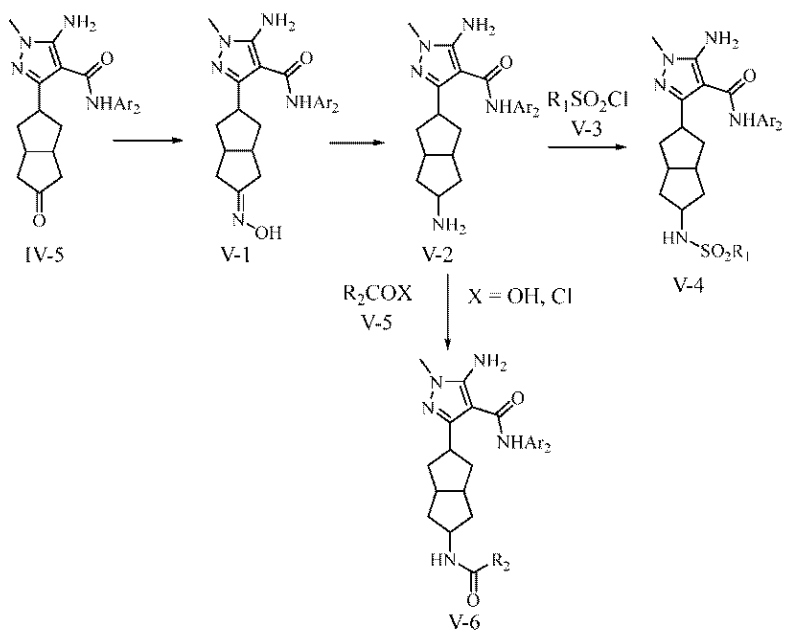
30

40

50

【化 8 2】

スキーム V



10

20

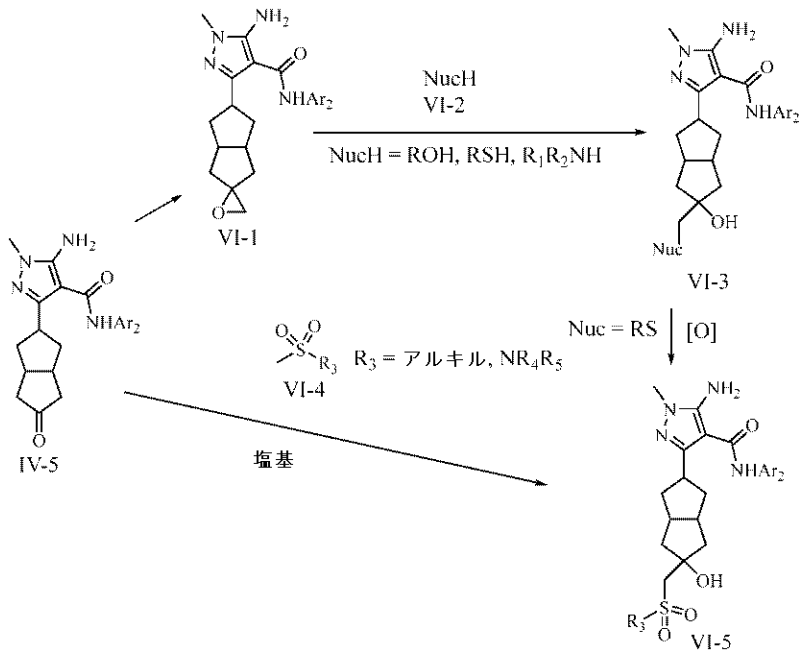
30

40

50

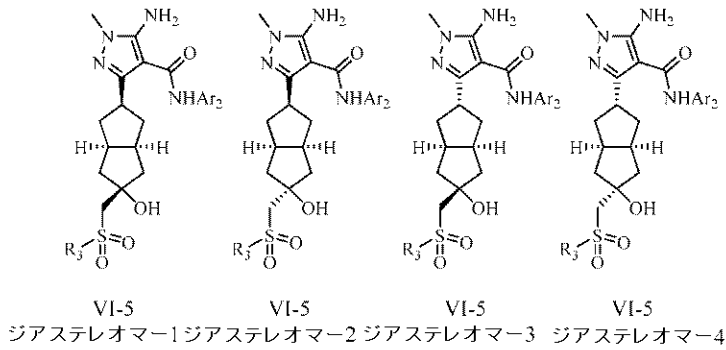
【化 8 3】

スキーム VI



10

20



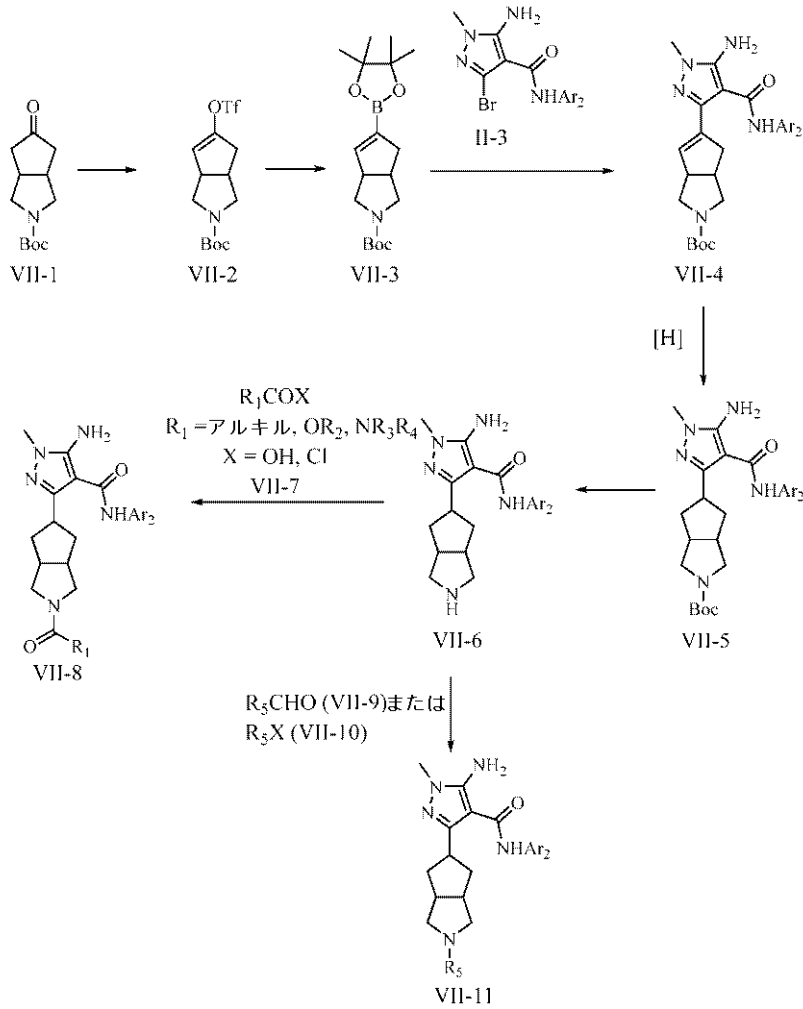
30

40

50

【化 8 4】

スキーム VII



10

20

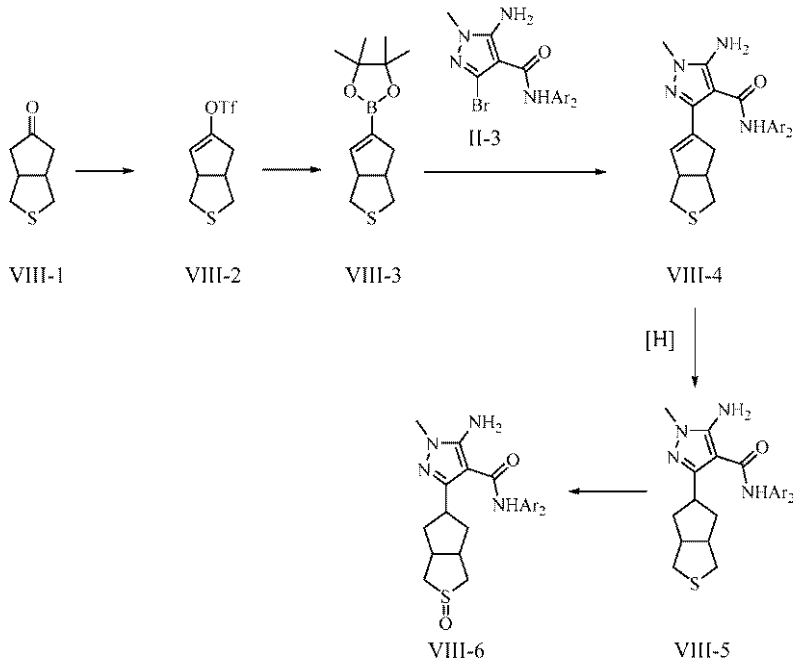
30

40

50

【化 8 5】

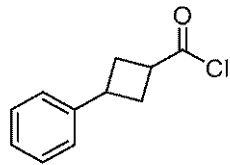
スキーム VIII



10

20

中間体 1



30

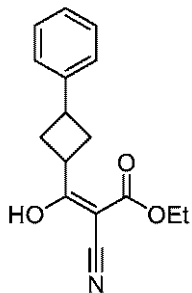
【0097】

3 - フェニルシクロブタン - 1 - カルボニルクロリド。3 - フェニルシクロブタンカルボン酸 (1 g、5.68 mmol、1 当量) の SOCl₂ (5 mL) 中透明な溶液を 80 で 1 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、粗製の淡黄色の油状物質を得た。油状物質を DCM (10 mL) で希釈した。溶液を真空下で濃縮して、淡黄色の油状物質として、3 - フェニルシクロブタンカルボニルクロリド (1.1 g、粗製) を得た。

【0098】

【化 8 6】

中間体 2



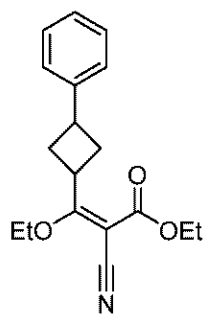
40

エチル 2 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) アクリレート。

50

エチル 2 - シアノアセテート (1 . 2 8 g、 1 1 . 3 0 m m o l、 1 . 2 1 m L、 2 当量) の T H F (2 0 m L) 中溶液に 鈹油中 N a H 6 0 % (5 6 5 . 0 4 m g、 1 4 . 1 3 m m o l、 純度 6 0 %、 2 . 5 当量) を 0 で加えた。反応物を 1 時間攪拌した。3 - フェニルシクロブタンカルボニルクロリド (1 . 1 g、 5 . 6 5 m m o l、 1 当量) の T H F (1 0 m L) 中溶液を 0 で滴下添加した。反応物を 2 5 に温め、 1 6 時間攪拌した。反応物を水性 N H ₄ C l (2 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (1 0 m L × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、褐色の油状物質として、エチル 2 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) アクリレート (1 . 8 g、粗製) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z、ククロホルム - d) p p m 1 . 3 7 - 1 . 4 3 (m、 3 H) 2 . 5 1 - 2 . 7 4 (m、 3 H) 2 . 7 6 - 2 . 8 4 (m、 1 H) 3 . 6 3 - 3 . 7 3 (m、 1 H) 3 . 7 4 - 3 . 8 7 (m、 1 H) 4 . 3 3 - 4 . 4 1 (m、 2 H) 7 . 2 1 - 7 . 4 0 (m、 5 H) .
【 0 0 9 9 】
【 化 8 7 】

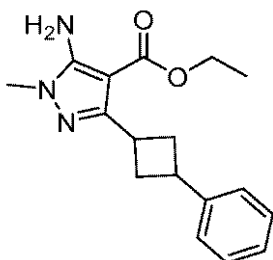
中間体 3



エチル 2 - シアノ - 3 - エトキシ - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) アクリレート。エチル 2 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) プロパ - 2 - エノエート (1 . 7 g、 6 . 2 7 m m o l、 1 当量)、 A g ₂ C O ₃ (4 . 3 2 g、 1 5 . 6 6 m m o l、 0 . 7 1 0 m L、 2 . 5 当量) および E t I (4 . 8 9 g、 3 1 . 3 3 m m o l、 2 . 5 1 m L、 5 当量) の D C M (5 0 m L) 中懸濁液を 2 5 で 1 6 時間攪拌した。反応物を、 C e l i t e (登録商標) のパッドを介して濾過し、フィルターケーキを D C M (1 0 m L × 2) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、黄色の油状物質として、粗生成物 (1 . 8 g) を得た。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (C o m b i - f l a s h (登録商標) ; 1 2 g S e p a F l a s h (登録商標) S i l i c a F l a s h C o l u m n、 0 ~ 5 % 酢酸エチル / 石油エーテルの溶離液勾配、 @ 2 0 m L / 分) で精製して、無色の油状物質として、エチル 2 - シアノ - 3 - エトキシ - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) アクリレート (1 . 2 g) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z、ククロホルム - d) p p m 1 . 2 9 - 1 . 3 7 (m、 3 H) 1 . 4 5 - 1 . 5 5 (m、 3 H) 2 . 1 8 (d、 J = 7 . 0 3 H z、 1 H) 2 . 2 5 - 2 . 4 2 (m、 1 H) 2 . 4 5 - 2 . 7 0 (m、 3 H) 3 . 3 9 - 3 . 4 9 (m、 1 H) 4 . 1 6 - 4 . 4 2 (m、 2 H) 4 . 6 7 - 4 . 8 4 (m、 2 H) 7 . 1 8 - 7 . 3 5 (m、 5 H) .
【 0 1 0 0 】

【化 8 8】

中間体 4



10

エチル 5 - アミノ - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート。エチル 2 - シアノ - 3 - エトキシ - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) プロパ - 2 - エノエート (1 . 2 g、4 . 0 1 m m o l、1 当量)、メチルヒドラジン - 硫酸 (5 7 7 . 8 3 m g、4 . 0 1 m m o l、1 当量) および T E A (1 . 4 2 g、1 4 . 0 3 m m o l、1 . 9 5 m L、3 . 5 当量) の E t O H (1 5 m L) の黄色の混合物を 7 0 ° で 1 時間攪拌した。L C M S はいくつかの新しいピークを示し、所望の化合物の 2 5 . 1 % を検出した。反応物を水性 N H ₄ C l (1 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (1 0 m L × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、褐色の油状物質として、粗製物 (1 . 6 g) を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (C o m b i - f l a s h (登録商標) ; 4 g S e p a F l a s h (登録商標) S i l i c a F l a s h C o l u m n、0 ~ 3 1 % 酢酸エチル / 石油エーテルの溶離液勾配、@ 2 0 m L / 分) で精製して、黄色の油状物質として、エチル 5 - アミノ - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) ピラゾール - 4 - カルボキシレート (2 2 0 m g、0 . 6 5 2 m m o l、収率 1 5 . 3 %、純度 8 8 . 7 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z、クロロホルム - d) p p m 1 . 2 6 - 1 . 4 2 (m、3 H) 2 . 3 6 - 2 . 8 4 (m、4 H) 3 . 0 4 - 3 . 9 2 (m、2 H) 4 . 1 4 - 4 . 3 3 (m、2 H) 4 . 9 2 - 5 . 1 0 (m、1 H) 7 . 1 3 - 7 . 2 8 (m、2 H) 7 . 2 9 - 7 . 3 6 (m、3 H) ; L C - M S : 3 0 0 . 2 [M + 1] ⁺ .

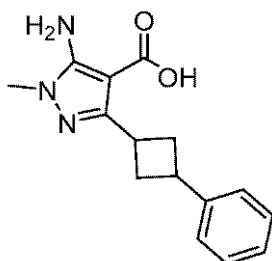
20

30

【 0 1 0 1】

【化 8 9】

中間体 5



40

5 - アミノ - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。エチル 5 - アミノ - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) ピラゾール - 4 - カルボキシレート (2 2 0 m g、0 . 6 5 2 m m o l、1 当量) および L i O H - H ₂ O (2 7 3 . 4 3 m g、6 . 5 2 m m o l、1 0 当量) の T H F (3 m L)、M e O H (3 m L) および H ₂ O (3 m L) 中混合物を 7 0 ° で 6 4 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、T H F および M e O H を除去した。混合物を、1 N H C l で p H 6 に調整し、酢酸エチル (5 0 m L × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (4 0

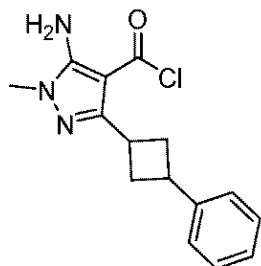
50

mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、黄色の油状物質として、粗製5-アミノ-1-メチル-3-(3-フェニルシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(200mg、粗製)を得た。LC-MS: 272.1[M+1]⁺。

【0102】

【化90】

中間体 6



10

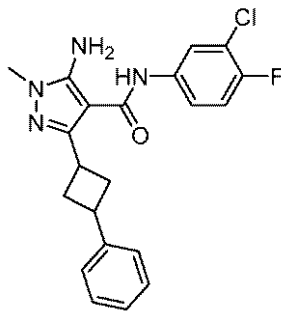
5-アミノ-1-メチル-3-(3-フェニルシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド。5-アミノ-1-メチル-3-(3-フェニルシクロブチル)ピラゾール-4-カルボン酸(190mg、0.70mmol)の SOCl_2 (3mL)中溶液を80℃で1時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮して、黄色の油状物質として、粗製5-アミノ-1-メチル-3-(3-フェニルシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド(200mg)を得、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。

20

【0103】

【化91】

AIA 224AおよびAIA 224B



30

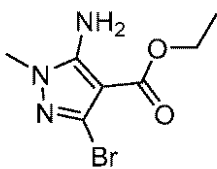
5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-フェニルシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、ジアステレオマー1およびジアステレオマー2。5-アミノ-1-メチル-3-(3-フェニルシクロブチル)ピラゾール-4-カルボニルクロリド(200mg、0.690mmol)および3-クロロ-4-フルオロ-アニリン(100.47mg、0.690mmol)のDCM(5mL)中溶液に、 Et_3N (209.53mg、2.07mmol、0.288mL、3当量)を、 N_2 下、0℃で滴下添加した。反応物を25℃に温め、15時間撹拌して、褐色の溶液を得た。反応物を水性 NH_4Cl (20mL)でクエンチした。水層を分離し、DCM(10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、褐色の油状物質として、粗製5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-フェニルシクロブチル(phenylcyclobutyl))-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(300mg)を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(Co 50

40

50

m b i - f l a s h (登 録 商 標) ; 4 g S e p a F l a s h (登 録 商 標) S i l i c a
 F l a s h C o l u m n、0 ~ 3 0 % 酢 酸 エ チ ル / 石 油 エ ー テ ル の 溶 離 液 勾 配、@ 2 0
 m L / 分) で 精 製 し て、5 - ア ミ ノ - N - (3 - ク ロ ロ - 4 - フ ル オ ロ - フェ ニ ル) - 1
 - メ チ ル - 3 - (3 - フェ ニ ル シ ク ロ プ チ ル) ピ ラ ゾ ー ル - 4 - カ ル ボ キ サ ミ ド (1 0 0
 m g、0 . 2 2 5 m m o l、収 率 3 2 . 5 6 %、純 度 8 9 . 6 3 7 %) を 2 つ の ジ ア ス テ
 レ オ マ ー の 混 合 物 と し て 得 た。ジ ア ス テ レ オ マ ー を 分 取 H P L C (カ ラ ム : X t i m a t e
 C 1 8 1 5 0 x 2 5 m m x 5 u m ; 移 動 相 : [水 (0 . 0 5 % ア ン モ ニ ア 水 酸 化 物
 v / v) - A C N] ; B % : 5 2 % ~ 9 2 %、1 2 分) で 分 離 し た。5 - ア ミ ノ - N - (3 -
 ク ロ ロ - 4 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) - 1 - メ チ ル - 3 - (3 - フェ ニ ル シ ク ロ プ チ ル)
 - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - カ ル ボ キ サ ミ ド (A I A - 2 2 4 A) ; ¹H N M R (4 0 0
 M H z , D M S O - d 6) p p m 2 . 2 1 - 2 . 3 3 (m , 2 H) 2 . 6 2 - 2 . 6 9 (m , 2 H) 3 . 4 5 - 3 . 5 4 (m , 4
 H) 3 . 8 4 - 3 . 9 8 (m , 1 H) 6 . 1 0 (s , 2 H) 7 . 1 1 - 7 . 2 4 (m , 3 H) 7 . 2 5 - 7 . 3 2 (m , 2 H) 7 .
 3 6 (t , J = 9 . 1 1 H z , 1 H) 7 . 5 7 (d d d , J = 9 . 0 5 , 4 . 2 8 , 2 . 6 9 H z , 1 H) 7 . 9 5 (d d , J = 6 . 9 1 , 2 . 6
 3 H z , 1 H) 8 . 7 0 (s , 1 H) ; L C - M S : 3 9 9 . 2 [M + 1] ⁺ . 5 - ア ミ ノ - N - (3 - ク ロ ロ - 4 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) - 1 - メ チ ル - 3 -
 (3 - フェ ニ ル シ ク ロ プ チ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - カ ル ボ キ サ ミ ド (A I A - 2 2
 4 B) ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) p p m 2 . 2 1 - 2 . 3 3 (m , 2 H) 2 . 6 2 - 2 . 6 9 (m , 2 H) 3 . 4 5
 - 3 . 5 4 (m , 4 H) 3 . 8 4 - 3 . 9 8 (m , 1 H) 6 . 1 0 (s , 2 H) 7 . 1 1 - 7 . 2 4 (m , 3 H) 7 . 2 5 - 7 . 3 2
 (m , 2 H) 7 . 3 6 (t , J = 9 . 1 1 H z , 1 H) 7 . 5 7 (d d d , J = 9 . 0 5 , 4 . 2 8 , 2 . 6 9 H z , 1 H) 7 . 9 5 (d d ,
 J = 6 . 9 1 , 2 . 6 3 H z , 1 H) 8 . 7 0 (s , 1 H) ; L C - M S : 3 9 9 . 2 [M + 1] ⁺ .
 【 0 1 0 4 】
 【 化 9 2 】

中間体 7



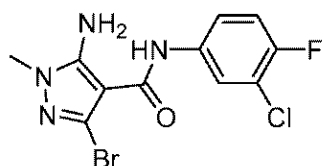
エ チ ル 5 - ア ミ ノ - 3 - ブ ロ モ - 1 - メ チ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - カ ル ボ キ シ レ ー ト
 。 エ チ ル 5 - ア ミ ノ - 1 - メ チ ル - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - カ ル ボ キ シ レ ー ト (0 . 2 0 6 g、
 1 . 2 2 m m o l、1 当 量) の E t O H (5 m L) 中 黄 色 の 溶 液 に、酢 酸 ナ ト リ ウ ム (9
 2 9 . 8 9 m g、1 1 . 3 4 m m o l、9 . 2 8 当 量) の H ₂ O (8 m L) 中 溶 液 を 加 え
 、こ れ に 続 い て B r ₂ (1 . 1 2 g、7 . 0 4 m m o l、3 6 2 . 8 2 u L、5 . 7 8 当
 量) を 滴 下 添 加 し た。オ レ ン ジ 色 の 懸 濁 液 を 1 5 分 で 3 時 間 攪 拌 し た。反 応 混 合 物 を H ₂
 O (1 5 m L) に 注 ぎ 入 れ た。混 合 物 を 酢 酸 エ チ ル (3 x 2 0 m L) で 抽 出 し た。有 機 層
 を 合 せ、チ オ 硫 酸 ナ ト リ ウ ム 飽 和 水 溶 液 (2 x 5 m L) で 洗 浄 し、乾 燥 さ せ (N a ₂ S
 O ₄)、濾 過 し、減 圧 下 で 濃 縮 し た。固 体 を、メ チ ル t - ブ チ ル エ ー テ ル : 石 油 エ ー テ ル
 (1 : 1 0) (1 0 m L) の 溶 液 で 5 分 間 磨 碎 し た。エ チ ル 5 - ア ミ ノ - 3 - ブ ロ モ - 1
 - メ チ ル - ピ ラ ゾ ー ル - 4 - カ ル ボ キ シ レ ー ト (0 . 2 4 g、9 6 7 . 4 4 u m o l、収
 率 7 9 . 4 5 %) を 黄 色 の 固 体 と し て 得 た。¹H N M R (4 0 0 M H z , ク ロ ロ
 ホ ル ム - d) p p m 1 . 3 8 (t , J = 7 . 1 5 H z , 3 H) 3 . 6

1 (s, 3 H) 4.32 (q, J = 7.13 Hz, 2 H) 5.14 (br s, 2 H).

【0105】

【化93】

中間体 8



10

5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。3 - クロロ - 4 - フルオロ - アニリン (281.65 mg、1.93 mmol、2 当量) のトルエン (6 mL) 中無色の溶液に、Me₃Al (トルエン中 2 M) (2 M、1.45 mL、3 当量) を 0 で加えた。淡褐色の溶液を 15 に温め、0.5 時間攪拌した。溶液に、エチル 5 - アミノ - 3 - ブロモ - 1 - メチル - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (0.24 g、967.44 μmol、1 当量) を加えた。褐色の溶液を 80 で 16 時間攪拌した。暗褐色の懸濁液が観察された。混合物を 0 に冷却し、1 N HCl (2 mL) でクエンチした。褐色の懸濁液が観察された。混合物を濾過した。濾液を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、黄色の固体として、残渣を得た。残渣をメチル t - ブチルエーテル (3 mL) で 5 分間磨砕した。淡黄色の固体として、5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (0.1 g、275.30 μmol、収率 28.46%、純度 95.732%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.57 (s, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 5.53 (br s, 2 H) 7.12 (t, J = 8.74 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 7.80 (dd, J = 6.54, 2.63 Hz, 1 H) 8.34 (br s, 1 H)

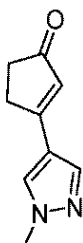
20

【0106】

【化94】

30

中間体 9



40

3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン。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) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン (5.0 g、24.0 mmol)、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (3.9 g、24.0 mmol)、K₃PO₄ (10.2 mg、48.0 mmol) および Pd (dppf) Cl₂ (880 mg、1.2 mmol) のジオキサン (80 mL) および H₂O (20 mL) 中混合物を N₂ 雰囲気下、80 で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、1 : 9 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン (1.8 g、収率 46

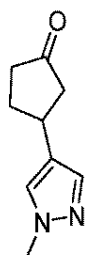
50

%)を得た。MS計算値：162.1、MS実測値：163.4 [M+1]⁺。

【0107】

【化95】

中間体 10



10

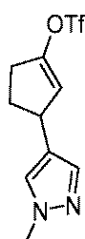
3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンタノン、エナンチオマー1およびエナンチオマー2。3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン(1.8g、11.1mmol)およびPd/C(900mg、純度10%)のEtOH(50mL)中混合物を脱気し、H₂雰囲気です回パージした。混合物をH₂(5atm)下、80℃で終夜撹拌した。反応物を、Celite(登録商標)のパッドを介して濾過し、フィルターケーキをEtOH(10mL×3)で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、1:1石油エーテル/酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の油状物質として、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンタノン(1.0g、収率56%)を得た。MS計算値：164.1、MS実測値：165.4 [M+1]⁺。この物質をSFCで分離して、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンタノンの純粋なエナンチオマー1およびエナンチオマー2を得た。

20

【0108】

【化96】

中間体 11



30

3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート、エナンチオマー1。3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンタノン(400mg、2.4mmol)のエナンチオマー1のTHF(10mL)中溶液に、LiHMDS(3.6mmol、1M、3.6mL)を-78℃で加えた。反応混合物を-78℃で1時間撹拌し、次いで1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.3g、3.6mmol)のTHF(5mL)中溶液で処理した。反応混合物を30℃に温め、4時間撹拌した。25℃でNH₄Cl(2mL)を添加することにより、反応混合物をクエンチし、H₂O(10mL)で希釈し、EtOAc(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。3:1石油エーテル/酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色の油状物質として、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート、エナンチオマ

40

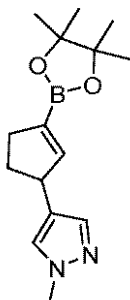
50

− 1 (4 5 0 m g、収率 6 3 %) を得た。M S 計算値： 2 9 6 . 0、M S 実測値： 2 9 7 . 2 [M + 1] ⁺。

【 0 1 0 9 】

【 化 9 7 】

中間体 12



10

1 - メチル - 4 - (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) シクロペンタ - 2 - エニル) - 1 H - ピラゾール、エナンチオマー 1。3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンタ - 1 - エニルトリフルオロメタンスルホネートのエナンチオマー 1 (4 5 0 m g、1 . 5 m m o l)、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (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 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (5 8 0 m g、2 . 3 m m o l)、P d (d p p f) C l ₂ (5 5 m g、0 . 0 7 5 m m o l) および酢酸カリウム (2 3 0 m g、2 . 3 m m o l) のジオキサン (1 0 m L) 中混合物を N ₂ 雰囲気下、8 0 °C で 4 時間 20 攪拌した。反応物を、セライトのパッドを介して濾過し、フィルターケーキを E t O A c (1 0 m L × 3) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、3 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色の油状物質として、1 - メチル - 4 - (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) シクロペンタ - 2 - エニル) - 1 H - ピラゾールエナンチオマー 1 (3 3 0 m g、収率 7 9 %) を得た。M S 計算値： 2 7 4 . 2、M S 実測値： 2 7 5 . 4 [M + 1] ⁺。

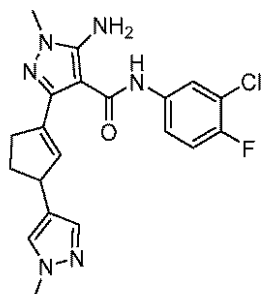
20

30

【 0 1 1 0 】

【 化 9 8 】

中間体 13



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンタ - 1 - エニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドエナンチオマー 1。5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (3 4 8 m g、1 . 0 m m o l)、1 - メチル - 4 - (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) シクロペンタ - 2 - エニル) - 1 H - ピラゾール (3 3 0 m g、1 . 2 m m o l) のエナンチオマー 1、K ₃ P O ₄ (5 1 0 m g、2 50

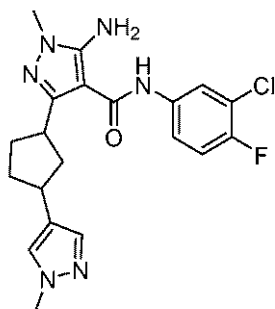
. 4 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (44 mg、0.06 mmol) のジオキサン (10 mL) および H₂O (2 mL) 中混合物を、N₂ 雰囲気下、95 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、1 : 9 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンタ - 1 - エニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドエナンチオマー 1 (250 mg、収率 64%) を得た。MS 計算値 : 414.1、MS 実測値 : 415.3 [M + 1]⁺。

【0111】

【化99】

10

AIA004-A および AIA-004-B



20

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (AIA - 004 A) およびジアステレオマー 2 (AIA - 004 B)。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンタ - 1 - エニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドのエナンチオマー 1 (250 mg、0.6 mmol) および RhCl(PPh₃)₃ (28 mg、0.03 mmol) の MeOH (20 mL) 中混合物を 10 atm の H₂ 下、60 °C で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、1 : 9 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドをジアステレオマーの混合物として得、SFC で分離して、白色の固体としてジアステレオマー 1 (AIA - 004 - A) (20 mg)、および白色の固体としてジアステレオマー 2 (AIA - 004 - B) (6 mg) を得た。AIA - 004 - A : ¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 8.91 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 1H)。AIA - 004 - B : ¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 8.91 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 1H)。

30

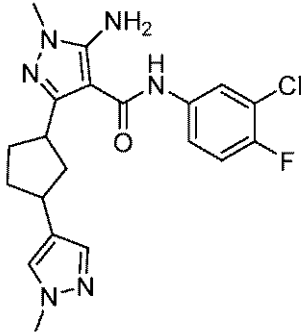
40

50

【 0 1 1 2 】

【 化 1 0 0 】

AIA-004C および AIA-004D



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 3 (A I A - 0 0 4 C) およびジアステレオマー 4 (A I A - 0 0 4 D)。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (A I A - 0 0 4 A) およびジアステレオマー 2 (A I A - 0 0 4 B) について記載されている同じ方法を使用して、表題化合物を 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) シクロペンタノンのエナンチオマー 2 から合成した。A I A - 0 0 4 C : $^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6 , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 4 4 (s , 1 H) , 7 . 3 4 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (s , 1 H) , 6 . 0 1 (s , 2 H) , 3 . 7 8 - 3 . 7 4 (m , 4 H) , 3 . 5 1 (s , 3 H) , 3 . 0 2 - 2 . 9 8 (m , 1 H) , 2 . 1 6 - 2 . 1 1 (m , 1 H) , 2 . 0 8 - 2 . 0 0 (m , 2 H) , 1 . 9 4 - 1 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 5 5 - 1 . 5 0 (m , 1 H)。A I A - 0 0 4 D : $^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6 , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 4 5 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (s , 1 H) , 6 . 0 0 (s , 2 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 3 . 6 7 - 3 . 6 2 (m , 1 H) , 3 . 5 0 (s , 3 H) , 2 . 9 7 - 2 . 9 3 (m , 1 H) , 2 . 2 8 - 2 . 2 3 (m , 1 H) , 2 . 0 1 - 1 . 9 7 (m , 2 H) , 1 . 9 0 - 1 . 8 6 (m , 1 H) , 1 . 7 8 - 1 . 6 9 (m , 1 H) , 1 . 5 6 - 1 . 5 1 (m , 1 H)。

20

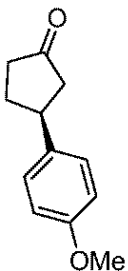
30

【 0 1 1 3 】

【 化 1 0 1 】

40

中間体 14



50

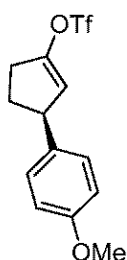
(S)-3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノン。窒素雰囲気下、 $\text{RhCl}[(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (30 mg、0.08 mmol)、(R)-N-シンナミル-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (R)-L-1 (Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 1764) (38 mg、0.16 mmol) および (4-メトキシフェニル) ボロン酸 (1.2 g、8.0 mmol) のジオキサン (10 mL) 中溶液を 40 °C で 0.5 時間撹拌した。この混合物に、シクロペンタ-2-エン-1-オン (330 mg、4.0 mmol) および水性 K_3PO_4 (1.6 mL、1.5 mmol/L、2.5 mmol) を加えた。40 °C で 1 時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、6 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色の油状物質として、(S)-3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノン (690 mg、収率 91% および 97% ee) を得た。MS 計算値 : 190.1、MS 実測値 : 191.3 [M+1]⁺。

10

【0114】

【化102】

中間体 15



20

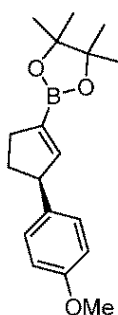
(S)-3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート。(S)-3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノン (690 mg、3.6 mmol) および Tf_2O (1.5 g、5.4 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチル-ピリジン (1.5 g、7.2 mmol) を 0 °C で滴下添加した。反応物を 40 °C に温め、2 時間撹拌して、暗色の懸濁液を生成した。反応物を真空下で濃縮した。石油エーテル (5 mL) を褐色の固体に加え、混合物を 2 分間撹拌し、濾過し、フィルターケーキを石油エーテル (2 mL) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、褐色の油状物質として、(S)-3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート (1.1 g 粗製、収率 92%) を得た。MS 計算値 : 322.0、MS 実測値 : 323.0 [M+1]⁺。

30

【0115】

【化103】

中間体 16



40

(S)-2-(3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。(S)-3-(4-メトキシフェ

50

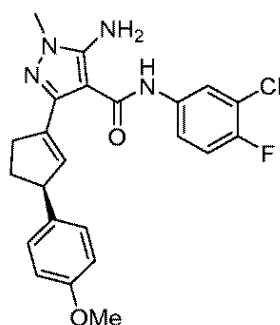
ニル)シクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート(1.1g、3.4mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.3g、5.1mmol)、Pd(dppf)Cl₂(125mg、0.17mmol)および酢酸カリウム(500mg、5.1mmol)のジオキサン(10mL)中混合物をN₂雰囲気下、80で4時間撹拌した。反応物を、Celite(登録商標)のパッドを介して濾過し、フィルターケーキをEtOAc(10mL×3)で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、15:1石油エーテル/酢酸エチルを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製して、黄色の油状物質として、(S)-2-(3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(700mg、収率68%)を得た。MS計算値:300.2、MS実測値:301.3[M+1]⁺。

10

【0116】

【化104】

中間体17



20

(S)-5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。5-アミノ-3-ブromo-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(348mg、1.0mmol)、(S)-2-(3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(700mg、2.3mmol)、K₃PO₄(424mg、2.0mmol)およびPd(dppf)Cl₂(73mg、0.1mmol)のジオキサン(10mL)およびH₂O(2mL)中混合物をN₂雰囲気下、95で2時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、1:1石油エーテル/酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、(S)-5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(300mg、収率68%)を得た。MS計算値:440.1、MS実測値:441.1[M+1]⁺。

30

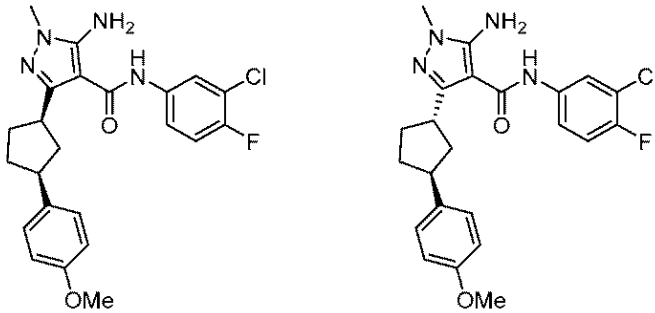
40

【0117】

50

【化 1 0 5】

AIA-003A および AIA-003B



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((1 R , 3 S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 0 0 3 A) および 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((1 S , 3 S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 0 0 3 B) : (S) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンタ - 1 - エニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (3 0 0 m g 、 0 . 6 8 m m o l) および R h C l (P P h ₃) ₃ (3 1 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l) の M e O H (2 0 m L) 中混合物を 1 0 a t m の H ₂ 下、6 0 で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、1 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、A P - A I A - 0 0 3 A と A I A - 0 0 3 B の混合物として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドを得、これを S F C で分離して、白色の固体として 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((1 R , 3 S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 0 0 3 A) (8 0 m g) 、 および白色の固体として 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((1 S , 3 S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 0 0 3 (1 0 m g)) を得た。A I A - 0 0 3 - A : ¹H - N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) :

20

30

8 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 5 3 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 8 3 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 0 0 (s , 2 H) , 3 . 7 2 - 3 . 6 7 (m , 4 H) , 3 . 5 2 (s , 3 H) , 3 . 0 8 - 3 . 0 3 (m , 1 H) , 2 . 2 9 - 2 . 0 3 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 1 . 9 9 (m , 2 H) , 1 . 9 5 - 1 . 8 0 (m , 2 H) , 1 . 6 4 - 1 . 5 8 (m , 1 H) . A I A - 0 0 3 - B : ¹H - N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) :

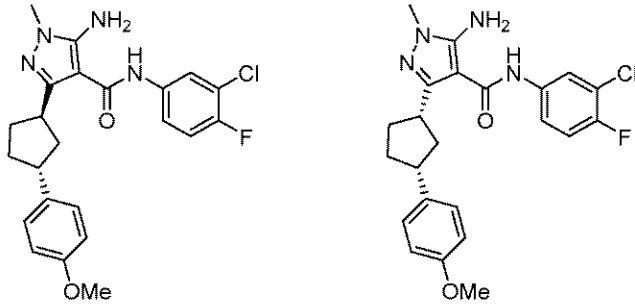
40

【 0 1 1 8 】

50

【化106】

AIA-003C および AIA-003D



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((1 S , 3 R) - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 0 0 3 C) および 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((1 R , 3 R) - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 0 0 3 D) : キラル配位子 (S) - N - シンナミル - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (S) - L - 1 を使用して、表題化合物を A I A - 0 0 3 A および A I A - 0 0 3 B について記載されている手順に従い合成した (*Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10, 1764)。 A I A - 0 0 3 C : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6 , 400 MHz) : 8.96 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 1H)。 A I A - 0 0 3 D : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6 , 400 MHz) : 8.97 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.29 - 2.03 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.64 - 1.58 (m, 1H)。

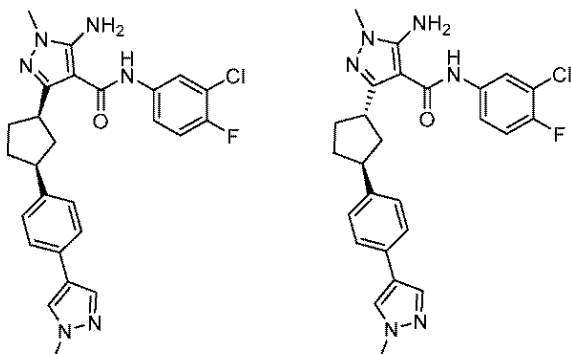
20

30

【0119】

【化107】

AIA-005A および AIA-005B



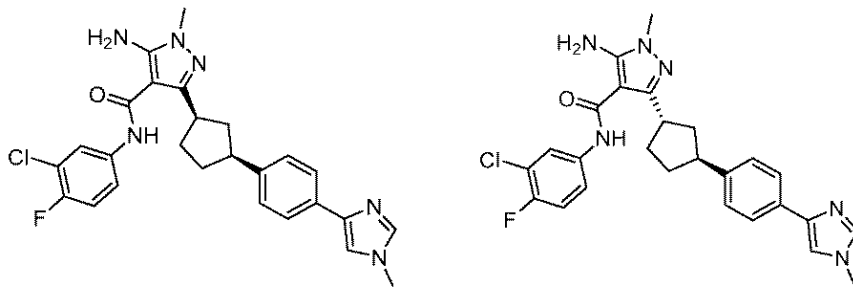
40

50

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ((1 R , 3 S) - 3 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 0 5 0 A) および 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ((1 S , 3 S) - 3 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 0 5 0 B) : 表題化合物を A I A - 0 0 3 A および A I A - 0 0 3 B について記載されている手順に従い合成した。A I A - 0 5 0 - A : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6 , 400 MHz) : 8 . 9 4 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (d d , J = 7 . 2 , 2 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 4 3 (d , J = 8 . 4 \text{ Hz} , 2 H) , 7 . 3 4 (t , J = 9 . 2 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 8 . 0 \text{ Hz} , 2 H) , 6 . 0 4 (s , 2 H) , 3 . 8 8 - 3 . 8 4 (m , 4 H) , 3 . 5 3 (s , 3 H) , 3 . 1 5 - 3 . 0 9 (m , 1 H) , 2 . 2 0 - 2 . 0 8 (m , 3 H) , 2 . 0 3 - 1 . 9 1 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 6 2 (m , 1 H) . A I A - 0 5 0 - B : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6 , 400 MHz) : 8 . 9 8 (s , 1 H) , 8 . 0 6 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 4 5 (d , J = 8 . 4 \text{ Hz} , 2 H) , 7 . 3 6 (t , J = 9 . 2 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 8 . 0 \text{ Hz} , 2 H) , 6 . 0 1 (s , 2 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 3 . 7 3 - 3 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 5 3 (s , 3 H) , 3 . 1 3 - 3 . 0 7 (m , 1 H) , 2 . 3 3 - 2 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 0 9 - 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 6 (m , 2 H) , 1 . 6 9 - 1 . 6 3 (m , 1 H) .

【 0 1 2 0 】
【 化 1 0 8 】

AIA-124-AおよびAIA-124-B



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ((1 R , 3 S) - 3 - (4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル) シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (C P - A I A - 1 2 4 - B) および 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - ((1 S , 3 S) - 3 - (4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル) シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (C P - A I A - 1 2 4 - A) 。 表題化合物を A I A - 0 0 3 A および A I A - 0 0 3 B について記載されている手順に従い合成した。C P - A I A - 1 2 4 - A : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6 , 400 MHz) : 8 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d d , J = 2 . 4 , 6 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 6 0 (t , J = 8 . 0 \text{ Hz} , 3 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (t , J = 9 . 2 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 8 . 4 \text{ Hz} , 2 H) , 6 . 0 5 (s , 2 H) , 3 . 8 6 (t , J = 8 . 0 \text{ Hz} , 1 H) , 3 . 6 7 (s , 3 H) , 3 . 5 3 (s

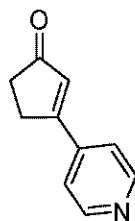
, 3 H), 3.12 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.20 - 2.08 (m, 3 H), 2.00 - 1.94 (m, 2 H), 1.65 (t, J = 8.4 Hz, 1 H). CP - A I A - 1 2 4 - B: ^1H -NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 8.98 (s, 1 H), 7.93 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1 H), 7.65 - 7.52 (m, 5 H), 7.36 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 3.71 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 2.33 - 2.27 (m, 1 H), 2.10 - 2.04 (m, 2 H), 2.02 - 1.87 (m, 2 H), 1.70 - 1.64 (m, 2 H).

【0121】

【化109】

10

中間体 18



20

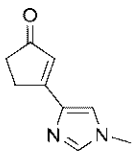
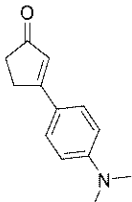
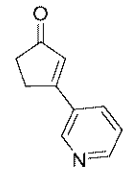
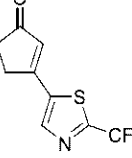
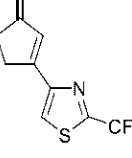
3 - (ピリジン - 4 - イル)シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン。4 - ブロモピリジン (2 g、10.29 mmol、1当量、HCl) のジオキサン (30 mL) および H₂O (6 mL) 中溶液に、3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン (3.21 g、15.43 mmol、1.5当量)、Pd(dppf)Cl₂ (752.56 mg、1.03 mmol、0.1当量) および K₃PO₄ (6.55 g、30.87 mmol、3当量) を加えた。懸濁液を脱気し、N₂ で3回パージした。混合物を N₂ 下、80 で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 40 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0 ~ 100% 酢酸エチル / 石油エーテルの溶離液勾配、@ 40 mL / 分) で精製して、黄色の固体として、3 - (4 - ピリジル)シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン (1.2 g、7.54 mmol、収率 73.26%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 2.52 - 2.67 (m, 2 H), 3.00 (dt, J = 4.85, 2.21 Hz, 2 H), 6.65 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 8.69 (br d, J = 4.41 Hz, 2 H).

30

中間体 19 ~ 23。中間体 19 ~ 23 を中間体 18 について記載されている手順に従い合成した。

40

【表 18】

中間体	構造	特徴付け
19		3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.49-2.59 (m, 2H), 2.98 (td, $J=4.85, 1.54$ Hz, 1H), 2.96-2.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.48-7.62 (m, 1H).
20		3-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)シクロペンタ-2-エン-1-オン LCMS: 202.2 $[\text{M}+1]^+$.
21		3-(ピリジン-3-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.58 - 2.65 (2 H, m), 3.03 - 3.11 (2 H, m), 6.64 (1 H, t, $J=1.76$ Hz), 7.40 (1 H, ddd, $J=7.99, 4.80, 0.66$ Hz), 7.93 (1 H, dt, $J=7.94, 1.98$ Hz), 8.69 (1 H, dd, $J=4.85, 1.54$ Hz), 8.90 - 8.92 (1 H, m).
22		3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン MS計算値: 233.2, MS実測値: 234.0 $[\text{M}+1]^+$
23		3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)シクロペンタ-2-エノン。 MS計算値: 233.2; MS実測値: 234.4 $[\text{M}+1]^+$.

10

20

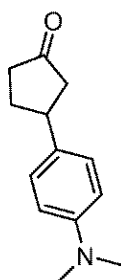
30

【0122】

【化110】

中間体 24

40



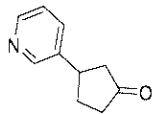
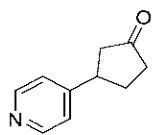
3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンタン - 1 - オン。 3 - [4 - (ジメ 50

チルアミノ)フェニル]シクロペンタ-2-エン-1-オン(1.05g、4.97mmol、1当量)のMeOH(20mL)中溶液に、N₂雰囲気下でPd/C(200mg、純度10%)を加えた。懸濁液を脱気し、H₂で3回パージした。混合物をH₂(40psi)下、20で16時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、黄色の油状物質として、3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]シクロペンタノン(900mg、2.51mmol、収率50.6%、純度56.7%)を得た。LCMS: 203.9[M+1]⁺。

中間体25~26。中間体25~26を中間体24について記載されている手順に従い合成した。

【表19】

10

中間体	構造	特徴付け
25		3-(ピリジン-3-イル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.94 – 2.07 (1 H, m), 2.29 – 2.41 (2 H, m), 2.46 – 2.57 (2 H, m), 2.66 – 2.78 (1 H, m), 3.38 – 3.52 (1 H, m), 7.27 – 7.31 (1 H, m), 7.56 – 7.60 (1 H, m), 8.52 (1 H, dd, J=4.74, 1.65 Hz), 8.56 (1 H, d, J=2.20 Hz).
26		3-(ピリジン-4-イル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.91–1.95 (m, 1H), 2.17–2.30 (m, 2H), 2.37–2.48 (m, 2H), 2.63 (dd, J=18.19, 7.61 Hz, 1H), 3.29–3.40 (m, 1H), 7.03–7.18 (m, 2H), 8.37–8.53 (m, 2H).

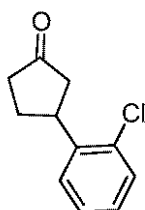
20

30

【0123】

【化111】

中間体 27



40

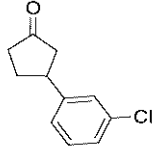
3-(2-クロロフェニル)シクロペンタン-1-オン。(2-クロロフェニル)ボロン酸(1.14g、7.31mmol)、シクロペンタ-2-エン-1-オン(500mg、6.09mmol、0.510mL)および[Rh(COD)₂Cl]₂(60.06mg、0.122mmol)の10:1EtOH/H₂O、7.7mL中黄色の懸濁液を50で50時間撹拌した。次いで、黄色の懸濁液を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル中0~9.4%EtOAcの溶離液勾配)で精製して、黄色の油状物質として、表題化合物を生成した。¹H NMR

50

R (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.96 - 2.07 (1 H, m), 2.26 - 2.49 (4 H, m), 2.72 (1 H, dd, J = 18.19, 7.83 Hz), 3.81 - 3.90 (1 H, m), 7.16 - 7.22 (1 H, m), 7.25 - 7.28 (2 H, m), 7.39 (1 H, dt, J = 7.77, 0.85 Hz).

中間体 28 ~ 38。中間体 28 ~ 38 を中間体 27 について記載されている手順に従い合成した。

【表 20 - 1】

中間体	構造	特徴付け
28		3-(3-クロロフェニル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.86 - 2.02 (m, 1H), 2.19 - 2.58 (m, 4H), 2.59 - 2.71 (m, 1H), 3.29 - 3.52 (m, 1H), 7.18 - 7.38 (m, 4H).

10

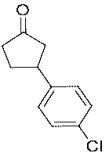
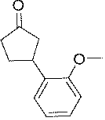
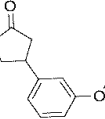
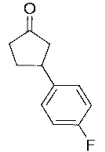
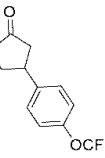
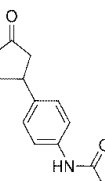
20

30

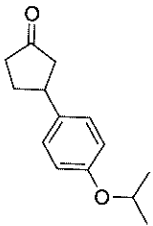
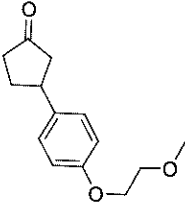
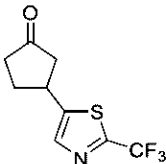
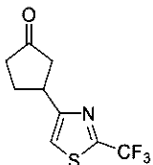
40

50

【表 20 - 2】

29		3-(4-クロロフェニル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.88 - 2.03 (m, 1H) 2.22 - 2.37 (m, 2H) 2.39 - 2.53 (m, 2H) 2.59 - 2.73 (m, 1H) 3.40 (tt, J=10.95, 6.87Hz, 1H) 7.16 - 7.22 (m, 2H) 7.29 - 7.34 (m, 2H)	
30		3-(2-メトキシフェニル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.01 - 2.13 (m, 1H) 2.27 - 2.50 (m, 4H) 2.66 (dd, J=18.40, 8.13 Hz, 1H) 3.66 - 3.76 (m, 1H) 3.86 (s, 3H) 6.89 - 6.99 (m, 2H) 7.18 - 7.28 (m, 2H).	10
31		3-(3-メトキシフェニル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.95 - 2.08 (m, 1H) 2.27 - 2.53 (m, 4H) 2.69 (dd, J=18.10, 7.46 Hz, 1H) 3.42 (ddd, J=10.85, 6.69, 3.85 Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 6.78 - 6.90 (m, 3H) 7.26 - 7.32 (m, 1H).	20
32		3-(4-フルオロフェニル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.88 - 2.05 (m, 1H) 2.23 - 2.36 (m, 2H) 2.38 - 2.51 (m, 2H) 2.66 (dd, J=17.86, 7.50 Hz, 1H) 3.33 - 3.47 (m, 1H) 6.97 - 7.07 (m, 2H) 7.17 - 7.24 (m, 2H).	
33		3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.93 - 2.05 (m, 1H) 2.28 - 2.40 (m, 2H) 2.43 - 2.59 (m, 2H) 2.72 (br dd, J=18.19, 7.61 Hz, 1H) 3.36 - 3.57 (m, 1H) 7.22 (br d, J=8.16 Hz, 2H) 7.27 - 7.36 (m, 2H).	30
34		N-(4-(3-オキシシクロペンチル)フェニル)アセトアミド ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.83 - 1.99 (m, 1H) 2.11 (s, 3H) 2.24 (br dd, J=18.08, 10.58 Hz, 2H) 2.30 - 2.46 (m, 2H) 2.58 (br dd, J=18.30, 7.28Hz, 1H) 3.24 - 3.42 (m, 1H) 7.14 (br d, J=8.38 Hz, 2H) 7.40 (br d, J=8.38	40

【表 2 0 - 3】

		Hz, 2H); LC-MS: 217.9 [M+1] ⁺ .
35		3-(4-イソプロポキシフェニル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.34 (d, J=5.95 Hz, 6H) 1.88 – 2.02 (m, 1H) 2.23 – 2.36 (m, 2H) 2.38 – 2.51 (m, 2H) 2.58 – 2.71 (m, 1H) 3.27 – 3.45 (m, 1H) 4.54 (spt, J=5.92 Hz, 1H) 6.87 (d, J=8.16 Hz, 2H) 7.15 (s, 2H).
36		3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)シクロペンタン-1-オン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.87–2.02 (m, 1H), 2.23–2.47 (m, 4H), 2.59–2.77 (m, 1H), 3.31–3.49 (m, 4H), 3.76 (dd, J=5.40, 4.08 Hz, 2H), 4.07–4.15 (m, 2H), 6.87–6.94 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.60 Hz, 2H); LCMS: 235.0 [M+1] ⁺ .
37		3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)シクロペンタン MS計算値: 235.2, MS実測値: 236.0 [M + 1] ⁺ .
38		3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)シクロペンタン MS計算値: 235.0; MS実測値: 236.2 [M + 1] ⁺ .

10

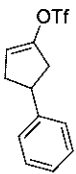
20

30

【0124】

中間体 39 ~ 55。中間体 39 ~ 55 を中間体 11 または 15 について記載されている手順に従い合成した。

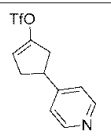
【表 2 1 - 1】

中間体	構造	特徴付け
39		4-フェニルシクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.44 – 2.63 (m, 1 H) 2.67 – 2.82 (m, 1 H) 2.86 – 2.97 (m, 1 H) 2.99 – 3.08

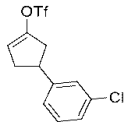
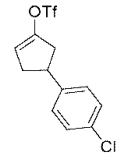
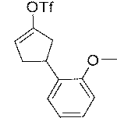
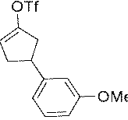
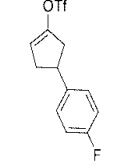
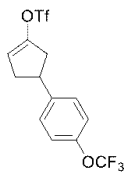
40

50

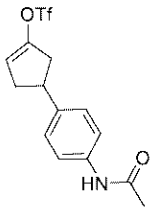
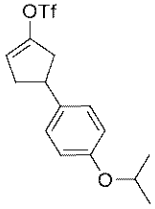
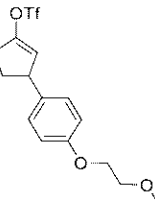
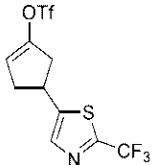
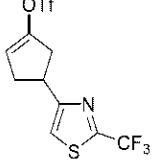
【表 2 1 - 2】

		(m, 1 H) 3.62 – 3.71 (m, 1 H) 5.71 – 5.77 (m, 1 H) 7.18 – 7.28 (m, 2 H) 7.32 – 7.40 (m, 3 H).	
40		4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.40–2.98 (m, 4H), 3.62–3.65 (m, 3H), 3.98 (ddd, J=8.43, 5.57, 2.76 Hz, 1H), 5.60–5.79 (m, 1H), 6.57–6.70 (m, 1H), 7.33–7.42 (m, 1H).	10
41		4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.83–1.95 (m, 1H), 2.44–2.59 (m, 1H), 2.60–2.81 (m, 2H), 2.91–2.95 (m, 7H), 5.70 (br s, 1H), 6.72 (br d, J=8.38 Hz, 3H), 7.01–7.19 (m, 2H)	
42		4-(ピリジン-3-イル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.72 – 1.80 (m, 1H), 2.38 – 2.49 (m, 1H), 2.53 – 2.62 (m, 2H, m, 1H, 3.87 (ddd, J=8.71, 5.95, 2.98 Hz, 1H), 5.54 – 5.60 (m, 1H), 7.11 – 7.14 (m, 1H), 7.35 (dt, J=7.94, 1.98 Hz, 1H), 8.28 – 8.38 (m, 1H); LCMS: 294.2 [M+1] ⁺ .	20
43		4-(ピリジン-4-イル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート LCMS: 294.2 [M+1] ⁺ .	30
44		4-(2-クロロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.38 – 2.52 (m, 1H), 2.63 – 2.70 (m, 1H), 2.76 – 2.92 (m, 1H), 2.99 (dddt, J=16.37, 9.65, 3.36, 1.74, 1.74 Hz, 1H), 3.99 – 4.11 (m, 1H), 5.63 – 5.66 (m, 1H), 7.08 – 7.18 (m, 1H), 7.23 – 7.32 (m, 1H).	40

【表 2 1 - 3】

45		<p>4-(3-クロロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.47 – 2.60 (m, 1H), 2.69 – 2.74 (m, 1H), 2.85 – 2.94 (m, 1H), 2.98 – 3.06 (m, 1H), 3.55 – 3.67 (m, 1H), 5.70 (d, J=2.21 Hz), 7.10 – 7.17 (m, 1H), 7.20 – 7.26 (m, 3H)</p>	
46		<p>4-(3-クロロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.80 – 1.95 (m, 1H) 2.43 – 2.62 (m, 1H) 2.64 – 2.78 (m, 1H) 2.90 (ddtd, J=16.41, 9.07, 2.89, 2.89, 1.38 Hz, 1H) 3.03 (dddt, J=16.19, 9.60, 3.20, 1.57, 1.57 Hz, 1H) 3.62 (tt, J=9.29, 6.78 Hz, 1H) 3.97 (ddq, J=8.66, 5.87, 2.77, 2.77, 2.77 Hz, 1H) 5.71 (dq, J=4.83, 2.32Hz, 1H) 7.09 – 7.15 (m, 1H) 7.16 – 7.22 (m, 1H) 7.28 – 7.33 (m, 2H).</p>	10 20
47		<p>4-(2-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート</p> <p>さらに精製せずに次の反応で使用。</p>	
48		<p>4-(3-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート</p> <p>さらに精製せずに次の反応で使用。</p>	
49		<p>4-(4-フルオロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート</p> <p>さらに精製せずに次の反応で使用。</p>	30
50		<p>4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.45 – 2.64 (m, 1H) 2.65 – 2.81 (m, 2H) 2.85 – 3.10 (m, 1H) 3.60 – 4.05 (m, 1H) 5.67 – 5.76 (m, 1H) 7.14 – 7.23 (m, 3H) 7.27 – 7.31 (m, 1H).</p>	40

【表 2 1 - 4】

51		4-(4-アセトアミドフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート LC-MS: 349.9 [M+1] ⁺ .
52		4-(4-イソプロポキシフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32 - 1.34 (m, 6H) 2.43 - 2.77 (m, 3H) 2.80 - 3.05 (m, 1H) 3.52 - 3.98 (m, 1H) 4.46 - 4.60 (m, 1H) 5.62 - 5.79 (m, 1H) 6.77 - 6.89 (m, 2H) 7.03 - 7.21 (m, 2H).
53		3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.36-2.62 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.53-3.66 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 5.69 (br d, J=2.01 Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.06-7.20 (m, 2H).
54		3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)シクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート MS計算値: 367.3, MS実測値: 367.9 [M + 1] ⁺ .
55		3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)シクロペンタ-1-エニルトリフルオロメタンスルホネート MS計算値: 367.0; MS実測値: 368.0 [M + 1] ⁺

10

20

30

40

中間体 56 ~ 72。中間体 56 ~ 72 を中間体 16 について記載されている手順に従い合成した。

50

【表 2 2 - 1】

中間体	構造	特徴付け
56		4,4,5,5-テトラメチル-2-(3-フェニルシクロペンタ-1-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.28 - 1.32 (m, 12 H) 2.36 - 2.69 (m, 3 H) 2.86 - 3.00 (m, 1 H) 3.49 (t, J=8.41 Hz, 1 H) 6.51 - 6.60 (m, 1 H) 7.15 - 7.34 (m, 5 H).
57		(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)ボロン酸 ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.90 (br s, 1H), 1.92-2.06 (m, 1H), 2.30-2.63 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.93 (br s, 1H), 5.52-5.72 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H).
58		N,N-ジメチル-4-(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)シクロペンタ-3-エン-1-イル)アニリン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.27 (br d, J=4.41 Hz, 12H), 1.60-1.77 (m, 1H), 2.26-2.65 (m, 3H), 2.68-2.95 (m, 7H), 6.44-6.59 (m, 1H), 6.98-7.16 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H).
59		3-(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)シクロペンタ-3-エン-1-イル)ピリジン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.26 - 1.30 (m, 12H), 1.69 - 1.76 (m, 1H), 2.47 - 2.57 (m, 2H), 2.59 - 2.68 (m, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 1H), 6.40 - 6.58 (m, 1H), 7.19 (dd, J=7.72, 4.85 Hz, 1H), 7.46 (dt, J=7.83, 1.82 Hz, 1H), 8.37 - 8.48 (m, 2H).

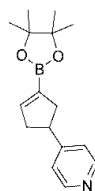
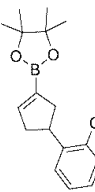
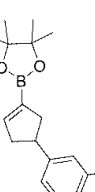
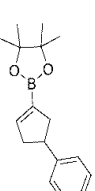
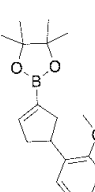
10

20

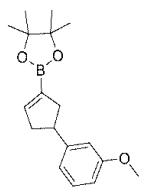
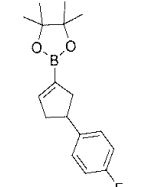
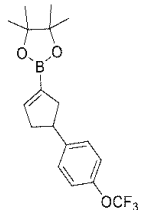
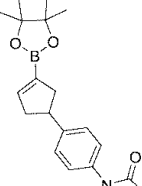
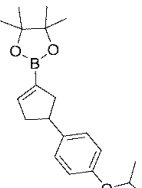
30

40

【表 2 2 - 2】

60		<p>4-(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)シクロペンタ-3-エン-1-イル)ピリジン</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80 (s, 12H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 2H), 4.36-4.58 (m, 1H), 6.84-7.04 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 8.97-9.02 (m, 2H); LCMS: 272.3 [M+1]⁺.</p>	
61		<p>2-(4-(2-クロロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.29 (d, J=7.50 Hz, 12H), 2.39 - 2.64 (m, 3H), 2.89 - 3.00 (m, 1H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 6.46 - 6.58 (m, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 3H), 7.33 (d, J=7.50 Hz, 1H).</p>	10
62		<p>2-(4-(3-クロロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.29 (13H, d, J=4.63 Hz), 2.34 - 2.69 (m, 3H), 2.85 - 2.98 (m, 1H), 3.38 - 3.52 (m, 1H), 6.47- 6.56 (m, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 3H).</p>	20
63		<p>2-(4-(4-クロロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.30 (d, J=4.03 Hz, 12H) 1.71 (ddt, J=12.55, 8.91, 7.18, 7.18 Hz, 1H) 2.23 - 2.71 (m, 3H) 2.82 - 3.02 (m, 1H) 3.36 - 3.53 (m, 1H) 3.87 - 3.97 (m, 1H) 6.43 - 6.59 (m, 1H) 7.09 - 7.19 (m, 2H) 7.21 - 7.26 (m, 2H).</p>	30
64		<p>2-(4-(2-メキシフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.25 - 1.34 (m, 12H) 2.37 - 2.63 (m, 3H) 2.71 - 2.98 (m, 1H) 3.77 - 3.88 (m, 3H) 4.29 - 4.35 (m, 1H) 6.53 - 6.59 (m, 1H) 6.80 - 6.93 (m, 2H) 7.09 - 7.22 (m, 2H).</p>	40

【表 2 2 - 3】

65		<p>2-(4-(3-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.24 - 1.32 (m, 12H) 2.34 - 2.71 (m, 3H) 2.85 - 2.99 (m, 1H) 3.46 (t, J=8.28 Hz, 1H) 3.76 -3.83 (m, 3H) 6.51 - 6.58 (m, 1H) 6.70 - 6.86 (m, 3H) 7.17 - 7.24 (m, 1H).</p>
66		<p>2-(4-(4-フルオロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.22 - 1.30 (m, 12H) 2.33 - 2.68 (m, 3H) 2.78 - 2.99 (m, 1H) 3.37 - 3.51 (m, 1H) 6.43 - 6.56 (m, 1H) 6.88 - 6.99 (m, 2H) 7.06 - 7.21 (m, 2H).</p>
67		<p>4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.30 (d, J=3.51 Hz, 12H) 1.73 (ddt, J=12.64, 8.82, 7.09, 7.09 Hz, 1H) 2.35 - 2.60 (m, 2H) 2.86 - 3.01 (m, 1H) 3.43 - 3.99 (m, 1H) 6.42 - 6.62 (m, 1H) 7.09 - 7.15 (m, 2H) 7.17 - 7.21 (m, 1H) 7.22 - 7.26 (m, 1H).</p>
68		<p>N-(4-(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)シクロペンタ-3-エン-1-イル)フェニル)アセトアミド</p> <p>LC-MS: 328.1 [M+1]⁺.</p>
69		<p>2-(4-(4-イソプロポキシフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.29 - 1.34 (m, 12H) 1.70 - 2.43 (m, 1H) 2.45 - 2.66 (m, 2H) 2.80 - 2.99 (m, 1H) 3.33 - 3.96 (m, 1H) 4.50 (dt, J=12.18, 6.15 Hz, 1H) 6.49 - 6.58 (m, 1H) 6.80 (d, J=8.60 Hz, 2H) 7.04</p>

10

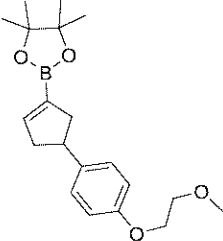
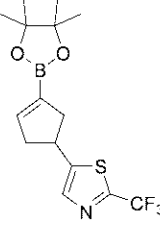
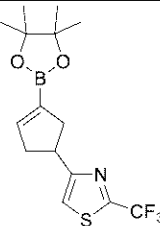
20

30

40

50

【表 2 2 - 4】

		- 7.17 (m, 2H).	
70		2-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.31 (d, J=3.31 Hz, 12H), 2.32-2.70 (m, 3H), 2.80-3.02 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 3H), 3.76 (dd, J=5.51, 3.97 Hz, 2H), 3.87-3.98 (m, 1H), 4.07-4.14 (m, 2H), 6.47-6.63 (m, 1H), 6.86 (br d, J=8.60 Hz, 2H), 7.07-7.20 (m, 2H); LCMS:345.1 [M+1] ⁺ .	10
71		5-(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)シクロペンタ-2-エニル)-2-(トリフルオロメチル)チアゾール MS計算値: 345.2, MS実測値: 346.1 [M + 1] ⁺ .	20
72		4-(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)シクロペンタ-2-エニル)-2-(トリフルオロメチル)チアゾール MS計算値:345.1; MS実測値: 346.4 [M + 1] ⁺ .	30

【 0 1 2 5 】

中間体 7 3 ~ 8 9。中間体 7 3 ~ 8 9 を中間体 1 8 について記載されている手順に従い合成した。

【表 2 3 - 1】

中間体	構造	特徴付け
73		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)- 1-メチル-3-(3-フェニルシクロペンタ-1-エン- 1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド LC-MS: 411.1 [M+1] ⁺ .
74		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)- 1-メチル-3-(4-(1-メチル-1H-イミダゾール- 4-イル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1H-ピ ラゾール-4-カルボキサミド LCMS: 437.0 [M+23] ⁺ .
75		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)- 3-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)シクロペン タ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド LCMS: 476.0 [M+1] ⁺ .
76		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)- 1-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)シクロペンタ -1-エン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキ サミド LCMS: 412.0 [M+1] ⁺ .
77		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)- 1-メチル-3-(4-(ピリジン-4-イル)シクロペンタ -1-エン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキ サミド LCMS: 412.0 [M+1] ⁺ .
78		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)- 3-(4-(2-クロロフェニル)シクロペンタ-1-エン- 1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボ キサミド LCMS: 445.0 [M+1] ⁺ .

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

79		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-(3-クロロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド LCMS: 445.0 [M+1] ⁺ .
80		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-(4-クロロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド さらなる精製をせずに次の反応で使用
81		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド LCMS: 441.0 [M+1] ⁺ .
82		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-(3-メトキシフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド LCMS: 441.0 [M+1] ⁺ .
83		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-(4-フルオロフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド LCMS: 429.0 [M+1] ⁺ .
84		5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド LCMS: 495.0 [M+1] ⁺ .

10

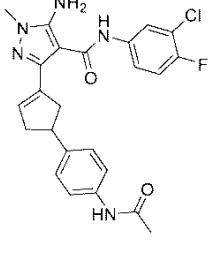
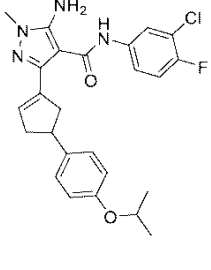
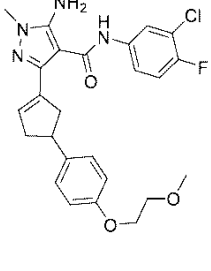
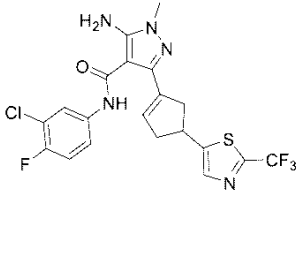
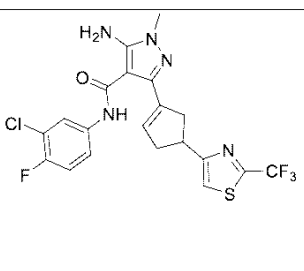
20

30

40

50

【表 2 3 - 3】

85		<p>3-(4-(4-アセトアミドフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド</p> <p>LCMS 490.2 [M+23]⁺.</p>
86		<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-(4-イソプロポキシフェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド</p> <p>LCMS: 469.0 [M+1]⁺.</p>
87		<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド</p> <p>LCMS: 485.0 [M+1]⁺.</p>
88		<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)シクロペンタ-1-エニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド</p> <p>MS計算値: 485.9, MS実測値: 486.1 [M + 1]⁺</p>
89		<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)シクロペンタ-1-エニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド</p> <p>MS計算値: 485.1; MS実測値: 486.3 [M + 1]⁺</p>

10

20

30

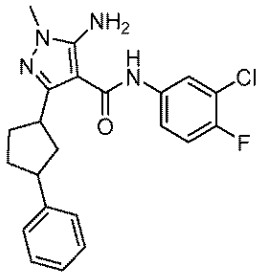
40

【 0 1 2 6 】

50

【化 1 1 2】

AIA-202A, AIA-202B, AIA-202CおよびCP-202D



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドジアステレオマー 1 (AIA - 202A)、ジアステレオマー 2 (AIA - 202B)、ジアステレオマー 3 (AIA - 202C)、ジアステレオマー 4 (AIA - 202D)。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンテン - 1 - イル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (400 mg、0.801 mmol、1 当量) および RhCl (PPh₃)₃ (37.05 mg、0.040 mmol、0.05 当量) の MeOH (20 mL) 中褐色の溶液を H₂ の 50 Psi 下、45 °C で 16 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、粗製の褐色の油状物質を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (Combi - flash (登録商標) ; 4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0 ~ 5.5 % MeOH / DCM の溶離液勾配、@ 20 mL / 分) で、これに続いて SFC で精製して、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドの 4 つのジアステレオマーを得た。AIA - 202A : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.67 (dt, J = 9.87, 4.91 Hz, 1 H) 1.86 - 1.99 (m, 2 H) 2.01 - 2.12 (m, 2 H) 2.26 - 2.35 (m, 1 H) 3.07 - 3.16 (m, 1 H) 3.52 (s, 3 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 6.01 (s, 2 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 7.24 - 7.38 (m, 5 H) 7.56 (ddd, J = 9.05, 4.34, 2.63 Hz, 1 H) 7.94 (d, J = 6.71 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H) ; LC - MS : 413.3 [M + 1]⁺ ; および de : 100 % . AIA - 202B : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.60 - 1.74 (m, 1 H) 1.85 - 2.01 (m, 2 H) 2.01 - 2.13 (m, 2 H) 2.31 (br dd, J = 12.05, 6.27 Hz, 1 H) 3.05 - 3.20 (m, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 3 H) 3.65 - 3.79 (m, 1 H) 6.01 (s, 2 H) 7.05 - 7.22 (m, 1 H) 7.24 - 7.39 (m, 5 H) 7.47 - 7.74 (m, 1 H) 7.94 (d, J = 6.59 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) ; LC - MS : 413.3 [M + 1]⁺ ; および de : 100 % . AIA - 202C : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.59 - 1.70 (m, 1 H) 1.91 - 2.04 (m, 2 H) 2.07 - 2.23 (m, 3 H) 3.10 - 3.23 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 3.82 - 3.90 (m, 1 H) 6.04 (s, 2 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 7.24 - 7.37 (m, 5 H) 7.54 (ddd, J = 9.02, 4.31, 2.57 Hz, 1 H) 7.91 (d, J = 6.74 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H) ; LC - MS : 413.3 [M + 1]⁺ ; およ

20

30

40

50

び de : 97.6 % . A I A - 2 0 2 D : ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 1 2 - 1 . 3 3 (m , 4 H) 1 . 5 7 - 1 . 7 2 (m , 1 H) 1 . 9 0 - 2 . 0 2 (m , 2 H) 2 . 0 4 - 2 . 2 0 (m , 3 H) 2 . 2 6 - 2 . 3 9 (m , 1 H) 3 . 0 7 - 3 . 2 1 (m , 1 H) 3 . 5 3 (d , J = 1 . 4 7 H z , 3 H) 3 . 7 1 (b r s , 1 H) 3 . 7 9 - 3 . 9 1 (m , 1 H) 5 . 9 6 - 6 . 0 9 (m , 2 H) 7 . 1 3 - 7 . 3 8 (m , 7 H) 7 . 4 5 - 7 . 5 9 (m , 1 H) 7 . 8 6 - 7 . 9 6 (m , 1 H) 8 . 9 1 - 9 . 0 0 (m , 1 H) ; L C - M S : 4 1 3 . 3 [M + 1] ⁺ .

表 1 . 表 1 の 化 合 物 を C P - A I A - 2 0 2 A - D に つ い て 記 載 さ れ て い る 手 順 に 従 い 合 成 し た 。 10

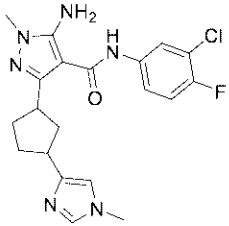
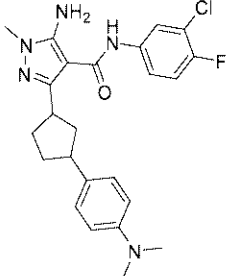
20

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物	構造および特徴付け
CP-AIA-280	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-[3-(1-メチルイミダゾール-4-イル)シクロペンチル]ピラゾール-4-カルボキサミド。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.81-1.92 (m, 1H), 2.01 (ddd, J=12.36, 10.10, 8.41 Hz, 1H), 2.12-2.36 (m, 3H), 2.39-2.51 (m, 1H), 3.30-3.46 (m, 1H), 3.62 (d, J=15.81 Hz, 6H), 5.34-5.43 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.08 (t, J=8.91 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.58 (ddd, J=8.97, 4.20, 2.64 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=6.65, 2.64 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H); LCMS: 439.0 [M+23]⁺.</p>
CP-AIA-293	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.79-1.96 (m, 1H), 2.05-2.39 (m, 4H), 2.44 (dt, J=12.86, 6.49 Hz, 1H), 2.89-2.97 (m, 6H), 3.06-3.23 (m, 1H), 3.30-3.52 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.21-5.39 (m,</p>

10

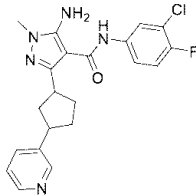
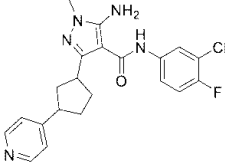
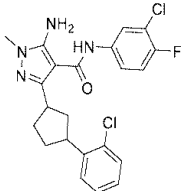
20

30

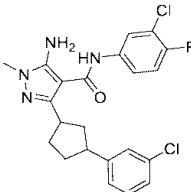
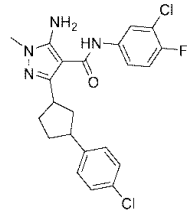
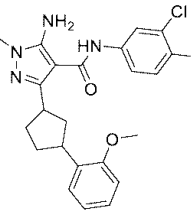
40

50

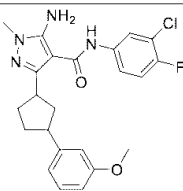
【表 1 - 2】

	2H), 6.62–6.81 (m, 2H), 7.02–7.24 (m, 3H), 7.32 (ddd, J=8.91, 4.02, 2.64 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.68–7.80 (m, 1H); LCMS: 456.2 [M+1] ⁺ .	
CP-AIA-270	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-(ピリジン-3-イル)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド</p>	10
CP-AIA-271	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-(ピリジン-4-イル)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。</p> <p>¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.86–2.05 (m, 1H), 2.13–2.42 (m, 4H), 2.43–2.57 (m, 1H), 3.14–3.26 (m, 1H), 3.41–3.51 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.12 (t, J=8.66 Hz, 1H), 7.24 (br s, 2H), 7.30–7.36 (m, 2H), 7.71 (dd, J=6.40, 2.64 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=5.02 Hz, 2H); LCMS: 414.0 [M+1]⁺.</p>	20
CP-AIA-272	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-クロロフェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 (1 H, td, J=9.70, 5.51 Hz), 1.84 – 1.96 (2 H, m), 2.01 – 2.12 (2 H, m), 2.25 – 2.32 (1 H, m), 3.46 – 3.53 (4 H, m), 3.65 – 3.79 (1 H, m), 5.96 – 6.03 (2 H, m), 7.15 – 7.20 (1 H, m), 7.25 – 7.38 (3 H, m), 7.43 (1 H, dd, J=7.83, 1.65 Hz), 7.54 (1 H, ddd, J=8.99, 4.24, 2.65 Hz), 7.91 (1 H, dd, J=6.84, 2.65 Hz), 8.92 – 8.97 (1 H, m); LCMS: 446.9 [M+1]⁺.</p>	30

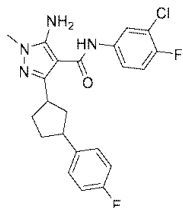
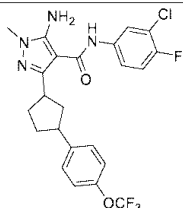
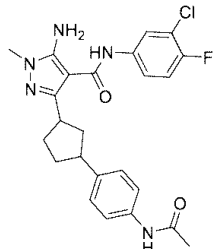
【表 1 - 3】

<p>CP-AIA-273</p>	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(3-クロロフェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57 – 1.68 (1 H, m), 1.84 – 1.96 (2 H, m), 1.98 – 2.10 (2 H, m), 2.25 – 2.33 (1 H, m), 3.07 – 3.17 (1 H, m), 3.50 (3 H, s), 3.62 – 3.86 (1 H, m), 5.92 – 6.05 (2 H, m), 7.15 – 7.37 (5 H, m), 7.53 (1 H, ddd, J=9.04, 4.41, 2.65 Hz), 7.91 (1 H, dd, J=6.95, 2.54 Hz), 8.97 (1 H, s); LCMS: 446.9 [M+1]⁺.</p>	<p>10</p>
<p>CP-AIA-274</p>	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-クロロフェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 (td, J=9.98, 5.18 Hz, 1 H) 1.82 – 1.96 (m, 2 H) 2.00 – 2.11 (m, 2 H) 2.24 – 2.35 (m, 1 H) 3.04 – 3.19 (m, 1 H) 3.51(s, 3 H) 3.62 – 3.87 (m, 1 H) 5.95 – 6.08 (m, 2 H) 7.26 – 7.38 (m, 5 H) 7.50 – 7.57 (m, 1 H) 7.85 – 7.95 (m, 1 H) 8.91 – 9.02 (m, 1 H); LCMS: 446.9 [M+1]⁺.</p>	<p>20</p>
<p>CP-AIA-275A</p>	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシフェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、ジアステレオマー1 (CP-AIA-275A) ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.85 – 1.91 (m, 1 H) 2.09 – 2.32 (m, 5 H) 3.36 –</p>	<p>30</p> <p>40</p>

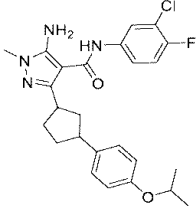
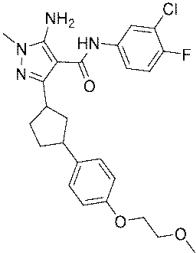
【表 1 - 4】

	3.45 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 3.55 – 3.62 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 6.82 – 6.90 (m, 2 H) 6.97 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.01 – 7.05 (m, 1 H) 7.14 – 7.19 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.54 (dd, J=6.62, 2.65 Hz, 1 H); LC-MS: 443.0 [M+] ⁺ .	
CP-AIA-275B	5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシフェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、ジアステレオマー2 (CP-AIA-275B). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 (br d, J=10.04 Hz, 1 H) 1.78 – 2.11 (m, 4 H) 2.18 – 2.25 (m, 1 H) 3.40 – 3.47 (m, 1 H) 3.51 (s, 2 H) 3.48 – 3.56 (m, 1 H) 3.66 – 3.78 (m, 4 H) 6.03 (s, 2 H) 6.88 (t, J=7.50 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 7.15 (t, J=7.77 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.36 (t, J=9.14 Hz, 1 H) 7.53 – 7.58 (m, 1 H) 7.93 (d, J=6.56 Hz, 1 H) 8.92 – 8.96 (m, 1 H); LC-MS: 443.0 [M+] ⁺ .	10
CP-AIA-275C/CP-AIA-D	5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシフェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、ジアステレオマー3および4の混合物(CP-AIA-275C, CP-AIA0275D) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 (br dd, J=9.79, 5.52 Hz, 1 H) 1.80 – 2.10 (m, 4 H) 2.18 – 2.26 (m, 1 H) 3.45 – 3.61 (m, 4 H) 3.63 – 3.84 (m, 4 H) 6.03 (br s, 2 H) 6.84 – 6.94 (m, 2 H) 7.11 – 7.18 (m, 1 H) 7.23 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.36 (t, J=9.21 Hz, 1 H) 7.48 – 7.59 (m, 1 H) 7.93 (dd, J=6.78, 2.26 Hz, 1H) 8.94 (br s, 1 H); LC-MS: 443.0 [M+] ⁺ .	20
AIA-276D	 5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(3-メトキシフェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、単一ジアステレオマー(AIA-276D). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.64 (dt, J=9.65, 4.77 Hz, 1 H) 1.84 – 2.06 (m, 4 H) 2.26 (dt, J=12.62, 6.59 Hz, 1 H) 3.02 – 3.11 (m, 1 H) 3.49 (s, 3 H) 3.64 – 3.74 (m, 4 H) 5.98 (s, 2 H) 6.70 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.81	30
		40

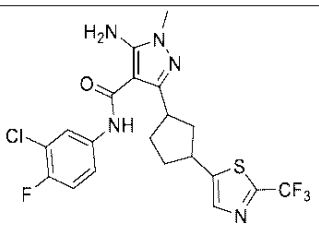
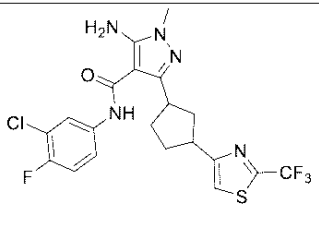
【表 1 - 5】

	(d, J=7.69 Hz, 1 H) 7.16 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.33 (t, J=9.15 Hz, 1 H) 7.53 (ddd, J=8.99, 4.35, 2.54 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H); LC-MS: 443.0 [M+1] ⁺ .	
AIA-281	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60 (td, J=10.03, 5.07 Hz, 1 H) 1.81 – 1.95 (m, 2 H) 1.96 – 2.11 (m, 2 H) 2.23 – 2.31 (m, 1 H) 3.05 – 3.15 (m, 1 H) 3.50 (s, 3 H) 3.64 – 3.87 (m, 1 H) 5.96 – 6.02 (m, 2 H) 7.02 – 7.09 (m, 2 H) 7.24 – 7.36 (m, 3 H) 7.49 – 7.55 (m, 1 H) 7.87 – 7.92 (m, 1 H) 8.89 – 8.97 (m, 1 H); LC-MS: 431.0 [M+1]⁺.</p>	10
AIA-292	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 – 1.76 (m, 1 H) 1.86 – 2.02 (m, 2 H) 2.03 – 2.16 (m, 2 H) 2.28 – 2.35 (m, 1 H) 3.10 – 3.27 (m, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 3.67 – 3.81 (m, 1 H) 5.99 – 6.07 (m, 2 H) 7.24 – 7.31 (m, 2 H) 7.34 – 7.45 (m, 3 H) 7.52 – 7.62 (m, 1 H) 7.89 – 7.98 (m, 1 H) 8.94 – 9.05 (m, 1 H); LCMS: 497.0 [M+1]⁺.</p>	20 30
AIA-294		40

【表 1 - 6】

	<p>3-(3-(4-アセトアミドフェニル)シクロペンチル)-5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 (dt, J=9.70, 4.85 Hz, 1 H) 1.77 – 1.93 (m, 2 H) 1.93 – 2.04 (m, 5 H) 2.19 – 2.27 (m, 1 H) 2.97 – 3.09 (m, 1 H) 3.45 – 3.52 (m, 3 H) 3.66 (br dd, J=9.59, 7.61 Hz, 1 H) 5.93 – 6.03 (m, 2 H) 7.08 – 7.20 (m, 2 H) 7.32 (t, J=9.10 Hz, 1 H) 7.39 – 7.46 (m, 2 H) 7.52 (ddd, J=8.99, 4.35, 2.54 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 8.92 – 9.22 (m, 1 H) 9.77 – 9.82 (m, 1 H); LC-MS: 470.0 [M+1]⁺.</p>	10
AIA-296	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-イソプロポキシフェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (d, J=6.17 Hz, 6 H) 1.56 – 1.67 (m, 1 H) 1.80 – 1.98 (m, 2 H) 2.00 – 2.16 (m, 2 H) 2.21 – 2.33 (m, 1 H) 2.99 – 3.12 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 3.65 – 3.76 (m, 1 H) 4.48 – 4.61 (m, 1 H) 5.98 – 6.07 (m, 2 H) 6.76 – 6.86 (m, 2 H) 7.11 – 7.19 (m, 2 H) 7.31 – 7.42 (m, 1 H) 7.52 – 7.60 (m, 1 H) 7.90 – 7.98 (m, 1 H) 8.93 – 9.01 (m, 1 H). LCMS: 471.0 [M+1]⁺.</p>	20
AIA297	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51-1.69 (m, 1H), 1.80-2.15 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.97-3.16 (m, 1H), 3.29 (s,</p>	30 40

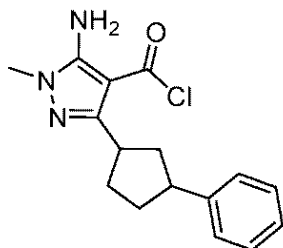
【表 1 - 7】

	3H), 3.51 (s, 3H), 3.59–3.89 (m, 3H), 4.00–4.32 (m, 2H), 5.93–6.10 (m, 2H), 6.76–6.88 (m, 2H), 7.10–7.23 (m, 2H), 7.29–7.43 (m, 1H), 7.48–7.61 (m, 1H), 7.86–8.01 (m, 1H), 8.88–9.06 (m, 1H); LCMS: 487.0 [M+1] ⁺ .	
AIA-354	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-((1R,3R)-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。 ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 9.03 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 7.55 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.79–3.71 (m, 2H), 3.61–3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.25–1.68 (m, 5H), 1.29 (s, 1H).</p>	10 20
AIA-355	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。 MS計算値: 487.1; MS実測値: 488.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.99 (s, 1H), 7.94–7.91 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.38–7.32 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.73–3.69 (m, 1H), 3.56–3.51 (m, 3H), 3.43–3.38 (m, 1H), 2.37–2.32 (m, 1H), 2.12–2.03 (m, 2H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.89–1.77 (m, 1H).</p>	30 40

【 0 1 2 7 】

【化 1 1 3】

中間体 90



10

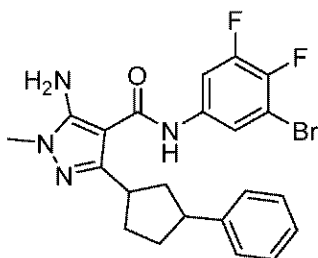
5 - アミノ - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド。5 - アミノ - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) ピラゾール - 4 - カルボン酸 (5 0 m g 、 0 . 1 7 5 m m o l 、 1 当量) の SOCl_2 (2 m L) 中溶液を 8 0 ° で 1 時間 攪拌 した。反応物を真空下で濃縮して、黄色の油状物質として、5 - アミノ - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド (5 0 m g 、 粗製) を得た。粗製物をさらに精製せずに次のステップで使用した。

【 0 1 2 8 】

【化 1 1 4】

20

AIA-278



30

5 - アミノ - N - (3 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド (5 0 m g 、 0 . 1 6 5 m m o l 、 1 当量) および 3 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロ - アニリン (5 1 . 3 5 m g 、 0 . 2 4 7 m m o l 、 0 . 0 3 2 m L 、 1 . 5 当量) の DCM (3 m L) 中溶液に、 Et_3N (3 3 . 3 1 m g 、 0 . 3 2 9 m m o l 、 0 . 0 4 6 m L 、 2 . 0 当量) を 0 ° で 滴下 添加 した。反応物を 2 5 ° に 温め、2 時間 攪拌 した。反応物を DCM (2 0 m L) で 希釈 し、水性 NH_4Cl (1 0 m L)、ブライン (1 0 m L) で 洗浄 し、 Na_2SO_4 で 乾燥 させ、濾過 し、真空下で濃縮して、褐色の油状物質として、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (カラム : Gemini 1 5 0 x 2 5 5 u ; 移動相 : [水 (0 . 0 5 % アンモニア水酸化物 v / v) - ACN] ; B % : 5 5 % ~ 8 5 % 、 1 0 分) で 精製 した。所望の画分を凍結乾燥で乾燥させて、灰色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (7 . 5 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l 、 収率 9 . 3 0 % 、 純度 9 6 . 9 7 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , DMSO-d_6) p p m 1 . 6 5 - 1 . 7 8 (m , 1 H) 1 . 9 5 - 2 . 2 1 (m , 4 H) 2 . 2 2 - 2 . 3 9 (m , 1 H) 3 . 1 3 - 3 . 2 4 (m , 1 H) 3 . 5 6 - 3 . 6 1 (m , 3 H) 3 . 7 5 (b r t , J = 8 . 7 1 H z , 1 H) 6 . 0 9 - 6 . 1 6 (m , 2 H) 7 . 1 7 - 7 . 2 6 (m , 1 H) 7 . 2 9 - 7 . 3 6 (

40

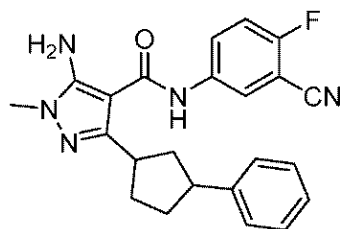
50

m, 4 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H) 9.08 - 9.17
(m, 1 H); LC-MS: 475.0 [M+1]⁺.

【0129】

【化115】

AIA-279



10

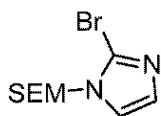
5 - アミノ - N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。表題化合物を A I A - 278 について記載されている手順に従い合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.63 - 1.69 (m, 1 H) 1.89 - 2.14 (m, 4 H) 2.15 - 2.32 (m, 1 H) 3.07 - 3.23 (m, 1 H) 3.47 - 3.55 (m, 3 H) 3.65 - 3.77 (m, 1 H) 6.02 - 6.20 (m, 2 H) 7.13 - 7.21 (m, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 4 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.93 (tdd, 1 H) 8.08 - 8.17 (m, 1 H) 9.06 - 9.15 (m, 1 H); LC-MS: 404.0 [M+1]⁺.

20

【0130】

【化116】

中間体 91



30

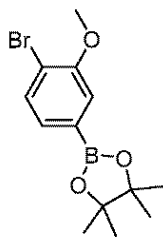
2 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール。2 - ブロモ - イミダゾール (10.0 g、68.0 mmol) のアセトン (100 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (23.5 g、170.0 mmol) および SEMCl (13.6 g、81.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を、Celite (登録商標) のパッドを介して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、10 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の油状物質として、2 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール (12.0 g、63.7%) を得た。MS 計算値 : 276.0、MS 実測値 : 277.1 [M+1]⁺。

40

【0131】

【化 1 1 7】

中間体 92



10

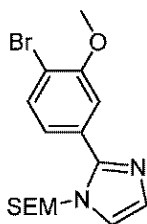
2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン。1 - ブロモ - 4 - ヨード - 2 - メトキシベンゼン (8 . 0 g 、 2 5 . 6 m m o l) 、 pin_2B_2 (6 . 8 g 、 2 6 . 9 m m o l) 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9 4 0 . 0 m g 、 1 . 3 m m o l) および酢酸カリウム (6 . 3 g 、 6 4 . 0 m m o l) のジオキサン (1 0 0 m L) 中混合物を N_2 雰囲気下、80 で終夜撹拌した。反応物を Celite (登録商標) のパッドを介して濾過し、フィルターケーキを EtOAc (5 0 m L \times 3) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、15 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の油状物質として、2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (6 . 0 g 、 7 5 . 0 %) を得た。MS 計算値 : 3 1 2 . 0 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 7 . 5 3 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 1 . 3 4 (s , 1 2 H) .

20

【0 1 3 2】

【化 1 1 8】

中間体 93



30

2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール。2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (6 . 0 g 、 1 9 . 2 m m o l) のジオキサン / H_2O (6 0 m L 、 $v/v = 5 : 1$) 中溶液に、2 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール (5 . 9 g 、 2 1 . 1 m m o l) 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1 . 4 g 、 1 . 9 m m o l) および Na_2CO_3 (5 . 1 g 、 4 8 . 0 m m o l) を加えた。反応物を N_2 雰囲気下、90 で終夜撹拌した。溶媒を除去し、水を加え、混合物を EtOAc (5 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで濃縮して、粗生成物を得、10 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、灰色の固体として、2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール (1 . 5 g 、 2 0 . 4 %) を得た。MS 計算値 : 3 8 2 . 1 、MS 実測値 : 3 8 3 . 2 [$\text{M} + 1$] $^+$.

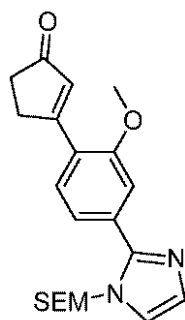
40

【0 1 3 3】

50

【化 1 1 9】

中間体 94



10

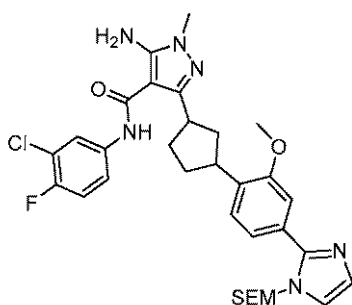
3 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) シクロペンタ - 2 - エノン。2 - (4 - プロモ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール (1 . 5 g、3 . 9 m m o l) のジオキサソラン - 2 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン (1 . 0 g、4 . 7 m m o l)、Pd (d p p f) C l ₂ (5 0 0 . 0 m g、0 . 4 m m o l) および K ₃ P O ₄ (2 . 1 g、9 . 8 m m o l) を加えた。反応物を N ₂ 雰囲気下、9 0 ° で終夜攪拌した。溶媒を除去し、水を加え、混合物を E t O A c (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、1 0 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、灰色の固体として、3 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) シクロペンタ - 2 - エノン (1 . 0 g、6 6 . 7 %) を得た。MS 計算値 : 3 8 4 . 2、MS 実測値 : 3 8 5 . 3 [M + 1] ⁺。

20

【 0 1 3 4】

【化 1 2 0】

中間体 95



30

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。表題化合物を上に記載されている手順に従い合成した。MS 計算値 : 6 3 8 . 2、MS 実測値 : 6 3 9 . 3 [M + 1] ⁺。

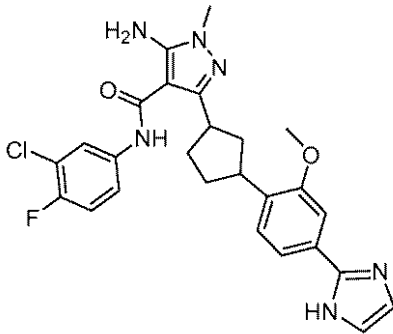
40

【 0 1 3 5】

50

【化 1 2 1】

AIA-352-1およびAIA-352-2



10

3 - (3 - (4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1 (A I A - 3 5 2 - 1) およびジアステレオマー 2 (A I A - 3 5 2 - 2)。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) シクロペンチル) - 1 -

20

メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 3 0 . 0 m g 、 0 . 4 m m o l) および T F A (2 m L) の D C M (1 0 m L) 中混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、水酸化アンモニウム (2 m L) を加えた。得られた混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。溶媒を除去して、粗生成物を得、これを分取 H P L C で精製して、A I A - 3 5 2 - 1 (1 1 m g 、 5 . 4 %) および A I A - 3 5 2 - 2 (7 m g 、 3 . 4 %) を得た。A I A - 3 5 2 - 1 : ¹H - N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 1 2 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 9 3 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 4 4 (m , 3 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 7 (m , 2 H) , 7 . 2 2 (s , 1 H) , 6 . 9 8 (s , 1 H) , 6 . 0 3 (s , 2 H) , 3 . 9 0 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 3 . 5 3 (s , 3 H) , 3 . 4 5 - 3 . 3 9 (m , 1 H) , 2 . 1 4 - 1 . 9 2 (m , 5 H) , 1 . 6 8 - 1 . 6 3 (m , 1 H) . A I A - 3 5 2 - 2 : ¹H - N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 1 2 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 3 6 (t , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (s , 1 H) , 6 . 9 8 (s , 1 H) , 6 . 0 3 (s , 2 H) , 3 . 8 3 (s , 3 H) , 3 . 7 3 - 3 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 5 2 (s , 3 H) , 3 . 4 6 - 3 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 2 7 - 2 . 2 0 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 1 . 8 3 (m , 4 H) , 1 . 6 5 - 1 . 6 0 (m , 1 H) .

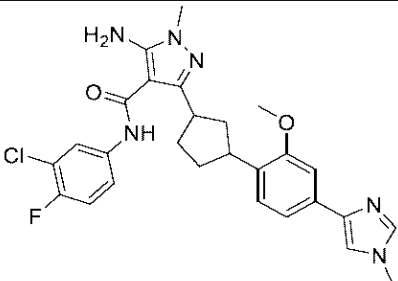
30

40

表 2 . 表 2 の化合物を A I A - 3 5 2 - 1 および A I A - 3 5 2 - 2 について記載されている手順に従い合成した。

50

【表 2 - 1】

化合物	構造および特徴付け
AIA-365-1	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1 (AIA-365-1)。MS計算値: 522.2; MS実測値: 523.3 [M + 1]⁺。¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.89 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 5H), 1.64-1.59 (m, 1H)。</p>
AIA-365-2	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2 (AIA-365-2)。MS計算値: 522.2; MS実測値: 523.3 [M + 1]⁺。¹H-NMR (DMSO-</p>

10

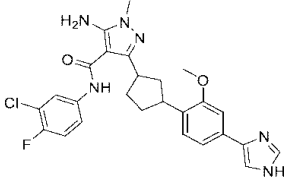
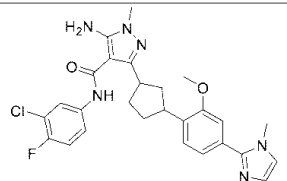
20

30

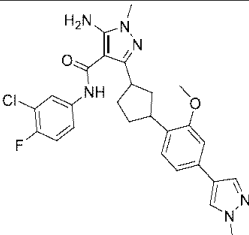
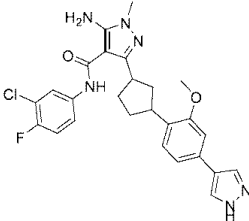
40

50

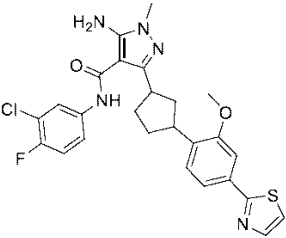
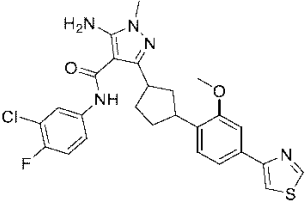
【表 2 - 2】

	<p>d_6, 400 MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.94 ((dd, J= 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.58–7.53 (m, 3H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.26–7.17 (m, 2 H), 6.03(s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70–3.68 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 2.33–2.32 (m, 1H), 2.02–1.90 (m, 4H), 1.62–1.58 (m, 1H).</p>	
AIA-366-1	 <p>3-(3-(4-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)シクロペンチル)-5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1 (AIA-366-1)。 MS計算値: 508.2; MS実測値: 509.3 [M + 1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.92 (dd, J= 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 7.40–7.18(m, 4H), 6.03 (s, 2H), 3.84–3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.43–3.38 (m, 1H), 2.12–1.91 (m, 5H), 1.65–1.60 (m, 1H).</p>	10 20
AIA-366-2	<p>3-(3-(4-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)シクロペンチル)-5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2 (AIA-366-2)。 MS計算値: 508.2; MS実測値: 509.3 [M + 1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.97 (dd, J= 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54–7.38 (m, 2H), 7.36–7.20(m, 4H), 6.03 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80–3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.49–3.46 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 1H), 2.02–1.85 (m, 4H), 1.63–1.52 (m, 1H).</p>	30
AIA-367-1	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1 (AIA-367-1)。 MS計算値: 522.2; MS実測値: 523.3 [M + 1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d_6,</p>	40

【表 2 - 3】

	400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=7.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 1 H), 7.36–7.31 (m, 2 H), 7.22 (s, 1H), 7.18–7.14 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.85–3.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.49–3.44 (m, 1H), 2.13–1.97 (m, 5H), 1.67–1.58 (m, 1H).	
AIA-367-2	5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-2-イル)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2 (AIA-367-2). MS計算値: 522.2; MS実測値: 523.3 [M + 1] ⁺ . ¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 7.92 ((dd, $J=7.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.56–7.53 (m, 1H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 3 H), 6.92 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72–3.68 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.45–3.40 (m, 1H), 2.25–2.22 (m, 1H), 2.05 –1.98 (m, 2H), 1.92 –1.86 (m, 2H), 1.65–1.58 (m, 1H).	10
AIA-369		20
AIA-369	5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (AIA-369). MS計算値: 522.2, MS実測値: 523.3 [M+1] ⁺ ; ¹ H-NMR (CD ₃ OD, 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.74–7.84 (m, 2H), 7.42–7.45 (m, 0.7H), 7.03–7.24(m, 4.3 H), 3.81–3.91 (m, 6H), 3.46–3.73 (m, 5H), 1.74–2.36 (m, 6H).	30
AIA-370		
AIA-370	5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (AIA-370): MS計算値: 508.1, MS実測	40

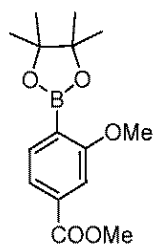
【表 2 - 4】

	<p>値: 509.2 [M+1]⁺; ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.82–7.84 (m, 2H), 7.42–7.46 (m, 1 H), 7.03–7.25(m, 4 H), 3.85 (s, 3H), 3.64–3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.34–2.37 (m, 2H), 1.77–2.19(m, 4H).</p>	
AIA-371	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシ-4-(チアゾール-2-イル)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 525.14; MS実測値: 526.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.95 (brs, 1H), 7.95–7.89 (m, 2H), 7.76 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.58–7.42 (m, 3H), 7.38–7.29 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 3.89–3.68 (m, 4H), 3.53–3.42 (m, 4H), 2.28–1.91 (m, 5H), 1.67–1.58 (m, 1H).</p>	10 20
AIA-372	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(2-メトキシ-4-(チアゾール-4-イル)フェニル)シクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 525.1; MS実測値: 526.3 [M + 1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O, 400 MHz): δ 9.12 (m, 1H), 8.08–8.07 (m, 1H), 7.89–7.84 (m, 1H), 7.54–7.46 (m, 3H), 7.35–7.25 (m, 2H), 3.81–3.79 (m, 3H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.49–3.48 (m, 3H), 3.42–3.37 (m, 1H), 2.23–2.20 (m, 1H), 2.06–1.82 (m, 4H), 1.63–1.60 (m, 1H).</p>	30 40

【 0 1 3 6 】

【化 1 2 2】

中間体 96



10

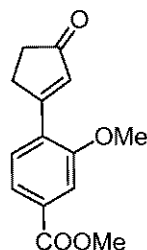
メチル 3 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート。メチル 4 - ブロモ - 3 - メトキシベンゾエート (3 . 0 g 、 1 2 . 2 m m o l) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (4 . 8 g 、 1 9 m m o l) 、 Pd (d p p f) Cl₂ (4 5 0 m g 、 0 . 6 m m o l) および酢酸カリウム (1 . 9 g 、 1 9 . 0 m m o l) のジオキサン (5 0 m L) 中混合物を N₂ 雰囲気下、80 で 4 時間攪拌した。反応物を、Celite (登録商標) のパッドを介して濾過し、フィルターケーキを EtOAc (1 0 m L × 3) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、15 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、メチル 3 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート (2 . 5 g 、 収率 7 0 %) を得た。MS 計算値 : 2 9 2 . 1 、 MS 実測値 : 2 9 3 . 4 [M + 1]⁺。

20

【0 1 3 7】

【化 1 2 3】

中間体 97



30

メチル 3 - メトキシ - 4 - (3 - オキソシクロペンタ - 1 - エニル) ベンゾエート。メチル 3 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート (2 . 5 g 、 8 . 6 m m o l) 、 3 - ブロモシクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン (1 . 3 g 、 8 . 6 m m o l) 、 Pd (P Ph₃)₄ (5 0 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l) および炭酸カリウム (1 . 8 g 、 1 2 . 9 m m o l) のジオキサン (5 0 m L) および水 (1 0 m L) 中混合物を N₂ 雰囲気下、100 で 4 時間攪拌した。反応物を Celite (登録商標) のパッドを介して濾過し、フィルターケーキを EtOAc (1 0 m L × 3) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、3 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色がかった固体として、メチル 3 - メトキシ - 4 - (3 - オキソシクロペンタ - 1 - エニル) ベンゾエート (1 . 8 g 、 収率 8 6 %) を得た。MS 計算値 : 2 4 6 . 1 、 MS 実測値 : 2 4 7 . 4 [M + 1]⁺。

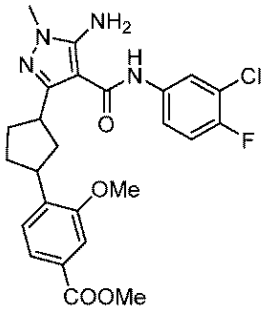
40

【0 1 3 8】

50

【化 1 2 4】

中間体 98



10

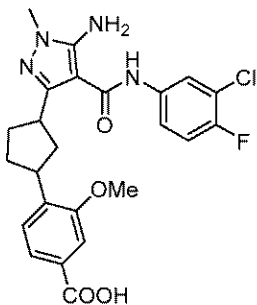
メチル 4 - (3 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) シクロペンチル) - 3 - メトキシベンゾエート。表題化合物を、メチル 3 - メトキシ - 4 - (3 - オキソシクロペンタ - 1 - エニル) ベンゾエートおよび 5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドから上に記載されている手順に従い合成した。MS 計算値：500.2、MS 実測値：501.3 [M + 1]⁺。

【0 1 3 9】

【化 1 2 5】

20

中間体 99



30

4 - (3 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) シクロペンチル) - 3 - メトキシ安息香酸。メチル 4 - (3 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) シクロペンチル) - 3 - メトキシベンゾエート (800 mg、1.6 mmol) および LiOH · H₂O (670 mg、16.0 mmol) の THF / H₂O = 1 : 1 (10 mL) 中混合物を 60 °C で終夜加熱した。反応物を 2 N HCl で中和し、溶媒を真空下で除去した。酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、4 - (3 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) シクロペンチル) - 3 - メトキシ安息香酸 (700 mg、収率 90 %) を得た。MS 計算値：486.1、MS 実測値：487.3 [M + 1]⁺。

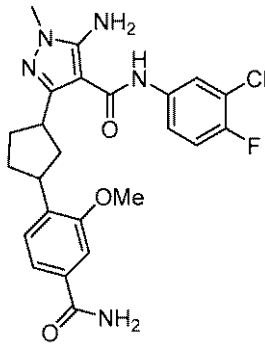
40

【0 1 4 0】

50

【化 1 2 6】

AIA-150-C, AIA-150-D



10

5 - アミノ - 3 - (3 - (4 - カルバモイル - 2 - メトキシフェニル) シクロペンチル)
 - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カ
 ルボキサミド。ジアステレオマー 1 (A P - A I A - 1 5 0 - C)、ジアステレオマー 2
 (A I A - 1 5 0 - D)。4 - (3 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフ
 ェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) シクロペンチル) -
 3 - メトキシ安息香酸 (7 0 0 m g、1 . 4 m m o l)、H C O O N H ₄ (1 8 0 m g、
 2 . 9 m m o l)、H A T U (1 . 1 g、2 . 9 m m o l) および T E A (3 0 0 m g、
 2 . 9 m m o l) の D M F (5 m L) 中混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を水 (2 0
 m L) でクエンチし、次いで E t O A c (2 0 m L × 3) で抽出した。有機層を減圧下で
 濃縮し、酢酸エチルを使用して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで
 精製して、白色の固体として A I A - 1 5 0 - 1 (3 0 m g、収率 4 %)、および白色の
 固体として A I A - 1 5 0 - 2 (3 0 0 m g、収率 4 3 %) を得た。MS 計算値 : 4 8 5
 . 2、MS 実測値 : 4 8 6 . 3 [M + 1] ⁺。1 0 0 m g の A I A - 1 5 0 - 2 を S F C
 で分離して、白色の固体として A I A - 1 5 0 - C (3 0 m g)、および白色の固体とし
 て A I A - 1 5 0 - D (3 0 m g) を得た。A I A - 1 5 0 - C : ¹H - N M R (D
 M S O - d ₆, 4 0 0 M H z) : 8 . 9 4 (s, 1 H), 7 . 9 3 (d
 d, J = 6 . 8, 2 . 4 H z, 1 H), 7 . 9 1 (b r s, 1 H),
 7 . 5 8 - 7 . 5 4 (m, 1 H), 7 . 4 4 - 7 . 4 1 (m, 2 H), 7 .
 3 6 (t, J = 9 . 2 H z, 1 H), 7 . 3 0 - 7 . 2 7 (m, 2 H)
 , 6 . 0 3 (s, 2 H), 3 . 8 1 (s, 3 H), 3 . 7 3 - 3 . 6 9 (m,
 1 H), 3 . 5 2 (s, 3 H), 3 . 4 6 - 3 . 4 1 (m, 1 H),
 2 . 2 7 - 2 . 2 0 (m, 1 H), 2 . 0 8 - 2 . 0 0 (m, 2 H), 1 .
 9 9 - 1 . 8 3 (m, 2 H), 1 . 6 5 - 1 . 5 9 (m, 1 H) . A I A -
 1 5 0 - D : ¹H - N M R (D M S O - d ₆, 4 0 0 M H z) : 8 . 9 4
 (s, 1 H), 7 . 9 3 (d d, J = 6 . 8, 2 . 4 H z, 1 H),
 7 . 9 1 (b r s, 1 H), 7 . 5 8 - 7 . 5 4 (m, 1 H), 7 . 4 4 -
 7 . 4 1 (m, 2 H), 7 . 3 6 (t, J = 9 . 2 H z, 1 H), 7
 . 3 0 - 7 . 2 7 (m, 2 H), 6 . 0 3 (s, 2 H), 3 . 8 1 (s,
 3 H), 3 . 7 3 - 3 . 6 9 (m, 1 H), 3 . 5 2 (s, 3 H), 3 . 4
 6 - 3 . 4 1 (m, 1 H), 2 . 2 7 - 2 . 2 0 (m, 1 H), 2 . 0 8 -
 2 . 0 0 (m, 2 H), 1 . 9 9 - 1 . 8 3 (m, 2 H), 1 . 6 5 - 1 .
 5 9 (m, 1 H) .

20

30

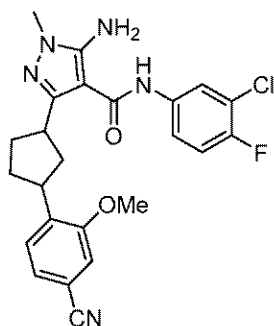
40

【 0 1 4 1 】

50

【化 1 2 7】

AIA-070-2



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (4 - シアノ - 2 -
 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキ
 サミド。A I A - 1 5 0 - 2 (1 5 0 m g、0 . 3 m m o l) のピリジン (5 m L) 中溶
 液に、P O C l ₃ (1 4 0 m g、0 . 9 m m o l) を加え、混合物を - 4 0 で 1 0 分間
 攪拌した。反応物を水 (1 0 m L) でクエンチし、E t O A c (1 0 m L × 3) で抽出し
 た。合わせた有機層を真空下で濃縮した。1 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、
 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5
 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (4 - シアノ - 2 -
 - メトキシフェニル) シクロペンチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサ
 ミド (7 m g、収率 5 %) を得た。M S 計算値 : 4 6 7 . 2 , M S 実測値 : 4 6 8 . 2
 [M + 1] ⁺ . ¹ H - N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 4
 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) ,
 7 . 5 8 - 7 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 4 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1
 H) , 7 . 3 8 - 7 . 3 3 (m , 3 H) , 6 . 0 3 (s , 2 H) , 3 . 8 3
 (s , 3 H) , 3 . 7 4 - 3 . 7 0 (m , 1 H) , 3 . 5 1 (s , 3 H) ,
 3 . 4 8 - 3 . 4 3 (m , 1 H) , 2 . 2 8 - 2 . 2 2 (m , 1 H) , 2 .
 0 8 - 2 . 0 0 (m , 2 H) , 1 . 9 9 - 1 . 8 3 (m , 2 H) , 1 . 6 5
 - 1 . 5 9 (m , 1 H) .

20

30

表 3 . 表 3 の化合物を A I A - 1 5 0 - C および A I A - 1 5 0 - D について記載されて
 いる手順に従い合成した。

【表 3 - 1】

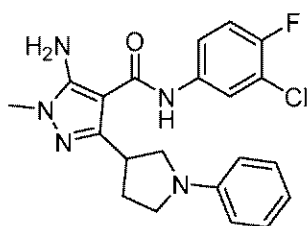
化合物	構造および特徴付け
AIA-387-1	

40

50

【化 1 2 8】

AIA-262

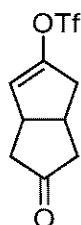


5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - ピロリジン - 3 - イル - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 0 0 m g 、 0 . 2 9 6 m m o l 、 1 当量) 、 プロモベンゼン (4 6 . 4 8 m g 、 0 . 2 9 6 m m o l 、 0 . 0 3 1 m L 、 1 当量) 、 Pd₂(dba)₃ (8 . 1 3 m g 、 0 . 0 0 9 m m o l 、 0 . 0 3 当量) 、 XPhos (4 . 2 3 m g 、 0 . 0 0 9 m m o l 、 0 . 0 3 当量) および NaOtBu (8 5 . 3 5 m g 、 0 . 8 8 8 m m o l 、 3 当量) のジオキサン (3 m L) 中混合物を N₂ 下、1 0 5 ° で 2 時間攪拌した。褐色の懸濁液を観察した。N₂ 下、1 0 5 ° で 2 時間攪拌することにより、反応を継続した。酢酸エチル (1 0 m L) および水 (1 0 m L) を反応物に加えた。水層を分離し、酢酸エチル (1 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、褐色の油状物質として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - (1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 5 0 m g 、 粗製) を得た。残渣を分取 TLC (1 : 1 石油エーテル / EtOAc) で精製して、黄色の油状物質として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - (1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (5 m g 、 粗製) を得、これを分取 HPLC (カラム : Gemini 1 5 0 × 2 5 5 μ ; 移動相 : [水 (0 . 0 5 % アンモニア水酸化物 v / v) - ACN] ; B % : 5 0 % ~ 8 0 % 、 1 0 分) で精製して、黄色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - (1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 . 8 m g 、 0 . 0 0 4 m m o l 、 収率 3 6 . 0 0 % 、 純度 1 0 0 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) ppm 2 . 3 5 - 2 . 5 7 (m , 2 H) 3 . 1 3 - 3 . 2 3 (m , 1 H) 3 . 4 6 - 3 . 6 0 (m , 4 H) 3 . 7 5 - 3 . 8 2 (m , 2 H) 5 . 4 7 (b r s , 2 H) 6 . 7 5 (b r d , J = 7 . 7 2 H z , 2 H) 6 . 8 0 - 6 . 9 8 (m , 2 H) 7 . 1 1 (d d d , J = 8 . 9 9 , 4 . 0 2 , 2 . 6 5 H z , 1 H) 7 . 2 5 - 7 . 3 2 (m , 2 H) 7 . 3 9 - 7 . 4 8 (m , 1 H) 8 . 6 6 (b r s , 1 H) ; LC - MS : 4 1 4 . 0 [M + 1]⁺ .

【0 1 4 3】

【化 1 2 9】

中間体 100



10

20

30

40

50

5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペントレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート。1 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペントレン - 2 , 5 - ジオン (4 0 . 0 g 、 2 8 9 . 5 m m o l) およびピリジン (2 4 . 0 g 、 3 0 4 . 0 m m o l) の D C M (6 0 0 m l) 中溶液に、T f ₂ O (8 9 . 8 g 、 3 1 8 . 5 m m o l) を室温で滴下添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。ブライン (3 0 0 m L) を加え、水層を D C M (2 0 0 m L × 3) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、8 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の油状物質として、5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペントレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (3 6 . 0 g 、 収率 4 6 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d)

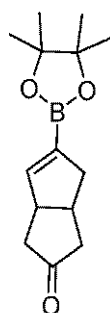
10

ppm 2 . 1 7 (d d d , J = 1 9 . 1 4 , 7 . 3 4 , 1 . 6 3 H z , 1 H) 2 . 2 6 - 2 . 3 4 (m , 1 H) 2 . 4 0 - 2 . 5 6 (m , 2 H) 2 . 5 8 - 2 . 6 7 (m , 1 H) 3 . 0 0 - 3 . 1 4 (m , 2 H) 3 . 5 0 - 3 . 5 7 (m , 1 H) 5 . 6 3 (q , J = 1 . 9 2 H z , 1 H) .

【 0 1 4 4 】

【 化 1 3 0 】

中間体 101



20

5 - (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 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペントレン - 2 (1 H) - オン。5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペントレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (1 1 0 . 0 g 、 4 0 7 . 0 m m o l) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (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 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 0 8 . 5 g 、 4 2 7 . 4 m m o l) 、 Pd (d p p f) Cl₂ (8 . 9 g 、 1 2 . 2 m m o l) および酢酸カリウム (1 1 9 . 7 g 、 1 2 2 1 . 0 m m o l) のジオキサン (1 0 0 0 m l) 中混合物を N₂ 雰囲気下、80 で2時間攪拌した。反応混合物を、Celite (登録商標) のパッドを介して濾過し、フィルターケーキを EtOAc (2 5 0 m L × 3) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、8 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の油状物質として、5 - (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 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペントレン - 2 (1 H) - オン (9 0 . 0 g 、 収率 8 9 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d)

30

40

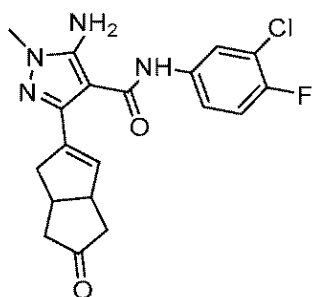
ppm 1 . 2 8 (s , 1 3 H) 1 . 9 5 - 2 . 0 7 (m , 1 H) 2 . 2 4 - 2 . 5 5 (m , 4 H) 2 . 7 9 (d d t , J = 1 6 . 4 8 , 7 . 5 8 , 2 . 6 4 , 2 . 6 4 H z , 1 H) 2 . 9 3 - 3 . 0 5 (m , 1 H) 3 . 4 1 - 3 . 5 4 (m , 1 H) 6 . 3 7 (q , J = 2 . 0 8 H z , 1 H) .

【 0 1 4 5 】

50

【化 1 3 1】

中間体 102



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (68 . 6 g、197 . 5 mmol)、5 - (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 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペンタレン - 2 (1 H) - オン (70 . 0 g、282 . 1 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (10 . 1 g、13 . 8 mmol) および Na₂CO₃ (41 . 9 g、395 . 0 mmol) のジオキサン (1200 mL) および H₂O (150 mL) 中混合物を N₂ 下、80 で終夜攪拌した。混合物は褐色の懸濁液であった。溶媒を真空下で蒸発させた。1 : 2 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (55 . 0 g、収率 72 %) を得た。MS 計算値 : 388 . 1 , MS 実測値 : 389 . 0 [M + 1]⁺ . ¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) ppm 2 . 19 (dd , J = 19 . 20 , 5 . 26 Hz , 1 H) 2 . 33 (br d , J = 18 . 83 Hz , 1 H) 2 . 55 - 2 . 79 (m , 3 H) 3 . 15 - 3 . 28 (m , 2 H) 3 . 63 (s , 3 H) 3 . 66 (s , 1 H) 3 . 68 - 3 . 77 (m , 1 H) 5 . 24 - 5 . 45 (m , 2 H) 6 . 05 (d , J = 1 . 71 Hz , 1 H) 6 . 95 - 7 . 20 (m , 2 H) 7 . 47 - 7 . 58 (m , 1 H) 7 . 68 - 7 . 86 (m , 2 H) ; LCMS : 389 . 0 [M + 1]⁺ .

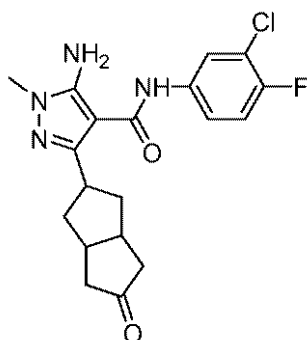
20

30

【0146】

【化 1 3 2】

AIA-002



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - オキソオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - (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 , 3

50

a, 6, 6a - テトラヒドロペンタレン - 2 (1 H) - オン (5 . 0 g 、 1 2 . 9 m m o l) の E t O A c (5 0 0 m l) 中溶液に、 P d / C (2 . 5 g 、 1 0 % w / w P d) を加えた。混合物を H₂ 下、 4 0 ° で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で蒸発させて、白色の固体として標的化合物 (4 . 6 g 、 9 2 %) を得た。粗製物は、任意のさらなる精製なしに直接使用した。MS 計算値 : 3 9 0 . 1 ; MS 実測値 : 3 9 1 . 0 [M + 1]⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m

1 . 8 5 - 2 . 0 1 (m , 2 H) 2 . 0 7 - 2 . 2 9 (m , 2 H)

2 . 4 1 - 2 . 6 7 (m , 4 H) 2 . 8 3 - 3 . 0 6 (m , 2 H)

3 . 3 2 - 3 . 5 0 (m , 1 H) 3 . 5 4 - 3 . 6 1 (m , 3 H)

5 . 1 5 - 5 . 3 2 (m , 2 H) 7 . 1 2 (t , J = 8 . 7 4 H z ,

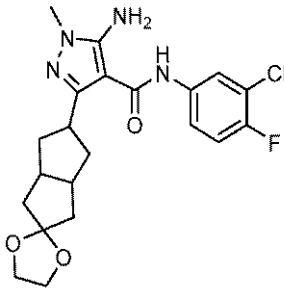
1 H) 7 . 2 7 - 7 . 3 5 (m , 2 H) 7 . 6 5 - 7 . 8 3 (m ,

1 H) ; L C M S : 3 9 1 . 2 [M + 1]⁺ .

【 0 1 4 7 】

【 化 1 3 3 】

AIA-290

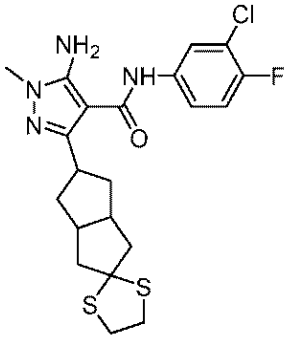


5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - スピロ [ペンタレン - 2 , 2 ' - [1 , 3] ジオキソラン] - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - オキソ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ペンタレン - 2 - イル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (3 0 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l 、 1 当量) およびエチレングリコール (4 . 3 9 m g 、 0 . 0 7 0 8 m m o l 、 1 当量) のトルエン (3 m L) 中薄茶色の溶液に、 p - T s O H (1 2 . 1 9 m g 、 0 . 0 7 0 8 m m o l 、 1 . 0 当量) を加えた。混合物を 1 1 0 ° で 1 6 時間攪拌した。混合物を E t O A c (1 0 m L) で希釈し、 N a H C O₃ 飽和溶液 (1 0 m L) で洗浄し、 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 T L C (S i O₂ 、 1 0 : 1 D C M : M e O H) で精製した。化合物 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - スピロ [1 , 3 - ジオキソラン - 2 , 5 ' - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 1 H ペンタレン] - 2 ' - イル - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (3 0 m g 、 0 . 0 6 5 9 m m o l 、 収率 5 5 . 9 % 、 純度 9 5 . 6 %) を無色のガムとして得、分取 H P L C (塩基) でさらに精製した。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 7 4 (2 H , b r d d , J = 1 3 . 4 5 , 4 . 8 5 H z) , 1 . 8 1 - 1 . 9 2 (2 H , m) , 2 . 0 0 - 2 . 1 0 (2 H , m) , 2 . 3 0 - 2 . 4 2 (2 H , m) , 2 . 6 0 - 2 . 7 4 (2 H , m) , 3 . 0 7 - 3 . 1 9 (1 H , m) , 3 . 6 0 (3 H , s) , 3 . 8 5 - 3 . 9 5 (4 H , m) , 5 . 2 8 (2 H , s) , 7 . 1 1 (1 H , t , J = 8 . 7 1 H z) , 7 . 2 7 - 7 . 3 3 (2 H , m) , 7 . 7 2 (1 H , d d , J = 6 . 6 2 , 2 . 6 5 H z) ; L C M S : 4 3 5 . 0 [M + 1]⁺ .

【 0 1 4 8 】

【化 1 3 4】

中間体 103



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - スピロ [ペンタレン - 2 , 2 ' - [1 , 3] ジチオラン] - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - オキソ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ペンタレン - 2 - イル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 2 g 、 0 . 5 1 2 m m o l 、 1 当量) およびエタン - 1 , 2 - ジチオール (7 7 . 1 3 m g 、 0 . 8 1 9 m m o l 、 0 . 0 6 9 m L 、 1 . 6 当量) の D C M (5 m L) 中混合物に、B F ₃ . E t ₂ O (2 9 0 . 5 1 m g 、 2 . 0 5 m m o l 、 0 . 2 5 3 m L 、 4 当量) を加えた。混合物を 2 5 ° C で 3 時間攪拌した。混合物を H ₂ O (1 5 m L) で 3 回洗浄し、次いでブライン (2 0 m L) で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空下で蒸発して、黄色の固体を得た。黄色の固体をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (c o m b i f l a s h (登録商標) ; 4 g S e p a F l a s h (登録商標) S i l i c a F l a s h C o l u m n 、 0 ~ 4 1 . 4 % 酢酸エチル / 石油エーテルの溶離液勾配、@ 1 8 m L / 分) で精製した。黄色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - スピロ [1 , 3 - ジチオラン - 2 , 5 ' - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ペンタレン] - 2 ' - イル - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 9 0 m g 、 0 . 3 9 7 m m o l 、 収率 7 7 . 5 8 % 、 純度 9 7 . 5 8 0 %) を得た。L C M S : 4 6 7 . 0 [M + 1] ⁺。

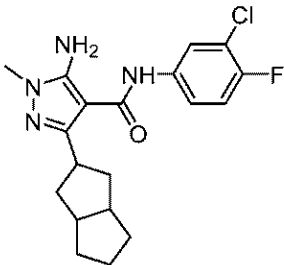
20

30

【 0 1 4 9 】

【化 1 3 5】

AIA-232



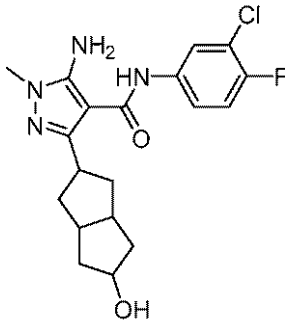
40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ラネー - N i (1 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) の E t O H (1 0 m L) 中溶液に、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - スピロ [1 , 3 - ジチオラン - 2 , 5 ' - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ペンタレン] - 2 ' - イル - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l 、 1 当量) を加えた。混合物を 8 0 ° C で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で蒸発させて、黄

50

色のガムを得た。粗生成物を分取HPLC(カラム: Gemini 150×25 5u; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v) - ACN]; B%: 55%~85%、10分)で精製して、白色の固体として、3-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-オクタヒドロペンタレン-2-イル)-5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキサミド(10mg、0.0265mmol、収率16.9%、純度100%)を生成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16 - 1.29 (m, 2H) 1.36 (br s, 2H) 1.41 - 1.54 (m, 4H) 2.07 - 2.18 (m, 2H) 2.43 (br s, 2H) 3.26 - 3.34 (m, 1H) 3.48 (s, 3H) 5.95 (s, 2H) 7.34 (t, J = 9.15 Hz, 1H) 7.51 (ddd, J = 9.04, 4.41, 2.65 Hz, 1H) 7.91 (dd, J = 6.84, 2.65 Hz, 1H) 8.97 (s, 1H); LCMS: 376.9 [M+1]⁺.
【0150】
【化136】

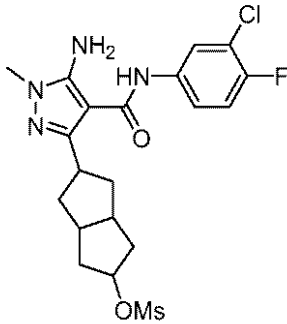
AIA-026



5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。AIA-002(39mg、0.1mmol、1当量)のTHF/MeOH(1mL/1mL)中懸濁液に、NaBH₄(6mg、0.15mmol、1.5当量)を少しずつ加えた。反応物を室温で30分間攪拌した。黄色の溶液が観察された。反応物を水でクエンチし、酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。有機相を真空下で濃縮し、残渣を分取HPLCで精製して、白色の固体として、5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(28mg、収率71%)を得た。MS計算値: 392.1; MS実測値: 393.0 [M+1]⁺. ¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.93 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.04 - 4.02 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H)
【0151】

【化 1 3 7】

中間体 104



10

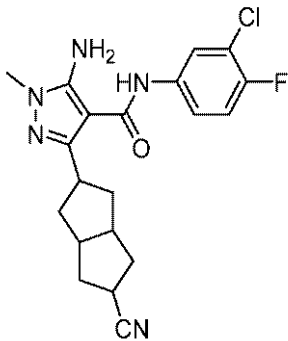
5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イルメタンスルホネート。A I A - 0 2 6 (4 0 0 m g 、 1 m m o l) および T E A (2 0 4 m g 、 2 m m o l) の D C M (2 0 m L) 中混合物に、M s C l (1 7 2 m g 、 1 . 5 m m o l) を加え、混合物を 2 5 で 4 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、5 ~ 1 0 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、薄い白色の固体として、5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)

20

【 0 1 5 2 】

【化 1 3 8】

AIA-027



30

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - シアノオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イルメタンスルホネート (4 6 . 7 m g 、 0 . 1 0 m m o l) のアセトニトリル (5 m L) 中溶液に、T M S C N (1 0 0 m g 、 1 . 0 1 m m o l) および T B A F (1 0 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を加え、得られた混合物を 7 0 で 4 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取 H P L C で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - シアノオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (6 . 7 m g 、 収率 1 6 %) を得た。M S 計算値 : 4 0 1 . 8 ; M S 実測値 : 4 0 2 . 7 [M + 1] + . $^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 9 (m , 1 H)

40

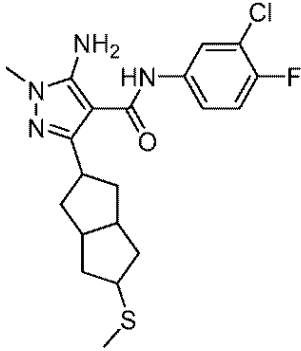
50

, 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.30 - 1.22 (m, 2H)

【0153】

【化139】

AIA-028



10

20

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルチオ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イルメタンスルホネート (46 mg、0.1 mmol) および MeSNa (28 mg、0.4 mmol) の DMF (4 mL) 中混合物を 70 °C で 4 時間攪拌した。H₂O (10 mL) を混合物に加えた。溶液を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、次いで 5 ~ 30 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、薄い白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルチオ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (10 mg、収率 23 %) を得た。MS 計算値 : 422.13 ; MS 実測値 : 423.2 [M + 1] + . ¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 8.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 4.8, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.45 - 2.50 (m, 3H), 2.16 - 2.14 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.50 - 1.48 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H)

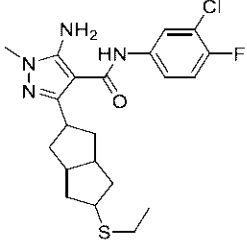
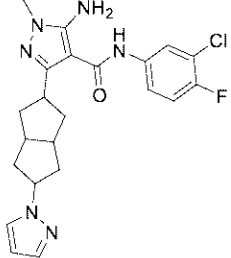
30

40

表 4 . 表 4 の化合物を、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルチオ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。

50

【表 4 - 1】

化合物	構造および特徴付け
AIA-029	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(エチルチオ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値:436.9; MS実測値: 437.7 [M+1]⁺。</p>
AIA-048	 <p>3-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.98 (s, 1H), 7.92 (dd, J</p>

10

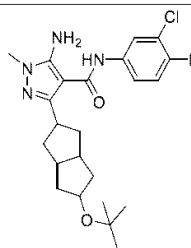
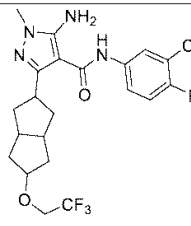
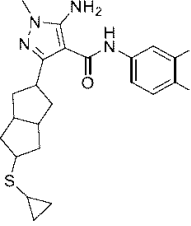
20

30

40

50

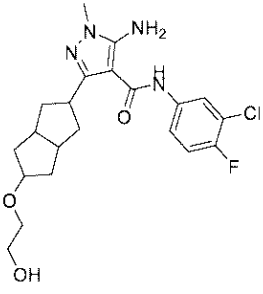
【表 4 - 2】

	<p>= 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.40–7.33 (m, 1H), 6.19 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.77–4.69 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.38–3.35 (m, 1H), 2.68–2.59 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 2H), 2.11–2.04 (m, 2H), 1.86–1.82 (m, 2H), 1.45–1.37 (m, 2H); MS計算値: 442.2; MS実測値: 443.2 $[M + 1]^+$.</p>	
AIA-058	 <p>5-アミノ-3-(5-(tert-ブトキシ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 448.2; MS実測値: 449.4 $[M+1]^+$.</p>	10
AIA-101	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 474.1; MS実測値: 475.2 $[M + 1]^+$.</p>	20
中間体105	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(シクロプロピルチオ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 448.1; MS実測値: 449.2 $[M + 1]^+$.</p>	30

40

50

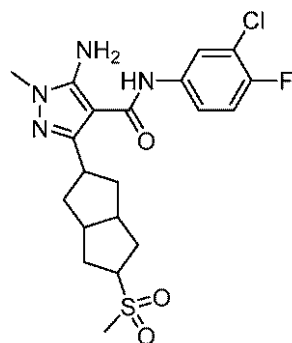
【表 4 - 3】

<p>AIA-170</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(2-ヒドロキシエトキシ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 436.2; MS実測値: 437.3 [M + 1]⁺; ¹HNMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.33 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 5H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 4H), 1.32-1.24 (m, 2H).</p>	<p>10</p> <p>20</p>
----------------	--	---------------------

【 0 1 5 4 】

【 化 1 4 0 】

AIA-030



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルスルホニル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルチオ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (35 mg、0.08 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、m - CPBA (14 mg、0.08 mmol) を加え、得られた混合物を 25 で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルスルホニル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (6 mg、収率 17%) を得た。MS 計算値: 454.12; MS 実測値: 455.3 [M + 1]⁺。¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 8.96 (s, 1 H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1 H), 7.53 - 7.49 (m, 1 H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 3.69 - 3.66 (m, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.35 - 3.34 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H

30

40

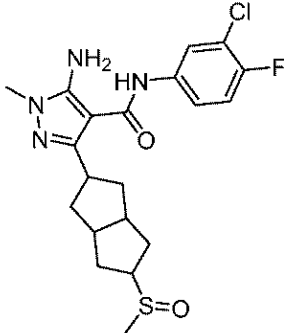
50

) , 2 . 6 7 - 2 . 6 2 (m , 2 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 5 (m , 2 H) ,
 1 . 9 0 - 1 . 8 3 (m , 2 H) , 1 . 7 8 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 1 .
 3 9 - 1 . 3 1 (m , 2 H) .

【 0 1 5 5 】

【 化 1 4 1 】

AIA-074



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メ
 チルスルフィニル) オクタヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カル
 ボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3
 - (5 - (メチルチオ) オクタヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4
 カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) の D C M (5 m L) 中溶液に、m - C P
 B A (1 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を加え、得られた混合物を 2 5 ° C で 1 時間攪拌した
 。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取 H P L C で精製して、白色の固体として、5 - アミ
 ノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルスル
 フィニル) オクタヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミ
 ド (8 m g 、 収率 1 5 %) を得た。MS 計算値 : 4 3 8 . 1 3 ; MS 実測値 : 4 3 9 .
 3 [M + 1] + . ¹H - NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 M H z) : 8 .
 9 6 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d d , J = 7 . 2 , 2 . 8 H z , 1 H) ,
 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (t , J = 8 . 8 H z , 1 H) ,
 5 . 9 7 (s , 2 H) , 3 . 4 9 (s , 3 H) , 3 . 3 7 - 3
 . 3 1 (m , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 1 2 (m , 1 H) , 2 . 6 0 - 2 . 5 8
 (m , 2 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 7 (m , 3 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 7 (m ,
 2 H) , 1 . 9 3 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 6 8 - 1 . 6 2 (m , 3 H) ,
 1 . 4 0 - 1 . 3 2 (m , 2 H)

20

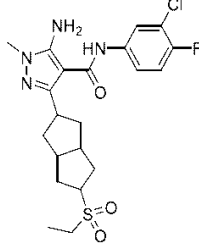
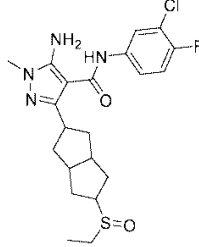
30

表 5 . 表 5 の化合物を、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1
 - メチル - 3 - (5 - (メチルスルホニル) オクタヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 H
 - ピラゾール - 4 - カルボキサミドおよび 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ
 フェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルスルフィニル) オクタヒドロペントレン -
 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い
 合成した。

40

50

【表 5 - 1】

実施例	構造および特徴付け
AIA-031	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(エチルスルホニル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド：MS計算値：468.9；MS実測値：469.7 [M+1]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)：δ 8.95 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.64–3.62 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.33–3.32 (m, 1H), 3.02 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65–2.61 (m, 2H), 2.18–2.12 (m, 2H), 1.86–1.82 (m, 2H), 1.75–1.71 (m, 2H), 1.39–1.31 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H)</p>
AIA-075	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(エチルスルフィニル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド：MS計算値：452.9；MS実測値：453.7 [M+1]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)：δ 8.95 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.34–3.29 (m, 1H), 3.14–3.12 (m, 1H), 2.70–2.65 (m, 1H), 2.58–2.51 (m, 3H), 2.18–2.14 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 3H), 1.38–1.30 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.4)</p>

10

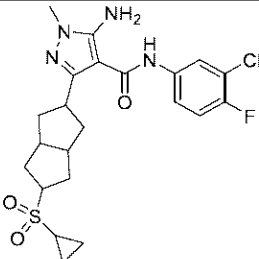
20

30

40

50

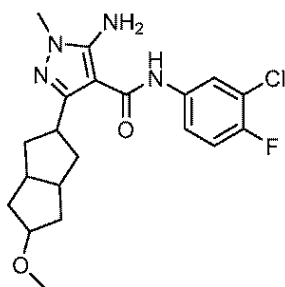
【表 5 - 2】

AIA-105		10
<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(シクロプロピルスルホニル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 480.1; MS実測値: 481.2 [M + 1]⁺。</p>		

【 0 1 5 6 】

【 化 1 4 2 】

AIA-285



20

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - メトキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 1 2 7 m m o l 、 1 当量) の D C M (3 m L) 中溶液に、トリメチルオキソニウム - テトラフルオロボレート (3 7 . 6 5 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l 、 2 . 0 当量) および N 1 , N 1 , N 8 , N 8 - テトラメチルナフタレン - 1 , 8 - ジアミン (5 4 . 5 5 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l 、 2 . 0 当量) を加えた。混合物を N₂ 下、25 で 1 6 時間攪拌した。追加のトリメチルオキソニウム - テトラフルオロボレート (3 7 . 6 5 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l 、 2 . 0 当量) を加え、N₂ 下で 4 8 時間攪拌を継続した。水 (1 0 m L) を反応混合物に加えた。水層を酢酸エチル (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、青白い残渣を得た。残渣を分取 T L C (SiO₂ 、 1 : 1 石油エーテル : 酢酸エチル) で精製して、粗生成物 (2 5 m g) を得た。粗生成物を分取 H P L C でさらに精製した。カラム : G e m i n i 1 5 0 × 2 5 5 u ; 移動相 : [水 (0 . 0 5 % アンモニア水酸化物 v / v) - A C N] ; B % : 4 0 % ~ 7 0 % 、 1 0 分。所望の画分を凍結乾燥で乾燥させて、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 0 . 8 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l 、 収率 2 0 . 9 % 、 純度 1 0 0 %) を得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 6 0 - 1 . 6 4 (m , 2 H) 1 . 8 1 - 1 . 9 3 (m , 2 H) 2 . 0 6 (d d d , J = 1 3 . 4 0 , 8 . 1 0 , 5 . 6 2 H z , 2 H) 2 . 3 3 (b r d , J = 5 . 9 5 H z

30

40

50

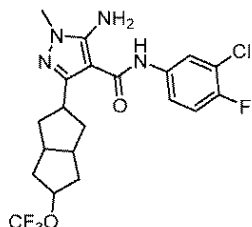
, 2 H) 2.49 - 2.62 (m, 2 H) 3.11 (tt, J = 11.85, 5.79 Hz, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 3.84 (quin, J = 6.01 Hz, 1 H) 5.25 (s, 2 H) 7.10 (t, J = 8.71 Hz, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.70 (dd, J = 6.50, 2.76 Hz, 1 H); LC-MS: 406.9 [M + 1]⁺.

【0157】

【化143】

AIA-009

10



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (トリフルオロメトキシ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。A I A - 0 2 6 (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 1 - (トリフルオロメチル) - 1 3 - ベンゾ [d] [1 , 2] ヨーダオキソール - 3 (1 H) - オン (1 5 7 m g 、 0 . 5 m m o l) および垂鉛ビス (トリフルオロメチルスルホニル) イミド (3 0 6 m g 、 0 . 5 m m o l) の D C M (1 5 m L) 中混合物を室温で 8 時間攪拌した。水を加え、混合物を D C M (2 0 m L × 3) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 0 ~ 6 0 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用) および分取 H P L C で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (トリフルオロメトキシ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (5 m g 、 4 . 3 %) を得た。MS 計算値 : 4 6 0 . 1 ; MS 実測値 : 4 6 1 . 3 [M + 1] ⁺ . ¹ H - N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (t , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 7 9 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 3 . 4 6 (t , J = 6 . 0 H z , 4 H) , 2 . 2 2 - 2 . 0 9 (m , 5 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 1 (m , 5 H) .

20

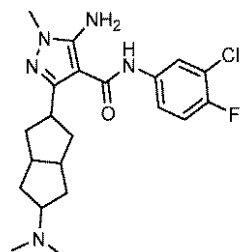
30

【0158】

【化144】

AIA-286

40



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (ジメチルアミノ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 -

50

(5 - オキソ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ペンタレン - 2 - イル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド (54 . 21 mg、0 . 128 mmol、1 当量)、N - メチルメタンアミン - 塩酸塩 (12 . 52 mg、0 . 154 mmol、1 . 2 当量)、TEA (19 . 42 mg、0 . 192 mmol、0 . 027 mL、1 . 5 当量)およびMgSO₄ (76 . 99 mg、0 . 640 mmol、5 当量)のDCM (3 mL)中混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (54 . 23 mg、0 . 256 mmol、2 当量)を25 で少しずつ加えた。AcOH (触媒量)を混合物に加え、これを16 時間攪拌した。反応物をDCM (10 mL)で希釈し、水性NaHCO₃ (10 mL)で洗浄した。水層を分離し、酢酸エチル (10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油状物質として、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 10 μ; 移動相: [水 (0 . 225 % FA) - ACN]; B% : 28% ~ 58%、11 . 2 分)で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (ジメチルアミノ)オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、(8 mg、0 . 017 mmol、収率13 . 42%、純度100%、FA塩)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1 . 18 - 1 . 31 (m, 2 H) 1 . 47 (td, J = 11 . 86, 8 . 16 Hz, 2 H) 2 . 05 - 2 . 24 (m, 4 H) 2 . 32 (s, 6 H) 2 . 37 - 2 . 44 (m, 2 H) 2 . 52 - 2 . 55 (m, 1 H) 2 . 73 - 2 . 89 (m, 1 H) 3 . 50 - 3 . 50 (m, 3 H) 5 . 98 (br s, 2 H) 7 . 35 (t, J = 9 . 04 Hz, 1 H) 7 . 49 - 7 . 54 (m, 1 H) 7 . 90 (d, J = 6 . 56 Hz, 1 H) 8 . 27 (s, 1 H) 9 . 00 (s, 1 H); LC - MS: 420 . 0 [M + 1]⁺.

表6 . 表6の化合物を5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (ジメチルアミノ)オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。

10

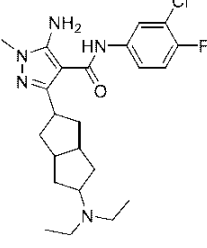
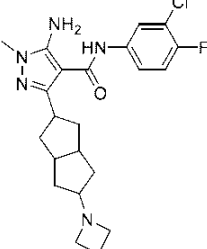
20

30

40

50

【表 6 - 1】

化合物	構造および特徴付け
AIA-012	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(ジエチルアミノ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 447.9; MS実測値: 448.7 [M+1]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.96 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.09-1.08 (m, 2H), 0.90 (s, 6H)</p>
AIA-013	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-3-(5-(アゼチジン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 431.9; MS実測値: 432.7 [M+1]⁺。H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 1H), 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.87-1.03 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H)</p>

10

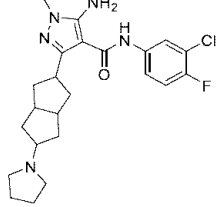
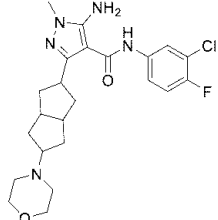
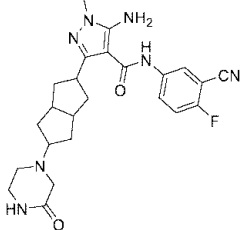
20

30

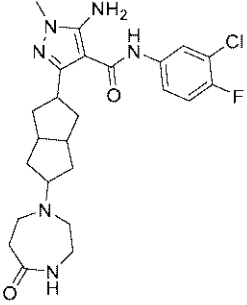
40

50

【表 6 - 2】

AIA-040	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(ピロリジン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド MS計算値:445.2; MS実測値:446.3 [M + 1]⁺; 448.3 [M + 2 + 1]⁺; ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dq, <i>J</i> = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 7H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 2H).</p>	10
AIA-041	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-モルホリノオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (dq, <i>J</i> = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.52 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 5H), 3.47 (s, 3H), 2.48-2.45(m, 1H), 2.39-2.33 (m, 6H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H); MS計算値:461.2; MS実測値:462.3 [M + 1]⁺; 464.3 [M + 2 + 1]⁺.</p>	20 30
AIA-246	 <p>5-アミノ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(3-オ</p>	40

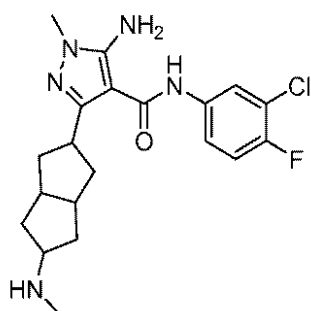
【表 6 - 3】

	<p>キソピペラジン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド MS計算値:465.2; MS実測値:466.1 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.09 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H).</p>	10
AIA-199	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値:488.2; MS実測値:489.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.79 (dd, J= 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.18 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 4H), 2.59-2.48 (m, 4H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H).</p>	20

【 0 1 5 9 】

【 化 1 4 5 】

AIA-102



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルアミノ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサ

50

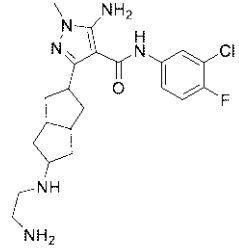
ミド。AIA-002 (300 mg、0.7 mmol) の $Ti(OiPr)_4$ (5 mL) 中溶液に、 $MeNH_2$ (100 mg、1.05 mmol) を加えた。混合物を 40 で 1 時間攪拌した。混合物を $MeOH$ (5 mL) で希釈し、 $NaBH_4$ (100 mg、1.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌を継続した。混合物を水でクエンチし、次いで濾過し、真空中で濃縮した。10 : 3 $H_2O/MeCN$ を使用して、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、粗製化合物 (200 mg、64.3%) を得た。この物質を分取 HPLC でさらに精製して、白色の固体として、5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(メチルアミノ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを生成した。¹H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): 8.94 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 8.8, 9.2$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 5H), 2.87 (s, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.48-1.46 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H); MS 計算値: 405.1; MS 実測値: 406.2 [M+1]⁺.

10

表7. 表7の化合物を5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(メチルアミノ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。

20

【表7-1】

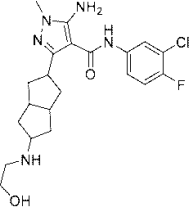
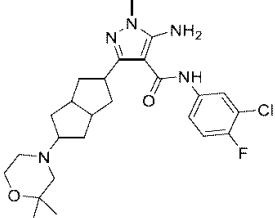
化合物	構造および特徴付け
AIA-160	

30

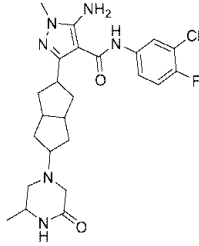
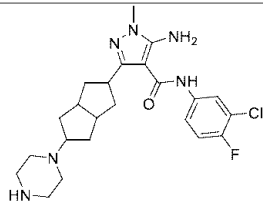
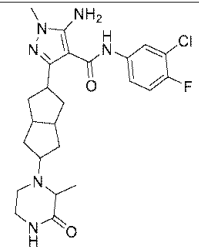
40

50

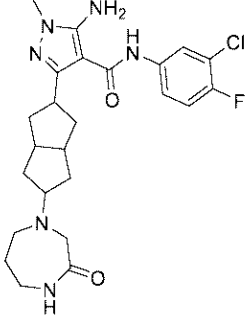
【表 7 - 2】

	<p>5-アミノ-3-(5-((2-アミノエチル)アミノ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 434.2, MS実測値: 435.3 [M+1]⁺。</p>	
AIA-103	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.96 (s, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.42–4.39 (m, 1H), 3.52–3.47 (m, 4H), 3.42–3.38 (m, 2H), 3.02–2.97 (m, 1H), 2.55–2.52 (m, 2H), 2.37–2.33 (m, 2H), 2.18–2.12 (m, 2H), 2.07–2.01 (m, 2H), 1.52–1.44 (m, 2H), 1.06–0.98 (m, 2H); MS計算値: 435.2, MS実測値: 436.3 [M+1]⁺。</p>	10 20
AIA-079	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 489.2; MS実測値: 490.3 [M+1]⁺。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.71 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.25–3.16 (m, 1H), 2.57–2.50 (m, 3H), 2.39–2.31 (m, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.15–2.09 (m, 2H), 1.84–1.76 (m, 2H), 1.37–1.30 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)</p>	30 40

【表 7 - 3】

AIA-202	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(3-メチル-5-オキソピペラジーン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 488.2; MS実測値: 489.4 [M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.89–7.87 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.53–3.47 (m, 4H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.01 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2.78–2.68 (m, 2H), 2.57–2.53 (m, 1H), 2.37–2.33 (m, 2H), 2.17–2.12 (m, 2H), 2.06–1.96 (m, 3H), 1.48–1.43 (m, 2H), 1.12–1.02 (m, 2H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).</p>	10
AIA-082	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(ピペラジーン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 460.2; MS実測値: 461.3 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.97 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52–7.49 (m, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.54–3.49 (m, 4H), 3.28–3.14 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44–2.22 (m, 6H), 2.17–2.09 (m, 2H), 2.04–2.01 (m, 2H), 1.48–1.39 (m, 2H), 1.10–1.07 (m, 2H).</p>	20 30
AIA-203	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(2-メチ</p>	40

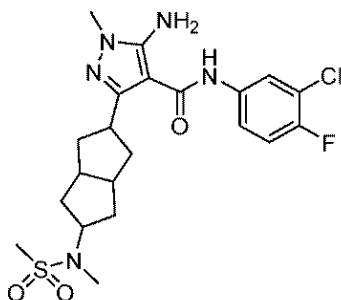
【表 7 - 4】

	<p>ル-3-オキソピペラジン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 488.2; MS実測値: 489.4 [M + 1]⁺。¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.90–7.87 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (2, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.35–7.30 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.53–3.50 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.19–3.14 (m, 2H), 3.04–2.95 (m, 2H), 2.80–2.75 (m, 1H), 2.60–2.56 (m, 1H), 2.43–2.30 (m, 2H), 2.15–2.12 (m, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.48–1.40 (m, 2H), 1.14–1.06 (m, 5H).</p>	10
AIA-211	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(3-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 488.2; MS実測値: 489.2 [M + 1]⁺;¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): 8.96 (s, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54–7.48 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.56–3.52 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.10–3.09 (m, 2H), 3.02–2.94 (m, 1H), 2.89–2.88 (m, 2H), 2.38–2.32 (m, 2H), 2.19–2.10 (m, 4H), 1.54 (s, 2H), 1.48–1.41 (m, 2H), 1.10–1.02 (m, 2H)</p>	20

【 0 1 6 0 】

【 化 1 4 6 】

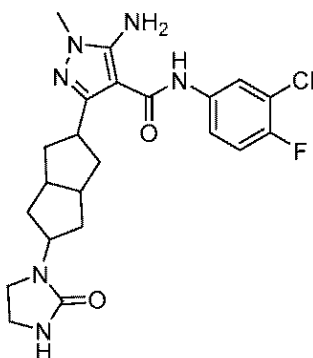
AIA-043



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (N 50

-メチルメチルスルホンアミド)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(メチルアミノ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(100mg、0.2mmol)のDCM(10mL)中溶液に、TEA(50mg、0.4mmol)およびMsCl(28mg、0.2mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をMeOHでクエンチし、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して、白色の固体として、5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(N-メチルメチルスルホンアミド)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(10.5mg、8.8%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.96 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.4, 2.8 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.34 (t, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H); MS計算値: 483.1; MS実測値: 484.2 [M+1]⁺。
【0161】
【化147】

AIA-047



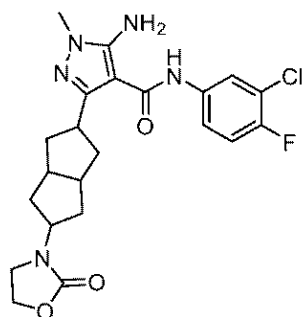
5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。5-アミノ-3-(5-(2-アミノエチル)アミノ)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(120mg、0.28mmol)、CDI(68mg、0.42mmol)およびDIPEA(108mg、0.84mmol)のDCM(10mL)中溶液を室温で終夜攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取HPLCで精製して、白色の固体として、5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(20mg、15%)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.96 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.32-3.17 (m, 7H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 2H); MS計算値: 460.2; MS実測値

: 461.3 [M+1]⁺.

【0162】

【化148】

AIA-046



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (110 mg、0.25 mmol)、CDI (62 mg、0.38 mmol) および DIPEA (97 mg、0.75 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を室温で終夜攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (20 mg、17%) を得た。¹H - NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8.99 (s , 1 H) , 7.91 (dd , J = 6.8 , 2.4 Hz , 1 H) , 7.54 - 7.50 (m , 1 H) , 7.35 (t , J = 9.2 Hz , 1 H) , 5.99 (s , 2 H) , 4.24 (t , J = 7.6 Hz , 2 H) , 4.02 - 3.97 (m , 1 H) , 3.58 - 3.48 (m , 6 H) , 2.44 - 2.40 (m , 2 H) , 2.22 - 2.16 (m , 2 H) , 1.93 - 1.87 (m , 2 H) , 1.54 - 1.47 (m , 2 H) , 1.43 - 1.35 (m , 2 H) ; MS 計算値 : 461.2 ; MS 実測値 : 462.3 [M+1]⁺.

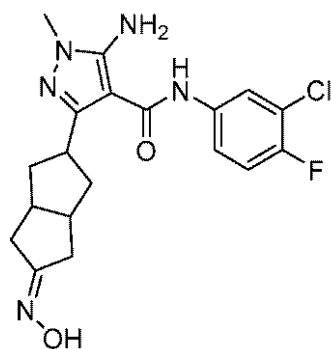
20

30

【0163】

【化149】

AIA-032



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (ヒドロキシイミノ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。AIA - 002 (800 mg、2.1 mmol) の混合溶媒 (THF : EtO

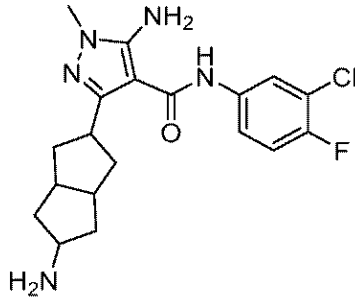
50

H = 10 : 10 mL) 中溶液に、NH₂OH · HCl (440 mg、6.3 mmol) および NaOAc (1.2 g、14.7 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。10 : 1 DCM / MeOH を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (ヒドロキシイミノ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (800 mg、96.0%) を得た。MS 計算値 : 405.1 ; MS 実測値 : 406.2 [M + 1]⁺。

【0164】

【化150】

AIA-073



10

20

5 - アミノ - 3 - (5 - アミノオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (ヒドロキシイミノ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (300 mg、0.4 mmol) の MeOH (15 mL) 中溶液に、NiCl₂ · 6H₂O (23 mg、0.08 mmol) を加えた。混合物を -30 で 0.5 時間攪拌した。これに NaBH₄ (94 mg、2 mmol) を加え、混合物を 1 時間攪拌し、室温に戻した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を真空中で濃縮して、淡黄色の固体として粗製化合物を得、これを分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - 3 - (5 - アミノオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (10 mg、収率 10%) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) :

30

8.96 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.49 - 3.33 (m, 5H), 3.14 - 3.11 (m, 1H), 2.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 2H); MS 計算値 : 391.1 ; MS 実測値 : 392.2 [M + 1]⁺。

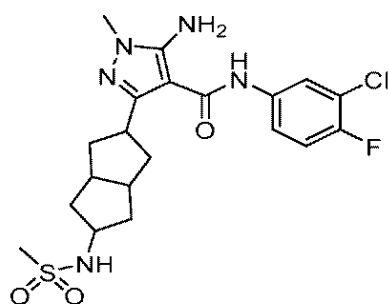
40

【0165】

50

【化 1 5 1】

AIA-042



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルスルホンアミド) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - 3 - (5 - アミノオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 0 0 m g 、 0 . 2 m m o l) の D C M (1 0 m L) 中溶液に、T E A (5 2 m g 、 0 . 4 m m o l) および M s C l (3 9 m g 、 0 . 2 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取 H P L C で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルスルホンアミド) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 9 . 3 m g 、 1 6 . 8 %) を得た。¹H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : p p m 8 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d d , J = 2 . 4 , 4 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (t , J = 8 . 8 , 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 0 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 5 . 9 7 (s , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 5 0 (m , 2 H) , 3 . 4 7 (s , 3 H) , 2 . 8 7 (s , 3 H) , 2 . 3 4 (t , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 2 . 2 0 - 2 . 1 1 (m , 4 H) , 1 . 4 8 - 1 . 4 0 (m , 2 H) , 1 . 2 3 - 1 . 1 6 (m , 2 H) ; M S 計算値 : 4 6 9 . 1 ; M S 実測値 : 4 7 0 . 2 [M + 1] ⁺ .

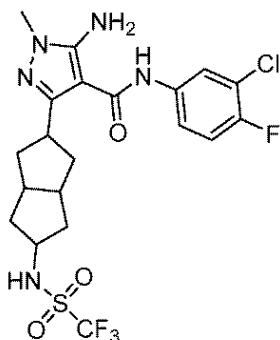
20

30

【 0 1 6 6 】

【化 1 5 2】

AIA-086



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - ((トリフルオロメチル) スルホンアミド) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。表題化合物を 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルスルホンアミド) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。¹H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 9 . 4 6

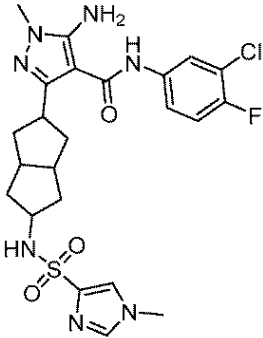
50

(s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.54 - 3.33 (m, 4H), 2.39 - 2.37 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H); MS計算値: 523.1; MS実測値: 524.2 [M+1]⁺.

【0167】

【化153】

AIA-087



10

20

アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(1-メチル-1H-イミダゾール)-4-スルホンアミド)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。表題化合物を5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(メチルスルホンアミド)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。MS計算値: 535.1; MS実測値: 536.2

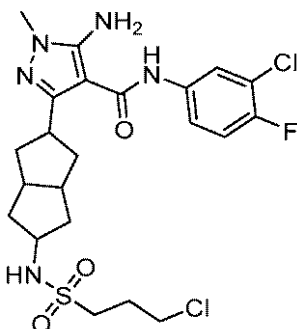
[M+1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.95 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (t, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 5H), 2.23 (t, J = 4.8, 8.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.37 (dd, J = 12.4, 12.0 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 12.0, 11.6 Hz, 2H).

30

【0168】

【化154】

中間体 106



40

50

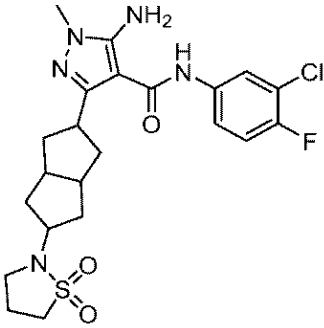
5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ((3 - クロロプロピル) スルホンアミド) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド : 表題化合物を 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルスルホンアミド) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。MS 計算値 : 531.1 ; MS 実測値 : 532.2 [M + 1] ⁺。

【 0 1 6 9 】

【 化 1 5 5 】

AIA-044

10



20

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ((3 - クロロプロピル) スルホンアミド) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (100 mg、0.2 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、NaH (13 mg、0.6 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (47.3 mg、収率 51%) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8.97 (s , 1H) , 7.90 (dd , J = 2.8 , 2.4 Hz , 1H) , 7.53 - 7.49 (m , 1H) , 7.34 (t , J = 9.2 , 9.2 Hz , 1H) , 5.97 (s , 2H) , 3.55 - 3.49 (m , 5H) , 3.17 - 3.13 (m , 4H) , 2.41 - 2.39 (m , 2H) , 2.21 - 2.14 (m , 4H) , 2.06 - 1.99 (m , 2H) , 1.52 - 1.44 (m , 2H) , 1.41 - 1.33 (m , 2H) ; MS 計算値 : 495.1 ; MS 実測値 : 496.2 [M + 1] ⁺

30

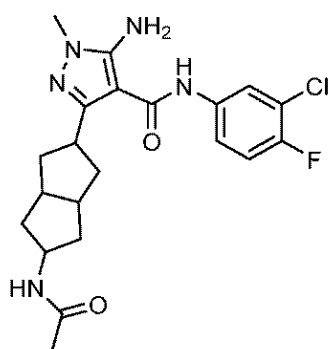
40

【 0 1 7 0 】

50

【化 1 5 6】

AIA-288



10

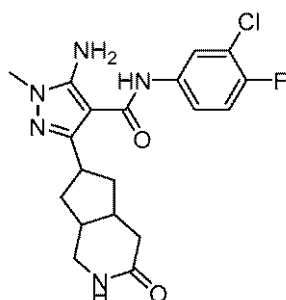
3 - (5 - アセトアミドオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。表題化合物を 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (メチルスルホンアミド) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.19 - 1.31 (2 H, m), 1.71 - 1.83 (2 H, m), 1.95 (3 H, s), 2.28 - 2.42 (4 H, m), 2.52 - 2.63 (2 H, m), 3.23 (1 H, dt, J = 11.30, 5.71 Hz), 3.58 (3 H, s), 4.24 - 4.37 (1 H, m), 5.25 (2 H, s), 5.49 - 5.58 (1 H, m), 7.11 (1 H, t, J = 8.77 Hz), 7.22 - 7.25 (2 H, m), 7.71 (1 H, dd, J = 6.39, 2.21 Hz); LCMS: 434.0 [M + 1]⁺.

20

【 0 1 7 1 】

【化 1 5 7】

AIA-033A, AIA-033B



30

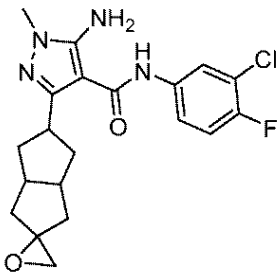
5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - オキソオクタヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1 (A I A - 0 3 3 A) およびジアステレオマー 2 (A I A - 0 3 3 B)。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (ヒドロキシミノ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (90 mg、0.22 mmol)、TsCl (90 mg、1.47 mmol)、Na₂CO₃ (90 mg、0.85 mmol) の H₂O (5 mL) / アセトン (5 mL) 中混合物を 80 で 4 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をキラル - HPLC で精製して、AIA-033A および AIA-033B を得た。白色の固体としての AIA-033-A (20 mg、収率 22%)。MS 計算値:

40

50

405.14; MS実測値: 406.3 [M+1]⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.95 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.42-2.41 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.29-1.27 (m, 1H). AIA-033-B (20 mg、収率22%) 白色の固体として。MS計算値: 405.14; MS実測値: 406.3 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.95 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.42-2.41 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 1H).
 【0172】
 【化158】

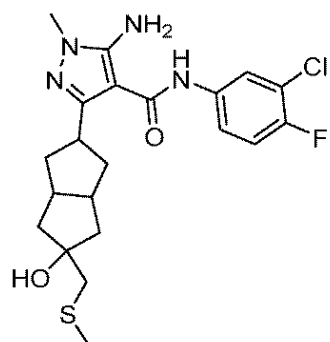
中間体 107



5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(ヘキサヒドロ-1'H-スピロ[オキシラン-2,2'-ペンタレン]-5'-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。カリウム2-メチルプロパン-2-オレート(230 mg、2.05 mmol)のTHF(30 mL)中溶液に、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム(450 mg、2.05 mmol)を加えた。混合物をN₂下、室温で1時間攪拌した。次いで、AIA-002(200 mg、0.53 mmol)を混合物に加え、N₂雰囲気下、60℃で5時間攪拌を継続した。溶媒を真空下で除去し、1:1酢酸エチル/石油エーテルを使用して、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(ヘキサヒドロ-1'H-スピロ[オキシラン-2,2'-ペンタレン]-5'-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(200 mg、96.6%)を得た。MS計算値: 404.1; MS実測値: 405.2 [M+1]⁺.
 【0173】

【化 1 5 9】

AIA-225



10

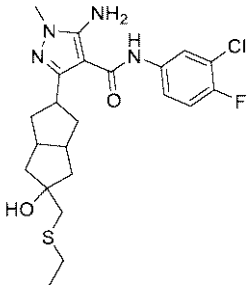
5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルチオメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [オキシラン - 2 , 2' - ペンタレン] - 5' - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (200 mg、0.495 mmol) の THF / H₂O (6 mL / 2 mL) 中溶液に、NaSMe (138.6 mg、1.98 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、3 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルチオメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (100 mg、44.7%) を得た。MS 計算値 : 452.1 ; MS 実測値 : 452.2 [M + 1]⁺。

20

表 8 . 表 8 の化合物を 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルチオメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。

【表 8 - 1】

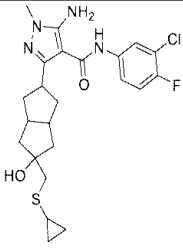
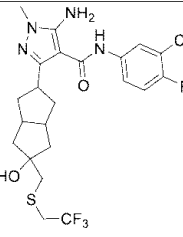
30

化合物	構造および特徴付け
中間体 108	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-((エチルチオ)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラ</p>

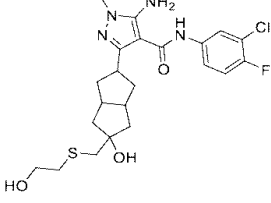
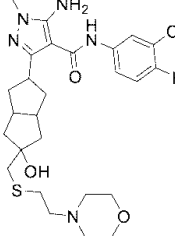
40

50

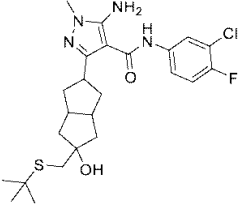
【表 8 - 2】

	ゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 466.1; MS実測値: 467.2 [M+1] ⁺ .	
中間体 109	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-((シクロプロピルチオ)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 478.2; MS実測値: 479.3 [M+H]⁺.</p>	10
AIA-258-1	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1. MS計算値: 520.1; MS実測値: 521.2 [M + H]⁺. AIA-258-1: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.58-3.45 (m, 6H), 2.86 (s, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 4H).</p>	20
AIA-258-2	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.54-3.46 (m, 5H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H).</p>	30
		40

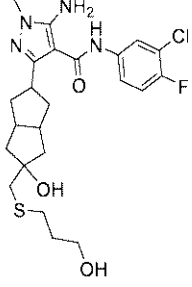
【表 8 - 3】

AIA-283-1	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(2-ヒドロキシ-5-(((2-ヒドロキシエチル)チオ)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1. MS計算値: 483.0; MS実測値: 484.1 [M + 1]⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.74-7.72 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 6H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H).</p>	10
AIA-283-2	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(2-ヒドロキシ-5-(((2-ヒドロキシエチル)チオ)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2. ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.94(s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.52-3.49 (m, 6H), 2.62-2.57 (m, 4H), 2.42 (s, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 2H).</p>	20
AIA-284-1	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(2-(モルホリノエチル)チオ)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1. MS計算値: 551.2; MS実測値: 552.3 [M + H]⁺. ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.56-3.53 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 8H), 2.15-</p>	30 40

【表 8 - 4】

	2.08 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 2H).	
AIA-284-2	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((2-モルホリノエチル)チオ)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H) 5.98 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.59-3.53 (m, 5H), 3.51-3.49 (s, 3H), 2.68-2.61 (m, 6H), 2.51-2.30 (m, 6H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.43-1.23 (m, 4H).</p>	10
AIA-262-1	 <p>5-アミノ-3-(5-((tert-ブチルチオ)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1. MS計算値: 494.19; MS実測値: 495.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.90-7.93(dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.66-2.51 (m, 4H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 4H), 1.24 (s, 9H).</p>	20
AIA-262-2	<p>5-アミノ-3-(5-((tert-ブチルチオ)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2. ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 7.92-7.90 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.72-1.34 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).</p>	30 40

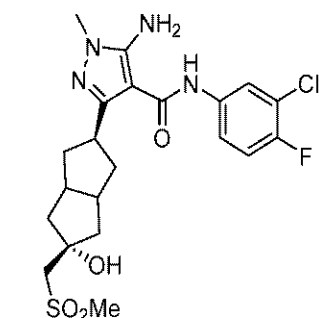
【表 8 - 5】

<p>AIA-295-2A</p>	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((3-ヒドロキシプロピル)チオ)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド ジアステレオマー1. MS計算値: 496.17; MS実測値: 497.13 [M+H]⁺.</p>	10
<p>AIA-295-2B</p>	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((3-ヒドロキシプロピル)チオ)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド ジアステレオマー2. MS計算値: 496.17; MS実測値: 497.13 [M+H]⁺.</p>	20

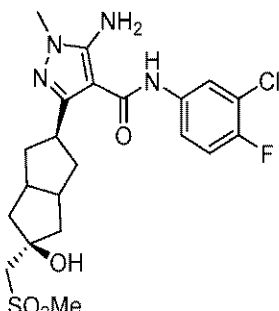
【 0 1 7 4 】

【 化 1 6 0 】

AIA-227-1, AIA-227-2



CP-AIA-227-1



CP-AIA-227-2

30

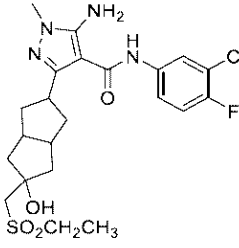
5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((2 r , 5 r) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニルメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 2 2 7 - 1) および 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((2 s , 5 s) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニルメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 2 2 7 - 2) 。 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルチオメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) の D C M (5 m L) 中溶液に、 m - C P B A (1 1 4 . 8 m g 、 0 . 6 6 m m o l) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、 3 : 1 D C M / M e O H を使用して、粗材料をシリカゲルカラムクロマトグラフ

50

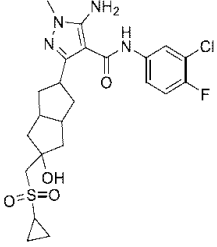
イーで精製して、白色の固体として、A I A - 2 2 7 (4 0 m g 、 3 7 . 3 %) を得た。M S 計算値：4 8 4 . 1 ; M S 実測値：4 8 4 . 3 [M + 1] ⁺。A I A - 2 2 7 を S F C で分離して、白色の固体としてA I A - 2 2 7 - 1 (4 m g)、および白色の固体としてA I A - 2 2 7 - 2 (4 m g) を得た。A I A - 2 2 7 - 1 : ¹ H - N M R (D M S O , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 7 (s , 2 H) , 4 . 7 9 (s , 1 H) , 3 . 5 9 - 3 . 5 3 (m , 1 H) , 3 . 4 9 (s , 3 H) , 3 . 3 5 (s , 2 H) , 2 . 9 7 (s , 3 H) , 2 . 6 7 - 2 . 6 0 (m , 2 H) , 2 . 1 8 - 2 . 1 2 (m , 2 H) , 2 . 0 7 - 2 . 0 2 (m , 2 H) , 1 . 4 5 - 1 . 3 6 (m , 4 H) . A I A - 2 2 7 - 2 : ¹ H - N M R (D M S O , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 2 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 7 (s , 2 H) , 4 . 8 7 (s , 1 H) , 3 . 4 9 (s , 3 H) , 3 . 4 3 - 3 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 2 5 (s , 2 H) , 2 . 9 7 (s , 3 H) , 2 . 4 9 (s , 2 H) , 2 . 1 5 - 2 . 0 9 (m , 2 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 7 (m , 2 H) , 1 . 7 3 - 1 . 6 0 (m , 4 H) .

表 9 . 表 9 の化合物を 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((2 r , 5 r) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニルメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 2 2 7 - 1) および 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((2 s , 5 s) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニルメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (A I A - 2 2 7 - 2) について記載されている手順に従い合成した。

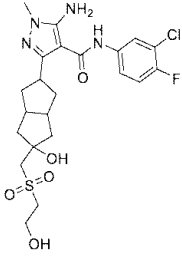
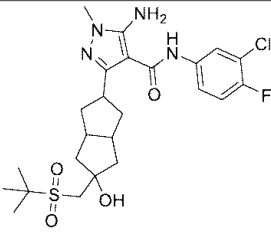
【表 9 - 1】

化合物	構造および特徴付け
AIA-250-1	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-((エチルスルホニル)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1。¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.91 (dd, J= 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J= 9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.11 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 4H), 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3H).</p>

【表 9 - 2】

AIA-250-2	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-((エチルスルホニル)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2。¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J= 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J= 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.11 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.20 (t, J= 7.6 Hz, 3H).</p>	10
AIA-252-1	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-((シクロプロピルスルホニル)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1。 ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.90-7.93 (dd, J= 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.35 (t, J= 9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 4H), 0.97 (d, J= 6.4 Hz, 4H).</p>	20
AIA-252-2	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-((シクロプロピルスルホニル)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2。 MS計算値: 510.2; MS実測値: 511.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.92 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J= 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 0.96 (d, J= 6.0 Hz, 4H).</p>	30 40

【表 9 - 3】

AIA-266-1	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((2-ヒドロキシエチル)スルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1。MS計算値:515.0; MS実測値:515.15 [M + 1]⁺; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.96 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.02 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.28 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.17-2.01 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 4H).</p>	10
AIA-266-2	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((2-ヒドロキシエチル)スルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2。MS計算値:515.0; MS実測値:515.15 [M + 1]⁺; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 5H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 4H).</p>	20
AIA-260-1	 <p>5-アミノ-3-(5-((tert-ブチルスルホニル)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1。MS計算値:526.18; MS実測値:527.2 [M+H]⁺; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p>	30 40

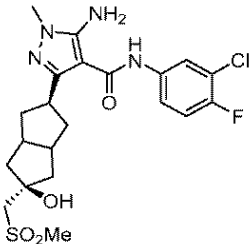
【表 9 - 4】

	δ 7.68–7.66 (dd, $J=6.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.04 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.24–3.20 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.88–2.83 (m, 2H), 2.36–2.28 (m, 4H), 1.70–1.51 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).	
AIA-260-2	5-アミノ-3-(5-((tert-ブチルスルホニル)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2。MS計算値: 526.18; MS実測値: 527.2 [M+H] ⁺ . ¹ H-NMR ((CD ₃) ₂ CO, 400 MHz): δ 8.14 (s, 1H), 8.03–8.00 (dd, $J=6.8, 2.4$ Hz, 2H), 7.58–7.54 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.45–3.39 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.71–2.69 (m, 2H), 2.32–2.26 (m, 2H), 2.17–2.11 (m, 2H), 2.01–1.85 (m, 2H), 1.88–1.83 (dd, $J=13.2, 2.8$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).	10 20

【 0 1 7 5 】

【 化 1 6 1 】

AIA-227-2



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((2 s , 5 s) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニルメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの代替の合成。ジメチルスルホン (77 . 0 g 、 818 . 7 mmol) の THF (800 mL) 中溶液に、 n - BuLi (327 . 5 mL 、 818 . 7 mmol 、 2 . 5 M) を - 78 で滴下添加した。得られた溶液を - 20 に温め、1時間攪拌した。反応物を - 78 に冷却し、AIA-002 (40 . 0 g 、 102 . 3 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1200 mL) 中溶液を2時間にわたり加えた。混合物を室温に温め、追加の4時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (200 mL) でクエンチした。溶媒を除去し、これに続いて水で希釈し、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。DCM中0~5%メタノールを使用して、粗生成物をカラムクロマトグラフィーおよび塩基性分取HPLCで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((2 s , 5 s) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニルメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1

10

20

30

40

50

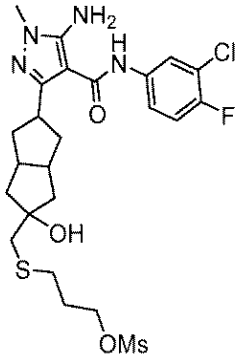
H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (26.0 g、52.4%) を得た。MS 計算値 : 484.1, MS 実測値 : 485.2 [M + 1] + ; ¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 8.96 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 4H) .

【 0 1 7 6 】

10

【 化 1 6 2 】

中間体 110



20

3 - (((5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) メチル) チオ) プロピルメタンスルホネートジアステレオマー 1。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ((3 - ヒドロキシプロピル) チオ) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドジアステレオマー 1 (A I A - 295 - 2 A) (198.8 mg、0.4 mmol) の D C M (15 mL) 中溶液に、T E A (121.4 mg、1.2 mmol) および M s C l (91.6 mg、0.8 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を H₂O でクエンチし、D C M で抽出した。有機層を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、3 - (((5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) メチル) チオ) プロピルメタンスルホネートジアステレオマー 1 (200.0 mg、86.9%) を得た。MS 計算値 : 574.15 ; MS 実測値 : 575.2 [M + 1] + .

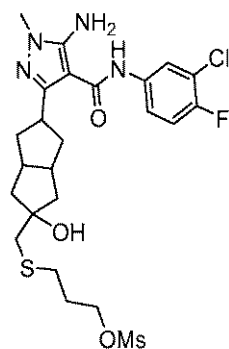
30

【 0 1 7 7 】

40

【化 1 6 3】

中間体 111



10

3 - (((5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) メチル) チオ) プロピルメタンスルホネートジアステレオマー 2。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (((3 - ヒドロキシプロピル) チオ) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドジアステレオマー 2 (A I A - 2 9 5 - 2 B) (4 5 2 . 3 m g 、 0 . 9 1 m m o l) の D C M (1 5 m L) 中溶液に、T E A (2 7 6 . 2 m g 、 2 . 7 3 m m o l) および M s C l (2 0 8 . 5 m g 、 1 . 8 2 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を H₂O でクエンチし、D C M で抽出した。有機層を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、3 - (((5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) メチル) チオ) プロピルメタンスルホネートジアステレオマー 2 (4 6 0 . 0 m g 、 8 7 . 9 %) を得た。M S 計算値 : 5 7 4 . 1 5 ; M S 実測値 : 5 7 5 . 2 [M + 1]⁺。

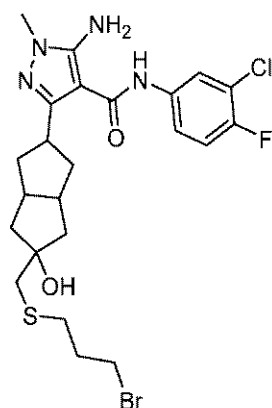
20

【 0 1 7 8 】

【化 1 6 4】

30

中間体 112



40

5 - アミノ - 3 - (5 - (((3 - プロモプロピル) チオ) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1。3 - (((5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) メチル) チオ) プロピルメタンスルホネートジアステレオマー 1 (2 0 1 . 3 m g 、 0

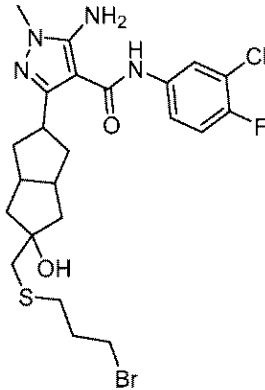
50

． 3 5 m m o l) および L i B r (7 6 . 4 m g 、 0 . 8 8 m m o l) の N M P 中混合物を 8 0 で攪拌した。反応の完了後、混合物を分取 H P L C で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - 3 - (5 - ((3 - プロモプロピル) チオ) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (1 2 0 m g 、 6 1 . 2 %) を得た。M S 計算値 : 5 5 8 . 0 9 ; M S 実測値 : 5 5 9 . 1 3 [M + 1] ⁺。

【 0 1 7 9 】

【 化 1 6 5 】

中間体 113



10

20

5 - アミノ - 3 - (5 - ((3 - プロモプロピル) チオ) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 2。3 - (((5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) メチル) チオ) プロピルメタンスルホネート) ジアステレオマー 2 (4 6 0 . 1 m g 、 0 . 8 m m o l) および L i B r (1 7 3 . 7 m g 、 2 . 0 m m o l) の N M P 中混合物を 8 0 で攪拌した。反応の完了後、混合物を分取 H P L C で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - 3 - (5 - ((3 - プロモプロピル) チオ) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 2 (2 0 0 m g 、 4 4 . 6 %) を得た。M S 計算値 : 5 5 8 . 0 9 ; M S 実測値 : 5 5 9 . 1 [M + 1] ⁺、5 6 1 . 2 [M + 2 + H] ⁺。

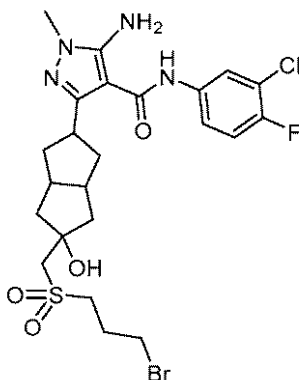
30

40

【 0 1 8 0 】

【 化 1 6 6 】

中間体 114



50

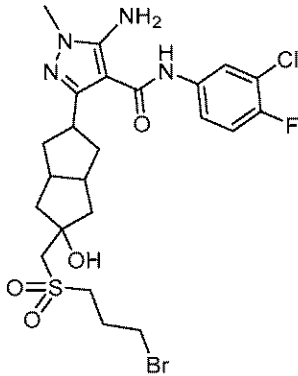
5 - アミノ - 3 - (5 - (((3 - ブロモプロピル) スルホニル) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1。5 - アミノ - 3 - (5 - (((3 - ブロモプロピル) チオ) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (117.6 mg、0.21 mmol) および m - CPBA (108.7 mg、0.63 mmol) の DCM 中混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を NaHCO₃ でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - 3 - (5 - (((3 - ブロモプロピル) スルホニル) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (60 mg、48.3%) を得た。MS 計算値 : 590.08 ; MS 実測値 : 591.13 [M + 1]⁺。

10

【 0 1 8 1 】

【 化 1 6 7 】

中間体 115



20

5 - アミノ - 3 - (5 - (((3 - ブロモプロピル) スルホニル) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 2。5 - アミノ - 3 - (5 - (((3 - ブロモプロピル) チオ) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (117.6 mg、0.21 mmol) および m - CPBA (108.7 mg、0.63 mmol) の DCM 中混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を NaHCO₃ でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - 3 - (5 - (((3 - ブロモプロピル) スルホニル) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (150 mg、72.4%) を得た。MS 計算値 : 590.08 ; MS 実測値 : 591.1 [M + 1]⁺、593.2 [M + 2 + H]⁺。

30

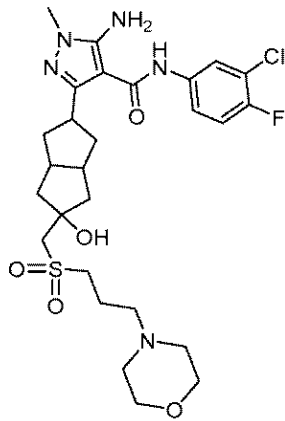
40

【 0 1 8 2 】

50

【化 1 6 8】

AIA-295-1



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (((3 - モルホリノプロピル) スルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1 (A I A - 2 9 5 - 1)。5 - アミノ - 3 - (5 - (((3 - プロモプロピル) スルホニル) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (5 0 . 0 m g、0 . 0 8 m m o l)、モルホリン (1 4 . 0 m g、0 . 1 6 m m o l) および K_2CO_3 (2 2 . 1 m g、0 . 1 6 m m o l) の A C N 中混合物を 8 0 で攪拌した。反応の完了後、混合物を H_2O でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (((3 - モルホリノプロピル) スルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (A I A - 2 9 5 - 1) (1 0 . 0 m g、2 1 . 3 %) を得た。MS 計算値 : 5 9 7 . 2 2 ; MS 実測値 : 5 9 8 . 2 2 [M + 1] ⁺ ; ¹H NMR (DMSO - d₆, 4 0 0 M H z) of A I A - 2 9 5 - 1 : 8 . 9 5 (s, 1 H), 7 . 9 2 - 7 . 9 0 (m, 1 H), 7 . 5 3 - 7 . 5 1 (m, 1 H), 7 . 3 8 - 7 . 3 3 (t, J = 8 . 6 H z, 1 H), 5 . 9 8 (s, 2 H), 4 . 8 9 (s, 1 H), 3 . 6 0 (s, 4 H), 3 . 6 0 (s, 3 H), 3 . 4 2 - 3 . 3 8 (m, 1 H), 3 . 2 8 - 3 . 1 0 (m, 4 H), 2 . 6 4 - 2 . 5 7 (m, 2 H), 2 . 4 2 - 2 . 3 3 (m, 6 H), 2 . 1 4 - 2 . 1 1 (m, 2 H), 2 . 0 3 - 1 . 9 6 (m, 2 H), 1 . 8 7 - 1 . 8 3 (m, 2 H), 1 . 7 3 - 1 . 5 8 (m, 4 H) .

20

30

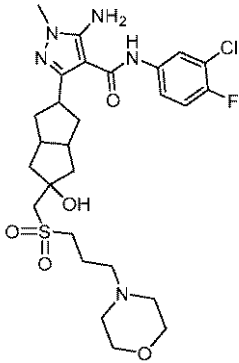
【 0 1 8 3】

40

50

【化 1 6 9】

AIA-295-B



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (((3 - モルホリノプロピル) スルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 2 (A I A - 2 9 5 - B)。5 - アミノ - 3 - (5 - (((3 - ブロモプロピル) スルホニル) メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1

20

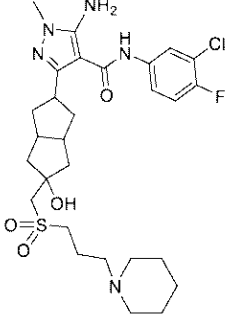
2 (5 0 . 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l)、モルホリン (1 4 . 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) および K_2CO_3 (2 2 . 1 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の A C N 中混合物を 8 0 で攪拌した。反応の完了後、混合物を H_2O でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を減圧下で除去し、残渣を分取HPLCで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (((3 - モルホリノプロピル) スルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (A I A - 2 9 5 - B) (3 3 m g 、 5 5 . 2 %) を得た。MS計算値：597.22；MS実測値：598.2 [M + 1] ⁺；¹H NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 2 . 4 H z , 6 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 7 (s , 2 H) , 4 . 7 8 (s , 1 H) , 3 . 5 7 - 3 . 5 4 (m , 5 H) , 3 . 4 9 (s , 3 H) , 3 . 3 2 (b r s , 2 H) , 3 . 1 6 - 3 . 1 2 (m , 2 H) , 2 . 6 3 - 2 . 6 1 (m , 2 H) , 2 . 3 6 - 2 . 3 3 (m , 6 H) , 2 . 1 8 - 2 . 1 1 (m , 2 H) , 2 . 0 6 - 2 . 0 1 (m , 2 H) , 1 . 8 5 - 1 . 8 1 (m , 2 H) , 1 . 4 7 - 1 . 3 6 (m , 4 H) .

30

表 1 0 . 表 1 0 の化合物を 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (((3 - モルホリノプロピル) スルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 および 2 について記載されている手順に従い合成した。

40

【表 1 0 - 1】

化合物	構造および特徴付け
AIA-349	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)スルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、ジアステレオマー1. (AIA-349). MS計算値: 595.24; MS実測値: 596.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.91 (s, 1H), 7.89 (dd, J=2.8 Hz, 7.2Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.32 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.40-3.34(m, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 6H), 2.13-2.08 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 4H), 1.35-1.34 (m, 2H).</p>

10

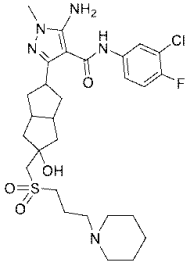
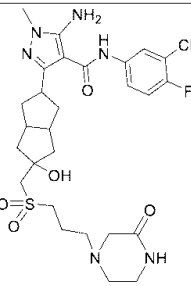
20

30

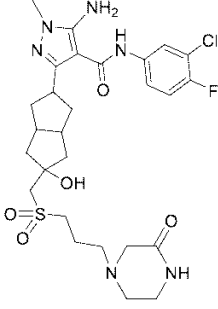
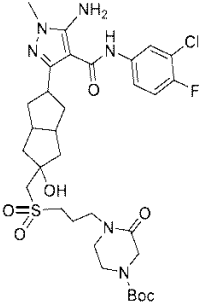
40

50

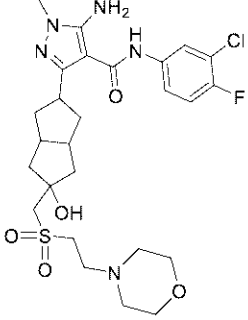
【表 1 0 - 2】

AIA-349-B	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((3-ピペリジン-1-イル)プロピル)スルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、ジアステレオマー2. (AIA-349-B). MS計算値: 595.24; MS実測値: 596.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.91 (dd, J=2.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.35 (s, J=9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.56-3.55 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.33 (brs, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 6H), 2.16-2.13 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 10H).</p>	10 20
AIA-350	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((3-(3-オキソピペラジン-1-イル)プロピル)スルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1 (AIA-350). MS計算値: 610.21; MS実測値: 611.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (dd, J=2.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.19 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47-3.37(m, 2H), 3.25 (brs, 6H), 3.12 (s, 2H), 2.69-2.63 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.18-2.13(m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 4H).</p>	30 40

【表 10 - 3】

<p>AIA-350-b</p>	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((3-(3-オキソピペラジン-1-イル)プロピル)スルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2 (AIA-350-b): MS計算値: 610.21; MS実測値: 611.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 7.90 (dd, J=2.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.63-2.62 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 4H).</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>AIA-351-1</p>	 <p>tert-ブチル4-(3-(((5-(5-アミノ-4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)メチル)スルホニル)プロピル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート。ジアステレオマー1 (AIA-351-1). MS計算値: 710.27; MS実測値: 711.3 [M+1]⁺.</p>	<p>30</p> <p>40</p>

【表 1 0 - 4】

<p>AIA-269-1</p>	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((2-モルホリノエチル)スルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1。(AIA-269-1): MS計算値: 583.20; MS実測値: 584.20 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.80 (dd, J = 6.4, 2.4, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.18 (t, J = 9.2, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 7H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 7H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 4H).</p>
------------------	---

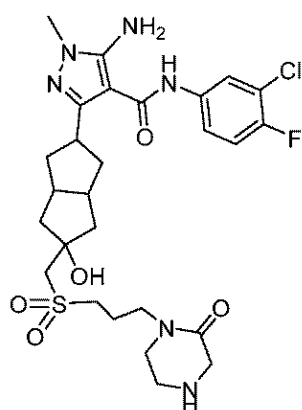
10

20

【 0 1 8 4】

【 化 1 7 0】

AIA-351-A



30

40

5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(((3-(2-オキソピペラジン-1-イル)プロピル)スルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。tert-ブチル 4-(3-(((5-(5-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)メチル)スルホニル)プロピル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート、ジアステレオマー1 (50.0 mg、0.08 mmol) の HCl / CH₃OH (5 mL) 中溶液を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5

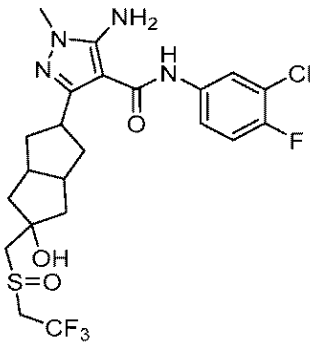
50

- (((3 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) プロピル) スルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (10 . 0 m g 、 47 . 6 %) を得た。MS 計算値 : 610 . 21 ; MS 実測値 : 611 . 1 [M + 1] ⁺ ; ¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8 . 92 (s , 1 H) , 7 . 89 (d d , J = 2 . 8 Hz , 7 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 51 - 7 . 47 (m , 1 H) , 7 . 33 (t , J = 5 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 95 (s , 2 H) , 4 . 96 - 4 . 94 (m , 1 H) , 4 . 87 (s , 1 H) , 3 . 47 (s , 3 H) , 3 . 45 - 3 . 36 (m , 3 H) , 3 . 33 - 3 . 32 (m , 1 H) , 3 . 29 - 3 . 28 (m , 1 H) , 3 . 18 - 3 . 12 (m , 5 H) , 2 . 83 - 2 . 82 (m , 2 H) , 2 . 47 (b r s , 2 H) , 2 . 14 - 2 . 09 (m , 2 H) , 2 . 02 - 1 . 93 (m , 2 H) , 1 . 70 - 1 . 59 (m , 4 H) , 1 . 16 (d , J = 6 . 8 Hz , 3 H) .

【 0 1 8 5 】

【 化 1 7 1 】

AIA-259-A, AIA-259-B



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((2 r , 5 r) - 5 - ヒドロキシ - 5 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルフィニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドジアステレオマー 1 (A I A - 2 5 9 - A) 、 ジアステレオマー 2 (A I A - 2 5 9 - B) 。 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チオ) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 1 (100 m g 、 0 . 2 m m o l) の乾燥 DCM (10 m L) 中溶液に、m - C P B A (99 m g 、 0 . 6 m m o l) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 H P L C で精製して、A I A - 2 5 9 - 1 を得た。これをキラル - H P L C でさらに精製して、A I A - 2 5 9 - A (9 m g) および A I A - 2 5 9 - B (12 m g) を得た。A I A - 2 5 9 - A : ¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8 . 95 (s , 1 H) , 7 . 91 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 54 - 7 . 51 (m , 1 H) , 7 . 35 (t , J = 9 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 98 (s , 2 H) , 4 . 91 (s , 1 H) 4 . 06 - 3 . 89 (m , 2 H) , 3 . 59 - 3 . 56 (m , 1 H) , 3 . 49 (s , 3 H) , 3 . 16 (d d , J = 28 . 8 , 13 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 68 - 2 . 62 (m , 2 H) , 2 . 18 - 2 . 14 (m , 2 H) , 2 . 08 - 2 . 00 (m , 1 H) , 1 . 92 - 1 . 89 (m , 1 H) 1 . 49 - 1 . 37 (m , 4 H) 。 A I A - 2 5 9 - B : ¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8 . 95 (s , 1 H) , 7 . 91 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 54 - 7 . 50 (m , 1 H) , 7 . 35 (t , J = 9 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 98 (s , 2 H) , 4 . 91 (

10

20

30

40

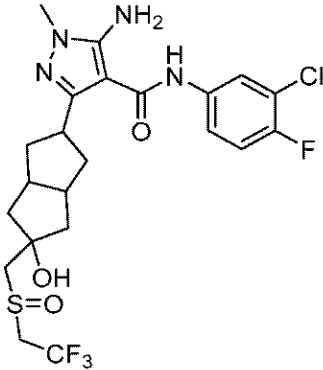
50

s, 1H) 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.58 - 3.56 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.18 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 4H).

【0186】

【化172】

AIA-259-C, AIA-259-D



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ((2 r , 5 r) - 5 - ヒドロキシ - 5 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルフィニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドジアステレオマー 3 (A I A - 2 5 9 - C)、ジアステレオマー 4 (A I A - 2 5 9 - D)。

20

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チオ) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、ジアステレオマー 2 (200 mg、0.4 mmol) の乾燥 DCM (10 mL) 中溶液に、m - CPBA (331 mg、1.9 mmol) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。出発材料が完全に消費された後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC で精製して、AIA - 259 - 2 を得、これをキラル - HPLC でさらに精製して、AIA - 259 - C (6 mg) および

30

AIA - 259 - D (6 mg) を得た。AIA - 259 - C : $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8.96 (s , 1 H) , 7.92 (dd , J = 7.2 , 2.8 Hz , 1 H) , 7.54 - 7.50 (m , 1 H) , 7.35 (t , J = 9.2 Hz , 1 H) , 5.98 (s , 2 H) , 4.99 (s , 1 H) 4.05 - 3.90 (m , 2 H) , 3.49 (s , 3 H) , 3.45 - 3.39 (m , 1 H) , 3.10 (dd , J = 16.8 , 13.2 Hz , 2 H) , 2.33 - 2.32 (m , 2 H) , 2.14 - 2.12 (m , 2 H) , 2.07 - 2.02 (m , 1 H) , 1.89 - 1.82 (m , 1 H) , 1.69 - 1.56 (m , 4 H) .

AIA - 259 - D : $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8.96 (s , 1 H) , 7.91 (dd , J = 6.8 , 2.4 Hz , 1 H) , 7.54 - 7.50 (m , 1 H) , 7.35 (t , J = 9.2 Hz , 1 H) , 5.98 (s , 2 H) , 4.99 (s , 1 H) 4.02 - 3.90 (m , 2 H) , 3.49 (s , 3 H) , 3.44 - 3.37 (m , 1 H) , 3.10 (dd , J = 16.8 , 13.6 Hz , 2 H) , 2.44 - 2.33 (m , 2 H) , 2.14 - 2.12 (m , 2 H) , 2.07 - 2.02 (m , 1 H) , 1.88 - 1.82 (m , 1 H) , 1.69 - 1.56 (m , 4 H) .

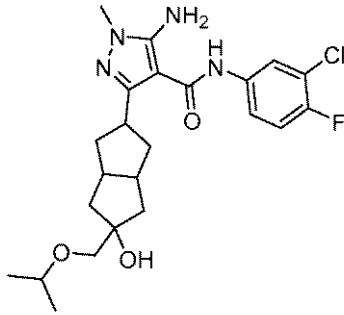
40

【0187】

50

【化 1 7 3】

AIA-339-1, AIA-339-2



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (イソプロポキシメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1 (A I A - 3 3 9 - 1)、ジアステレオマー 2 (A I A - 3 3 9 - 2)。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 ' H - スピロ [オキシラン - 2 , 2 ' - ペンタレン] - 5 ' - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (4 2 0 m g 粗製、1 . 0 m m o l) およびナトリウムプロパン - 2 - オレート (4 1 0 m g、5 . 0 m m o l) の *i* P r O H (2 0 m L) 中混合物を還流状態で終夜攪拌した。反応混合物を分取 H P L C で精製して、白色の固体として A I A - 3 3 9 - 1 (9 m g、2 %)、および白色の固体として化合物 A I A - 3 3 9 - 2 (1 0 m g、2 %) を得た。A I A - 3 3 9 - 1 :

20

M S 計算値 : 4 6 4 . 2 0 ; M S 実測値 : 4 6 5 . 3 [M + H] ⁺ . ¹ H - N M R (d ₆ - D M S O , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 3 3 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 0 7 (s , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 4 5 (m , 5 H) , 3 . 2 0 (s , 2 H) , 2 . 6 3 - 2 . 6 0 (m , 2 H) , 2 . 1 3 - 2 . 0 9 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 3 9 - 1 . 3 4 (m , 4 H) , 1 . 0 5 (d , J = 6 . 0 H z , 6 H) . A I A - 3 3 9 - 2 :

30

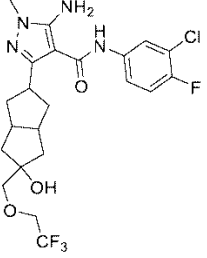
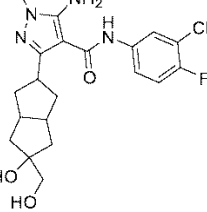
M S 計算値 : 4 6 4 . 2 0 ; M S 実測値 : 4 6 5 . 3 [M + H] ⁺ . ¹ H - N M R (d ₆ - D M S O , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 6 (m , 1 H) , 7 . 3 2 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 1 3 (s , 1 H) , 3 . 5 1 - 3 . 4 7 (m , 4 H) , 3 . 3 8 - 3 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 1 5 (s , 2 H) , 2 . 4 0 - 2 . 3 9 (m , 2 H) , 2 . 1 3 - 2 . 0 6 (m , 2 H) , 1 . 8 0 - 1 . 8 6 (m , 2 H) , 1 . 7 2 - 1 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 3 4 - 1 . 3 0 (m , 2 H) , 1 . 0 5 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H) .

表 1 1 . 表 1 1 の化合物を 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (イソプロポキシメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。

40

50

【表 1 1 - 1】

化合物	構造および特徴付け
AIA-254	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-((2s,5s)-5-ヒドロキシ-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド MS計算値:504.1; MS実測値:505.1[M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.08 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.41-1.36 (m, 2H);</p>
AIA-168-A	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1 (AIA-168-A). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.92 (brs, 1H), 7.89 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.33 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (brs, 2H), 4.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.50-3.47 (m, 4H), 3.22 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 4H). AIA-168-A MS計算値:422.2; MS実測値:423.3 [M + 1]⁺.</p>

10

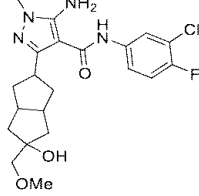
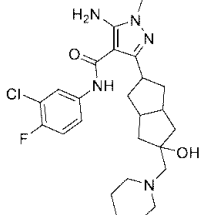
20

30

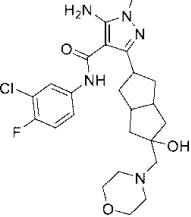
40

50

【表 1 1 - 2】

AIA-168-B	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2 (AIA-168-B)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.90 (brs, 1H), 7.89 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.92 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.00 (brs, 2H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07 (brs, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 2H).</p>		10
AIA-225-A	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(メキシメチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1。¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 2.4, 2.8 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 4H).</p>		20
AIA-225-B	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(メキシメチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2。¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 2.8, 2.8 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15(s, 2H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.37 (dd, J = 2.8, 3.2 Hz, 2H).</p>		30
AIA-363-1			40

【表 1 1 - 3】

	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-イルメチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー1 (AIA-363-1) ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆ 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i>= 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.33 (t, <i>J</i>= 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 4H), 2.25 (s, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 10H).</p>	10
AIA-363-2	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-イルメチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。ジアステレオマー2 (AIA-363-2) ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆ 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i>= 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.34 (t, <i>J</i>= 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 6H), 2.20 (s, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.35-1.31 (m, 4H).</p>	20
AIA-364-1	<div style="text-align: center;">  </div> <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(モルホリノメチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド ジアステレオマー1 (AIA-364-1). ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆ 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i>= 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.33 (t, <i>J</i>= 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.53-3.50 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.45-2.44 (m, 4H), 2.31-2.30 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 4H).</p>	30
AIA-364-2	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(モルホリノメチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド ジアステレオマー2 (AIA-364-2). ¹H NMR</p>	40

【表 1 1 - 4】

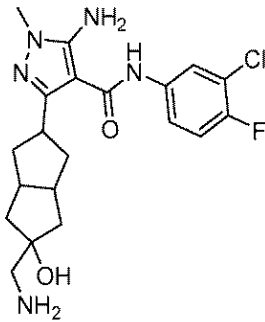
	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.55–3.52 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.42–3.37 (m, 1H), 2.49–2.46 (m, 4H), 2.36–2.32 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.16–2.11 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 2H), 1.66–1.58 (m, 2H), 1.37–1.32 (m, 2H).
--	--

10

【 0 1 8 8 】

【 化 1 7 4 】

AIA-217-3



20

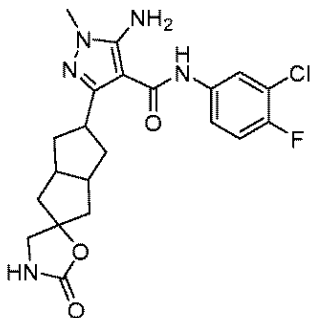
5 - アミノ - 3 - (5 - (アミノメチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 ' H - スピロ [オキシラン - 2 , 2 ' - ペンタレン] - 5 ' - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 0 0 m g 、 0 . 4 9 5 m m o l) の T H F (5 m L) 中溶液に、N H ₄ O H (5 m L) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、酢酸エチルを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - 3 - (5 - (アミノメチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (8 0 m g 、 3 8 . 4 %) を得た。MS 計算値 : 4 2 1 . 1 ; MS 実測値 : 4 2 2 . 3 [M + 1] ⁺

30

【 0 1 8 9 】

【 化 1 7 5 】

AIA-218-1 および AIA-218-2



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (2 - オキ 50

ソヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [オキサゾリジン - 5 , 2' - ペンタレン] - 5' - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1 (CP - A I A - 2 1 8 - 1)。ジアステレオマー 2 (CP - A I A - 2 1 8 - 2) : 5 - アミノ - 3 - (5 - (アミノメチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (8 0 m g , 0 . 1 9 m m o l) の D C M (6 m L) 中溶液に、C D I (4 3 m g , 0 . 2 6 6 m m o l) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、D C M / M e O H = 3 / 1 を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、CP - A I A - 2 1 8 (4 0 m g , 4 7 . 1 %) を得た。MS 計算値 : 4 4 7 . 1 ; MS 実測値 : 4 4 8 . 2 [M + 1] ⁺。CP - A I A - 2 1 8 を S F C で分離して、白色の固体として CP - A I A - 2 1 8 - 1 (4 m g)、および白色の固体として CP - A I A - 2 1 8 - 2 (4 m g) を得た。CP - A I A - 2 1 8 - 1 : ¹H - NMR (D M S O , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d d , J = 2 . 4 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 5 . 9 8 (s , 2 H) , 3 . 6 2 - 3 . 5 6 (m , 1 H) , 3 . 4 9 (s , 3 H) , 3 . 3 8 (s , 2 H) , 2 . 6 7 - 2 . 6 1 (m , 2 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 0 (m , 4 H) , 1 . 5 5 (d d , J = 8 . 0 , 7 . 2 H z , 2 H) , 1 . 5 0 - 1 . 4 2 (m , 2 H)。CP - A I A - 2 1 8 - 2 : ¹H - NMR (D M S O , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 2 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 5 . 9 8 (s , 2 H) , 3 . 5 1 (s , 3 H) , 3 . 4 2 - 3 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 3 4 (s , 2 H) , 2 . 5 5 (s , 2 H) , 2 . 2 0 - 2 . 1 3 (m , 2 H) , 1 . 9 1 (d d , J = 8 . 8 , 8 . 0 H z , 2 H) , 1 . 8 0 - 1 . 7 6 (m , 2 H) , 1 . 6 4 - 1 . 5 6 (m , 2 H)。

10

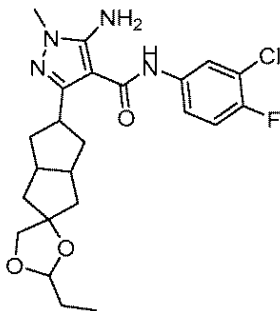
20

【 0 1 9 0 】

【 化 1 7 6 】

AIA-255-3およびAIA-255-4

30



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (2' - エチルヘキサヒドロ - 1 H - スピロ [ペンタレン - 2 , 4' - [1 , 3] ジオキソラン] - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1 (CP - A I A - 2 5 5 - 3)、ジアステレオマー 2 (CP - A I A - 2 5 5 - 4)。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1' H - スピロ [オキサラン - 2 , 2' - ペンタレン] - 5' - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 0 0 m g , 0 . 4 9 m m o l) の T H F (3 m L) 中溶液に、シクロプロパノール (2 8 7 m g , 4 . 9 0 m m o l) を加えた。混合物を 0 に冷却し、H₂SO₄ (濃縮した 1 液滴) を加えた。得られた混合物を 0 で 1 時間攪拌し、1 時間室温に温め、これに続いて Na₂CO₃ 溶液でクエンチし、酢酸エチル (1 5 m L × 3) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残渣を分取 T L C で、次いで分取 H P L C で精製して

40

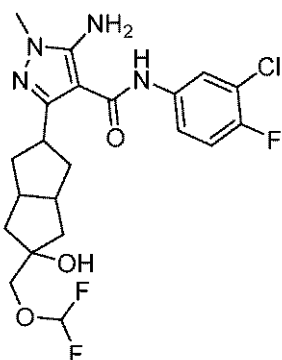
50

、白色の固体として、CP - A I A - 2 5 5 - 3 (5 m g、 2 . 2 %) および CP - A I A - 2 5 5 - 4 (3 m g、 0 . 7 %) を得た。CP - A I A - 2 5 5 - 3 : MS 計算値 : 4 6 2 . 2 . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6 , 4 0 0 MHz) : 8 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (t , J = 9 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 9 7 (s , 2 H) , 4 . 7 9 (t , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 7 0 (d d , J = 3 4 . 8 , 8 . 0 Hz , 2 H) , 3 . 5 7 - 3 . 5 1 (m , 1 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 8 (m , 2 H) , 2 . 1 9 - 2 . 1 3 (m , 2 H) , 2 . 0 5 - 2 . 0 0 (m , 1 H) , 1 . 9 3 - 1 . 8 8 (m , 1 H) , 1 . 5 6 - 1 . 4 9 (m , 3 H) , 1 . 4 5 - 1 . 3 8 (m , 3 H) , 0 . 8 4 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) ; MS 実測値 : 4 6 3 . 2 [M + 1] $^+$. CP - A I A - 2 5 5 - 4 : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6 , 4 0 0 MHz) : 8 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (t , J = 9 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 8 0 (t , J = 4 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 6 5 (d d , J = 4 8 . 4 , 8 . 0 Hz , 2 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 3 . 4 2 - 3 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 4 1 (m , 2 H) , 2 . 1 5 - 2 . 1 2 (m , 2 H) , 1 . 8 7 - 1 . 7 7 (m , 2 H) , 1 . 6 5 - 1 . 4 8 (m , 6 H) , 0 . 8 4 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) MS 計算値 : 4 6 2 . 2 ; MS 実測値 : 4 6 3 . 2 [M + 1] $^+$.

【 0 1 9 1 】

【 化 1 7 7 】

AIAI-253



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ((ジフルオロメトキシ)メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル)オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (4 8 0 m g、 1 . 1 4 m m o l) の $\text{CHCl}_3 / \text{H}_2\text{O}$ (2 0 m L / 4 m L) 中溶液に、 KHF_2 (4 5 0 m g、 5 . 7 m m o l) および (プロモジフルオロメチル)トリメチルシラン (1 . 2 g、 5 . 7 m m o l) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、1 : 1 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ((ジフルオロメトキシ)メチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 . 4 m g、 0 . 3 %) を得た。MS 計算値 : 4 7 2 . 1 5 ; MS 実測値 : 4 7 3 . 3 [M + H] $^+$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 4 0 0 MHz) : 8 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 9 0 - 7 . 9 3 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 5 4 - 7

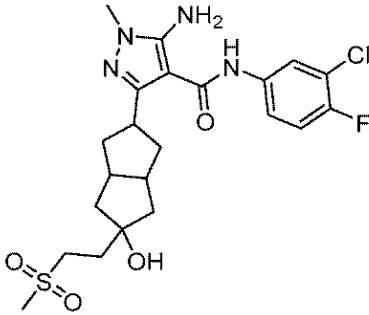
. 5 0 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 6 . 6 6 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 5 . 9 8 (s , 2 H) , 4 . 5 4 (s , 1 H) , 3 . 6 9 (s , 2 H) , 3 . 5 9 - 3 . 5 1 (m , 1 H) , 3 . 4 9 (s , 3 H) , 2 . 7 0 - 2 . 6 4 (m , 2 H) , 2 . 1 8 - 2 . 1 2 (m , 2 H) , 1 . 7 9 - 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 4 1 - 1 . 3 4 (m , 4 H) .

【 0 1 9 2 】

【 化 1 7 8 】

AIA-267-1, AIA-267-2

10

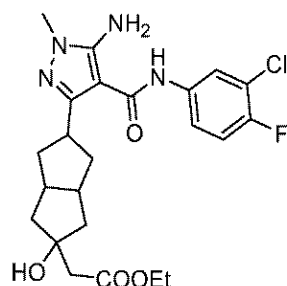


5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - 20
 (2 - (メチルスルホニル) エチル) オクタヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 - メチル
 - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1 (A I A - 2 6 7 - 1)
 、ジアステレオマー 2 (A I A - 2 6 7 - 2) : ジメチルスルホン (1 . 5 g 、 1 5 . 8
 m m o l) の乾燥 T H F (2 0 m L) 中溶液に、n - B u L i の T H F (6 . 3 m L 、 1
 5 . 8 m m o l 、 2 . 5 M) 中溶液を - 7 8 でゆっくりと加え、混合物をこの温度で 1
 時間攪拌した。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサ
 ヒドロ - 1 ' H - スピロ [オキシラン - 2 , 2 ' - ペントレン] - 5 ' - イル) - 1 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (8 0 0 . 0 m g 、 2 . 0 m m o l) の T H
 F (1 5 m L) 中溶液をゆっくりと加え、反応物を室温に温め、終夜攪拌した。N H 4 C
 l (水性、3 0 m L) でクエンチ後、懸濁液を酢酸エチル (3 × 2 5 m L) で抽出し、N 30
 a 2 S O 4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を塩基性分取 H P
 L C で精製して、白色の固体として A I A - 2 6 7 - 1 (4 2 . 0 m g 、 4 . 2 %) 、お
 よび白色の固体として A I A - 2 6 7 - 2 (3 4 . 0 m g 、 3 . 4 %) を得た。M S 計算
 値 : 4 9 9 . 0 ; M S 実測値 : 5 0 0 . 2 [M + 1] + . A I A - 2 6 7 - 1
 : ¹H N M R (D M S O - d 6 , 4 0 0 M H z) 8 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 9 2 - 7 . 9 0 (m , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) ,
 7 . 3 5 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 9 (s , 2 H) , 4 . 3 3 (s , 1 H) , 3 . 5 6 (s , 1 H) , 3 . 4 9 (s , 3 H) ,
 3 . 1 3 - 3 . 0 9 (m , 2 H) , 2 . 9 6 (s , 3 H) , 2 . 6 6 - 2 . 6 4 (m , 2 H) , 2 . 1 6 - 2 . 1 3 (m , 2 H) , 1 . 8 9 - 1 . 8 0 40
 (m , 4 H) , 1 . 4 5 - 1 . 4 0 (m , 2 H) , 1 . 3 0 - 1 . 2 4 (m , 2 H) . A I A - 2 6 7 - 2 : ¹H N M R (D M S O - d 6 , 4 0 0 M H z)
 8 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 9 3 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 .
 9 9 (s , 2 H) , 4 . 4 5 (s , 1 H) , 3 . 4 9 (s , 1 H) , 3 . 4 2 - 3 . 3 7 (m , 3 H) , 3 . 1 3 - 3 . 0 9 (m , 2 H) , 2 . 9 6
 (s , 3 H) , 2 . 4 7 - 2 . 4 6 (m , 2 H) , 2 . 1 6 - 2 . 1 1 (m , 2 H) , 1 . 8 1 - 1 . 6 2 (m , 6 H) , 1 . 5 0 - 1 . 4 6 (m , 2 H) .
 【 0 1 9 3 】

50

【化 1 7 9】

中間体 116



10

エチル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) アセテート。EtOAc (338 mg、3.9 mmol) の THF (15 mL) 中溶液に、LDA (1.9 mL、3.9 mmol) を - 78 で加え、得られた溶液を 10 分間攪拌した。AIA-002 (300 mg、0.8 mmol) を加え、混合物を - 78 で 4 時間攪拌した。混合物を MeOH でクエンチし、有機層を真空中で濃縮し、1 : 5 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、エチル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 -

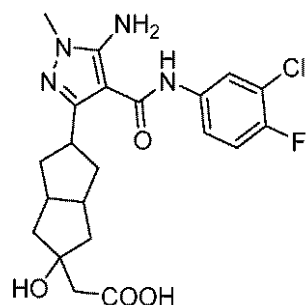
20

イリ) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) アセテート (200 mg、54%) を得た。MS 計算値 : 478.2 ; MS 実測値 : 479.2 [M + 1] ⁺。

【 0 1 9 4】

【化 1 8 0】

AIA-241



30

2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) 酢酸。エチル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) アセテート (200 mg、0.5 mmol) の THF / H₂O (10 / 10 mL) 中溶液に、LiOH · H₂O (21 mg、0.5 mmol) を加え、混合物を 40 で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を真空中で濃縮して、白色の固体として、2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) 酢酸 (200 mg) を得た。MS 計算値 : 450.1 ; MS 実測値 : 451.2 [M + 1] ⁺。¹H-NMR (DM SO, 400 MHz) : 8.91 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 4H),

40

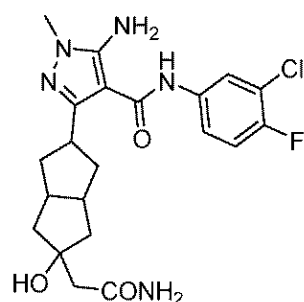
50

1.43 - 1.39 (m, 2H).

【0195】

【化181】

AIA-215



10

5 - アミノ - 3 - (5 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) 酢酸 (200 mg、0.4 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、 HCOONH_4 (60 mg、0.8 mmol)、 HATU (370 mg、0.8 mmol) および Et_3N (88 mg、0.8 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、AIA-215 (94 mg、46%) を得た。MS 計算値：449.2；MS 実測値：450.2 [M+1]⁺。1H-NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz) :

20

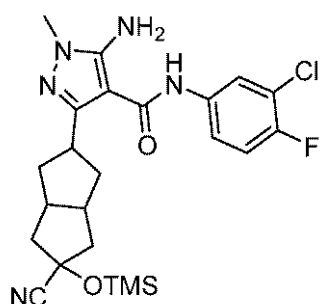
8.94 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.12 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.79 (dd, $J = 7.6, 12.0$ Hz, 2H), 1.64 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.45 (dd, $J = 4.0, 12.8$ Hz, 2H)。

30

【0196】

【化182】

中間体 117



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - シアノ - 5 - (トリメチルシリルオキシ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。AIA-002 (200 mg、0.51 mmol) のトリメチルシリルシアニド (3.0 mL) 中溶液に、 ZnCl_2 (0.05 mL、0.1 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、AIA-002 (150 mg、75%) を得た。MS 計算値：449.2；MS 実測値：450.2 [M+1]⁺。1H-NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz) :

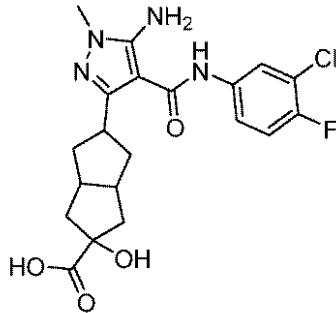
50

o 1、2 M) を加え、混合物を 60 で 4 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の油状物質として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - シアノ - 5 - (トリメチルシリルオキシ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (180.0 mg、72.2%) を得た。MS 計算値 : 489.2、MS 実測値 : 490.2 [M + 1]⁺。

【0197】

【化183】

中間体 118



10

20

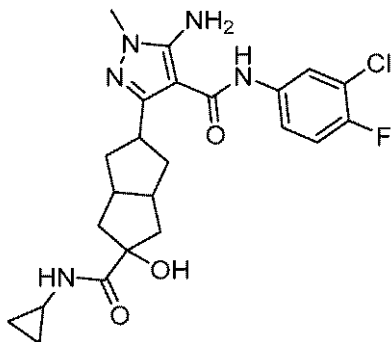
5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - カルボン酸。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - シアノ - 5 - (トリメチルシリルオキシ) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (180.0 mg、0.37 mmol) および HCl (濃縮) (5 mL) の混合物を 60 で 4 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で希釈し、飽和 NaHCO₃ で中和した。水層を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーおよび塩基性分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - カルボン酸 (90.0 mg、55.8%) を得た。MS 計算値 : 436.1、MS 実測値 : 437.1 [M + 1]⁺。

30

【0198】

【化184】

AIA-274-1, AIA-274-2



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (シクロプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1 (AIA-274-1)、ジアステレオマー 2 (AIA-274-2)。5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシオクタヒドロペンタレン - 2 - カルボン酸 (90.0 mg、0.21 mmol)

50

のDMF (3 mL) 中溶液に、シクロ - プロピルアミン (12.9 mg、0.23 mmol)、HATU (119.7 mg、0.32 mmol) および Et₃N (60.6 mg、0.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC で、これに続いて分取 HPLC で精製して、白色の固体として、AIA-274-1 (10.0 mg、10.0%) および AIA-274-2 (4.0 mg、4.0%) を得た。MS 計算値：475.2, MS 実測値：476.2 [M + 1]⁺。AIA-274-1: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.91 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.8, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.10 - 2.05 (m, 4H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.56 - 1.53 (m, 2H), 0.61 - 0.56 (m, 2H), 0.49 - 0.45 (m, 2H)。AIA-274-2: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.96 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.69 - 2.65 (m, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 0.61 - 0.46 (m, 4H)。

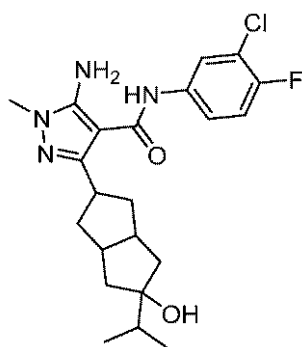
10

20

【0199】

【化185】

AIA-076



30

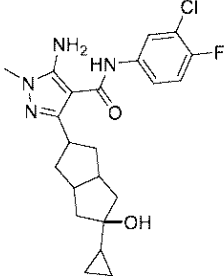
5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。塩化イソプロピルマグネシウム (1.3 mL、2.55 mmol) を、AIA-002 (200 mg、0.51 mmol) の無水 THF (5 mL) 中溶液に、-10 で30分間ゆっくりと加えた。反応混合物を室温に温め、2時間撹拌した。次いでこの混合物を NH₄Cl (水性) でクエンチし、溶液を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC で精製して、薄い白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (6.6 mg、収率 3.1%) を得た。MS 計算値：434.1; MS 実測値：435.2 [M + 1]⁺。

40

表12. 表12の化合物を5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した

50

【表 1 2 - 1】

化合物	構造および特徴付け
AIA-077	 <p data-bbox="408 618 1342 779">5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-シクロプロピル-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 432.1; MS実測値: 433.2 [M + 1]⁺.</p>

10

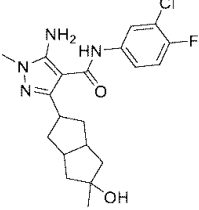
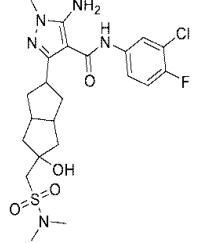
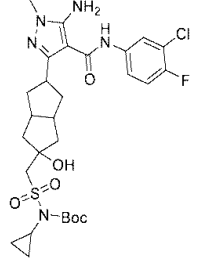
20

30

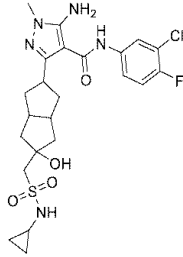
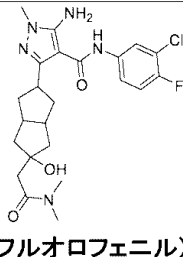
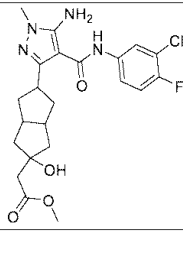
40

50

【表 1 2 - 2】

AIA-011	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-メチルオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 406.8; MS実測値: 407.7 [M+1]⁺。</p>	10
AIA-265	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-((N,N-ジメチルスルファモイル)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 513.2; MS実測値: 514.2 [M+ 1]⁺; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 7.71–7.68 (m, 1H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 2.77–2.73 (m, 2H), 2.38–2.32 (m, 2H), 2.13–1.94 (m, 6H)。</p>	20
中間体119	 <p>tert-ブチル(((5-(5-アミノ-4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)メチル)スルホニル)(シクロプロピル)カルバメート。MS計算値: 625.2, MS実測値: 626.2 [M+ 1]⁺。</p>	30

【表 1 2 - 3】

AIA-273	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-((N-シクロプロピル スルファモイル)メチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)- 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 525.2, MS実 測値: 526.2 [M + 1]⁺; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41–3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.15–2.08 (m, 2H), 2.02–1.97 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.66–1.63 (m, 2H), 0.57–0.51 (m, 4H).</p>	10
AIA-270	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(2-(ジメチルアミ ノ)-2-オキソエチル)-5-ヒドロキシオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1- メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 477.19; MS実 測値: 478.3 [M + H]⁺; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52–7.50 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40–3.36 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.51–2.47 (m, 4H), 2.14–2.11 (m, 2H), 1.82–1.79 (m, 2H), 1.70–1.65 (m, 2H), 1.52–1.49 (m, 2H).</p>	20 30
AIA-271		40

【表 1 2 - 4】

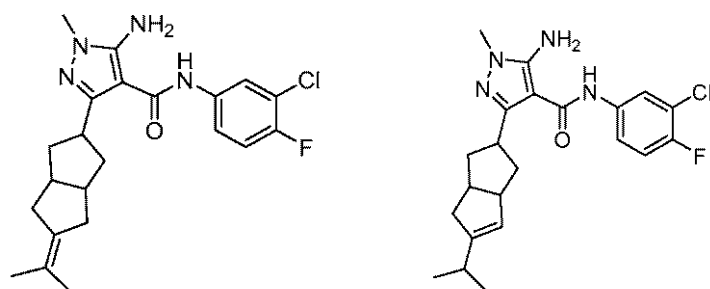
	<p>メチル2-(5-(5-アミノ-4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシオクタヒドロペントレン-2-イル)アセテート。MS計算値:464.2; MS実測値:465.2 [M + 1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.44 (brs, 4H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H).</p>
--	--

10

【 0 2 0 0 】

【 化 1 8 6 】

中間体 120 および 中間体 121



20

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (プロパン - 2 - イリデン) オクタヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドおよび 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 a - ヘキサヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルオクタヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (6 0 0 m g 、 1 . 3 8 m m o l) のトルエン (4 0 m L) 中溶液に、p - メチルベンゼンスルホン酸 (4 8 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を室温で加え、混合物を終夜還流状態で攪拌した。得られた混合物を水の中に注ぎ入れ、酢酸エチル (4 0 m L × 3) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (プロパン - 2 - イリデン) オクタヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド および 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 a - ヘキサヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 8 0 m g) の混合物を得た。混合物を分取キラル - H P L C で分離して、化合物 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (プロパン - 2 - イリデン) オクタヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドを得た。MS 計算値 : 4 1 6 . 2 ; MS 実測値 : 4 1 7 . 2 [M + 1] ⁺。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 a - ヘキサヒドロペントレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。MS 計算値 : 4 1 6 . 2 ; MS 実測値 : 4 1 7 . 2 [M + 1] ⁺。

30

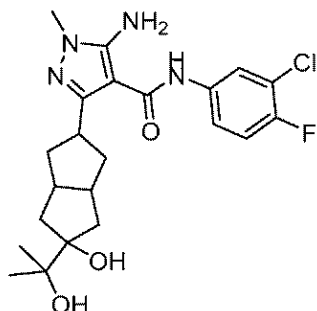
40

50

【 0 2 0 1 】

【 化 1 8 7 】

AIA-257



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (プロパン - 2 - イリデン) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (35 mg、0.08 mmol)、OsO₄ (10 mg、0.04 mmol)、NMO (45 mg、0.40 mmol) の THF / H₂O (5 mL / 1 mL) 中混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (4 mg、11%) を得た。TLC : 10% MeOH / DCM (R_f : 0.3) ; MS 計算値 : 450.2 ; MS 実測値 : 451.3 [M + 1]⁺ . ¹H - NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8.91 (s , 1H) , 7.89 (dd , J = 6.8 , 2.0 Hz , 1H) , 7.52 - 7.48 (m , 1H) , 7.32 (t , J = 3.2 Hz , 1H) , 5.96 (s , 2H) , 4.03 (s , 1H) , 3.86 (s , 1H) , 3.54 - 3.39 (m , 4H) , 2.57 (t , J = 5.6 Hz , 2H) , 2.09 (t , J = 5.6 Hz , 2H) , 1.57 (s , 4H) , 1.37 (dd , J = 11.6 , 19.2 Hz , 2H) , 1.03 (s , 6H) .

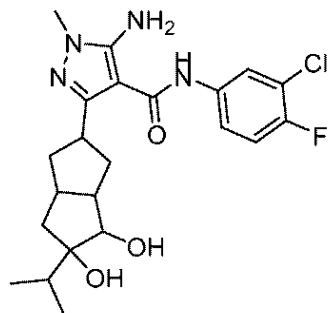
20

30

【 0 2 0 2 】

【 化 1 8 8 】

AIA-257-1



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 , 5 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イ

50

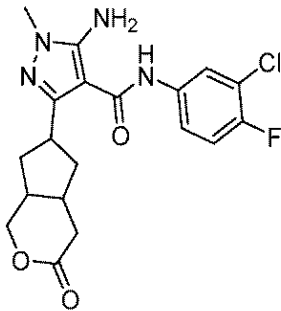
ル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) 、 $O s O_4$ (7 m g 、 0 . 0 3 m m o l) 、 N M O (2 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l) の T H F / $H_2 O$ (5 m L / 1 m L) 中混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を分取 H P L C で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 , 5 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 m g 、 9 %) を得た。MS 計算値 : 4 5 0 . 2 ; MS 実測値 : 4 5 1 . 3 [M + 1] ⁺ . ¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 7 (s , 2 H) , 4 . 4 7 (s , 1 H) 3 . 5 8 - 3 . 4 5 (m , 6 H) , 2 . 8 6 (s , 2 H) , 2 . 6 7 - 2 . 6 2 (m , 2 H) , 2 . 1 8 - 2 . 1 1 (m , 2 H) , 1 . 8 9 - 1 . 8 4 (m , 2 H) , 1 . 4 4 - 1 . 3 2 (m , 4 H) .

10

【 0 2 0 3 】

【 化 1 8 9 】

AIA-275



20

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - オキソオクタヒドロシクロペンタ [c] ピラン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。m - C P B A (5 2 8 . 1 m g 、 3 . 0 6 m m o l) の無水 D C M (1 5 m L) 中溶液に T F A (2 4 7 . 4 m g 、 2 . 5 5 m m o l) を加え、混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。C P - A I A - 0 0 2 (1 9 9 . 3 m g 、 0 . 5 1 m m o l) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を $N a H C O_3$ (水性) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 $N a_2 S O_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 - オキソオクタヒドロシクロペンタ [c] ピラン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (3 0 m g 、 1 4 . 5 %) を得た。MS 計算値 : 4 0 6 . 1 ; MS 実測値 : 4 0 7 . 2 [M + 1] ⁺ . ¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 9 . 0 2 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d d , J = 4 . 4 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (t , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 9 (s , 2 H) , 4 . 2 9 - 4 . 2 5 (m , 1 H) , 4 . 0 8 - 4 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 5 0 (s , 3 H) , 3 . 4 6 - 3 . 4 1 (m , 1 H) , 2 . 6 7 - 2 . 5 8 (m , 2 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 8 (m , 1 H) , 2 . 3 3 (d d , J = 9 . 6 , 4 . 8 H z , 1 H) , 2 . 2 2 - 2 . 0 8 (m , 2 H) , 1 . 5 1 (d d , J = 4 . 4 , 2 . 4 H z , 1 H) , 1 . 3 4 - 1 . 2 6 (m , 1 H) .

30

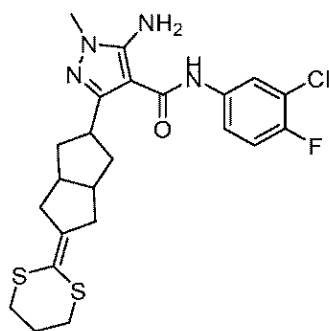
40

【 0 2 0 4 】

50

【化 1 9 0】

中間体 122



10

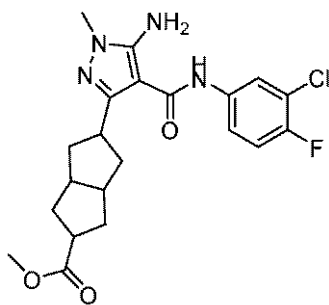
3 - (5 - (1 , 3 - ジチアン - 2 - イリデン) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。 (1 , 3 - ジチアン - 2 - イル) トリメチルシラン (2 . 1 g 、 1 0 . 8 m m o l) の T H F (3 0 m L) 中混合物溶液に - 7 8 で n - B u L i (2 . 5 M 、 4 . 3 m L) を加えた。混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した後、A I A - 0 0 2 (6 0 0 m g 、 1 . 5 m m o l) の T H F 中溶液をゆっくりと加え、攪拌を 3 時間続けた。混合物を飽和 N H ₄ C l でクエンチし、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラム (1 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルで溶出) で精製して、白色の固体として、3 - (5 - (1 , 3 - ジチアン - 2 - イリデン) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (3 0 0 m g 、 4 0 %) を得た。M S 計算値 : 4 9 2 . 1 ; M S 実測値 : 4 9 3 . 1 [M + 1] ⁺。

20

【 0 2 0 5】

【化 1 9 1】

中間体 123



30

メチル 5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - カルボキシレート。 3 - (5 - (1 , 3 - ジチアン - 2 - イリデン) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 0 0 m g 、 0 . 4 m m o l) の M e O H (2 0 m L) 中溶液に、H C l (6 N 、 0 . 2 m L) 、 H g C l ₂ (2 3 2 m g 、 0 . 9 m m o l) および T F A (1 1 8 m g 、 1 . 0 m m o l) を連続的に加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで C e l i t e (登録商標) を介して濾過した。フィルターケーキをメタノールで洗浄した。濾液を 0 で、N a B H ₄ で処理し、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルで溶出) で精製して、白色の固体として、メチル 5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - カルボキシレート (1 2 0 m g 、 6 8 %) を得た。M S 計算値 : 4 3 4 . 2 ; M S 実測値 : 4

40

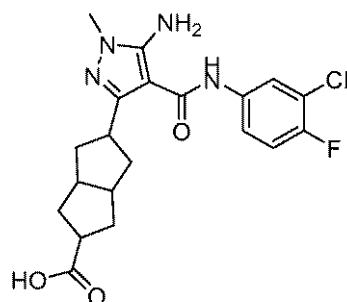
50

35.1 [M + 1]⁺.

【0206】

【化192】

AIA-014



10

5-(5-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オクタヒドロペンタレン-2-カルボン酸。メチル5-(5-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オクタヒドロペンタレン-2-カルボキシレート(120mg、0.28mmol)をメタノール(20mL)および水(2mL)の溶液に溶解し、次いでLiOH・H₂O(232mg、5.5mmol)を一度に加えた。混合物溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を40℃に温め、終夜攪拌した。1N HClを加えて、pHを7に調整した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10:1DCM/MeOH)で精製して、白色の固体として、5-(5-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オクタヒドロペンタレン-2-カルボン酸(100mg、86%)を得た。MS計算値:420.1; MS実測値:421.2 [M + 1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 11.98 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H).

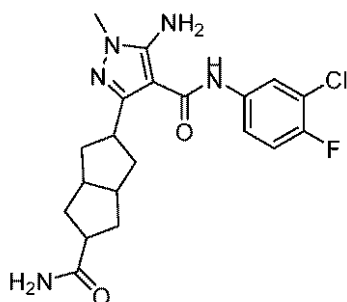
20

30

【0207】

【化193】

AIA-015



40

5-アミノ-3-(5-カルバモイルオクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。5-(5-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オクタヒドロペンタレン-2-カルボン酸(30m

50

g、0.07 mmol)、HATU (33 mg、0.09 mmol)、DIEA (14 mg、0.11 mmol) および HCOONH₄ (6 mg、0.08 mmol) を合わせ、DMF (1 mL) に溶解した。得られた溶液を室温で終夜攪拌した。分取 HPLC (塩基性) を利用して、最終標的を精製し、白色の固体として、5-アミノ-3-(5-カルバモイルオクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (19 mg、64%) を得た。

MS 計算値: 419.2; MS 実測値: 420.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.96 (s, 0.3 H), 8.95 (s, 0.7 H), 7.93-7.89 (m, 1 H), 7.54-7.50 (m, 1 H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.28 (s, 0.7 H), 7.16 (s, 0.3 H), 6.68 (s, 1 H), 5.98 (s, 1.4 H), 5.96 (s, 0.6 H), 3.53-3.49 (m, 4 H), 3.30-3.26 (m, 1 H), 2.65-2.60 (m, 1 H), 2.46-2.43 (m, 1 H), 2.18-2.12 (m, 2 H), 1.97-1.94 (m, 2 H), 1.68-1.39 (m, 4 H), 1.30-1.27 (m, 1 H).

表 13. 表 13 の化合物を 5-アミノ-3-(5-カルバモイルオクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。

10

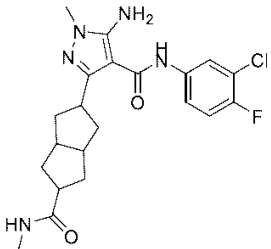
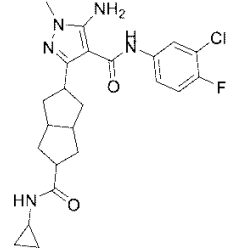
20

30

40

50

【表 1 3】

化合物	構造および特徴付け
AIA-016	 <p data-bbox="359 537 1219 972">5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(メチルカルバモイル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値:433.2; MS実測値:434.3 [M+1]⁺; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.96 (s, 0.3H), 8.94 (s, 0.7H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.76-7.75 (m, 0.7H), 7.64-7.63 (m, 0.3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1.4H), 5.96 (s, 0.6H), 3.53-3.49 (m, 6H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 3H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.51-1.31 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 1H).</p>
AIA-109	 <p data-bbox="359 1254 1219 1688">5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(シクロプロピルカルバモイル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド MS計算値:459.2; MS実測値:460.3 [M+1]⁺; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.92-7.76 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.48-3.27 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 3H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 1H), 1.68-1.39 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H).</p>

【 0 2 0 8 】

10

20

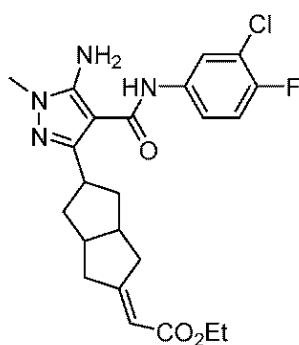
30

40

50

【化 1 9 4】

AIA-017



10

エチル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ヘキサヒドロペンタレン - 2 (1 H) - イリデン) アセテート。エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (33 mg、0.2 mmol、2.0 当量) の THF (5 mL) 中溶液に、NaH (12 mg、0.3 mmol、3 当量) を 0 で加えた。得られた溶液を 0 で 30 分間攪拌し、その後 AIA-002 (39 mg、0.1 mmol、1 当量) を加えた。溶液を 55 で 1 時間攪拌してから、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を真空下で濃縮し、分取 HPLC で精製して、白色の固体として、エチル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ヘキサヒドロペンタレン - 2 (1 H) - イリデン) アセテート (22 mg、48%) を得た。TLC : 30% 酢酸エチル / 石油エーテル (R_f : 0.35) ; MS 計算値 : 460.2 ; MS 実測値 : 461.3 [M + 1]⁺. ¹H-NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 8.95 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 m, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.49 - 3.47 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.75 - 2.73 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.49 - 2.13 (m, 4H), 1.38 - 1.33 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H) .

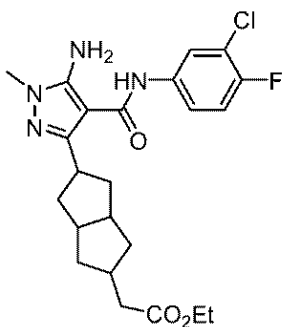
20

30

【 0 2 0 9 】

【化 1 9 5】

AIA-018



40

エチル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) アセテート。2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ヘキサヒドロペンタレン -

50

2 (1H) - イリデン) アセテート (30 mg、0.06 mmol) を THF に溶解し、Pt/C (10 mg) を加え、懸濁液を H₂ 雰囲気下、35 で3時間攪拌した。混合物を、Celite (登録商標) を介して濾過し、THF で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、エチル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) アセテート (15 mg、50%) を得た。MS 計算値: 462.2; MS 実測値: 463.2 [M+1]⁺.

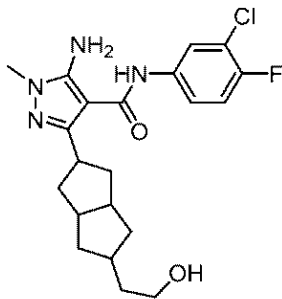
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.95 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.44 - 2.42 (m, 2H), 2.31 - 2.29 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 - 0.88 (m, 2H).

10

【0210】

【化196】

AIA-019



20

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (2 - ヒドロキシエチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。エチル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) アセテート (46 mg、0.1 mmol、1当量) の THF (2 mL) 中溶液に、LiAlH₄ (8 mg、0.2 mmol、2.0当量) を少しずつ加えた。混合物は黄色の溶液になった。混合物を水および NaOH (水性) でクエンチし、次いで濾過し、THF で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製し、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (2 - ヒドロキシエチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (20 mg、48%) を得た。MS 計算値: 420.2; MS 実測値: 421.3 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.95 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.97 - 1.94 (m, 3H), 1.48 - 1.35 (m, 4H), 0.86 - 0.84 (m, 2H).

30

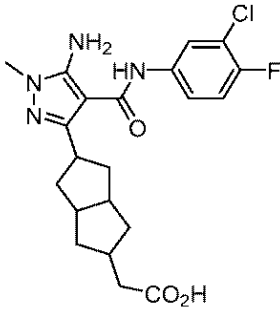
40

【0211】

50

【化 1 9 7】

中間体 124



10

2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 -
 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) 酢酸。エ
 チル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイ
 ル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル)
 アセテート (4 6 2 m g 、 1 . 0 m m o l) の Me O H / H ₂ O (5 m L / 1 m L) 中溶
 液に、Li O H - H ₂ O (8 4 m g 、 2 . 0 m m o l) を加えた。混合物を 5 0 °C で 4 時
 間攪拌した。Me O H を真空下で除去し、残渣を、3 M H C l で p H 約 5 に中和した。

得られた溶液を凍結乾燥して、白色の固体として、粗製 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - (3 -
 クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 -
 イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) 酢酸 (5 1 0 m g 、 1 0 0 %) を得た。M
 S 計算値：4 3 4 . 2 ; M S 実測値：4 3 5 . 3 [M + 1] ⁺。

表 1 4 . 表 1 4 の化合物を 5 - アミノ - 3 - (5 - カルバモイルオクタヒドロペンタレ
 ン - 2 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラ
 ゴール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。

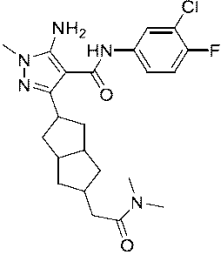
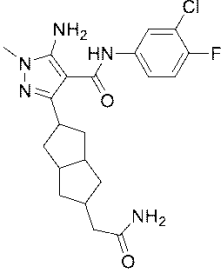
20

30

40

50

【表 1 4】

化合物	構造および特徴付け
AIA-020	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド MS計算値: 461.2; MS実測値: 462.3 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.32-2.31 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.41-1.40 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 2H)</p>
AIA-021	 <p>5-アミノ-3-(5-(2-アミノ-2-オキソエチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 433.2; MS実測値: 434.3 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 3H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 0.90-0.88 (m, 2H).</p>

【 0 2 1 2 】

10

20

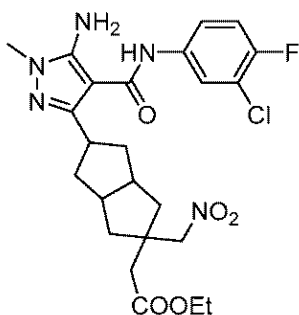
30

40

50

【化 1 9 8】

中間体 125



10

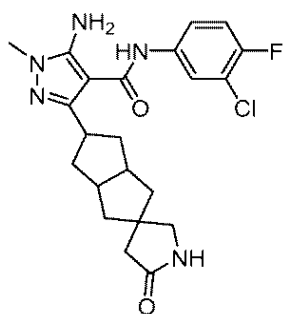
エチル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (ニトロメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) アセテート。2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ヘキサヒドロペンタレン - 2 (1 H) - イリデン) アセテート (0 . 8 g 、 1 . 7 3 m m o l) の D M S O (3 m L) 中 攪 拌 溶 液 に 、 0 で 、 K ₂ C O ₃ (0 . 7 0 3 g 、 5 . 0 9 m m o l) を 加 えた 。 こ の 溶 液 に 、 M e N O ₂ (0 . 2 6 5 g 、 4 . 3 4 m m o l) を ゆ っ っ っ と 加 えた 。 得 ら れ た 反 応 混 合 物 を 7 0 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 完 了 後 、 反 応 混 合 物 を 氷 冷 水 で 希 釈 し 、 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し て 、 オ フ ホ ワ イ ト の 固 体 と し て 、 エ チ ル 2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (ニトロメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) アセテートを得た (0 . 7 g 、 粗 製) 。 L C M S : C ₂₄ H ₂₉ C l F N ₅ O ₅ に 対 す る 計 算 値 : 5 2 1 . 1 8 ; 実 測 値 : 5 2 2 . 2 0 [M + 1] ⁺ 。

20

【 0 2 1 3 】

【化 1 9 9】

HBV-AIA-039



30

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 ' - オキソヘキサヒドロ - 1 H - スピロ [ペンタレン - 2 , 3 ' - ピロリジン] - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。2 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (ニトロメチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) アセテート (0 . 5 g 、 0 . 9 5 m m o l) の A c O H (5 m L) 中 攪 拌 溶 液 に 、 鉄 粉 末 (0 . 3 2 1 g 、 4 . 8 7 m m o l) を 加 え 、 得 ら れ た 反 応 混 合 物 を 8 0 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 完 了 後 、 反 応 混 合 物 を 真 空 中 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を 、 N a H C O ₃ 飽 和 溶 液 で 中 和 し 、 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 水 、 プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 真 空 中 で 濃 縮 し て 、 粗 製 化 合 物 を 得 、 こ れ を 、 分 取 H P L C で 精 製 し て 、 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 ' - オキソヘキサヒドロ - 1

40

50

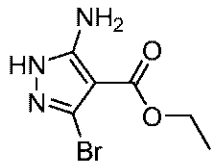
H - スピロ [ペンタレン - 2 , 3 ' - ピロリジン] - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドを得た。H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) :
 8 . 96 (s , 1 H) , 7 . 89 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 51 - 7 . 49 (m , 1 H) , 7 . 45 (s , 1 H) , 7 . 34 (t , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 5 . 96 (s , 2 H) , 3 . 57 - 3 . 49 (m , 4 H) , 3 . 00 (s , 2 H) , 2 . 53 - 2 . 45 (m , 2 H , マージ) , 2 . 17 - 2 . 11 (m , 4 H) , 1 . 88 - 1 . 86 (m , 2 H) , 1 . 46 - 1 . 32 (m , 4 H) .

【 0 2 1 4 】

【 化 2 0 0 】

10

中間体 126



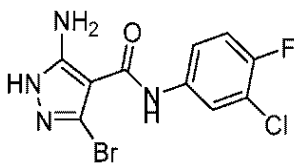
エチル 5 - アミノ - 3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート。エチル 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (20 g、0 . 13 モル) の CHCl₃ (200 mL) 中溶液に、NBS (34 . 5 g、0 . 19 モル) をゆっくりと加えて、温度を 20 ~ 30 の間で維持した。溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応物を水 (200 mL) でクエンチし、DCM (100 mL x 3) で抽出し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。20 ~ 30 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、エチル 5 - アミノ - 3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (12 . 6 g、42 %) を得た。MS 計算値 : 233 . 0 ; MS 実測値 : 234 . 1 [M + H]⁺ .

20

【 0 2 1 5 】

【 化 2 0 1 】

中間体 127



5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。3 - クロロ - 4 - フルオロ - アニリン (9 . 3 g、64 mmol) のトルエン (100 mL) 中溶液に、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M、129 mL、258 mmol) を 0 で加えた。淡褐色の溶液を 30 分間攪拌した。溶液に、エチル 5 - アミノ - 3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (10 g、43 mmol) を 0 で加え、攪拌を 30 分間継続した。褐色の溶液を 48 時間加熱還流した。混合物を 0 に冷却し、H₂O (200 mL)、5 % NaOH (100 mL) でクエンチし、得られた混合物を 10 分間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、20 ~ 30 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (5 g、36 %) を得た。MS 計算値 : 331 . 9 ; MS 実測値 : 333 . 1 [M + 1]⁺

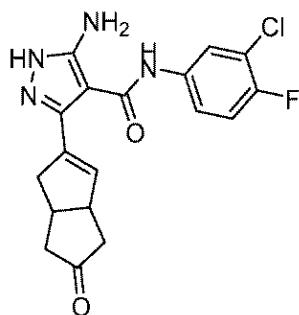
40

【 0 2 1 6 】

50

【化 2 0 2】

中間体 128



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - (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 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペンタレン - 2 (1 H) - オン (5 g 、 20 mmol) 、 5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (5 g 、 15 mmol) 、 Pd (dppf) Cl₂ (736 mg 、 1.0 mmol) および Na₂CO₃ (2.4 g 、 23 mmol) のジオキサン / 水 (80 mL / 15 mL) の混合物を N₂ 下、80 で終夜攪拌した。EtOAc (30 mL) を混合物に加えた。混合物を濾過し、濾液を H₂O (35 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、黄色の残渣を得た。20 ~ 30 % 酢酸エチル 石油エーテルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2.6 g 、 46 %) を得た。MS 計算値 : 374.1 ; MS 実測値 : 375.2 [M + 1]⁺。

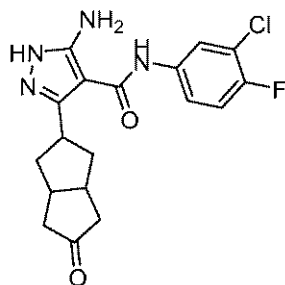
20

【 0 2 1 7 】

【化 2 0 3】

AIA-286

30



5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - オキソオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (500 mg 、 1.3 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、Pd / C (500 mg) および NH₄OH (12 滴) を加えた。フラスコを排気し、H₂ を充填した。溶液を 35 で 8 時間攪拌した。DMF (8 mL) を加え、混合物を濾過し、次いで真空下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC で精製して、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - オキソオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (200 mg 、 40 %) を得た MS 計算値 : 376.1 ; MS 実測値 : 377.1 [M + 1]⁺。¹H - NMR (DMSO - d₆ , 400

40

50

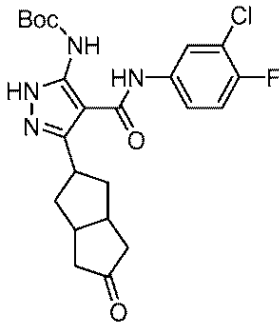
MHz) : 12.05 (s, 0.55H), 11.49 (s, 0.46H), 9.54 (s, 0.46H), 8.96 (s, 0.48H), 7.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.36 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.08 - 2.04 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 2H).

【0218】

【化204】

10

中間体 129



20

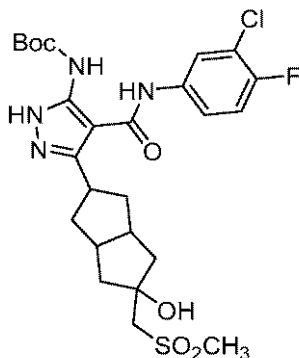
tert-ブチル(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-3-(5-オキソオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート。5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-オキソオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(200mg、0.5mmol)のTHF(10mL)中溶液に、NaH(32mg、1.3mmol)を0で加え、淡褐色の溶液を0で30分間攪拌した。Boc₂O(150mg、0.7mmol)を加え、攪拌を室温でさらに30分間継続した。混合物を0に冷却し、H₂Oでクエンチし、酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。10~20%酢酸エチル/石油エーテルを使用して、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、薄い白色の固体として、tert-ブチル(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-3-(5-オキソオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート(200mg、80%)を得た。MS計算値：476.1；MS実測値：421.2[M-56+1]⁺。

30

【0219】

【化205】

中間体 130



40

50

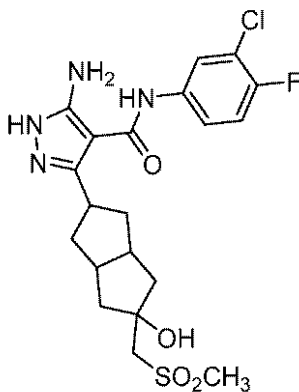
tert - ブチル (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルバメート。ジメチルスルホン (237 mg、2.5 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、N₂ 下、n - BuLi (1 mL、2.5 M、2.5 mmol) を - 45 で加えた。混合物を - 45 で 30 分間攪拌した。tert - ブチル (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 3 - (5 - オキソオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルバメート (200 mg、0.4 mmol) を混合物に一度に加えた。溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水性 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、95 : 5 DCM / MeOH を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、tert - ブチル (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルバメート (140 mg、60%) を得た。MS 計算値 : 570.2 ; MS 実測値 : 571.2 [M + 1]⁺。

10

【 0 2 2 0 】

【 化 2 0 6 】

AIA-310



20

30

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。tert - ブチル (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルバメート (140 mg、0.25 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ で pH 8 ~ 9 に調整し、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。95 : 5 DCM / MeOH を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (30 mg、26%) を得た。MS 計算値 : 470.1 ; MS 実測値 : 471.2 [M + 1]⁺。¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 11.88 (s, 0.55 H), 11.44 (s, 0.45 H), 9.49 (s, 0.53 H), 8.93 (s, 0.41 H), 7.93 (s, 1 H), 7.53 - 7.49 (m, 1 H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 4.92 (t, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.47 - 3.45 (m, 1 H), 3.28 - 3.26 (m, 2 H), 2.98 (

40

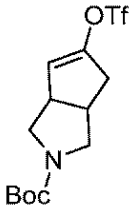
50

s, 3 H), 2.51 - 2.49 (m, 2 H), 2.17 (s, 2 H), 2.02 (s, 2 H), 1.64 (d, J = 10.0 Hz, 4 H).

【0221】

【化207】

中間体 131



10

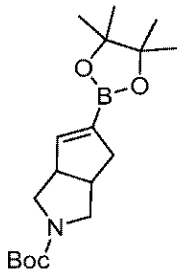
tert-ブチル5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート: LDA(10 mL、20 mmol)を、tert-ブチル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(3 g、13.3 mmol)の無水THF(50 mL)中溶液に-78で30分間ゆっくりと加えた。THF(20 mL)中1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(5.7 g、16.1 mmol)をゆっくりと加え、溶液を2時間攪拌した。反応混合物を室温に温め、NH₄Cl(水性)でクエンチした。溶液を酢酸エチル(50 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、5~10%酢酸エチル/石油エーテルを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、薄黄色の固体として、tert-ブチル5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(3.7 g、78%)を得た。

20

【0222】

【化208】

中間体 132



30

tert-ブチル5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート。tert-ブチル5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3,3a,6,6a-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(2.8 g、7.8 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(2.4 g、9.4 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.13 g、0.24 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.17 g、0.24 mmol)および酢酸カリウム(2.3 g、23.5 mmol)のジオキサン(30 mL)中褐色の混合物をN₂下、80で16時間攪拌した。暗色の懸濁液が観察された。反応物を、Celite(登録商標)のパッドを介して濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル(20

40

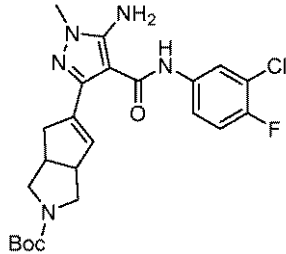
50

m L) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、5 ~ 10 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、薄黄色の固体として、tert - ブチル 5 - (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 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (2 . 2 g 、 収率 85 %) を得た。

【 0 2 2 3 】

【 化 2 0 9 】

中間体 133



10

tert - ブチル 5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート。tert - ブチル 5 - (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 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (1 g 、 3 . 0 mmol) 、 5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 g 、 3 . 0 mmol) 、 Pd (dppf) Cl₂ (66 mg 、 0 . 09 mmol) および K₂CO₃ (0 . 82 g 、 6 . 0 mmol) のジオキサン (20 mL) および H₂O (4 mL) 中混合物を N₂ 下、80 で 16 時間攪拌した。EtOAc (20 mL) を混合物に加えた。混合物を濾過し、濾液を H₂O (35 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、黄色の残渣を得た。5 ~ 10 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、tert - ブチル 5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (0 . 8 g 、 57 %) を得た。MS 計算値 : 475 . 2 ; MS 実測値 : 420 . 3 [M - 56 + 1]⁺、476 . 4 [M + 1]⁺。

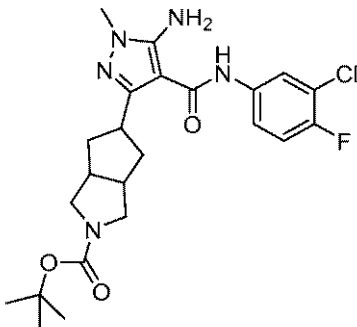
20

30

【 0 2 2 4 】

【 化 2 1 0 】

AIA-005



40

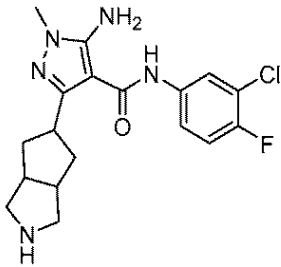
tert - ブチル 5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピ

50

ロール - 2 (1 H) - カルボキシレート。tert - ブチル 5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (800 mg、1.7 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、Pt / C (160 mg) を加えた。次いで、フラスコを排気し、H₂を充填した。溶液を30 で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、白色の固体として、tert - ブチル 5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (600 mg、75%) を得た。MS 計算値：477.2；MS 実測値：422.3 [M - 56 + 1]⁺，478.4 [M + 1]⁺。¹H - NMR (DMSO - d₆，400 MHz)：8.98 (s，1 H)，7.91 (dd，J = 6.8，2.4 Hz，1 H)，7.54 - 7.50 (m，1 H)，7.34 (t，J = 9.6 Hz，1 H)，5.98 (s，2 H)，3.59 - 3.52 (m，1 H)，3.49 (s，3 H)，3.32 (s，2 H)，3.14 - 3.10 (m，2 H)，2.61 - 2.57 (m，2 H)，2.21 - 2.14 (m，2 H)，1.56 - 1.48 (m，2 H)，1.38 (s，9 H)

【0225】
【化211】

AIA-006

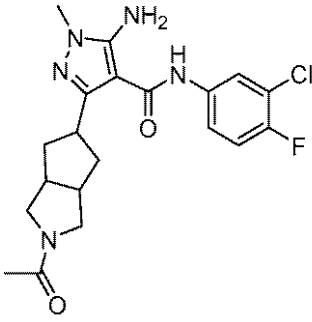


5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。tert - ブチル 5 - (5 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (600 mg、1.26 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、1 M HCl (0.5 mL) を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、水性 NaHCO₃ で pH 8 ~ 9 に調整し、溶液を DCM (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残渣を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (355 mg、75%) を得た。MS 計算値：377.1；MS 実測値：378.4 [M + 1]⁺。¹H - NMR (DMSO - d₆，400 MHz)：8.97 (s，1 H)，7.91 (dd，J = 6.8，2.8 Hz，1 H)，7.53 - 7.51 (m，1 H)，7.34 (t，J = 9.2 Hz，1 H)，5.97 (s，2 H)，3.55 - 3.53 (m，1 H)，3.49 (s，3 H)，3.44 - 3.41 (m，3 H)，3.22 - 3.14 (m，1 H)，2.57 (s，3 H)，2.19 - 2.13 (m，2 H)，1.52 - 1.50 (m，1 H)，1.34 - 1.32 (m，1 H)。

【0226】

【化 2 1 2】

AIA-007



10

3 - (2 - アセチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (80 mg、0.21 mmol) および Et₃N (43 mg、0.42 mmol) の DCM (2 mL) 中 攪拌 混合物 を 含有 する フラスコ に、無水酢酸 (32 mg、0.32 mmol) を 0 で 加えた。混合物 を 室温 で 16 時間 攪拌 し、次いで 水 で クエンチ し、酢酸エチル で 抽出 し、乾燥 させ、濃縮 した。粗生成物 を 分取 HPLC で 精製 して、白色 の 固体 として、3 - (2 - アセチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (30 mg、34%) を 得た。MS 計算 値 : 419.2 ; MS 実測 値 : 420.2 [M + 1]⁺. ¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 8.96 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.55 - 1.48 (m, 2H).

20

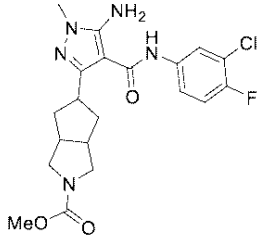
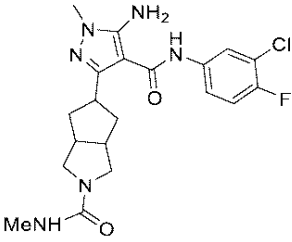
30

表 15 . 表 15 の 化合物 を 3 - (2 - アセチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド について 開示 された 手順 に 従い 合成 した。

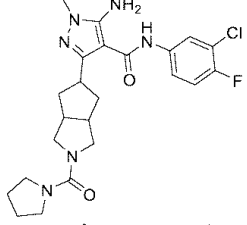
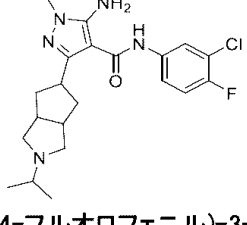
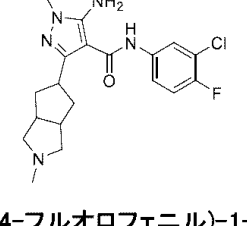
40

50

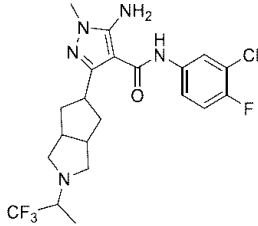
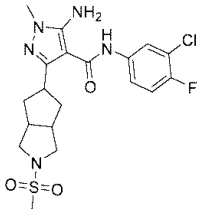
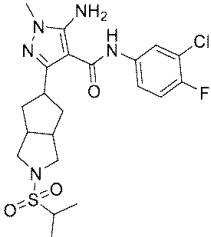
【表 15 - 1】

化合物	構造および特徴付け	
AIA-022	 <p>メチル5-(5-アミノ-4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート。MS計算値:435.1; MS実測値:436.2 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H)</p>	10 20
AIA-023	 <p>5-(5-アミノ-4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-メチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド。MS計算値:434.1; MS実測値:435.3 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.99-5.95 (m, 3H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.52 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H)</p>	30 40

【表 15 - 2】

AIA-025	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値:474.2; MS実測値:475.3 [M+1]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.89 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.32 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 8H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 4H), 1.53-1.46 (m, 2H)</p>	10
AIA-053	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(2-イソプロピルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値:419.2; MS実測値:420.3 [M+1]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 6H)</p>	20 30
AIA-052	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値:391.2; MS実測値:392.3 [M+1]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.91 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1H),</p>	40

【表 15 - 3】

	7.53-7.49 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.30-3.29 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H)	
AIA-054	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(2-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 473.2; MS実測値: 474.3 [M+]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 4H), 2.48-2.47 (m, 3H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)</p>	10
AIA-024	 <p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(2-(メチルスルホニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 455.1; MS実測値: 456.2 [M+]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.97 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H)</p>	20
AIA-085		30
		40

【表 15 - 4】

	<p>5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(2-(イソプロピルスルホニル)オクタヒドロ シクロペンチル[c]ピロール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 483.2; MS実測値: 484.2 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.97 (s, 1H), 7.89 (dd, J= 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.32 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.27-3.23(m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.51-1.43(m, 2H), 1.19 (d, J= 6.8, 6H)</p>
--	--

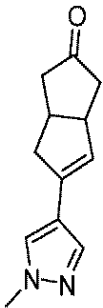
10

【 0 2 2 7 】

【 化 2 1 3 】

中間体 134

20



5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロ
 ペンタレン - 2 (1 H) - オン。4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (2 . 0 g
 、 8 . 1 m m o l) 、 5 - (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 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペンタレン - 2 (1 H) - オン (1 . 4 g 、 8 . 9 m m o l) 、 K₃P O₄ (3 . 4 g 、 1 6 . 1 m m o l) および P d (d p p f) C l₂ (5 8 9 . 8 m g 、 0 . 8 m m o l) のジオキサン (1 0 m L) および H₂O (2 m L) 中混合物を、N₂ 雰囲気下、80 で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、2 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペンタレン - 2 (1 H) - オン (1 . 0 g 、 6 2 . 5 %) を得た。MS 計算値 : 2 0 2 . 1 、 MS 実測値 : 2 0 3 . 4 [M + 1]⁺。

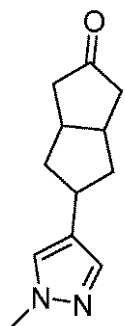
40

【 0 2 2 8 】

50

【化 2 1 4】

中間体 135



10

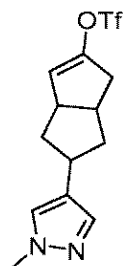
5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ヘキサヒドロペントレン - 2 (1 H) - オン。5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペントレン - 2 (1 H) - オン (1 . 0 g 、 4 . 9 m m o l) および P d / C (0 . 1 g) の酢酸エチル (2 0 m L) 中混合物を H₂ 下、3 0 ° で終夜攪拌した。混合物を C e l i t e (登録商標) のパッド上で濾過した。濾液を濃縮し、次いで 1 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ヘキサヒドロペントレン - 2 (1 H) - オン (8 0 0 . 0 m g 、 8 0 . 0 %) を得た。M S 計算値 : 2 0 4 . 1

20

【 0 2 2 9 】

【化 2 1 5】

中間体 136



30

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペントレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート。5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ヘキサヒドロペントレン - 2 (1 H) - オン (5 5 0 . 0 m g 、 2 . 7 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中溶液に、L i H M D S (4 . 0 m m o l 、 1 M 、 4 . 0 m L) を - 7 8 ° で加えた。反応混合物を - 7 8 ° で 1 時間攪拌し、次いで 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - ((トリフルオロメチル) スルホニル) メタンスルホンアミド (1 . 4 g 、 4 . 0 m m o l) の T H F (5 m L) 中溶液を滴下添加した。反応混合物を 3 0 ° に温め、終夜攪拌した。N H₄ C l (2 m L) の添加により、反応混合物を 2 5 ° でクエンチし、次いで H₂ O (1 0 m L) で希釈し、E t O A c (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、3 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の油状物質として、5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペントレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (8 0 0 . 0 m g 、 8 8 . 4 %) を得た。M S 計算値 : 3 3 6 . 1 、 M S 実測値 : 3 3 7 . 3 [M + 1]⁺。

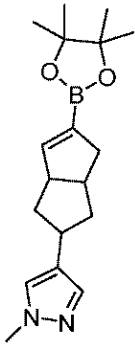
40

【 0 2 3 0 】

50

【化 2 1 6】

中間体 137



10

1 - メチル - 4 - (5 - (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 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール。5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (90 . 0 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (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 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (81 . 5 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 Pd (d p p f) Cl₂ (19 . 6 m g 、 0 . 03 m m o l) および酢酸カリウム (52 . 5 m g 、 0 . 5 m m o l) のジオキサン (5 m L) 中混合物を N₂ 雰囲気下、80 で 4 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) のパッドを介して濾過し、フィルターケーキを EtOAc (10 m L × 3) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、3 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の油状物質として、1 - メチル - 4 - (5 - (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 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (50 . 0 m g 、 59 . 5 %) を得た。MS 計算値 : 314 . 2 、 MS 実測値 : 315 . 4 [M + 1]⁺。

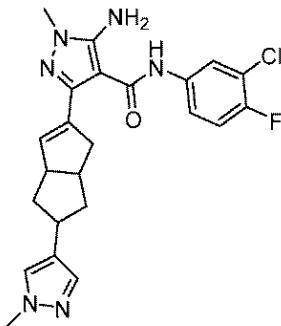
20

【 0 2 3 1 】

【化 2 1 7】

30

中間体 138



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。5 - アミノ - 3 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (55 . 3 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 1 - メチル - 4 - (5 - (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 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (50 . 0 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 K₃PO₄ (67 . 6 m g 、 0 . 3 m m o l) および Pd (d p p

50

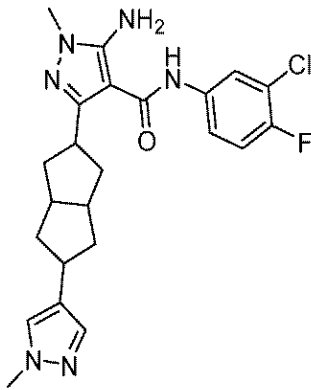
f) Cl_2 (11.6 mg、0.02 mmol) のジオキサン (5 mL) および H_2O (1 mL) 中混合物を N_2 雰囲気下、100 で4時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、1:1石油エーテル/酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロペントレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50.0 mg、69.4%) を得た。(Rf: 0.2); MS計算値: 454.2、MS実測値: 455.3 [M+1]⁺。

【0232】

【化218】

10

AIA-049



20

5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オクタヒドロペントレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロペントレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (800.0 mg、1.8 mmol) および $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (81.3 mg、0.09 mmol) の MeOH (50 mL) 中混合物を 10 atm の H_2 下、70 で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、1:石油エーテル/酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オクタヒドロペントレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (55 mg、6.8%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.97 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 2H); MS計算値: 456.2, MS実測値: 457.4 [M+1]⁺。

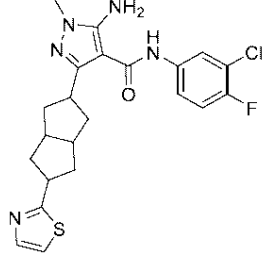
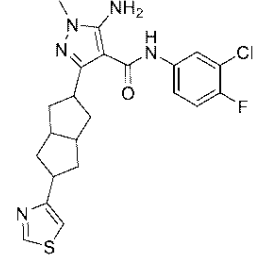
30

40

表16. 表16の化合物を5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オクタヒドロペントレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。

50

【表 1 6】

化合物	構造および特徴付け
AIA-119	 <p data-bbox="399 566 1332 965">5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(チアゾール-2-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。MS計算値: 459.1; MS実測値: 460.2 [M + 1]⁺; ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.97 (brs, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.55–7.51 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (brs, 2H), 3.66–3.61 (m, 1H), 3.56–3.50 (m, 4H), 2.60–2.59 (m, 2H), 3.36–2.30 (m, 2H), 2.22–2.18 (m, 2H), 1.57–1.49 (m, 4H).</p>
AIA-121	 <p data-bbox="399 1276 1332 1675">5-アミノ-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-(チアゾール-4-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド MS計算値: 459.1, MS実測値: 460.2 [M+1]⁺. ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.65–3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.58–2.54 (m, 2H), 2.22–2.18 (m, 4H), 1.56–1.45 (m, 4H).</p>

【 0 2 3 3 】

10

20

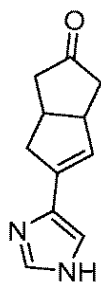
30

40

50

【化 2 1 9】

中間体 139



10

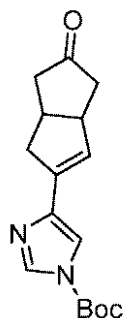
5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペンタレン - 2 (1 H) - オン。5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペンタレン - 2 (1 H) - オン (1 . 5 g 、 6 . 0 m m o l) 、 4 - ブロモ - 1 H - イミダゾール (0 . 8 8 g 、 6 . 0 m m o l) 、 Pd (d p p f) Cl ₂ (0 . 4 4 g 、 0 . 6 m m o l) および K ₃ P O ₄ (2 . 6 g 、 1 2 m m o l) のジオキサン (5 0 m L) および H ₂ O (8 m L) 中混合物を N ₂ 下、8 0 °C で 1 6 時間攪拌した。混合物は褐色の懸濁液であった。Et O Ac (4 0 m L) を混合物に加えた。混合物を濾過し、濾液を H ₂ O (3 5 m L × 2) で洗浄した。有機層を Na ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて、黄色の残渣を得た。5 ~ 5 0 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペンタレン - 2 (1 H) - オン (0 . 6 g 、 5 5 %) を得た。MS 計算値 : 1 8 8 . 1 ; MS 実測値 : 1 8 9 . 2 [M + 1] ⁺。

20

【 0 2 3 4 】

【化 2 2 0】

中間体 140



30

tert - ブチル 4 - (5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート。5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 , 3 a , 6 , 6 a - テトラヒドロペンタレン - 2 (1 H) - オン (6 0 0 m g 、 3 . 2 m m o l) の D C M (2 0 m L) 中溶液に、Boc ₂ O (7 6 5 m g 、 3 . 5 m m o l) および D M A P (3 9 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を加えた。溶液を室温で 0 . 5 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、5 ~ 1 0 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、薄黄色の固体として、tert - ブチル 4 - (5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート (5 0 0 m g 、 7 5 %) を得た。MS 計算値 : 2 8 8 . 1 ; MS 実測値 : 2 3 2 . 2 [M - 5 6 + 1] ⁺、2 8 8 . 2 [M + 1] ⁺。

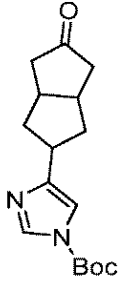
40

【 0 2 3 5 】

50

【化 2 2 1】

中間体 141



10

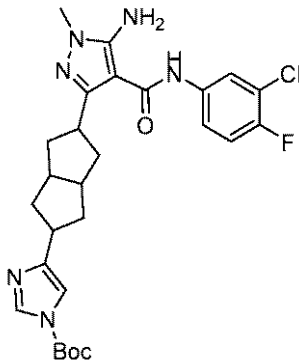
tert - ブチル 4 - (5 - オキソオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート。tert - ブチル 4 - (5 - オキソ - 1 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート (5 0 0 m g 、 1 . 7 m m o l) の酢酸エチル (2 0 m L) 中溶液に、Pd / C (1 0 0 m g) を加えた。次いで、フラスコを排気し、H₂を充填した。溶液を 4 0 で 1 6 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、薄黄色の固体として、tert - ブチル 4 - (5 - オキソオクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート (4 8 0 m g 、 9 5 %) を得た。MS 計算値 : 2 9 0 . 2 ; MS 実測値 : 2 3 4 . 2 [M - 5 6 + 1] ⁺、2 9 1 . 2 [M + 1] ⁺。

20

【 0 2 3 6 】

【化 2 2 2】

中間体 142



30

tert - ブチル 4 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート。表題化合物を 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。MS 計算値 : 5 4 2 . 2 ; MS 実測値 : 4 8 7 . 2 [M - 5 6 + 1] ⁺、5 4 3 . 3 [M + 1] ⁺。

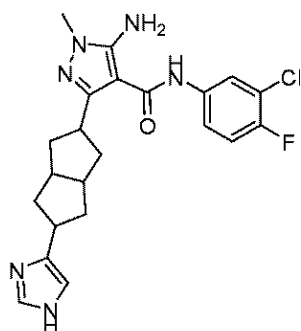
40

【 0 2 3 7 】

50

【化 2 2 3】

AIA-118



10

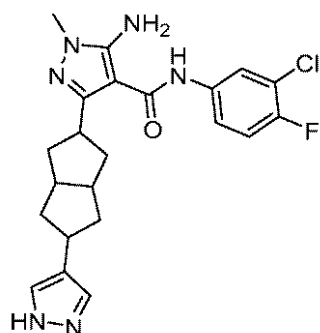
3 - (5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。tert - ブチル 4 - (5 - (5 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート (70 mg、0.13 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ で pH 8 ~ 9 に調整し、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC で精製して、白色の固体として、3 - (5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (30 mg、53%) を得た。MS 計算値：442.2；MS 実測値：443.3 [M + 1]⁺。

20

【0 2 3 8】

【化 2 2 4】

AIA-129



30

3 - (5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。表題化合物を 3 - (5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) オクタヒドロペンタレン - 2 - イル) - 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドについて記載されている手順に従い合成した。MS 計算値：442.2，MS 実測値：443.3 [M + 1]⁺；¹H - NMR (DMSO - d₆，400 MHz)：12.47 (br s，1 H)，8.97 (s，1 H)，7.92 (dd，J = 6.8，2.4 Hz，1 H)，7.55 - 7.51 (m，1 H)，7.40 (s，2 H)，7.35 (t，J = 9.2 Hz，1 H)，5.97 (s，2 H)，3.63 - 3.57 (m，1 H)，3.50 (s，3 H)，3.01 - 2.95 (m，1 H)，2.50 - 2.51 (m，2 H)，2.18 - 2.17 (m，

40

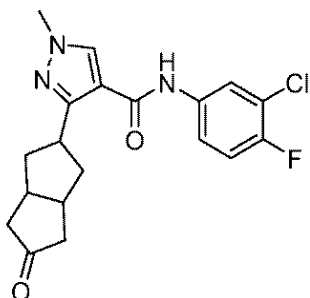
50

4 H), 1.52 - 1.45 (m, 2 H), 1.30 - 1.21 (m, 2 H).

【0239】

【化225】

AIA-394



10

N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-オキソオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。AIA-002(200.0mg、0.51mmol)の無水THF(10mL)中溶液に、t-BuNO₂(210.1mg、2.04mmol)を0 で加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応物をNaHSO₃飽和水溶液(5.0mL)でクエンチした。溶液を水(10mL)で希釈し、DCM(10mL×3)で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固体として、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-オキソオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(80.0mg、41.8%)を得た。MS計算値：375.1；MS実測値：376.1 [M + 1]⁺。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：7.74 (dd, J = 2.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.57 - 2.42 (m, 4H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H)。

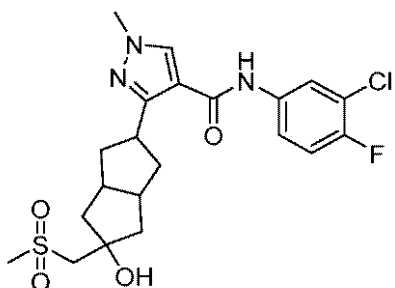
20

30

【0240】

【化226】

AIA-397



40

N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(メチルスルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。メチルスルホン(160mg、1.7mmol)の無水テトラヒドロフラン(10mL)中溶液を-78 に冷却し、次いでn-ブチルリチウム(0.68mL、1.7mmol、2.5M)の溶液で処理した。得られた溶液を-78 ~ -30 で2時間攪拌した。この後、反応混合物を-78 に冷却し、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-(5-オキソオクタヒドロペンタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(80.0mg、0.21mmol)の

50

無水テトラヒドロフラン (2.0 mL) 中溶液で処理した。混合物を -78 で2時間攪拌した。次いで、反応物を室温に温め、室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (2.0 mL) でクエンチした。この混合物を真空中で濃縮し、水で希釈し、DCM (10 mL x 4) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。1:15 MeOH / DCM を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで、これに続いて分取 HPLC で精製して、白色の固体として、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-5-(メチルスルホニル)メチル)オクタヒドロペンタレン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (40.0 mg、40.6%) を得た。MS 計算値: 469.1, MS 実測値: 470.1 [M + 1]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.85 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 2.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.37 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 4H).

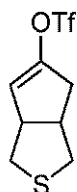
10

【0241】

【化227】

中間体 143

20



3,3a,4,6a-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c]チオフェン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート ピリジン (3.3 g、42 mmol) を、テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c]チオフェン-5(3H)-オン (4.0 g、28 mmol) の無水DCM (50 mL) 中溶液に0 で加えた。Tf₂O (12.2 g、34 mmol) をゆっくりと加え、4時間攪拌した。反応混合物を室温に温め、H₂O でクエンチし、溶液を酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、5~10% 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、薄黄色の固体として、3,3a,4,6a-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[c]チオフェン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート (3.2 g、収率44%) を得た。MS 計算値: 274.2; MS 実測値: 275.7 [M + 1]⁺.

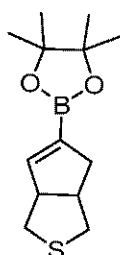
30

【0242】

【化228】

40

中間体 144



50

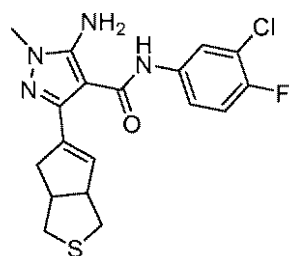
4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (3, 3 a, 4, 6 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン。化合物 3, 3 a, 4, 6 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネート (3.20 g、11.34 mmol)、pin₂B₂ (2.80 g、11.34 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (0.68 g、0.56 mmol)、dppf (0.68 g、0.56 mmol) および酢酸カリウム (3.33 g、34.02 mmol) のジオキサン (30 mL) 中褐色の混合物を N₂ 下、80 で 2 時間攪拌した。暗色の懸濁液が観察された。反応物を、Celite (登録商標) のパッドを介して濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、5 ~ 10 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、薄黄色の固体として、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (3, 3 a, 4, 6 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1.8 g、収率 60 %) を得た。MS 計算値 : 252.1 ; MS 実測値 : 253.7 [M + 1]⁺。

10

【 0 2 4 3 】

【 化 2 2 9 】

中間体 145



20

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3, 3 a, 4, 6 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (3, 3 a, 4, 6 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1.8 g、7 mmol)、5 - アミノ - 3 - プロモ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2.4 g、7 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (0.6 g、0.35 mmol) および炭酸ナトリウム (14.9 g、14 mmol) のジオキサン / H₂O (36 mL、v / v = 5 : 1) 中混合物を N₂ 下、80 で 2 時間攪拌した。暗色の懸濁液が観察された。反応物を Celite (登録商標) のパッドを介して濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、1 ~ 5 % 酢酸エチル / 石油エーテルを使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、薄黄色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3, 3 a, 4, 6 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (0.3 g、収率 10 %) を得た。MS 計算値 : 392.8 ; MS 実測値 : 393.7 [M + 1]⁺。

30

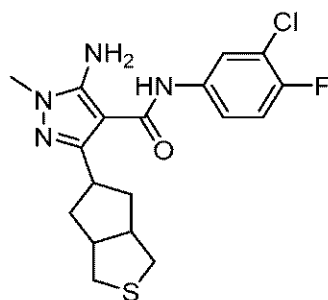
40

【 0 2 4 4 】

50

【化 2 3 0】

AIA-055



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。化合物 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (3 , 3 a , 4 , 6 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (3 0 0 m g , 0 . 7 m m o l) の E t O A c (2 0 m L) 中溶液に、P t / C (1 6 0 m g) を加えた。次いで、フラスコを排気し、H₂を充填した。溶液を 4 5 で 1 6 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 8 0 m g , 9 3 %) を得た。MS 計算値 : 3 9 4 . 8 ; MS 実測値 : 3 9 5 . 7 [M + 1] ⁺ . ¹H - NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 M H z) : 8 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (d d , J = 7 . 2 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 3 6 (t , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 0 3 (s , 2 H) , 3 . 7 7 - 3 . 7 4 (m , 1 H) , 3 . 4 8 (s , 3 H) , 2 . 9 2 - 2 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 8 2 - 2 . 7 7 (m , 2 H) , 2 . 4 9 - 2 . 4 8 (m , 2 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 7 3 - 1 . 6 7 (m , 2 H) .

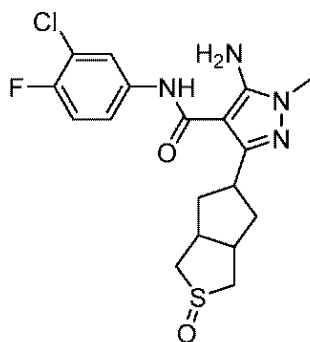
20

【 0 2 4 5】

30

【化 2 3 1】

AIA-056-AおよびAIA-056-B



40

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 3 - (2 - オキシドヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド。ジアステレオマー 1 (C P - A I A - 0 5 6 - A) 、ジアステレオマー 2 (C P - A I A - 0 5 6 - B) 。 5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] チオフェン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 5 0 m g , 0 . 4 m m o l) の D C M (5 m L) 中溶液に、m - C P B A (3 2 m g , 0 . 2 m m o l) を加え、得ら

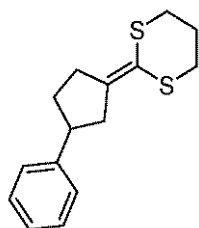
50

れた混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をキラル - HPLC で精製して、CP - AIA - 056 - A および CP - AIA - 05 - 6 B を得た。白色の固体として CP - AIA - 056 - A (9 mg、収率 5%)。MS 計算値：410.9；MS 実測値：411.7 [M + 1]⁺； および CP - AIA - 056 - B (8.5 mg、収率 5%) 灰色の固体として。MS 計算値：410.9；MS 実測値：411.7 [M + 1]⁺。

【0246】

【化232】

中間体 146



10

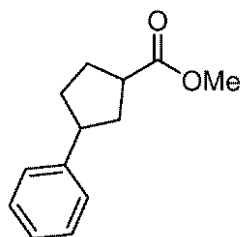
2 - (3 - フェニルシクロペンチリデン) - 1 , 3 - ジチアン。 (1 , 3 - ジチアン - 2 - イル) トリメチルシラン (10.8 g、56.3 mmol) の THF 中溶液に、n - B u L i (22.5 mL、THF 中 2.5 M、56.3 mmol) を - 78℃ で滴下添加した。混合物を - 78℃ で 1 時間攪拌し、次いで 3 - フェニルシクロペンタン - 1 - オン (6.0 g、37.5 mmol) を加えた。混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。反応物を水性 NH₄Cl でクエンチした。溶媒を真空下で除去して、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 を使用して、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色がかった油状物質として、2 - (3 - フェニルシクロペンチリデン) - 1 , 3 - ジチアン (4.5 g、収率 46%) を得た。MS 計算値：262.1、MS 実測値：262.3 [M + 1]⁺。

20

【0247】

【化233】

中間体 147



30

メチル 3 - フェニルシクロペンタンカルボキシレート。2 - (3 - フェニルシクロペンチリデン) - 1 , 3 - ジチアン (4.5 g、17.2 mmol)、HgCl₂ (9.4 g、34.4 mmol)、6 N HCl (5.7 mL、34.4 mmol) および TFA (3.9 g、34.4 mmol) の MeOH 中混合物を室温で 4 時間攪拌した。濾過後、濾液を真空中で濃縮し、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 を使用して、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、無色の油状物質として、メチル 3 - フェニルシクロペンタンカルボキシレート (2.9 g、収率 83%) を得た。MS 計算値：204.1、MS 実測値：205.3 [M + 1]⁺。

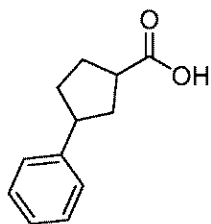
40

【0248】

50

【化 2 3 4】

中間体 148



10

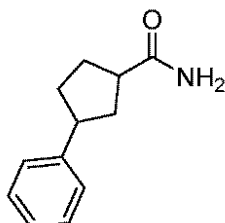
3 - フェニルシクロペンタンカルボン酸。メチル 3 - フェニルシクロペンタンカルボキシレート (2 . 9 g、1 4 . 2 m m o l) および L i O H - H ₂ O (3 . 0 g、7 1 . 0 m m o l) の T H F / H ₂ O = 1 : 1 (2 0 m L) 中混合物を 6 0 ° で終夜加熱した。反応物を 2 N H C l で中和した。溶媒を真空下で除去し、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 4 を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、3 - フェニルシクロペンタンカルボン酸 (2 . 4 g、収率 8 9 %) を得た。M S 計算値 : 1 9 0 . 1、M S 実測値 : 1 9 1 . 1 [M + 1] ⁺。

【 0 2 4 9】

【化 2 3 5】

中間体 149

20



30

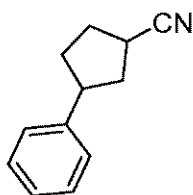
3 - フェニルシクロペンタンカルボキサミド。3 - フェニルシクロペンタンカルボン酸 (2 . 4 g、1 2 . 6 m m o l)、H C O O N H ₄ (1 . 6 g、2 5 . 2 m m o l)、H A T U (7 . 2 g、1 8 . 9 m m o l) および T E A (2 . 5 g、2 5 . 2 m m o l) の D M F (2 0 m L) 中混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を水 (1 0 0 m L) でクエンチし、E t O A c (1 0 0 m L x 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 2 を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、3 - フェニルシクロペンタンカルボキサミド (2 . 0 g、収率 8 3 %) を得た。M S 計算値 : 1 8 9 . 1、M S 実測値 : 1 9 0 . 4 [M + 1] ⁺。

【 0 2 5 0】

【化 2 3 6】

中間体 150

40



50

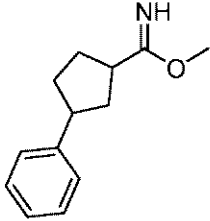
3 - フェニルシクロペンタンカルボニトリル。3 - フェニルシクロペンタンカルボキサミド (2 . 0 g、1 0 . 6 m m o l) のピリジン (2 0 m L) 中溶液に、P O C l ₃ (4 . 9 g、3 1 . 8 m m o l) を - 4 0 ° で加え、混合物を 3 0 分間撹拌した。反応物を水 (

30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色の油状物質として、3 - フェニルシクロペンタンカルボニトリル (1.1 g、収率 61%) を得た。MS 計算値 : 171.1、MS 実測値 : 172.2 [M + 1]⁺。

【0251】

【化237】

中間体 151



10

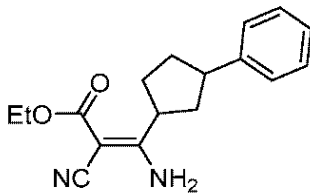
メチル 3 - フェニルシクロペンタンカルビミデート塩酸塩。3 - フェニルシクロペンタンカルボニトリル (1.1 g、6.4 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、HCl (気体) をバブリングし、反応物を 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣はさらに精製せずに次のステップで使用した。白色の固体として、メチル 3 - フェニルシクロペンタンカルビミデート塩酸塩を得た (1.3 g 粗製、収率 100%)。MS 計算値 : 203.1、MS 実測値 : 204.3 [M + 1]⁺。

20

【0252】

【化238】

中間体 152



30

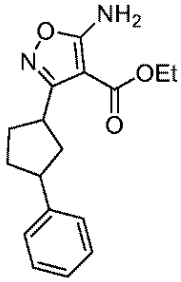
エチル 3 - アミノ - 2 - シアノ - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) アクリレート。メチル 3 - フェニルシクロペンタンカルビミデート塩酸塩 (1.3 g、6.4 mmol)、エチル 2 - シアノアセテート (1.4 g、12.8 mmol) および TEA (1.3 g、12.8 mmol) の MeOH 中混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1 を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、エチル 3 - アミノ - 2 - シアノ - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) アクリレート (500 mg、収率 28%) を得た。MS 計算値 : 284.2、MS 実測値 : 285.3 [M + 1]⁺。

40

【0253】

【化 2 3 9】

中間体 153



10

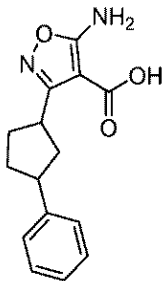
エチル 5 - アミノ - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート。エチル 3 - アミノ - 2 - シアノ - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) アクリレート (5 0 0 m g 、 1 . 8 m m o l) およびヒドロキシルアミン / E t O H (1 m L) の E t O H (2 m L) 中混合物を 4 時間加熱還流した。溶媒を真空下で除去し、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 : 1 を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、エチル 5 - アミノ - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 収率 3 8 %) を得た。M S 計算値 : 3 0 0 . 1 、 M S 実測値 : 3 0 1 . 3 [M + 1] ⁺。

【 0 2 5 4 】

20

【化 2 4 0】

中間体 154



30

5 - アミノ - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) イソオキサゾール - 4 - カルボン酸。エチル 5 - アミノ - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 3 m m o l) および L i O H - H ₂ O (1 4 0 m g 、 7 1 . 0 3 . 3 m m o l) の T H F / H ₂ O = 1 : 1 (1 0 m L) 中混合物を 6 0 ° で終夜加熱した。反応物を 2 N H C l で中和した。溶媒を真空下で除去し、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 4 を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体として、5 - アミノ - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) イソオキサゾール - 4 - カルボン酸 (7 0 m g 、 収率 7 8 %) を得た。M S 計算値 : 2 7 2 . 1 、 M S 実測値 : 2 7 3 . 1 [M + 1] ⁺。

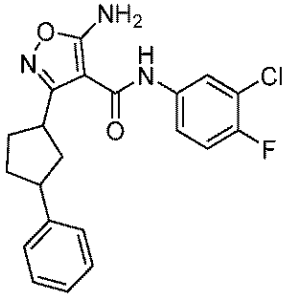
40

【 0 2 5 5 】

50

【化 2 4 1】

AIA-149



10

5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) イソキサゾール - 4 - カルボキサミド : 5 - アミノ - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) イソキサゾール - 4 - カルボン酸 (70 mg、0.3 mmol)、3 - クロロ - 4 - フルオロアニリン (60 mg、0.4 mmol)、HATU (170 mg、0.4 mmol) および TEA (60 mg、0.6 mmol) の DCM (5 mL) 中混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1 を使用して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび分取 HPLC で精製して、白色の固体として、5 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - フェニルシクロペンチル) イソキサゾール - 4 - カルボキサミド (3 mg、収率 3%) を得た。MS 計算値 : 399.1, MS 実測値 : 400.0 [M + 1]⁺.
¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 9.26 - 9.21 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.52 (brs, 3H), 7.37 - 7.15 (m, 6H), 3.85 - 3.66 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.19 - 1.83 (m, 4H), 1.67 - 1.62 (m, 1H).

20

【0256】

VI. 生物学的データ

HepAD38 細胞からのウイルス産生に対する試験化合物の活性を測定するアッセイ
 成長培地 (DMEM / F12 (1 : 1) (Hyclone、カタログ番号 : SH30023.02)、1 × Pen / Strep (Invitrogen、カタログ番号 : 15140-122)、10% FBS (Tissue Culture Biologicals、カタログ番号 : 101)、250 μg / mL の G418 (Alfa Aesar、カタログ番号 : J62671)、1 μg / mL のテトラサイクリン (Teknova、カタログ番号 : T3320)) を含む T - 150 フラスコ (Corning、カタログ番号 : 430825) 内で成長した HepAD38 細胞を、0.25% トリプシン - EDTA (Invitrogen、カタログ番号 : 25200-056) を用いて剥離した。次いで、テトラサイクリンを含まない処理培地 (15 mL の DMEM / F12 (1 : 1)、1 × Pen / Strep、2% FBS 入り、認可された Tet - system (Clontech、カタログ番号 : 631106)) をミックスに加え、50 mL コニカルチューブ (Falcon、カタログ番号 : 21008-918) に移し、1300 rpm で 5 分間回転させた。次いで、ペレット化した細胞を、50 mL の 1 × DPBS (Invitrogen、カタログ番号 : 14190-136) で 2 回、50 mL の処理培地で 2 回再懸濁 / 洗浄した。次いで、HepAD38 細胞を 10 mL の処理培地に再懸濁させ、シリンジに入れ、カウントした。96 ウェルの透明底 TC プレート (Corning、カタログ番号 : 3904) のウェルに、180 μL の処理培地中の 50,000 個の細胞 / ウェルを播種し、10% DMSO (Sigma、カタログ番号 : D4540) を対照として、または処理培地中の試験化合物の 10% DMSO 中 10 × 溶液を、20 μL で、10 μM から開始する最終化合物濃度になるように加え、5% CO₂ インキュベーター内、37 °C で 5 日間プレ

30

40

50

ートをインキュベートした。

【0257】

続いてウイルス量産生をHBVコア配列の定量PCR (qPCR) によりアッセイした。フォワードプライマーHBV - f 5' - CTGTGCCTTGGGTGGCTTT - 3' (IDT DNA)、リバースプライマーHBV - r 5' - AAGGAAAGAAGTCAGAAAGGCAAAA - 3' (IDT DNA)、Fluorescent TaqMan (商標) Probes HBV - probe 5' - FAM/AGCTCCA AA /ZEN/TTCTTTATAAGGGTCGATGTC/3IABkFQ - 3' (IDT DNA)、10 μ L / ウェルのPerfeCTa (登録商標) qPCR Tough Mix (登録商標) (Quanta Biosciences、カタログ番号: 95114 - 05K)、および6 μ L / ウェルのDEPC water (Alfa Aesar、カタログ番号: J62087) を含有するPCR反応混合物を調製した。4 μ Lの上清を、16 μ Lの反応混合物にqPCRプレート (Applied Biosystems、カタログ番号: 4309849) 内で加え、フィルム (Applied Biosystems、カタログ番号: 4311971) で密閉し、数秒間遠心分離し、続いてApplied Biosystems ViiA7にかけた。PCR混合物を45 °Cで5分間、次いで、95 °Cで10分間インキュベートし、これに続いて95 °Cで10秒および60 °Cで20秒を40サイクル行った。ViiA (商標) 7ソフトウェアを使用することによって、既知のHBV DNA標準に対してウイルス量を定量した。処理済み細胞を有するウェルからの上清中のウイルス量をDMSO対照ウェルからの上清中のウイルス量と比較した (3 (1プレート当たり))。CellTiter - Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega、カタログ番号: G7573) に修正を加えて、細胞生存度アッセイを実施した。適量のCellTiter - Glo (CTG) 1 x DPBSを1 : 1の比で混合し、100 μ Lの混合物を各ウェルに加え、これに続いて、細胞表面に接触することなく、各ウェル内のすべての上清を完全に除去した。オービタルシェーカー上で、プレートを室温で10分間インキュベートし、次いで、プレートリーダー (TECAN M1000またはEnvision) でプレートの読取りを行った。4パラメーター非線形性ロジスティック回帰モデル (GraphPad PrismまたはDotmatics) の曲線フィッティングを介してEC50またはCC50値を計算した。CC50値はすべて > 10 μ Mであった。

【0258】

表17は、以下の範囲でグループ化した、本発明の例示化合物に対するウイルス量低下EC50値を示す: AはEC50 < 0.1 μ Mを示す; Bは0.1 ~ 0.5 μ MのEC50を示す; Cは0.5 ~ 10 μ MのEC50を示す。

【表 17 - 1】

表17 本発明の例示化合物についてのウイルス量の低下。

化合物	ウイルス量のEC50活性範囲
AIA-202A	A
AIA-202B	A
AIA-202C	C
AIA-202D	A
AIA-224A	A
AIA-224B	B
AIA-232	A
AIA-249	A
AIA-249A	A
AIA-249B	B
AIA-262	B

10

20

30

40

50

【表 1 7 - 2】

AIA-268	A	
AIA-270	A	
AIA-271	A	
AIA-272	A	
AIA-273	B	
AIA-274	B	10
AIA-275	A	
AIA-275A	B	
AIA-275B	B	
AIA-275D	A	
AIA-276	A	
AIA-276C	A	
AIA-276D	A	
AIA-278	B	20
AIA-279	A	
AIA-280	B	
AIA-281	A	
AIA-282	A	
AIA-283	A	
AIA-284	A	
AIA-285	A	
AIA-286	B	30
AIA-288	A	
AIA-290	A	
AIA-292	C	
AIA-293	A	
AIA-294	A	
AIA-296	A	
AIA-297	A	40

【表 1 7 - 3】

AIA-027	A	
AIA-032-B	A	
AIA-011	A	
AIA-042	A	
AIA-049	A	
AIA-050-A	A	10
AIA-048	A	
AIA-077	A	
AIA-100	A	
AIA-021	A	
AIA-031	A	
AIA-044	A	
AIA-020	A	
AIA-019	A	20
AIA-072	A	
AIA-075	A	
AIA-032-A	A	
AIA-030	A	
AIA-046	A	
AIA-015	A	
AIA-016	A	
AIA-018	A	30
AIA-074	A	
AIA-058	A	
AIA-050-B	A	
AIA-029	A	
AIA-028	A	
AIA-014	A	
AIA-085	A	40

【表 1 7 - 4】

AIA-043	A	
AIA-022	A	
AIA-041	A	
AIA-047	A	
AIA-025	A	
AIA-024	A	10
AIA-101	A	
AIA-004-D	A	
AIA-007	A	
AIA-005	A	
AIA-003-B	A	
AIA-004-A	A	
AIA-023	A	
AIA-017	A	20
AIA-054	A	
AIA-003-D	A	
AIA-003-A	A	
AIA-033-B	A	
AIA-086	A	
AIA-092	A	
AIA-033	A	
AIA-055	A	30
AIA-040	A	
AIA-227-1	A	
AIA-227-2	A	
AIA-004-C	B	
AIA-073	B	
AIA-004-B	B	
AIA-013	B	40

【表 1 7 - 5】

AIA-102	B	
AIA-003-C	B	
AIA-033-A	B	
AIA-103	B	
AIA-012	B	
AIA-057	B	
AIA-052	C	10
AIA-053	C	
AIA-006	C	
AIA-056-A	C	
AIA-056-B	C	
AIA-009	A	
AIA-241	A	
AIA-242	B	20
AIA-244-1	A	
AIA-244-2	A	
AIA-246	A	
AIA-248	A	
AIA-249	C	
AIA-250-1	A	
AIA-250-2	A	
AIA-252-1	A	30
AIA-252-2	A	
AIA-253-1	A	
AIA-254	A	
AIA-255-3	A	
AIA-255-4	A	
AIA-255-5	A	
AIA-257	A	40

【表 1 7 - 6】

AIA-257-1	A
AIA-258-1	A
AIA-258-2	A
AIA-259-A	A
AIA-259-B	A
AIA-259-C	A
AIA-259-D	A
AIA-260-1	A
AIA-260-2	A
AIA-262-1	A
AIA-262-2	A
AIA-263-1	A
AIA-263-2	A
AIA-264	A
AIA-265	A
AIA-266-1	A
AIA-266-2	A
CP-AIA-270	A
AIA-271	A
AIA-273	A
AIA-274-1	A
AIA-274-2	A
AIA-275	A
AIA-283-1	A
AIA-283-2	A
AIA-284-1	A
AIA-284-2	A
AIA-149	B
AIA-310	A

10

20

30

40

50

【表 17 - 7】

HBV-AIA-039	A
AIA-339-1	C
AIA-339-2	B
AIA-349-b	B
AIA-350	C
AIA-351-a	C
AIA-352-1	C
AIA-352-2	A
AIA-354	C
AIA-355	C
AIA-363-1	B
AIA-363-2	B
AIA-364-1	C
AIA-364-2	B
AIA-365-1	B
AIA-365-2	A
AIA-366-1	B
AIA-366-2	A
AIA-367-1	B
AIA-367-2	A
AIA-369	B
AIA-371	C
AIA-372	A
AIA-387-1	B
AIA-387-2	A
AIA-388	B
AIA-394	C
AIA-397	C

10

20

30

40

【0259】

VII. 実施例の立体化学

揮散の20日後、 $0.08 \times 0.10 \times 0.20$ mmのサイズを有する化合物AIA-227-2の結晶をEtOHから得、X線回折データ収集のために使用した。 / スキャンモードでCuK α 放射線を使用して、室温で、Bruker SMART CCD領域検出器回折計でデータを収集した。10846の反射を収集し、このうち3754の反射は独特であった ($R_{int} = 0.0507$)。

【0260】

結晶は、空間群 $P2_1/c$ を有する単斜晶系に属する。単位格子パラメーターは以下の通

50

りであった： $a = 6.6143(3)$ 、 $b = 14.0381(8)$ 、 $c = 23.6870(14)$ 、 $\beta = 90.0^\circ$ 、 $\gamma = 97.702(3)^\circ$ 、 $V = 2179.5(2)$ 、 $Z = 4$ 。

【0261】

構造を直接的方法で解明し、SHELXLプログラムを使用して、すべての非H原子をフルマトリクス最小二乗法により F^2 に対して精密化した。すべてのH原子を幾何的に理想的な位置に置き、それらの親原子上に乗るように制約をかけた。マルチスキャン吸収補正法を使用し、最大および最小透過パラメータはそれぞれ0.7531および0.6017であった。最終R、 wR_2 、GOFはそれぞれ0.0457、0.1293および1.024である。

10

【0262】

非対称的単位において1つの $C_{21}H_{26}FCIN_4O_4S$ 分子が存在し、それらの間に水素結合を見出すことができ、この水素結合は、結晶構造の安定したパッキングに重要な役割を果たす。

【0263】

化合物AIA-227-2についてのORTEPプロットが図1に提示されている。化合物AIA-227-2の相対立体化学スキームが図2に示されている。関連する実施例の化学構造の立体化学の描写はこの配置に基づいている。

【0264】

参照による組み込み

20

以下に列挙される項目を含めた、本明細書で言及されたあらゆる刊行物および特許文書は、あたかもそれぞれの個々の刊行物または特許文書が、参照によって具体的に個々に組み込まれるかのように、それらの全体があらゆる目的で参照によって本明細書に組み込まれる。矛盾が生じた場合、本明細書の任意の定義を含めて、本願が優先する。

【0265】

均等物

本開示の具体的な実施形態を論じてきたが、先の明細書は、例示的であり、制限的なものではない。本開示の多くの変更形態が、本明細書を再考察する際に、当業者に明らかとなろう。本開示の完全な範囲は、特許請求の範囲を、それらの均等物の完全な範囲と共に参照し、本明細書を、このような変更形態と共に参照することによって決定されるべきである。

30

【0266】

別段指定されない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される成分の量、反応条件などを表すあらゆる数値は、あらゆる場合において、「約」という用語によって修飾されると理解されるべきである。したがって、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載の数値パラメータは、そうでないと示されない限り、本開示によって得られることが求められる所望の特性に応じて変わり得る近似である。

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

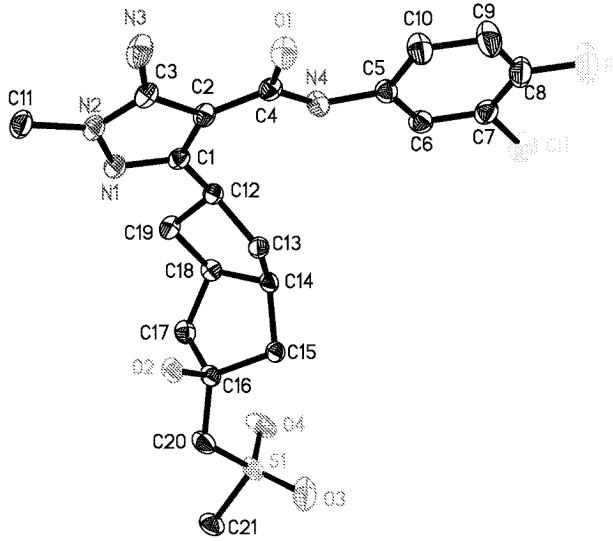


Fig. 1 化合物AIA-227-2についてのORTEPプロット

【 図 2 】

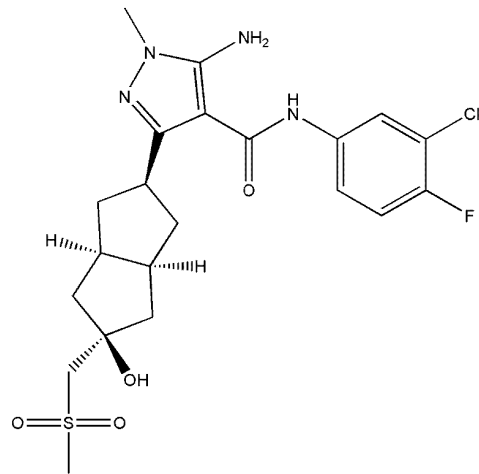


Fig. 2 化合物AIA-227-2の相対立体化学スキーム。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/057362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61P31/12	C07D231/38	C07D401/10
C07D403/10	C07D405/04	C07D409/04
C07D417/10	A61K31/4155	C07D403/04
		C07D413/08
		C07D403/08
		C07D417/08
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAGRAJ MANI ET AL: "Preclinical Profile of AB-423, an Inhibitor of Hepatitis B Virus Pregenomic RNA Encapsidation", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 62, no. 6, 19 March 2018 (2018-03-19), pages 1-22, XP055665526, US ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.00082-18 the whole document ----- -/--	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 6 February 2020		Date of mailing of the international search report 18/02/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Panday, Narendra

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/057362

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>THOMAS LAHLALI ET AL: "Novel Potent Capsid Assembly Modulators Regulate Multiple Steps of the Hepatitis B Virus Life Cycle", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 62, no. 10, 16 July 2018 (2018-07-16) , pages 1-15, XP055584508, US ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.00835-18 the whole document</p> <p>-----</p>	1-27
A	<p>JOHN CHRISTOPHER SCHLICKSUP ET AL: "Hepatitis B virus core protein allosteric modulators can distort and disrupt intact capsids", ELIFE, 29 January 2018 (2018-01-29), pages 1-23, XP055665516, DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.31473 the whole document</p> <p>-----</p>	1-26
A	<p>WO 2014/184365 A1 (JANSSEN R & D IRELAND [IE]) 20 November 2014 (2014-11-20) cited in the application the whole document</p> <p>-----</p>	1-27

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/057362

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014184365 A1	20-11-2014	AU 2014267235 A1	12-11-2015
		BR 112015028538 A2	25-07-2017
		CA 2909742 A1	20-11-2014
		CN 105960400 A	21-09-2016
		DK 2997019 T3	03-12-2018
		EA 201592198 A1	31-03-2016
		EP 2997019 A1	23-03-2016
		ES 2695182 T3	02-01-2019
		HK 1225387 A1	08-09-2017
		HR P20181863 T1	28-12-2018
		HU E040446 T2	28-03-2019
		IL 242141 A	26-09-2019
		JP 6441315 B2	19-12-2018
		JP 2016518437 A	23-06-2016
		LT 2997019 T	26-11-2018
		MX 366787 B	23-07-2019
		PL 2997019 T3	29-03-2019
		PT 2997019 T	21-11-2018
		SI 2997019 T1	31-12-2018
		US 2016115149 A1	28-04-2016
		WO 2014184365 A1	20-11-2014

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 405/02 (2006.01)	C 0 7 D 405/02
C 0 7 D 413/02 (2006.01)	C 0 7 D 413/02
C 0 7 D 417/02 (2006.01)	C 0 7 D 417/02
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 409/02 (2006.01)	C 0 7 D 409/02
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04
A 6 1 K 31/4155(2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/4152(2006.01)	A 6 1 K 31/4152
A 6 1 K 31/4178(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/427(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/551(2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/422(2006.01)	A 6 1 K 31/422
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04
A 6 1 K 31/4453(2006.01)	A 6 1 K 31/4453
A 6 1 K 31/495(2006.01)	A 6 1 K 31/495
C 0 7 D 261/18 (2006.01)	C 0 7 D 261/18

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,
MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,
RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ハイダー, サイモン ニコラス

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 0 3 2, カーメル, エヌ. メリディアン ストリート 1 1
7 1 1, スイート 3 1 0, アッセンブリー バイオサイエンシズ, インコーポレイテッド
リ, レピン

(72)発明者

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 0 3 2, カーメル, エヌ. メリディアン ストリート 1 1
7 1 1, スイート 3 1 0, アッセンブリー バイオサイエンシズ, インコーポレイテッド
プレシュ, マーク ジー.

(72)発明者

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 0 3 2, カーメル, エヌ. メリディアン ストリート 1 1
7 1 1, スイート 3 1 0, アッセンブリー バイオサイエンシズ, インコーポレイテッド
ライ, ローパ

(72)発明者

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 0 3 2, カーメル, エヌ. メリディアン ストリート 1 1
7 1 1, スイート 3 1 0, アッセンブリー バイオサイエンシズ, インコーポレイテッド
バネン, リン

(72)発明者

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 0 3 2, カーメル, エヌ. メリディアン ストリート 1 1
7 1 1, スイート 3 1 0, アッセンブリー バイオサイエンシズ, インコーポレイテッド
ウォーカー, マイケル

(72)発明者

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 0 3 2, カーメル, エヌ. メリディアン ストリート 1 1
7 1 1, スイート 3 1 0, アッセンブリー バイオサイエンシズ, インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB01 BB08 BB09 BB10 CC22 CC25 CC34 CC36 CC52

F ターム (参考) CC61 CC62 CC71 CC79 CC81 CC97 DD02 DD03 DD12 DD17
 DD22 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC36 BC37 BC50 BC54 BC69 BC73
 BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA05
 NA14 ZB33