

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6820097号
(P6820097)

(45) 発行日 令和3年1月27日 (2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月6日 (2021.1.6)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/453 (2006.01)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 K 31/453
A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/422

請求項の数 136 (全 464 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-541077 (P2016-541077)
(86) (22) 出願日 平成26年12月19日 (2014.12.19)
(65) 公表番号 特表2017-505291 (P2017-505291A)
(43) 公表日 平成29年2月16日 (2017.2.16)
(86) 国際出願番号 PCT/US2014/071617
(87) 国際公開番号 W02015/095767
(87) 国際公開日 平成27年6月25日 (2015.6.25)
審査請求日 平成29年12月18日 (2017.12.18)
(31) 優先権主張番号 61/919, 235
(32) 優先日 平成25年12月20日 (2013.12.20)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73) 特許権者 510223069
サギメット バイオサイエンシーズ イン
コーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
02, サン マテオ, ボベット ロー
ド 155, スイート 303
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人 100181641
弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂質合成の複素環式モジュレータ及びその組み合わせ

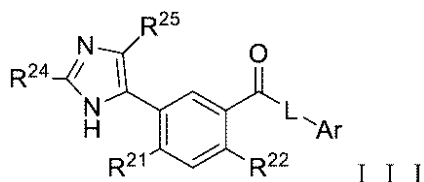
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における癌を治療するための組成物であって、前記組成物は、

(i) 第1の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第1の治療剤は、構造 I I I を有する化合物であって、

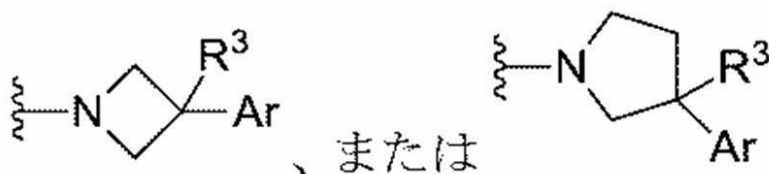
【化 8 0 6】



式中、

L - A r が、

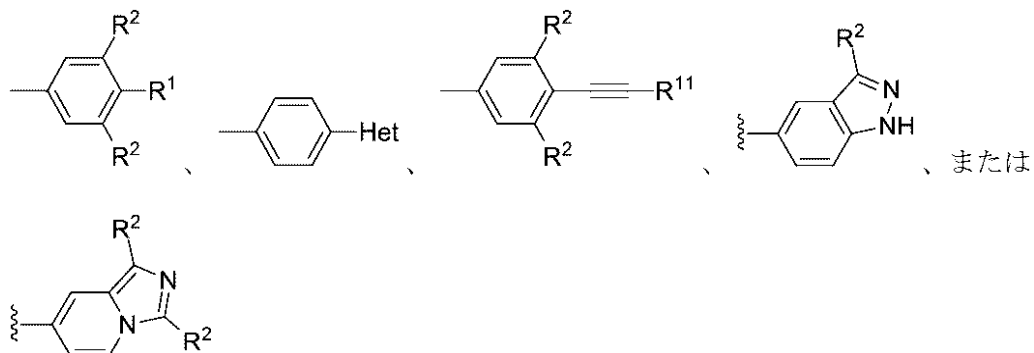
【化 8 0 7】



であり、

A r が、

【化 8 0 8】



であり、

H e t が、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹ が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、-O- (C₃-C₅ シクロアルキル)、-O- (4～6員複素環)、または-O- (C₁-C₄ アルキル) であり、R¹ が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹ が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R² が独立して、水素、ハロゲン、または C₁-C₄ アルキルであり、

R³ が、H または F であり、

R¹¹ が、H または -CH₃ であり、

R²¹ が、H、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または 4～6員複素環であり、

R²² が、H、ハロゲン、または C₁-C₂ アルキルであり、

R²⁴ は、H、-CN、-(C₁-C₄ アルキル)-CN、C₁-C₄ アルキル、-(C₁-C₄ アルキル)-OH、-(C₁-C₄ アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁-C₄ アルキル)_t-O_u-(C₃-C₆ シクロアルキル)、-(C₁-C₄ アルキル)_t-O_u-(4～6員複素環)、または-(C₁-C₄ アルキル)-O-(C₁-C₄ アルキル) であり、式中、

t が、0 または 1 であり、

u が、0 または 1 であるが、

但し、u が 1 である場合、t は 1 であることを条件とし、

各 R²⁴¹ が独立して、H または C₁-C₂ アルキルであり、

R²⁵ が、ハロゲン、-CN、-(C₁-C₄ アルキル)-CN、C₁-C₂ アルキル、またはシクロプロピルである、

化合物である、第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩を含み、

前記組成物は、治療有効量でパクリタキセル、ゲムシタビンおよびイリノテカンから選択される (i i) 第 2 の治療剤とともに前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

10

20

30

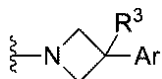
40

50

【請求項 2】

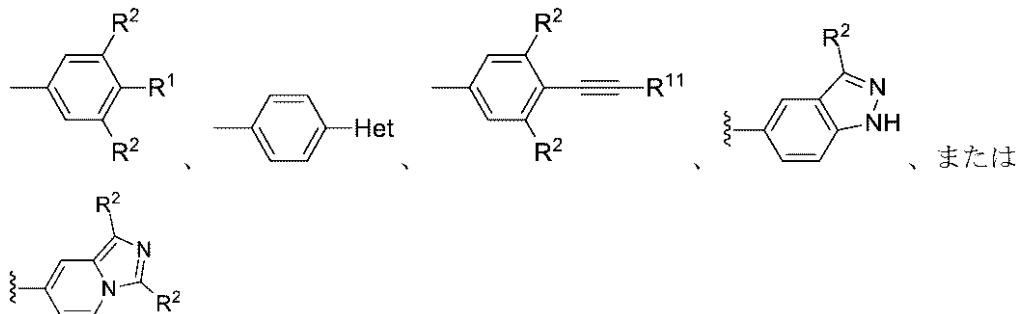
構造 I I I を有する前記化合物において、L-Ar が

【化 8 1 3】



であり、Ar が、

【化 8 1 4】



10

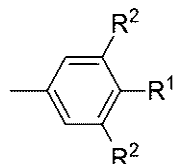
である、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 3】

構造 I I I を有する前記化合物において、Ar が

【化 8 1 5】



である、請求項 2 に記載の組成物。

30

【請求項 4】

構造 I I I を有する前記化合物において、R¹ が、ハロゲン、-CN、または C₁-C₂ ハロアルキルである、請求項 1～3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

構造 I I I を有する前記化合物において、R¹ が -CN である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

構造 I I I を有する前記化合物において、R² が H である、請求項 1～5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

構造 I I I を有する前記化合物において、R^{2 1} が、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、または C₃-C₅ シクロアルキルである、請求項 1～6 のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項 8】

構造 I I I を有する前記化合物において、R^{2 1} が、C₁-C₄ アルキルまたは C₃-C₅ シクロアルキルである、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

構造 I I I を有する前記化合物において、R^{2 1} が、C₁-C₂ アルキルまたは C₃-C₅ シクロアルキルである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

構造 I I I を有する前記化合物において、R^{2 1} が C₁-C₂ アルキルである、請求項

50

9に記載の組成物。

【請求項11】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{21} が $-CH_3$ である、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{22} が、Hまたは C_1-C_2 アルキルである、請求項1～11のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{22} が、Hまたは $-CH_3$ である、請求項12に記載の組成物。

10

【請求項14】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{22} が $-CH_3$ である、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が、H、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $-OH$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $_t-O_u-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $_t-O_u-(4\sim6$ 員複素環)、または $-(C_1-C_4$ アルキル) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)である、請求項1～14のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項16】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が、H、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $-OH$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $_t-O_u-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $_t-O_u-(4\sim6$ 員複素環)、または $-(C_1-C_4$ アルキル) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)である、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が、 C_1-C_4 アルキルまたは $-(C_1-C_4$ アルキル) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)である、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が $-(C_1-C_2$ アルキル) $-O-(C_1-C_2$ アルキル)である、請求項17に記載の組成物。

30

【請求項19】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が $-CH_2-O-CH_3$ である、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が C_1-C_2 アルキルである、請求項17に記載の組成物。

【請求項21】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が $-CH_3$ である、請求項20に記載の組成物。

40

【請求項22】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が C_3-C_6 シクロアルキルである、請求項16に記載の組成物。

【請求項23】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が、 $-CN$ または $-(C_1-C_2$ アルキル) $-CN$ である、請求項15に記載の組成物。

【請求項24】

構造ⅠⅠⅠを有する前記化合物において、 R^{24} が $-CN$ である、請求項23に記載の組成物。

50

【請求項 25】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-CN$ である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 26】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、または $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 27】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、メチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-CN$ 、または $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-CN$ である、請求項 15 に記載の組成物。

10

【請求項 28】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 C_1-C_2 アルキル、オキソ、 $-CN$ 、ハロゲン、アルカノイル、アルコキシカルボニル、 $-OH$ 、及び C_1-C_2 アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、請求項 1～18、20、22～23、25、及び 27 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 29】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、メチル、 $-F$ 、メトキシ、 $-C(=O)CH_3$ 、及び $-C(=O)-OCH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、請求項 28 に記載の組成物。

20

【請求項 30】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換される、請求項 28 または 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換される、請求項 28 または 29 に記載の組成物。

【請求項 32】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_2 アルキル、またはシクロプロピルである、請求項 1～31 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 33】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、ハロゲン、 C_1-C_2 アルキル、またはシクロプロピルである、請求項 32 に記載の組成物。

30

【請求項 34】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、または $-CH_3$ である、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 35】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が $-Cl$ である、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が $-CH_3$ である、請求項 34 に記載の組成物。

40

【請求項 37】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-OH$ 、ハロゲン、 C_1-C_2 アルキル、及びアルキルカルボニルオキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、請求項 1～33 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 38】

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-F$ 、メチル、及び $-O-C(=O)-CH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

50

構造 I I I を有する前記化合物において、 R^{25} が、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換される、請求項 37 または 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

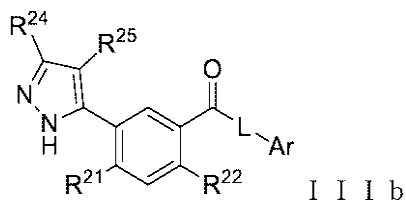
構造 I I I を有する前記化合物において、 R^{25} が、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換される、請求項 37 または 38 に記載の組成物。

【請求項 41】

対象における癌を治療するための組成物であって、前記組成物は、

(i) 第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第 1 の治療剤は、構造 I I I b の化合物であって、

【化 816】

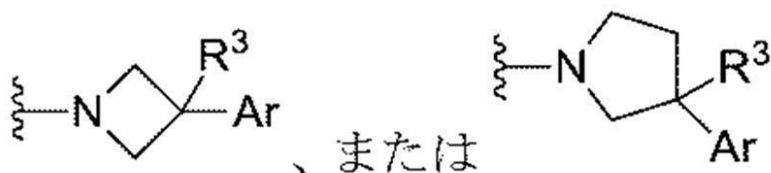


10

式中、

$L-Ar$ が、

【化 817】

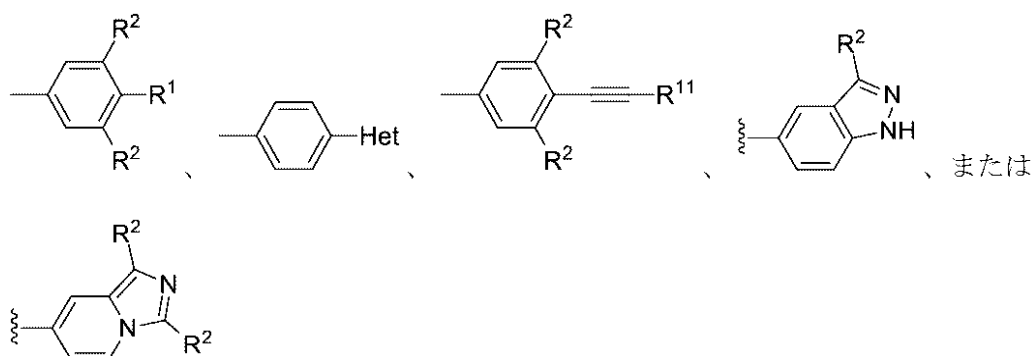


20

であり、

Ar が、

【化 818】



30

であり、

Het が、5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-O-(C_3-C_5)$ シクロアルキル)、 $-O-(4\sim 6)$ 員複素環)、または $-O-(C_1-C_4)$ アルキル) であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

R^{11} が、H または $-CH_3$ であり、

40

50

$R^{2\ 1}$ が、H、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、

$R^{2\ 2}$ が、H、ハロゲン、または $C_1 - C_2$ アルキルであり、

各々の $R^{2\ 4}$ 及び $R^{2\ 5}$ が独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^{2\ 4\ 1})_2$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (C_3 - C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり、式中、

各 t が独立して、1 であり、

各 u が独立して、0 または 1 であり、

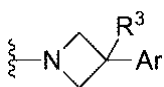
各 $R^{2\ 4\ 1}$ が独立して、H または $C_1 - C_2$ アルキルである、第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩を含み、

前記組成物は、治療有効量でパクリタキセル、ゲムシタビンおよびイリノテカンから選択される (i i) 第 2 の治療剤とともに前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 4 2】

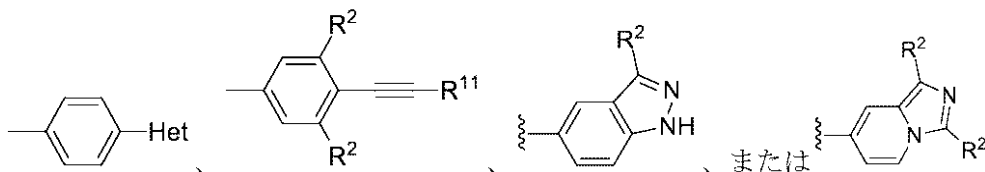
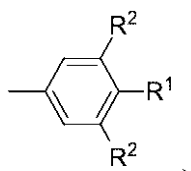
構造 I I I b を有する前記化合物において、 $L - Ar$ が

【化 8 2 4】



であり、 Ar が、

【化 8 2 5】

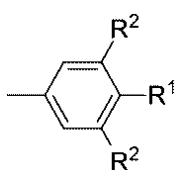


である、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 Ar が

【化 8 2 6】



である、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 R^1 が、ハロゲン、 $-CN$ 、または $C_1 - C_2$ ハロアルキルである、請求項 4 1～4 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 45】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 R^1 が $-CN$ である、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 46】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 R^2 が H である、請求項 41 ～ 45 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 47】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4 ～ 6 員複素環である、請求項 41 ～ 46 のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項 48】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4 ～ 6 員複素環である、請求項 47 に記載の組成物。

【請求項 49】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が、 $C_1 - C_2$ アルキルまたは $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 50】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 49 に記載の組成物。

【請求項 51】

20

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が $-CH_3$ である、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 52】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が、 H または $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 41 ～ 51 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 53】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が、 H または $-CH_3$ である、請求項 52 に記載の組成物。

【請求項 54】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が $-CH_3$ である、請求項 53 に記載の組成物。

30

【請求項 55】

構造 I I I b を有する前記化合物において、各々の $R^{2,4}$ 及び $R^{2,5}$ が独立して、 H 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^{2,4,1})_2$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (C_3 - C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 41 ～ 54 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 56】

構造 I I I b を有する前記化合物において、各々の $R^{2,4}$ 及び $R^{2,5}$ が独立して、 H 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 55 に記載の組成物。

40

【請求項 57】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 H 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^{2,4,1})_2$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (C_3 - C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 41 ～ 54 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 58】

50

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_4 アルキル、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 41～54 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 59】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 C_1-C_4 アルキルまたは $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 60】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、請求項 59 に記載の組成物。

10

【請求項 61】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が C_1-C_4 アルキルである、請求項 59 に記載の組成物。

【請求項 62】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $-CH_3$ である、請求項 61 に記載の組成物。

【請求項 63】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が水素である、請求項 41～54 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 64】

20

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、ハロゲン、 C_3-C_5 シクロアルキル、及び C_1-C_2 アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、請求項 41～61 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 65】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 $-F$ 、シクロプロピル、及び $-OCH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、請求項 64 に記載の組成物。

【請求項 66】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換される、請求項 64 または 65 に記載の組成物。

【請求項 67】

30

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換される、請求項 64 または 65 に記載の組成物。

【請求項 68】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、ハロゲン、メチル、エチル、またはシクロプロピルである、請求項 41～54 または 57～67 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 69】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 41～54 または 57～67 のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項 70】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-O-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、請求項 69 に記載の組成物。

【請求項 71】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、または C_1-C_4 アルキルである、請求項 69 に記載の組成物。

【請求項 72】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が $-CH_3$ である、請求項 71 に記

50

載の組成物。

【請求項 7 3】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 5}$ が -C 1 である、請求項 7 1 に記載の組成物。

【請求項 7 4】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 5}$ が 1 つ以上のハロゲンで置換される、請求項 4 1 ~ 7 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7 5】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 5}$ が 1 つ以上の -F で置換される、請求項 7 4 に記載の組成物。

【請求項 7 6】

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 5}$ が 2 つの置換基で置換される、請求項 7 4 または 7 5 に記載の組成物。

【請求項 7 7】

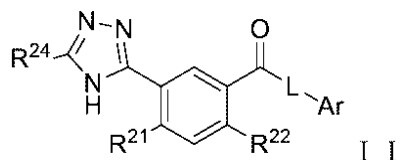
構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 5}$ が 3 つの置換基で置換される、請求項 7 4 または 7 5 に記載の組成物。

【請求項 7 8】

対象における癌を治療するための組成物であって、前記組成物は、

(i) 第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第 1 の治療剤は構造 I I を有する化合物であって、

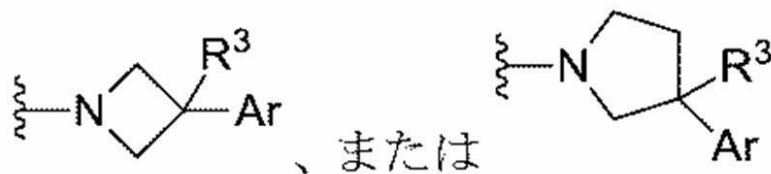
【化 8 2 7】



式中、

L - A r が、

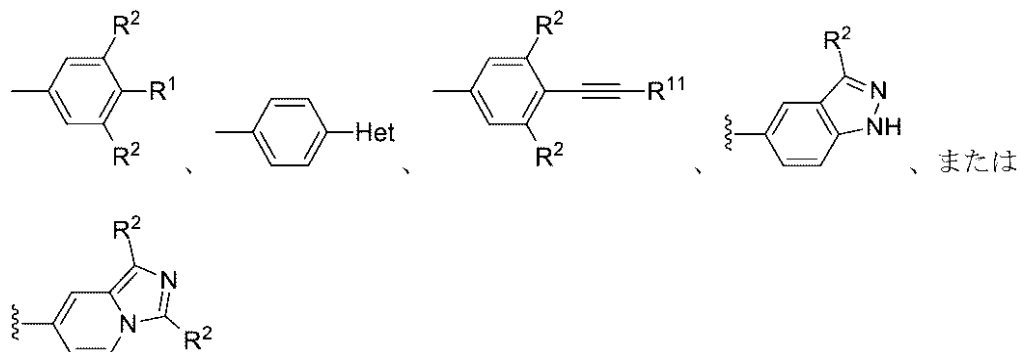
【化 8 2 8】



であり、

A r が、

【化 8 2 9】



10

20

30

40

50

であり、

H e t が、5～6員ヘテロアリアルであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-O-(C_3-C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(4\sim 6$ 員複素環)、または $-O-(C_1-C_4$ アルキル)であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

R^{11} が、H または $-CH_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^{24} が、H、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $-OH$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $_t-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $_t-O_t-(C_3-C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $_t-O_t-(4\sim 6$ 員複素環)、または $-(C_1-C_4$ アルキル) $_t-O-(C_1-C_4$ アルキル)であり、式中、

各 t が独立して、0 または 1 であり、

各 R^{241} が独立して、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物である、第1の治療剤またはその薬学的に許容される塩

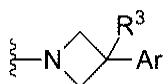
を含み、

前記組成物は、治療有効量でパクリタキセル、ゲムシタビンおよびイリノテカンから選択される (i i) 第2の治療剤とともに前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項79】

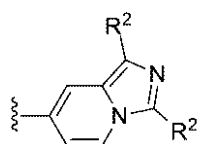
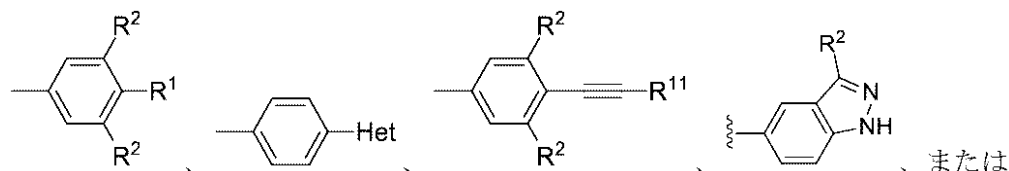
構造 I I を有する前記化合物において、L-Ar が

【化834】



であり、Ar が、

【化835】



である、請求項78に記載の組成物。

【請求項80】

構造 I I を有する前記化合物において、Ar が

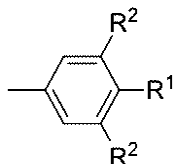
10

20

30

40

【化 8 3 6】



である、請求項 7 9 に記載の組成物。

【請求項 8 1】

構造 I I を有する前記化合物において、 R^1 が、ハロゲン、 $-CN$ 、または $C_1 - C_2$ ハロアルキルである、請求項 7 8 ～ 8 0 のいずれかに記載の組成物。 10

【請求項 8 2】

構造 I I を有する前記化合物において、 R^1 が $-CN$ である、請求項 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 3】

構造 I I を有する前記化合物において、 R^2 が H である、請求項 7 8 ～ 8 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8 4】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4 ～ 6 員複素環である、請求項 7 8 ～ 8 3 のいずれかに記載の組成物。 20

【請求項 8 5】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4 ～ 6 員複素環である、請求項 7 8 ～ 8 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8 6】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が、 $C_1 - C_2$ アルキルまたは $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、請求項 8 4 または 8 5 に記載の組成物。

【請求項 8 7】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 8 6 に記載の組成物。 30

【請求項 8 8】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、請求項 8 6 に記載の組成物。

【請求項 8 9】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が、H または $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 7 8 ～ 8 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9 0】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が H である、請求項 8 9 に記載の組成物。 40

【請求項 9 1】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 8 9 に記載の組成物。

【請求項 9 2】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が $-CH_3$ である、請求項 9 1 に記載の組成物。

【請求項 9 3】

構造 I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 7 8 ～ 9 2 のいずれかに記載の組成物。 50

【請求項 9 4】

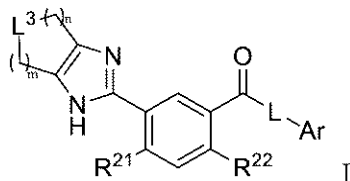
構造 I I を有する前記化合物において、 R^{24} が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})_t-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、請求項 9 3 に記載の組成物。

【請求項 9 5】

対象における癌を治療するための組成物であって、前記組成物は、

(i) 第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第 1 の治療剤は、構造 I の化合物であって、

【化 8 3 7】



10

、式中、

L^3 が、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ 、または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、式中、 R^{50} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、

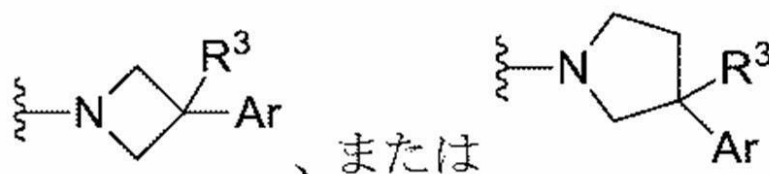
n が、1、2、または 3 であり、

m が、1 または 2 であるが、但し、 $n+m \geq 3$ であることを条件とし、

20

$L-Ar$ が、

【化 8 3 8】

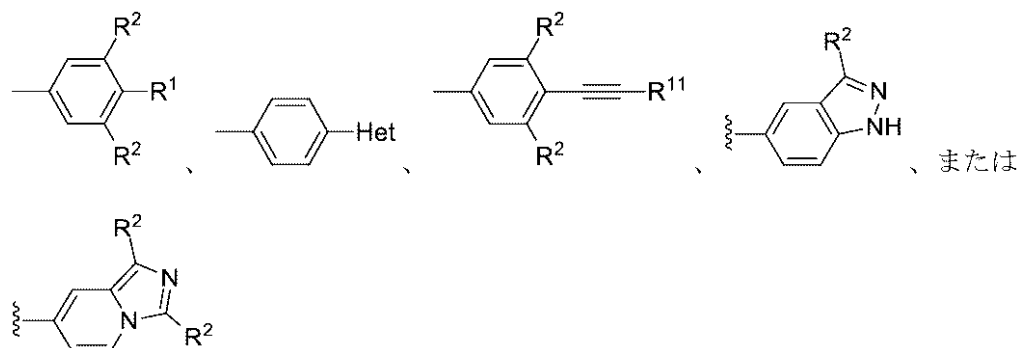


であり、

30

Ar が、

【化 8 3 9】



40

であり、

Het が、5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-O-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、 R^1 が、 H 、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、 H または F であり、

50

R^{11} が、H または $-CH_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルである、化合物である、第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩

を含み、

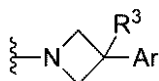
前記組成物は、治療有効量でパクリタキセル、ゲムシタビンおよびイリノテカンから選択される (ii) 第 2 の治療剤とともに前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 96】

10

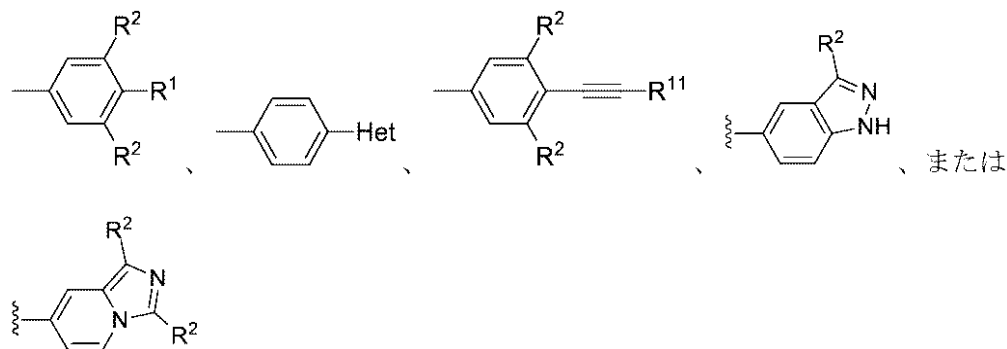
構造 I を有する前記化合物において、 $L-Ar$ が

【化 844】



であり、 Ar が、

【化 845】



20

である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 97】

30

構造 I を有する前記化合物において、 R^1 が、H、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-O-(C_3-C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(4\sim 6$ 員複素環)、または $-O-(C_1-C_4$ アルキル) であり、 R^1 が、H または $-CN$ ではない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換される、請求項 95～96 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 98】

構造 I を有する前記化合物において、 R^1 が、ハロゲン、 $-CN$ 、または C_1-C_2 ハロアルキルである、請求項 95～96 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 99】

構造 I を有する前記化合物において、 R^1 が、 $-CN$ または C_1-C_2 ハロアルキルである、請求項 98 に記載の組成物。

40

【請求項 100】

構造 I を有する前記化合物において、 R^1 が $-CN$ である、請求項 99 に記載の組成物。

【請求項 101】

構造 I を有する前記化合物において、 R^1 が $-Cl$ である、請求項 98 に記載の組成物。

【請求項 102】

構造 I を有する前記化合物において、 R^2 が H である、請求項 95～101 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 103】

50

構造 I を有する前記化合物において、 R^{21} が、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4 ～ 6 員複素環である、請求項 95 ～ 102 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 104】

構造 I を有する前記化合物において、 R^{21} が、 $C_1 - C_2$ アルキルまたは $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、請求項 103 に記載の組成物。

【請求項 105】

構造 I を有する前記化合物において、 R^{21} が $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、請求項 104 に記載の組成物。

【請求項 106】

構造 I を有する前記化合物において、 R^{22} が、H または $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 95 ～ 105 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 107】

構造 I を有する前記化合物において、 R^{22} が H である、請求項 106 に記載の組成物。

【請求項 108】

構造 I を有する前記化合物において、 R^{22} が $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 106 に記載の組成物。

【請求項 109】

構造 I を有する前記化合物において、 R^{22} が $-CH_3$ である、請求項 108 に記載の組成物。

【請求項 110】

構造 I を有する前記化合物において、 L^3 が $-N(CH_3)-$ である、請求項 95 ～ 109 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 111】

構造 I を有する前記化合物において、 n が 2 であり、 m が 2 である、請求項 95 ～ 110 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 112】

構造 I を有する前記化合物において、 n が、1 または 2 である、請求項 95 ～ 110 のいずれかに記載の組成物。

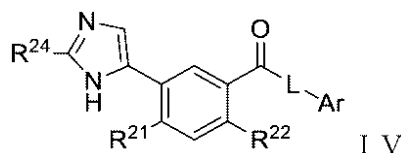
【請求項 113】

構造 I を有する前記化合物において、 n が 1 であり、 m が 2 である、請求項 95 ～ 110 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 114】

対象における癌を治療するための組成物であって、前記組成物は、
(i) 第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第 1 の治療剤は、構造 I V を有する化合物であって、

【化 855】



式中、

$L - Ar$ が、

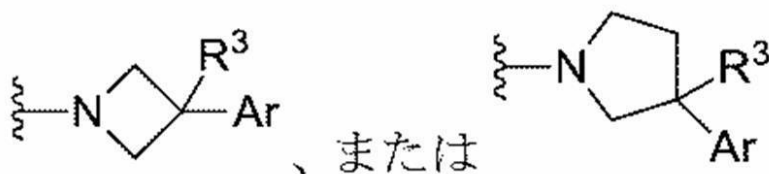
10

20

30

40

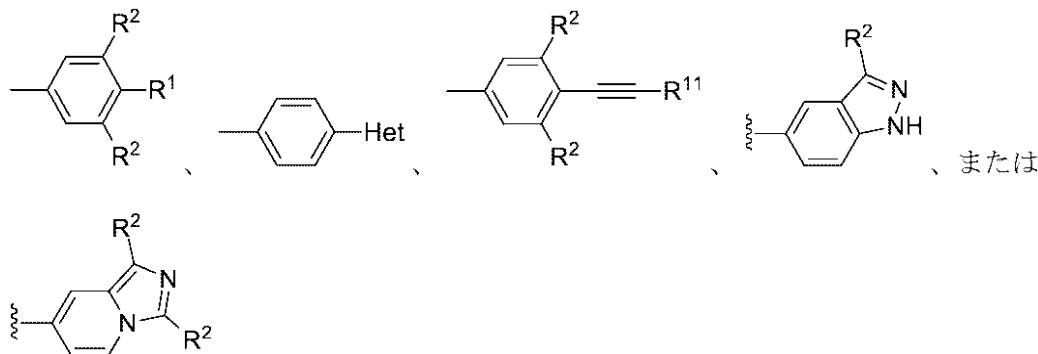
【化 8 5 6】



であり、

A r が、

【化 8 5 7】



であり、

H e t が、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹ が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、-O- (C₃-C₅ シクロアルキル)、-O- (4～6員複素環)、または-O- (C₁-C₄ アルキル) であり、R¹ が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹ が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R² が独立して、水素、ハロゲン、または C₁-C₄ アルキルであり、R³ が、H または F であり、R¹¹ が、H または -CH₃ であり、R²¹ が、H、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または 4～6員複素環であり、R²² が、H、ハロゲン、または C₁-C₂ アルキルであり、

R²⁴ が、H、C₁-C₄ アルキル、-(C₁-C₄ アルキル)-OH、-(C₁-C₄ アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁-C₄ アルキル)_t-O_u-(C₃-C₅ シクロアルキル)、-(C₁-C₄ アルキル)_t-O_u-(4～6員複素環)、または-(C₁-C₄ アルキル)-O-(C₁-C₄ アルキル) であり、式中、

t が、0 または 1 であり、

u が、0 または 1 であるが、

但し、u が 1 である場合、t は 1 であることを条件とし、

R²⁴¹ が、H または C₁-C₂ アルキルである、化合物である、第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩

を含み、

前記組成物は、治療有効量でパクリタキセル、ゲムシタビンおよびイリノテカンから選択される (i i) 第 2 の治療剤とともに対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 115】

構造 IV を有する前記化合物において、R¹ が、ハロゲン、-CN、または C₁-C₂ ハロアルキルである、請求項 114 に記載の組成物。

【請求項 116】

構造 I V を有する前記化合物において、 R^1 が $-CN$ である、請求項 1 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 1 7】

構造 I V を有する前記化合物において、 R^2 が H である、請求項 1 1 4 ～ 1 1 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 1 8】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4 ～ 6 員複素環である、請求項 1 1 4 ～ 1 1 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 1 9】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が、 $C_1 - C_2$ アルキルまたは $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、請求項 1 1 8 に記載の組成物。

【請求項 1 2 0】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 1 1 9 に記載の組成物。

【請求項 1 2 1】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,1}$ が $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、請求項 1 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 2 2】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が、H または $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 1 1 4 ～ 1 2 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 2 3】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が H である、請求項 1 2 2 に記載の組成物。

【請求項 1 2 4】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が $C_1 - C_2$ アルキルである、請求項 1 2 2 に記載の組成物。

【請求項 1 2 5】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が $-CH_3$ である、請求項 1 2 4 に記載の組成物。

【請求項 1 2 6】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、請求項 1 1 4 ～ 1 2 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 2 7】

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ である、請求項 1 2 6 に記載の組成物。

【請求項 1 2 8】

前記癌が、乳癌、マントル細胞リンパ腫、腎細胞癌、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、横紋筋肉腫、卵巣癌、子宮内膜腫瘍、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞癌、扁平上皮癌、大細胞癌、及び腺癌、肺癌、結腸癌、大腸腫瘍、KRAS 突然変異型大腸腫瘍、胃癌、肝細胞腫瘍、肝臓腫瘍、原発性黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌、未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)、血管筋脂肪腫 (angiolipoma)、頭頸部癌、骨髄性白血病、からなる群から選択される、請求項 1 ～ 1 2 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 9】

前記癌が、乳癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、または結腸癌である、請求項 1 2 8 に記載の組成物。

【請求項 1 3 0】

10

20

30

40

50

前記癌が、膵臓癌である、請求項 1 2 9 に記載の組成物。

【請求項 1 3 1】

前記第 2 の治療剤が、パクリタキセルである、請求項 1 ～ 1 2 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 3 2】

前記第 1 及び第 2 の治療剤が、同じ投薬単位で投与されることを特徴とする、請求項 1 ～ 1 2 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 3 3】

前記第 1 及び第 2 の治療剤が、別個の投薬単位で投与されることを特徴とする、請求項 1 ～ 1 2 7 のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項 1 3 4】

前記第 2 の治療剤が、ゲムシタビンである、請求項 1 ～ 1 2 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 3 5】

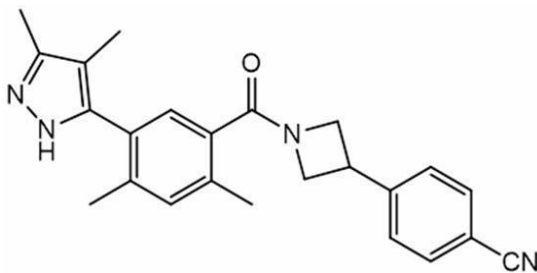
前記第 2 の治療剤が、イリノテカンである、請求項 1 ～ 1 2 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 3 6】

前記第 1 の治療剤が、

【化 8 5 8】

20



である、請求項 4 1 に記載の組成物。

30

【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

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条（e）項の下で、2 0 1 3 年 1 2 月 2 0 日に出願された米国特許出願第 6 1 / 9 1 9 , 2 3 5 号の利益を主張する。上述の出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本開示は、概して、脂質合成の複素環式モジュレータ及びその使用方法に関する。本発明の脂質合成の複素環式モジュレータは、脂肪酸シターゼ経路及び／または脂肪酸シターゼ機能を調節することによって、対象における脂肪酸シターゼ機能の調節不全を特徴とする障害の治療のために使用することができる。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

ウイルス疾患は、人口の大部分を脅かす重篤な健康上の懸念である。医療専門家の懸念事項であるウイルス感染症に関連する特徴のうちのいくつかとしては、その高い伝染性（例えば、H I V、S A R S 等）及び高い変異性が挙げられる。いくつかのウイルスはまた、発癌性（H P V、E B V、及び H B V 等）もある。ウイルスは、構造的に生物の中で最も単純であるが、それらは、制御するのが最も困難であり、抗ウイルス薬の研究開発に対して大きな課題を提示するものと見なされている。

50

【0004】

これまで、患者に広く使用されている抗ウイルス薬は数個あり、例えば、インフルエンザの場合にはアマンタジン及びオセルタミビル、H S V 関連感染症の場合にはアシクロビル、C M V 感染症の場合にはガンシクロビル、及びA I D S 治療の場合には共配合された薬物（エファビレンツ、エムトリシタビン、及びフマル酸トンホビル（t o n f o v i r）ジソプロキシル）を含む複数の薬剤がある。これらの薬物は、様々な望ましくない神経学的、代謝的、及び免疫学的副作用を有する。したがって、新しい抗ウイルス治療の開発が、医学的及び薬学的研究及び開発の主な焦点となっている。

【0005】

C 型肝炎ウイルス（H C V）感染症は、深刻な健康問題である。世界中の1.7億人の人々がH C V に慢性的に感染していると推定されている。H C V 感染症は、慢性肝炎、肝硬変、肝不全、及び肝細胞癌腫につながり得る。このように、慢性H C V 感染症は、肝臓関連の若年死亡の世界的に主要な原因である。

【0006】

H C V 感染症のための現在の標準的なケア治療レジメンには、インターフェロナーアルファ及びリバビリンとの併用療法が含まれ、しばしば、直接作用型プロテアーゼ阻害剤（テラプレビルまたはボセプレビル）の追加を伴う。その治療は面倒であり、衰弱させ、重篤な副作用を有する場合がある。このために、多くの患者は、疾患の早期段階では治療されない。さらに、患者集団の中には、治療に対して持続的に応答しない者もいる。H C V 感染症を治療する新しく有効な方法を至急必要としている。

【0007】

癌を治療するために現在利用されている主要な治療上のアプローチには、原発腫瘍、腫瘍照射、及び抗有糸分裂の細胞毒性剤の非経口適用が含まれる。残念ながら、比較的小さな癌患者の集団にしか特定の経路に「依存している」腫瘍を有しておらず、したがって、より新しい標的薬剤で治療することができない。これらの長く確立された療法の継続した支配が、ほとんどの癌の生存率における改善の欠如により反映される。限定的な臨床上の成功に加えて、壊滅的な副作用が古典的な療法には伴う。放射線及び細胞傷害の双方をベースとした療法は、急速に分裂する造血細胞及び腸上皮細胞の破壊をもたらし、免疫機能不全、貧血、及び栄養吸収の障害につながる。外科的措置は、しばしば、腫瘍細胞の循環系またはリンパ系への放出をもたらし、そこから転移性腫瘍が引き続き確率され得る。癌治療における改善された方法が必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

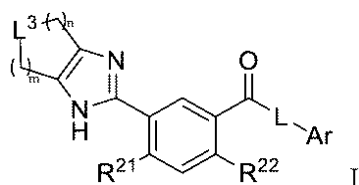
【0008】

本開示は、改善された抗ウイルス性及び抗癌活性を有する脂質合成の複素環式モジュレータを提供することによる抗ウイルス性及び抗癌治療の欠如、ならびにそのような化合物及びそのような化合物と他の治療剤との組み合わせの投与による脂肪酸シンターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法に対処する。

【0009】

様々な態様において、本開示は、構造 I の化合物であって、

【化1】



式中、

L^3 が、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ 、または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、式中、 R^{50} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C

10

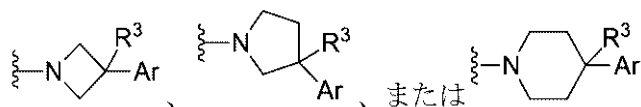
20

30

40

50

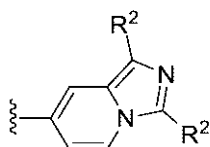
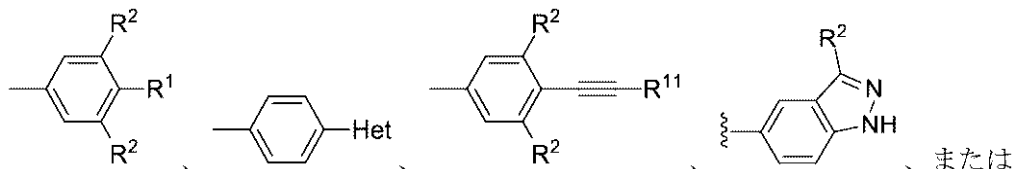
$_5$ シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、
 n が、1、2、または 3 であり、
 m が、1 または 2 であるが、但し、 $n + m \geq 3$ であることを条件とし、
 $L - A r$ が、
 【化 2】



であり、

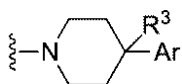
$A r$ が、

【化 3】



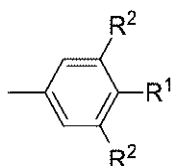
であるが、但し、 $L - A r$ が

【化 4】



である場合、 $A r$ は

【化 5】



ではないことを条件とし、

$H e t$ が、5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-C N$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - (C_3 - C_5$ シクロアルキル)、 $-O - (4 \sim 6$ 員複素環)、または $-O - (C_1 - C_4$ アルキル) であり、 R^1 が、H、 $-C N$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

R^{11} が、H または $-C H_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または $C_1 - C_2$ アルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0010】

様々な態様において、本開示は、構造 I I の化合物であって、

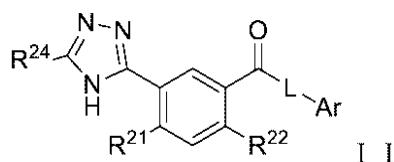
10

20

30

40

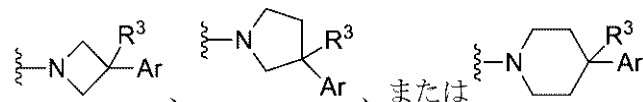
【化 6】



式中、

L - A r が、

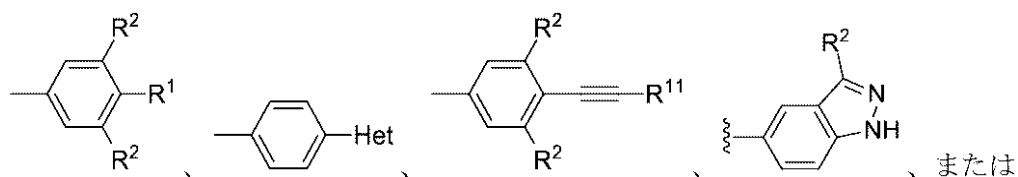
【化 7】



であり、

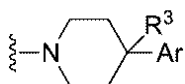
A r が、

【化 8】



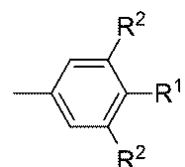
であるが、但し、L - A r が

【化 9】



である場合、A r は

【化 10】



ではないことを条件とし、

H e t が、5～6 員ヘテロアリールであり、

R¹ が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、-O- (C₃-C₅ シクロアルキル)、-O- (4～6 員複素環)、または -O- (C₁-C₄ アルキル) であり、R¹ が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹ が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R² が独立して、水素、ハロゲン、または C₁-C₄ アルキルであり、R³ が、H または F であり、R¹¹ が、H または -CH₃ であり、

R²¹ が、H、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、

R²² が、H、ハロゲン、または C₁-C₂ アルキルであり、

R²⁴ が、H、C₁-C₄ アルキル、- (C₁-C₄ アルキル) -OH、- (C₁-C₄

10

20

30

40

50

アルキル)_t-N(R^{2 4 1})₂、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_t-(C₃-C₅シクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_t-(4~6員複素環)、または-(C₁-C₄アルキル)_t-O-(C₁-C₄アルキル)であり、式中、

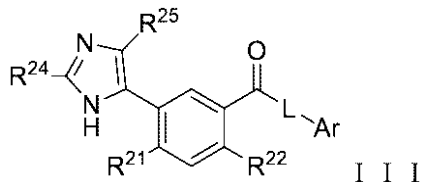
各tが独立して、0または1であり、

各R^{2 4 1}が独立して、HまたはC₁-C₂アルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0011】

様々な態様において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、

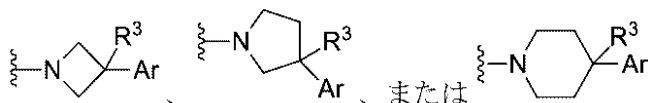
【化11】



式中、

L-Arが、

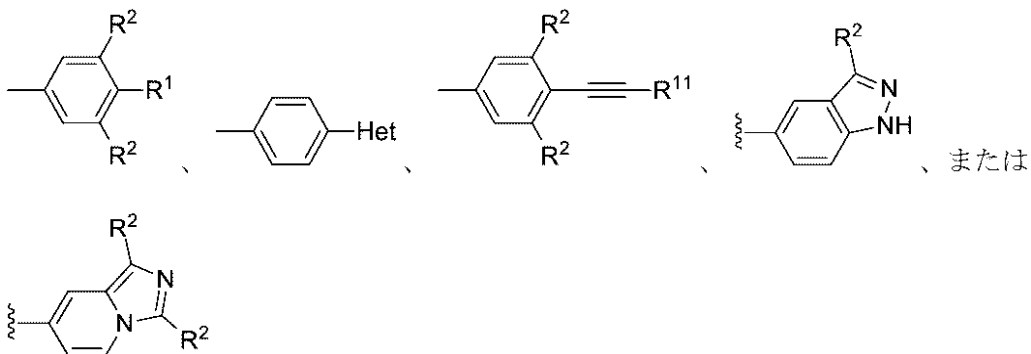
【化12】



であり、

Arが、

【化13】



であり、

Hetが、5~6員ヘテロアリールであり、

R¹が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4~6員複素環)、または-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各R²が独立して、水素、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、

R³が、HまたはFであり、

R^{1 1}が、Hまたは-CH₃であり、

R^{2 1}が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4~6員複素環であり、

R^{2 2}が、H、ハロゲン、またはC₁-C₂アルキルであり、

R^{2 4}が、H、-CN、-(C₁-C₄アルキル)-CN、C₁-C₄アルキル、-(C₁-C₄アルキル)-OH、-(C₁-C₄アルキル)-N(R^{2 4 1})₂、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_u-(C₃-C₆シクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_u-(4~6員複素環)、または-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)であり、式中、

10

20

30

40

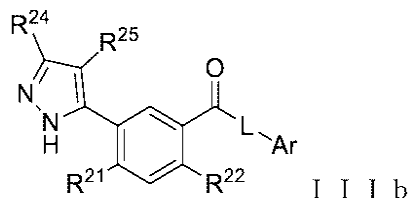
50

t が、0 または 1 であり、
 u が、0 または 1 であるが、
 但し、u が 1 である場合、t は 1 であることを条件とし、
 各 $R^{2,4,1}$ が独立して、H または C_1-C_2 アルキルであり、
 $R^{2,5}$ が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 C_1-C_2 アルキル、
 またはシクロプロピルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0012】

様々な態様において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、

【化14】

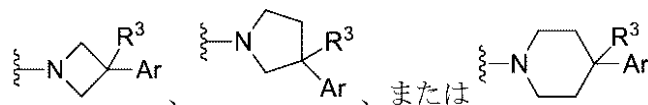


10

式中、

L-Ar が、

【化15】

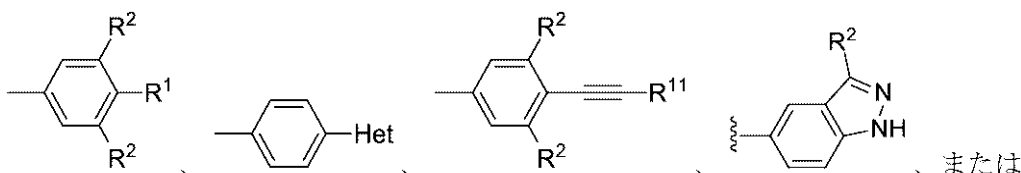


20

であり、

Ar が、

【化16】



30

であり、

Het が、5～6員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-O-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O-(4\sim6 \text{ 員複素環})$ 、または $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

40

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

$R^{1,1}$ が、H または $-CH_3$ であり、

$R^{2,1}$ が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、

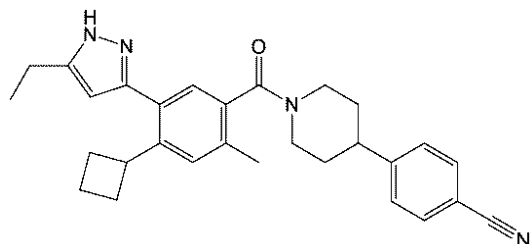
$R^{2,2}$ が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルであり、

各々の $R^{2,4}$ 及び $R^{2,5}$ が独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^{2,4,1})_2$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4\sim6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1-C$

50

4 アルキル) t - O - (C_1 - C_4 アルキル) であり、式中、
 各 t が独立して、0 または 1 であり、
 各 u が独立して、0 または 1 であり、
 各 $R^{2,4,1}$ が独立して、H または C_1 - C_2 アルキルであり、
 本化合物が、

【化 17】



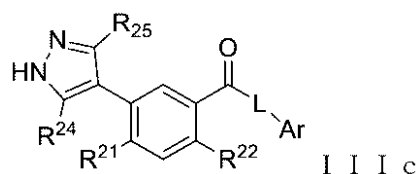
10

ではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0013】

様々な態様において、本開示は、構造 III c の化合物であって、

【化 18】

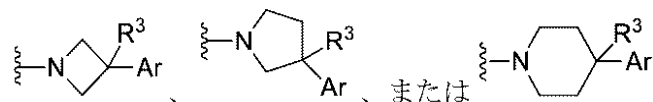


20

式中、

L - Ar が、

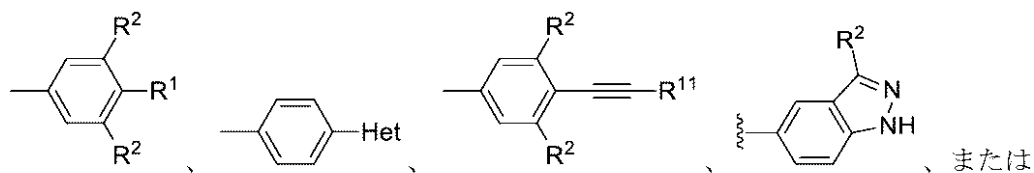
【化 19】



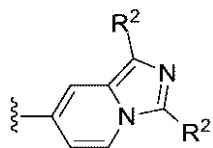
であり、

Ar が、

【化 20】



30



40

であり、

Het が、5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、-CN、ハロゲン、 C_1 - C_4 アルキル、-O- (C_3 - C_5 シクロアルキル)、
 -O- (4～6 員複素環)、または -O- (C_1 - C_4 アルキル) であり、 R^1 が、
 H、-CN、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1 - C_4 アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

$R^{1,1}$ が、H または -CH₃ であり、

$R^{2,1}$ が、H、ハロゲン、 C_1 - C_4 アルキル、 C_3 - C_5 シクロアルキル、または 4～

50

6員複素環であり、

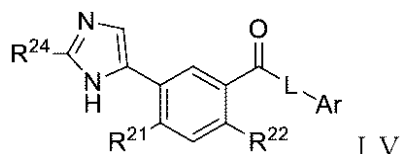
R^{22} が、H、ハロゲン、または $C_1 - C_2$ アルキルであり、

R^{24} 及び R^{25} の各々が独立して、H、 $-C_1 - C_4$ アルキル、またはハロゲンである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

様々な態様において、本開示は、構造 I V の化合物であって、

【化21】

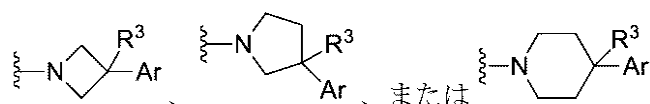


10

式中、

$L - Ar$ が、

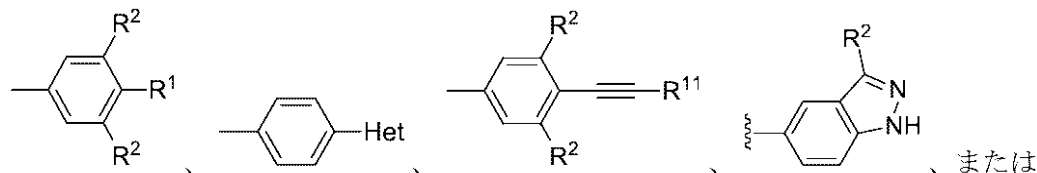
【化22】



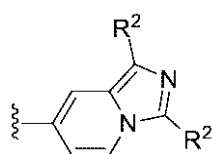
であり、

Ar が、

【化23】



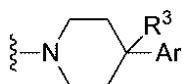
20



30

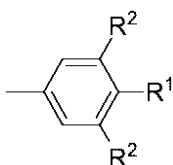
であるが、但し、 $L - Ar$ が

【化24】



である場合、 Ar は

【化25】



40

ではないことを条件とし、

Het が、5～6員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - (C_3 - C_5)$ シクロアルキル、 $-O - (4 \sim 6)$ 員複素環、または $-O - (C_1 - C_4)$ アルキルであり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

50

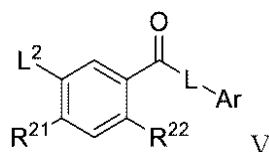
R^3 が、H または F であり、
 R^{11} が、H または $-CH_3$ であり、
 R^{21} が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、
 R^{22} が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルであり、
 R^{24} が、H、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4\sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、式中、
 t が、0 または 1 であり、
 u が、0 または 1 であるが、
 但し、 u が 1 である場合、 t は 1 であることを条件とし、
 R^{241} が、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0015】

様々な態様において、本開示は、構造 V の化合物であって、

【化 26】

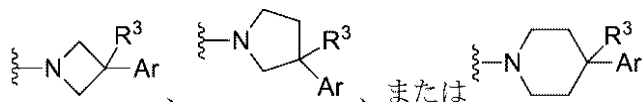


20

式中、

$L-Ar$ が、

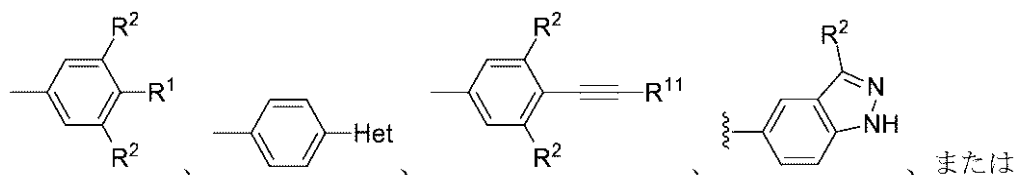
【化 27】



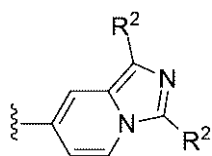
であり、

Ar が、

【化 28】



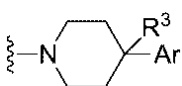
30



40

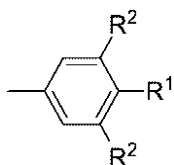
であるが、但し、 $L-Ar$ が

【化 29】



である場合、 Ar は

【化 3 0】



ではないことを条件とし、

L^2 が、 $-NHR^{3\ 5\ 1}$ または $-C(O)NHR^{3\ 5\ 1}$ であり、式中、 $R^{3\ 5\ 1}$ が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、4～6 員複素環、アリール、またはヘテロアリールであり、

10

Het が、5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O-(C_3 - C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、 $-O-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

$R^{1\ 1}$ が、H または $-CH_3$ であり、

$R^{2\ 1}$ が、H、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、

$R^{2\ 2}$ が、H、ハロゲン、または $C_1 - C_2$ アルキルであり、

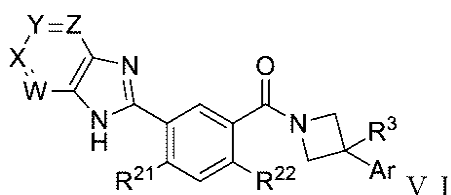
20

$R^{3\ 5}$ が、 $-C(O)R^{3\ 5\ 1}$ 、 $-C(O)NHR^{3\ 5\ 1}$ 、 $C(O)OR^{3\ 5\ 1}$ 、または $S(O)_2R^{3\ 5\ 1}$ であり、式中、 $R^{3\ 5\ 1}$ が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、4～6 員複素環、アリール、またはヘテロアリールである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0016】

様々な態様において、本開示は、構造 VI の化合物であって、

【化 3 1】



30

式中、

各々の W、X、Y、及び Z が独立して、 $-N-$ または $-CR^{2\ 6}-$ であるが、但し、W、X、Y、及び Z のうちの 2 つ以下が $-N-$ であることを条件とし、

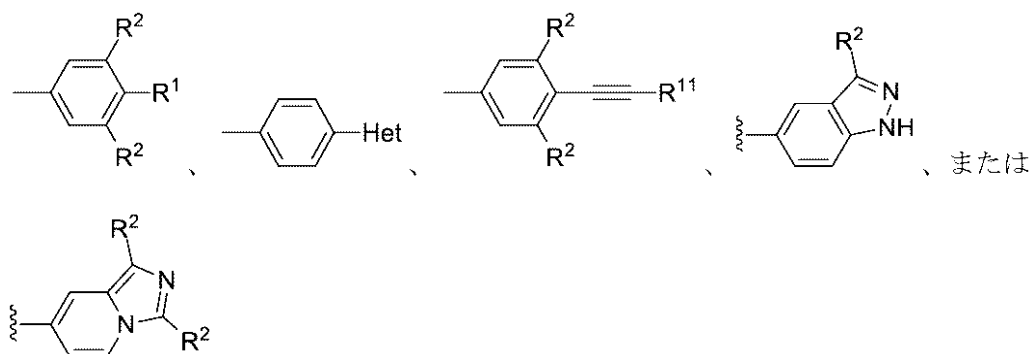
各 $R^{2\ 6}$ が独立して、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{2\ 7})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり、

各 $R^{2\ 7}$ が独立して、H または $C_1 - C_4$ アルキルであるか、または両方の $R^{2\ 7}$ が、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、連結して、それらが結合する N と一緒に 3～6 員環を形成し、当該環は、当該環の員のうちの 1 つとして 1 個の酸素原子を任意に含み、

40

Ar が、

【化 3 2】



10

であり、

H e t が、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹ が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹ が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹ が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、各R²が独立して、水素、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、

R³ が、HまたはFであり、

R^{1 1} が、Hまたは-CH₃であり、

R^{2 1} が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

20

R^{2 2} が、H、ハロゲン、またはC₁-C₂アルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0017】

様々な態様において、本開示は、構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIの化合物のうちのいずれか1つと、薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0018】

様々な態様において、本開示は、対象における脂肪酸シターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法を提供し、本方法は、そのような治療を必要とする対象に、治療有効量の、構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つの化合物を投与することを含む。

30

【0019】

様々な態様において、本開示は、対象における脂肪酸シターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法を提供し、本方法は、そのような治療を必要とする対象に、治療有効量の、第1の治療剤（つまり、構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つの化合物）及び第2の治療剤を投与することを含む。

【0020】

様々な態様において、脂肪酸シターゼ経路の調節不全を特徴とする状態は、ウイルス感染症または癌である。様々な態様において、ウイルス感染症は、C型肝炎感染症である。様々な態様において、癌は、乳癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、または結腸癌である。

40

【0021】

様々な態様において、脂肪酸シターゼ経路の調節不全を特徴とする状態は、ウイルス感染症であり、このウイルス感染症は、1つ以上のさらなる抗ウイルス薬と組み合わせた、構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つの化合物を用いて治療される。様々な態様において、脂肪酸シターゼ経路の調節不全を特徴とする状態は、癌であり、この癌は、1つ以上のさらなる癌治療剤と組み合わせた、構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つの化合物を用いて治療される。

50

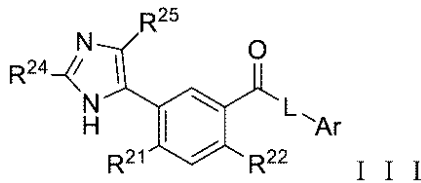
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

対象における脂肪酸シタターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、

(i) 第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第 1 の治療剤は、構造 I I I を有する化合物であって、

【化 8 0 6】

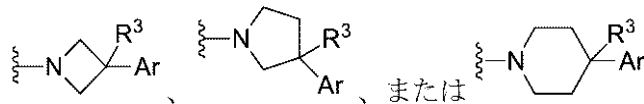


10

式中、

L-Ar が、

【化 8 0 7】

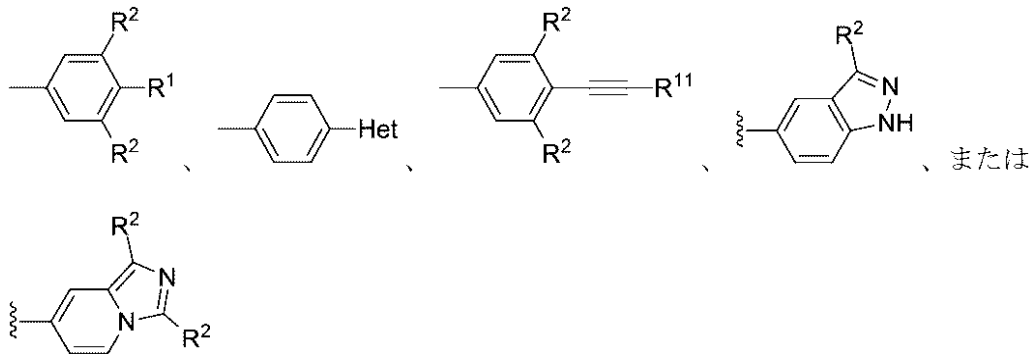


20

であり、

Ar が、

【化 8 0 8】



30

であり、

Het が、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹ が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、または-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹ が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹ が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

40

各R²が独立して、水素、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、

R³が、HまたはFであり、

R¹¹が、Hまたは-CH₃であり、

R²¹が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R²²が、H、ハロゲン、またはC₁-C₂アルキルであり、

R²⁴は、H、-CN、-(C₁-C₄アルキル)-CN、C₁-C₄アルキル、-(C₁-C₄アルキル)-OH、-(C₁-C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁-C₄アルキル)-O_u-(C₃-C₆シクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)-O_u-(4～6員複素環)、または-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アル

50

キル)であり、式中、

t が、0 または 1 であり、

u が、0 または 1 であるが、

但し、u が 1 である場合、t は 1 であることを条件とし、

各 $R^{2,4,1}$ が独立して、H または C_1-C_2 アルキルであり、

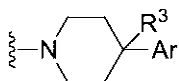
$R^{2,5}$ が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 C_1-C_2 アルキル、またはシクロプロピルである、

(i i) 第 2 の治療剤と、を投与することによって治療する、前記方法。

(項目 2)

構造 I I I を有する前記化合物において、L-Ar が

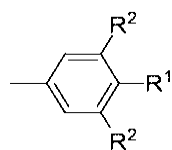
【化 8 0 9】



10

である場合、Ar は

【化 8 1 0】



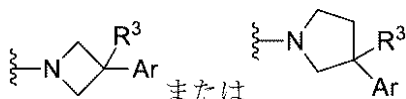
20

ではない、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 3)

構造 I I I を有する前記化合物において、L-Ar が、

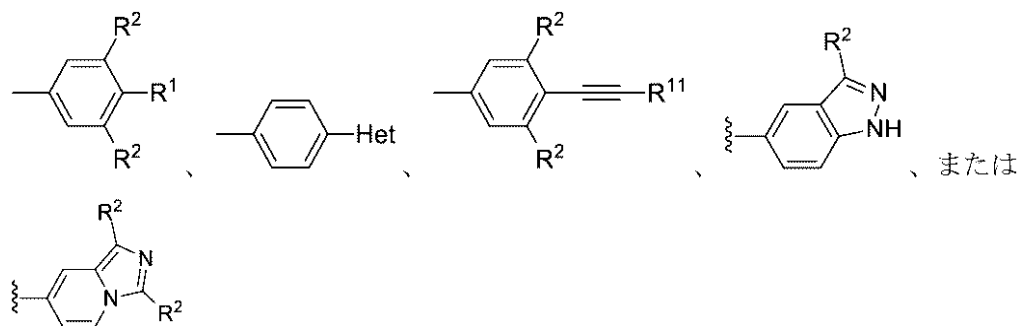
【化 8 1 1】



30

であり、Ar が、

【化 8 1 2】



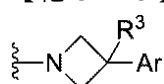
40

である、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 4)

構造 I I I を有する前記化合物において、L-Ar が

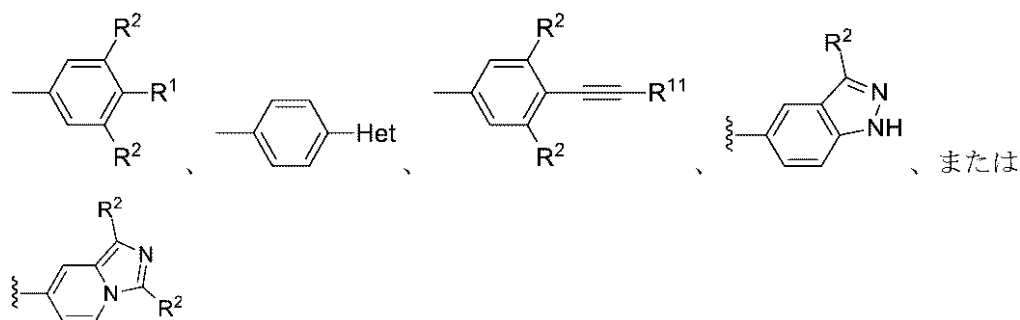
【化 8 1 3】



50

であり、Arが、

【化814】



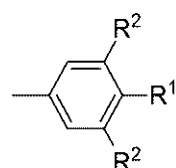
10

である、項目3に記載の前記方法。

(項目5)

構造IIIを有する前記化合物において、Arが

【化815】



20

である、項目4に記載の前記方法。

(項目6)

構造IIIを有する前記化合物において、R¹が、ハロゲン、-CN、またはC₁-C₂ハロアルキルである、項目1~5のいずれかに記載の前記方法。

(項目7)

構造IIIを有する前記化合物において、R¹が-CNである、項目6に記載の前記方法。

(項目8)

構造IIIを有する前記化合物において、R²がHである、項目1~7のいずれかに記載の前記方法。

(項目9)

構造IIIを有する前記化合物において、R²¹が、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、またはC₃-C₅シクロアルキルである、項目1~8のいずれかに記載の前記方法。

(項目10)

構造IIIを有する前記化合物において、R²¹が、C₁-C₄アルキルまたはC₃-C₅シクロアルキルである、項目9に記載の前記方法。

(項目11)

構造IIIを有する前記化合物において、R²¹が、C₁-C₂アルキルまたはC₃-C₅シクロアルキルである、項目10に記載の前記方法。

(項目12)

構造IIIを有する前記化合物において、R²¹がC₁-C₂アルキルである、項目11に記載の前記方法。

(項目13)

構造IIIを有する前記化合物において、R²¹が-CH₃である、項目12に記載の前記方法。

(項目14)

構造IIIを有する前記化合物において、R²²が、HまたはC₁-C₂アルキルである、項目1~13のいずれかに記載の前記方法。

50

30

40

(項目 15)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が、H または $-CH_3$ である、項目 14 に記載の前記方法。

(項目 16)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,2}$ が $-CH_3$ である、項目 15 に記載の前記方法。

(項目 17)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、H、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^{2,4,1})_2$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4\sim6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 1～16 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 18)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、H、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^{2,4,1})_2$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4\sim6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 17 に記載の前記方法。

(項目 19)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 18 に記載の前記方法。

(項目 20)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、項目 19 に記載の前記方法。

(項目 21)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $-CH_2-O-CH_3$ である、項目 20 に記載の前記方法。

(項目 22)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $C_1-C_2 \text{ アルキル}$ である、項目 19 に記載の前記方法。

(項目 23)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $-CH_3$ である、項目 22 に記載の前記方法。

(項目 24)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ である、項目 18 に記載の前記方法。

(項目 25)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 $-CN$ または $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-CN$ である、項目 17 に記載の前記方法。

(項目 26)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $-CN$ である、項目 25 に記載の前記方法。

(項目 27)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-CN$ である、項目 25 に記載の前記方法。

(項目 28)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、または $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ である、項目 17 に記載の前記方法。

10

20

30

40

50

(項目 2 9)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、メチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-CN$ 、または $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-CN$ である、項目 1 7 に記載の前記方法。

(項目 3 0)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 C_1-C_2 アルキル、オキソ、 $-CN$ 、ハロゲン、アルカノイル、アルコキシカルボニル、 $-OH$ 、及び C_1-C_2 アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、項目 1 ~ 2 0、2 2、2 4 ~ 2 5、2 7、及び 2 9 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 3 1)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、メチル、 $-F$ 、メトキシ、 $-C(=O)CH_3$ 、及び $-C(=O)-OCH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、項目 3 0 に記載の前記方法。

(項目 3 2)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換される、項目 3 0 または 3 1 に記載の前記方法。

(項目 3 3)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換される、項目 3 0 または 3 1 に記載の前記方法。

(項目 3 4)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_2 アルキル、またはシクロプロピルである、項目 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 3 5)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、ハロゲン、 C_1-C_2 アルキル、またはシクロプロピルである、項目 3 4 に記載の前記方法。

(項目 3 6)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、または $-CH_3$ である、項目 3 4 に記載の前記方法。

(項目 3 7)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が $-Cl$ である、項目 3 6 に記載の前記方法。

(項目 3 8)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が $-CH_3$ である、項目 3 6 に記載の前記方法。

(項目 3 9)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-OH$ 、ハロゲン、 C_1-C_2 アルキル、及びアルキルカルボニルオキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、項目 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 4 0)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-F$ 、メチル、及び $-O-C(=O)-CH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、項目 3 9 に記載の前記方法。

(項目 4 1)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換される、項目 3 9 または 4 0 に記載の前記方法。

(項目 4 2)

構造 I I I を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換される、項目 3 9 または 4 0 に記載の前記方法。

(項目 4 3)

対象における脂肪酸シンターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法であっ

10

20

30

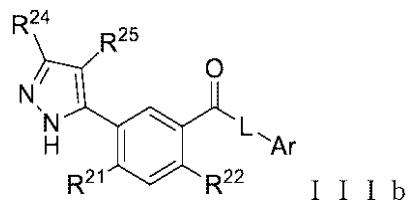
40

50

て、前記対象に、治療有効量の、

(i) 第1の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第1の治療剤は、構造 I I I b の化合物であって、

【化 8 1 6】

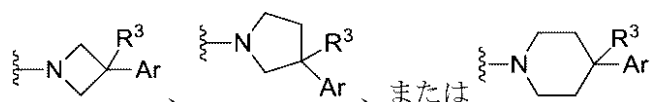


10

式中、

L-Arが、

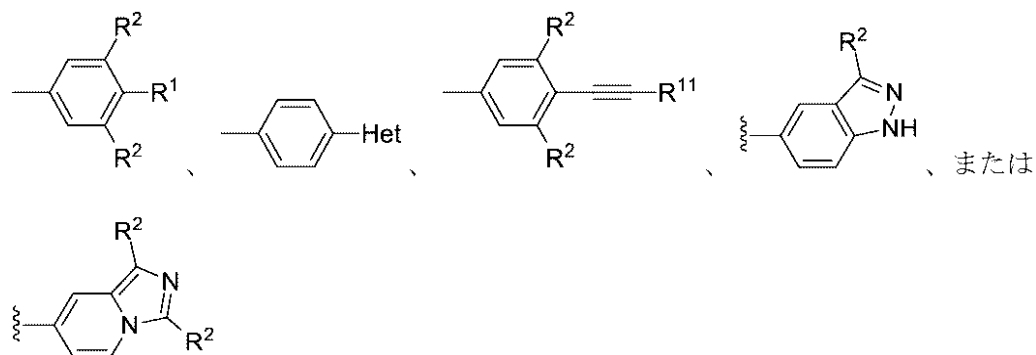
【化 8 1 7】



であり、

Arが、

【化 8 1 8】



30

であり、

Hetが、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、または-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各R²が独立して、水素、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、

R³が、HまたはFであり、

R¹¹が、Hまたは-CH₃であり、

R²¹が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R²²が、H、ハロゲン、またはC₁-C₂アルキルであり、

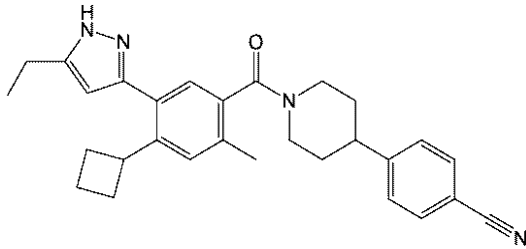
各々のR²⁴及びR²⁵が独立して、H、ハロゲン、-CN、-(C₁-C₄アルキル)、-CN、C₁-C₄アルキル、-(C₁-C₄アルキル)-OH、-(C₁-C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_u-(C₃-C₅シクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_u-(4～6員複素環)、または-(C₁-C₄アルキル)_t-O-(C₁-C₄アルキル)であり、式中、

各tが独立して、0または1であり、

40

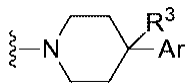
50

各 u が独立して、0 または 1 であり、
 各 $R^{2,4,1}$ が独立して、H または $C_1 - C_2$ アルキルであり、
 前記化合物が、
 【化 8 1 9】



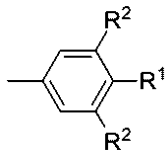
10

ではない、
 (i i) 第 2 の治療剤と、を投与することによって治療する、前記方法。
 (項目 4 4)
 構造 I I I b を有する前記化合物において、 $L - A_r$ が
 【化 8 2 0】



20

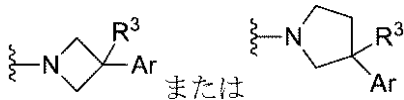
である場合、 A_r は
 【化 8 2 1】



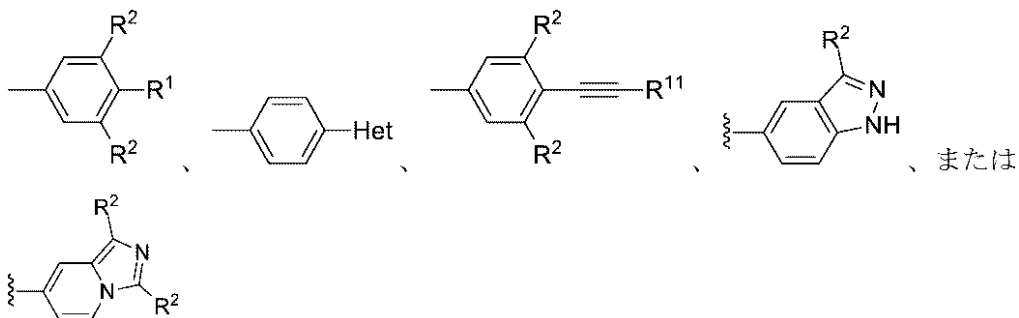
ではない、項目 4 3 に記載の前記方法。
 (項目 4 5)

30

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $L - A_r$ が、
 【化 8 2 2】



であり、 A_r が、
 【化 8 2 3】



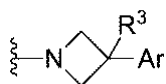
40

である、項目 4 3 に記載の前記方法。
 (項目 4 6)

50

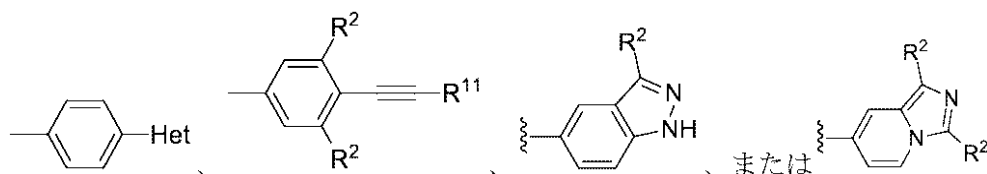
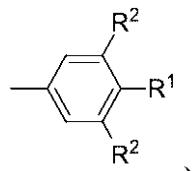
構造 I I I b を有する前記化合物において、L - A r が

【化 8 2 4】



であり、A r が、

【化 8 2 5】

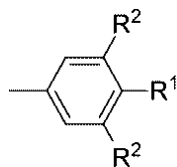


である、項目 4 5 に記載の前記方法。

(項目 4 7)

構造 I I I b を有する前記化合物において、A r が

【化 8 2 6】



である、項目 4 6 に記載の前記方法。

(項目 4 8)

構造 I I I b を有する前記化合物において、R¹ が、ハロゲン、-C N、または C₁ - C₂ ハロアルキルである、項目 4 3 ~ 4 7 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 4 9)

構造 I I I b を有する前記化合物において、R¹ が -C N である、項目 4 8 に記載の前記方法。

(項目 5 0)

構造 I I I b を有する前記化合物において、R² が H である、項目 4 3 ~ 4 9 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 5 1)

構造 I I I b を有する前記化合物において、R^{2 1} が、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、または 4 ~ 6 員複素環である、項目 4 3 ~ 5 0 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 5 2)

構造 I I I b を有する前記化合物において、R^{2 1} が、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、または 4 ~ 6 員複素環である、項目 5 1 に記載の前記方法。

(項目 5 3)

構造 I I I b を有する前記化合物において、R^{2 1} が、C₁ - C₂ アルキルまたは C₃ - C₅ シクロアルキルである、項目 5 2 に記載の前記方法。

(項目 5 4)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 1}$ が $C_1 - C_2$ アルキルである、項目 5 3 に記載の前記方法。

(項目 5 5)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 1}$ が $-CH_3$ である、項目 5 4 に記載の前記方法。

(項目 5 6)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 2}$ が、H または $C_1 - C_2$ アルキルである、項目 4 3 ~ 5 5 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 5 7)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 2}$ が、H または $-CH_3$ である、項目 5 6 に記載の前記方法。

(項目 5 8)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 2}$ が $-CH_3$ である、項目 5 7 に記載の前記方法。

(項目 5 9)

構造 I I I b を有する前記化合物において、各々の $R^{2\ 4}$ 及び $R^{2\ 5}$ が独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^{2\ 4\ 1})_2$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (C_3 - C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 4 3 ~ 5 8 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 6 0)

構造 I I I b を有する前記化合物において、各々の $R^{2\ 4}$ 及び $R^{2\ 5}$ が独立して、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 5 9 に記載の前記方法。

(項目 6 1)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 4}$ が、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^{2\ 4\ 1})_2$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (C_3 - C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 4 3 ~ 5 8 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 6 2)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 4}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 4 3 ~ 5 8 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 6 3)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 4}$ が、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 6 2 に記載の前記方法。

(項目 6 4)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 4}$ が $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ である、項目 6 3 に記載の前記方法。

(項目 6 5)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 4}$ が $C_1 - C_4$ アルキルである、項目 6 3 に記載の前記方法。

(項目 6 6)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2\ 4}$ が $-CH_3$ である、項目 6 5 に記載の前記方法。

(項目 6 7)

10

20

30

40

50

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が水素である、項目 43～58 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 68)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、ハロゲン、 C_3-C_5 シクロアルキル、及び C_1-C_2 アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、項目 43～65 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 69)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、 $-F$ 、シクロプロピル、及び $-OCH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、項目 68 に記載の前記方法。

(項目 70)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換される、項目 68 または 69 に記載の前記方法。

(項目 71)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換される、項目 68 または 69 に記載の前記方法。

(項目 72)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、ハロゲン、メチル、エチル、またはシクロプロピルである、項目 43～58 または 61～71 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 73)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 43～58 または 61～71 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 74)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-O-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、項目 73 に記載の前記方法。

(項目 75)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、または C_1-C_4 アルキルである、項目 73 に記載の前記方法。

(項目 76)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が $-CH_3$ である、項目 75 に記載の前記方法。

(項目 77)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が $-Cl$ である、項目 75 に記載の前記方法。

(項目 78)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が 1 つ以上のハロゲンで置換される、項目 43～75 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 79)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が 1 つ以上の $-F$ で置換される、項目 78 に記載の前記方法。

(項目 80)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が 2 つの置換基で置換される、項目 78 または 79 に記載の前記方法。

(項目 81)

構造 I I I b を有する前記化合物において、 $R^{2,5}$ が 3 つの置換基で置換される、項目 78 または 79 に記載の前記方法。

(項目 82)

10

20

30

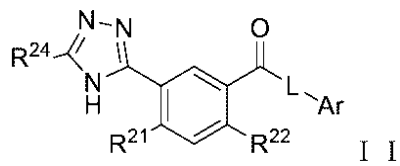
40

50

対象における脂肪酸シンターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、

(i) 第1の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第1の治療剤は構造 I I を有する化合物であって、

【化 8 2 7】

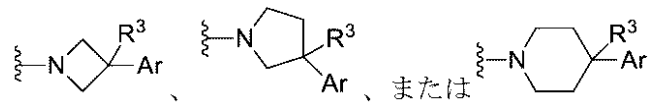


10

式中、

$L - A r$ が、

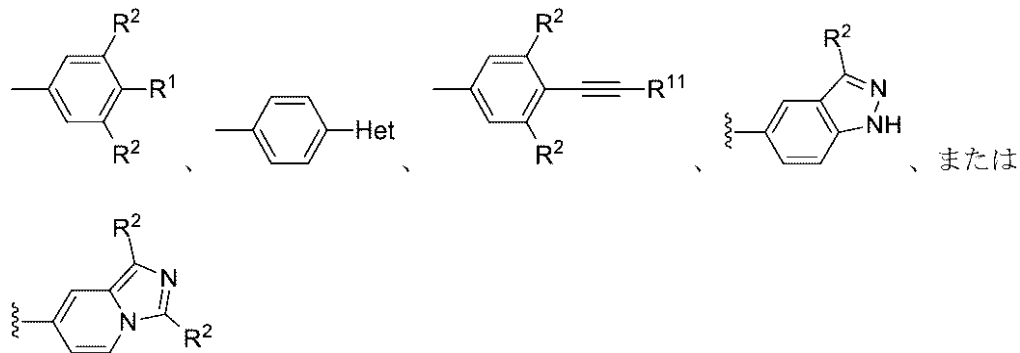
【化 8 2 8】



であり、

$A r$ が、

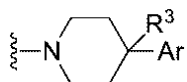
【化 8 2 9】



30

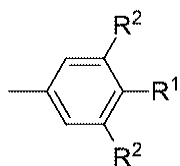
であるが、但し、 $L - A r$ が

【化 8 3 0】



である場合、 $A r$ は

【化 8 3 1】



40

ではないことを条件とし、

$H e t$ が、5～6員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、-CN、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - (C_3 - C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり、 R^1 が

50

、H、 $-\text{CN}$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、HまたはFであり、

R^{11} が、Hまたは $-\text{CH}_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^{24} が、H、 C_1-C_4 アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_t-\text{N}(\text{R}^{241})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_t-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_5\text{シクロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_t-\text{O}-(4\sim6\text{員複素環})$ 、または $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_t-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$ であり、式中、

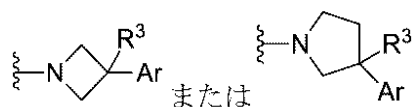
各 t が独立して、0または1であり、

各 R^{241} が独立して、Hまたは C_1-C_2 アルキルである、(ii)第2の治療剤と、を投与することによって治療する、前記方法。

(項目83)

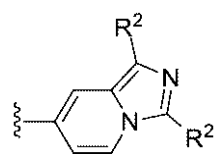
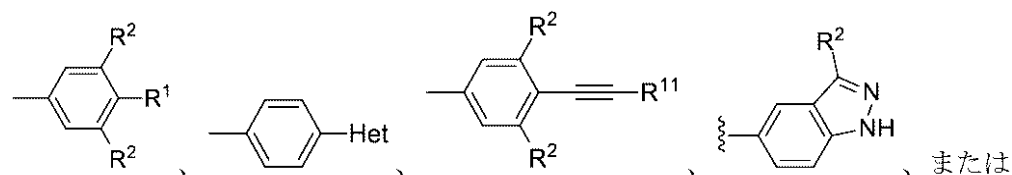
構造IIを有する前記化合物において、 $\text{L}-\text{Ar}$ が、

【化832】



であり、 Ar が、

【化833】

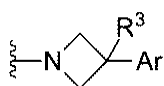


である、項目82に記載の前記方法。

(項目84)

構造IIを有する前記化合物において、 $\text{L}-\text{Ar}$ が

【化834】



であり、 Ar が、

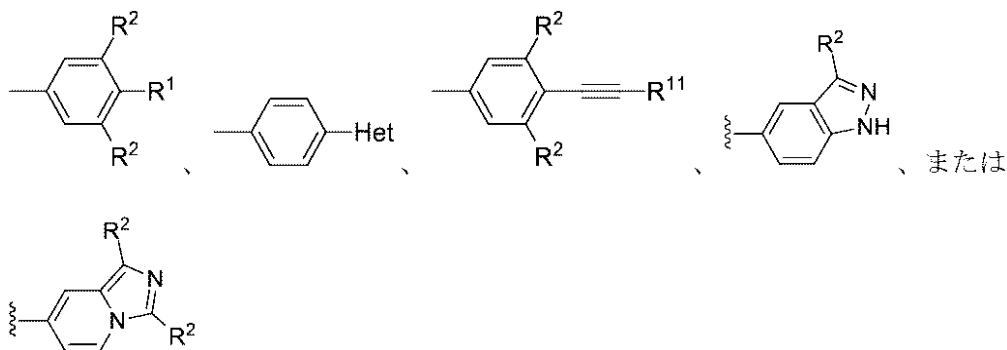
10

20

30

40

【化 8 3 5】



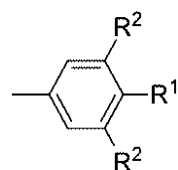
10

である、項目 8 3 に記載の前記方法。

(項目 8 5)

構造 I I を有する前記化合物において、A r が

【化 8 3 6】



20

である、項目 8 4 に記載の前記方法。

(項目 8 6)

構造 I I を有する前記化合物において、R¹ が、ハロゲン、-C N、または C₁-C₂ ハロアルキルである、項目 8 2 ~ 8 5 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 8 7)

構造 I I を有する前記化合物において、R¹ が -C N である、項目 8 6 に記載の前記方法。

(項目 8 8)

構造 I I を有する前記化合物において、R² が H である、項目 8 2 ~ 8 7 のいずれかに記載の前記方法。

30

(項目 8 9)

構造 I I を有する前記化合物において、R^{2 1} が、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または 4 ~ 6 員複素環である、項目 8 2 ~ 8 8 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 9 0)

構造 I I を有する前記化合物において、R^{2 1} が、H、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または 4 ~ 6 員複素環である、項目 8 2 ~ 8 8 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 9 1)

構造 I I を有する前記化合物において、R^{2 1} が、C₁-C₂ アルキルまたは C₃-C₅ シクロアルキルである、項目 8 9 または 9 0 に記載の前記方法。

40

(項目 9 2)

構造 I I を有する前記化合物において、R^{2 1} が C₁-C₂ アルキルである、項目 9 1 に記載の前記方法。

(項目 9 3)

構造 I I を有する前記化合物において、R^{2 1} が C₃-C₅ シクロアルキルである、項目 9 1 に記載の前記方法。

(項目 9 4)

構造 I I を有する前記化合物において、R^{2 2} が、H または C₁-C₂ アルキルである

50

、項目 8 2 ～ 9 3 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 9 5)

構造 I I を有する前記化合物において、 R^{22} が H である、項目 9 4 に記載の前記方法。

(項目 9 6)

構造 I I を有する前記化合物において、 R^{22} が $C_1 - C_2$ アルキルである、項目 9 4 に記載の前記方法。

(項目 9 7)

構造 I I を有する前記化合物において、 R^{22} が $-CH_3$ である、項目 9 6 に記載の前記方法。

(項目 9 8)

構造 I I を有する前記化合物において、 R^{24} が、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 8 2 ～ 9 7 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 9 9)

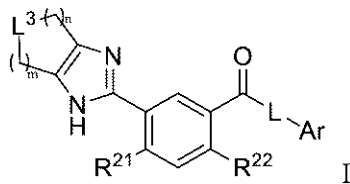
構造 I I を有する前記化合物において、 R^{24} が $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル})_t - O - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ である、項目 9 8 に記載の前記方法。

(項目 1 0 0)

対象における脂肪酸シンターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、

(i) 第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第 1 の治療剤は、構造 I の化合物であって、

【化 8 3 7】



、式中、

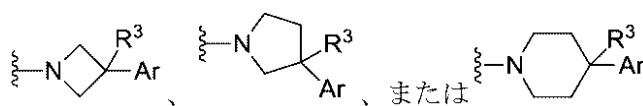
L^3 が、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ 、または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、式中、 R^{50} が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または 4 ～ 6 員複素環であり、

n が、1、2、または 3 であり、

m が、1 または 2 であるが、但し、 $n + m \geq 3$ であることを条件とし、

$L - Ar$ が、

【化 8 3 8】



であり、

Ar が、

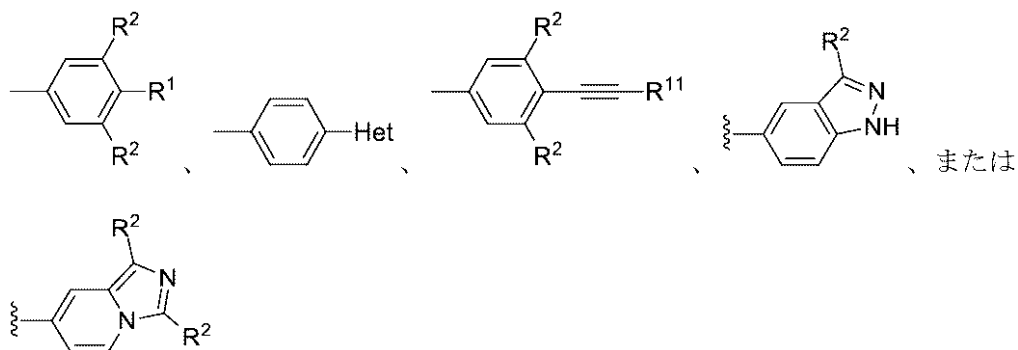
10

20

30

40

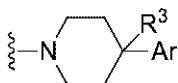
【化 8 3 9】



10

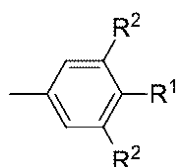
であるが、但し、L-Arが

【化 8 4 0】



である場合、Arは

【化 8 4 1】



20

ではないことを条件とし、

Hetが、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、または-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

30

各R²が独立して、水素、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、R³が、HまたはFであり、R¹¹が、Hまたは-CH₃であり、

R²¹が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

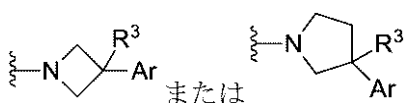
R²²が、H、ハロゲン、またはC₁-C₂アルキルである、(ii)第2の治療剤と、を投与することによって治療する、前記方法。

(項目101)

構造Iを有する前記化合物において、L-Arが、

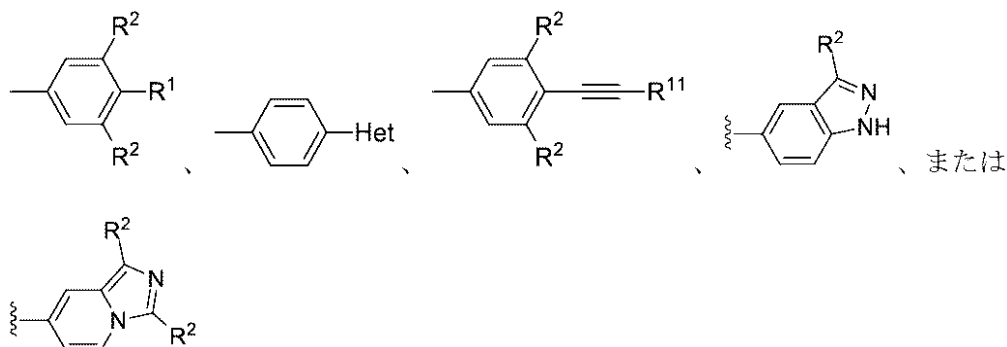
40

【化 8 4 2】



であり、Arが、

【化 8 4 3】



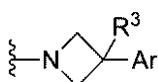
10

である、項目 1 0 0 に記載の前記方法。

(項目 1 0 2)

構造 I を有する前記化合物において、L - A r が

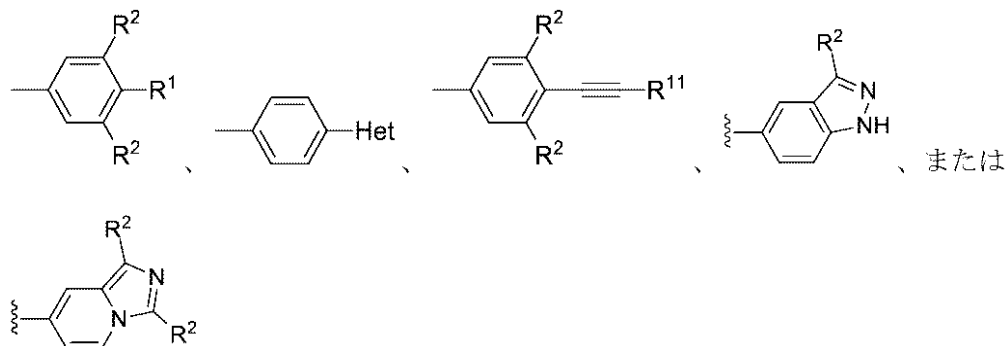
【化 8 4 4】



であり、A r が、

20

【化 8 4 5】



30

である、項目 1 0 1 に記載の前記方法。

(項目 1 0 3)

構造 I を有する前記化合物において、R¹ が、H、-CN、-C₁-C₄ アルキル、-O-(C₃-C₅ シクロアルキル)、-O-(4~6 員複素環)、または-O-(C₁-C₄ アルキル)であり、R¹ が、H または -CN でない場合、R¹ が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換される、項目 1 0 0 ~ 1 0 2 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 1 0 4)

構造 I を有する前記化合物において、R¹ が、ハロゲン、-CN、または C₁-C₂ ハロアルキルである、項目 1 0 0 ~ 1 0 2 のいずれかに記載の前記方法。

40

(項目 1 0 5)

構造 I を有する前記化合物において、R¹ が、-CN または C₁-C₂ ハロアルキルである、項目 1 0 4 に記載の前記方法。

(項目 1 0 6)

構造 I を有する前記化合物において、R¹ が -CN である、項目 1 0 5 に記載の前記方法。

(項目 1 0 7)

構造 I を有する前記化合物において、R¹ が -Cl である、項目 1 0 4 に記載の前記方法。

(項目 1 0 8)

50

構造 I を有する前記化合物において、 R^2 が H である、項目 100～107 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 109)

構造 I を有する前記化合物において、 R^{21} が、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または 4～6 員複素環である、項目 100～108 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 110)

構造 I を有する前記化合物において、 R^{21} が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_5 シクロアルキルである、項目 109 に記載の前記方法。

(項目 111)

構造 I を有する前記化合物において、 R^{21} が C_3-C_5 シクロアルキルである、項目 110 に記載の前記方法。

(項目 112)

構造 I を有する前記化合物において、 R^{22} が、H または C_1-C_2 アルキルである、項目 100～111 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 113)

構造 I を有する前記化合物において、 R^{22} が H である、項目 112 に記載の前記方法。

(項目 114)

構造 I を有する前記化合物において、 R^{22} が C_1-C_2 アルキルである、項目 112 に記載の前記方法。

(項目 115)

構造 I を有する前記化合物において、 R^{22} が $-CH_3$ である、項目 114 に記載の前記方法。

(項目 116)

構造 I を有する前記化合物において、 L^3 が $-N(CH_3)-$ である、項目 100～115 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 117)

構造 I を有する前記化合物において、 n が 2 であり、 m が 2 である、項目 100～116 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 118)

構造 I を有する前記化合物において、 n が、1 または 2 である、項目 100～116 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 119)

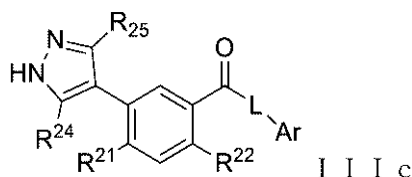
構造 I を有する前記化合物において、 n が 1 であり、 m が 2 である、項目 100～116 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 120)

対象における脂肪酸シンターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、

(i) 第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第 1 の治療剤は、構造 I I I c を有する化合物であって、

【化 846】



式中、 $L-Ar$ が、

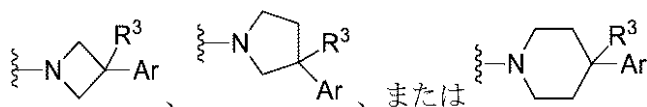
10

20

30

40

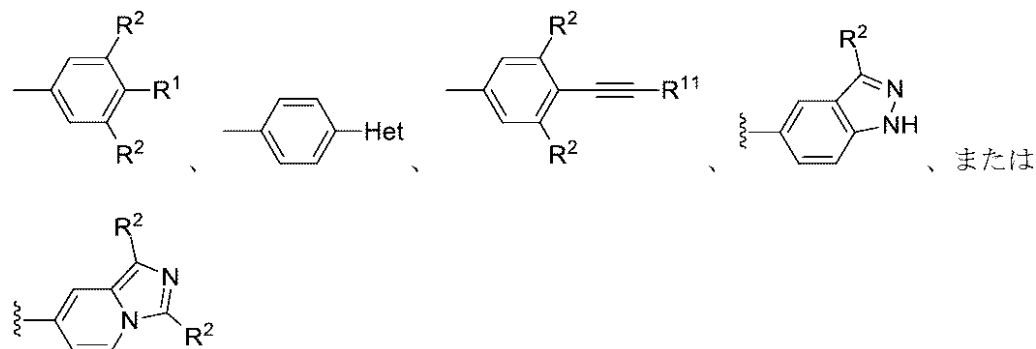
【化 8 4 7】



であり、

A r が、

【化 8 4 8】



であり、

H e t が、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹ が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、または-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹ が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹ が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R² が独立して、水素、ハロゲン、または C₁-C₄アルキルであり、R³ が、HまたはFであり、R^{1 1} が、Hまたは-CH₃であり、

R^{2 1} が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

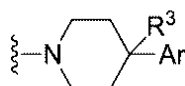
R^{2 2} が、H、ハロゲン、または C₁-C₂アルキルであり、

R^{2 4} 及び R^{2 5} の各々が独立して、H、-C₁-C₄アルキル、またはハロゲンである、(i i) 第2の治療剤と、を投与することによって治療する、前記方法。

(項目 1 2 1)

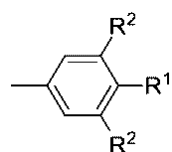
構造 I I I c を有する前記化合物において、L-A r が

【化 8 4 9】



であり、A r が

【化 8 5 0】

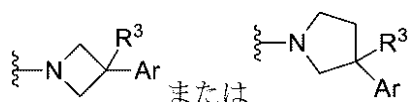


ではない、項目 1 2 0 に記載の前記方法。

(項目 1 2 2)

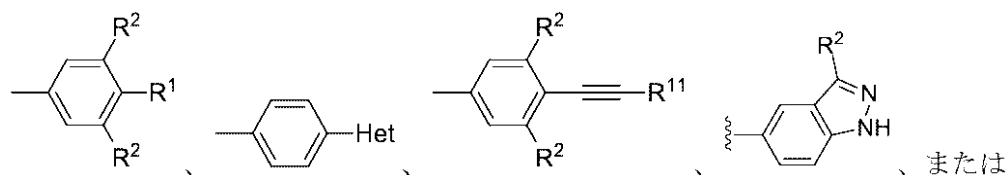
構造 I I I c を有する前記化合物において、L-A r が、

【化 8 5 1】

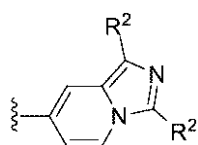


であり、A r が、

【化 8 5 2】



10

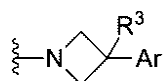


である、項目 1 2 0 に記載の前記方法。

(項目 1 2 3)

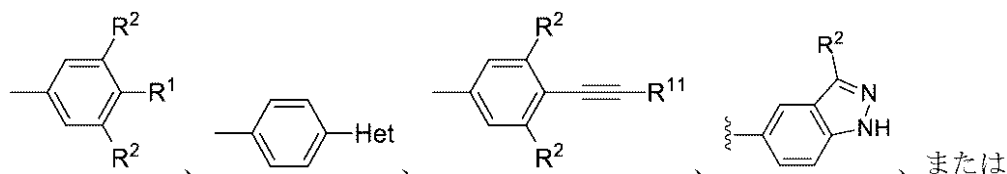
構造 I I I c を有する前記化合物において、L - A r が

【化 8 5 3】

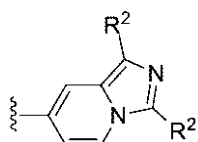


であり、A r が、

【化 8 5 4】



30



である、項目 1 2 2 に記載の前記方法。

(項目 1 2 4)

構造 I I I c を有する前記化合物において、R¹ が、ハロゲン、-C N、または C₁ - C₂ ハロアルキルである、項目 1 2 0 ~ 1 2 3 のいずれかに記載の前記方法。

40

(項目 1 2 5)

構造 I I I c を有する前記化合物において、R^{2 1} が、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、または 4 ~ 6 員複素環である、項目 1 2 0 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 1 2 6)

構造 I I I c を有する前記化合物において、R^{2 1} が -C H₃ である、項目 1 2 5 に記載の前記方法。

(項目 1 2 7)

構造 I I I c を有する前記化合物において、R^{2 2} が H である、項目 1 2 0 ~ 1 2 6 の

50

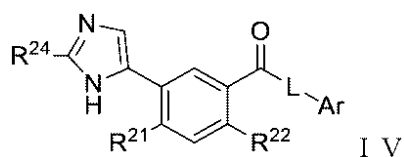
いずれかに記載の前記方法。

(項目 1 2 8)

対象における脂肪酸シンターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、

(i) 第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第 1 の治療剤は、構造 I V を有する化合物であって、

【化 8 5 5】

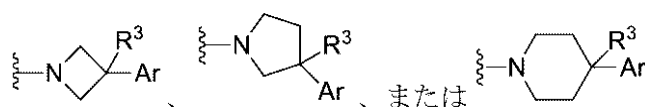


10

式中、

L - A r が、

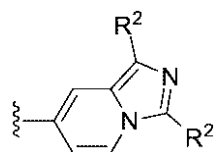
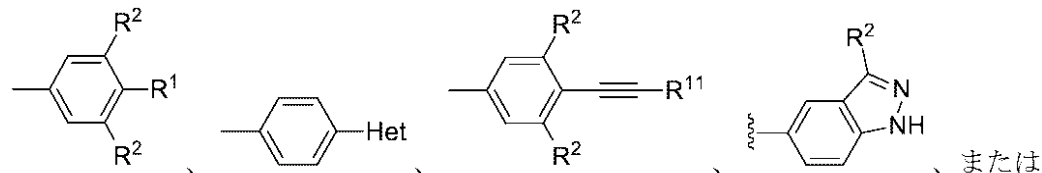
【化 8 5 6】



であり、

A r が、

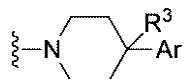
【化 8 5 7】



30

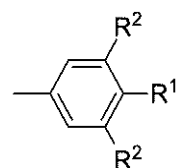
であるが、但し、L - A r が

【化 8 5 8】



である場合、A r は

【化 8 5 9】



40

ではないことを条件とし、

H e t が、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、

R¹ が、H、-CN、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、-O- (C₃ - C₅ シクロアルキ

50

ル)、 $-O-$ (4～6員複素環)、または $-O-$ (C_1-C_4 アルキル)であり、 R^1 が、 H 、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、 H または F であり、

R^{11} が、 H または $-CH_3$ であり、

R^{21} が、 H 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R^{22} が、 H 、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^{24} が、 H 、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})-OH$ 、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})_t-O_u-(C_3-C_5\text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})_t-O_u-(4\sim6\text{員複素環})$ 、または $-(C_1-C_4\text{アルキル})-O-(C_1-C_4\text{アルキル})$ であり、式中、

t が、0または1であり、

u が、0または1であるが、

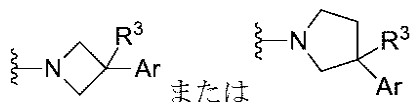
但し、 u が1である場合、 t は1であることを条件とし、

R^{241} が、 H または C_1-C_2 アルキルである (i i) 第2の治療剤と、を投与することによって治療する、前記方法。

(項目129)

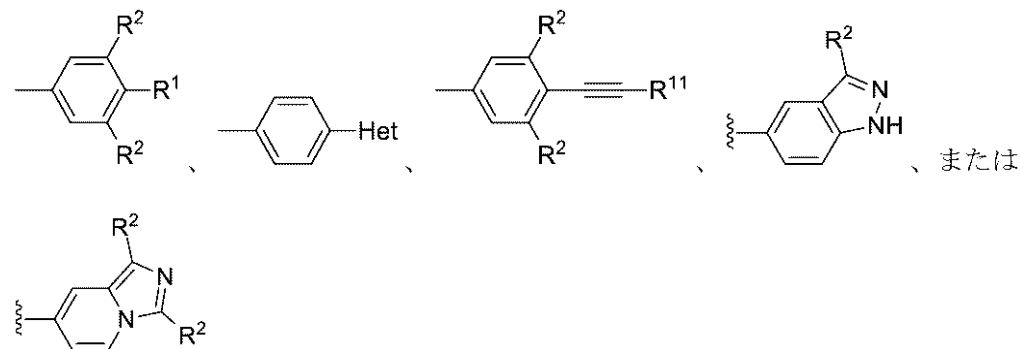
構造IVを有する前記化合物において、 $L-Ar$ が、

【化860】



であり、 Ar が、

【化861】



である、項目128に記載の前記方法。

(項目130)

構造IVを有する前記化合物において、 R^1 が、ハロゲン、 $-CN$ 、または C_1-C_2 ハロアルキルである、項目128または129に記載の前記方法。

(項目131)

構造IVを有する前記化合物において、 R^1 が $-CN$ である、項目130に記載の前記方法。

(項目132)

構造IVを有する前記化合物において、 R^2 が H である、項目128～131のいずれかに記載の前記方法。

(項目133)

構造IVを有する前記化合物において、 R^{21} が、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または4～6員複素環である、項目128～132のいずれか

10

20

30

40

50

に記載の前記方法。

(項目 1 3 4)

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2\ 1}$ が、 $C_1 - C_2$ アルキルまたは $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、項目 1 3 3 に記載の前記方法。

(項目 1 3 5)

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2\ 1}$ が $C_1 - C_2$ アルキルである、項目 1 3 4 に記載の前記方法。

(項目 1 3 6)

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2\ 1}$ が $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、項目 1 3 4 に記載の前記方法。

(項目 1 3 7)

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2\ 2}$ が、H または $C_1 - C_2$ アルキルである、項目 1 2 8 ～ 1 3 6 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 1 3 8)

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2\ 2}$ が H である、項目 1 3 7 に記載の前記方法。

(項目 1 3 9)

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2\ 2}$ が $C_1 - C_2$ アルキルである、項目 1 3 7 に記載の前記方法。

(項目 1 4 0)

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2\ 2}$ が $-CH_3$ である、項目 1 3 9 に記載の前記方法。

(項目 1 4 1)

構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2\ 4}$ が、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ である、項目 1 2 8 ～ 1 4 0 のいずれかに記載の前記方法。

(項目 1 4 2)

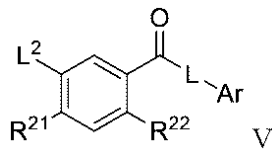
構造 I V を有する前記化合物において、 $R^{2\ 4}$ が $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ である、項目 1 4 1 に記載の前記方法。

(項目 1 4 3)

対象における脂肪酸シターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、

(i) 第 1 の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第 1 の治療剤は、構造 V を有する化合物であって、

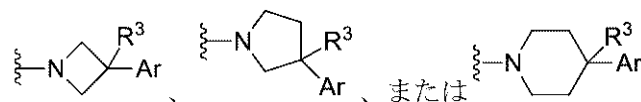
【化 8 6 2】



式中、

$L - Ar$ が、

【化 8 6 3】



であり、

Ar が、

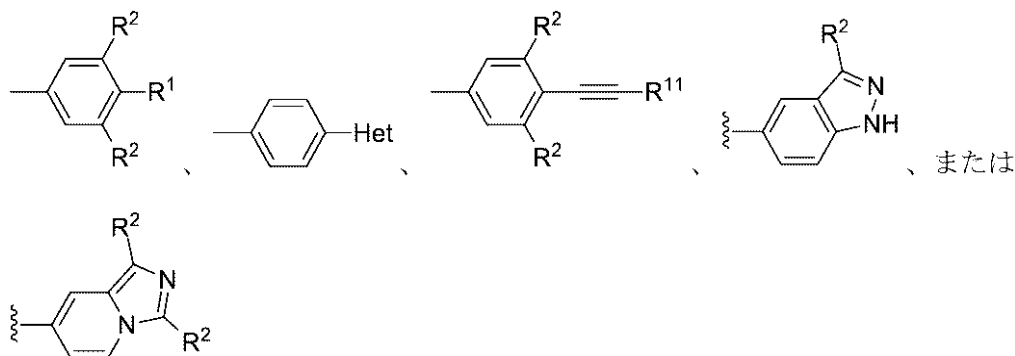
10

20

30

40

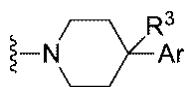
【化 8 6 4】



10

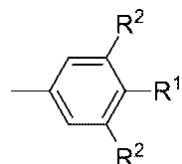
であるが、但し、L-Arが

【化 8 6 5】



である場合、Arは

【化 8 6 6】



20

ではないことを条件とし、

L²が、-NHR^{3 5 1}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、式中、R^{3 5 1}が、C₁-C₆アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリール、またはヘテロアリールであり、

30

Hetが、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、各R²が独立して、水素、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、

R³が、HまたはFであり、R^{1 1}が、Hまたは-CH₃であり、

R^{2 1}が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R^{2 2}が、H、ハロゲン、またはC₁-C₂アルキルであり、

40

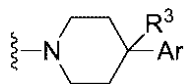
R^{3 5}が、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}、またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、式中、R^{3 5 1}が、C₁-C₆アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリール、またはヘテロアリールである、

(ii) 第2の治療剤と、を投与することによって治療する、前記方法。

(項目 1 4 4)

構造 V を有する前記化合物において、L-Arが

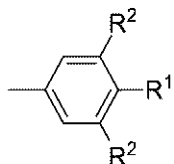
【化 8 6 7】



50

である場合、Arは

【化868】



ではない、項目143に記載の前記方法。

10

(項目145)

構造Vを有する前記化合物において、L²が-NHR³⁵である、項目143または144に記載の前記方法。

(項目146)

構造Vを有する前記化合物において、L²が-C(O)NHR³⁵¹である、項目143または144に記載の前記方法。

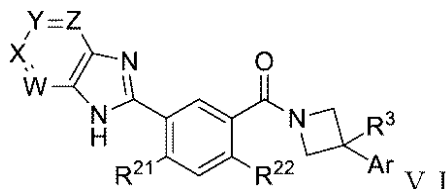
(項目147)

対象における脂肪酸シンターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、

(i) 第1の治療剤またはその薬学的に許容される塩であって、当該第1の治療剤は、構造VIを有する化合物であって、

20

【化869】



式中、

各々のW、X、Y、及びZが独立して、-N-または-CR²⁶-であるが、但し、W、X、Y、及びZのうちの2つ以下が-N-であることを条件とし、

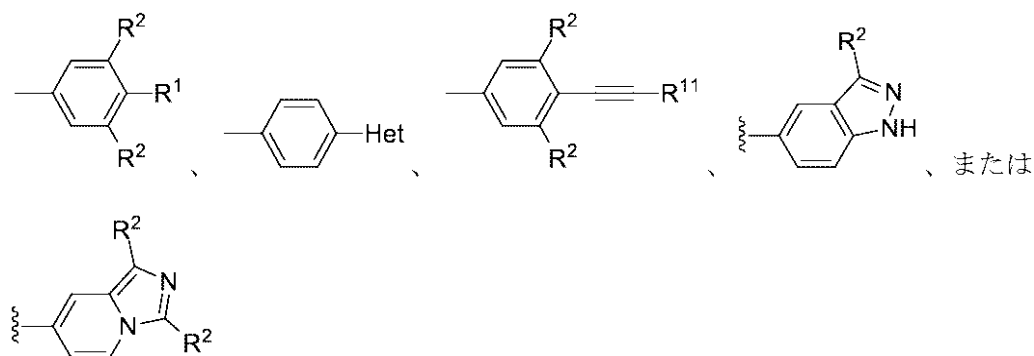
30

各R²⁶が独立して、H、C₁-C₄アルキル、-O-(C₁-C₄アルキル)、-N(R²⁷)₂、-S(O)₂-(C₁-C₄アルキル)、または-C(O)-(C₁-C₄アルキル)であり、

各R²⁷が独立して、HまたはC₁-C₄アルキルであるか、または両方のR²⁷が、C₁-C₄アルキルであり、連結して、それらが結合するNと一緒に3~6員環を形成し、前記環は、前記環の員のうちの1つとして1個の酸素原子を任意に含み、

Arが、

【化870】



40

50

であり、

Het が、5～6員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{O}-$ (C_3-C_5 シクロアルキル)、 $-\text{O}-$ (4～6員複素環)、 $-\text{O}-$ (C_1-C_4 アルキル)であり、 R^1 が、H、 $-\text{CN}$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、HまたはFであり、

R^{11} が、Hまたは $-\text{CH}_3$ であり、

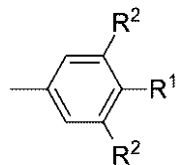
R^{21} が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルである、(ii) 第2の治療剤と、を投与することによって治療する、前記方法。

(項目148)

構造VIを有する前記化合物において、 Ar が

【化871】



である、項目147に記載の前記方法。

(項目149)

構造VIを有する前記化合物において、 Y が $-\text{CR}^{26}-$ であり、式中、 R^{26} が $-\text{N}(\text{R}^{27})_2$ である、項目147または148に記載の前記方法。

(項目150)

構造VIを有する前記化合物において、 X が $-\text{N}-$ である、項目147～149のいずれかに記載の前記方法。

(項目151)

脂肪酸シタターゼ経路の調節不全を特徴とする前記状態が、ウイルス感染症である、項目1～150のいずれかに記載の前記方法。

(項目152)

前記ウイルス感染症が、C型肝炎感染症である、項目151に記載の前記方法。

(項目153)

前記ウイルス感染症が、呼吸器ウイルス感染症である、項目151に記載の前記方法。

(項目154)

前記呼吸器ウイルスが、RSV、CMV、Flu、PIV3、HSV1/2、HRV16、及びCoxsackievirus A24からなる群から選択される、項目153に記載の前記方法。

(項目155)

脂肪酸シタターゼ経路の調節不全を特徴とする前記状態が、癌である、項目1～150のいずれかに記載の前記方法。

(項目156)

前記癌が、乳癌、アントル細胞リンパ腫 (antle cell lymphoma)、腎細胞癌、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、肉腫、横紋筋肉腫、卵巣癌、子宮内膜腫瘍、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞癌、扁平上皮癌、大細胞癌、及び腺癌、肺癌、結腸癌、大腸腫瘍、KRAS突然変異型大腸腫瘍、胃癌、肝細胞腫瘍、肝臓腫瘍、原発性黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌、未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)、過誤腫 (hamaratomy)、血管筋脂肪腫 (angiolipoma)、TSC関連及び孤発性リンパ管平滑筋腫症、カウデン病 (多発性過誤腫症候群)、硬化性血

10

20

30

40

50

管腫、ポイツーージェガース症候群（PJS）、頭頸部癌、神経線維腫症、黄斑変性症、黄斑浮腫、骨髄性白血病、全身性エリテマトーデス、及び自己免疫リンパ球増殖性症候群（ALPS）からなる群から選択される、項目155に記載の前記方法。

（項目157）

前記癌が、乳癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、または結腸癌である、項目156に記載の前記方法。

（項目158）

前記癌が、膵臓癌である、項目157に記載の前記方法。

（項目159）

前記第2の治療剤が、パクリタキセル、ドキソルビシン、ビンクリスチン、アクチノマイシンD、アルトレタミン、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、ブスルファン、カバジタキセル、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシン、ドセタキセル、エピルビシン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトザントロン（mitozantone）、オキサリプラチン、プロカルバジン、ステロイド、ストレプトゾシン、タキソテール、タマゾロミド（tamozolomide）、チオグアニン、チオテパ、トムデックス、トポテカン、トレオスルファン、ウラシルーテガフル（uracil-tegufur）、ビンブラスチン、ビンデシン、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、MPDL3280A、MED14736、オラパリブ、エルロチニブ、ネシツムマブ、トラスツズマブ（trastuzumab）、ペルツザマブ（pertuzumab）、ラパチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、オナルツアマブ（onartumab）、ラムシルマブ、ベバシズマブ、エンザルタミド、アビラテロン、タモキシフェン、コビメチニブ、ベムラフェニブ、エベロリムス、ラパチニブ、トラスツズマブ、カディズラ（Kadyzla）、シロリムス、アバスチン、ネクサバル、ステント、エキセメテサン（exemetesane）、フェモラ、エンザルタミド、ビカルタミド、Tafinlar、及びZelborafから選択される癌治療剤である、項目155～158のいずれかに記載の前記方法。

（項目160）

前記第1及び第2の治療剤が、同じ投薬単位で投与される、項目1～159のいずれかに記載の前記方法。

（項目161）

前記第1及び第2の治療剤が、別個の投薬単位で投与される、項目1～159のいずれかに記載の前記方法。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】化合物242及び／またはパクリタキセルによるCALU06の腫瘍成長阻害を示す。

【図2】化合物242及び／またはパクリタキセルによるOVCA08の腫瘍成長阻害を示す。

【図3】化合物242及び／またはパクリタキセルによるPANC-1の腫瘍成長阻害を示す。

【図4】化合物242及び／またはパクリタキセルによるCOLO-205の腫瘍成長阻害を示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本開示は、脂質合成の複素環式モジュレータを提供することによって、対象におけるFASN機能の調節不全を特徴とする状態、例えば、ウイルス感染症、癌、及び代謝障害治療の欠如、ならびにそのような化合物及びそのような化合物の組み合わせ及び他の治療剤

10

20

30

40

50

の投与による脂肪酸シタターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法に対処する。

【0024】

ある特定の態様において、本開示は、ウイルス感染症の治療のための組成物及び方法を提供する。一般に、ウイルス感染症の治療のための組成物及びその方法は、脂肪酸シタターゼ経路の調節のために行われる。脂肪酸シタターゼ経路は、宿主細胞のウイルスの複製に関与する。本開示は、脂肪酸シタターゼ経路と相互に作用するウイルス感染症、例えば、C型肝炎の治療のための方法を具現化する。

【0025】

ある特定の態様において、本開示は、癌の治療のための組成物及び方法を提供する。脂肪酸シタターゼは、脂肪酸生合成において初期反応である、マロニル-CoAの長鎖脂肪酸への転化に関与する。脂肪酸シタターゼは、多くの癌細胞で過剰発現される。いずれの特定の理論によっても制限されることなく、脂肪酸シタターゼ発現または脂肪酸シタターゼ活性の選択的な阻害は、正常な細胞への毒性をほとんど伴わないで、癌細胞の増殖を抑制し、癌細胞の細胞死を誘発すると仮定される。

【0026】

さらに、本開示は、ウイルスによって標的とされる宿主細胞標的を調節するための化合物及び方法を提供する。宿主細胞標的のそのような調節は、宿主細胞標的の活性化または阻害のいずれかを含み得る。したがって、非ウイルス性タンパク質、例えば、宿主細胞タンパク質の活性等の脂肪酸合成経路の構成要素を調節する化合物が、抗ウイルス薬学的薬

【0027】

定義

一価化学部分（例えば、アルキル、アリール等）と称される化学部分はまた、当業者によって理解される通り、構造上許容される多価部分を包含する。例えば、「アルキル」部分は、一般的には、一価ラジカル（例えば、 CH_3CH_2- ）を指すが、適切な状況では、「アルキル」部分は、二価ラジカル（例えば、「アルキレン」基と同等である、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）も指し得る。同様に、二価部分が必要とされる状況下では、当業者には、「アリール」という用語が対応する二価のアリーレン基を指すことが理解されよう。

【0028】

すべての原子は、結合形成のために標準の価電子数を有すると理解される（例えば、炭素は4、Nは3、Oは2、Sは原子の酸化状態に応じて2、4、または6）。ある部分が、例えば、 $(A)_a B$ と定義され得る場合もあり、式中、aは、0または1である。そのような場合、aが0の場合は、部分はBであり、aが1の場合は、この部分はABである。

【0029】

同じ種類の原子または基の数において置換基が様々であり得る場合（例えば、アルキル基は、 C_1 、 C_2 、 C_3 等であり得る）、繰り返される原子または基の数は範囲で表され得（例えば、 C_1-C_6 アルキル）、これには、その範囲、ならびに、いずれか及びすべての部分範囲内のそれぞれ及びすべての数が含まれる。例えば、 C_1-C_3 アルキルには、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、及び C_{2-3} アルキルが含まれる。

【0030】

「アルカノイル」とは、置換基として低級アルキル基を伴うカルボニル基を指す。

【0031】

「アルキルアミノ」とは、アルキル基によって置換されるアミノ基を指す。

【0032】

「アルコキシ」とは、本明細書に定義されるアルキル基によって置換されるO原子を指し、例えば、メトキシ $[-\text{OCH}_3$ 、 C_1 アルコキシ]である。「 C_1-C_6 アルコキシ」という用語は、 C_1 アルコキシ、 C_2 アルコキシ、 C_3 アルコキシ、 C_4 アルコキシ、 C_5 アルコキシ、 C_6 アルコキシ、及びそれらの任意の部分範囲を包含する。

【0033】

「アルコキシカルボニル」とは、置換基としてアルコキシ基を伴うカルボニル基を指す。

【0034】

「アルキルカルボニルオキシ」とは、基 —O—(C=O)—アルキル を指す。

【0035】

「アルキル」、「アルケニル」、及び「アルキニル」とは、1～30個の炭素原子、または好ましくは1～15個の炭素原子、またはより好ましくは1～6個の炭素原子を有する、任意に置換された、直鎖及び分岐鎖の脂肪族基を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ビニル、アリル、イソブテニル、エチニル、及びプロピニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、1つ以上のヘテロ原子を伴うアルキルを企図する。本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、1～3つのハロゲン置換基を有するアルキルを企図する。

10

【0036】

「アルキレン」とは、特定の数の炭素原子を含み、2つの結合点を有する分岐状または非分岐状炭化水素断片である、任意に置換された二価ラジカルを指す。一例が、プロピレン $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 C_3 アルキレン] である。

【0037】

「アミノ」とは、基 —NH_2 を指す。

20

【0038】

「アリール」とは、共役パイ電子系を有する少なくとも1つの環を有する任意に置換された芳香族基を指し、炭素環アリール及びビアリール基を含み、これらのすべては、任意に置換され得る。フェニル基及びナフチル基は、好ましい炭素環アリール基である。

【0039】

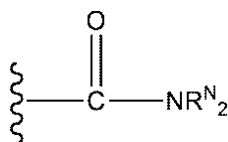
「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アルキルで置換されたアリール基である。アラルキル基の例には、ブチルフェニル、プロピルフェニル、エチルフェニル、メチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、tert-ブチルフェニルが含まれる。

【0040】

本明細書で使用される「カルバモイル」は、構造

30

【化33】



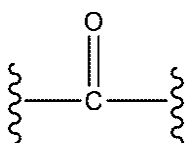
の基を企図し、式中、 R^{N} は、水素、 —OH 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、カルバモイル、スルホニル、スルホン酸塩、及びスルホンアミドからなる群から選択される。

【0041】

40

「カルボニル」とは、構造

【化34】



の基を指す。

【0042】

「シクロアルキル」とは、飽和または不飽和、及び単環式、二環式、または三環式であり得、完全に炭素原子から形成される、任意に置換された環を指す。シクロアルキル基の

50

例は、5炭素 (C_5) の不飽和シクロアルキル基である、シクロペンテニル基 (C_5H_7) である。

【0043】

「複素環」とは、N、O、またはSから選択される同じまたは異なり得る1、2、または3個のヘテロ原子を含有し、かつ1つの二重結合を任意に含有する、任意に置換された5～7員シクロアルキル環系を指す。「複素環」とは、N、O、またはSから選択される同じまたは異なり得る1、2、または3個のヘテロ原子を含有し、かつ1つの二重結合を任意に含有する、任意に置換された4～8員シクロアルキル環系も指す。

【0044】

「ハロゲン」とは、クロロ、臭素、フルオロ、またはヨード原子ラジカルを指す。「ハロゲン」という用語は、「ハロ」または「ハロゲン化物」という用語も企図する。

【0045】

「ヘテロ原子」とは、非炭素原子を指し、ボロン、窒素、酸素、硫黄、及びリンが好ましいヘテロ原子であり、本開示の化合物においては、窒素、酸素、及び硫黄は特に好ましいヘテロ原子である。

【0046】

「ヘテロアリール」とは、1～9個の炭素原子を有し、かつ残りの原子がヘテロ原子である任意に置換されたアリール基を指し、「Handbook of Chemistry and Physics」(第49版(1968年)編集者R. C. Weast, The Chemical Rubber Co. (オハイオ州クリーブランド))に記載される複素環系を含む。特に、セクションCのRules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systemsを参照のこと。好適なヘテロアリールとしては、チエニル、ピリル、フリル、プリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラニル、テトラゾリル、ピロリル、ピロリニル、ピリダジニル、トリアゾリル、インドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等が挙げられる。

【0047】

「任意に置換された」部分は、1～4個、または好ましくは1～3個、またはより好ましくは1個または2個の非水素置換基で置換され得る。特に指示されない限り、置換基が炭素上にあるとき、それは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-C_{12}}$ アルキル、 $C_{1-C_{12}}$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、カルバモイル、スルホニル、スルホン酸塩、スルホンアミド、及びアミノからなる群から選択され、これらのいずれもさらに置換されない。特に指示されない限り、置換基が炭素上にあるとき、それは、オキソからなる群から選択されてもよい。特に指示されない限り、置換基が炭素上にあるとき、それは、アルキルカルボニルオキシからなる群から選択されてもよく、これはさらに置換されない。特に指示されない限り、置換基が炭素上にあるとき、それは、アルキルアミノからなる群から選択されてもよく、これはさらに置換されない。特に指示されない限り、置換基が炭素上にあるとき、それは、 $C_{1-C_{12}}$ アルケニル及び $C_{1-C_{12}}$ アルキニルからなる群から選択されてもよく、これらのいずれもさらに置換されない。特に指示されない限り、置換基が窒素上にあるとき、それは、 $C_{1-C_{12}}$ アルキル、 $C_{1-C_{12}}$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、カルバモイル、スルホニル、スルホン酸塩、及びスルホンアミドからなる群から選択され、これらのいずれもさらに置換されない。特に指示されない限り、置換基が窒素上にあるとき、それは、 $C_{1-C_{12}}$ アルケニル及び $C_{1-C_{12}}$ アルキニルからなる群から選択され、これらのいずれもさらに置換されない。

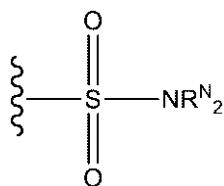
【0048】

「オキシ」とは、=O置換基を指す。

【0049】

本明細書で使用する「スルホンアミド」という用語は、構造

【化35】



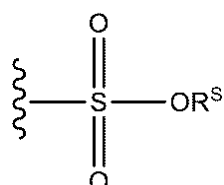
10

を有する基を企図し、式中、 R^N は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_1-C_{12} ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、カルバモイル、スルホニル、スルホン酸塩、及びスルホンアミドからなる群から選択される。

【0050】

本明細書で使用する「スルホン酸塩」という用語は、構造

【化36】



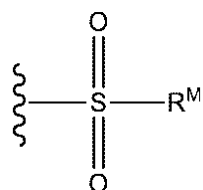
20

を有する基を企図し、式中、 R^S は、水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} アルカノイル、または C_1-C_{10} アルコキシカルボニルからなる群から選択される。

【0051】

本明細書で単独または別の基の一部として使用される「スルホニル」は、 SO_2 基を指す。 SO_2 部分は、任意に置換される。特に、本明細書で使用する「スルホニル」は、構造

【化37】



30

を有する基を企図し、式中、 R^M は、水素、 C_1-C_{12} アルキル、 C_1-C_{12} ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、及びアルコキシからなる群から選択される。

【0052】

本開示の化合物は、立体異性体として存在してもよく、不斉中心またはキラル中心が存在する。立体異性体は、キラル炭素原子周囲の置換基の配置に応じて(R)または(S)と指定される。本明細書で使用する(R)及び(S)という用語は、参照により本明細書に組み込まれる、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45:13-30に定義される配置である。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を企図し、本開示の範囲内に具体的に含まれる。立体異性体としては、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物が挙げられる。本開示の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心またはキラル中心を含有する市販の出発物質から合成的に、またはラセミ混合物の調製後の当業者に周知の分割によって調製され得る。これらの分割方法は、(1)鏡像異性体

40

50

混合物のキラル補助基への結合、再結晶化またはクロマトグラフィーによる得られたジアステレオマー混合物の分離、及び補助基からの光学的に純粋な生成物の遊離、または（２）キラルクロマトグラフィーカラム上での光学鏡像異性体混合物の直接分離によって例証される。

【００５３】

また、複数の互変異性形態で存在する本明細書に開示される部分は、所与の互変異性構造によって包含されるすべてのそのような形態を含む。

【００５４】

開示される化合物における個々の原子は、その元素の任意の同位体であり得る。例えば、水素は、重水素の形態であり得る。

【００５５】

「薬学的に許容される」とは、連邦政府もしくは州政府の規制機関、または米国薬局方もしくは他の一般に認識されている薬局方に列記される規制機関によって、動物、より具体的には、ヒトにおける使用が承認されているか、または承認可能であることを意味する。これは、生物学的にまたは別様に望ましくない物質であり得、すなわち、この物質は、いかなる望ましくない生物学的作用も引き起こすことなく、またはそれが含有される組成物のいずれの成分とも有害な様式で相互作用することなく個体に投与され得る。

【００５６】

化合物の「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を意味する。そのような塩としては、例えば、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。

【００５７】

本開示による「酸付加塩」は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等と形成されるか、または有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、２－ナフトレンスルホン酸、４－メチルピシクロー〔２，２，２〕オクトー２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、４，４’－メチレンビス（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、p-トルエンスルホン酸等と形成される。

【００５８】

本開示による「塩基付加塩」は、親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンに置き換えられるか、または有機塩基と配位するかのいずれかである場合に形成される。許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、アンモニア、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン等が挙げられる。許容される無機塩基としては、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

【００５９】

薬学的に許容される塩への言及が、その溶媒付加形態または結晶形態、具体的には、溶媒和物または多形体を含むことを理解されたい。溶媒和物は、化学量論的量または非化学量論の量の溶媒のいずれかを含有し、多くの場合、結晶化プロセス中に形成される。水和物は、溶媒が水である場合に形成されるか、またはアルコールは、溶媒がアルコールである場合に形成される。多形体としては、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置が挙げられる。多形体は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定度、ならびに溶解度を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、及び貯蔵温度等の様々な要因により、単結晶形態を優位にすることが

10

20

30

40

50

できる。

【0060】

「治療すること」という用語は、本開示の化合物または薬剤を対象に投与して、脂肪酸シンターゼ関連障害を伴う症状または状態の発症を予防するか、遅延させるか、緩和するか、停止させるか、または抑制することを含む。

【0061】

「治療有効量」または「薬学的有効量」とは、対象に投与されたときに、それが投与されたことによる効果をもたらす量を意味する。例えば、「治療有効量」は、脂肪酸シンターゼ活性を阻害するために対象に投与されたときに、脂肪酸シンターゼ活性を阻害するのに十分である。「治療有効量」は、疾患を治療するために対象に投与されるときに、その疾患の治療をもたらすのに十分である。

10

【0062】

記述される場合を除いて、「対象」または「患者」という用語は、同義に使用され、哺乳動物、例えば、ヒト患者及び非ヒト霊長類、ならびに実験動物、例えば、ウサギ、ラット、及びマウス、ならびに他の動物を指す。したがって、本明細書で使用される「対象」または「患者」という用語は、本開示の化合物が投与され得る任意の哺乳類患者または対象を意味する。本開示の例示の態様において、本開示の方法に従って治療のために対象患者を特定するために、標的とされる疾患もしくは状態または疑わしい疾患もしくは状態に関連する危険因子を決定するか、または対象における既存の疾患または状態の状況を決定するための承認されたスクリーニング法が用いられる。これらのスクリーニング法としては、例えば、標的とされる疾患もしくは状態または疑わしい疾患もしくは状態に関連する危険因子を決定するための従来のワークアップが挙げられる。これら及び他の日常的な方法により、臨床医が本開示の方法及び製剤を使用して治療を必要とする患者を選択することができる。

20

【0063】

本開示の化合物の化学名は、ChemDraw Ultraバージョン12.0 (Cambridge Software Corp. (マサチューセッツ州ケンブリッジ)) を使用して生成された。

【0064】

FASN経路モジュレータ

30

上述のように、本開示は、脂質合成の複素環式モジュレータ、ならびにそのような化合物及びそのような化合物と他の治療剤との組み合わせを投与することによってウイルス感染症及び癌等の脂肪酸シンターゼ経路の調節不全を特徴とする状態を治療する方法を提供する。

【0065】

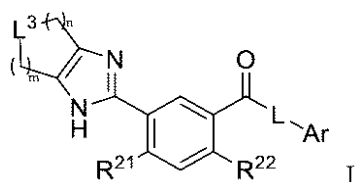
一態様において、脂質合成の複素環式モジュレータは、脂肪酸合成経路の阻害剤である。本開示の方法及び組成物に使用され得る脂肪酸合成経路の阻害剤の例は、以下に記載される。

【0066】

様々な態様において、本開示は、構造 I の化合物であって、

40

【化38】



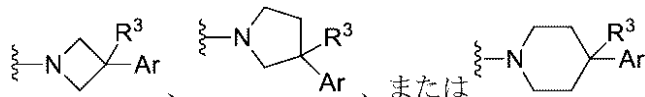
式中、

L^3 が、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ 、または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、式中、 R^{50} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

50

nが、1、2、または3であり、
mが、1または2であるが、但し、 $n + m \geq 3$ であることを条件とし、
L-Arが、

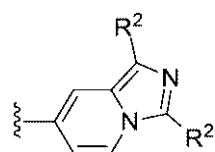
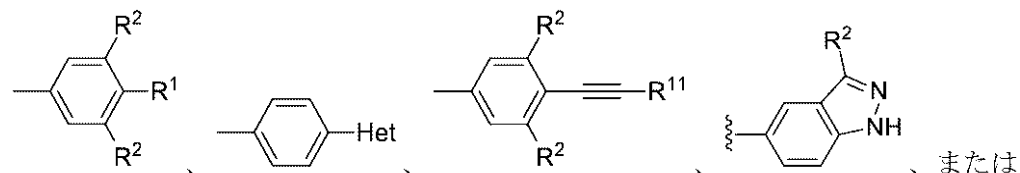
【化39】



であり、

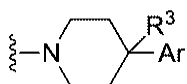
Arが、

【化40】



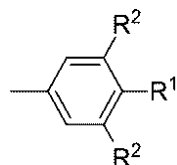
であるが、但し、L-Arが

【化41】



である場合、Arは

【化42】



ではないことを条件とし、

Hetが、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、または-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各R²が独立して、水素、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、

R³が、HまたはFであり、

R¹¹が、Hまたは-CH₃であり、

R²¹が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R²²が、H、ハロゲン、またはC₁-C₂アルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0067】

上述のように、C₁-C₂アルキル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₆アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、4～6員複素環、及び5～6員ヘテロアリール部分のそれぞれは、任意に置換され得る。したがって、本開示は、構造Iの化合物であって、式中、

L³が、-CH₂-、CHR⁵⁰、-O-、-NR⁵⁰、-NC(O)R⁵⁰、ま

10

20

30

40

50

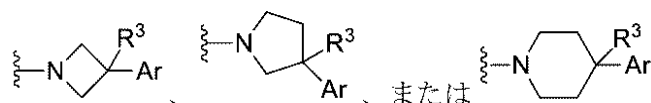
たは $-N C(O) O R^{50}$ であり、式中、 R^{50} が、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または任意に置換された 4～6 員複素環であり、

n が、1、2、または 3 であり、

m が、1 または 2 であるが、但し、 $n + m \geq 3$ であることを条件とし、

$L - A r$ が、

【化 4 3】

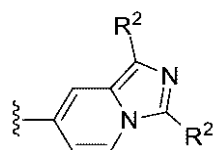
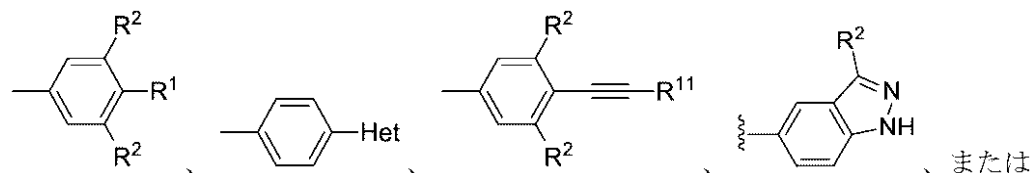


10

であり、

$A r$ が、

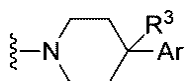
【化 4 4】



20

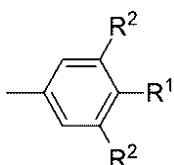
であるが、但し、 $L - A r$ が

【化 4 5】



である場合、 $A r$ は

【化 4 6】



30

ではないことを条件とし、

$H e t$ が、任意に置換された 5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、 H 、 $-C N$ 、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O-$ （任意に置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキル）、 $-O-$ （任意に置換された 4～6 員複素環）、または $-O-$ （任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル）であり、 R^1 が H 、 $-C N$ 、またはハロゲンでない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

40

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^3 が、 H または F であり、

R^{11} が、 H または $-C H_3$ であり、

R^{21} が、 H 、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキル、または任意に置換された 4～6 員複素環であり、

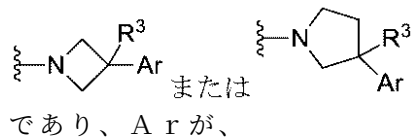
R^{22} が、 H 、ハロゲン、または任意に置換された $C_1 - C_2$ アルキルである、化合物を提供する。

【0068】

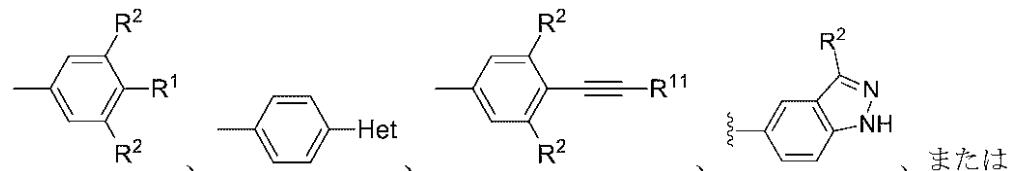
50

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、L-Ar が

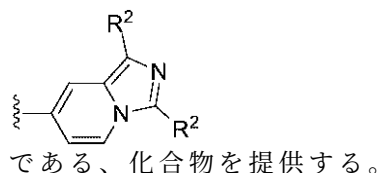
、
【化 47】



【化 48】



10

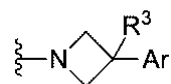


【0069】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、L-Ar が

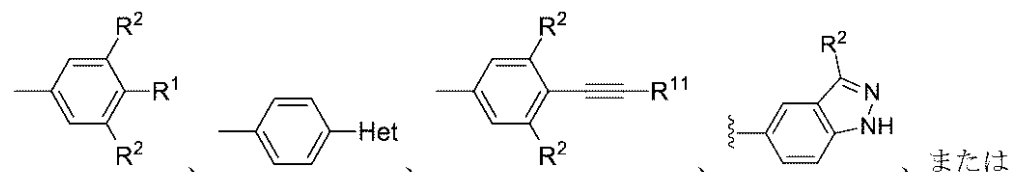
20

、
【化 49】



であり、Ar が、

【化 50】



30



【0070】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、R¹ が、H、-CN、-C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4~6員複素環)、または-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹ が、Hまたは-CNではない場合、R¹ が、1つ以上のハロゲンで任意に置換される、化合物を提供する。

40

【0071】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、R¹ が、ハロゲン、-CN、またはC₁-C₂ハロアルキルである、化合物を提供する。

【0072】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、R¹ が、-CNまたはC₁-C₂ハロアルキルである、化合物を提供する。

【0073】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、R¹ が-C

50

Nである、化合物を提供する。

【0074】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 R^1 が $-C_1$ である、化合物を提供する。

【0075】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 R^2 が H である、化合物を提供する。

【0076】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または 4～6 員複素環である、化合物を提供する。

10

【0077】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_5 シクロアルキルである、化合物を提供する。

【0078】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルである、化合物を提供する。

【0079】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

20

【0080】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が H である、化合物を提供する。

【0081】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0082】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ は $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0083】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 L^3 が $-N(CH_3)-$ である、化合物を提供する。

30

【0084】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 n が 2 であり、 m が 2 である、化合物を提供する。

【0085】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 n が、1 または 2 である、化合物を提供する。

【0086】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 n が 1 であり、 m が 2 である、化合物を提供する。

40

【0087】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0088】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0089】

50

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 R^{21} が $C_3 - C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} が、H または $C_1 - C_2$ アルキルである、化合物を提供する。

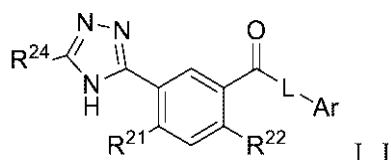
【0090】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I の化合物であって、式中、 R^{21} が $C_3 - C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} が、H または $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0091】

様々な態様において、本開示は、構造 I I の化合物であって、

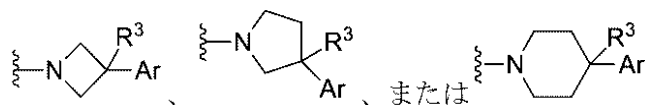
【化 5 1】



式中、

$L - Ar$ が、

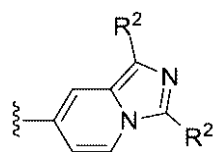
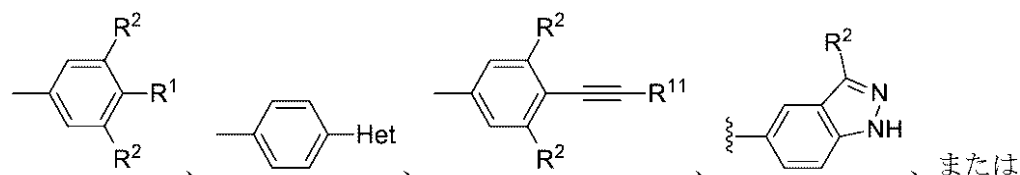
【化 5 2】



であり、

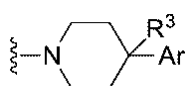
Ar が、

【化 5 3】



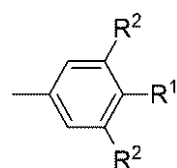
であるが、但し、 $L - Ar$ が

【化 5 4】



である場合、 Ar は

【化 5 5】



ではないことを条件とし、

Het が、5～6 員ヘテロアリアルであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - (C_3 - C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり、 R^1 が

10

20

30

40

50

、H、 $-\text{CN}$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、HまたはFであり、

R^{11} が、Hまたは $-\text{CH}_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^{24} が、H、 C_1-C_4 アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_t-\text{N}(\text{R}^{241})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_t-\text{O}_t-(\text{C}_3-\text{C}_5\text{シクロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_t-\text{O}_t-(4\sim6\text{員複素環})$ 、または $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_t-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$ であり、式中、

各 t が独立して、0または1であり、

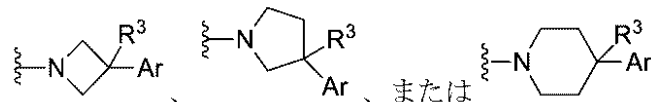
各 R^{241} が独立して、Hまたは C_1-C_2 アルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0092】

上述のように、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、4～6員複素環、及び5～6員ヘテロアリール部分のそれぞれは、任意に置換され得る。したがって、本開示は、構造I Iの化合物であって、式中、

$\text{L}-\text{Ar}$ が、

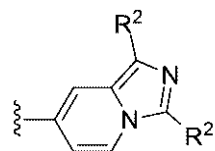
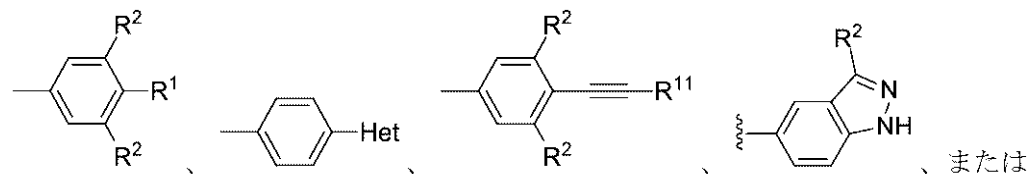
【化56】



であり、

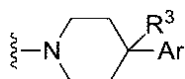
Ar が、

【化57】



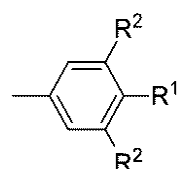
であるが、但し、 $\text{L}-\text{Ar}$ が

【化58】



である場合、 Ar は

【化59】



ではないことを条件とし、

H e t が、任意に置換された 5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、 $-O-$ （任意に置換された C_3-C_5 シクロアルキル）、 $-O-$ （任意に置換された 4～6 員複素環）、または $-O-$ （任意に置換された C_1-C_4 アルキル）であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換された C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

R^{11} が、H または $-CH_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、任意に置換された C_3-C_5 シクロアルキル、または任意に置換された 4～6 員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または任意に置換された C_1-C_2 アルキルであり、

R^{24} が、H、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、 $-($ 任意に置換された C_1-C_4 アルキル $)-OH$ 、 $-($ 任意に置換された C_1-C_4 アルキル $)_t-N(R^{241})_2$ 、 $-($ 任意に置換された C_1-C_4 アルキル $)_t-O_t-($ 任意に置換された C_3-C_5 シクロアルキル $)$ 、 $-($ 任意に置換された C_1-C_4 アルキル $)_t-O_t-($ 任意に置換された 4～6 員複素環 $)$ 、または $-($ 任意に置換された C_1-C_4 アルキル $)_t-O-($ 任意に置換された C_1-C_4 アルキル $)$ であり、式中、

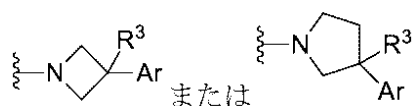
t が、0 または 1 であり、

R^{241} が、H または任意に置換された C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0093】

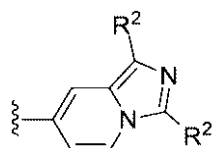
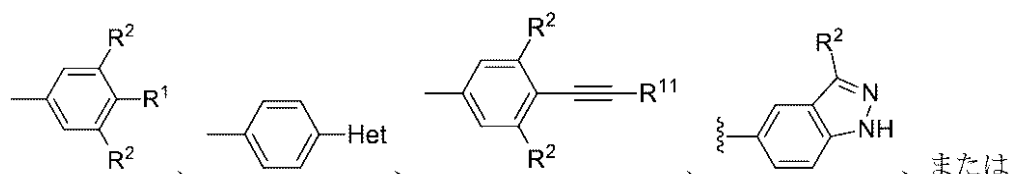
いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $L-Ar$ が、

【化 6 0】



であり、 Ar が、

【化 6 1】

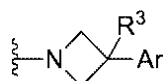


である、化合物を提供する。

【0094】

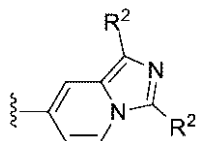
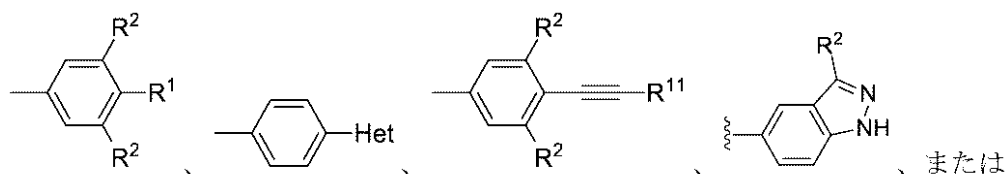
いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $L-Ar$ が

【化 6 2】



であり、 Ar が、

【化 6 3】



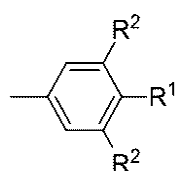
である、化合物を提供する。

10

【0095】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、Ar が

【化 6 4】



である、化合物を提供する。

20

【0096】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、R¹ が、ハロゲン、-CN、または C₁-C₂ ハロアルキルである、化合物を提供する。

【0097】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、R¹ が-CNである、化合物を提供する。

【0098】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、R² が H である、化合物を提供する。

【0099】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、R^{2 1} が、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または 4~6 員複素環である、化合物を提供する。

30

【0100】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、R^{2 1} が、H、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または 4~6 員複素環である、化合物を提供する。

【0101】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、R^{2 1} が、C₁-C₂ アルキルまたは C₃-C₅ シクロアルキルである、化合物を提供する。

40

【0102】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、R^{2 1} が C₁-C₂ アルキルである、化合物を提供する。

【0103】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、R^{2 1} が C₃-C₅ シクロアルキルである、化合物を提供する。

【0104】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、R^{2 2} が、H または C₁-C₂ アルキルである、化合物を提供する。

【0105】

50

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が H である、化合物を提供する。

【0106】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0107】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0108】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、 C_1-C_4 アルキルまたは $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。 10

【0109】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ は $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})_t-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0110】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、 C_1-C_4 アルキルまたは $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、式中、 t が、0 または 1 である、化合物を提供する。 20

【0111】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0112】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0113】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。 30

【0114】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が H である、化合物を提供する。

【0115】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0116】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が、H または $-CH_3$ である、化合物を提供する。 40

【0117】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0118】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。 50

【0119】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 R^{21} が C_3-C_5 シクロアルキルであり、 R^{22} が H である、化合物を提供する。

【0120】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 R^{24} が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})_t-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ であり、式中、 t が、0 または 1 である、化合物を提供する。

【0121】

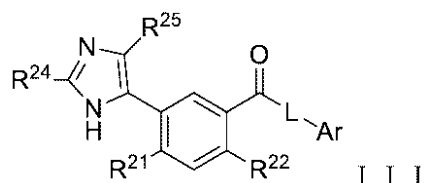
いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I の化合物であって、式中、 R^1 が $-CN$ であり、 R^2 が H である、化合物を提供する。

10

【0122】

様々な態様において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、

【化 6 5】

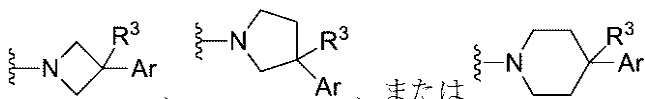


式中、

$L-Ar$ が、

20

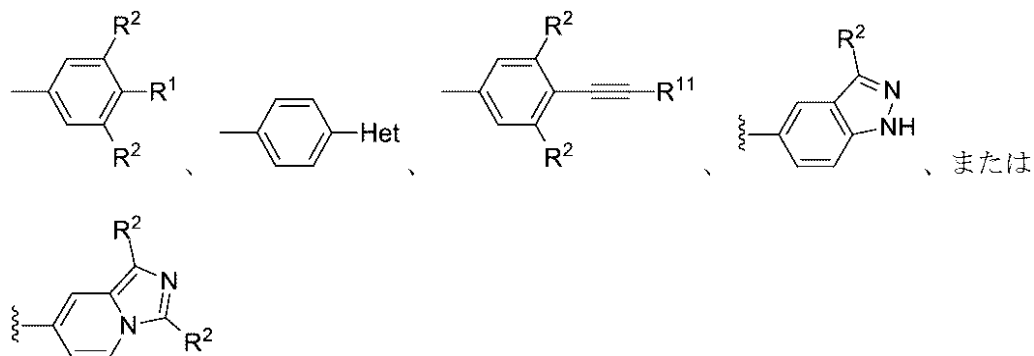
【化 6 6】



であり、

Ar が、

【化 6 7】



30

であり、

Het が、5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-O-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O-(4\sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

40

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

R^{11} が、H または $-CH_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^{24} が、H、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C$

50

$1 - C_4$ アルキル) $-OH$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^{2,4,1})_2$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_t - O_u - (4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ であり、式中、

t が、0 または 1 であり、

u が、0 または 1 であるが、

但し、 u が 1 である場合、 t は 1 であることを条件とし、

各 $R^{2,4,1}$ が独立して、 H または $C_1 - C_2$ アルキルであり、

$R^{2,5}$ が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - CN$ 、 $C_1 - C_2$ アルキル、またはシクロプロピルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

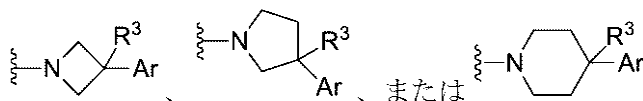
10

【0123】

上述のように、 $C_1 - C_2$ アルキル（すなわち、メチル及びエチル）、シクロプロピル、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、4～6 員複素環、及び 5～6 員ヘテロアリアル部分のそれぞれは、任意に置換され得る。したがって、本開示は、構造 III の化合物であって、式中、

$L - Ar$ が、

【化68】

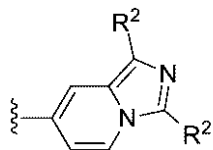
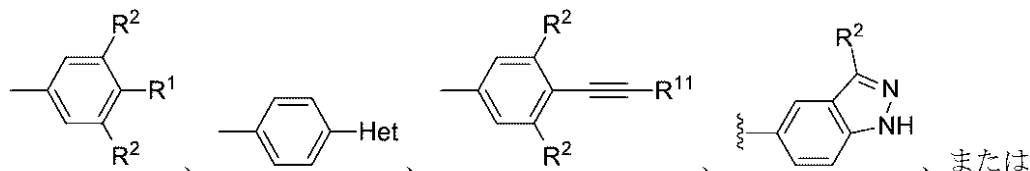


20

であり、

Ar が、

【化69】



30

であり、

Het が、任意に置換された 5～6 員ヘテロアリアルであり、

R^1 が、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O-$ （任意に置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキル）、 $-O-$ （任意に置換された 4～6 員複素環）、または $-O-$ （任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル）であり、 R^1 が、 H 、 $-CN$ 、またはハロゲンでない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキルであり

40

R^3 が、 H または F であり、

$R^{1,1}$ が、 H または $-CH_3$ であり、

$R^{2,1}$ が、 H 、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキルまたは任意に置換された 4～6 員複素環であり、

$R^{2,2}$ が、 H 、ハロゲン、または任意に置換された $C_1 - C_2$ アルキルであり、

$R^{2,4}$ が、 H 、 $-CN$ 、 $-(任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $-CN$ 、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $-OH$ 、 $-(任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $-N(R^{2,4,1})_2$ 、 $-(任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $_t - O_u - (任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル)$ 、 $-(任意に$$$$$

50

置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $_t - O_u -$ (任意に置換された 4 ~ 6 員複素環)、または
 は - (任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) - O - (任意に置換された $C_1 - C_4$ アル
 キル) であり、式中、

t が、0 または 1 であり、

u が、0 または 1 であるが、

但し、u が 1 である場合、t は 1 であることを条件とし、

$R^{2,4,1}$ が、H または任意に置換された $C_1 - C_2$ アルキルであり、

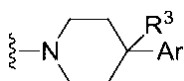
$R^{2,5}$ が、ハロゲン、-CN、- (任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) - CN、任意
 に置換されたメチル、任意に置換されたエチル、または任意に置換されたシクロプロピル
 である、化合物を提供する。

10

【0124】

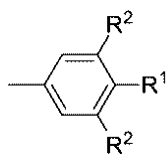
いくつかの実施形態において、本開示は、構造 III の化合物であって、式中、L-A
 r が

【化70】



である場合、Ar は

【化71】



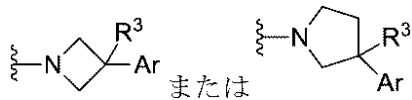
20

ではない、化合物を提供する。

【0125】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 III の化合物であって、式中、L-A
 r が、

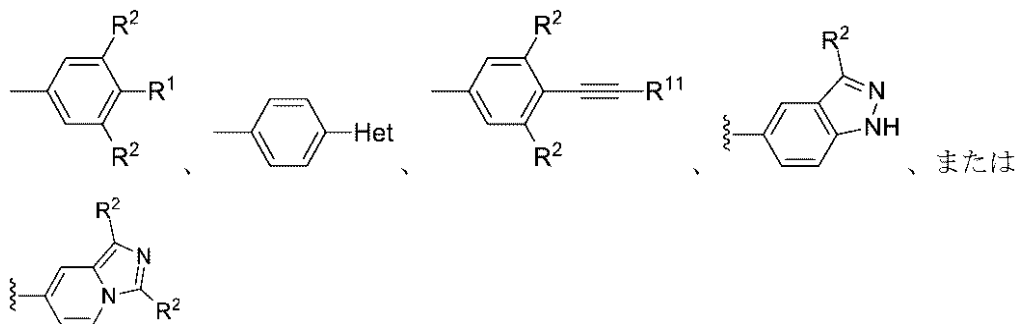
【化72】



30

であり、Ar が、

【化73】



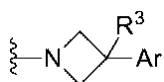
40

である、化合物を提供する。

【0126】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 III の化合物であって、式中、L-A
 r が

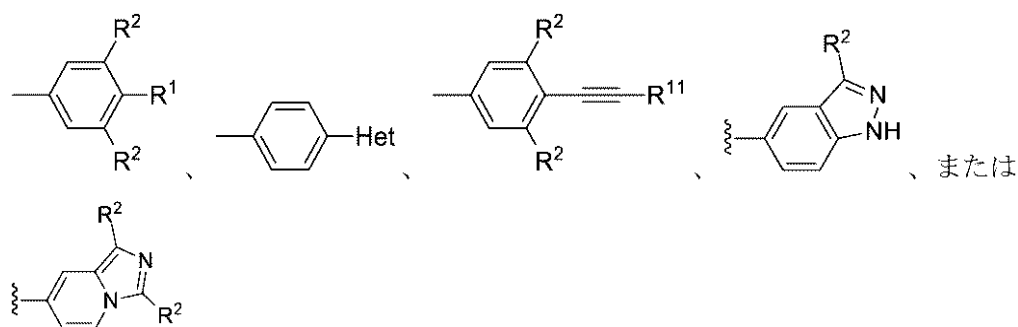
【化74】



50

であり、A r が、

【化 7 5】



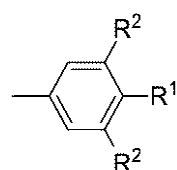
10

である、化合物を提供する。

【0 1 2 7】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、A r が

【化 7 6】



20

である、化合物を提供する。

【0 1 2 8】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、R¹ が、ハロゲン、-C N、またはC₁-C₂ ハロアルキルである、化合物を提供する。

【0 1 2 9】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、R¹ が-C Nである、化合物を提供する。

【0 1 3 0】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、R² がHである、化合物を提供する。

30

【0 1 3 1】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、R^{2 1} が、ハロゲン、C₁-C₄ アルキルまたはC₃-C₅ シクロアルキルである、化合物を提供する。

【0 1 3 2】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、R^{2 1} が、C₁-C₄ アルキルまたはC₃-C₅ シクロアルキルである、化合物を提供する。

【0 1 3 3】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、R^{2 1} が、C₁-C₂ アルキルまたはC₃-C₅ シクロアルキルである、化合物を提供する。

40

【0 1 3 4】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、R^{2 1} がC₁-C₂ アルキルである、化合物を提供する。

【0 1 3 5】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、R^{2 1} が-C H₃である、化合物を提供する。

【0 1 3 6】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、R^{2 2} が、HまたはC₁-C₂ アルキルである、化合物を提供する。

【0 1 3 7】

50

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が、H または $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0138】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0139】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、H、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^{2,4,1})_2$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u$ 10
 $-(4\sim6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0140】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、H、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^{2,4,1})_2$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4\sim6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0141】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ 20
が、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0142】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0143】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が $-CH_2-O-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0144】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ 30
が $C_1-C_2 \text{ アルキル}$ である、化合物を提供する。

【0145】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0146】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ である、化合物を提供する。

【0147】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ 40
が $C_3-C_5 \text{ シクロアルキル}$ である、化合物を提供する。

【0148】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、 $-CN$ または $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-CN$ である、化合物を提供する。

【0149】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が $-CN$ である、化合物を提供する。

【0150】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-CN$ である、化合物を提供する。

【0151】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、または $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ である、化合物を提供する。

【0152】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、メチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-CN$ 、または $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-CN$ である、化合物を提供する。

【0153】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、 C_1-C_2 アルキル、オキソ、 $-CN$ 、ハロゲン、アルカノイル、アルコキシカルボニル、 $-OH$ 、及び C_1-C_2 アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、化合物を提供する。

10

【0154】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、メチル、 $-F$ 、メトキシ、 $-C(=O)CH_3$ 、及び $-C(=O)-OCH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、化合物を提供する。

【0155】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換される、化合物を提供する。

【0156】

20

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換される、化合物を提供する。

【0157】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,5}$ が、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_2 アルキル、またはシクロプロピルである、化合物を提供する。

【0158】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,5}$ が、ハロゲン、 C_1-C_2 アルキル、またはシクロプロピルである、化合物を提供する。

【0159】

30

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,5}$ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、または $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0160】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,5}$ が $-Cl$ である、化合物を提供する。

【0161】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,5}$ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0162】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,5}$ が、 $-OH$ 、ハロゲン、 C_1-C_2 アルキル、及びアルキルカルボニルオキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、化合物を提供する。

40

【0163】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,5}$ が、 $-F$ 、メチル、及び $-O-C(=O)-CH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、化合物を提供する。

【0164】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2,5}$ が、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換される、化合物を提供する。

【0165】

50

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 5}$ が、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換される、化合物を提供する。

【0166】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 4}$ が、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、または $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ である、化合物を提供する。

【0167】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 4}$ が、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-CN$ 、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、またはメチルである、化合物を提供する。

10

【0168】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 5}$ が、ハロゲン、メチル、エチル、またはシクロプロピルである、化合物を提供する。

【0169】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 5}$ が、ハロゲン、 $-CN$ 、メチル、エチル、またはシクロプロピルである、化合物を提供する。

【0170】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり、 $R^{2\ 2}$ が、H または $-CH_3$ である、化合物を提供する。

20

【0171】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり、 $R^{2\ 2}$ が、H または $-CH_3$ であり、 $R^{2\ 4}$ が $-CH_2-O-CH_3$ であり、 $R^{2\ 5}$ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0172】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 1}$ が $-CH_3$ であり、 $R^{2\ 2}$ は H である、化合物を提供する。

【0173】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 R^1 が $-CN$ であり、 R^2 が H である、化合物を提供する。

30

【0174】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり、 $R^{2\ 2}$ が、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0175】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり、 $R^{2\ 2}$ が、H または C_1-C_2 アルキルであり、 $R^{2\ 4}$ が $-CH_2-O-CH_3$ であり、 $R^{2\ 5}$ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

40

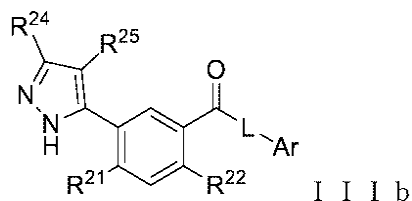
【0176】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I の化合物であって、式中、 $R^{2\ 1}$ が C_1-C_2 アルキルであり、 $R^{2\ 2}$ が H である、化合物を提供する。

【0177】

様々な態様において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、

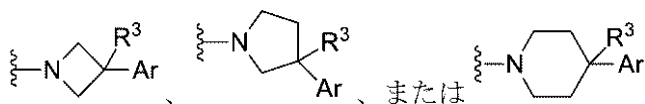
【化 7 7】



式中、

L - A r が、

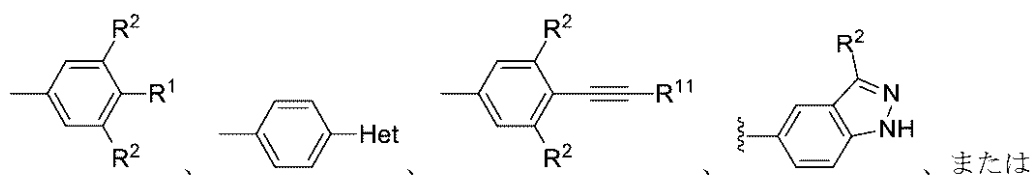
【化 7 8】



であり、

A r が、

【化 7 9】



であり、

H e t が、5～6員ヘテロアリアルであり、

R¹ が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、または-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹ が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹ が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R² が独立して、水素、ハロゲン、または C₁-C₄アルキルであり、R³ が、H または F であり、R¹¹ が、H または -CH₃ であり、

R²¹ が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または 4～6員複素環であり、

R²² が、H、ハロゲン、または C₁-C₂アルキルであり、

各々の R²⁴ 及び R²⁵ が独立して、H、ハロゲン-CN、-(C₁-C₄アルキル)-CN、C₁-C₄アルキル、-(C₁-C₄アルキル)-OH、-(C₁-C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_u-(C₃-C₅シクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_u-(4～6員複素環)、または-(C₁-C₄アルキル)_t-O-(C₁-C₄アルキル)であり、式中、

各 t が独立して、0 または 1 であり、

各 u が独立して、0 または 1 であり、

各 R²⁴¹ が独立して、H または C₁-C₂アルキルであり、

本化合物が、

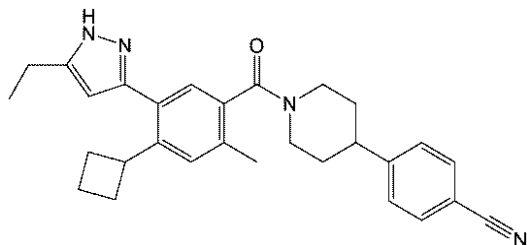
10

20

30

40

【化 8 0】



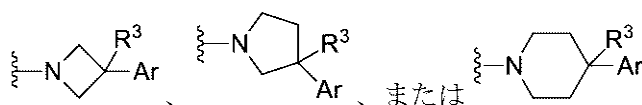
ではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0178】

上述のように、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、及び5～6員ヘテロアリール部分のそれぞれは、任意に置換され得る。したがって、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、

$L - Ar$ が、

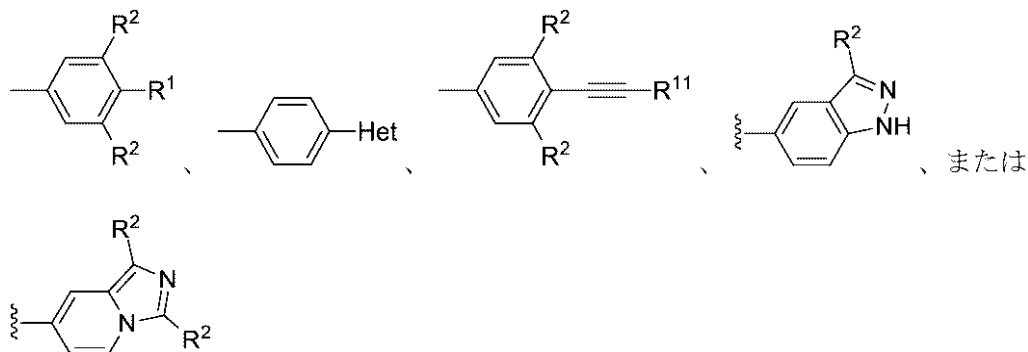
【化 8 1】



であり、

Ar が、

【化 8 2】



であり、

Het が、任意に置換された5～6員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O-$ （任意に置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキル）、 $-O-$ （任意に置換された4～6員複素環）、または $-O-$ （任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル）であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンでない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^3 が、HまたはFであり、

R^{11} が、Hまたは $-CH_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキルまたは任意に置換された4～6員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または任意に置換された $C_1 - C_2$ アルキルであり、

各々の R^{24} 及び R^{25} が独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-($ 任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $-CN$ 、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、 $-($ 任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $-OH$ 、 $-($ 任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $-N(R^{24})_2$ 、 $-($ 任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $_t-O_u-$ （任意に置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキル）、 $-($ 任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $_t-O_u-$ （任意に置換された4～6員複素環）、または $-($ 任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) $_t-$

10

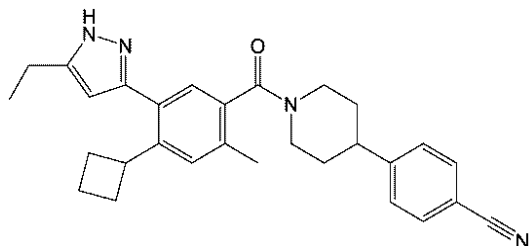
20

30

40

50

O-（任意に置換されたC₁-C₄アルキル）であり、式中、
 tが、0または1であり、
 uが、0または1であり、
 R²⁺¹が、Hまたは任意に置換されたC₁-C₂アルキルであり、
 本化合物が、
 【化83】



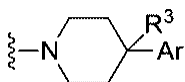
10

ではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0179】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造IIIbの化合物であって、式中、L-Arが

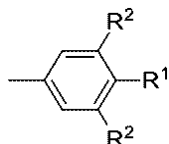
【化84】



20

である場合、Arは

【化85】

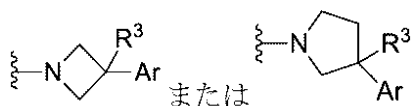


ではない、化合物を提供する。

【0180】

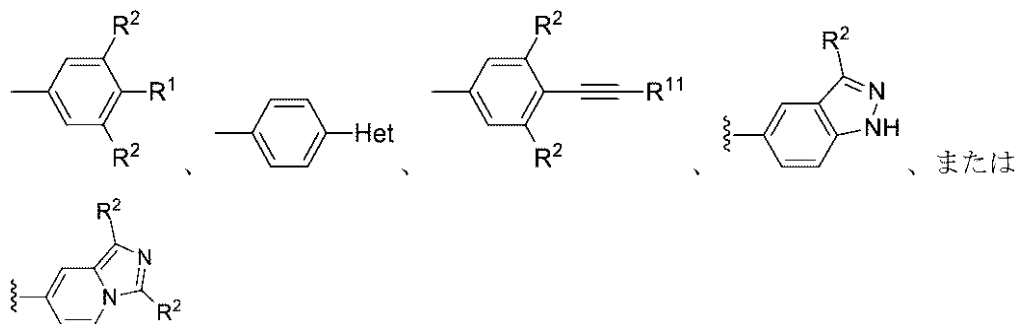
いくつかの実施形態において、本開示は、構造IIIbの化合物であって、式中、L-Arが、

【化86】



であり、Arが、

【化87】



40

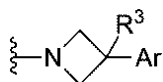
である、化合物を提供する。

【0181】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造IIIbの化合物であって、式中、L-Arが

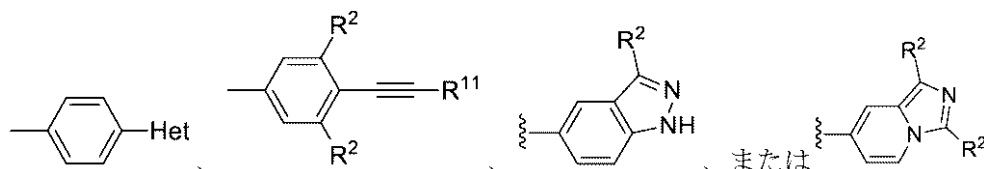
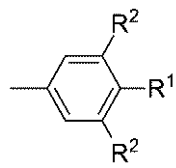
50

【化 8 8】



であり、A r が、

【化 8 9】

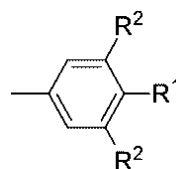


である、化合物を提供する。

【0 1 8 2】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、A r が

【化 9 0】



である、化合物を提供する。

【0 1 8 3】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、R¹ が、ハロゲン、-C N、またはC₁-C₂ ハロアルキルである、化合物を提供する。

【0 1 8 4】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、R¹ が-C Nである、化合物を提供する。

【0 1 8 5】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、R² がHである、化合物を提供する。

【0 1 8 6】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、R²¹ が、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または4～6員複素環である、化合物を提供する。

【0 1 8 7】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、R²¹ が、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または4～6員複素環である、化合物を提供する。

【0 1 8 8】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、R²¹ が、C₁-C₂ アルキルまたはC₃-C₅ シクロアルキルである、化合物を提供する。

【0 1 8 9】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、R²¹ がC₁-C₂ アルキルである、化合物を提供する。

10

20

30

40

50

【0190】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ¹ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0191】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ² が、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0192】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ² が、H または $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0193】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ² が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

10

【0194】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、各々の R^2 ⁴ 及び R^2 ⁵ が独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^2)^2$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0195】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、各々の R^2 ⁴ 及び R^2 ⁵ が独立して、H、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

20

【0196】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ は、H、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^2)^2$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

30

【0197】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_4 アルキル、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0198】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ が、 C_1-C_4 アルキルまたは $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0199】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

40

【0200】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ が C_1-C_4 アルキルである、化合物を提供する。

【0201】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0202】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2

50

⁴ が水素である、化合物を提供する。

【0203】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ が、ハロゲン、 C_3-C_5 シクロアルキル及び C_1-C_2 アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、化合物を提供する。

【0204】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ が、 $-F$ 、シクロプロピル、及び $-OCH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、化合物を提供する。

【0205】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ が、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換される、化合物を提供する。

【0206】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁴ が、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換される、化合物を提供する。

【0207】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が、ハロゲン、メチル、エチル、またはシクロプロピルである、化合物を提供する。

【0208】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0209】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-O-(C_3-C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0210】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、または C_1-C_4 アルキルである、化合物を提供する。

【0211】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。

【0212】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が $-Cl$ である、化合物を提供する。

【0213】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が、1 つ以上のハロゲンで置換される、化合物を提供する。

【0214】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が、1 つ以上の $-F$ で置換される、化合物を提供する。

【0215】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が、2 つの置換基で置換される、化合物を提供する。

【0216】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2 ⁵ が、3 つの置換基で置換される、化合物を提供する。

【0217】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^2

10

20

30

40

50

¹ が $-\text{CH}_3$ であり、 $\text{R}^{2,2}$ が、H または メチル である、化合物を提供する。

【0218】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 $\text{R}^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキル または C_3-C_5 シクロアルキル であり、 $\text{R}^{2,2}$ が、H または $-\text{CH}_3$ である、化合物を提供する。

【0219】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 $\text{R}^{2,1}$ が $-\text{CH}_3$ であり、 $\text{R}^{2,2}$ が H である、化合物を提供する。

【0220】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 $\text{R}^{2,4}$ が、H または $-\text{CH}_3$ であり、 $\text{R}^{2,5}$ が $-\text{Cl}$ である、化合物を提供する。 10

【0221】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 R^1 が $-\text{CN}$ であり、 R^2 が H である、化合物を提供する。

【0222】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 $\text{R}^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキル または C_3-C_5 シクロアルキル であり、 $\text{R}^{2,2}$ が C_1-C_2 アルキル である、化合物を提供する。

【0223】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 $\text{R}^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキル または C_3-C_5 シクロアルキル であり、 $\text{R}^{2,2}$ が、H または C_1-C_2 アルキル である、化合物を提供する。 20

【0224】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 $\text{R}^{2,1}$ が C_1-C_2 アルキル であり、 $\text{R}^{2,2}$ が、H または $-\text{CH}_3$ である、化合物を提供する。

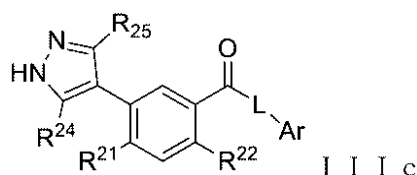
【0225】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I b の化合物であって、式中、 $\text{R}^{2,1}$ が C_1-C_2 アルキル であり、 $\text{R}^{2,2}$ が H である、化合物を提供する。

【0226】

様々な態様において、本開示は、構造 I I I c の化合物であって、

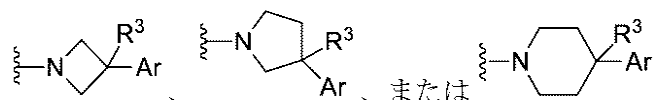
【化91】



式中、

$\text{L}-\text{Ar}$ が、

【化92】



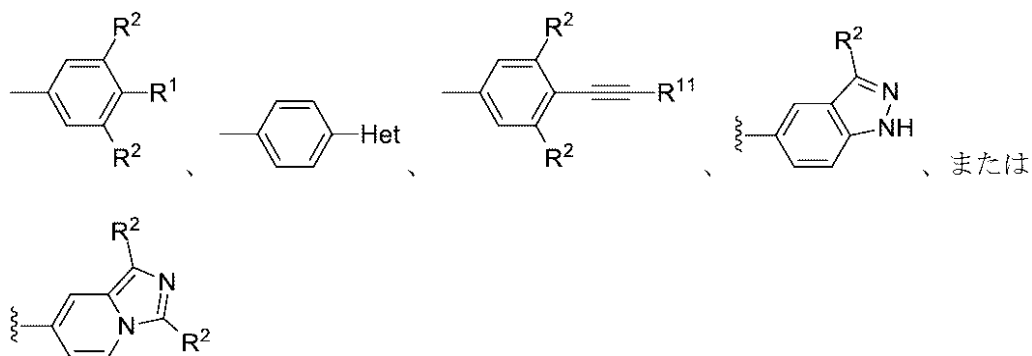
であり、

Ar が、

30

40

【化 9 3】



10

であり、

Het が、5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-O-(C_3-C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(4\sim 6$ 員複素環)、または $-O-(C_1-C_4$ アルキル) であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

R^{11} が、H または $-CH_3$ であり、

20

R^{21} が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または 4～6 員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^{24} 及び R^{25} の各々が独立して、H、 $-C_1-C_4$ アルキル、またはハロゲンである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

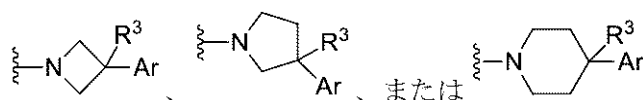
【0 2 2 7】

上述のように、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、4～6 員複素環、及び 5～6 員ヘテロアリール部分のそれぞれは、任意に置換され得る。したがって、本開示は、構造 I I I c の化合物であって、式中、

L-Ar が、

30

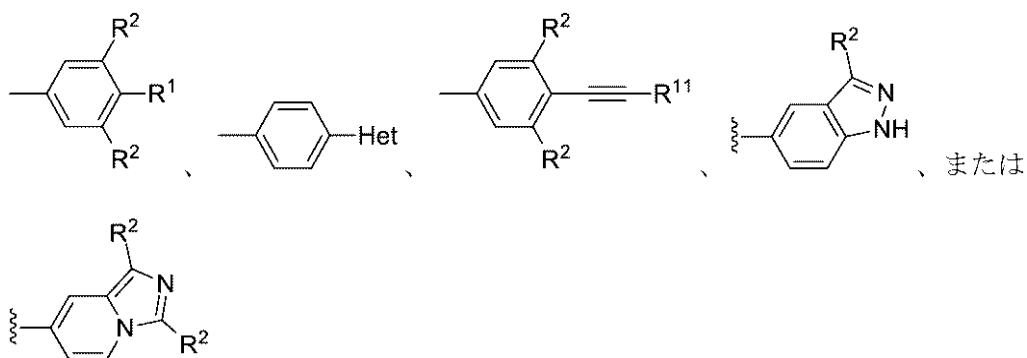
【化 9 4】



であり、

Ar が、

【化 9 5】



40

であり、

Het が、任意に置換された 5～6 員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、 $-O-($ 任意に

50

置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (任意に置換された 4～6 員複素環)、または $-O-$ (任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル) であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンでない場合、 R^1 が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^3 が、H または F であり、

R^{11} が、H または $-CH_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_5$ シクロアルキルまたは任意に置換された 4～6 員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または任意に置換された $C_1 - C_2$ アルキルであり、

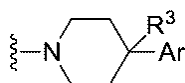
R^{24} 及び R^{25} の各々が独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキル、またはハロゲンである、化合物を提供する。

10

【0228】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 III c の化合物であって、式中、 $L-Ar$ は

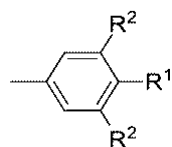
【化96】



であり、 Ar は

20

【化97】

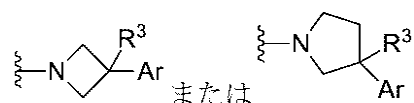


ではない、化合物を提供する。

【0229】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 III c の化合物であって、式中、 $L-Ar$ が、

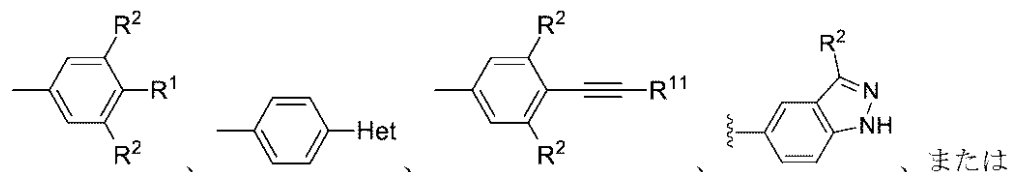
【化98】



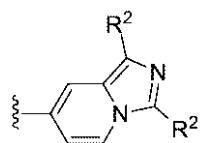
であり、 Ar が、

30

【化99】



40

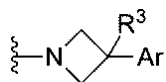


である、化合物を提供する。

【0230】

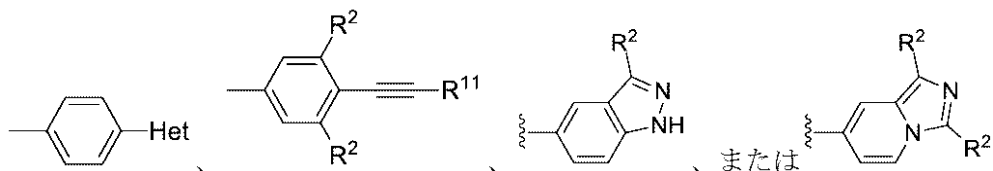
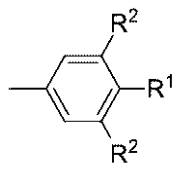
いくつかの実施形態において、本開示は、構造 III c の化合物であって、式中、 $L-Ar$ が

【化 1 0 0】



であり、A r が、

【化 1 0 1】



である、化合物を提供する。

【0 2 3 1】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I c の化合物であって、式中、R¹ が、ハロゲン、-C N、または C₁-C₂ ハロアルキルである、化合物を提供する。

【0 2 3 2】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I c の化合物であって、式中、R² が、ハロゲン、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₅ シクロアルキル、または 4～6 員複素環である、化合物を提供する。

【0 2 3 3】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I c の化合物であって、式中、R² が -C H₃ である、化合物を提供する。

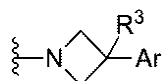
【0 2 3 4】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I c の化合物であって、式中、R² が H である、化合物を提供する。

【0 2 3 5】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I I I c の化合物であって、式中、R² がメチルであり、R^{2 2} が H であり、L-A r が

【化 1 0 2】

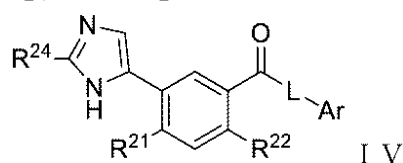


である、化合物を提供する。

【0 2 3 6】

様々な態様において、本開示は、構造 I V の化合物であって、

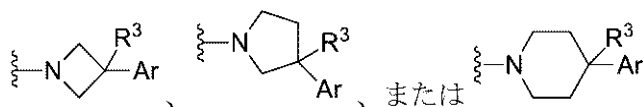
【化 1 0 3】



式中、

L-A r が、

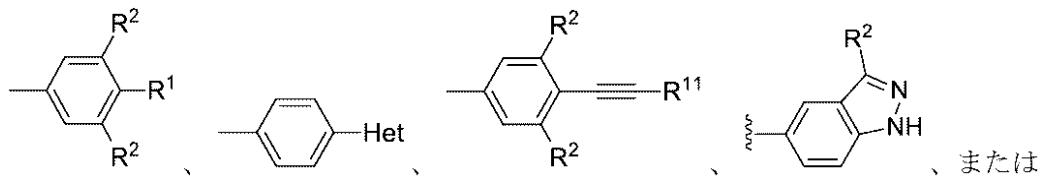
【化104】



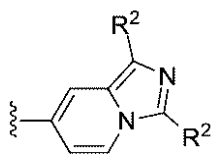
であり、

Arが、

【化105】

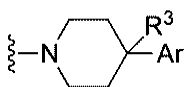


10



であるが、但し、L-Arが

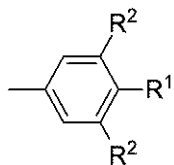
【化106】



20

である場合、Arは

【化107】



ではないことを条件とし、

30

Hetが、5～6員ヘテロアリールであり、

R¹が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、または-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各R²が独立して、水素、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、R³が、HまたはFであり、R¹¹が、Hまたは-CH₃であり、

R²¹が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

40

R²²が、H、ハロゲン、またはC₁-C₂アルキルであり、

R²⁴が、H、C₁-C₄アルキル、-(C₁-C₄アルキル)-OH、-(C₁-C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_u-(C₃-C₅シクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)_t-O_u-(4～6員複素環)、または-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)であり、式中、

tが、0または1であり、

uが、0または1であるが、

但し、uが1である場合、tは1であることを条件とし、

R²⁴¹が、HまたはC₁-C₂アルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

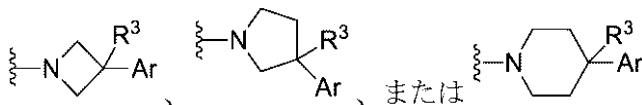
50

【0237】

上述のように、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、4～6員複素環、及び5～6員ヘテロアリール部分のそれぞれは、任意に置換され得る。したがって、本開示は、構造IVの化合物であって、式中、

$L-Ar$ が、

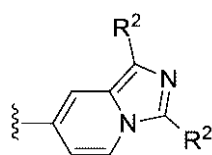
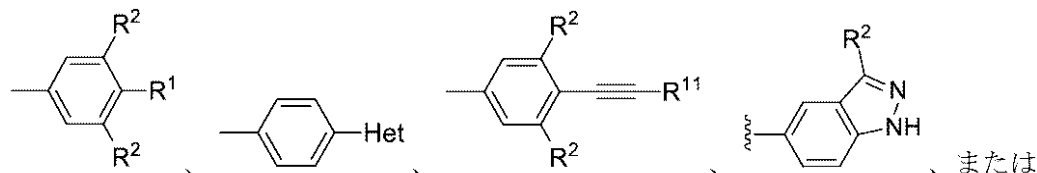
【化108】



であり、

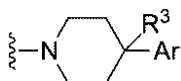
Ar が、

【化109】



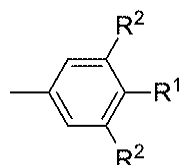
であるが、但し、 $L-Ar$ が

【化110】



である場合、 Ar は

【化111】



ではないことを条件とし、

Het が、任意に置換された5～6員ヘテロアリールであり、

R^1 が、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、 $-O-$ （任意に置換された C_3-C_5 シクロアルキル）、 $-O-$ （任意に置換された4～6員複素環）、または $-O-$ （任意に置換された C_1-C_4 アルキル）であり、 R^1 が、 H 、 $-CN$ 、またはハロゲンでない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換された C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、 H または F であり、

R^{11} が、 H または $-CH_3$ であり、

R^{21} が、 H 、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、任意に置換された C_3-C_5 シクロアルキルまたは任意に置換された4～6員複素環であり、

R^{22} が、 H 、ハロゲン、または任意に置換された C_1-C_2 アルキルであり、

R^{24} が、 H 、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、 $-(任意に置換された C_1-C_4 アルキル) $-OH$ 、 $-(任意に置換された C_1-C_4 アルキル) $-N(R^{241})_2$ 、 $-(任意に置換された C_1-C_4 アルキル) $_t-O_u-$ （任意に置換された C_3-C_5 シク$$$

10

20

30

40

50

ロアルキル)、—(任意に置換された C_1-C_4 アルキル) $_t-O_u-$ (任意に置換された4～6員複素環)、または—(任意に置換された C_1-C_4 アルキル)—O—(任意に置換された C_1-C_4 アルキル)であり、式中、

t が、0または1であり、

u が、0または1であるが、

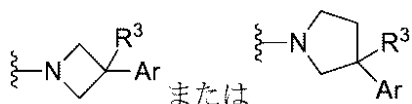
但し、 u が1である場合、 t は1であることを条件とし、

$R^{2,4,1}$ が、Hまたは任意に置換された C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0238】

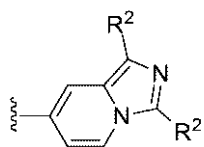
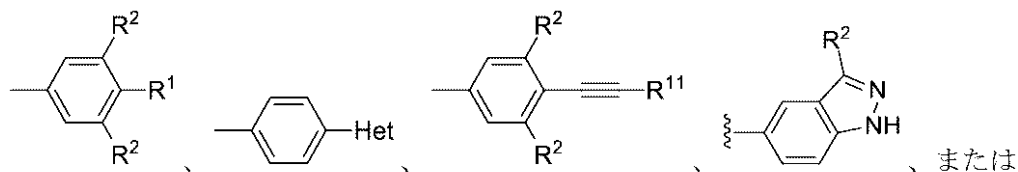
いくつかの実施形態において、本開示は、構造I Vの化合物であって、式中、 $L-Ar$ が、

【化112】



であり、 Ar が、

【化113】



である、化合物を提供する。

【0239】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造I Vの化合物であって、式中、 R^1 が、ハロゲン、—CN、または C_1-C_2 ハロアルキルである、化合物を提供する。

【0240】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造I Vの化合物であって、式中、 R^1 が—CNである、化合物を提供する。

【0241】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造I Vの化合物であって、式中、 R^2 がHである、化合物を提供する。

【0242】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造I Vの化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または4～6員複素環である、化合物を提供する。

【0243】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造I Vの化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が、 C_1-C_2 アルキルまたは C_3-C_5 シクロアルキルである、化合物を提供する。

【0244】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造I Vの化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0245】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造I Vの化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルである、化合物を提供する。

【0246】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0247】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が H である、化合物を提供する。

【0248】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0249】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,2}$ が $-CH_3$ である、化合物を提供する。 10

【0250】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が、 C_1-C_4 アルキルまたは $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0251】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,4}$ が $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である、化合物を提供する。

【0252】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。 20

【0253】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が、H または C_1-C_2 アルキルである、化合物を提供する。

【0254】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が、H または $-CH_3$ である、化合物を提供する。 30

【0255】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 $R^{2,1}$ が C_3-C_5 シクロアルキルであり、 $R^{2,2}$ が、H または $-CH_3$ である、化合物を提供する。

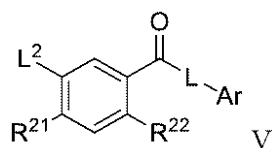
【0256】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 I V の化合物であって、式中、 R^1 が CN であり、 R^2 が H である、化合物を提供する。

【0257】

様々な態様において、本開示は、構造 V の化合物であって、

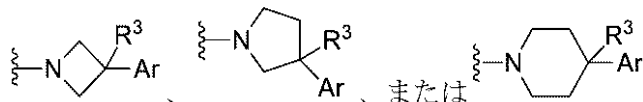
【化 114】



式中、

$L-Ar$ が、

【化 115】



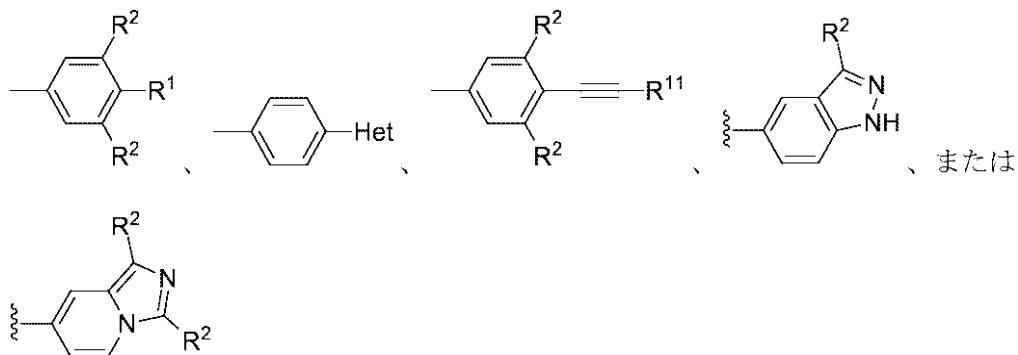
40

50

であり、

Arが、

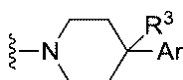
【化116】



10

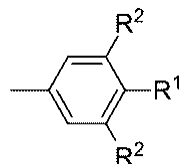
であるが、但し、L-Arが

【化117】



である場合、Arは

【化118】



20

ではないことを条件とし、

L²が、-NHR^{3 5 1}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、式中、R^{3 5 1}が、C₁-C₆アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、4~6員複素環、アリール、またはヘテロアリールであり、

Hetが、5~6員ヘテロアリールであり、

R¹が、H、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、-O-(C₃-C₅シクロアルキル)、-O-(4~6員複素環)、-O-(C₁-C₄アルキル)であり、R¹が、H、-CN、またはハロゲンではない場合、R¹が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、各R²が独立して、水素、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、

R³が、HまたはFであり、

R^{1 1}が、Hまたは-CH₃であり、

R^{2 1}が、H、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、または4~6員複素環であり、

R^{2 2}が、H、ハロゲン、またはC₁-C₂アルキルであり、

R^{3 5}が、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}、またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、式中、R^{3 5 1}が、C₁-C₆アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、4~6員複素環、アリール、またはヘテロアリールである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0258】

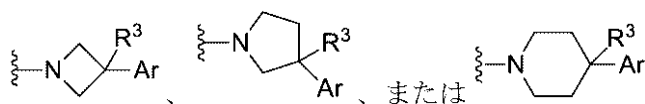
上述のように、C₁-C₂アルキル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₆アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、4~6員複素環、5~6員ヘテロアリール、アリール、及びヘテロアリール部分のそれぞれは、任意に置換され得る。したがって、本開示は、構造Vの化合物であって、式中、

L-Arが、

30

40

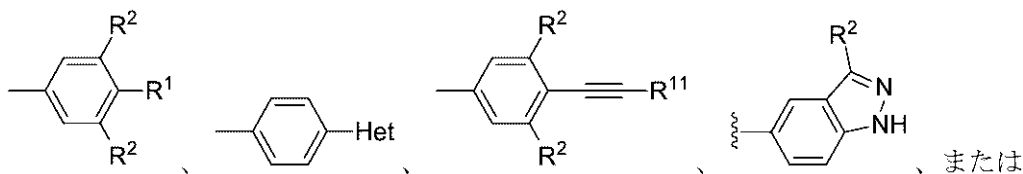
【化 1 1 9】



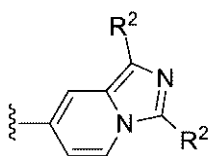
であり、

Ar が、

【化 1 2 0】

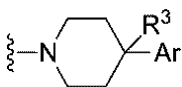


10



であるが、但し、L-Ar が

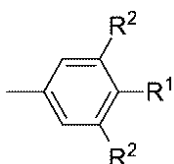
【化 1 2 1】



20

である場合、Ar は

【化 1 2 2】



ではないものとし、

L² が、-NHR^{3 5 1} または -C(O)NHR^{3 5 1} であり、式中、R^{3 5 1} が、任意に置換された C₁-C₆ アルキル、任意に置換された C₃-C₅ シクロアルキル、任意に置換された 4~6 員複素環、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

30

Het が、任意に置換された 5~6 員ヘテロアリールであり、

R¹ が、H、-CN、ハロゲン、任意に置換された C₁-C₄ アルキル、-O-（任意に置換された C₃-C₅ シクロアルキル）、-O-（任意に置換された 4~6 員複素環）、または -O-（任意に置換された C₁-C₄ アルキル）であり、R¹ が、H、-CN、またはハロゲンでない場合、R¹ が、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され、

各 R² が独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換された C₁-C₄ アルキルであり

40

R³ が、H または F であり、

R^{1 1} が、H または -CH₃ であり、

R^{2 1} が、H、ハロゲン、任意に置換された C₁-C₄ アルキル、任意に置換された C₃-C₅ シクロアルキルまたは任意に置換された 4~6 員複素環であり、

R^{2 2} が、H、ハロゲン、または任意に置換された C₁-C₂ アルキルであり、

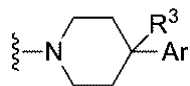
R^{3 5} が、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、-C(O)OR^{3 5 1}、または -S(O)₂R^{3 5 1} であり、式中、R^{3 5 1} が、任意に置換された C₁-C₆ アルキル、任意に置換された C₃-C₅ シクロアルキル、任意に置換された 4~6 員複素環、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである、化合物を提供

50

する。

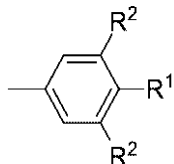
【0259】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造Vの化合物であって、式中、L-Arが



である場合、Arは

【化124】



10

ではない、化合物を提供する。

【0260】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造Vの化合物であって、式中、L²が-NHR³⁵である、化合物を提供する。

【0261】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造Vの化合物であって、式中、L²が-C

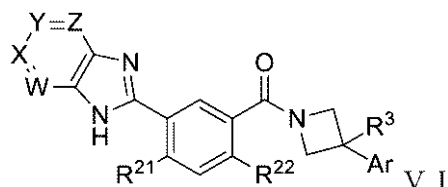
20

(O)NHR³⁵¹である、化合物を提供する。

【0262】

様々な態様において、本開示は、構造VIの化合物であって、

【化125】



式中、

30

各々のW、X、Y、及びZが独立して、-N-または-CR²⁶-であるが、但し、W、X、Y、及びZのうちの2つ以下は-N-であることを条件とし、

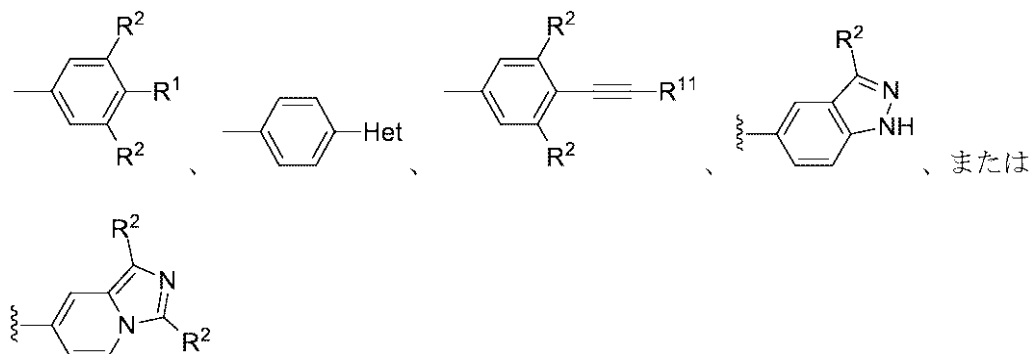
各R²⁶が独立して、H、C₁-C₄アルキル、-O-(C₁-C₄アルキル)、-N(R²⁷)₂、-S(O)₂-(C₁-C₄アルキル)、または-C(O)-(C₁-C₄アルキル)であり、

各R²⁷が独立して、HまたはC₁-C₄アルキルであるか、または両方のR²⁷が、C₁-C₄アルキルであり、連結して、それらが結合するNと一緒に3~6員環を形成し、当該環は、当該環の員のうちの1つとして1個の酸素原子を任意に含み、

Arが、

【化126】

40



50

であり、

Het が、5～6員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-O-$ (C_3-C_5 シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環)、 $-O-$ (C_1-C_4 アルキル) であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンではない場合、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、HまたはFであり、

R^{11} が、Hまたは $-CH_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、または4～6員複素環であり、

R^{22} が、H、ハロゲン、または C_1-C_2 アルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0263】

上述のように、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、4～6員複素環、及び5～6員ヘテロアリール部分のそれぞれは、任意に置換され得る。したがって、本開示は、構造VIの化合物であって、式中、

各々のW、X、Y、及びZが独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であるが、但し、W、X、Y、及びZのうちの2つ以下は $-N-$ であることを条件とし、

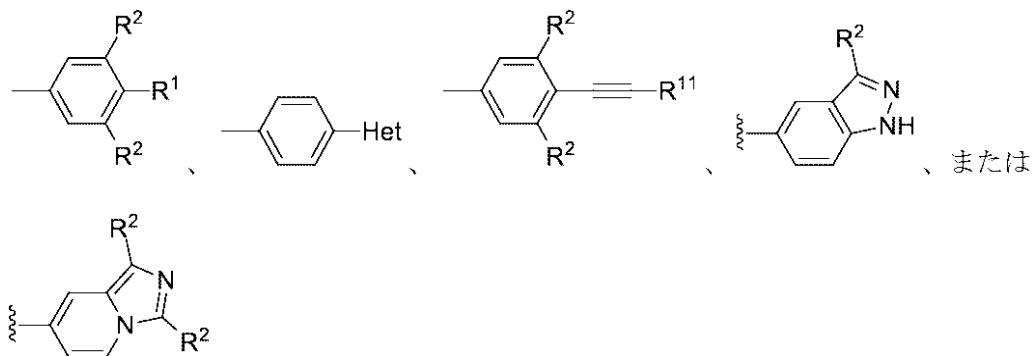
R^{26} が、H、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、 $-O-$ (任意に置換された C_1-C_4 アルキル)、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-$ (任意に置換された C_1-C_4 アルキル)、または $-C(O)-$ (任意に置換された C_1-C_4 アルキル) であり、

20

各 R^{27} が独立して、Hまたは任意に置換された C_1-C_4 アルキルであるか、または R^{27} の両方が任意に置換された C_1-C_4 アルキルであり、連結して、それらが結合するNと一緒に任意に置換された3～6員環を形成し、当該環は、任意に、当該環の員のうちの1つとして1個の酸素原子を含み、

Ar が、

【化127】



30

であり、

Het が、任意に置換された5～6員ヘテロアリールであり、

R^1 が、H、 $-CN$ 、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、 $-O-$ (任意に置換された C_3-C_5 シクロアルキル)、 $-O-$ (任意に置換された4～6員複素環)、または $-O-$ (任意に置換された C_1-C_4 アルキル) であり、 R^1 が、H、 $-CN$ 、またはハロゲンでないとき、 R^1 が、1つ以上のハロゲンで任意に置換され、

40

各 R^2 が独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換された C_1-C_4 アルキルであり、

R^3 が、HまたはFであり、

R^{11} が、Hまたは $-CH_3$ であり、

R^{21} が、H、ハロゲン、任意に置換された C_1-C_4 アルキル、任意に置換された C_3-C_5 シクロアルキル、または任意に置換された4～6員複素環であり、

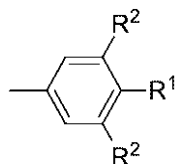
R^{22} が、H、ハロゲン、または任意に置換された C_1-C_2 アルキルである、化合物

50

を提供する。

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 V I の化合物であって、式中、A r は

【化 1 2 8】



である、化合物を提供する。

【0 2 6 4】

10

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 V I の化合物であって、式中、Y が $-C(R^{26})-$ であり、式中、 R^{26} が $-N(R^{27})_2$ である、化合物を提供する。

【0 2 6 5】

いくつかの実施形態において、本開示は、構造 V I の化合物であって、式中、X が $-N-$ である、化合物を提供する。

【0 2 6 6】

化合物の合成

本開示の化合物は、2013年7月1日出願された国際 P C T 特許公開第 U S 2 0 1 3 / 0 4 8 9 5 0 号に開示される、以下に提供される合成スキームに従って合成され得る。

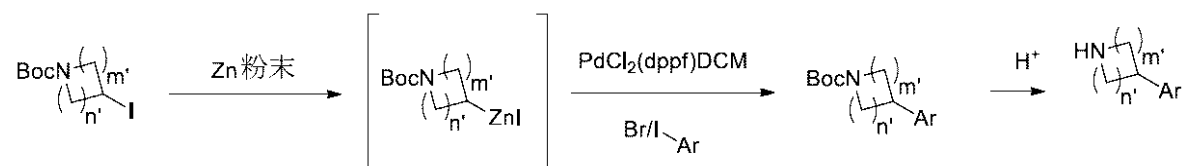
20

【0 2 6 7】

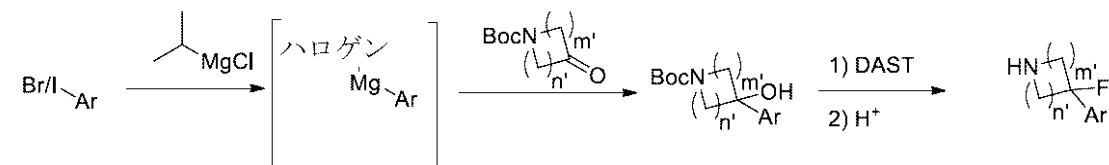
スキーム 1 は、構造 I ~ I V の L 部分を合成するために有用な方法を提供する。スキーム 1 では、 m' 及び n' の各々は独立して、1 または 2 である。A r は、構造 I ~ V で定義される通りである。

スキーム 1

【化 1 2 9】



30

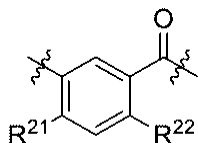


【0 2 6 8】

スキーム 2 は、構造 I ~ I V の

40

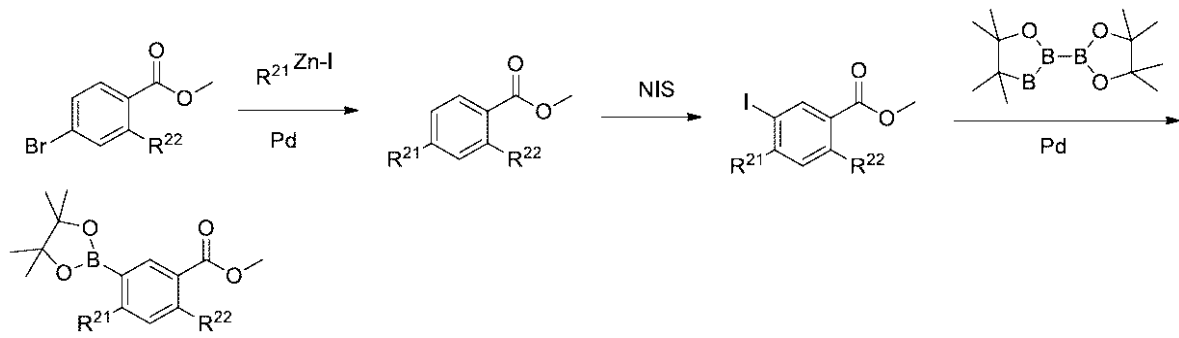
【化 1 3 0】



部分を調製するために有用な方法を提供する。

スキーム 2

【化 1 3 1】

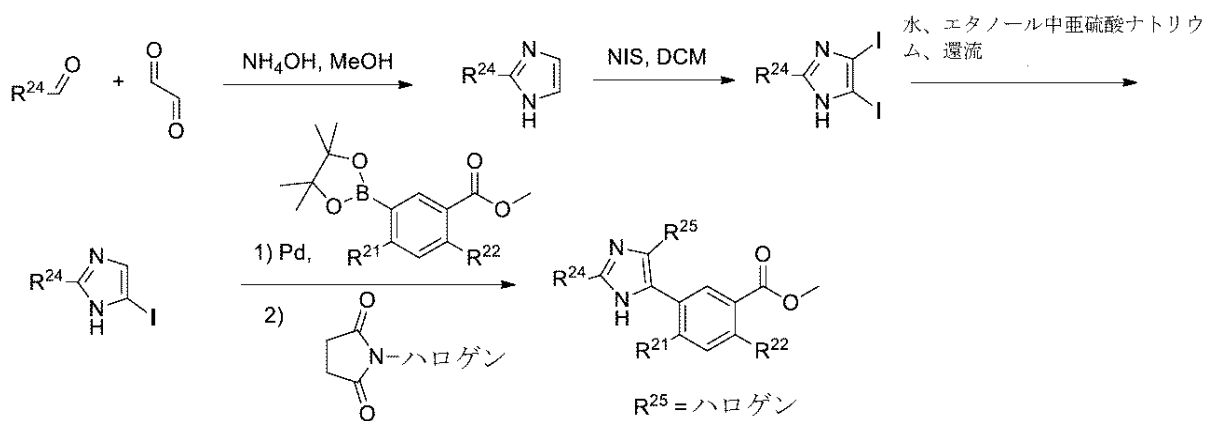


【0 2 6 9】

スキーム 3～5 は、構造 I I I の化合物の合成において有用な方法を提供する。

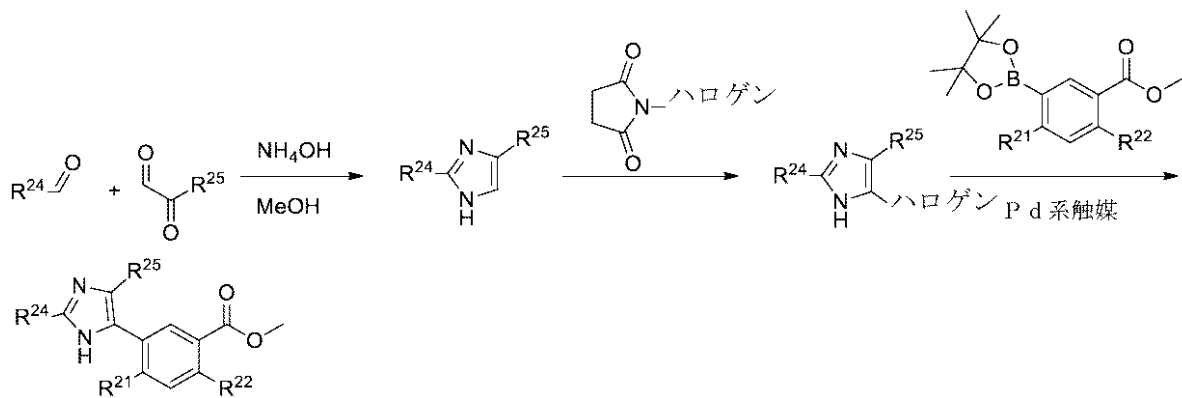
スキーム 3

【化 1 3 2】



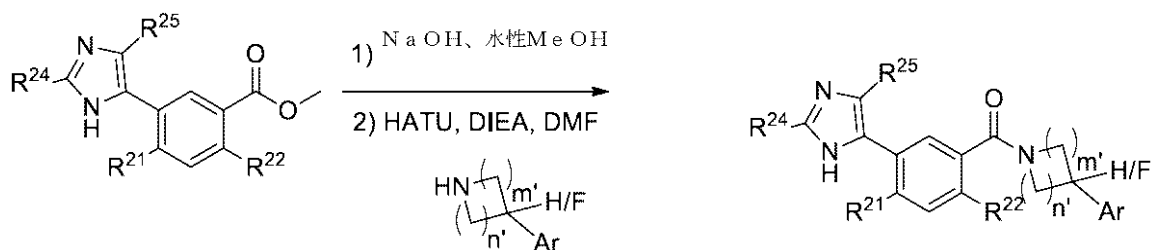
スキーム 4

【化 1 3 3】



スキーム 5

【化 1 3 4】

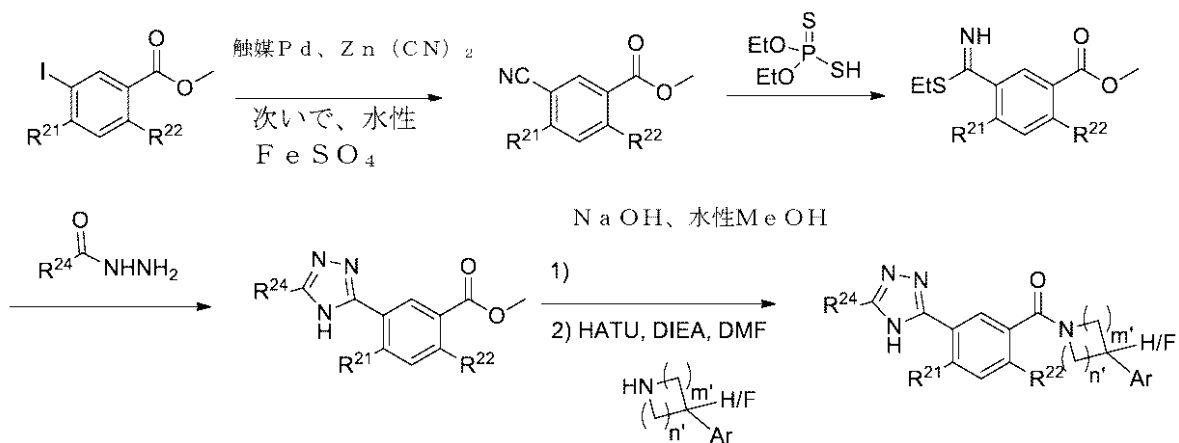


【0 2 7 0】

スキーム 6～7 は、構造 I I の化合物の合成において有用な方法を提供する。

スキーム 6

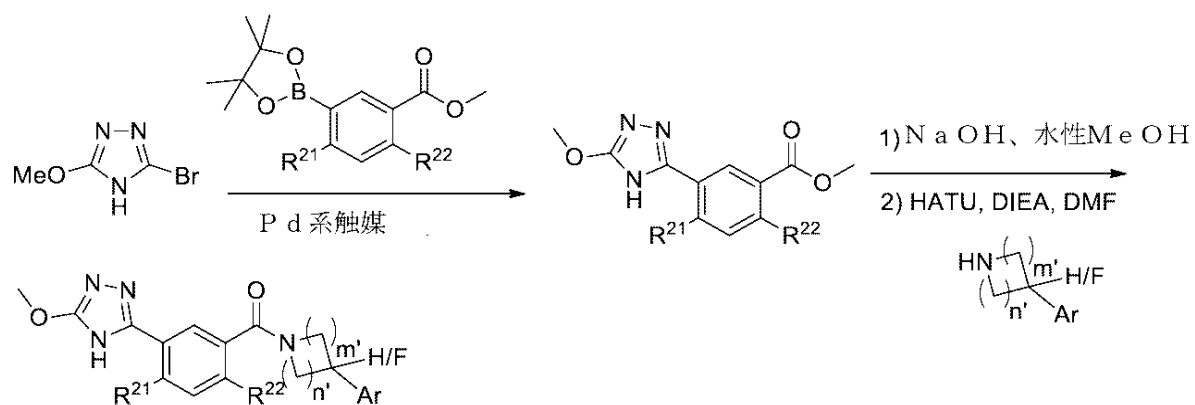
【化 1 3 5】



10

スキーム 7

【化 1 3 6】

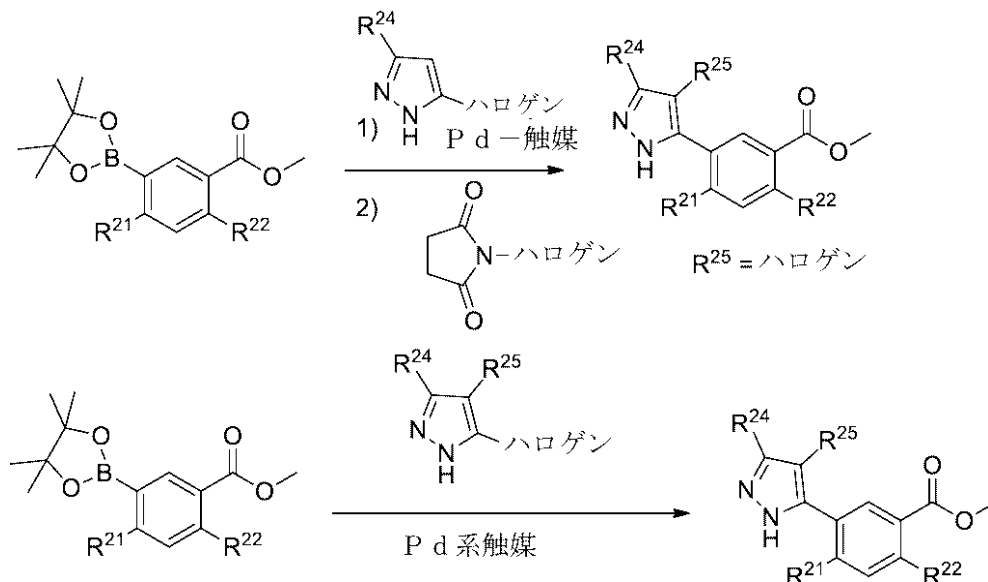


20

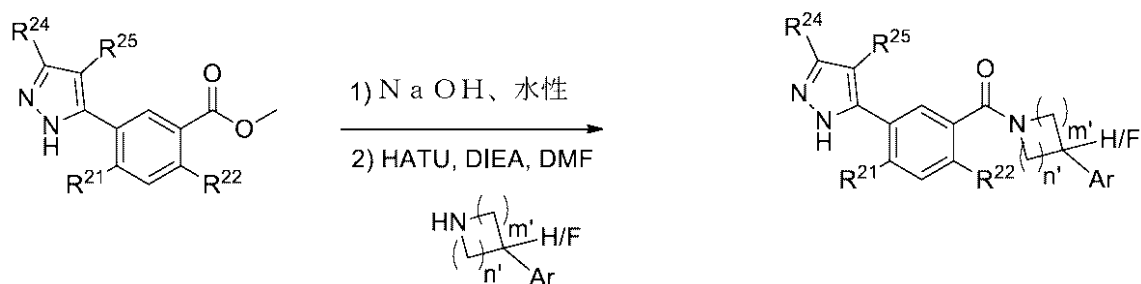
【0 2 7 1】

スキーム 8 は、構造 I I I b の化合物の合成において有用な方法を提供する。
スキーム 8

【化 1 3 7】



10

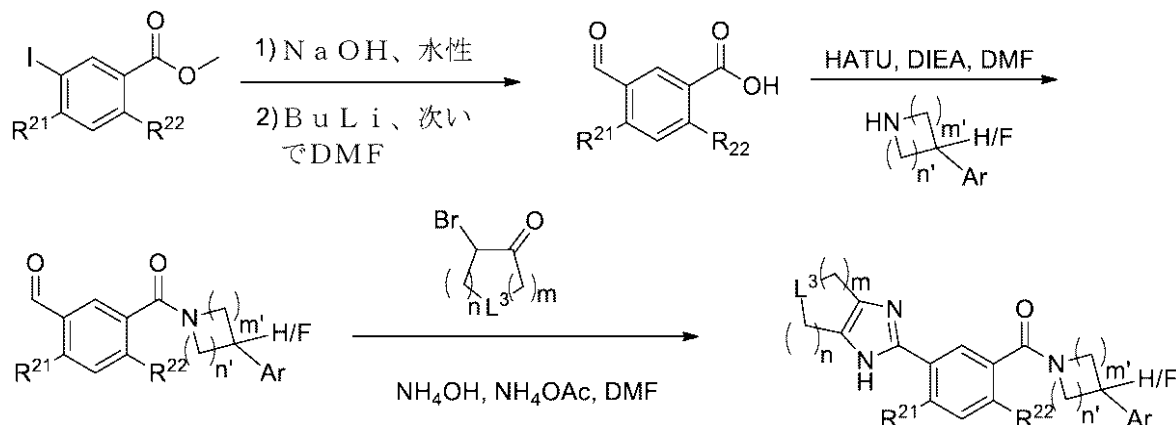


20

【0 2 7 2】

スキーム 9 は、構造 I の化合物の合成において有用な方法を提供する。
スキーム 9

【化 1 3 8】



30

40

【0 2 7 3】

本開示に従って特定の化合物を生成するためのさらなる方法が実施例に提供される。当業者であれば、他の構造の化合物が当業者に既知の方法を用いて具体的に開示されるスキームを修正することによって作製され得ることを認識する。さらなる実施例は、表 3 1 で見つけることができる。

【0 2 7 4】

多くのそのような技法が当技術分野で知られている。しかしながら、既知の技法のうちの多くは、Compendium of Organic Synthetic Methods (第 1 巻 (1971 年)、第 2 巻 (1974 年)、第 3 巻 (1977 年)、第 4

50

巻（1980年）、第5巻（1984年）、及び第6巻、ならびにMarch in Advanced Organic Chemistry（1985）、Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry（9巻（1993年））、Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis, Second Edition（1983年）、Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, Second Edition（1977年）、Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition、ならびにComprehensive Organic Transformations（1999年）で策定されている。

10

【0275】

抗ウイルス治療法

様々な態様において、本開示は、対象におけるウイルス感染症を治療するための方法を提供し、本方法は、そのような治療を必要とする対象に有効量の構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIの化合物、または表31に提供される化合物を投与することを含む。

【0276】

様々な態様において、本開示は、ウイルス感染症を治療するための方法を提供し、本方法は、それを必要とする対象に本開示の化合物を投与することを含む。

20

【0277】

本開示は、宿主内の脂肪酸合成経路を標的とする任意のウイルス感染症の治療、具体的には、脂肪酸シンターゼの活性を調節することによる任意のウイルス感染症の治療を企図する。例えば、本方法を使用して、インフルエンザ感染症、アデノウイルス感染症、呼吸器合胞体ウイルス感染症、ポックスウイルス感染症、ポリオ感染症、C型肝炎感染症、黄熱感染症、デング熱感染症、ライノウイルス感染症等を治療することができる。様々な態様において、本開示は、対象に本明細書に開示される1つ以上の化合物を投与することによってC型肝炎感染症を治療するための方法を提供する。

【0278】

様々な態様において、本開示の化合物を使用して、ヒト等の動物対象の感染症を治療することができる。

30

【0279】

ある特定の態様において、本開示の化合物を使用して、呼吸器系ウイルスによって宿主を阻害することができる。呼吸器系ウイルスは、通常、空気飛沫または鼻汁によって伝染され、様々な疾病につながり得る。呼吸器系ウイルスとしては、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）、インフルエンザウイルス、SARS等のコロナウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザウイルス及びライノウイルス（HRV）が挙げられる。

【0280】

一態様によると、本開示を使用して、HRV感染症を治療することができる。ライノウイルス属は、ピコルナウイルス科のメンバーである。この科の属としては、エンテロウイルス属、ライノウイルス属、カルジオウイルス属、アフトウイルス属、ヘパトウイルス属、パレコウイルス属、エルボウイルス属、コブウイルス属、テッショウウイルス属が挙げられる。ヒトライノウイルス（HRV）としては、ヒトに感染し、かつ風邪の原因となり得る最も一般的なウイルスが挙げられる。HRVは、溶菌性である。ライノウイルスは、長さ7.2～8.5 kbの一本鎖ポジティブセンスRNAゲノムを有する。これらのゲノムの5'末端はウイルスコードタンパク質であり、哺乳類mRNAと同様に、3'ポリA尾部も存在する。ウイルスRNAの5'末端UMPは、小ウイルスタンパク質VPgに共有結合している（Paul AV, et al. Nature 1998, 393（6682）：280-284）。5'UTRは、2つの構造要素を含有する。一方は、プラス

40

50

鎖RNA合成及び翻訳から複製に切り替えるプロセスに關与する5'クローバーリーフ構造である(Huang H, et al. Biochemistry 2001, 40(27):8055-8064)。他方は、ポリタンパク質の翻訳を促進する内部リボソーム侵入部位(IRES)である。加えて、種特異的内部シス作用複製要素(cis)は、ヒトエンテロウイルス(HEV)、HRV-A及びHRV-Bにおいて特定されている(Gerber K, Wimmer E, Paul AV, J Virol 2001, 75(22):10979-10990)。ウイルス粒子自体はエンベロープを持たず、構造20面体構造である。また、ライノウイルスは、33~35℃の温度で最も良好に成長する。それらはまた、酸性環境に感受性である。

【0281】

HRVウイルスタンパク質は、一本の長いポリペプチドとして転写され、これがウイルス構造タンパク質とウイルス非構造タンパク質に開裂される。ライノウイルスは、4つのウイルスタンパク質VP1、VP2、VP3、及びVP4を含有するカプシドから成る(Rossmann M, et al. 1985 Nature 317(6033):145-53, Smith T, et al. 1986, Science 233(4770):1286-93)。等尺性のヌクレオカプシドの直径は、22~40nmである。VP1、VP2、及びVP3は、タンパク質カプシドの大部分を形成する。はるかにより小さいVP4タンパク質は、より長い構造を有し、カプシドとRNAゲノムとの間の界面に位置する。20面体として組み立てられるこれらのタンパク質各々に、60個のコピーが存在する。VP1~VP3の外部領域に位置するエピトープを標的とするヒト抗体は、HRVへの免疫応答に關与する。

【0282】

HRVは、1)呼吸器飛沫のエアロゾルによる伝染と、2)人と人との直接接触を含む汚染表面からの伝染との2つの一般的な伝染様式を有する。ライノウイルスの主な侵入経路は、上気道である。その後、HRVは、呼吸上皮細胞上のICAM-1(細胞間接着分子1)(別名、CD54(表面抗原分類54)受容体)に結合する。ウイルスが複製して蔓延すると、感染細胞は、ケモカイン及びサイトカインを放出し、次いで、炎症性メディエータを活性化する。感染症が急速に発症し、ライノウイルスは、気道に侵入してから15分以内に表面受容体に付着する。潜伏期間は、一般に、症状が現れる前の8~10時間である。HRVは、人口の全年齢層にわたって感染症の主な原因である。複製は、多くの場合、上気道に限定され、風邪等の自己限定的な疾病につながる。しかしながら、HRV感染症は、既存の気道障害を悪化させ、下気道に侵入し、重篤な合併症につながる場合もある。

【0283】

別の態様では、本開示の化合物を使用して、感染または複製のためにウイルスが依存する経路を標的とすることによってインフルエンザウイルス感染症を治療することができる。インフルエンザウイルスは、オルソミクソウイルス科に属する。この科は、トゴトウイルス及びドリーウイルスも含む。いくつかのインフルエンザウイルス型及び亜型が知られており、これらはヒト及び他の種に感染する。A型インフルエンザウイルスは、ヒト、トリ、ブタ、ウマ、アザラシ、及び他の動物に感染するが、野生のトリがこれらのウイルスの自然宿主である。A型インフルエンザウイルスは、亜型に分けられ、ウイルスの表面上の2つのタンパク質ヘマグルチニン(HA)及びノイラミニダーゼ(NA)に基づいて命名される。例えば、「H7N2ウイルス」は、HA7タンパク質及びNA2タンパク質を有するA亜型インフルエンザを指す。同様に、「H5N1」ウイルスは、HA5タンパク質及びNA1タンパク質を有する。16個のHA亜型及び9個のNA亜型が知られている。HAタンパク質及びNAタンパク質の多くの異なる組み合わせが可能である。いくつかのA亜型インフルエンザ(すなわち、H1N1、H1N2、及びH3N2)のみが、現在ヒト間で一般に普及している。他の亜型は、通常、他の動物種に見られる。例えば、H7N7及びH3N8ウイルスは、ウマに疾病を引き起こし、H3N8は、イヌに疾病を引き起こすことも近年示されている(www.cdc.gov/flu/avian/gen

-info/flu-viruses.htmを参照のこと)。

【0284】

インフルエンザ感染症に關与する宿主細胞タンパク質を標的とする抗ウイルス剤を使用して、ケースバイケースで、危険性の高い群（病院組織、高齢者介護機関、免疫抑制個体）を保護することができる。抗ウイルス剤の使用の可能性は、トリH5N1または他のインフルエンザウイルス株によって引き起こされるかにかかわらず、将来の流行病蔓延及び重症度を制限する。H5N1、H7N7、及びH7N3ウイルスを含む亜型H5及びH7のA型トリインフルエンザウイルスは、高病原性と関連しており、これらのウイルスのヒト感染は、軽度（H7N3、H7N7）～重度の疾患及び致死性疾患（H7N7、H5N1）の範囲に及んでいる。非常に軽度の症状（例えば、結膜炎）～インフルエンザ様疾病を含む低病原性ウイルス感染によるヒト疾病が立証されている。ヒトに感染した低病原性ウイルスの例としては、H7N7、H9N2、及びH7N2が挙げられる（www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htmを参照のこと）。

10

【0285】

B型インフルエンザウイルスは、通常、ヒトに見られるが、アザラシにも感染し得る。A型インフルエンザウイルスとは異なり、これらのウイルスは、亜型に従って分類されていない。B型インフルエンザウイルスは、ヒト間で罹患及び死亡の原因になり得るが、一般に、A型インフルエンザウイルスよりも重症度の低い伝染病を伴う。B型インフルエンザウイルスは、ヒト伝染病を引き起こし得るが、流行病は引き起こしていない（www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htmを参照のこと）。

20

【0286】

C型インフルエンザウイルスは、ヒトに軽度の疾病を引き起こし、伝染病または流行病を引き起こさない。これらのウイルスは、イヌ及びブタにも感染する。これらのウイルスは、亜型に従って分類されていない。（www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htmを参照のこと）。

【0287】

インフルエンザウイルスは、細胞表面受容体特異性及び細胞指向性の点で互いに異なるが、共通の侵入経路を使用する。本開示の化合物は、広範囲の抗ウイルス活性を引き起こす複数のウイルスに共通した経路を有利に標的とする。したがって、本化合物は、同様の経路を使用する無関係のウイルスに対しても有用であると証明することができる。例えば、この薬剤は、インフルエンザウイルスに加えていくつかの異なるウイルスから気道上皮細胞を保護することができる。

30

【0288】

ある特定の態様において、本開示の化合物を使用して、アデノウイルス感染症を治療することができる。多くのアデノウイルスは、一般に、呼吸器疾病を引き起こし、アデノウイルス感染症によって引き起こされる呼吸器疾病の症状は、風邪症候群から、肺炎、クループ、及び気管支炎まで及ぶ。免疫系不全を有する患者は、特にアデノウイルス感染症の重症合併症にかかりやすい。第二次世界大戦中に軍隊入隊者間で最初に認識された急性呼吸器疾患（ARD）は、群集及びストレス状態下でアデノウイルス感染症によって引き起こされ得る。アデノウイルスは、二本鎖DNAを含有する中型（90～100nm）のエンベロープを持たない20面体ウイルスである。ヒト感染を引き起こし得る免疫学的にはっきりと異なる型（6亜属A～F）が49個存在する。アデノウイルスは、化学的または物理的薬剤及び不利なpH条件に異常に安定しており、体外での生存期間を延長することができる。AD2及びAd5（種C）等のいくつかのアデノウイルスは、感染性侵入のためにクラスリン依存性エンドサイトーシス及びマクロピノサイトーシスを使用する。Ad3（種B）等の他のアデノウイルスは、感染性侵入のためにダイナミン依存性エンドサイトーシス及びマクロピノサイトーシスを使用する。

40

【0289】

50

ある特定の態様において、本開示の化合物を使用して、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）感染症を治療することができる。RSVは、乳児及び1歳未満の幼児の間で細気管支炎及び肺炎の最も一般的な原因である。疾病は、通常、発熱、鼻水、咳、ときには喘鳴で発症する。第1のRSV感染中、25%～40%の乳児及び若年小児は、細気管支炎または肺炎の兆候または症状を有し、0.5%～2%が入院を要する。多くの小児の疾病は、8～15日以内に治る。RSV感染症で入院する小児の大半の年齢は、6ヶ月未満である。RSVは、一生を通じて反復性感染症も引き起こし、通常、中程度～重度の風邪様症状を伴うが、重度の下気道疾患が任意の年齢で、特に高齢者または心臓系、肺系、または免疫系不全を有する者に発症する場合がある。RSVは、ネガティブセンスのエンベロープを持つRNAウイルスである。ビリオンの形状及び大きさは可変であり（平均直径120～300nm）、環境下で不安定であり（環境表面上で数時間しか生存しない）、石鹼及び水ならびに殺菌剤で容易に不活性化される。

10

【0290】

ある特定の態様において、本開示の化合物を使用して、ヒトパラインフルエンザウイルス（HPIV）感染症を治療することができる。HPIVは、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）の次に一般的な若年小児における下気道疾患の原因である。RSVと同様に、HPIVは、一生を通じて反復性感染症を引き起こす場合もあり、通常、上気道疾病（例えば、風邪及び／または咽頭痛）を呈する。HPIVは、特に高齢者及び免疫系不全を有する患者に反復性感染症を伴う重篤な下気道疾患（例えば、肺炎、気管支炎、及び細気管支炎）を引き起こす場合もある。これら4つのHPIVは各々、異なる臨床的及び疫学的特徴を有する。HPIV-1及びHPIV-2の最も特徴的な臨床的特徴は、クループ（すなわち、喉頭気管支炎）であり、HPIV-1が小児におけるクループの主な原因である一方で、HPIV-2の検出頻度はより低い。HPIV-1及びHPIV-2は両方ともに、他の上気道及び下気道疾病を引き起こし得る。HPIV-3は、細気管支炎及び肺炎を伴う頻度がより高い。HPIV-4の検出頻度は低く、恐らく、重度の疾患を引き起こす可能性が低いためである。HPIVの潜伏期間は、一般に、1～7日間である。HPIVは、融合を有するネガティブセンス一本鎖RNAウイルスであり、ヘマグルチニンノイラミニダーゼ糖タンパク質がそれらの表面上で「スパイク状に突き出て」いる。HPIVには4つの血清型（1～4）及び2つの亜型（4a及び4b）がある。ビリオンの大きさ（平均直径150及び300nm）及び形状は異なり、環境下で不安定であり（環境表面上で数時間しか生存しない）、石鹼及び水で容易に不活性化される。

20

30

【0291】

様々な態様において、本開示の化合物を使用して、コロナウイルス感染症を治療することができる。コロナウイルスは、コロナウイルス科に属する動物ウイルス属である。コロナウイルスは、ポジティブセンス一本鎖RNAゲノムを有し、かつ螺旋対称性のエンベロープを持つウイルスである。コロナウイルスのゲノムの大きさは、およそ16～31キロベースの範囲であり、RNAウイルスとしては非常に大きい。「コロナウイルス」という名称は、ウイルスエンベロープが電子顕微鏡下で小さい球根状の構造の特徴的な環によって王冠をかぶせられているように見えるため、王冠を意味するラテン語コロナに由来する。この形態は、実際には、ウイルスの表面に生息し、かつ宿主向性を決定するタンパク質であるウイルススパイクペプロマーによって形成されている。コロナウイルスは、巢を意味するラテン語ニドスに由来するニドウイルス目の順序でグループ分けされており、この順序のすべてのウイルスが感染中にサブゲノムmRNAの3'共末端の入れ子状セットを生成するためである。すべてのコロナウイルスの全体構造に寄与するタンパク質は、スパイクタンパク質、エンベロープタンパク質、膜タンパク質、及びヌクレオカプシドタンパク質である。SARSの特定の場合において、S上の定義された受容体結合ドメインは、その細胞受容体であるアンジオテンシン変換酵素2へのウイルスの結合を媒介する。

40

【0292】

さらなる実施形態において、mTOR経路の調節不全を伴う疾患状態は、ウイルス感染症である。一実施形態において、このウイルス感染症は、ヘルペスウイルス科のウイルス

50

による。一実施形態において、このウイルス感染症は、単純ヘルペスウイルス（H S V）1型及び2型、水痘帯状ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス（C M V）、エプスタイン・バーウイルス（E B V）、ヒトヘルペスウイルス6型（異型A及びB）、ヒトヘルペスウイルス7型、ヒトヘルペスウイルス8型（カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスK S H V）、ならびにオナガザルヘルペスウイルス1型（B型ウイルス）からなる群から選択されるヘルペスウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、ヒトサイトメガロウイルス及び単純ヘルペスウイルスI型から選択されるウイルスによる。

【0293】

一実施形態において、このウイルス感染症は、パラミクソウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、呼吸器合胞体ウイルス（R S V）、ムンプス、麻疹、ヒトパラインフルエンザウイルス、例えば、パラインフルエンザウイルス3型（P I V 3）、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス（H e V）、ニパウイルス（N i V）、及びシダーウイルスからなる群から選択されるパラミクソウイルスによる。

10

【0294】

一実施形態において、このウイルス感染症は、ピコルナウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、ヒトライノウイルス16型（H R V－16）、ヒトエンテロウイルス、A型肝炎ウイルス、コクサッキーウイルス（A24型の異型C A 24 v）、エコーウイルス、及びポリオウイルスからなる群から選択されるピコルナウイルスによる。

20

【0295】

一実施形態において、このウイルス感染症は、オルソミクソウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、トリインフルエンザ（病原株（H 5 N 1））及び豚インフルエンザ（C型インフルエンザ、ならびにH 1 N 1、H 1 N 2、H 2 N 1、H 3 N 1、H 3 N 2、及びH 2 N 3として知られているA型インフルエンザの亜型を含む）からなる群から選択されるオルソミクソウイルスによる。

【0296】

一実施形態において、このウイルス感染症は、レトロウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、ヒト免疫不全ウイルス（H I V－1）からなる群から選択されるレトロウイルスによる。

30

【0297】

一実施形態において、このウイルス感染症は、パピローマウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、ヒトパピローマウイルス（H P V）からなる群から選択されるパピローマウイルスによる。

【0298】

一実施形態において、このウイルス感染症は、アデノウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、ヒトアデノウイルス（アデノウイルス血清型14）からなる群から選択されるアデノウイルスによる。

【0299】

一実施形態において、このウイルス感染症は、ポックスウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、ヒトオルソポックスウイルス、サルポックスウイルス、天然痘（大痘瘡ウイルス）及びアラストリム（小痘瘡ウイルス）を含む痘瘡（V A R V）、牛痘（C P X）、ならびにワクシニア（V A C VまたはV V）ウイルスからなる群から選択されるポックスウイルスによる。

40

【0300】

一実施形態において、このウイルス感染症は、ポリオーマウイルス科のウイルスによる。

【0301】

一実施形態において、このウイルス感染症は、ウイルス性出血熱を引き起こすウイルスによる。一実施形態において、ウイルス性出血熱を引き起こすウイルスは、アレナウイル

50

ス、フィロウイルス、ブニヤウイルス、及びフラビウイルス、例えば、ブンディブギョウイルス（BDBV）、スーダンウイルス（SUDV）、タイ森林ウイルス（TAFV）、及びエボラウイルス（EBOV（以前のザイールエボラウイルス））、マールブルグ、ラッサ、クリミア・コンゴ、ソウルウイルス、ラッサ熱ウイルス、ルジョウイルス、及びアルゼンチン出血熱からなる群から選択される。一実施形態において、ウイルス性出血熱を引き起こすウイルスは、腎症候群（HFRS）及びハンタウイルス肺症候群（HPS）を伴う、チャパレ、グアナリト、フニン、マチュポ、サビア、ハンタウイルス出血熱からなる群から選択される南アメリカ出血熱ウイルスである。

【0302】

一実施形態において、このウイルス感染症は、フラビウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、黄熱、ダニ媒介性脳炎ウイルス（TBEV）、キャサヌール森林病ウイルス、オムスク出血熱ウイルス、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、デングウイルス（DEN-1、DEN-2、DEN-3、及びDEN-4）、西ナイルウイルスからなる群から選択されるフラビウイルスによる。

10

【0303】

一実施形態において、このウイルス感染症は、トガウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、東部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、人獣共通アルファウイルス（チクングンヤウイルス、セムリキ森林ウイルス複合体）、及びアルボウイルスからなる群から選択されるトガウイルスによる。

20

【0304】

一実施形態において、このウイルス感染症は、コロナウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、SARS関連コロナウイルス（SARS-CoV）及びMERs（中東呼吸器症候群（MERs-CoV））からなる群から選択されるコロナウイルスによる。

【0305】

一実施形態において、このウイルス感染症は、ブニヤウイルス科のウイルスによる。一実施形態において、このウイルス感染症は、リフトバレー熱からなる群から選択されるブニヤウイルスによる。

30

【0306】

本開示は、宿主内の脂肪酸合成経路を標的とする任意のウイルス感染症の治療、具体的には、脂肪酸シンターゼの活性を調節することによる任意のウイルス感染症の治療を企図する。例えば、本方法を使用して、アベルソン白血病ウイルス、アベルソンマウス白血病ウイルス、アベルソンウイルス、急性喉頭気管支炎ウイルス、アデレード川ウイルス、アデノ関連ウイルス群、アデノウイルス、アフリカウマ病ウイルス、アフリカ豚熱ウイルス、AIDSウイルス、アリューシャンミンク病パルボウイルス、アルファレトロウイルス、アルファウイルス、ALV関連ウイルス、アマパリウイルス、アフタウイルス、アクアレオウイルス、アルボウイルス、アルボウイルスC群、アルボウイルスA群、アルボウイルスB群、アレナウイルス群、アルゼンチン出血熱ウイルス、アルゼンチン出血熱ウイルス、アルテリウイルス、アストロウイルス、アテリンヘルペスウイルス群、オーエスキー病ウイルス、アウラウイルス、オースダック病ウイルス、オーストラリアコウモリリッサウイルス、アビアダノウイルス、トリ赤芽球症ウイルス、トリ感染性気管支炎ウイルス、トリ白血病ウイルス、トリ白血症ウイルス、トリリンパ腫症ウイルス、トリ骨髄芽球症ウイルス、トリパラミクソウイルス、トリ肺脳炎ウイルス、トリ細網内皮症ウイルス、トリ肉腫ウイルス、トリC型レトロウイルス群、アビヘパドナウイルス、アビボックスウイルス、B型肝炎ウイルス、B19ウイルス、ババンキウイルス、ヒヒヘルペスウイルス、バキュロウイルス、バーマ森林ウイルス、ベバルウイルス、ベリマーウイルス、ベータレトロウイルス、ビルナウイルス、ビットナーウイルス、BKウイルス、ブラッククリークカナルウイルス、ブルータングウイルス、ボリビア出血熱ウイルス、ボルナ病ウイルス、羊

40

50

ボーダー病ウイルス、ボルナウイルス、ウシアルファヘルペスウイルス1型、ウシアルファヘルペスウイルス2型、ウシコロナウイルス、ウシ一過性熱ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、ウシ白血病ウイルス、ウシ白血症ウイルス、ウシ乳頭炎ウイルス、ウシ乳頭腫ウイルス、ウシ丘疹性口内炎ウイルス、ウシパルボウイルス、ウシ合胞体ウイルス、ウシC型オンコウイルス、ウシウイルス下痢ウイルス、バギークリークウイルス、弾丸型ウイルス群、ブンヤムウェラウイルス超群、ブンヤウイルス、バーキットリンパ腫ウイルス、ブワンバ熱、CAウイルス、カリシウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、ラクダボックスウイルス、カナリヤボックスウイルス、イヌ(canid)ヘルペスウイルス、イヌコロナウイルス、イヌジステンパーウイルス、イヌヘルペスウイルス、イヌ微小ウイルス、イヌパルボウイルス、カノデルガジトウイルス、ヤギ関節炎ウイルス、ヤギ脳炎ウイルス、ヤギヘルペスウイルス、ヤギボックスウイルス、カルジオウイルス、テンジクネズミ科ヘルペスウイルス1型、オナガザル科ヘルペスウイルス1型、オナガザルヘルペスウイルス1型、オナガザルヘルペスウイルス2型、チャンディプラウイルス、チャングイノラウイルス、ブチナマズウイルス、シャルルヴィルウイルス、水痘ウイルス、チクングニヤウイルス、チンパンジーヘルペスウイルス、チャブレオウイルス、シロザケウイルス、球菌ウイルス、ギンザケレオウイルス、溝疹ウイルス、コロラドダニ熱ウイルス、コルチウイルス、コロンビアSKウイルス、風邪ウイルス、伝染性膿瘍ウイルス、伝染性膿疱性皮膚炎ウイルス、コロナウイルス、コリパルタウイルス、コリーザウイルス、牛痘ウイルス、コクサッキーウイルス、CPV(細胞質多角体病ウイルス)、コオロギ麻痺ウイルス、クリミアーコンゴ出血熱ウイルス、クループ関連ウイルス、クリプトウイルス、サイポウイルス、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス群、細胞質多角体病ウイルス、シカパピローマウイルス、デルタレトロウイルス、デング熱ウイルス、デンソウイルス、デペンドウイルス、ドーリウイルス、ディプロルナウイルス、ショウジョウバエCウイルス、アヒルB型肝炎ウイルス、アヒル肝炎ウイルス1型、アヒル肝炎ウイルス2型、デュオウイルス、デュベンヘージウイルス、変形翼ウイルスDWV、東部ウマ脳炎ウイルス、東部ウマ脳脊髄炎ウイルス、EBウイルス、エボラウイルス、エボラ様ウイルス、エコーウイルス、エコーウイルス10型、エコーウイルス28型、エコーウイルス9型、エクトロメリアウイルス、EEEウイルス、EIAウイルス、EIAウイルス、脳炎ウイルス、脳心筋炎群ウイルス、脳心筋炎ウイルス、エンテロウイルス、酵素上昇ウイルス、酵素上昇ウイルス(LDH)、流行性出血熱ウイルス、動物間流行性出血性疾患ウイルス、エプスタインバーウイルス、ウマアルファヘルペスウイルス1型、ウマアルファヘルペスウイルス4型、ウマヘルペスウイルス2型、ウマ流産ウイルス、ウマ動脈炎ウイルス、ウマ脳症ウイルス、ウマ感染性貧血ウイルス、ウマ麻疹ウイルス、ウマ鼻肺炎ウイルス、ウマライノウイルス、ユーベナングウイルス、ヨーロッパエルクパピローマウイルス、ヨーロッパブタコレラウイルス、エバーグレイズウイルス、ヤッチウイルス、ネコヘルペスウイルス1型、ネコカリシウイルス、ネコ線維肉腫ウイルス、ネコヘルペスウイルス、ネコ免疫不全ウイルス、ネコ感染性腹膜炎ウイルス、ネコ白血病/肉腫ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ汎白血球減少症ウイルス、ネコパルボウイルス、ネコ肉腫ウイルス、ネコ合胞体ウイルス、フィロウイルス、フランダースウイルス、フラビウイルス、口蹄疫ウイルス、フォートモーガンウイルス、フォーコーナーズハンタウイルス、家禽アデノウイルス1型、鶏痘ウイルス、フレンドウイルス、ガンマレトロウイルス、GB肝炎ウイルス、GBウイルス、ドイツ麻疹ウイルス、ゲタウイルス、テナガザル白血病ウイルス、伝染性単核症ウイルス、ヤギボックスウイルス、ゴールデンシンナーウイルス、ゴノメタウイルス、ガチョウパルボウイルス、顆粒病ウイルス、グロスウイルス、ジリスB型肝炎ウイルス、A群アルボウイルス、グアナリトウイルス、モルモットサイトメガロウイルス、モルモットC型ウイルス、ハンターウイルス、ハンタウイルス、ホンビノスガイレオウイルス、野ウサギ線維腫ウイルス、HCMV(ヒトサイトメガロウイルス)、赤血球吸着ウイルス2型、日本赤血球凝集ウイルス、出血熱ウイルス、ヘンドラウイルス、ヘニパウイルス、ヘパドナウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス群、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、デルタ肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、F型肝炎ウイルス

10

20

30

40

50

、G型肝炎ウイルス、非A非B型肝炎ウイルス、肝炎ウイルス、肝炎ウイルス（非ヒト）
 、肝脳脊髄炎レオウイルス3型、肝ウイルス、ヘロンB型肝炎ウイルス、ヘルペスBウ
 イルス、単純疱疹ウイルス、単純疱疹ウイルス1型、単純疱疹ウイルス2型、ヘルペスウ
 イルス、ヘルペスウイルス7型、クモザルヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス、ヘル
 ペスウイルス感染、リスザルヘルペスウイルス、ブタヘルペスウイルス、水痘ヘルペスウ
 イルス、ハイランドJウイルス、ヒラメラブドウイルス、豚コレラウイルス、ヒトアデノ
 ウイルス2型、ヒトアルファヘルペスウイルス1型、ヒトアルファヘルペスウイルス2型
 、ヒトアルファヘルペスウイルス3型、ヒトBリンパ球指向性ウイルス、ヒトベータヘル
 ペスウイルス5型、ヒトコロナウイルス、ヒトサイトメガロウイルス群、ヒト泡沫状ウイ
 ルス、ヒトガンマヘルペスウイルス4型、ヒトガンマヘルペスウイルス6型、ヒトA型肝
 炎ウイルス、ヒトヘルペスウイルス1群、ヒトヘルペスウイルス2群、ヒトヘルペスウイ
 ルス3群、ヒトヘルペスウイルス4群、ヒトヘルペスウイルス6型、ヒトヘルペスウイ
 ルス8型、ヒト免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス1型、ヒト免疫不全ウイルス2型
 、ヒトパピローマウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルスI型
 、ヒトT細胞白血病ウイルスII型、ヒトT細胞白血病ウイルスIII型、ヒトT細胞リン
 パ腫ウイルスI型、ヒトT細胞リンパ腫ウイルスII型、ヒトT細胞リンパ球指向性ウ
 イルス1型、ヒトT細胞リンパ球指向性ウイルス2型、ヒトTリンパ球指向性ウイルスI
 型、ヒトTリンパ球指向性ウイルスII型、ヒトTリンパ球指向性ウイルスIII型、イク
 ノウイルス（*ichnovirus*）、乳児胃腸炎ウイルス、感染性ウシ鼻気管炎ウイ
 ルス、感染性造血壊死ウイルス、感染性脾臓壊死ウイルス、インフルエンザウイルスA型
 、インフルエンザウイルスB型、インフルエンザウイルスC型、インフルエンザウイルス
 D型、インフルエンザウイルスpr8、昆虫イリデスセントウイルス、昆虫ウイルス、イ
 リドウイルス、日本Bウイルス、日本脳炎ウイルス、JCウイルス、フニンウイルス、カ
 ポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、ケメロボウイルス、キラムラットウイルス、クラマスウ
 イルス、コロongoウイルス、韓国型出血熱ウイルス、クンバウイルス、キサヌール森林病
 ウイルス、キジラガーシュウイルス、ラクロスウイルス、乳酸デヒドロゲナーゼ上昇ウイ
 ルス、乳酸デヒドロゲナーゼウイルス、ラゴスコモリウイルス、ラングールウイルス、
 ウサギバルボウイルス、ラッサ熱ウイルス、ラッサウイルス、潜伏性ラットウイルス、L
 CMウイルス、リーキーウイルス、レンチウイルス、ウサギボックスウイルス、白血病ウ
 イルス、ロイコウイルス、ランピースキン病ウイルス、リンパ節症関連ウイルス、リンホ
 クリプトウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、リンパ増殖性ウイルス群、マシュポ
 ウイルス、マッドイッチウイルス、哺乳類B型オンコウイルス群、哺乳類B型レトロウイ
 ルス、哺乳類C型レトロウイルス群、哺乳類D型レトロウイルス、乳腺腫瘍ウイルス、マ
 プエラウイルス、マルブルクウイルス、マルブルク様ウイルス、メイソンファイザーサル
 ウイルス、マストアデノウイルス、マヤロウイルス、MEウイルス、麻疹ウイルス、メナ
 ングルウイルス、メンゴウイルス、メンゴウイルス、ミデルブルグウイルス、搾乳者結節
 ウイルス、ミンク腸炎ウイルス、マウスの微小ウイルス、MLV関連ウイルス、MMウイ
 ルス、モコラウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、サルBウイルス
 、サルボックスウイルス、モノネガウイルス、麻疹ウイルス、マウントエルゴンコモリ
 ウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス
 、マウスKウイルス、マウス白血病ウイルス、マウス乳腺腫瘍ウイルス、マウス微小ウイ
 ルス、マウス肺炎ウイルス、マウス灰白髄炎ウイルス、マウスポリオーマウイルス、マウ
 ス肉腫ウイルス、マウスボックスウイルス、モザンビークウイルス、ムカンボウイルス、
 粘膜病ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、ネズミ科ベータヘルペスウイルス1型、ネズ
 ミ科サイトメガロウイルス2型、マウスサイトメガロウイルス群、マウス脳脊髄炎ウイル
 ス、マウス肝炎ウイルス、マウス白血病ウイルス、マウス結節誘発ウイルス、マウスポリ
 オーマウイルス、マウス肉腫ウイルス、ムーロメガロウイルス、マリーバレー脳炎ウイル
 ス、粘液腫ウイルス、ミクソウイルス、多形性ミクソウイルス、多形性ミクソウイルス、
 ナイロビヒツジ病ウイルス、ナイロウイルス、ナニルナウイルス、ナリバウイルス、デュ
 モウイルス、ニースリングウイルス、ネルソン湾ウイルス、神経向性ウイルス、新世界ア

10

20

30

40

50

レナウイルス、新生児肺炎ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ニパウイルス、非細胞変性ウイルス、ノーウォークウイルス、核多角体病ウイルス（NPV）、ニップルネックウイルス、オニオンニオンウイルス、オッケルボウイルス、腫瘍ウイルス、腫瘍ウイルス様粒子、オンコルナウイルス、オルビウイルス、オルフウイルス、オロポーチウイルス、オルトヘパドナウイルス、オルトミクソウイルス、オルトボックスウイルス、オルトレオウイルス、オロンゴ、ヒツジパピローマウイルス、ヒツジカタル熱ウイルス、ヨザルヘルペスウイルス、パリアンウイルス、パピローマウイルス、ワタウサギパピローマウイルス、パポバウイルス、パラインフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス1型、パラインフルエンザウイルス2型、パラインフルエンザウイルス3型、パラインフルエンザウ

10

イルス4型、パラミクソウイルス、パラボックスウイルス、パラワクシニアウイルス、パルボウイルス、パルボウイルスB19、パルボウイルス群、ペスチウイルス、フレボウイルス、アザラシジステンパーウイルス、ピコドナウイルス、ピコルナウイルス、ブタサイトメガロウイルスーハトボックスウイルス、ピリーウイルス、ピクサナウイルス、マウス肺炎ウイルス、肺炎ウイルス、灰白髄炎ウイルス、ポリオウイルス、ポリドナウイルス、多面体ウイルス、ポリオーマウイルス、ポリオーマウイルス、ウシポリオーマウイルス、オナガザルポリオーマウイルス、ヒトポリオーマウイルス2型、マカク属サルポリオーマウイルス1型、マウスポリオーマウイルス1型、マウスポリオーマウイルス2型、ヒヒポリオーマウイルス1型、ヒヒポリオーマウイルス2型、ワタウサギポリオーマウイルス、ポンギンヘルペスウイルス1型、ブタ流行性下痢ウイルス、ブタ赤血球凝集性脳脊髄炎ウイルス、ブタパルボウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、ブタC型ウイルス、ボックスウイルス、ボックスウイルス、痘瘡ボックスウイルス、プロスペクトヒルウイルス、プロウイルス、偽牛痘ウイルス、仮性狂犬病ウイルス、オウムボックスウイルス、ウズラボックスウイルス、ウサギ線維腫ウイルス、ウサギ腎臓空胞化ウイルス、ウサギパピローマウイルス、狂犬病ウイルス、アライグマパルボウイルス、アライグマボックスウイルス、ラニケートウイルス、ラットサイトメガロウイルス、ラットパルボウイルス、ラットウイルス、ラウシャーウイルス、組換えワクシニアウイルス、組換えウイルス、レオウイルス、レオウイルス1型、レオウイルス2型、レオウイルス3型、爬虫類C型ウイルス、呼吸器感染ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、呼吸器ウイルス、細網内皮症ウイルス、ラブドウイルス、ラブドウイルスカルピア、ラディノウイルス、ライノウイルス、リジディオウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ライリーウイルス、牛痘ウイルス、RNA腫瘍ウイルス、ロスリバーウイルス、ロタウイルス、ルージョールウイルス、ラウス肉腫ウイルス、風疹ウイルス、麻疹ウイルス、ルビウイルス、ロシア秋季脳炎ウイルス、SA11サルウイルス、SA2ウイルス、サビアウイルス、サギヤマウイルス、サイミリンヘルペスウイルス1型、唾液腺ウイルス、サシチヨウバエ熱ウイルス群、サンジンバウイルス、SARSウイルス、SDAV（唾液腺涙腺炎ウイルス）、アザラシボックスウイルス、セムリキ森林ウイルス、ソウルウイルス、ヒツジボックスウイルス、ショープ線維腫ウイルス、ショープ乳頭腫ウイルス、サル泡沫状ウイルス、サルA型肝炎ウイルス、サルヒト免疫不全ウイルス、サル免疫不全ウイルス、サルパラインフルエンザウイルス、サルT細胞リンパ球指向性ウイルス、シミアンウイルス、シミアンウイルス40、シンプレックスウイルス、シンノンブレウイルス、シンドビスウイルス、天然痘ウイルス、南アメリカ出血熱ウイルス、スズメボックスウイルス、スプマウイルス、リス線維腫ウイルス、リスザルレトロウイルス、SSV1ウイルス群、STLV（サルTリンパ球指向性ウイルス）I型、STLV（サルTリンパ球指向性ウイルス）II型、STLV（サルTリンパ球指向性ウイルス）III型、丘疹口内炎ウイルス、下顎ウイルス、ブタアルファヘルペスウイルス1型、ブタヘルペスウイルス2型、スイボックスウイルス、沼地熱ウイルス、ブタボックスウイルス、スイスマウス白血病ウイルス、TACウイルス、タカリベウイルス群、タカリベウイルス、タナボックスウイルス、タテラボックスウイルス、テンチレオウイルス、タイラ

20

30

40

50

一脳脊髄炎ウイルス、タイラーウイルス、トゴトウイルス、トッタパレイヤンウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、チオマンウイルス、トガウイルス、トロウイルス、腫瘍ウイルス、ツパイアウイルス、シチメンチョウ鼻気管炎ウイルス、シチメンチョウポックスウイルス、C型レトロウイルス、D型オンコウイルス、D型レトロウイルス群、潰瘍性疾患ラブドウイルス、ウナウイルス、ウクニエミウイルス群、ワクシニアウイルス、空胞化ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、水痘ウイルス、バリコラウイルス、大痘瘡ウイルス、痘瘡ウイルス、バシングシュー病ウイルス、V E Eウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳脊髄炎ウイルス、ベネズエラ出血熱ウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ベシクロウイルス、ビリユイスクウイルス、毒ヘビレトロウイルス、ウイルス出血性敗血症ウイルス、ビスナマエディウイルス、ビスナウイルス、ハタネズミポックスウイルス、V S V（水疱性口内炎ウイルス）、ウォーラルウイルス、ウォリゴウイルス、イボウイルス、W E Eウイルス、西ナイルウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳脊髄炎ウイルス、ワタロアウイルス、冬季嘔吐症ウイルス、ウッドチャックB型肝炎ウイルス、ウーリーモンキー肉腫ウイルス、創傷腫瘍ウイルス、W R S Vウイルス、ヤバサル腫瘍ウイルス、ヤバウイルス、ヤタポックスウイルス、黄熱ウイルス、及びヤグボダノバックウイルスによって引き起こされる感染症を治療することができる。

10

【0307】

抗癌活性

様々な態様において、対象における癌を治療するための方法を提供し、本方法は、そのような治療を必要とする対象に有効量の構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIの化合物、または表31に提供される化合物を投与することを含む。さらなる態様において、構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIを有する化合物、または表31に提供される化合物を使用して、癌を治療するための薬剤を製造することができる。

20

【0308】

ある特定の態様において、本開示は、対象における腫瘍細胞成長を阻害するための方法を提供し、本方法は、そのような治療を必要とする対象に有効量の構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIの化合物、または表31に提供される化合物を投与することを含む。さらなる態様において、腫瘍は、乳房、肺、甲状腺、リンパ節、腎臓、尿管、膀胱、卵巣、精巣、前立腺、骨、骨格筋、骨髓、胃、食道、小腸、結腸、直腸、脾臓、肝臓、平滑筋、脳、脊髄、神経、耳、目、鼻咽頭、中咽頭、唾液腺、または心臓組織に由来し得る。

30

【0309】

さらなる実施形態において、腫瘍は、乳癌、アントル細胞リンパ腫（*antle cell lymphoma*）、腎細胞癌、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、肉腫、横紋筋肉腫、卵巣癌、子宮内膜腫瘍、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞癌、扁平上皮癌、大細胞癌、及び腺癌、肺癌、結腸癌、大腸腫瘍、KRAS突然変異型大腸腫瘍、胃癌、肝細胞腫瘍、肝臓腫瘍、原発性黒色腫、脾臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、過誤腫（*hamaroma*）、血管筋脂肪腫（*angiomyelolipoma*）、TSC関連及び孤発性リンパ管平滑筋腫症、カウデン病（多発性過誤腫症候群）、硬化性血管腫、ポイツージェガス症候群（PJS）、頭頸部癌、神経線維腫症、黄斑変性症、黄斑浮腫、骨髄性白血病、全身性エリテマトーデス、ならびに自己免疫リンパ球増殖性症候群（ALPS）からなる群から選択される癌である。

40

【0310】

ある特定の態様において、本開示は、対象における脾臓癌を治療するための方法を提供し、本方法は、そのような治療を必要とする対象に有効量の構造I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIの化合物、または表31に提供される化合物を投与することを含む。

【0311】

50

ある特定の態様において、本開示は、対象における結腸癌を治療する方法を提供し、本方法は、そのような治療を必要とする対象に有効量の構造 I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIの化合物、または表31に提供される化合物を投与することを含む。

【0312】

急速に増殖する癌細胞は、脂肪酸合成経路を活性化して、膜組み立て及び酸化代謝に必要な高濃度の脂質を供給する (Flavin, R. et al. (2010) *Future Oncology*, 6 (4) : 551-562)。脂肪酸合成阻害剤は、前臨床癌モデルにおけるインビボ活性を実証している (Orita, H. et al. (2007) *Clinical Cancer Research*, 13 (23) : 7139-7145 及び Puig, T. et al. (2011) *Breast Cancer Research*, 13 (6) : R131)。さらに、脂肪酸合成は、新血管形成を支援し、この経路の阻害剤は、血管形成インビトロモデルにおける活性を有する (Browne, C. D., et al. (2006) *The FASEB Journal*, 20 (12) : 2027-2035)。

【0313】

代謝性障害における有用性

様々な態様において、本開示の化合物は、代謝性疾患の治療に有用である。FASNは、グルコース、脂質、及びコレステロール代謝の調節に関与することが実証されている。FASNの肝臓特異的不活性化を有するマウスは、ゼロ脂肪食を与えられない限り、正常な生理機能を有し、この場合、低血糖症及び脂肪肝を発症するが、これら両方ともに食事性脂肪で改善される (Chakravarty, M. V., et al. (2005) *Cell Metabolism* 1 : 309-322)。高フルクトース食を与えられたdb/+マウスは、FASNの共有結合性阻害剤であるプラテンシマイシンで28日間処置されたときに、肝臓トリグリセリド濃度の低下及びインスリン感受性の改善を呈する (Wu, M. et al. (2011) *PNAS* 108 (13) : 5378-5383)。環境グルコース濃度もプラテンシマイシンでの処置後にdb/dbマウスにおいて低下する。これらの結果は、FASNを阻害することにより、糖尿病及び関連代謝性障害の動物モデル治療的に関連性のある利益をもたらし得るという証拠を提供する。したがって、開示されるFASN阻害剤は、これらの系の調節不全を特徴とする障害の治療に有用である。例としては、脂肪症及び糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0314】

薬学的組成物、製剤、投与経路、及び有効用量

本開示の化合物を含む薬学的組成物も本明細書に提供される。

【0315】

様々な態様において、本開示は、構造 I、II、III、IIIb、IIIc、IV、V、及びVIの化合物のうちのいずれか1つと、薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0316】

ある特定の態様において、本開示は、表31の化合物のうちのいずれか1つと、薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0317】

本開示の化合物は、薬学的組成物、例えば、経口（例えば、口腔及び舌下）、直腸、経鼻、局所、経皮パッチ、肺、膈、坐薬、もしくは非経口（例えば、筋肉内、動脈内、髄腔内、皮内、腹腔内、皮下、及び静脈内）投与に好適な薬学的組成物として、またはエアロゾル化、吸入、もしくは吹送による投与に好適な形態で投与され得る。薬物送達システムについての一般情報は、Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)) で見つけることができる。

【0318】

様々な態様において、本薬学的組成物としては、担体及び賦形剤（緩衝液、炭水化物、マンニトール、タンパク質、ポリペプチド、またはグリシン等のアミノ酸、抗酸化剤、静菌薬、キレート剤、懸濁化剤、増粘剤、及び／または防腐剤を含むが、これらに限定されない）、水、油、例えば、石油、動物油、植物油、または合成起源の油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油等、生理食塩水溶液、デキストロース水溶液、及びグリセロール溶液、香味剤、着色剤、粘着防止剤、及び他の許容される添加剤、補助剤、または結合剤、生理学的状態に近づけるために必要な他の薬学的に許容される補助物質、例えば、pH緩衝剤、等張調整剤、乳化剤、湿潤剤等が挙げられる。賦形剤の例としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、白亜、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸グリセロール、滑石、塩化ナトリウム、乾燥脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール等が挙げられる。別の態様では、本薬学的組成物は、防腐剤を実質的に含まない。別の態様では、本薬学的組成物は、少なくとも1つの防腐剤を含有する。薬学的剤形についての一般方法論は、Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999))で見つけられる。当業者に既知の任意の好適な担体を用いて本開示の薬学的組成物を投与することができるが、担体の種類は投与方法によって異なることが認識される。

10

【0319】

化合物を、周知の技法を使用してリポソーム内にカプセル封入することもできる。生分解性ミクロスフェアも本開示の薬学的組成物の担体として用いることができる。好適な生分解性ミクロスフェアは、例えば、米国特許第4, 897, 268号、同第5, 075, 109号、同第5, 928, 647号、同第5, 811, 128号、同第5, 820, 883号、同第5, 853, 763号、同第5, 814, 344号、及び同第5, 942, 252号に開示されている。

20

【0320】

化合物は、リポソームまたはミクロスフェア（または微粒子）で投与され得る。患者への投与のためにリポソーム及びミクロスフェアを調製するための方法は、当業者に周知である。米国特許第4, 789, 734号（この内容は参照により本明細書に組み込まれる）は、生物学的物質をリポソーム内にカプセル封入するための方法を記載している。本質的に、この物質は水溶液中に溶解し、必要に応じて界面活性剤に加えて適切なリン脂質及び脂質が添加され、この物質は、必要に応じて透析または超音波分解される。既知の方法の概説は、G. Gregoriadis, Chapter 14, "Liposomes," Drug Carriers in Biology and Medicine, pp. 2. sup. 87-341 (Academic Press, 1979)によって提供される。

30

【0321】

ポリマーまたはタンパク質から形成されたミクロスフェアが当業者に周知であり、胃腸管を通る通路が血流に直接入るように調整され得る。あるいは、化合物が組み込まれてもよく、ミクロスフェアまたはミクロスフェア複合体が、数日～数ヶ月の範囲の期間にわたって持続放出するように埋め込まれる。例えば、米国特許第4, 906, 474号、同第4, 925, 673号、及び同第3, 625, 214号、ならびにJein, TIPS 19:155-157 (1998)を参照されたく、これらの内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0322】

当技術分野で周知のように、薬物の濃度が調整され、溶液のpHが緩衝され、等張性が調整されて、静脈注入に適合することができる。

【0323】

本開示の化合物は、当技術分野で周知の好適なビヒクルで滅菌溶液または懸濁液として

50

製剤化され得る。本薬学的組成物は、従来の周知の滅菌技法によって滅菌され得るか、または除菌され得る。結果として生じる水溶液は、そのまま使用するために包装され得るか、または凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥調製物が投与前に滅菌溶液と合わせられる。好適な製剤及びさらなる担体は、Remington The Science and Practice of Pharmacy (20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD)に記載されており、その教示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0324】

併用療法

上述のように、本開示は、脂質合成の複素環式モジュレータを他の治療剤と組み合わせて投与することによって、脂肪酸シンターゼ経路の調節不全を特徴とする状態（ウイルス感染症及び癌等）を治療する方法を提供する。

【0325】

本開示の化合物と同時投与され得る薬剤の選択肢は、治療される状態に少なくとも部分的に依存し得る。本開示の方法において特に使用される薬剤としては、例えば、ウイルス感染症に対して治療効果を有する任意の薬剤、例えば、炎症性状態を治療するために使用される薬物等が挙げられる。例えば、HRVの治療の場合、1つ以上の従来の抗炎症性薬物、例えば、NSAID、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、ケトプロフェン、またはアスピリンが本開示の化合物と投与され得る。インフルエンザの治療の場合、1つ以上の従来のインフルエンザ抗ウイルス剤、例えば、アマンタジン、リマンタジン、ザナミビル、及びオセルタミビルが本開示の化合物と投与され得る。HIV等のレトロウイルス感染症の治療の場合、1つ以上の従来の抗ウイルス剤、例えば、プロテアーゼ阻害剤（ロピナビル／リトナビル（Kaletra）、インジナビル（Crivivan）、リトナビル（Norvir）、ネルフィナビル（Viracept）、サキナビル硬質ゲルゲルカプセル（Invirase）、アタザナビル（Reyataz）、アンブレナビル（Agenerase）、ホスアンブレナビル（Telzir）、チプラナビル（Aptivus））、逆転写酵素阻害剤、例えば、非ヌクレオシド及びヌクレオシド／ヌクレオチド阻害剤（AZT（ジドブジン、レトロビル）、ddI（ディダノシン、Videx）、3TC（ラミブジン、Epivir）、d4T（スタブジン、Zerit）、アバカビル（Ziagen）、FTC（エムトリシタビン、Emtriva）、テノホビル（Viread）、エファビレンツ（Sustiva）、及びネビラピン（Viramune））、融合阻害剤T20（エンフビルチド、Fuzeon）、インテグラーゼ阻害剤（MK-0518及びGS-9137）、ならびに成熟阻害剤（PA-457（Bevirimat））が本開示の化合物と投与され得る。別の例として、1つ以上の栄養補助剤、例えば、ビタミンC、E、または他の抗酸化剤が本開示の化合物と投与され得る。

【0326】

ある特定の態様において、本開示の化合物は、既知の癌治療剤と投与され得る。例えば、本化合物は、パクリタキセル（Taxolとして市販されている（Bristol-Myers Squibb））、ドキソルビシン（別名Adriamycinという商標名でも知られている）、ビンクリスチン（Oncovin、Vincasar PES、及びVincrexという商標名で知られている）、アクチノマイシンD、アルトレタミン、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、ブスルファン、カバジタキセル、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシン、ドセタキセル、エビルビシン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトザントロン、オキサリプラチン、プロカルバジン、ステロイド、ストレプトゾシン、タキソテール、テモゾロミド、チオグアニン、チオテパ、トムデックス、トポテカン、トレオスルファン、UFT（ウルシルーテガフル）、ビン

10

20

30

40

50

ブラスチン、ビンデシン、免疫モジュレータを標的とする薬剤、例えば、PD-1、PD-L-1、及びIDO1、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、MPDL3280A、及びMED14736、DNA修復欠損を標的とする薬剤、例えば、オラパリブ、受容体チロシンキナーゼを標的とする薬剤、例えば、EGFR、ERBB2、c-MET、VEGFR2、及びIGFR1、例えば、エルロチニブ、ネシツムマブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラパチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、オナルツズマブ、ラムシルマブ、またはベバシズマブ、ホルモン受容体を標的とする薬剤、例えば、アンドロゲン及びエストロゲン受容体、例えば、エンザルタミド、アビラテロン、またはタモキシフェン、MAPキナーゼまたはPI3K-AKT経路を標的とする薬剤、例えば、コビメチニブ、ベムラフェニブ、及びエベロリムス、Her2 (ErbB2) 経路遮断剤、例えば、ラパチニブ、トラスツズマブ、及びカディズラ (Kadyla)、mTOR遮断剤、例えば、ララボグ (ralapog) (例えば、シロリムス)、mTORC1/mTORC1阻害剤、血管新生またはVEGFR経路遮断剤、例えば、アバスチン、ネクサバル、またはスーテント、アロマターゼモジュレータ、例えば、エキセメスタンまたはフェモラ、アンドロゲンシグナル伝達モジュレータ、例えば、エンザルタミド、ピカルタミド、及びB-Raf遮断剤、例えば、TafinlarまたはZelboraf等と投与され得る。

【0327】

本開示の化合物 (脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、阻害剤またはFASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性) と1つ以上の他の治療剤との組み合わせを投与することを含む治療方法は、様々なモル比のこれらの2つの治療剤を含み得る。例えば、他の治療剤に対して約99:1~約1:99のモル比の脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現阻害剤またはFASNタンパク質活性阻害剤が使用され得る。態様のある一部において、他の治療剤に対する脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現阻害剤またはFASNタンパク質活性阻害剤のモル比範囲は、約80:20~約20:80、約75:25~約25:75、約70:30~約30:70、約66:33~約33:66、約60:40~約40:60、約50:50、及び約90:10~約10:90から選択される。他の態様では、他の治療剤に対する脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現阻害剤またはFASNタンパク質活性阻害剤のモル比は、約1:9であってもよく、別の態様では、約1:1であってもよい。これらの2つの治療剤は、同一の投薬単位、例えば、1つのクリーム、坐薬、錠剤、カプセル、または飲料中に溶解する粉末小袋と一緒に製剤化され得るか、または各治療剤が、別個の投薬単位、例えば、2つのクリーム、坐薬、錠剤、2つのカプセル、錠剤及びその錠剤を溶解させるための液体、エアロゾルスプレー、粉末小袋及びその粉末を溶解させるための液体等で製剤化され得る。

【実施例】

【0328】

実施例1

本開示の化合物の合成

概要：記載されるすべての反応及び操作をよく換気されたヒュームフード内で実行した。高圧下または減圧下で実行される動作及び反応をブラストシールドの背後で実行した。

略語：ACN (アセトニトリル)、AcOH (酢酸)、AIBN (アゾビスイソブチロニトリル)、BF₃-Et₂O (三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート)、(Boc)₂O (ジ-tert-ブチルジカーボネート)、BuLi (ブチルリチウム)、CDI (1, 1'-カルボニルジイミダゾール)、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカーフーエン)、DCE (1, 2-ジクロロエタン)、DCM (ジクロロメタンまたは塩化メチレン)、DIEA (N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、DMA (N, N-ジメチルアセトアミド)、DMAP (4-ジメチルアミノピリジン)、DME (1, 2-ジメトキシエタン)、DMEDA (N, N'-ジメチルエチレンジアミン)、DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DPPP (1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン)、EDC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド)、EDCI (塩酸1-エチル-3-(3-ジメチル

10

20

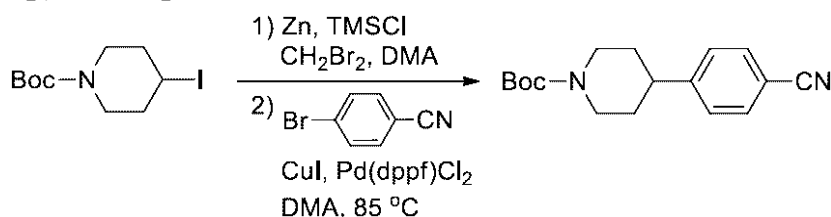
30

40

50

アミノプロピル)カルボジイミド)、EtOAc(酢酸エチル)、EtOH(エタノール)、HATU(2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、HBTU(O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートまたは2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート)、HMPA(ヘキサメチルホスホロアミド)、HOAc(酢酸)、HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、LDA(リチウムジイソプロピルアミン)、m-CPBA(3-クロロ過安息香酸)、MeOH(メタノール)、MsCl(塩化メタンスルホニル)、MsOH(メタンスルホン酸)、NaHMDS(ヘキサメチルジシラザンナトリウム)、NBS(N-ブロモスクシンイミド)、NCS(N-クロロスクシンイミド)、NIS(N-ヨードスクシンイミド)、Pd(dppf)Cl₂([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(I I))、PE(石油エーテル)、PPA(ポリリン酸)、PTAT(三臭化フェニルトリメチルアンモニウム)、PTSA(p-トルエンスルホン酸)、Py(ピリジン)、Pyr(ピリジン)、TBAF(フッ化テトラブチルアンモニウム)、TEA(トリエチルアミン)、TFA(トリフルオロ酢酸)、TFAA(トリフルオロ酢酸無水物)、THF(テトラヒドロフラン)、TMSCl(クロロトリメチルシラン)、TMSCN(シアン化トリメチルシリル)、TsOH(p-トルエンスルホン酸)。

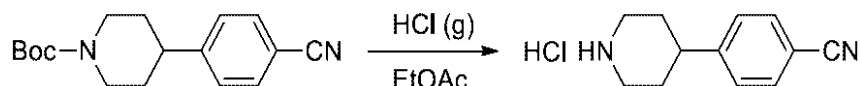
【化139】



【0329】

化合物1. 1: tert-ブチル4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した500mLの3口丸底フラスコに、DMA(53mL)中のZn(21.6g、330mmol)の懸濁液を入れた。65℃未満の温度を維持する速度で、混合物に、TMSCl/1,2-ジブromoエタン(5.8mL)の7:5v/v混合物を滴加した。混合物をさらに10分間攪拌し、次いで、DMA(122mL)中のtert-ブチル4-ヨードピペリジン-1-カルボキシレート(68.7g、220mmol)の溶液を40~45℃で滴加し、混合物を同じ温度で30分間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、攪拌を停止し、亜鉛粉末を沈殿させた。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した別の500mLの丸底フラスコに、4-ブromoベンゾニトリル(20g、110mmol)、CuI(2.1g、11mmol)、Pd(dppf)Cl₂(4.51g、5.5mmol)、及びDMA(100mL)の混合物を入れた。新たに調製された亜鉛試薬溶液を添加漏斗にデカントし、室温で混合物に滴加した。得られた混合物を85℃で4時間攪拌し、次いで、20℃まで冷却し、メチルtert-ブチルエーテル(500mL)で希釈し、1Mの塩化アンモニウム(500mL)で慎重に反応停止させた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、濾過して、固体を除去した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)で洗浄し、続いて、ブライン(3×100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:10)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、茶色油として表題化合物(20g、粗物)を得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

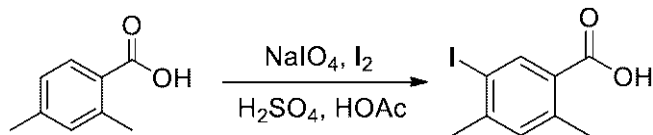
【化140】



【0330】

化合物1. 2: 4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩。500 mLの3口丸底フラスコに、酢酸エチル(200 mL)中のtert-ブチル4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物1. 1、20 g、粗物)の溶液を入れた。塩化水素(ガス)を溶液に導入し、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。固体を濾過によって回収し、次いで、酢酸エチル(100 mL)及びエーテル(100 mL)で洗浄して、白色固体として表題化合物(14 g、2つのステップで57%)を得た。

【化141】



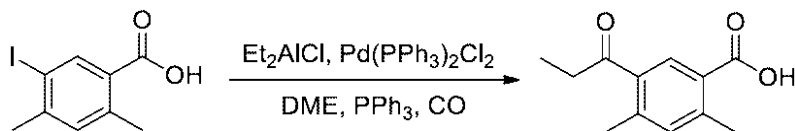
10

【0331】

化合物1. 3: 5-ヨード-2, 4-ジメチル安息香酸。酢酸(150 mL)中の2, 4-ジメチル安息香酸(20.0 g、133 mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム(14.27 g、66.72 mmol)、ヨウ素(37.25 g、146.8 mmol)、及び硫酸(1.96 g、20.0 mmol)の溶液を110℃で6時間攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水(1.2 L)で慎重に希釈した。この混合物に、飽和Na₂S₂O₃水溶液(800 mL)を慎重に添加した。得られた固体を濾過によって回収し、次いで、酢酸エチル(1.2 L)中に溶解し、飽和Na₂S₂O₃水溶液(300 mL)で洗淨し、続いて、ブライン(400 mL)で洗淨した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、エタノール:H₂O(2:1)から再結晶化し、白色固体として表題化合物(30 g、82%)を得た。

20

【化142】



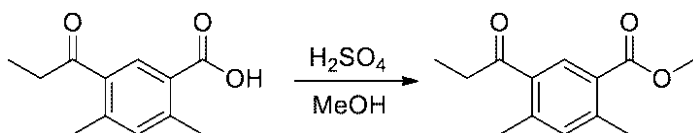
【0332】

化合物1. 4: 2, 4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸。100 mLのオートクレーブ(30気圧)に、エチレングリコールジメチルエーテル(20 mL)中の5-ヨード-2, 4-ジメチル安息香酸(化合物1. 3、2.00 g、7.24 mmol)の溶液を入れた。トリフェニルホスフィン(190 mg、0.73 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(500 mg、0.71 mmol)、及び塩化ジエチルアルミニウム(2 M、10.8 mL、21.6 mmol)を反応混合物に添加した。得られた混合物を、一酸化炭素の圧力下(ガス、30気圧)で、80℃で15時間攪拌した。(注意: 高圧で毒性の高いガス。すべての必要な安全措置を講じた)。室温に冷却した後、混合物を慎重にパージし、次いで、20 mLの水で反応停止させた。HCl水溶液(2 M)を慎重に添加し、pHを5~6に調整し、水層を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×100 mL)で洗淨し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:40~1:20)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として表題化合物(1.2 g、80%)を得た。

30

40

【化143】



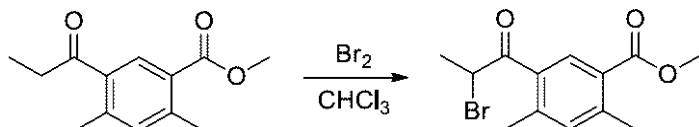
【0333】

化合物1. 5: メチル2, 4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸塩。100 mLの

50

丸底フラスコに、2, 4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸（化合物1. 4、1. 2 g、5. 8 mmol）、硫酸（1. 0 mL、19 mmol）、及びメタノール（30 mL）を慎重に添加した。得られた溶液を70℃で5時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O（50 mL）で慎重に希釈し、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。有機層を、H₂O（2×100 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：100）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として表題化合物（0. 90 g、70%）を得た。

【化144】



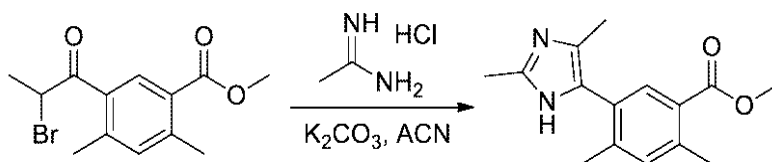
10

【0334】

化合物1. 6：メチル5-（2-ブロモプロパノイル）-2, 4-ジメチル安息香酸塩。100 mLの丸底フラスコに、クロロホルム（20 mL）中のメチル2, 4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸塩（化合物1. 5、600 mg、2. 72 mmol）の溶液を入れた。臭素（154 μL、3. 00 mmol）を添加し、得られた溶液を20℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物（1. 0 g、粗物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用了。

20

【化145】

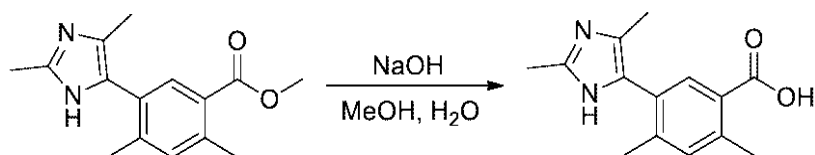


【0335】

化合物1. 7：メチル5-（2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2, 4-ジメチル安息香酸塩。丸底フラスコに、アセトニトリル（30 mL）中のメチル5-（2-ブロモプロパノイル）-2, 4-ジメチル安息香酸塩（化合物1. 6、400 mg、1. 34 mmol）の溶液を入れた。アセチミダミド（Acetimidamide）塩酸塩（260 mg、2. 75 mmol）及び炭酸カリウム（550 mg、3. 99 mmol）を添加し、得られた混合物を80℃で15時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、酢酸エチル（50 mL）で希釈し、ブライン（2×25 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチルに対して酢酸エチル／石油エーテル（1：1）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として表題化合物（0. 20 g、58%）を得た。

30

【化146】



40

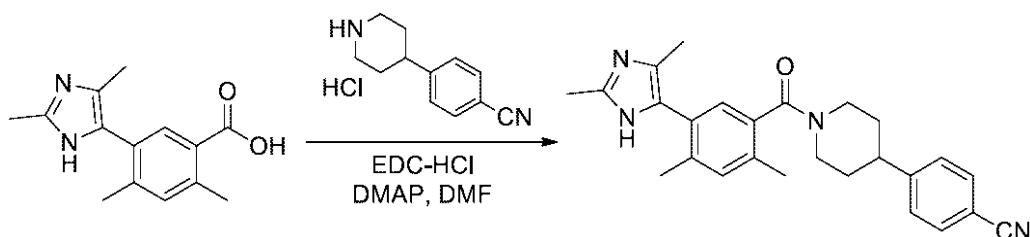
【0336】

化合物1. 8：5-（2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2, 4-ジメチル安息香酸。50 mLの丸底フラスコに、メタノール（20 mL）及びH₂O（5 mL）中のメチル5-（2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2, 4-ジメチル安息香酸塩（化合物1. 7、300 mg、1. 16 mmol）及び水酸化ナトリウム（465 mg、11. 6 mmol）を入れた。得られた溶液を55℃で4時間攪拌し

50

、次いで、室温に冷却した後、HCl水溶液（2M）を添加して、pHを5に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、メタノール（5mL）中に溶解した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色固体として表題化合物（280mg、粗物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【化147】



10

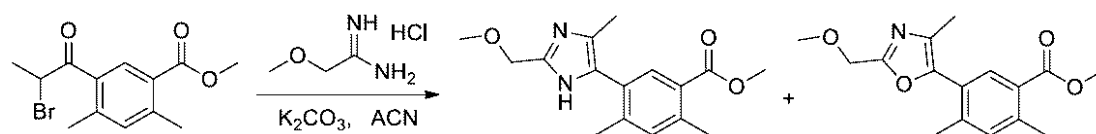
【0337】

化合物1：4-（1-（5-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2，4-ジメチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。N，N-ジメチルホルムアミド（6mL）中の5-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2，4-ジメチル安息香酸（化合物1.8、280mg、1.15mmol）、EDC・HCl（330mg、1.72mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（420mg、3.44mmol）、及びHOBt（180mg、1.33mmol）の混合物を、室温で攪拌した。5分後、4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物1.2、230mg、1.03mmol）を添加し、得られた溶液を室温で15時間攪拌し、次いで、氷水（20mL）で反応停止した。水性物を酢酸エチル（50mL）で抽出し、合わせた有機物をブライン（2×50mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件の分取-HP LCによって精製した（1#-Pre-HP LC-001（SHIMADZU））：カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム（5μm、19×150mm）であり、移動相が水と0.05% TFA及びCH₃CN（22% CH₃CN、7分で最大37%、2分で最大100%、1分で22%に低下）との相であり、検出器がWaters 2489（254及び220nm）である。純粋な化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、白色固体として表題化合物（214mg、50%）を得た。m/z（ES+）413（M+H）⁺。¹H NMR（300MHz，CD₃OD）：δ 7.68（d，J=7.8Hz，2H），7.47（d，J=8.4Hz，2H），7.36（br s，1H），7.27及び7.16（2つの一重項，回転異性体，Ar-H，1H）、～4.9-4.82（m，1H水ピークによって部分的に不明瞭），3.72-3.55（m，1H），～3.35-3.20（m，1Hメタノール溶媒ピークで部分的に重複），3.08-2.92（m，2H），2.65（s，3H），2.44及び2.34（2つの一重項，回転異性体，Ar-CH₃，3H），2.29（s，3H），2.22（s，3H），2.10-1.96（m，1H），1.93-1.53（m，3H）。

20

30

【化148】



40

【0338】

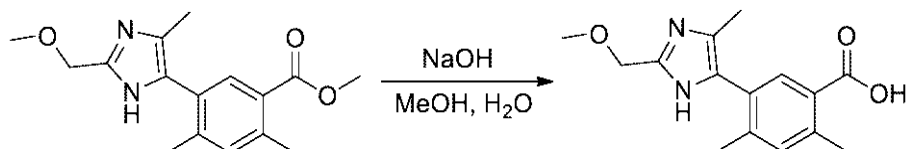
化合物2.1及び2.2：メチル5-（2-（メトキシメチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2，4-ジメチル安息香酸塩及びメチル5-（2-（メトキシメチル）-4-メチルオキサゾール-5-イル）-2，4-ジメチル安息香酸塩。100mLの丸底フラスコに、メチル5-（2-ブロモプロパノイル）-2，4-ジメチル安息香酸塩（化合物1.6、600mg、2.01mmol）、2-メトキシエタンイミドアミド塩酸塩（510mg、4.09mmol）、炭酸カリウム（840mg、6.08

50

mmol)、及びアセトニトリル(30mL)の混合物を入れた。得られた混合物を80℃で一晩攪拌し、次いで、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O(50mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機物をブライン(2×50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:2)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、両方とも黄色油としてメチル5-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物2.1)(0.11g、19%)及びメチル5-(2-(メトキシメチル)-4-メチルオキサゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物2.2)(0.30g、52%)を得た。

【化149】

10

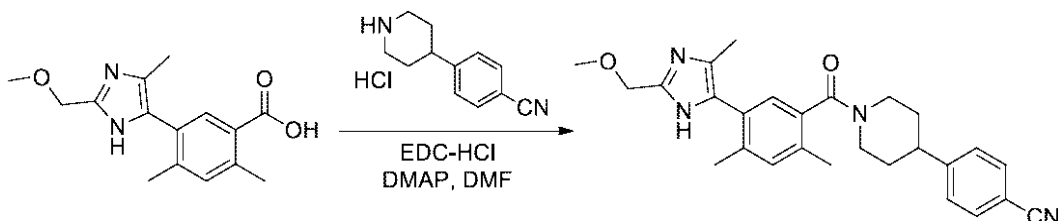


【0339】

化合物2.3: 5-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸。50mLの丸底フラスコに、メタノール(15mL)及びH₂O(5mL)中のメチル5-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物2.1、150mg、0.52mmol)の溶液を入れた。水酸化ナトリウム(280mg、7.00mmol)を添加し、得られた溶液を40℃で15時間攪拌した。室温に冷却した後、溶液を、HCl水溶液(2M)でpH5に調整し、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、メタノール(5mL)中に溶解し、固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色固体として表題化合物(140mg、粗物)を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【化150】



30

【0340】

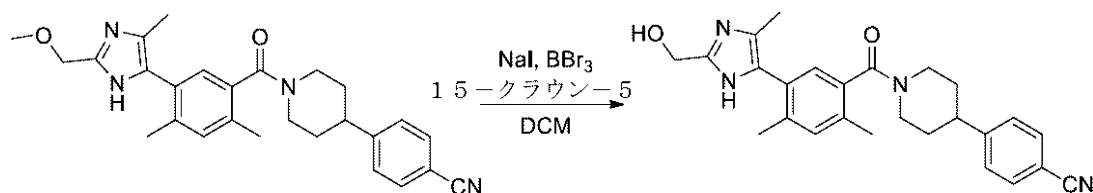
化合物2: 4-(1-(5-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中の5-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物2.3、140mg、0.51mmol)、EDC·HCl(150mg、0.78mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(190mg、1.56mmol)、及びHOBT(80mg、0.59mmol)。混合物を室温で攪拌し、次いで、15分後、4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物1.2、100mg、0.45mmol)を添加した。得られた溶液を室温で15時間攪拌し、次いで、20mLのH₂Oで反応停止させた。水性物を酢酸エチル(40mL)で抽出し、合わせた有機物をブライン(2×30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件の分取-HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム(5um、19×150mm)であり、移動相が水と0.05%TFA及びCH₃CN(23%CH₃CN、7分で最大38%、2分で最大100%、1分で23%に低下)との相であり、検出器がWaters 2489(254及び220nm)である。純粋な化合物を含む画

40

50

分を合わせ、凍結乾燥して、白色固体として表題化合物（70.4 mg、35%）を得た。

【化151】



【0341】

化合物3：4-（1-（5-（2-（ヒドロキシメチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2，4-ジメチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した50 mLの3口丸底フラスコに、4-（1-（5-（2-（メトキシメチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2，4-ジメチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル（化合物2、30 mg、0.068 mmol）、NaI（20 mg、0.13 mmol）、15-クラウン-5（30 mg、0.14 mmol）、及びジクロロメタン（10 mL）の混合物を入れた。混合物を-30℃に冷却し、三臭化ホウ素（70 mg、0.28 mmol）を添加した。得られた混合物を室温まで加温し、15時間攪拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（10 mL）の添加によって慎重に反応停止させ、得られた混合物は抽出されたジクロロメタン（2×20 mL）であった。合わせた有機物を、飽和Na₂S₂O₃水溶液（2×20 mL）で洗浄し、次いで、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件の分取-HPLCによって精製した（1#-Pre-HPLC-001（SHIMADZU））：カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム（5 μm、19×150 mm）であり、移動相が水と0.05% TFA及びCH₃CN（21% CH₃CN、8分で最大35%、2分で最大100%、1分で21%に低下）との相であり、検出器がWaters 2489（254及び220 nm）である。純粋な化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、白色固体として表題化合物（5.0 mg、17%）を得た。m/z（ES⁺）429（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：δ 7.74-7.65（m，2），7.48（d，J=8.0 Hz，2H），7.38（d，J=5.6 Hz，1H），7.29及び7.16（2つの一重項，回転異性体，Ar-H，1H），～4.9（1H水ピークによって不明瞭），3.64（app t，J=15.0 Hz，1H），～3.35-3.21（m，1Hメタノール溶媒ピークで部分的に重複），3.09-2.93（m，1H），2.45及び2.34（2つの一重項，回転異性体，Ar-CH₃，3H），2.29（s，3H），2.24（s，3H），2.09-1.97（m，1H），1.92-1.71（m，2H），1.70-1.55（m，1H）。

【化152】

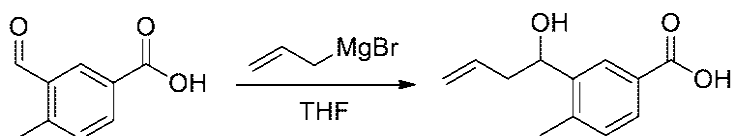


【0342】

化合物4：1：3-ホルミル-4-メチル安息香酸。テトラヒドロフラン（30 mL）中の3-ブロモ-4-メチル安息香酸（2.14 g、10.0 mmol）の攪拌溶液に、窒素下で、n-BuLi（10 mL、THF中2.5 M、25 mmol）を-78℃で滴加した。混合物を、-70℃未満で1時間攪拌し、次いで、DMF（5 mL）をゆっくりと添加した。得られた溶液を、室温までゆっくりと加温し、1時間攪拌し、次いで、水（50 mL）をゆっくりと添加することによって慎重に反応停止させた。HCl水溶液（6 M）を用いて、pHを約3～4に調整し、得られた混合物を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機物を、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮して

、黄色固体として表題化合物（1.6 g、98%）を得た。

【化153】

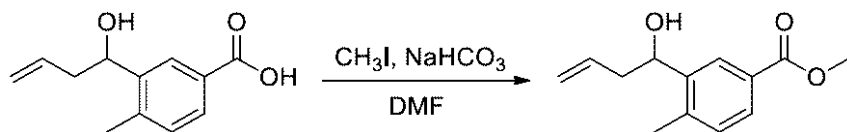


【0343】

化合物4.2: 3-(1-ヒドロキシブト-3-エン-1-イル)-4-メチル安息香酸。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100 mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（50 mL）中の3-ホルミル-4-メチル安息香酸（化合物4.1、2.00 g、12.2 mmol）の溶液を入れた。混合物を、-10~0℃に冷却し、次いで、アリルマグネシウムブロミド（Et₂O中1 M、24.4 mL、24.4 mmol）を滴加した。得られた混合物を、-10~0℃で1時間攪拌し、次いで、飽和NH₄Cl水溶液（50 mL）で慎重に反応停止させ、酢酸エチル（200 mL）で希釈した。有機層を、飽和NH₄Cl水溶液（80 mL）及びブライン（2×80 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮して、淡赤色固体として表題化合物（2.4 g、粗物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【化154】



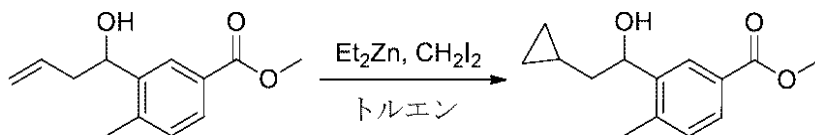
20

【0344】

化合物4.3: メチル3-(1-ヒドロキシブト-3-エン-1-イル)-4-メチル安息香酸塩。100 mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中の3-(1-ヒドロキシブト-3-エン-1-イル)-4-メチル安息香酸（化合物4.2、1.4 g、6.79 mmol）の溶液を添加した。重炭酸ナトリウム（1.14 g、13.6 mmol）及びヨウ化メチル（0.847 mL、13.6 mmol）を添加し、得られた混合物を25℃で一晩攪拌した。反応物を、飽和Na₂S₂O₃水溶液（50 mL）で反応停止させ、EtOAc（150 mL）で希釈した。有機層をブライン（3×50 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル（1:3）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として表題化合物（800 mg、53%）を得た。

30

【化155】



【0345】

化合物4.4: メチル3-(2-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-4-メチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100 mLの3口丸底フラスコに、メチル3-(1-ヒドロキシブト-3-エン-1-イル)-4-メチル安息香酸塩（化合物4.3、50 mg、0.23 mmol）の溶液を入れた。トルエン（10 mL）中のジエチル亜鉛（トルエン中1 M）（3.45 mL、3.45 mmol）を添加し、混合物を0~5℃に冷却し、次いで、ジヨードメタン（924 mg、3.45 mmol）を滴加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、1 MのHCl水溶液（50 mL）で慎重に反応停止させ、MTBE（50 mL）で希釈した。水相をMTBE（3×20 mL）で抽出し、合わせた有機物を、飽和重炭酸ナトリウム（2×20 mL）、ブライン（2×20 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル（1:3）でシリカゲルクロマトグラフィー

40

50

によって精製して、黄色油として表題化合物（40 mg、74%）を得た。

【化156】

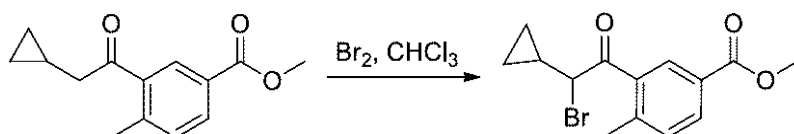


【0346】

化合物4.5：メチル3-（2-シクロプロピルアセチル）-4-メチル安息香酸塩。100 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン（30 mL）中のメチル3-（2-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル）-4-メチル安息香酸塩（化合物4.4、200 mg、0.85 mmol）の溶液を入れた。この後、デスマーチンペルヨージナン（721 mg、1.70 mmol）を室温で少量ずつに分けて添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次いで、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（30 mL）で反応停止させた。得られた混合物をDCM（3×20 mL）で抽出し、合わせた有機物を、ブライン（2×20 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：5）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として表題化合物（150 mg、75%）を得た。

10

【化157】



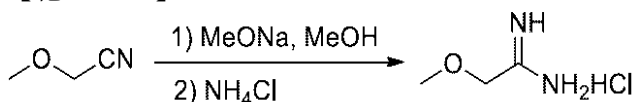
20

【0347】

化合物4.6：メチル3-（2-ブロモ-2-シクロプロピルアセチル）-4-メチル安息香酸塩。100 mLの丸底フラスコに、クロロホルム（15 mL）中のメチル3-（2-シクロプロピルアセチル）-4-メチル安息香酸塩（化合物4.5、150 mg、0.65 mmol）の溶液を入れた。クロロホルム（2 mL）中の臭素（40 μL 、0.78 mmol）を、反応混合物に滴加した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物（200 mg、粗物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

30

【化158】

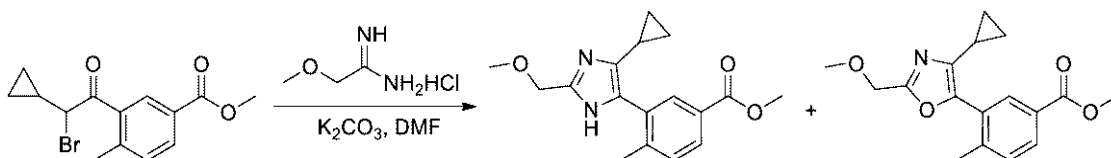


【0348】

化合物4.7：2-メトキシアセチミダミド塩酸塩。250 mLの丸底フラスコに、メタノール（60 mL）中の2-メトキシアセトニトリル（6.00 g、84.4 mmol）の溶液を入れた。ナトリウムメトキシド（860 mg、15.9 mmol）を添加し、混合物を室温で40時間攪拌した。次いで、塩化アンモニウム（4.52 g、84.5 mmol）を添加し、混合物を40℃で12時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、 H_2O （20 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×20 mL）で洗浄した。水性物を減圧下で濃縮して、黄色固体として表題化合物（5 g、粗物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

40

【化159】

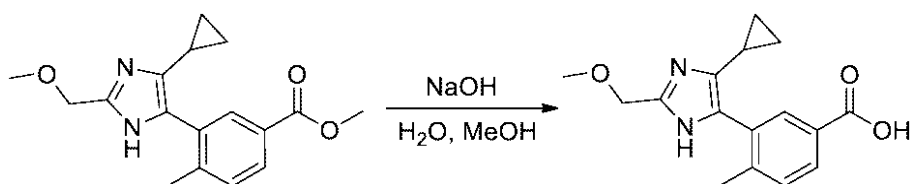


【0349】

50

化合物 4. 8 及び化合物 4. 9: メチル 3- (4-シクロプロピル-2- (メトキシメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸塩及びメチル 3- (4-シクロプロピル-2- (メトキシメチル) オキサゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸塩。不活性素素雰囲気下でパージ及び維持した 100 mL の丸底フラスコに、メチル 3- (2-ブromo-2-シクロプロピルアセチル) -4-メチル安息香酸塩 (化合物 4. 6、150 mg、0. 48 mmol)、2-メトキシアセチイミダミド塩酸塩 (化合物 4. 7、90 mg、0. 72 mmol)、炭酸カリウム (200 mg、1. 44 mmol)、及び N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) を入れた。得られた混合物を 80 °C で 3 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。混合物を、ブライン (3×30 mL) 及び水 (3×30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1: 2) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、両方とも黄色油としてメチル 3- (4-シクロプロピル-2- (メトキシメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸塩 (化合物 4. 8) (30 mg、21%) 及びメチル 3- (4-シクロプロピル-2- (メトキシメチル) オキサゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸塩 (化合物 4. 9) (60 mg、41%) を得た。

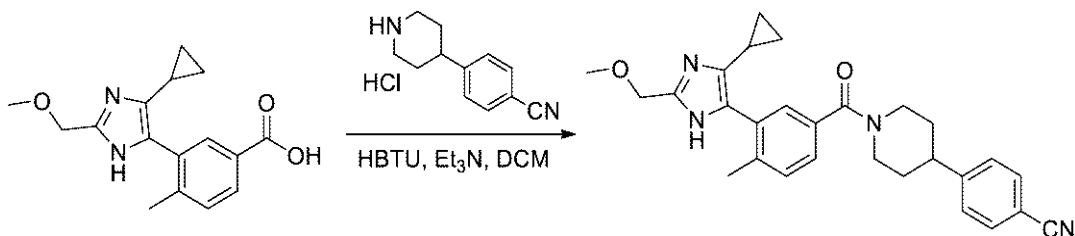
【化 160】



【0350】

化合物 4. 10: 3- (4-シクロプロピル-2- (メトキシメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸。丸底フラスコに、メタノール (5 mL) 中のメチル 3- (4-シクロプロピル-2- (メトキシメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸塩 (化合物 4. 8、35 mg、0. 12 mmol) を入れ、水 (0. 3 mL) 中の水酸化ナトリウム (9. 6 mg、0. 24 mmol) を、反応混合物に添加した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、水 (5 mL) で希釈した。HCl 水溶液 (6 M) を慎重に添加し、pH を 1~2 に調整し、混合物をジクロロメタン (4×10 mL) で抽出した。合わせた有機物を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物 (30 mg、粗物) を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【化 161】



【0351】

化合物 4: 4- (1- (3- (4-シクロプロピル-2- (メトキシメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンズニトリル。丸底フラスコに、ジクロロメタン (5 mL) 中の 3- (4-シクロプロピル-2- (メトキシメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸 (化合物 4. 10、30 mg、0. 10 mmol) の溶液を入れた。HBTU (76 mg、0. 20 mmol)、4- (ピペリジン-4-イル) ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 1. 2、35 mg、0. 15 mmol、1. 50 当量)、及びトリエチルアミン (28 µL、0. 20 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、DCM (30 mL) で希

10

20

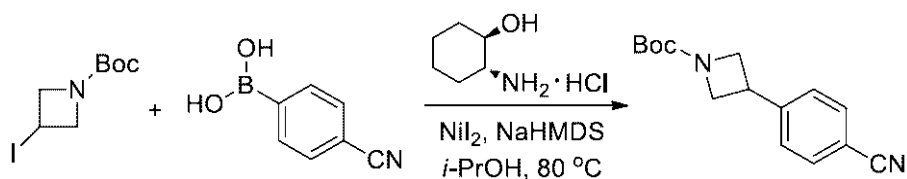
30

40

50

釈し、水（ $3 \times 15 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件の分取-HPLCによって精製した（1#-Pre-HPLC-001（SHIMADZU））：カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム（ $5 \mu\text{m}$ 、 $19 \times 150 \text{ mm}$ ）であり、移動相が水と $0.05\% \text{ TFA}$ 及び CH_3CN （ $25.0\% \text{ CH}_3\text{CN}$ 、7分で最大 38.0% 、3分で最大 100.0% 、1分で 25.0% に低下）との相であり、検出器がWaters 2489（ 254 及び 220 nm ）である。純粋な化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、白色固体として表題化合物（ 5.9 mg 、 12% ）を得た。 m/z （ ES^+ ） 455 （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。 ^1H NMR（ 400 MHz 、 CDCl_3 ）： δ 7.69 （ d 、 $J=8.0 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 7.59 – 7.53 （ m 、 2 H ）、 7.53 – 7.47 （ m 、 3 H ）、 ~ 4.9 – 4.75 （ m 、 1 H 水ピークによって部分的に不明瞭）、 4.72 （ s 、 2 H ）、 3.99 – 3.85 （ m 、 1 H ）、 3.52 （ s 、 3 H ）、 ~ 3.3 （ m 、 1 H メタノール溶媒ピークで部分的に重複）、 3.08 – 2.93 （ m 、 2 H ）、 2.37 （ s 、 3 H ）、 2.08 – 1.93 （ m 、 1 H ）、 1.93 – 1.65 （ m 、 4 H ）、 1.02 – 0.94 （ m 、 2 H ）、 0.74 – 0.68 （ m 、 2 H ）。

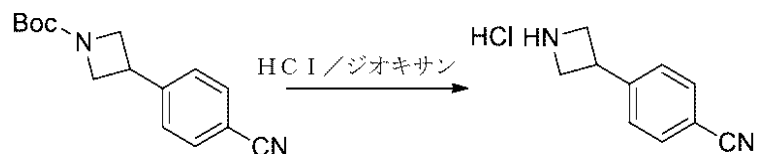
【化162】



【0352】

化合物5.1：tert-ブチル3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボキシレート。Org. Lett. 2008, 10, 3259に記載される手順を修正した手順を、以下の通りに行った。20 mLのバイアルに、（4-シアノフェニル）ボロン酸（ 1.01 g 、 6.87 mmol ）、トランス-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩（ 32 mg 、 0.21 mmol ）、ヨウ化ニッケル（II）（ 66 mg 、 0.21 mmol ）、及びヘキサメチルジシラザンナトリウム（ 1.29 g 、 7.06 mmol ）を添加した。その系を窒素でパージし、イソプロピルアルコール（ 7 mL ）で充填した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、1分間超音波処理を行った。攪拌しながら、tert-ブチル3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート（ 1.00 g 、 3.53 mmol ）を添加し、シリンジをイソプロピルアルコール（ $2 \times 500 \mu\text{L}$ ）ですすいだ。懸濁液を 80°C で1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン対 $25\% \text{ 酢酸エチル}$ ）によって精製して、淡黄色油として表題化合物を得て、これを静置して凝固させた（ 0.832 g 、 46% ）。 m/z （ ES^+ ） 203 （ $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}^+$ ）。 ^1H NMR（ 400 MHz 、 CDCl_3 ）： δ 7.65 （ d with fine str., $J=8.4 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 7.43 （ d with fine str., $J=8.4 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 4.37 （ app t , $J=8.8 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 3.98 – 3.91 （ m 、 2 H ）、 3.81 – 7.73 （ m 、 1 H ）。

【化163】

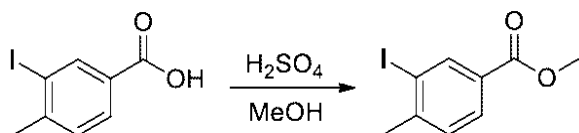


【0353】

化合物5.2：4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩。tert-ブチル3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボキシレート（化合物5.1、 100 mg 、 0.387 mmol ）を、 4 mL のバイアルに添加した。ジオキサン（ 4 M 、 $500 \mu\text{L}$ 、 2 mmol ）中の HCl を添加し、密封されていない混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、 DCM 中に溶解し、減圧下で濃縮した。

これを、DCMで2回繰り返し、あらゆる過剰なHClを取り除いて、白色粉末として表題化合物（80mg、理論により）を得た。 m/z （ES+）159（M+H）⁺。

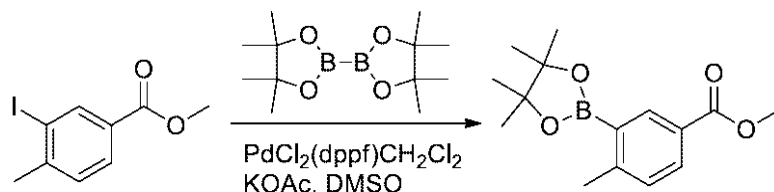
【化164】



【0354】

化合物5.3：メチル3-ヨード-4-メチル安息香酸塩。MeOH（300mL）中の3-ヨード-4-メチル安息香酸（28.0g、0.107mol）の溶液に、0℃で慎重に添加し、H₂SO₄（30mL）を濃縮した。混合物を60℃で一晩加熱し、次いで、冷却し、この溶媒を減圧下で除去した。残渣を、氷水（200mL）に慎重に注ぎ入れ、混合物を、EtOAc（500mL）で抽出した。有機物を、水（100mL）、飽和NaHCO₃（100mL）、ブライン（100mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、茶色油として表題化合物（29.0g、98%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.47（d, J=1.7Hz, 1H）, 7.90（dd, J=7.9Hz, 1.7Hz, 1H）, 7.29（d, J=7.9Hz, 1H）, 3.90（s, 2H）, 2.48（s, 3H）。

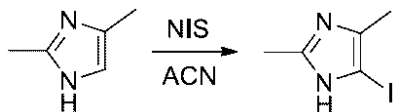
【化165】



【0355】

化合物5.4：メチル4-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸塩。DMSO（50mL）中のメチル3-ヨード-4-メチル安息香酸塩（化合物5.3、5.00g、18.1mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（5.20g、20.5mmol）、KOAc（5.33g、54.3mmol）、及びPdCl₂（dppf）·CH₂Cl₂（0.74g、0.91mmol）の混合物をアルゴンで脱気した。次いで、混合物を、アルゴン下で、80℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、次いで、EtOAc（400mL）と水（80mL）に分けた。有機相を、水（80mL）、飽和NaHCO₃水溶液（80mL）、ブライン（80mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc 20：1）で精製して、白色結晶性固体として表題化合物（3.56g、71%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.41（d, J=1.9Hz, 1H）, 7.97（dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H）, 7.23（d, J=8.0Hz, 1H）, 3.90（s, 3H）, 2.58（s, 3H）, 1.35（s, 12H）。

【化166】



【0356】

化合物5.5：5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール。NIS（14.0g、62.4mmol）を、アセトニトリル（100mL）中の2,4-ジメチル-1H-イミダゾール（5.00g、52.0mmol）の溶液に少量ずつに分けて添加した。混合物を80℃で16時間加熱し、次いで、室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、

10

20

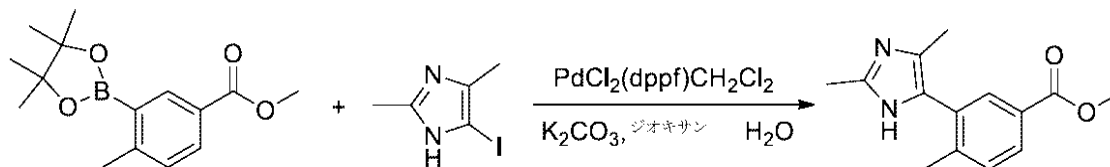
30

40

50

残渣を、EtOAc (300 mL) と水 (80 mL) に分けた。有機層を、飽和チオ硫酸ナトリウム (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc (1:1) 対 EtOAc 中 10% MeOH) によって精製して、淡黄色固体として表題化合物 (8.56 g, 74%) を得た。m/z (ES+) 223 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

【化167】



10

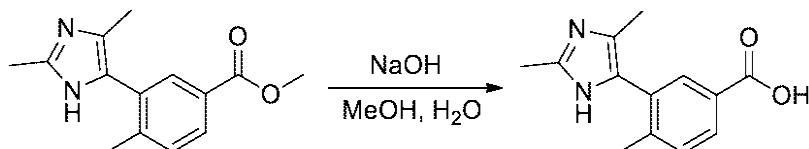
【0357】

化合物 5.6: メチル 3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。メチル 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5.4、3.56 g、12.9 mmol)、5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5.5、3.43 g、15.4 mmol)、K₂CO₃ (5.33 g、38.6 mmol)、及び PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (1.05 g、1.29 mmol) を、丸底フラスコに添加した。フラスコをアルゴンでパージし、次いで、ジオキサン (70 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、混合物を 90℃ で 16 時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、さらなる K₂CO₃ (1M、25 mL、25.0 mmol) 及び触媒 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (1.0 g、1.2 mmol) を添加した。混合物を 90℃ でさらに 10 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、Celite (登録商標) を通して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、0℃ に冷却し、HCl 水溶液 (2M) で pH 3~4 に酸性化した。酸性混合物を EtOAc (150 mL) で洗浄し、次いで、水酸化ナトリウム水溶液 (2M) で水性物質を pH 10~11 に調整し、EtOAc (5×200 mL) で抽出した。合わせた有機相を、乾燥させ (MgSO₄)、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 (DCM 対 DCM 中 5% MeOH) によって精製して、高粘度茶色油として表題化合物 (2.42 g、77%) を得た。m/z (ES+) 245 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.87 (m, 2H), 7.31 (d with fine str, J=8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

20

30

【化168】



【0358】

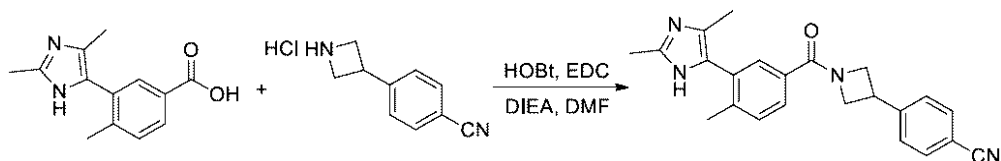
化合物 5.7: 3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。MeOH (5 mL) 中のメチル 3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 5.6、0.66 g、2.7 mmol) の溶液に、NaOH 水溶液 (2M、4.8 mL、9.6 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、有機溶媒を減圧下で除去した。水性残渣を 0℃ に冷却し、HCl 水溶液 (1M) で pH 3~4 に酸性化した。混合物を乾燥するまで濃縮し、DCM (20 mL) 中の 5% メタノールを残渣に添加した。混合物を室温で 5 分間攪拌し、溶液から固体 (無機塩) を濾過した。濾液を濃縮して、茶色発泡体として表題化合物 (0.484 g、67%) を得た。m/z (ES+) 231 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (br s, 1H), 14.16 (br

40

50

s, 1H), 13.11 (br s, 1H), 7.97 (dd, J=8.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

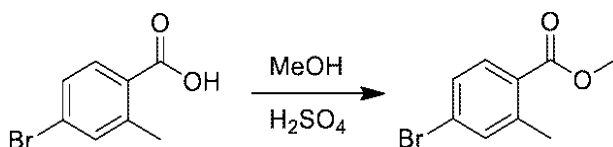
【化169】



【0359】

化合物5：4-(1-(3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。DMF (8 mL) 中の3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物5.7、0.484 g、2.10 mmol)、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2、0.41 g、2.10 mmol)、HOBT (0.085 g、7.40 mmol)、及びEDCI (0.603 g、3.15 mmol)の混合物に、DIEA (1.09 mL、6.3 mmol)を添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、EtOAc (300 mL)と水 (30 mL)に分けた。有機層をブライン (3×30 mL)で洗浄し、合わせた水相をEtOAc (2×50 mL)で逆抽出した。すべての有機抽出物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc対EtOAc中5% MeOH)によって精製して、白色固体として表題化合物(0.35 g、45%)を得た。m/z (ES⁺) 371 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d with fine str., J=8.4 Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.44 (d with fine str., J=8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.77-4.56 (m, 2H), 4.35-4.18 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

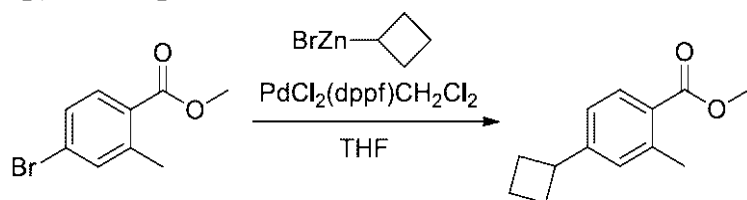
【化170】



【0360】

化合物6.1：メチル4-ブロモ-2-メチル安息香酸塩。メタノール (25 mL) 中の4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (5.11 g、23.8 mmol、1.0当量)の溶液に、約3分間にわたり(微発熱性)、ウルフリッ酸 (ulfuric acid) (2.0 mL)を滴加した。得られた混合物を4時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) (注意-著しいガス発生)に慎重に反応停止させ、ジクロロメタン (200 mL×1、次いで50 mL×1)で抽出した。合わせた有機相をブライン/飽和NaHCO₃ (9:1)の混合物 (50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、無色油として表題化合物 (5.28 g、97%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

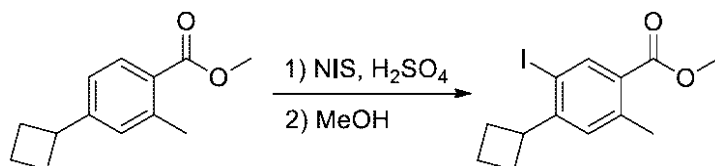
【化 1 7 1】



【0 3 6 1】

化合物 6. 2：メチル 4-シクロブチル-2-メチル安息香酸塩。シクロブチル亜鉛（
I I）ブロミド（50 mL、THF 中 0. 5 M、25. 0 mmol）を、メチル 4-プロ
モ-2-メチル安息香酸塩（化合物 6. 1、5. 2 g、22. 7 mmol）及び PdCl
₂（dppf）・CH₂Cl₂（1. 85 g、2. 27 mmol）の混合物に添加した。
混合物を脱気し、フラスコをバルーンを通してアルゴンで充填した。混合物を、アルゴン
下で、65℃で 24 時間加熱し、次いで、0℃で冷却し、水（10 mL）で慎重に反応停
止させた。混合物を、EtOAc（200 mL）で希釈し、水、次いでブラインで洗浄し
、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー（ヘキサン：EtOAc 30：1～20：1）を用いて精製して、透
明な油として表題化合物（4. 1 g、89%）を得た。¹H NMR（400 MHz, C
DCl₃）δ 7. 86（d, 1H）, 7. 12–7. 02（m, 2H）, 3. 88（s,
3H）, 3. 59–3. 48（m, 1H）, 2. 59（s, 3H）, 2. 35（m, 2H
, 2. 22–1. 96（m, 3H）, 1. 86–1. 84（m, 1H）。
10
20

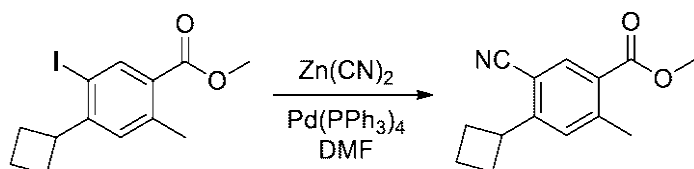
【化 1 7 2】



【0 3 6 2】

化合物 6. 3：メチル 4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩。N-ヨ
ードスクシンイミド（3. 52 g、15. 6 mmol）を、濃硫酸（25 mL）中のメチ
ル 4-シクロブチル-2-メチル安息香酸塩（化合物 6. 2、3. 2 g、15. 6 mmol）
の溶液に 0℃で少量ずつに分けて添加した。混合物が非常に高粘度性になるまで、混
合物を 0℃で 30 分間、室温で 2 時間攪拌した。混合物を、0℃に再冷却し、MeOH（
30 mL）をゆっくりと慎重に添加した。混合物を 60℃で 2 時間加熱した。室温に冷却
した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、氷水（100 mL）に注ぎ入れた。混合物を Et
OAc（2x）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン、次いで、1 M の NaHCO₃
水溶液（注意—著しいガス発生）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮
した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc 30：1
～20：1）によって精製して、淡黄色油として表題化合物（4. 17 g、81%）を得
た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8. 33（s, 1H）, 7. 14（s
, 1H）, 3. 87（s, 3H）, 3. 67–3. 54（m, 1H）, 2. 57（s, 3
H）, 2. 51–2. 40（m, 2H）, 2. 14–1. 97（m, 3H）, 1. 82–
1. 79（m, 1H）。
30
40

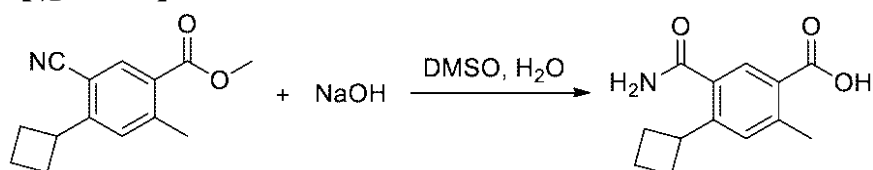
【化 1 7 3】



【0 3 6 3】

化合物 6. 4 : メチル 5-シアノ-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸塩。DMF (30 mL) 中のメチル 4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩 (化合物 6. 3、4. 17 g、12. 6 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2. 96 g、25. 2 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0. 73 g、0. 63 mmol) の混合物を脱気し、フラスコをアルゴンで充填した。混合物を、アルゴン下で、100℃で一晩加熱した。周囲温度に冷却した後、混合物を、飽和 FeSO_4 水溶液 (20 mL) で反応停止させ、 EtOAc (200 mL) で希釈した。緑色を帯びた固体を *Celite* (登録商標) を通した濾過によって除去し、濾液を、水と EtOAc に分けた。有機物を、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc 30 : 1 ~ 20 : 1) を用いて精製して、白色固体として表題化合物 (2. 55 g、88%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8. 16 (s, 1H), 7. 28 (s, 1H), 3. 90 (s, 3H), 3. 86–3. 82 (m, 1H), 2. 68 (s, 3H), 2. 55–2. 45 (m, 2H), 2. 27–2. 04 (m, 3H), 1. 89–1. 87 (m, 1H)。

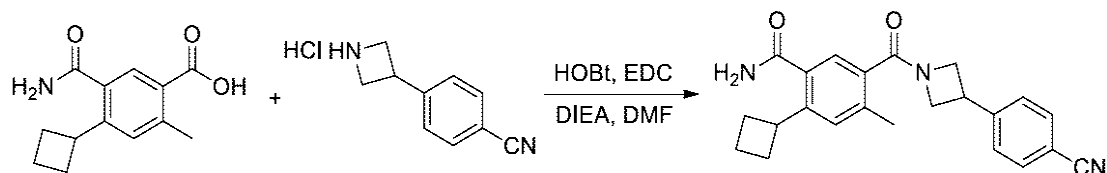
【化 174】



【0364】

化合物 6. 5 : 5-カルバモイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸。1 L の丸底フラスコに、メチル 5-シアノ-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸塩 (化合物 6. 4、12. 00 g、52. 3 mmol) を添加し、DMSO (100 mL) 中に溶解した。攪拌しながら、水酸化ナトリウム水溶液 (1M、260 mL、260 mmol) を慎重に添加し、混合物を窒素でパージする。混合物を 95℃で 13 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。溶液をジエチルエーテル (100 mL) で洗浄し、HCl 水溶液 (1M) をゆっくりと添加し、続いて、 H_3PO_4 水溶液 (1M) をゆっくりと添加することによって、塩基性水溶液を pH 約 2 に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、次いで、恒量になるまで乾燥させて、白色粉末として表題化合物 (11. 68 g、96%) を得た。 m/z (ESI) 232 ($\text{M}-\text{H}$)⁻。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 12. 75 (br s, 1H), 7. 75 (s, 1H), 7. 74 (br s, 1H), 7. 34 (br s, 1H), 7. 28 (s, 1H), 3. 90 (app p, $J=9.0$ Hz, 1H), 2. 56 (s, 3H), 2. 32–2. 20 (m, 2H), 2. 16–2. 02 (m, 2H), 2. 00–1. 87 (m, 1H), 1. 82–1. 71 (m, 1H)。

【化 175】



【0365】

化合物 6 : 5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルベンズアミド。4 mL のバイアルに、4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2、27 mg、約 90% 純度、0. 13 mmol)、HOBT (20 重量% H_2O) (22 mg、0. 13 mmol)、EDC (27 mg、0. 14 mmol) を添加した。DMF (500 μL) 中の 5-カルバモイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸 (化合物 6. 5、28 mg、0. 12 mmol) の溶液を添加し、続いて、DIEA (83 μL 、0. 48 mmol) を添加した。混合物を密

10

20

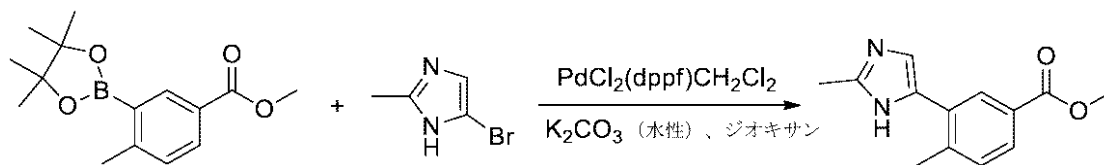
30

40

50

閉し、室温で18時間攪拌した。さらなるアミン(3mg、約0.015mmol)及びEDC(5mg、約0.026mmol)を添加し、混合物を室温でさらに27時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(5mL)で希釈し、ブライン(8mL)で洗浄した。水性物を酢酸エチル(2mL)で抽出し、合わせた有機物をブライン、1Mの NaH_2PO_4 、飽和 NaHCO_3 、及びブライン(各7mL)で洗浄した。最後のブライン洗浄後に、生成物が溶液から沈殿し始めたため、有機物をDCM(3mL)及びMeOH(約200 μ L)で希釈した。有機物を、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、 Et_2O (1.5mL)で粉碎し、濾過し、 Et_2O (0.5mL)で洗浄して、オフホワイト色の粉末として表題化合物(41.4mg、92%)を得た。 m/z (ES+) 374 ($M+H$)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d with fine str., $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d with fine str., $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.67–4.57 (m, 1H), 4.39–4.30 (m, 1H), 4.28–4.18 (m, 1H), 4.00–3.86 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42–2.31 (m, 2H), 2.19–1.96 (m, 3H), 1.88–1.77 (m, 1H)。

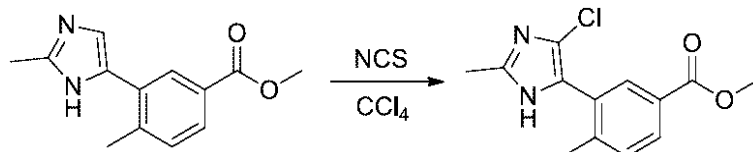
【化176】



【0366】

化合物7.1: メチル4-メチル-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩。ジオキサン(20mL)中のメチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4、600mg、2.17mmol)の溶液に、2-メチル-4-ブロモイミダゾール(419mg、2.6mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (180mg、0.22mmol)を添加した。混合物をアルゴンで脱気し、10分間攪拌し、次いで、炭酸カリウム水溶液(1M、10mL、10mmol)を添加し、混合物を90℃で18時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を EtOAc で希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過した。有機相を、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc 中0~5%MeOH)によって精製して、発泡体として表題化合物(324mg、65%)を得た。 m/z (ES+) 231 ($M+H$)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.30 (br s, 1H), 7.86 (dd, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

【化177】



【0367】

化合物7.2: メチル3-(5-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4-メチル安息香酸塩。四塩化炭素(30mL)中のメチル4-メチル-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩(化合物7.1、317mg、1.38mmol)の溶液に、NCS(184mg、1.38mmol)を添加した。混合物を、50℃で16時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(M

10

20

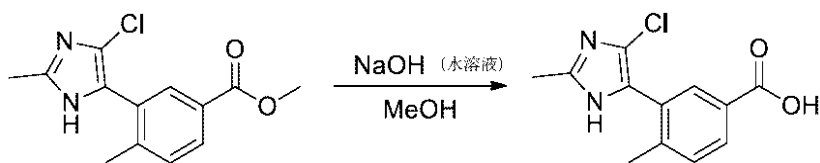
30

40

50

g SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50% EtOAc)によって精製して、固体として表題化合物(300 mg、82%)を得た。 m/z (ES+) 265 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (br s, 1H), 8.01–7.87 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

【化178】



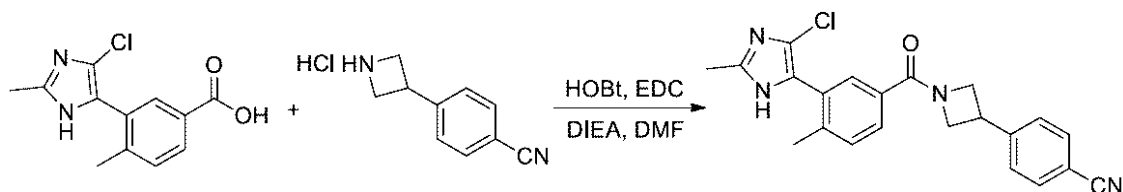
10

【0368】

化合物7.3: 3-(5-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4-メチル安息香酸。メタノール(2 mL)及びNaOH水溶液(2 M、0.2 mL、0.4 mmol)中のメチル3-(5-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4-メチル安息香酸塩(化合物7.2、10 mg、0.038 mmol)の混合物を、50℃で16時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、pH約3~4が得られるまで、HCl水溶液(2 M)を残渣に添加した。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物及び塩の混合物であった白色固体を得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。 m/z (ES-) 249 (M-H)⁻。

20

【化179】



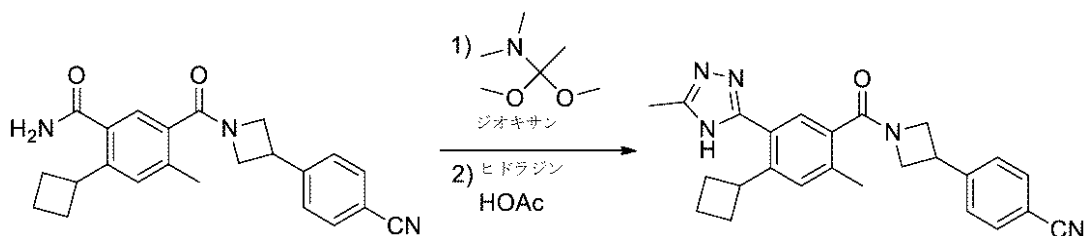
【0369】

化合物7.4: (1-(3-(4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。DMF(1 mL)中の3-(5-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4-メチル安息香酸(化合物7.3、約0.038 mmol)、4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物5.2、8.6 mg、0.044 mmol)、EDCI(12 mg、0.063 mmol)、HOBT(8 mg、0.044 mmol)、及びDIEA(28 μ l、0.16 mmol)の混合物を、室温で16時間攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を、ブライン(どのくらいの量)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル分取TLC(DCM中8% MeOH)によって精製して、発泡体として表題化合物(2.8 mg、2つのステップで19%)を得た。 m/z (ES+) 391 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.62 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.54–7.40 (m, 3H), 7.37 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.80–4.58 (m, 2H), 4.41–4.19 (m, 2H), 4.03–3.92 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

30

40

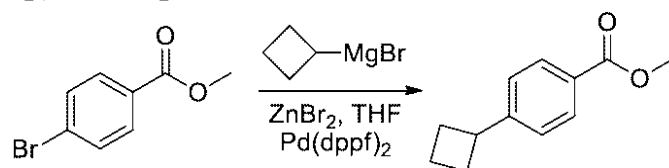
【化180】



【0370】

化合物8：4-（1-（4-シクロブチル-2-メチル-5-（5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。4 mLのバイアルに、5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-シクロブチル-4-メチルベンズアミド（化合物6、39 mg、0.104 mmol）、ジオキサン（200 μ L）、及び1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルエタンアミン（76 μ L、0.52 mmol）を添加した。混合物を90℃で3時間加熱し、次いで、室温に冷却した。酢酸（42 μ L、0.73 mmol）及びヒドラジン水和物（30 μ L、0.62 mmol）を添加し、混合物を90℃で1時間攪拌した。混合物をDCM（5 mL）で希釈し、NaH₂PO₄水溶液（1 M、5 mL）、次いで、飽和NaHCO₃水溶液（5 mL）で洗浄した。有機物を、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（DCM/8% MeOH）によって精製して、白色粉末として表題化合物（18.7 mg、43%）を得た。m/z（ES+）412（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）： δ 7.65（d with fine str., J=8.4 Hz, 2H）, 7.57（s, 1H）, 7.39（d with fine str., J=8.4 Hz, 2H）, 7.29（s, 1H）, 4.61（app t, J=9.6 Hz, 1H）, 4.39（app t, J=8.8 Hz, 1H）, 4.27-4.18（m, 1H）, 4.17-4.07（m, 1H）, 4.02-3.94（m, 1H）, 3.94-3.84（m, 1H）, 2.50（s, 3H）, 2.48（s, 3H）, 2.25-2.11（m, 2H）, 2.11-1.88（m, 3H）, 1.82-1.71（m, 1H）。

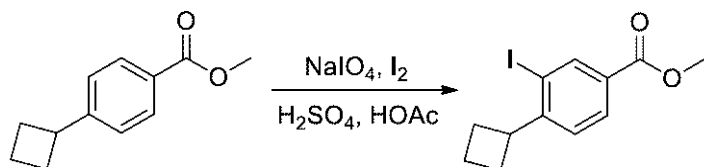
【化181】



【0371】

化合物9.1：メチル4-シクロブチル安息香酸塩。THF（500 mL）中のZnBr₂（83.0 g、369 mmol）の攪拌混合物に、窒素下で、20分間にわたり、ブromo（シクロブチル）マグネシウム（242 mL、363 mmol、THF中1.5 M）の溶液を0℃で滴加した。得られた混合物を-40℃に冷却し、Pd（dppf）Cl₂（2.00 g、2.73 mmol）及びメチル4-ブromo安息香酸塩（20.0 g、93.0 mmol）を添加した。得られた混合物を、窒素下で、-40℃で1時間攪拌し、次いで、飽和NH₄Cl水溶液（500 mL）で慎重に反応停止させた。混合物を、酢酸エチル（3×500 mL）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（3×500 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色油として表題化合物（18.0 g、粗物）を得た。

【化 1 8 2】

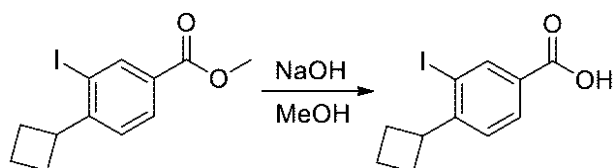


【0 3 7 2】

化合物 9. 2：メチル 4-シクロブチル-3-ヨード安息香酸塩。酢酸（30 mL）中のメチル 4-シクロブチル安息香酸塩（化合物 9. 1、2. 00 g、10. 5 mmol）の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（1. 00 g、4. 68 mmol）、ヨウ素（3. 00 g、11. 8 mmol）、及び硫酸（0. 15 g）を慎重に添加した。得られた混合物を 100 °C で一晩撹拌した。室温に冷却した後、反応物を、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（30 mL）で慎重に反応停止させ、得られた混合物を酢酸エチル（3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（3 × 20 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物（1. 50 g、45 %）を得た。

10

【化 1 8 3】

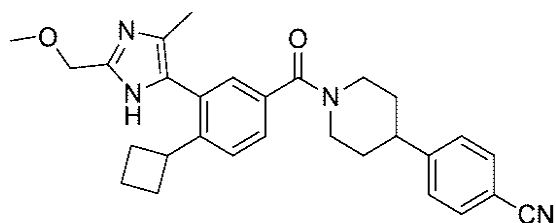


20

【0 3 7 3】

化合物 9. 3：4-シクロブチル-3-ヨード安息香酸。メタノール（100 mL）及び水（50 mL）中のメチル 4-シクロブチル-3-ヨード安息香酸塩（化合物 9. 2、11. 0 g、34. 8 mmol）及び水酸化ナトリウム（4. 00 g、100 mmol）の溶液を 50 °C で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、揮発性溶媒を減圧下で除去した。残りの水性物質を酢酸エチル（20 mL）で洗浄した。次いで、塩化水素水溶液（6 M）を用いて、水性物の pH を 3 ~ 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、白色固体として表題化合物（8. 60 g、82 %）を得た。

【化 1 8 4】



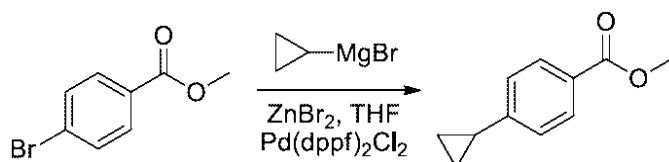
30

【0 3 7 4】

化合物 9：4-(1-(4-シクロブチル-3-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。5-ヨード-2, 4-ジメチル安息香酸（化合物 1. 3）の代わりに 4-シクロブチル-3-ヨード安息香酸（化合物 9. 3）を使用し、アセチイミダミド塩酸塩の代わりに 2-メトキシアセチイミダミド塩酸塩（化合物 4. 7）を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 469 (M+H)⁺。

40

【化 1 8 5】



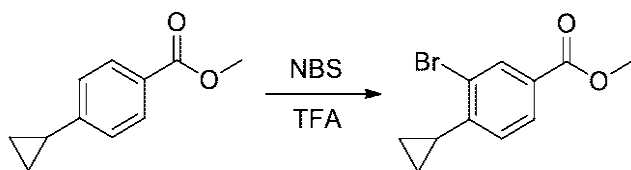
50

【0375】

化合物10. 1：メチル4-シクロプロピル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した1 Lの3口丸底フラスコに、 ZnBr_2 (41.5 g、184 mmol) 及びテトラヒドロフラン (500 mL) の溶液混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次いで、シクロプロピルマグネシウムブロミド (THF中2M) (92 mL、184 mmol) を、攪拌しながら30分間にわたり滴加した。次いで、混合物を-40℃に冷却し、 Pd(dppf)Cl_2 (3.00 g、4.1 mmol) を、1分間にわたり少量ずつに分けて添加した。THF (50 mL) 中のメチル4-ブロモ安息香酸塩 (10.0 g、46.50 mmol) を、-40℃で30分間にわたり滴加した。得られた混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。次いで、反応物を、 NH_4Cl 水溶液 (飽和、500 mL) の添加によって慎重に反応停止させた。混合物を、酢酸エチル (3×300 mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (3×300 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として石油エーテルでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として8.87 g (粗物) の表題化合物を得た。

10

【化186】



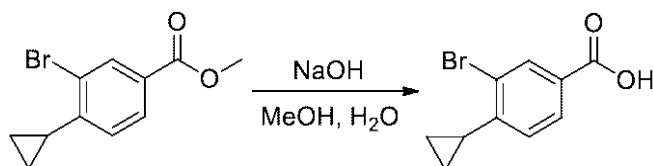
20

【0376】

化合物10. 2：メチル3-ブロモ-4-シクロプロピル安息香酸塩。50 mLの丸底フラスコに、メチル4-シクロプロピル安息香酸塩 (化合物10. 1、500 mg、2.84 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (500 mg、2.81 mmol)、及びトリフルオロ酢酸 (20 mL) の混合物を入れた。混合物を50℃で一晩攪拌し、次いで、冷却し、水 (10 mL) で慎重に反応停止させた。混合物を、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (3×30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として石油エーテルでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として0.5 g (69%) の表題化合物を得た。

30

【化187】

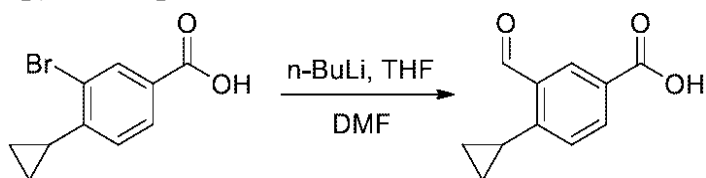


【0377】

化合物10. 3：3-ブロモ-4-シクロプロピル安息香酸。50 mLの丸底フラスコに、メタノール (10 mL) 中のメチル3-ブロモ-4-シクロプロピル安息香酸塩 (化合物10. 2、500 mg、1.96 mmol) の溶液及び水 (5 mL) 中の水酸化ナトリウム (500 mg、12.5 mmol) の溶液を入れた。得られた溶液を50℃で一晩攪拌し、次いで、揮発物を減圧下で除去した。 HCl 水溶液 (6M) を用いて、残留溶液のpHを6~7に調整した。得られた固体を濾過によって回収して、白色固体として0.3 g (63%) の表題化合物を得た。

40

【化188】



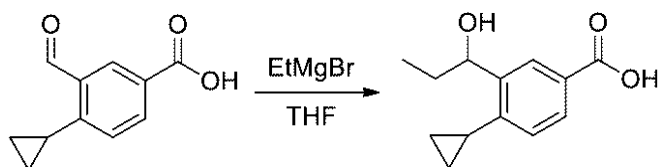
【0378】

化合物10.4：4-シクロプロピル-3-ホルミル安息香酸。不活性窒素雰囲気下でページ及び維持した100mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン／Et₂O（1：1、20mL）中の3-ブromo-4-シクロプロピル安息香酸（化合物10.3、500mg、2.07mmol）の溶液を入れた。溶液を-78℃に冷却し、次いで、n-BuLi（THF中2.5M）（1.8mL、4.5mmol）を、攪拌しながら滴加した。得られた溶液を-78℃でさらに30分間攪拌し、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド（0.49mL、6.3mmol）を、10分間にわたり滴加した。混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いで、水（100mL）で反応停止させた。HCl水溶液（6M）を用いて、溶液のpHを3～4に調整し、次いで、酢酸エチル（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（3×30mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：5）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として0.3g（76%）の表題化合物を得た。

10

20

【化189】



【0379】

化合物10.5：4-シクロプロピル-3-(1-ヒドロキシプロピル)安息香酸。窒素の不活性雰囲気下でページ及び維持され、かつTHF（60mL）を含有する250mLの3口丸底フラスコに、エチルマグネシウムブロミド（ジエチルエーテル中3M）の溶液（24.6mL、73.8mmol）を入れた。THF（40mL）中の4-シクロプロピル-3-ホルミル安息香酸（化合物10.4、3.5g、18.4mmol）の溶液を、室温で45分間にわたり滴加した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで、水／氷（50mL）で慎重に反応停止させた。混合物をEtOAc（100mL）で希釈し、有機層をNH₄Cl水溶液（飽和、2×100mL）で洗浄し、水層を合わせた。塩化水素水溶液（2M）を用いて、水相のpHを3～4に調整し、酢酸エチル（2×150mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（30mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル：PE（1：10～2：1）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として3.4g（84%）の表題化合物を得た。

30

40

【化190】



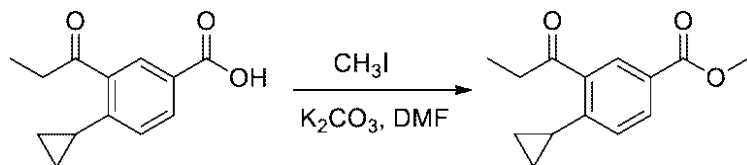
【0380】

化合物10.6：4-シクロプロピル-3-プロピオニル安息香酸。500mLの丸底フラスコに、1,2-(300mL)及びデスマーチンペルヨージナン（7.2g、16.9mmol）中の4-シクロプロピル-3-(1-ヒドロキシプロピル)安息香酸（化

50

化合物 10. 5、3. 4 g、15. 44 mmol) の混合物を入れた。混合物を室温で 1. 5 時間攪拌し、次いで、固体を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、溶離液として酢酸エチル：PE (1：9) ～メタノール／酢酸エチル (20：1) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として 2. 3 g (68%) の表題化合物を得た。

【化 191】



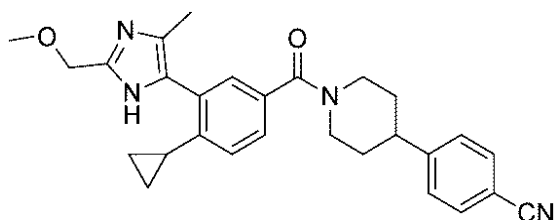
10

【0381】

化合物 10. 7：メチル 4-シクロプロピル-3-プロピオニル安息香酸塩。50 mL の丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 及び炭酸カリウム (633 mg、4. 55 mmol) 中の 4-シクロプロピル-3-プロパノイル安息香酸 (化合物 10. 6、500 mg、2. 29 mmol) の溶液を入れた。混合物を 0～5℃に冷却し、ヨードメタン (157 μL、2. 52 mmol) を滴加した。得られた混合物を 5～10℃で 1 時間攪拌し、次いで、水／氷 (80 mL) で反応停止させた。水相を、酢酸エチル (2×150 mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (20 mL)、炭酸ナトリウム (飽和、20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。薄茶色油として 400 mg (75%) の表題化合物を得た。

20

【化 192】

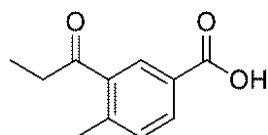


【0382】

化合物 10：4-(1-(4-シクロプロピル-3-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。メチル 2, 4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸塩 (化合物 1. 5) の代わりにメチル 4-シクロプロピル-3-プロピオニル安息香酸塩 (化合物 10. 7) を使用し、アセチイミダミド塩酸塩の代わりに 2-メトキシアセチイミダミド塩酸塩 (化合物 4. 7) を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 455 (M+H)⁺。

30

【化 193】

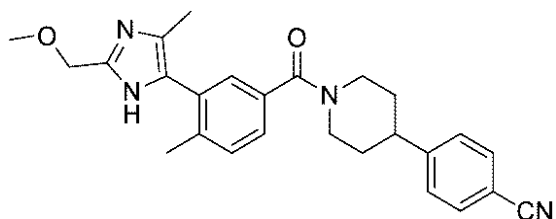


40

【0383】

化合物 11. 1：4-メチル-3-プロピオニル安息香酸。3-ブロモ-4-シクロプロピル安息香酸 (化合物 10. 3) の代わりに 3-ブロモ-4-メチル安息香酸を使用したことを除いては、化合物 10. 6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 1 9 4】

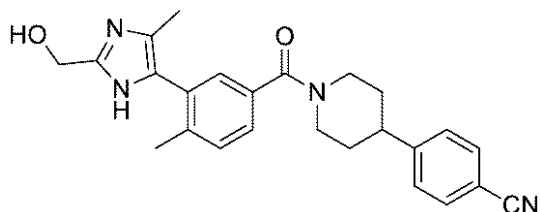


【0 3 8 4】

化合物 11：4-(1-(3-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。
2, 4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸(化合物 1. 4)の代わりに4-メチル-3-プロピオニル安息香酸(化合物 11. 1)を使用し、アセチイミダミド塩酸塩の代わりに2-メトキシアセチイミダミド塩酸塩(化合物 4. 7)を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 429 (M+H)⁺。

10

【化 1 9 5】



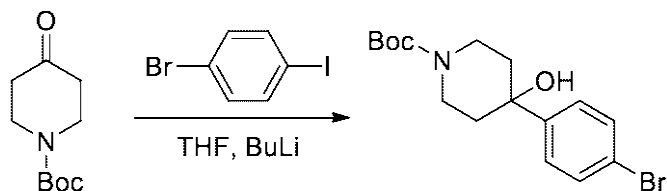
20

【0 3 8 5】

化合物 12：4-(1-(3-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。
4-(1-(5-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 2)の代わりに4-(1-(3-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 11)を使用したことを除いては、化合物 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 415 (M+H)⁺。

30

【化 1 9 6】



【0 3 8 6】

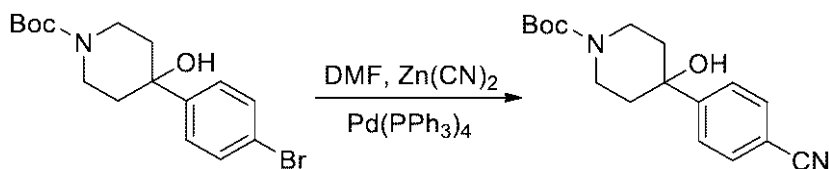
化合物 13. 1：tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート。テトラヒドロフラン(800 mL)中の1-ブロモ-4-ヨードベンゼン(93.7 g、331 mmol)の攪拌溶液に、窒素下で、ブチルリチウム溶液(150 mL、THF中2.43 M)を-78℃で30分間にわたり滴加した。得られた溶液を-78℃で2時間攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン(800 mL)中のtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(60 g、301 mmol)の溶液を、攪拌しながら-78℃で30分間にわたり滴加した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、反応物を、水(350 mL)で慎重に反応停止させた。得られた混合物を、酢酸エチル(2×400 mL)で抽出し、合わせた有機層を、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1：200～1：10)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し

40

50

て、黄色油として91g(85%)の表題化合物を得た。

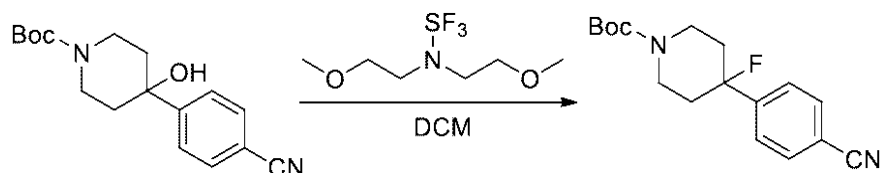
【化197】



【0387】

化合物13.2: tert-ブチル4-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート。DMF(400mL)中のtert-ブチル4-(4-
ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(化合物13.1
、36g、101mmol)、Pd(PPh₃)₄(11.7g、10.1mmol)、
及びZn(CN)₂(17.9g、152.4mmol)の混合物を、窒素下で、80℃
で一晩攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、次いで、600mLのFeSO₄(飽和水
溶液)の添加により反応物を反応停止させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激
しく攪拌し、Celite(登録商標)を通して濾過し、1MのFeSO₄、水、及び酢
酸エチルで洗浄した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2×300mL)で抽出した。合
わせた有機層を、炭酸カリウム(飽和水溶液、200mL)で洗浄し、続いて、ブライン
(200mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣
を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:200~1:5)でシリカゲルカラム
クロマトグラフィーを用いて精製して、白色固体として23g(75%)の表題化合物を
得た。

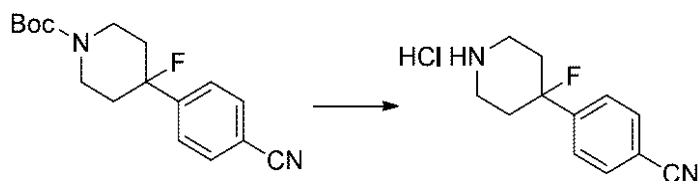
【化198】



【0388】

化合物13.3: tert-ブチル4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリ
ジン-1-カルボキシレート。ジクロロメタン(250mL)中の化合物13.2(5.
00g、16.5mmol)の攪拌溶液に、窒素下で、Deoxo-Fluor(登録商
標)(4.4g、19.9mmol)を-78℃で滴加した。得られた混合物を-78℃
で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を、重炭酸ナトリウム(飽和水溶液、50mL)
の添加によって慎重に反応停止させ、ジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。合
わせた有機層を、ブライン(150mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、
濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:30
)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、白色固体として2.5g(
35%)の表題化合物を得た。

【化199】

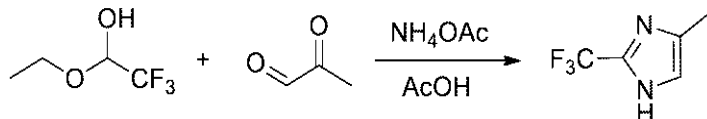


【0389】

化合物13.4: 4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩。
化合物1.1の代わりに化合物13.3を使用したことを除いては、化合物1.2の調製
のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製
した。m/z(ES+)205(M+H)⁺。¹H NMR(300MHz, CD₃OD

) : δ 7.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.55–3.32 (m, 4H), 2.58–2.40 (m, 2H), 2.28–2.22 (m, 2H)。

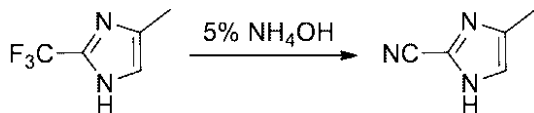
【化200】



【0390】

化合物14.1：4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した250mLの丸底フラスコに、2-オキソプロパナール(5g、27.8mmol)、酢酸(150mL)、1-エトキシ-2,2,2-トリフルオロエタノール(13.3g、83.2mmol)、及び酢酸アンモニウム(17.1g、222mmol)を入れた。混合物を110℃で18時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、水/氷(30mL)で反応停止させ、水相を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、塩化水素水溶液(5M、20mL)中に溶解し、酢酸エチル(2×50mL)で洗浄した。炭酸ナトリウムを用いて、水層のpHを8~9に調整し、次いで、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離液として酢酸エチル：PE(1：5)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、茶色油として1.2g(29%)の表題化合物を得た。

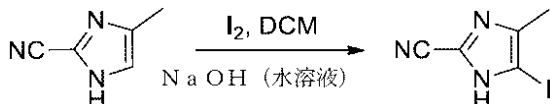
【化201】



【0391】

化合物14.2：4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した250mLの丸底フラスコに、4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(化合物14.1、800mg、5.33mmol)及び5%水酸化アンモニウム水溶液(50mL)を入れた。得られた溶液を25~30℃で40時間攪拌し、次いで、酢酸を用いて、溶液のpHを5~6に調整した。水相を、酢酸エチル(3×150mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン(2×50mL)及び Na_2CO_3 水溶液(飽和、2×20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル：PE(1：20~1：10)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として350mg(61%)の表題化合物を得た。

【化202】



【0392】

化合物14.3：5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した25mLの丸底フラスコに、4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(化合物14.2、350mg、3.27mmol)及び水酸化ナトリウム水溶液(2M、5mL)の混合物に入れ、室温で15分間攪拌した。この後、ジクロロメタン(5mL)中のヨウ素(1.25g、4.92mmol)の溶液を滴加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、次いで、水/氷(10mL)で希釈した。水層をDCM(10mL)で洗浄し、次いで、酢酸を用いて、水層をpH5~6に酸性化した。水相を、EtOAc(5×50mL)で抽出し、合わせた有機層を、

10

20

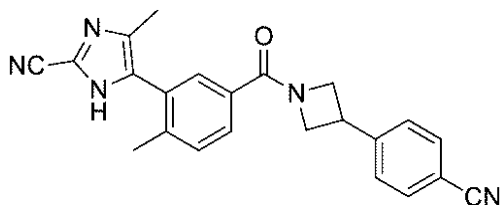
30

40

50

乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色固体として 500 mg (6%) の表題化合物を得た。

【化 203】

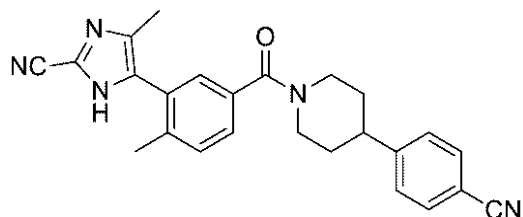


【0393】

10

化合物 14: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5. 5) の代わりに 5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (化合物 14. 3) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 382 ($M+H$)⁺。

【化 204】



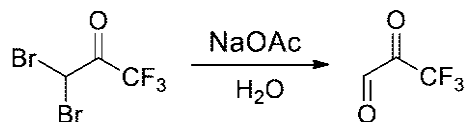
20

【0394】

化合物 15: 5-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5. 5) の代わりに 5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (化合物 14. 3) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) の代わりに 4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1. 2) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 410 ($M+H$)⁺。

30

【化 205】

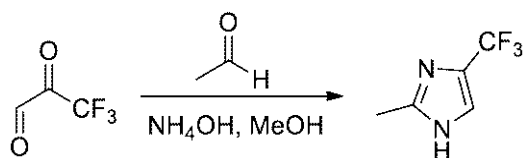


【0395】

化合物 16. 1: 3, 3, 3-トリフルオロ-2-オキソプロパナール。100 mL の丸底フラスコに、水 (50 mL) 中の 3, 3-ジブロモ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (10. 37 g、38. 43 mmol) 及び酢酸ナトリウム (12. 61 g、153. 7 mmol) の混合物に入れた。得られた溶液を 100 °C で一晩攪拌し、次いで、室温に冷却し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色油として 1. 52 g (31%) の表題化合物を得た。

40

【化 2 0 6】

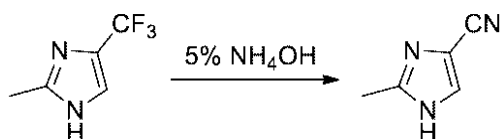


【0 3 9 6】

化合物 1 6 . 2 : 2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール。10 mL に密閉した管に、メタノール (5 mL) 中のアセトアルデヒド (296 μ L、5.29 mmol)、3, 3, 3-トリフルオロ-2-オキソプロパナール (化合物 1 6 . 1、1.0 g、7.9 mmol)、及び 25% 水酸化アンモニウム (0.8 mL) の溶液を入れた。溶液を 0℃ で 3 時間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、次いで、残渣を、水 (50 mL) で希釈した。水相を、酢酸エチル (3 $\times$ 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として 430 mg (54%) の表題化合物を得た。

10

【化 2 0 7】

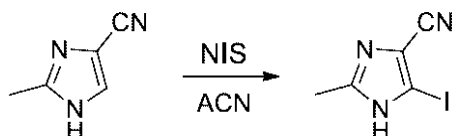


20

【0 3 9 7】

化合物 1 6 . 3 : 2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。100 mL の丸底フラスコに、5% 水酸化アンモニウム (35 mL) 中の 2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (化合物 1 6 . 2、300 mg、2.00 mmol) の溶液を入れた。得られた溶液を室温で 4 日間攪拌し、次いで、酢酸を用いて、溶液の pH を 7 に調整した。水相を酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色固体として 170 mg (79%) の表題化合物を得た。

【化 2 0 8】



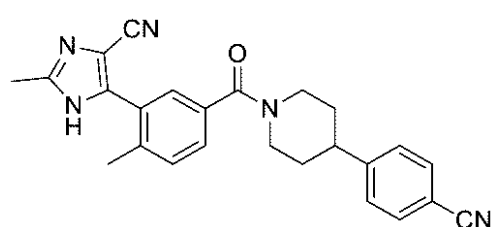
30

【0 3 9 8】

化合物 1 6 . 4 : 5-ヨード-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。25 mL の丸底フラスコに、ACN (5 mL) 中の 2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (化合物 1 6 . 3、50 mg、0.47 mmol)、N-ヨードスクシンイミド (116 mg、0.52 mmol) の混合物を入れた。得られた溶液を還流で一晩加熱し、次いで、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/2) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として 60 mg (55%) の表題化合物を得た。

40

【化 2 0 9】

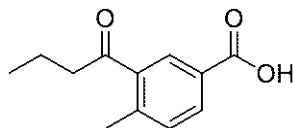


【0 3 9 9】

50

化合物 16：5-（5-（4-（4-シアノフェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール（化合物 5. 5）の代わりに5-ヨード-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル（化合物 16. 4）を使用し、4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 5. 2）の代わりに4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 1. 2）を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 410 (M+H)⁺。

【化 2 1 0】

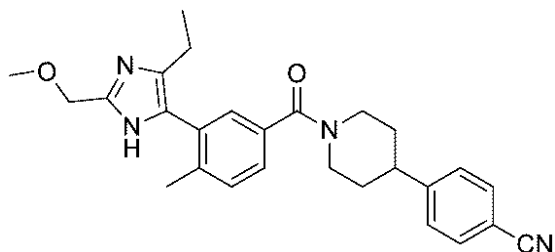


10

【0 4 0 0】

化合物 17. 1：3-ブチル-4-メチル安息香酸。3-ブロモ-4-シクロプロピル安息香酸（化合物 10. 3）の代わりに3-ブロモ-4-メチル安息香酸を使用し、エチルマグネシウムブロミドの代わりにプロピルマグネシウムブロミドを使用したことを除いては、化合物 10. 6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 2 1 1】



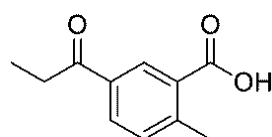
20

【0 4 0 1】

化合物 17：4-（1-（3-（4-エチル-2-（メトキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。2, 4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸（化合物 1. 4）の代わりに3-ブチル-4-メチル安息香酸（化合物 17. 1）を使用し、アセチイミダミド塩酸塩の代わりに2-メトキシアセチイミダミド塩酸塩（化合物 4. 7）を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 443 (M+H)⁺。

30

【化 2 1 2】

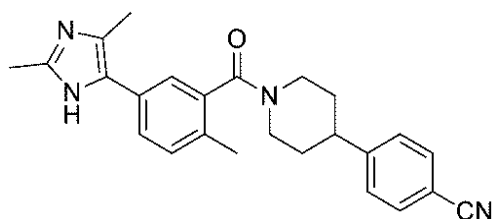


40

【0 4 0 2】

化合物 18. 1：2-メチル-5-プロピオニル安息香酸。3-ブロモ-4-シクロプロピル安息香酸（化合物 10. 3）の代わりに5-ブロモ-2-メチル安息香酸を使用したことを除いては、化合物 10. 6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 2 1 3】

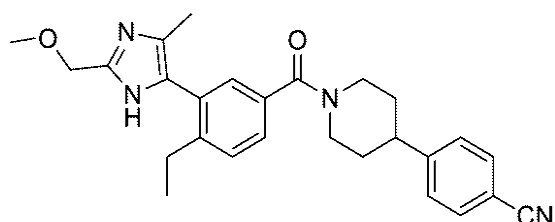


【0 4 0 3】

化合物 18：4-（1-（5-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。2，4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸（化合物 1. 4）の代わりに2-メチル-5-プロピオニル安息香酸（化合物 18. 1）を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 399 (M+H)⁺。

10

【化 2 1 4】

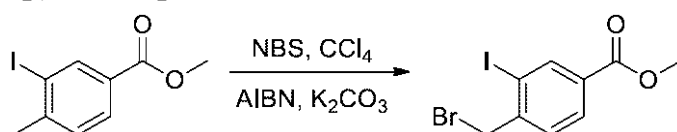


20

【0 4 0 4】

化合物 19：4-（1-（4-エチル-3-（2-（メトキシメチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）ベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。2，4-ジメチル安息香酸の代わりに4-エチル安息香酸を使用し、アセチイミダミド塩酸塩の代わりに2-メトキシアセチイミダミド塩酸塩（化合物 4. 7）を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 443 (M+H)⁺。

【化 2 1 5】



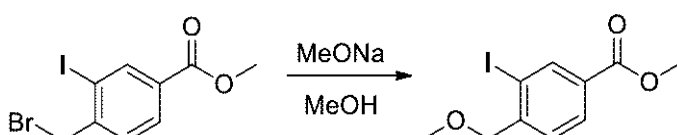
30

【0 4 0 5】

化合物 20. 1：メチル 4-（ブロモメチル）-3-ヨード安息香酸塩。100 mL の丸底フラスコに、 CCl_4 （50 mL）中のメチル 3-ヨード-4-メチル安息香酸塩（化合物 5. 3、3. 00 g、10. 9 mmol）、NBS（2. 9 g、16. 3 mmol）、アゾビスイソブチロニトリル（360 mg、2. 19 mmol）、及び炭酸カリウム（1. 65 g、11. 9 mmol）の混合物を入れた。得られた混合物を70℃で一晩攪拌し、次いで、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc（100 mL）で希釈し、混合物をブライン（2×50 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：20）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として3. 0 g（78%）の表題化合物を得た。

40

【化 2 1 6】

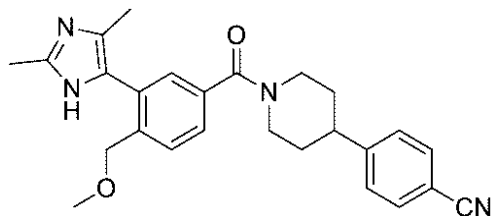


【0 4 0 6】

50

化合物 20. 2 : メチル 3-ヨード-4-(メトキシメチル)安息香酸塩。250 mL の丸底フラスコに、メタノール (100 mL) 中のメチル 4-(プロモメチル)-3-ヨード安息香酸塩 (化合物 20. 1、3.0 g、8.5 mmol) 及びナトリウムメトキシド (1.8 g、33 mmol) の混合物を入れた。得られた溶液を 50 °C で 2 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色固体として 2.0 g (77%) の表題化合物を得た。

【化 217】



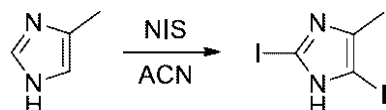
10

【0407】

化合物 20 : 4-(1-(3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(メトキシメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。メチル-3-ヨード-4-メチルベンゾエート (化合物 5. 3) の代わりにメチル 3-ヨード-4-(メトキシメチル)安息香酸塩 (化合物 20. 2) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) の代わりに 4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 1. 2) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 429 (M+H)⁺。

20

【化 218】

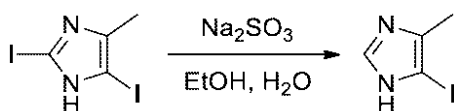


【0408】

化合物 21. 1 : 2,5-ジヨード-4-メチル-1H-イミダゾール。2,4-ジメチル-1H-イミダゾールの代わりに 4-メチル-1H-イミダゾール (2.0 g、24.4 mmol) を使用したことを除いては、化合物 5. 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、2 当量の NIS を用いて、白色固体として 4.0 g (49%) の表題化合物を得た。

30

【化 219】

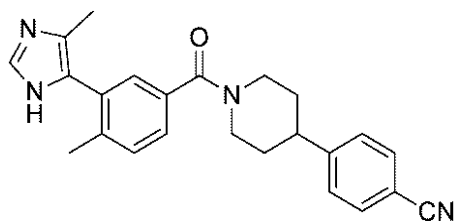


【0409】

化合物 21. 2 : 5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール。250 mL の丸底フラスコに、2,5-ジヨード-4-メチル-1H-イミダゾール (化合物 21. 1、1.0 g、3.0 mmol)、Na₂SO₃ (3.0 g、25.4 mmol)、及びエタノール/水 (20/40 mL) を入れた。得られた混合物を還流で一晩攪拌し、次いで、冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、水 (100 mL) 中に溶解し、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体として 0.60 g (96%) の表題化合物を得た。

40

【化 2 2 0】

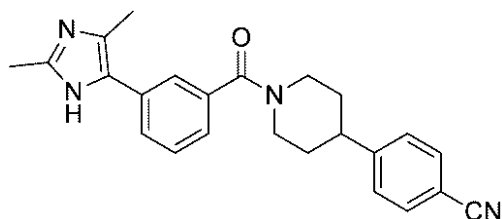


【0 4 1 0】

化合物 21：4-（1-（4-メチル-3-（4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）ベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。5-ヨード-2，4-ジメチル-1H-イミダゾール（化合物 5. 5）の代わりに5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール（化合物 21. 2）を使用し、4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 5. 2）の代わりに4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 1. 2）を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES+）385（M+H）⁺。

10

【化 2 2 1】

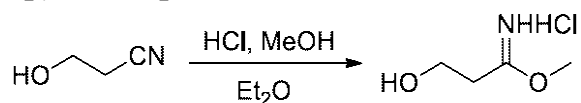


20

【0 4 1 1】

化合物 22：4-（1-（3-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）ベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。5-ヨード-2，4-ジメチル安息香酸（化合物 1. 3）の代わりに3-ヨード安息香酸を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES+）385（M+H）⁺。

【化 2 2 2】



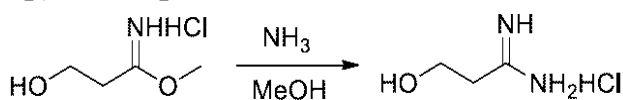
30

【0 4 1 2】

化合物 23. 1：メチル 3-ヒドロキシプロパンイミデート塩酸塩。50 mL の 3 口丸底フラスコに、エーテル（10 mL）及びメタノール（5 mL）中の 3-ヒドロキシプロパンニトリル（2.00 g、28.1 mmol）の溶液を入れた。溶液を通して発泡させることによって、HCl ガスを導入した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、得られた混合物を慎重に減圧下で濃縮した。残渣を、エーテル（2×20 mL）で洗浄し、固体を濾過によって回収して、白色固体として 1.3 g（33%）の表題化合物を得た。

40

【化 2 2 3】



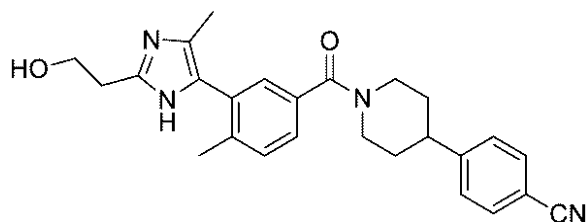
【0 4 1 3】

化合物 23. 2：3-ヒドロキシプロパンイミダミド塩酸塩。50 mL の 3 口丸底フラスコに、メタノール（5 mL）中のメチル 3-ヒドロキシプロパンカルボキシミデート塩酸塩（化合物 23. 1、2.00 g、14.3 mmol）の溶液を入れた。溶液を 0℃ に冷却し、アンモニア（ガス）を 20 分間にわたり導入した。得られた溶液を、室温で 2 時

50

間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）及び EtOAc（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、固体を濾過によって回収して、白色固体として 1.6 g （粗物）の表題化合物を得た。

【化 2 2 4】

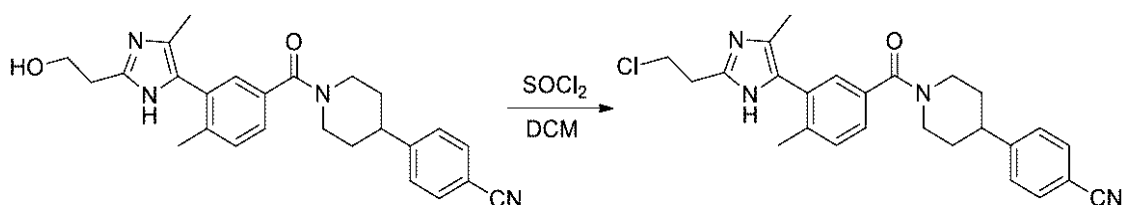


10

【0 4 1 4】

化合物 23：4-（1-（3-（2-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。2，4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸（化合物 1.4）の代わりに4-メチル-3-プロピオニル安息香酸（化合物 11.1）を使用し、アセチイミダミド塩酸塩の代わりに3-ヒドロキシプロパンイミダミド塩酸塩（化合物 23.2）を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES+） 429 （ $M+H$ ） $^+$ 。

【化 2 2 5】



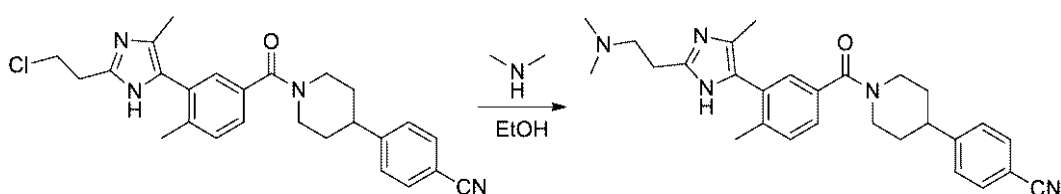
20

【0 4 1 5】

化合物 24.1：4-（1-（3-（2-（2-クロロエチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。50 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン（5 mL）中の4-（1-（3-（2-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル（化合物 23、 75 mg 、 0.18 mmol ）の溶液を入れた。塩化チオニル（ $25 \mu\text{L}$ 、 0.35 mmol ）を添加し、得られた溶液を室温で3時間攪拌した。溶媒を慎重に減圧下で除去して、黄色固体として 50 mg （粗物）の表題化合物を得た。

30

【化 2 2 6】



40

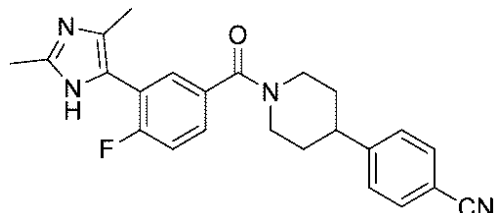
【0 4 1 6】

化合物 24：4-（1-（3-（2-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。コンデンサー付き容器に、EtOH（ 10 mL ）中の4-（1-（3-（2-（2-クロロエチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル（化合物 24.1、 26 mg 、 0.06 mmol 、 1.00 当量）の溶液を入れた。ジメチルアミン（THF 中 1 M 、 0.3 mL 、 0.3 mmol ）を添加し、混合物を窒素バルーン下で密閉した。得られた溶液を 100°C の油槽を用いて一晩攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を減圧下で濃

50

縮し、粗生成物を、以下の条件の分取-HPLCによって精製した（1#-Pre-HPLC-001（SHIMADZU））：カラムがXBridge Shield RP18 OBDカラム（5 μ m、19 * 150mm）であり、移動相が水と0.03% NH_3 H_2O 及び CH_3CN （31% CH_3CN 、7分で最大43%、0.5分で最大100%、3.5分で31%に低下）との相であり、検出器がWaters 2489（254及び220nm）である。純粋な化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、白色固体として6.3mg（24%）の表題化合物を得た。 m/z （ES+）456（M+H）⁺。

【化227】



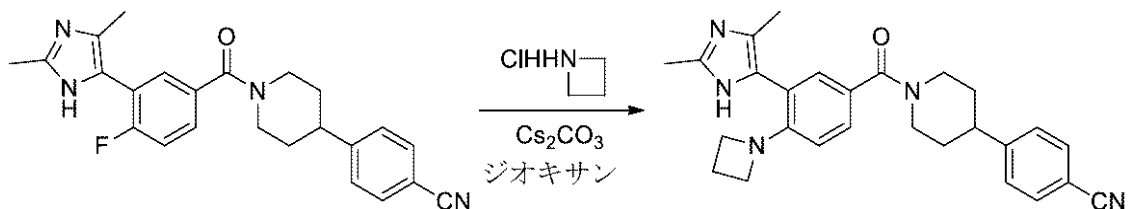
10

【0417】

化合物25.1：4-（1-（3-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-フルオロベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。2，4-ジメチル安息香酸の代わりに4-フルオロ安息香酸を使用したことを除いては、化合物1の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

20

【化228】



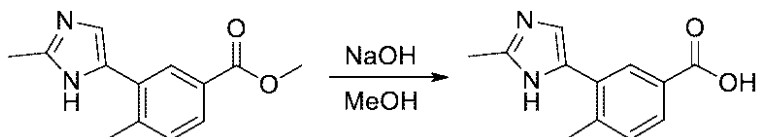
【0418】

化合物25：4-（1-（4-（アゼチジン-1-イル）-3-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）ベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。10mLの密閉した管に、1，4-ジオキサソラン（4mL）中の4-（1-（3-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-フルオロベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル（化合物25.1、200mg、0.50mmol）の溶液を入れた。アゼチジン塩酸塩（50mg、0.53mmol）及び炭酸セシウム（500mg、1.53mmol）を添加し、混合物をブラストシールドの後方で120℃で48時間攪拌した。混合物を冷却し、固体を濾過によって除去した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を、以下の条件の分取-HPLCによって精製した（1#-Pre-HPLC-001（SHIMADZU））：カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム（5 μ m、19 * 150mm）であり、移動相が水と50mmolの NH_4HCO_3 及び CH_3CN （33.0% CH_3CN 、10分で最大46.0%、3分で最大100.0%、1分で33.0%に低下）との相であり、検出器がWaters 2489（254及び220nm）である。純粋な化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、白色固体として59.6mg（27%）の表題化合物を得た。 m/z （ES+）440（M+H）⁺。

30

40

【化229】



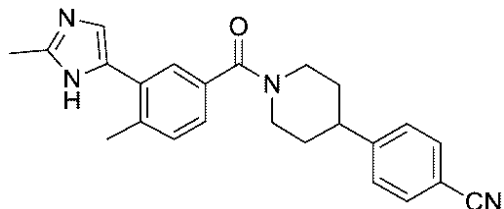
【0419】

化合物26.1：4-メチル-3-（2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）安

50

息香酸。メチル 4-メチル-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩(化合物 7. 1, 219 mg, 0.95 mmol)を、メタノール(20 mL)及び水酸化ナトリウム水溶液(5 mL, 2 M)の混合物中に溶解した。得られた溶液を 50 °C で 16 時間加熱し、次いで、反応物を室温に冷却し、有機溶媒を減圧下で除去した。HCl 水溶液(2 M)を用いて、得られた水性残渣を pH 3~4 に酸性化した。得られた固体を回収し、乾燥させて、白色固体として 128 mg (62%) の表題化合物を得た。 m/z (ES-) 215 (M-H)⁻。

【化 230】



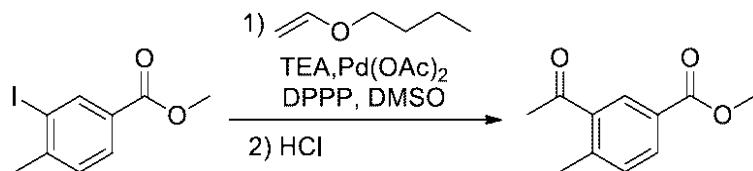
10

【0420】

化合物 26: 4-(1-(4-メチル-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 5. 7)の代わりに4-メチル-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)安息香酸(化合物 26. 1, 65 mg, 0.30 mmol)を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 5. 2)の代わりに4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 1. 2, 74 mg, 0.33 mmol)を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。79 mg (68%) の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 385 (M+H)⁺。

20

【化 231】



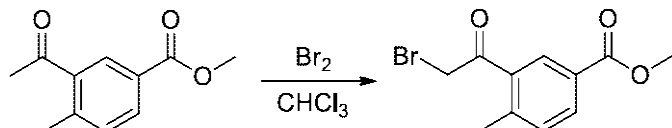
30

【0421】

化合物 27. 1: メチル 3-アセチル-4-メチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でページ及び維持した 250 mL の丸底フラスコに、DMSO (50 mL) 中のメチル 3-ヨード-4-メチル安息香酸塩(化合物 5. 3, 4.50 g, 16.3 mmol)、1-(ビニルオキシ)ブタン(4.21 mL, 32.6 mmol)、TEA (4.53 mL, 32.5 mmol)、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(672 mg, 1.63 mmol)、及び Pd(OAc)₂ (349 mg, 1.55 mmol) の混合物を入れた。混合物を 120 °C で 12 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。塩化水素水溶液(2 M)を用いて、pH を 1~2 に調整し、1 時間攪拌した。水相を酢酸エチル(3×200 mL)で抽出し、合わせた有機層を、水(100 mL)、次いで、ブライン(3×100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:50)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として 1.45 g (46%) の表題化合物を得た。

40

【化 232】

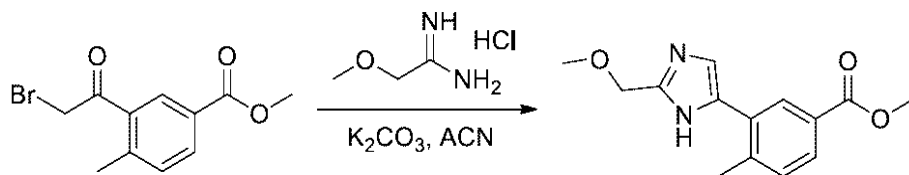


【0422】

50

化合物 27. 2 : メチル 3 - (2 - ブロモアセチル) - 4 - メチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコに、クロロホルム (4 mL) 中のメチル 3 - アセチル - 4 - メチル安息香酸塩 (化合物 27. 1、200 mg、1.04 mmol) の溶液を入れた。臭素 (53 μ L、1.04 mmol) を滴加し、溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。茶色固体として 300 mg (粗物) の表題化合物を得た。

【化 233】



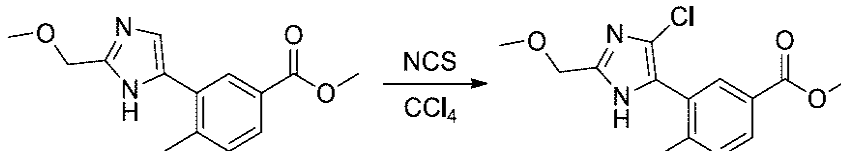
10

【0423】

化合物 27. 3 : メチル 3 - (2 - (メトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコに、ACN (5 mL) 中のメチル 3 - (2 - ブロモアセチル) - 4 - メチル安息香酸塩 (化合物 27. 2、281 mg、1.04 mmol) の溶液を入れた。2 - メトキシアセチイミダミド (化合物 4. 7、194 mg、1.56 mmol) 及び炭酸カリウム (434 mg、3.14 mmol) を添加し、得られた混合物を 80 $^{\circ}$ C で 12 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 $\times$ 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、茶色固体として 50 mg (19%) の表題化合物を得た。

20

【化 234】



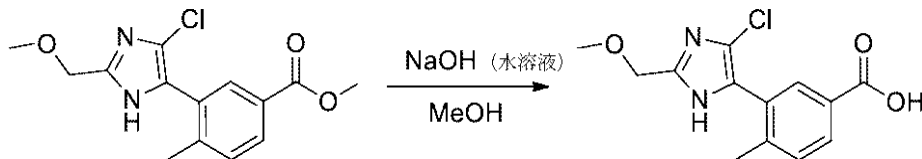
30

【0424】

化合物 27. 4 : メチル 3 - (4 - クロロ - 2 - (メトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコに、CCl₄ (20 mL) 中のメチル 3 - (2 - (メトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩 (化合物 27. 3、40 mg、0.15 mmol) 及び NCS (24.6 mg、0.18 mmol) の溶液を入れた。得られた混合物を 50 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、水 (100 mL) で反応停止させた。水相を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (3 $\times$ 30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として 30 mg (粗物) の表題化合物を得た。

40

【化 235】



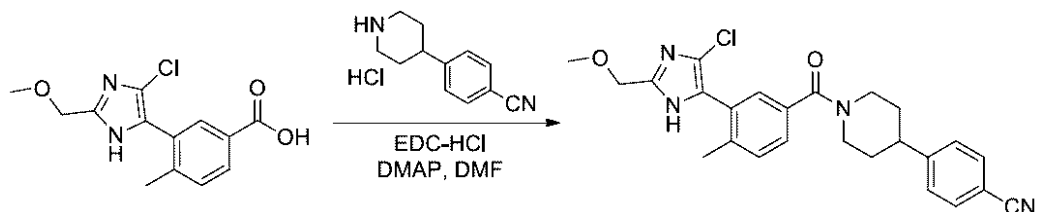
【0425】

化合物 27. 5 : 3 - (4 - クロロ - 2 - (メトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコに、メタノール / 水 (3 mL / 3 mL) 中のメチル 3 - (4 - クロロ - 2 - (

50

メトキシメチル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 4-メチル安息香酸塩 (化合物 27. 4、50 mg、0.19 mmol) 及び水酸化ナトリウム (31 mg、0.76 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。塩化水素 (6 M) を用いて、溶液の pH を1~2に調整し、次いで、減圧下で濃縮して、白色固体の HCl 塩として 150 mg (粗物) の表題化合物を得た。

【化 236】



10

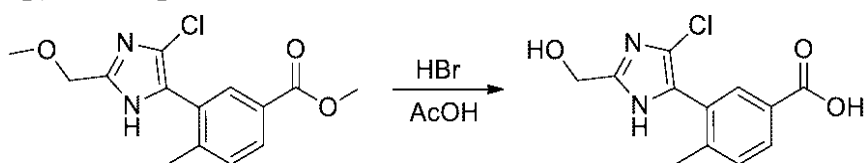
【0426】

化合物 27: 4-(1-(3-(4-クロロ-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 3-(4-クロロ-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 27. 5、20 mg、0.07 mmol) の溶液を入れた。4-ジメチルアミノピリジン (17.4 mg、0.14 mmol)、EDC・HCl (27 mg、0.14 mmol)、4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 1. 2、15.5 mg、0.07 mmol、1.00 当量) を添加し、得られた溶液を室温で12時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) で反応停止させ、酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件の分取-HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)): カラムが SunFire Prep C18 OBD カラム (5 µm、19×150 mm) であり、移動相が水と 0.05% TFA 及び CH₃CN (35% CH₃CN、7 分で最大 50%、3 分で最大 100%、1 分で 35% に低下) との相であり、検出器が Waters 2489 (254 及び 220 nm) である。純粋な化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、白色固体として 15 mg (47%) の表題化合物を得た。m/z (ES⁺) 449 (M+H)⁺。

20

30

【化 237】

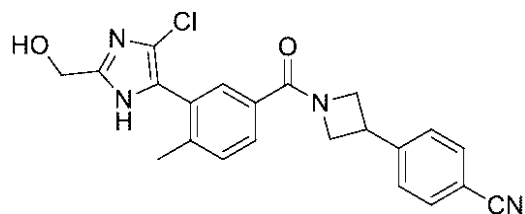


【0427】

化合物 28. 1: 3-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸。50 mL の丸底フラスコに、HBr (AcOH 中 40%) (10 mL) 中のメチル 3-(4-クロロ-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 27. 4、380 mg、1.29 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。溶液を 80 °C で一晩攪拌し、次いで、冷却し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、(水と 0.05% TFA 及び CH₃CN (3 分で 0% CH₃CN、5 分で最大 100%、1 分で 0% に低下) であり、検出器が 254 及び 220 nm である、分取 HPLC によって精製した。純生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、黄色粗油として 171 mg (50%) の表題化合物を得た。

40

【化 2 3 8】

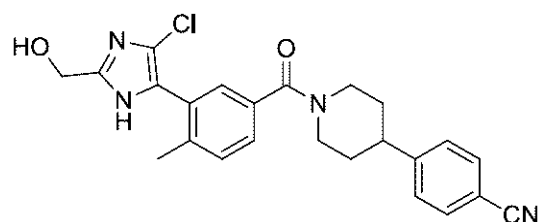


【0 4 2 8】

化合物 28：4-（1-（3-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。3-（4-クロロ-2-（メトキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物 27. 5）の代わりに3-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物 28. 1）を使用し、4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 1. 2）の代わりに4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 5. 2）を使用したことを除いては、化合物 27 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES+）407（M+H）⁺。

10

【化 2 3 9】



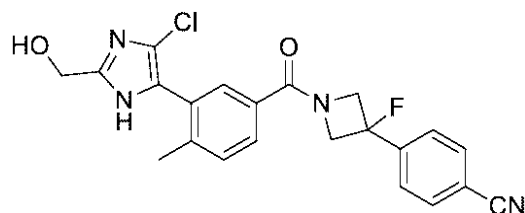
20

【0 4 2 9】

化合物 29：4-（1-（3-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。3-（4-クロロ-2-（メトキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物 27. 5）の代わりに3-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物 28. 1）を使用したことを除いては、化合物 27 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES+）435（M+H）⁺。

30

【化 2 4 0】



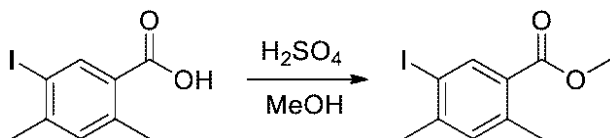
【0 4 3 0】

化合物 30：4-（1-（3-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）-3-フルオロアゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。3-（4-クロロ-2-（メトキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物 27. 5）の代わりに3-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物 28. 1）を使用し、4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 1. 2）の代わりに4-（3-フルオロアゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 43. 4）を使用したことを除いては、化合物 27 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES+）425（M+H）⁺。

40

50

【化 2 4 1】

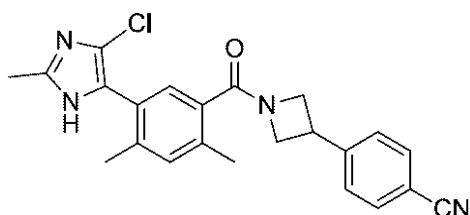


【0 4 3 1】

化合物 3 1. 1 : メチル 5-ヨード-2, 4-ジメチル安息香酸塩。メタノール (1 0 0 m L) 中の 5-ヨード-2, 4-ジメチル安息香酸 (化合物 1. 3、1 0. 0 g、3 2. 6 m m o l, 9 0 %) 及び硫酸 (1 0 m L) の溶液を、8 0 °C で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈した。得られた混合物を、水 (3 × 5 0 m L)、重炭酸ナトリウム (飽和水溶液、2 × 5 0 m L、注意 : ガス発生) で洗浄し、続いて、ブライン (2 × 5 0 m L) で洗浄した。有機相を、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、黄色油として 9. 2 g (8 8 %) の表題化合物を得た。

10

【化 2 4 2】



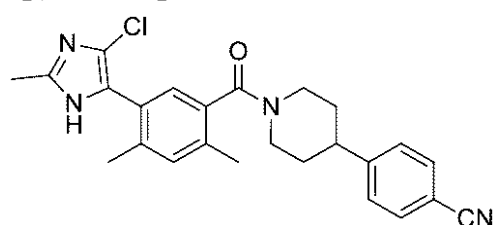
20

【0 4 3 2】

化合物 3 1 : 4-(1-(5-(4-クロロ-2-メチル-1 H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。メチル 3-ヨード-4-メチル安息香酸塩 (化合物 5. 3) の代わりにメチル 5-ヨード-2, 4-ジメチル安息香酸塩 (化合物 3 1. 1) を使用し、2-メトキシアセチイミダミド (化合物 4. 7) の代わりにアセチイミダミド塩酸塩を使用し、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1. 2) の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) を使用したことを除いては、化合物 2 7 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 0 5 (M + H) ⁺。

30

【化 2 4 3】

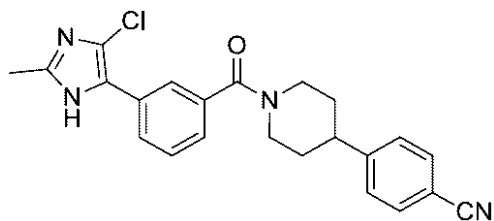


【0 4 3 3】

化合物 3 2 : 4-(1-(5-(4-クロロ-2-メチル-1 H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。メチル 3-ヨード-4-メチル安息香酸塩 (化合物 5. 3) の代わりにメチル 5-ヨード-2, 4-ジメチル安息香酸塩 (化合物 3 1. 1) を使用し、2-メトキシアセチイミダミド (化合物 4. 7) の代わりにアセチイミダミド塩酸塩を使用したことを除いては、化合物 2 7 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 3 3 (M + H) ⁺。

40

【化 2 4 4】

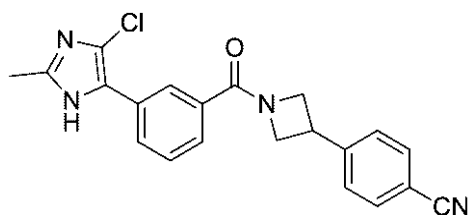


【0 4 3 4】

化合物 33：4-（1-（3-（4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）ベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンズニトリル。メチル 3-ヨード-4-メチル安息香酸塩（化合物 5. 3）の代わりにメチル 3-ヨード安息香酸塩を使用し、2-メトキシアセチイミダミド（化合物 4. 7）の代わりにアセチイミダミド塩酸塩を使用したことを除いては、化合物 27 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES⁺）405（M+H）⁺。

10

【化 2 4 5】



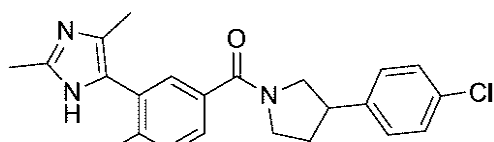
20

【0 4 3 5】

化合物 34：4-（1-（3-（4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）ベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンズニトリル。メチル 3-ヨード-4-メチル安息香酸塩（化合物 5. 3）の代わりにメチル 3-ヨード安息香酸塩を使用し、2-メトキシアセチイミダミド（化合物 4. 7）の代わりにアセチイミダミド塩酸塩を使用し、4-（ピペリジン-4-イル）ベンズニトリル塩酸塩（化合物 1. 2）の代わりに4-（アゼチジン-3-イル）ベンズニトリル塩酸塩（化合物 5. 2）を使用したことを除いては、化合物 27 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES⁺）377（M+H）⁺。

30

【化 2 4 6】

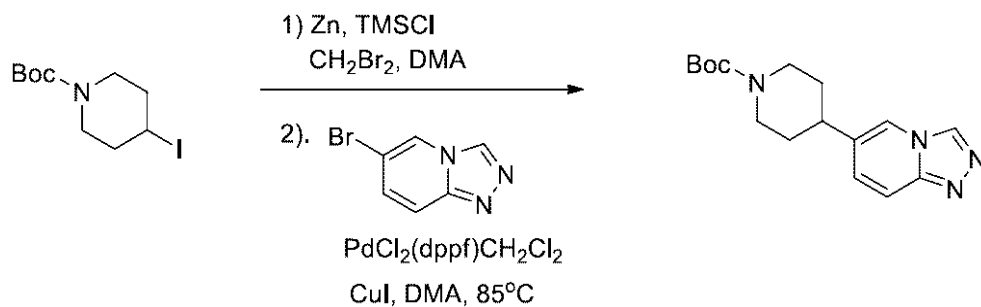


【0 4 3 6】

化合物 35：（3-（4-クロロフェニル）ピロリジン-1-イル）（3-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルフェニル）メタノン。4-（アゼチジン-3-イル）ベンズニトリル塩酸塩（化合物 5. 2）の代わりに3-（4-クロロフェニル）ピロリジンをを用いることを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES⁺）394（M+H）⁺。

40

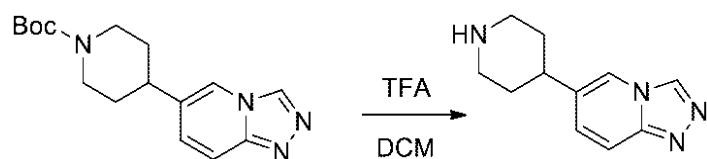
【化 2 4 7】



【0 4 3 7】

化合物 36. 1 : tert-ブチル 4-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート。4-ブロモベンゾニトリルの代わりに 6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを使用したことを除いては、化合物 1. 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 303 (M+H)⁺。

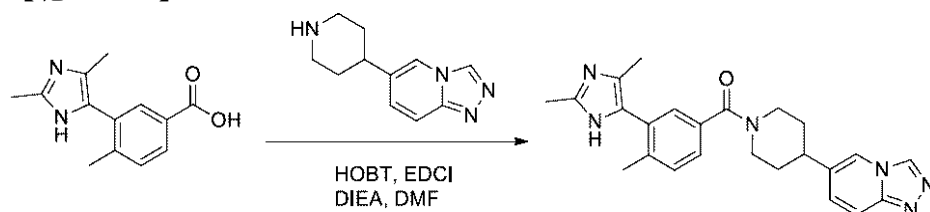
【化 2 4 8】



【0 4 3 8】

化合物 36. 2 : 6-(ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン。ジクロロメタン (2 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-bromo-2,4-triazolo [4, 3-a] ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 36. 1、0.05 g、0.165 mmol) の溶液に、TFA (0.2 mL) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取 TLC (ジクロロメタン中 10% MeOH + 約 0.5% NH₄OH) によって精製して、薄茶色油として 0.25 g (76%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 203 (M+H)⁺。

【化 2 4 9】



【0 4 3 9】

化合物 36 : (4-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-イル) (3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルフェニル) メタノン。4-(アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) の代わりに 6-(ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン (化合物 36. 2) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 415 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.12 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.73 (dt, J=9.6, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 1.6 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.33 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (

10

20

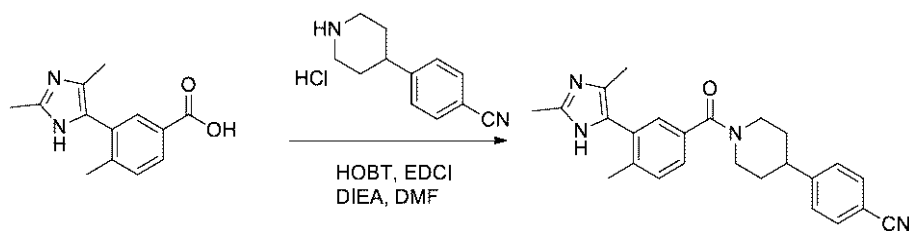
30

40

50

m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (m, 3H)。

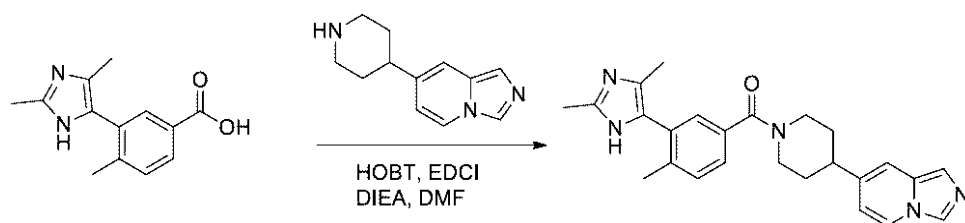
【化250】



【0440】

化合物37：4-(1-(3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物1.2)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 399 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=7.20, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H) 4.84-4.71 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.64 (m, 5H)。

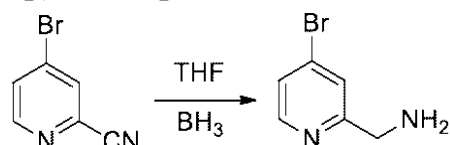
【化251】



【0441】

化合物38：(3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルフェニル)(4-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)メタン。4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン塩酸塩(化合物39.5)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 399 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.68 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.58 (m, 5H)。

【化252】



【0442】

化合物39.1：(4-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミン。1 Lの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(220 mL)中の4-ブロモピリジン-2-カルボニトリル(10 g、95%、51.9 mmol；米国特許出願第2009/0239876 A1

10

20

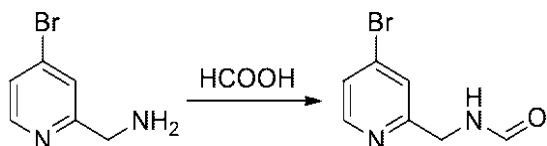
30

40

50

号、実施例 2) の溶液を入れ、次いで、 $\text{BH}_3\text{-THF}$ 複合体 (1 M) (330 mL) を、攪拌しながら室温で滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次いで、ギ酸 (100 mL) を慎重に反応停止させた。混合物を減圧下で濃縮して、淡黄色固体であるギ酸塩として表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使した (8 g、粗物)。

【化 2 5 3】



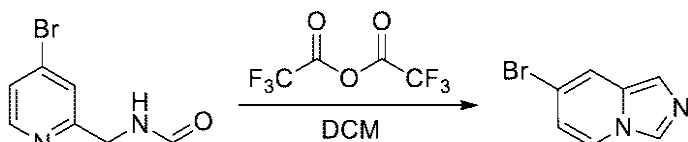
10

【0 4 4 3】

化合物 39. 2: N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド。500 mL の丸底フラスコに、(4-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミン (化合物 39. 1、8. 0 g、粗物) 及びギ酸 (200 mL) を入れた。溶液を 100 °C で 2 時間攪拌し、次いで、冷却し、炭酸ナトリウム (飽和) 水溶液を慎重にゆっくりと添加することによって、pH を 7 に調整した。水相を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチルでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として表題化合物 (8. 0 g、純度 90 %、2 つのステップで収率 65 %) を得た。

20

【化 2 5 4】

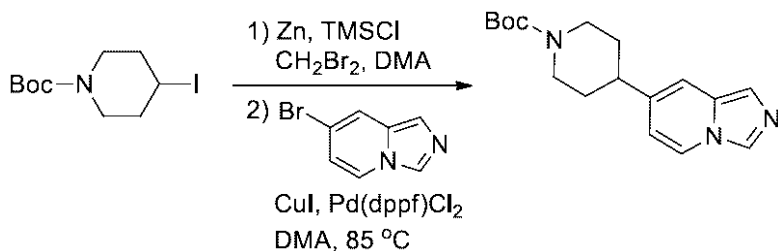


【0 4 4 4】

化合物 39. 3: 7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン。100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (20 mL) 中の N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド (化合物 39. 2、3. 0 g、90 %、12. 6 mmol) の溶液を入れた。溶液を 0 ~ 5 °C に冷却し、次いで、トリフルオロ酢酸無水物 (1. 93 mL、13. 9 mmol) を滴加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで、炭酸ナトリウム (飽和) 水溶液を慎重にゆっくりと添加することによって、pH を 7 に調整した。水相をジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 1) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、茶色固体として表題化合物 (1. 0 g、40 %) を得た。

30

【化 2 5 5】



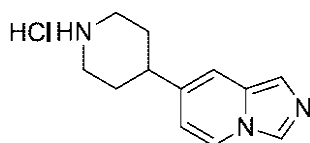
40

【0 4 4 5】

化合物 39. 4: tert-ブチル 4-(イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート。4-ブロモベンゾニトリルの代わりに 7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン (化合物 39. 3) を使用したことを除いては、化合物 1. 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

50

【化 2 5 6】



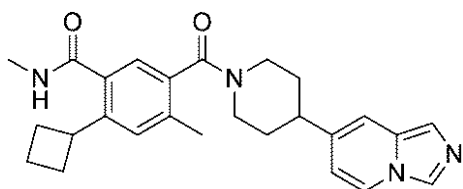
【0 4 4 6】

化合物 39.5 : 7-(ピペリジン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン 塩酸塩。

tert-ブチル 4-(4-シアノフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 1.1) の代わりに tert-ブチル 4-(イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 39.4) を使用したことを除いては、化合物 1.2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

10

【化 2 5 7】

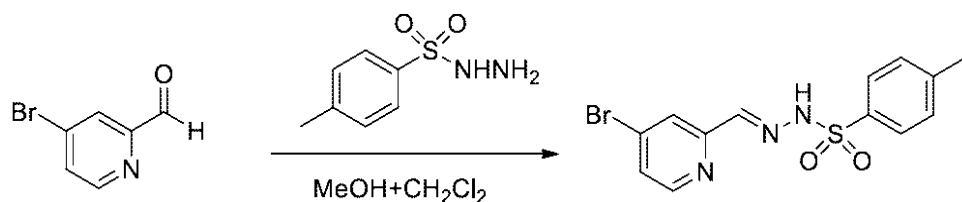


【0 4 4 7】

20

化合物 39 : 2-シクロブチル-5-(4-(イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) ピペリジン-1-カルボニル)-N, 4-ジメチルベンズアミド。5-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (化合物 62.5) の代わりに 7-(ピペリジン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン 塩酸塩 (化合物 39.5) を使用したことを除いては、化合物 62 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、白色固体として表題化合物を得た。m/z (ES+) 431 (M+H)⁺。

【化 2 5 8】



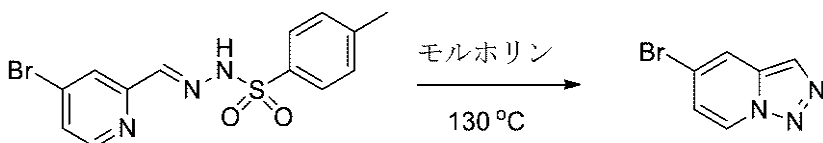
30

【0 4 4 8】

化合物 40.1. (E)-N'-(4-(4-ブロモピリジン-2-イル) メチレン)-4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド。4-ブロモピコリンアルデヒド (2.0 g、10.8 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド (2.0 g、10.8 mmol) を、MeOH (20 mL) 及びジクロロメタン (20 mL) 中で混合した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、黄色固体として 3.80 g (理論的) の表題化合物を得た。m/z ES+ 354, 356 (M+H)⁺。

40

【化 2 5 9】



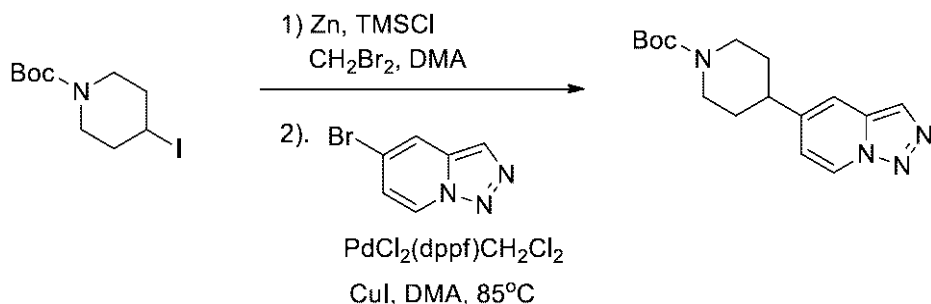
【0 4 4 9】

化合物 40.2 : 5-ブロー [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン。モルホリン (12 mL) 中の (E)-N'-(4-(4-ブロモピリジン-2-イル) メチレン)-4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド (化合物 40.1、3.8 g、10.7 mmol) を使用して、表題化合物を調製した。

50

o 1) の溶液を 130℃で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、EtOAc (150 mL) で希釈し、水 (2×30 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc 4:1) によって精製して、淡黄色固体として 2.10 g (9.9%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 198, 200 (M+H)⁺。

【化 260】



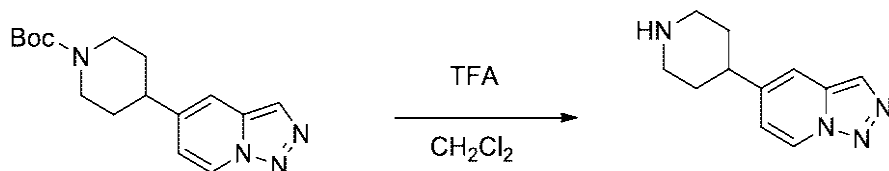
10

【0450】

化合物 40. 3: tert-ブチル 4-([1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート。4-ブロモベンゾニトリルの代わりに tert-ブチル 4-([1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 40. 2) を使用したことを除いては、化合物 1. 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 303 (M+H)⁺。

20

【化 261】

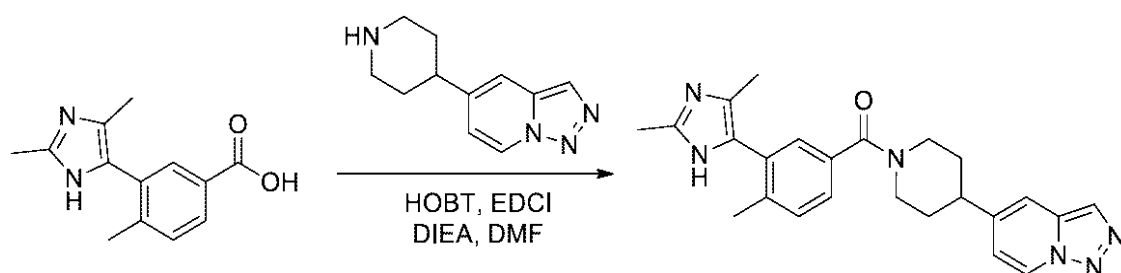


【0451】

化合物 40. 4: 5-(ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン。tert-ブチル 4-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 36. 1) の代わりに tert-ブチル 4-([1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 40. 3) を使用したことを除いては、化合物 36. 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 203 (M+H)⁺。

30

【化 262】



40

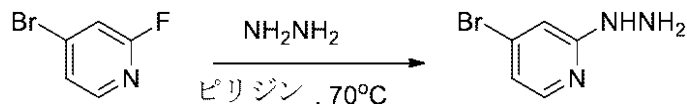
【0452】

化合物 40: (4-([1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピペリジン-1-イル) (3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルフェニル) メタノン。4-(アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) の代わりに 5-(ピペリジン-4-イル)-[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (化合物 40. 4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製の

50

ために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 415 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J=0.8$, 0.8 Hz, 1H), 7.44–7.34 (m, 2H), 7.32 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 4.87–4.76 (m, 1H), 4.08–3.92 (m, 1H), 3.11–2.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00–1.67 (m, 5H)。

【化263】



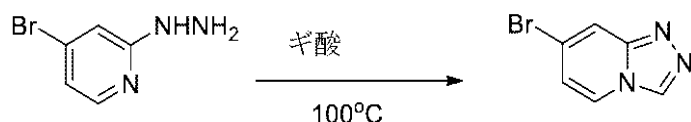
10

【0453】

化合物41.1: 4-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン。ピリジン (10 mL) 中の4-ブロモ-2-フルオロピリジン (2.0 g, 11.4 mmol) の溶液に、ヒドラジン (5 mL, 159 mmol) を添加した。混合物を70°Cで2時間加熱し、次いで、室温に冷却した。揮発性有機物を減圧下で除去し、次いで、水 (60 mL) を残渣に添加し、オフホワイト色の固体を沈殿した。固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下、50°Cで乾燥させて、オフホワイト色の固体として1.77 g (84%) の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 188, 190 (M+H)⁺

20

【化264】

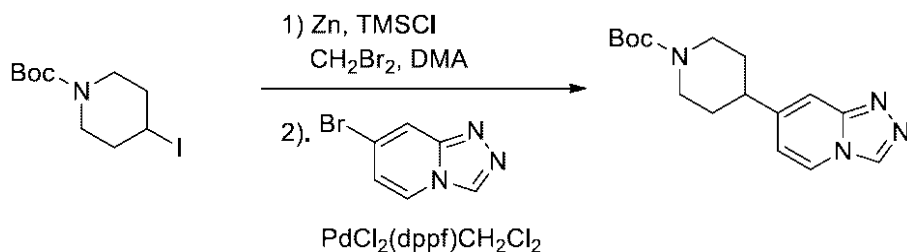


【0454】

化合物41.2: 7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン。4-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン (化合物41.1) を、ギ酸 (3 mL) 中に懸濁させた。混合物を100°Cで1時間加熱し、次いで、反応が完了した時点で、混合物を室温に冷却した。揮発性有機物を減圧下で除去し、次いで、水 (50 mL) を残渣に添加した。形成された固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下、50°Cで乾燥させて、オフホワイト色の固体として1.68 g (90%) の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 198, 200 (M+H)⁺。

30

【化265】

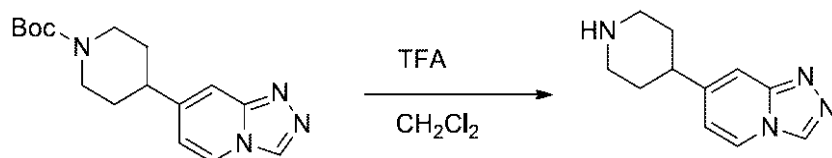


40

【0455】

化合物41.3: tert-ブチル4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート。4-ブロモベンズニトリルの代わりに7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン (化合物41.2) を使用したことを除いては、化合物1.1の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 303 (M+H)⁺。

【化 2 6 6】

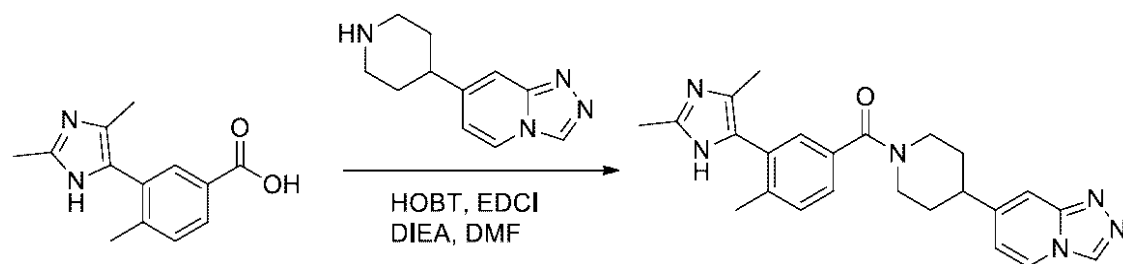


【0 4 5 6】

化合物 41.1: 4-(4-(1,2,4-三アゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)tert-ブチル 4-(1,2,4-三アゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 36.1) の代わりに tert-ブチル 4-(1,2,4-三アゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 41.3) を使用したことを除いては、化合物 36.2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 203 (M+H)⁺。

10

【化 2 6 7】



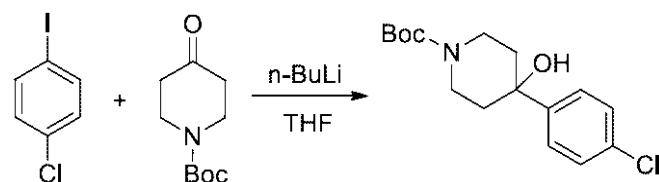
20

【0 4 5 7】

化合物 41: (4-(1,2,4-三アゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)(3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルフェニル)メタノン。4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5.2) の代わりに 7-(4-(1,2,4-三アゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 41.4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 415 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.13 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-1.73 (m, 5H)。

30

【化 2 6 8】



40

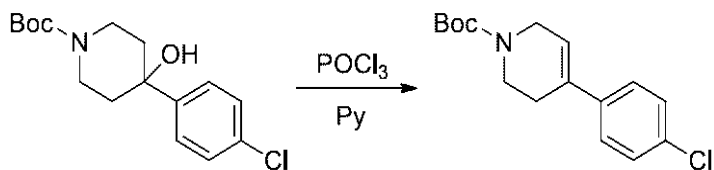
【0 4 5 8】

化合物 42.1: tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 1 L の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (150 mL) 中の 1-クロロ-4-ヨードベンゼン (10.0 g, 41.9 mmol) の溶液を入れた。溶液を -78 °C に冷却し、次いで、n-BuLi (2.4 M) (16.6 mL, 39.8 mmol) を滴加し、得られた混合物を -78 °C で 0.5 時間攪拌した。テトラヒドロフラン (50 mL) 中の tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (7.60 g, 38.1 mmol) の溶

50

液を滴加し、得られた混合物を -78°C で1時間攪拌した。次いで、反応物を 0°C まで加温し、水(150 mL)をゆっくりと添加することによって、慎重に反応停止させた。層を分離し、水相を酢酸エチル(150 mL)で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:50~1:3)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として表題化合物(9.3 g、78%)を得た。

【化269】



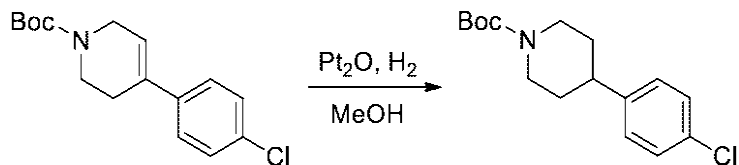
10

【0459】

化合物42.2: tert-ブチル4-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート。250 mLの丸底フラスコに、ピリジン(50 mL)中のtert-ブチル4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(化合物42.1、9.00 g、28.9 mmol)の溶液を入れた。攪拌しながら、ホスホロイル(trichloroyl)トリクロリド(7.93 mL、84.8 mmol)を滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル(20 mL)で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液をゆ

20

【化270】



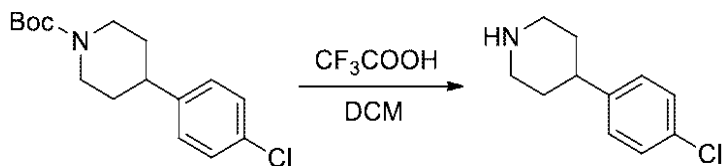
30

【0460】

化合物42.3: tert-ブチル4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート。250 mLの丸底フラスコに、 Pt_2O (200 mg)及びメタノール(50 mL)の混合物を入れた。混合物を窒素でパージし、次いで、水素を導入し、混合物を15分間攪拌した。メタノール(50 mL)中のtert-ブチル4-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(化合物42.2、6.00 g、20.4 mmol)の溶液を添加し、得られた混合物を、水素下で、室温で一晩攪拌した。窒素でパージした後、固体を濾過し、得られた溶液を真空下で濃縮して、薄緑色油として表題化合物(5.30 g、88%)を得た。

40

【化271】



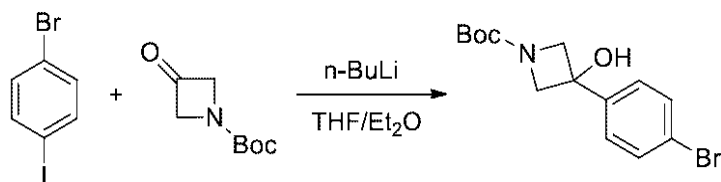
【0461】

化合物42.4: 4-(4-クロロフェニル)ピペリジン。250 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(100 mL)中のtert-ブチル4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物42.3、5.00 g、16.9 mmol)、

50

トリフルオロ酢酸（9.6 g、84 mmol）の溶液を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル（100 mL）で慎重に希釈し、pH 8を得るまで、重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。得られた混合物をブライン（100 mL）で洗浄し、有機層を、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色固体として表題化合物（2.30 g、70%）を得た。

【化272】



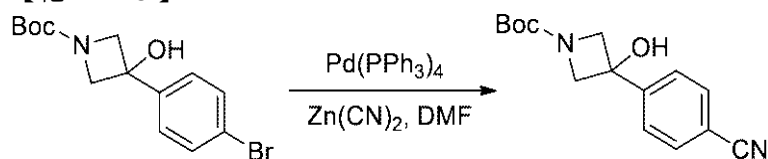
10

【0462】

化合物43.1：tert-ブチル3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した1 Lの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン/ジエチルエーテル（400/200 mL）中の1-ブロモ-4-ヨードベンゼン（25.0 g、88.4 mmol）の溶液を入れた。溶液を-78℃に冷却し、次いで、n-BuLi（2.5 M、37.1 mL、92.8 mmol）を10分間にわたり滴加した。得られた混合物に、THF（100 mL）中のtert-ブチル3-オキシアゼチジン-1-カルボキシレート（16.6 g、97.0 mmol）を-78℃で滴加した。得られた混合物を-78℃で1.5時間攪拌し、次いで、水（300 mL）で慎重に反応停止させた。水相を酢酸エチル（200 mL）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（2×100 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル（1：20～1：5）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、続いて、1：100の比率で酢酸エチル：PEから再結晶化して、白色固体として8.0 g（28%）の表題化合物を得た。

20

【化273】



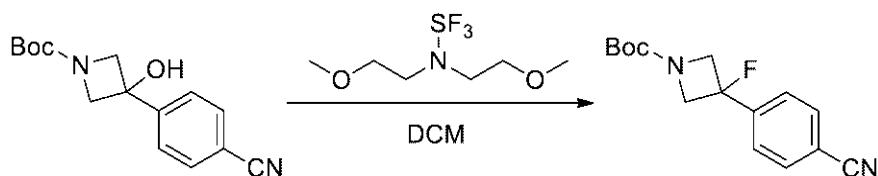
30

【0463】

化合物43.2：tert-ブチル3-(4-シアノフェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した500 mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド（250 mL）中のtert-ブチル3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート（化合物43.1、16.3 g、49.7 mmol）、シアン化亜鉛（8.7 g、75 mmol）、及びPd(PPh₃)₄（5.77 g、5.00 mmol）の混合物を入れた。得られた混合物を100℃で15時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。反応物を、飽和FeSO₄水溶液（500 mL）で反応停止させ、激しく攪拌した。混合物を、Celite（登録商標）を通して濾過し、濾液から層を分離した。水相を酢酸エチル（300 mL）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（2×100 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル（1/100～1/3）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として14 g（粗物）の表題化合物を得た。

40

【化 2 7 4】

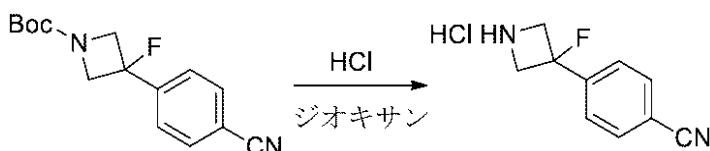


【0 4 6 4】

化合物 4 3. 3 : tert-ブチル 3-(4-シアノフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、ジクロロメタン (120 mL) 中の tert-ブチル 3-(4-シアノフェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 4 3. 2、5.00 g、18.2 mmol) の溶液を入れた。溶液を -78℃ に冷却し、Deoxo-Fluor (登録商標) (ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド) (5.99 g、27.1 mmol) を滴加した。得られた混合物を、-78℃ で 1.5 時間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウム (50 mL、1 M) で慎重に反応停止させた。有機層を、ブライン (2×50 mL) でさらに洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1/50~1/30) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色油として 3.2 g (64%) の表題化合物を得た。

10

【化 2 7 5】



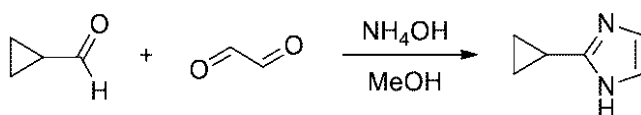
20

【0 4 6 5】

化合物 4 3. 4 : 4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩。100 mL の丸底フラスコに、ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル 3-(4-シアノフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート (化合物 4 3. 3、1.00 g、3.62 mmol) 及びジオキサン (ジオキサン中 4 M、10 mL、40 mmol) 中の HCl の溶液を入れた。得られた混合物を 60℃ で 1 時間攪拌し、次いで、冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc (20 mL) で洗浄し、生成固体を濾過によって回収して、白色固体として 522 mg (68%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 177 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.91 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.85-4.52 (m, 4H)。

30

【化 2 7 6】

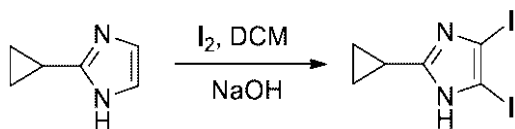


【0 4 6 6】

化合物 4 4. 1 : 2-シクロプロピル-1H-イミダゾール。25 mL の丸底フラスコに、メタノール (5 mL) 中のシクロプロパンカルバルデヒド (500 mg、7.13 mmol)、オキサールアルデヒド (oxaldehyde) (455 mg、7.84 mmol) の溶液を入れた。溶液を 0℃ に冷却し、次いで、25% 水酸化アンモニウム (1 mL) を滴加した。得られた溶液を 0℃ で 3 時間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ブライン (50 mL) 中に溶解した。水相を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、薄茶色固体として 600 mg (78%) の表題化合物を得た。

40

【化 2 7 7】

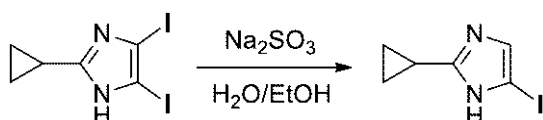


【0 4 6 7】

化合物 4 4 . 2 : 2-シクロプロピル-4,5-ジヨード-1H-イミダゾール。100 mL の丸底フラスコに、水酸化ナトリウム (2 M、40 mL) 中の 2-シクロプロピル-1H-イミダゾール (化合物 4 4 . 1、1.8 g、16.6 mmol) の溶液を入れた。ジクロロメタン (40 mL) 中のヨウ素 (8.5 g、33.5 mmol) の溶液を滴加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水層を分離し、酢酸で中和し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和水溶液) の添加によって反応停止させた。固体を濾過によって回収して、茶色固体として 3.8 g (63%) の表題化合物を得た。

10

【化 2 7 8】

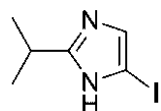


【0 4 6 8】

化合物 4 4 . 3 : 2-シクロプロピル-4-ヨード-1H-イミダゾール。100 mL の丸底フラスコに、 $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (30/15 mL) 中の亜硫酸ナトリウム (11.3 g、89.7 mmol) の溶液を入れた。2-シクロプロピル-4,5-ジヨード-1H-イミダゾール (化合物 4 4 . 2、3.8 g、10.6 mmol) を添加し、得られた溶液を還流で一晩加熱した。反応物を冷却し、揮発物を減圧下で除去した。固体を濾過によって回収して、薄茶色固体として 1.8 g (73%) の表題化合物を得た。

20

【化 2 7 9】



【0 4 6 9】

化合物 4 5 . 1 : 5-ヨード-2-イソプロピル-1H-イミダゾール。2-シクロプロピル-1H-イミダゾール (化合物 4 4 . 1) の代わりに 2-イソプロピル-1H-イミダゾールを使用したことを除いては、化合物 4 4 . 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

30

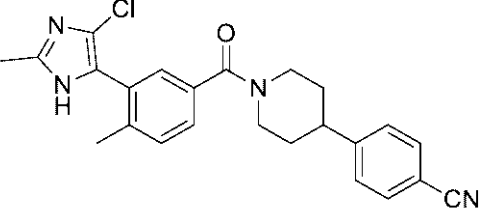
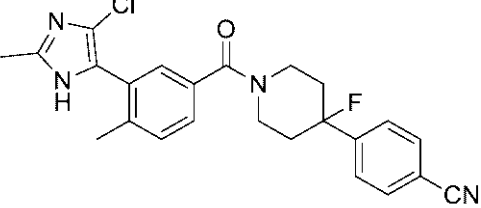
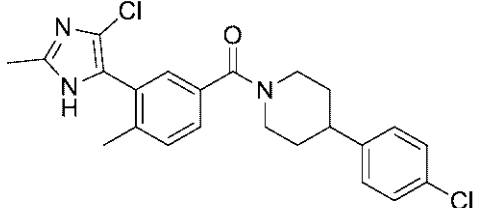
【0 4 7 0】

この原稿に記載される容易に入手可能な出発材料または構築ブロックを用いた標準的な化学操作及び手順を使用して、表 1 中の化合物を調製した。利用される手順は、それぞれのイミダゾール (2-メチル-4-ブロモイミダゾール、化合物 4 4 . 3、または化合物 4 5 . 1) 及びそれぞれのアミン (化合物 1 . 2、化合物 1 3 . 4、化合物 4 2 . 4、化合物 5 . 2、または化合物 4 3 . 4) を用いて、化合物 7 の調製のために使用されるものと同様であった。

40

【表 1 - 0 0 1】

表 1

化合物	名称	構造	m/z (E S +) (M +H) ⁺
4 6	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - イミ ダゾール - 5 - イ ル) - 4 - メチルベ ンゾイル) ピペリジ ン - 4 - イル) ベン ゾニトリル		4 1 9
1 3	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - イミ ダゾール - 5 - イ ル) - 4 - メチルベ ンゾイル) - 4 - フ ルオロピペリジン - 4 - イル) ベンゾニ トリル		4 3 7
4 2	(3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチ ルフエニル) (4 - (4 - クロロフェニ ル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン		4 0 8

10

20

【表 1 - 0 0 2】

化合物	名称	構造	m/z (E S +) (M +H) ⁺
4 4	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メ チルベンゾイル) ア ゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		4 1 7
4 7	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メ チルベンゾイル) ピ ペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル		4 4 5
4 3	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メ チルベンゾイル) - 3 - フルオロアゼチ ジン - 3 - イル) ベ ンゾニトリル		4 3 5
4 8	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メ チルベンゾイル) - 4 - フルオロピペリ ジン - 4 - イル) ベ ンゾニトリル		4 6 3
4 5	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチ ルベンゾイル) アゼ チジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		4 1 9

10

20

30

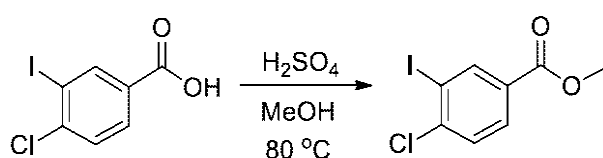
40

【表 1-003】

化合物	名称	構造	m/z (ES +) (M +H) ⁺
49	4-(1-(3-(4-クロロ-2-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		447

10

【化 280】

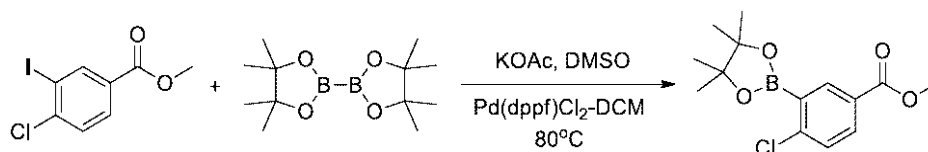


【0471】

化合物 50.1: メチル 4-クロロ-3-ヨード安息香酸塩。4-クロロ-3-ヨード安息香酸 (5.31 g、18.8 mmol) を、メタノール (50 mL) 中に溶解し、濃硫酸 (3 mL) を慎重に添加した。溶液を 80℃ で 4 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、揮発性有機物を減圧下で除去した。残渣を、EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) に分け、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; ヘキサン中 0~10% EtOAc) によって精製して、油として 5.32 g (95%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

20

【化 281】



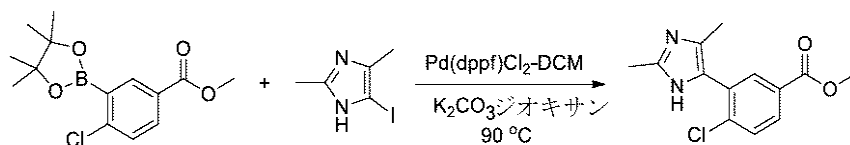
【0472】

化合物 50.2: メチル 4-クロロ-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)安息香酸塩。DMSO (40 mL) 中のメチル 4-クロロ-3-ヨード安息香酸塩 (化合物 50.1, 3.85 g、13.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.96 g、15.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (531 mg、0.65 mmol)、及び酢酸カリウム (3.83 g、39.0 mmol) の混合物をアルゴンで脱気し、次いで、80℃ で 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水、HCl 水溶液 (1 M)、飽和 NaHCO₃ 水溶液、及びブラインで順次洗浄し、次いで、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; ヘキサン中 0~10% EtOAc) によって精製して、白色固体として 1.92 g (49%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.40 (s, 12H)。

30

40

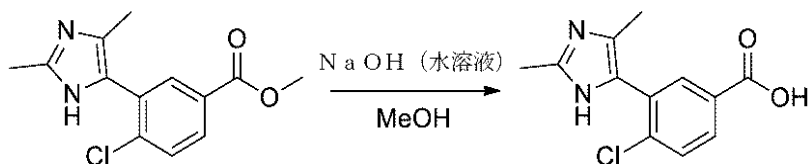
【化 2 8 2】



【0 4 7 3】

化合物 50. 3 : メチル 4-クロロ-3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩。ジオキサン (20 mL) 中のメチル 4-クロロ-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)安息香酸塩 (化合物 50. 2、600 mg、2.02 mmol) に、5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5. 5、538 mg、2.42 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (165 mg、0.20 mmol) を添加した。混合物をアルゴンで脱気し、室温で 10 分間攪拌し、次いで、炭酸カリウム水溶液 (1 M、10 mL) を添加し、混合物を 90 °C で 18 時間攪拌した。混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、次いで、Celite (登録商標) を通して濾過した。濾液を、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; ヘキサン中 0~100% EtOAc) によって精製して、発泡体として 270 mg (50%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 265 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

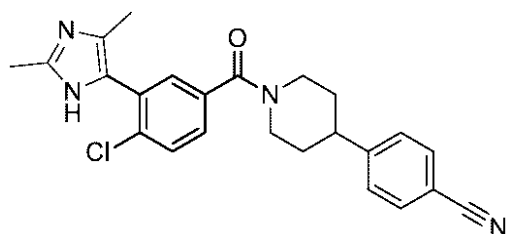
【化 2 8 3】



【0 4 7 4】

化合物 50. 4 : 4-クロロ-3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。メチル 4-クロロ-3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩 (化合物 50. 3、270 mg、1.02 mmol) を、メタノール (20 mL) 及び NaOH 水溶液 (2 M、6 mL) 中に溶解し、次いで、50 °C で 16 時間加熱した。揮発性溶媒を減圧下で除去し、HCl 水溶液 (2 M) を用いて、得られた水相を pH 5~6 に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、白色固体として 230 mg (94%) の表題化合物を得た。m/z (ES-) 249 (M-H)⁻。

【化 2 8 4】

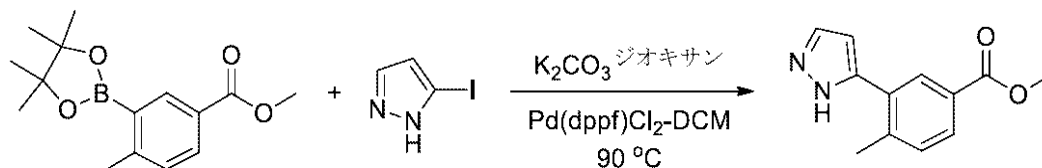


【0 4 7 5】

化合物 50 : 4-(1-(4-クロロ-3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 5. 7) の代わりに 4-クロロ-3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸 (化合物 50. 4、85 mg、0.34 mmol) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) の代わりに 4-(ピペリジン-4-イル)ベンズ

ニトリル塩酸塩（化合物 1. 2）を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、白色固体として表題化合物（77 mg、54%）を得た。 m/z (ES+) 419 (M+H)⁺。

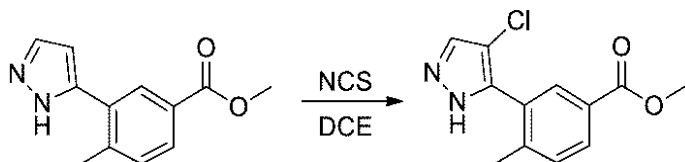
【化 285】



【0476】

化合物 5.1. 1：メチル 4-メチル-3-(1H-ピラゾール-5-イル)安息香酸塩。ジオキサン（30 mL）中のメチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩（化合物 5. 4、800 mg、2.9 mmol）に、5-ヨード-1H-ピラゾール（674 mg、3.5 mmol）、及び Pd(dppf)Cl₂·DCM（237 mg、0.29 mmol）を添加した。混合物をアルゴンで脱気し、10 分間攪拌し、次いで、炭酸カリウム水溶液（2 M、8 mL）を添加した。混合物を 90 °C で 18 時間加熱し、次いで、冷却し、EtOAc で希釈し、Celite（登録商標）を通して濾過した。濾液を、ブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂；ヘキサン中 0～30% EtOAc）によって精製して、固体として 258 mg（41%）の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 217 (M+H)⁺。

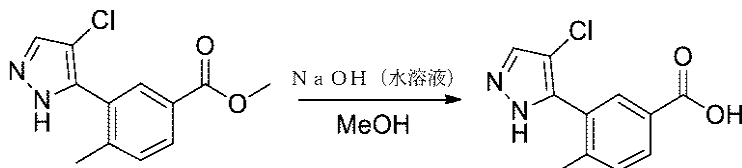
【化 286】



【0477】

化合物 5.1. 2：メチル 3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。メチル 4-メチル-3-(1H-ピラゾール-5-イル)安息香酸塩（化合物 5.1. 1、385 mg、1.78 mmol）を 1, 2-ジクロロエタン（60 mL）中に溶解し、次いで、N-クロロスクシンイミド（250 mg、1.87 mmol）を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、ブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂；ヘキサン中 0～20% EtOAc）によって精製して、油として 152 mg（34%）の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 251 (M+H)⁺。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 8.07–7.94 (m, 2H), 7.63 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.47–7.34 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

【化 287】

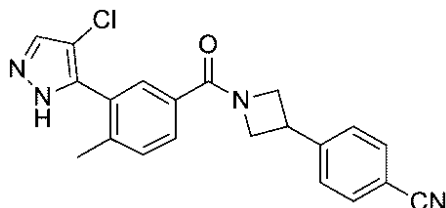


【0478】

化合物 5.1. 3：3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸。メチル 3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩（化合物 5.1. 2、133 mg、0.53 mmol）を、NaOH 水溶液（2 M、3 mL）及びメタノール（10 mL）の混合物中に溶解した。溶液を 50 °C で 16 時間加熱し、次

いで、揮発物を減圧下で除去した。HCl水溶液（2M）を添加し、pHを4～5に調整し、次いで、濃縮して、150mgの白色固体を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 m/z （ES⁺）235（M-H）⁻。

【化288】

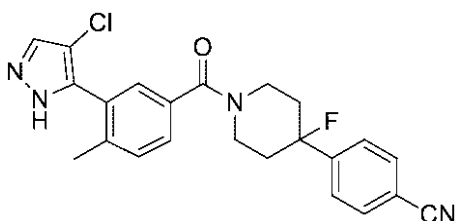


10

【0479】

化合物51：4-（1-（3-（4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。3-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物5.7）の代わりに3-（4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物51.3、約0.53mmol）を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、白色固体として表題化合物（69mg、2つのステップで34%）を得た。 m/z （ES⁺）377（M+H）⁺。

【化289】



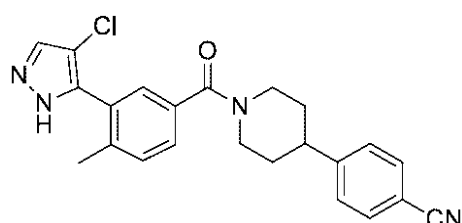
20

【0480】

化合物52：4-（1-（3-（4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）-4-フルオロピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。3-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物5.7）の代わりに3-（4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物51.3）を使用し、4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物5.2）の代わりに4-（4-フルオロピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物13.4）を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES⁺）423（M+H）⁺。

30

【化290】



40

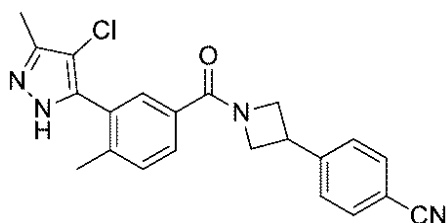
【0481】

化合物53：4-（1-（3-（4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。3-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物5.7）の代わりに3-（4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物51.3）を使用し、4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物5.2）の代わりに4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物1.2）を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を

50

使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 405 (M+H)⁺。

【化291】



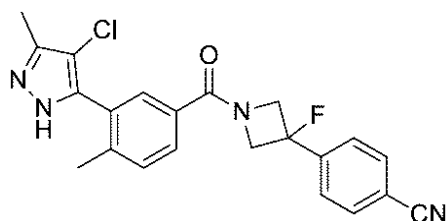
【0482】

化合物54：4-(1-(3-(4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5-ヨード-1H-ピラゾールの代わりに3-ブロモ-5-メチル-1H-ピラゾールを使用したことを除いては、化合物51及び化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 391 (M+H)⁺。

10

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) : δ 7.77-7.69 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

【化292】



20

【0483】

化合物55：4-(1-(3-(4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5-ヨード-1H-ピラゾールの代わりに3-ブロモ-5-メチル-1H-ピラゾールを使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43.4)を使用したことを除いては、化合物51及び化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 409 (M+H)⁺。

30

【0484】

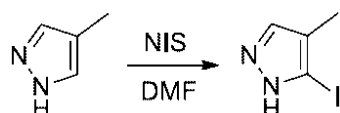
化合物51、52、53、54、及び55の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表2中の化合物を調製した。

【表 2】

表2

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) +
9 4	4- (1- (5- (4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル) -2, 4-ジメチルベンゾイル) -3-フルオロアゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		4 0 9
1 3 6	4- (1- (5- (4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2, 4-ジメチルベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		4 0 5
1 4 0	4- (1- (3- (4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -4-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル		4 1 9
1 4 1	4- (1- (3- (4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -4-メチルベンゾイル) -4-フルオロピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル		4 3 7
1 4 2	4- (1- (5- (4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル) -2, 4-ジメチルベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		3 9 1

【化 2 9 3】



【0 4 8 5】

化合物 5 6. 1 : 5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール。DMF (20 mL) 中

10

20

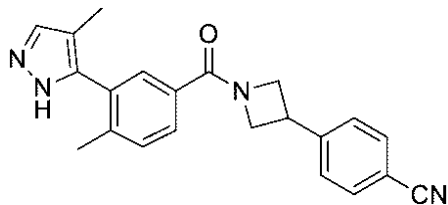
30

40

50

に溶解した 4-メチル-1H-ピラゾール (2.15 g、26.1 mmol) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (6.19 g、26.1 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、水で希釈し、濾過した。濾液を EtOAc (2×50 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; ヘキサン中 0~50% EtOAc) によって精製して、白色固体として 2.19 g (41%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 209 (M+H)⁺。

【化 294】



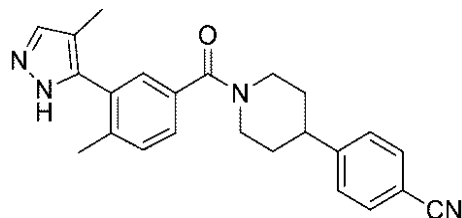
10

【0486】

化合物 56: 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5.5) の代わりに 5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール (化合物 56.1) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、白色固体として表題化合物を得た。m/z (ES+) 357 (M+H)⁺。

20

【化 295】

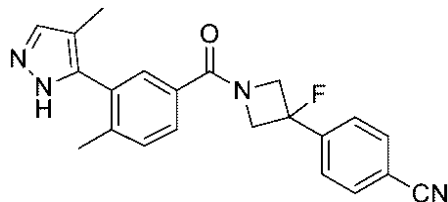


【0487】

化合物 57: 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5.5) の代わりに 5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール (化合物 56.1) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5.2) の代わりに 4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1.2) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 385 (M+H)⁺。

30

【化 296】



40

【0488】

化合物 58: 4-(3-フルオロ-1-(4-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5.5) の代わりに 5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール (化合物 56.1) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5.2) の代わりに 4-(3-フルオロアゼチジン-3-イ

50

ル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 4 3. 4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (E S+) 375 (M+H)⁺。

【0489】

化合物 5 1、5 6、5 7、及び 5 8 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表 3 中の化合物を調製した。

【表 3-001】

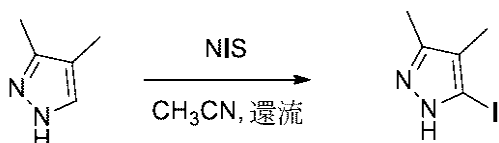
表 3

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) ⁺
145	4-(1-(4-メチル-3-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		371

【表 3-002】

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) ⁺
146	4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		371
147	4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		389
148	4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		399

【化 2 9 7】

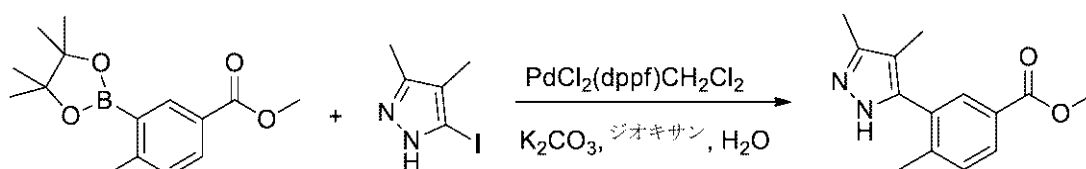


【0 4 9 0】

化合物 5 9. 1 : 5-ヨード-3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール。NIS (5. 6 2 g、24. 9 mmol) を、CH₃CN (50 mL) 中の 3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール (2. 0 g、20. 8 mmol) の溶液に少量ずつに分けて添加した。混合物を 80 °C で 16 時間加熱し、その際に、濃いオフホワイト色の固体を形成した。混合物を室温に冷却し、固体を濾過し、冷却 CH₃CN で洗浄し、減圧下で乾燥させて、オフホワイト色の固体として 4. 32 g (94 %) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 223 (M+H)⁺。

10

【化 2 9 8】

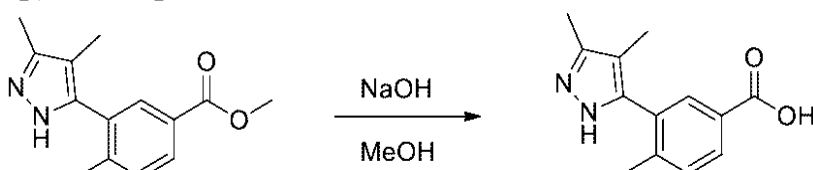


【0 4 9 1】

化合物 5 9. 2 : メチル 3- (3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸塩。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5. 5) の代わりに 5-ヨード-3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール (化合物 5 9. 1) を使用したことを除いては、化合物 5. 6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 245 (M+H)⁺。

20

【化 2 9 9】

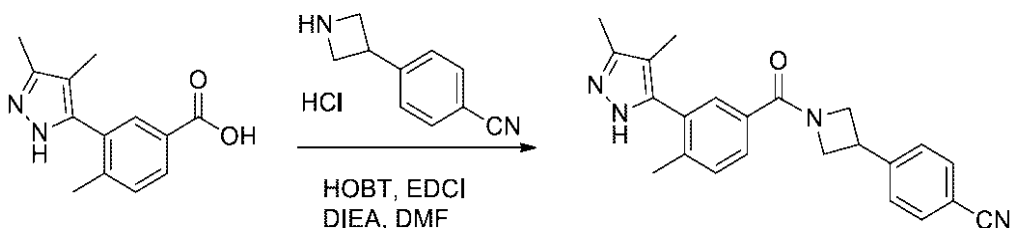


30

【0 4 9 2】

化合物 5 9. 3 : 3- (3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸。メチル 3- (2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸塩 (化合物 5. 6) の代わりにメチル 3- (3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸塩 (化合物 5 9. 2) を使用したことを除いては、化合物 5. 7 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 231 (M+H)⁺。

【化 3 0 0】



40

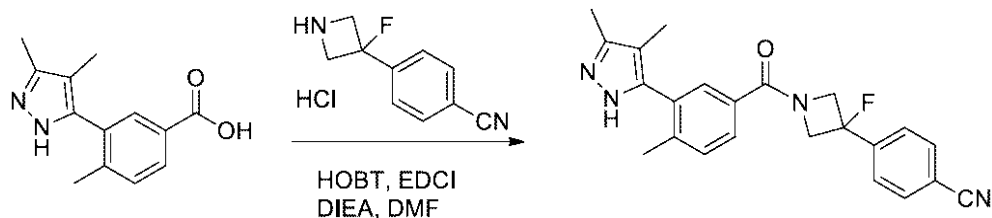
【0 4 9 3】

化合物 5 9 : 4- (1- (3- (3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -4-メチルベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル。3- (2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチル安息香酸 (化合物 5. 7) の代わりに

50

3-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物59.3)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 371 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.43-12.17 (br, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.54-4.35 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。

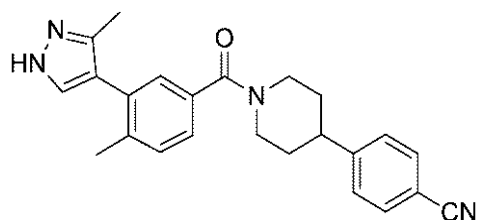
【化301】



【0494】

化合物60: 4-(1-(3-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物5.7)及び4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに、3-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物59.3)及び4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル(化合物43.4)をそれぞれ用いることを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 389 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45-12.26 (br, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.98-4.42 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。

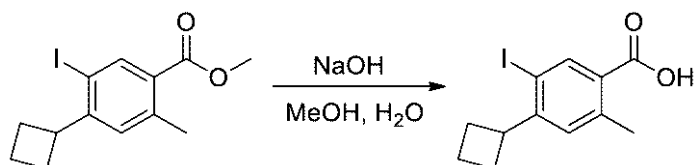
【化302】



【0495】

化合物61: 4-(1-(4-メチル-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5.5)の代わりに4-ブロモ-5-メチル-1H-ピラゾールを使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 385 (M+H)⁺。

【化 3 0 3】

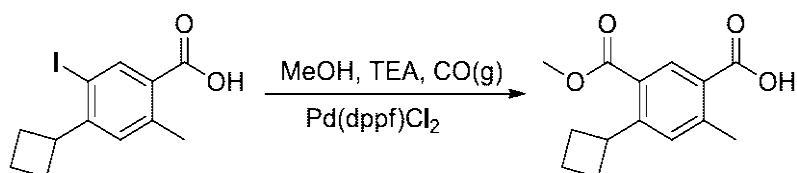


【0 4 9 6】

化合物 6 2 . 1 : 4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸。メタノール (200 mL) 中のメチル 4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩 (化合物 6 . 3, 35.0 g、106 mmol) の溶液に、0~5℃で水酸化ナトリウム水溶液 (12.7 g、100 mL の水中 318 mmol) を滴加した。得られた混合物を 60℃で 3 時間攪拌し、次いで、周囲温度に冷却し、揮発性有機物を減圧下で除去した。塩化水素 (水溶液、2 M) を用いて、残りの水性物質の pH を約 4 に調整した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧下、オープン中で乾燥させて、白色固体として表題化合物 (31.0 g、93%) を得た。

10

【化 3 0 4】



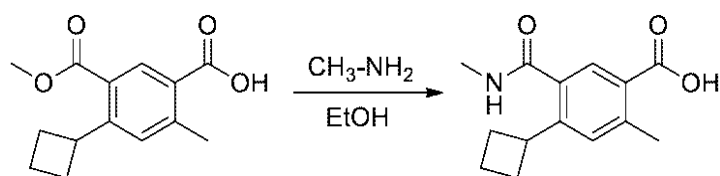
20

【0 4 9 7】

化合物 6 2 . 2 : 4-シクロブチル-5-(メトキシカルボニル)-2-メチル安息香酸。50 mL の高圧オートクレーブ反応器に、メタノール (20 mL) 中の 4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸 (化合物 6 2 . 1, 1.50 g、4.74 mmol) の溶液を入れた。Pd(dppf)Cl₂ (320 mg、0.44 mmol) 及びトリエチルアミン (1.27 mL、9.09 mmol) を添加し、一酸化炭素 (ガス、40 気圧) を導入した。(注意：高圧で毒性の高いガス。すべての必要な安全措置を講じた)。得られた混合物を 90℃で一晩攪拌し、次いで、室温に冷却した。必要な措置を講じて、反応物を慎重に排出し、次いで、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水 (20 mL) 中に溶解し、HCl 水溶液 (1 M) を用いて、溶液の pH を 3~4 に調整し、得られた混合物を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1/2~1/1) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物 (1.0 g、85%) を得た。

30

【化 3 0 5】



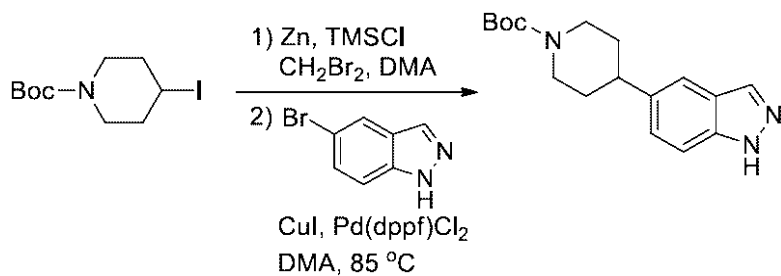
40

【0 4 9 8】

化合物 6 2 . 3 : 4-シクロブチル-2-メチル-5-(メチルカルバモイル)安息香酸。20 mL の密閉管に、4-シクロブチル-5-(メトキシカルボニル)-2-メチル安息香酸 (化合物 6 2 . 2, 1.0 g、4.0 mmol) 及びメチルアミン (エタノール中 30%) (8 mL) を入れた。得られた溶液をブラストシールドの後方で 120℃で一晩攪拌し、次いで、冷却し、H₂O (20 mL) で希釈した。塩化水素 (1 M) を用いて、溶液の pH を 4~5 に調整し、固体を濾過によって回収した。粗生成物を、1:10 の比率で酢酸エチル/石油エーテルから再結晶化して、オフホワイト色の固体として表題化合物 (500 mg、50%) を得た。

50

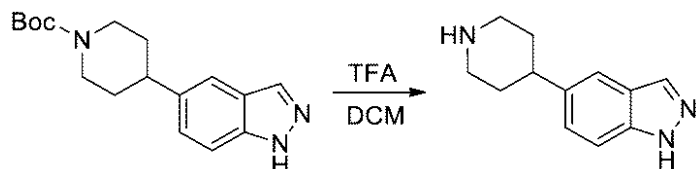
【化 3 0 6】



【0 4 9 9】

化合物 6 2 . 4 : t e r t -ブチル 4 - (1 H -インダゾール - 5 -イル) ピペリジン - 1 -カルボキシレート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 5 0 m L の 3 口丸底フラスコに、DMA (1 m L) 中の Z n (9 9 0 m g 、 1 5 . 1 m m o l) の懸濁液を入れた。6 5 ° C 未満の温度を維持する速度で、T M S C l / 1 , 2 -ジブromoエタン (0 . 1 2 m L) の 7 : 5 v / v 混合物を滴加し、次いで、この混合物をさらに 1 0 分間攪拌した。DMA (2 m L) 中の t e r t -ブチル 4 -ヨードピペリジン - 1 -カルボキシレート (3 . 1 7 g 、 1 0 . 2 m m o l) の溶液を滴加し、4 0 ~ 4 5 ° C で 3 0 分間攪拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、5 0 m L の丸底フラスコ内で、DMA (1 m L) 中の 5 -ブromo-1 H -インダゾール (1 . 0 0 g 、 5 . 0 8 m m o l) 、C u I (8 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) 、及び P d (d p p f) C l ₂ (2 6 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) の混合物に添加した。得られた混合物を 8 5 ° C で一晩攪拌し、次いで、冷却し、酢酸エチル (5 0 m L) で希釈し、ブライン (3 × 2 0 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。残渣を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 5) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として表題化合物 (2 0 0 m g 、 1 2 %) を得た。

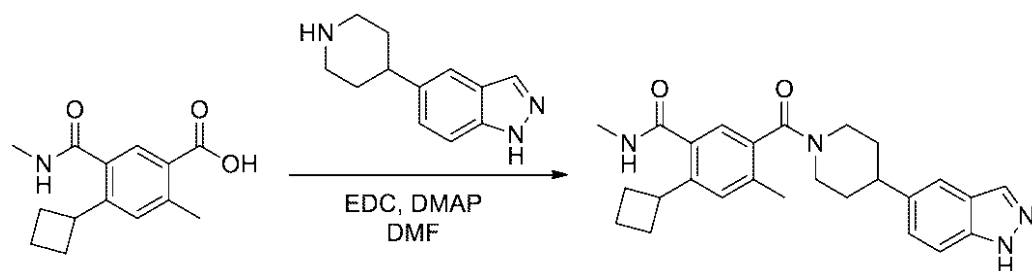
【化 3 0 7】



【0 5 0 0】

化合物 6 2 . 5 : 5 - (ピペリジン - 4 -イル) - 1 H -インダゾール。5 0 m L の丸底フラスコに、ジクロロメタン (3 m L) 及びトリフルオロ酢酸 (1 m L) 中の t e r t -ブチル 4 - (1 H -インダゾール - 5 -イル) ピペリジン - 1 -カルボキシレート (化合物 6 2 . 4 、 2 0 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) の溶液を入れた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウム水溶液 (飽和水溶液) を用いて、溶液の p H を 8 ~ 9 に慎重に調整した。混合物をジクロロメタン (3 × 3 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物 (1 0 0 m g 、 7 5 %) を得た。

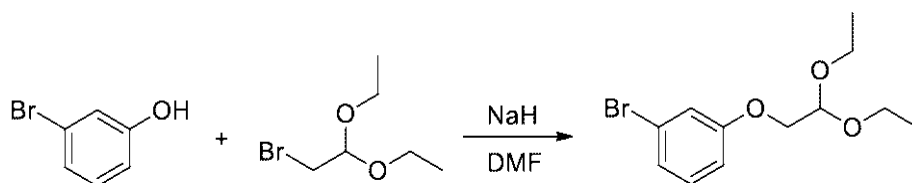
【化 3 0 8】



【0 5 0 1】

化合物 62: 5-(4-(1H-インダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N, 4-ジメチルベンズアミド。50 mL の丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 5-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (化合物 62. 5、100 mg、0.50 mmol) の溶液を入れた。EDC・HCl (192 mg、1.00 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (122 mg、1.00 mmol)、及び 4-シクロブチル-2-メチル-5-(メチルカルバモイル)安息香酸 (化合物 62. 3、122 mg、0.49 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチルでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、続いて、以下の条件の分取-HP LC によってさらに精製した (1#-Pre-HP LC-001 (SHIMADZU)): カラムが SunFire Prep C18 OBD カラム (5 µm、19×150 mm) であり、移動相が水と 0.05% TFA 及び CH₃CN (30% CH₃CN、7 分で最大 47%、3 分で最大 100%、1 分で 30% に低下) との相であり、検出器が Waters 2489 (254 及び 220 nm) である。純粋な化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、白色固体として表題化合物 (71.2 mg、33%) を得た。m/z (ES+) 431 (M+H)⁺。

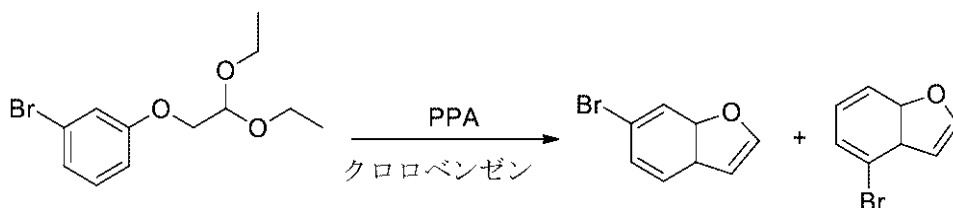
【化 309】



【0502】

化合物 63. 1: 1-ブromo-3-(2, 2-ジエトキシエトキシ)ベンゼン。3 L の 3 口丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (1 L) 中の 3-ブromoフェノール (50.00 g、289.0 mmol) の溶液を入れた。系を窒素でパージし、溶液を 0 °C で冷却し、次いで、水素化ナトリウム (60%、12.8 g、320 mmol) を少量ずつに分けて添加した。得られた混合物に、2-ブromo-1, 1-ジエトキシエタン (53.1 mL、345 mmol) を 0 °C で滴加した。得られた混合物をブラストシールドの後方で 120 °C で一晩攪拌した (注意: NaH 及び DMF は、暴走反応になる恐れがある。すべての必要な安全措置を講じた)。混合物を室温に冷却し、次いで、酢酸エチル (3 L) で希釈した。混合物をブライン (4×500 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1/50×1/30) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として表題化合物 (78.9 g、94%) を得た。

【化 310】

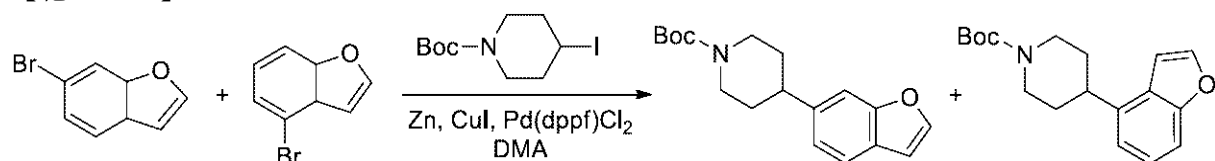


【0503】

化合物 63. 2 及び化合物 63. 3: 6-ブromo-3a, 7a-ジヒドロベンゾフラン及び 4-ブromo-3a, 7a-ジヒドロベンゾフラン。1 L の丸底フラスコに、クロロベンゼン (320 mL) 中の 1-ブromo-3-(2, 2-ジエトキシエトキシ)ベンゼン (化合物 63. 1、62.9 g、218 mmol) 及びポリリン酸 (157 g) の混合物を慎重に入れた。混合物を 90 °C で一晩攪拌し、次いで、混合物を室温に冷却し、減圧下で

濃縮した。残渣を、水（200 mL）で慎重にゆっくりと希釈し、EtOAc（3×200 mL）で抽出した。有機抽出物を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：50～1：30）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、茶色油として表題化合物（20 g、粗物）を得た。

【化311】



10

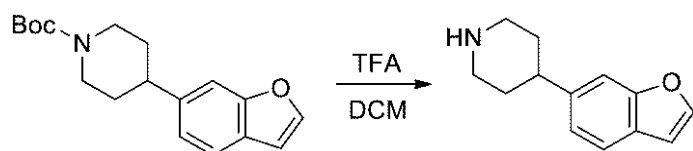
【0504】

化合物63.4及び化合物63.5：tert-ブチル4-（ベンゾフラン-6-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート及びtert-ブチル4-（ベンゾフラン-4-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した50 mLの3口丸底フラスコに、DMA（5 mL）中のZn（1.13 g、17.3 mmol）の懸濁液を入れた。65℃未満の温度を維持するために、TMSCl／1,2-ジプロモエタン（0.5 mL）の7：5 v／v混合物を反応フラスコに滴加し、次いで、混合物をさらに10分間攪拌した。この混合物に、攪拌しながら、DMA（40 mL）中のtert-ブチル4-ヨードピペリジン-1-カルボキシレート（5.40 g、17.4 mmol）の溶液を滴加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。上述の混合物を濾過し、DMA（30 mL）中の6-ブロモ-3a,7a-ジヒドロベンゾフラン（化合物63.2）及び4-ブロモ-3a,7a-ジヒドロベンゾフラン（化合物63.3）の混合物（2.83 g、14.2 mmol）、ならびにCuI（274 mg、1.44 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（1.18 g、1.6 mmol）を添加した。得られた混合物を85℃で一晩攪拌し、次いで、室温に冷却した。固体を濾過によって除去し、濾液を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、ブライン（3×80 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1／30～1／20）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油としてtert-ブチル4-（1-ベンゾフラン-6-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（化合物63.4）（267 mg、6%）、及びオフホワイト色の固体としてtert-ブチル4-（1-ベンゾフラン-4-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（化合物63.5）（320 mg、7%）を得た。

20

30

【化312】

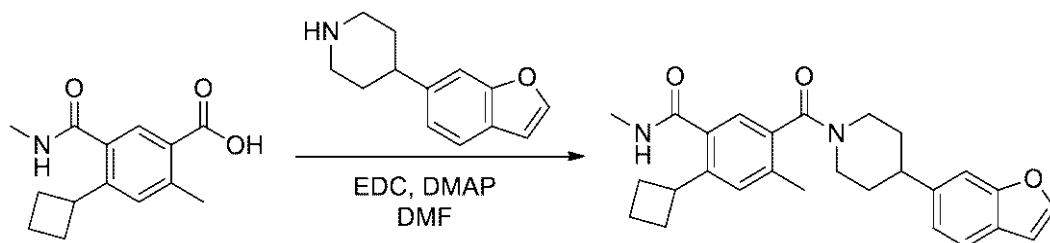


【0505】

化合物63.6：4-（ベンゾフラン-6-イル）ピペリジン。50 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン（3 mL）及びトリフルオロ酢酸（1 mL）中のtert-ブチル4-（1-ベンゾフラン-6-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（化合物63.4、200 mg、0.66 mmol）の溶液を入れた。得られた溶液を15℃で1時間攪拌し、次いで、水酸化ナトリウム水溶液（2 M）を用いて、pHを約9に慎重に調整した。混合物をH₂O（20 mL）で希釈し、層を分離した。水相をジクロロメタン（4×20 mL）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色油として表題化合物（150 mg、粗物）を得た。

40

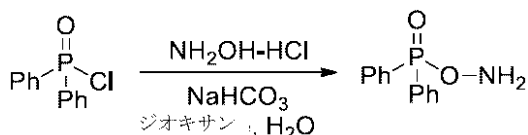
【化 3 1 3】



【0 5 0 6】

化合物 6 3 : 5 - (4 - (ベンゾフラン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - シクロブチル - N , 4 - ジメチルベンズアミド。2 5 m L の丸底フラスコに、N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) 中の 4 - (ベンゾフラン - 6 - イル) ピペリジン (化合物 6 3 . 6) (1 1 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l) 、 4 - シクロブチル - 2 - メチル - 5 - (メチルカルバモイル) 安息香酸 (化合物 6 2 . 3 、 1 3 5 m g 、 0 . 5 5 m m o l) 、 E D C ・ H C l (2 1 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l) 、 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (1 3 3 . 5 m g 、 1 . 0 9 m m o l) の溶液を入れた。得られた溶液を 1 5 ° C で 2 時間攪拌し、次いで、E t O A c (6 0 m L) で希釈した。得られた混合物を、飽和 N H ₄ C l 水溶液 (2 × 2 0 m L) 及びブライン (2 0 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。粗生成物 (1 1 0 m g) を、以下の条件の分取 - H P L C によって精製した (1 # - P r e - H P L C - 0 0 1 (S H I M A D Z U)) : カラムが S u n F i r e P r e p C 1 8 O B D カラム (5 μ m 、 1 9 * 1 5 0 m m) であり、移動相が水と 0 . 0 5 % T F A 及び C H ₃ C N (5 1 . 0 % C H ₃ C N 、 9 分で最大 6 0 . 0 % 、 5 分で最大 1 0 0 . 0 % 、 1 分で 5 1 . 0 % に低下) との相であり、検出器が W a t e r s 2 4 8 9 (2 5 4 及び 2 2 0 n m) である。純粋な化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、白色固体として表題化合物 (4 6 . 0 m g 、 2 0 %) を得た。m / z (E S +) 4 3 1 (M + H) ⁺。

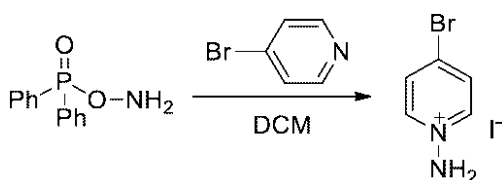
【化 3 1 4】



【0 5 0 7】

化合物 6 4 . 1 : (アミノオキシ) ジフェニルホスフィンオキシド。5 0 0 m L の 3 口丸底フラスコに、H ₂ O / ジオキサン (9 0 / 4 5 m L) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 0 . 0 g 、 4 3 2 m m o l) の溶液を入れた。溶液を 0 ~ 5 ° C に冷却し、次いで、重炭酸ナトリウム (3 6 . 5 g 、 4 3 4 m m o l) を 1 0 分間にわたり少量ずつに分けて添加し、混合物を 0 ~ 5 ° C で 3 0 分間攪拌した。ジオキサン (4 5 m L) 中のジフェニルホスフィノイルクロリド (4 1 . 0 g 、 1 7 3 m m o l) の溶液を 0 ~ 5 ° C で 3 0 分間にわたり滴加し、次いで、得られた混合物を周囲温度でさらに 2 時間攪拌した。得られた固体を濾過によって回収し、水 (2 0 0 m L) 、 N a O H (0 . 2 5 M 、 2 0 0 m L) 、 及び P E (2 0 0 m L) で洗浄した。生成物を乾燥させて、白色固体として表題化合物 (2 0 g 、 粗物) を得た。

【化 3 1 5】



【0 5 0 8】

化合物 6 4 . 2 : 1 - アミノ - 4 - ブロモピリジン - 1 - イウムヨウ化物。2 5 0 m L

10

20

30

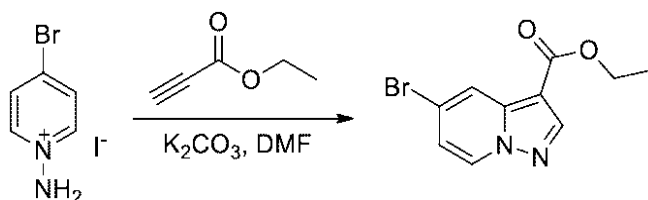
40

50

の丸底フラスコに、水（50 mL）中の4-ブロモピリジン塩酸塩（13.8 g、71.0 mmol）の溶液を入れた。溶液を0～5℃に冷却し、次いで、重炭酸ナトリウム（12.0 g、141 mmol）を10分間にわたり少量ずつに分けて添加し、混合物を0～5℃で30分間攪拌した。混合物をDCM（4×50 mL）で抽出し、合わせた有機層を、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過した。濾液を、500 mLの丸底フラスコに入れ、次いで、不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した。（アミノオキシ）ジフェニルホスフィンオキシド（化合物64.1、20 g、純度約70%、60 mmol）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をHI水溶液（8 mL、45%）で慎重に反応停止させ、30分間攪拌した。固体を濾過によって回収し、DCM（200 mL）及びヘキサン（200 mL）で洗浄し、茶色固体として表題化合物（15 g、粗物）を得た。

10

【化316】



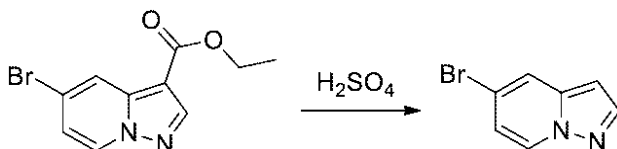
【0509】

化合物64.3：エチル5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート。250 mLの3口丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド（80 mL）中の1-アミノ-4-ブロモピリジン-1-イウムヨウ化物（化合物64.2、15 g、純度約50%、24.9 mmol）の溶液を入れた。炭酸カリウム（10.6 g、76.7 mmol）を少量ずつに分けて添加し、続いて、プロピオン酸エチル（11.7 mL、115 mmol）を10分間にわたり滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、EtOAc（300 mL）及び水（100 mL）で希釈した。固体を濾過によって除去し、有機層をブライン（3×50 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：10）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、茶色固体として表題化合物（300 mg、6%）を得た。

20

30

【化317】

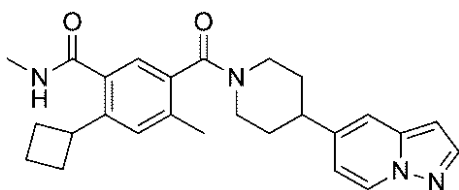


【0510】

化合物64.4：5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン。50 mLの丸底フラスコに、エチル5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート（化合物64.3、100 mg、0.37 mmol）を入れた。硫酸（50%、4 mL）を室温で少量ずつに分けて慎重に添加し、次いで、得られた溶液を80℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、水酸化ナトリウム水溶液（5 M）を用いて、溶液のpHを8～9に慎重に調節し、次いで、酢酸エチル（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：10）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、茶色固体として表題化合物（40 mg、55%）を得た。

40

【化 3 1 8】

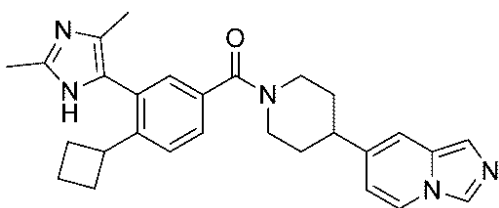


【0 5 1 1】

化合物 6 4 : 2-シクロブチル-N, 4-ジメチル-5-(4-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド。5-ブロモ-1H-インダゾールの代わりに5-ブロモピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(化合物 6 4. 4)を使用したことを除いては、化合物 6 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、白色固体として表題化合物を得た。 m/z (ES+) 431 (M+H)⁺。

10

【化 3 1 9】



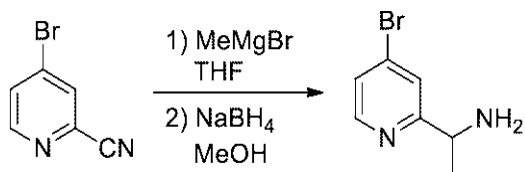
20

【0 5 1 2】

化合物 6 5 : (4-シクロブチル-3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)(4-(イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン。5-ヨード-2, 4-ジメチル安息香酸(化合物 1. 3)の代わりに4-シクロブチル-3-ヨード安息香酸(化合物 9. 3)を使用し、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 1. 2)の代わりに7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン塩酸塩(化合物 3 9. 5)を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 454 (M+H)⁺。

30

【化 3 2 0】



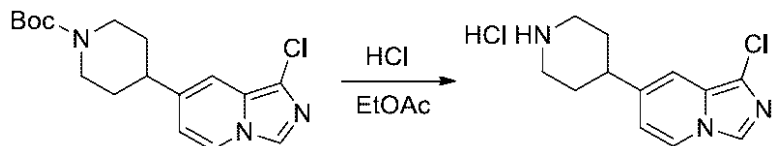
【0 5 1 3】

化合物 6 6. 1 : 1-(4-ブロモピリジン-2-イル)エタンアミン。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した500 mLの3口丸底フラスコに、THF (100 mL)中の臭化メチルマグネシウム(THF中3M)(63.4 mL、190 mmol)の溶液を入れた。THF (40 mL)中の4-ブロモピリジン-2-カルボニトリル(11.6 g、63.4 mmol; 米国特許出願第2009/0239876 A1号、実施例2)の溶液を室温で40分間にわたり滴加した。次いで、メタノール(40 mL)を滴加し、続いて、いくつかのバッチで水素化ホウ素ナトリウム(11.8 g、312 mmol)を少量ずつに分けて添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、酢酸エチル(200 mL)で希釈した。水酸化ナトリウム水溶液(1M)を用いて、混合物のpHを9に調整し、固体を濾過によって除去した。濾液を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出し、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、黄色油として10.3 g(粗物)の表題化合物を得た。

40

ル4-(3-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート。25 mLの丸底フラスコに、CCl₄ (3 mL)中のtert-ブチル4-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物39.4、170 mg、0.56 mmol)の溶液を入れた。N-クロロスクシンイミド(75 mg、0.56 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。混合物をEtOAc(30 mL)で希釈し、ブライン(3×20 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)で分取TLCによって精製して、黄色固体として45 mg(24%)のtert-ブチル4-(1-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物68.1)及び黄色固体として64 mg(34%)のtert-ブチル4-(3-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物68.2)を得た。

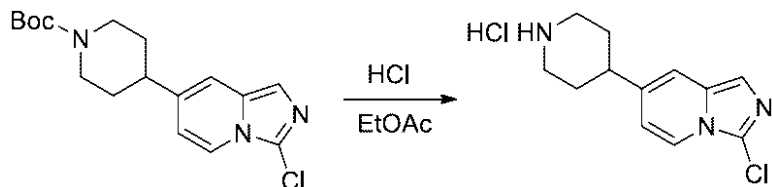
【化325】



【0518】

化合物68.3: 1-クロロ-7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン塩酸塩。tert-ブチル4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物1.1)の代わりにtert-ブチル4-(1-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物68.1)を使用したことを除いては、化合物1.2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、黄色固体として表題化合物を得た。

【化326】



【0519】

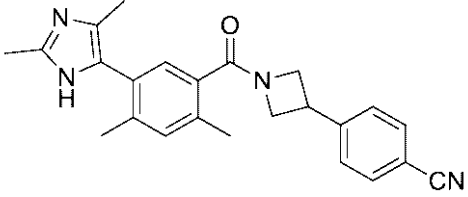
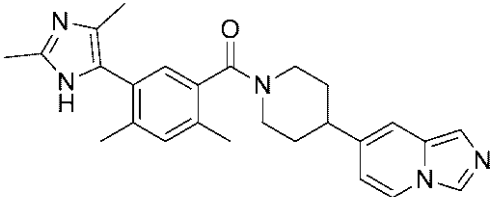
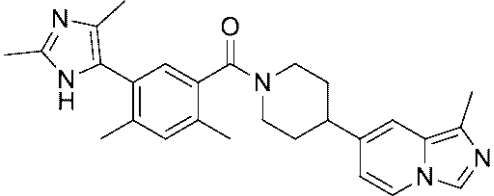
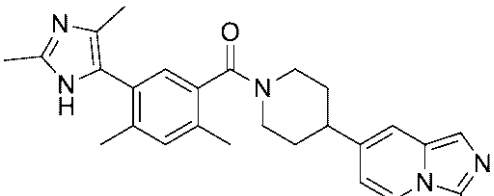
化合物71.1: 3-クロロ-7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン塩酸塩。tert-ブチル4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物1.1)の代わりにtert-ブチル4-(3-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物68.2)を使用したことを除いては、化合物1.2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、黄色固体として表題化合物を得た。

【0520】

この原稿に記載される容易に入手可能な出発材料または構築ブロックを用いた標準的な化学操作及び手順を使用して、表4中の化合物を調製した。利用される手順は、5-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物1.8)及びそれぞれのアミン(化合物5.2、化合物39.5、化合物66.2、化合物67.2、化合物68.3、または化合物71.1)を用いて、化合物1の調製のために使用されるものと同様であった。

【表 4-001】

表 4

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M +H) +
69	4-(1-(5-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)-アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		385
70	(5-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルフェニル)(4-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン		428
66	(5-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルフェニル)(4-(1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン		442
67	(5-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルフェニル)(4-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン		442

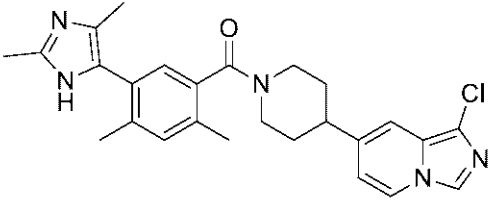
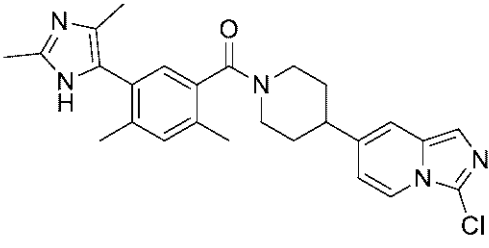
10

20

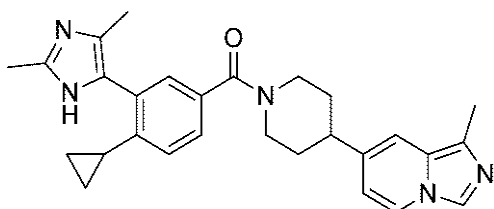
30

40

【表 4-002】

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M +H) +
68	(4-(1-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)(5-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルフェニル)メタノン		462
71	(4-(3-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)(5-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルフェニル)メタノン		462

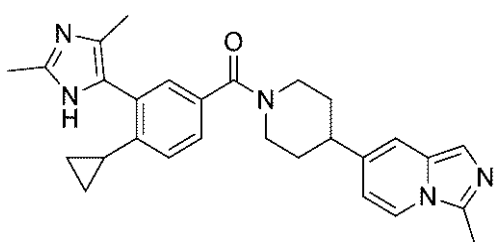
【化 327】



【0521】

化合物 72: (4-シクロプロピル-3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)(4-(1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン。メチル 2,4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸塩(化合物 1.5)の代わりにメチル 4-シクロプロピル-3-プロピオニル安息香酸塩(化合物 10.7)を使用し、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 1.2)の代わりに 1-メチル-7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン塩酸塩(化合物 66.2)を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (E S+) 454 (M+H) +。

【化 328】



【0522】

化合物 73: (4-シクロプロピル-3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-

10

20

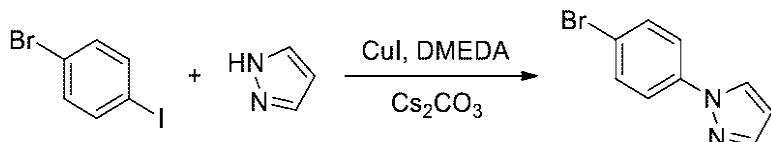
30

40

50

5-イル)フェニル)(4-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン。メチル2,4-ジメチル-5-プロピオニル安息香酸塩(化合物1.5)の代わりにメチル4-シクロプロピル-3-プロピオニル安息香酸塩(化合物10.7)を使用し、4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに3-メチル-7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン塩酸塩(化合物67.2)を使用したことを除いては、化合物1の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 454 (M+H)⁺。

【化329】



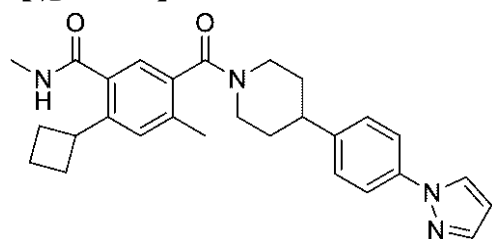
10

【0523】

化合物74.1: 1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100mLの丸底フラスコに、1-ブロモ-4-ヨードベンゼン(2.82g、9.97mmol)、1H-ピラゾール(680mg、9.99mmol)、CuI(380mg、2.00mmol)、DMEDA(430μL、4.00mmol、0.40当量)、Cs₂CO₃(6.52g、20.00mmol)、CH₃CN(40mL)の混合物を入れた。得られた混合物を8℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:12)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物(2.1g、94%)を得た。

20

【化330】

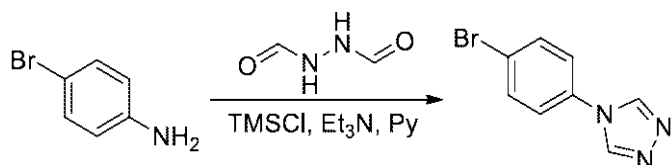


30

【0524】

化合物74.5: 5-(4-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N,4-ジメチルベンズアミド。5-ブロモ-1H-インダゾールの代わりに1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール(化合物74.1)を使用したことを除いては、化合物62の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、白色固体として表題化合物を得た。 m/z (ES+) 457 (M+H)⁺。

【化331】



40

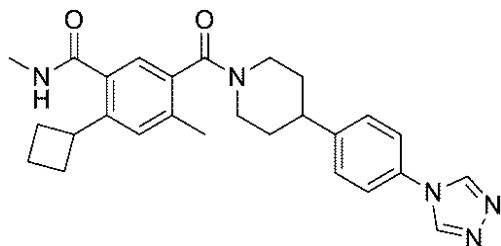
【0525】

化合物75.1: 4-(4-ブロモフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール。100mLの丸底フラスコに、ピリジン(40mL)中の4-ブロモアニリン(1.71g、9.94mmol)、N'-ホルミルホルモヒドラジド(2.64g、30.0mmol)、及びトリエチルアミン(9.74mL、69.9mmol、7.00当量)の溶液を入れた。クロロトリメチルシラン(19.2mL、151mmol)を滴加し、得られ

50

た溶液を100℃で18時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣をブライン（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（6×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をエーテル（30 mL）で洗浄し、固体を濾過によって回収して、ピンク色固体として表題化合物（1.6 g、72%）を得た。

【化332】



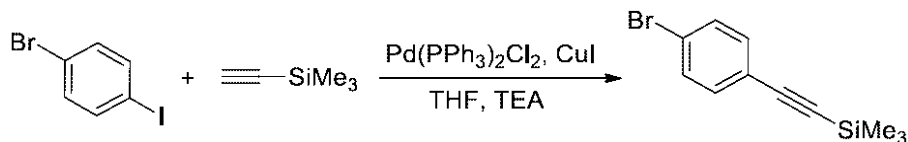
10

【0526】

化合物75：5-（4-（4-（4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-2-シクロブチル-N,4-ジメチルベンズアミド。5-ブロモ-1H-インダゾールの代わりに4-（4-ブロモフェニル）-4H-1,2,4-トリアゾール（化合物75.1）を使用したことを除いては、化合物62の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、黄色固体として表題化合物を得た。 m/z (ES+) 458 (M+H)⁺。

20

【化333】

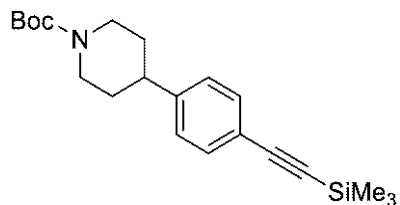


【0527】

化合物76.1：（（4-ブロモフェニル）エチニル）トリメチルシラン。不活性窒素雰囲気下で維持した100 mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン／TEA（9：1）（30 mL）中の1-ブロモ-4-ヨードベンゼン（1.00 g、3.53 mmol）の溶液を入れた。PdCl₂（PPh₃）₂（50 mg、0.07 mmol）、CuI（13.4 mg、0.07 mmol）、及びエチニルトリメチルシラン（748 μL、5.29 mmol）を添加し、混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として石油エーテルでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として表題化合物（0.83 g、93%）を得た。

30

【化334】



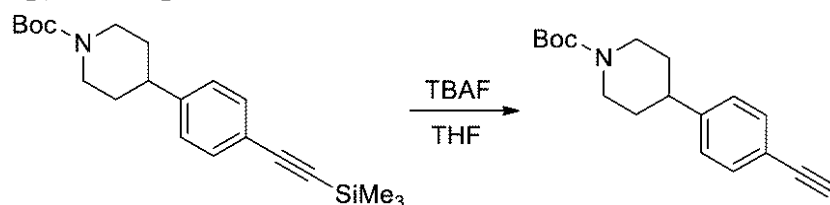
40

【0528】

化合物76.2：tert-ブチル4-（4-（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート。5-ブロモ-1H-インダゾールの代わりに（（4-ブロモフェニル）エチニル）トリメチルシラン（化合物76.1、850 mg、3.36 mmol）を使用したことを除いては、化合物62.4の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、黄色油として表題化合物（0.80 g、67%）を得た。

50

【化 3 3 5】

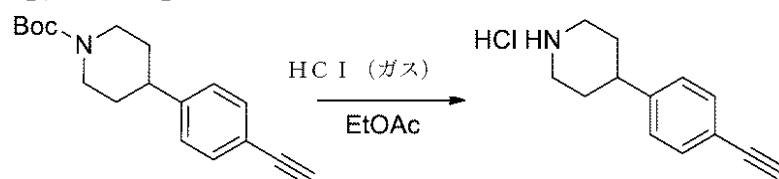


【0 5 2 9】

化合物 76. 3 : t e r t -ブチル 4 - (4 -エチニルフェニル) ピペリジン - 1 -カルボキシレート。50 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の t e r t -ブチル 4 - (4 - ((トリメチルシリル) エチニル) フェニル) ピペリジン - 1 -カルボキシレート (化合物 76. 2、1. 34 g、3. 75 mmol) の溶液を入れた。テトラブチルアンモニウムフルオリド (1. 95 g、7. 47 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で 10 分間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、E t O A c (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧で濃縮して、茶色油として表題化合物 (1. 0 g、粗物) を得た。

10

【化 3 3 6】

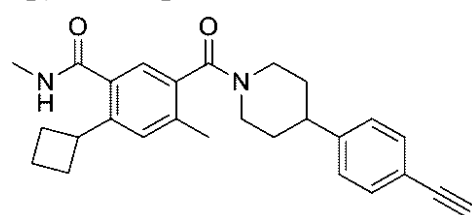


20

【0 5 3 0】

化合物 76. 4 : 4 - (4 -エチニルフェニル) ピペリジン塩酸塩。100 mL の丸底フラスコに、酢酸エチル (20 mL) 中の t e r t -ブチル 4 - (4 -エチニルフェニル) ピペリジン - 1 -カルボキシレート (化合物 76. 3、1. 0 g、3. 5 mmol) の溶液を入れた。溶液を通して発泡させることによって、塩化水素 (g) を導入し、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。形成された固体を濾過によって回収し、ヘキサン (3 × 10 mL) で洗浄して、茶色固体として表題化合物 (630 mg、81%) を得た。

【化 3 3 7】



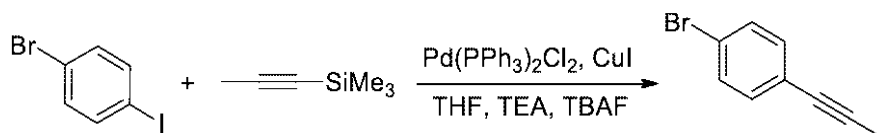
30

【0 5 3 1】

化合物 76 : 2 -シクロブチル - 5 - (4 - (4 -エチニルフェニル) ピペリジン - 1 -カルボニル) - N, 4 -ジメチルベンズアミド。5 - (ピペリジン - 4 -イル) - 1 H -インダゾール (化合物 62. 5) の代わりに 4 - (4 -エチニルフェニル) ピペリジン塩酸塩 (化合物 76. 4、178 mg、0. 81 mmol) を使用したことを除いては、化合物 62 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、白色固体として表題化合物 (20. 1 mg、12%) を得た。m/z (E S+) 415 (M+H)⁺。

40

【化 3 3 8】

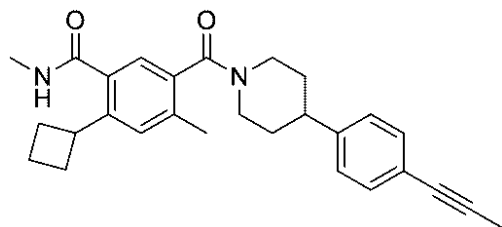


【0 5 3 2】

50

化合物 77. 1 : 1-ブromo-4-(プロプ-1-エン-1-イル)ベンゼン。不活性窒素雰囲気下で維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、1-ブromo-4-ヨードベンゼン (2.00 g、7.07 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (99.2 mg、0.14 mmol)、 CuI (26.8 mg、0.14 mmol)、トリメチル(プロプ-1-エン-1-イル)シラン (2.08 mL、14.1 mmol)、及びテトラヒドロフラン/TEA (9:1) (100 mL) を入れた。攪拌が開始し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (3.69 g、14.1 mmol) を混合物に急速に添加した。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として石油エーテルでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として表題化合物 (1.0 g、73%) を得た。

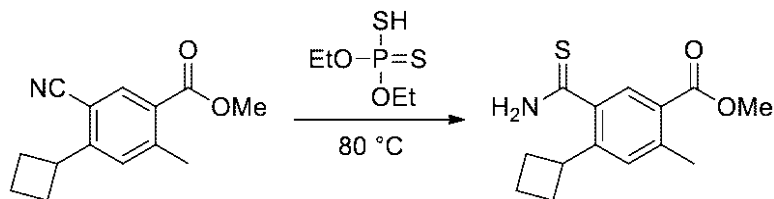
【化 339】



【0533】

化合物 77 : 2-シクロブチル-N, 4-ジメチル-5-(4-(4-(プロプ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド。5-ブromo-1H-インダゾールの代わりに 1-ブromo-4-(プロプ-1-エン-1-イル)ベンゼン (化合物 77. 1) を使用したことを除いては、化合物 62 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製し、白色固体として表題化合物を得た。m/z (ES+) 429 (M+H) +。

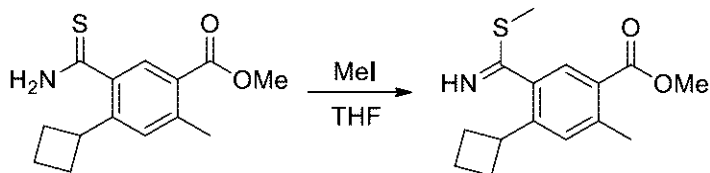
【化 340】



【0534】

化合物 78. 1 : メチル 5-カルバモチオイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸塩。丸底フラスコに、メチル 5-シアノ-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸塩 (化合物 6. 4, 3.63 g、0.015 mol)、O, O'-ジエチルジチオホスフェート (10 mL)、及び水 (1 mL) を添加した。反応混合物を 80 °C に 3 時間加熱した (注意：著しいガス発生—本明細書に記載されるこの反応及びすべての他の反応は、十分換気したドラフト内で実施すべきである)。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) に分けた。有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で連続的に洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 80/20 ~ 50/50) によって精製して、黄色固体として表題化合物 (3.06 g、収率 78%) を得た。m/z (ES+) 264 (M+H) +。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.29–2.15 (m, 2H), 2.12–2.00 (m, 1H), 1.95–1.84 (m, 1H)。

【化 3 4 1】

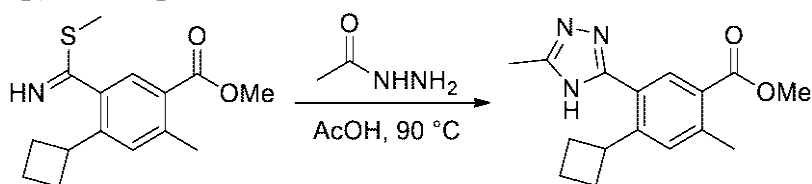


【0 5 3 5】

化合物 78. 2: メチル 4-シクロブチル-5-(イミノ(メチルチオ)メチル)-2-メチル安息香酸塩。丸底フラスコに、THF (10 mL) 中のメチル 5-カルバモチオイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸塩 (化合物 78. 1、861 mg、3.27 mmol) を添加した。ヨードメタン (400 μ L、6.42 mmol) を滴加し、反応混合物を室温で 7 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=95/5) によって精製して、黄色がかった油として表題化合物 (807 mg、収率 89%) を得た。m/z (ES+) 278 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.67 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.88–3.71 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.22–2.19 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.82–1.70 (m, 1H)。

10

【化 3 4 2】



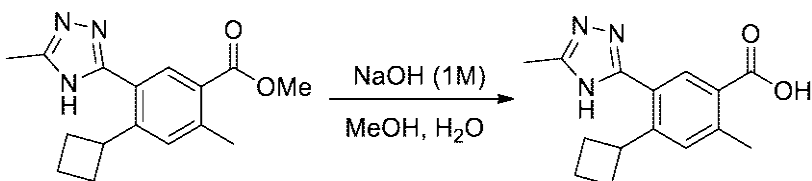
20

【0 5 3 6】

化合物 78. 3: メチル 4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸塩。丸底フラスコに、酢酸 (6 mL) 中のメチル 4-シクロブチル-5-(イミノ(メチルチオ)メチル)-2-メチル安息香酸塩 (化合物 78. 2、556 mg、2.00 mmol) 及びアセトヒドラジド (223 mg、3.00 mmol) を添加した。混合物を 90 °C で 3 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。反応混合物を、水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) に分け、有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50~30/70) によって精製して、白色固体として化合物 (243 mg、収率 43%) を得た。m/z (ES+) 286 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.24–4.05 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.23–2.20 (m, 2H), 2.16–2.05 (m, 2H), 2.05–1.88 (m, 1H), 1.88–1.71 (m, 1H)。

30

【化 3 4 3】



40

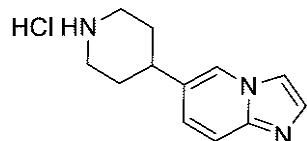
【0 5 3 7】

化合物 78. 4: 4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸。メタノール (5 mL) 中のメチル 4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸塩 (化合物 78. 3、240 mg、0.842 mmol) の溶液に、NaOH 水溶

50

液（6 mL、1 M）を添加した。得られた混合物を50℃で6時間加熱し、次いで、周囲温度に冷却し、1 M HCl水溶液を用いて、pH2に酸性化し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体として表題化合物（260 mg、定量的）を得た。 m/z （ES+）272（M+H）⁺。

【化344】

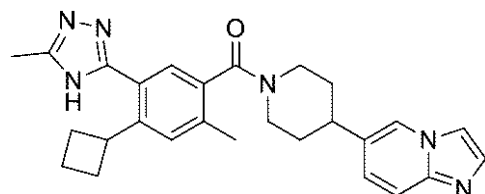


10

【0538】

化合物78. 5:6-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩。4-ブロモベンズニトリルの代わりに6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン（500 mg）を使用したことを除いては、化合物1. 2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、茶色固体として表題化合物（400 mg、2つのステップで66%）を調製した。

【化345】



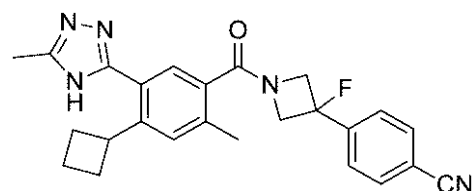
20

【0539】

化合物78. (4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン。4-シクロブチル-2-メチル-5-(メチルカルバモイル)安息香酸（化合物62. 3）の代わりに4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸（化合物78. 4、100 mg）を使用し、5-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール（化合物62. 5）の代わりに6-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩（化合物78. 5、88 mg）を使用したことを除いては、化合物62の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。白色固体として表題化合物（35.6 mg、21%）を得た。 m/z （ES+）455（M+H）⁺。

30

【化346】



40

【0540】

化合物79: 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。4-シクロブチル-2-メチル-5-(メチルカルバモイル)安息香酸（化合物62. 3）の代わりに4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸（化合物78. 4）を使用し、5-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール（化合物62. 5）の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩（化合物43. 4）を使用したことを除いては、化合物62の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及

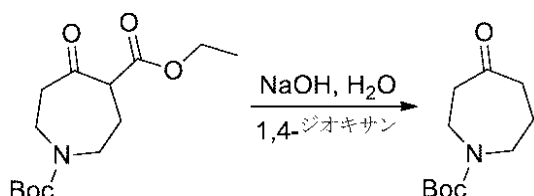
50

【0544】

化合物82. 1: 1-tert-ブチル4-エチル5-オキソアゼパン-1, 4-ジカルボキシレート。ジエチルエーテル(60 mL)中のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(20.0 g、100 mmol)の溶液に、窒素下で、エーテル(20 mL)中の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (16.0 mL、130 mmol)の溶液を -30°C で滴加した。 -30°C で30分間攪拌した後、エーテル(20 mL)中のエチル2-ジアゾアセテート(16.0 g、140 mmol)の溶液を、反応物に -30°C に滴加した。得られた溶液を -30°C で1時間、次いで、室温で2時間攪拌した。反応物を30%炭酸カリウム水溶液(100 mL)で慎重に反応停止させ、得られた混合物を酢酸エチル(2×250 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(2×50 mL)で洗

10

【化351】



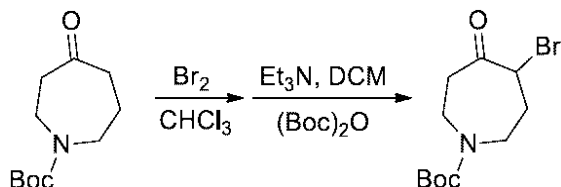
20

【0545】

化合物82. 2: tert-ブチル4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート。1, 4-ジオキサン(190 mL)中の1-tert-ブチル4-エチル5-オキソアゼパン-1, 4-ジカルボキシレート(化合物82. 1、19.0 g、66.6 mmol)の溶液に、水(100 mL)中の水酸化ナトリウム(4.00 g、100 mmol)の溶液を滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、塩化水素(水溶液3 M)を用いて、pHを4~5に調整し、得られた溶液を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(2×10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として11 g(77%)の表題化合物を得た。

30

【化352】

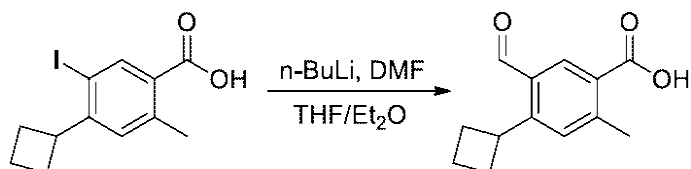


【0546】

化合物82. 3: tert-ブチル4-ブロモ-5-オキソアゼパン-1-カルボキシレート。クロロホルム(220 mL)中のtert-ブチル4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート(化合物82. 2、11.0 g、51.6 mmol)の溶液に、クロロホルム(110 mL)中の臭素(3.98 mL、77.6 mmol)の溶液を 0°C で滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、形成された固体を濾過によって回収し、ジクロロメタン(200 mL)中に溶解した。トリエチルアミン(16.8 mL、121 mmol)及び $(\text{Boc})_2\text{O}$ (8.70 g、40.3 mmol)を混合物に 0°C で添加し、得られた溶液を室温で3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:10)を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として4.0 g(27%)の表題化合物を得た。

40

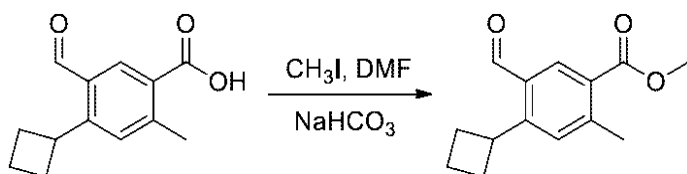
【化 3 5 3】



【0 5 4 7】

化合物 8 2 . 4 : 4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチル安息香酸。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン及び Et₂O (50 mL / 50 mL) の溶媒混合物中の 4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸 (化合物 6 2 . 1、5.00 g、80%、12.7 mmol) の溶液を入れた。溶液を -78℃ に冷却し、次いで、n-ブチルリチウム (15 mL、ヘキサン中 2.5 M) を、攪拌しながら滴加した。N, N-ジメチルホルムアミド (2.64 mL、34.2 mmol) を添加し、得られた混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、次いで、NH₄Cl 水溶液 (飽和、50 mL) をゆっくりと添加することによって、慎重に反応停止させた。塩化水素水溶液 (6 M) を用いて、pH を 1~2 に調整し、次いで、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、ブライン (4×50 mL) で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:1) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、白色固体として 1.62 g (41%) の表題化合物を得た。

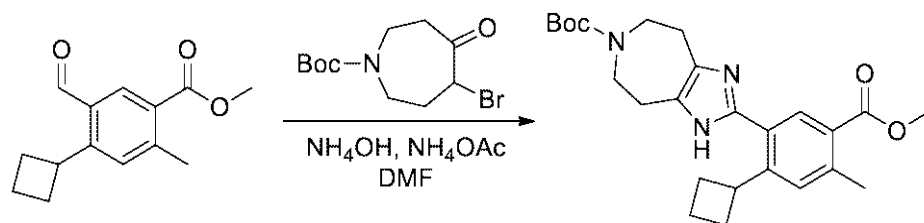
【化 3 5 4】



【0 5 4 8】

化合物 8 2 . 5 : メチル 4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチル安息香酸塩。100 mL の丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチル安息香酸 (化合物 8 2 . 4、500 mg、2.29 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (390 mg、4.64 mmol) の混合物を入れた。攪拌しながら、ヨウ化メチル (430 µL、6.90 mmol) を滴加し、得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、混合物をブライン (4×10 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色油として 0.40 g (粗物) の表題化合物を得た。

【化 3 5 5】

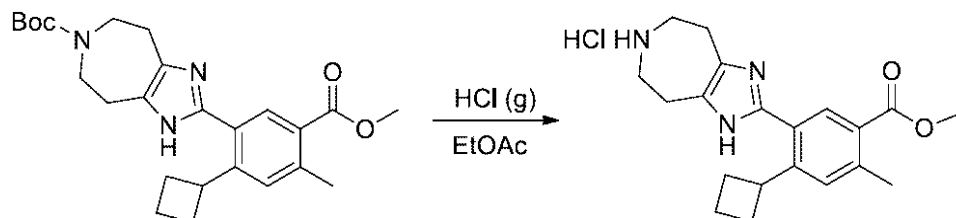


【0 5 4 9】

化合物 8 2 . 6 : tert-ブチル 2-(2-シクロブチル-5-(メトキシカルボニル)-4-メチルフェニル)-4,5,7,8-テトラヒドロイミダゾ [4,5-d] アゼピン-6 (1H)-カルボキシレート。100 mL の丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中のメチル 4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチル安息香酸塩 (化合物 8 2 . 5、300 mg、1.29 mmol)、酢酸アンモニウム (449 mg、5.83 mmol)、tert-ブチル 4-ブロモ-5-オキソアゼパン-1-カ

ルボキシレート（化合物 82.3、564 mg、1.93 mmol）、及び水酸化アンモニウム（25%）（597 μ L、3.87 mmol）の混合物を入れた。得られた混合物を130℃で4時間攪拌し、次いで、冷却し、水／氷（10 mL）で反応停止させた。水相を酢酸エチル（2×30 mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン（3×10 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1／1）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として0.10 g（18%）の表題化合物を得た。

【化356】



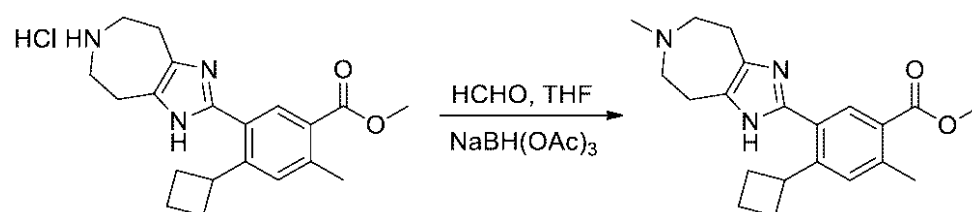
10

【0550】

化合物 82.7：メチル 4-シクロブチル-5-(1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2-メチル安息香酸塩酸塩。50 mL の 3 口丸底フラスコに、EtOAc（10 mL）中の tert-ブチル 2-(2-シクロブチル-5-(メトキシカルボニル)-4-メチルフェニル)-4,5,7,8-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-6(1H)-カルボキシレート（化合物 82.6、200 mg、0.46 mmol）の溶液を入れた。発泡によって塩化水素（ガス）を溶液に導入し、この溶液を室温で30分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、黄色固体として136 mg（粗物）の表題化合物を得た。

20

【化357】



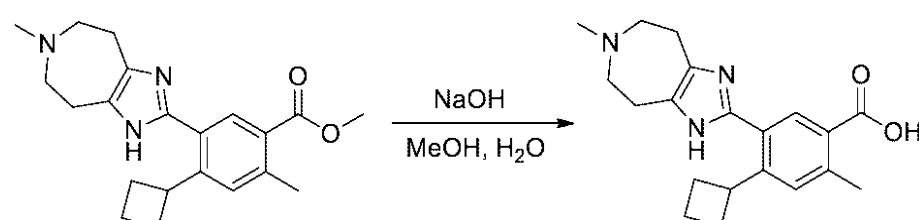
30

【0551】

化合物 82.8：メチル 4-シクロブチル-2-メチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)安息香酸塩。100 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（4 mL）中のメチル 4-シクロブチル-5-(1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2-メチル安息香酸塩酸塩（化合物 82.7、40 mg、0.11 mmol）、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ （75 mg、0.35 mmol）、及びホルムアルデヒド（37 重量%）（26 μ L、0.33 mmol）の混合物を入れた。得られた混合物を40℃で2時間攪拌し、次いで、冷却し、重炭酸ナトリウム（飽和）を用いて、溶液のpHを8～9に調整した。水相を酢酸エチル（2×20 mL）で抽出し、合わせた有機層を、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として20 mg（粗物）の表題化合物を得た。

40

【化358】

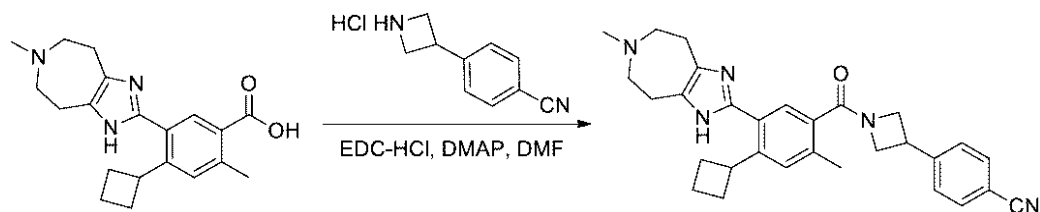


【0552】

50

化合物 82.9: 4-シクロブチル-2-メチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)安息香酸。50 mL の丸底フラスコに、メタノール (4 mL)、水 (2 mL) 中のメチル 4-シクロブチル-2-メチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 82.8、40 mg、0.11 mmol) 及び NaOH (18 mg、0.44 mmol) の混合物を入れた。得られた溶液を 60 °C で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、揮発物を減圧下で除去した。塩化水素 (3 M) を用いて、残留溶液の pH を約 1 に調整し、減圧下で濃縮して、黄色固体の HCl 塩として 0.10 g (粗物) の標的生成物を得た。

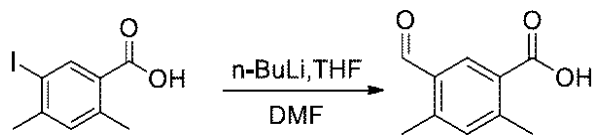
【化 359】



【0553】

化合物 82.4: 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。100 mL の丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 4-シクロブチル-2-メチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)安息香酸 (化合物 82.9、40 mg、0.12 mmol)、EDC·HCl (45.4 mg、0.24 mmol、2.00 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (29 mg、0.24 mmol)、及び 4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 5.2、23 mg、0.12 mmol) の混合物を入れた。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌し、次いで、水/氷 (10 mL) の添加によって反応停止させた。得られた混合物を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2 × 10 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを以下の条件を用いて分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)): カラムが XBridge Shield RP18 OBD カラム (5 µm、19 × 150 mm) であり、移動相が水と 0.03% NH₄OH 及び CH₃CN (30% CH₃CN、8 分で最大 43%、4 分で最大 100%、2 分で 30% に低下) との相であり、検出器が Waters 2489 (254 及び 220 nm) である。純生成物を含む画分を合わせ、白色固体として 2.2 mg (4%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 480 (M+H)⁺。

【化 360】



【0554】

化合物 83.1: 5-ホルミル-2,4-ジメチル安息香酸。テトラヒドロフラン (150 mL) 中の 5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸 (化合物 1.3、5.00 g、18.1 mmol) の攪拌溶液に、窒素下で、n-BuLi (THF 中 2.5 M、18 mL、45 mmol) を -78 °C で滴加した。混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、次いで、DMF (5.3 mL、68 mmol) を滴加した。得られた混合物を -78 °C で 0.5 時間攪拌し、次いで、水 (50 mL) をゆっくりと添加することによって慎重に反応停止させた。HCl 水溶液 (6 M) を用いて、混合物の pH を約 3~4 に調整し、次いで、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾

10

20

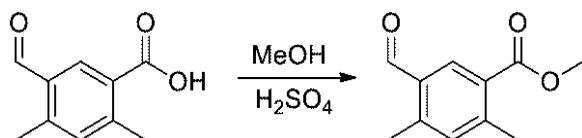
30

40

50

過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（１：１０～１：５）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、白色固体として表題化合物（２．４ｇ、７４％）を得た。

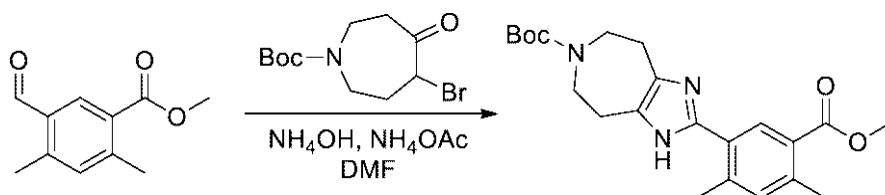
【化３６１】



【０５５５】

化合物８３．２：メチル５－ホルミル－２，４－ジメチル安息香酸塩。２５０ｍＬの丸底フラスコに、５－ホルミル－２，４－ジメチル安息香酸（化合物８３．１，２．００ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）及びメタノール（５０ｍＬ）を入れた。濃硫酸（２ｍＬ）を慎重に滴加し、得られた溶液を８０℃で２時間攪拌し、次いで、冷却し、揮発物を減圧下で除去した。重炭酸ナトリウム（飽和）を用いて、残渣のｐＨを９に調整し、水相を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油として２．０ｇ（粗物）の表題化合物を得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで使用した。

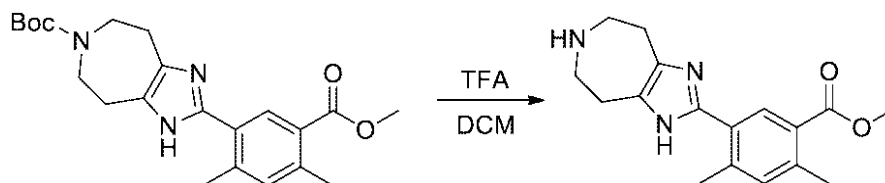
【化３６２】



【０５５６】

化合物８３．３：tert-ブチル２－（５－（メトキシカルボニル）－２，４－ジメチルフェニル）－４，５，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔４，５－ｄ〕アゼピン－６（１Ｈ）－カルボキシレート。１０ｍＬの密閉管に、N，N－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中のメチル５－ホルミル－２，４－ジメチル安息香酸塩（化合物８３．２、５００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、tert-ブチル４－ブロモ－５－オキソアゼパン－１－カルボキシレート（化合物８２．３、１．１ｇ、３．８ｍｍｏｌ）、水酸化アンモニウム（２５％）（１．２ｍＬ、７．８ｍｍｏｌ）、酢酸アンモニウム（９００ｍｇ、１１．７ｍｍｏｌ）を入れた。得られた混合物をプラストシールドの後方で１３０℃で３時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈した。混合物をブライン（５×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン／メタノール（１０：１）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として０．８０ｇ（４６％）の表題化合物を得た。

【化３６３】



【０５５７】

化合物８３．４：メチル５－（１，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロイミダゾ〔４，５－ｄ〕アゼピン－２－イル）－２，４－ジメチル安息香酸塩。１００ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（１６ｍＬ）中のtert-ブチル２－（５－（メトキシカルボニル）－２，４－ジメチルフェニル）－４，５，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔４，５－ｄ〕アゼピン－６（１Ｈ）－カルボキシレート（化合物８３．３、８００ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）を滴加し、得られた溶液を室温

10

20

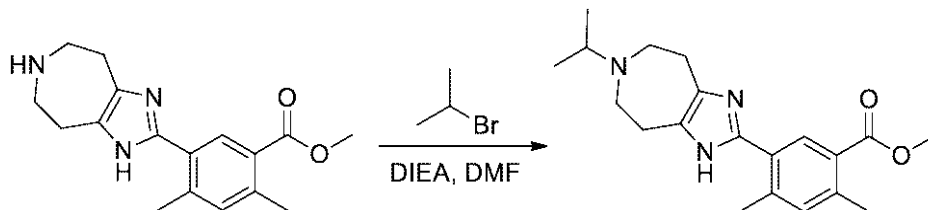
30

40

50

で5時間撹拌した。NaHCO₃（飽和）を用いて、溶液のpHを8～9に慎重に調整し、水相をDCM（3×30mL）で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色油として0.60mg（粗物）の表題化合物を得た。

【化364】



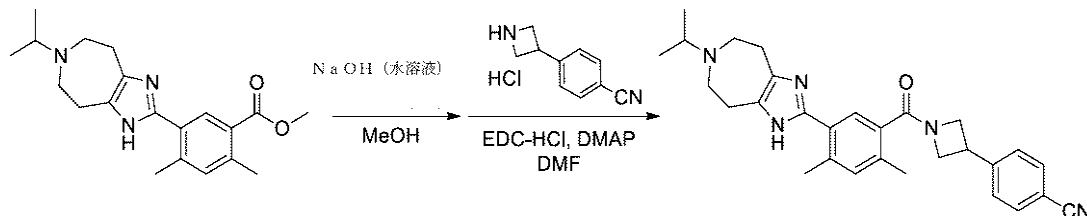
10

【0558】

化合物83.5：メチル5-（6-イソプロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル）-2,4-ジメチル安息香酸塩。100mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド（5mL）中のメチル5-（1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル）-2,4-ジメチル安息香酸塩（化合物83.4、347mg、0.84mmol）、2-ブロモプロパン（790μL、8.40mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.46mL、8.40mmol）を入れた。この溶液を80℃で4時間撹拌し、次いで、室温に冷却した。得られた溶液を酢酸エチル（50mL）で希釈し、ブライン（4×20mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色油として0.22g（粗物）の表題化合物を得た。

20

【化365】

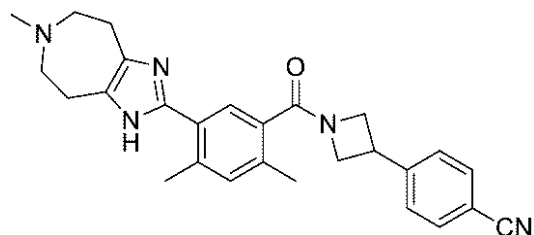


【0559】

化合物83.8：4-（1-（5-（6-イソプロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル）-2,4-ジメチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。4-シクロブチル-2-メチル-5-（6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル）安息香酸塩（化合物82.8）の代わりにメチル5-（6-イソプロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル）-2,4-ジメチル安息香酸塩（化合物83.5）を使用したことを除いては、化合物82の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z（ES+）468（M+H）⁺。

30

【化366】



40

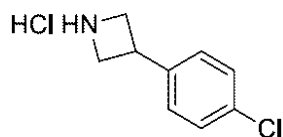
【0560】

化合物84：4-（1-（2,4-ジメチル-5-（6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル）ベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。メチル4-シクロブチル-5-（1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル）安息香酸塩（化合物82.9）の代わりにメチル5-（6-イソプロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル）-2,4-ジメチル安息香酸塩（化合物83.5）を使用したことを除いては、化合物82の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

50

8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2-メチル安息香酸塩酸塩(化合物82.7)の代わりにメチル5-(1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物83.4)を使用したことを除いては、化合物82の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 440 ($M+H$)⁺。

【化367】

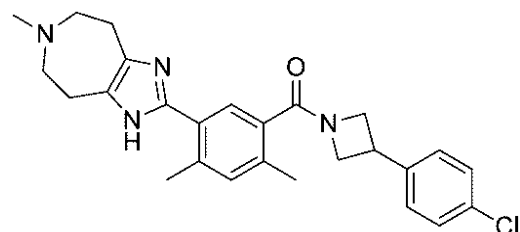


10

【0561】

化合物85.1: 3-(4-クロロフェニル)アゼチジン塩酸塩。(4-シアノフェニル)ボロン酸の代わりに(4-クロロフェニル)ボロン酸を使用したことを除いては、化合物5.2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。表題化合物を2つのステップで収率20%で得た。

【化368】



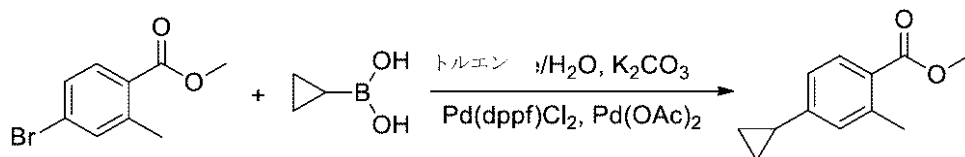
20

【0562】

化合物85: (3-(4-クロロフェニル)アゼチジン-1-イル)(2,4-ジメチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)フェニル)メタノン。メチル4-シクロプロピル-5-(1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2-メチル安息香酸塩酸塩(化合物82.7)の代わりにメチル5-(1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物83.4)を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに3-(4-クロロフェニル)アゼチジン塩酸塩(化合物85.1)を使用したことを除いては、化合物82の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 449 ($M+H$)⁺。

30

【化369】



40

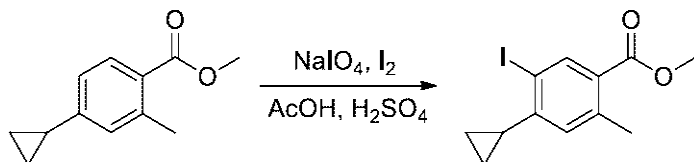
【0563】

化合物86.1: メチル4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸塩。トルエン及びH₂Oの混合物(20 mL/1 mL)中のメチル4-ブロモ-2-メチル安息香酸塩(化合物6.1, 5.00 g, 20.7 mmol, 95%)の溶液に、炭酸カリウム(6.10 g, 44.1 mmol)、シクロプロピルボロン酸(2.30 g, 26.8 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(900 mg, 1.23 mmol)、及びPd(OAc)₂(250 mg, 1.12 mmol)を添加した。反応混合物を窒素でパージし、80℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、次いで、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶

50

離液として酢酸エチル／石油エーテル（１：５０）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色油として２．６８ｇ（６１％）の表題化合物を得た。

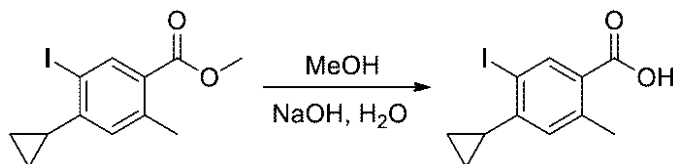
【化３７０】



【０５６４】

化合物８６．２：メチル４－シクロプロピル－５－ヨード－２－メチル安息香酸塩。ＡｃＯＨ（５０ｍＬ）中のメチル４－シクロプロピル－２－メチル安息香酸塩（化合物８６．１、２．６８ｇ、１３．４ｍｍｏｌ、９５％）の溶液に、ＮａＩＯ_４（１．５１ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）、ヨウ素（３．５８ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）、及び硫酸（１０６μＬ、２．０ｍｍｏｌ、０．１５当量）を添加した。反応混合物を１１０℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、水（１００ｍＬ）をゆっくりと添加し、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を、Ｎａ_２Ｓ_２Ｏ_３（飽和水溶液、３×３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ_２ＳＯ_４）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（１／５０）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色油として２．０ｇ（４５％）の表題化合物を得た。

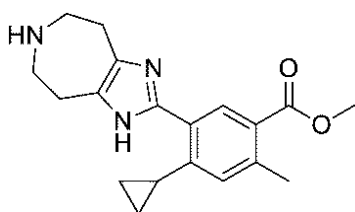
【化３７１】



【０５６５】

化合物８６．３：４－シクロプロピル－５－ヨード－２－メチル安息香酸。５００ｍＬの丸底フラスコに、メタノール（１５０ｍＬ）中のメチル４－シクロプロピル－５－ヨード－２－メチル安息香酸塩（化合物８６．２、１５．０ｇ、４７．５ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。水（７５ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（５．７０ｇ、１４３ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、得られた溶液を６０℃で４時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。揮発物を減圧下で除去し、塩化水素水溶液（１２Ｍ）を用いて、残りの溶液をｐＨ３に調整した。混合物を酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を、ＮＨ_４Ｃｌ（水溶液）（２×４００ｍＬ）及びブライン（４００ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Ｎａ_２ＳＯ_４）、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色固体として１３．０ｇ（９１％）の表題化合物を得た。

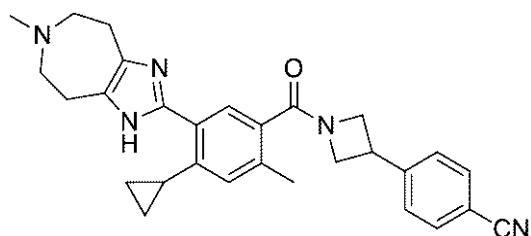
【化３７２】



【０５６６】

化合物８６．４：メチル４－シクロプロピル－５－（１，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロイミダゾ〔４，５－ｄ〕アゼピン－２－イル）－２－メチル安息香酸塩。５－ヨード－２，４－ジメチル安息香酸（化合物１．３）の代わりに４－シクロプロピル－５－ヨード－２－メチル安息香酸（化合物８６．３）を使用したことを除いては、化合物８３．４の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 3 7 3】

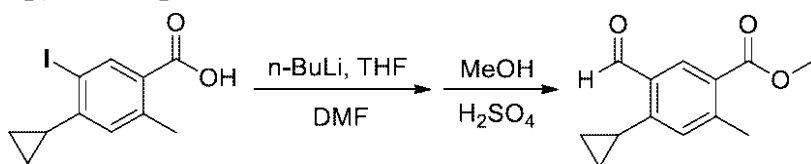


【0 5 6 7】

化合物 8 6 : 4 - (1 - (4 - シクロプロピル - 2 - メチル - 5 - (6 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] アゼピン - 2 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。メチル 4 - シクロブチル - 5 - (1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] アゼピン - 2 - イル) - 2 - メチル安息香酸塩酸塩 (化合物 8 2 . 7) の代わりにメチル 4 - シクロプロピル - 5 - (1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] アゼピン - 2 - イル) - 2 - メチル安息香酸塩 (化合物 8 6 . 4) を使用したことを除いては、化合物 8 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 6 6 (M + H) ⁺。

10

【化 3 7 4】



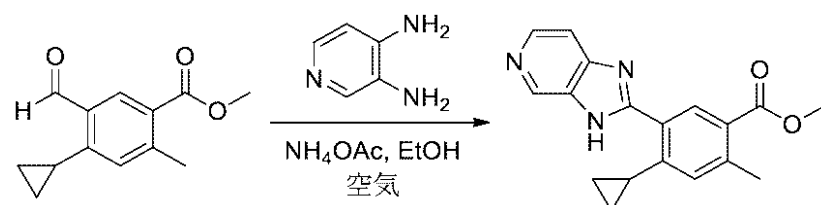
20

【0 5 6 8】

化合物 8 7 . 1 : メチル 4 - シクロプロピル - 5 - ホルミル - 2 - メチル安息香酸塩。5 - ヨード - 2 , 4 - ジメチル安息香酸 (化合物 1 . 3) の代わりに 4 - シクロプロピル - 5 - ヨード - 2 - メチル安息香酸 (化合物 8 6 . 3) を使用したことを除いては、化合物 8 3 . 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

30

【化 3 7 5】

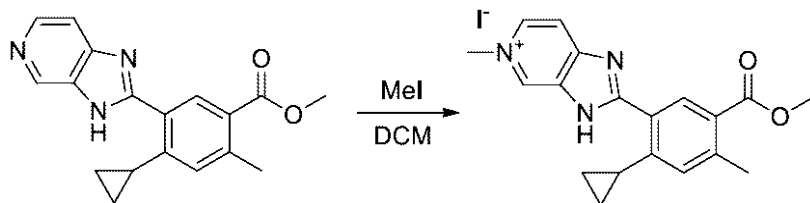


【0 5 6 9】

化合物 8 7 . 2 : メチル 4 - シクロプロピル - 5 - (3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル安息香酸塩。1 0 0 m L の丸底フラスコに、メチル 4 - シクロプロピル - 5 - ホルミル - 2 - メチル安息香酸塩 (化合物 8 7 . 1 、 5 0 0 m g 、 2 . 2 9 m m o l) 、ピリジン - 3 , 4 - ジアミン (5 0 0 m g 、 4 . 5 8 m m o l) 、NH₄OAc (1 . 4 2 g 、 1 8 . 4 m m o l) 、及びエタノール (5 0 m L) の混合物を入れた。得られた混合物を 7 0 ° C で 3 日間空气中に開放して攪拌し、次いで、室温に冷却し、重炭酸ナトリウム水溶液 (飽和、5 0 m L) で希釈した。水相を酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチルでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色半固体として 2 6 8 m g (3 8 %) の表題化合物を得た。

40

【化 3 7 6】

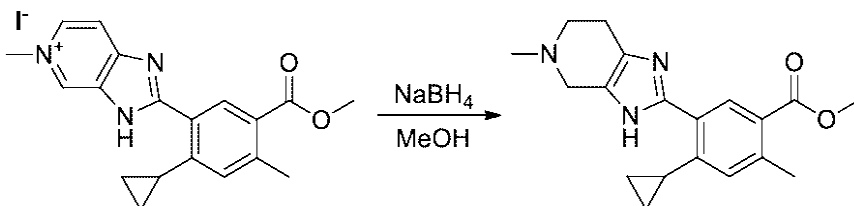


【0 5 7 0】

化合物 8 7. 3 : 2-(2-シクロプロピル-5-(メトキシカルボニル)-4-メチルフェニル)-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イウムヨウ化物。50 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (15 mL) 中のメチル 4-シクロプロピル-5-(3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2-メチル安息香酸塩 (化合物 8 7. 2、500 mg、1.63 mmol) の溶液を入れた。ヨードメタン (203 μ L、3.26 mmol) を滴加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、黄色固体として 0.30 g (41%) の表題化合物を得た。

10

【化 3 7 7】



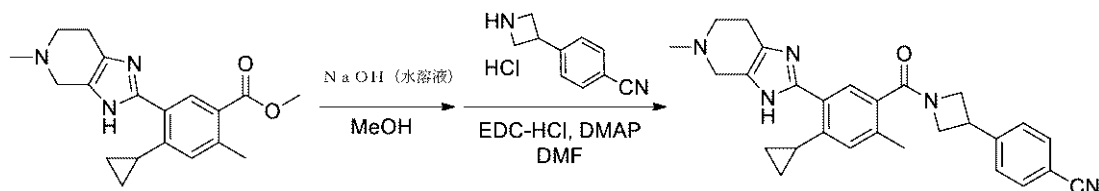
20

【0 5 7 1】

化合物 8 7. 4 : メチル 4-シクロプロピル-2-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)安息香酸塩。100 mL の丸底フラスコに、メタノール (30 mL) 中の 2-(2-シクロプロピル-5-(メトキシカルボニル)-4-メチルフェニル)-5-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イウムヨウ化物 (化合物 8 7. 3、300 mg、0.67 mmol)、及び NaBH_4 (1.42 g、37.5 mmol) の混合物を入れた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc (120 mL) で希釈し、混合物をブライン (2 $\times$ 40 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として EtOAc/MeOH (20/1) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として 170 mg (78%) の表題化合物を得た。

30

【化 3 7 8】



40

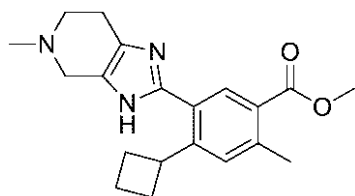
【0 5 7 2】

化合物 8 7 : 4-(1-(4-シクロプロピル-2-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。4-シクロプロピル-2-メチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 8 2. 8) の代わりにメチル 4-シクロプロピル-2-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 8 7. 4) を使用したことを除いては、化合物 8 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題

50

化合物を調製した。m/z (ES+) 452 (M+H)⁺。

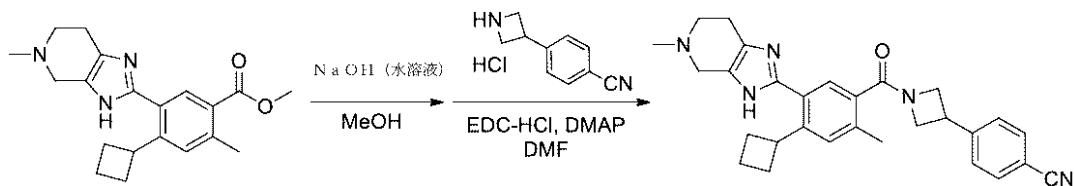
【化379】



【0573】

化合物88.1: メチル4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)安息香酸塩。メチル4-シクロプロピル-5-ホルミル-2-メチル安息香酸塩(化合物87.1)の代わりにメチル4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチル安息香酸塩(化合物82.5)を使用したことを除いては、化合物87.4の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

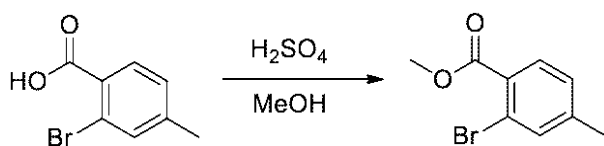
【化380】



【0574】

化合物88: 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。4-シクロブチル-2-メチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)安息香酸塩(化合物82.8)の代わりにメチル4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)安息香酸塩(化合物88.1)を使用したことを除いては、化合物82の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 466 (M+H)⁺。

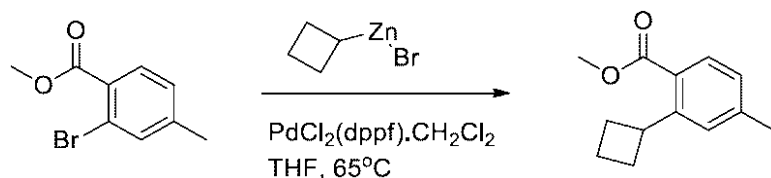
【化381】



【0575】

化合物89.1: メチル2-ブロモ-4-メチル安息香酸塩。MeOH(50mL)中の2-ブロモ-4-メチル安息香酸(10.0g、46.5mmol)の溶液を0℃に冷却し、次いで、濃硫酸(10mL)を慎重に添加した。混合物を70℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、揮発性有機物を減圧下で除去し、残渣を、氷水(100mL)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(x2)で抽出し、合わせた有機抽出物を、NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、透明油として10.5g(99%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ7.73(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.19-7.11(m, 1H), 3.92(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

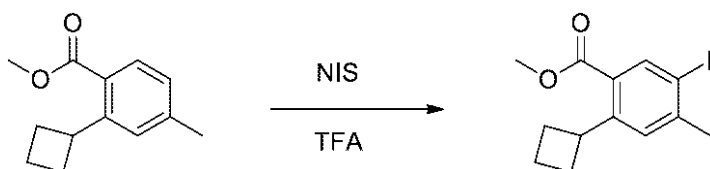
【化 3 8 2】



【0 5 7 6】

化合物 89. 2 : メチル 2-シクロブチル-4-メチル安息香酸塩。シクロブチル亜鉛 (I I) ブロミド (50 mL、THF 中 0.5 M、25.0 mmol) を、メチル 2-ブ
 ロモ-4-メチル安息香酸塩 (化合物 89. 1、5.0 g、21.8 mmol) 及び Pd
 Cl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (1.78 g、2.20 mmol) の混合物に添加した
 。混合物をアルゴンで脱気し、次いで、アルゴン下で、65℃で24時間加熱した。混合
 物を0℃に冷却し、次いで、水 (10 mL) で慎重に反応停止させた。混合物を EtOAc
 (200 mL) で希釈し、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂
 SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
 キサン : EtOAc 30 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、3.6 g (81%) の
 表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.68 (d, 1H), 7.23-7.17 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.16-1.96 (m, 3H), 1.80 (m, 1H)。

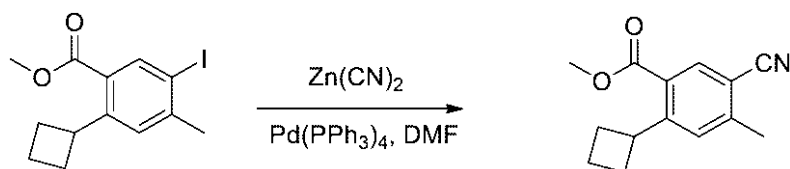
【化 3 8 3】



【0 5 7 7】

化合物 89. 3 : メチル 2-シクロブチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸塩。濃硫
 酸 (100 mL) 中のメチル 2-シクロブチル-4-メチル安息香酸塩 (化合物 89. 2
 、4.77 g、23.3 mmol) の溶液に、0℃で N-ヨードスクシンイミド (5.2
 5 g、23.3 mmol) を少量ずつに分けて添加した。混合物を0℃で30分間攪拌し
 、次いで、室温で2時間攪拌した。高粘度の濃い混合物を0℃まで冷却し、次いで、Me
 OH (100 mL) をゆっくりと慎重に添加した。混合物を60℃で2時間加熱した。室
 温に冷却した後、揮発物を減圧下で除去し、残渣を、氷水 (200 mL) に慎重に注ぎ入
 れた。混合物を EtOAc (2x) で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン、NaH
 CO₃ 水溶液 (1 M) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した
 。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc 30 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、透明油として5.0 g (65%) の表題化合物を得た。¹H
 NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.48-2.44 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.13-1.92 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H)。

【化 3 8 4】

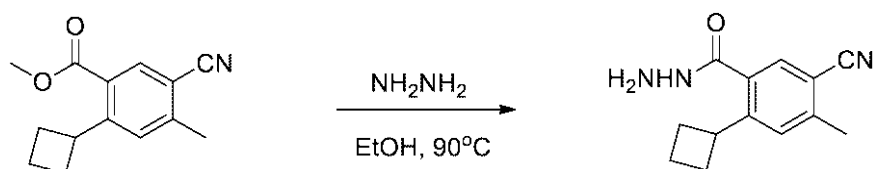


【0 5 7 8】

化合物 89. 4 : メチル 5-シアノ-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸塩。DM

F (50 mL) 中のメチル 2-シクロブチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸塩 (化合物 89. 3、3. 0 g、9. 1 mmol)、Zn (CN)₂ (2. 3 g、19. 6 mmol)、及び Pd (PPh₃)₄ (0. 55 g、0. 47 mmol) の混合物を脱気し、系をアルゴンで充填させた。混合物を 100℃で一晩加熱し、次いで、室温に冷却した。混合物を飽和 FeSO₄ 水溶液 (20 mL) で反応停止させ、次いで、EtOAc (200 mL) で希釈した。固体を Celite (登録商標) を通して濾過によって除去し、濾液を水と EtOAc に分けた。有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc 30: 1~20: 1) によって精製して、2. 0 g (96%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8. 03 (s, 1H), 7. 34 (s, 1H), 4. 26-4. 13 (m, 1H), 3. 89 (s, 3H), 2. 59 (s, 3H), 2. 46-2. 32 (m, 2H), 2. 16-1. 98 (m, 3H), 1. 90-1. 78 (m, 1H)。

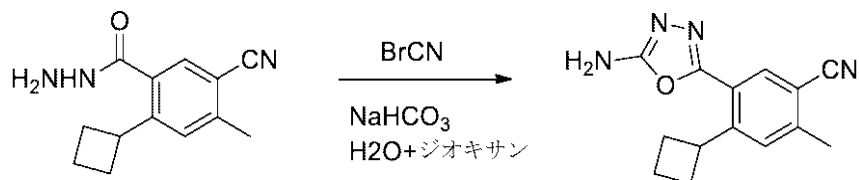
【化 385】



【0579】

化合物 89. 5: 5-シアノ-2-シクロブチル-4-メチルベンゾヒドラジド。EtOH (10 mL) 中のメチル 5-シアノ-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸塩 (化合物 89. 4、2. 0 g、8. 73 mmol) の溶液に、室温で無水ヒドラジン (2 mL、過剰) を添加した。混合物を 90℃で一晩加熱し、次いで、混合物を室温に冷却し、水 (60 mL) と EtOAc (200 mL) に分けた。有機層を、水 (x2)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、白色固体として 1. 9 g (95%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 230 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7. 52 (s, 1H), 7. 32 (s, 1H), 6. 91 (br, 1H), 4. 08 (br, 2H), 3. 89 (m, 1H), 2. 61-2. 52 (m, 3H), 2. 42-2. 28 (m, 2H), 2. 18-1. 98 (m, 3H), 1. 91-1. 78 (m, 1H)。

【化 386】

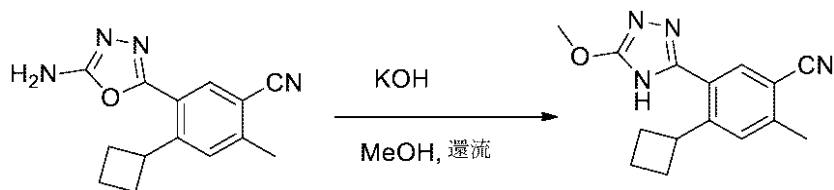


【0580】

化合物 89. 6: 5-(5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-メチルベンズニトリル。H₂O (10 mL) 及びジオキサン (15 mL) 中の 5-シアノ-2-シクロブチル-4-メチルベンゾヒドラジド (化合物 89. 5、0. 5 g、2. 18 mmol) の溶液に、NaHCO₃ (0. 55 g、6. 55 mmol) を添加した。混合物を室温で 5 分間攪拌した後、BrCN (1. 3 mL、CH₃CN 中 5 M、6. 55 mmol) を滴加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、この時点で、白色固体を形成した。混合物を EtOAc で希釈し、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc (1: 1)~EtOAc) によって精製して、白色固体として 0. 55 g (理論的) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 255 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7. 93 (s, 1H), 7. 45 (s, 1H), 5. 10 (br, 2H), 4. 38 (m, 1H), 2. 6

1 (s, 3H), 2.48–2.34 (m, 2H), 2.17–1.98 (m, 3H), 1.91–1.79 (m, 1H)。

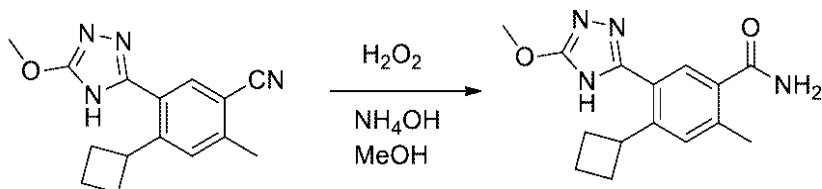
【化387】



【0581】

化合物89.7：4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンズニトリル。MeOH(40mL)中の5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-メチルベンズニトリル(化合物89.6、0.5g、2.0mmol)の溶液に、KOH(1.11g、20.0mmol)を添加した。混合物を85℃で一晩加熱し、次いで、0℃に冷却し、1M HCl水溶液を用いて、pH7に中和した。混合物をEtOAc(x2)で抽出し、合わせた有機抽出物を、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：EtOAc(1：1)～EtOAc)によって精製して、白色固体として0.2g(34%)の表題化合物を得た。m/z(ES+)269(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ10.96(br, 1H), 7.82(s, 1H), 7.35(s, 1H), 4.11(s, 3H), 4.15–4.05(m, 1H), 2.59(s, 3H), 2.31–2.16(m, 2H), 2.14–1.89(m, 3H), 1.87–1.71(m, 1H)。

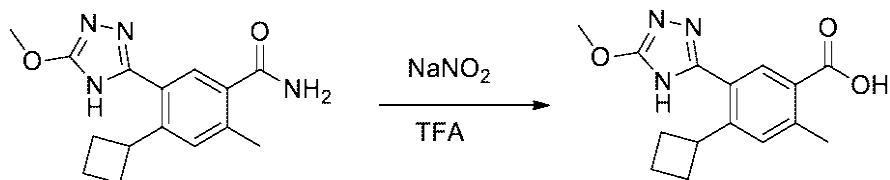
【化388】



【0582】

化合物89.8：4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド。EtOH(10mL)中の4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンズニトリル(化合物89.7、0.15g、0.53mmol)の溶液に、NH₄OH(0.18mL、2.66mmol、H₂O中14.8M)を添加し、続いて、H₂O₂(1.8mL、26.6mmol、H₂O中50%)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、0℃に冷却し、1M Na₂S₂O₃溶液(26mL)で慎重に反応停止させた。混合物をEtOAc(x2)で抽出し、合わせた有機抽出物を、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取TLC(CH₂Cl₂中5%MeOH)によって精製して、白色固体として0.1g(63%)の表題化合物を得た。m/z(ES+)287(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ7.50(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.03(s, 3H), 3.95–4.05(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.23–2.11(m, 2H), 2.11–1.88(m, 3H), 1.83–1.71(m, 1H)。

【化389】



10

20

30

40

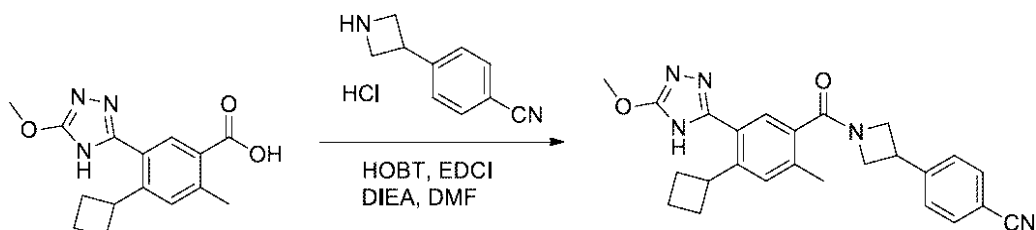
50

【0583】

化合物89：4-(4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。TFA(5mL)中の4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド(化合物89.8、0.1g、0.33mmol)の溶液に、 NaNO_2 (46mg、0.66mmol)を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、EtOAcとブラインに分けた。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、透明油として0.1g(理論的)の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 288(M+H)⁺。

10

【化390】



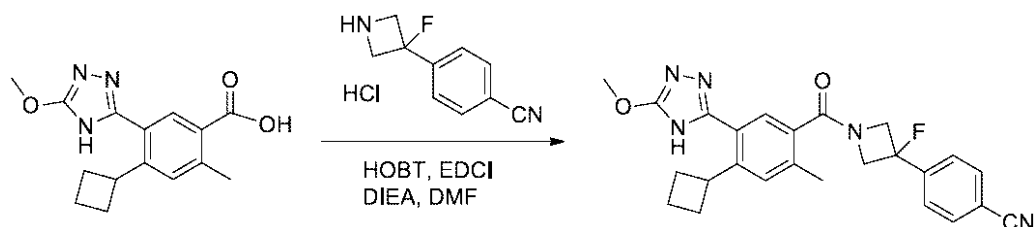
【0584】

化合物89：4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物5.7)の代わりに4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸(化合物89.9)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 428(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.63-13.17(br, 1H), 7.83(d, J=8.4Hz, 2H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 7.49(s, 1H), 7.39(s, 1H), 4.48(m, 1H), 4.32(m, 1H), 4.15(m, 1H), 4.07-3.95(m, 3H), 3.93(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.21-2.11(m, 2H), 2.06-1.97(m, 2H), 1.94-1.84(m, 1H), 1.78-1.68(m, 1H)。

20

30

【化391】



【0585】

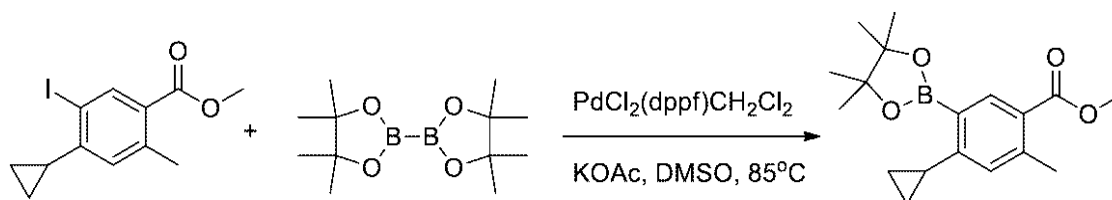
化合物90：4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物5.7)及び4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸(化合物89.9)及び4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43.4)をそれぞれ用いることを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 446(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.64-13.05(br, 1H)

40

50

, 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.61–4.38 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)。

【化392】



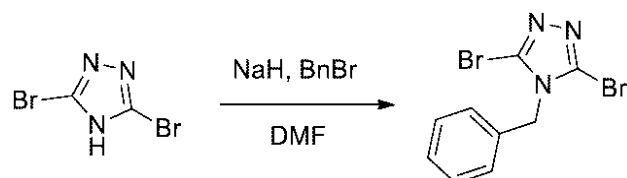
10

【0586】

化合物91.1: メチル4-シクロプロピル-2-メチル-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)安息香酸塩。DMSO (50 mL) 中のメチル4-シクロプロピル-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩 (化合物86.2、4.0 g、12.7 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (3.86 g、15.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.52 g、0.64 mmol)、及び酢酸カリウム (3.73 g、38.10 mmol) の混合物をアルゴンで脱気した。混合物を、アルゴン下、80℃で18時間加熱し、次いで、室温に冷却し、酢酸エチル (300 mL) で希釈した。混合物を、水、HCl水溶液 (1M)、飽和 NaHCO_3 水溶液、及びブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc 50:1~30:1) によって精製して、白色固体として2.63 g (65.6%) の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 317 (M+H)⁺。

20

【化393】



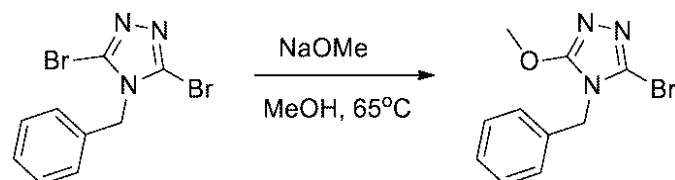
30

【0587】

化合物91.2: 4-ベンジル-3,5-ジブromo-4H-1,2,4-トリアゾール。DMF (10 mL) 中の3,5-ジブromo-4H-1,2,4-トリアゾール (3.0 g、13.3 mmol) の溶液に、NaH (鉱油中60%、0.58 g、14.5 mmol) を0℃で添加した (注意: NaH及びDMFは、暴走反応になる恐れがある。すべての必要な安全措置を講じた)。混合物を0℃で30分間攪拌した後、臭化ベンジル (1.57 mL、13.2 mmol) を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、混合物をEtOAc (150 mL) と水 (30 mL) に分けた。有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc 50:1~10:1) によって精製して、白色固体として3.71 g (89%) の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 316, 318, 320 (M+H)⁺。

40

【化394】



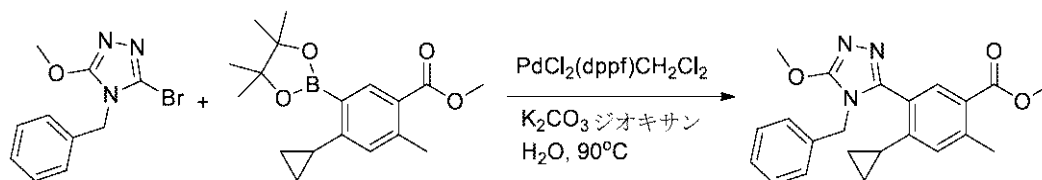
【0588】

50

化合物 9 1. 3 : 4-ベンジル-3-ブロモ-5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール。MeOH 15 mL) 中の 4-ベンジル-3, 5-ジブロモ-4H-1, 2, 4-トリアゾール (化合物 9 1. 2、3. 71 g、11. 7 mmol) の溶液に、NaOMe (1. 26 g、23. 4 mmol) を添加し、混合物を 18 時間還流した。混合物を多少冷却し、さらに NaOMe (1. 26 g、23. 4 mmol) を添加した。混合物をさらに 5 時間還流し、次いで、室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、EtOAc (200 mL) 中に溶解し、水 (30 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、透明油として 3. 13 g (理論的) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 269 (M+H)⁺。

【化 3 9 5】

10

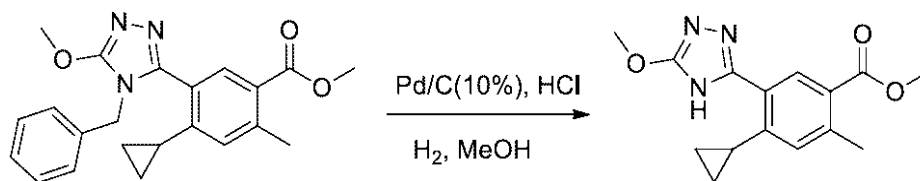


【 0 5 8 9 】

化合物 9 1. 4 : メチル 5 - (4 - ベンジル - 5 - メトキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 4 - シクロプロピル - 2 - メチル安息香酸塩。ジオキサン (5 0 m L) 及び水 (2 0 m L) 中の 4 - ベンジル - 3 - ブロモ - 5 - メトキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (化合物 9 1. 3 、 1 . 2 g 、 4 . 4 8 m m o l) 、 メチル 4 - シクロプロピル - 2 - メチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 9 1. 1 、 1 . 5 6 g 、 4 . 9 3 m m o l) 、 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (0 . 3 7 g 、 0 . 4 5 m m o l) 、 及び炭酸カリウム (3 . 1 0 g 、 2 2 . 5 m m o l) の混合物をアルゴンで脱気した。混合物を、アルゴン下、9 0 ° C で 1 8 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。混合物を酢酸エチル (3 0 0 m L) で希釈し、水、次いでブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc 1 0 : 1 ~ 4 : 1) によって精製して、高粘度油として 1 . 5 1 g (8 9 %) の表題化合物を得た。 m/z (ES +) 3 7 8 (M + H) ⁺。

【化 3 9 6】

30

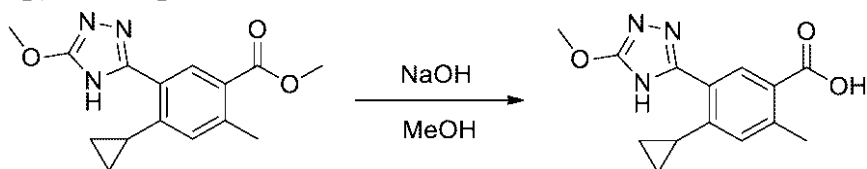


【 0 5 9 0 】

化合物 91. 5 : メチル 4-シクロプロピル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸塩。メチル 5-(4-ベンジル-5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸塩 (化合物 91. 4, 0. 55 g, 1. 46 mmol) 及び Pd/C (10%, 0. 25 g) を含有するフラスコを窒素でパージし、次いで、MeOH (10 mL) 及び HCl (ジオキサン中 4 M, 37 μ L, 0. 15 mmol) を慎重に添加した。次いで、系を水素で充填し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。完了時、系を窒素でパージし、次いで、数滴の NH₄OH を用いて、混合物を中和させ、Cellite (登録商標) を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、分取 TLC (ヘキサン : EtOAc (1 : 1)) を用いて精製して、透明油として 0. 3 g (71%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 288 (M+H)⁺。

40

【化 3 9 7】

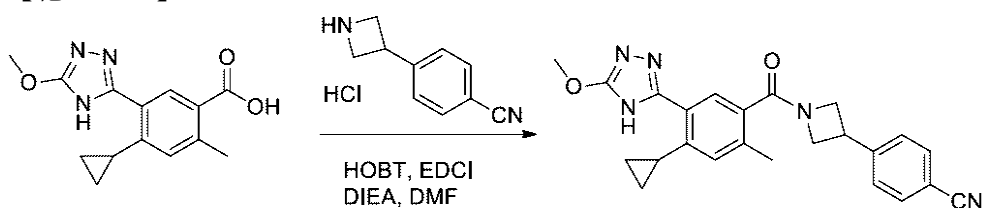


【0 5 9 1】

化合物 91. 6 : 4-シクロプロピル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。メチル 3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩(化合物 5. 6)の代わりにメチル 4-シクロプロピル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸塩(化合物 91. 5)を使用したことを除いては、化合物 5. 7 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 274 (M+H)⁺。

10

【化 3 9 8】



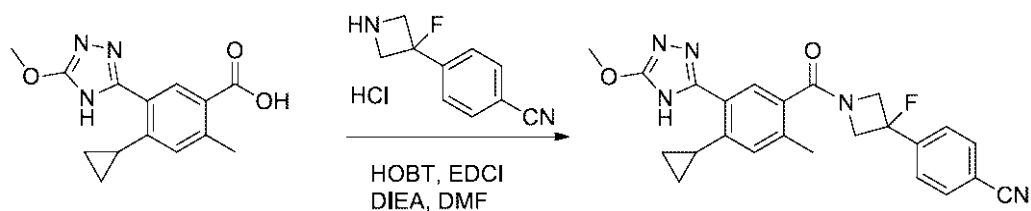
20

【0 5 9 2】

化合物 91 : 4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 5. 7)の代わりに4-シクロプロピル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸(化合物 91. 6)を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 414 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.84-12.92 (br, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。

30

【化 3 9 9】



40

【0 5 9 3】

化合物 92 : 4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 5. 7)及び4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物 5. 2)の代わりに4-シクロプロピル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸(化合物 91. 6)及び4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンズニトリル(化合物 43. 4)をそれぞれ用いることを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 432 (M+H)⁺。¹H

50

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.66–13.01 (br, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.60–4.38 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。

【0594】

化合物78及び79の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表5中の化合物を調製した。

【表 5-001】

表5

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
96	4-(1-(4-((1S, 3S)-3-メトキシシクロブチル)-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		470
97	4-(1-(4-((1R, 3R)-3-メトキシシクロブチル)-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		470
98	4-(1-(4-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		456
104	4-(1-(4-((1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロブチル)-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		456

10

20

30

40

【表 5-002】

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
107	4-(1-(4-((1S, 3S)-3-フルオロシクロブチル)-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		458
108	4-(1-(4-((1R, 3R)-3-フルオロシクロブチル)-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		458
112	4-(1-(2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-4-(テトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		456

【0595】

化合物 89、90、91、及び 92 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表 6 中の化合物を調製した。

【表 6-001】

表 6

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺

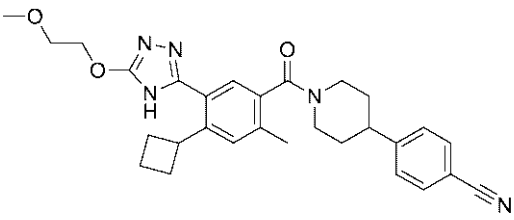
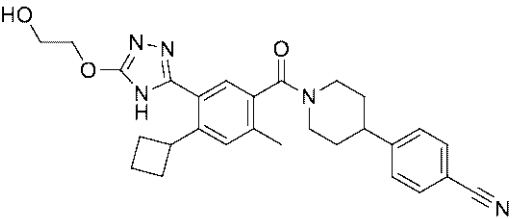
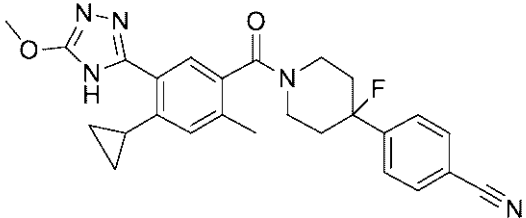
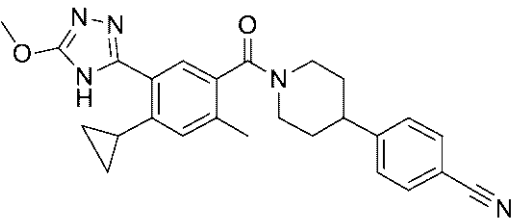
10

20

30

40

【表 6-002】

化合物	名称	構造	m/z (ES+) (M+H) ⁺
99	4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(2-メトキシエトキシ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		500
100	4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(2-ヒドロキシエトキシ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		486
133	4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		460
134	4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		442

10

20

30

【表 6 - 0 0 3】

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) ⁺
137	4 - (1 - (4 - シクロプロピル - 2 - エチル - 5 - (5 - メトキシ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		428
138	4 - (1 - (4 - シクロプロピル - 2 - エチル - 5 - (5 - メトキシ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) - 3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		446

10

20

【0596】

化合物 62、63、及び 64 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表 7 中の化合物を調製した。

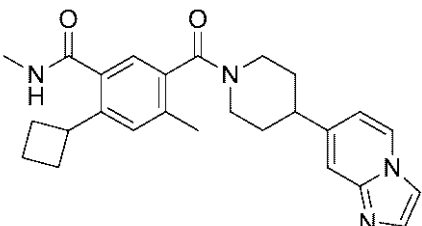
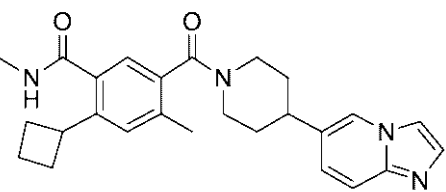
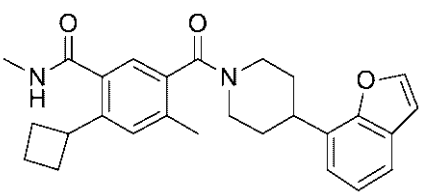
【表 7 - 0 0 1】

表 7

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) ⁺
103	5 - (4 - (4 - シアノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - シクロブチル - 4 - メチルベンズアミド		402

30

【表 7-002】

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) +
106	2-シクロブチル-5-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-N,4-ジメチルベンズアミド		431
110	2-シクロブチル-5-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-N,4-ジメチルベンズアミド		431
116	5-(4-(ベンゾフラン-7-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N,4-ジメチルベンズアミド		431

【0597】

化合物 78、79、80、及び 81 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表 8 中の化合物を調製した。

【表 8-001】

表 8

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) +

10

20

30

【表 8-002】

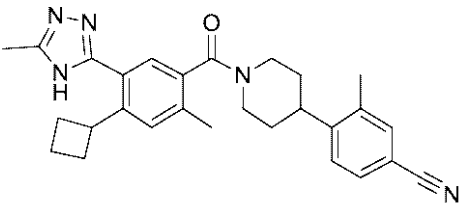
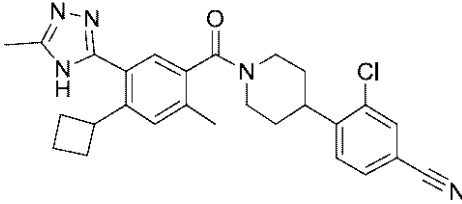
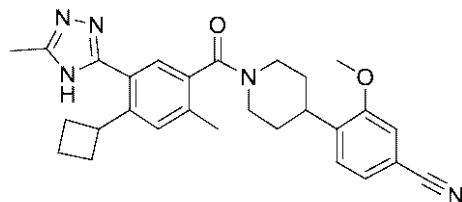
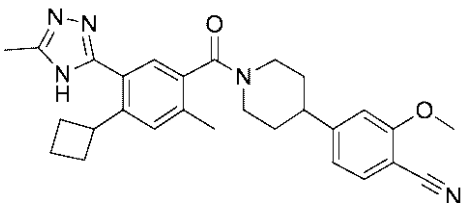
化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) +
111	4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルベンゾニトリル		454
113	4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾニトリル		458
114	4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-フルオロベンゾニトリル		458
115	2-クロロ-4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		474

10

20

30

【表 8-003】

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) +
117	4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-メチルベンゾニトリル		454
118	3-クロロ-4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		474
119	4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-メトキシベンゾニトリル		470
120	4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-2-メトキシベンゾニトリル		470

10

20

30

【表 8-004】

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) ⁺
135	(4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-1-イル)(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)メタノン		493
150	4-(1-(4-シクロブチル-3-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル		398

10

20

【0598】

化合物 78、79、80、及び 81 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表 9 中の化合物を調製した。

【表 9-001】

表 9

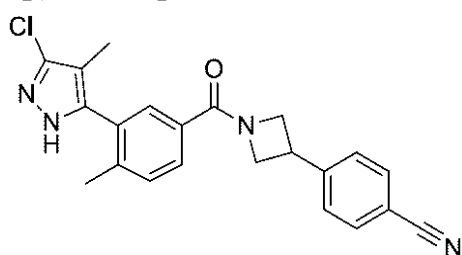
化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) ⁺
121	4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(ヒドロキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		474

30

【表 9-002】

化合物	名称	構造	m/z (ES+) (M+H) ⁺
123	5-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル		451
130	メチル 2-(5-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) 酢酸塩		498
131	2-(5-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) 酢酸		484

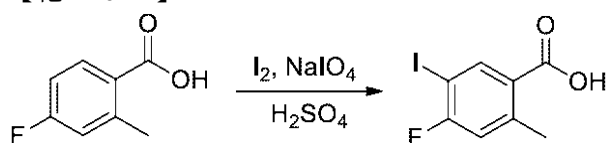
【化 400】



【0599】

化合物 95: 4-(1-(3-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。メチル 2,4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物 160.1)の代わりにメチル 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物 5.4)を使用したことを除いては、化合物 250 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 391 (M+H)⁺。

【化 401】



10

20

30

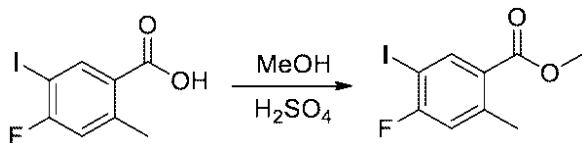
40

50

【0600】

化合物101. 1: 4-フルオロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸。2, 4-ジメチル安息香酸の代わりに4-フルオロ-2-メチル安息香酸を使用したことを除いては、化合物1. 3の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化402】

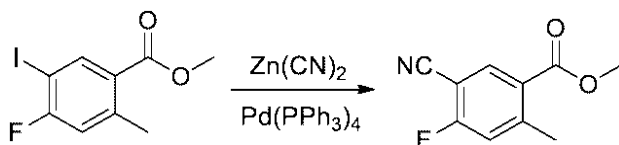


10

【0601】

化合物101. 2: メチル4-フルオロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩。4-ブロモ-2-メチル安息香酸の代わりに4-フルオロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸（化合物101. 1）を使用したことを除いては、化合物6. 1の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化403】

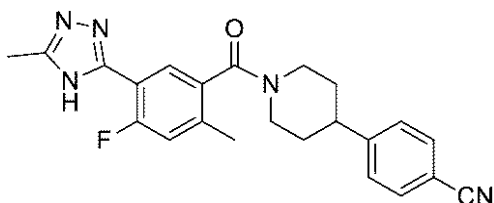


20

【0602】

化合物101. 3: メチル5-シアノ-4-フルオロ-2-メチル安息香酸塩。メチル4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩（化合物6. 3）の代わりにメチル4-フルオロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩（化合物101. 2）を使用したことを除いては、化合物6. 4の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化404】



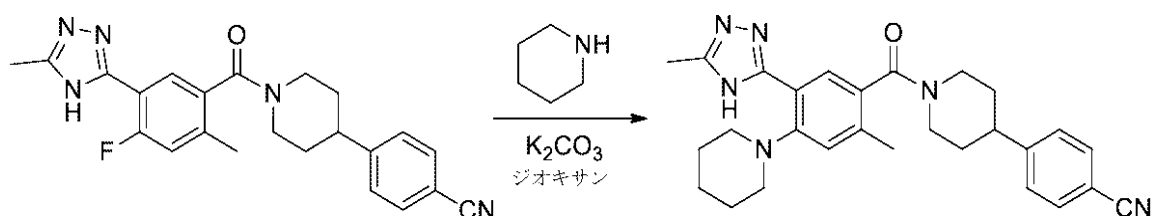
30

【0603】

化合物101. 4: 4-(1-(4-フルオロ-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。メチル5-シアノ-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸塩（化合物6. 4）の代わりにメチル5-シアノ-4-フルオロ-2-メチル安息香酸塩（化合物101. 3）を使用し、6-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン塩酸塩（化合物78. 5）の代わりに4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩（化合物1. 2）を使用したことを除いては、化合物78の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

40

【化405】



【0604】

50

化合物 101: 4-(1-(2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 25. 1)の代わりに4-(1-(4-フルオロ-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 101. 4)を使用し、アゼチジン塩酸塩の代わりにピペリジンを使用したことを除いては、化合物 25 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 469 (M+H)⁺。

【0605】

10

化合物 101 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表 10 中の化合物を調製した。

【表 10-001】

表 10

化合物	名称	構造	m/z (ES+) (M+H) ⁺

【表 10-002】

化合物	名称	構造	m/z (ES+) (M+H) ⁺
102	4- (1- (2-メチル-5- (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -4-モルホリノベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル		471
105	4- (1- (2-メチル-5- (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -4- (3-メチルピロリジン-1-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル		469
109	4- (1- (4- (ジメチルアミノ) -2-メチル-5- (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル		429
122	4- (1- (2-メチル-5- (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル		484
124	(S)-4- (1- (2-メチル-5- (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -4- (2-メチルピロリジン-1-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル		469

10

20

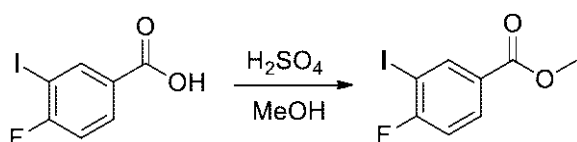
30

40

【表 10-003】

化合物	名称	構造	m/z (ES+) (M+H) ⁺
125	(S)-4-(1-(4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		485
126	(R)-4-(1-(4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		485
127	(R)-4-(1-(2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		469
128	4-(1-(2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-(3-メチルアゼチジン-1-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		455
129	4-(1-(4-(ジエチルアミノ)-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		457

【化 406】



【0606】

化合物 132. 1: メチル 4-フルオロ-3-ヨード安息香酸塩。4-ブロモ-2-メチル安息香酸の代わりに 4-フルオロ-3-ヨード安息香酸を使用したことを除いては、

10

20

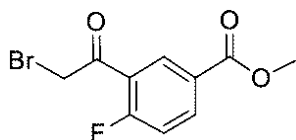
30

40

50

化合物 6. 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 4 0 7】

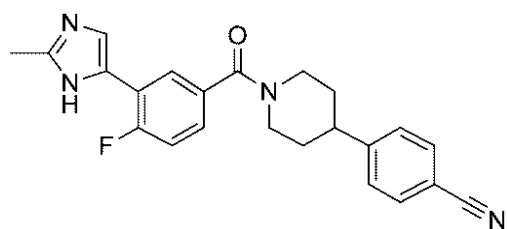


【0 6 0 7】

化合物 1 3 2. 2 : メチル 3 - (2 - ブロモアセチル) - 4 - フルオロ安息香酸塩。メチル 3 - (2 - ブロモアセチル) - 4 - メチル安息香酸塩 (化合物 2 7. 2) の代わりに
メチル 4 - フルオロ - 3 - ヨード安息香酸塩 (化合物 1 3 2. 1) を使用したことを除いては、化合物 2 7. 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を
使用して、表題化合物を調製した。

10

【化 4 0 8】

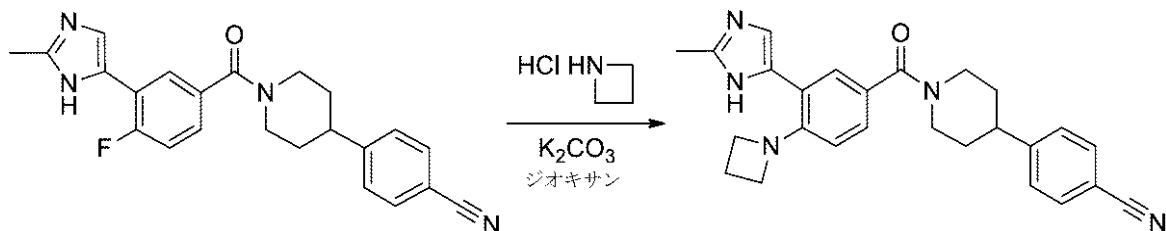


20

【0 6 0 8】

化合物 1 3 2. 3 : 4 - (1 - (4 - フルオロ - 3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。メチル 5 - (2 -
ブロモプロパノイル) - 2, 4 - ジメチル安息香酸塩 (化合物 1. 6) の代わりにメチル
3 - (2 - ブロモアセチル) - 4 - フルオロ安息香酸塩 (化合物 1 3 2. 1) を使用した
ことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手
順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 4 0 9】



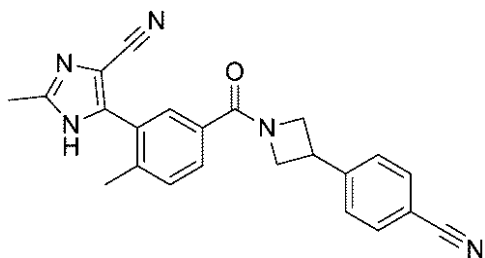
30

【0 6 0 9】

化合物 1 3 2 : 4 - (1 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - (2 - メチル - 1 H
- イミダゾール - 5 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。4 -
(1 - (3 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロベン
ゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル (化合物 2 5. 1) の代わりに 4 - (1
- (4 - フルオロ - 3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ベンゾイル) ピ
ペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル (化合物 1 3 2. 3) を使用したことを除いては、
化合物 2 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、
表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 2 6 (M + H) ⁺。

40

【化 4 1 0】

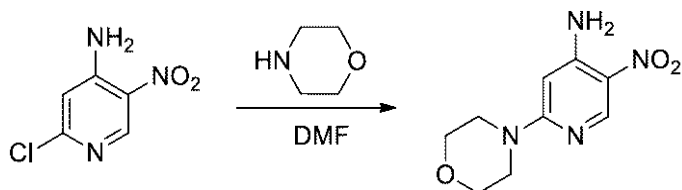


【0 6 1 0】

化合物 139：5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 1. 2)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 5. 2)を使用したことを除いては、化合物 16 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 382 (M+H)⁺。

10

【化 4 1 1】

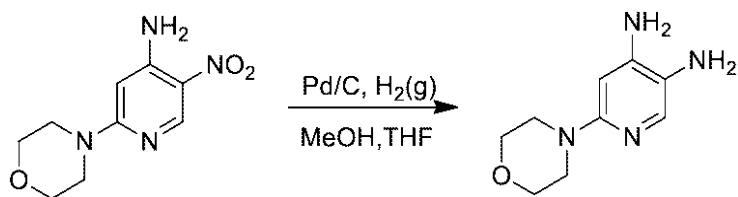


20

【0 6 1 1】

化合物 151. 1：2-(モルホリン-4-イル)-5-ニトロピリジン-4-アミン。50 mL の密閉管に、N, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)及びモルホリン(503 μ L、5.77 mmol)中の2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-アミン(500 mg、2.88 mmol)の溶液を入れた。反応混合物を55℃で一晩攪拌した。次いで、100 mL の水の添加によって、反応物を反応停止させた。反応混合物を3×150 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、黄色固体として733 mg (粗物)の表題化合物を得た。

【化 4 1 2】



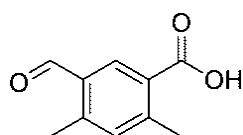
30

【0 6 1 2】

化合物 151. 2：6-モルホリノピリジン-3, 4-ジアミン。50 mL の丸底フラスコに、2-(モルホリン-4-イル)-5-ニトロピリジン-4-アミン(化合物 151. 1、350 mg、1.56 mmol)、メタノール(20 mL)、THF(10 mL)及びPd/C(35 mg)を入れた。上述の溶液をN₂、次いで、H₂でパージした。反応混合物を室温で4時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、ピンク色固体として280 mg (92%)の表題化合物を得た。

40

【化 4 1 3】



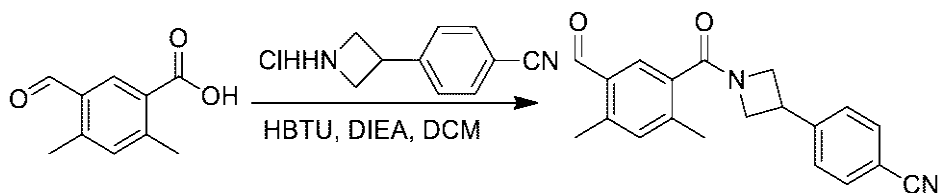
【0 6 1 3】

化合物 151. 3：5-ホルミル-2, 4-ジメチル安息香酸。3-ブロモ-4-メチ

50

ル安息香酸の代わりに5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸(化合物1.3)を使用したことを除いては、化合物4.1の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

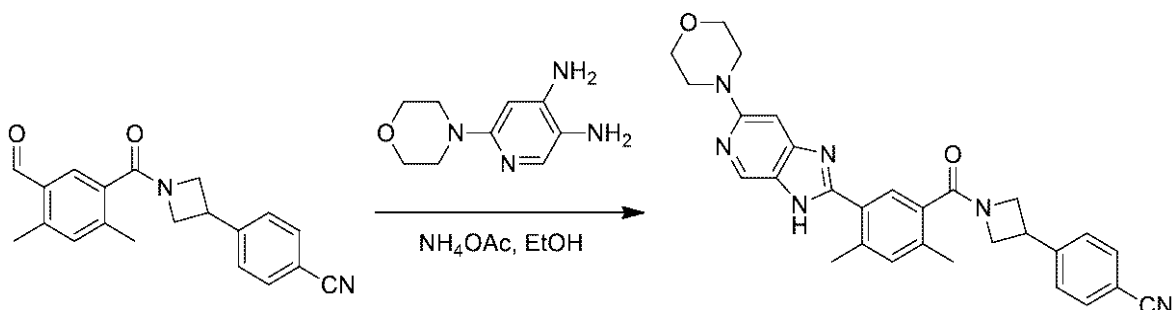
【化414】



【0614】

化合物151.4: 4-(1-(5-ホルミル-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。50 mLの丸底フラスコに、DCM(10 mL)中の5-ホルミル-2,4-ジメチル安息香酸(化合物151.3、500 mg、2.81 mmol)の溶液を入れた。4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2、545 mg、2.80 mmol)、DIEA(1.4 mL、8.41 mmol)、及びHBTU(1.60 g、4.22 mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を150 mLのEtOAcで希釈し、次いで、2×50 mLのNH₄Cl(飽和)及び1×50 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1/1)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として480 mg(54%)の表題化合物を得た。

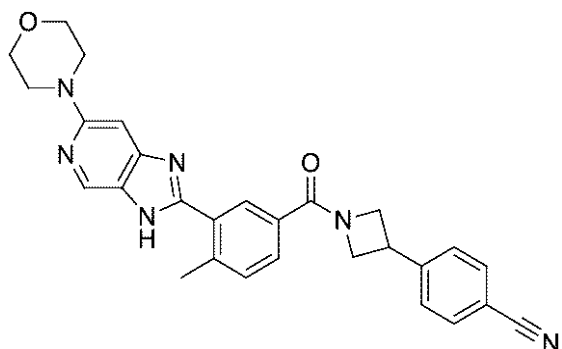
【化415】



【0615】

化合物151: 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-モルホリノ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。50 mLの丸底フラスコに、エタノール(16 mL)中の4-(1-(5-ホルミル-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル(化合物151.4、159 mg、0.50 mmol)の溶液を入れた。6-モルホリノピリジン-3,4-ジアミン(化合物151.2、194 mg、1.00 mmol)及びNH₄OAc(308 mg、4.00 mmol)を、反応物に添加した。反応混合物を空気下、70℃で3日間撹拌した。重炭酸ナトリウム(飽和)を用いて、溶液のpHを8~9に調整した。反応混合物を1×100 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を3×50 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物(200 mg)を、以下の条件の分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-010(水)): カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム(5 µm、19×150 mm)であり、移動相が水と0.05% TFA及びCH₃CN(20.0% CH₃CN、10分で最大36.0%、1分で最大100.0%、2分で20.0%に低下)との相であり、検出器がUV254及び220 nmである。これにより、茶色固体として94.1 mg(38%)の表題化合物を得た。m/z (ES+) 493 (M+H)⁺。

【化 4 1 6】

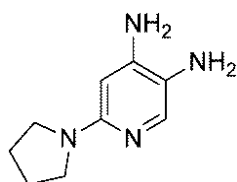


10

【0 6 1 6】

化合物 1 5 2 : 4 - (1 - (4 - メチル - 3 - (6 - モルホリノ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。5 - ホルミル - 2 , 4 - ジメチル安息香酸 (化合物 1 5 1 . 3) の代わりに 3 - ホルミル - 4 - メチル安息香酸 (化合物 4 . 1) を使用したことを除いては、化合物 1 5 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 7 9 (M + H) ⁺。

【化 4 1 7】

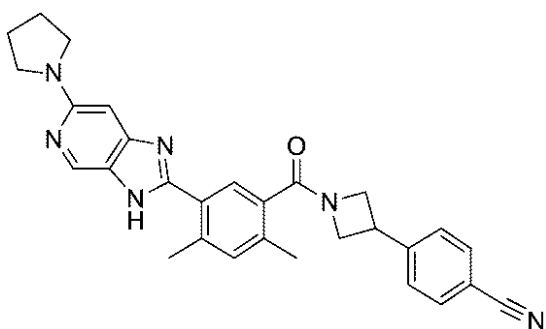


20

【0 6 1 7】

化合物 1 5 3 . 1 : 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 , 4 - ジアミン。モルホリンの代わりにピロリジンを使用したことを除いては、化合物 1 5 1 . 1 及び 1 5 1 . 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 4 1 8】



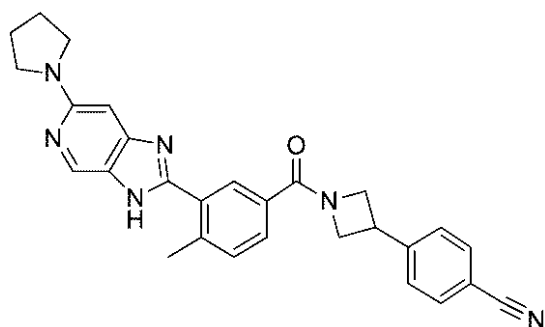
30

【0 6 1 8】

化合物 1 5 3 : 4 - (1 - (2 , 4 - ジメチル - 5 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。6 - モルホリノピリジン - 3 , 4 - ジアミン (化合物 1 5 1 . 2) の代わりに 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 , 4 - ジアミン (化合物 1 5 3 . 1) を使用したことを除いては、化合物 1 5 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 7 7 (M + H) ⁺。

40

【化 4 1 9】



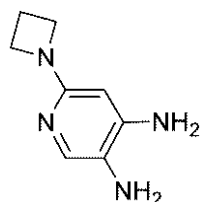
10

【0 6 1 9】

化合物 154：4-(1-(4-メチル-3-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5-ホルミル-2,4-ジメチル安息香酸(化合物151.3)の代わりに3-ホルミル-4-メチル安息香酸(化合物4.1)を使用し、6-モルホリノピリジン-3,4-ジアミン(化合物151.2)の代わりに6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3,4-ジアミン(化合物153.1)を使用したことを除いては、化合物151の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 463 (M+H)⁺。

【化 4 2 0】

20

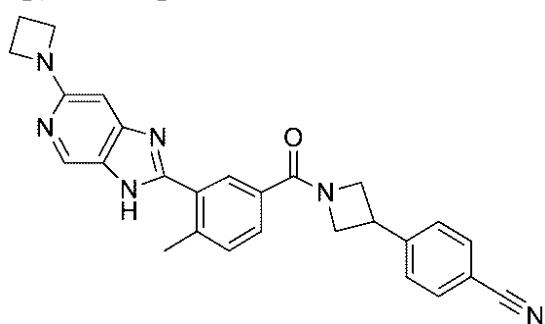


【0 6 2 0】

化合物 155.1：6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3,4-ジアミン。モルホリンの代わりにアゼチジンを使用したことを除いては、化合物151.1及び151.2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

30

【化 4 2 1】



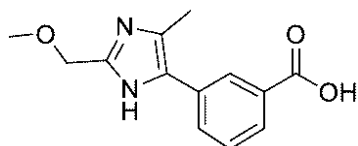
40

【0 6 2 1】

化合物 155：4-(1-(3-(6-(アゼチジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5-ホルミル-2,4-ジメチル安息香酸(化合物151.3)の代わりに3-ホルミル-4-メチル安息香酸(化合物4.1)を使用し、6-モルホリノピリジン-3,4-ジアミン(化合物151.2)の代わりに6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3,4-ジアミン(化合物155.1)を使用したことを除いては、化合物151の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 449 (M+H)⁺。

50

【化 4 2 2】

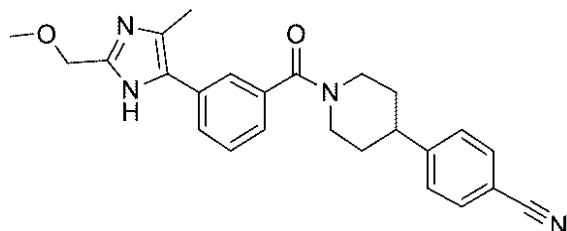


【0 6 2 2】

化合物 1 5 6. 1 : 3 - (2 - (メトキシメチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) 安息香酸。5 - ヨード - 2 , 4 - ジメチル安息香酸 (化合物 1 . 3) の代わりに 3 - ヨード安息香酸を使用したことを除いては、化合物 2 . 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

10

【化 4 2 3】

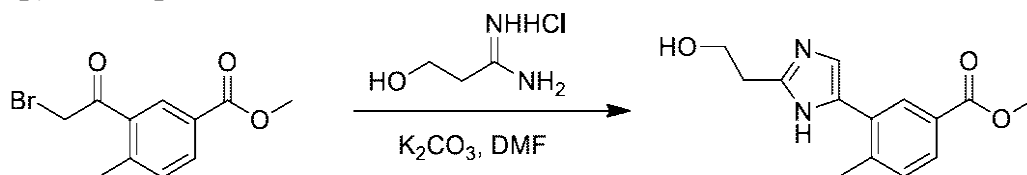


【0 6 2 3】

化合物 1 5 6 : 4 - (1 - (3 - (2 - (メトキシメチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンズニトリル。5 - (2 - (メトキシメチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジメチル安息香酸 (化合物 2 . 3) の代わりに 3 - (2 - (メトキシメチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) 安息香酸 (化合物 1 5 6 . 1) を使用したことを除いては、化合物 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 1 5 (M + H) ⁺。

20

【化 4 2 4】



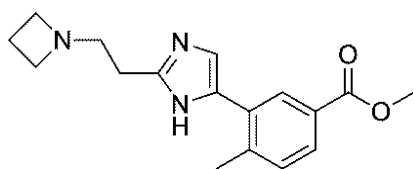
30

【0 6 2 4】

化合物 1 5 7. 1 : メチル 3 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 2 5 0 m L の丸底フラスコに、N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 0 m L) 中のメチル 3 - (2 - ブロモアセチル) - 4 - メチル安息香酸塩 (化合物 2 7 . 2 , 1 0 g , 3 6 . 8 9 m m o l) の溶液を入れた。K₂CO₃ (3 0 g , 2 1 5 . 5 m m o l) 及び 3 - ヒドロキシプロパンイミダミド塩酸塩 (化合物 2 3 . 1 , 1 5 g , 1 2 0 . 4 m m o l) を反応物に添加した。反応混合物を 8 0 °C で 1 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (2 : 1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として 2 g (2 1 %) の表題化合物を得た。

40

【化 4 2 5】



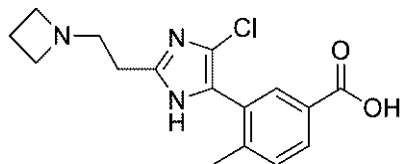
【0 6 2 5】

化合物 1 5 7. 2 : メチル 3 - (2 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 1 H

50

ーイミダゾールー5－イル)－4－メチル安息香酸塩。4－(1－(3－(2－(2－ヒドロキシエチル)－4－メチルー1H－イミダゾールー5－イル)－4－メチルベンゾイル)ピペリジンー4－イル)ベンゾニトリル(化合物23)の代わりにメチル3－(2－(2－ヒドロキシエチル)－1H－イミダゾールー5－イル)－4－メチル安息香酸塩(化合物157.1)を使用し、ジメチルアミンの代わりにアゼチジンを使用したことを除いては、化合物24.1及び24の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化426】



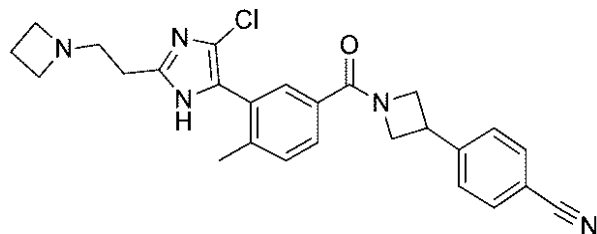
10

【0626】

化合物157.3: 3-(2-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)-4-methylbenzoic acid. メチル3-(2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾールー5-イル)－4－メチル安息香酸塩(化合物27.3)の代わりにメチル3-(2-(2-(アゼチジンー1-イル)エチル)－1H-イミダゾールー5-イル)－4－メチル安息香酸塩(化合物157.2)を使用したことを除いては、化合物27.4及び27.5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

20

【化427】



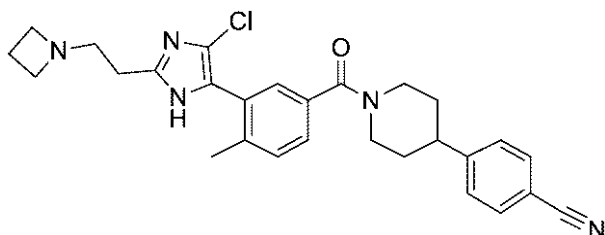
【0627】

化合物157: 4-(1-(3-(2-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)-4-methylbenzoyl)azetidin-3-yl)benzonitrile. 3-(4-chloro-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾールー5-イル)－4－メチル安息香酸(化合物27.5)の代わりに3-(2-(2-(アゼチジンー1-イル)エチル)－4-クロロー1H-イミダゾールー5-イル)－4-メチル安息香酸(化合物157.3)を使用し、4-(ピペリジンー4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(アゼチジンー3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用したことを除いては、化合物27の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 460 (M+H)⁺。

30

40

【化428】



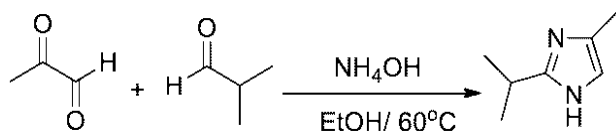
【0628】

化合物158: 4-(1-(3-(2-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)-4-methylbenzoyl)azetidin-3-yl)benzonitrile.

50

ークロロ-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに3-(2-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物157.3)を使用したことを除いては、化合物27の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 488 (M+H)⁺。

【化429】



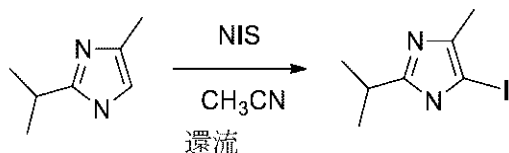
10

【0629】

化合物159.1: 2-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール。エタノール(25mL)中のイソブチルアルデヒド(4.5mL、50mmol)の溶液を、55℃で水酸化アンモニウム(28%w/w、25mL)で処理した。メチルグリオキサール(H₂O中40%、28mL、63mmol)を滴加した。得られた混合物を60℃で16時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、EtOAc(50mL)と水(30mL)に分けた。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン中0~4%MeOH)によって精製して、黄色固体として3.96g(64%)の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 125 (M+H)⁺。

20

【化430】

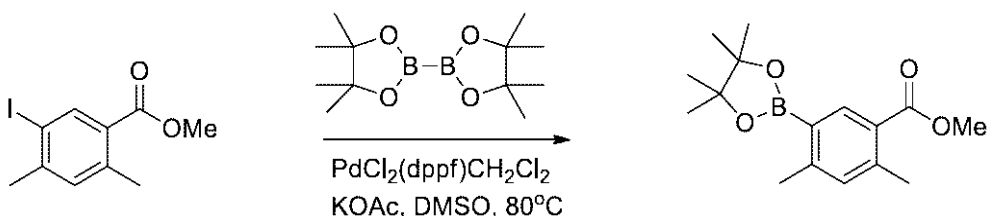


【0630】

化合物159.2: 5-ヨード-2-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール。2-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール(3.96g、32mmol)及びN-ヨードスクシンイミド(8.33g、35mmol)をアセトニトリル(100mL)中に溶解し、16時間加熱還流した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を、EtOAc(50mL)と水(50mL)に分けた。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン中0~40%EtOAc)によって精製して、黄色固体として4.87g(61%)の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 251 (M+H)⁺。

30

【化431】

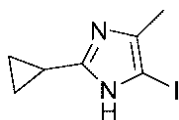


40

【0631】

化合物160.1: メチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩。メチル3-ヨード-4-メチル安息香酸塩(化合物5.3)の代わりにメチル5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物31.1)を使用したことを除いては、化合物5.4の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 291 (M+H)⁺。

【化 4 3 2】

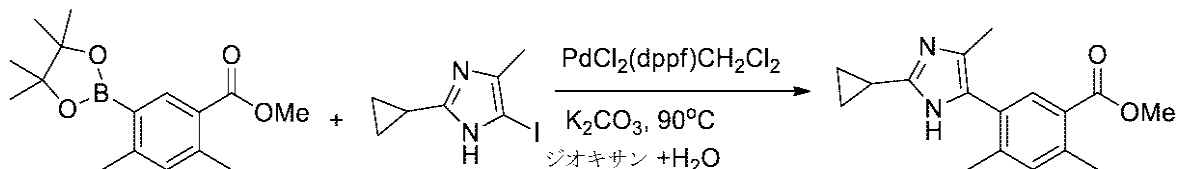


【0 6 3 2】

化合物 160. 2 : 2-シクロプロピル-5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール。イソブチルアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物 159. 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

10

【化 4 3 3】

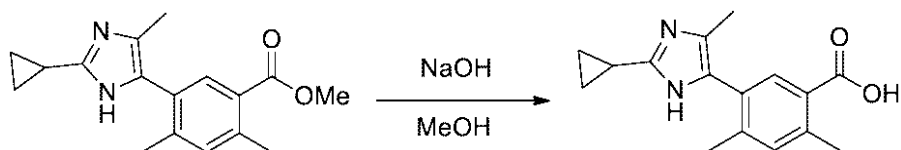


【0 6 3 3】

化合物 160. 3 : メチル 5-(2-シクロプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩。メチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4) の代わりにメチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160. 1) を使用し、5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5. 5) の代わりに 2-シクロプロピル-5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール (化合物 160. 2) を使用したことを除いては、化合物 5. 6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 285 (M+H)⁺。

20

【化 4 3 4】

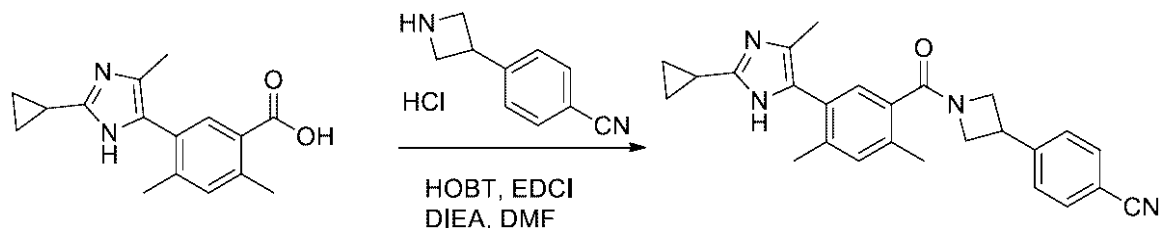


30

【0 6 3 4】

化合物 160. 4 : 5-(2-シクロプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸。メチル 3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 5. 6) の代わりにメチル 5-(2-シクロプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩 (化合物 160. 3) を使用したことを除いては、化合物 5. 7 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 271 (M+H)⁺。

【化 4 3 5】



40

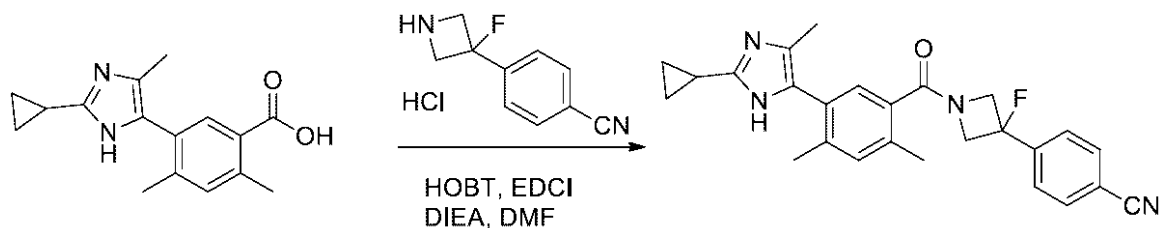
【0 6 3 5】

化合物 160 : 4-(1-(5-(2-シクロプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (

50

化合物 5. 7) の代わりに 5-(2-シクロプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸 (化合物 160. 4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 411 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11. 51 (br, 1H), 7. 85-7. 80 (m, 2H), 7. 62-7. 56 (m, 2H), 7. 20 及び 7. 13 (2つの一重項, Ar-H, 1H), 7. 10 及び 7. 07 (2つの一重項, Ar-H, 1H), 4. 49-4. 40 (m, 1H), 4. 36-4. 28 (m, 1H), 4. 06-3. 88 (m, 3H), 2. 33 及び 2. 30 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2. 23 及び 2. 18 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2. 07 及び 1. 93 (2つの一重項, アミド回転異性体, CH₃, 3H), 1. 89-1. 82 (m, 1H), 0. 88-0. 74 (m, 4H)。

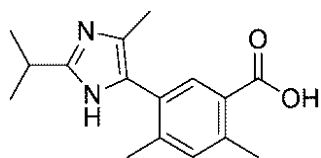
【化 436】



【0636】

化合物 161: 4-(1-(5-(2-シクロプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 5. 7) の代わりに 5-(2-シクロプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸 (化合物 160. 4) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) の代わりに 4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 43. 4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 429 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11. 52 (br, 1H), 7. 95 (d, J=8. 4 Hz, 2H), 7. 76 (dd, J=8. 4 Hz, 3. 2 Hz, 2H), 7. 21 (d, J=6. 8 Hz, 1H), 7. 13 (s, 1H), 4. 56-4. 34 (m, 4H), 2. 35 及び 2. 32 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2. 43 及び 2. 18 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2. 07 及び 1. 93 (2つの一重項, CH₃, 3H), 1. 90-1. 80 (m, 1H), 0. 88-0. 74 (m, 4H)。

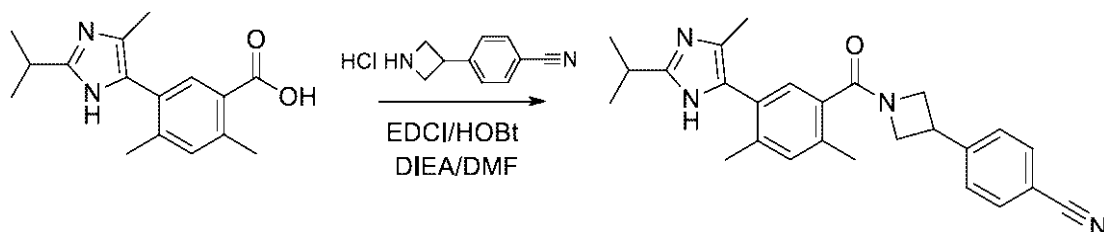
【化 437】



【0637】

化合物 159. 3: 5-(2-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5. 5) の代わりに 5-ヨード-2-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール (化合物 159. 2) を使用し、メチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4) の代わりに メチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160. 1) を使用したことを除いては、化合物 5. 7 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 4 3 8】



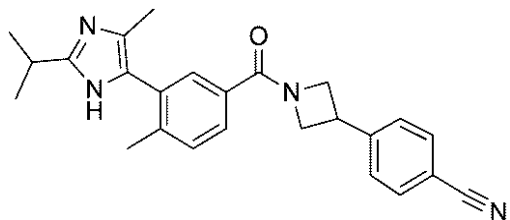
【0 6 3 8】

化合物 1 5 9 : 4 - (1 - (5 - (2 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 , 4 - ジメチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。DMF (1 0 m L) 中の 5 - (2 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 , 4 - ジメチル安息香酸 (化合物 1 5 9 . 3 , 2 5 0 m g 、 0 . 9 2 m m o l) , 4 - (アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5 . 2 , 1 9 5 m g 、 1 . 0 m m o l) 、 E D C I (2 6 4 m g 、 1 . 4 m m o l) 、 H O B t (1 7 0 m g 、 1 . 0 m m o l) 、 及び D I E A (6 4 0 μ L 、 3 . 7 m m o l) の混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応物を飽和 N a H C O ₃ で希釈し、E t O A c (6 0 m L) で抽出した。有機相をブライン (3 $\times$ 2 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中 8 % メタノールで分取 T L C によって精製し、凍結乾燥して、白色固体として 8 5 m g (2 2 %) の表題化合物を得た。m / z (E S +) 4 1 3 (M + H) ⁺。

10

20

【化 4 3 9】

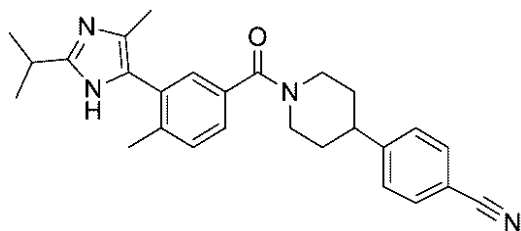


【0 6 3 9】

化合物 1 6 2 : 4 - (1 - (3 - (2 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。メチル 2 , 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) の代わりにメチル 4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) を使用したことを除いては、化合物 1 5 9 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m / z (E S +) 3 9 9 (M + H) ⁺。

30

【化 4 4 0】



40

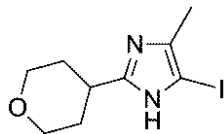
【0 6 4 0】

化合物 1 6 3 : 4 - (1 - (3 - (2 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチルベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。4 - (アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5 . 2) の代わりに 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1 . 2) を使用し、メチル 2 , 4 - ジ

50

メチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)の代わりにメチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)を使用したことを除いては、化合物159の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 427 (M+H)⁺。

【化441】

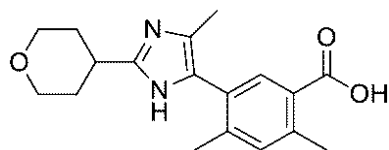


10

【0641】

化合物164.1: 5-ヨード-4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール。イソブチルアルデヒドの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物159.2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化442】



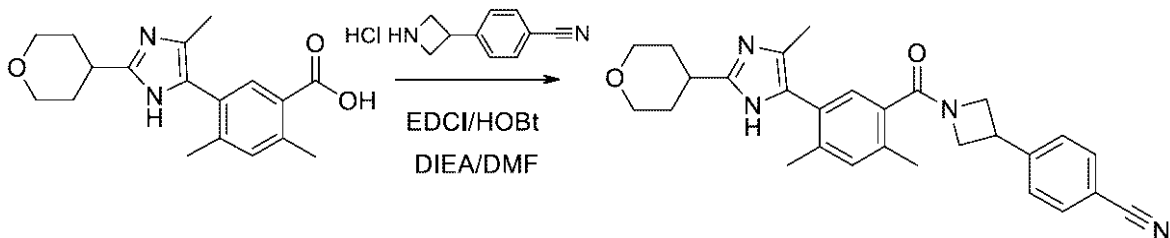
20

【0642】

化合物164.2: 2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5.5)の代わりに5-ヨード-4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール(化合物164.1)を使用し、メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)を使用したことを除いては、化合物5.7の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

30

【化443】



40

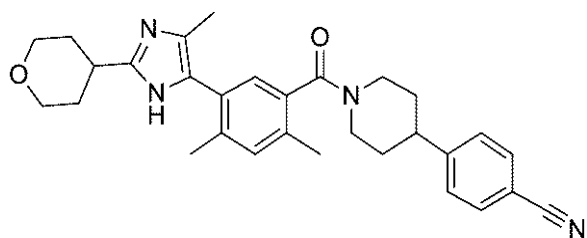
【0643】

化合物164.4: 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。DMF(4mL)中の2,4-ジメチル-5-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)安息香酸(化合物164.2、157mg、0.5mmol)、4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物5.2、126mg、0.65mmol)、EDCI(143mg、0.75mmol)、HOBt(93mg、0.55mmol)、及びDIEA(345μL、2.00mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc(30mL)で抽出した。有機相を、飽和NaHCO₃(1

50

0 mL)、ブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中の5%メタノールで分取TLCによって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として95 mg (42%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 455 (M+H)⁺。

【化444】



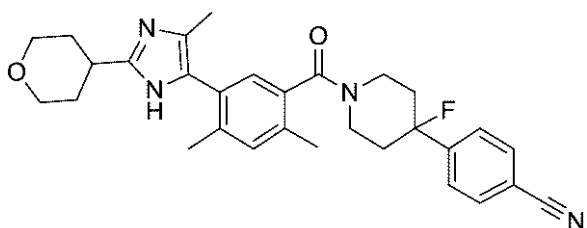
10

【0644】

化合物165: 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)を使用したことを除いては、化合物164の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 483 (M+H)⁺。

20

【化445】

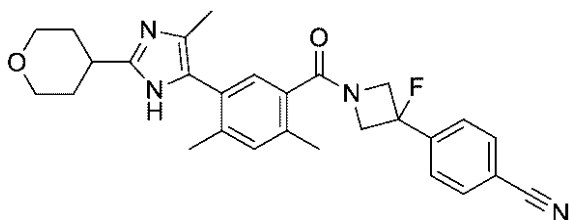


【0645】

化合物166: 4-(4-フルオロ-1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物13.4)を使用したことを除いては、化合物164の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 501 (M+H)⁺。

30

【化446】



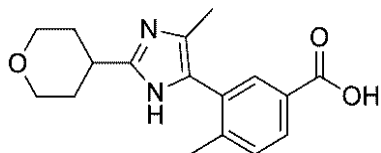
40

【0646】

化合物167: 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43.4)を使用したことを除いては、化合物164の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 459 (M+H)⁺。

50

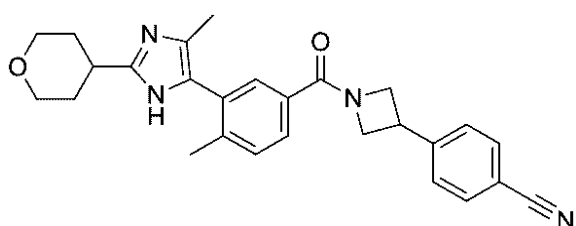
【化 4 4 7】



【0 6 4 7】

化合物 1 6 8. 1 : 4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物 5. 5)の代わりに5-ヨード-4-メチル-2-(
10

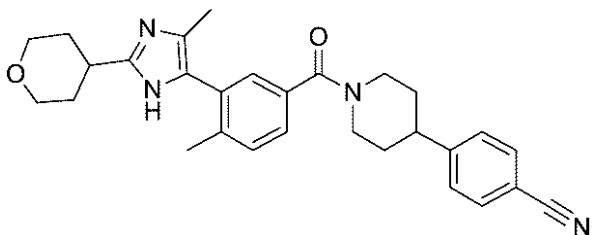
【化 4 4 8】



【0 6 4 8】

化合物 1 6 8 : 4-(1-(4-メチル-3-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物 1 6 4. 2)の代わりに4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物 1 6 8. 1)を使用したことを除いては、化合物 1 6 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 441 (M+H)⁺。
20

【化 4 4 9】

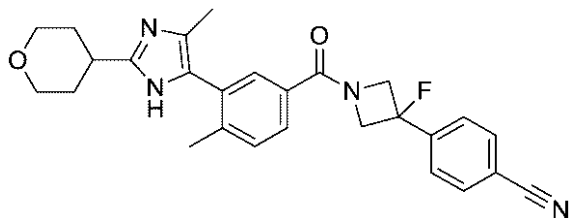


【0 6 4 9】

化合物 1 6 9 : 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物 1 6 4. 2)の代わりに4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物 1 6 8. 1)を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物 5. 2)の代わりに4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物 1. 2)を使用したことを除いては、化合物 1 6 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 469 (M+H)⁺。
30

40

【化 4 5 0】

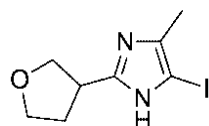


【0 6 5 0】

化合物 170：4-（3-フルオロ-1-（4-メチル-3-（4-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）ベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。2，4-ジメチル-5-（4-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）安息香酸（化合物 164. 2）の代わりに4-メチル-3-（4-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）安息香酸（化合物 168. 1）を使用し、4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 5. 2）の代わりに4-（3-フルオロアゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 43. 4）を使用したことを除いては、化合物 164の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 459 (M+H)⁺。

10

【化 4 5 1】

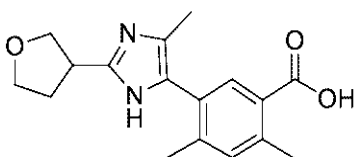


20

【0 6 5 1】

化合物 171. 1：5-ヨード-4-メチル-2-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-イミダゾール。イソブチルアルデヒドの代わりにテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物 159. 2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 4 5 2】



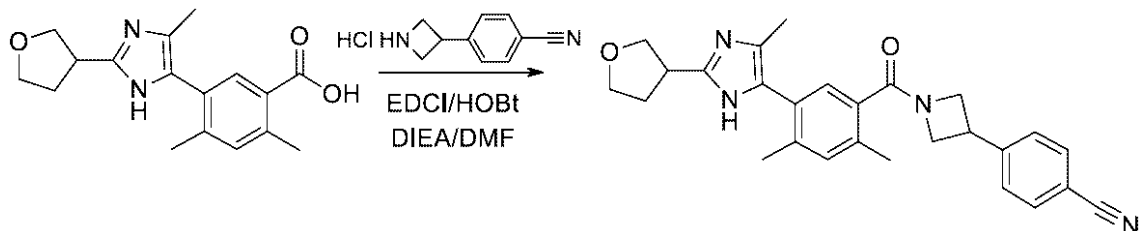
30

【0 6 5 2】

化合物 171. 2：2，4-ジメチル-5-（4-メチル-2-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）安息香酸。5-ヨード-2，4-ジメチル-1H-イミダゾール（化合物 5. 5）の代わりに5-ヨード-4-メチル-2-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-イミダゾール（化合物 171. 1）を使用し、メチル4-メチル-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸塩（化合物 5. 4）の代わりにメチル2，4-ジメチル-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）安息香酸塩（化合物 160. 1）を使用したことを除いては、化合物 5. 7の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

40

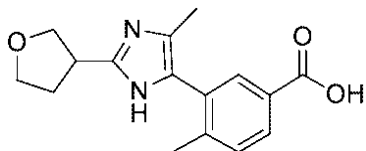
【化 4 5 3】



【0 6 5 3】

化合物 171 : 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。DMF (5 mL) 中の 2,4-ジメチル-5-(5-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)安息香酸 (化合物 171, 2, 100 mg, 0.30 mmol)、4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 5.2, 71 mg, 0.37 mmol)、EDCI (95 mg, 0.50 mmol)、HOBt (20 mg, 0.10 mmol)、及び DIEA (207 μ L, 1.20 mmol) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、飽和 NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機相をブライン (3 $\times$ 10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中の 6% メタノールで分取 TLC によって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として 16 mg (12%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 441 (M+H)⁺。

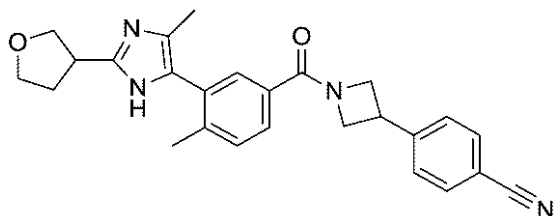
【化 4 5 4】



【0 6 5 4】

化合物 172. 1 : 4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5.5) の代わりに 5-ヨード-4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール (化合物 171.1) を使用したことを除いては、化合物 5.7 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 4 5 5】

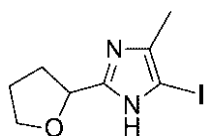


【0 6 5 5】

化合物 172 : 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸 (化合物 171.2) の代わりに 4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸 (化合物 172.1) を使用したことを除いては、化合物 171 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物

物を調製した。 m/z (ES+) 427 (M+H)⁺。

【化456】

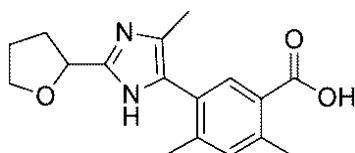


【0656】

化合物173.1: 5-ヨード-4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール。イソブチルアルデヒドの代わりにテトラヒドロフラン-2-カルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物159.2の調製のために使用したものと

10

【化457】

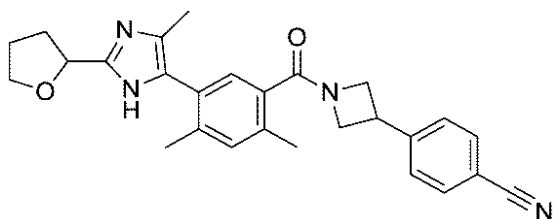


【0657】

化合物173.2: 2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5.5)の代わりに5-ヨード-4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール(化合物173.1)を使用し、メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)を使用したことを除いては、化合物5.7の調製のために使用したものと

20

【化458】



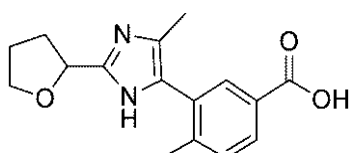
30

【0658】

化合物173: 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-メチル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物171.2)の代わりに2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物173.2)を使用したことを除いては、化合物171の調製のために使用したものと

40

【化459】

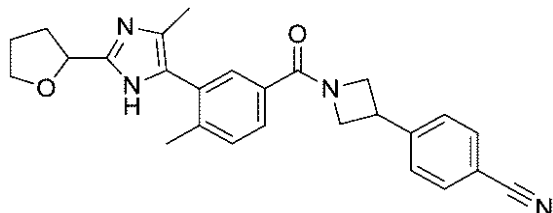


50

【0659】

化合物174. 1: 4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5. 5)の代わりに5-ヨード-4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール(化合物173. 1)を使用したことを除いては、化合物5. 7の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化460】



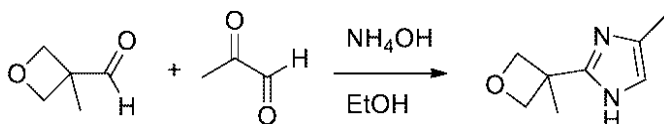
10

【0660】

化合物174: 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物171. 2)の代わりに4-メチル-3-(4-メチル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物174. 1)を使用したことを除いては、化合物171の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 427 (M+H)⁺。

20

【化461】

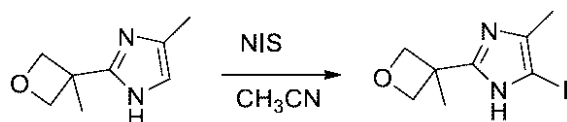


【0661】

化合物175. 1: 4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール。アセトアルデヒドの代わりに3-メチルオキシタン-3-カルバルデヒドを使用し、3, 3, 3-トリフルオロ-2-オキソプロパナール(化合物16. 1)の代わりに2-オキソプロパナールを使用したことを除いては、化合物16. 2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 153 (M+H)⁺。

30

【化462】

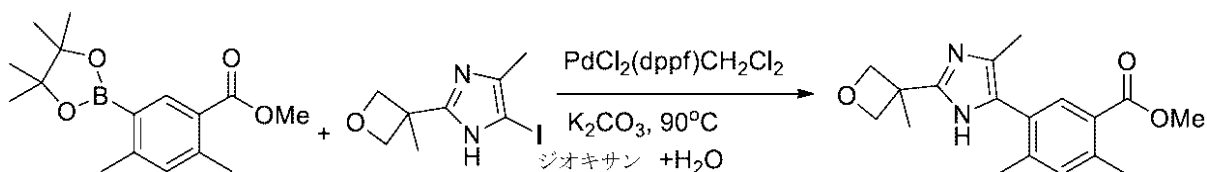


40

【0662】

化合物175. 2: 5-ヨード-4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール。NIS (2. 61 g, 11. 58 mmol)を、アセトニトリル(60 mL)中の4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール(化合物175. 1, 1. 76 g, 11. 58 mmol)の溶液に少量ずつに分けて添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、EtOAc(300 mL)と水(80 mL)に分けた。有機層を、飽和チオ硫酸ナトリウム(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮して、淡黄色固体として表題化合物(3. 0 g, 93%)を得た。m/z (ES+) 279 (M+H)⁺。

【化 4 6 3】

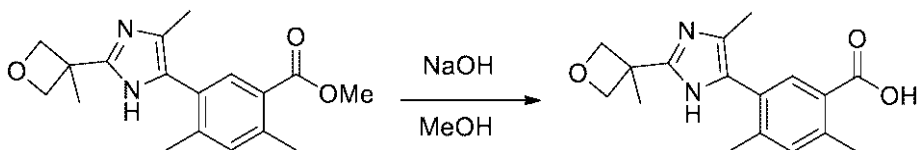


【0 6 6 3】

化合物 175. 3 : メチル 2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩。メチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4) の代わりにメチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160. 1) を使用し、5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5. 5) の代わりに5-ヨード-4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール (化合物 175. 2) を使用したことを除いては、化合物 5. 6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 315 (M+H)⁺。

10

【化 4 6 4】



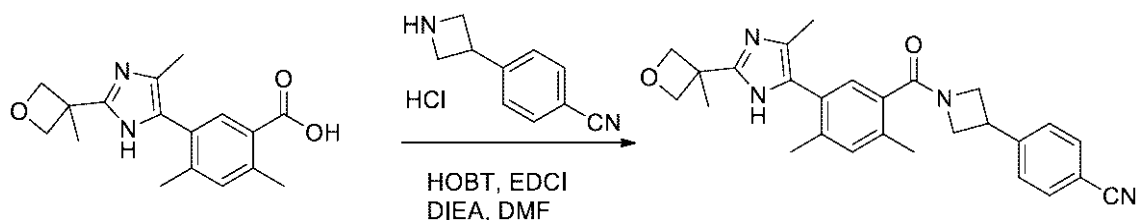
20

【0 6 6 4】

化合物 175. 4 : 2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。メチル 3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 5. 6) の代わりにメチル 2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩 (化合物 175. 3) を使用したことを除いては、化合物 5. 7 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 301 (M+H)⁺。

30

【化 4 6 5】



【0 6 6 5】

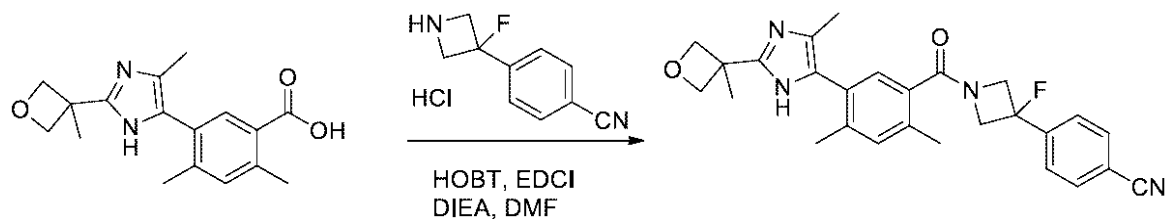
化合物 175. 4 : 4-(1-(2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 5. 7) の代わりに2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸 (化合物 175. 4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 441 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.72 (br, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.21 及び 7.18 (2つの一重項, Ar-H, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.90 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.5-4.43 (m, 1H), 4.12 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.07-3.9

40

50

0 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28及び2.18 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2.13及び2.00 (2つの一重項, CH₃, 3H), 1.67 (s, 3H)。

【化466】



10

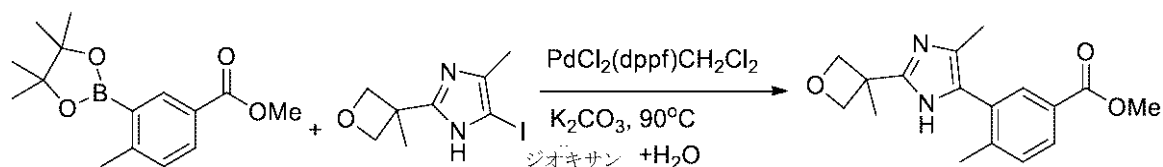
【0666】

化合物176: 4-(1-(2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物5. 7)の代わりに2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物175. 4)を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5. 2)の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43. 4)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

m/z (ES+) 459 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.73 (br, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.25及び7.24 (2つの一重項, Ar-H, 1H), 7.19及び7.16 (2つの一重項, Ar-H, 1H), 4.94-4.86 (m, 2H), 4.57-4.35 (m, 6H), 2.36及び2.34 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2.29及び2.19 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2.14及び2.00 (2つの一重項, CH₃, 3H), 1.67 (s, 3H)。

20

【化467】



30

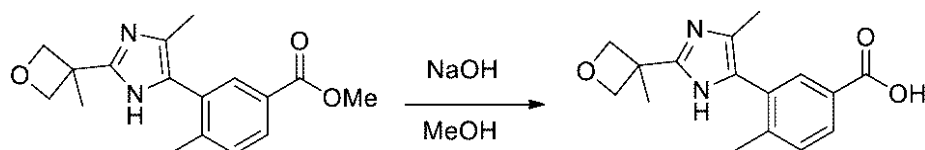
【0667】

化合物177. 1: メチル4-メチル-3-(4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5. 5)の代わりに5-ヨード-4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール(化合物175. 2)を使用したことを除いては、化合物5. 6の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

m/z (ES+) 301 (M+H)⁺。

40

【化468】



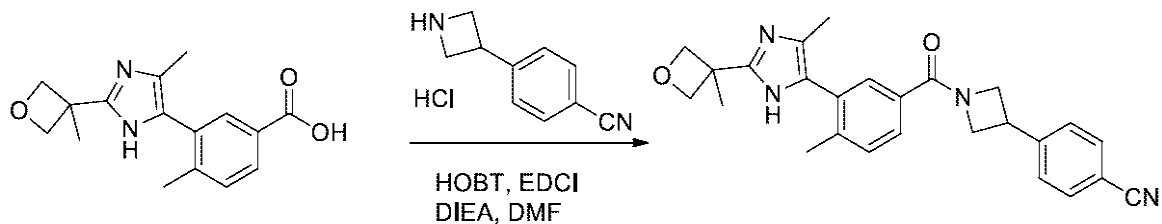
【0668】

化合物177. 2: 4-メチル-3-(4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。メチル3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩(化合物5. 6)の代わりにメチル4-メチル-3-(4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-

50

イミダゾール-5-イル)安息香酸塩(化合物177.1)を使用したことを除いては、化合物5.7の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 287 (M+H)⁺。

【化469】



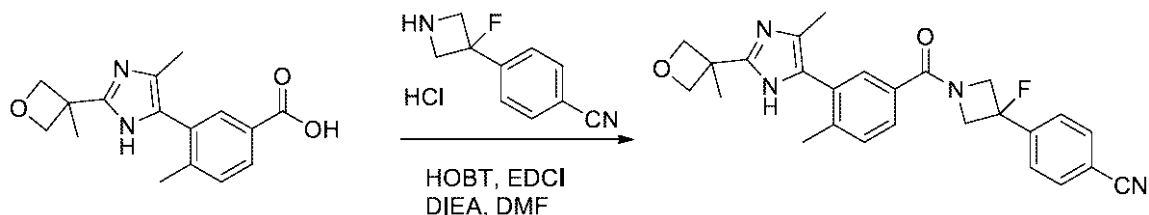
10

【0669】

化合物177: 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物5.7)の代わりに4-メチル-3-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物177.2)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 427 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.79 (br, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 1H), 4.91 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 4H), 4.09-3.97 (m, 2H), 2.34及び2.24(2つの一重項, CH₃, 3H), 2.16及び2.02(2つの一重項, CH₃, 3H), 1.68 (s, 3H)。

20

【化470】



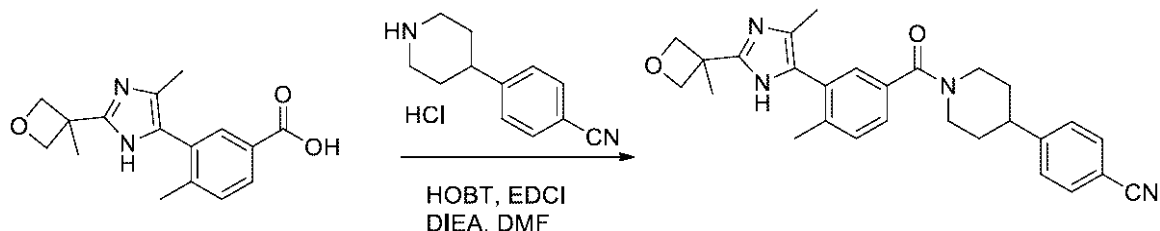
30

【0670】

化合物178: 4-(3-フルオロ-1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物5.7)の代わりに4-メチル-3-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物177.2)を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43.4)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 445 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.80 (br, 1H), 7.96 (dd, J=8.0 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 2H), 4.89-4.46 (m, 4H), 4.46-4.40 (m, 2H), 3.36及び2.26(2つの一重項, CH₃, 3H), 2.17及び2.03(2つの一重項, CH₃, 3H), 1.69及び1.68(2つの一重項, CH₃, 3H)。

40

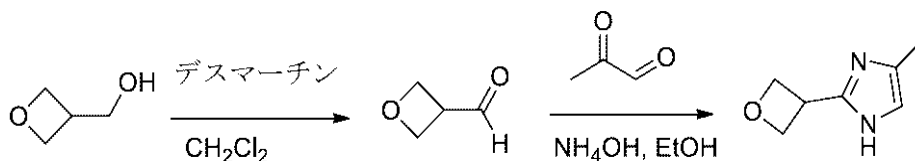
【化 4 7 1】



【0 6 7 1】

化合物 179: 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 5. 7)の代わりに4-メチル-3-(4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物 177. 2)を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物 5. 2)の代わりに4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物 1. 2)を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 455 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.78 (br, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.40-7.23 (m, 3H), 4.92 (t, J=6.0 Hz, 5.2 Hz, 2H), 4.78-4.52 (m, 1H), 4.43 (t, J=5.2 Hz, 4.8 Hz, 2H), 3.91-3.71 (m, 1H), 3.24-3.08 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.34 及び 2.25 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2.16 及び 2.03 (2つの一重項, アミド回転異性体, CH₃, 3H), 1.91-1.59 (m, 4H), 1.69 及び 1.68 (2つの一重項, CH₃, 3H)。

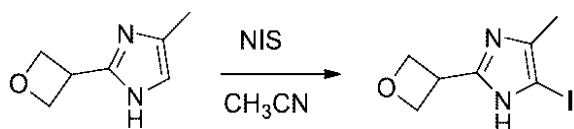
【化 4 7 2】



【0 6 7 2】

化合物 180. 1: 4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール。デスマーチン試薬(4.33 g、10.21 mmol)を、CH₂Cl₂(10 mL)中のオキセタン-3-イルメタノール(0.9 g、10.21 mmol)の溶液に0℃で添加した。混合物を0℃で30分間攪拌し、室温で2時間攪拌した。次いで、CH₂Cl₂を減圧下で除去した。残渣を、EtOH(10 mL)中に溶解した。NH₄OH(5 mL)を添加し、続いて、2-オキソプロパナール(水中40%、2.76 mL、15.32 mmol)を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。水(10 mL)を混合物に添加し、混合物を凍結乾燥させた。乾燥した残渣を、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中2.5% MeOH~5% MeOH)で精製して、茶色油として標的生成物(0.61 g、2つのステップにおいて43.3%)を得た。 m/z (ES+) 139 (M+H)⁺。

【化 4 7 3】



【0 6 7 3】

10

20

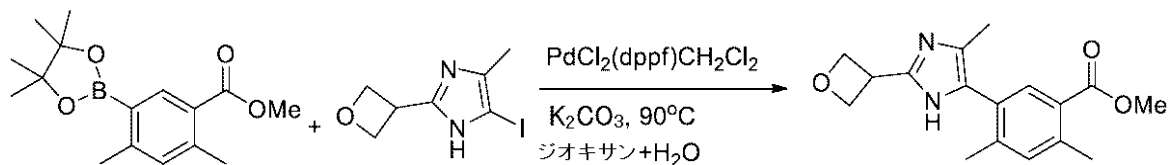
30

40

50

化合物 180. 2 : 5-ヨード-4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール。4-メチル-2-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール(化合物 175. 1)の代わりに4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール(化合物 180. 1)を使用したことを除いては、化合物 175. 2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 265 (M+H)⁺。

【化 474】



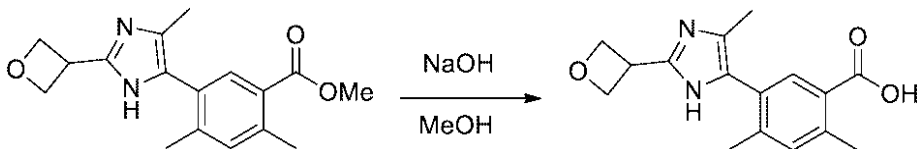
10

【0674】

化合物 180. 3 : メチル 2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩。メチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物 5. 4)の代わりにメチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物 160. 1)を使用し、5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物 5. 5)の代わりに5-ヨード-4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール(化合物 180. 2)を使用したことを除いては、化合物 5. 6の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 301 (M+H)⁺。

20

【化 475】

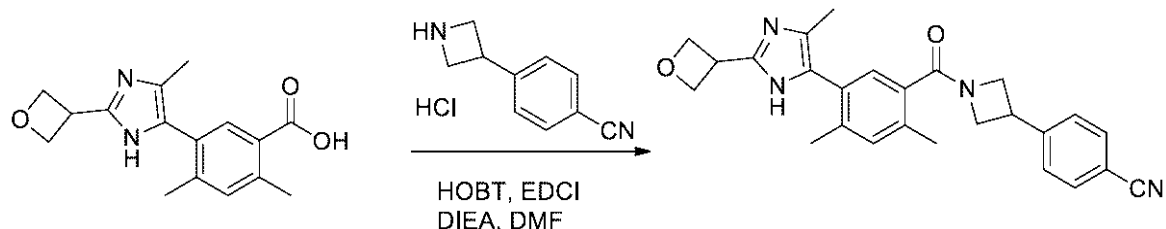


【0675】

化合物 180. 4 : 2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。メチル 3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩(化合物 5. 6)の代わりにメチル 2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩(化合物 180. 3)を使用したことを除いては、化合物 5. 7の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 287 (M+H)⁺。

30

【化 476】



40

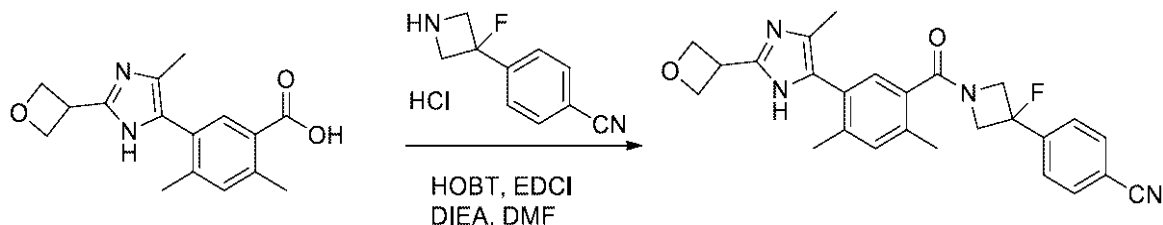
【0676】

化合物 180 : 4-(1-(2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 5. 7)の代わりに2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物 180. 4)を

50

使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES⁺) 427 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.81 (br, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26–7.10 (m, 2H), 4.87–4.75 (m, 4H), 4.51–4.42 (m, 1H), 4.37–4.21 (m, 2H), 4.07–3.91 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 及び 2.19 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2.12 及び 2.02 (2つの一重項, CH₃, 3H)。

【化 477】



10

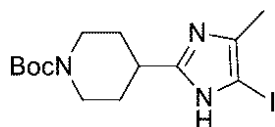
【0677】

化合物 181: 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 5.7) の代わりに 2,4-ジメチル-5-(4-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸 (化合物 180.4) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 5.2) の代わりに 4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 43.4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES⁺) 445 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.80 (br, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.87–4.75 (m, 4H), 4.60–4.36 (m, 4H), 4.31–4.21 (m, 1H), 2.35 (s, CH₃, 3H), 2.90 及び 2.20 (2つの一重項, CH₃, 3H), 2.13 及び 2.02 (2つの一重項, CH₃, 3H)。

20

30

【化 478】

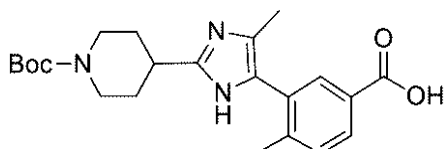


【0678】

化合物 182.1: tert-ブチル 4-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート。イソブチルアルデヒドの代わりに tert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートを使用したことを除いては、化合物 159.2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES⁺) 392 (M+H)⁺。

40

【化 479】



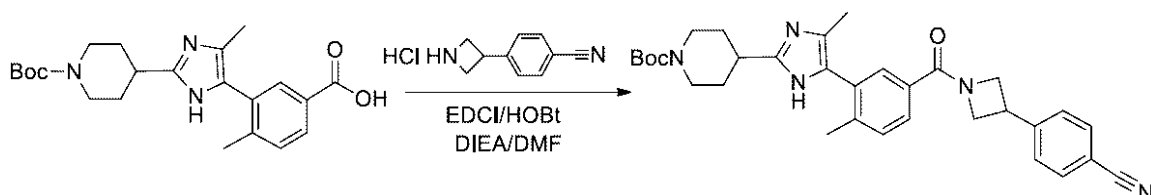
【0679】

化合物 182.2: 3-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-

50

4-イル) - 4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) - 4-メチル安息香酸。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5. 5)の代わりにtert-ブチル4-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物182. 1)を使用したことを除いては、化合物5. 7の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化480】



10

【0680】

化合物182. 3: tert-ブチル4-(4-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート。DMF(25mL)中の3-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物182. 2、506mg)、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5. 2、296mg、1. 52mmol)、EDCI(315mg、1. 65mmol)、HOBt(107mg、0. 64mmol)、及びDIEA(877μL、5. 08mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、飽和NaHCO₃(20mL)で希釈し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機相をブライン(3×10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中8%メタノールで分取TLCによって精製して、発泡体として476mg(69%)の表題化合物を得た。m/z(E⁺) 540(M+H)⁺。

20

【化481】



30

【0681】

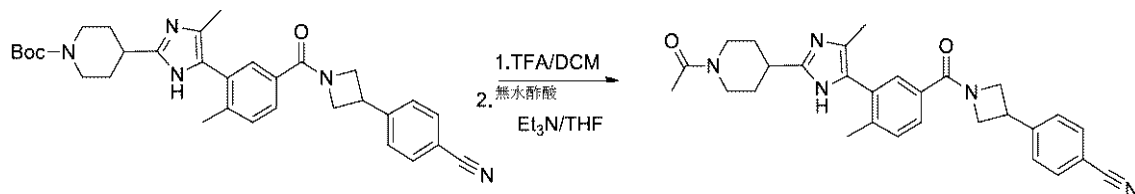
化合物182: 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。20mLのCH₂Cl₂中のtert-ブチル4-(4-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物182. 3、475mg、0. 88mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(4mL)を添加した。反応物を1. 5時間攪拌し、減圧下で濃縮し、10mLのNa₂CO₃(1M)で中和させ、凍結乾燥させて、4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリルを得た。4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル(135mg、0. 31mmol)、ギ酸(300μL、6. 76mmol)、ホルムアルデヒド(水中37%、300μL、3. 41mmol)、及び水(1. 5mL)の混合物を、10時間加熱還流した。反応物を、pH9になるまで飽和NaHCO₃で希釈し、CH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した。残渣を、ジクロロメタン中

40

50

10%メタノール及び1%水酸化アンモニウムで分取TLCによって精製して、凍結乾燥させて、白色固体として43mg(2つのステップで30%)の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 540(M+H)⁺。

【化482】



10

【0682】

化合物183: 4-(1-(3-(2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。20mLのDCM中のtert-ブチル4-(4-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物182, 3, 475mg, 0.88mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(4mL)を添加した。反応物を1.5時間攪拌し、減圧下で濃縮し、10mLのNa₂CO₃(1M)で中和させ、凍結乾燥後に、粗生成物を得た。4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル(252mg, 0.57mmol)、無水酢酸(71μL, 0.75mmol)、及びトリエチルアミン(120μL, 0.86mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、次いで、飽和NaH₂PO₄(20mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中10%メタノールで分取TLCによって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として235mg(80%-2つのステップ)の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 482(M+H)⁺。

20

【化483】



30

【0683】

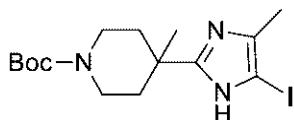
化合物184: メチル4-(5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート。CH₂Cl₂(10mL)中のtert-ブチル4-(4-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物182, 3, 227mg, 0.42mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加した。反応物を1.5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。反応混合物を2mLのNa₂CO₃(1M)で中和させて、凍結乾燥後に、粗中間体を得た。4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル(185mg, 0.42mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(363μL, 2.1mmol)の混合物をDMF(6mL)中に溶解した。メチルクロロギ酸エステル(36μL, 0.46mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮し、飽和NaH₂PO₄(20mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中10%メタノールで分取TLCによって精製し、凍結乾燥させて、白色固体として141mg(

40

50

2つのステップで67%)の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 498 (M+H)⁺。

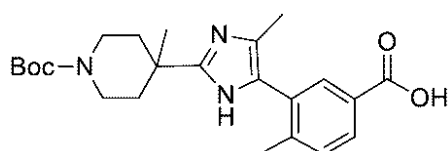
【化484】



【0684】

化合物185.1: tert-ブチル4-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート。イソブチルアルデヒドの代わりにtert-ブチル4-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを使用したことを除いては、化合物159.2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 406 (M+H)⁺。

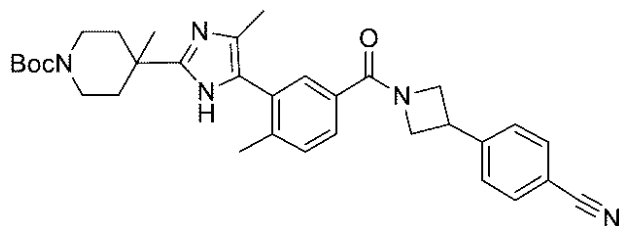
【化485】



【0685】

化合物185.2: 3-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5.5)の代わりにtert-ブチル4-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(化合物185.1)を使用したことを除いては、化合物5.7の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

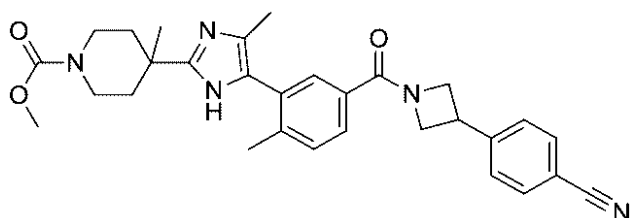
【化486】



【0686】

化合物185.3: tert-ブチル4-(5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート。3-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物182.2)の代わりに3-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物185.2)を使用したことを除いては、化合物182.3の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化487】



10

20

30

40

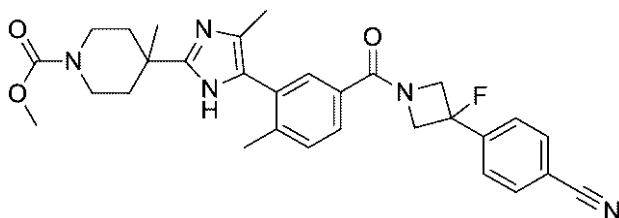
50

【0687】

化合物185：メチル4-（5-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート。tert-ブチル4-（4-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（化合物182.3）の代わりにtert-ブチル4-（5-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（化合物185.3）を使用したことを除いては、化合物184の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 512 M+H⁺。

10

【化488】



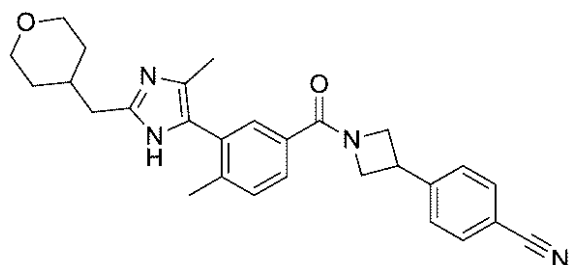
【0688】

化合物186：メチル4-（5-（5-（3-（4-シアノフェニル）-3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート。tert-ブチル4-（4-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（化合物182.3）の代わりにtert-ブチル4-（5-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（化合物185.3）を使用し、4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物5.2）の代わりに4-（3-フルオロアゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物43.4）を使用したことを除いては、化合物184の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 530 (M+H)⁺。

20

30

【化489】



40

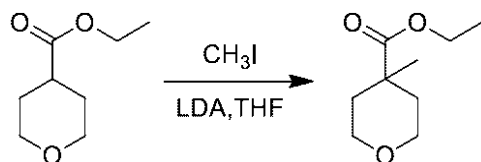
【0689】

化合物187：4-（1-（4-メチル-3-（4-メチル-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）-1H-イミダゾール-5-イル）ベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。イソブチルアルデヒドの代わりに2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アセトアルデヒドを使用し、メチル2,4-ジメチル-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）安息香酸塩（化合物160.1）の代わりにメチル4-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸塩（化合物5.4）を使用したことを除いては、化合物159の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操

50

作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 455 ($M+H$)⁺。

【化490】

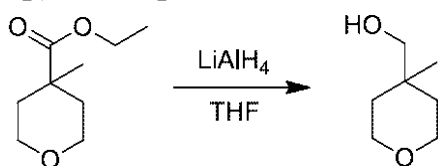


【0690】

化合物188.1：エチル4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した500 mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（100 mL）中のエチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート（8 g、50.6 mmol）の溶液を入れた。この後、LDA（50 mL、101.1 mmol、THF中2 M）を−78℃で滴加し、3時間攪拌した。これに、テトラヒドロフラン（50 mL）中のCH₃I（9.5 mL、151.9 mmol）の溶液を−78℃で滴加した。反応混合物を−78℃で3時間攪拌し、次いで、400 mLのNH₄Cl（飽和）で慎重に反応停止させた。水相を300 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、黄色油として8 g（92%）の表題化合物を得た。

10

【化491】



20

【0691】

化合物188.2：（4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メタノール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100 mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（12 mL）中のエチル4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート（化合物188.1、500 mg、2.90 mmol）の溶液を入れた。この後、水素化リチウムアルミニウム（221 mg、5.82 mmol）を0℃で少量ずつに分けて添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、1.2 mLのH₂O、1.2 mLのNaOH（15%）、3.5 mLのH₂Oで慎重に反応停止させた。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、黄色油として300 mg（粗物）の表題化合物を得た。

30

【化492】

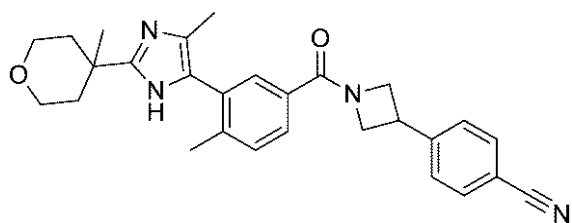


40

【0692】

化合物188.3：4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド。100 mLの3口丸底フラスコに、ジクロロメタン（15 mL）中の（4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メタノール（化合物188.2、300 mg、2.30 mmol）の溶液を入れた。デスマーチン試薬（1.17 g、2.76 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、15 mLの水で反応停止させた。水相を20 mLのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、黄色油として200 mg（68%）の表題化合物を得た。

【化 4 9 3】

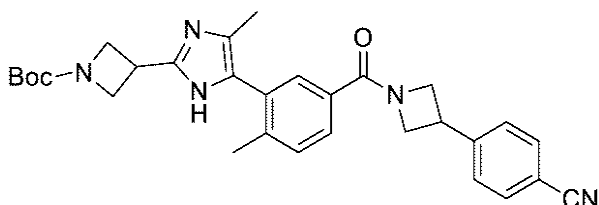


【0 6 9 3】

化合物 188：4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。イソブチルアルデヒドの代わりに4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド(化合物188.3)を使用し、メチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)の代わりにメチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)を使用したことを除いては、化合物159の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 455 (M+H)⁺。

10

【化 4 9 4】



20

【0 6 9 4】

化合物 189.1：tert-ブチル 3-(5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート。tert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレートを使用したことを除いては、化合物182.3の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

30

【化 4 9 5】

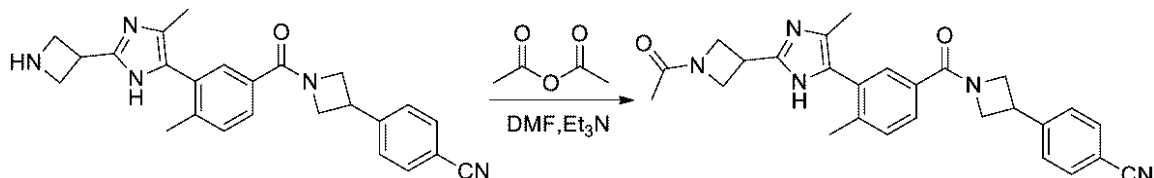


【0 6 9 5】

化合物 189.2：4-(1-(3-(2-(アゼチジン-3-イル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。250 mL の丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(20 mL)中のtert-ブチル 3-(5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(化合物189.1、2 g、3.91 mmol)の溶液を入れた。塩化水素(4 M)(10 mL)を反応物に添加した。反応混合物を30℃で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。重炭酸ナトリウム(飽和)を用いて、溶液のpHを7~8に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、白色固体として800 mg(粗物)の表題化合物を得た。

40

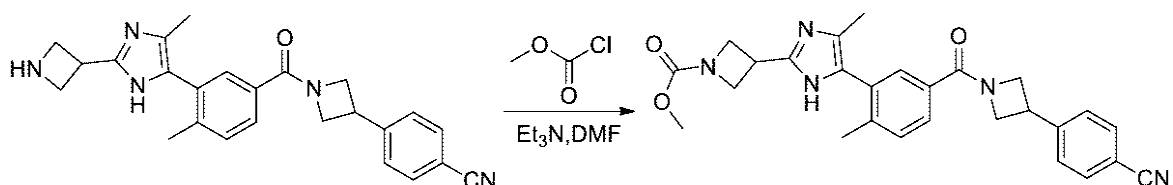
【化 4 9 6】



【0 6 9 6】

化合物 189：4-（1-（3-（2-（1-アセチルアゼチジン-3-イル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。25 mL の丸底フラスコに、N，N-ジメチルホルムアミド（1 mL）中の 4-（1-（3-（2-（アゼチジン-3-イル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル（化合物 189，2，80 mg，0.19 mmol）の溶液を入れた。トリエチルアミン（27 μ L，0.20 mmol）及び無水酢酸（19 μ L，0.20 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、10 mL の水で反応停止させた。水相を 3 $\times$ 3 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮した。粗生成物（100 mg）を、以下の条件の分取 HPLC によって精製した（分取 HPLC-020）：カラムが SunFire Prep C18 OBD カラム（5 μ m，19 $\times$ 150 mm）であり、移動相が水と 50 mmol の NH_4HCO_3 及び MeCN（28 % MeCN，7 分で最大 40 %，2 分で最大 100 %，1 分で 28 % に低下）との相であり、検出器が Waters 2489（255 及び 220 nm）である。これにより、白色固体として 32.8 mg（37 %）の表題化合物を得た。 m/z （ES⁺）454（M+H）⁺。

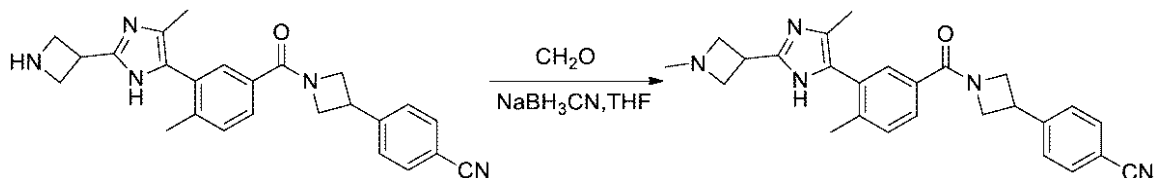
【化 4 9 7】



【0 6 9 7】

化合物 190：メチル 3-（5-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート。25 mL の丸底フラスコに、N，N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中の 4-（1-（3-（2-（アゼチジン-3-イル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル（化合物 189，2，100 mg，0.24 mmol）の溶液を入れた。メチルクロロギ酸エステル（33 μ L，0.42 mmol）及びトリエチルアミン（34 μ L，0.25 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、10 mL の水で反応停止させた。水相を 3 $\times$ 5 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 3 $\times$ 3 mL のブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（10：1）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物（100 mg）を、以下の条件の分取 HPLC によって精製した（分取 HPLC-020）：カラムが SunFire Prep C18 OBD カラム（5 μ m，19 $\times$ 150 mm）であり、移動相が水と 50 mmol の NH_4HCO_3 及び MeCN（33.0 % MeCN，7 分で最大 45.0 %，2 分で最大 100.0 %，1 分で 33.0 % に低下）との相であり、検出器が Waters 2489（254 及び 220 nm）である。これにより、白色固体として 21.5 mg（19 %）の表題化合物を得た。 m/z （ES⁺）470（M+H）⁺。

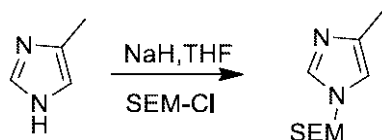
【化 4 9 8】



【0 6 9 8】

化合物 1 9 1 : 4 - (1 - (4 - メチル - 3 - (4 - メチル - 2 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。5 0 m L の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (1 m L) 中の 4 - (1 - (3 - (2 - (アゼチジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル (化合物 1 8 9 . 2、5 0 m g、0 . 1 2 m m o l) の溶液を入れた。ホルムアルデヒド (6 5 μ L、3 7 重量%、0 . 5 7 m m o l) 及び NaBH_3CN (3 0 m g、0 . 4 8 m m o l) を反応物に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 3 $\times$ 3 m L の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を 3 $\times$ 1 m L のブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (2 0 m g) を、以下の条件の分取 H P L C によって精製した (分取 H P L C - 0 2 0) : カラムが X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D カラム (5 μ m、1 9 $\times$ 1 5 0 m m) であり、移動相が水と 0 . 0 3 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 及び MeCN (2 6 . 0 % MeCN 、7 分で最大 4 0 . 0 %、2 分で最大 1 0 0 . 0 %、1 分で 2 6 . 0 % に低下) との相であり、検出器が W a t e r s 2 4 8 9 (2 5 4 及び 2 2 0 n m) である。これにより、白色固体として 1 . 8 m g (3 %) の表題化合物を得た。m / z (E S +) 4 2 6 (M + H) $^+$ 。

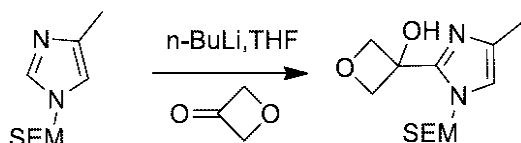
【化 4 9 9】



【0 6 9 9】

化合物 1 9 2 . 1 : 4 - メチル - 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。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 1 L の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (2 0 0 m L) 中の 4 - メチル - 1 H - イミダゾール (1 0 g、1 2 1 . 8 m m o l) の溶液を入れた。この後、いくつかのバッチで水素化ナトリウム (7 . 3 2 g、1 8 2 . 7 m m o l、6 0 %) を 0 $^{\circ}\text{C}$ で添加し、室温で 1 時間攪拌した。これに、SEM-Cl (3 0 . 5 g、1 9 9 . 7 m m o l) を 0 $^{\circ}\text{C}$ で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、5 0 m L のブラインで慎重に反応停止させた。水相を 1 $\times$ 8 0 0 m L の酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 $\times$ 3 0 0 m L のブライン、2 $\times$ 3 0 0 m L の重炭酸ナトリウム (飽和) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) の酢酸エチルでシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として 9 g (3 5 %) の表題化合物を得た。

【化 5 0 0】

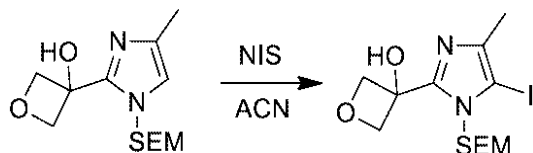


【0 7 0 0】

化合物 1 9 2 . 2 : 3 - (4 - メチル - 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 - イル) オキセタン - 3 - オール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 1 0 0 0 m L の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (2 0 0

mL) 中の 4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール (化合物 192. 1、9 g、42.38 mmol) の溶液を入れた。この後、n-BuLi (34 mL、THF 中 2.5 M) を -78℃ で滴加し、1 時間攪拌した。これに、テトラヒドロフラン (30 mL) 中のオキセタン-3-オン (6.11 g、84.79 mmol) の溶液を -78℃ で滴加した。反応混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、次いで、50 mL の NH₄Cl (飽和) で反応停止させた。水相を 1×600 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を 3×300 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、淡黄色固体として 13 g (粗物) の表題化合物を得た。

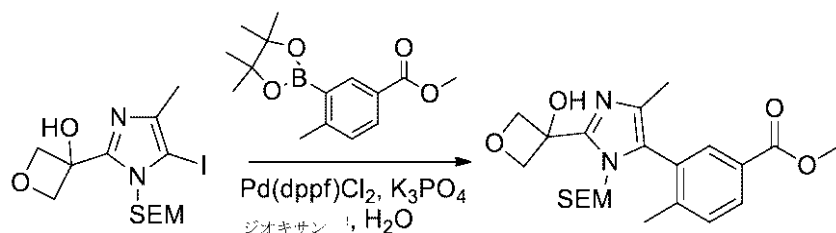
【化 501】



【0701】

化合物 192. 3: 3-(5-ヨード-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)オキセタン-3-オール。100 mL の丸底フラスコに、ACN (10 mL) 中の 3-(4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)オキセタン-3-オール (化合物 192. 2、200 mg、0.70 mmol) の溶液を入れた。NIS (237.7 mg、1.06 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。反応混合物を 40 mL の EtOAc で希釈した。有機層を 3×20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (2:3) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、橙色油として 100 mg (35%) の表題化合物を得た。

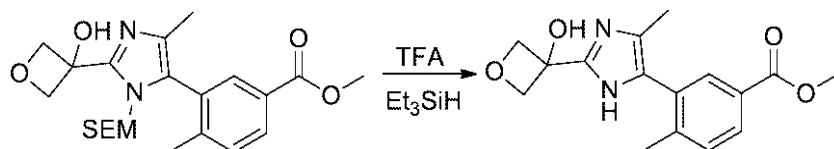
【化 502】



【0702】

化合物 192. 4: メチル 3-(2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 100 mL の 3 口丸底フラスコに、ジオキサン (12 mL) 中のメチル 4-メチル-3-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4、282.7 mg、1.02 mmol) の溶液を入れた。水 (1.2 mL) 中の K₃PO₄ (904.9 mg、4.26 mmol)、3-(5-ヨード-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)オキセタン-3-オール (化合物 192. 3、350 mg、0.85 mmol)、及び Pd(dppf)₂Cl₂ (62.4 mg、0.09 mmol) の溶液を反応物に添加した。混合物を 7 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、次いで、60 mL の EtOAc で希釈した。固体を濾過によって除去し、濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (2:3) の溶離液でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、橙色油として 220 mg (60%) の表題化合物を得た。

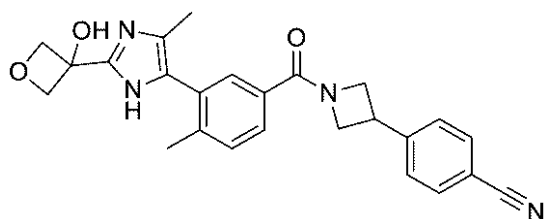
【化503】



【0703】

化合物192.5：メチル3-（2-（3-ヒドロキシオキセタン-3-イル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩。100mLの丸底フラスコに、メチル3-（2-（3-ヒドロキシオキセタン-3-イル）-4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物192.4、180mg、0.42mmol）、Et₃SiH（1mL）、及びトリフルオロ酢酸（2mL）を入れた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。水酸化ナトリウム（1M）を用いて、溶液のpHを8に調整した。反応混合物を100mLのブラインで希釈した。水相を2×30mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、橙色油として150mg（粗物）の表題化合物を得た。

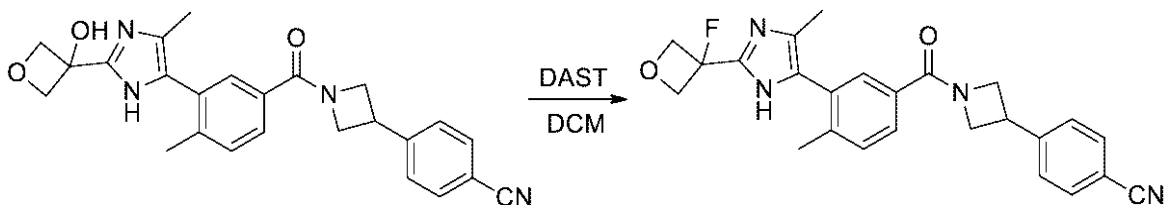
【化504】



【0704】

化合物192.4：4-（1-（3-（2-（3-ヒドロキシオキセタン-3-イル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。メチル3-（2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物5.6）の代わりにメチル3-（2-（3-ヒドロキシオキセタン-3-イル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物192.5）を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z（ES⁺）429（M+H）⁺。

【化505】

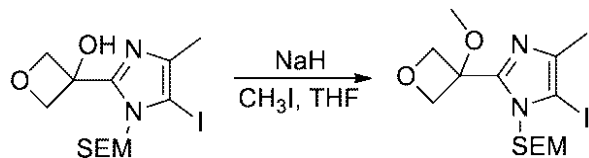


【0705】

化合物193：4-（1-（3-（2-（3-フルオロオキセタン-3-イル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した50mLの3口丸底フラスコに、ジクロロメタン（5mL）中の4-（1-（3-（2-（3-ヒドロキシオキセタン-3-イル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル（化合物192、200mg、0.47mmol）の溶液を入れた。この後、ジクロロメタン（1mL）中のDAST（76.2μL、0.58mmol）の溶液を-78℃で滴加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次いで、2mLの重炭酸ナトリウム（飽和）の添加によって反応停止させた。得られた溶液を60mLのEtOAc及びさらに水で希釈した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥

させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチルでシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物（50 mg）を、以下の条件の分取HPLCによって精製した（分取HPLC-020）：カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム（5 μ m、19 * 150 mm）であり、移動相が水と0.05% TFA及びMeCN（18.0% MeCN、9分で最大28.0%、2分で最大100.0%、1分で18.0%に低下）との相であり、検出器がWaters 2489（254及び220 nm）である。これにより、白色固体として15.1 mg（8%）の表題化合物を得た。 m/z （ES+）431（M+H）⁺。

【化506】



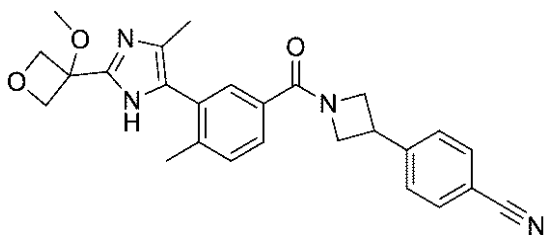
10

【0706】

化合物194.1：5-ヨード-2-（3-メトキシオキセタン-3-イル）-4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール。100 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（30 mL）中の3-（5-ヨード-4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）オキセタン-3-オール（化合物192.3、800 mg、1.95 mmol）の溶液を入れた。この後、水素化ナトリウム（156.2 mg、3.9 mmol、60%）を0℃で添加し、室温で20分間攪拌した。これに、CH₃I（554.1 mg、3.90 mmol）を0℃で添加した。得られた溶液を室温で5時間攪拌し、次いで、30 mLのNa₂S₂O₃（飽和）で反応停止させた。水相を3×40 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を3×40 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液の酢酸エチル／石油エーテル（1：2）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、無色油として700 mg（85%）の表題化合物を得た。

20

【化507】



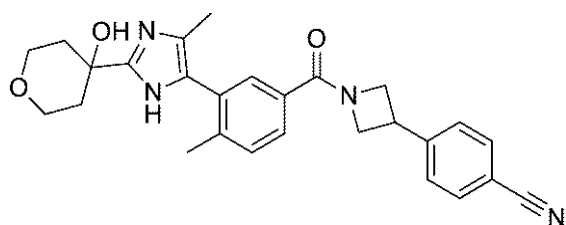
30

【0707】

化合物194.4：4-（1-（3-（2-（3-メトキシオキセタン-3-イル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンズニトリル。3-（5-ヨード-4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）オキセタン-3-オール（化合物192.3）の代わりに5-ヨード-2-（3-メトキシオキセタン-3-イル）-4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール（化合物194.1）を使用したことを除いては、化合物192の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES+）443（M+H）⁺。

40

【化 5 0 8】

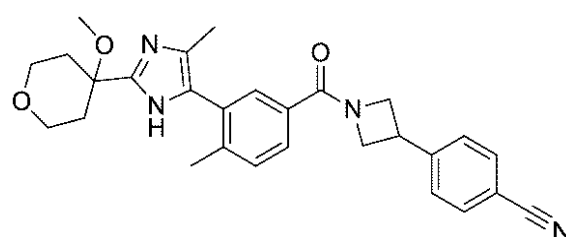


【0 7 0 8】

化合物 195: 4-(1-(3-(2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。オキセタン-3-オンの代わりにジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを使用したことを除いては、化合物 192 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 457 (M+H)⁺。

10

【化 5 0 9】



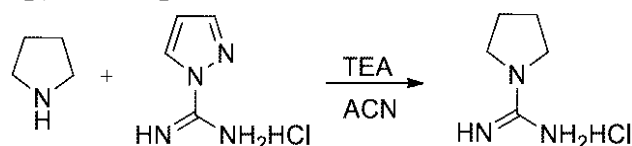
20

【0 7 0 9】

化合物 196: 4-(1-(3-(2-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。オキセタン-3-オンの代わりにジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを使用したことを除いては、化合物 194 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 471 (M+H)⁺。

30

【化 5 1 0】

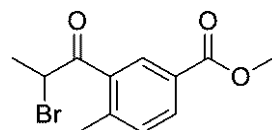


【0 7 1 0】

化合物 197. 1: ピロリジン-1-カルボキシイミダミド塩酸塩。100 mL の丸底フラスコに、CH₃CN (30 mL) 中のピロリジン (5.8 mL、70.30 mmol) の溶液を入れた。トリエチルアミン (9.8 mL、70.17 mmol) 及び 1H-ピラゾール-1-カルボキシイミダミド塩酸塩 (10.2 g、69.59 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を 60 °C で一晩攪拌した。生成物を濾過によって回収して、白色固体として 7.5 g (71%) の表題化合物を得た。

40

【化 5 1 1】



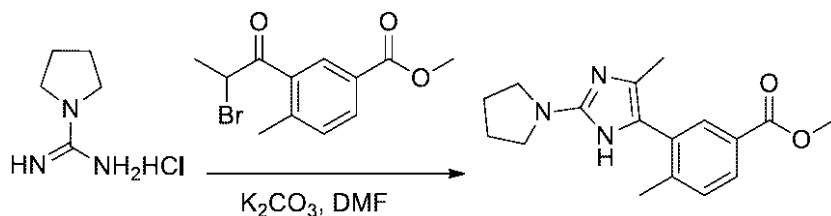
【0 7 1 1】

化合物 197. 2: メチル 3-(2-ブロモプロパノイル)-4-メチル安息香酸塩。2, 4-ジメチル安息香酸の代わりに 4-メチル安息香酸を使用したことを除いては、化合物 1. 6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、

50

表題化合物を調製した。

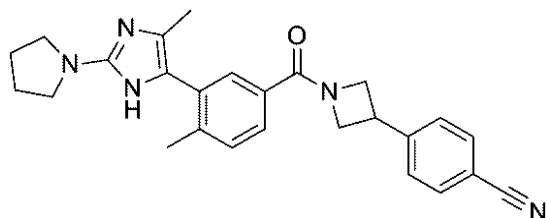
【化 5 1 2】



【0 7 1 2】

化合物 197. 3 : メチル 4-メチル-3-(4-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中のメチル 3-(2-ブロモプロパノイル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 197. 2、500.0 mg、1.75 mmol) の溶液を入れた。ピロリジン-1-カルボキシイミダミド塩 (化合物 197. 1、260.8 mg、1.75 mmol) を、 K_2CO_3 で処理し、次いで、反応物に添加した。反応混合物を 50℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を 30 mL の H_2O で希釈した。水相を 3×30 mL の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、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として PE/EtOAc (1:1) ~ EtOAc/メタノール (15:1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、紺青色固体として 230.0 mg (44%) の表題化合物を得た。

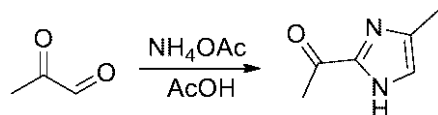
【化 5 1 3】



【0 7 1 3】

化合物 197. 4 : 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。メチル 5-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩 (化合物 1. 7) の代わりにメチル 4-メチル-3-(4-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩 (化合物 197. 3) を使用し、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1. 2) の代わりに 4-(ゼゼチジン (zzetidine)-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) を使用したことを除いては、化合物 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ESI) 426 ($M+H$)⁺。

【化 5 1 4】

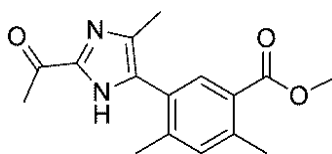


【0 7 1 4】

化合物 198. 1 : 1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタノン。500 mL の丸底フラスコに、2-オキソプロパナール (25.2 mL、222.0 mmol、50%) の水溶液を入れた。酢酸アンモニウム (85 g、1.10 mol) 及び酢酸 (200 mL) を反応物に添加した。反応混合物を 100℃で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、300 mL の EtOAc で希釈した。有機層を 4×30 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (1:1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して

、黄色固体として1.5 g (11%) の表題化合物を得た。

【化515】

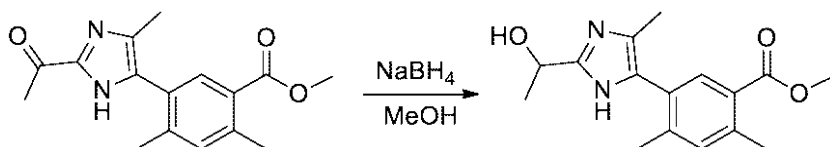


【0715】

化合物198.2: メチル5-(2-アセチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩。メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)を使用し、2,4-ジメチル-1H-イミダゾールの代わりに1-(4-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタノン(化合物198.1)を使用したことを除いては、化合物5.6の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

10

【化516】



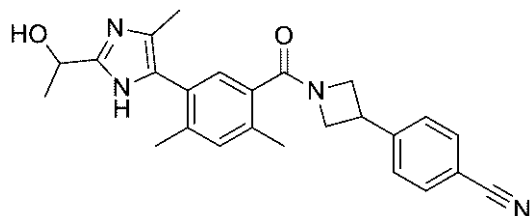
20

【0716】

化合物198.3: メチル5-(2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩。100 mLの丸底フラスコに、メタノール(30 mL)中のメチル5-(2-アセチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物198.2、300 mg、1.10 mmol)の溶液を入れた。この後、NaBH₄(84 mg、2.22 mmol)を0℃で少量ずつに分けて添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次いで、1 mLの塩化水素水溶液(2 M)で慎重に反応停止させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、白色固体として330 mg(粗物)の表題化合物を得た。

30

【化517】

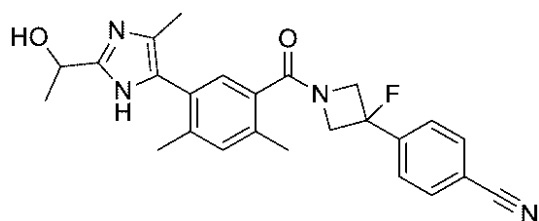


【0717】

化合物198.4: 4-(1-(5-(2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。メチル3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩(化合物5.6)の代わりにメチル5-(2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物198.3)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES⁺) 415 (M+H)⁺。

40

【化 5 1 8】

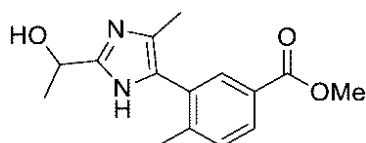


【0 7 1 8】

化合物 199: 4-(3-フルオロ-1-(5-(2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物 5. 2)の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物 43. 4)を使用したことを除いては、化合物 198 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ESI⁺) 433 (M+H)⁺。

10

【化 5 1 9】

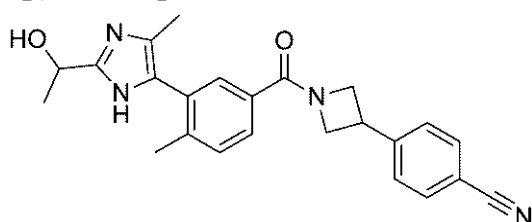


【0 7 1 9】

化合物 200. 1: メチル 3-(2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。メチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物 160. 1)の代わりにメチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物 5. 4)を使用したことを除いては、化合物 198. 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

20

【化 5 2 0】



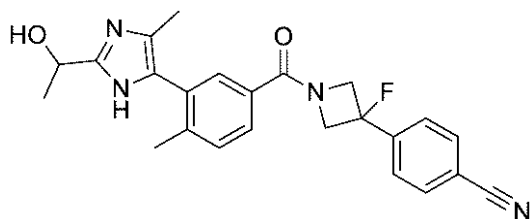
【0 7 2 0】

化合物 200: 4-(1-(3-(2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。メチル 5-(2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩(化合物 198. 3)の代わりにメチル 3-(2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩(化合物 200. 1)を使用したことを除いては、化合物 198 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ESI⁺) 401 (M+H)⁺。

30

40

【化 5 2 1】

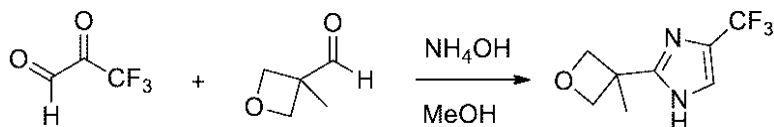


【0 7 2 1】

化合物 201: 4-(3-(2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 5. 2)の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 43. 4)を使用したことを除いては、化合物 200 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 419 (M+H)⁺。

10

【化 5 2 2】

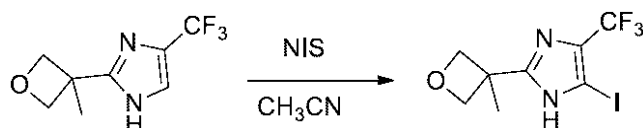


20

【0 7 2 2】

化合物 202. 1: 2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール。アセトアルデヒドの代わりに3-メチルオキシタン-3-カルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物 16. 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 207 (M+H)⁺。

【化 5 2 3】

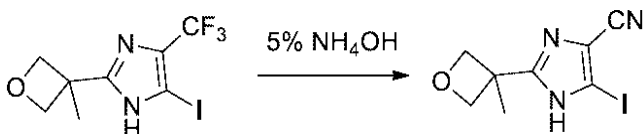


30

【0 7 2 3】

化合物 202. 2: 5-ヨード-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール。4-メチル-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール(化合物 175. 1)の代わりに2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(化合物 202. 1)を使用したことを除いては、化合物 175. 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 333 (M+H)⁺。

【化 5 2 4】



40

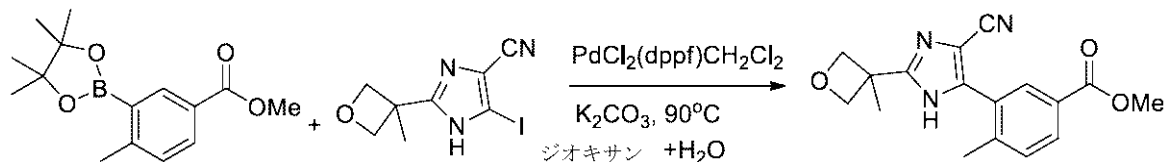
【0 7 2 4】

化合物 202. 3: 5-ヨード-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(化合物 16. 2)の代わりに5-ヨード-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(化合物 202. 2)を使用したことを除いては、化合物 16. 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化

50

学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 290 (M+H)⁺。

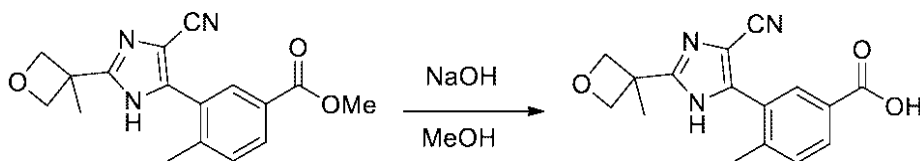
【化525】



【0725】

化合物202.4：メチル3-（4-シアノ-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール（化合物5.5）の代わりに5-ヨード-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル（化合物202.3）を使用したことを除いては、化合物5.6の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 312 (M+H)⁺。

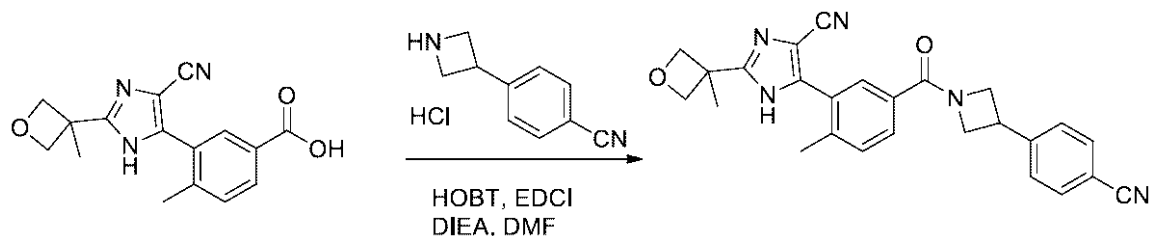
【化526】



【0726】

化合物202.5：3-（4-シアノ-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸。メチル3-（2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物5.6）の代わりにメチル3-（4-シアノ-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物202.4）を使用したことを除いては、化合物5.7の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 298 (M+H)⁺。

【化527】

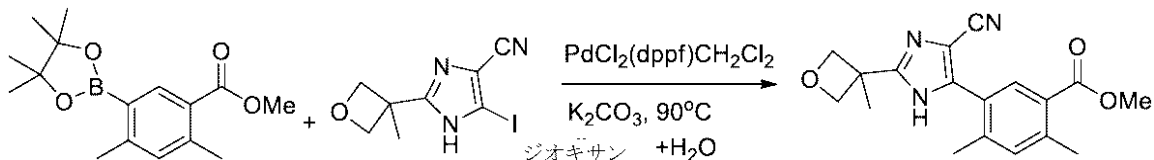


【0727】

化合物202.5：5-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。3-（2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物5.7）の代わりに3-（4-シアノ-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物202.5）を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 438 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 13.13 (br, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.57-4.

4.5 (m, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11–4.01 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

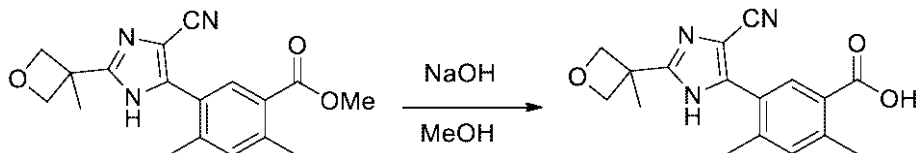
【化528】



【0728】

化合物203.1：メチル5-（4-シアノ-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2,4-ジメチル安息香酸塩。メチル4-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸塩（化合物5.4）の代わりにメチル2,4-ジメチル-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）安息香酸塩（化合物160.1）を使用し、5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール（化合物5.5）の代わりに5-ヨード-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル（化合物202.3）を使用したことを除いては、化合物5.6の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ESI+) 326 (M+H)⁺。

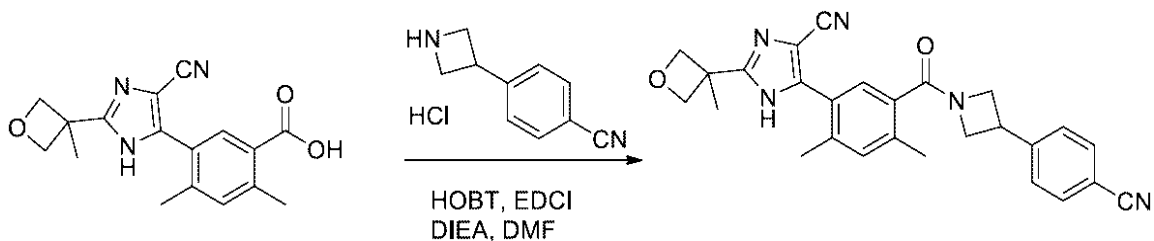
【化529】



【0729】

化合物203.2：5-（4-シアノ-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2,4-ジメチル安息香酸。メチル3-（2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物5.6）の代わりにメチル5-（4-シアノ-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2,4-ジメチル安息香酸塩（化合物203.1）を使用したことを除いては、化合物5.7の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ESI+) 312 (M+H)⁺。

【化530】



【0730】

化合物203.5：5-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2,4-ジメチルフェニル）-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。3-（2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物5.7）の代わりに5-（4-シアノ-2-（3-メチルオキシタン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2,4-ジメチル安息香酸（化合物203.2）を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ESI+) 452 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.3

10

20

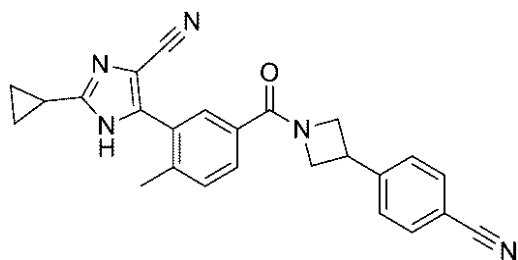
30

40

50

. 01 (br, 1H), 7.84 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.94 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.53–4.32 (m, 4H), 4.09–3.96 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。

【化531】



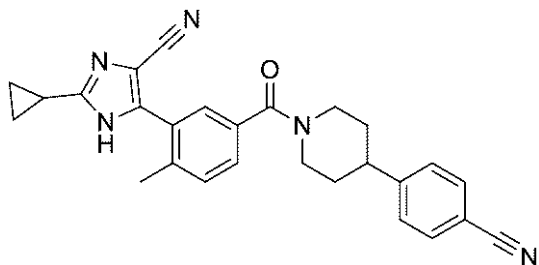
10

【0731】

化合物204：5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。アセトアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルバルデヒドを使用し、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 408 (M+H)⁺。

20

【化532】

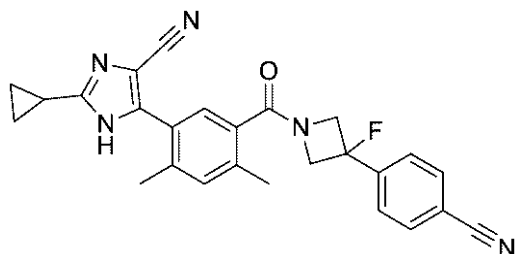


【0732】

化合物205：5-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。アセトアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 436 (M+H)⁺。

30

【化533】



40

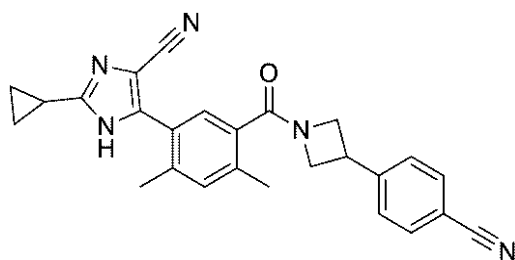
【0733】

化合物206：5-(5-(3-(4-シアノフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。アセトアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルバルデヒドを使用し、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43.4)を使用し、メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル2,4-ジメ

50

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)安息香酸塩(化合物160.1)を使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 440 (M+H)⁺。

【化534】



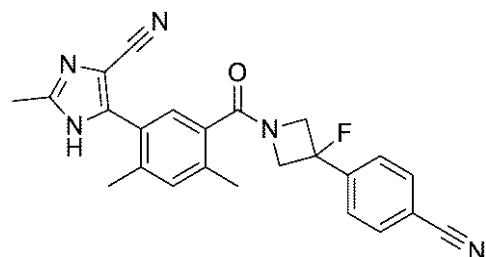
10

【0734】

化合物207: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2, 4-ジメチルフェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。アセトアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルバルデヒドを使用し、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用し、メチル4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)を使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 422 (M+H)⁺。

20

【化535】



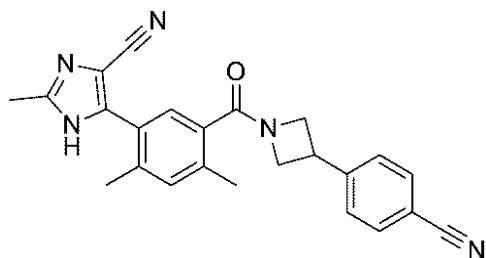
30

【0735】

化合物208: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2, 4-ジメチルフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43.4)を使用し、メチル4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)を使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 414 (M+H)⁺。

40

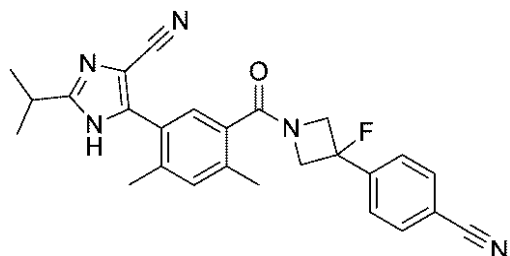
【化 5 3 6】



【0 7 3 6】

化合物 209：5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 1. 2)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 5. 2)を使用し、メチル4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物 5. 4)の代わりにメチル2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物 160. 1)を使用したことを除いては、化合物 16 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES⁺) 396 (M+H)⁺。

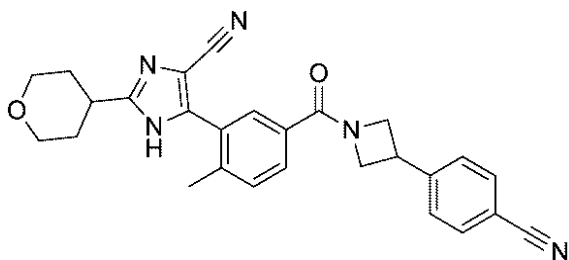
【化 5 3 7】



【0 7 3 7】

化合物 210：5-(5-(3-(4-シアノフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-2-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 1. 2)の代わりに4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 43. 4)を使用し、メチル4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩の代わりにメチル2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物 160. 1)を使用し、アセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いては、化合物 16 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES⁺) 442 (M+H)⁺。

【化 5 3 8】



【0 7 3 8】

化合物 211：5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イ

10

20

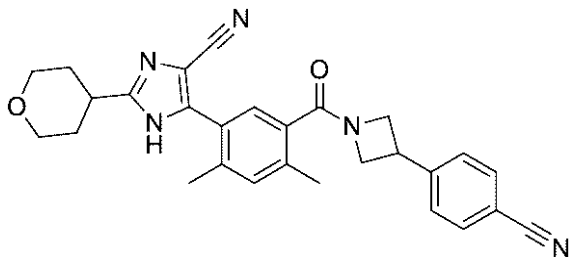
30

40

50

ミダゾール-4-カルボニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用し、アセトアルデヒドの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 452 (M+H)⁺。

【化539】

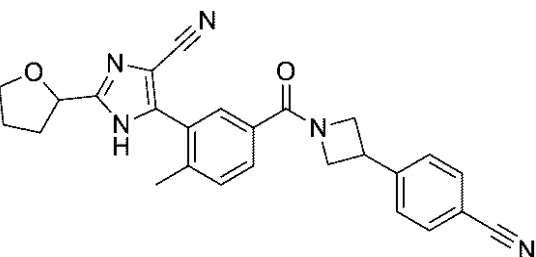


10

【0739】

化合物212: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用し、アセトアルデヒドの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒドを使用し、メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)を使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 466 (M+H)⁺。

20

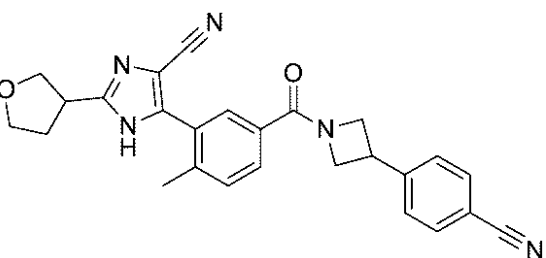


30

【0740】

化合物213: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用し、アセトアルデヒドの代わりにテトラヒドロフラン-2-カルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 438 (M+H)⁺。

40

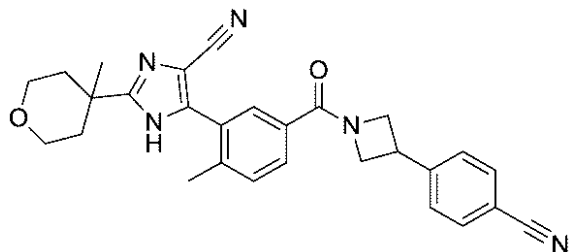


50

【0741】

化合物214: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用し、アセトアルデヒドの代わりにテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 438 (M+H)⁺。

【化542】



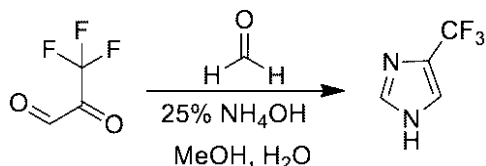
10

【0742】

化合物215: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.2)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用し、アセトアルデヒドの代わりに4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド(化合物188.3)を使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 466 (M+H)⁺。

20

【化543】

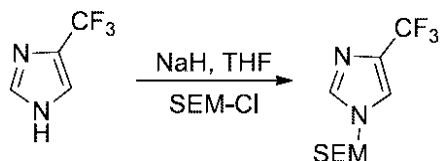


30

【0743】

化合物216.1: 4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール。1000 mLの丸底フラスコに、メタノール及び水(200/200 mL)の溶媒混合物中の3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロパナール(143 mL, 111.1 mmol)の溶液を入れた。ホルムアルデヒド(350 mL, 116.67 mmol, 35%)及び水酸化アンモニウム(30 mL, 25%)の水溶液を反応物に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。固体を濾過によって回収して、白色固体として2 g (13%)の表題化合物を得た。

【化544】



40

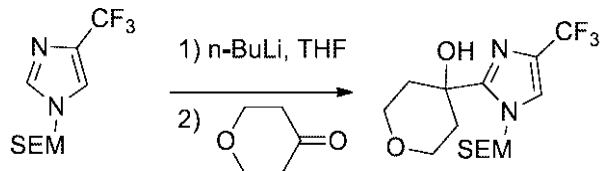
【0744】

化合物216.2: 4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した250 mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(100 mL)中の4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(化合物216.1, 5 g, 36.74 mmol)の溶

50

液を入れた。この後、水素化ナトリウム（1.6 g、40.00 mmol、60%）を0℃で少量ずつに分けて添加し、0℃で1時間撹拌した。これに、SEMCl（7.1 mL、40.36 mmol）を0℃で滴加した。得られた溶液を0℃で4時間撹拌し、次いで、100 mLのブラインで慎重に反応停止させた。塩化水素（1 M）を用いて、溶液のpHを7～8に調整した。水相を2×100 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：5）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として6 g（61%）の表題化合物を得た。

【化545】



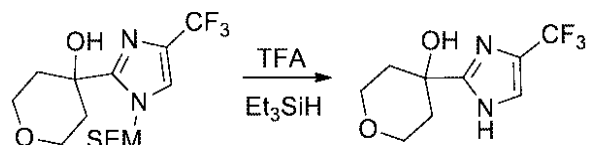
10

【0745】

化合物216.3：4-(4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100 mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（50 mL）中の4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール（化合物216.2、5 g、18.77 mmol）の溶液を入れた。この後、*n*-ブチルリチウム（9 mL、22.5 mmol、ヘキサン中2.5 N）を-78℃で滴加し、-60℃で1時間撹拌した。これに、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン（6 g、59.93 mmol）を添加した。得られた溶液を、氷／塩槽中で、0℃で4時間撹拌し、次いで、10 mLの水で反応停止させた。得られた溶液を100 mLのNH₄Cl（飽和）で希釈した。水相を2×100 mLの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、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：4）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として6 g（87%）の表題化合物を得た。

20

【化546】



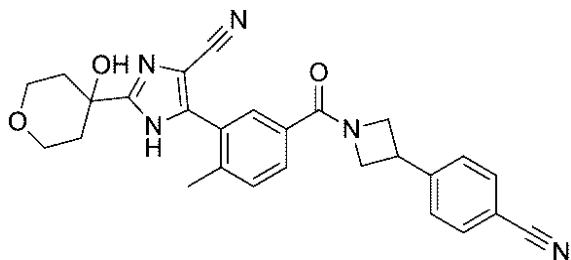
30

【0746】

化合物216.4：4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール。25 mLの丸底フラスコに、4-(4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（化合物216.3、2 g、5.46 mmol）、Et₃SiH（2 mL）、及びトリフルオロ酢酸（4 mL）を入れた。得られた溶液を室温で2時間撹拌した。水酸化ナトリウム（1 M）を用いて、溶液のpHを8に調整した。得られた溶液を100 mLのブラインで希釈した。水相を2×100 mLの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、減圧下で濃縮した。これにより、白色固体として1.2 g（93%）の表題化合物を得た。

40

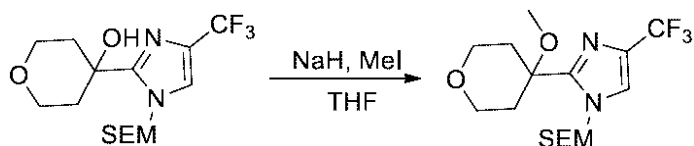
【化 5 4 7】



【 0 7 4 7 】

化合物 216 : 5 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル。2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール (化合物 16 . 2) の代わりに 4 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (化合物 216 . 4) を使用し、4 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1 . 2) の代わりに 4 - (アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5 . 2) を使用したことを除いては、化合物 16 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 468 (M + H) ⁺。

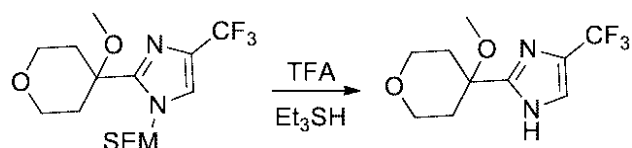
【化 5 4 8】



【 0 7 4 8 】

化合物 217. 1: 2-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 4-(4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (化合物 216. 3、2 g、5.46 mmol) の溶液を入れた。この後、水素化ナトリウム (262 mg、6.55 mmol、60%) を -70 °C で添加し、30 分間攪拌した。これに、MeI (930 mg、6.55 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで、10 mL の水で慎重に反応停止させた。得られた混合物を 50 mL のブラインで希釈した。水相を 2 × 50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 1 × 50 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:3) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、薄茶色油として 1.6 g (77%) の表題化合物を得た。

【化 5 4 9】

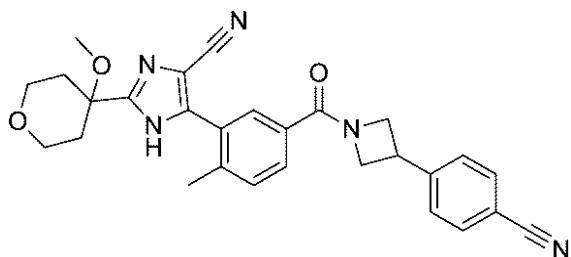


【 0 7 4 9 】

化合物 217. 2: 2-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール。100 mL の丸底フラスコに、2-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール (化合物 217. 1、1. 3 g、3. 42 mmol)、トリフルオロ酢酸 (4 mL)、Et₃SiH

(2 mL)を入れた。得られた溶液を20℃で一晩攪拌し、20 mLの水の添加によって反応停止させた。水酸化ナトリウム(1 M)を用いて、溶液のpHを8に調整した。水相を2×100 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を2×50 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、淡黄色油として1 g(粗物)の表題化合物を得た。

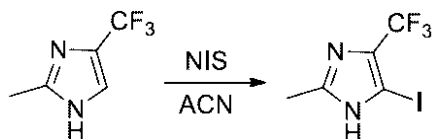
【化 5 5 0】



【 0 7 5 0 】

化合物 217: 5 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - メトキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル。2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール (化合物 16. 2) の代わりに 2 - (4 - メトキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール (化合物 217. 2) を使用し、4 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1. 2) の代わりに 4 - (アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) を使用したことを除いては、化合物 16 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 482 (M+H)⁺。

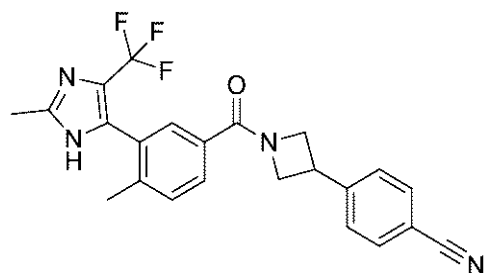
【化 5 5 1】



【 0 7 5 1 】

化合物 218. 1 : 5-ヨード-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール。50 mL の丸底フラスコに、 CH_3CN (25 mL) 中の 2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (化合物 16. 2, 1.72 g, 11.46 mmol) の溶液を入れた。NIS (3.87 g, 17.20 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を 85℃ で一晩攪拌した。反応混合物を 50 mL の H_2O で希釈し、 3×30 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、 2×20 mL の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和) 及び 2×20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、茶色油として 4.32 g (粗物) の表題化合物を得た。

【化 5 5 2】

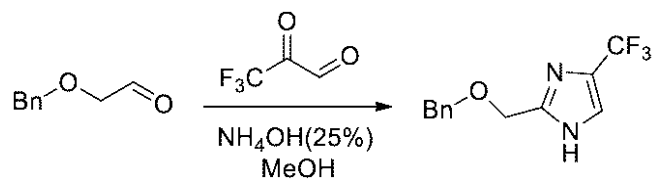


【 0 7 5 2 】

化合物 218 : 4-(1-(4-メチル-3-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニト

リル。2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル（化合物16.3）の代わりに5-ヨード-2-メチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（化合物218.1）を使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 425 (M+H)⁺。

【化553】



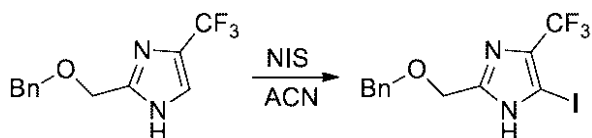
10

【0753】

化合物219.1：2-（（ベンジルオキシ）メチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール。100 mLの丸底フラスコに、メタノール（30 mL）中の3,3-トリフルオロ-2-オキソプロパナール（2 g、15.87 mmol）の溶液を入れた。2-（ベンジルオキシ）アセトアルデヒド（2.8 g、18.64 mmol）及び水酸化アンモニウム（25%）（36 mL、63.48 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を20℃で15時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を20 mLのH₂Oで希釈した。水相を2×30 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を2×20 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、黄色粗油として4.2 g（粗物）の表題化合物を得た。

20

【化554】

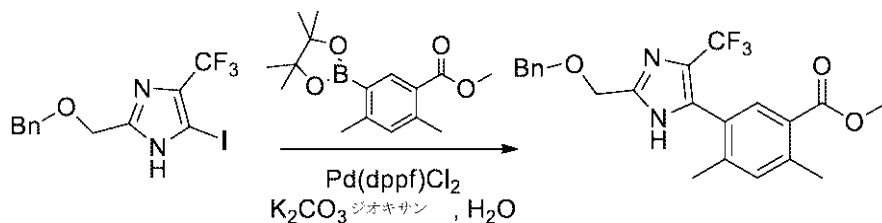


【0754】

化合物219.2：2-（（ベンジルオキシ）メチル）-5-ヨード-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール。50 mLの丸底フラスコに、CH₃CN（18 mL）中の2-（（ベンジルオキシ）メチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（化合物219.1、1.5 g、5.85 mmol）の溶液を入れた。NIS（1.6 g、7.02 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を85℃で15時間攪拌した。反応混合物を30 mLのH₂Oで希釈した。水相を2×30 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、2×20 mLのNa₂S₂O₃（飽和）及び2×20 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：100～1：2）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として0.7 g（31%）の表題化合物を得た。

30

【化555】



40

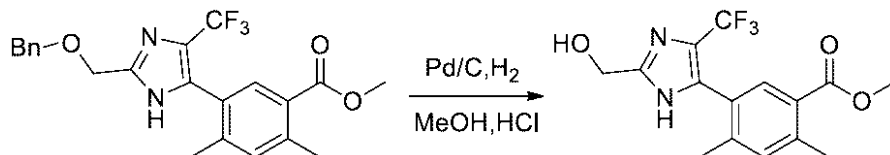
【0755】

化合物219.3：メチル5-（2-（（ベンジルオキシ）メチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2,4-ジメチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した50 mLの3口丸底フラスコに、ジオキサン（8 mL）中の2-（（ベンジルオキシ）メチル）-5-ヨード-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（化合物219.2、500 mg、1.31 mmol）の溶液を入れた

50

。メチル 2, 4-ジメチル-5-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物 160, 1, 450 mg, 1.55 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.1 g)、及び炭酸カリウム水溶液(2 M)(3.25 mL)を反応物に添加した。反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌し、次いで、20 mL の H₂O で希釈した。水相を 2 × 30 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 2 × 30 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1/20 ~ 1/4)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として 0.2 g (37%) の表題化合物を得た。

【化 556】



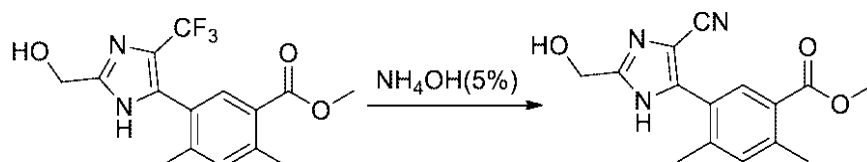
10

【0756】

化合物 219, 4: メチル 5-(2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩。50 mL の丸底フラスコに、窒素雰囲気下で、メタノール(8 mL)中のメチル 5-(2-(ベンジルオキシ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩(化合物 219, 3, 150 mg, 0.36 mmol)の溶液を入れた。パラジウム炭素(150 mg, 1.00 当量)及び HCl(4 M, 2 mL)を、窒素雰囲気下で、反応物に添加した。上述の水素(1 気圧)に導入した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。系を窒素でパージし、次いで、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色油として 100 mg (85%) の表題化合物を得た。

20

【化 557】

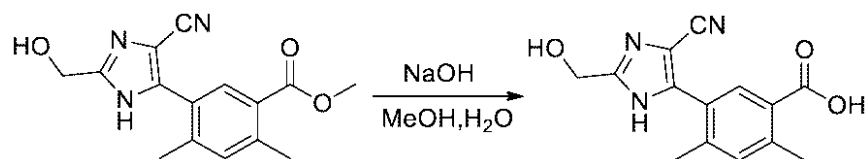


30

【0757】

化合物 219, 5: メチル 5-(4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩。50 mL の丸底フラスコに、水酸化アンモニウム(5%)(30 mL)中のメチル 5-(2-(ベンジルオキシ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩(化合物 219, 4, 100 mg, 0.30 mmol)の溶液を入れた。反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を 2 × 50 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、淡黄色油として 80 mg (92%) の表題化合物を得た。

【化 558】



40

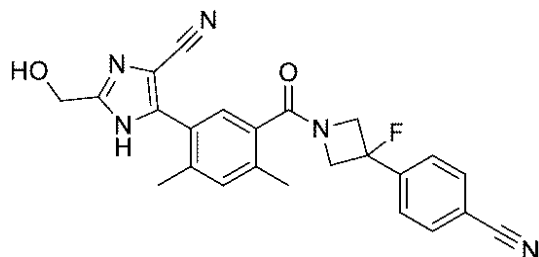
【0758】

化合物 219, 6: 5-(4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸。25 mL の丸底フラスコに、メタノール(10 mL)中のメチル 5-(4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩(化合物 219, 6, 100 mg, 0.3

50

5 mmol) の溶液及び水 (5 mL) 中の NaOH (0.14 g、3.5 mmol) の溶液を入れた。反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。塩化水素 (4 M) を用いて、溶液の pH を 1 ~ 2 に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。メタノール (5 mL) を残渣に添加した。塩を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色固体として 200 mg (粗物) の表題化合物を得た。

【化 559】



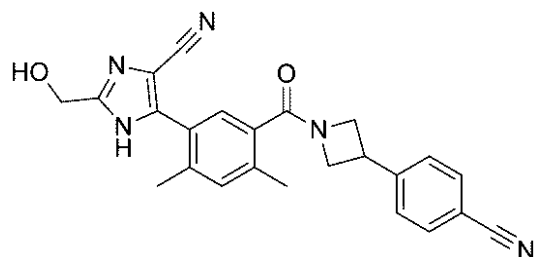
10

【0759】

化合物 219: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 5.7) の代わりに 5-(4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸 (化合物 219.6) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5.2) の代わりに 4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 43.4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 430 (M+H)⁺。

20

【化 560】



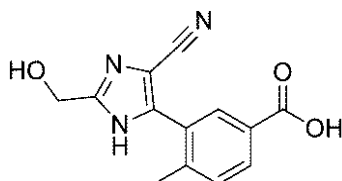
30

【0760】

化合物 220: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 5.7) の代わりに 5-(4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸 (化合物 219.6) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 412 (M+H)⁺。

40

【化 561】



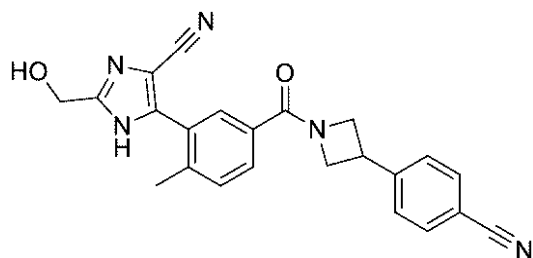
【0761】

化合物 221.1: 3-(4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸。メチル 2,4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160

50

． 1) の代わりにメチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物 5. 4)を使用したことを除いては、化合物 2 1 9. 6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 5 6 2】



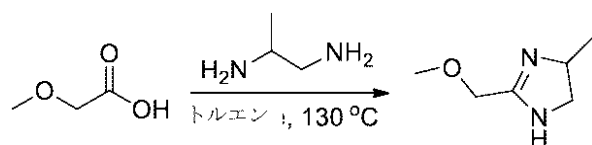
10

【0 7 6 2】

化合物 2 2 1: 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 5. 7)の代わりに3-(4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 2 2 1. 1)を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 398 (M+H)⁺。

20

【化 5 6 3】

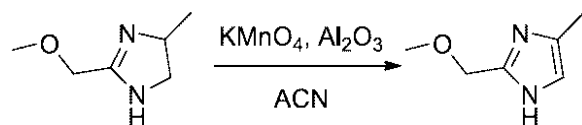


【0 7 6 3】

化合物 2 2 2. 1: 2-(メトキシメチル)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール。500 mL の丸底フラスコに、トルエン(200 mL)中の2-メトキシ酢酸(20 g, 222.0 mmol)の溶液を入れた。プロパン-1, 2-ジアミン(50 g, 674.5 mmol)を反応物に添加した。反応混合物を130 °Cで一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。これにより、黄色油として25 g(粗物)の表題化合物を得た。

30

【化 5 6 4】

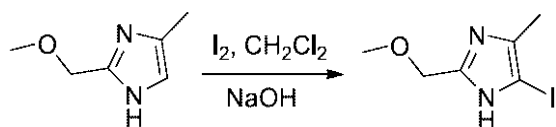


【0 7 6 4】

化合物 2 2 2. 2: 2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール。500 mL の丸底フラスコに、アセトニトリル(200 mL)中の2-(メトキシメチル)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール(化合物 2 2 2. 1, 19 g, 148.4 mmol)の溶液を入れた。Al₂O₃(19 g, 182.7 mmol)を反応物に添加した。この後、いくつかのバッチで過マンガン酸カリウム(58 g, 367.1 mmol)を0 °Cで添加した。反応混合物を0 °Cで2時間攪拌し、次いで、室温まで一晩加温した。反応物を20 mLの亜硫酸ナトリウム(飽和)で反応停止させた。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、黄色油として19 g(粗物)の表題化合物を得た。

40

【化 5 6 5】

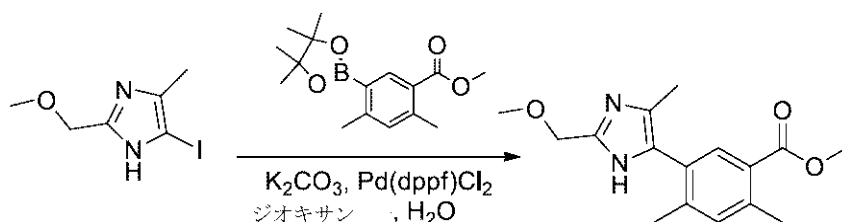


【0 7 6 5】

化合物 222. 3 : 5-ヨード-2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール。100 mL の丸底フラスコに、水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL、2 M) 中の 2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール (化合物 222. 2、1.9 g、15.06 mmol) の溶液を入れた。この後、ジクロロメタン (30 mL) 中のヨウ素 (7.7 g、30.34 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水相を回収し、塩化水素 (2 M) を用いて、pH を 4 に調整した。反応混合物を 4 × 30 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、2 × 20 mL の亜硫酸ナトリウム (飽和) 及び 3 × 30 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、黄色固体として 1.2 g (32%) の表題化合物を得た。

10

【化 5 6 6】



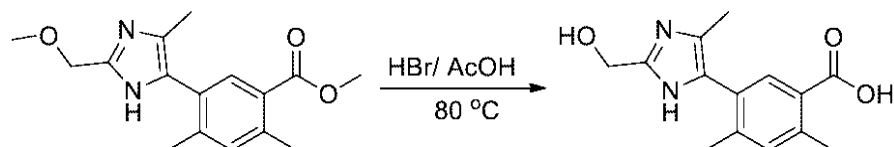
20

【0 7 6 6】

化合物 222. 4 : メチル 5-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の 3 口丸底フラスコに、1,4-ジオキサラン (15 mL) 中の 5-ヨード-2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール (化合物 222. 3、400 mg、1.59 mmol) の溶液を入れた。メチル 2,4-ジメチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 160. 1、510 mg、1.76 mmol)、水 (1 mL) 中の炭酸カリウム (662 mg、4.79 mmol) の溶液、及び Pd(dppf)Cl₂ (234 mg、0.32 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を 90 °C で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン/酢酸エチル (1 : 1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として 220 mg (48%) の表題化合物を得た。

30

【化 5 6 7】

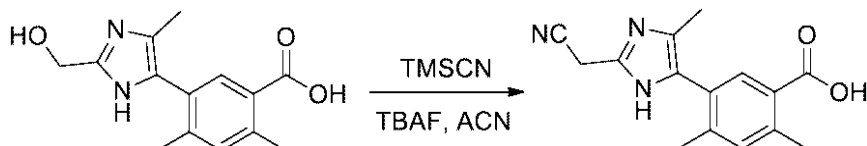


40

【0 7 6 7】

化合物 222. 5 : 5-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸。100 mL の丸底フラスコに、メチル 5-(2-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩 (化合物 222. 4、220 mg、0.76 mmol) 及び HBr (20 mL、HOAc 中 40%) を入れた。反応混合物を 80 °C で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、茶色固体として 190 mg (粗物) の表題化合物を得た。

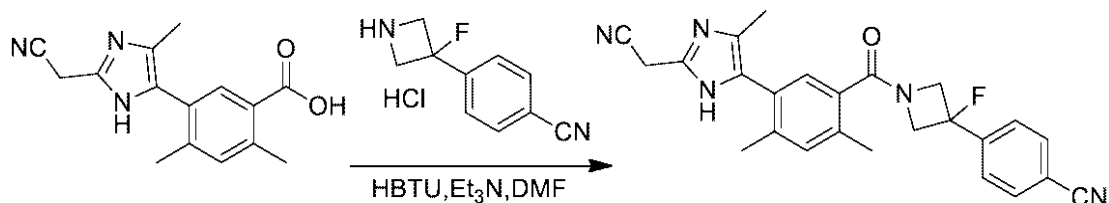
【化568】



【0768】

化合物222.6：5-(2-(シアノメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸。100mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(20mL)中のトリメチルシランカルボニトリル(376mg、3.79mmol)の溶液を入れた。テトラブチルアンモニウムフルオリド(3.8mL、THF中1M)を反応物に添加した。この後、5-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物222.5、190mg、0.73mmol)を少量ずつに分けて添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:1)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として190mg(97%)の表題化合物を得た。

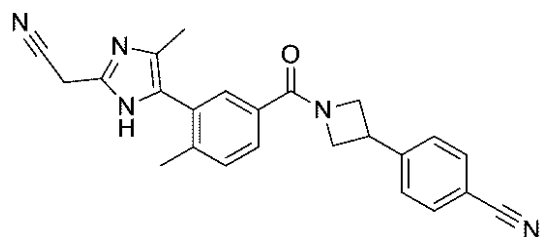
【化569】



【0769】

化合物222.4：4-(1-(5-(2-(シアノメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。100mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の5-(2-(シアノメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物222.6、190mg、0.71mmol)及びHBTU(538mg、1.42mmol)の溶液を入れた。上述のものに、N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43.4、160mg、0.75mmol)及びトリエチルアミン(197μL、1.42mmol)の溶液を滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗生成物(150mg)を、以下の条件の分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カラムがXBridge Prep C18 OBDカラム(5μm、19*150mm)であり、移動相が水と50mmolのNH₄HCO₃及びアセトニトリル(30%アセトニトリル、7分で最大44%、1分間44%を保持、1分で最大100%、1分で30%に低下)との相であり、検出器がWaters 2489(254及び220nm)である。これにより、白色固体として45.9mg(15%)の表題化合物を得た。m/z(ES+)428(M+H)⁺。

【化570】



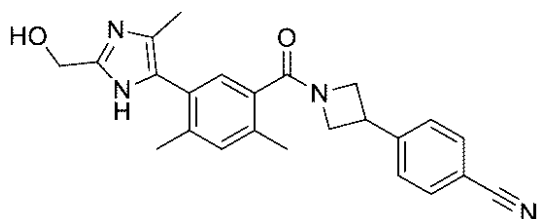
【0770】

化合物223：4-(1-(3-(2-(シアノメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。

ゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。メチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)の代わりにメチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)を使用し、4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43.4)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用したことを除いては、化合物222の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 396 (M+H)⁺。

【化571】

10

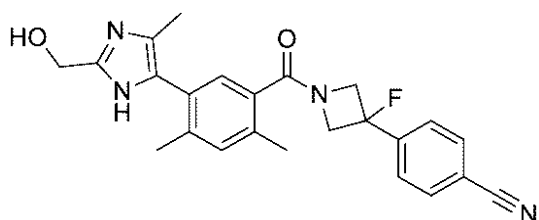


【0771】

化合物224: 4-(1-(5-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5-(2-(シアノメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物222.6)の代わりに5-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物222.5)を使用し、4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物43.4)の代わりに4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物5.2)を使用したことを除いては、化合物222の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 401 (M+H)⁺。

20

【化572】



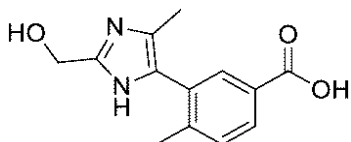
30

【0772】

化合物225: 4-(3-フルオロ-1-(5-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5-(2-(シアノメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物222.6)の代わりに5-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物222.5)を使用したことを除いては、化合物222の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 419 (M+H)⁺。

40

【化573】



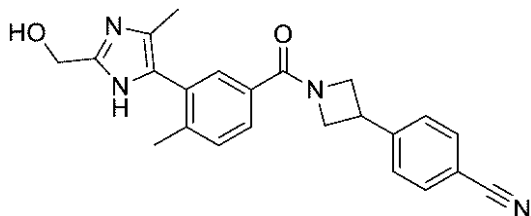
【0773】

化合物226.1: 3-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール

50

ルー 5-イル) - 4-メチル安息香酸。メチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物 160. 1)の代わりにメチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物 5. 4)を使用したことを除いては、5-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸(化合物 222. 5)の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 574】



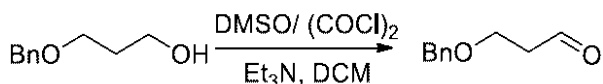
10

【0774】

化合物 226: 4-(1-(3-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。5-(2-(シアノメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸(化合物 222. 6)の代わりに3-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 226. 1)を使用したことを除いては、化合物 222の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 387 (M+H)⁺。

20

【化 575】



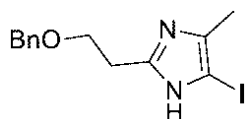
【0775】

化合物 227. 1: 3-(ベンジルオキシ)プロパナール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 100 mL の 3 口丸底フラスコに、ジクロロメタン (40 mL) 中の DMSO (5.1 mL, 71.79 mmol) を入れた。この後、塩化オキサリル (3.1 mL, 54.16 mmol) を -78 °C で滴加し、-78 °C で 30 分間攪拌した。これに、ジクロロメタン (10 mL) 中の 3-(ベンジルオキシ)プロパン-1-オール (4.8 mL, 30.08 mmol) の溶液を -78 °C で滴加した。得られた溶液を -78 °C で 1 時間攪拌し、トリエチルアミン (16.5 mL, 118.59 mmol) を反応物に添加した。得られた溶液を -78 ~ -20 °C で 1 時間攪拌し、次いで、50 mL の NH₄Cl (飽和) で反応停止させた。水相を 2 × 50 mL のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として EtOAc:PE (1:5) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として 2.0 g (40%) の表題化合物を得た。

30

40

【化 576】



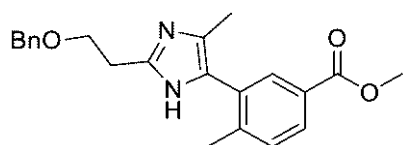
【0776】

化合物 227. 2: 2-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール。シクロプロパンカルバルデヒドの代わりに 3-(ベンジルオキシ)プロパナール(化合物 227. 1)を使用したことを除いては、化合物 160. 2の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調

50

製した。

【化 5 7 7】

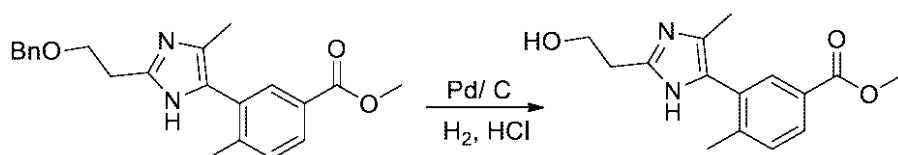


【0 7 7 7】

化合物 2 2 7 . 3 : メチル 3 - (2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩。5 - ヨード - 2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール (化合物 5 . 5) の代わりに 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 5 - ヨード - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール (化合物 2 2 7 . 2) を使用したことを除いては、化合物 5 . 6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

10

【化 5 7 8】



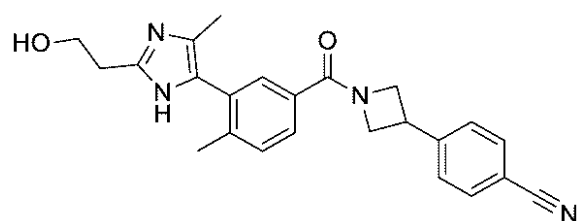
【0 7 7 8】

化合物 2 2 7 . 4 : メチル 3 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩。1 0 0 m L の丸底フラスコに、メタノール (1 0 m L) 中のメチル 3 - (2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩 (化合物 2 2 7 . 3 、 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) の溶液を入れた。パラジウム炭素 (1 0 0 m g) 、塩化水素 (4 M) (2 . 5 m L) を、N₂ 下で、反応物に添加した。上述の水素に導入した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。重炭酸ナトリウム (飽和) を用いて、溶液の pH を 7 に調整した。得られた溶液を 4 × 2 0 m L の酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、黄色油として 6 0 m g (8 0 %) の表題化合物を得た。

20

30

【化 5 7 9】

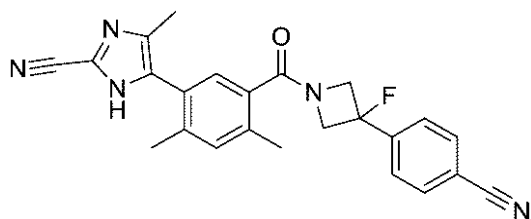


【0 7 7 9】

化合物 2 2 7 : 4 - (1 - (3 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンズニトリル。メチル 3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩 (化合物 5 . 6) の代わりにメチル 3 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩 (化合物 2 2 7 . 4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 0 1 (M + H)⁺。

40

【化 5 8 0】

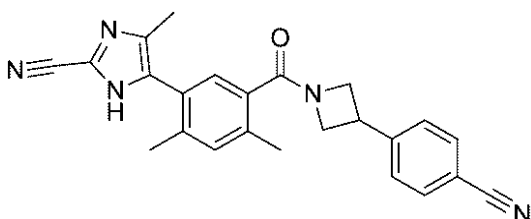


【0 7 8 0】

化合物 2 2 8 : 5 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 , 4 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル。4 - (アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5 . 2) の代わりに 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 4 3 . 4) を使用し、メチル 4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) の代わりにメチル 2 , 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) を使用したことを除いては、化合物 1 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 1 4 (M + H) ⁺。

10

【化 5 8 1】



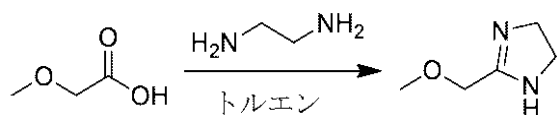
20

【0 7 8 1】

化合物 2 2 9 : 5 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 , 4 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル。メチル 4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) の代わりにメチル 2 , 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) を使用したことを除いては、化合物 1 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 3 9 6 (M + H) ⁺。

30

【化 5 8 2】

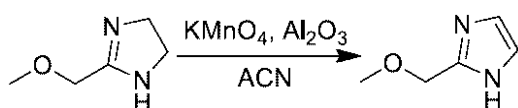


【0 7 8 2】

化合物 2 3 0 . 1 : 2 - (メトキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール。2 5 0 m L の丸底フラスコに、トルエン (6 0 m L) 中の 2 - メトキシ酢酸 (2 0 g 、 2 2 2 . 0 3 m m o l) の溶液を入れた。エタン - 1 , 2 - ジアミン (1 3 3 g 、 2 . 2 2 m o l) を反応物に添加した。反応混合物を 1 3 0 ° C で 2 日間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、黄色粗油として 2 0 g (7 9 %) の表題化合物を得た。

40

【化 5 8 3】

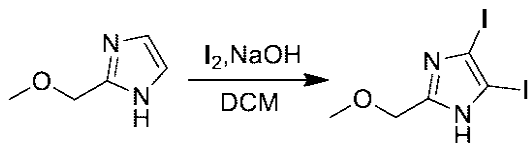


【0 7 8 3】

50

化合物 230. 2 : 2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール。500 mL の 3 口丸底フラスコに、ACN (150 mL) 中の 2-(メトキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール (化合物 230. 1、20 g、175.21 mmol) の溶液を入れた。Al₂O₃ (9 g、87.6 mmol)、KMnO₄ (27.7 g、175.21 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、30 mL の Na₂SO₃ (飽和) で反応停止させた。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、黄色固体として 15 g (粗物) の表題化合物を得た。

【化 584】



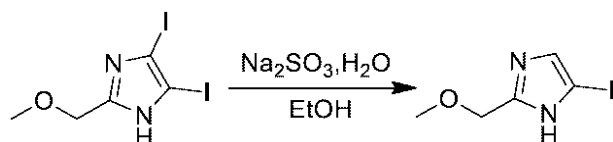
10

【0784】

化合物 230. 3 : 4,5-ジヨード-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール。500 mL の丸底フラスコに、水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL、2 M) 中の 2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール (化合物 230. 2、15 g、133.77 mmol) の溶液を入れた。ジクロロメタン (100 mL) 中の I₂ (60 g、236.22 mmol) の溶液を反応物に添加した。反応混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。水相を回収し、50 mL の Na₂SO₃ (水溶液) で希釈した。塩化水素 (2 M) を用いて、溶液の pH を 6~7 に調整した。反応混合物を 3×50 mL のジクロロメタンで抽出した。水層を合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (1:2) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として 4 g (8%) の表題化合物を得た。

20

【化 585】

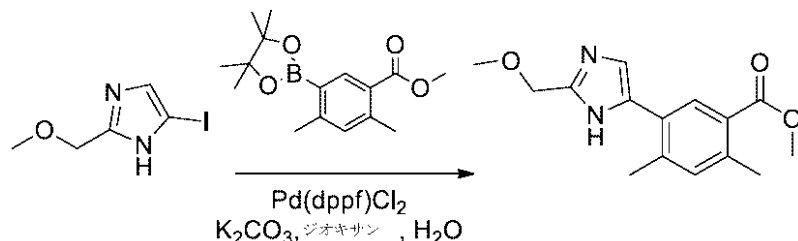


【0785】

化合物 230. 4 : 5-ヨード-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール。250 mL の丸底フラスコに、エタノール (40 mL) 中の 4,5-ジヨード-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール (化合物 230. 3、2 g、5.50 mmol) の溶液を入れた。水 (80 mL) 中の Na₂SO₃ (5.9 g、46.83 mmol) の溶液を反応物に添加した。反応混合物を 90 °C で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を 3×20 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、黄色油として 1 g (76%) の表題化合物を得た。

30

【化 586】



40

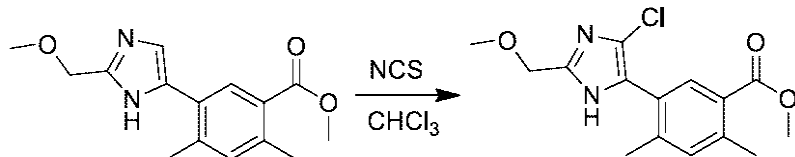
【0786】

化合物 230. 5 : メチル 5-(2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 100 mL の 3 口丸底フラスコに、ジオキサン (10 mL) 中の 5-ヨード-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール (化合物 230. 4、70 mg、0.29 mmol) の溶液を入れた。Pd(dppf)Cl₂ (22 mg、0.029 mmol)、水 (2 mL) 中の

50

炭酸カリウム（160 mg、1.16 mmol）の溶液、メチル 2, 4-ジメチル-5-（テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸塩（化合物 160.1、168 mg、0.58 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を 90℃で一晩攪拌し、次いで、10 mL の H₂O で反応停止させた。水相を 3×10 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を 1×10 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル（1：1）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として 70 mg（87%）の表題化合物を得た。

【化 587】



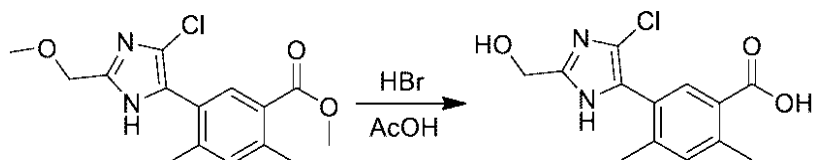
10

【0787】

化合物 230.6：メチル 5-（4-クロロ-2-（メトキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2, 4-ジメチル安息香酸塩。100 mL の丸底フラスコに、クロロホルム（6 mL）中のメチル 5-（2-（メトキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2, 4-ジメチル安息香酸塩（化合物 230.5、70 mg、0.26 mmol）の溶液を入れた。NCS（35 mg、0.26 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、1 mL の水で反応停止させた。水相を 2×5 mL のジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル（1：10）でシリカゲルクロマトグラフィーに供して、白色粗固体として 30 mg（38%）の表題化合物を得た。

20

【化 588】

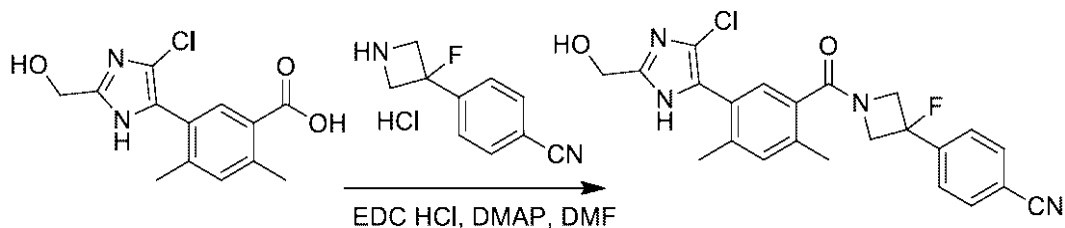


30

【0788】

化合物 230.7：5-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2, 4-ジメチル安息香酸。50 mL の丸底フラスコに、HBr（5 mL、AcOH 中 40%）中のメチル 5-（4-クロロ-2-（メトキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2, 4-ジメチル安息香酸塩（化合物 230.5、20 mg、0.06 mmol）の溶液を入れた。反応混合物を 90℃で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、黄色粗固体として 10 mg（55%）の表題化合物を得た。

【化 589】



40

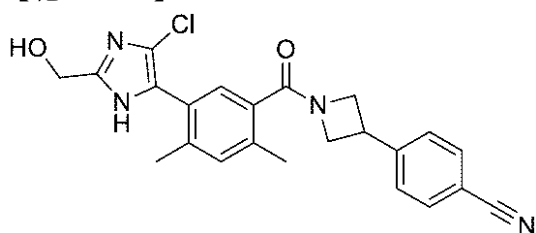
【0789】

化合物 230.4：4-（1-（5-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-2, 4-ジメチルベンゾイル）-3-フルオロアゼチジン-3-イル）ベンズニトリル。50 mL の丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）中の 5-（4-クロロ-2-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5

50

ーイル) - 2, 4-ジメチル安息香酸 (化合物 230.6、180mg、0.64mmol) の溶液を入れた。4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 43.4、165mg、0.78mmol)、EDC・HCl (245mg、1.28mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン (310mg、2.54mmol) を反応物に添加した。反応混合物を25℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を5mLの水で反応停止させた。反応混合物を3×10mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を5×10mLのブラインで洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200mg) を、以下の条件の分取HPLCによって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム (5µm、19×150mm) であり、移動相が水と0.05% TFA及びACN (26.0% ACN、10分で最大39.0%、2分で最大100.0%、1分で26.0%に低下) との相であり、検出器がWaters 2489 (254及び220nm) である。これにより、白色固体として84mg (30%) の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 439 (M+H)⁺。

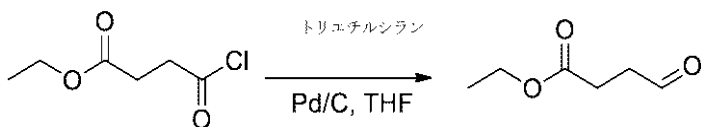
【化590】



【0790】

化合物 231: 4-(1-(5-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル。4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 43.4) の代わりに4-(アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5.2) を使用したことを除いては、化合物 230の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 421 (M+H)⁺。

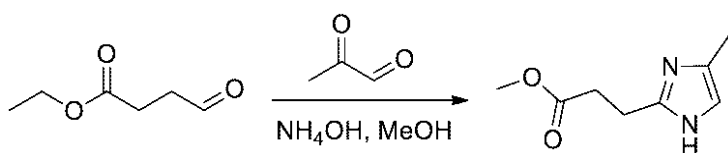
【化591】



【0791】

化合物 232.1: エチル 4-オキソブタノエート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した500mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (200mL) 中のエチル 4-クロロ-4-オキソブタノエート (12g、72.91mmol) の溶液を入れた。系を窒素でパージし、パラジウム炭素 (2g) を反応物に添加した。この後、トリエチルシラン (16.5mL、103.20mmol) を、撹拌しながら、室温で滴加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色固体として18g (粗物) の表題化合物を得た。

【化592】

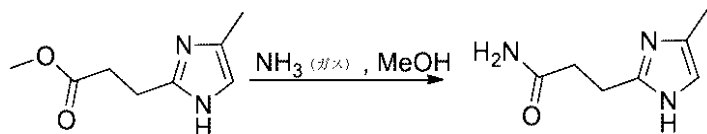


【0792】

化合物 232.2: メチル 3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) プロパノエート。500mLの丸底フラスコに、メタノール (125mL) 中のエチル 4-オキ

ソブタノエート（化合物 232. 1、5. 4 g、41. 49 mmol）の溶液を入れた。2-オキソプロパナール（35%）（28. 5 mL、49. 96 mmol）及び水酸化アンモニウム（25%）（100 mL、165. 9 mmol）の水溶液を反応物に添加した。反応混合物を 50℃で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチルでシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として 600 mg（8%）の表題化合物を得た。

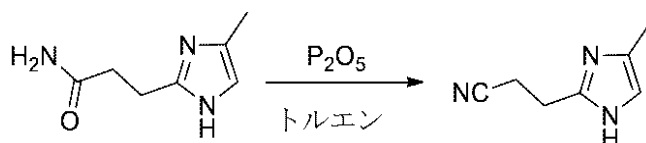
【化 5 9 3】



【 0 7 9 3 】

化合物 232. 3 : 3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパンアミド。100mLの丸底フラスコに、メタノール(10mL)中のエチル3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパノエート(化合物232. 2、500mg、2.97mmol)の溶液を入れた。上述のものに、NH₃(g)を溶液を通して発泡させた。反応混合物を50℃で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、淡黄色固体として346mg(82%)の表題化合物を得た。

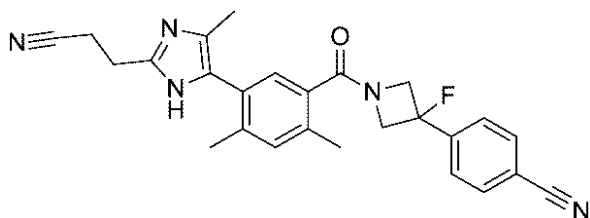
【化 5 9 4】



【 0 7 9 4 】

化合物 232. 4: 3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパンニトリル。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、トルエン (100 mL) 及び P_2O_5 (2 g, 14.08 mmol) 中の 3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパンアミド (化合物 232. 3, 2 g, 13.06 mmol) の溶液を入れた。反応混合物を 120 °C で 12 時間攪拌し、次いで、100 mL の水で反応停止させた。水相を 2 × 200 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を 2 × 100 mL の炭酸ナトリウム (飽和) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、淡黄色油として 1 g (57%) の 3-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパンニトリルを得た。

【化 5 9 5】



【 0 7 9 5 】

化合物 232: 4 - (1 - (5 - (2 - (2 - シアノエチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチルベンゾイル) - 3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾールの代わりに 3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) プロパンニトリル (化合物 232. 4) を使用し、メチル 4 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5. 4) の代わりにメチル 2, 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 160. 1) を使用し、4 - (アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) の代わりに 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル

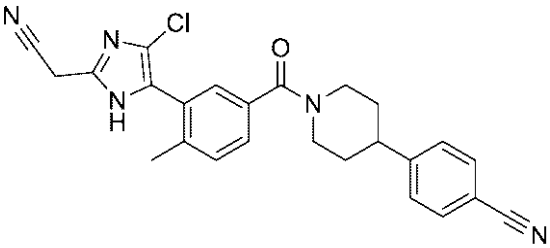
ル塩酸塩（化合物 4 3 . 4）を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ ES^+ ）442（ $M+H$ ） $^+$ 。

【0796】

化合物 2 2 2、2 2 3、2 3 1、及び 2 3 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表 1 1 中の化合物を調製した。

【表 1 1－0 0 1】

表 1 1

化合物	名称	構造	m/z (ES^+) ($M+H$) $^+$
9 3	4－（1－（3－（4－クロロ－2－（シアノメチル）－1H－イミダゾール－5－イル）－4－メチルベンゾイル）ピペリジン－4－イル）ベンゾニトリル		444

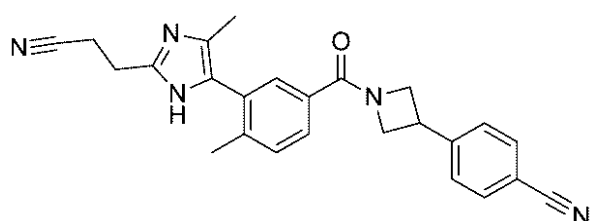
10

20

【表 1 1 - 0 0 2】

化合物	名称	構造	m/z (E S +) (M + H) ⁺
1 4 3	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - (2 - シアノエチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		4 3 0
1 4 4	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - (2 - シアノエチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチルベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル		4 5 8
1 4 9	4 - (1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - (シアノメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		4 1 6

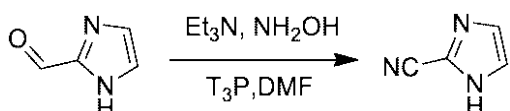
【化 5 9 6】



【0 7 9 7】

化合物 2 3 3 : 4 - (1 - (3 - (2 - (2 - シアノエチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾールの代わりに 3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) プロパンニトリル (化合物 2 3 2 . 4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 1 0 (M + H)⁺。

【化 5 9 7】



【0 7 9 8】

化合物 2 3 4 . 1 : 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル。1 L の丸底フラスコに

10

20

30

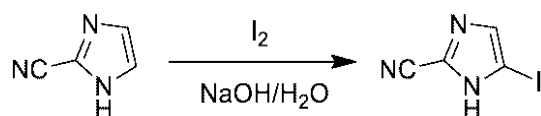
40

50

、N，N－ジメチルホルムアミド（200 mL）中の1H－イミダゾール－2－カルバロニトリル（5 g、52.04 mmol）の溶液を入れた。トリエチルアミン（10.8 mL、77.97 mmol）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（3.95 g、56.84 mmol、1.10当量）、1－プロパンホスホン酸無水溶液、及び2，4，6－トリプロピル－1，3，5，2，4，6－トリオキサトリホスホリナン－2，4，6－トリオキシド溶液（T₃P）（36.4 g、114.40 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を100℃で4時間攪拌し、冷却し、次いで、500 mLの水／氷で反応停止させた。水相を3×1 Lの酢酸エチルで抽出し、次いで、合わせた有機層を2×1 Lのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1／2）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイト色の固体として2 g（41％）の表題化合物を得た。

10

【化598】

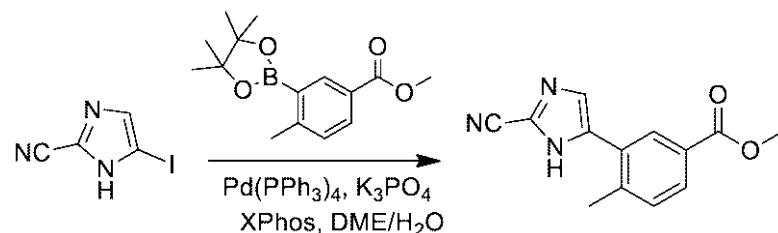


【0799】

化合物234. 2：5－ヨード－1H－イミダゾール－2－カルボニトリル。100 mLの丸底フラスコに、水酸化ナトリウム（54.7 mL、2 M）中の1H－イミダゾール－2－カルボニトリル（化合物234. 1、3.39 g、36.42 mmol）の溶液を入れた。ヨウ素（9.26 g、36.46 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。HCl（2 M）を用いて、溶液のpHを5に調整した。水相を3×80 mLの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、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1／1.5）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として1.02 g（13％）の表題化合物を得た。

20

【化599】



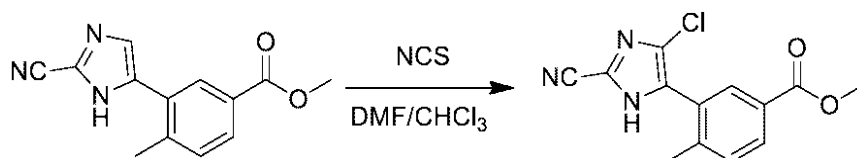
30

【0800】

化合物234. 3：メチル3－（2－シアノ－1H－イミダゾール－5－イル）－4－メチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100 mLの3口丸底フラスコに、DME及びH₂O（30／3 mL）の溶媒混合物中の5－ヨード－1H－イミダゾール－2－カルボニトリル（化合物234. 2、700 mg、3.20 mmol）の溶液を入れた。メチル4－メチル－3－（テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）安息香酸塩（化合物5. 4、1.06 g、3.84 mmol）、K₃PO₄（2.71 g、12.8 mmol）、Xphos（152 mg、0.32 mmol）、Pd（PPh₃）₄（369 mg、0.32 mmol）を反応物に添加した。反応混合物を90℃で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を50 mLの酢酸エチルで希釈し、次いで、3×20 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1／2）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として160 mg（21％）の表題化合物を得た。

40

【化600】

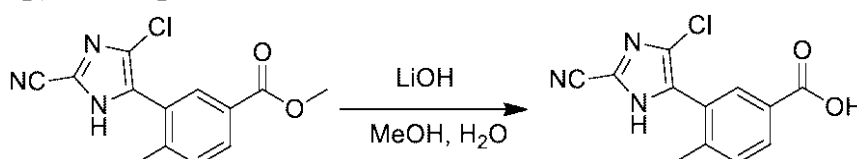


【0801】

化合物234.4：メチル3-（4-クロロ-2-シアノ-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩。50mLの丸底フラスコに、DMF及びCHCl₃（4/20mL）の溶媒混合物中のメチル3-（2-シアノ-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物234.3、290mg、1.20mmol）の溶液を入れた。NCS（161mg、1.21mmol、1.00当量）を上述の反応混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を30mLのEtOAcで希釈し、次いで、3×15mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル（1/10～1/7）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として160mg（48%）の表題化合物を得た。

10

【化601】



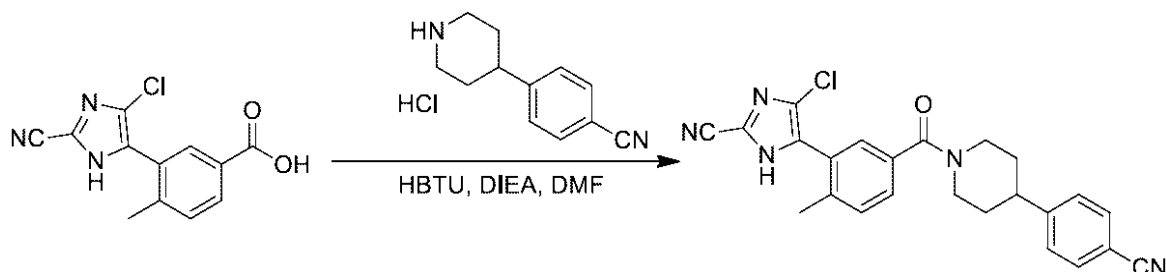
20

【0802】

化合物234.5：3-（4-クロロ-2-シアノ-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸。25mLの丸底フラスコに、メタノール（4mL）中のメチル3-（4-クロロ-2-シアノ-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物234.4、130mg、0.47mmol）の溶液を入れた。次いで、水（2mL）中のLiOH（45.4mg、1.90mmol）の溶液を反応物に添加した。反応混合物を30℃で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。塩化水素（1M）を用いて、溶液のpHを3に調整し、減圧下で濃縮した。メタノール（5mL）を残渣に添加した。塩を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、白色固体として150mg（粗物）の表題化合物を得た。

30

【化602】



40

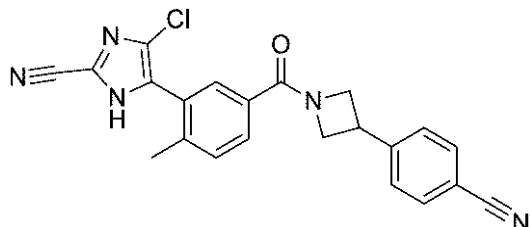
【0803】

化合物234.4：4-クロロ-5-（5-（4-（4-シアノフェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル。25mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド（2mL）中の3-（4-クロロ-2-シアノ-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物234.5、60mg、0.23mmol）の溶液を入れた。4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物1.2、61mg、0.27mmol）、HBTU（131mg、0.35mmol）、DIEA（123μL、0.69mmol）を反応物に添加

50

した。反応混合物を15℃で30分間攪拌した。反応混合物を40mLのEtOAcで希釈し、次いで、2×30mLのブライン及び2×30mLのNH₄Cl（飽和）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物（160mg）を、以下の条件の分取HPLCによって精製した（2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU（HPLC-10））：カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム（5μm、19×150mm）であり、移動相が水と0.05%TFA及びMeCN（49.0%MeCN、7分で最大62.0%、3分で最大100.0%、1分で49.0%に低下）との相であり、検出器がWaters2489（254及び220nm）である。これにより、白色固体として25.1mg（25%）の表題化合物を得た。 m/z （ES+）430（M+H）⁺。

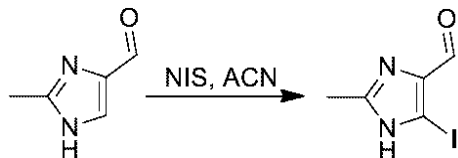
【化603】



【0804】

化合物235：4-クロロ-5-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル。4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物1.2）の代わりに4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物5.2）を使用したことを除いては、化合物234の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ES+）402（M+H）⁺。

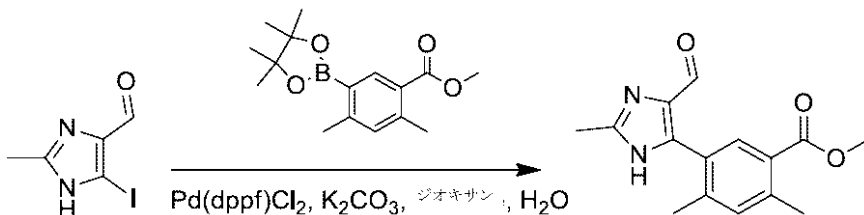
【化604】



【0805】

化合物236.1：5-ヨード-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100mLの丸底フラスコに、CH₃CN（50mL）中の2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド（1.5g、13.6mmol）の溶液を入れた。NIS（3.7g、16.4mmol）を反応物に添加した。反応混合物を80℃で4時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（3：1）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として2.11g（66%）の表題化合物を得た。

【化605】



【0806】

化合物236.2：メチル5-（4-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）-2,4-ジメチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100mLの3口丸底フラスコに、ジオキサン（30mL）中の5-ヨード-2-メチル-1H

10

20

30

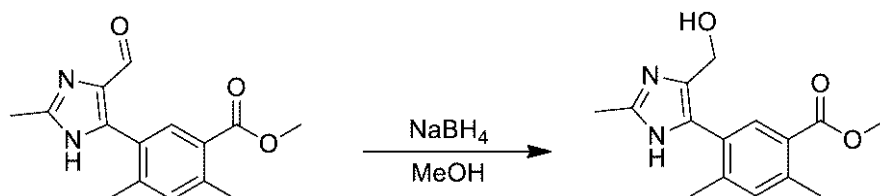
40

50

ーイミダゾールー４ーカルバルデヒド（化合物２３６．１、６００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。メチル２，４ージメチルー５ー（テトラメチルー１，３，２ージオキサボロランー２ーイル）安息香酸塩（化合物１６０．１、８００ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）、水（１０ｍＬ）中の炭酸カリウム（１．８ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）の溶液、及びPd（dppf）Cl₂（４００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、０．２０当量）を反応物に添加した。反応混合物を８０℃で一晩攪拌し、次いで、２０ｍＬの水で反応停止させた。水相を２×１００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を２×５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（３：１）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として４００ｍｇ（５８％）の表題化合物を得た。

10

【化６０６】

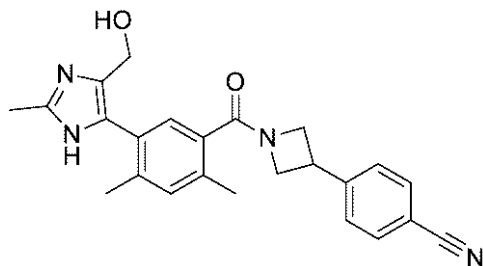


【０８０７】

化合物２３６．３：メチル５ー（４ー（ヒドロキシメチル）ー２ーメチルー１Hーイミダゾールー５ーイル）ー２，４ージメチル安息香酸塩。５０ｍＬの丸底フラスコに、メタノール（２０ｍＬ）中のメチル５ー（４ーホルミルー２ーメチルー１Hーイミダゾールー５ーイル）ー２，４ージメチル安息香酸塩（化合物２３６．２、４００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。この後、いくつかのバッチでNaBH₄（１００ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌し、次いで、次のステップで直接使用した。

20

【化６０７】



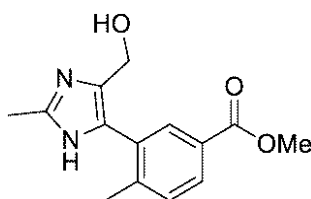
30

【０８０８】

化合物２３６：４ー（１ー（５ー（４ー（ヒドロキシメチル）ー２ーメチルー１Hーイミダゾールー５ーイル）ー２，４ージメチルベンゾイル）アゼチジンー３ーイル）ベンズニトリル。メチル３ー（２，４ージメチルー１Hーイミダゾールー５ーイル）ー４ーメチル安息香酸塩（化合物５．６）の代わりにメチル５ー（４ー（ヒドロキシメチル）ー２ーメチルー１Hーイミダゾールー５ーイル）ー２，４ージメチル安息香酸塩（化合物２３６．３）を使用したことを除いては、化合物５の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z（ES+）４０１（M+H）⁺。

40

【化６０８】

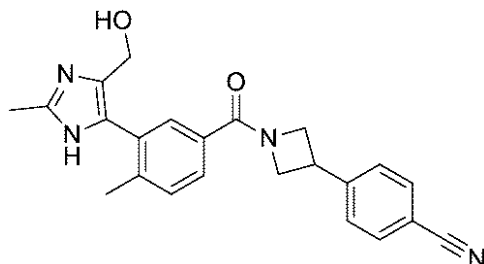


【０８０９】

50

化合物 237. 1: メチル 3-(4-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。メチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160. 1) の代わりにメチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4) を使用したことを除いては、化合物 236. 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 609】



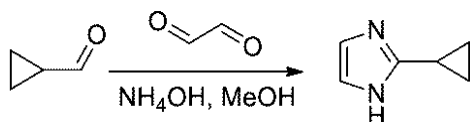
10

【0810】

化合物 237: 4-(1-(3-(4-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。メチル 3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 5. 6) の代わりにメチル 3-(4-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 237. 1) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ESI+) 387 (M+H)⁺。

20

【化 610】

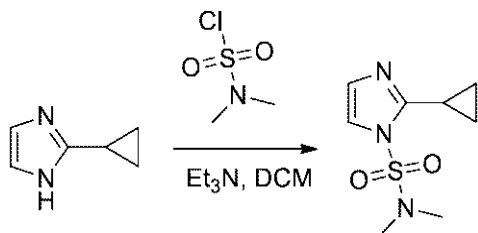


【0811】

化合物 238. 1: 2-シクロプロピル-1H-イミダゾール。500 mL の丸底フラスコに、メタノール (60 mL) 中のシクロプロパンカルバルデヒド (10.7 mL、142.7 mmol) の溶液を入れた。オキサールアルデヒド (18.0 mL、157.1 mmol、40%) の水溶液を反応物に添加した。この後、NH₄OH (89 mL、571.4 mmol) を 0℃ で 30 分間滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた溶液を 3×100 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 2×30 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、茶色固体として 12 g (粗物) の表題化合物を得た。

30

【化 611】



40

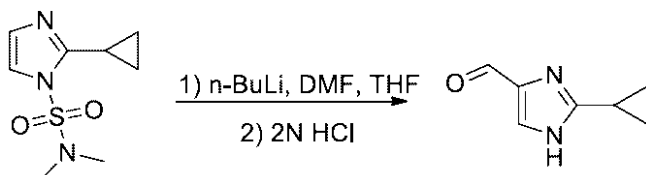
【0812】

化合物 238. 2: 2-シクロプロピル-N, N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド。500 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (60 mL) 中の 2-シクロプロピル-1H-イミダゾール (化合物 238. 1, 12 g、110.9 mmol) の溶液を入れた。トリエチルアミン (31.4 mL、225.3 mmol)、N, N-

50

ジメチルスルファモイルクロリド（13.2 mL、121.87 mmol、1.10 当量）を反応物に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、20 mLの水で反応停止させた。水相を3×100 mLのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を2×20 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：4）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として16 g（67%）の表題化合物を得た。

【化612】



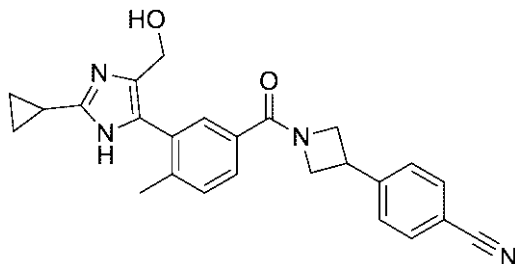
10

【0813】

化合物238.3：2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した500 mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（100 mL）中の2-シクロプロピル-N, N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド（化合物238.2、5 g、23.23 mmol）の溶液を入れた。この後、n-ブチルリチウム（11.2 mL、THF中2.5 M）を-78℃で30分間にわたり滴加した。これに、DMF（11.8 mL、152.55 mmol）を添加した。得られた溶液を-50℃で30分間攪拌し、次いで、塩化水素（50 mL、1 M）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。重炭酸ナトリウム（飽和）を用いて、溶液のpHを7～8に調整した。得られた溶液を3×30 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を2×10 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、白色固体として3 g（97%）の表題化合物を得た。

20

【化613】



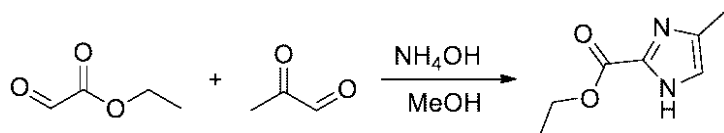
30

【0814】

化合物238.4：4-（1-（3-（2-シクロプロピル-4-（ヒドロキシメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドの代わりに2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド（化合物238.3）を使用し、メチル2, 4-ジメチル-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）安息香酸塩（化合物160.1）の代わりにメチル4-メチル-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸塩（化合物5.4）を使用したことを除いては、化合物236の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z（ES+）413（M+H）⁺。

40

【化614】

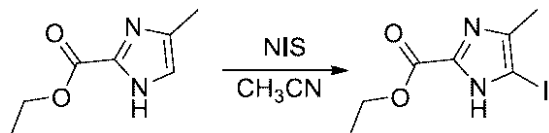


【0815】

50

化合物 239. 1: エチル 4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート。50 mL の丸底フラスコに、メタノール (4 mL) 中のエチル 2-オキソアセテート (400 mg、3.92 mmol) の溶液を入れた。2-オキソプロパナール (565 mg、3.92 mmol, 50%)、アンモニア (25%) (8.8 mL、15.68 mmol) の水溶液を反応物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1/1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として 200 mg (33%) の表題化合物を得た。

【化 615】



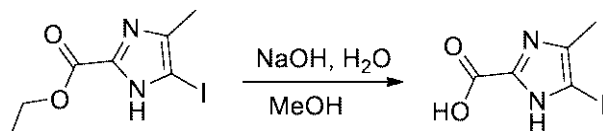
10

【0816】

化合物 239. 2: エチル 5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート。100 mL の丸底フラスコに、CH₃CN (10 mL) 中のエチル 4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (化合物 239. 1、100 mg、0.65 mmol) の溶液を入れた。NIS (218 mg、0.97 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を 30 mL の EtOAc で溶解し、次いで、2 × 20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、黄色固体として 80 mg (44%) の表題化合物を得た。

20

【化 616】

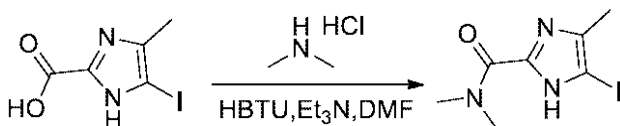


【0817】

化合物 239. 3: 5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸。100 mL の丸底フラスコに、メタノール (4 mL) 中のエチル 5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (化合物 239. 2、200 mg、0.71 mmol) の溶液を入れた。水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (114 mg、2.85 mmol) の溶液を反応物に添加した。反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。塩化水素 (1 M) を用いて、溶液の pH を 1 ~ 2 に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。メタノール (5 mL) を残渣に添加した。塩を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、白色固体として 290 mg (粗物) の表題化合物を得た。

30

【化 617】



40

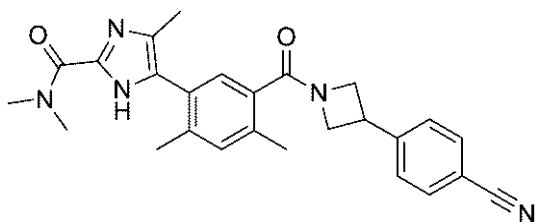
【0818】

化合物 239. 4: 5-ヨード-N,N,4-トリメチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド。100 mL の丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の 5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (化合物 239. 3、200 mg、0.79 mmol) の溶液を入れた。HBTU (602 mg、1.59 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (96 mg、1.18 mmol)、及びトリエチルアミン (552 μL、3.96 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、50 mL の EtOAc で希釈した。有機層を 2 × 20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、黄色油として

50

150 mg (68%) の表題化合物を得た。

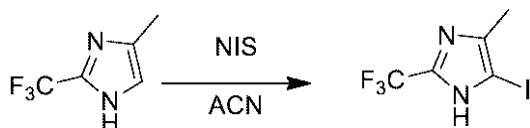
【化618】



【0819】

化合物239: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N,N,4-トリメチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5.5)の代わりに5-ヨード-N,N,4-トリメチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド(化合物239.4)を使用し、メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物160.1)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 442 (M+H)⁺。

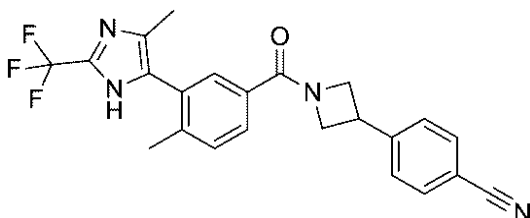
【化619】



【0820】

化合物240.1: 5-ヨード-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール。250 mLの丸底フラスコに、CH₃CN (100 mL)中の4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(化合物14.1、4.41 g、29.38 mmol)の溶液を入れた。NIS (6.6 g、29.34 mmol)を反応物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。反応混合物を300 mLのEtOAcで希釈した。有機層を3×150 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1/30~1/20)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として2.125 g (26%)の表題化合物を得た。

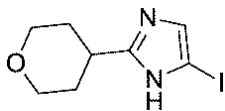
【化620】



【0821】

化合物240: 4-(1-(4-メチル-3-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。5-ヨード-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(化合物16.4)の代わりに5-ヨード-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(化合物240.1)を使用したことを除いては、化合物16の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 425 (M+H)⁺。

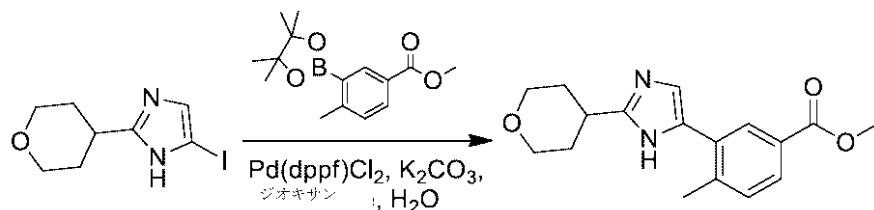
【化 6 2 1】



【0 8 2 2】

化合物 2 4 1. 1 : 5-ヨード-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール。シクロプロパンカルバルデヒドの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物 4 4. 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

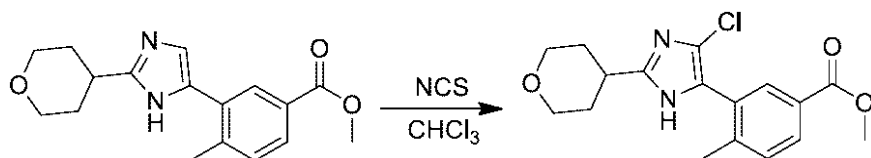
【化 6 2 2】



【0 8 2 3】

化合物 2 4 1. 2 : メチル 4-メチル-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の 3 口丸底フラスコに、ジオキサン (15 mL) 中の 5-ヨード-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール (化合物 2 4 1. 1、400 mg、1.44 mmol) の溶液を入れた。メチル 4-メチル-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4、397 mg、1.44 mmol)、炭酸カリウム (993 mg、7.18 mmol)、水 (1.5 mL)、及び Pd(dppf)Cl₂ (105 mg、0.14 mmol、0.10 当量) を反応物に添加した。反応混合物を 90℃で一晩攪拌し、次いで、120 mL の EtOAc で希釈した。有機層を 3×40 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチルでシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、赤色油として 260 mg (60%) の表題化合物を得た。

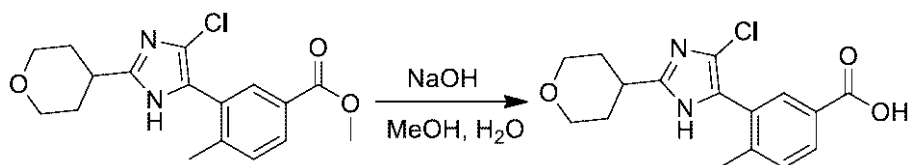
【化 6 2 3】



【0 8 2 4】

化合物 2 4 1. 3 : メチル 3-(4-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。25 mL の丸底フラスコに、クロロホルム (3 mL) 中のメチル 4-メチル-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩 (化合物 2 4 1. 2、260 mg、0.87 mmol) の溶液を入れた。NCS (116 mg、0.87 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を 25℃で 4 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を 50 mL の EtOAc 中に溶解し、次いで、3×20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、茶色油として 313 mg (粗物) の表題化合物を得た。

【化 6 2 4】

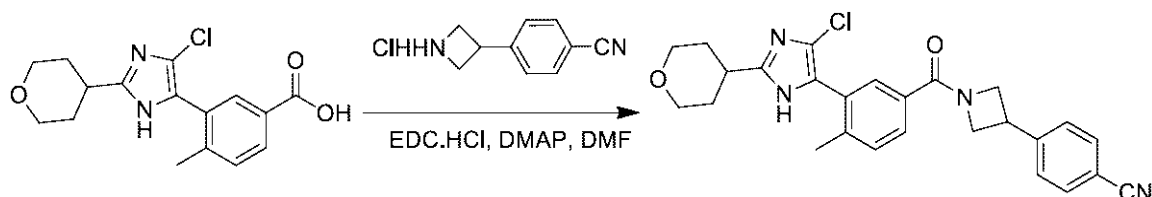


【0 8 2 5】

化合物 241. 4 : 3-(4-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸。50 mL の丸底フラスコに、メタノール (6 mL) 中のメチル 3-(4-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 241. 3、290 mg、0.87 mmol) の溶液を入れた。次いで、水 (3 mL) 中の水酸化ナトリウム (139 mg、3.48 mmol) の溶液を反応物に添加した。反応混合物を 60℃ で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。塩化水素 (2 M) を用いて、溶液の pH を 1 に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。メタノール (10 mL) を残渣に添加した。塩を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、茶色固体として 300 mg の表題化合物を得た。

10

【化 6 2 5】



20

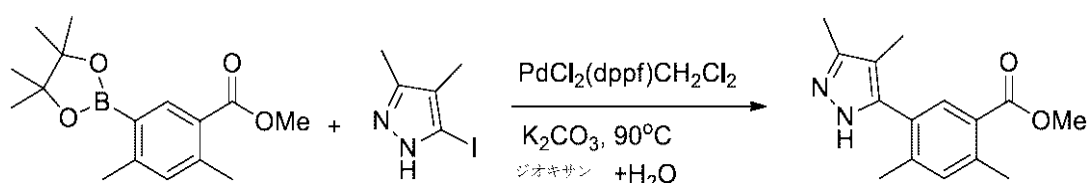
【0 8 2 6】

化合物 241 : 4-(1-(3-(4-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。25 mL の丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 3-(4-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 241. 4、150 mg、0.47 mmol) の溶液を入れた。4-(アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2、91 mg、0.47 mmol)、EDC·HCl (180 mg、0.94 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (114 mg、0.93 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を 25℃ で 3 時間攪拌し、次いで、80 mL の EtOAc で希釈した。有機層を 3×50 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物 (300 mg) を、以下の条件の分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラムが SunFire Prep C18 OBD カラム (5 μm、19×150 mm) であり、移動相が水と 0.05% TFA 及び ACN (25.0% ACN、8 分で最大 39.0%、1 分間 39.0% を保持、3 分で最大 100.0%、1 分で 25.0% に低下) との相であり、検出器が Waters 2489 (254 及び 220 nm) である。これにより、淡黄色固体として 133.3 mg (62%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 461 (M+H)+。

30

40

【化 6 2 6】



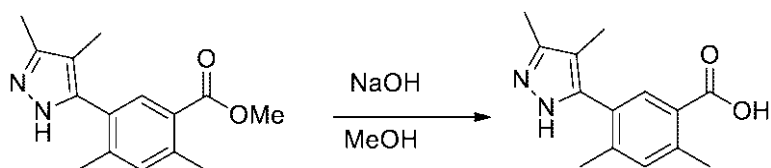
【0 8 2 7】

化合物 242. 1 : メチル 5-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-

50

2, 4-ジメチル安息香酸塩。メチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物 5. 4)の代わりにメチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物 160. 1)を使用したことを除いては、化合物 59. 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 259 (M+H)⁺。

【化 6 2 7】



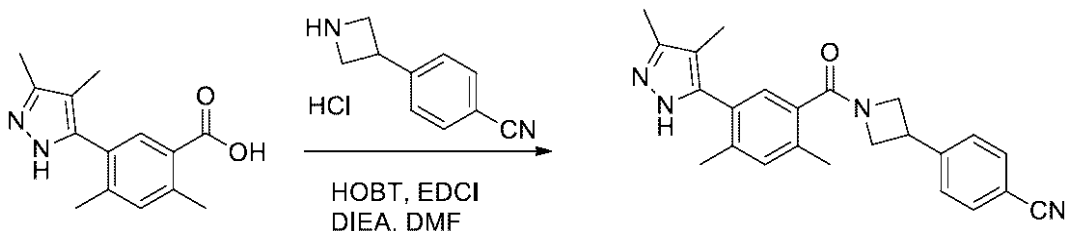
10

【0828】

化合物 242. 2: 5-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸。メチル 3-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩(化合物 59. 2)の代わりにメチル 5-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩(化合物 242. 1)を使用したことを除いては、化合物 59. 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 245 (M+H)⁺。

20

【化 6 2 8】

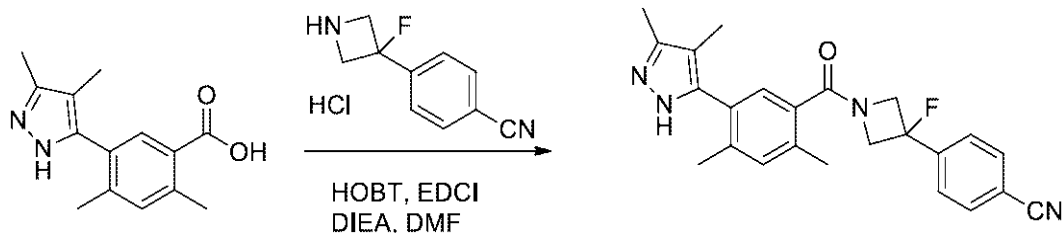


【0829】

化合物 242: 4-(1-(5-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。3-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 59. 3)の代わりに5-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸(化合物 242. 2)を使用したことを除いては、化合物 59 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 385 (M+H)⁺。

30

【化 6 2 9】



40

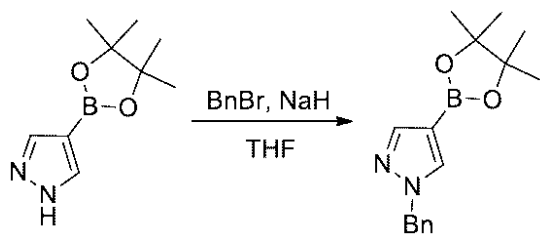
【0830】

化合物 243: 4-(1-(5-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。3-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 59. 3)の代わりに5-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸(化合物 242. 2)を使用したことを除いては、化合物 60 の調

50

製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 403 (M+H)⁺。

【化630】



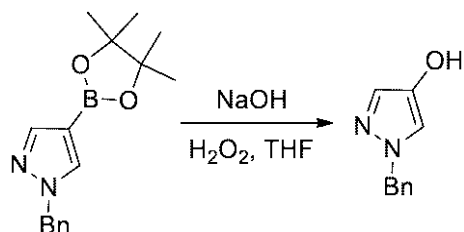
10

【0831】

化合物244.1：1-ベンジル-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)-1H-ピラゾール。100mLの3口丸底フラスコに、THF(50mL)中の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)-1H-ピラゾール(3.60g、18.6mmol)の溶液を入れた。水素化ナトリウム(742mg、18.6mmol、鉱油中60%分散)を0℃で慎重に少量ずつに分けて添加した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、臭化ベンジル(2.21mL、18.6mmol)を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、水(10mL)で慎重に反応停止させた。HCl水溶液(2M)を用いて、混合物のpHを9~10に調整し、水相をEtOAc(300mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×150mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1/2)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として表題化合物(3.47g、66%)を得た。

20

【化631】



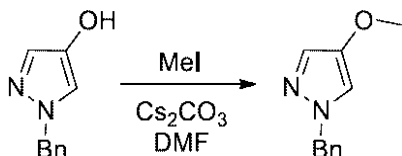
30

【0832】

化合物244.2：1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-オール。100mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(35mL)中の1-ベンジル-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)-1H-ピラゾール(化合物244.1、3.47g、12.2mmol)の溶液を入れた。水酸化ナトリウム(980mg、24.5mmol)を添加し、次いで、混合物を0℃に冷却した。過酸化水素(2.51mL、24.4mmol)を慎重に滴加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物をNa₂S₂O₃(飽和)水溶液(20mL)で慎重に反応停止させた。水相をEtOAc(300mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(2×150mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1/1)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物(1.64g、77%)を得た。

40

【化632】



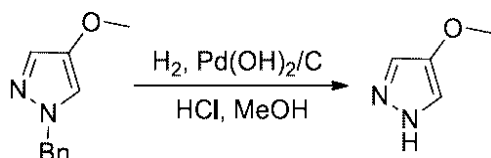
50

【0833】

化合物244. 3: 1-ベンジル-4-メトキシ-1H-ピラゾール。100 mLの丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の1-ベンジル-4-メトキシ-1H-ピラゾール(化合物244. 2, 1.40 g, 8.04 mmol)の溶液を入れた。ヨードメタン(703 μ L, 11.3 mmol)及びCs₂CO₃(3.68 g, 11.3 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、EtOAc(200 mL)で希釈した。混合物をブライン(3×80 mL)で洗浄し、有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物(1.30 g, 86%)を得た。

【化633】

10

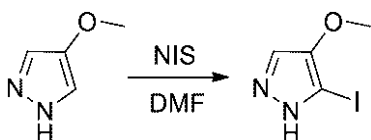


【0834】

化合物244. 4: 4-メトキシ-1H-ピラゾール。100 mLの丸底フラスコに、メタノール(10 mL)中の1-ベンジル-4-メトキシ-1H-ピラゾール(化合物244. 3, 666 mg, 3.54 mmol)の溶液を入れた。塩化水素(1 M, 1 mL)及びPd(OH)₂/C(20重量%, 670 mg)を添加し、混合物を窒素でパージし、次いで、水素で充填させた。混合物を、水素下で、室温で一晩攪拌し、次いで、窒素でパージした。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、茶色油として表題化合物(0.36 g, 粗物)を得た。

20

【化634】

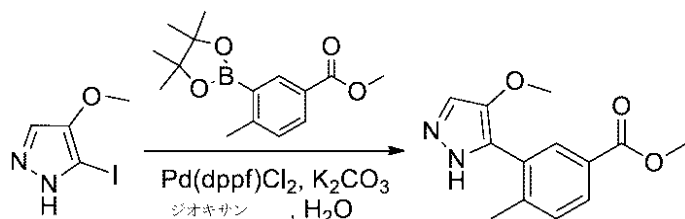


【0835】

化合物244. 5: 3-ヨード-4-メトキシ-1H-ピラゾール。50 mLの丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中の4-メトキシ-1H-ピラゾール(化合物244. 4, 360 mg, 3.67 mmol)を入れた。NIS(830 mg, 3.69 mmol)を少量ずつに分けて添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチル(40 mL)で希釈し、次いで、ブライン(3×10 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:10)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物(0.54 g, 66%)を得た。

30

【化635】



40

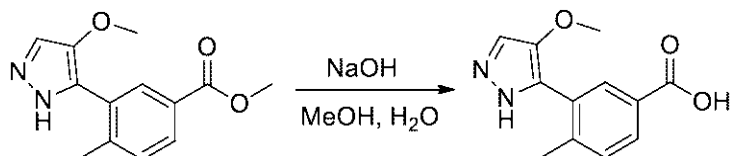
【0836】

化合物244. 6: メチル3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。窒素でパージ及び維持された50 mLの3口丸底フラスコに、ジオキサン(6 mL)中のメチル4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(414 mg, 1.50 mmol)の溶液を入れた。炭酸カリウム(2 M, 2.5 mL, 5.00 mmol)、3-ヨード-4-メ

50

トキシ-1H-ピラゾール（化合物244.5、224mg、1.00mmol）、Pd（dppf）Cl₂（73mg、0.10mmol）を反応物に添加し、得られた混合物を90℃で一晩撹拌した。得られた混合物を冷却し、次いで、EtOAc（80mL）で希釈し、ブライン（2×30mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1／1）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色油として表題化合物（180mg、73%）を得た。

【化636】



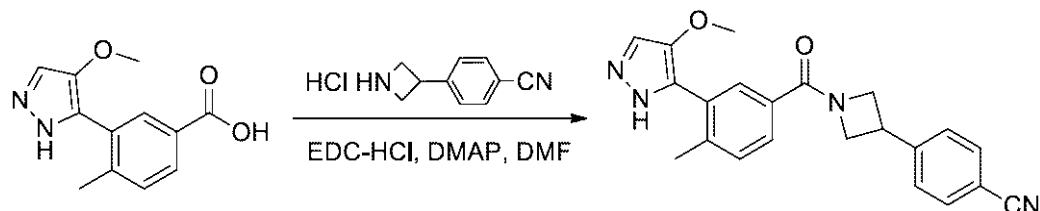
10

【0837】

化合物244.7：3-（4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸。50mLの丸底フラスコに、メタノール（4mL）中のメチル3-（4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物244.6、180mg、0.73mmol）の溶液を入れた。水（2mL）中の水酸化ナトリウム（117mg、2.92mmol）を添加し、得られた溶液を60℃で3時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。塩化水素水溶液（1M）を用いて、残渣のpHを1に調整し、次いで、減圧下で濃縮した。メタノール（5mL）を残渣に添加し、固体を溶液から濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色固体として表題化合物（353mg、粗物）を得た。

20

【化637】



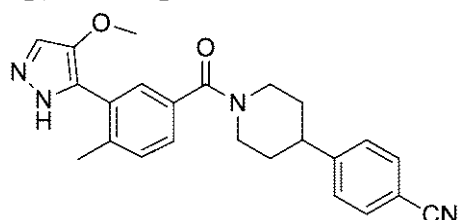
【0838】

化合物244.8：4-（1-（3-（4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。25mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド（2mL）中の3-（4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物244.7、60mg、0.26mmol）の溶液を入れた。4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（75mg、0.39mmol）、EDC・HCl（99mg、0.52mmol）、及び4-ジメチルアミノピリジン（63mg、0.52mmol）を添加し、溶液を室温で2時間撹拌した。反応物をEtOAc（30mL）で希釈し、ブライン（3×15mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物（150mg）を、以下の条件の分取HPLCによって精製した（1#-Pre-HPLC-010（Waters））：カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム（5μm、19×150mm）であり、移動相が水と0.05% TFA及びCH₃CN（35.0% CH₃CN、10分で最大50.0%、1分で最大100%、2分で35.0%に低下）との相であり、検出器がUV254及び220nmである。純粋な化合物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、オフホワイト色の固体として表題化合物（44.3mg、46%）を得た。m/z（ES+）373（M+H⁺）。

30

40

【化 6 3 8】

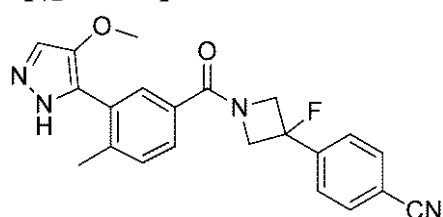


【0 8 3 9】

化合物 2 4 5：4-（1-（3-（4-メトキシ-1 H-ピラゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 5. 2）の代わりに4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 1. 2）を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （E S+）4 0 1（M+H⁺）。

10

【化 6 3 9】

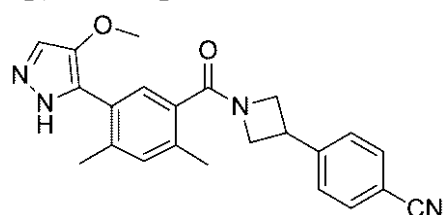


20

【0 8 4 0】

化合物 2 4 6：4-（3-フルオロ-1-（3-（4-メトキシ-1 H-ピラゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。4-（アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 5. 2）の代わりに4-（3-フルオロアゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 4 3. 4）を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （E S+）3 9 1（M+H⁺）。

【化 6 4 0】



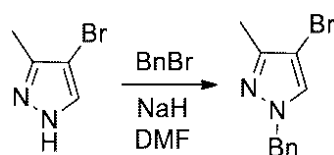
30

【0 8 4 1】

化合物 2 4 7：4-（1-（5-（4-メトキシ-1 H-ピラゾール-5-イル）-2,4-ジメチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。メチル 4-メチル-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸塩（化合物 5. 4）の代わりにメチル 2, 4-ジメチル-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）安息香酸塩（化合物 1 6 0. 1）を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （E S+）3 8 7（M+H⁺）。

40

【化 6 4 1】

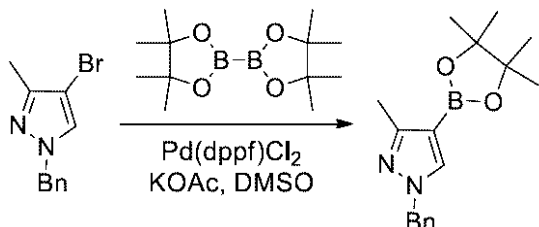


【0 8 4 2】

50

化合物 248. 1: 1-ベンジル-4-ブロモ-3-メチル-1H-ピラゾール。500 mL の 3 口丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の 4-ブロモ-3-メチル-1H-ピラゾール (20.0 g、124 mmol) の溶液を入れた。系を窒素でパージし、次いで、溶液を 0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散、10.0 g、250 mmol) を慎重に少量ずつに分けて添加し、次いで、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を 0℃ に冷却し、次いで、臭化ベンジル (22.1 mL、186 mmol) を滴加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、水 (40 mL) の滴加によって慎重に反応停止させ、次いで、混合物を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (4 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物 (24.9 g、80%) を得た。

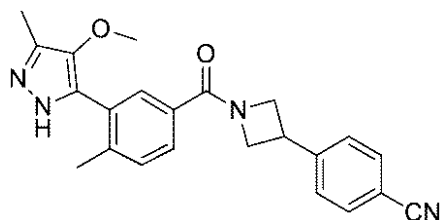
【化 642】



【0843】

化合物 248. 2: 1-ベンジル-3-メチル-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)-1H-ピラゾール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、DMSO (160 mL) 中の 1-ベンジル-4-ブロモ-3-メチル-1H-ピラゾール (化合物 248. 1、24.5 g、97.6 mmol) の溶液を入れた。4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (29.9 g、118 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7.16 g、9.79 mmol)、及び KOAc (28.8 g、293 mmol) を添加した。得られた混合物を 90℃ で一晩攪拌し、次いで、冷却し、水 (100 mL) で反応停止させた。混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン (4 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:20) でシリカゲルカラムによって精製して、黄色油として表題化合物 (10.64 g、37%) を得た。

【化 643】



【0844】

化合物 248: 4-(1-(3-(4-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。1-ベンジル-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)-1H-ピラゾール (化合物 244. 1) の代わりに 1-ベンジル-3-メチル-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)-1H-ピラゾール (化合物 248. 2) を使用したことを除いては、化合物 244 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES⁺) 387 (M+H⁺)。

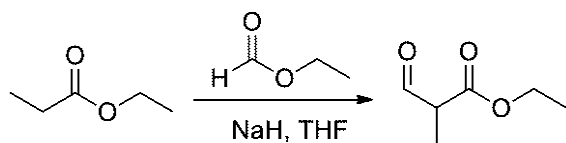
10

20

30

40

【化 6 4 4】

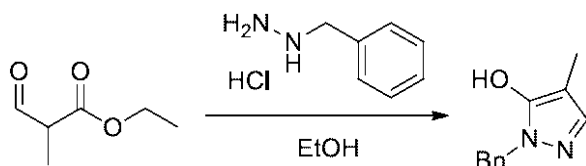


【0 8 4 5】

化合物 2 4 9 . 1 : エチル 2 - メチル - 3 - オキシプロパノエート。不活性窒素雰囲気
でパージ及び維持した 5 0 0 m L の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (1 6 0 m
L) 中のプロピオン酸エチル (1 1 . 3 m L 、 9 7 . 9 m m o l) の溶液を入れた。溶液
を 0 ° C に冷却し、次いで、水素化ナトリウム (4 . 1 g 、 1 0 3 m m o l 、 鈹油中 6 0 %
分散) を少量ずつに分けて添加した。混合物を 0 ° C で 1 0 分間攪拌し、次いで、ギ酸エチル
(7 . 9 2 m L 、 9 8 . 5 m m o l) を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した
。反応物を滴加によって水 (1 0 0 m L) で慎重に反応停止させ、混合物を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L)
で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、
濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、減圧下 (5 0 m m H g) で蒸留によって精製
して、7 0 ~ 8 0 ° C で画分を回収して、無色液体として表題化合物 (3 . 0 g 、 2 4 %)
を得た。

10

【化 6 4 5】



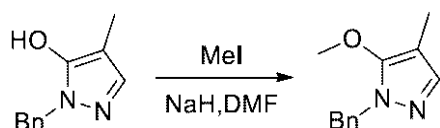
20

【0 8 4 6】

化合物 2 4 9 . 2 : 1 - ベンジル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - オール。1 0
0 m L の丸底フラスコに、エタノール (1 5 m L) 中のエチル 2 - メチル - 3 - オキシプロ
パノエート (化合物 2 4 9 . 1 、 5 0 0 m g 、 3 . 8 4 m m o l) の溶液を入れた。ベン
ジルヒドラジン塩酸塩 (7 3 0 m g 、 4 . 6 6 m m o l) を添加し、反応物を 8 0 ° C で
5 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン / メタ
ノール (3 0 : 1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として表
題化合物 (4 3 0 m g 、 5 9 %) を得た。

30

【化 6 4 6】

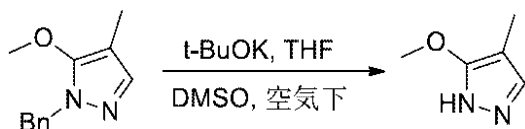


【0 8 4 7】

化合物 2 4 9 . 3 : 1 - ベンジル - 5 - メトキシ - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール。1
0 0 m L の丸底フラスコに、N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 中の 1 - ベンジ
ル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (化合物 2 4 9 . 2 、 2 . 0 g 、 1 0 .
6 m m o l) の溶液を入れた。溶液を 0 ° C に冷却し、次いで、水素化ナトリウム (6 0 0
m g 、 1 5 . 0 0 m m o l 、 鈹油中 6 0 % 分散) を少量ずつに分けて添加し、得られた混
合物を 0 ° C で 1 0 分間攪拌した。ヨードメタン (8 7 8 μ L 、 1 4 . 1 m m o l) を添加
し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、水 (1 0 m L) の滴加によって慎重に反応停
止させた。混合物を抽出された酢酸エチル (3 × 4 0 m L) であり、合わせた有機抽出物
を、ブライン (3 × 2 0 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。残渣を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 8) でシリカゲルクロ
マトグラフィーによって精製して、黄色油として表題化合物 (5 0 0 m g 、 2 3 %) を得
た。

40

【化 6 4 7】

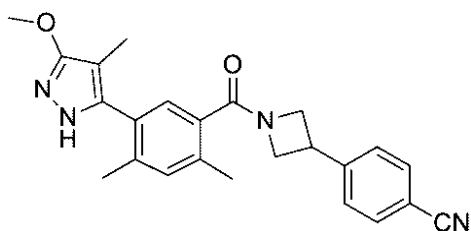


【0 8 4 8】

化合物 2 4 9. 4 : 5-メトキシ-4-メチル-1H-ピラゾール。100 mL の丸底フラスコに、 DMSO (10 mL) 中の 1-ベンジル-5-メトキシ-4-メチル-1H-ピラゾール (化合物 2 4 9. 3、300 mg、1.48 mmol) の溶液を入れた。カリウム $t\text{-tert}$ -ブトキシド (11 mL、11 mmol、 THF 中 1 M) をゆっくりと添加し、得られた混合物を、乾燥空気条件下、室温で一晩攪拌した。 HCl 水溶液 (2 M) を用いて、溶液の pH を 7~8 に調整し、さらなる水で希釈し、混合物を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1 : 8) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として表題化合物 (150 mg、90%) を得た。

10

【化 6 4 8】



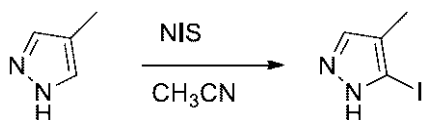
20

【0 8 4 9】

化合物 2 4 9 : 4-(1-(5-(3-メトキシ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。4-メトキシ-1H-ピラゾール (化合物 2 4 4. 4) の代わりに 5-メトキシ-4-メチル-1H-ピラゾール (化合物 2 4 9. 4) を使用し、メチル 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4) の代わりにメチル 2,4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 1 6 0. 1) を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES^+) 401 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

30

【化 6 4 9】

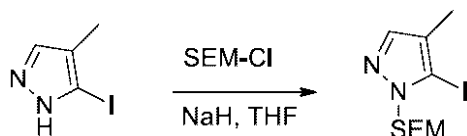


【0 8 5 0】

化合物 2 5 0. 1 : 5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール。 NIS (5.62 g、24.98 mmol) を、アセトニトリル (50 mL) 中の 4-メチル-1H-ピラゾール (Aldrich、2.05 g、24.97 mmol) の溶液に少量ずつに分けて添加した。混合物を 60 °C で 30 分間加熱し、次いで、室温に冷却した。混合物を、 EtOAc (300 mL) と水 (80 mL) に分けた。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc (5 : 1)) によって精製して、白色固体として表題化合物 (2.3 g、45%) を得た。 m/z (ES^+) 209 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

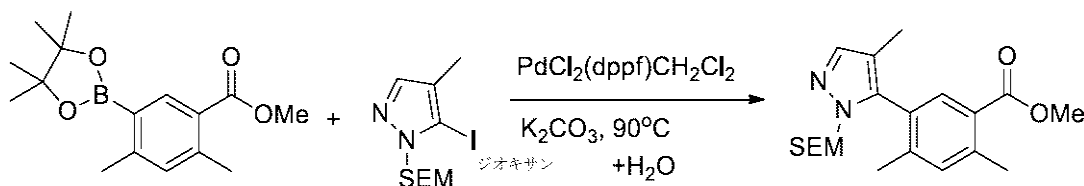
【化 6 5 0】



【0 8 5 1】

化合物 250. 2 : 5-ヨード-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール。NaH (0.48 g、12.2 mmol、60%) を、THF (20 mL) 中の 5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール (化合物 250. 1、2.3 g、11.1 mmol) の溶液に 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 30 分間 10
 攪拌し、次いで、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (2.15 mL、12.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、少量の水で慎重に反応停止させ、EtOAc (200 mL) と水 (50 mL) に分けた。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc (10 : 1)) によって精製して、淡黄色油として表題化合物 (3.15 g、84%) を得た。m/z (ES+) 339 (M+H)⁺。

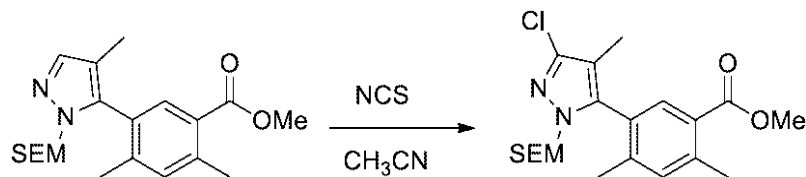
【化 6 5 1】



【0 8 5 2】

化合物 250. 3 : メチル 2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)安息香酸塩。メチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160. 1、2.7 g、9.32 mmol)、5-ヨード-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (化合物 250. 2、3.15 g、9.32 mmol)、K₂CO₃ (6.42 g、46.6 mmol)、及び PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (0.76 g、0.93 mmol) を丸底フラスコに添加した。フラスコをアルゴンでパージし、次いで、ジオキサン (50 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、混合物を 90℃ で 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで、EtOAc (300 mL) と水 (50 mL) に分けた。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc (10 : 1)) によって精製して、薄茶色油として表題化合物 (3.0 g、86%) を得た。m/z (ES+) 375 (M+H)⁺。 30

【化 6 5 2】

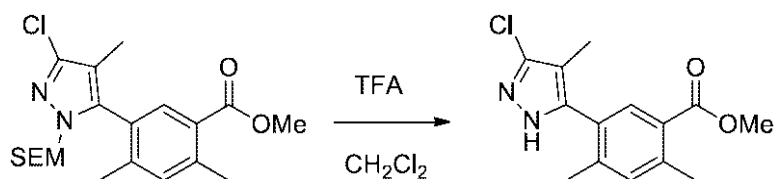


【0 8 5 3】

化合物 250. 4 : メチル 5-(3-クロロ-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2, 4-ジメチル安息香酸塩。アセトニトリル (20 mL) 中のメチル 2, 4-ジメチル-5-(4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)安息香酸塩 (化合物 250. 3、3.0 g、8.02 mmol) の溶液に、NCS (1.0 50

7 g、8.02 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、EtOAc (200 mL) と水 (50 mL) に分けた。有機層を、飽和チオ硫酸ナトリウム (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc (20:1)) によって精製して、無色油として表題化合物 (2.0 g、61%) を得た。m/z (ES+) 409 (M+H)⁺。

【化653】



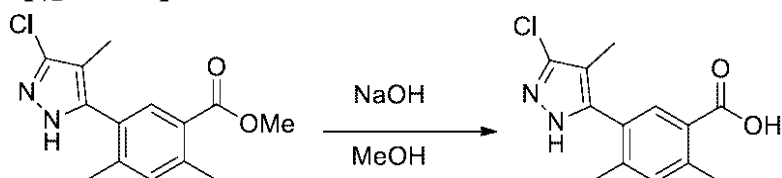
10

【0854】

化合物250.5: メチル5-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩。TFA (10 mL) を、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の5-(3-クロロ-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩 (化合物250.4、2.0 g、4.90 mmol) の溶液に慎重に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、EtOAc (200 mL) 中に溶解し、飽和NaHCO₃ (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc (4:1)) によって精製して、白色発泡体として表題化合物 (1.13 g、83%) を得た。m/z (ES+) 279 (M+H)⁺。

20

【化654】

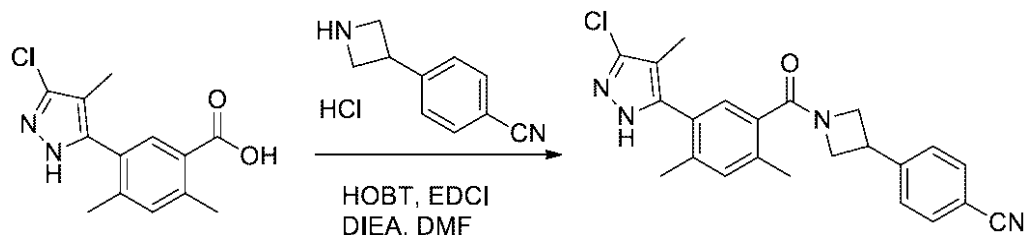


【0855】

30

化合物250.6: 5-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸。NaOH (水中2 M、8 mL、16 mmol) を、MeOH (10 mL) 中のメチル5-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩 (化合物250.5、1.10 g、3.96 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、0℃に冷却し、水中1 M HCl でpH約3~4に酸性化した。得られた白色固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、白色固体として表題化合物 (1.07 g、90%) を得た。m/z (ES+) 265 (M+H)⁺。

【化655】



40

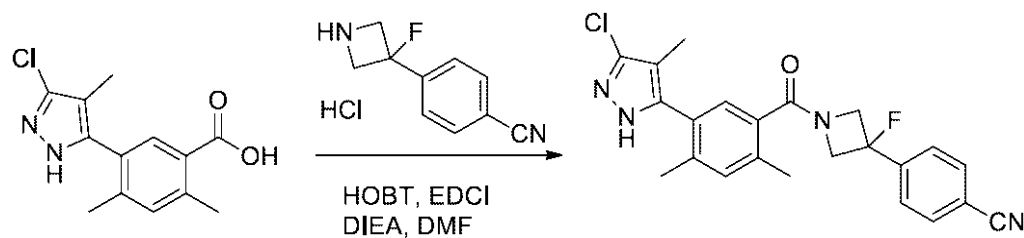
【0856】

化合物250.4: (1-(5-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物5. 50

50

7) の代わりに 5-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸 (化合物 250.6) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 405 (M+H)⁺。

【化 656】



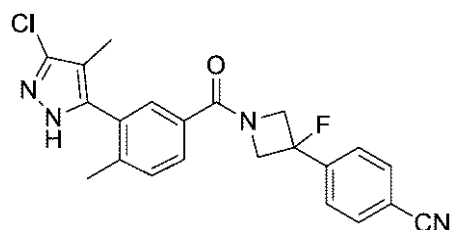
10

【0857】

化合物 251: 4-(1-(5-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 5.7) の代わりに 5-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸 (化合物 250.6) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5.2) の代わりに 4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 43.4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 423 (M+H)⁺。

20

【化 657】



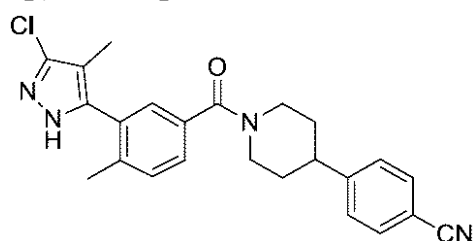
【0858】

化合物 252: 4-(1-(3-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。メチル 2,4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160.1) の代わりにメチル 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5.4) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5.2) の代わりに 4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 43.4) を使用したことを除いては、化合物 250 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 409 (M+H)⁺。

30

40

【化 658】



【0859】

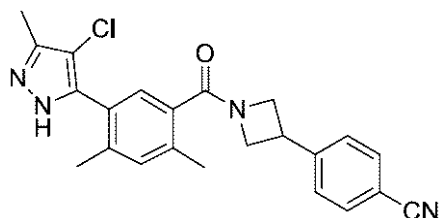
化合物 253: 4-(1-(3-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。

50

イル) - 4 - メチルベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。メチル 2, 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 160. 1) の代わりにメチル 4 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5. 4) を使用し、4 - (アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) の代わりに 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1. 2) を使用したことを除いては、化合物 250 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 419 ($M+H^+$)

【化 659】

10

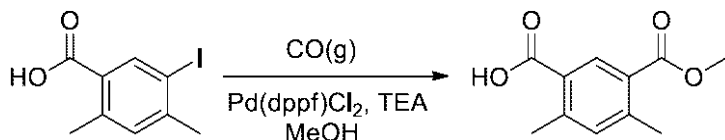


【0860】

化合物 136: 4 - (1 - (5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。5 - ヨード - 1H - ピラゾールの代わりに 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1H - ピラゾールを使用したことを除いては、化合物 51 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 405 ($M+H^+$)。

20

【化 660】



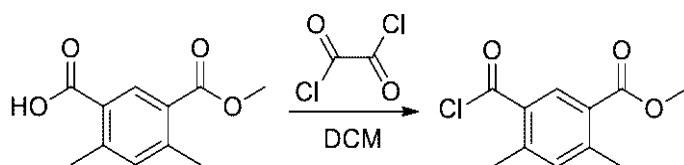
【0861】

化合物 255. 1: 5 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - ジメチル安息香酸。メタノール (45 mL) 中の 5 - ヨード - 2, 4 - ジメチル安息香酸 (5. 0 g、18. 1 mmol) の溶液を、100 mL の圧力タンク反応器 (40 気圧) に添加した。トリエチルアミン (7. 57 mL、54. 3 mmol) 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (1. 3 g、1. 8 mmol) を添加し、系を窒素でパージした。CO (g) をとても慎重に導入した。注意: 一酸化炭素は、猛毒性のガスである。反応物を 90 °C で一晩加熱し、次いで、室温に冷却し、とても慎重に排気した。溶媒を減圧下で除去した。HCl 水溶液 (6 M) を用いて、残渣の pH を 1 ~ 2 に調整し、さらなる水で希釈し、次いで、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (1: 1) でシリカゲルカラムによって精製して、赤色固体として表題化合物 (2. 3 g、61%) を得た。

30

40

【化 661】



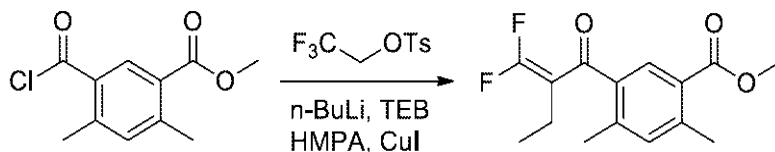
【0862】

化合物 255. 2: メチル 5 - (クロロカルボニル) - 2, 4 - ジメチル安息香酸塩。100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (10 mL) 中の 5 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 - ジメチル安息香酸 (化合物 255. 1、100 mg、0. 48 mmol)

50

の溶液を入れた。塩化オキサリル（80 μ L、0.95 mmol）を添加し、得られた溶液を40℃で1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、白色固体として表題化合物（80 mg、74%）を得た。

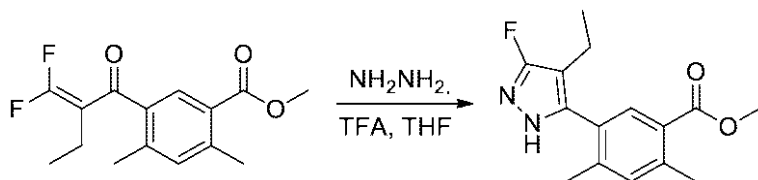
【化662】



【0863】

化合物255.3：メチル5-（2-（ジフルオロメチレン）ブタノイル）-2,4-ジメチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100 mLの3口丸底フラスコに、THF（30 mL）中の2,2,2-トリフルオロエチル4-メチルベンゼンスルホン酸塩（1.00 g、3.93 mmol）の溶液を入れた。溶液を-78℃に冷却し、次いで、n-BuLi（5.0 mL、ヘキサン中1.6 M、8.0 mmol）を滴加し、混合物を-78℃で40分間攪拌した。トリエチルボラン（TEB）（5.0 mL、THF中1 M、5.0 mmol）をゆっくりと添加し、混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、室温で3時間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、次いで、ヘキサメチルホスホルアミド（HMPA）（6 mL）及びCuI（1.5 g、7.9 mmol）を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。THF（30 mL）中のメチル5-（クロロカルボニル）-2,4-ジメチル安息香酸塩（化合物255.2、530 mg、2.34 mmol）の溶液を慎重に添加し、室温で30分間攪拌した。H₃PO₄水溶液を用いて、混合物のpHを7に慎重に調整し、混合物を分けた。水相を酢酸エチル（3×20 mL）で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：40）でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として表題化合物（250 mg、38%）を得た。

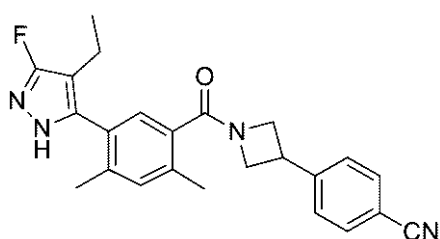
【化663】



【0864】

化合物255.4：メチル5-（4-エチル-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル）-2,4-ジメチル安息香酸塩。250 mLの丸底フラスコに、THF（100 mL）中のメチル5-（2-（ジフルオロメチレン）ブタノイル）-2,4-ジメチル安息香酸塩（化合物255.3、175 mg、0.62 mmol）の溶液を入れた。室温で、ヒドラジン水和物（120 μ L、2.48 mmol）を添加し、続いて、トリフルオロ酢酸（144 μ L、1.88 mmol）を添加し、次いで、溶液を50℃で1.5時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水で慎重に希釈し、混合物を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサン（1：10）でシリカゲルカラムによって精製して、黄色油として表題化合物（90 mg、53%）を得た。

【化664】



10

20

30

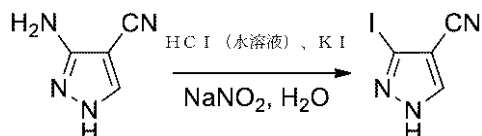
40

50

【0865】

化合物255：4-（1-（5-（4-エチル-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル）-2，4-ジメチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。メチル3-（4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸塩（化合物244.6）の代わりにメチル5-（4-エチル-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル）-2，4-ジメチル安息香酸塩（化合物255.4）を使用したことを除いては、化合物244の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 403 ($M+H^+$)。

【化665】



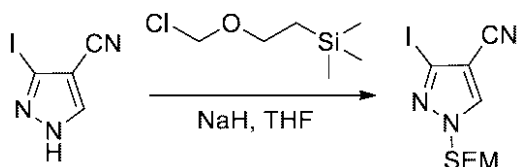
10

【0866】

化合物256.1：3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル。100 mLの3口丸底フラスコに、塩化水素（12 M、8 mL）中の3-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル（1.00 g、9.25 mmol）の溶液を入れた。反応溶液を0℃に冷却し、水（5.8 mL）中の亜硝酸ナトリウム（800 mg、11.6 mmol）の溶液を慎重に滴加し、混合物を0℃で1時間攪拌した。KI（1.91 g、11.6 mmol）を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液（3 M）を用いて、溶液のpHを10に慎重に調整し、次いで、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体として表題化合物（700 mg、35%）を得た。

20

【化666】



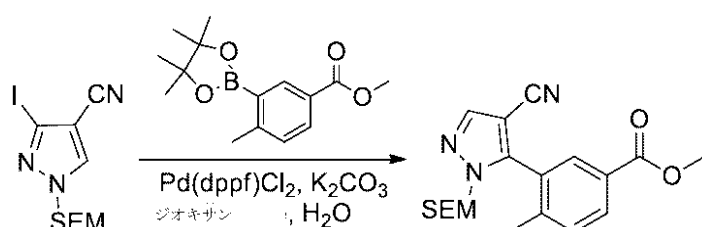
【0867】

化合物256.2：3-ヨード-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル。100 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（10 mL）中の3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル（化合物256.1、5.00 g、22.8 mmol）の溶液を入れた。溶液を、窒素下で、0℃に冷却し、次いで、水素化ナトリウム（1.1 g、27.4 mmol、鉱油中60%分散）を少量ずつに分けて添加した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、（2-（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（6.05 mL、34.2 mmol）を反応物に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、水／氷（30 mL）で慎重に反応停止させた。水相を酢酸エチル（2×100 mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（20：1）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、無色油として表題化合物（7.2 g、90%）を得た。

30

40

【化667】

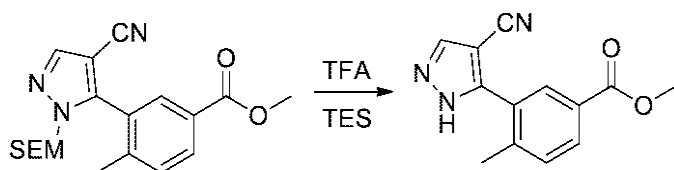


【0868】

50

化合物 256. 3: メチル 3-(4-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、ジオキサン (30 mL) 中の 3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (化合物 256. 2, 2.73 g, 7.82 mmol, 1.00 当量) の溶液を入れた。メチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (2.59 g, 9.38 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (570 mg, 0.78 mmol)、及び水 (3 mL) 中の炭酸カリウム (3.24 g, 23.4 mmol) の溶液を反応物に添加した。得られた混合物を 90 °C で一晩攪拌し、次いで、冷却し、EtOAc (500 mL) で希釈した。得られた混合物をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (40:1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として表題化合物 (1.9 g, 65%) を得た。

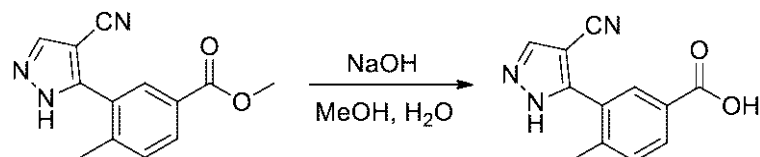
【化 668】



【0869】

化合物 256. 4: メチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。50 mL の丸底フラスコに、トリエチルシラン (4 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (8 mL) 中のメチル 3-(4-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 256. 3, 1.9 g, 5.11 mmol) の溶液を入れた。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。重炭酸ナトリウム (飽和) 水溶液を用いて、残渣の pH を 7~8 に慎重に調整し、次いで、水相を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (20/1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物 (600 mg, 49%) を得た。

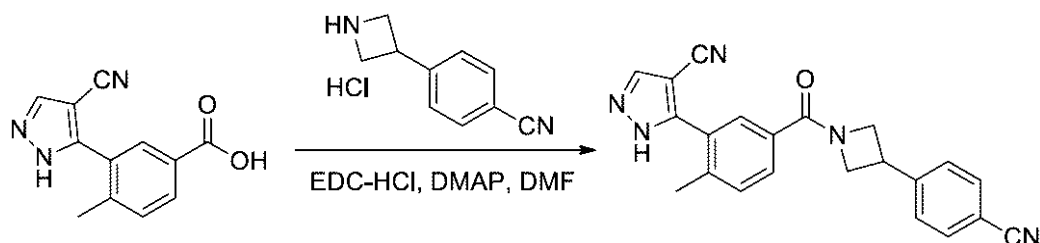
【化 669】



【0870】

化合物 256. 5: 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸。メチル 3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 244. 6) の代わりにメチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 256. 4) を使用したことを除いては、化合物 244. 7 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

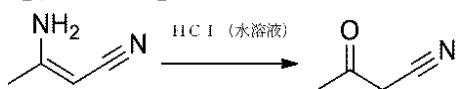
【化 6 7 0】



【0 8 7 1】

化合物 2 5 6 : 5 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル。3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸 (化合物 2 4 4 . 7) の代わりに 3 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸 (化合物 2 5 6 . 5) を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 3 6 8 (M + H ⁺) 。

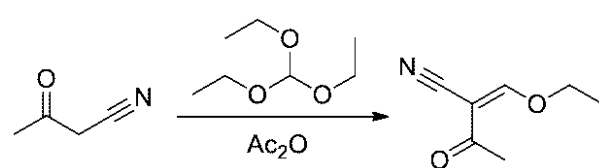
【化 6 7 1】



【0 8 7 2】

化合物 2 5 7 . 1 : 3 - オキソブタンニトリル。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 2 5 0 m L の丸底フラスコに、(Z) - 3 - アミノブタ - 2 - エンニトリル (2 0 . 0 g 、 2 4 4 m m o l) 及び塩化水素水溶液 (6 M) (8 0 m L) を慎重に入れた。混合物を 8 0 ° C で 3 時間攪拌し、次いで、固体を濾過によって除去した。濾液を酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機抽出物を、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として表題化合物 (1 0 g 、 4 9 %) を得た。

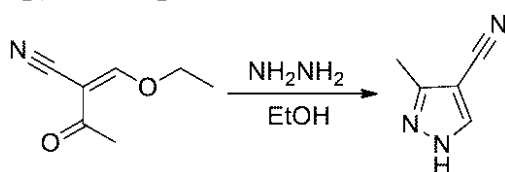
【化 6 7 2】



【0 8 7 3】

化合物 2 5 7 . 2 . (Z) - 2 - (エトキシメチレン) - 3 - オキソブタンニトリル。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した丸底フラスコに、無水酢酸 (4 8 m L) 中の 3 - オキソブタンニトリル (化合物 2 5 7 . 1 、 1 6 . 0 g 、 1 9 3 m m o l) の溶液を入れた。オルトギ酸トリエチル (9 6 m L 、 5 7 7 m m o l) を添加し、反応物を 1 3 0 ° C で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、赤色固体として表題化合物 (1 0 g 、 3 7 %) を得た。

【化 6 7 3】



【0 8 7 4】

化合物 2 5 7 . 3 : 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル。5 0 m L の丸底フラスコに、エタノール (1 0 m L) 中の (Z) - 2 - (エトキシメチレン) - 3 - オキソブタンニトリル (化合物 2 5 7 . 2 、 5 . 0 0 g 、 3 5 . 9 m m o l) の溶液を入

10

20

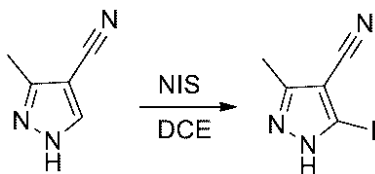
30

40

50

れた。溶液を0℃に冷却し、次いで、ヒドラジン－水和物（2.09 mL、43.1 mmol）を添加し、反応物を10℃で1時間攪拌した。反応物を水（10 mL）で希釈し、次いで、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：10）でシリカゲルカラムによって精製して、黄色固体として表題化合物（2.0 g、52%）を得た。

【化674】



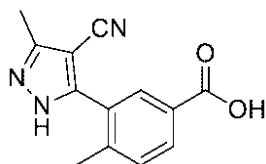
10

【0875】

化合物257.4：5-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル。10 mLの密閉管に、DCE（6 mL）中の3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル（化合物257.3、2.0 g、18.7 mmol）の溶液を入れた。NIS（4.20 g、18.7 mmol）を反応物に添加し、混合物を150℃で1時間マイクロ波放射で照射した。反応物を冷却し、次いで、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（飽和、20 mL）で慎重に反応停止させた。混合物を分け、水層を酢酸エチル（100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（5×30 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：10）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として表題化合物（900 mg、21%）を得た。

20

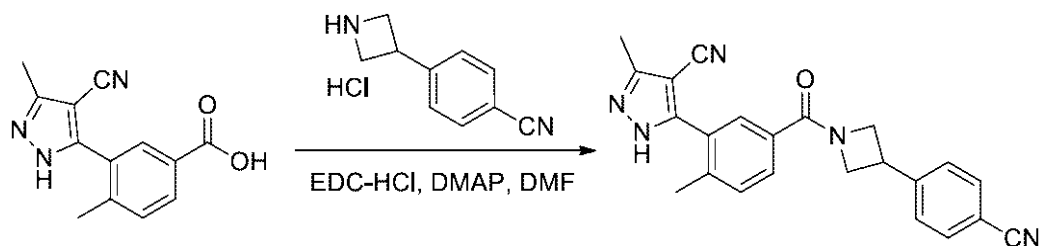
【化675】



【0876】

化合物257.5：3-（4-シアノ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸。3-ヨード-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル（化合物256.1）の代わりに5-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル（化合物257.4）を使用したことを除いては、化合物256.5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化676】



40

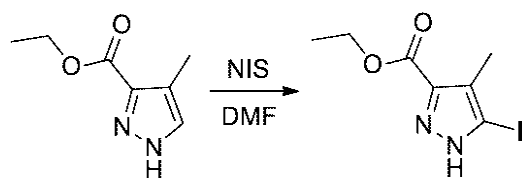
【0877】

化合物257：5-（5-（3-（4-シアノフェニル）アゼチジン-1-カルボニル）-2-メチルフェニル）-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル。3-（4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物244.7）の代わりに3-（4-シアノ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物257.5）を使用したことを除いては、化合物244の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した

50

。 m/z (ES+) 382 ($M+H^+$)。

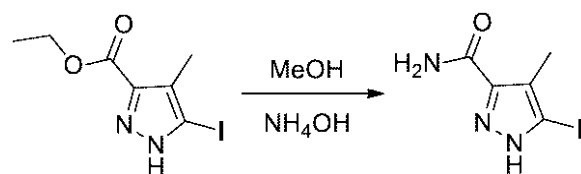
【化677】



【0878】

化合物258.1：エチル5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート。250 mLの丸底フラスコに、N，N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中のエチル4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（600 mg、3.89 mmol）の溶液を入れた。NIS（2.2 g、9.78 mmol）を添加し、得られた混合物を50℃で6時間攪拌し、次いで、水（10 mL）で反応停止させた。混合物を酢酸エチル（3×40 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を、 $Na_2S_2O_3$ 水溶液（飽和、2×30 mL）及びブライン（2×20 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：10）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物（800 mg、73%）を得た。

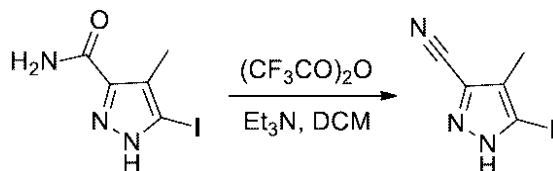
【化678】



【0879】

化合物258.2：5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。100 mLの丸底フラスコに、メタノール（5 mL）中のエチル5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（化合物258.1、500 mg、1.79 mmol）の溶液を入れた。次いで、水酸化アンモニウム（15 mL、25%水溶液）を添加し、得られた溶液を60℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、白色固体として表題化合物（400 mg、89%）を得た。

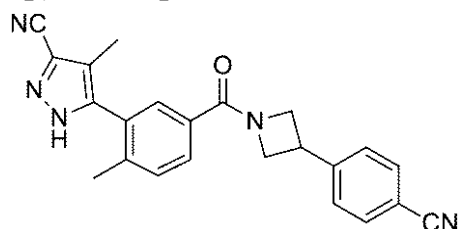
【化679】



【0880】

化合物258.3：5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル。100 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン（10 mL）中の5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（化合物258.2、800 mg、3.19 mmol）の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次いで、トリフルオロ酢酸無水物（1.32 mL、9.5 mmol）及びトリエチルアミン（3.16 mL、22.7 mmol）をそれぞれ、慎重に滴加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウム（10%）水溶液を用いて、pHを7～8に慎重に調整した。水相を酢酸エチル（2×40 mL）で抽出し、合わせた有機層を2×10 mLのブライン（2×10 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：10）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物（280 mg、38%）を得た。

【化 6 8 0】

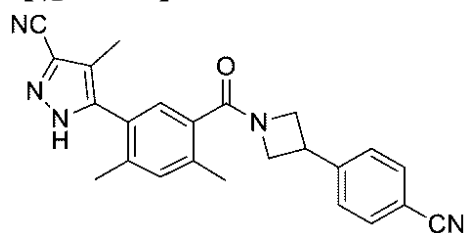


【0 8 8 1】

化合物 2 5 8 : 5 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル。3 - ヨード - 4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール (化合物 2 4 4 . 5) の代わりに 5 - ヨード - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 2 5 8 . 3) を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (E S +) 3 8 2 (M + H ⁺) 。

10

【化 6 8 1】



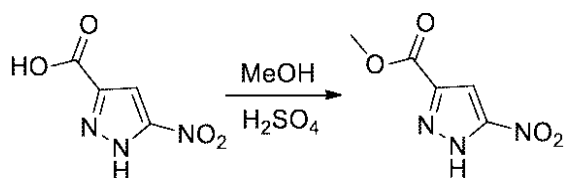
20

【0 8 8 2】

化合物 2 5 9 : 5 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 , 4 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル。メチル 4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) の代わりにメチル 2 , 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) を使用したことを除いては、化合物 2 5 8 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (E S +) 3 9 6 (M + H ⁺) 。

30

【化 6 8 2】

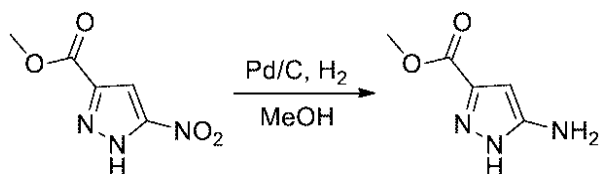


【0 8 8 3】

化合物 2 6 0 . 1 : メチル 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート。1 0 0 m L の丸底フラスコに、メタノール (5 0 m L) 中の 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (3 . 0 g , 1 9 . 1 m m o l) の溶液を入れた。硫酸 (3 m L) を慎重に添加し、得られた溶液を 8 0 ° C で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。重炭酸ナトリウム (飽和) 水溶液を用いて、溶液の pH を 7 に慎重に調整し、次いで、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (3 × 5 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として表題化合物 (2 . 3 g , 7 0 %) を得た。

40

【化 6 8 3】

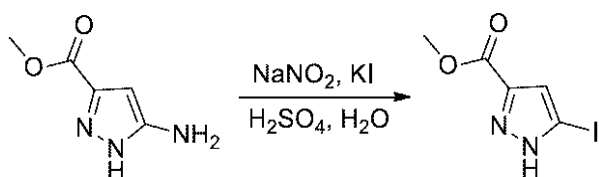


【0 8 8 4】

化合物 260. 2 : メチル 5-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート。100 mL の丸底フラスコに、メタノール (10 mL) 中のメチル 5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (化合物 260. 1、2. 5 g、14. 6 mmol) の溶液を入れた。系を窒素でパージし、次いで、パラジウム／炭素 (10 重量% Pd、0. 8 g) を添加した。系を水素 (1 気圧) で充填し、混合物を室温で一晩攪拌した。系を窒素でパージし、次いで、固体を濾過によって除去した。濾液を減圧下で濃縮して、オフホワイト色の固体として表題化合物 (1. 5 g、73%) を得た。

10

【化 6 8 4】



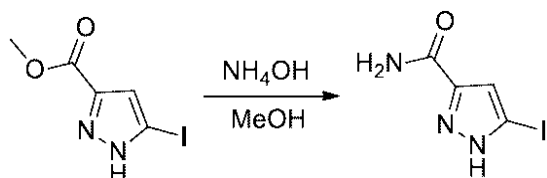
20

【0 8 8 5】

化合物 260. 3 : メチル 5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 100 mL の 3 口丸底フラスコに、慎重に調整した硫酸溶液 (15 mL) 中のメチル 5-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (化合物 260. 2、1. 0 g、7. 1 mmol) の溶液を水 (30 mL) 中に入れた (注意：水への硫酸の添加は発熱がある)。溶液を 0℃ に冷却し、次いで、水 (5 mL) 中の NaNO_2 (0. 53 g、7. 7 mmol) の溶液を滴加した。得られた混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次いで、水 (5 mL) 中の KI (1. 4 g、8. 4 mmol) の溶液を 0℃ で滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウム (飽和) 水溶液を用いて、混合物の pH を 7 に慎重に調整した。混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン (3×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 5) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として表題化合物 (0. 6 g、30%) を得た。

30

【化 6 8 5】

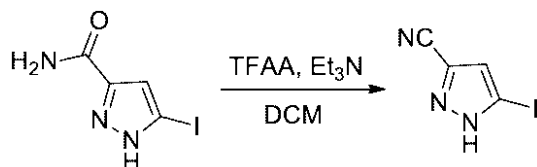


40

【0 8 8 6】

化合物 260. 4 : 5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。100 mL の丸底フラスコに、メタノール (5 mL) 中のメチル 5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (化合物 260. 3、900 mg、3. 57 mmol) の溶液を入れた。アンモニア (25% 水溶液) (15 mL) を添加し、得られた溶液を 60℃ で一晩攪拌し、次いで、冷却し、減圧下で濃縮して、白色固体として表題化合物 (0. 8 g、95%) を得た。

【化 6 8 6】

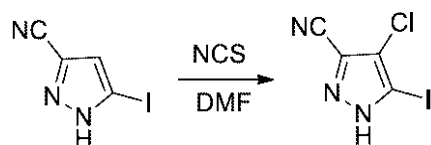


【0 8 8 7】

化合物 260. 5 : 5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル。100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (10 mL) 中の 5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (化合物 260. 4、1. 00 g、4. 22 mmol) の溶液を入れた。溶液を 0℃ に冷却し、次いで、トリフルオロ酢酸無水物 (1. 8 mL、12. 9 mmol) 及びトリエチルアミン (4. 11 mL、29. 5 mmol) を慎重に滴加した。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウム (10%) 水溶液を用いて、pH を 7~8 に慎重に調整した。水相を酢酸エチル (3×30 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:10) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として表題化合物 (180 mg、19%) を得た。

10

【化 6 8 7】



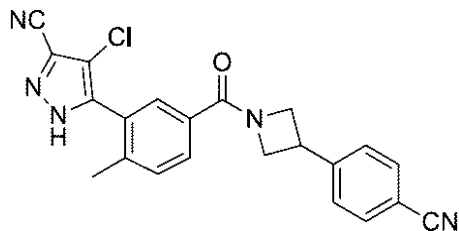
20

【0 8 8 8】

化合物 260. 6 : 4-クロロ-5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル。50 mL の丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (化合物 260. 5、100 mg、0. 46 mmol) の溶液を入れた。NCS (61. 6 mg、0. 46 mmol) を添加し、得られた混合物を 50℃ で 2 時間攪拌し、次いで、水 (10 mL) で反応停止させた。混合物を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン (3×10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:2) でシリカゲルカラムによって精製して、黄色油として表題化合物 (100 mg、86%) を得た。

30

【化 6 8 8】

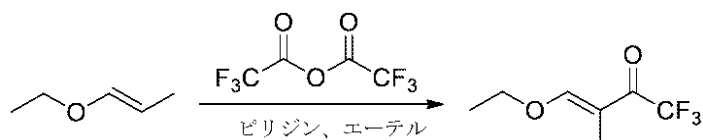


40

【0 8 8 9】

化合物 260 : 4-クロロ-5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル。3-ヨード-4-メトキシ-1H-ピラゾール (化合物 244. 5) の代わりに 4-クロロ-5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (化合物 260. 6) を使用したことを除いては、化合物 244 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 402 (M+H⁺)。

【化 6 8 9】

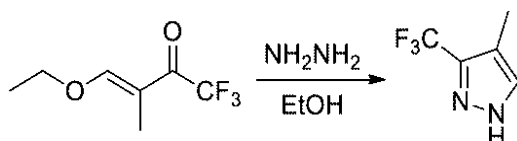


【0 8 9 0】

化合物 2 6 1. 1 : (E) - 4 - エトキシ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチルブター 3 - エン - 2 - オン。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 5 0 m L の 3 口丸底フラスコに、トリフルオロ酢酸無水物 (3. 3 1 m L、2 3. 8 m m o l) 及びジエチルエーテル (2 0 m L) の溶液を入れた。溶液を - 1 0 °C に冷却し、次いで、(E) - 1 - エトキシプロパー 1 - エン (2. 8 2 m L、2 5. 5 m m o l) 及びピリジン (1. 9 4 m L、2 4. 0 m m o l) の溶液混合物を - 1 0 °C で滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次いで、ジエチルエーテル (5 0 m L) で希釈した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水 (1 0 0 m L) で希釈し、DCM (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、H C l 水溶液 (0. 1 M、3 × 1 0 0 m L) 及び水 (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、無色油として表題化合物 (2. 6 g、6 0 %) を得た。

10

【化 6 9 0】



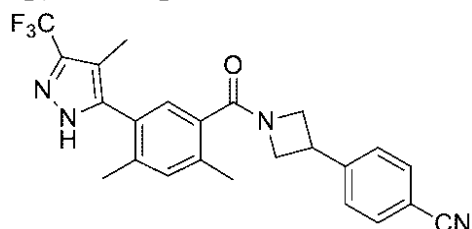
20

【0 8 9 1】

化合物 2 6 1. 2 : 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール。1 0 0 m L の丸底フラスコに、E t O H (2 0 m L) 中の (E) - 4 - エトキシ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチルブター 3 - エン - 2 - オン (化合物 2 6 1. 1、2. 6 g、1 4. 3 m m o l) を入れた。ヒドラジン水和物 (1. 8 m L、3 8 m m o l) を添加し、得られた溶液を 8 0 °C で 2 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物 (2 g、粗物) を得た。

【化 6 9 1】

30

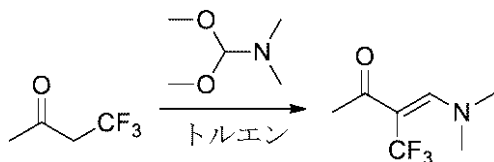


【0 8 9 2】

化合物 2 6 1 : 4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール (化合物 2 4 4. 4) の代わりに 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (化合物 2 6 1. 2) を使用し、メチル 4 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5. 4) の代わりにメチル 2, 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0. 1) を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m / z (E S +) 4 3 9 (M + H⁺)。

40

【化 6 9 2】

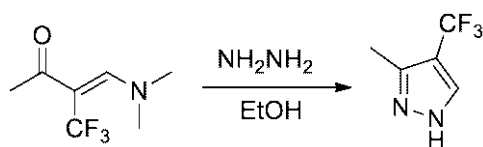


【0 8 9 3】

化合物 2 6 2. 1 : (Z) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - (トリフルオロメチル) ブター 3 - エン - 2 - オン。1 0 0 m L の丸底フラスコに、トルエン (4 5 m L) 中の 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 2 - オン (1. 7 m L、1 5. 8 6 m m o l、1. 0 0 当量) を入れた。1, 1 - ジメトキシ - N, N - ジメチルメタンアミン (4. 2 1 m L、3 1. 7 m m o l) を添加し、得られた溶液を 1 0 0 °C で 4 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物 (2. 0 g、粗物) を得た。

10

【化 6 9 3】

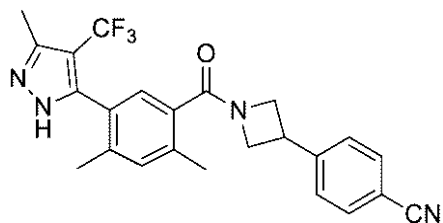


【0 8 9 4】

化合物 2 6 2. 2 : 3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール。5 0 m L の丸底フラスコに、エタノール (3 0 m L) 中の (Z) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - (トリフルオロメチル) ブター 3 - エン - 2 - オン (化合物 2 6 2. 1、2. 0 g、1 1. 0 m m o l) の溶液を入れた。ヒドラジン水和物 (3. 7 m L、7 7 m m o l) を添加し、得られた溶液を 7 5 °C で一晩攪拌し、次いで、冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 2) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物 (1. 0 g、6 1 %) を得た。

20

【化 6 9 4】



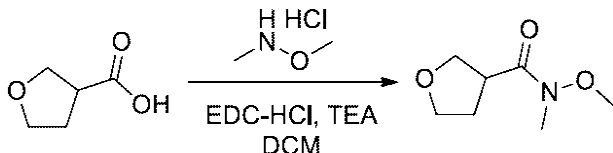
30

【0 8 9 5】

化合物 2 6 2 : 4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンズニトリル。4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール (化合物 2 4 4. 4) の代わりに 3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (化合物 2 6 2. 2) を使用し、メチル 4 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5. 4) の代わりにメチル 2, 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0. 1) を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m / z (E S +) 4 3 9 (M + H⁺)。

40

【化 6 9 5】

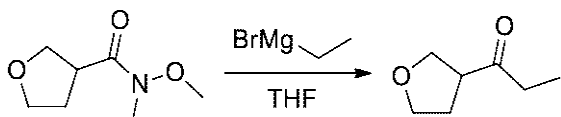


【0 8 9 6】

50

化合物 263. 1: N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド。250 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (200 mL) 中のテトラヒドロフラン-3-カルボン酸 (10 g、86.1 mmol) の溶液を入れた。EDC・HCl (18.2 g、94.9 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (10 g、103 mmol)、及びトリエチルアミン (24.0 mL、172 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を DCM (50 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (1 M、3 × 10 mL)、重炭酸ナトリウム (飽和、2 × 30 mL)、及びブライン (3 × 20 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色油として表題化合物 (6.71 g、49%) を得た。

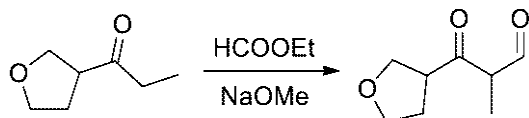
【化 696】



【0897】

化合物 263. 2: 1-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン-1-オン。250 mL の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (100 mL) 中の N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド (化合物 263. 1、6.71 g、42.2 mmol) の溶液を入れた。系を窒素でバージし、次いで、0 °C に冷却した。エチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3 M、17 mL、51 mmol) を 0 °C で 30 分間にわたり滴加した。得られた溶液を 40 °C で一晩攪拌し、次いで、冷却し、HCl 水溶液 (1 M、10 mL) で慎重に反応停止させた。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、水 (10 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。淡黄色油として表題化合物 (4.5 g、83%) を得た。

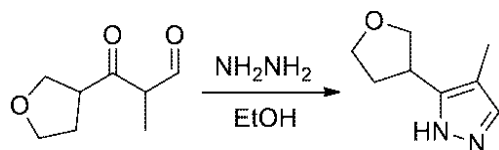
【化 697】



【0898】

化合物 263. 3: 2-メチル-3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパナール。100 mL の丸底フラスコに、1-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン-1-オン (化合物 263. 2、2.5 g、19.5 mmol)、ナトリウムメトキシド (1.4 g、25.9 mmol)、及びギ酸エチル (20 mL) を入れた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:20 ~ 1:5) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として表題化合物 (2.0 g、66%) を得た。

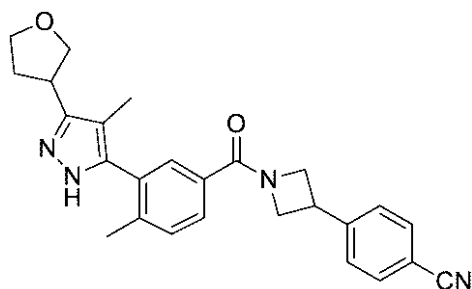
【化 698】



【0899】

化合物 263. 4: 4-メチル-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール。100 mL の丸底フラスコに、エタノール (25 mL) 中の 2-メチル-3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパナール (化合物 263. 3、3.0 g、19.2 mmol) の溶液を入れた。ヒドラジン水和物 (1.16 mL、24 mmol) を添加し、得られた溶液を 80 °C で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、無色油として表題化合物 (3.5 g、粗物) を得た。

【化 6 9 9】

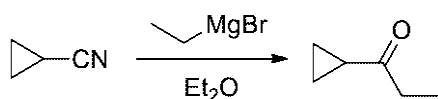


【0 9 0 0】

10

化合物 2 6 3 : 4 - (1 - (4 - メチル - 3 - (4 - メチル - 3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール (化合物 2 4 4 . 4) の代わりに 4 - メチル - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール (化合物 2 6 3 . 4) を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 2 7 (M + H ⁺) 。

【化 7 0 0】



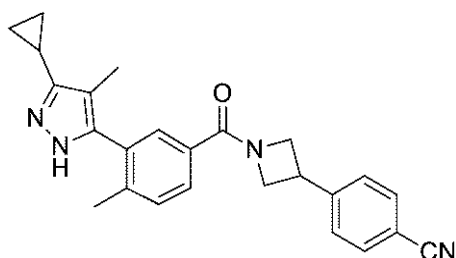
20

【0 9 0 1】

化合物 2 6 4 . 1 : 1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オン。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 2 5 0 m L の 3 口丸底フラスコに、ジエチルエーテル (1 0 0 m L) 中のシクロプロパンカルボニトリル (2 0 . 0 g 、 2 2 . 0 m L 、 2 9 8 m m o l) を入れた。溶液を 1 0 ° C に冷却し、次いで、エチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3 M 、 1 0 9 m L 、 3 2 7 m m o l) を 1 0 分間にわたり滴加した。得られた溶液を 4 0 ° C で一晩攪拌し、次いで、冷却し、NH₄Cl (飽和、1 0 0 m L) 水溶液で慎重に反応停止させた。層を分割し、水相を酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 2 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、減圧下 (5 0 m m H g) で蒸留によって精製して、5 0 ° C で回収した画分が表題化合物 (1 1 g 、 3 8 %) であった。

30

【化 7 0 1】

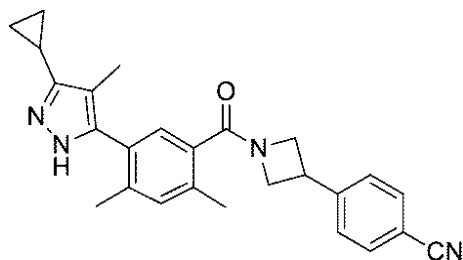


40

【0 9 0 2】

化合物 2 6 4 : 4 - (1 - (3 - (3 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) プロパン - 1 - オン (化合物 2 6 3 . 2) の代わりに 1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オン (化合物 2 6 4 . 1) を使用したことを除いては、化合物 2 6 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 3 9 7 (M + H) ⁺ 。

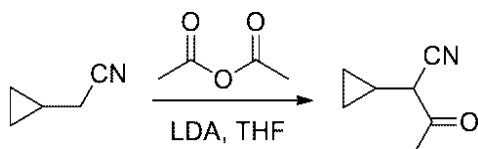
【化 7 0 2】



【0 9 0 3】

化合物 2 6 5 : 4 - (1 - (5 - (3 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジメチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) プロパン - 1 - オン (化合物 2 6 3 . 2) の代わりに 1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オン (化合物 2 6 4 . 1) を使用し、メチル 4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) の代わりにメチル 2 , 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) を使用したことを除いては、化合物 2 6 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (E S +) 4 1 1 ($M + H^+$) 。

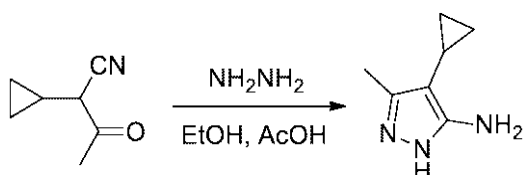
【化 7 0 3】



【0 9 0 4】

化合物 2 6 6 . 1 : 2 - シクロプロピル - 3 - オキソブタンニトリル。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 1 0 0 m L の 3 口丸底フラスコに、THF (2 0 m L) 中の 2 - シクロプロピルアセトニトリル (3 . 7 0 m L 、 4 0 . 1 m m o l) の溶液を入れた。溶液を -78°C に冷却し、次いで、LDA (THF 中 2 M 、 3 0 m L 、 6 0 m m o l) を滴加し、混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の無水酢酸 (4 . 5 4 m L 、 4 8 . 0 m m o l) の溶液を -78°C で滴加した。混合物を 15°C で 1 時間攪拌し、次いで、クエン酸 (1 0 % 水溶液、2 0 0 m L) で慎重に反応停止させた。混合物をジエチルエーテル ($2 \times 7 0$ m L) で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン (5 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得て、これを精製することなく次のステップで使用した。

【化 7 0 4】

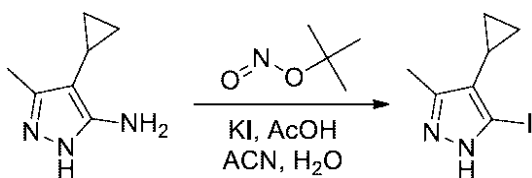


【0 9 0 5】

化合物 2 6 6 . 2 : 4 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン。2 5 0 m L の丸底フラスコに、エタノール (1 8 m L) 中の 2 - シクロプロピル - 3 - オキソブタンニトリル (化合物 2 6 6 . 1 、 4 . 0 g 、 3 2 . 5 m m o l) の溶液を入れた。AcOH (3 m L) 及びヒドラジン水和物 (3 . 1 5 m L 、 6 5 m m o l) を添加し、反応物を 80°C で一晩攪拌した。反応物を冷却し、次いで、 NaHCO_3 (飽和水溶液) を用いて、この pH を 9 に慎重に調整した。混合物を水で希釈し、次いで、酢酸エチル ($6 \times 6 0$ m L) で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン (8 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色油として表題化合物 (4 . 1

7 g、粗物)を得て、これを精製することなく次のステップで使用した。

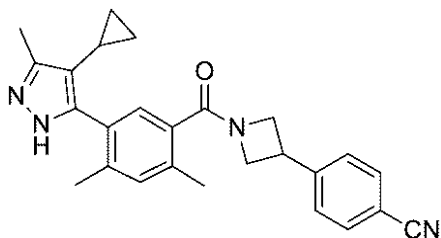
【化 7 0 5】



【0 9 0 6】

化合物 2 6 6 . 3 : 4-シクロプロピル-5-ヨード-3-メチル-1 H-ピラゾール。2 5 0 m L の 3 口丸底フラスコに、A C N (4 0 m L) 中の 4-シクロプロピル-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-アミン (化合物 2 6 6 . 2、3 . 8 g、2 7 . 7 m m o l) の溶液を入れた。溶液を 0 ° C に冷却し、次いで、A c O H (4 . 8 m L、8 3 m m o l) を慎重に添加し、続いて、水 (4 0 m L) 中の K I (1 1 . 5 g、6 9 . 3 m m o l) の溶液を滴加した。混合物を 0 ° C で 1 0 分間攪拌し、次いで、A C N (4 0 m L) 中の亜硝酸 t e r t -ブチル (8 . 2 4 m L、6 9 . 3 m m o l) を滴加した。得られた混合物を 0 ° C で 1 0 分間、次いで、室温で 2 時間攪拌した。重炭酸ナトリウム (飽和溶液) を用いて、反応物の p H を 8 に慎重に調整し、酢酸エチル (4 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、N a ₂ S ₂ O ₃ (飽和水溶液、8 0 m L) 及びブライン (2 × 8 0 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。残渣を、溶解液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 2) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として表題化合物 (1 . 7 1 g、2 5 %) を得た。

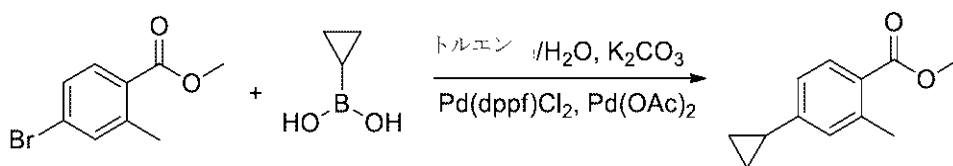
【化 7 0 6】



【0 9 0 7】

化合物 2 6 6 : 4- (1- (5- (4-シクロプロピル-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル) -2, 4-ジメチルベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル。3-ヨード-4-メトキシ-1 H-ピラゾール (化合物 2 4 4 . 5) の代わりに 4-シクロプロピル-5-ヨード-3-メチル-1 H-ピラゾール (化合物 2 6 6 . 3 .) を使用し、メチル 4-メチル-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) の代わりにメチル 2, 4-ジメチル-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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m / z (E S +) 4 1 1 (M + H) ⁺。

【化 7 0 7】

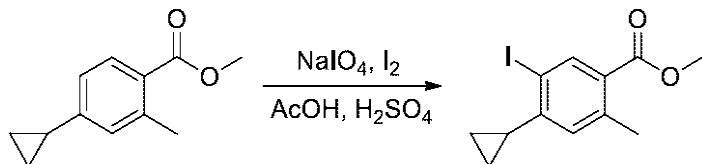


【0 9 0 8】

化合物 2 6 7 . 1 : メチル 4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸塩。トルエン及び H ₂ O (2 0 m L / 1 m L) の混合物中のメチル 4-ブロモ-2-メチル安息香酸塩 (5 . 0 0 g、2 0 . 7 m m o l、1 . 0 0 当量、9 5 %) の溶液に、炭酸カリウム (6 . 1

0 g、44.1 mmol、2.00 当量)、シクロプロピルボロン酸 (2.30 g、26.8 mmol、1.20 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (900 mg、1.23 mmol、0.05 当量)、及び Pd(OAc)₂ (250 mg、1.12 mmol、0.05 当量) を添加した。反応混合物を窒素でパージし、80 °C で一晩撹拌した。室温に冷却した後、次いで、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1 : 50) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、無色油として 2.68 g (61 %) のメチル 4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸塩を得た。

【化 708】



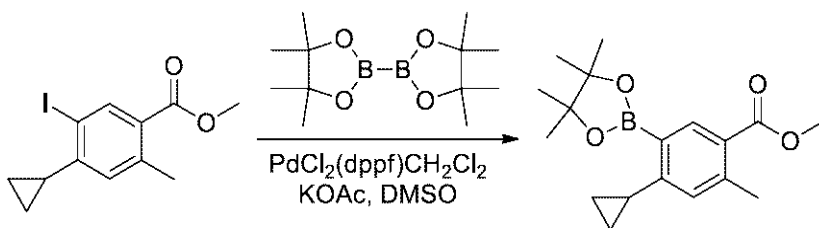
10

【0909】

化合物 267.2 : メチル 4-シクロプロピル-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩。AcOH (50 mL) 中のメチル 4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸塩 (化合物 267.1, 2.68 g、13.4 mmol、1.00 当量、95 %) の溶液に、NaIO₄ (1.51 g、7.08 mmol、0.50 当量)、I₂ (3.58 g、14.1 mmol、1.00 当量)、及び硫酸 (201 mg、2.01 mmol、0.15 当量、98 %) を添加した。反応混合物を 110 °C で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、100 mL の水を添加した。得られた混合物を 100 mL の酢酸エチルで希釈し、次いで、3 × 30 mL の Na₂S₂O₃ (飽和水溶液) 及び 1 × 30 mL のブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1 / 50) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、無色油として 2.00 g (45 %) のメチル 4-シクロプロピル-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩を得た。

20

【化 709】



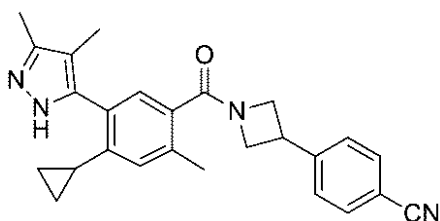
30

【0910】

化合物 267.3 : メチル 4-シクロプロピル-2-メチル-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)安息香酸塩。メチル 3-ヨード-4-メチル安息香酸塩 (化合物 5.3) の代わりにメチル 4-シクロプロピル-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩 (化合物 267.2) を使用したことを除いては、化合物 5.4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

40

【化 710】



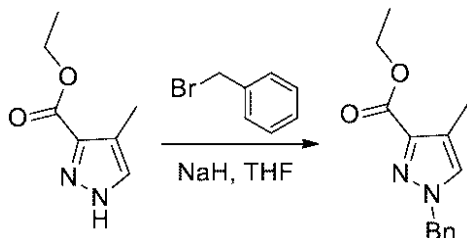
【0911】

化合物 267 : 4-(1-(4-シクロプロピル-5-(3,4-ジメチル-1H-ピ

50

ラゾール-5-イル)-2-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル4-シクロプロピル-2-メチル-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)安息香酸塩(化合物267.3)を使用したことを除いては、化合物59の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 411 (M+H)⁺。

【化711】



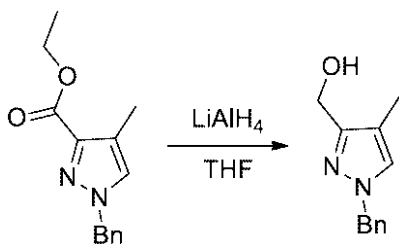
10

【0912】

化合物268.1: エチル1-ベンジル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート。100 mLの3口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(20 mL)中のエチル4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.0 g、6.5 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次いで、水素化ナトリウム(360 mg、9.00 mmol、鉱油中60%分散)を少量ずつに分けて添加し、混合物を20分間攪拌した。臭化ベンジル(904 μL、7.60 mmol)を0℃で添加し、次いで、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応物を、水(35 mL)の滴加によって慎重に反応停止させ、混合物を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(3×100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:20~1:2)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として表題化合物(1.0 g、63%)を得た。

20

【化712】



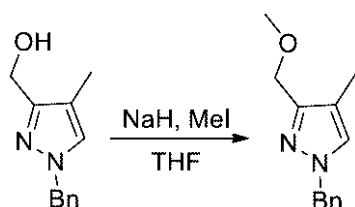
30

【0913】

化合物268.2: (1-ベンジル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した100 mLの3口丸底フラスコに、THF(30 mL)中のエチル1-ベンジル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(化合物268.1, 2.3 g、9.42 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次いで、LiAlH₄(360 mg、9.49 mmol、1.00当量)を慎重に少量ずつに分けて添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、水(400 μL)、次いで、NaOH水溶液(10%、400 μL)を滴加し、続いて、さらなる水(1.2 mL)を滴加することによって慎重に反応停止させた。固体を濾過によって除去し、濾液を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油としてタイトル化合物(1.7 g、89%)を得た。

40

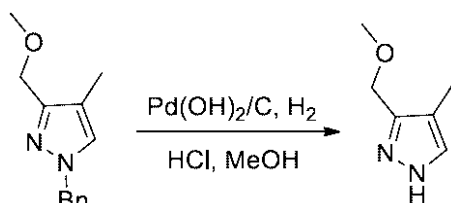
【化 7 1 3】



【0 9 1 4】

化合物 268.3 : 1-ベンジル-3-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール。250 mL の 3 口丸底フラスコに、THF (50 mL) 中の (1-ベンジル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノール (化合物 268.2、1.7 g、8.4 mmol) の溶液を入れた。溶液を 0℃ に冷却し、次いで、水素化ナトリウム (470 mg、11.8 mmol、鉱油中 60% 分散) を 0℃ で少量ずつに分けて添加し、次いで、混合物を 20 分間攪拌した。ヨードメタン (750 μL、12 mmol) を 0℃ で添加し、次いで、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を、水 (30 mL) の滴加によって慎重に反応停止させ、混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1 : 10) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として表題化合物 (1.5 g、83%) を得た。

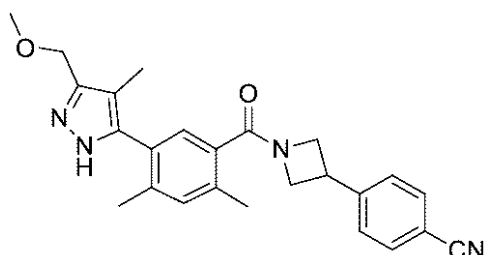
【化 7 1 4】



【0 9 1 5】

化合物 268.4 : 3-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール。100 mL の丸底フラスコに、メタノール (10 mL) 中の 1-ベンジル-3-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール (化合物 268.3、700 mg、3.24 mmol) の溶液を入れた。系を窒素でパージし、次いで、Pd(OH)₂/C (70 mg、20 重量%) 及び HCl 水溶液 (2 M、0.3 mL) を慎重に添加した。次いで、系を水素 (1 気圧) で充填し、得られた混合物を室温で 2 日間攪拌した。系を窒素でパージし、次いで、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。重炭酸ナトリウム (飽和) 水溶液を用いて、残渣の pH を 7 に調整し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油として表題化合物 (500 mg、粗物) を得た。

【化 7 1 5】

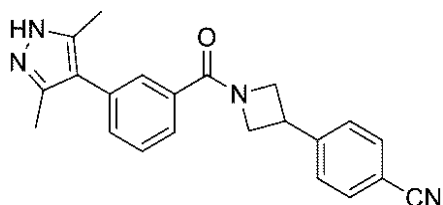


【0 9 1 6】

化合物 268.4 : 4-(1-(5-(3-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。4-メトキシ-1H-ピラゾール (化合物 244.4) の代わりに 3-(メトキシ

メチル)－4－メチル－1H－ピラゾール(化合物268.4)を使用し、メチル4－メチル－3－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル2,4－ジメチル－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)安息香酸塩(化合物160.1)を使用したことを除いては、化合物244の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 415 ($M+H$)⁺。

【化716】



10

【0917】

化合物269: 4-(1-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。3-ヨード-4-メチル安息香酸の代わりに3-ヨード安息香酸を使用し、5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5.5)の代わりに4-ブロモ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾールを使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 357 ($M+H$)⁺。

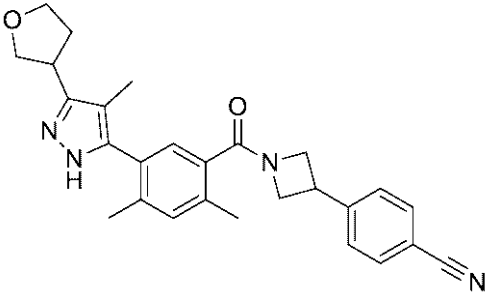
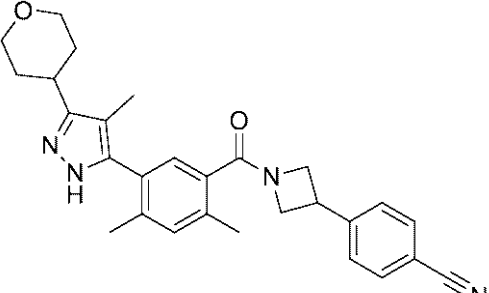
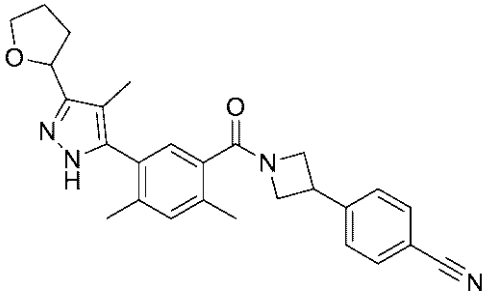
20

【0918】

化合物263の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表12中の化合物を調製した。

【表 1 2】

表 12

化合物	名称	構造	m/z (E S +) (M+H) +
330	4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (4-メチル-3- (テトラヒドロフラン-3-イル) -1H-ピラゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		441
331	4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (4-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		455
274	4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (4-メチル-3- (テトラヒドロフラン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		441

10

20

30

【0919】

化合物 268 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表 13 中の化合物を調製した。

【表 13-001】

表 13

化合物	名称	構造	m/z (E S +) (M+H) +

40

【表 1 3 - 0 0 2】

化合物	名称	構造	m/z (E S +) (M+ H) ⁺
2 7 5	4 - (1 - (5 - (3 - (シクロプロピルメト キシ) メチル) - 4 - メ チル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチルベンゾイル) ア ゼチジン - 3 - イル) ベ ンゾニトリル		4 5 5
2 8 6	4 - (1 - (5 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 1 H - ピラ ゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチルベンゾ イル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		4 0 1
3 0 9	4 - (1 - (2, 4 - ジ メチル - 5 - (4 - メチ ル - 3 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) メチ ル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾイ ル) アゼチジン - 3 - イ ル) ベンゾニトリル		4 5 7
3 5 6	(5 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼ チジン - 1 - カルボニ ル) - 2, 4 - ジメチル フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) 酢酸メチル		4 4 3

10

20

30

【表 1 3 - 0 0 3】

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
3 5 0	4 - (1 - (5 - (3 - (イソプロポキシメチル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		4 4 3
3 1 2	4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (4 - メチル - 3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		4 8 3

10

20

【0 9 2 0】

化合物 2 4 9 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表 1 4 中の化合物を調製した。

【表 1 4 - 0 0 1】

表 1 4

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
2 7 7	4 - (1 - (5 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル		4 4 1

30

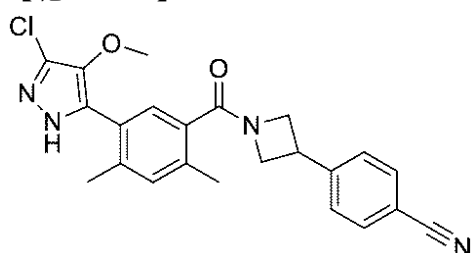
40

【表 14-002】

化合物	名称	構造	m/z (ES+) (M+H) ⁺
276	4-(1-(5-(3-(2-メトキシエトキシ)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		445

10

【化 717】

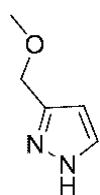


20

【0921】

化合物 279: 4-(1-(5-(3-クロロ-4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。化合物 244 及び 250 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 421 (M+H)⁺。

【化 718】

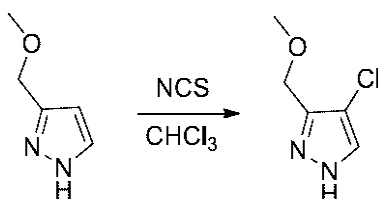


30

【0922】

化合物 281. 1: 3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール。メチル 4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート代わりにメチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを使用したことを除いては、化合物 268. 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 719】



40

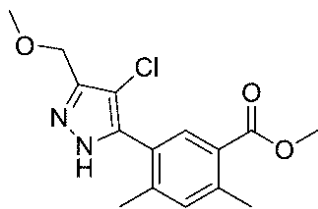
【0923】

化合物 281. 2: 4-クロロ-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール。クロロホルム (20 mL) 中の 3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール (化合物 281. 1、200 mg、1.78 mmol) の溶液に、NCS (237 mg、1.77 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、20 mL の H₂O で反応停止させ

50

た。水相を $3 \times 50 \text{ mL}$ の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を $3 \times 20 \text{ mL}$ のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として $\text{EtOAc} : \text{PE} (1 : 2)$ でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として $50 \text{ mg} (19\%)$ の表題化合物を得た。

【化 7 2 0】

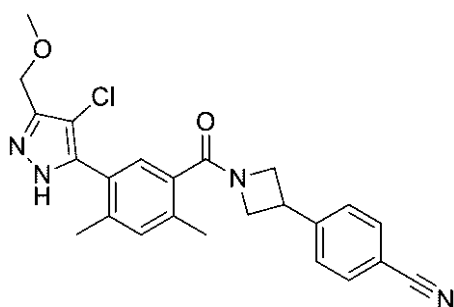


10

【0 9 2 4】

化合物 281.3 : メチル 5-(4-クロロ-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩。4-メトキシ-1H-ピラゾール(化合物 244.4)の代わりに4-クロロ-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール(化合物 281.2)を使用したことを除いては、化合物 244.6 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 7 2 1】



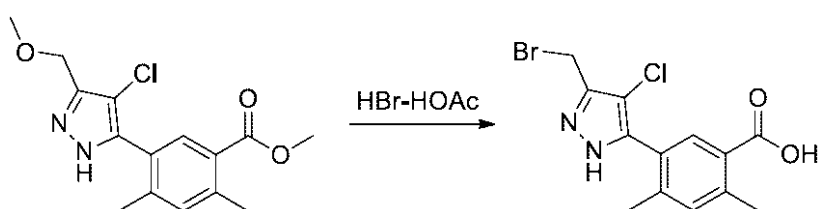
20

【0 9 2 5】

化合物 281.4 : 4-(1-(5-(4-クロロ-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。メチル 3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩(化合物 244.6)の代わりにメチル 5-(4-クロロ-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物 281.3)を使用したことを除いては、化合物 244 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 $m/z (ES^+) 435 (M+H)^+$ 。

30

【化 7 2 2】

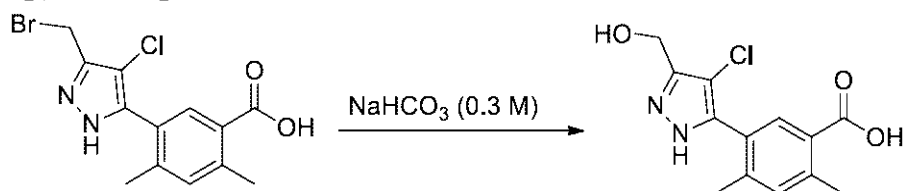


40

【0 9 2 6】

化合物 304.1 : 5-(3-(ブロモメチル)-4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸。メチル 5-(4-クロロ-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸塩(化合物 281.3、 20 mg 、 0.06 mmol)及び $\text{HBr-HOAc} (5 \text{ mL})$ の混合物を 80°C で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、黄色油として $20 \text{ mg} (90\%)$ の表題化合物を得た。

【化 7 2 3】

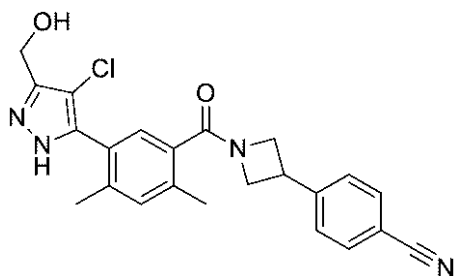


【0 9 2 7】

化合物 304. 2 : 5 - (4 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチル安息香酸。5 - (3 - (ブロモメチル) - 4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチル安息香酸 (化合物 304. 1, 200 mg、0.58 mmol) 及び NaHCO₃ (0.3 M、10 mL) の混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。これにより、白色固体として 200 mg (粗物) の表題化合物を得た。

10

【化 7 2 4】



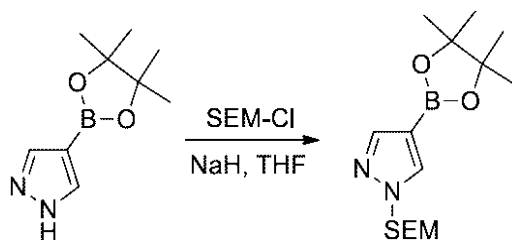
20

【0 9 2 8】

化合物 304 : 4 - (1 - (5 - (4 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸 (化合物 244. 7) の代わりに 5 - (4 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジメチル安息香酸 (化合物 304. 2) を使用したことを除いては、化合物 244 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 421 (M+H)⁺。

30

【化 7 2 5】

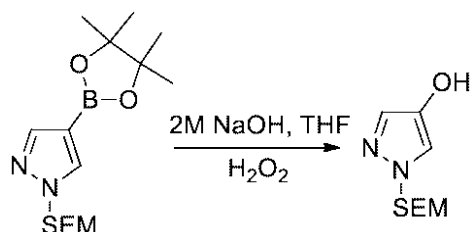


【0 9 2 9】

化合物 280. 1 : 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) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (80 mL) 中の 4 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (5.82 g、30.0 mmol) の溶液を入れた。この後、NaH (70%) (2.05 g、85.4 mmol) を 0 °C で少量ずつに分けて添加した。これに、SEMCl (6.4 mL、36.1 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、50 mL の NH₄Cl (飽和) で反応停止させた。水相を 2 × 100 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、無色油として 7 g (72%) の表題化合物を得た。

40

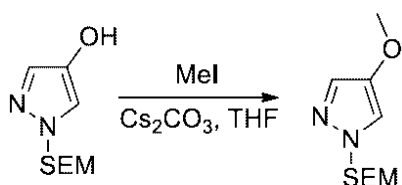
【化 7 2 6】



【0 9 3 0】

化合物 280. 2 : 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - オール。THF (100 mL) 中の 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) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール (化合物 280. 1、9. 7 g、30. 0 mmol) の溶液に、2 M 水酸化ナトリウム (水溶液) (30 mL) を滴加した。これに、 H_2O_2 (30 %) (22. 7 mL) を 0 °C で滴加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、50 mL の水で反応停止させた。水相を 2 × 150 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、白色固体として 4. 3 g (67 %) の表題化合物を得た。

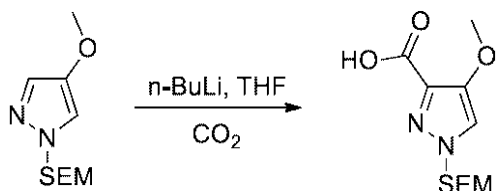
【化 7 2 7】



【0 9 3 1】

化合物 280. 3 : 4 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール。テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - オール (化合物 280. 2、2. 14 g、10. 0 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (6. 5 g、20. 0 mmol) を少量ずつに分けて添加した。これに、 CH_3I (1. 25 mL、20. 0 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣を 100 mL の EtOAc 中に溶解した。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、無色油として 2. 1 g (92 %) の表題化合物を得た。

【化 7 2 8】



【0 9 3 2】

化合物 280. 4 : 4 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 4 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール (化合物 280. 3、4. 6 g、20. 0 mmol) の溶液を入れた。この後、 $n-BuLi$ (ヘキサン中 2. 5 M) (10 mL) を - 78 °C で滴加した。反応混合物を - 60 °C で 1 時間攪拌した。これに、攪拌しながら、 CO_2 (固体) (5 g) を - 78 °C で添加した。反応混合物を室温までゆっくりと加温し、1 時間攪拌し、次いで、10 mL の NH_4Cl (飽和) で反応停止させた。 HCl (1 M) を用いて、溶液の pH 値を 5 ~ 6 に調整した。水相を 2 × 100 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下

10

20

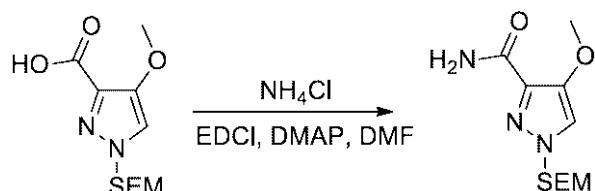
30

40

50

で濃縮した。これにより、白色固体として5 g (92%)の表題化合物を得た。

【化729】



【0933】

化合物280.5: 4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。N, N-ジメチルホルムアミド(50 mL)中の4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(化合物280.4、5 g、18.4 mmol)の溶液に、EDC・HCl(7 g、36.5 mmol)、NH₄Cl(1.97 g、36.8 mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン(8.95 g、73.3 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、50℃に3時間加温した。反応混合物を30 mLのNH₄Cl(飽和)で反応停止させた。水相を2×100 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を3×100 mLのNH₄Cl(飽和)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:5)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1.3 g(26%)の表題化合物を得た。

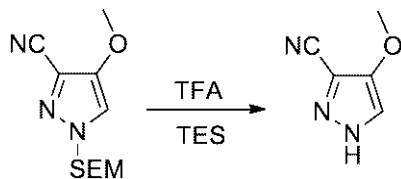
【化730】



【0934】

化合物280.6: 4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル。トルエン(25 mL)中の4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(化合物280.5、1.08 g、4.0 mmol)の溶液に、POCl₃(1.86 mL、20.0 mmol)を0℃で滴加した。混合物を50℃で2時間攪拌し、次いで、30 mLの重炭酸ナトリウム(飽和)で反応停止させた。水相を2×100 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:6)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として500 mg(49%)の表題化合物を得た。

【化731】

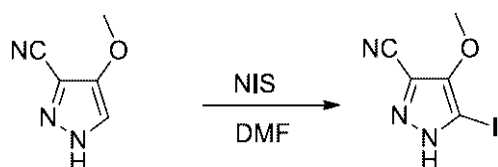


【0935】

化合物280.7: 4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル。TES(5 mL)中の4-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(化合物280.6、500 mg、1.97 mmol)及びトリフルオロ酢酸(10 mL)の混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:2)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として210 mg(86%)の表題化合物

を得た。

【化 7 3 2】

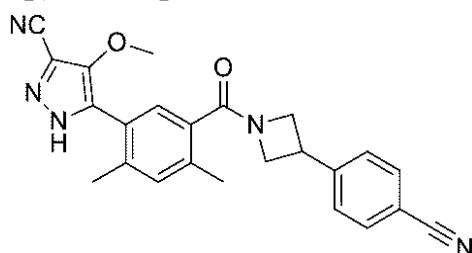


【0 9 3 6】

化合物 280. 8 : 5-ヨード-4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル。N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (化合物 280. 7、200 mg、1.62 mmol) の溶液に、N I S (549 mg、2.44 mmol) を添加した。反応混合物を 70℃ で 2 時間攪拌し、次いで、20 mL の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和) で反応停止させた。水相を 2×50 mL の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、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1 : 6) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として 330 mg (82%) の表題化合物を得た。

10

【化 7 3 3】



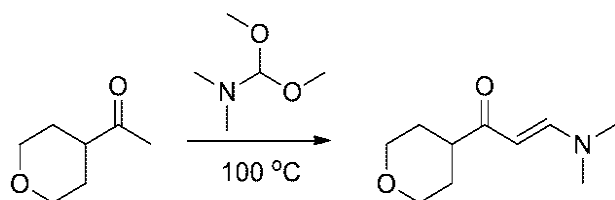
20

【0 9 3 7】

化合物 280 : 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル。4-クロロ-5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (化合物 260. 6) の代わりに 5-ヨード-4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (化合物 280. 8) を使用し、メチル 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4) の代わりにメチル 2,4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160. 1) を使用したことを除いては、化合物 244 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 412 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

30

【化 7 3 4】



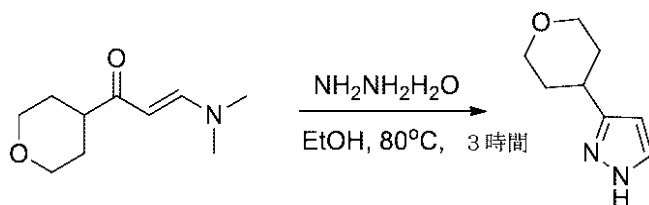
40

【0 9 3 8】

化合物 294. 1 : (E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロプ-2-エン-1-オン。密閉管に、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン (3.00 g、23.4 mmol) 及び DMF-DMA (6.2 mL、46.8 mmol) を添加した。反応混合物を 100℃ で一晩加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、淡黄色油として 4.00 g (粗物) の表題化合物を得た。

50

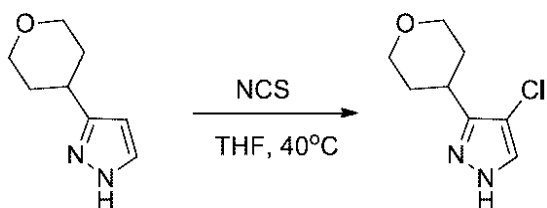
【化 7 3 5】



【0 9 3 9】

化合物 294. 2 : 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール。エタノール (20 mL) 中の (E) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (テトラヒドロ
10
- 2 H - ピラン - 4 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 294. 1、4. 3 g、
23. 4 mmol) の溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1. 41 g、28. 2 mmol)
を添加した。反応混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、淡黄色固体として 4. 45 g (粗物) の表題化合物を得た。

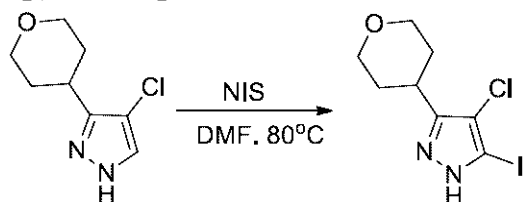
【化 7 3 6】



【0 9 4 0】

化合物 294. 3 : 4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール。テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール (化合物 294. 2、3. 5 g、23. 0 mmol) の溶液に、NCS (3. 4 g、25. 4 mmol) を添加した。反応混合物を 40°C で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、淡黄色固体として 4. 75 g (粗物) の表題化合物を得た。

【化 7 3 7】



【0 9 4 1】

化合物 294. 4 : 4 - クロロ - 5 - ヨード - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール。N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール (化合物 294. 3、3. 00 g、16. 1 mmol) の溶液に、NIS (7. 26 g、32. 3 mmol) を添加した。反応混合物を 80°C で一晩攪拌した。反応混合物を 50 mL の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和) で希釈した。水相を 3×100 mL の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、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 8 ~ 1 / 5) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として 4. 05 g (81%) の表題化合物を得た。

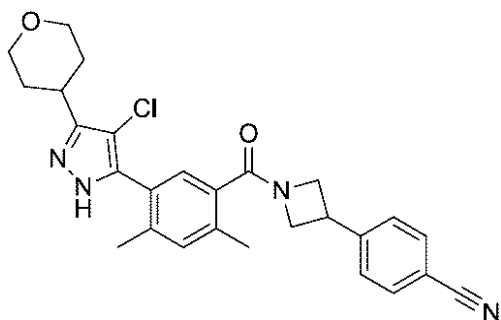
10

20

30

40

【化 7 3 8】



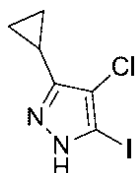
10

【0 9 4 2】

化合物 2 9 4 : 4 - (1 - (5 - (4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジメチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール (化合物 2 4 4 . 4) の代わりに 4 - クロロ - 5 - ヨード - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール (化合物 2 9 4 . 4) を使用し、メチル 4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) の代わりにメチル 2 , 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) を用いたを使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (E S +) 4 7 5 (M + H) ⁺。

20

【化 7 3 9】

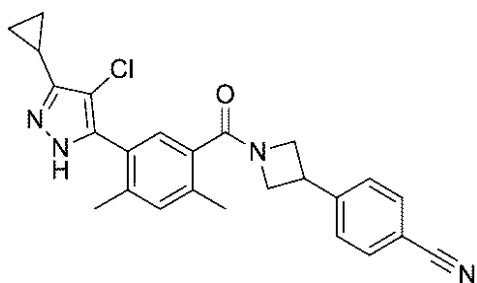


【0 9 4 3】

化合物 2 9 3 . 1 : 4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - 5 - ヨード - 1 H - ピラゾール。1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタノンの代わりに 1 - シクロプロピルエタノンを使用したことを除いては、化合物 2 9 4 . 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

30

【化 7 4 0】

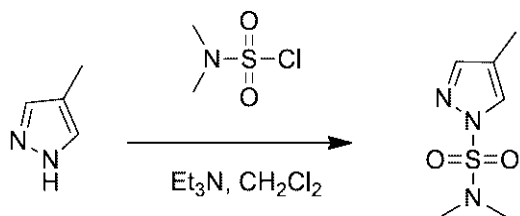


40

【0 9 4 4】

化合物 2 9 3 : 4 - (1 - (5 - (4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジメチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。4 - クロロ - 5 - ヨード - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール (化合物 2 9 4 . 4) の代わりに 4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - 5 - ヨード - 1 H - ピラゾール (化合物 2 9 3 . 1) を使用したことを除いては、化合物 2 9 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (E S +) 4 3 1 (M + H) ⁺。

【化 7 4 1】

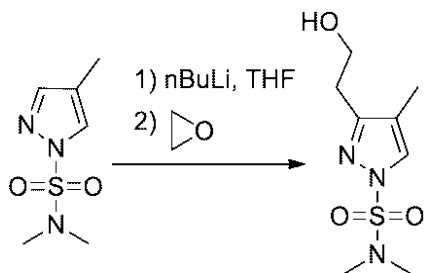


【0 9 4 5】

化合物 305.1 : N, N, 4-トリメチル-1H-ピラゾール-1-スルホンアミド。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 500 mL の丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (200 mL) 中の 4-メチル-1H-ピラゾール (10.4 g、127.2 mmol) の溶液を入れた。N, N-ジメチルスルファモイルクロリド (17.14 mL、167.1 mmol) 及びトリエチルアミン (35 mL、251.1 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を水／氷槽中で、0℃で30分間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。反応物を NaHCO_3 (飽和) (40 mL) で反応停止させ、水相を 3×200 mL の EtOAc で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサン (1 : 6) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として表題化合物 (22.2 g、92%) を得た。

10

【化 7 4 2】



20

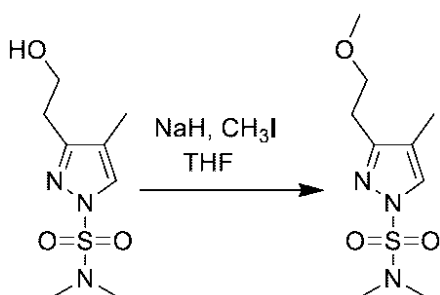
【0 9 4 6】

化合物 305.2 : 3-(2-ヒドロキシエチル)-N, N, 4-トリメチル-1H-ピラゾール-1-スルホンアミド。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の 3 口丸底フラスコに、THF (24 mL) 中の N, N, 4-トリメチル-1H-ピラゾール-1-スルホンアミド (化合物 305.1、1.19 g、6.26 mmol) の溶液を入れた。 $n\text{-BuLi}$ (3 mL、7.5 mmol、ヘキサン中 2.5 M) を反応物に -78℃で滴加した。得られた混合物を -78℃で30分間攪拌した。この後、THF (4 mL) 中のオキシラン (5.6 mL、113.51 mmol) の溶液を -78℃で添加した。次いで、反応混合物を室温まで上昇させ、3時間攪拌した。反応物を 10 mL の NH_4Cl (飽和) で反応停止させ、水相を 3×50 mL の EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去し、粗生成物を得て、これを溶離液としてヘキサン／EtOAc (3 : 1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として 636 mg (44%) の表題化合物を得た。

30

40

【化 7 4 3】

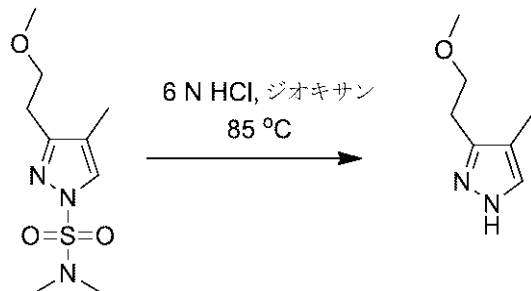


【0 9 4 7】

50

化合物 305. 3 : 3-(2-メトキシエチル)-N, N, 4-トリメチル-1H-ピラゾール-1-スルホンアミド。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコに、THF (10 mL) 中の 3-(2-ヒドロキシエチル)-N, N, 4-トリメチル-1H-ピラゾール-1-スルホンアミド (化合物 305. 2、636 mg、2.73 mmol) の溶液を入れた。水素化ナトリウム (131 mg、鉍油中 60%、3.27 mmol) を 0℃ で添加し、0℃ で 30 分間攪拌した。その後、CH₃I (204 μL、3.28 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を 10 mL の NH₄Cl (飽和) で反応停止させ、水相を 3×50 mL の EtOAc で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを溶離液としてヘキサン/EtOAc (15:1~8:1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として 452 mg (67%) の表題化合物を得た。

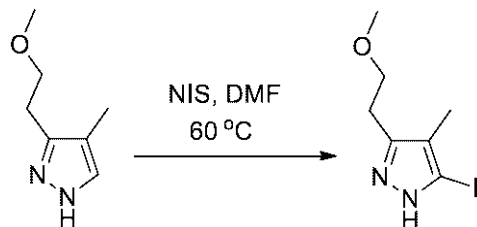
【化 744】



【0948】

化合物 305. 4 : 3-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコに、ジオキサン (10 mL) 中の 3-(2-メトキシエチル)-N, N, 4-トリメチル-1H-ピラゾール-1-スルホンアミド (化合物 305. 3、440 mg、1.78 mmol) の溶液を入れた。HCl (10 mL、6 M、30 mmol) を反応混合物に添加した。反応混合物を 85℃ で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、NaHCO₃ 水溶液 (飽和) を用いて、pH 約 8 に慎重に中和させた。水相を 3×50 mL の EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

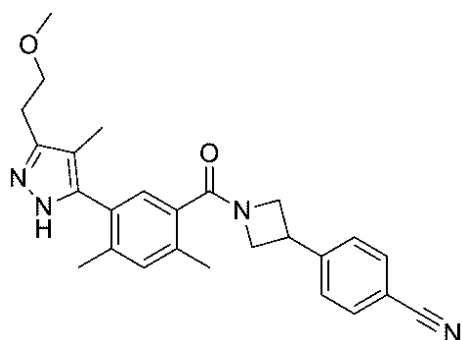
【化 745】



【0949】

化合物 305. 5 : 5-ヨード-3-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコ (1 気圧) に、N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 3-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール (化合物 305. 4、249 mg、1.78 mmol) の溶液を入れた。NIS (482 mg、2.14 mmol、1.20 当量) を反応物に添加した。反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌し、次いで、冷却し、5 mL の NH₄Cl (飽和) で反応停止させた。水相を 3×30 mL の EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを溶離液としてヘキサン/EtOAc (5:1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、茶色油として 328 mg (2つのステップで 69%) の表題化合物を得た。

【化 7 4 6】



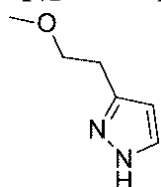
10

【0 9 5 0】

化合物 305：4-(1-(5-(3-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-ヨード-4-メトキシ-1H-ピラゾール(化合物 244.5)の代わりに5-ヨード-3-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール(化合物 305.5)を使用し、メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物 5.4)の代わりにメチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩(化合物 160.1)を使用したことを除いては、化合物 244の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ESI+) 429 (M+H)⁺。

20

【化 7 4 7】

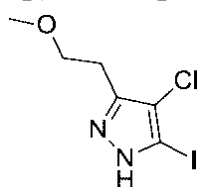


【0 9 5 1】

化合物 307.1：3-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール。4-メチル-1H-ピラゾールの代わりに1H-ピラゾールを使用したことを除いては、化合物 305.4の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

30

【化 7 4 8】

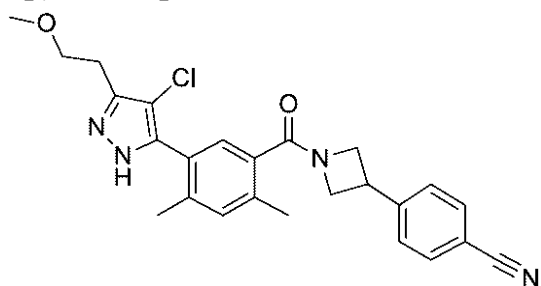


【0 9 5 2】

化合物 307.2：4-クロロ-5-ヨード-3-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール。3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール(化合物 294.2)の代わりに3-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール(化合物 307.1)を使用したことを除いては、化合物 294.4の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

40

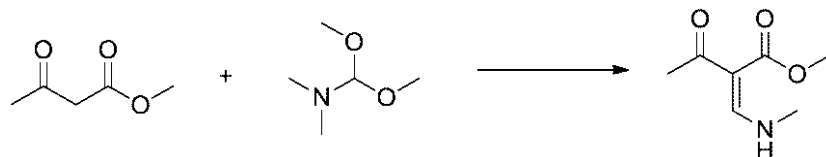
【化 7 4 9】



【0 9 5 3】

化合物 3 0 7 : 4 - (1 - (5 - (4 - クロロ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジメチルベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。3 - ヨード - 4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール (化合物 2 4 4 . 5) の代わりに 4 - クロロ - 5 - ヨード - 3 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール (化合物 3 0 7 . 2) を使用し、メチル 4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) の代わりにメチル 2 , 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) を使用したことを除いては、化合物 2 4 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 4 9 (M + H) ⁺。

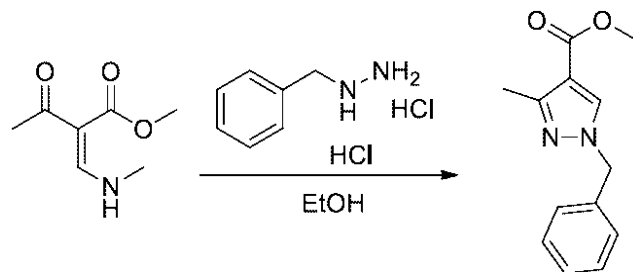
【化 7 5 0】



【0 9 5 4】

化合物 3 5 7 . 1 : (Z) - メチル 2 - ((ジメチルアミノ) メチレン) - 3 - オキソブタノエート。2 5 0 m L の丸底フラスコに、メチル 3 - オキソブタノエート (1 0 . 8 g、9 2 . 6 m m o l) 及び (ジメトキシメチル) ジメチルアミン (1 2 . 7 m L、9 5 . 3 m m o l) を入れた。得られた溶液を 8 0 ° C で 2 . 5 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、赤色固体として 1 4 . 5 g (粗物) の表題化合物を得た。

【化 7 5 1】

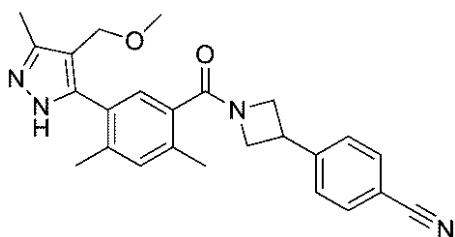


【0 9 5 5】

化合物 3 5 7 . 2 : メチル 1 - ベンジル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート。エタノール (5 0 m L) 中の (Z) - メチル 2 - ((ジメチルアミノ) メチレン) - 3 - オキソブタノエート (1 5 . 8 g、9 2 . 5 m m o l) の溶液に、1 - ベンジルヒドラジンジヒドロクロリド (1 8 g、9 2 . 3 m m o l) を添加した。得られた溶液を 8 0 ° C で 3 . 5 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、2 0 0 m L の酢酸エチル中に溶解した。有機層を、1 × 4 0 m L の水及び 2 × 4 0 m L のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 4) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体

として 12.4 g (58%) の表題化合物を得た。

【化 752】

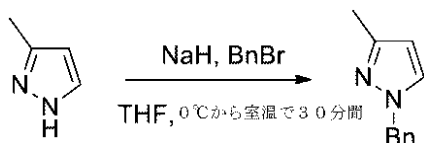


【0956】

10

化合物 357: 4-(1-(5-(4-(メトキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。エチル 1-ベンジル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (化合物 268.1) の代わりにメチル 1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (化合物 357.2) を使用したことを除いては、化合物 268 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 415 (M+H)⁺。

【化 753】



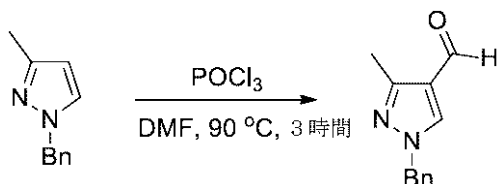
20

【0957】

化合物 314.1: 1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール。テトラヒドロフラン (30 mL) 中の 3-メチル-1H-ピラゾール (5.00 g, 60.9 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (60%) (4.88 g, 203 mmol) を 0°C で少量ずつに分けて添加し、窒素下で、30 分間攪拌した。上述の混合物に臭化ベンジル (8.7 mL, 73.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、150 mL の水で慎重に反応停止させた。水相を 3 × 30 mL の EtOAc 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、減圧下で濃縮して、淡黄色油として 5.66 g (54%) の表題化合物を得た。

30

【化 754】

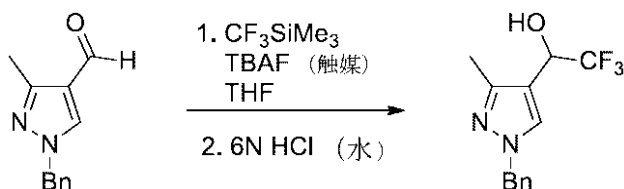


【0958】

化合物 314.2: 1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド。N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール (化合物 314.1, 1.00 g, 5.81 mmol) の溶液に、POCl₃ (493 μL, 5.28 mmol) を滴加した。反応混合物を、窒素下で、90°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を 50 mL の H₂O で希釈した。水酸化ナトリウム (2 M) を用いて、溶液の pH を 7 に調整した。水相を 3 × 20 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、茶色油として 1.42 g (粗物) の表題化合物を得た。

40

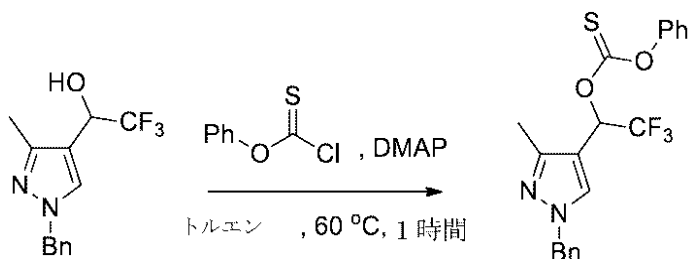
【化 7 5 5】



【0 9 5 9】

化合物 314. 3 : 1-(1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノール。テトラヒドロフラン (15 mL) 中の 1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (化合物 314. 2、1. 20 g、5. 99 mmol) の溶液に、 CF_3SiMe_3 (1. 33 mL、9. 01 mmol) 及び TBAF (0. 11 mL、0. 11 mmol、THF 中 1 M 溶液) を添加した。混合物を、窒素下で、室温で 10 分間攪拌した。この後、HCl 水溶液 (6 M) (1 mL) を添加した。反応混合物を室温でさらに 10 分間攪拌し、次いで、50 mL の H_2O で希釈した。水相を 3×20 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1/12) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固体として 1. 15 g (71%) の表題化合物を得た。

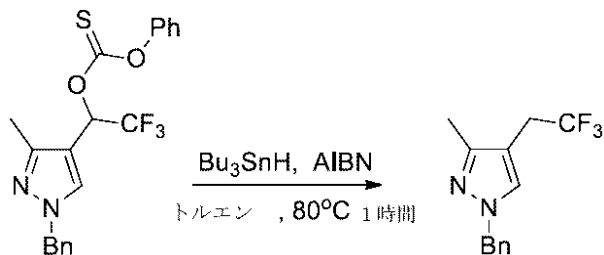
【化 7 5 6】



【0 9 6 0】

化合物 314. 4 : O-(1-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル) オ-フェニルカルボノチオエート。トルエン (15 mL) 中の 1-(1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノール (化合物 314. 3、1. 15 g、4. 26 mmol) の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (1. 47 g、12. 0 mmol) 及びフェニルクロロメタンチオエート (1. 04 g、6. 02 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素下で、60°C で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1/15) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色油として 1. 34 g (77%) の表題化合物を得た。

【化 7 5 7】

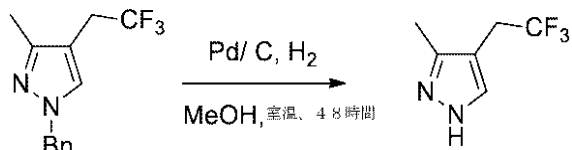


【0 9 6 1】

化合物 314. 5 : 1-ベンジル-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール。トルエン (20 mL) 中の O-(1-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル) オ-フェニルカルボノチオエート (化合物 314. 4、1. 34 g、3. 30 mmol) の溶液に、 Bn_3SnH (3. 84 mL、13. 2 mmol)、AIBN (320 mg、1. 95 mmol) を添加

した。反応混合物を、窒素下で、80℃で1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：20）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、無色油として650mg（78%）の表題化合物を得た。

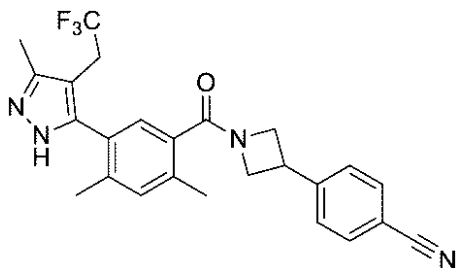
【化758】



【0962】

化合物314.6：3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール。メタノール（10mL）中の1-ベンジル-3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール（化合物314.5、700mg、2.75mmol）の溶液に、パラジウム炭素（700mg、10重量%）及びHCl（4M）（3mL）を添加した。反応混合物を、水素の1気圧下で、室温で1時間水素化した。固体を濾過を介して除去した。濾液を減圧下で蒸発させ、50mLの水で希釈した。NaOH（2M）を用いて、溶液のpHを7に調整した。水相を5×20mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、淡黄色油として230mg（51%）の表題化合物を得た。

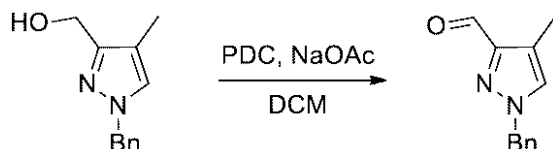
【化759】



【0963】

化合物314.4：4-(1-(2,4-ジメチル-5-(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル。4-メトキシ-1H-ピラゾール（化合物244.4）の代わりに3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール（化合物314.6）を使用し、メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩（化合物5.4）の代わりにメチル2,4-ジメチル-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)安息香酸塩（化合物160.1）を使用したことを除いては、化合物244の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z（ES+）453（M+H）⁺。

【化760】



【0964】

化合物313.1：1-ベンジル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド。ジクロロメタン（100mL）中の（1-ベンジル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）メタノール（化合物268.2、3g、14.8mmol）の溶液に、PDC（11.3g、30.1mmol）を添加し、分子篩（3g）及びNaOAc（300mg）を反応混合物に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1／10）でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、無色油として1g（34

10

20

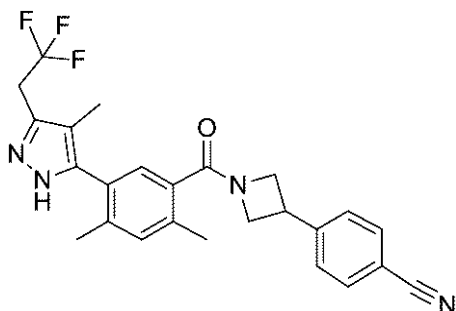
30

40

50

%) の表題化合物を得た。

【化 7 6 1】

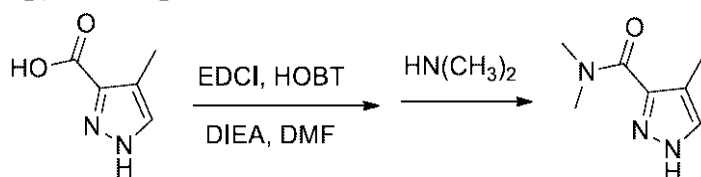


10

【0 9 6 5】

化合物 3 1 3 : 4 - (1 - (2 , 4 - ジメチル - 5 - (4 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンズニトリル。1 - ベンジル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (化合物 3 1 4 . 2) の代わりに 1 - ベンジル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルバルデヒド (化合物 3 1 3 . 1) を使用したことを除いては、化合物 3 1 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 5 3 (M + H) ⁺。

【化 7 6 2】



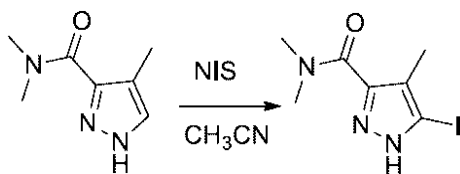
20

【0 9 6 6】

化合物 3 7 4 . 1 : N , N , 4 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド。DMF (1 0 m L) 中の 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 . 0 0 g 、 7 . 9 3 m m o l) 、 H O B t (1 . 0 7 g 、 7 . 9 3 m m o l) 、 及び E D C I (2 . 2 7 g 、 1 1 . 8 9 m m o l) の混合物に、D I E A (2 . 7 4 m L 、 1 5 . 8 6 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した後、ジメチルアミン (T H F 中 2 M 、 1 1 . 8 9 m L 、 2 3 . 7 9 m m o l) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、E t O A c (3 0 0 m L) と水 (3 0 m L) に分けた。有機物をブライン (3 × 3 0 m L) で洗浄し、合わせた水性物質を E t O A c (2 × 5 0 m L) で逆抽出した。すべての有機抽出物を合わせ、乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中の 5 % M e O H) によって精製して、茶色油として表題化合物 (1 . 1 g 、 9 2 %) を得た。m/z (E S +) 1 5 4 (M + H) ⁺。

30

【化 7 6 3】



40

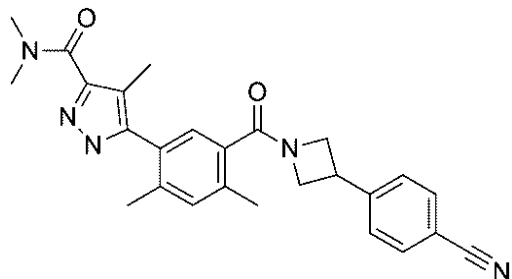
【0 9 6 7】

化合物 3 7 4 . 2 : 5 - ヨード - N , N , 4 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド。C H ₃ C N (1 0 m L) 中の N , N , 4 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 3 7 4 . 1 、 0 . 9 8 g 、 6 . 4 0 m m o l) の溶液に、N I S (1 . 5 9 g 、 7 . 0 4 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、次いで、飽和 N a ₂ S O ₃ 溶液 (5 m L) で反応停止させた。混合物を、E t O A c (2 0 0 m L) と水 (3 0 m L) に分けた。E t O A c 層をブライン (3 0 m L) で洗浄し、

50

乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 50% EtOAc ~ 100% EtOAc) で精製して、茶色固体として生成物 (1.79 g、100%) を得た。m/z (ES+) 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【化 764】



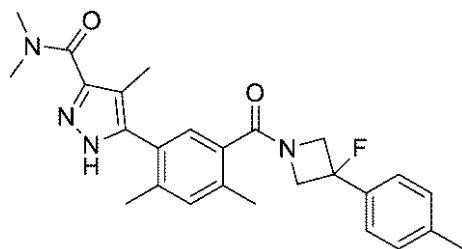
10

【0968】

化合物 374: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N,N,4-トリメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5.5) の代わりに 5-ヨード-N,N,4-トリメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (化合物 374.2) を使用し、メチル 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5.4) の代わりにメチル 2,4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160.1) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

【化 765】



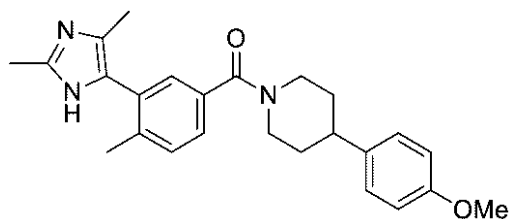
30

【0969】

化合物 375: 5-(5-(3-(4-(p-トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N,N,4-トリメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール (化合物 5.5) の代わりに 5-ヨード-N,N,4-トリメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (化合物 374.2) を使用し、メチル 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5.4) の代わりにメチル 2,4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160.1) を使用し、4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5.2) の代わりに 4-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 43.4) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 460 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

【化 7 6 6】

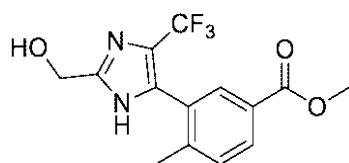


【0 9 7 0】

化合物 3 2 9 : (3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチルフェニル) (4 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン。4 - (アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5 . 2) の代わりに 4 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン塩酸塩を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。
m/z (E S +) 4 0 4 (M + H) ⁺。

10

【化 7 6 7】

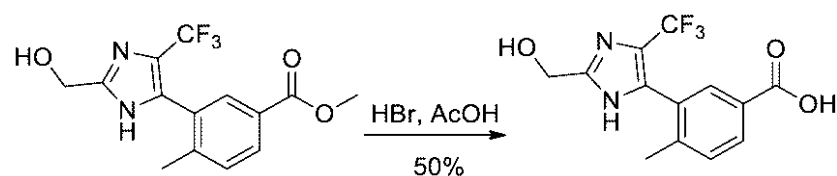


20

【0 9 7 1】

化合物 2 8 4 . 1 : メチル 3 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩。メチル 2 , 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) の代わりにメチル 4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) を使用したことを除いては、化合物 2 1 9 . 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 7 6 8】

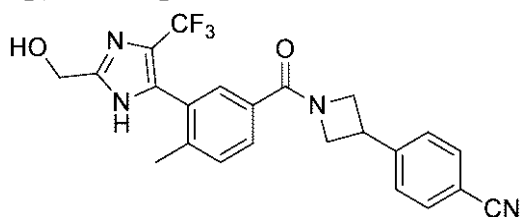


30

【0 9 7 2】

化合物 2 8 4 . 2 : 3 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸。1 0 0 m L の丸底フラスコに、メチル 3 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4 - メチル安息香酸塩 (化合物 2 8 4 . 1 、 2 g 、 6 . 3 6 m m o l) 、 H B r (A c O H 中 4 0 %) (5 0 m L) を入れた。反応混合物を 8 0 ° C で 1 2 時間 40 攪拌した。粗生成物 (1 0 0 m L) を、移動相が C H ₃ C N : H ₂ O = 1 : 1 であり、検出器が U V 2 5 4 n m である条件のフラッシュ分取 H P L C (I n t e l F l a s h - 1) によって精製して、淡黄色固体として 1 g (5 2 %) の表題化合物を得た。

【化 7 6 9】



50

【0973】

化合物284：4-（1-（3-（2-（ヒドロキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル。3-（2，4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物5.7）の代わりに3-（2-（ヒドロキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチル安息香酸（化合物284.2）を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 441 ($M+H$)⁺。

【0974】

化合物284の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表15中の化合物を調製した。

【表15】

表15

化合物	名称	構造	m/z (ES+) ($M+H$) ⁺
285	4-（3-フルオロ-1-（3-（2-（ヒドロキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル		459
352	4-（1-（3-（2-（2-ヒドロキシエチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル		455
362	4-（1-（3-（2-（2-メトキシエチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル		468
360	4-（1-（3-（2-（メトキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）-4-メチルベンゾイル）アゼチジン-3-イル）ベンゾニトリル		455

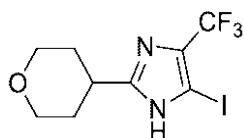
10

20

30

40

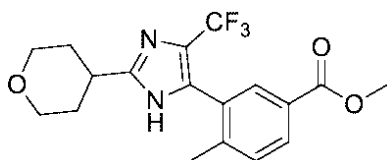
【化 7 7 0】



【 0 9 7 5 】

化合物 287. 1 : 5-ヨード-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール。3-メチルオキシタン (methoxytane) -3-カルバルデヒドの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒドを使用したことを除いては、化合物 202. 2 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

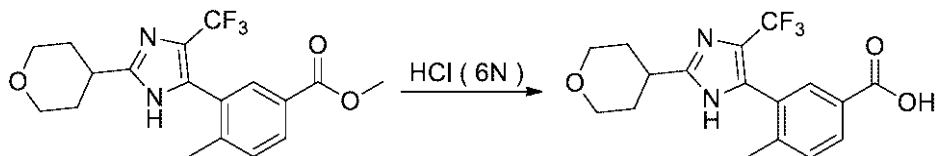
【化 7 7 1】



【 0 9 7 6 】

化合物 287. 2 : メチル 4-メチル-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩。5-ヨード-2-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (化合物 202. 3) の代わりに 5-ヨード-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (化合物 287. 1) を使用したことを除いては、化合物 202. 4 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

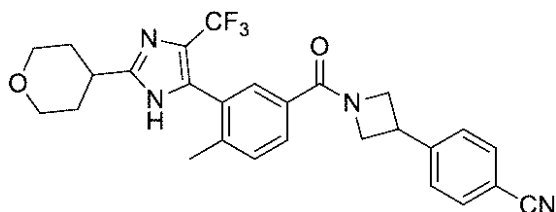
【化 7 7 2】



【 0 9 7 7 】

化合物 287. 3: 4-メチル-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸。HCl (6 M) (2 mL) 中のメチル 4-メチル-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸塩 (化合物 287. 2、50 mg、0.14 mmol) の溶液を、80℃で5時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。これにより、茶色固体として200 mg (粗物) の表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【化 7 7 3】



【 0 9 7 8 】

化合物 287: 4-(1-(4-メチル-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。3-(4-シアノ-2-(3-メチルオキセ

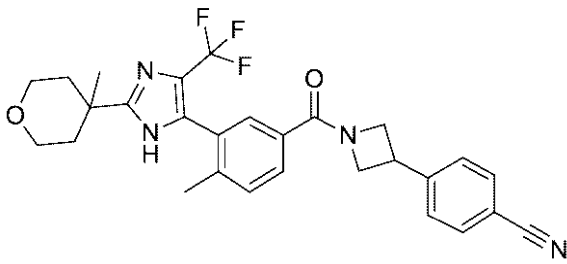
タン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸(化合物202.5)の代わりに4-メチル-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(化合物287.3)を使用したことを除いては、化合物202の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 495 (M+H) $^{+}$ 。

【0979】

化合物287及び202の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表16中の化合物を調製した。

【表16-001】

表16

化合物	名称	構造	m/z (ES+) (M+H) $^{+}$
288	4-(1-(4-メチル-3-(2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		509

【表 16-002】

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
290	4- (1- (4-メチル-3- (2- (1-メチルピペリジン-4-イル) -4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル		508
291	メチル 4- (5- (5- (3- (4-シアノフェニル) アゼチジン-1-カルボニル) -2-メチルフェニル) -4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート		552
292	4- (1- (4-メチル-3- (2- (1-メチルピロリジン-3-イル) -4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル		494
289	4- (1- (4-メチル-3- (2- (3-メチルオキセタン-3-イル) -4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル		481

【0980】

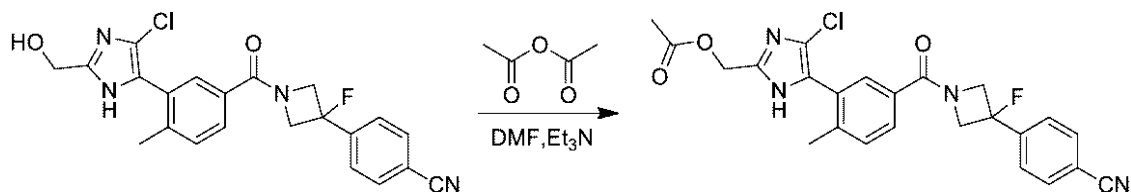
化合物 230 及び 231 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表 17 中の化合物を調製した。

【表 17】

表 17

化合物	名称	構造	m/z (E S+) (M+H) ⁺
353	4-(1-(3-(4-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		421
354	4-(1-(3-(4-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		439
359	4-(1-(3-(4-クロロ-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		421
361	4-(1-(3-(4-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		435

【化 774】



【0981】

化合物 283: (4-クロロ-5-(5-(3-(4-シアノフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸メチル。50 mL の丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 4-(1-(3-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル (化合物 2

10

20

30

40

50

9、40 mg、0.09 mmol) の溶液を入れた。トリエチルアミン (14 μ L、0.10 mmol) を反応物、続いて、無水酢酸 (10 μ L、0.10 mmol) に0℃で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、10 mLの酢酸エチルで希釈した。有機層を3×5 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物 (35 mg) を、以下の条件の分取HPLCによって精製した (分取HPLC-020) : カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム (5 μ m、19×100 mm) であり、移動相が水と0.05% TFA及びMeCN (10% MeCN、6分で最大70%、1分で最大95%、1分で10%に低下) との相であり、検出器がWaters 2489 (254及び220 nm) である。これにより、白色固体として15 mg (34%) の表題化合物を得た。 m/z (ES+) 467 (M+H)⁺。

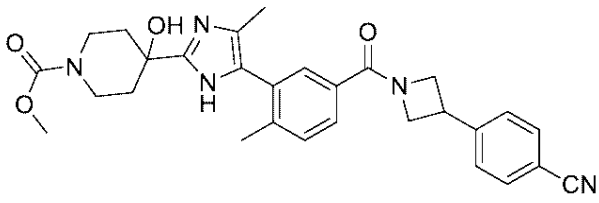
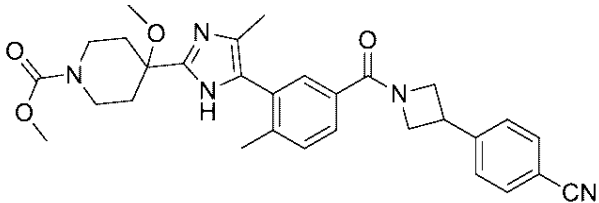
10

【0982】

化合物185、192、及び194の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表18中の化合物を調製した。

【表18】

表18

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
344	メチル4-(5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート		514
345	メチル4-(5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボキシレート		528

20

30

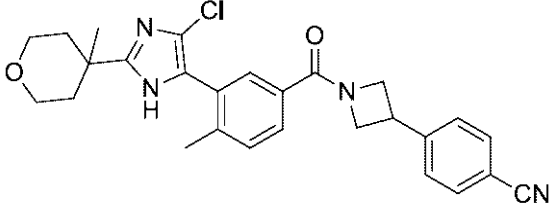
40

【0983】

化合物185及び241の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表19中の化合物を調製した。

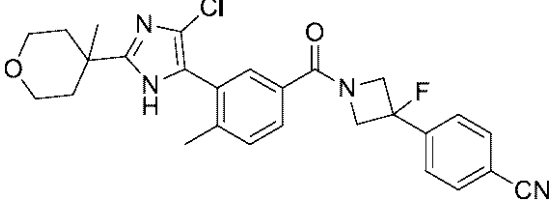
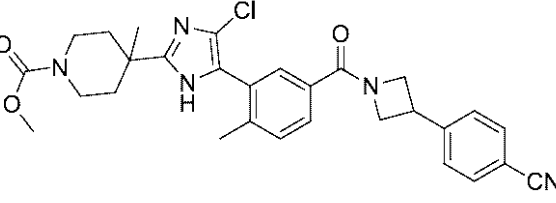
【表 19-001】

表 19

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
346	4-(1-(3-(4-クロロ-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		475

10

【表 19-002】

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
347	4-(1-(3-(4-クロロ-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)-3-フルオロアゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル		494
348	メチル4-(4-クロロ-5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート		532

20

30

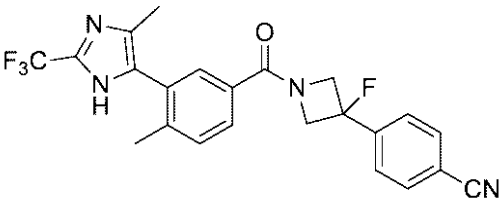
40

【0984】

化合物 14 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表 20 中の化合物を調製した。

【表 20-001】

表 20

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
358	4- (3-フルオロ-1- - (4-メチル-3- (4-メチル-2- (ト リフルオロメチル) -1 H-イミダゾール-5- イル) ベンゾイル) アゼ チジン-3-イル) ベン ゾニトリル		443

【表 20-002】

化合物	名称	構造	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺
366	4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (4-メチル-2- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		439
367	4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (4-メチル-2- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) -3-フルオロアゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		457
363	4- (1- (3- (4-エチル-2- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチルベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		439
364	4- (1- (3- (4- (メトキシメチル) -2- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチルベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		455
365	4- (1- (3- (4-シクロプロピル-2- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) -4-メチルベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		451

【0985】

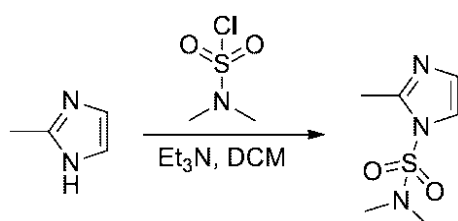
化合物 218 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表 21 中の化合物を調製した。

【表 2 1】

表 2 1

化合物	名称	構造	m/z (ES+) (M+H) ⁺
368	4- (3-フルオロ-1- (4-メチル-3- (2-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		443
369	4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (2-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		439
370	4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (2-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) -3-フルオロアゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル		457

【化 7 7 5】



【0986】

化合物 282. 1 : N, N, 2-トリメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド。ジクロロメタン (100 mL) 中の 2-メチル-1H-イミダゾール (10 g、121.8 mmol) の溶液に、N, N-ジメチルスルファモイルクロリド (14.4 mL、133.7 mmol) 及びトリエチルアミン (34 mL、244.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、10 mL の水で反応停止させ、1 × 50 mL の DCM で抽出した。有機層を 2 × 20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 2) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として 20 g (87%) の表題化合物を得た。

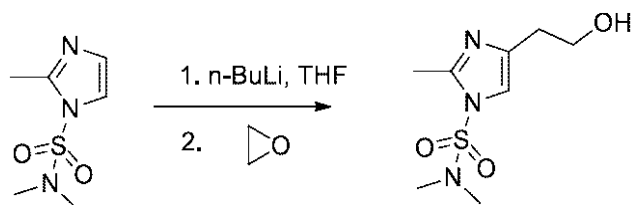
10

20

30

40

【化 7 7 6】



【0 9 8 7】

化合物 282. 2 : 4-(2-ヒドロキシエチル)-N,N,2-トリメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 250 mL の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の N,N,2-トリメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド (化合物 282. 1、6.4 g、33.8 mmol) の溶液を入れた。この後、攪拌しながら、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M) (16.3 mL、40.6 mmol) を -78℃ で滴加した。反応混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。オキシラン (12.1 mL、242.89 mmol) を -30℃ で滴加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、10 mL の水で反応停止させた。水相を 3 × 30 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 3 × 20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として EtOAc : MeOH (40 : 1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として 3.4 g (43%) の表題化合物を得た。

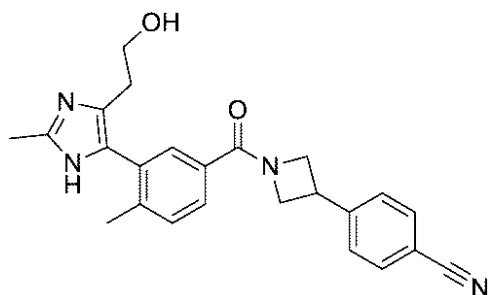
【化 7 7 7】



【0 9 8 8】

化合物 282. 3 : 2-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エタノール。1,4-ジオキサン (30 mL) 中の 4-(2-ヒドロキシエチル)-N,N,2-トリメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド (化合物 282. 2、1 g、4.29 mmol) の溶液に、HCl (6 M、30 mL) を添加した。反応混合物を 85℃ で 4 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。NaHCO₃ (飽和) を用いて、溶液の pH を 7 ~ 8 に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、白色固体として 3 g (粗物) の表題化合物を得た。

【化 7 7 8】

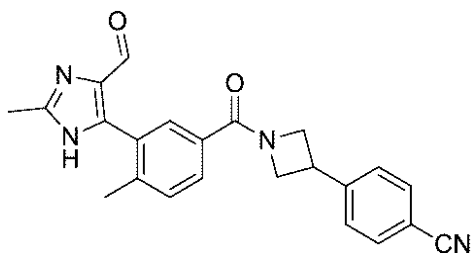


【0 9 8 9】

化合物 282 : 4-(1-(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。2,4-ジメチル-1H-イミダゾールの代わりに 2-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エタノール (化合物 282. 3) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題

化合物を調製した。m/z (ES+) 401 (M+H)⁺。

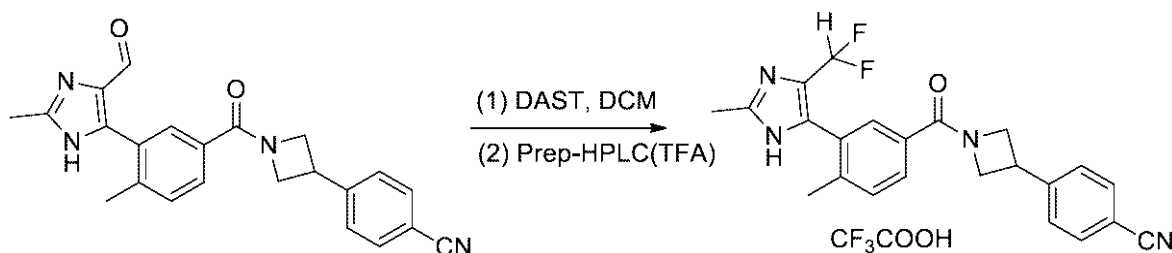
【化779】



【0990】

化合物295.1: 4-(1-(3-(4-(4-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5-ヨード-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール(化合物5.5)の代わりに5-ヨード-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(化合物236.1)を使用したことを除いては、化合物5の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

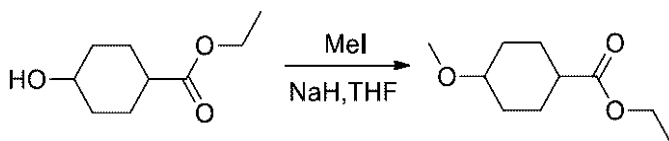
【化780】



【0991】

化合物295.4: 4-(1-(3-(4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。ジクロロメタン(10 mL)中の4-(1-(3-(4-(4-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル(化合物295.1、100 mg、0.26 mmol)の溶液に、DAST(103 μL、0.78 mmol)を-70℃で添加した。反応混合物を室温で5時間撹拌した。重炭酸ナトリウム(飽和)を用いて、溶液のpHを7に調整した。水相を20 mLのジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を3×10 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:20~1:2)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物(100 mg)を、以下の条件の分取HPLCによって精製した(分取HPLC-020): カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム(5 μm、19×100 mm)であり、移動相が水と0.05% TFA及びACN(16.0%、7分で最大30.0%、1分で最大95.0%、1分で16.0%に低下)との相であり、検出器がWaters 2489(254及び220 nm)である。これにより、白色固体として48.7 mg(36%)の表題化合物を得た。m/z (ES+) 407 (M+H)⁺。

【化781】

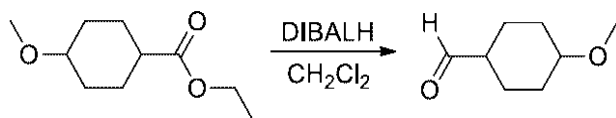


【0992】

化合物300.1: エチル4-メトキシシクロヘキサンカルボキシレート。100 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(20 mL)中のエチル4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボキシレート(1 g、5.81 mmol)の溶液を入れた。水素化ナト

リウム (349 mg、8.72 mmol、60%) を反応物に 0℃ で少量ずつに分けて添加し、次いで、20 分間攪拌した。この後、CH₃I (865 μL、11.6 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、6 mL のブラインで反応停止させ、3 × 40 mL のエーテルで抽出した。合わせた有機層を 2 × 20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、無色油として 800 mg (74%) の表題化合物を得た。

【化 782】



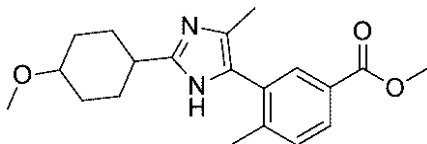
10

【0993】

化合物 300. 2: 4-メトキシシクロヘキサンカルバルデヒド。不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 100 mL の 3 口丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 mL) 中のエチル 4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボキシレート (1.3 g、6.98 mmol) の溶液を入れた。この後、DIBAL-H (ヘキサン中 1 M) (9 mL、9 mmol) を -78℃ で滴加した。反応混合物を -78℃ で 3 時間攪拌し、次いで、10 mL の NH₄Cl (飽和) で反応停止させた。水相を 3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 3 × 50 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、無色油として 1 g (粗物) の表題化合物を得た。

20

【化 783】

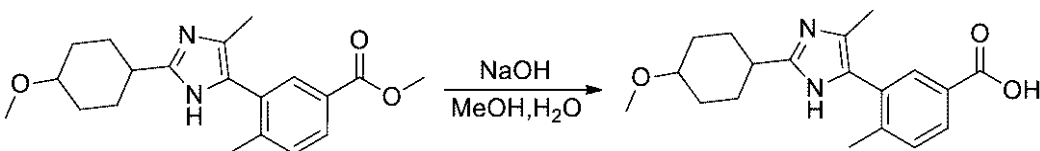


【0994】

化合物 300. 2: メチル 3-(2-(4-メトキシシクロヘキシル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩。シクロプロパンカルバルデヒドの代わりに 4-メトキシシクロヘキサンカルバルデヒド (化合物 300. 2) を使用し、例外のメチル 2, 4-ジメチル-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)安息香酸塩 (化合物 160. 1) の代わりにメチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4) を使用したことを除いては、化合物 160. 3 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

30

【化 784】



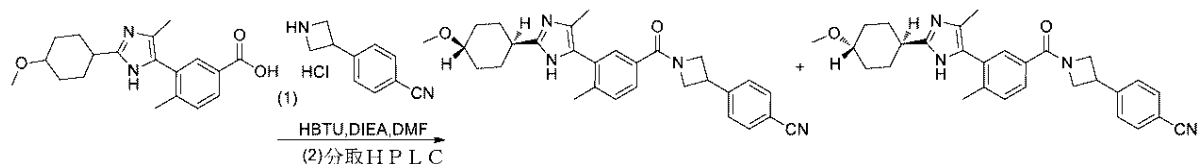
40

【0995】

化合物 300. 3: 3-(2-(4-メトキシシクロヘキシル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸。50 mL の丸底フラスコに、メタノール (4 mL) 中のメチル 3-(2-(4-メトキシシクロヘキシル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 300. 2、150 mg、0.44 mmol) の溶液を入れた。水 (2 mL) 中の NaOH (70 mg、1.75 mmol) の溶液を反応物に添加した。反応混合物を 50℃ で 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。反応混合物を 2 mL の水で希釈した。HCl (2 M) を用いて、溶液の pH を 1 に調整し、減圧下で濃縮した。これにより、淡黄色固体として 240 mg (粗物) の表題化合物を得た。

50

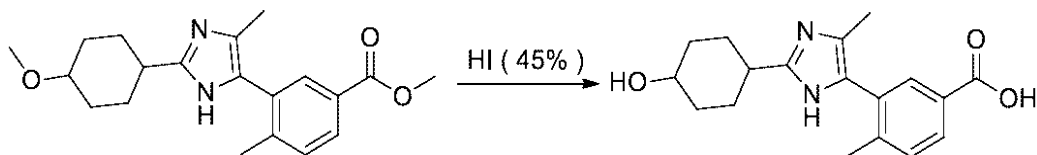
【化 7 8 5】



【0 9 9 6】

化合物 300. A 及び 300. B: 4-(1-(3-(2-(4-メトキシシクロヘキシル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。50 mL の丸底フラスコに、N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 3-(2-(4-メトキシシクロヘキシル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 300. 3、140 mg、0.43 mmol) の溶液を入れた。4-(アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2、82.8 mg、0.43 mmol)、HBTU (242.6 mg、0.64 mmol)、及び DIEA (228 μ L、1.28 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を室温で 1 晩攪拌し、次いで、60 mL の EtOAc で希釈した。有機層を 3 $\times$ 20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物 (150 mg) を、以下の条件の分取 HPLC によって精製した (分取 HPLC-020): カラムが SunFire Prep C18 OBD カラム (5 μ m、19 $\times$ 100 mm) であり、移動相であり、(20.0%、10 分で最大 27.0%、3 分で (254 及び 220 nm) である。これにより、白色固体として 18.4 mg (9%) の化合物 300. A、及び オフホワイト色の固体として 59.2 mg (30%) の化合物 300. B を得た。m/z (ES+) 469 (M+H)⁺。

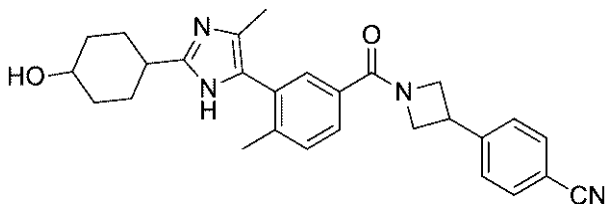
【化 7 8 6】



【0 9 9 7】

化合物 332. 1: 3-(2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸。HI (水中 45%) (3 mL) 中のメチル 3-(2-(4-メトキシシクロヘキシル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩 (化合物 300. 2、300 mg、0.88 mmol) の溶液を 60 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。これにより、茶色油として 500 mg (粗物) の表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【化 7 8 7】

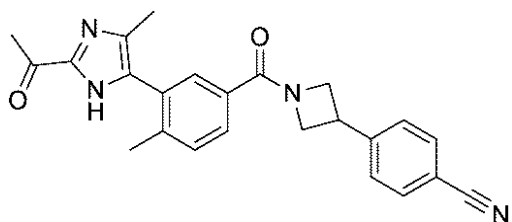


【0 9 9 8】

化合物 332: 4-(3-(3-(2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)シクロブチル)ベンゾニトリル。3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸塩酸塩 (化合物 5. 7) の代わりに 3-(2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物 332. 1)

を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (E S +) 455 (M + H)⁺。

【化 788】



10

【0999】

化合物 355. 1 : 4-(1-(3-(2-(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-methylbenzoyl)azetidin-3-yl)benzoyl)-2,4-dimethyl-1H-imidazole の代わりに 1-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)エタノールを使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 789】



20

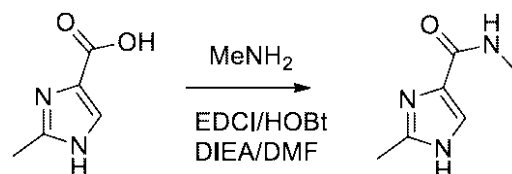
【1000】

化合物 355 : 4-(1-(3-(2-(1,1-ジフルオロエチル)-4-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-methylbenzoyl)azetidin-3-yl)benzoyl)-2,4-dimethyl-1H-imidazole. 不活性窒素雰囲気下でパージ及び維持した 50 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (15 mL) 中の 4-(1-(3-(2-(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-methylbenzoyl)azetidin-3-yl)benzoyl)-2,4-dimethyl-1H-imidazole (化合物 355. 1, 85 mg, 0.21 mmol) の溶液を入れた。この後、DAST (82 μ L, 0.62 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 日間攪拌したが、4 日間にわたりさらに 15 当量の DAST を添加した。次いで、10 mL の水の添加によって、反応物を反応停止させた。水相を 3 $\times$ 50 mL のジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (6 : 1) でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物 (54 mg) を、以下の条件の分取 HPLC によって精製した (分取 HPLC-020) : カラムが SunFire Prep C18 OBD カラム (5 μ m, 19 $\times$ 100 mm) であり、移動相が水と 0.05% TFA 及び MeCN (24.0% MeCN, 5 分で最大 38.0%、1 分で最大 95.0%、1 分で 34.0% に低下) との相であり、検出器が Waters 2489 (254 及び 220 nm) である。これにより、白色固体として 42.8 mg (38%) の表題化合物 (トリフルオロ酢酸塩) を得た。 m/z (E S +) 421 (M + H)⁺。

30

40

【化 790】



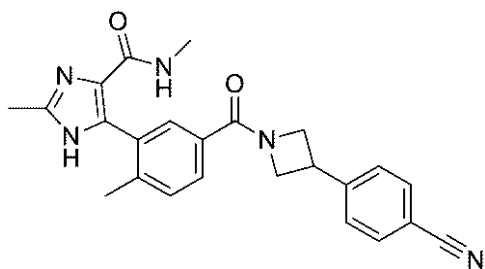
【1001】

化合物 371. 1 : N, 2-ジメチル-1H-imidazol-4-カルボキサミド。2-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid (378 mg, 3 mmol)、EDCI

50

(745 mg、3.9 mmol)、HOBt (253 mg、1.5 mmol)、DIEA (1.6 mL、9 mmol)、及びメチルアミン (THF 中 2 M) (3.6 mL、7.2 mmol) を DMF (10 mL) 中に溶解し、室温で 16 時間攪拌した。DMF の除去後、残渣を乾燥負荷し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; DCM 中 0~10% メタノール及び 1% NH₄OH) によって精製して、280 mg (67%) の表題化合物を得た。m/z (ES+) 140 (M+H)⁺。

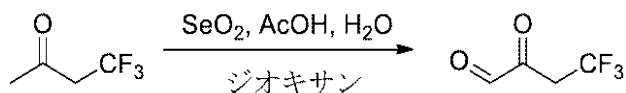
【化 7 9 1】



【 1 0 0 2 】

化合物 371: 5-(5-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-N, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド。2, 4-ジメチル-1H-イミダゾールの代わりに N, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (化合物 371. 1) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 414 (M+H)⁺。

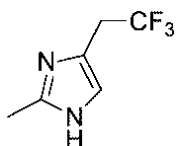
【化 7 9 2】



【 1 0 0 3 】

化合物 349. 1: 4, 4, 4-トリフルオロ-2-オキソブタナール。ジオキサン (25 mL) 中の SeO_2 (4.23 g、38.1 mmol) の溶液に、 $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1 mL/1 mL) を添加した。4, 4, 4-トリフルオロブタン-2-オン (3.81 mL、31.7 mmol) を上述の反応混合物に滴加した。得られた溶液を 100°C で一晩攪拌した。この溶液を、いかなる後処理も精製もさらに行うことなく、次のステップで使用した。

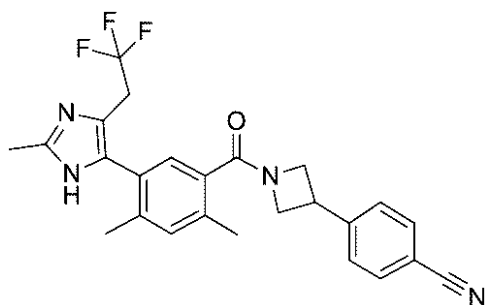
【化 7 9 3】



【 1 0 0 4 】

化合物 349. 2: 2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール。メチルグリオキサールの代わりに4, 4, 4-トリフルオロ-2-オキソブタノール(化合物 349. 1)を使用したことを除いては、化合物 159. 1の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 7 9 4】



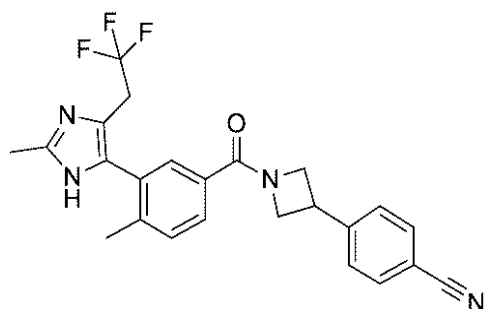
【1 0 0 5】

10

化合物 3 4 9 : 4 - (1 - (2 , 4 - ジメチル - 5 - (2 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。2 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール (化合物 1 5 9 . 1) の代わりに 2 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - イミダゾール (化合物 3 4 9 . 2) を使用したことを除いては、化合物 1 5 9 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 5 3 (M + H) ⁺。

【化 7 9 5】

20



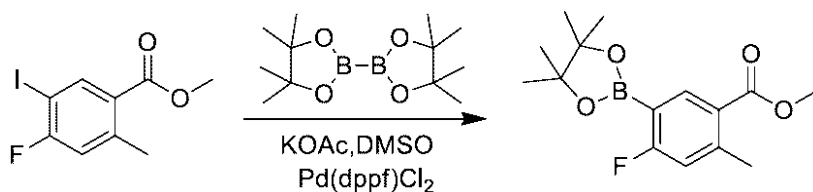
【1 0 0 6】

30

化合物 2 9 6 : 4 - (1 - (4 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル。2 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール (化合物 1 5 9 . 1) の代わりに 2 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - イミダゾール (化合物 3 4 9 . 2) を使用し、メチル 2 , 4 - ジメチル - 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) 安息香酸塩 (化合物 1 6 0 . 1) の代わりにメチル 4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸塩 (化合物 5 . 4) を使用したことを除いては、化合物 1 5 9 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 3 9 (M + H) ⁺。

【化 7 9 6】

40



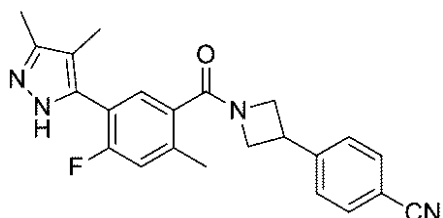
【1 0 0 7】

化合物 3 7 7 . 1 : メチル 4 - フルオロ - 2 - メチル - 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) 安息香酸塩。不活性窒素雰囲気下でページ及び維持した 2 5 0 m L の丸底フラスコに、DMSO (5 0 m L) 中のメチル 4 - フルオロ - 5 - ヨード - 2 - メチル安息香酸塩 (化合物 1 0 1 . 2、5 . 0 4 g、1 7 . 1 m m o l) の溶液を入れた。4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (5 . 2 3 g、

50

20.6 mmol)、KOAc (5.04 g、51.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (2.51 g、3.43 mmol) を反応物に添加した。反応混合物を90℃で2時間攪拌し、次いで、冷却し、300 mLのEtOAcで希釈した。固体を濾過し、濾液を3×30 mLのブライン(飽和)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1/30)でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイト色の固体として3.97 g (79%) の表題化合物を得た。

【化797】



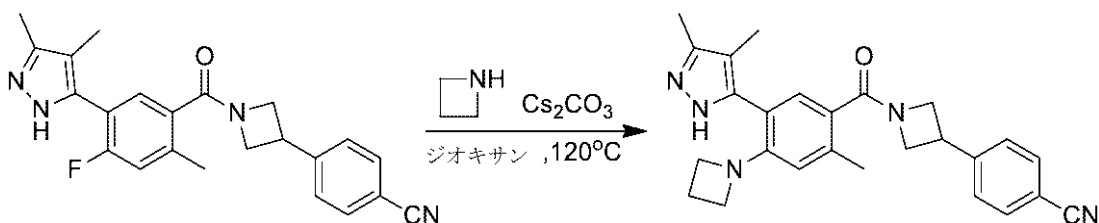
10

【1008】

化合物377.2: 4-(1-(5-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロ-2-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。メチル4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(化合物5.4)の代わりにメチル4-フルオロ-2-メチル-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)安息香酸塩(化合物377.1)を使用したことを除いては、化合物59の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 389 (M+H)⁺。

20

【化798】



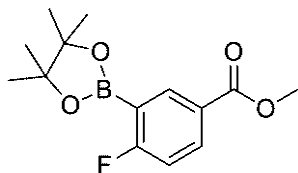
30

【1009】

化合物377.2: 4-(1-(4-(アゼチジン-1-イル)-5-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。5 mLの密閉管に、ジオキササン(3 mL)中の4-(1-(5-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロ-2-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル(化合物377.2、120 mg、0.31 mmol)の溶液を入れた。アゼチジン(833 μL、12.4 mmol)及びCs₂CO₃(1.01 g、3.09 mmol)を反応物に添加した。反応混合物を120℃で20時間攪拌し、次いで、水/氷槽で冷却した。得られた溶液を30 mLのEtOAcで希釈した。有機層を3×20 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物(200 mg)を、以下の条件の分取HPLCによって精製した(分取HPLC-020): カラムがSunFire Prep C18 OBDカラム(5 μm、19×100 mm)であり、移動相が水と10 mmolのNH₄HCO₃及びMeCN(36.0% MeCN、6分で最大50.0%、2分で最大95.0%、1分で36.0%に低下)との相であり、検出器がWaters 2489(254及び220 nm)である。これにより、白色固体として56 mg(43%)の表題化合物を得た。m/z (ES+) 426 (M+H)⁺。

40

【化 7 9 9】

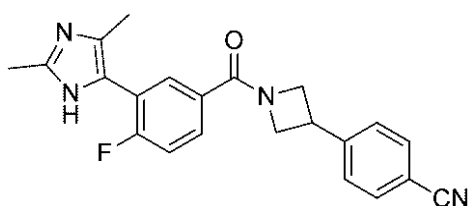


【1 0 1 0】

化合物 376. 1: メチル 4-フルオロ-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)安息香酸塩。メチル 4-フルオロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸塩 (化合物 101. 2) の代わりにメチル 4-フルオロ-3-ヨード安息香酸塩 (化合物 132. 1) を使用したことを除いては、化合物 377. 1 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

10

【化 8 0 0】

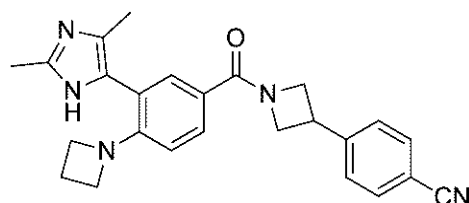


20

【1 0 1 1】

化合物 376. 2: 4-(1-(3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-フルオロベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。メチル 4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩 (化合物 5. 4) の代わりにメチル 4-フルオロ-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)安息香酸塩 (化合物 376. 1) を使用したことを除いては、化合物 5 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。

【化 8 0 1】



30

【1 0 1 2】

化合物 376: 4-(1-(4-(アゼチジン-1-イル)-3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(5-(3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロ-2-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル (化合物 377. 2) の代わりに 4-(1-(3-(2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-フルオロベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル (化合物 376. 2) を使用したことを除いては、化合物 377 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 412 (M+H)⁺。

40

【1 0 1 3】

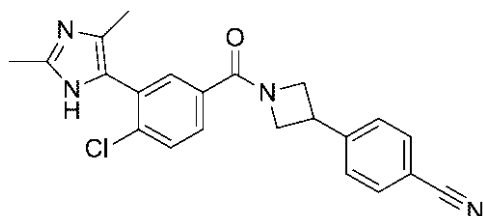
化合物 14、101、375、及び 376 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表 2.2 中の化合物を調製した。

【表 2 2】

表 2 2

化合物	名称	構造	m/z (E S +) (M+ H) ⁺
382	4- (1- (4- (アゼチジン-1-イル) -3- (4-メチル-2- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル		466
383	4- (1- (3- (2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) -4- (3-メチルアゼチジン-1-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル		426
384	4- (1- (3- (2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) -4- (ピロリジン-1-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル		426
385	4- (1- (3- (2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) -4- (3-メトキシピロリジン-1-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル		456

【化 8 0 2】



【1014】

化合物 378: 4- (1- (4-クロロ-3- (2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) ベンゾイル) アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル。4- (ピペリジン-4-イル) ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 1. 2) の代わりに 4- (アゼチジン-3-イル) ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 5. 2) を使用したことを除いては、化合物 50 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 391 (M+H)⁺。

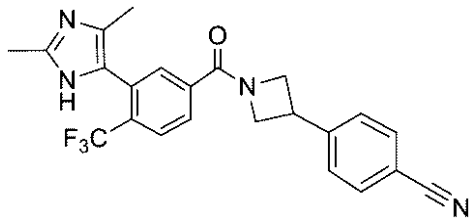
10

20

30

40

【化 8 0 3】

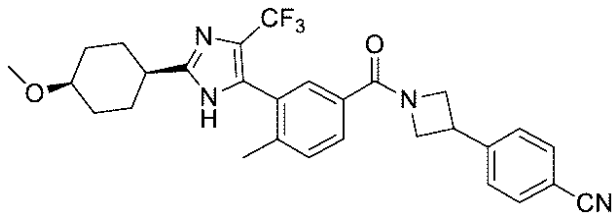


【1 0 1 5】

化合物 3 7 9：4-(1-(3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。化合物 5 0 及び 3 7 8 の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 4 2 5 (M+H)⁺。

10

【化 8 0 4】

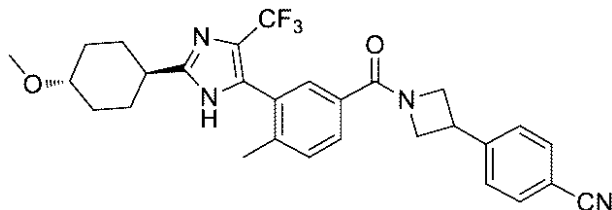


【1 0 1 6】

化合物 3 8 0：4-(1-(3-(2-(*cis*)-4-メトキシシクロヘキシル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。化合物 2 0 2、2 8 7、3 0 0 A、及び 3 0 0 B の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 5 2 3 (M+H)⁺。

20

【化 8 0 5】



30

【1 0 1 7】

化合物 3 8 1：4-(1-(3-(2-(*trans*)-4-メトキシシクロヘキシル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル。化合物 2 0 2、2 8 7、3 0 0 A、及び 3 0 0 B の調製のために使用したものと同様の標準的な化学操作ならびに手順を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 5 2 3 (M+H)⁺。

【1 0 1 8】

上述の手順、ならびに上述の手順と同様の標準的な化学操作及び手順を使用して、以下の表 3 1 中の本開示の化合物を調製した、または調製することができる。

40

【1 0 1 9】

実施例 2

本開示の化合物の活性

抗ウイルス活性

HCV1b レプリコン系を用いて、化合物の抗ウイルス活性を評価した。ET (Luc-u-bi-neo/ET) 細胞株、安定したルシフェラーゼ (Luc) レポーター及び 3 つの細胞培養適応突然変異を有する HCV レプリコンを持つ Huh7 ヒト肝臓癌細胞株を用いて、レプリコンを構築した (Pietschmann, et al (2002) J. Virol. 76:4008-4021)。HCV レプリコン抗ウイルス評価アッセイは

50

、10回の3倍希釈で化合物の効果を試験した。ET株のサブコンフルエント培養物を、細胞の生存率（細胞毒性）または抗ウイルス活性の分析専用の96ウェルプレートにプレートアウトし、翌日、薬物を適切なウェルに添加した。細胞が依然としてサブコンフルエントである場合、72時間後に細胞を処理した。EC₅₀（HCV RNAレプリコンを50%阻害する濃度）、CC₅₀（細胞の生存率を50%減少させる濃度）、及びSI（選択的指数：CC₅₀/EC₅₀）値を決定した。Bright-Glo（商標）Luciferase Assay System（Promega）を用いて、レプリコン誘導Luc活性を測定して、HCV RNAレプリコンレベルを評価した。Cell Titer-Glo（商標）発光細胞生存率アッセイ（Promega）を用いて、細胞の生存率を推定した。選択された化合物のHCV阻害を表31中に開示する。表31中の化合物のいずれも試験した最大濃度で物質の細胞毒性を引き起こさなかった。

10

【1020】

本開示の化合物によるFASNの阻害

FASN生化学活性の決定：FASN酵素をSKBr3細胞から単離した。SKBr3は、FASNを高発現するヒト乳癌細胞株である。FASNがこの細胞株中に約25%の細胞質タンパク質を含むことが推定される。SKBr3細胞をダウンス型ホモジナイザー中で均質化し、次いで、4℃で15分間遠心分離して、粒子状物質を除去した。次いで、上清をタンパク質含有量について分析し、適切な濃度に希釈し、それを用いてFASN活性を測定した。FASNの存在をウェスタンブロット分析により確認した。SKBr3細胞からFASNを単離するための同様の方法が、Teresa, Pら（Clin. Cancer Res. 2009; 15（24）, 7608-7615）に記載されている。

20

【1021】

NADPHの酸化または脂肪酸シタラーゼ反応中に放出されるチオール含有補酵素A（CoA）の量のいずれかを測定することにより、SKBr3細胞抽出物のFASN活性を決定した。色素CPM（7-ジエチルアミノ-3-（4'-マレイミジル-フェニル）-4-メチルクマリン）は、CoAのスルフヒドリル基との反応時にその蛍光発光を増大させるチオール反応基を含有する。Chung C. C. ら（Assay and Drug Development Technologies, 2008, 6（3）, 361-374）に記載の手順によるCoA放出の蛍光測定を使用して、表31に示される生化学的活性を決定した。

30

【1022】

FASN阻害剤は、腫瘍学的効果を有する

実験手順

細胞生存アッセイ：薬物処置のために、PANC-1細胞を、培地（1%または10% FBSを含有するAdvanced MEM）中で1ウェル当たり1.0×10³の濃度で96ウェルプレートに播種した。化合物160、161、242、または164の連続3倍希釈をDMSO中で調製し、アッセイ溶液への添加のためにAdvanced MEM中で1:10にさらに希釈した。細胞のプレートから24時間後、advanced MEMで希釈した化合物を添加して、1ウェル当たり100μlの最終反応体積を作製した。アッセイウェルにおける最終薬物濃度は、10,000、3,300、1,100、370、123、41、14、5、及び0nmol/Lであった。化合物の添加から10日後、各薬物濃度でアッセイを三重に行った。製造業者の取扱説明書に従ってCell Titer-Gloアッセイ（Promega）を用いて、生存細胞の数を測定した。1ウェル当たりの光度を決定し、薬物濃度に対するシグナル強度を分析した。各FASN阻害剤については、最大シグナルの50%阻害をもたらす薬物の濃度を決定し、この値をIC₅₀として報告した。

40

【1023】

異種移植片の腫瘍成長阻害有効性研究：異種移植片の腫瘍発達及び薬物処置について、8~9週齢の雌BALB/cヌードマウスに、0.1mLのPBS中のPANC-1腫瘍細胞（5×10⁶）を、右脇腹から皮下接種した。腫瘍細胞接種日を0日目として示す。

50

平均腫瘍サイズが 149 mm^3 に達したとき（15日目）に、薬物処置を開始した。担腫瘍マウス（1群当たり $n=10$ ）への薬物投与は、以下のレジメンに従った：化合物161は 30 または 60 mg/kg を1日1回（Qd）投与、化合物242は 30 または 60 mg/kg を1日1回（Qd）投与、C75（トランス-4-メチレン-2-オクチル-5-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボン酸）は 30 mg/kg を5日毎に1回（Q5d）投与、ゲムシタピンは 40 mg/kg を3日毎に1回（Q3d）投与。C75の投与量は、薬物誘発性の体重減少及び毒性のため、第1の投与後、5日毎に1回、 20 mg/kg に低減された。マウスを、それらの腫瘍容積に基づいたランダム化ブロック設計を用いて、処置群に割り当てた。これにより、すべての群が処置開始時に同程度であることを確実にした。腫瘍サイズを、週2回、キャリパーを用いて二次元で測定し、その容積を、式： $V=0.5a \times b^2$ （ a 及び b はそれぞれ、腫瘍の長直径及び短直径であった）を用いて、 mm^3 で示した。この研究は、腫瘍接種から32日目の1日1回の18回目の投与から6時間後に終了した。ビヒクル処置群と比較した薬物処置群における処置開始時の腫瘍サイズと比較した腫瘍成長のパーセンテージとして、腫瘍成長阻害（TGI）を算出した。マンホイットニーU検定を用いて、薬物処置群とビヒクル処置群との間の平均腫瘍サイズの統計的有意性を評価した。

【1024】

結果

FASN阻害は、腫瘍細胞成長を阻害し、細胞死を誘発する：腫瘍細胞生存におけるFASN阻害の効果について試験するために、膵臓腫瘍細胞株（PANC-1）を複数のFASN阻害剤で処理し、9つの時点の投与反応の細胞生存アッセイから IC_{50} 値を決定した。FASN阻害剤化合物を腫瘍細胞に添加してから10日後に、細胞生存の IC_{50} 値を決定した（表23）。FASN細胞生存の IC_{50} 値は、パルミチン酸合成及びHCVレプリコンアッセイにおいて、これまでに決定したFASN生化学的及び細胞に基づいた IC_{50} 値と一致した。表現型（細胞生存）及び機能的（パルミチン酸合成）アッセイにおける IC_{50} 値のアライメントは、FASN阻害剤処置により誘発した腫瘍細胞死がFASN阻害の直接的な結果であることを示す。

【表23-001】

表23. FASN阻害剤のインビトロ細胞アッセイの IC_{50} 値

処置	生存 PANC-1 (nM)	HCV HeLa (nM)	パルミチン酸 塩 HeLa (nM)	FASN 生化学的 (nM)
化合物160	16^a	7	24	17
化合物161	112^a	34	51	32

【表23-002】

処置	生存 PANC-1 (nM)	HCV HeLa (nM)	パルミチン酸 塩 HeLa (nM)	FASN 生化学的 (nM)
化合物242	42^b	77	74	42
化合物164	1.2^b	2	27	19

a - 10%FBSを含むAdvanced MEM細胞培地

b - 1%FBSを含むAdvanced MEM細胞培地

【1025】

FASN阻害は、インビボ異種移植片腫瘍成長を阻害する：インビボでの腫瘍成長におけるFASN阻害の効果について試験するために、PANC-1の異種移植片腫瘍を、雌BALB/cヌードマウスに皮下接種した。異種移植片腫瘍が平均 149 mm^3 まで成長

したときに（腫瘍細胞接種から15日後）、薬物処置を、3-V Biosciences可逆的FASN阻害剤（化合物161もしくは242）または対照化合物（C75もしくはゲムシタビン）で開始して、PANC-1の異種移植片腫瘍モデルにおける異なる化合物の腫瘍成長阻害活性を決定した。薬物処置群は、1群当たり10匹の担腫瘍マウスから成った。FASN阻害剤である化合物161及び242は両方とも、用量反応性様式において腫瘍成長を示した。1日1回18日間の60mg/kgでの化合物161の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、52%の腫瘍成長阻害をもたらした。1日1回18日間の100mg/kgでの化合物242の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、57%の腫瘍成長阻害をもたらした（表24及び25）。1日1回、化合物161及び242の30mg/kgの投与は、それぞれ、31%及び19%の腫瘍成長阻害をもたらした。可逆的なFASN阻害剤対照化合物であるC75は、初めは、5日毎に1回、30mg/kgで投与されたが、この化合物の毒性により、5日毎に1回、20mg/kgへの投与量の調節を必要とした。18日後（3投与量）のC75処置群は、65%の腫瘍成長阻害を示した。C75処置群の10匹のマウスのうちの6匹が、18日間の研究中、C75関連の毒性により死んだ。ゲムシタビンで処置したPANC-1の担腫瘍マウス（3日毎に1回、40mg/kg）は、96パーセントの腫瘍成長阻害を示した。化合物161及び242、C75、及びゲムシタビンによって誘発された腫瘍成長阻害は、ビヒクル処置マウスと比較して、統計的に有意であった。この研究からの結果は、3-V Biosciencesで発見された可逆的FASN阻害剤がPANC-1の異種移植片の担腫瘍マウスにおいて良好な耐容性を示し、単剤癌治療薬として阻害剤の1日1回の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、統計的に有意な腫瘍成長阻害と関連することを示す。投与レベル、スケジュールを研究し、及び既存の標準的処置の化学療法と組み合わせたさらなる研究が追求される。

【1026】

腫瘍容積

異なる時点での各処置群の腫瘍サイズを表24に示す。

【表24】

表24. 異なる処置群における平均腫瘍サイズ

処置	腫瘍容積 (mm ³) ^a					
	15	19	22	26	29	32
化合物161 (30mg/kg)	150±13	159±10	211±17	297±31	379±53	479±69
化合物161 (60mg/kg)	150±13	178±23	213±32	207±33	261±51	413±83
化合物242 (30mg/kg)	149±12	219±24	240±18	304±21	394±24	543±38
化合物242 (100mg/kg)	149±13	157±15	187±22	247±29	300±39	378±59
C75 (30/20mg/kg)	150±15	164±22	156±26	213±43	367±77	403±83
ゲムシタビン (40mg/kg)	149±12	144±16	152±14	177±20	172±21	165±27
ビヒクル1 (0.5% CMC)	148±11	200±23	242±32	423±57	491±57	638±108
ビヒクル2 (20%DMSO、80%PB S)	146±11	212±11	277±18	409±18	474±24	614±29

注記：a. 平均±標準誤差。

【1027】

腫瘍成長阻害

研究終了時（３２日目）における各処置群の腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）及び統計的分析を表２５に要約する。

【表２５－００１】

表２５．皮下ＰＡＮＣ－１ヒト膵臓癌異種移植片モデルの処置における単剤として化合物１６１及び２４２の抗腫瘍活性

処置	TGI対ビ ヒクル１ (%)	P値 対ビヒクル １	TGI対ビヒ クル２ (%)	P値 対ビヒクル２
化合物１６１（３０ｍｇ／ｋｇ）	３１	０．３１０	２９	０．０５２
化合物１６１（６０ｍｇ／ｋｇ）	５２	０．１８８	５１	０．０１４
化合物２４２（３０ｍｇ／ｋｇ）	１９	０．９５０	１６	０．２４４

【表２５－００２】

処置	TGI対ビ ヒクル１ (%)	P値 対ビヒクル １	TGI対ビヒ クル２ (%)	P値 対ビヒクル２
化合物２４２（１００ｍｇ／ｋｇ）	５７	０．０４３	５６	０．００２
C75（３０／２０ｍｇ／ｋｇ）	６５	０．０２４	６４	０．００２
ゲムシタビン（４０ｍｇ／ｋｇ）	９６	< ０．００ １	９６	< ０．００１
ビヒクル１（０．５％CMC）	—	—	—	１．０００
ビヒクル２（２０％DMSO、 ８０％PBS）	—	１．０００	—	—

【１０２８】

併用療法に有用なFASN阻害剤

実験手順

異種移植片の腫瘍発達及び薬物処置について、６～７週齢の雌BALB／cヌードマウスに、０．１ｍＬのPBS中のPANC－１、CALU－６、OVCAR－８、またはCOLO－２０５腫瘍細胞（ 5×10^6 ）を、右脇腹から皮下接種した。腫瘍細胞接種日を０日目として示す。接種後、動物を、罹患率及び死亡率について毎日確認した。日常的モニタリング時に、動物を、腫瘍成長及び処置が及ぼすあらゆる効果、例えば、運動性等の正常な挙動、食餌及び水の目視的消費、体重増加／減少（体重を週２回測定した）、目やに／毛のもつれ（eye／hair m a t t i n g）、及び任意の他の異常徴候について確認した。化合物２４２、本研究に含まれる腫瘍型における標準的な処置の化学療法薬剤、または化合物２４２と標準的な処置の薬剤との併用処置による薬物処置を、平均腫瘍サイズが約 140 mm^3 に達したときに開始した。担腫瘍マウスへの薬物投与は、表２６の通りであった。マウスを、それらの腫瘍容積に基づいたランダム化ブロック設計を用いて、処置群に割り当てた。これにより、すべての群が処置開始時に同程度であることを確実にした。腫瘍サイズを、週２回、キャリパーを用いて二次元で測定し、その容積を、式： $V = 0.5 * (a * b^2)$ （ a 及び b はそれぞれ、腫瘍の長直径及び短直径であった）を用いて、 mm^3 で示した。この研究は、処置開始から１７～２８日後の最後の投与から６時間後に終了した。ビヒクル処置群と比較した薬物処置群における処置開始時の腫瘍サイズと比較した腫瘍成長のパーセンテージとして、腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）を算出した。

マンホイットニーU検定を用いて、薬物処置群とビヒクル処置群との間の平均腫瘍サイズの統計的有意性を評価した。

【表 2 6】

表 2 6. 研究設計

群	数	処置	投与量 (mg / kg)	投与経路	スケジュール
1	10	ビヒクル (0.5%CMC / 0.9%NS)	—	経口投与 / 腹腔内投与	1日1回 / 3日毎に1回または4日毎に1回
2	10	化合物 2 4 2	30	経口投与	1日1回
3	10	化合物 2 4 2	60	経口投与	1日1回
4	10	化合物 2 4 2	100	経口投与	1日1回
5	10	化合物 2 4 2 + 化学療法薬剤	60 / 10	経口投与 / 腹腔内投与	1日1回 / 3日毎に1回または4日毎に1回
6	10	化学療法薬剤	10	腹腔内投与	3日毎に1回または4日毎に1回

【1029】

結果

パクリタキセルを用いたCALU-6の肺腫瘍モデル

インビボでの卵巣腫瘍成長における、単剤として及びパクリタキセルと組み合わせたFASN阻害の効果について試験するために、CALU-6の異種移植片腫瘍を、雌BALB / cヌードマウスに皮下接種した。異種移植片腫瘍が、平均149mm³まで成長したときに（腫瘍細胞接種から8日後）、薬物処置を化合物242で開始した。この研究は、処置の開始から21日後に終了した。4日毎に1回、10mg / kgのパクリタキセルと組み合わせて、1日1回60mg / kgでの化合物242の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、83%の腫瘍退縮（183%の腫瘍成長阻害）をもたらした（p < 0.0001）。研究終了時に、10の腫瘍のうちの5つが化合物242 / パクリタキセルの併用処置群において検出不能であった。4日毎に1回の10mg / kgの同じ投与量での単剤としてのパクリタキセルの投与より、63%の腫瘍成長阻害がもたらされた（p = 0.0001）。大いに改善された腫瘍成長阻害が、化合物242と比較して、化合物242 / パクリタキセルの併用群において観察され、パクリタキセルの単剤活性は、統計的に有意であった（p値 < 0.0001）。30、60、または100mg / kgで1日1回の21日間単剤としての化合物242の投与より、ビヒクル処置マウスと比較して、軽度の有意ではない腫瘍成長阻害がもたらされ、この腫瘍成長阻害は、異なる投与群において0～19%の範囲に及んだ。

【表 27】

表 27. 処置群のCALU-6の腫瘍成長阻害及び統計的分析

処置	TGI 対 ビヒクル 1 (%)	p 値	体重変化 (%)	血漿 化合物 24 2 (ng/ mL) 2	腫瘍 化合物 24 2 (ng/ g) 2
化合物 242 (30mg/k	19	0.42	9.4	3088	2106
化合物 242 (60mg/k	14	0.72	11.7	6799	5006
化合物 242 (100mg/k	0	0.88	8.0	8699	8031
化合物 242+パクリタキセル	183 ³	<0.0	1.7	8651	4628
パクリタキセル	63	0.00	3.5	—	—
ビヒクル	—	1.00	11.3	—	—
		0			

¹処置開始から21日目²最終投与から6時間後³化合物 242+パクリタキセル対パクリタキセル: $p < 0.0001$

【1030】

マウス血漿及び異種移植片腫瘍における化合物 242 の濃度は、最終投与量の投与から 6 時間後に決定した(表 27)。化合物 242 の血漿濃度は、投与量が 30、60、及び 100mg/kg の単剤群において、それぞれ、3088、6799、及び 8699ng/mL であった。化合物 242 の対応する腫瘍濃度は、それぞれ、2106、5006、及び 8031ng/g であった。60mg/kg の化合物 242+パクリタキセルの併用群は、60mg/kg の化合物 242 の単剤群と比較して、同程度の化合物 242 の血漿濃度及び腫瘍濃度を有した。

【1031】

単剤または併用剤として、化合物 242 による処置を受けた担腫瘍マウスにおける体重変化は、ビヒクル処置マウスにおいて観察された体重変化と同程度であった(表 27)。投与から 21 日後に、体重増加がすべての群において観察された。化合物 242+パクリタキセルの併用処置群は、1.7% の体重増加を示した。この研究からの結果は、化合物 242 による FASN 阻害が、単剤または併用剤として、CALU-6 の異種移植片の担腫瘍マウスにおいて良好な耐容性を示し、パクリタキセルと組み合わせた化合物 242 の 1 日 1 回の投与が、単剤のパクリタキセル処置と比較して、腫瘍退縮及び相乗的な腫瘍成長阻害と関連することを示す。

【1032】

パクリタキセルを用いた OVCAR-8 の卵巣腫瘍モデル

インビボでの卵巣腫瘍成長における、単剤として及びパクリタキセルと組み合わせた FASN 阻害の効果について試験するために、OVCAR-8 の異種移植片腫瘍を、雌 BALB/c ノードマウスに皮下接種した。異種移植片腫瘍が、平均 145mm³ まで成長したときに(腫瘍細胞接種から 11 日後)、薬物処置を化合物 242 で開始した。この研究は、処置の開始から 28 日後に終了した。21 日後、ビヒクルで処置した腫瘍のさらなる成長がなく、むしろ、ビヒクルで処置した腫瘍サイズは、処置から 21 日目~28 日目の間に退縮した。したがって、すべての処置群における 21 日目の腫瘍測定を、分析及び報告のために使用した。1 日 1 回 30、60、または 100mg/kg での化合物 242 の投与が、ビヒクル処置と比較して、有意な腫瘍成長阻害をもたらした。TGI 値は、用量反応関係を示し、投与から 21 日後に、30、60、または 100mg/kg の投与群において、それぞれ、46、59、及び 74% であった(図 2、表 28)。4 日毎に 1 回、10mg/kg のパクリタキセルと組み合わせて、1 日 1 回 60mg/kg での化合物 242 の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、30% の腫瘍退縮(130% の腫瘍成長阻害)をもたらした($p < 0.0001$)。4 日毎に 1 回の 10mg/kg の同じ投与量での単剤としてのパクリタキセルの投与により、83% の腫瘍成長阻害がもたらされた(

10

20

30

40

50

$p = 0.0001$ ）。改善された腫瘍成長阻害が、化合物 242 と比較して、化合物 242 / パクリタキセルの併用群において観察され、パクリタキセルの単剤活性は、統計的に有意であった (p 値 = 0.0089)。

【表 28】

表 28. 処置群の OVCAR-8 の腫瘍成長阻害及び統計的分析

処置	TGI 対 ビヒクル ¹ (%)	p 値	体重変化 (%)	血漿 化合物 24 2 (ng/ mL) ²	腫瘍化合物 242 (ng/ g) ²
化合物 242 (30 mg/k	46	0.02	3.5	155	171
化合物 242 (60 mg/k	59	0.00	4.6	5611	3402
化合物 242 (100 mg/ kg)	74	0.00 52	4.7	6222	3660
化合物 242 + パクリタキセ	130 ³	<0.0	3.2	4453	3142
パクリタキセル	83	0.00	-0.9	—	—
ビヒクル	—	1.00 0	1.4	—	—

¹ 処置開始から 21 日目

² 最終投与から 6 時間後

³ 化合物 242 + パクリタキセル対パクリタキセル: $p = 0.0089$

【1033】

マウス血漿及び異種移植片腫瘍における化合物 242 の濃度は、最終投与量の投与から 6 時間後に決定した (表 28)。化合物 242 の血漿濃度は、投与量が 30、60、及び 100 mg/kg の単剤群において、それぞれ、155、5611、及び 6222 ng/ml であった。化合物 242 の対応する腫瘍濃度は、それぞれ、171、3402、及び 3660 ng/g であった。60 mg/kg の化合物 242 + パクリタキセルの併用群は、60 mg/kg の化合物 242 の単剤群と比較して、同程度の化合物 242 の血漿濃度及び腫瘍濃度を有した。

【1034】

単剤または併用剤として、化合物 242 による処置を受けた担腫瘍マウスにおける体重変化は、ビヒクル処置マウスにおいて観察された体重変化と同程度であった (表 28)。投与から 28 日後に、体重増加が 1 つの群を除くすべての群において観察された。化合物 242 + パクリタキセルの併用処置群は、0.9% のごくわずかな体重減少を示した。この研究からの結果は、化合物 242 による FASN 阻害が、単剤または併用剤として、OVCAR-8 の異種移植片の担腫瘍マウスにおいて良好な耐容性を示し、さらに、単剤としてまたはパクリタキセルと組み合わせた化合物 242 の 1 日 1 回の投与が、有意な腫瘍成長阻害と関連することを示す。パクリタキセルの腫瘍退縮とともに、単剤のパクリタキセル処置と比較したさらなる腫瘍成長阻害が観察された。

【1035】

ゲムシタビンを用いた PANC-1 の膵臓腫瘍モデル

インビボでの膵臓腫瘍成長における、ゲムシタビンと組み合わせた FASN 阻害の効果について試験するために、PANC-1 の異種移植片腫瘍を、雌 BALB/c ノードマウスに皮下接種した。異種移植片腫瘍が、平均 141 mm³ まで成長したときに (腫瘍細胞接種から 15 日後)、薬物処置を化合物 242 で開始した。ゲムシタビンと組み合わせた 30 または 60 mg/kg での化合物 242 の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、それぞれ、35 及び 47 パーセントの腫瘍成長阻害を示した (図 3、表 29)。単剤として 10 mg/kg の同じ投与量で投与したゲムシタビンは、31% の腫瘍成長阻害をもたらした。ゲムシタビンと組み合わせた 60 mg/kg の化合物 242 により、または単剤

としてゲムシタビンにより処置された群において観察された腫瘍成長阻害は、ビヒクル処置マウスと比較して、統計的に有意であり、p 値がそれぞれ、0.001未満及び0.01未満であった。ゲムシタビンと組み合わせた化合物242のより強い抗腫瘍活性は、単剤としてのゲムシタビンの活性と比較して、統計的有意性に達しなかった（ $P=0.260$ ）。単剤として1日1回18日間の30または60mg/kgでの化合物242の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、それぞれ、9及び17%の腫瘍成長阻害をもたらした。

【表29】

表29. 処置群のPANC-1の腫瘍成長阻害及び統計的分析

処置	TGI対 ビヒクル (%)	P値	体重変化 (%)	血漿 化合物24 2 (ng/ mL) ¹	腫瘍 化合物2 42 (ng/ g) ¹
化合物242 (30mg/kg)	9	0.23	-4.5	755	45
化合物242 (60mg/kg)	17	0.56	-4.9	1945	13
化合物242+ゲムシタビン (30/10mg/kg)	35	0.12 20	-7.7	745	38 8
化合物242+ゲムシタビン (60/10mg/kg)	47	0.00 15	-11.9	4593	41 33
ゲムシタビン	31	0.00	-5.5	—	—
ビヒクル	—	1.00	-4.2	—	—
		0			

¹最終投与から6時間後

【1036】

マウス血漿及び異種移植片腫瘍における化合物242の濃度は、最終投与量の投与から6時間後に決定した（表29）。化合物242の血漿濃度は、投与量が30及び60mg/kgの単剤群において、それぞれ、755及び1945ng/mlであった。化合物242の対応する腫瘍濃度は、それぞれ、459及び1387ng/gであった。30mg/kgの化合物242+ゲムシタビンの併用群において、化合物242の血漿濃度及び腫瘍濃度は、30mg/kgの化合物242の単剤群において観察された濃度と同程度であった。60mg/kgの化合物242+ゲムシタビンの併用群は、化合物242の単剤群と比較して、化合物242の血漿濃度及び腫瘍濃度を上昇させた（それぞれ、4593ng/mL及び4133ng/g）。

【1037】

体重変化は、ゲムシタビンのみで処置したマウスにおいて観察された体重変化と比較した場合、化合物242による処置を受けた担腫瘍マウスと同程度であった（表29）。化合物242とゲムシタビンとの組み合わせは、良好な耐容性を示した。併用処置群における体重減少は、30mg/kg及び60mg/kgの併用群において、それぞれ、7.7%及び11.9%の値を有する化合物242に関して用量依存的であった。この研究からの結果は、化合物242によるFASN阻害が、単剤または併用剤として、PANC-1の異種移植片担腫瘍マウスにおいて良好な耐容性を示し、さらに、ゲムシタビンと組み合わせた阻害剤の1日1回の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、統計的に有意な腫瘍成長阻害と関連することを示す。化合物242とゲムシタビンの組み合わせによる抗腫瘍成長有効性は、単剤としてゲムシタビンで観察された有効性と同程度であったか、またはそれよりもやや良好であった（統計的優位性を持たない）。

【1038】

イリノテカンを用いたCOLO-205の結腸腫瘍モデル

インビボでの結腸腫瘍成長における、単剤として及びイリノテカンと組み合わせたFASN阻害の効果について試験するために、C O L O - 2 0 5 の異種移植片腫瘍を、雌BALB/cヌードマウスに皮下接種した。異種移植片腫瘍が、平均136mm³まで成長したときに（腫瘍細胞接種から7日後）、薬物処置を、単剤としてまたは現行の結腸癌の標準的な処置の化学療法薬剤化合物のイリノテカンと組み合わせて加工物242で開始した。4日毎に1回、10mg/kgのイリノテカンと組み合わせた、1日1回60mg/kgで20日間の化合物242の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、77%の腫瘍成長阻害をもたらした（ $P < 0.0001$ ）（図4、表30）。4日毎に1回、10mg/kgの同じ投与量で単剤として投与されたイリノテカンは、57%の腫瘍成長阻害をもたらした（ $P = 0.0015$ ）。改善された腫瘍成長阻害が、化合物242と比較して、化合物242/イリノテカンの併用群において観察され、イリノテカンの単剤活性は、相加であった（ p 値=0.0522）。30、60、または100mg/kgでの1日1回20日間単剤としての化合物242の投与が、ビヒクル処置マウスと比較して、軽度の有意ではない腫瘍成長阻害をもたらし、この腫瘍成長阻害は、30mg/kgの投与群では6%から100mg/kgの投与群では18%の範囲に及んだ。

【表30】

表30. 処置群のC O L O - 2 0 5 の腫瘍成長阻害及び統計的分析

処置	TGI 対ビ クル (%)	p 値	体重変化 (%)	血漿 化合物24 2 (ng/ mL) ¹	腫瘍 化合物2 42 (n g/g) ₁
化合物242 (30mg/kg)	6	0.56	-11.2	2365	180
化合物242 (60mg/kg)	15	0.21	-10.6	9349	942
化合物242 (100mg/kg)	18	0.24	-12.0	13512	123
化合物242+イリノテカ	77 ²	<0.0	-8.4	10854	913
イリノテカン	57	0.00	-10.2	—	—
ビヒクル	—	1.00	-8.5	—	—
		0			

¹最終投与から6時間後

²化合物242+イリノテカン対イリノテカン： $p = 0.0522$

【1039】

マウス血漿及び異種移植片腫瘍における化合物242の濃度は、最終投与量の投与から6時間後に決定した（表30）。化合物242の血漿濃度は、投与量が30、60、及び100mg/kgの単剤群において、それぞれ、2365、9349、及び13,512ng/mLであった。化合物242の対応する腫瘍濃度は、それぞれ、1807、9428、及び12,314ng/gであった。60mg/kgの化合物242+イリノテカンの併用群は、60mg/kgの化合物242の単剤群と比較して、同程度の化合物242の血漿濃度及び腫瘍濃度を有した。

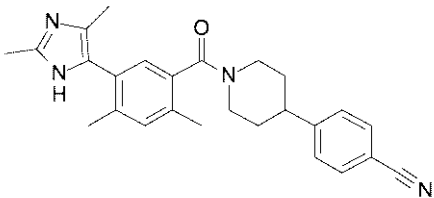
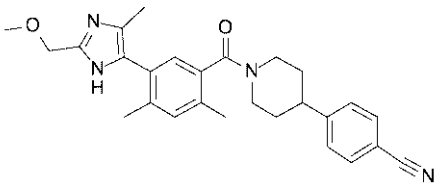
【1040】

単剤または併用剤として、化合物242による処置を受けた担腫瘍マウスにおける体重変化は、ビヒクル処置マウスにおいて観察された体重変化と同程度であった（表30）。8.5%の体重減少が、化合物242及び/またはイリノテカン処置群におけるマウスの8.4~12.0%の減少と比較して、ビヒクル処置マウスにおいて観察された。化合物242/イリノテカンの併用処置群において、体重減少は、単剤イリノテカン群における10.2%と比較して、8.4%であった。この研究からの結果は、化合物242によるFASN阻害が、単剤または併用剤として、C O L O - 2 0 5 の異種移植片担腫瘍マウスにおいて良好な耐容性を示し、さらに、イリノテカンと組み合わせた化合物242の1日

1回の投与が、単剤イリノテカン処置マウスと比較して、相加的な腫瘍成長阻害と関連することを示す。

【表 3 1 - 0 0 1】

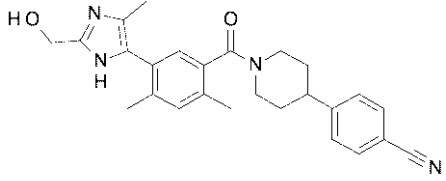
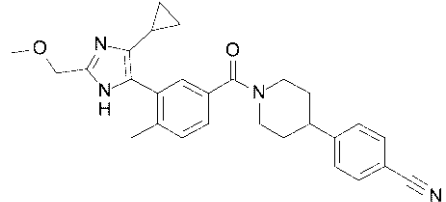
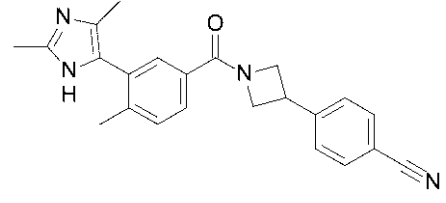
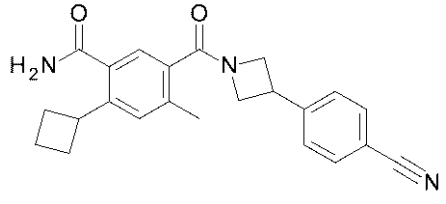
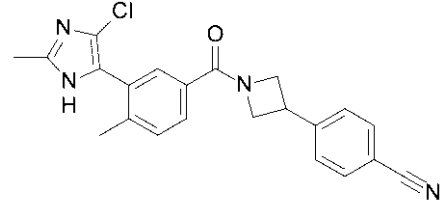
表 3 1. 本開示の化合物。

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1	0. 0 2 4	0. 0 2 7
	2	0. 0 4 1	0. 0 3 7

10

20

【表 3 1 - 0 0 2】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	3	0. 0 3 2	0. 0 6 8
	4	0. 0 5 3	0. 0 8 1
	5	0. 0 1 0	0. 0 0 9
	6	0. 1 0 5	0. 0 8 6
	7	0. 0 0 6	0. 0 0 3

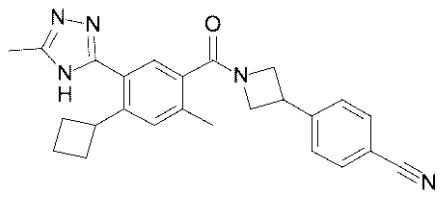
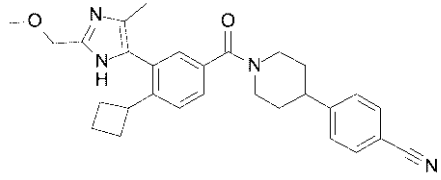
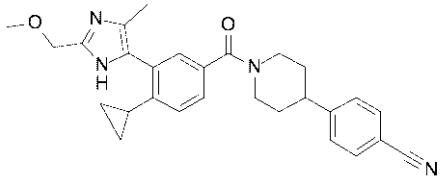
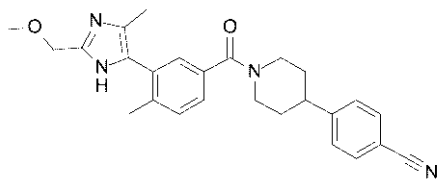
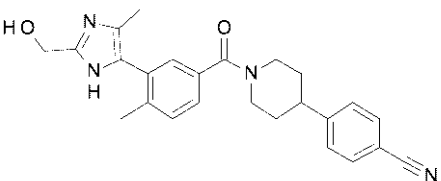
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 0 3】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T1 b EC 50 (μ M)
	8	0. 0 4 0	0. 0 5 0
	9	0. 0 2 5	0. 0 3 0
	1 0	0. 0 2 7	0. 0 3 0
	1 1	0. 0 3 6	0. 0 4 4
	1 2	0. 0 3 6	0. 1 6 0

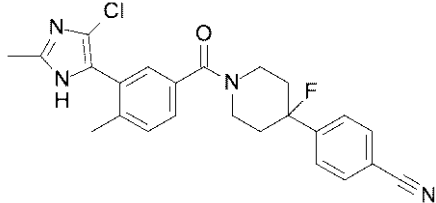
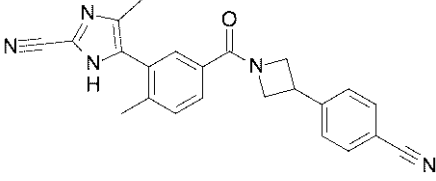
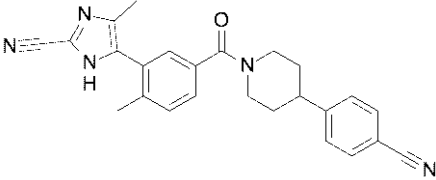
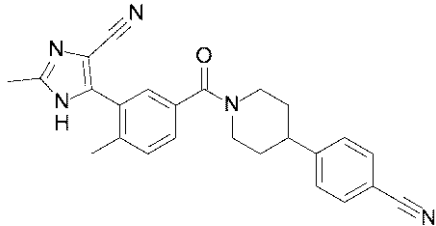
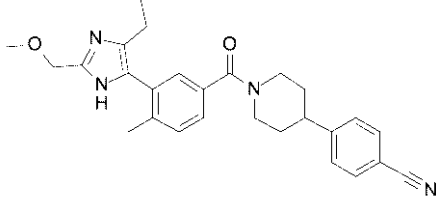
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 0 4】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1 3	0. 0 0 6	0. 0 0 5
	1 4	0. 0 2 7	0. 0 3 1
	1 5	0. 0 2 6	0. 0 2 2
	1 6	0. 0 1 8	0. 0 1 3
	1 7	0. 0 4 5	0. 0 8 1

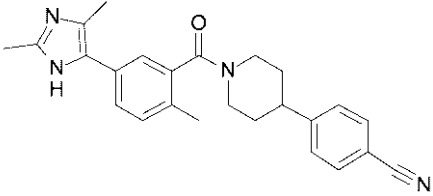
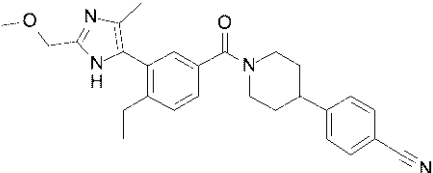
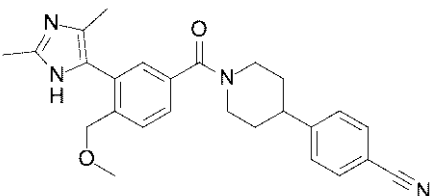
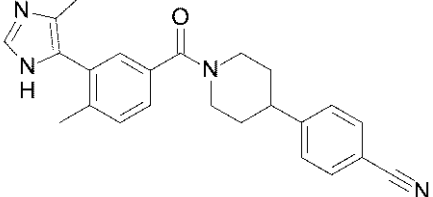
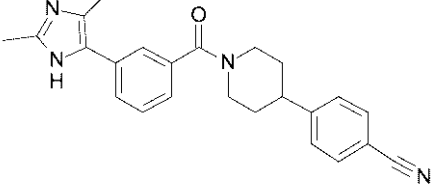
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 0 5】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	18	0.540	
	19	0.030	0.042
	20	0.165	0.130
	21	0.207	0.390
	22	1.690	2.220

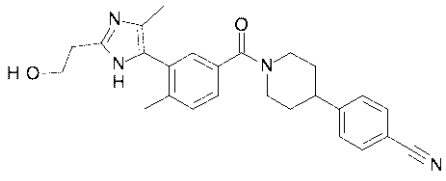
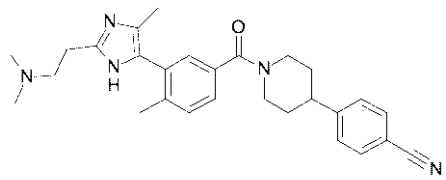
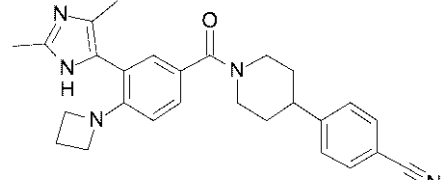
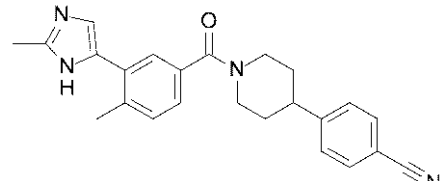
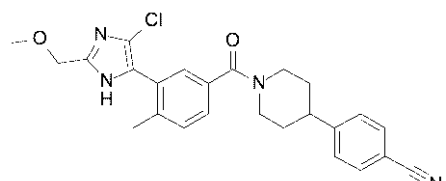
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 0 6】

構造	化合物	Hu FA SN IC 5 0 (μ M)	HCV G T 1 b EC 5 0 (μ M)
	2 3	0. 0 2 9	0. 0 9 3
	2 4	0. 0 4 1	0. 0 9 7
	2 5		0. 0 1 9
	2 6	0. 2 4 5	
	2 7	0. 0 0 9	0. 0 0 5

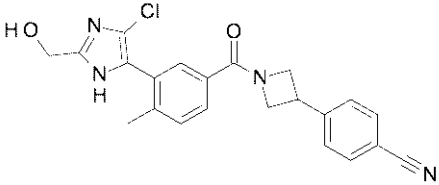
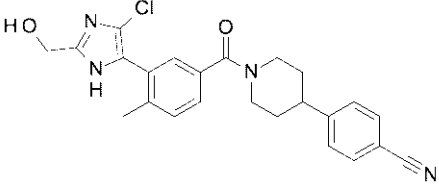
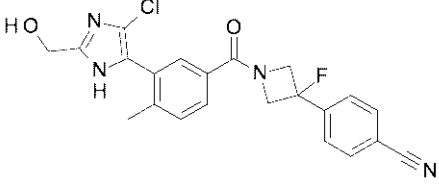
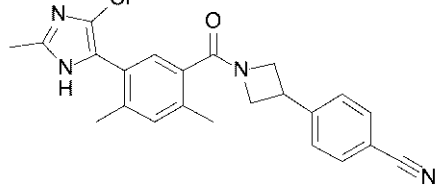
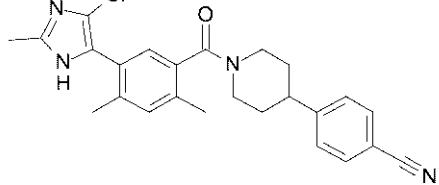
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 0 7】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	28	0.048	0.011
	29	0.024	0.009
	30	0.016	0.013
	31	0.011	0.003
	32	0.012	0.003

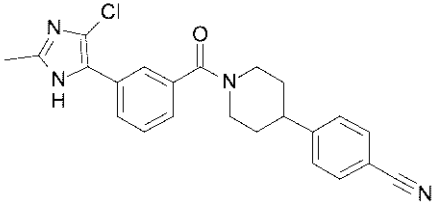
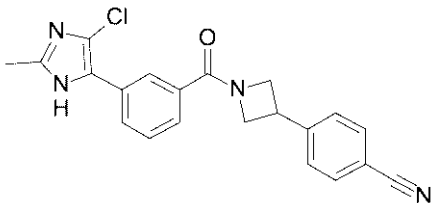
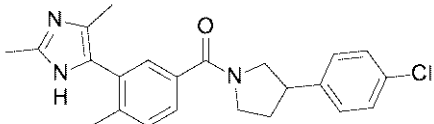
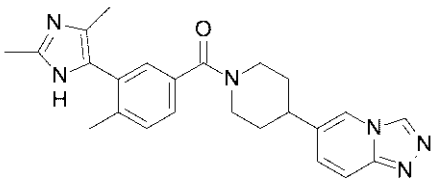
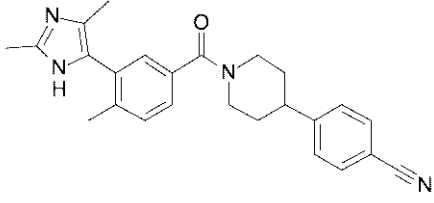
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 0 8】

構造	化合物	Hu FA SN IC 5 0 (μ M)	HCV G T 1 b EC 5 0 (μ M)
	3 3	0. 0 8 0	
	3 4	0. 0 4 8	
	3 5	2. 8 7 0	2. 7 8 0
	3 6	9. 1 9 0	
	3 7	0. 0 3 2	0. 0 3 2

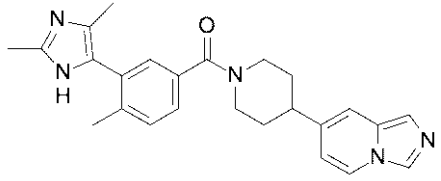
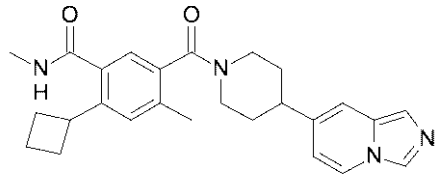
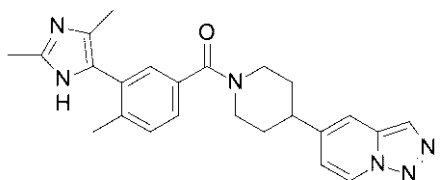
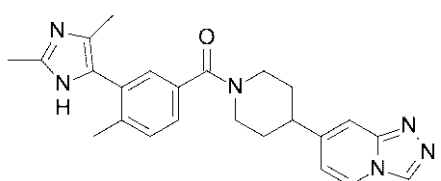
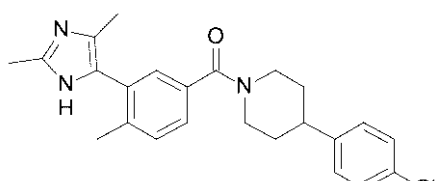
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 0 9】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	3 8	0. 1 0 4	0. 6 4 0
	3 9	0. 4 2 0	0. 9 8 0
	4 0	0. 6 2 0	1. 7 0 0
	4 1	5 0. 0 0 0	
	4 2	0. 0 3 2	0. 1 1 5

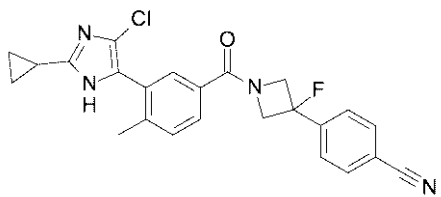
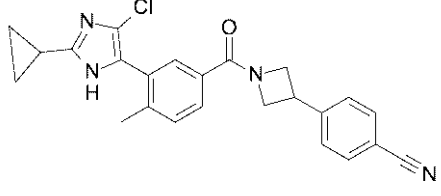
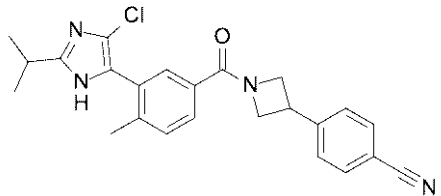
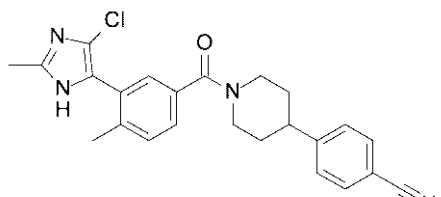
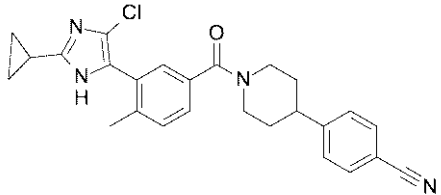
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 0】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	43	0.012	0.004
	44	0.007	0.003
	45	0.009	0.002
	46	0.005	0.004
	47	0.007	0.003

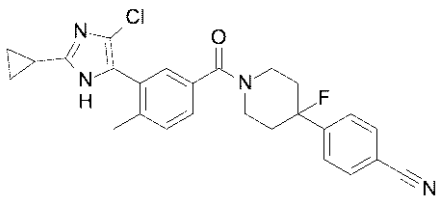
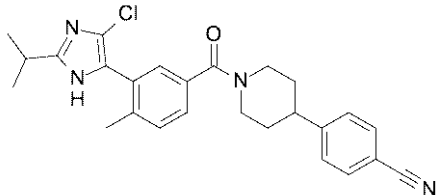
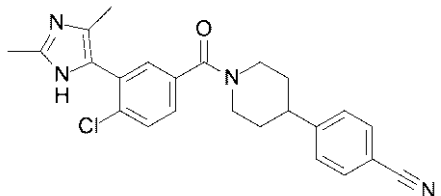
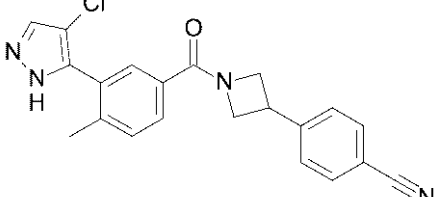
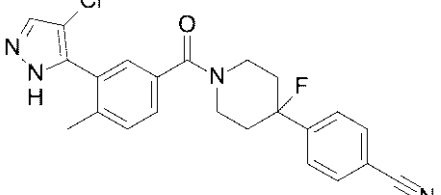
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 1】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	48	0.009	0.004
	49	0.009	0.003
	50	0.145	0.250
	51	0.019	0.051
	52	0.046	0.280

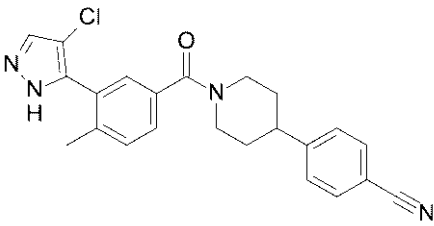
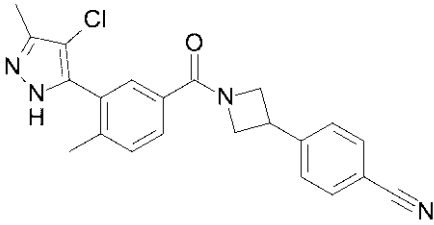
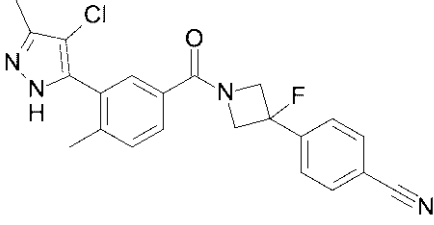
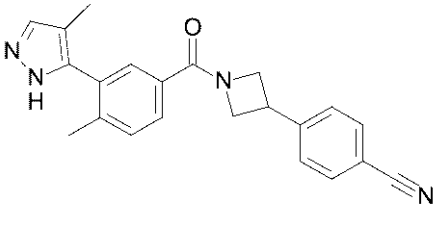
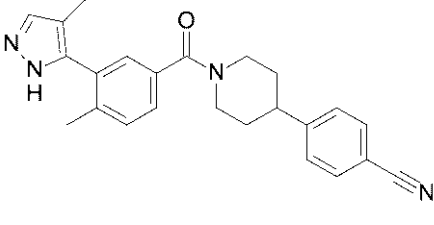
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 2】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	53	0.033	0.100
	54	0.020	0.033
	55	0.086	0.320
	56	0.021	0.032
	57	0.097	

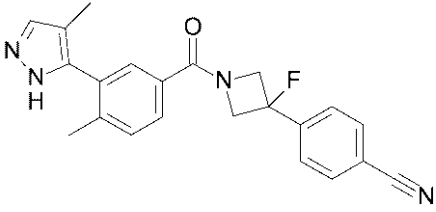
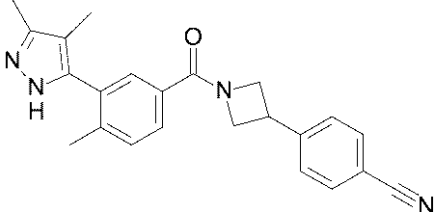
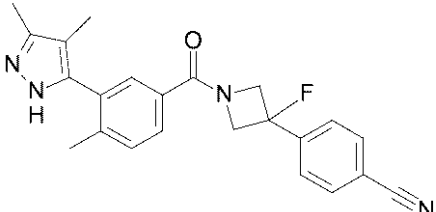
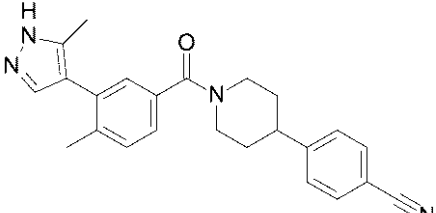
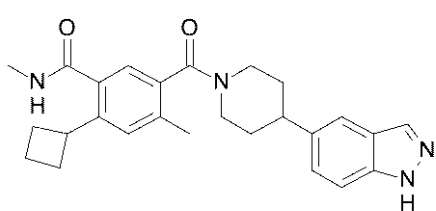
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 3】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	58	0.102	0.310
	59	0.033	0.063
	60	0.110	0.360
	61	0.310	
	62	0.650	0.760

10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 4】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	6 3	1. 1 8 0	6. 1 7 0
	6 4	1. 5 5 0	1. 9 4 0
	6 5	0. 0 5 0	0. 0 9 6
	6 6	2. 3 7 0	1 5. 0 0 0
	6 7	2. 4 9 0	

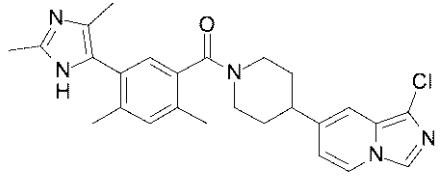
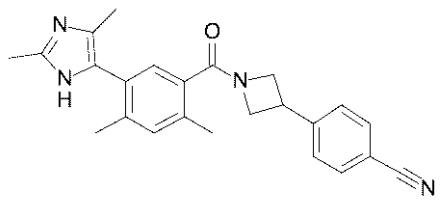
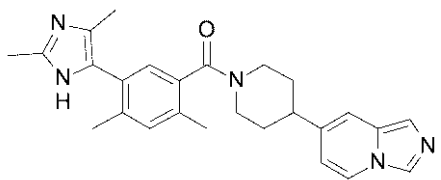
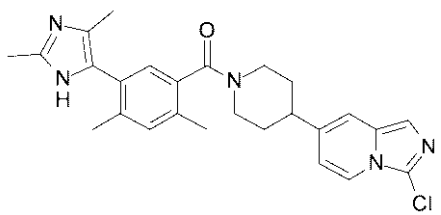
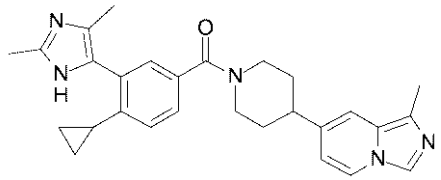
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 5】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	6 8	0. 1 5 0	0. 2 4 0
	6 9	0. 0 1 8	0. 0 1 6
	7 0	0. 2 0 5	0. 6 8 0
	7 1	0. 3 0 0	0. 7 1 0
	7 2	0. 4 2 0	2. 2 2 0

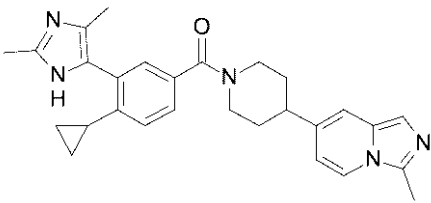
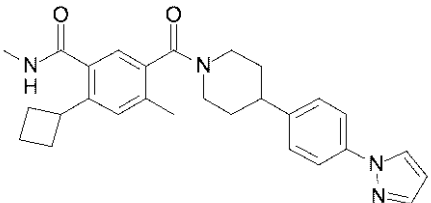
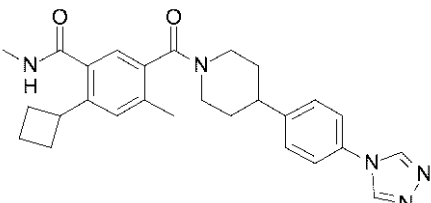
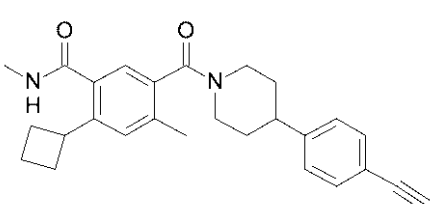
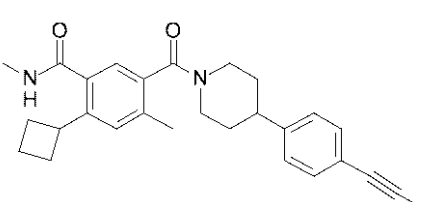
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 6】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	7 3	1. 0 0 0	2. 5 7 0
	7 4	0. 4 6 0	0. 7 3 0
	7 5	0. 0 7 3	0. 1 1 1
	7 6	0. 0 6 9	0. 2 4 5
	7 7	0. 1 2 5	0. 1 7 0

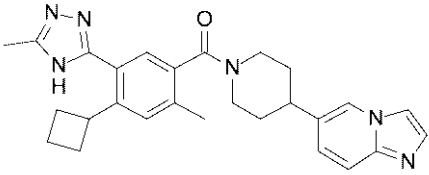
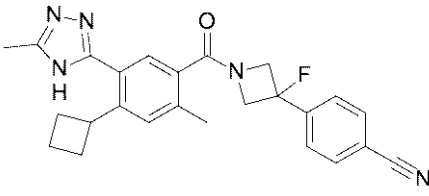
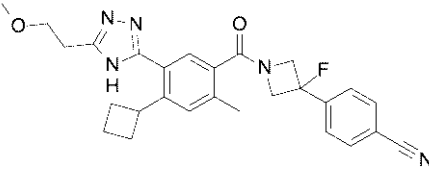
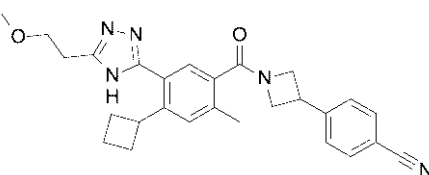
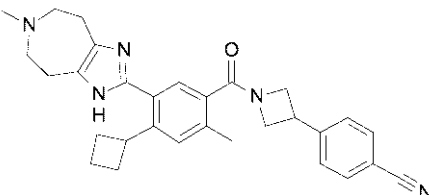
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 7】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	7 8	3. 6 7 0	5. 4 2 0
	7 9	0. 0 5 9	0. 1 5 0
	8 0	0. 0 5 7	0. 2 9 5
	8 1	0. 0 5 4	0. 2 0 0
	8 2	0. 0 2 0	0. 0 3 6

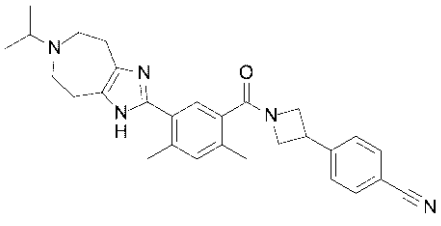
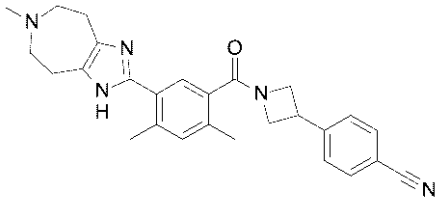
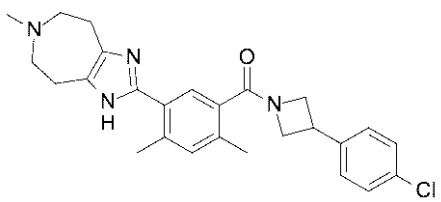
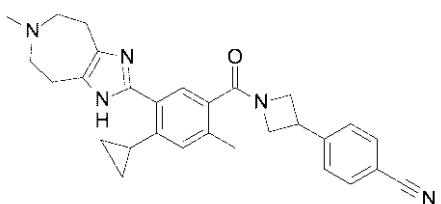
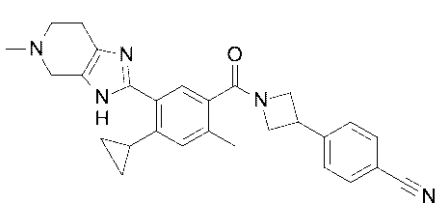
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 8】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	83	0.062	0.089
	84	0.112	0.540
	85	0.057	
	86	0.086	0.850
	87	0.040	0.029

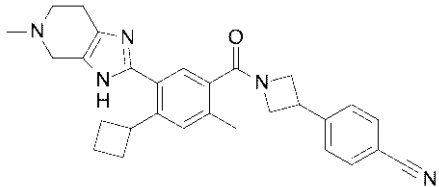
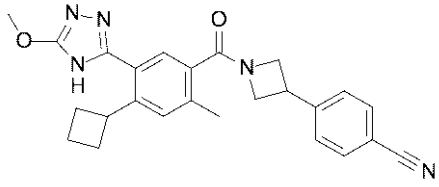
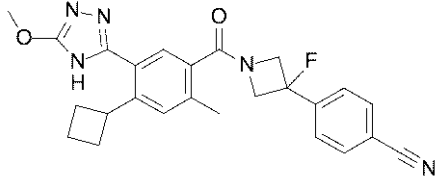
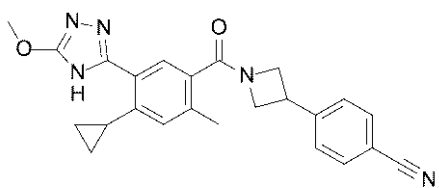
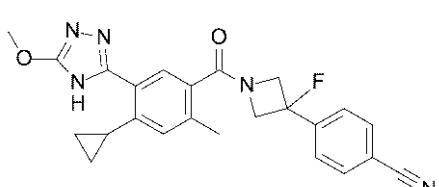
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 1 9】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	8 8	0. 0 2 1	0. 0 0 9
	8 9	0. 0 4 9	0. 0 8 7
	9 0	0. 0 7 1	0. 1 6 5
	9 1	0. 1 4 0	0. 1 4 0
	9 2	0. 1 4 0	0. 2 3 0

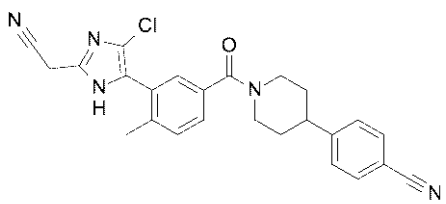
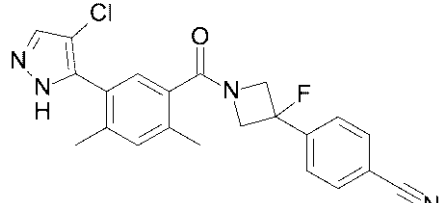
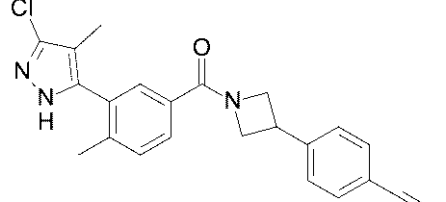
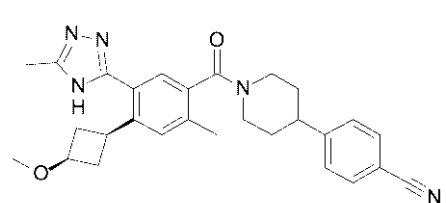
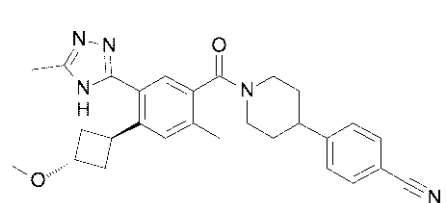
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 0】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T1b EC 50 (μ M)
	9 3	0. 0 3 4	
	9 4	0. 0 2 9	0. 6 3 0
	9 5	0. 0 3 0	0. 0 0 8
	9 6	0. 2 7 0	
	9 7	0. 1 9 0	

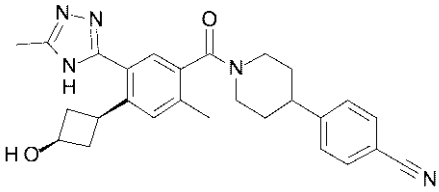
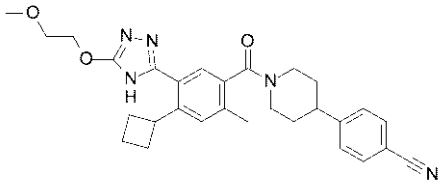
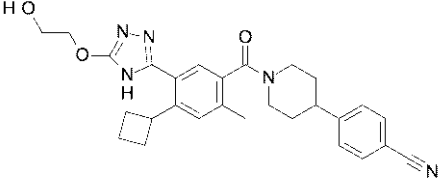
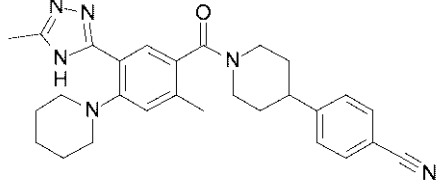
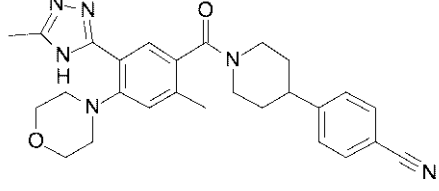
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 1】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	98	0. 240	0. 960
	99	0. 045	
	100	0. 055	0. 070
	101	0. 530	
	102	0. 890	

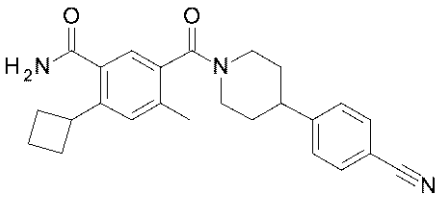
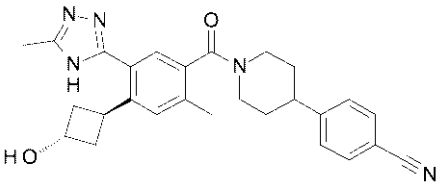
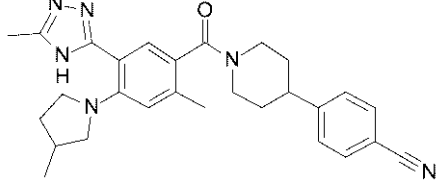
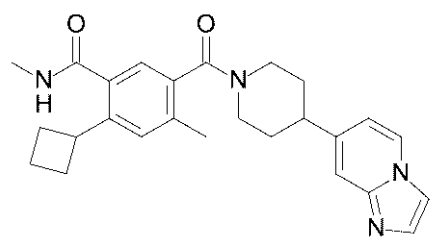
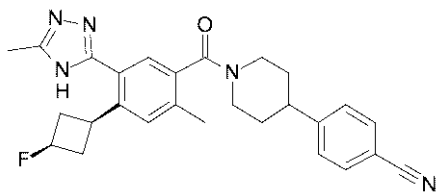
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 2】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	103	0.135	
	104	0.070	0.270
	105	0.070	0.030
	106	50.000	20.000
	107	5.580	20.000

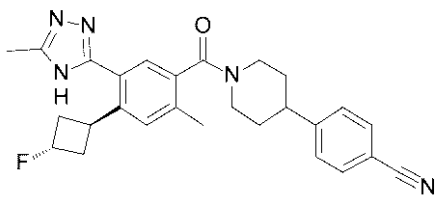
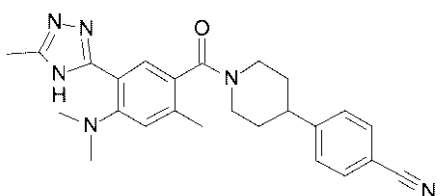
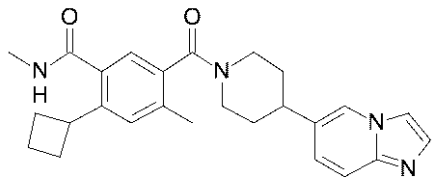
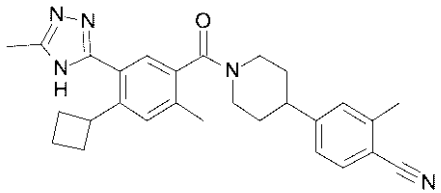
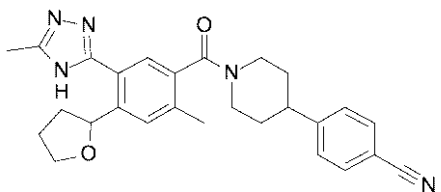
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 3】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	108	2. 250	15. 000
	109	0. 280	0. 350
	110	11. 020	20. 000
	111	0. 230	1. 980
	112	0. 840	1. 490

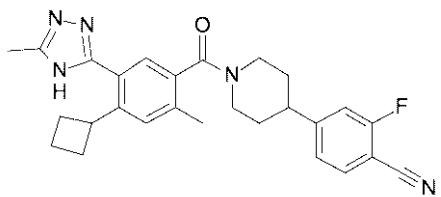
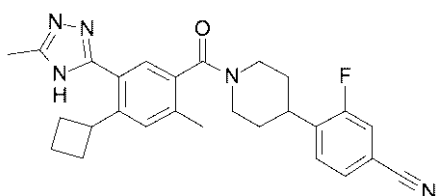
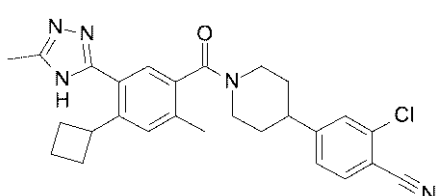
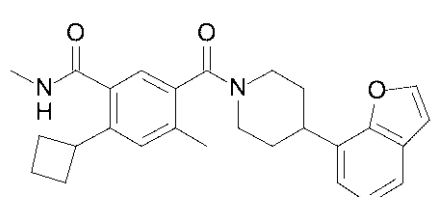
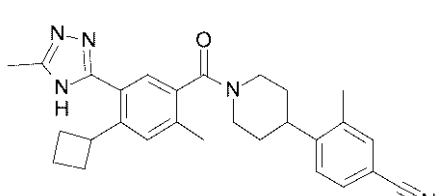
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 4】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	1 1 3	0. 1 4 5	0. 2 7 0
	1 1 4	0. 2 0 0	0. 4 5 0
	1 1 5	0. 3 2 0	1. 2 1 0
	1 1 6	5 0. 0 0 0	2 0. 0 0 0
	1 1 7	0. 9 8 0	3. 3 3 0

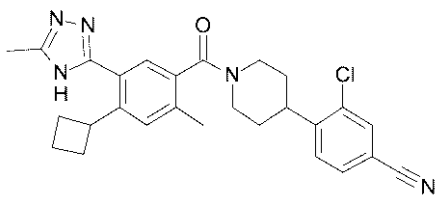
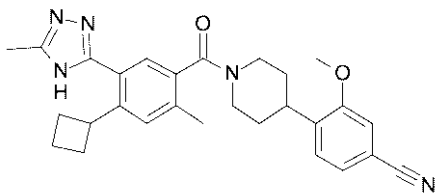
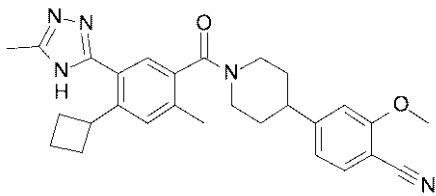
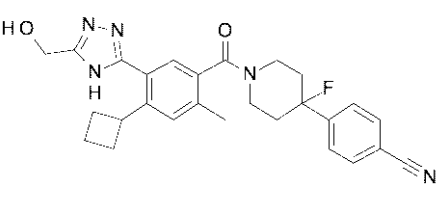
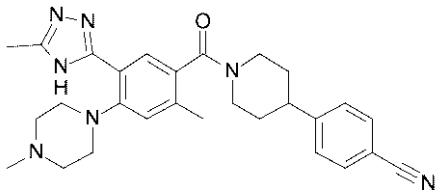
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 5】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1 1 8	0. 6 8 0	3. 1 8 0
	1 1 9	4. 4 8 0	1 0. 0 0 0
	1 2 0	1. 3 0 0	1 0. 0 0 0
	1 2 1	0. 0 3 0	0. 2 4 0
	1 2 2	3. 4 4 0	

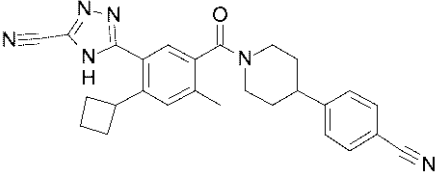
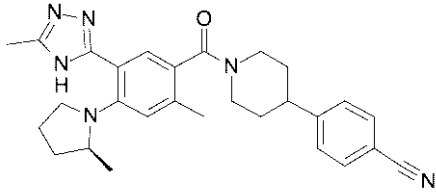
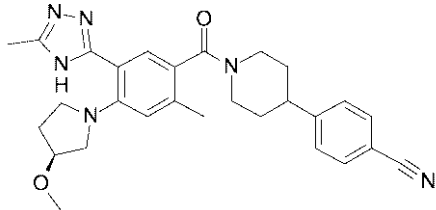
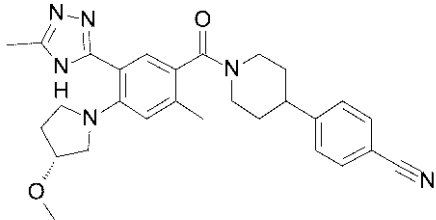
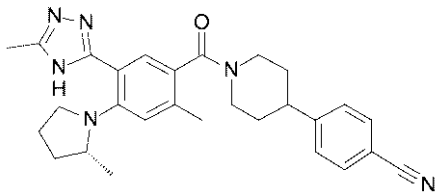
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 6】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	1 2 3	3. 7 1 0	
	1 2 4	0. 1 4 0	0. 2 3 0
	1 2 5	0. 1 1 0	0. 1 1 0
	1 2 6	1. 1 3 0	
	1 2 7	3. 2 7 0	

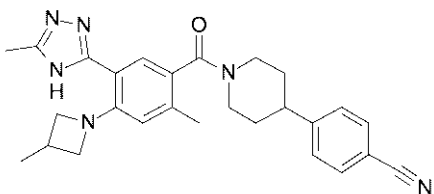
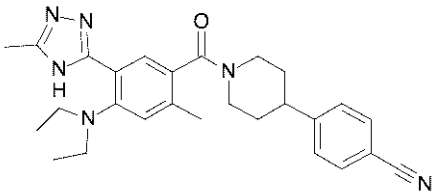
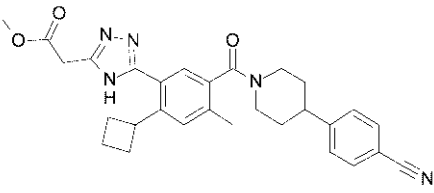
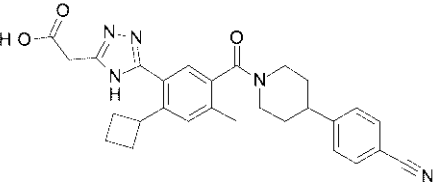
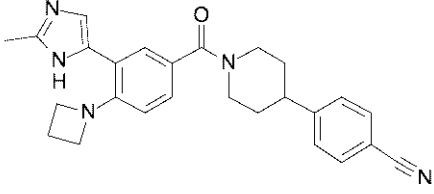
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 7】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1 2 8	0. 0 9 8	0. 1 2 0
	1 2 9	1. 2 1 0	2. 1 5 0
	1 3 0	0. 0 8 2	3. 2 0 0
	1 3 1	0. 1 8 5	2. 2 0 0
	1 3 2	0. 2 1 0	0. 3 4 0

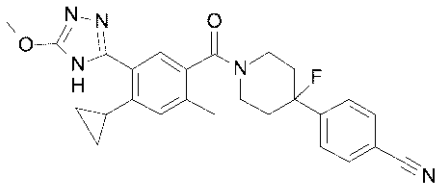
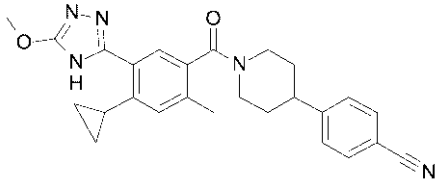
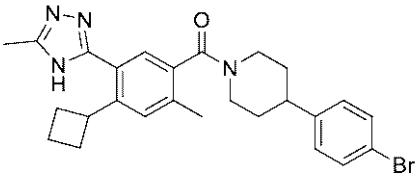
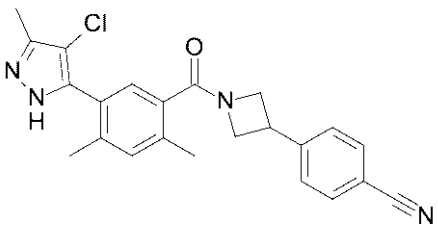
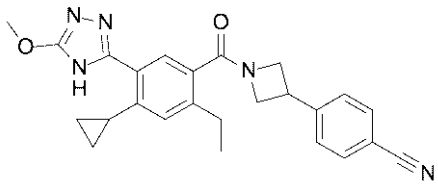
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 8】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	133	0.065	0.080
	134	0.099	0.230
	135		
	136	0.026	0.052
	137	0.105	0.230

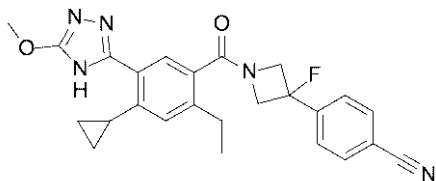
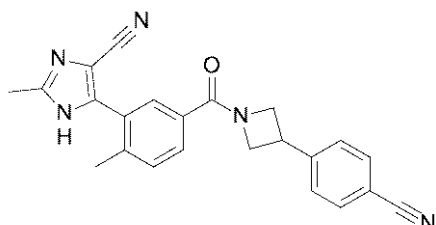
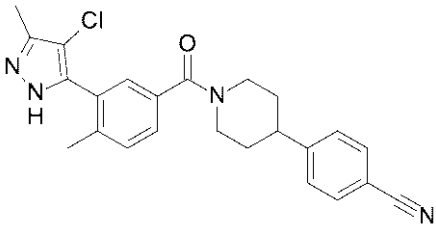
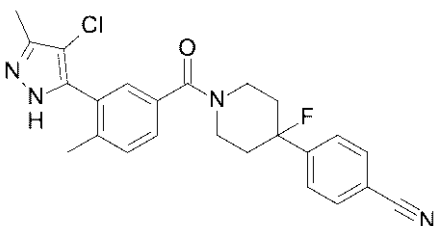
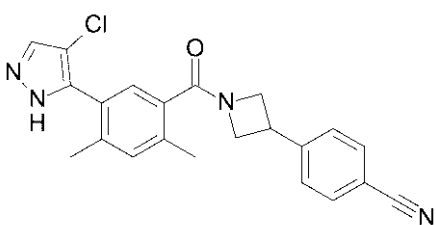
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 2 9】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	138	0.120	0.250
	139	0.017	0.014
	140	0.080	0.240
	141	0.099	0.280
	142	0.024	0.018

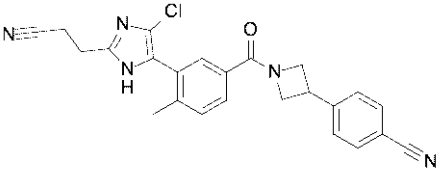
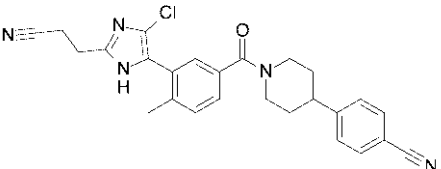
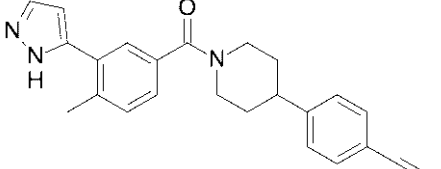
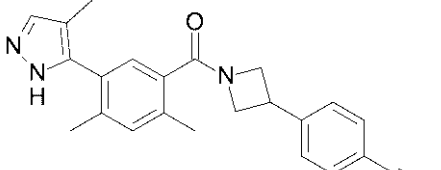
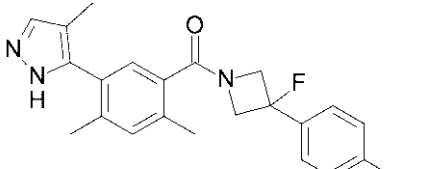
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 3 0】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	143	0.018	0.002
	144	0.020	0.003
	145	2.170	20.000
	146	0.062	0.017
	147	0.120	

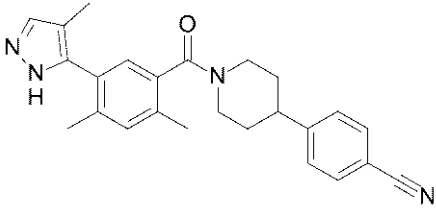
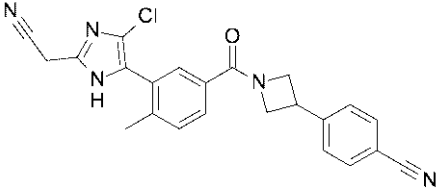
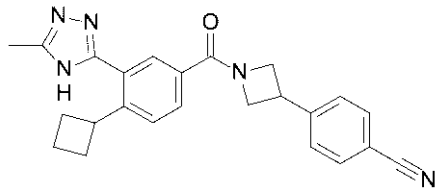
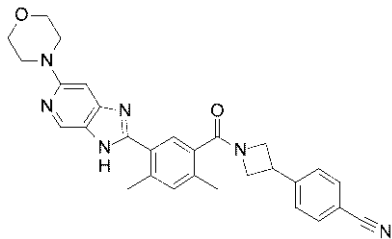
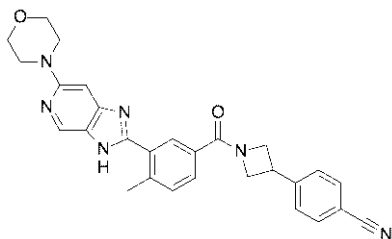
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 3 1】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T1 b EC 50 (μ M)
	148	0.084	
	149	0.021	
	150	0.097	
	151	0.057	0.026
	152	0.290	0.380

10

20

30

40

【表 3 1 - 0 3 2】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1 5 3	0. 0 3 6	0. 0 3 2
	1 5 4	0. 0 9 4	0. 3 8 0
	1 5 5	0. 5 9 0	
	1 5 6	1. 4 9 5	
	1 5 7	0. 2 1 0	0. 0 5 6

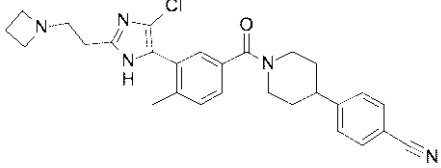
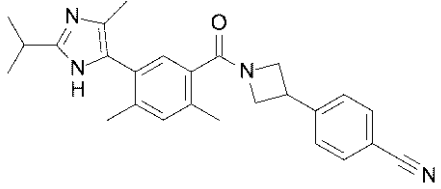
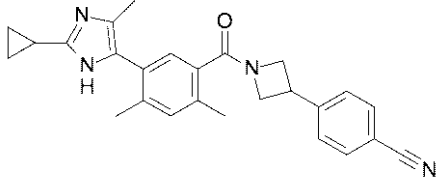
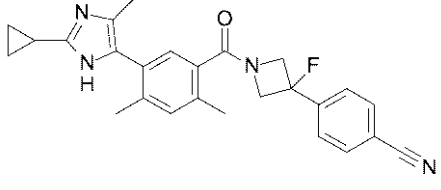
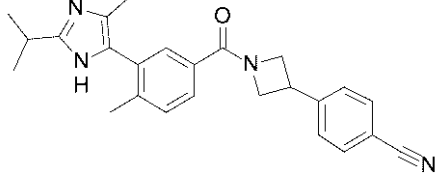
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 3 3】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1 5 8		0. 0 2 8
	1 5 9	0. 0 2 1	0. 0 1 6
	1 6 0	0. 0 1 7	0. 0 0 7
	1 6 1	0. 0 2 6	0. 0 3 4
	1 6 2	0. 0 1 9	0. 0 0 6

10

20

30

40

【表 3 1 - 0 3 4】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1 6 3	0. 0 3 7	0. 0 2 7
	1 6 4	0. 0 1 9	0. 0 0 2
	1 6 5	0. 0 3 8	0. 0 1 8
	1 6 6	0. 0 4 0	0. 0 1 6
	1 6 7	0. 0 6 1	0. 0 2 5

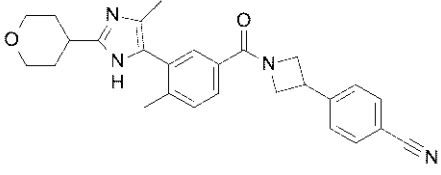
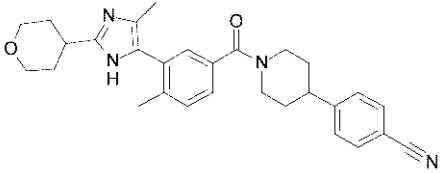
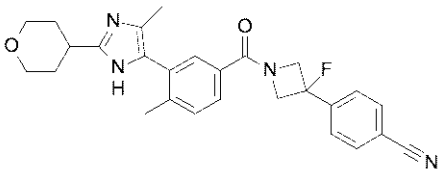
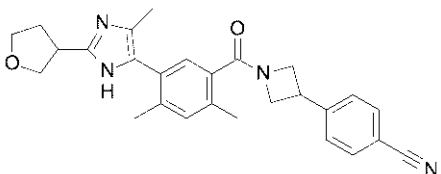
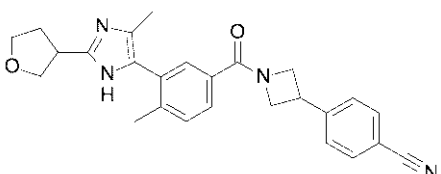
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 3 5】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1 6 8	0. 0 1 1	0. 0 0 2
	1 6 9	0. 0 3 5	0. 0 1 0
	1 7 0	0. 0 4 0	
	1 7 1	0. 0 2 1	0. 0 0 5
	1 7 2	0. 0 1 1	0. 0 0 1

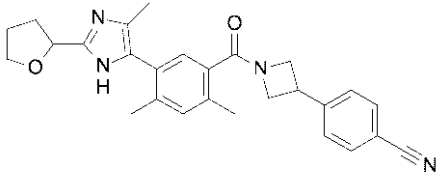
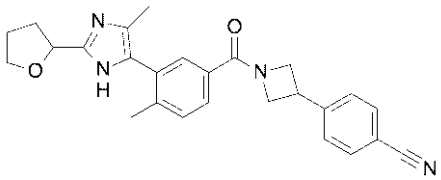
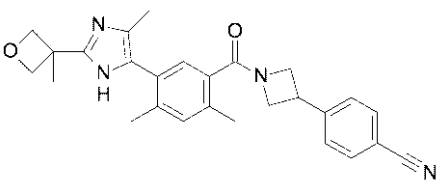
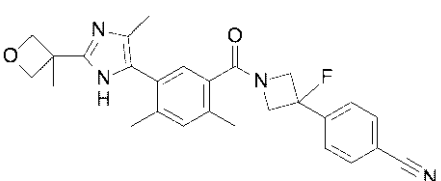
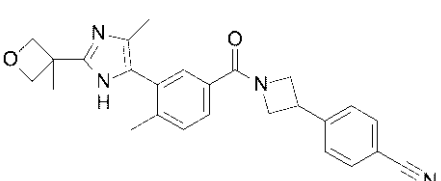
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 3 6】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1 7 3	0. 0 3 5	0. 0 1 8
	1 7 4	0. 0 3 7	0. 0 1 1
	1 7 5	0. 0 2 0	0. 0 0 6
	1 7 6	0. 0 2 4	0. 0 1 6
	1 7 7	0. 0 1 1	0. 0 0 1

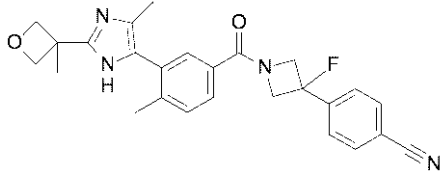
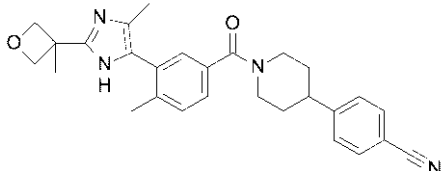
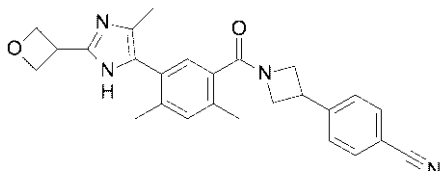
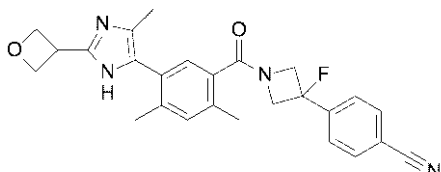
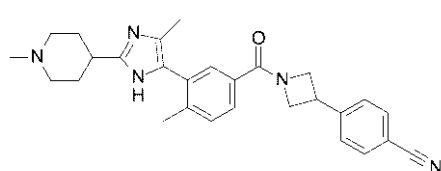
10

20

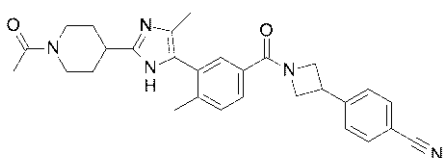
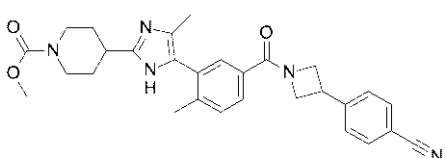
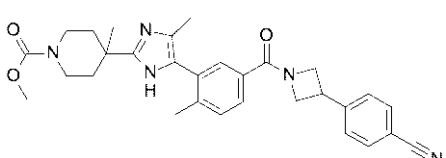
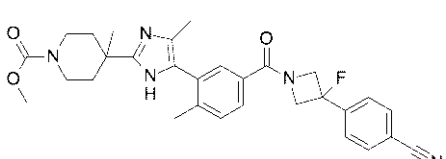
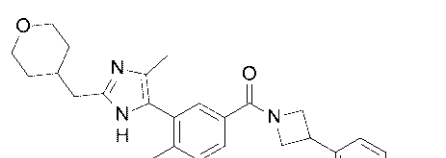
30

40

【表 3 1 - 0 3 7】

構造	化合物	Hu FA SN IC ₅₀ (μ M)	HCV G T1b EC ₅₀ (μ M)
	178	0.027	0.006
	179	0.025	0.013
	180	0.034	0.007
	181	0.068	0.021
	182	0.038	0.079

【表 3 1 - 0 3 8】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	1 8 3	0. 0 2 9	
	1 8 4	0. 0 0 9	0. 0 0 2
	1 8 5	0. 0 3 3	
	1 8 6	0. 0 6 6	0. 0 2 5
	1 8 7	0. 0 6 3	

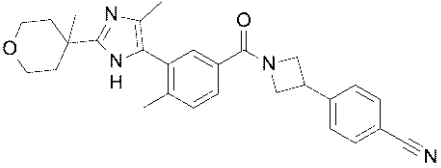
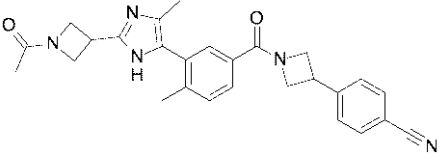
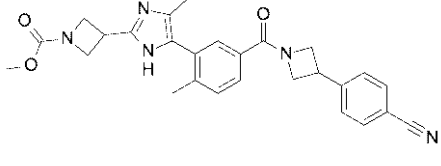
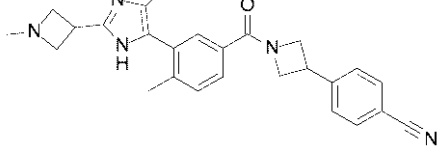
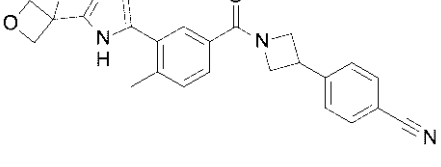
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 3 9】

構造	化合物	Hu FA SN IC 5 0 (μ M)	HCV G T 1 b EC 5 0 (μ M)
	1 8 8	0. 0 5 2	0. 0 0 7
	1 8 9	0. 0 2 0	0. 0 4 5
	1 9 0	0. 0 0 8	
	1 9 1	0. 0 6 5	0. 1 5 0
	1 9 2	0. 0 2 4	0. 0 1 0

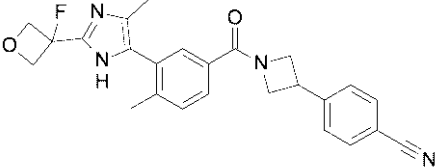
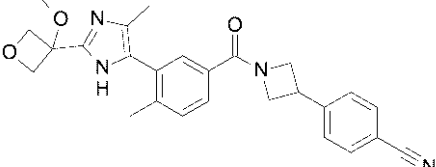
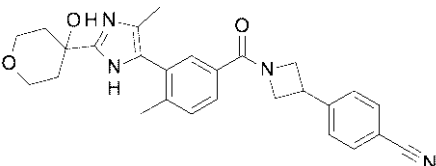
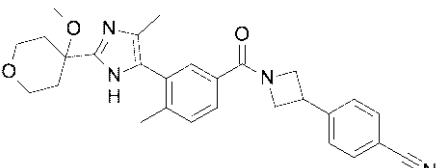
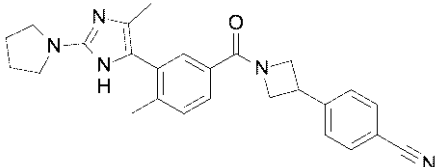
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 0】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T1 b EC 50 (μ M)
	193	0.065	0.370
	194	0.025	0.004
	195	0.013	0.004
	196	0.015	
	197	0.870	0.730

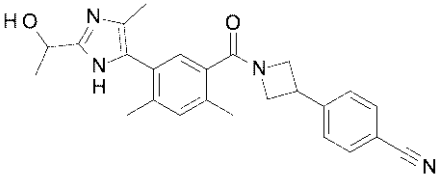
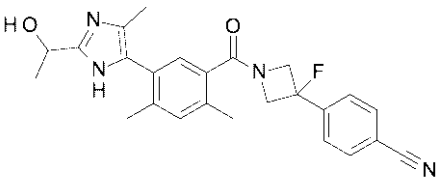
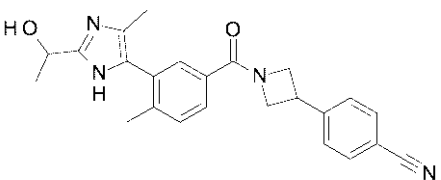
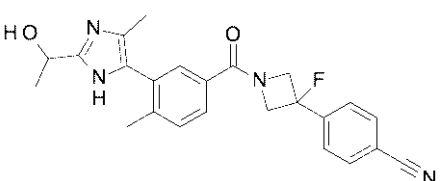
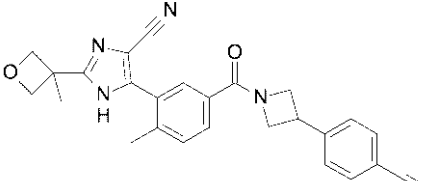
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 1】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	198	0.054	0.018
	199	0.110	0.024
	200	0.027	0.019
	201	0.130	0.054
	202	0.020	0.012

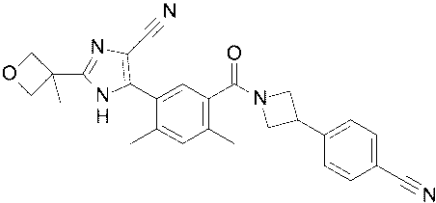
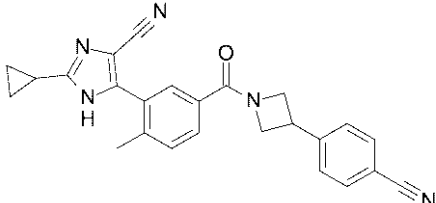
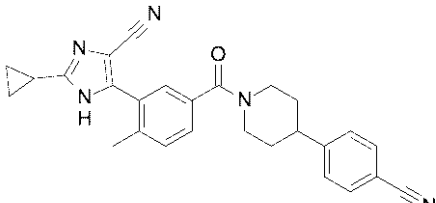
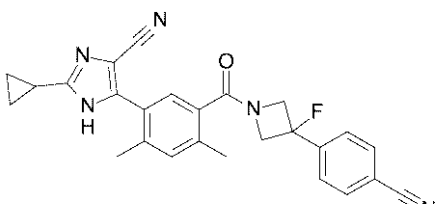
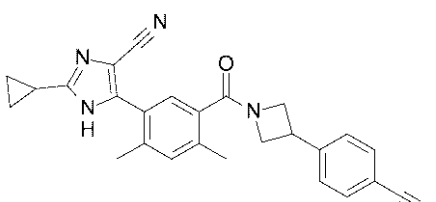
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 2】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	203	0.035	0.021
	204	0.010	0.005
	205	0.016	0.009
	206	0.024	0.026
	207	0.035	0.012

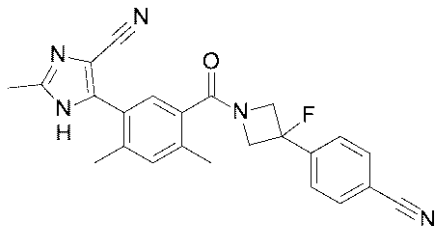
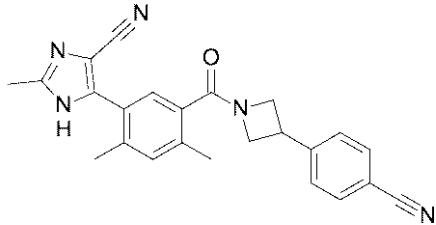
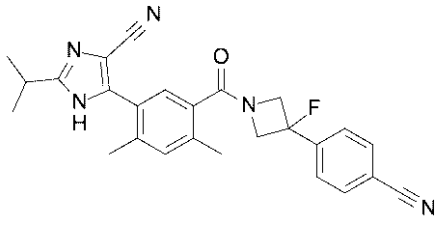
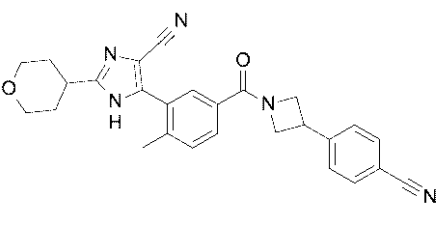
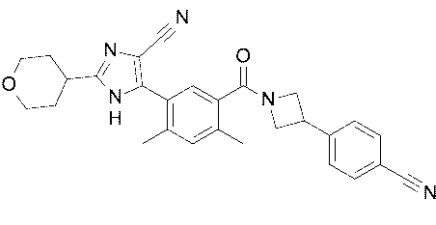
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 3】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	208	0.036	0.025
	209	0.024	0.005
	210	0.020	0.017
	211	0.011	0.006
	212	0.018	0.013

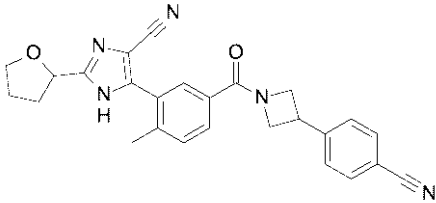
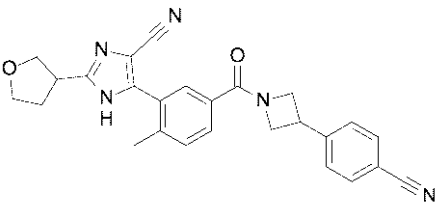
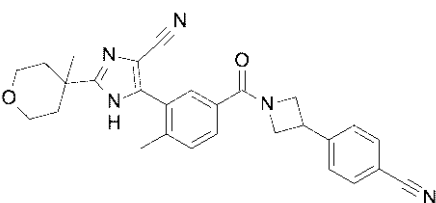
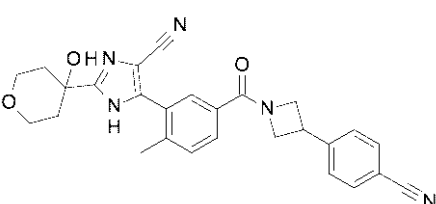
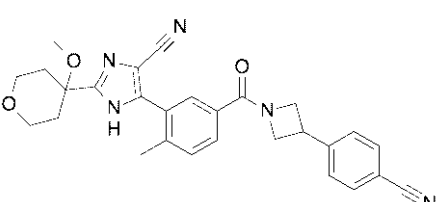
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 4】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	2 1 3	0. 0 6 5	0. 0 5 1
	2 1 4	0. 0 1 4	0. 0 0 6
	2 1 5	0. 0 4 8	
	2 1 6	0. 0 7 9	0. 0 2 6
	2 1 7	0. 0 5 2	

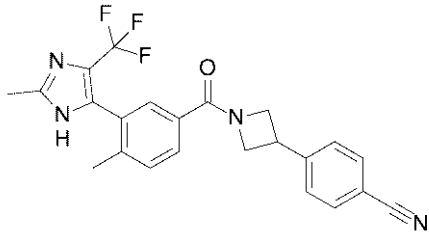
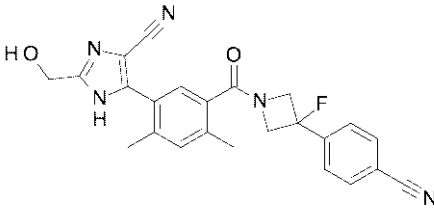
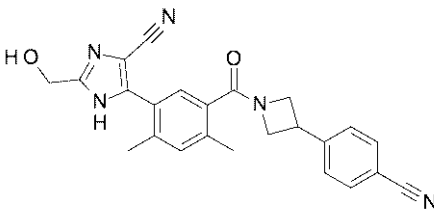
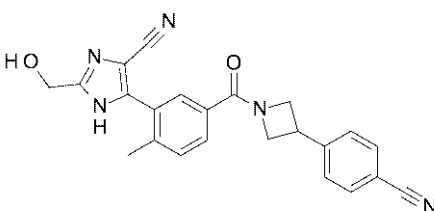
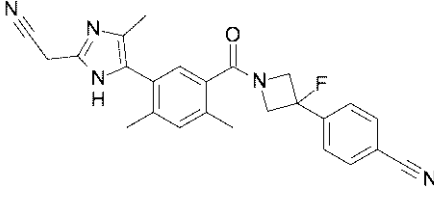
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 5】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	218	0.015	0.003
	219	0.059	0.040
	220	0.050	0.079
	221	0.043	0.120
	222	0.053	0.033

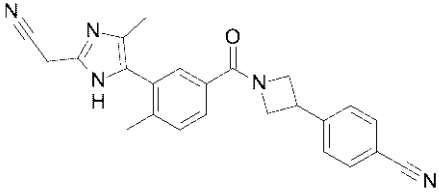
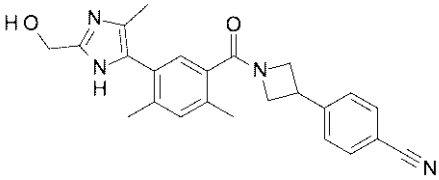
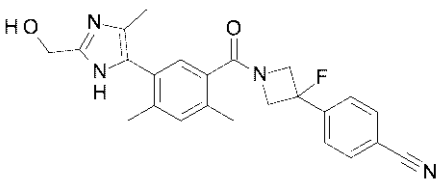
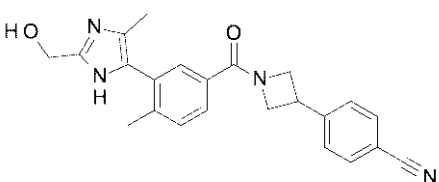
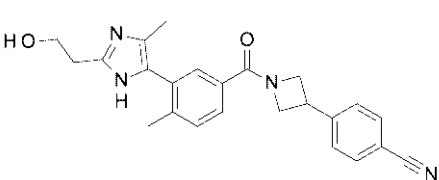
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 6】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	223	0.023	0.015
	224	0.031	0.038
	225	0.059	0.066
	226	0.088	0.070
	227	0.012	0.013

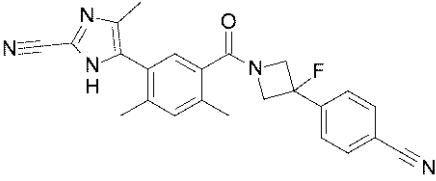
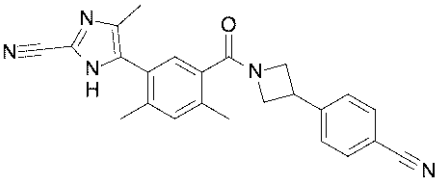
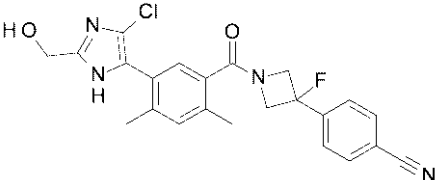
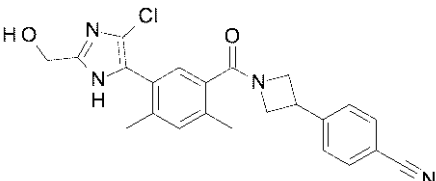
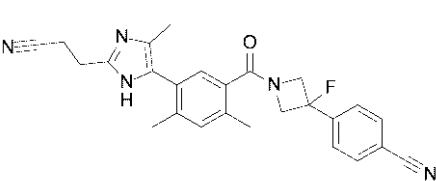
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 7】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	2 2 8	0. 0 2 7	0. 0 2 2
	2 2 9	0. 0 4 2	0. 0 1 2
	2 3 0	0. 0 1 7	0. 0 0 7
	2 3 1	0. 0 1 9	0. 0 0 2
	2 3 2	0. 0 2 0	0. 0 1 3

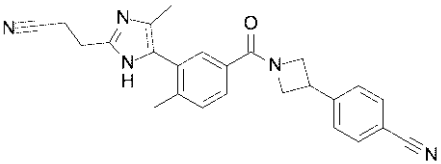
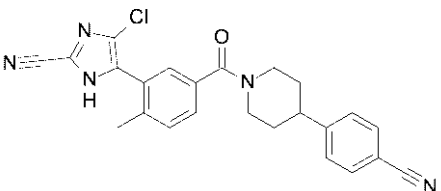
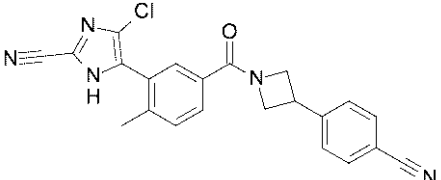
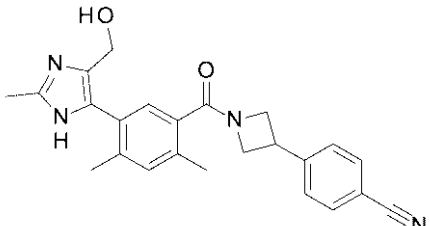
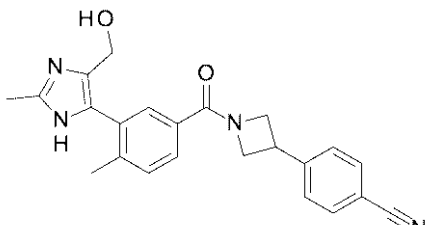
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 8】

構造	化合物	Hu FA SN IC 5 0 (μ M)	HCV G T 1 b EC 5 0 (μ M)
	2 3 3	0. 0 1 1	0. 0 0 2
	2 3 4	0. 0 5 3	1. 6 0 0
	2 3 5	0. 0 3 9	1. 1 0 0
	2 3 6	0. 0 1 9	0. 0 1 9
	2 3 7	0. 0 1 6	0. 0 1 4

10

20

30

40

【表 3 1 - 0 4 9】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	2 3 8	0. 0 1 0	0. 0 0 1
	2 3 9	0. 4 4 0	0. 4 3 0
	2 4 0	0. 0 5 3	0. 0 3 2
	2 4 1	0. 0 0 9	0. 0 0 0
	2 4 2	0. 0 6 0	0. 0 6 9

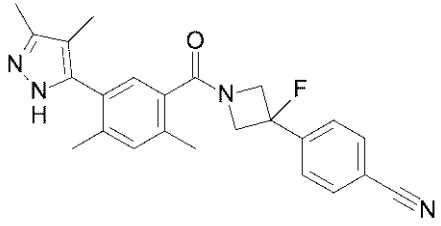
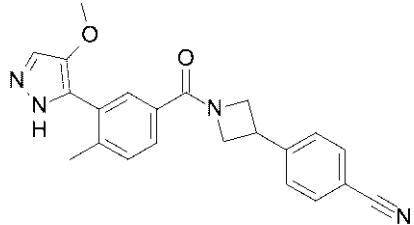
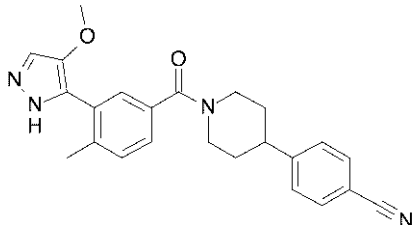
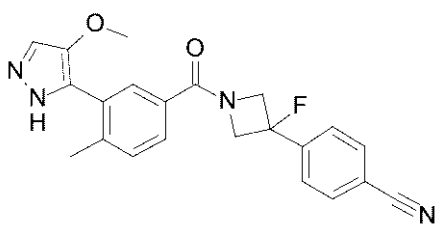
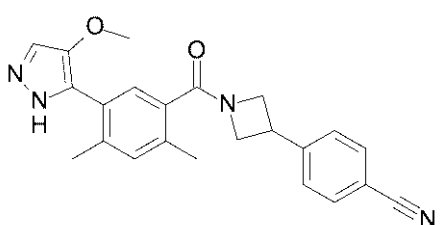
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 0】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	2 4 3	0. 1 7 0	0. 4 5 0
	2 4 4	0. 1 5 0	0. 1 2 0
	2 4 5	0. 1 0 9	
	2 4 6	0. 3 4 0	0. 7 4 0
	2 4 7	0. 1 1 0	

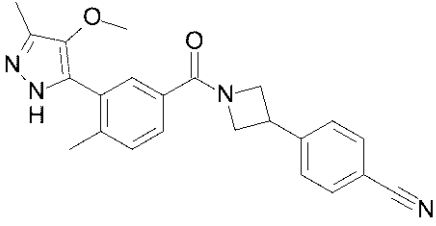
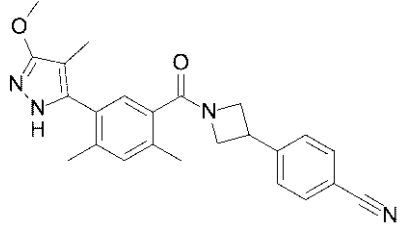
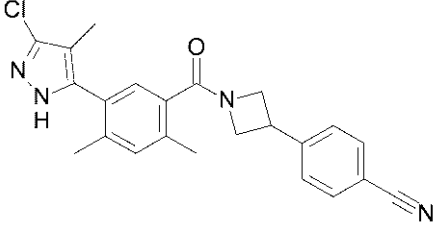
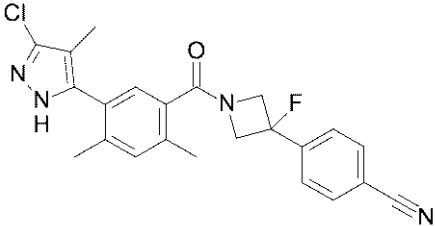
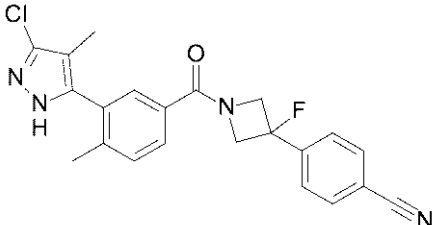
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 1】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	248	0.075	0.077
	249	0.043	0.026
	250	0.051	0.075
	251	0.178	0.340
	252	0.095	0.230

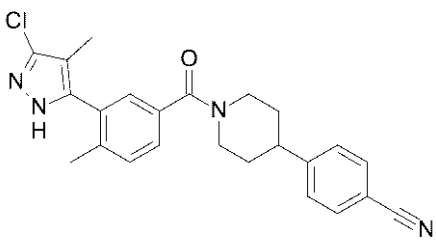
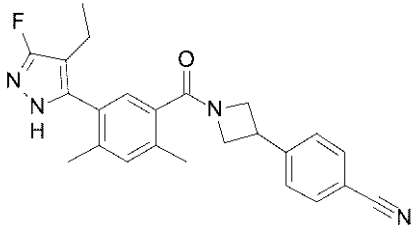
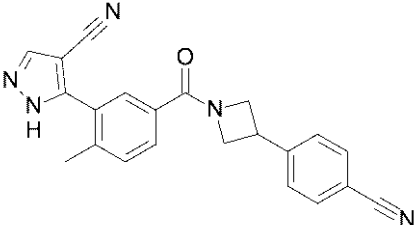
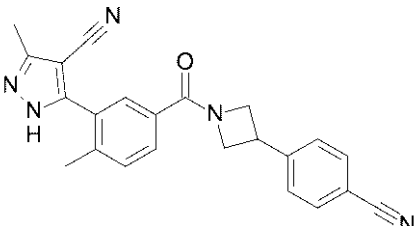
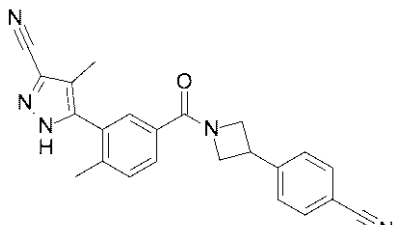
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 2】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	2 5 3	0. 0 8 0	0. 2 2 0
	2 5 5	0. 0 6 3	0. 0 8 3
	2 5 6	0. 2 1 0	
	2 5 7	0. 4 4 0	0. 6 6 0
	2 5 8	0. 0 5 8	

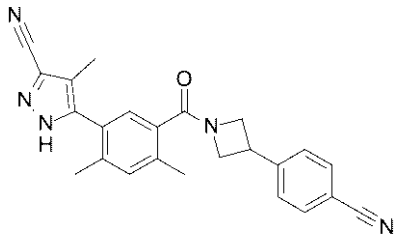
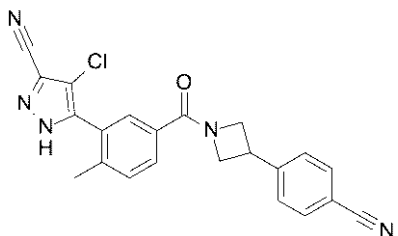
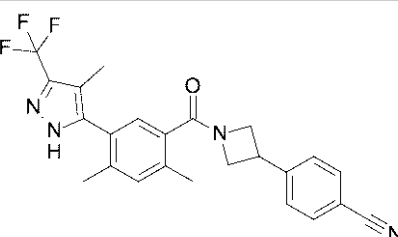
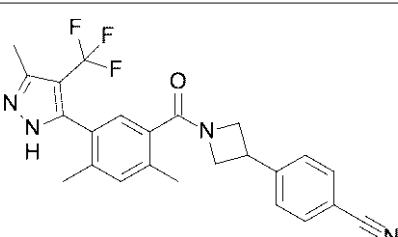
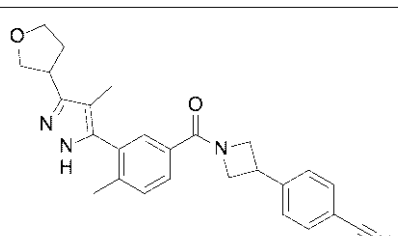
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 3】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	259	0.140	0.082
	260	0.067	0.250
	261	0.190	0.170
	262	0.140	0.190
	263	0.094	0.067

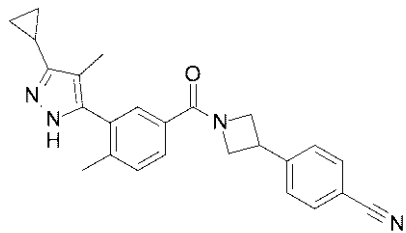
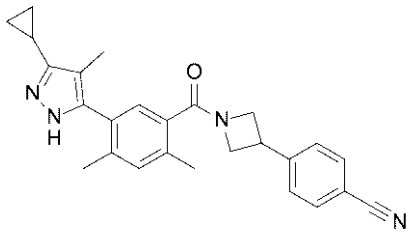
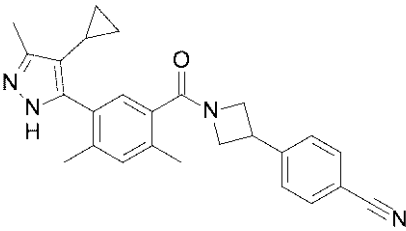
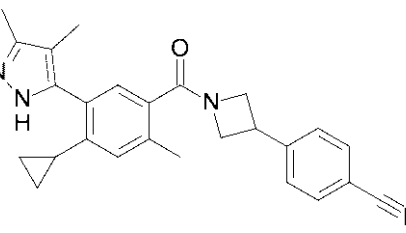
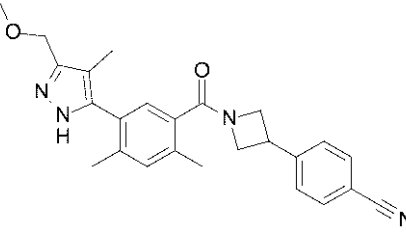
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 4】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	2 6 4	0. 0 5 6	0. 0 8 8
	2 6 5	0. 1 1 0	
	2 6 6	0. 2 0 0	0. 2 6 0
	2 6 7	0. 1 0 0	0. 1 5 0
	2 6 8	0. 0 5 9	0. 0 2 9

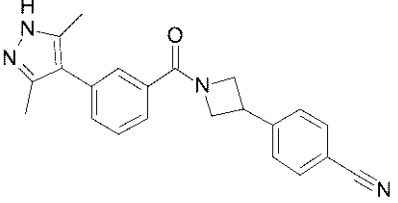
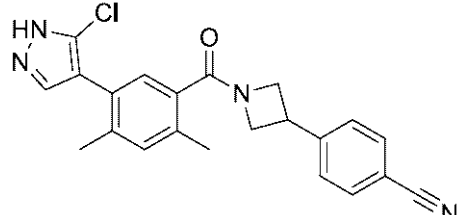
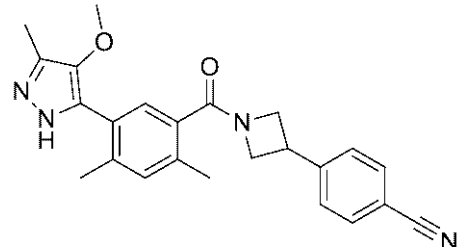
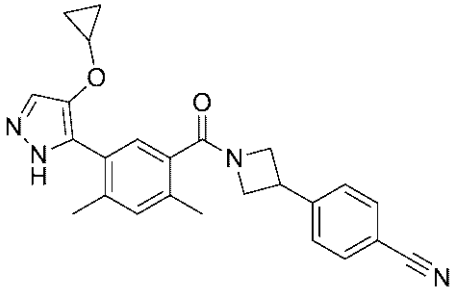
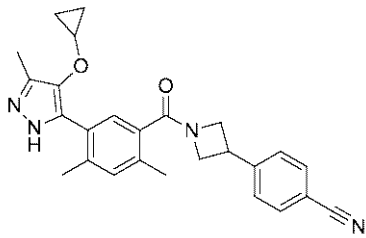
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 5】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	2 6 9	5 0 . 0 0 0	
	2 7 0		
	2 7 1		
	2 7 2		
	2 7 3		

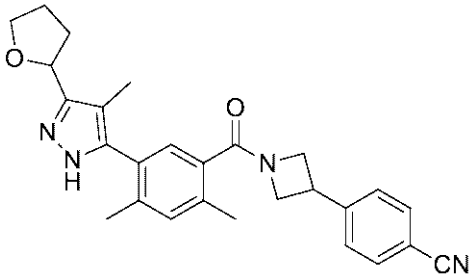
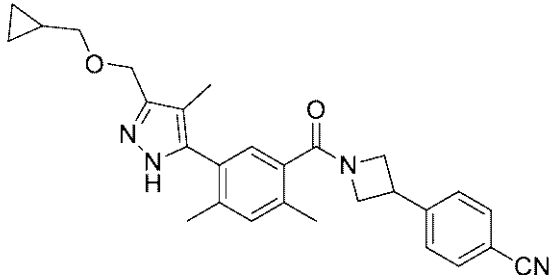
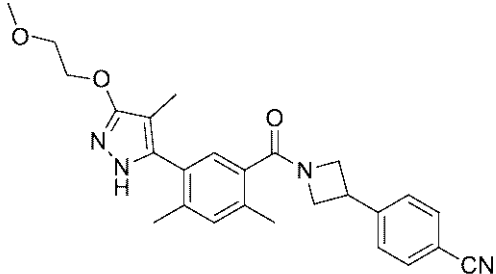
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 6】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	2 7 4	0. 0 5 1	0. 0 1 6
	2 7 5	0. 0 5 7	0. 0 3 8
	2 7 6	5 0	2 0

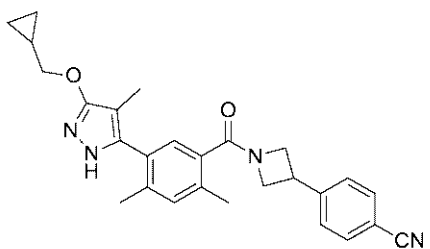
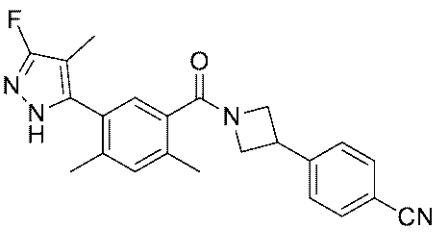
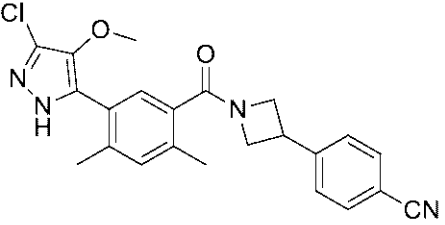
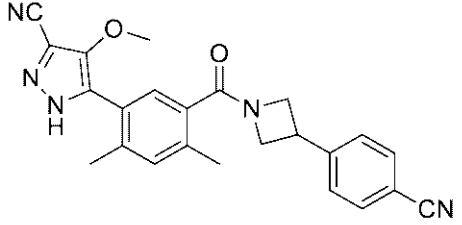
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 7】

構造	化合物	Hu FA SN IC 5 0 (μ M)	HCV G T 1 b EC 5 0 (μ M)
	2 7 7	5 0	2 0
	2 7 8		
	2 7 9	0. 1 1	0. 0 3 9
	2 8 0	0. 0 8 9	0. 1 5

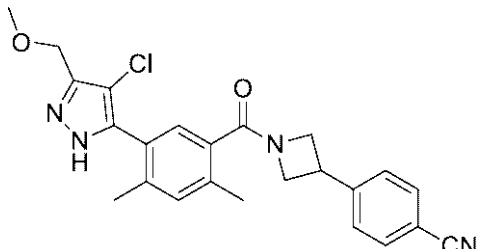
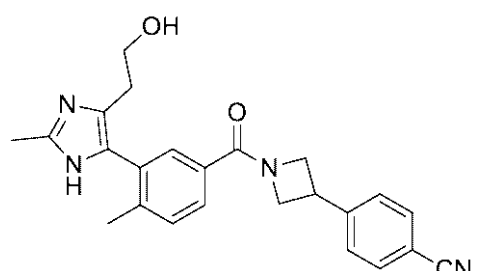
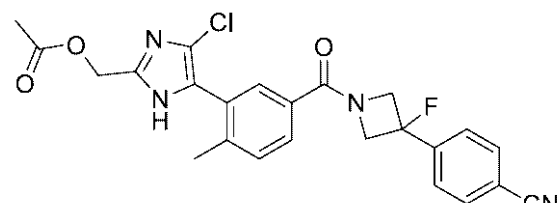
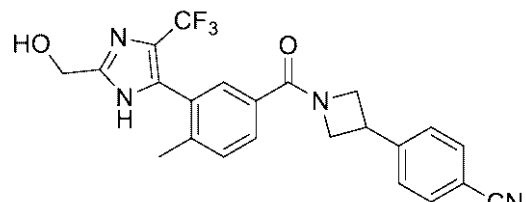
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 8】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	281	0.072	0.021
	282	0.091	0.15
	283	0.064	0.082
	284	0.044	0.01

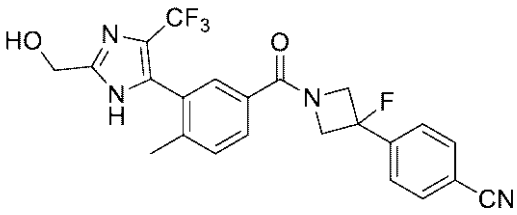
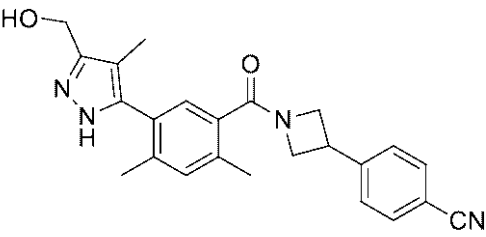
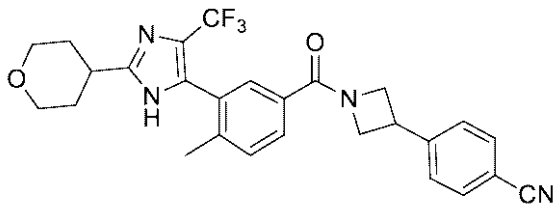
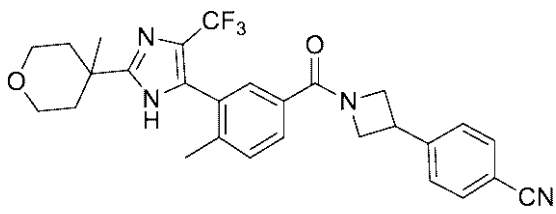
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 5 9】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	285	0.048	0.027
	286	0.061	0.027
	287	0.029	0.003
	288	0.026	0.01

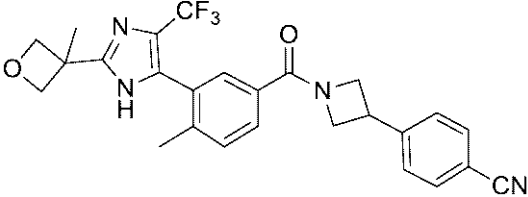
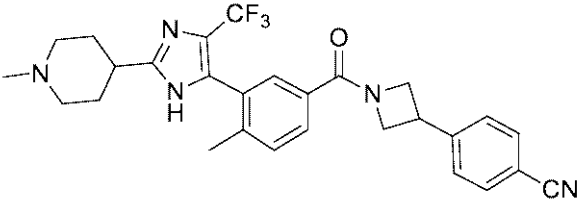
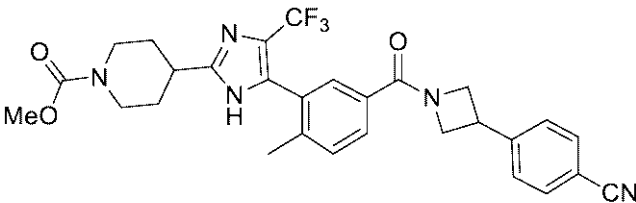
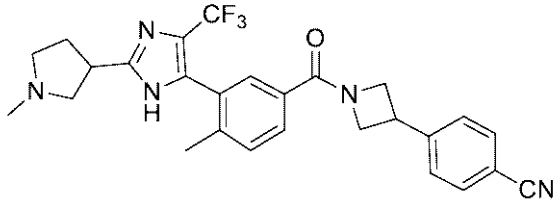
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 0】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	289	0.018	0.01
	290	0.021	0.029
	291	0.02	0.003
	292	0.044	0.033

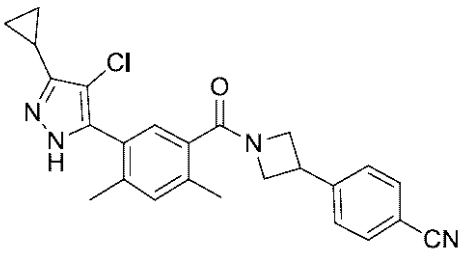
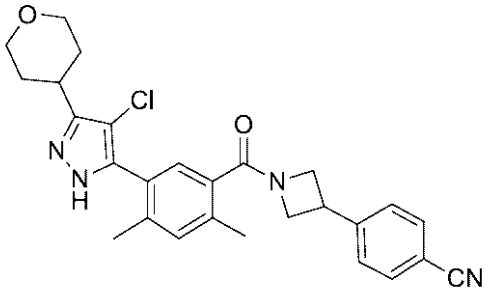
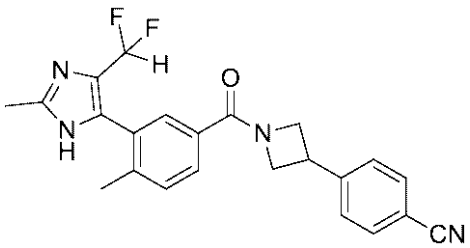
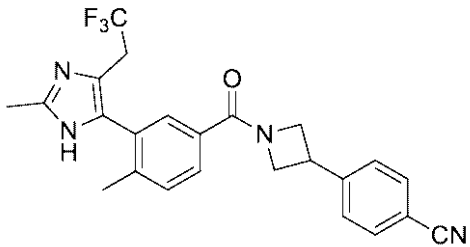
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 1】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	293	0.064	0.12
	294	0.049	0.041
	295	0.031	0.037
	296	0.024	

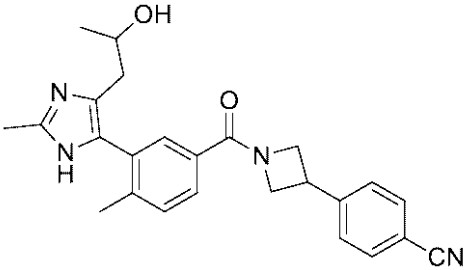
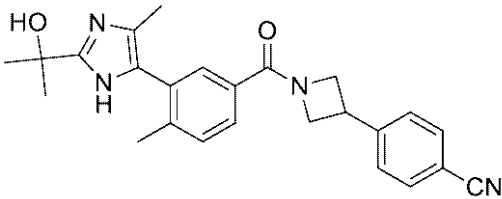
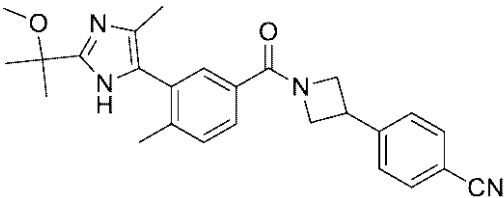
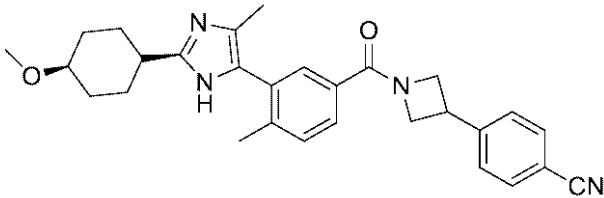
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 2】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	297		
	298		
	299		
	300 A	0.026	0.007

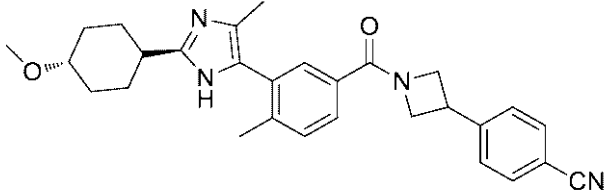
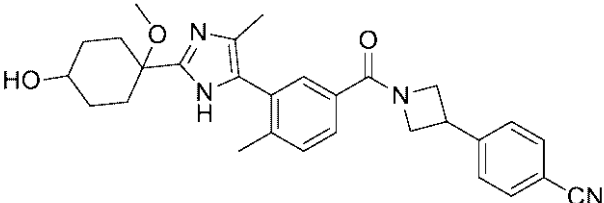
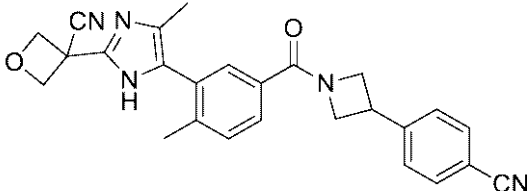
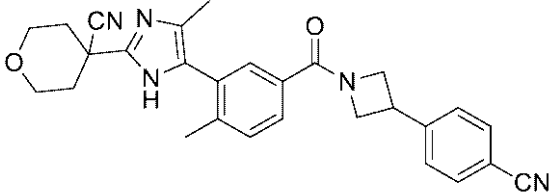
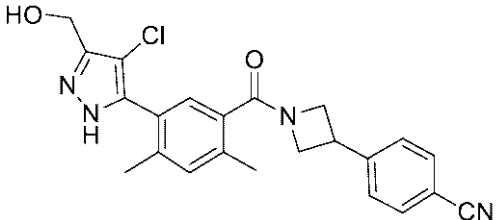
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 3】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	300 B	0.024	0.003
	301		
	302		
	303		
	304	0.021	

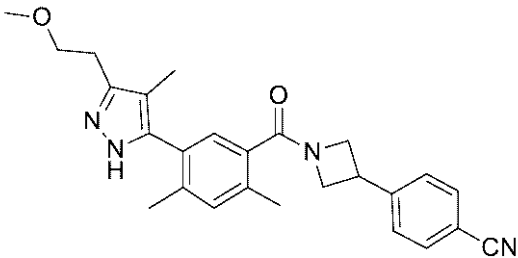
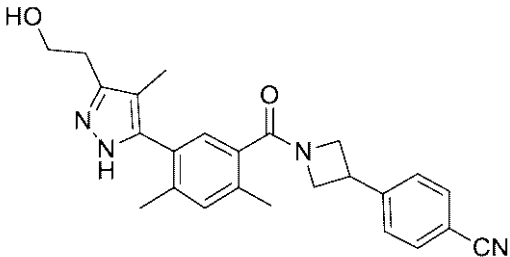
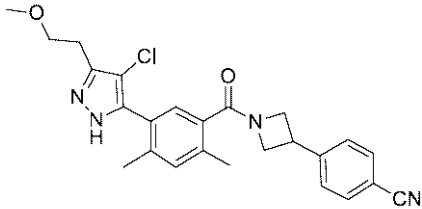
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 4】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	305	0.078	0.077
	306		
	307	0.056	

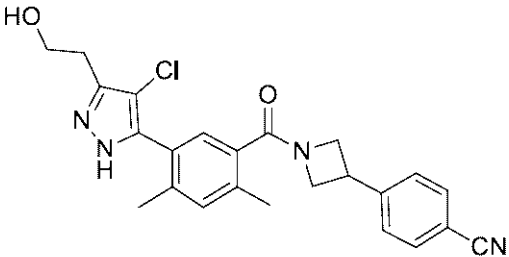
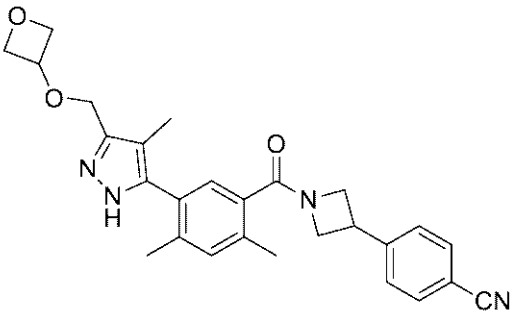
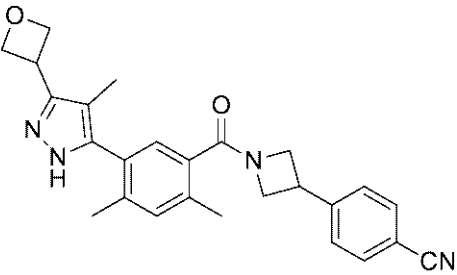
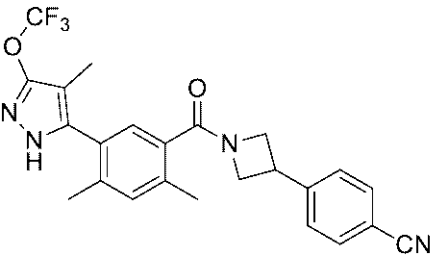
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 5】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	3 0 8		
	3 0 9	0. 0 3 7	
	3 1 0		
	3 1 1		

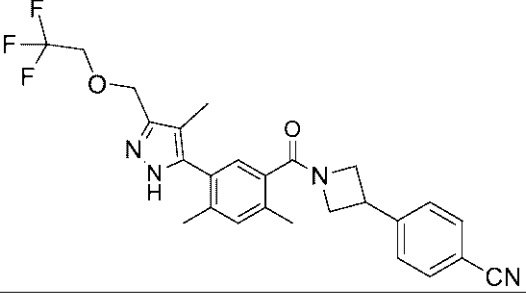
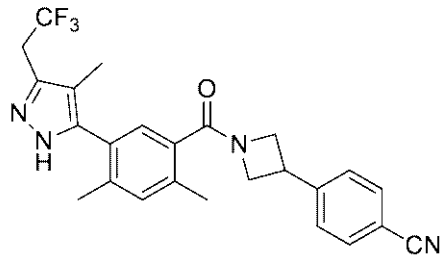
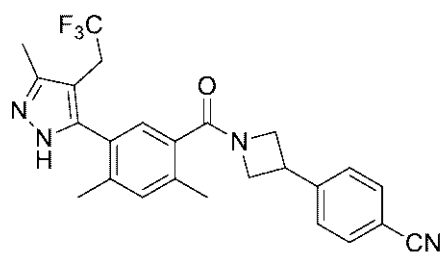
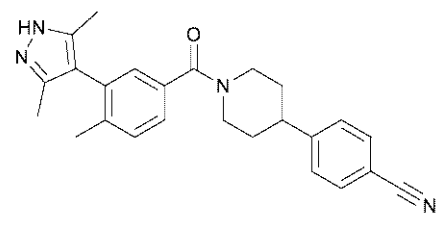
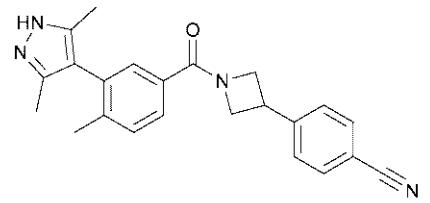
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 6】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	3 1 2	0. 0 3 7	
	3 1 3	0. 1	
	3 1 4	0. 4 6	
	3 1 5		
	3 1 6		

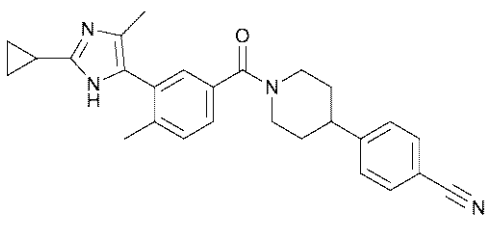
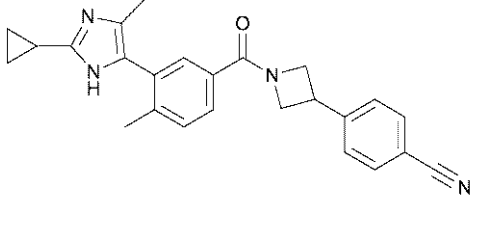
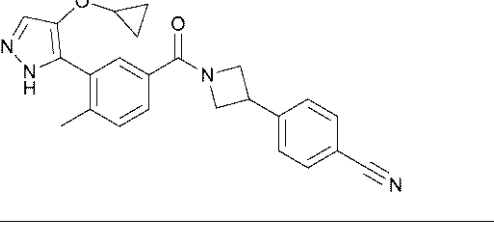
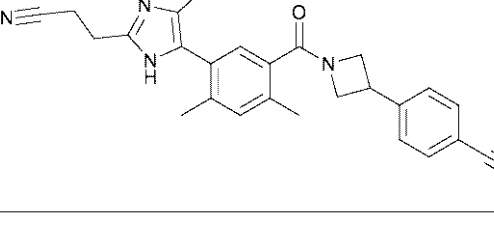
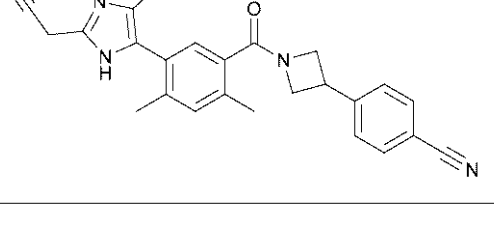
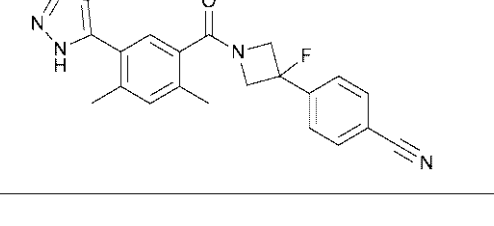
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 7】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T1 b EC 50 (μ M)
	3 1 7		
	3 1 8		
	3 2 0		
	3 2 1		
	3 2 2		
	3 2 3		

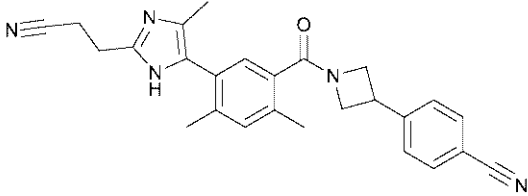
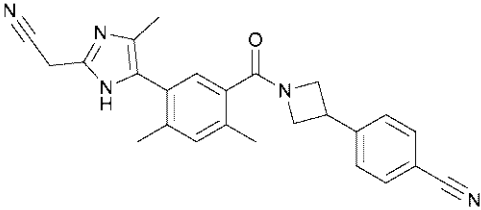
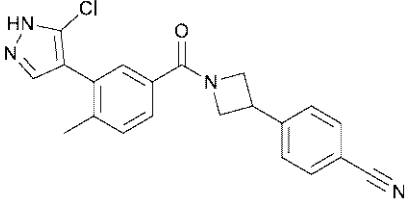
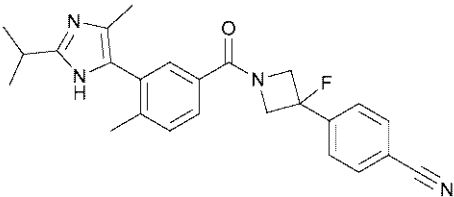
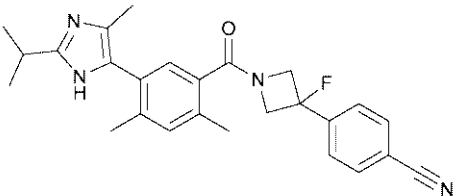
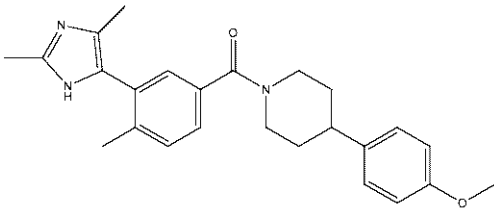
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 8】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	3 2 4		
	3 2 5		
	3 2 6		
	3 2 7		
	3 2 8		
	3 2 9	0. 0 8 9	

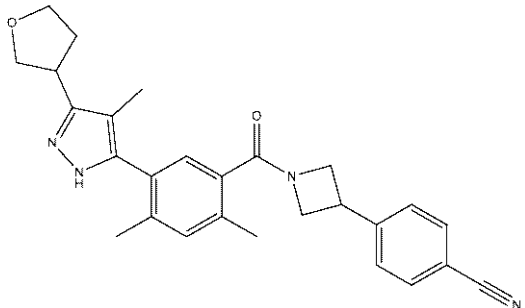
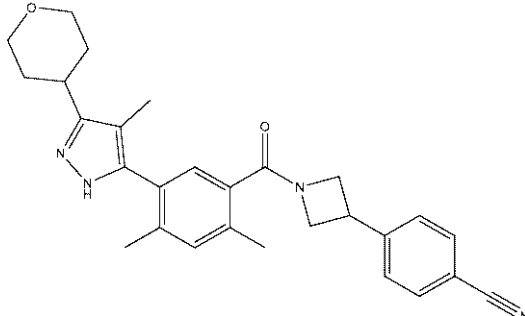
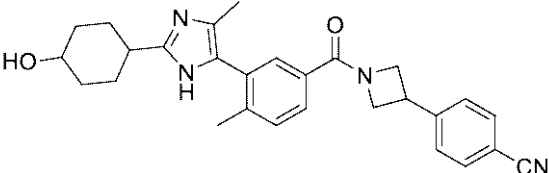
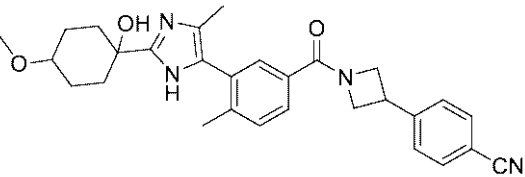
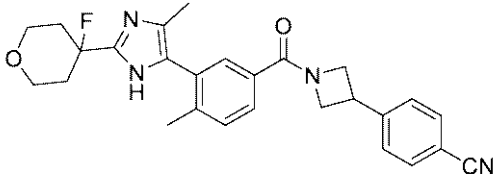
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 6 9】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	330	0.1	0.028
	331	0.11	0.021
	332	0.01	
	333		
	334		

10

20

30

40

【表 3 1 - 0 7 0】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T 1 b EC 50 (μ M)
	3 3 5		
	3 3 6		
	3 3 7		
	3 3 8		
	3 3 9		

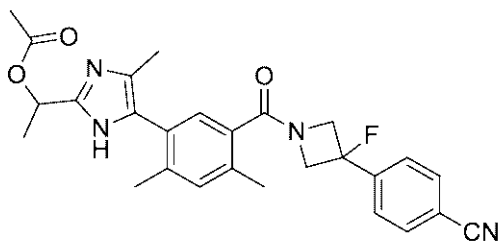
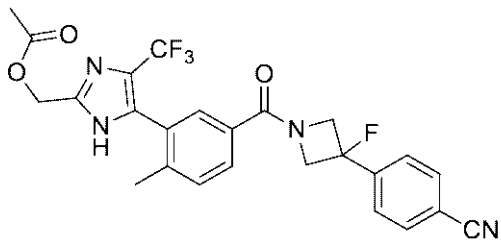
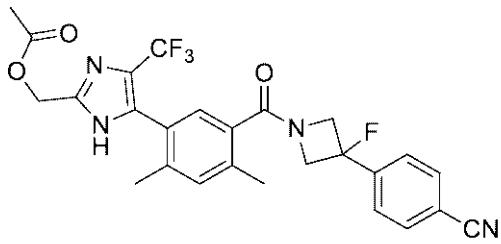
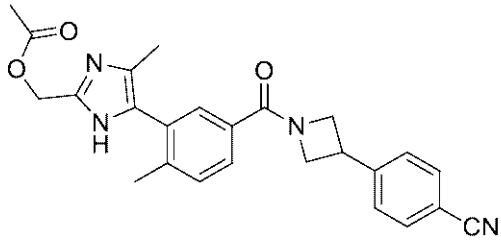
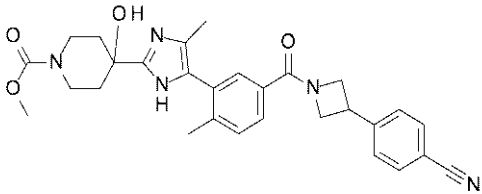
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 7 1】

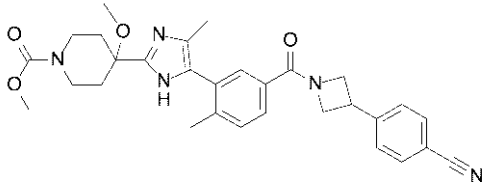
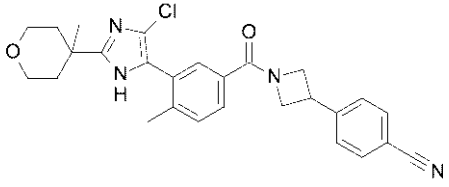
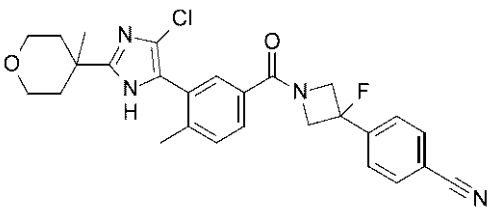
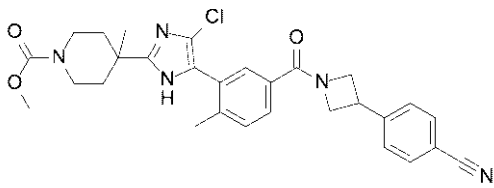
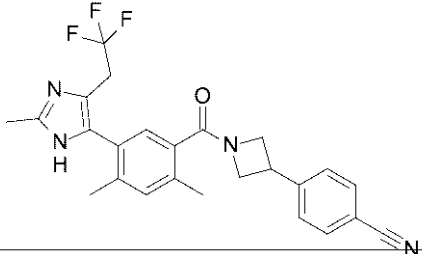
構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	3 4 0		
	3 4 1		
	3 4 2		
	3 4 3		
	3 4 4	0. 0 2 4	0. 0 1 3

10

20

30

【表 3 1 - 0 7 2】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	345	0.035	0.006
	346	0.018	0.0001
	347	0.016	0.005
	348	0.014	0.002
	349	0.019	

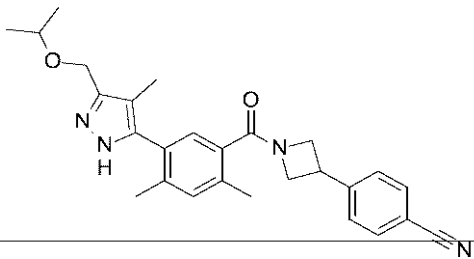
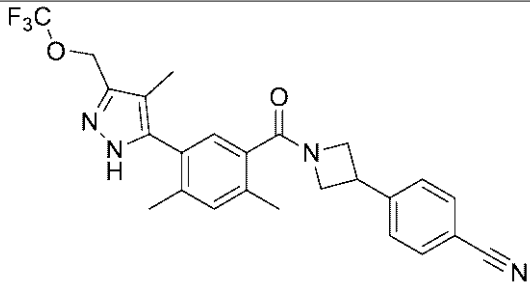
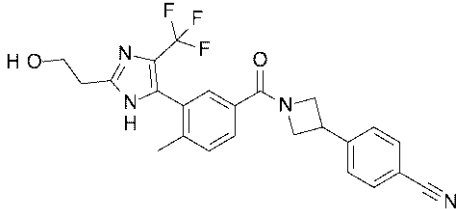
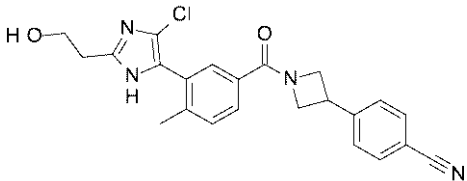
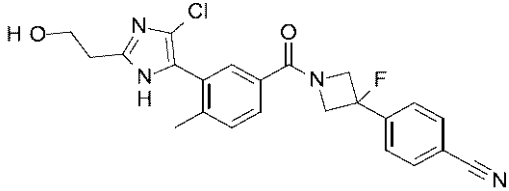
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 7 3】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T1 b EC 50 (μ M)
	3 5 0	0. 0 5 5	
	3 5 1		
	3 5 2	0. 0 1 1	
	3 5 3	0. 0 0 9	
	3 5 4	0. 0 1 8	

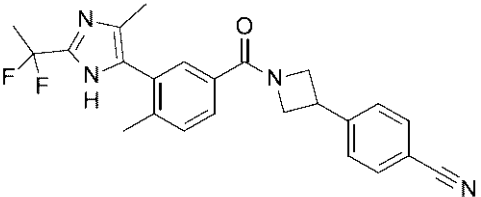
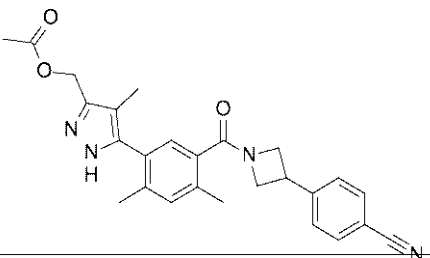
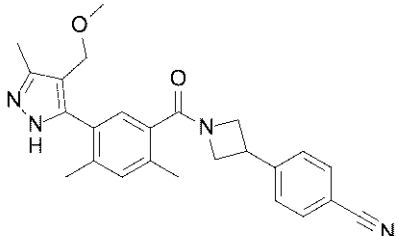
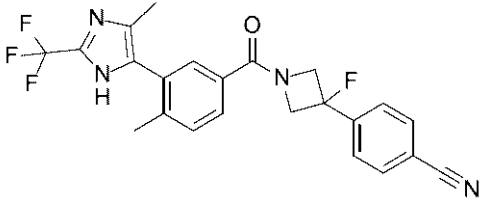
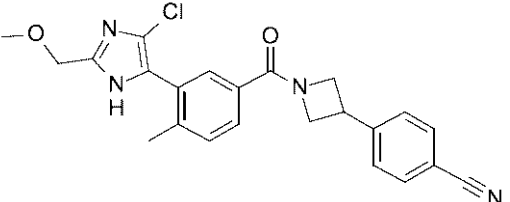
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 7 4】

構造	化合物	Hu FA SN IC 50 (μ M)	HCV G T1 b EC 50 (μ M)
	3 5 5	0. 0 8 2	
	3 5 6	0. 8 5 1	
	3 5 7	0. 0 8 7	
	3 5 8	0. 1 1 0	
	3 5 9	0. 0 1 4	

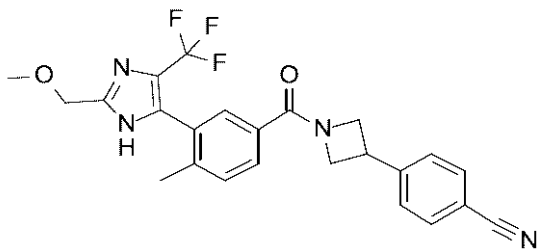
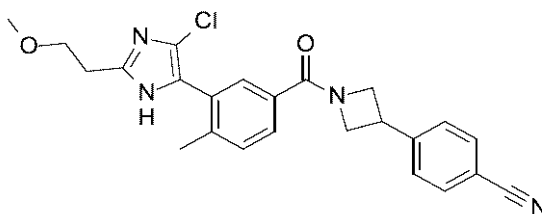
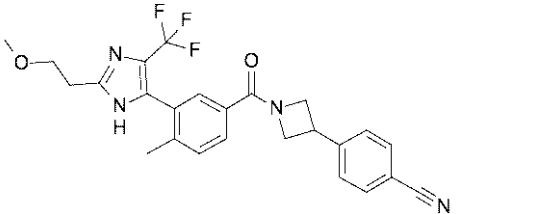
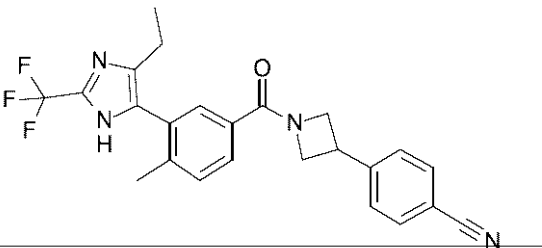
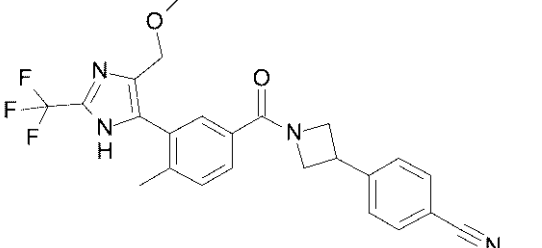
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 7 5】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	3 6 0	0. 0 1 2	
	3 6 1	0. 0 1 3	
	3 6 2	0. 0 1 1	
	3 6 3	0. 0 2 1	
	3 6 4	0. 0 4 0	

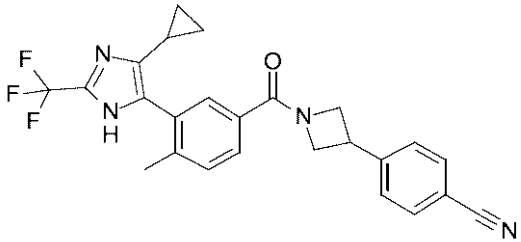
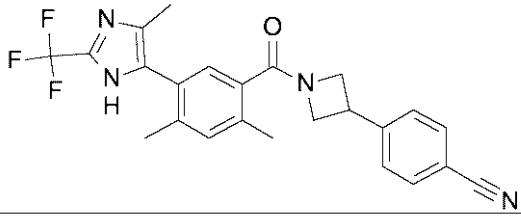
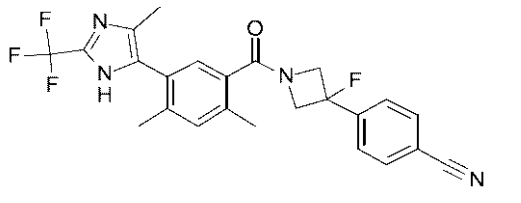
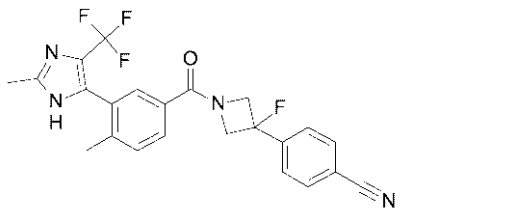
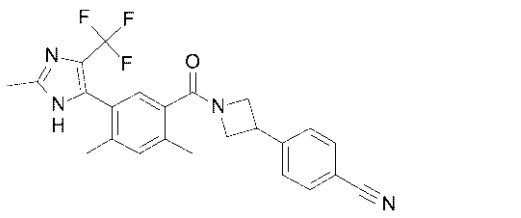
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 7 6】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	3 6 5	0. 0 2 3	
	3 6 6	0. 0 2 2	
	3 6 7	0. 0 4 0	
	3 6 8	0. 0 1 2	
	3 6 9	0. 0 1 4	

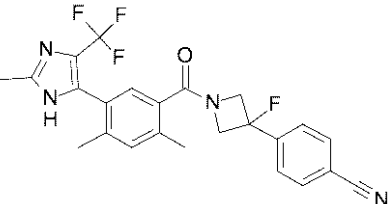
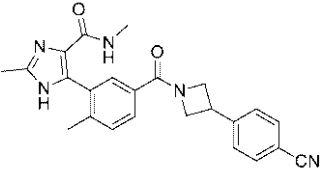
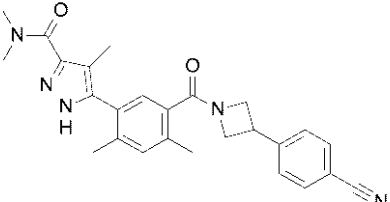
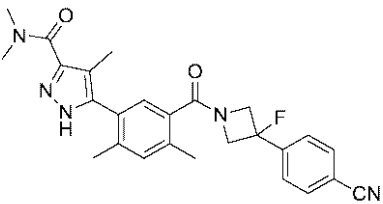
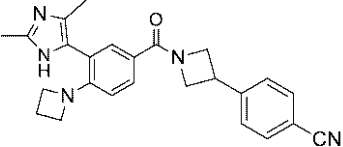
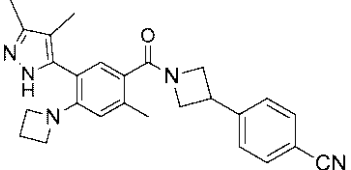
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 7 7】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	370	0.012	
	371	0.82	
	374	0.024	
	375		
	376	0.029	
	377	0.029	

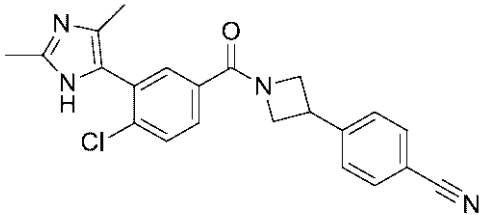
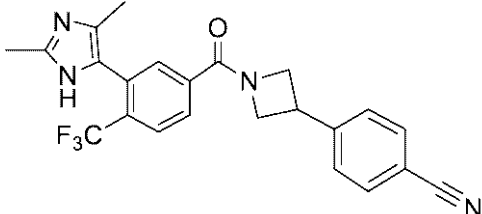
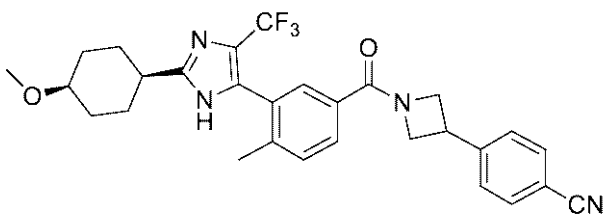
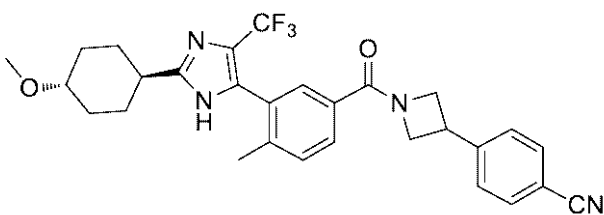
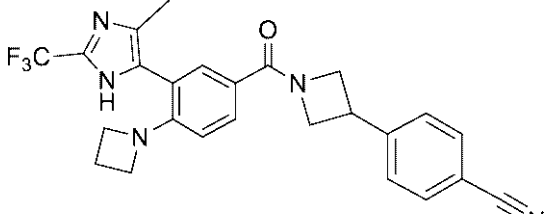
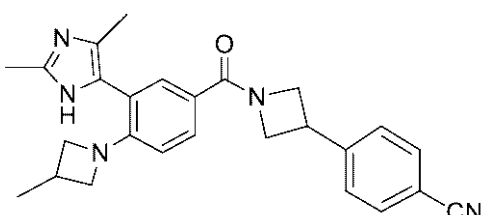
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 7 8】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μM)	HCV G T1b EC50 (μM)
	378	0.072	
	379	0.059	
	380	0.013	
	381	0.009	
	382	0.018	
	383	0.024	

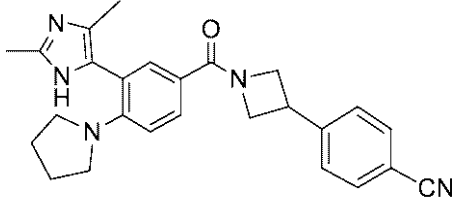
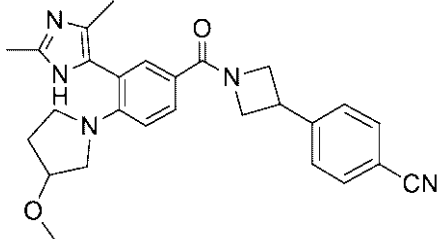
10

20

30

40

【表 3 1 - 0 7 9】

構造	化合物	Hu FA SN IC50 (μ M)	HCV G T1b EC50 (μ M)
	3 8 4	0. 0 1 2	
	3 8 5	0. 0 4	

10

【1 0 4 1】

20

本発明の好ましい態様が本明細書に示され、かつ記載されているが、そのような態様がほんの一例として提供されていることは当業者には明らかであろう。本発明から逸脱することなく、多数の変形、変更、及び置き換えが当業者に思い浮かぶであろう。本発明の実施において本明細書に記載の本発明の態様の様々な代替案を用いることができることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義するものであり、これらの特許請求の範囲内の方法及び構造ならびにそれらの等価物がそれにより包含されるよう意図されている。

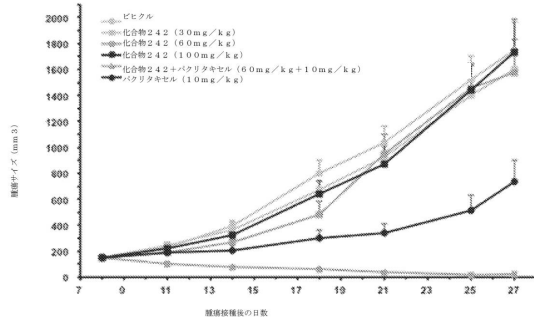
【1 0 4 2】

本明細書で引用されるすべての出版物及び特許出願は、各個々の出版物または特許出願が参照により組み込まれると具体的かつ及び個別に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

30

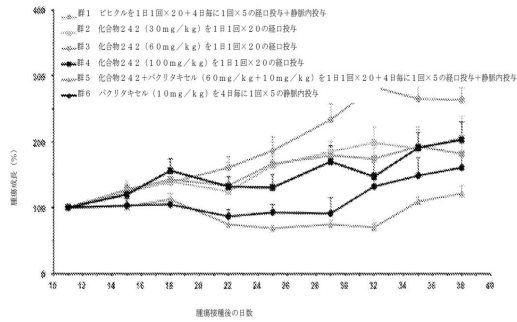
【図 1】

CALU-6の腫瘍成長阻害



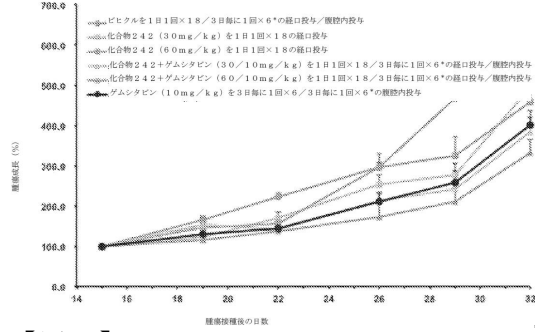
【図 2】

OVCAR-8の腫瘍成長阻害



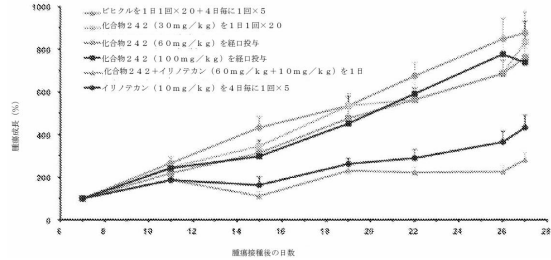
【図 3】

PANC-1の腫瘍成長阻害



【図 4】

COLO-205の腫瘍成長阻害



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
	A 6 1 P 1/18

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ホイヤー, ティモシー ショーン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0
5 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 オスロブ, ヨハン ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0
5 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 マクダウェル, ロバート エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0
5 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ジョンソン, ラッセル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0
5 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ヤン, ハンビアオ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0
5 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 エバンチック, マーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0
5 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ザハリア, クリスティアーナ エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0
5 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カイ, ハイイン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0
5 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 フー, リリー ダブリュー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0
5 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ドューク, グレゴリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロ パーク, ハミルトン コート 1 0

- 50, 3-ブイ バイオサイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 オホルーグブタ, ヤミニ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94025, メンロ パーク, ハミルトン コート 10
50, 3-ブイ バイオサイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 オファレル, マリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94025, メンロ パーク, ハミルトン コート 10
50, 3-ブイ バイオサイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 金子 亜希

- (56)参考文献 国際公開第2012/122391 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/453
A61K 31/337
A61K 31/4155
A61K 31/4178
A61K 31/4196
A61K 31/422
A61K 31/451
A61K 31/4525
A61K 31/454
A61K 31/4545
A61K 31/4745
A61K 31/5377
A61K 31/55
A61K 31/7068
A61P 1/18
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 37/06
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)