

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6737533号
(P6737533)

(45) 発行日 令和2年8月12日 (2020.8.12)

(24) 登録日 令和2年7月20日 (2020.7.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C O 7 D 471/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C O 7 D 487/10 C S P
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/496
 C O 7 D 471/10 1 O 1
 A 6 1 K 31/4545

請求項の数 24 (全 227 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-552060 (P2017-552060)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月31日 (2016.3.31)
 (65) 公表番号 特表2018-511613 (P2018-511613A)
 (43) 公表日 平成30年4月26日 (2018.4.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/025345
 (87) 国際公開番号 W02016/161160
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016.10.6)
 審査請求日 平成31年3月29日 (2019.3.29)
 (31) 優先権主張番号 62/142,946
 (32) 優先日 平成27年4月3日 (2015.4.3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 518346476
 リキュリウム アイビー ホールディング
 ス リミテッド ライアビリティー カン
 パニー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 21 サン ディエゴ スイート 205
 ロード トゥ ザ キュア 10835
 (74) 代理人 100126505
 弁理士 佐貫 伸一
 (74) 代理人 100131392
 弁理士 丹羽 武司
 (72) 発明者 ファン, ペーター チンホワ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 21 サン ディエゴ スイート 205
 ロード トゥ ザ キュア 10835
 最終頁に続く

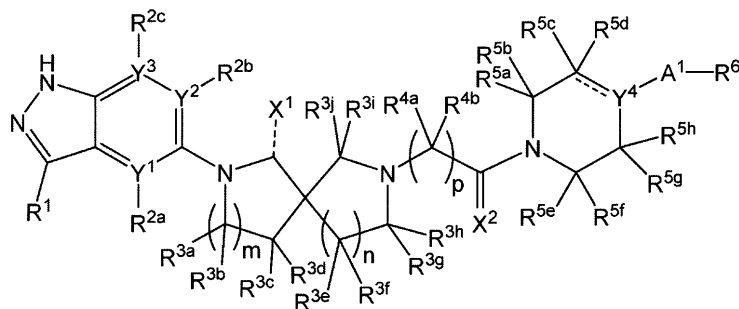
(54) 【発明の名称】 スピロ環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、

【化 1】



式中、

R¹ が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル (アルキル)、任意に置換されたシクロアルケニル (アルキル)、任意

に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたC-カルボキシ、任意に置換されたN-アミド、任意に置換された尿素、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、任意に置換されたハロアルキル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、任意に置換された二置換アミノ基、及びー（ $CR^{1a1}R^{1a2}$ ） $q-R^{1b}$ からなる群から選択され、式中、 q が、1、2、3、4、5、又は6であり、各 R^{1a1} 及び各 R^{1a2} が独立して、水素、ハロゲン、又は非置換アルキルであり、 R^{1b} が、ヒドロキシ、任意に置換されたN-アミド、任意に置換されたN-スルフィニアミド、任意に置換されたN-スルホンアミド、任意に置換された尿素、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基からなる群から選択され、

Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が独立して、C又はNであるが、但し、

Y^1 がCである場合、 R^{2a} が、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基からなる群から選択され、 Y^1 がNである場合、 R^{2a} が不在であることを条件とし、

Y^2 がCである場合、 R^{2b} が、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基からなる群から選択され、 Y^2 がNである場合、 R^{2b} が不在であることを条件とし、

Y^3 がCである場合、 R^{2c} が、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基からなる群から選択され、 Y^3 がNである場合、 R^{2c} が不在であることを条件とし、

各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、及び R^{3j} が独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたハロアルコキシ、シアノ、任意に置換されたN-アミド、任意に置換されたC-カルボキシ、任意に置換されたオキシム、任意に置換されたアシルヒドロゾン、任意に置換されたスルフェニル、任意に置換されたスルフィニル、任意に置換されたスルホニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、任意に置換された二置換アミノ基、及びー（ CH_2 ） $r-R^{3k}$ からなる群から選択され、式中、 r が、1、2、3、4、5、又は6であり、 R^{3k} が、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたスルフェニル、及び任意に置換されたヒドラジンからなる群から選

10

20

30

40

50

択され、

各 R^{4a} 及び各 R^{4b} が独立して、水素、重水素、又は任意に置換されたアルキルであり、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換された C-カルボキシからなる群から選択されるか、あるいは

R^{5b} 及び R^{5c} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成し、 R^{5a} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換された C-カルボキシからなる群から選択されるか、あるいは

R^{5f} 及び R^{5g} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成し、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換された C-カルボキシからなる群から選択されるか、あるいは

R^{5b} 及び R^{5c} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成し、 R^{5f} 及び R^{5g} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成し、 R^{5a} 、 R^{5e} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換された C-カルボキシからなる群から選択されるか、あるいは

R^{5b} 及び R^{5g} が Y^5 を介して結合され、ここで、 Y^5 が $(CR^{5i}R^{5j})_s$ であり、式中、 s が、1、2、又は3であり、各 R^{5i} 及び各 R^{5j} が独立して、水素、ハロゲン、又は非置換アルキルであり、 R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換された C-カルボキシからなる群から選択され、あるいは

R^{5c} 及び R^{5e} が、 Y^6 を介して結合され、ここで、 Y^6 が $(CR^{5k}R^{5l})_t$ であり、式中、 t が、1、2、又は3であり、各 R^{5j} 及び各 R^{5l} が独立して、水素、ハロゲン、又は非置換アルキルであり、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に

10

20

30

40

50

置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシからなる群から選択され、

R⁶が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルであり、

A¹が、任意に置換されたC₃~₁₀シクロアルキル、任意に置換されたC₃~₁₀シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

X¹が、水素、O、又はSであるが、但し、X¹が水素である場合、-----が単結合であり、X¹がO又はSである場合、-----が二重結合であることを条件とし、

X²が、O又はSであり、

Y⁴が、C(Y^{1a})、C、又はNであり、

Y^{1a}が、水素、ハロゲン、非置換C₁~₄アルキル、及び-O-C₁~₄アルキルからなる群から選択され、

【化2】

が、単結合又は二重結合であり、

Y⁴がC(Y^{1a})であり、かつ

【化3】

が単結合である場合、R^{5d}が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシからなる群から選択され、

Y⁴がCであり、かつ

【化4】

が二重結合である場合、R^{5d}が、不在であり、

Y⁴がNである場合、

【化5】

が、単結合であり、R^{5d}が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシからなる群から選択され、

mが、0、1、又は2であり、

nが、0、1、又は2であり、
 pが、1、2、又は3であり、および
基が任意に置換されている場合、任意に置換された基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、C₃～₆シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、シアノ、ハロゲン、アジド、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、一置換アミノ基および二置換アミノ基から個別にかつ独立して選択される1つまたは複数の基で置換されたものである、
 化合物。

【請求項2】

10

mが、1又は2であり、nが0又は1であり、並びにR^{3a}、各R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R³ⁱ、及びR^{3j}が各々、水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X¹が、水素であり、————が、単結合である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

X¹が、Oであり、————が、二重結合である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項5】

20

R¹が、H、CN、任意に置換されたシクロアルキル、若しくは任意に置換されたシクロアルケニルである、又はR¹が、任意に置換されたC₄～₈シクロアルキルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R¹が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール又は任意に置換されたヘテロシクリルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

Y¹が、Cであり、R^{2a}が、水素である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

30

Y¹が、Nであり、R^{2a}が、不在である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

Y²が、Cであり、R^{2b}が、水素であり、Y³が、Cであり、及びR^{2c}が、水素である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

pが、1であり、R^{4a}及びR^{4b}が各々、水素であり、及びX²が、Oである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

Y⁴が、C(Y^{1a})であり、

40

【化6】

=====

が、単結合であり、並びにR^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、及びR^{5h}が各々、水素であり、又は
 Y⁴が、Cであり、

【化7】

=====

50

が、二重結合であり、 R^{5d} が不在であり、並びに R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} が各々、水素である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

Y^4 が、N であり、

【化 8】

=====

10

が、単結合であり、並びに R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} が各々、水素である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

A^1 が、任意に置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルである、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

A^1 が、任意に置換されたアリールである、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

A^1 が、任意に置換されたフェニルである、請求項 14 に記載の化合物。

20

【請求項 16】

A^1 が、任意に置換されたヘテロアリールである、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^6 が、任意に置換されたアリールである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^6 が、任意に置換されたヘテロアリールである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物。

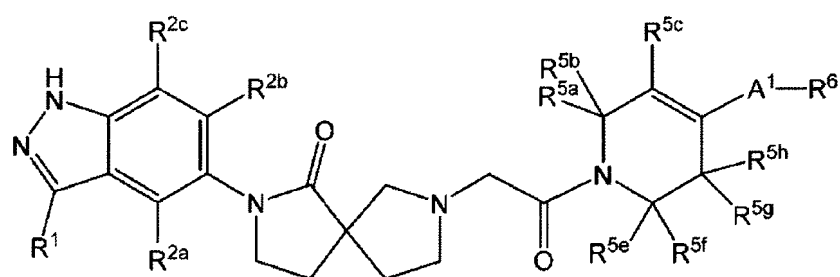
【請求項 19】

R^6 が、任意に置換された単環式ヘテロアリールである、請求項 18 に記載の化合物。

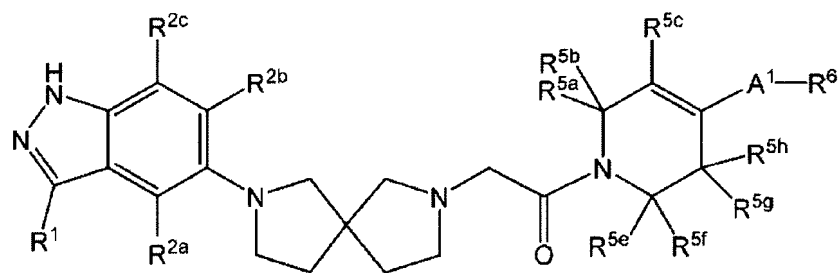
30

【請求項 20】

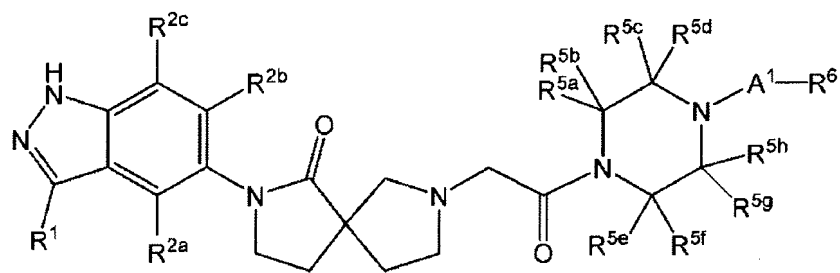
【化 9】



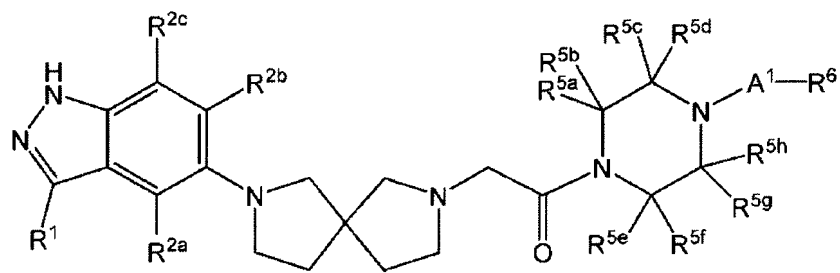
10



20



30

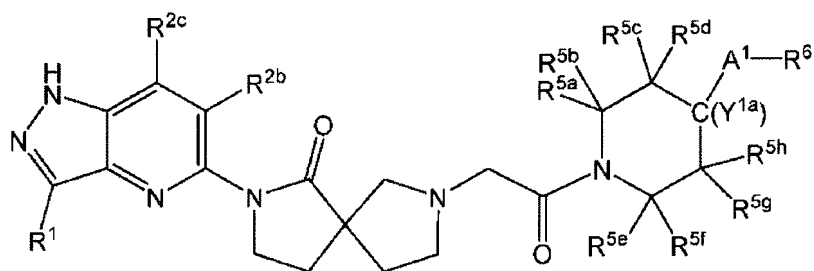


40

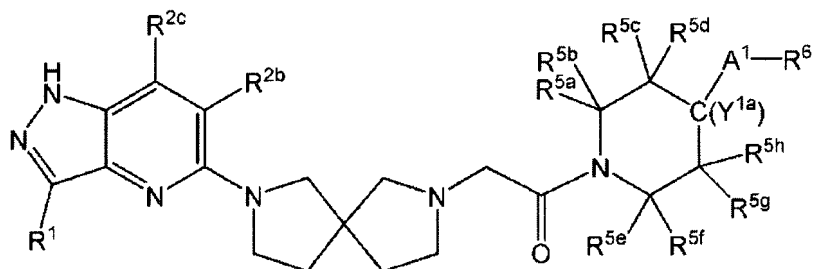
【化 1 0】



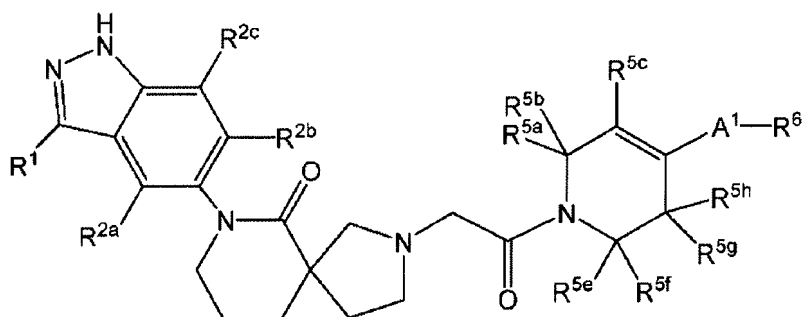
【化 1 1】



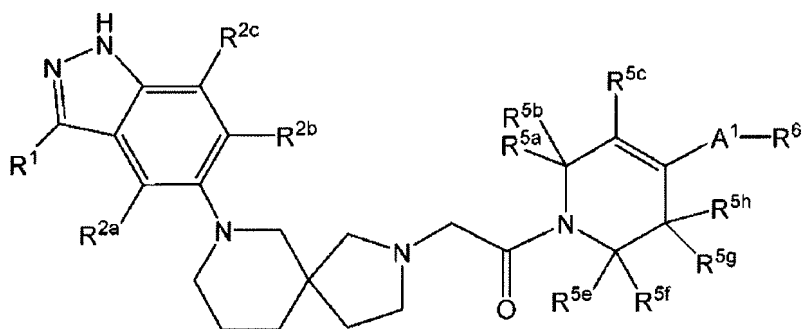
10



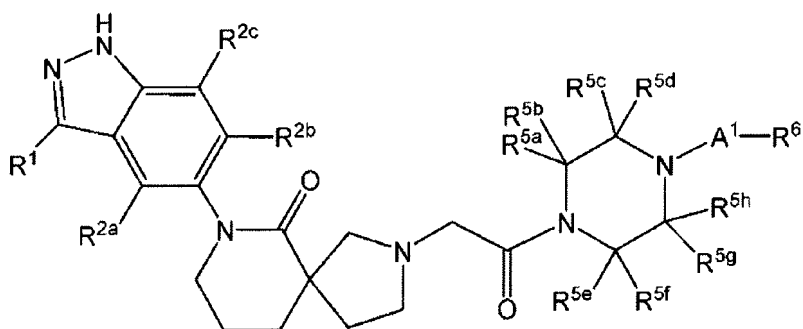
20



30

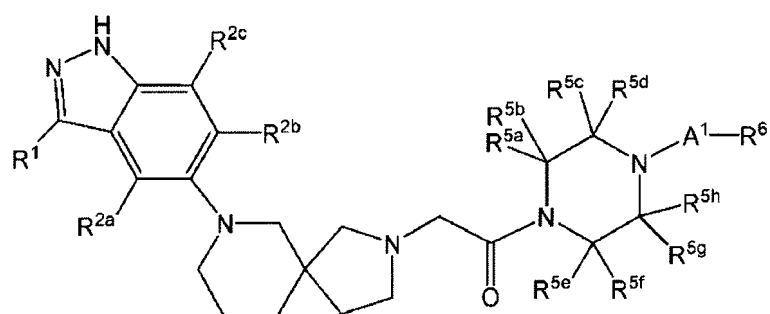


40

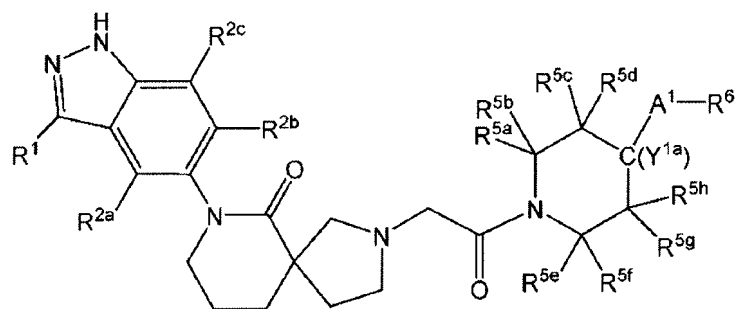


50

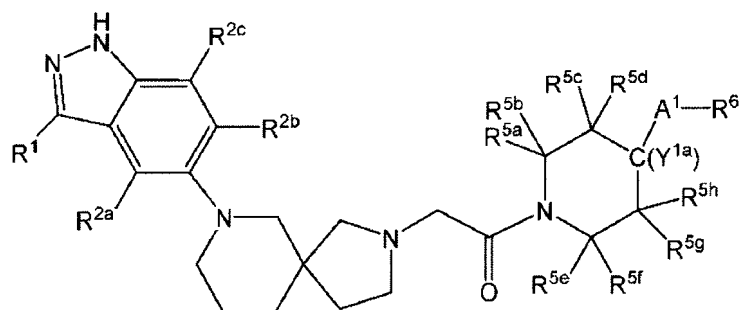
【化 1 2】



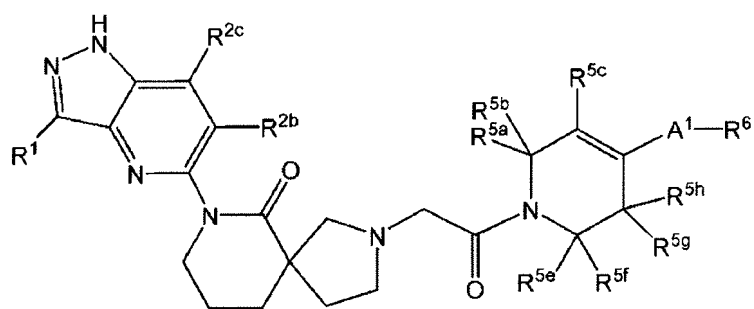
10



20

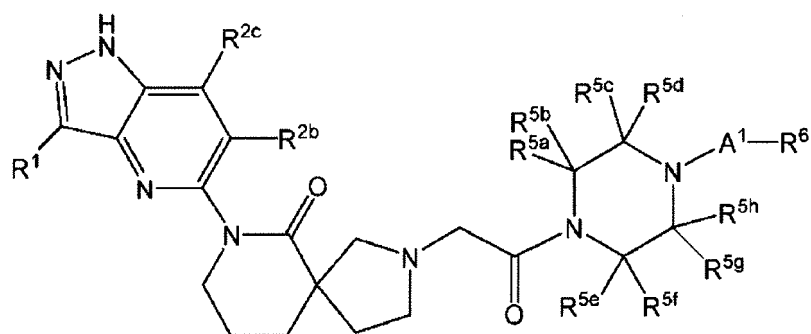


30

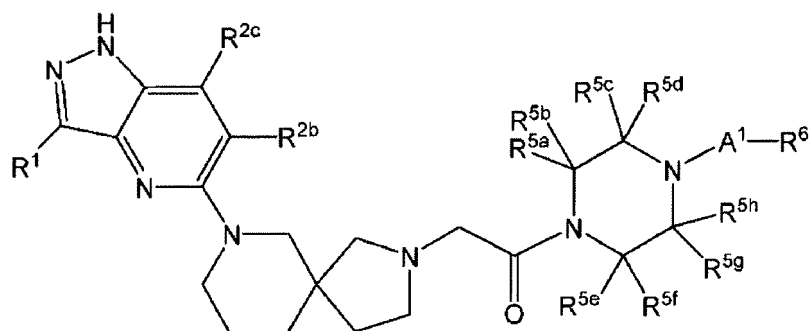


40

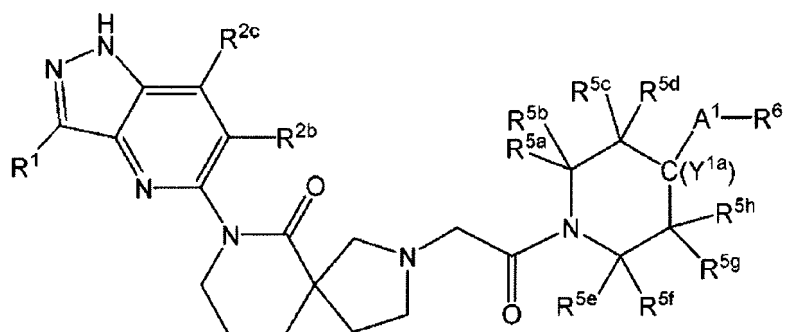
【化 1 3】



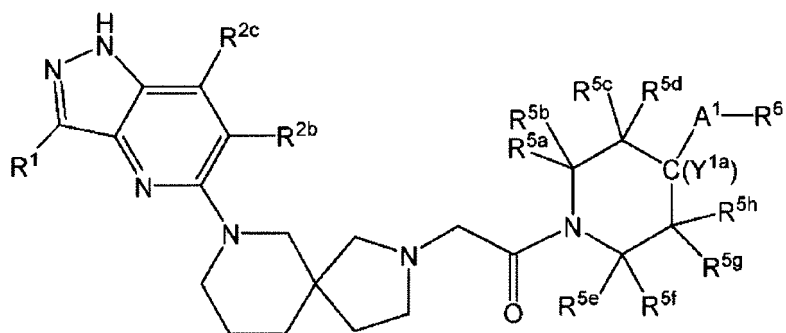
10



20



30

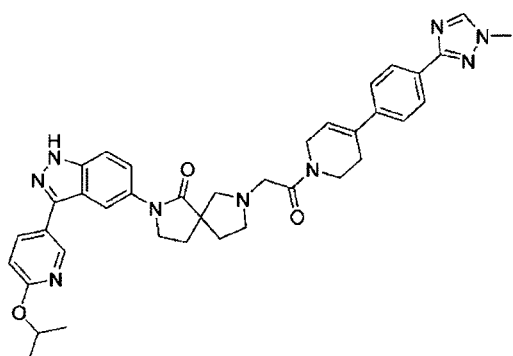


40

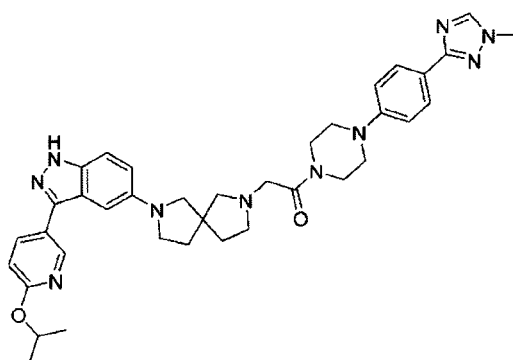
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はそれらのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

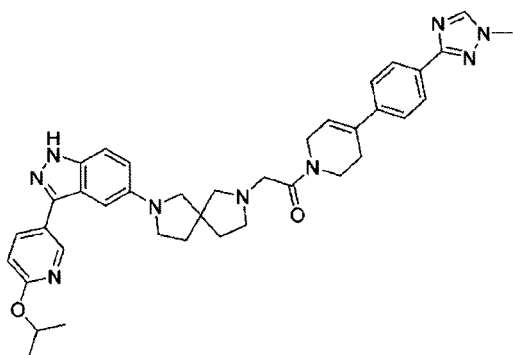
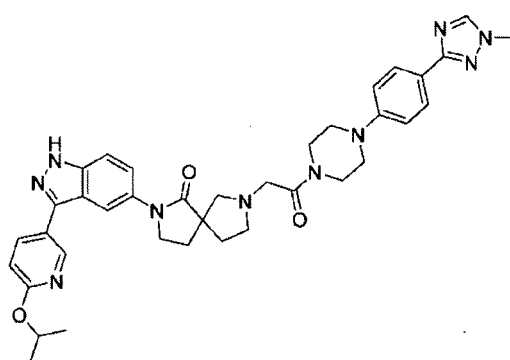
【化 1 4】



10

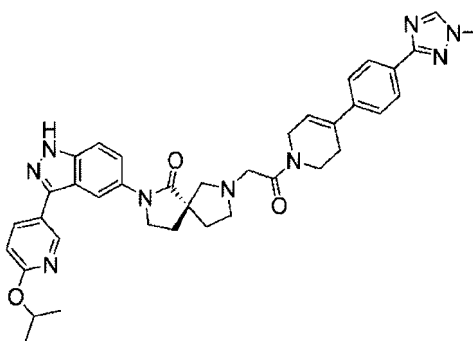
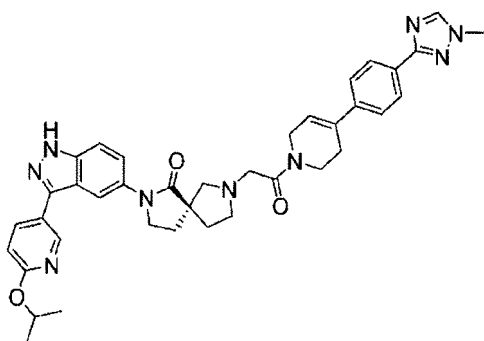
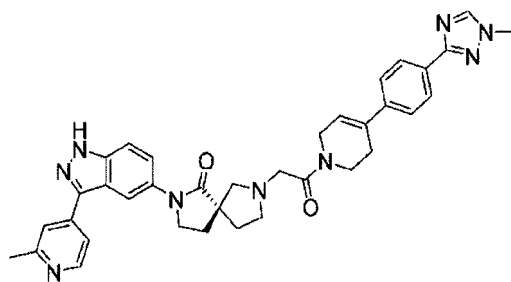
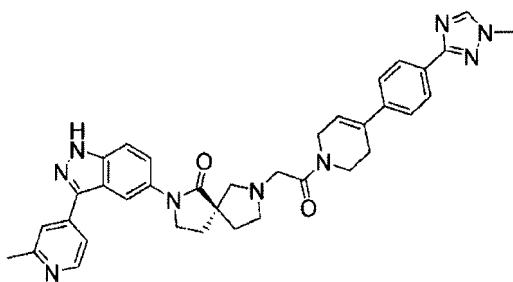
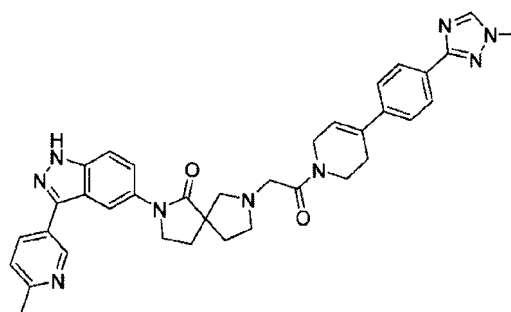
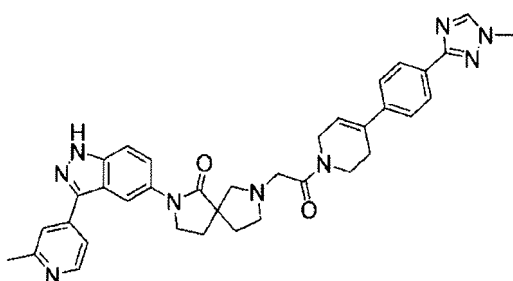
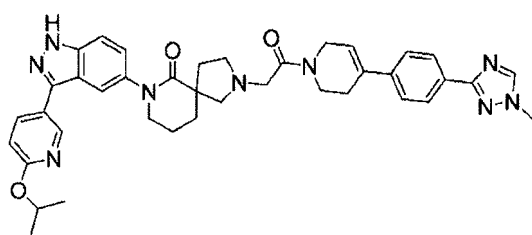


20



30

【化 1 5】

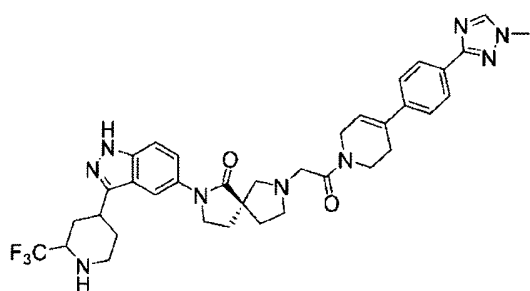


10

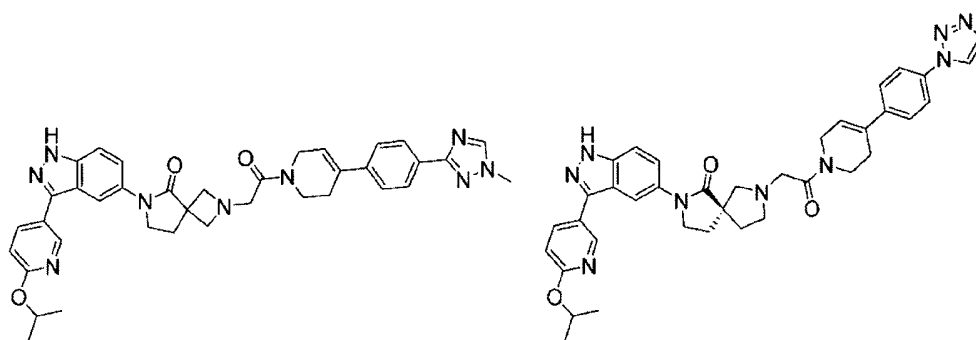
20

30

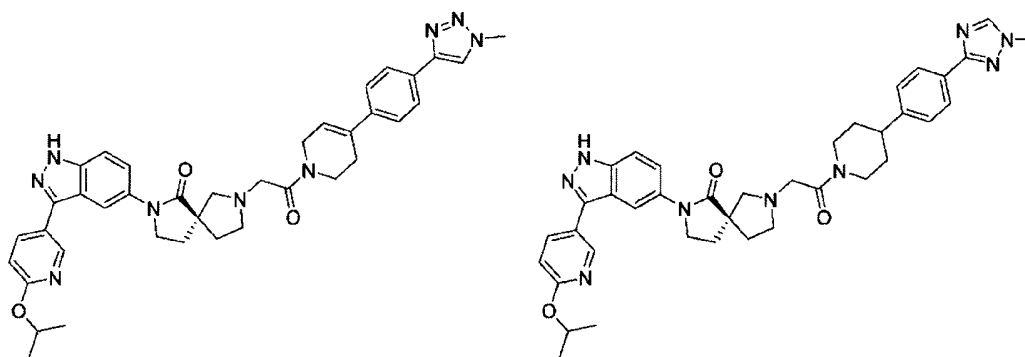
【化 1 6】



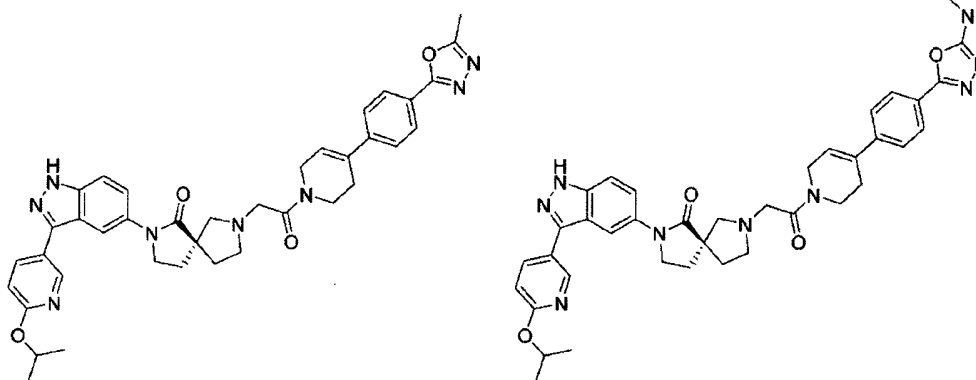
10



20

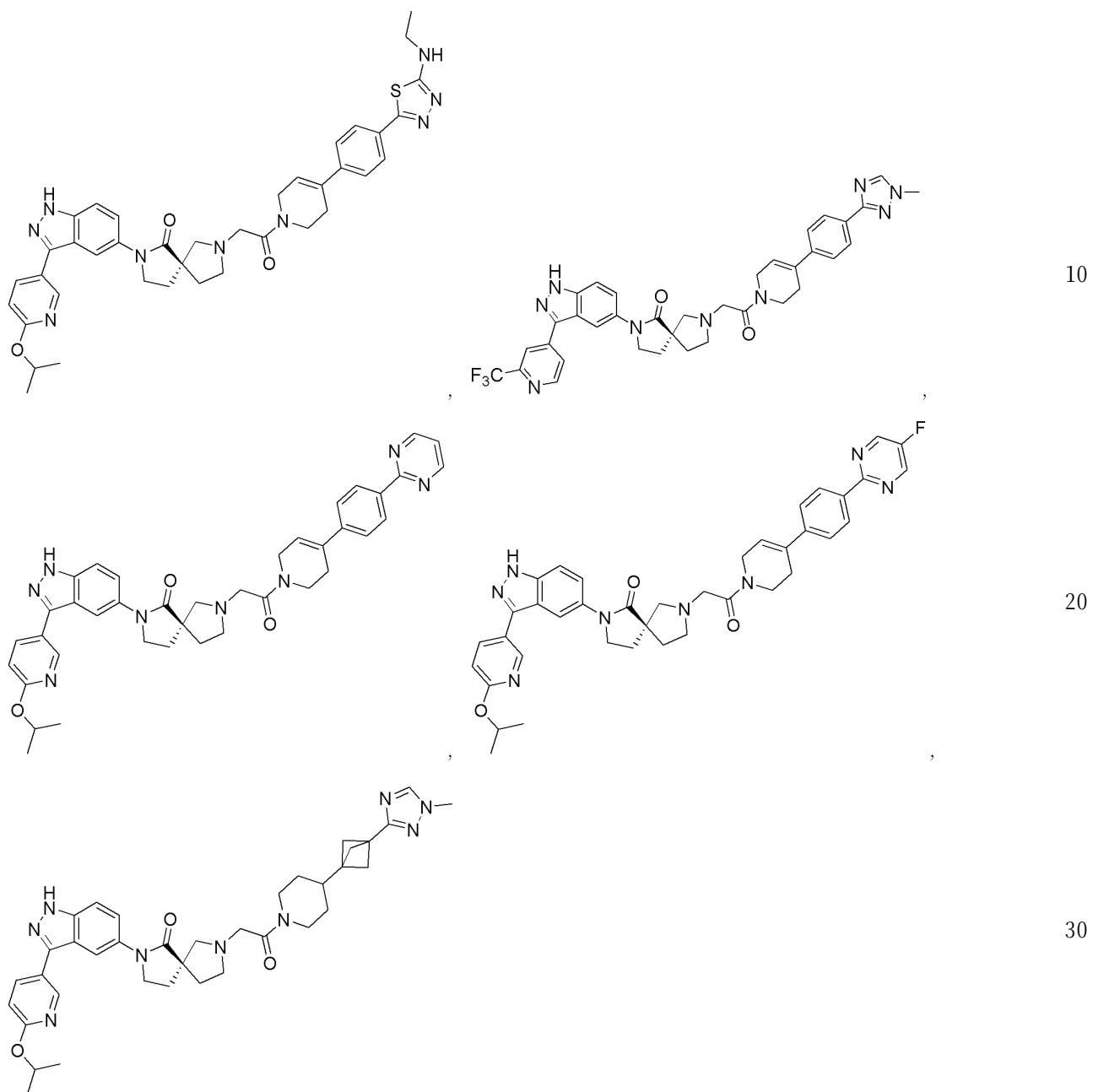


30

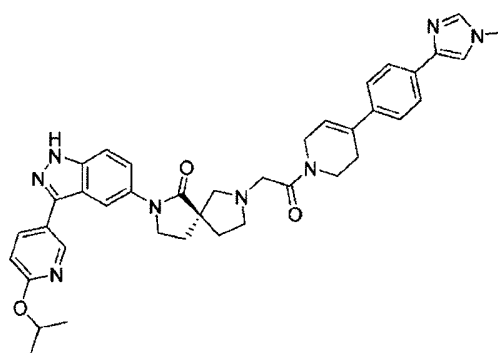
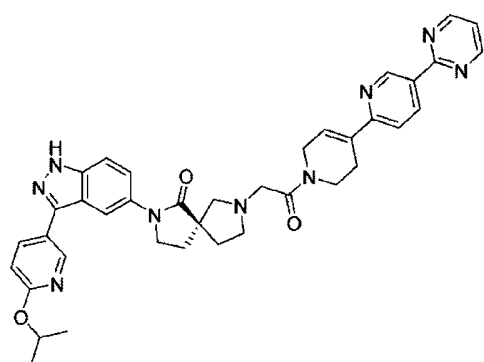


40

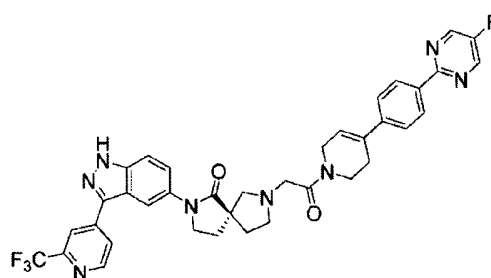
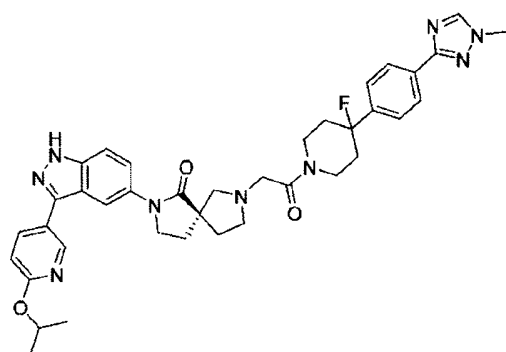
【化 1 7】



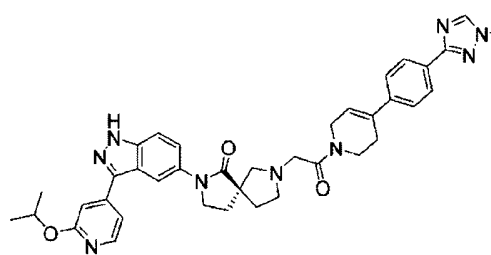
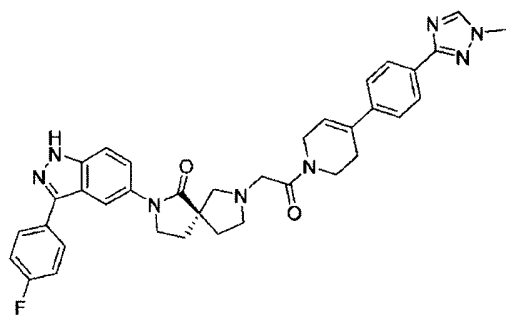
【化 1 8】



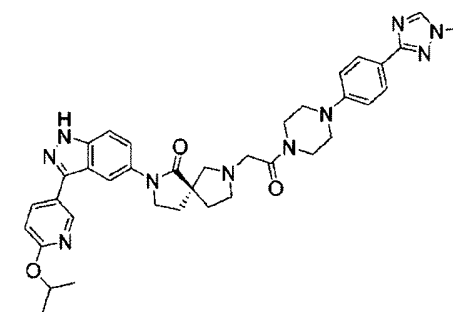
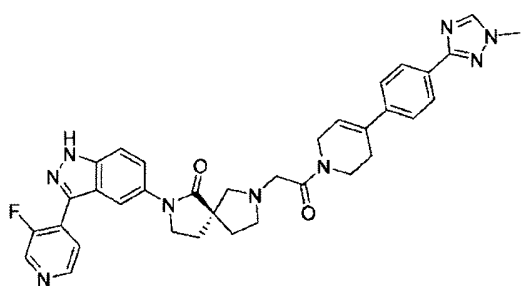
10



20

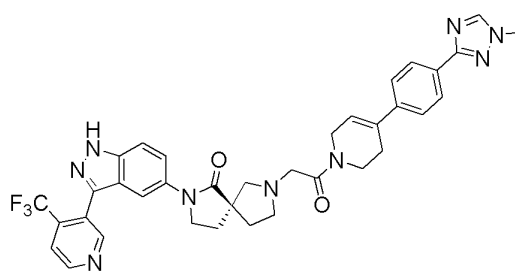
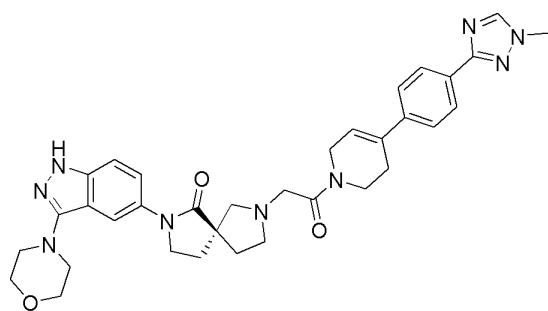


30

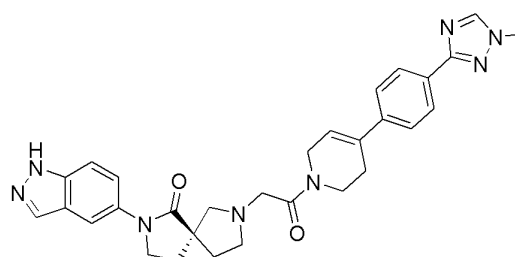
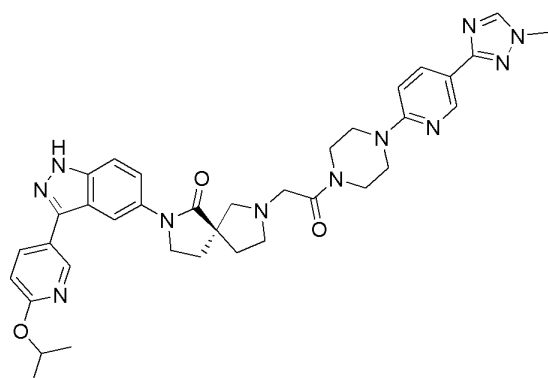


40

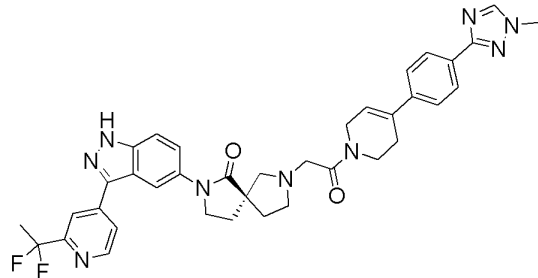
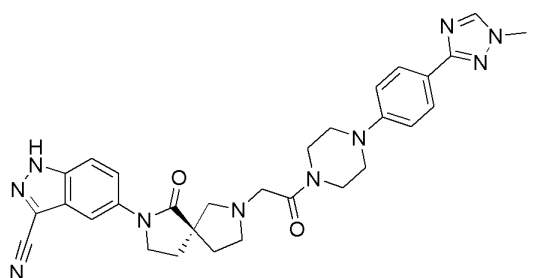
【化 19】



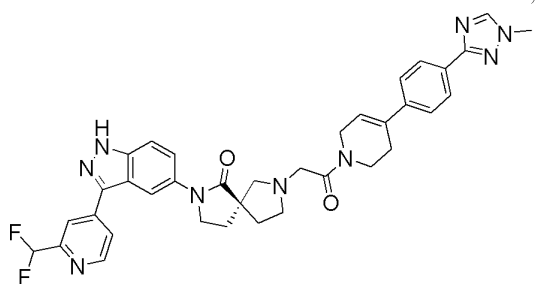
10



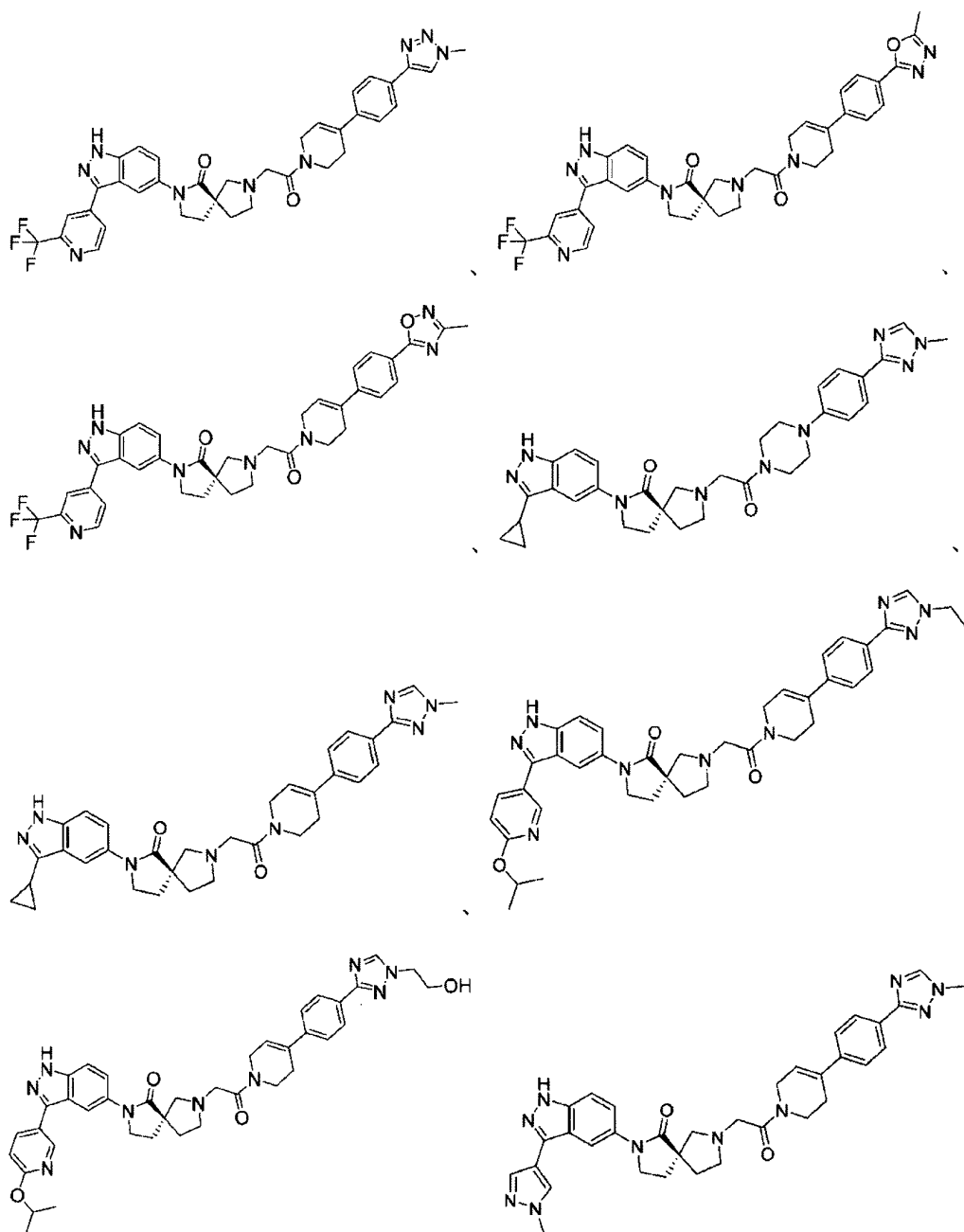
20



30



【化 20】



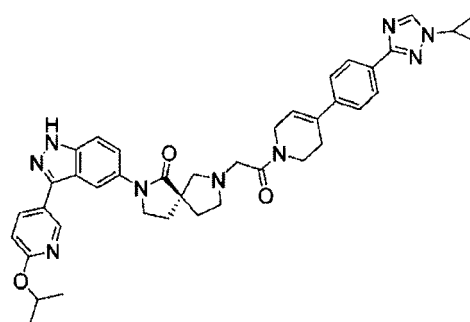
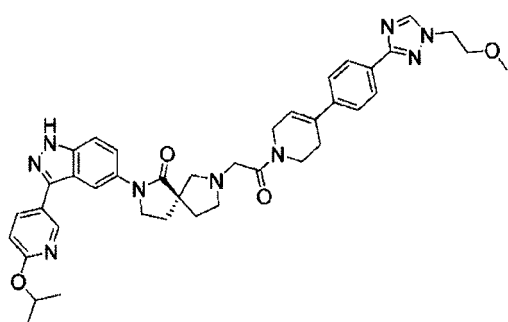
10

20

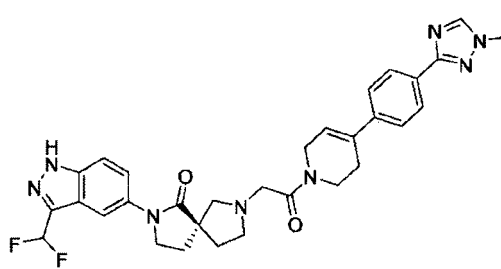
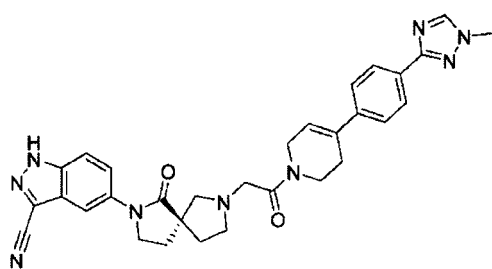
30

40

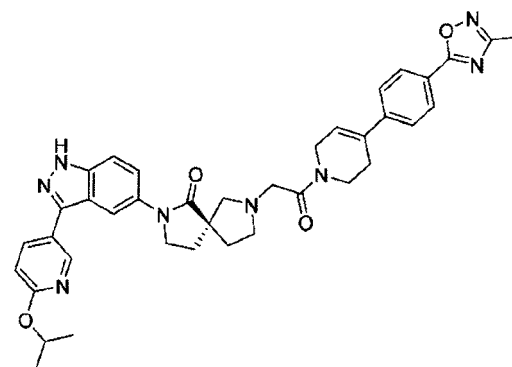
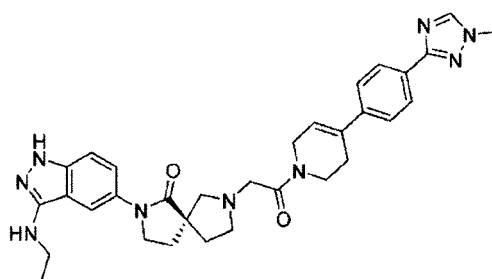
【化 2 1】



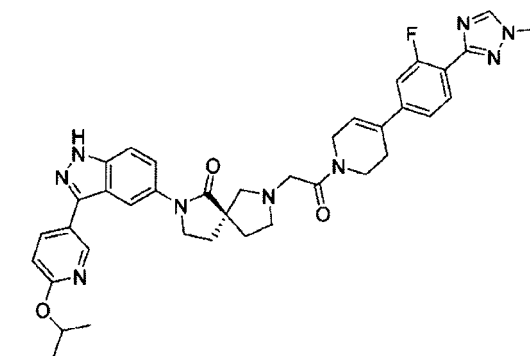
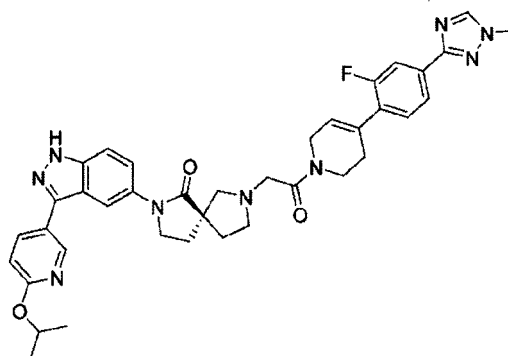
10



20

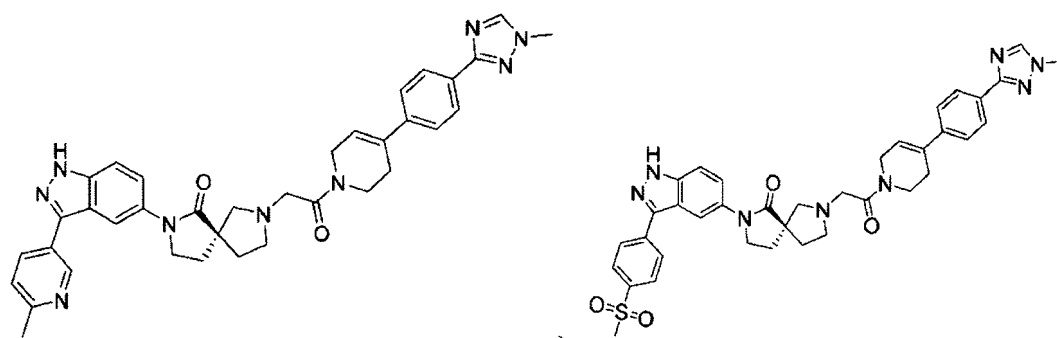


30

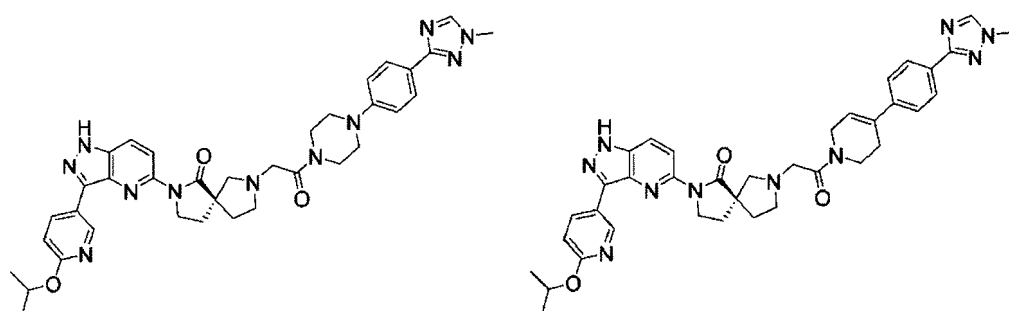


40

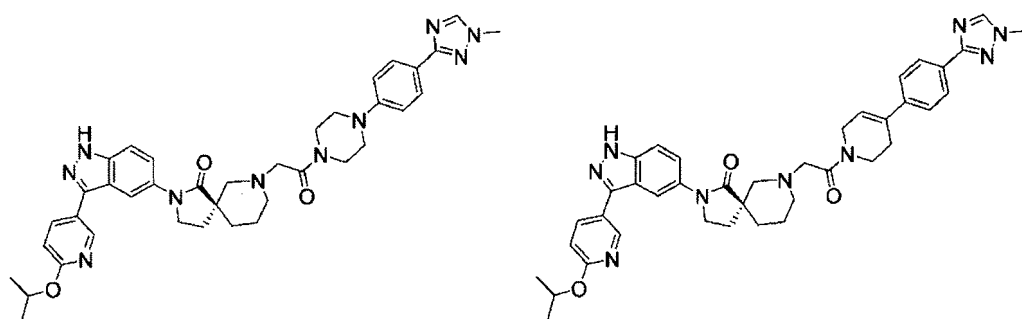
【化 2 2】



10

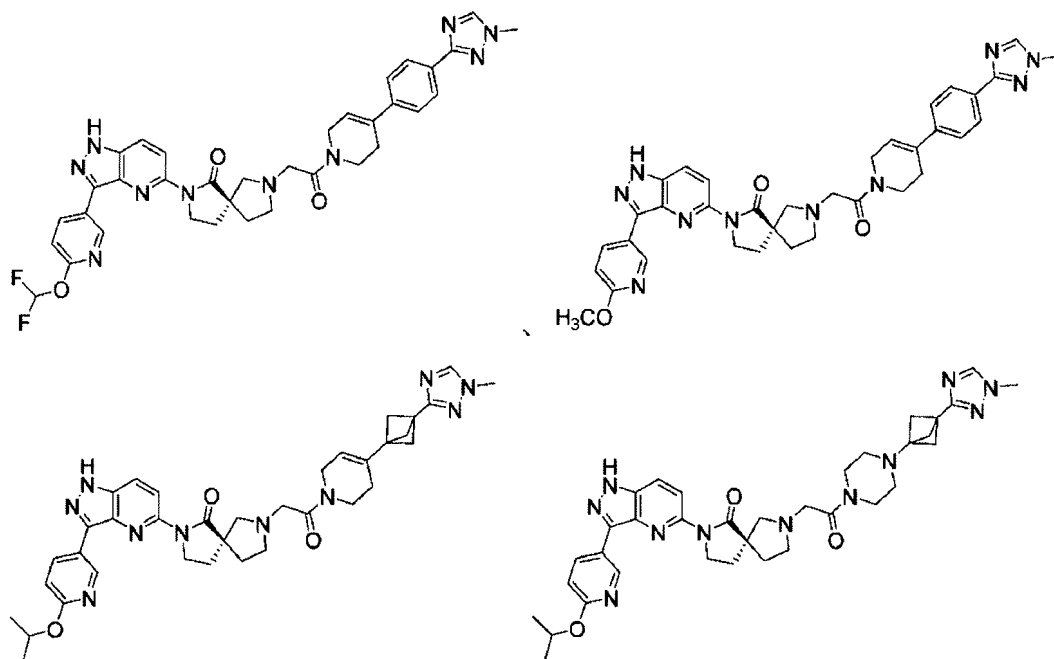


20



30

【化 2 3】



10

20

(S)-7-(2-(4-(4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-ethoxyethyl)-2-(3-(2-methylbenzo[d]oxasazol-5-yl)-1H-indazol-5-yl)-7-azaspiro[4.4]nonan-1-one、

(S)-7-(2-(4-(4-(1-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-ethoxyethyl)-2-(3-(6-isopropoxy-3,4-dihydropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)-7-azaspiro[4.4]nonan-1-one、

30

(S)-7-(2-(4-(4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-ethoxyethyl)-2-(3-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-indazol-5-yl)-7-azaspiro[4.4]nonan-1-one、

(S)-2-(3-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-indazol-5-yl)-7-(2-(4-(4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-ethoxyethyl)-7-azaspiro[4.4]nonan-1-one、

(S)-2-(3-(2-(difluoromethyl)pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-5-yl)-7-(2-(4-(4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-ethoxyethyl)-7-azaspiro[4.4]nonan-1-one、

40

(5S)-2-(3-(6-(1-hydroxy-2-propyl)pyridin-3-yl)-1H-indazol-5-yl)-7-(2-(4-(4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-ethoxyethyl)-7-azaspiro[4.4]nonan-1-one、

(S)-2-(3-(6-isopropoxy-3,4-dihydropyridin-3-yl)-1H-indazol-5-yl)-7-(2-(4-(5-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-ethoxyethyl)-7-azaspiro[4.4]nonan-1-one

50

－3－イル)チアゾール－2－イル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)
－2－オキソエチル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

(S)－7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3
－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オキソエチ
ル)－2－(3－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－1H－インダゾール－5
－イル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

(S)－2－(3－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－1H－インダゾ
ール－5－イル)－7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾ
ール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オ
キシエチル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

10

(S)－2－(3－(4－メトキシフェニル)－1H－インダゾール－5－イル)－7
－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)フェ
ニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オキソエチル)－2, 7
－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

(S)－4－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2
－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－2－イル)－
1H－インダゾール－3－イル)ベンゾニトリル、

(S)－2－メトキシ－4－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1
, 2, 4－トリアゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H
)－イル)－2－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン
－2－イル)－1H－インダゾール－3－イル)ベンゾニトリル、

20

(S)－2－メトキシ－5－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1
, 2, 4－トリアゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H
)－イル)－2－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン
－2－イル)－1H－インダゾール－3－イル)ベンゾニトリル、

(S)－2－(3－(1－アセチルピペリジン－4－イル)－1H－インダゾール－5
－イル)－7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3
－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オキソエチ
ル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

30

(S)－5－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2
－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－2－イル)－
1H－インダゾール－3－イル)－2－(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル、

(S)－5－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2
－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－2－イル)－
1H－インダゾール－3－イル)－2－(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

(S)－2－(3－(4－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－インダゾール－5
－イル)－7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3
－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オキソエチ
ル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

40

(S)－5－(4－(1－(2－(7－(3－(6－イソプロボキシピリジン－3－イ
ル)－1H－インダゾール－5－イル)－6－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4]
ノナン－2－イル)アセチル)－1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン－4－イル)フ
ェニル)－3－メチル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2 (3H)－オン、

(S)－4－(5－(7－(2－(4－(4－(4－メチル－5－オキソ－4, 5－ジ
ヒドロ－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピ
リジン－1 (2H)－イル)－2－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4.
4] ノナン－2－イル)－1H－インダゾール－3－イル)ベンゾニトリル、

50

(S)-3-(5-(7-(2-(4-(4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゾニトリル、

(S)-2-メトキシ-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゾニトリル、

(S)-2-メトキシ-5-(5-(7-(2-(4-(4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル)ベンゾニトリル、

10

(S)-3-メチル-5-(4-(1-(2-(7-(3-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)アセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、

(S)-3-メチル-5-(4-(1-(2-(7-(3-モルホリノ-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)アセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、

20

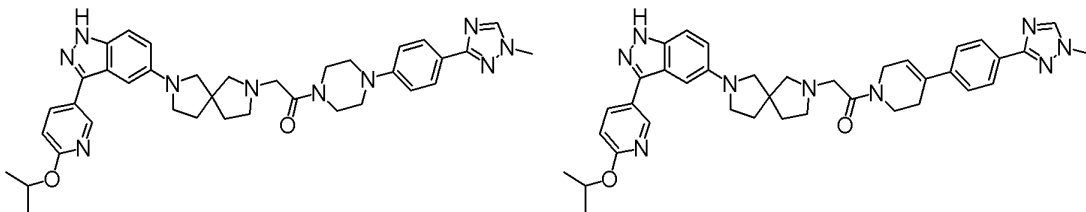
(S)-3-メチル-5-(4-(1-(2-(6-オキソ-7-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)アセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、

(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)アセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-3-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、

30

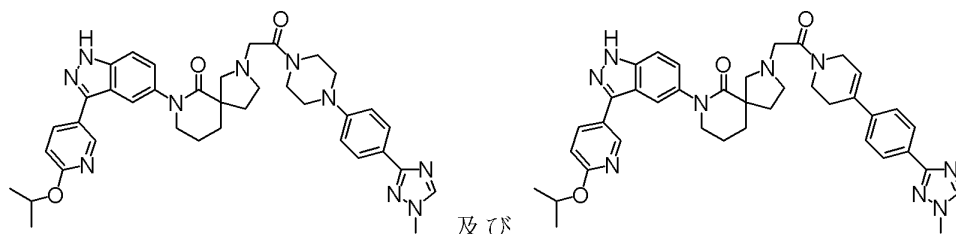
(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)アセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-3-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、

【化24】



40

【化 2 5】



10

からなる群から選択される化合物、又はそれらのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、癌を改善又は治療するための医薬組成物であって、前記癌が、肺癌、膵臓癌、結腸癌、骨髄性白血病、甲状腺癌、骨髄異形成症候群（MDS）、膀胱癌、表皮癌、黒色腫、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌、卵巣癌、脳癌、間葉起源の癌、肉腫、奇形癌腫、神経芽細胞腫、腎臓癌、肝癌、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、及び神経線維腫症からなる群から選択される、組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、悪性増殖物又は腫瘍の複製を阻害するための医薬組成物であって、前記悪性増殖物又は前記腫瘍が、癌に起因し、肺癌、膵臓癌、結腸癌、骨髄性白血病、甲状腺癌、骨髄異形成症候群（MDS）、膀胱癌、表皮癌、黒色腫、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌、卵巣癌、脳癌、間葉起源の癌、肉腫、奇形癌腫、神経芽細胞腫、腎臓癌、肝癌、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、及び神経線維腫症からなる群から選択される、組成物。

20

【請求項 2 4】

請求項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、E R K 1 及び／又は E R K 2 の活性を阻害するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

優先権出願への参照による組み込み

本出願とともに出願される出願データシート又は請求等において国外又は国内優先権主張が特定されるありとあらゆる出願は、米国特許法施行規則第 1. 5 7 条、並びに規則 4. 1 8 及び 2 0. 6 の下で、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

配列表への参照

本出願は、電子形式の配列表とともに出願される。配列表は、2 0 1 6 年 3 月 3 1 日に作成された Z E N O 0 0 1. t x t という表題のファイルとして提供されており、およそ 4 k b のサイズである。配列表の電子形式の情報は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【0 0 0 3】

分野

本出願は、化学、生化学、及び医学の分野に関する。より具体的には、スピロ環式化合物とともに、薬学的組成物、及びそれを合成する方法が本明細書に開示される。本明細書に記載の癌を本明細書に記載の化合物のうちの 1 つ以上で改善及び／又は治療する方法も本明細書に開示される。

【背景技術】

【0 0 0 4】

説明

50

RAS/MAPK経路は、成長因子結合に応答して活性化され、様々な細胞型において細胞増殖、分化、及び生存を調節する。この経路の活性化は、タンパク質リン酸化事象のカスケードにより生じ、ERK（ERK1及び／又はERK2）のリン酸化及び活性化に至る。ERKは、小型GTPアーゼRAS並びにRAS/MAPK経路におけるタンパク質キナーゼRAF及びMEKの下流に位置する。RASによるその活性化後、RAFは、MEKをリン酸化し、次いで、ERKをリン酸化する。活性化されたERKは、細胞の転写出力を制御する他の基質をリン酸化する。

【発明の概要】

【0005】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、ビシクロ〔1.1.1〕ペンチル部分を含む化合物に関する。

【0006】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含み得る薬学的組成物に関する。

【0007】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の癌を有する対象に、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を投与することを含み得る、本明細書に記載の癌を改善及び／又は治療するための方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、本明細書に記載の癌を改善及び／又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、本明細書に記載の癌を改善及び／又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関する。

【0008】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、増殖物又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物と接触させることを含み得る、悪性増殖物又は腫瘍の複製を阻害するための方法に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。本明細書に記載の他の実施形態は、悪性増殖物又は腫瘍の複製を阻害するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、悪性増殖物又は腫瘍の複製を阻害するための有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。

【0009】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の癌を有する対象に、悪性増殖物又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物と接触させることを含み得る、本明細書に記載の癌を改善又は治療するための方法に関する。本明細書に記載の他の実施

形態は、悪性増殖物又は腫瘍を接触させることを含み得る、本明細書に記載の癌を改善又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、悪性増殖物又は腫瘍を接触させることを含み得る、本明細書に記載の癌を改善又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。

10

【0010】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を、本明細書に記載の癌由来の癌細胞を含む試料に提供することを含み得る、E R K 1 及び／又はE R K 2 の活性を阻害するための方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、E R K 1 及び／又はE R K 2 の活性を阻害するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、E R K 1 及び／又はE R K 2 の活性を阻害するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関する。

20

【0011】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を使用して、E R K 1 及び／又はE R K 2 の活性を阻害することを含み得る、本明細書に記載の癌を改善又は治療するための方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、E R K 1 及び／又はE R K 2 の活性を阻害することによって本明細書に記載の癌を改善又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、E R K 1 及び／又はE R K 2 の活性を阻害することによって本明細書に記載の癌を改善又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関する。

30

【発明を実施するための形態】

40

【0012】

E R K の阻害は、ある特定の種類の癌の治療において治療的効果を有し得る。R A S / M A P K / E R K 経路が、R A S 及びB R A F における活性化突然変異により、ある特定の腫瘍において異常に活性化されることが示されており、この活性化は、ある特定の癌細胞の増殖及び病理学的挙動に関与している。この経路の構成的活性化は、ヒト癌で観察されており、高い癌細胞増殖率に関連している。B R A F 突然変異又はR A S 突然変異のいずれかを持つ腫瘍細胞は、一般に、「癌遺伝子依存症」と言われる現象である成長及び生存のための変性タンパク質の活性に依存する。R A S の活性化突然変異は、全ての癌の約30%に報告されており、膵臓癌及び結腸癌等のいくつかの癌は、それぞれ、約90%及び約50%の突然変異率を持つ。R A S 突然変異は、黒色腫の約15%及びN S C L C

50

(非小細胞肺癌)の約30%に確認されている。BRAF体細胞突然変異は、悪性黒色腫の50～70%に確認されており、全ての突然変異がキナーゼドメイン内にあり、単一置換(V600E)が突然変異の80%を占める。活性化BRAF突然変異は、結腸直腸癌(約10%)、NSCLC(2～3%)、及び甲状腺癌(約36%)を含む、様々なヒト癌でも実証されている。高頻度の突然変異により、この経路の標的化を、癌療法のための戦略とする。したがって、これらの疾患、特に進行性難治性状況における療法の改善の多大な満たされていない医療ニーズが存在する。

【0013】

ERK1のキナーゼ活性及び／又はERK2のキナーゼ活性を阻害することができる化合物が本明細書に提供される。本明細書に記載の化合物は、ERK1及びERK2のリン酸化も阻害することができ、それ故に、ERK阻害剤(例えば、ERK1阻害剤及び／又はERK2阻害剤)であり得る。本明細書に記載の化合物は、RSKのERKリン酸化の阻害に加えて、MEKによるERKのリン酸化及び活性化の両方の阻害による二重機構により、MAPKシグナル伝達も有効に阻害し得る。ERK阻害剤として、本明細書に記載の化合物を使用して、様々な癌、例えば、肺癌、膵臓癌、結腸癌、骨髄性白血病、甲状腺癌、骨髄異形成症候群(MDS)、膀胱癌、表皮癌、黒色腫、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌、卵巣癌、脳癌、間葉起源の癌、肉腫、奇形癌腫、神経芽細胞腫、腎臓癌、肝癌、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、及び未分化甲状腺癌を、改善及び／又は治療することができる。

【0014】

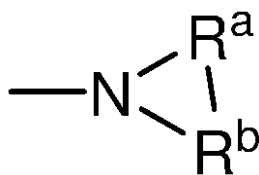
定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者により一般に理解される意味と同じ意味を有するものとする。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開された出願、及び他の出版物は、別途明記されない限り、参照によりそれらの全体が組み込まれる。本明細書においてある用語に複数の定義が存在する場合には、別途明記されない限り、この節における定義が優先されるものとする。

【0015】

本明細書で使用されるとき、 R^1 、 R^{1a1} 、 R^{1a2} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、 R^{3j} 、 R^{3k} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、 R^{5i} 、 R^{5j} 、 R^{5k} 、 R^{5l} 、及び R^6 等であるが、これらに限定されない任意の「R」基(複数可)は、示される原子に結合することができる置換基を表す。R基は、置換又は非置換であり得る。2つの「R」基が「一緒になって」と記載される場合、R基及びそれらが結合する原子は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環を形成することができる。例えば、限定することなく、 NR^aR^b 基の R^a 及び R^b が「一緒になって」と示される場合、これは、それらが互いに共有結合して、環を形成することを意味する。

【化1】



加えて、2つの「R」基が、代案としてそれらが結合する原子(複数可)と「一緒になって」環を形成すると記載される場合、R基は、先に定義された変形又は置換基に限定されない。

【0016】

基が「任意に置換された」と記載されるときはいつでも、その基は、非置換であり得るか、又は示される置換基のうちの1つ以上で置換され得る。同様に、基が置換される場合

に「非置換又は置換」と記載される場合、置換基（複数可）は、示される置換基のうちの1つ以上から選択され得る。いずれの置換基も示されない場合、それは、示される「任意に置換された」又は「置換」基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノ酸、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、ヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシアルキル、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、アジド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、アミノ、一置換アミノ基、及び二置換アミノ基から個別にかつ独立して選択される1つ以上の基（複数可）で置換され得ることを意味する。

【0017】

本明細書で使用されるとき、「a」及び「b」が整数である「C_a～C_b」は、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニル基における炭素原子の数、又はシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリシクリル基の環における炭素原子の数を指す。すなわち、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルの環（複数可）、シクロアルケニルの環（複数可）、アリールの環（複数可）、ヘテロアリールの環（複数可）、又はヘテロアリシクリルの環（複数可）は、「a」～「b」（a及びbも含む）個の炭素原子を含有し得る。したがって、例えば、「C₁～C₄アルキル」基は、1～4個の炭素を有する全てのアルキル基、すなわち、CH₃－、CH₃CH₂－、CH₃CH₂CH₂－、(CH₃)₂CH－、CH₃CH₂CH₂CH₂－、CH₃CH₂CH(CH₃)－、及び(CH₃)₃C－を指す。アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロアリシクリル基に関していずれの「a」及び「b」も指定されない場合、これらの定義に記載される最も広い範囲が想定されるものとする。

【0018】

本明細書で使用されるとき、「アルキル」は、完全飽和（二重結合又は三重結合を有しない）炭化水素基を含む直鎖状又は分岐状炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1～20個の炭素原子を有し得る（それが本明細書に示されるときはいつでも、「1～20」等の数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「1～20個の炭素原子」とは、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等、最大20個（20個を含む）の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されない「アルキル」という用語の出現も包含する）。アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する中型アルキルであり得る。アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する低級アルキルでもあり得る。本化合物のアルキル基は、「C₁～C₄アルキル」又は同様の表記で表記され得る。ほんの一例として、「C₁～C₄アルキル」は、1～4個の炭素原子がアルキル鎖に存在すること、すなわち、アルキル鎖が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びt-ブチルから選択されることを示す。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、決してこれらに限定されない。アルキル基は、置換又は非置換であり得る。

【0019】

本明細書で使用されるとき、「アルケニル」は、直鎖状又は分岐状炭化水素鎖に1つ以上の二重結合を含むアルキル基を指す。アルケニル基の例としては、アレニル、ビニルメチル、及びエテニルが挙げられる。アルケニル基は、非置換又は置換であり得る。

【0020】

本明細書で使用されるとき、「アルキニル」は、直鎖状又は分岐状炭化水素鎖に1つ以上の三重結合を含むアルキル基を指す。アルキニルの例としては、エチニル及びプロピニ

ルが挙げられる。アルキニル基は、非置換又は置換であり得る。

【0021】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルキル」は、完全飽和（二重結合又は三重結合を有しない）単環式又は多環式炭化水素環系を指す。2つ以上の環からなる場合、これらの環は、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に連結し得る。本明細書で使用されるとき、「縮合」という用語は、共通して2つの原子及び2つの結合を有する2つの環を指す。本明細書で使用されるとき、「架橋シクロアルキル」という用語は、シクロアルキルが非隣接原子を連結する1つ以上の原子の結合を含む化合物を指す。本明細書で使用されるとき、「スピロ」という用語は、共通して1つの原子を有する2つの環を指し、これらの2つの環は、架橋によって結合しない。シクロアルキル基は、環（複数可）内に3～30個の原子、環（複数可）内に3～20個の原子、環（複数可）内に3～10個の原子、環（複数可）内に3～8個の原子、又は環（複数可）内に3～6個の原子を含み得る。シクロアルキル基は、非置換又は置換であり得る。典型的なモノシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、決してこれらに限定されない。縮合シクロアルキル基の例は、デカヒドロナフタレニル、ドデカヒドロ-1H-フェナレニル、及びテトラデカヒドロアントラセニルであり、架橋シクロアルキル基の例は、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ビスクルコ[2.1.1]ヘプタン、アダマンタニル、及びノルボルナニルであり、スピロシクロアルキル基の例としては、スピロ[3.3]ヘプタン及びスピロ[4.5]デカンが挙げられる。

【0022】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環に1つ以上の二重結合を含む単環式又は多環式炭化水素環系を指すが、1つよりも多く存在する場合、二重結合は、全ての環を通じて完全非局在化パイ電子系を形成することができない（さもないければ、この基は、本明細書に定義される「アリール」である）。シクロアルケニル基は、環（複数可）内に3～10個の原子又は環（複数可）内に3～8個の原子を含み得る。2つ以上の環からなる場合、これらの環は、縮合形式で一緒に連結し得る。シクロアルケニル基は、非置換又は置換であり得る。

【0023】

本明細書で使用されるとき、「アリール」は、全ての環を通じて完全非局在化パイ電子系を有する炭素環式（全ての炭素）単環式又は多環式芳香族環系（2つの炭素環式環が化学結合を共有する縮合環系を含む）を指す。アリール基における炭素原子の数は、変動し得る。例えば、アリール基は、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、又は C_6 アリール基であり得る。アリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン、及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換又は非置換であり得る。

【0024】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリール」は、1個、2個、3個、又はそれ以上のヘテロ原子、すなわち、窒素、酸素、及び硫黄を含むが、これらに限定されない炭素以外の元素を含む単環式又は多環式芳香族環系（完全非局在化パイ電子系を有する環系）を指す。ヘテロアリール基の環（複数可）内の原子の数は、変動し得る。例えば、ヘテロアリール基は、環（複数可）内に4～14個の原子、環（複数可）内に5～10個の原子、又は環（複数可）内に5～6個の原子を含み得る。更に、「ヘテロアリール」という用語は、2つの環、例えば、少なくとも1つのアリール環及び少なくとも1つのヘテロアリール環、又は少なくとも2つのヘテロアリール環が、少なくとも1つの化学結合を共有する縮合環系を含む。ヘテロアリール環の例としては、本明細書に記載のもの、並びに以下：フラン、フラザン、チオフエン、ベンゾチオフエン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、チアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール

、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリアル基は、置換又は非置換であり得る。

【0025】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」は、3、4、5、6、7、8、9、10、最大18員単環式、二環式、及び三環式環系を指し、炭素原子が1～5個のヘテロ原子と一緒にあって当該環系を構成する。しかしながら、複素環は、完全非局在化パイ電子系が全ての環を通じて生じないように位置する1つ以上の不飽和結合を任意に含み得る。ヘテロ原子（複数可）は、酸素、硫黄、及び窒素を含むが、これらに限定されない炭素以外の元素である。複素環は、この定義がオキソ系及びチオ系、例えば、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、及び環状カルバメートを含むように、1つ以上のカルボニル又はチオカルボニル官能基を更に含み得る。2つ以上の環からなる場合、これらの環は、「シクロアルキル」に関して本明細書に記載されるように縮合又はスピロ様式で一緒に連結し得る。加えて、ヘテロシクリルにおける任意の窒素が、四級化され得る。ヘテロシクリル又はヘテロアリシクリル基は、非置換又は置換であり得る。かかる「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」基の例としては、本明細書に記載のもの、並びに以下：1, 3-ジオキシン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジオキソラン、1, 3-ジオキソラン、1, 4-ジオキソラン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチン、1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H)-オン、1, 2, 3-オキサジアゾール-5 (2H)-オン、1, 3-オキサチオラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、1, 3-チアジナン、2H-1, 2-オキサジン、マレイミド、スクシイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンN-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、並びにそれらのベンゾ縮合類似体（例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、及び3, 4-メチレンジオキシフェニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

本明細書で使用されるとき、「アラルキル」及び「アリアル（アルキル）」とは、低級アルキレン基を介して置換基として結合するアリアル基を指す。アラルキルの低級アルキレン及びアリアル基は、置換又は非置換であり得る。例としては、ベンジル、2-フェニルアルキル、3-フェニルアルキル、及びナフチルアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアラルキル」及び「ヘテロアリアル（アルキル）」とは、低級アルキレン基を介して置換基として結合するヘテロアリアル基を指す。ヘテロアラルキルの低級アルキレン及びヘテロアリアル基は、置換又は非置換であり得る。例としては、2-チエニルアルキル、3-チエニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキル、イミダゾリルアルキル、及びそれらのベンゾ縮合類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

「ヘテロアリシクリル（アルキル）」及び「ヘテロシクリル（アルキル）」とは、低級アルキレン基を介して置換基として結合するヘテロシクリル又はヘテロアリシクリル基を

10

20

30

40

50

指す。ヘテロアリシクリル（アルキル）の低級アルキレン及びヘテロシクリルは、置換又は非置換であり得る。例としては、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル（メチル）、ピペリジン-4-イル（エチル）、ピペリジン-4-イル（プロピル）、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル（メチル）、及び1, 3-チアジナン-4-イル（メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

「低級アルキレン基」とは、それらの末端炭素原子を介して分子断片を連結するための結合を形成する直鎖-CH₂-テザー基である。例としては、メチレン（-CH₂-）、エチレン（-CH₂CH₂-）、プロピレン（-CH₂CH₂CH₂-）、及びブチレン（-CH₂CH₂CH₂CH₂-）が挙げられるが、これらに限定されない。低級アルキレン基は、低級アルキレン基の1つ以上の水素を「置換」の定義下で列記される置換基（複数可）で置き換えることによって置換され得る。

10

【0030】

本明細書で使用されるとき、「アルコキシ」は、式-ORを指し、式中、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり、本明細書に定義される。アルコキシの非限定的な一覧は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ（イソプロポキシ）、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フェノキシ、及びベンゾキシである。アルコキシは、置換又は非置換であり得る。

20

【0031】

本明細書で使用されるとき、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基として結合する水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）を指す。例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが挙げられる。アシルは、置換又は非置換であり得る。

【0032】

本明細書で使用されるとき、「アシルアルキル」とは、低級アルキレン基を介して置換基として結合するアシルを指す。例としては、アリール-C(=O)-(CH₂)_n-及びヘテロアリール-C(=O)-(CH₂)_n-が挙げられ、式中、nは、1~6の範囲の整数である。

30

【0033】

本明細書で使用されるとき、「アルコキシアルキル」とは、低級アルキレン基を介して置換基として結合するアルコキシ基を指す。例としては、C₁~₄アルキル-O-(CH₂)_n-が挙げられ、式中、nは、1~6の範囲の整数である。

【0034】

本明細書で使用されるとき、「アミノアルキル」とは、低級アルキレン基を介して置換基として結合する任意に置換されたアミノ基を指す。例としては、H₂N(CH₂)_n-が挙げられ、式中、nは、1~6の範囲の整数である。

40

【0035】

本明細書で使用されるとき、「ヒドロキシアルキル」とは、水素原子のうちの1つ以上がヒドロキシ基により置き換えられるアルキル基を指す。例示的なヒドロキシアルキル基としては、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、及び2, 2-ジヒドロキシエチルが挙げられるが、これらに限定されない。ヒドロキシアルキルは、置換又は非置換であり得る。

【0036】

本明細書で使用されるとき、「ハロアルキル」とは、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンにより置き換えられるアルキル基（例えば、モノハロアルキル、ジハロアルキル、及

50

びトリハロアルキル)を指す。かかる基としては、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロアルキル、クロロジフルオロアルキル、及び2-フルオロイソブチルが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換又は非置換であり得る。

【0037】

本明細書で使用されるとき、「ハロアルコキシ」とは、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンにより置き換えられるアルコキシ基(例えば、モノハロアルコキシ、ジハロアルコキシ、及びトリハロアルコキシ)を指す。かかる基としては、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロフルオロアルキル、クロロジフルオロアルコキシ、及び2-フルオロイソブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは、置換又は非置換であり得る。

10

【0038】

「スルフェニル」基とは、「 $-SR$ 」基を指し、式中、 R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であり得る。スルフェニルは、置換又は非置換であり得る。

【0039】

「スルフィニル」基とは、「 $-S(=O)-R$ 」基を指し、式中、 R は、スルフェニルに関して定義される R と同じであり得る。スルフィニルは、置換又は非置換であり得る。

20

【0040】

「スルホニル」基とは、「 SO_2R 」基を指し、式中、 R は、スルフェニルに関して定義される R と同じであり得る。スルホニルは、置換又は非置換であり得る。

【0041】

「 O -カルボキシ」基とは、「 $RC(=O)O-$ 」基を指し、式中、 R は、本明細書に定義される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であり得る。 O -カルボキシは、置換又は非置換であり得る。

【0042】

「エステル」及び「 C -カルボキシ」という用語は、「 $-C(=O)OR$ 」基を指し、式中、 R は、 O -カルボキシに関して定義される R と同じであり得る。エステル及び C -カルボキシは、置換又は非置換であり得る。

30

【0043】

「チオカルボニル」基は、「 $-C(=S)R$ 」基を指し、式中、 R は、 O -カルボキシに関して定義される R と同じであり得る。チオカルボニルは、置換又は非置換であり得る。

【0044】

「トリハロメタンスルホニル」基は、「 X_3CSO_2- 」基を指し、式中、各 X は、ハロゲンである。

40

【0045】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、「 $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ 」基を指し、式中、各 X は、ハロゲンであり、 R_A は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)である。

【0046】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0047】

本明細書で使用されるとき、「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ 基を指す。

50

【0048】

「シアノ」基とは、「 —CN 」基を指す。

【0049】

本明細書で使用される「アジド」という用語は、 —N_3 基を指す。

【0050】

「イソシアナト」基とは、「 —NCO 」基を指す。

【0051】

「チオシアナト」基とは、「 —CNS 」基を指す。

【0052】

「イソチオシアナト」基とは、「 —NCS 」基を指す。

10

【0053】

「カルボニル」基とは、 C=O 基を指す。

【0054】

「 S —スルホンアミド」基とは、「 $\text{—SO}_2\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。 S —スルホンアミドは、置換又は非置換であり得る。

【0055】

「 N —スルホンアミド」基とは、「 $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_A)\text{—}$ 」基を指し、式中、 R 及び R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。 N —スルホンアミドは、置換又は非置換であり得る。

20

【0056】

「 O —カルバミル」基とは、「 $\text{—OC(=O)N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。 O —カルバミルは、置換又は非置換であり得る。

30

【0057】

「 N —カルバミル」基とは、「 $\text{ROC(=O)N}(\text{R}_A)\text{—}$ 」基を指し、式中、 R 及び R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。 N —カルバミルは、置換又は非置換であり得る。

【0058】

「 O —チオカルバミル」基とは、「 $\text{—OC(=S)—N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。 O —チオカルバミルは、置換又は非置換であり得る。

40

【0059】

「 N —チオカルバミル」基とは、「 $\text{ROC(=S)N}(\text{R}_A)\text{—}$ 」基を指し、式中、 R 及び R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。 N —チオカルバミルは、置換又は非置換であり得る。

【0060】

「 C —アミド」基とは、「 $\text{—C(=O)N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R

50

R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。C-アミドは、置換又は非置換であり得る。

【0061】

「N-アミド」基とは、「 $RC(=O)N(R_A)-$ 」基を指し、式中、R 及び R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。N-アミドは、置換又は非置換であり得る。

10

【0062】

「尿素」基は、「 $N(R)-C(=O)-NR_AR_B$ 」基を指し、式中、R は、水素又はアルキルであり得、 R_A 及び R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。尿素は、置換又は非置換であり得る。

【0063】

「オキシム」基とは、「 $-C(=N-OH)R_A$ 」を指し、式中、 R_A は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。オキシムは、置換又は非置換であり得る。

20

【0064】

「アシルヒドロゾン」とは、「 $-C(=N-NH-アシル)-R_A$ 」を指し、式中、アシル部分は、「アシル」について本明細書に提供される構造を有し、 R_A は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。アシルヒドロゾンは、置換又は非置換であり得る。

【0065】

30

「ヒドラジン」とは、「 $-NHN(R_A)R_B$ 」を指し、式中、 R_A 及び R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり得る。ヒドラジンは、置換又は非置換であり得る。

【0066】

本明細書で使用される「ハロゲン原子」又は「ハロゲン」という用語は、元素周期表の第7列の放射線安定原子、例えば、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素のうちのいずれか1つを意味する。

【0067】

40

本明細書で使用されるとき、

【化2】

「-----」

は、別途明記されない限り、単結合又は二重結合を示す。

【0068】

置換基の数が特定されていない場合（例えば、ハロアルキル）、1つ以上の置換基が存在し得る。例えば、「ハロアルキル」は、同じ又は異なるハロゲンのうちの1つ以上を含み得る。別の例として、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシフェニル」は、1、2、又は3個の原子を含む同じ又は異なるアルコキシ基のうちの1つ以上を含み得る。

50

【0069】

本明細書で使用されるとき、任意の保護基、アミノ酸、及び他の化合物の略語は、別途示されない限り、それらの共通使用、認識されている略語、又はIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 11: 942~944 (1972))を参照のこと)と一致する。

【0070】

本明細書で使用される「1つの保護基 (protecting group)」及び「複数の保護基 (protecting groups)」という用語は、分子内の既存の基が望ましくない化学反応を受けるのを防ぐために分子に付加される任意の原子又は原子団を指す。保護基部分の例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999、及びJ. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973に記載されており、これらはいずれも、好適な保護基を開示する限定された目的のために参照により本明細書に組み込まれる。保護基部分 10
は、それらがある特定の反応条件に対して安定しており、かつ当該技術分野で既知の方法論を使用して都合の良い段階で容易に除去されるように選択され得る。保護基の非限定的な一覧には、ベンジル；置換ベンジル；アルキルカルボニル及びアルコキシカルボニル（例えば、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、アセチル、又はイソブチリル）；アリールアルキルカルボニル及びアリールアルコキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）；置換メチルエーテル（例えば、メトキシメチルエーテル）；置換エチルエーテル；置換ベンジルエーテル；テトラヒドロピラニルエーテル；シリル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリルオキシメチル、[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル、又は*t*-ブチルジフェニルシリル）；エステル（例えば、安息香酸エステル）；カーボネート（例えば、メトキシメチルカーボネート）；スルホネート（例えば、トシラート又はメシラート）；非環状ケタール（例えば、ジメチルアセタール）；環状ケタール（例えば、1, 3-ジオキササン、1, 3-ジオキソラン、及び本明細書に記載のもの）；非環状アセタール；環状アセタール（例えば、本明細書に記載のもの）；非環状ヘミアセタール；環状ヘミアセタール；環状ジチオケタール（例えば、1, 3-ジチアン又は1, 3-ジチオレート）；オルトエステル（例えば、本明細書に記載のもの）、並びにトリアリールメチル基（例えば、トリチル、モノメトキシトリチル (MMTr)、4, 4'-ジメトキシトリチル (DMTr)、4, 4', 4''-トリメトキシトリチル (TMTr)、及び本明細書に記載のもの）が含まれる。 20 30

【0071】

本明細書で使用される「脱離基」という用語は、化学反応において別の原子又は部分により置換されることが可能な任意の原子又は部分を指す。より具体的には、いくつかの実施形態では、「脱離基」とは、求核置換反応において置換される原子又は部分を指す。いくつかの実施形態では、「脱離基」とは、強酸の共役塩基である任意の原子又は部分である。好適な脱離基の例としては、トシレート、メシラート、トリフルオロアセテート、並びにハロゲン（例えば、I、Br、及びCl）が挙げられるが、これらに限定されない。脱離基の非限定的な特性及び例は、例えば、*Organic Chemistry*, 2d ed., Francis Carey (1992) (328~331頁)、*Introduction to Organic Chemistry*, 2d ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981) (169~171頁)、及び*Organic Chemistry*, 5th ed., John McMurry (2000) (398及び408頁)で見出すことができ、これらは全て、脱離基の特性及び例を開示する限定された目的のために参照により本明細書に組み込まれる。 40

【0072】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に著しい刺激を引き起こさず、かつ化合物の生物学的活性及び特性を無効にしない化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的塩は、化合物を、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸又は臭化水素酸）、硫酸、硝酸、及びリン酸と反応させることによって得ることができる。薬学的塩は、化合物を、有機酸、例えば、脂肪族又は芳香族カルボン酸又はスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、又はナフタレンスルホン酸と反応させることによって得ることができる。薬学的塩は、化合物を、塩、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、有機塩基塩、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、C₁～C₇アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、並びにアルギニン及びリジン等のアミノ酸を有する塩を形成する塩基と反応させることによって得ることができる。

【0073】

本出願、特に添付の特許請求の範囲で使用される用語及び句、並びにそれらの変形は、別途明示的に明記されない限り、限定するものではなく、制限のないものと解釈されるべきである。前述の例として、「含む(including)」という用語は、「制限なく、含む」、「含むが、これらに限定されない」等を意味するよう読み取られるべきである。本明細書で使用されるとき、「含む(comprising)」という用語は、「含む(including)」、「含有する」、又は「特徴とする」と同義であり、包括的又は制限のないものであり、更なる列挙されていない要素又は方法工程を除外しない。「有する」という用語は、「少なくとも有する」と解釈されるべきである。「含む(includes)」という用語は、「含むが、これらに限定されない」と解釈されるべきである。「例」という用語は、論じられている項目の例示的な実例を提供するために使用されており、その包括的又は限定的一覧ではなく、「好ましくは」、「好ましい」、「所望される」、又は「望ましい」等の用語、及び同様の意味を有する単語の使用は、ある特定の特徴が構造又は機能に絶対不可欠であるか、必須であるか、又は更には重要であることを示唆するものとして理解されるべきではなく、代わりに、単に、特定の実施形態で利用されても利用されなくてもよい代替又は追加の特徴を強調するよう意図されている。加えて、「含む(comprising)」という用語は、「少なくとも有する」又は「少なくとも含む」という句と同義的に解釈されるものとする。プロセスとの関連で使用されるとき、「含む(comprising)」という用語は、プロセスが少なくとも列挙される工程を含むが、更なる工程も含み得ることを意味する。化合物、組成物、又はデバイスとの関連で使用されるとき、「含む(comprising)」という用語は、化合物、組成物、又はデバイスが、少なくとも列挙される特徴又は成分を含むが、更なる特徴又は成分も含み得ることを意味する。同様に、「及び」という接続詞で結び付けられる一群の項目は、それらの項目の各々がその群に存在することを要求するものとして読み取られるべきではなく、むしろ、別途明示的に述べられない限り、「及び／又は」として読み取られるべきである。同様に、「又は」という接続詞で結び付けられる一群の項目は、その群間の相互排他性を要求するものとして読み取られるべきではなく、むしろ、別途明示的に述べられない限り、「及び／又は」として読み取られるべきである。

【0074】

本明細書における実質的に任意の複数形及び／又は単数形用語の使用に関して、当業者であれば、文脈及び／又は用途に適切になるように、複数形から単数形及び／又は単数形から複数形に翻訳することができる。様々な単数形／複数形置換は、明確化のために、本明細書で明示的に記載され得る。不定冠詞「a」又は「an」は、複数を除外しない。単一のプロセッサ又は他のユニットは、特許請求の範囲に列挙されるいくつかの項目の機能を満たす場合がある。ある特定の尺度が相互に異なる従属請求項に列記されるという単な

10

20

30

40

50

る事実は、これらの尺度の組み合わせを使用して利益をもたらすことができないことを示すわけではない。特許請求の範囲におけるいずれの参照符号も、その範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0075】

1つ以上のキラル中心を有する本明細書に記載のいずれの化合物において、絶対立体化学が明示的に示されない場合、各中心が独立して、R-配置若しくはS-配置、又はそれらの混合物であり得ることが理解される。したがって、本明細書に提供される化合物は、鏡像異性的に純粋な鏡像異性的に富んだラセミ混合物であり得るか、ジアステレオマー的に純粋なジアステレオマー的に富んだ混合物であり得るか、又は立体異性混合物であり得る。加えて、E又はZと定義され得る幾何学的異性体を生成する1つ以上の二重結合（複数可）を有する本明細書に記載の化合物において、各二重結合が独立して、E若しくはZ、又はそれらの混合物であり得ることが理解される。

10

【0076】

同様に、記載されるいずれの化合物においても、全ての互変異性型が含まれることが意図されているということが理解される。

【0077】

本明細書に開示される化合物の原子価が満たされていない場合、原子価が水素又はその同位体、例えば、水素-1（プロチウム）及び水素-2（重水素）で満たされるべきであることを理解されたい。

【0078】

本明細書に記載の化合物は、同位体で標識され得ることが理解される。重水素等の同位体での置換は、更なる代謝的安定性、例えば、インビボ半減期の増大又は必要投薬量の低減等に起因するある特定の治療的利点をもたらし得る。化合物構造で表される各化学元素は、当該元素のいずれの同位体も含み得る。例えば、化合物構造において、水素原子がその化合物に存在することが明示的に開示又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置で、水素原子は、水素-1（プロチウム）及び水素-2（重水素）を含むが、これらに限定されない水素のいずれの同位体であり得る。したがって、本明細書における化合物への言及は、別途文脈が明確に指示しない限り、全ての可能な同位体型を包含する。

20

【0079】

本明細書に記載の方法及び組み合わせが、結晶形態（多形体としても知られ、化合物の同じ元素組成を有する異なる結晶充填配置を含む）、非晶相、塩、溶媒和物、及び水和物を含むことが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒を有する溶媒和形態で存在する。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態で存在する。溶媒和物は、化学量論的量又は非化学量論的量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒との結晶化プロセス中に形成され得る。水和物は、溶媒が水である場合に形成され、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。加えて、本明細書に提供される化合物は、非溶媒和形態、並びに溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物及び方法の目的のために、非溶媒和形態と同等であると見なされている。

30

【0080】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限値及び下限値、並びに上限値と下限値との間の各介在値が実施形態に包含されることが理解される。

【0081】

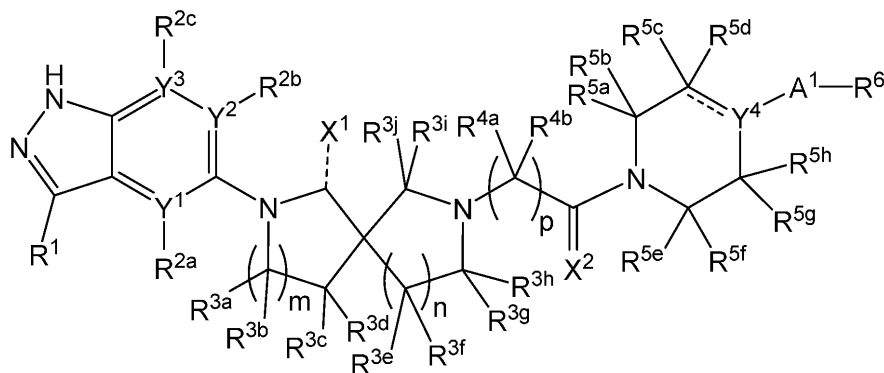
化合物

式（I）

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、以下の構造を有する式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、

40

【化 3】



10

式中、 R^1 が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたシクロアルケニル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたC-カルボキシ、任意に置換されたN-アミド、任意に置換された尿素、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、任意に置換されたハロアルキル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、任意に置換された二置換アミノ基、及び $(CR^{1a1}R^{1a2})_q-R^{1b}$ から選択され得、式中、 q が、1、2、3、4、5、又は6であり得、各 R^{1a1} 及び各 R^{1a2} は各々独立して、水素、ハロゲン、又は非置換アルキルであり得、 R^{1b} が、ヒドロキシ、任意に置換されたN-アミド、任意に置換されたN-スルフィンアミド、任意に置換されたN-スルホンアミド、任意に置換された尿素、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基から選択され得、 Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が独立して、C（炭素）又はN（窒素）であり得るが、但し、 Y^1 がC（炭素）である場合、 R^{2a} が、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基から選択され得、 Y^1 がN（窒素）である場合、 R^{2a} が不在であることを条件とし、 Y^2 がC（炭素）である場合、 R^{2b} が、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基から選択され得、 Y^2 がN（窒素）である場合、 R^{2b} が不在であることを条件とし、 Y^3 がC（炭素）である場合、 R^{2c} が、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基から選択され得、 Y^3 がNである場合、 R^{2c}

20

30

40

50

が不在であることを条件とし、各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、及び R^{3j} が独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたハロアルコキシ、シアノ、任意に置換されたN-アミド、任意に置換されたC-カルボキシ、任意に置換されたオキシム、任意に置換されたアシルヒドロゾン、任意に置換されたスルフェニル、任意に置換されたスルフィニル、任意に置換されたスルホニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、任意に置換された二置換アミノ基、及び $-(CH_2)_r-R^{3k}$ から選択され得、式中、 r が、1、2、3、4、5、又は6であり得、 R^{3k} が、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたスルフェニル、及び任意に置換されたヒドラジンから選択され得、各 R^{4a} 及び各 R^{4b} が独立して、水素、重水素、又は任意に置換されたアルキルであり得、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得るか、あるいは R^{5b} 及び R^{5c} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成することができ、 R^{5a} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得るか、あるいは R^{5f} 及び R^{5g} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成することができ、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得るか、あるいは R^{5b} 及び R^{5c} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成することができ、 R^{5f} 及び R^{5g} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成することができ、 R^{5a} 、 R^{5e} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得るか、あるいは R^{5b} 及び R^{5g} が Y^5 を介して結合され得、ここで、 Y^5 が $(CR^{5i}R^{5j})_s$ であり、式中、 s が、1、2、又は3であり得、各 R^{5i} 及び各 R^{5j} が独立して、水素、ハロゲン又は非置換アルキルであり得、 R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、

10

20

30

40

50

任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得、 R^{5c} 及び R^{5e} が Y^6 を介して結合され得、ここで、 Y^6 が $(CR^{5k}R^{5l})_t$ であり得、式中、 t が、1、2、又は3であり得、各 R^{5k} 及び各 R^{5l} が独立して、水素、ハロゲン又は非置換アルキルであり得、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} が独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得、 R^6 が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルであり得、 A^1 が、任意に置換された $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、任意に置換された $C_{3\sim 10}$ シクロアルケニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルから選択され得、 X^1 が、水素、O（酸素）、又はS（硫黄）であり得るが、但し、 X^1 が水素である場合、-----が単結合であり得、 X^1 がO（酸素）又はS（硫黄）である場合、-----が二重結合であり得ることを条件とし、 X^2 が、O（酸素）又はS（硫黄）であり得、 Y^4 が、C(Y^{1a})、C（炭素）、又はN（窒素）であり得、 Y^{1a} が、水素、ハロゲン、非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキル、及び-O- $C_{1\sim 4}$ アルキルから選択され得、

10

20

【化4】

が、単結合又は二重結合であり得、 Y^4 がC(Y^{1a})であり、かつ

【化5】

が単結合である場合、 R^{5d} が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得、 Y^4 がCであり、かつ

30

【化6】

が二重結合である場合、 R^{5d} が不在であり、 Y^4 がN（窒素）である場合、

【化7】

40

が単結合であり、 R^{5d} が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得、 m が、0、1、又は2であり得、 n が、0、1、又は2であり得、 p が、1、2、又は3であり得る。

【0082】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素であり得る。他の実施形態では、 R^1 は、任意

50

に置換されたアルキル、例えば、任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルキルであり得る。 $C_1 \sim 8$ アルキル基の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐鎖及び直鎖）、ヘキシル（分岐鎖及び直鎖）、ヘプチル（分岐鎖及び直鎖）、並びにオクチル（分岐鎖及び直鎖）が挙げられる。更に他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたアルケニルであり得る。

【0083】

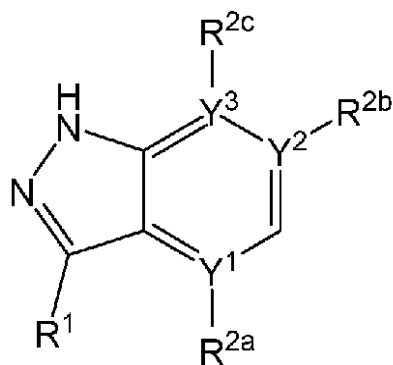
環状部分は、 R^1 で存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたシクロアルキルであり得る。一例として、 R^1 は、任意に置換された $C_4 \sim 8$ シクロアルキルであり得る。他の実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換 C_5 シクロアルキル、例えば、置換又は非置換ビシクロ [1. 1. 1] ペンタンであり得る。更に他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたシクロアルケニル、例えば、任意に置換された $C_6 \sim 8$ シクロアルケニルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたアリール、例えば、任意に置換されたフェニル又は任意に置換されたナフチルであり得る。他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば、任意に置換された単環式ヘテロアリール又は任意に置換された二環式ヘテロアリールであり得る。更に他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたヘテロシクリルであり得る。任意にヘテロシクリルの例としては、任意に置換された単環式ヘテロシクリル又は任意に置換された二環式ヘテロシクリルが挙げられる。なお更に他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）であり得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたシクロアルケニル（アルキル）であり得る。他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたアリール（アルキル）、例えば、置換又は非置換ベンジルであり得る。更に他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）であり得る。なお更に他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）であり得る。

【0084】

他の実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシであり得る。更に他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたアルコキシであり得る。なお更に他の実施形態では、 R^1 は、シアノであり得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、任意に置換された C -カルボキシであり得る。他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換された N -アミドであり得る。更に他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換された尿素であり得る。なお更に他の実施形態では、 R^1 は、ニトロであり得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたスルフェニルであり得る。他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたハロアルキルであり得る。更に他の実施形態では、 R^1 は、アミノであり得る。なお更に他の実施形態では、 R^1 は、任意に置換された一置換アミノ基であり得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、任意に置換された二置換アミノ基であり得る。他の実施形態では、 R^1 は、 $-(CR^{1a1}R^{1a2})_q-R^{1b}$ であり得、式中、 q は、1、2、3、4、5、又は6であり得、各 R^{1a} 及び各 R^{1a2} は独立して、水素、ハロゲン又は非置換アルキル、及び R^{1b} は、から選択され得る。ヒドロキシ、任意に置換された N -アミド、任意に置換された N -スルフィンアミド、任意に置換された N -スルホンアミド、任意に置換された尿素、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基であり得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-(CH_2)_q-R^{1b}$ であり得る。

【0085】

【化 8】



10

の6員環には、 Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が含まれる。いくつかの実施形態では、 Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 は独立して、C（炭素）又はN（窒素）であり得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、C（炭素）であり得、ひいては R^{2a} は、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基から選択され得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、Cであり得、 R^{2a} は、水素であり得る。他の実施形態では、 Y^1 は、Cであり得、 R^{2a} は、ハロゲン又は任意に置換された $C_{1\sim 4}$ アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、N（窒素）であり得、ひいては R^{2a} は、不在である。

20

【0086】

いくつかの実施形態では、 Y^2 は、C（炭素）であり得、ひいては R^{2b} は、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基から選択され得る。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、Cであり得、 R^{2b} は、水素であり得る。他の実施形態では、 Y^2 は、Cであり得、 R^{2b} は、ハロゲン又は任意に置換された $C_{1\sim 4}$ アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、N（窒素）であり得、ひいては R^{2b} は、不在である。

30

【0087】

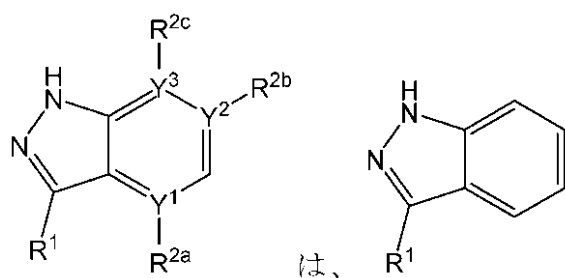
いくつかの実施形態では、 Y^3 は、C（炭素）であり得、ひいては R^{2c} は、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、ニトロ、任意に置換されたスルフェニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、及び任意に置換された二置換アミノ基から選択され得る。いくつかの実施形態では、 Y^3 は、Cであり得、 R^{2c} は、水素であり得る。他の実施形態では、 Y^3 は、Cであり得、 R^{2c} は、ハロゲン又は任意に置換された $C_{1\sim 4}$ アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 Y^3 は、N（窒素）であり得、ひいては R^{2c} は、不在である。

40

【0088】

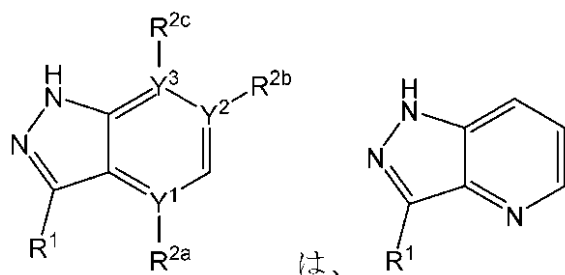
50

いくつかの実施形態では、
【化 9】



10

であり得る。他の実施形態では、
【化 10】



20

であり得る。

【0089】

式 (I) の化合物のスピロ連結部分の環の各々のサイズは、独立して変動し得る。いくつかの実施形態では、 m は、環が 4 員環であるように、0 であり得る。他の実施形態では、 m は、環が 5 員環であるように、1 であり得る。更に他の実施形態では、 m は、環が 6 員環であるように、2 であり得る。いくつかの実施形態では、 n は、環が 4 員環であるように、0 であり得る。他の実施形態では、 n は、環が 5 員環であるように、1 であり得る。更に他の実施形態では、 n は、環が 6 員環であるように、2 であり得る。

30

【0090】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、水素であり得、 $-----$ は、単結合であり得る。他の実施形態では、 X^1 は、O (酸素) であり得、 $-----$ は、二重結合であり得る。更に他の実施形態では、 X^1 は、S (硫黄) であり得、 $-----$ は、二重結合であり得る。

【0091】

式 (I) の化合物のスピロ連結部分は、置換又は非置換であり得る。いくつかの実施形態では、各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、及び R^{3j} は独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル (アルキル)、任意に置換されたアリール (アルキル)、任意に置換されたヘテロアリール (アルキル)、任意に置換されたヘテロシクリル (アルキル) ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたハロアルコキシ、シアノ、任意に置換された N-アミド、任意に置換された C-カルボキシ、任意に置換されたオキシム、任意に置換されたアシルヒドロゾン、任意に置換されたスルフェニル、任意に置換されたスルフィニル、任意に置換されたスルホニル、アミノ、任意に置換された一置換アミノ基、任意に置換された二置換アミノ基、及び $(CH_2)_r-R^{3k}$ から選択され得、式中、 r は、1、2、3、4、5、又は 6 であり得、 R^{3k} は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルコキ

40

50

シ、任意に置換されたスルフェニル、及び任意に置換されたヒドラジンから選択され得る。スピロ連結部分が置換されている場合、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれ以上の基が存在し得る。いくつかの実施形態では、各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、及び R^{3j} は、水素であり得る。他の実施形態では、各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、及び R^{3j} のうちの少なくとも1つは、任意に置換された $C_{1\sim 4}$ アルコキシであり得る。更に他の実施形態では、各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、及び R^{3j} のうちの少なくとも1つは、任意に置換された $C_{1\sim 4}$ スルフェニルであり得る。

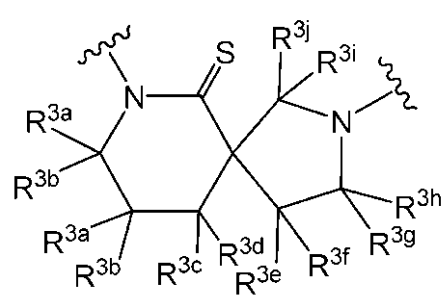
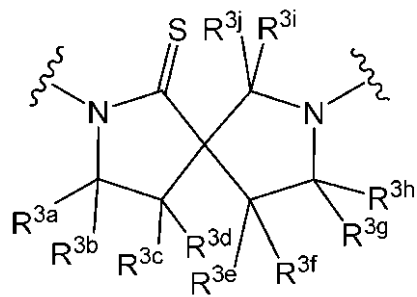
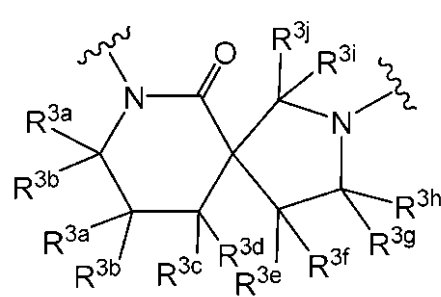
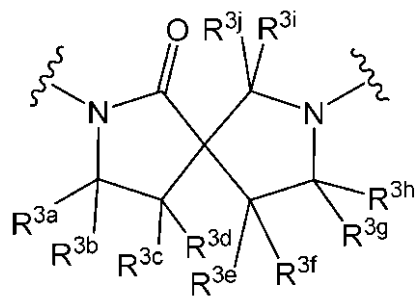
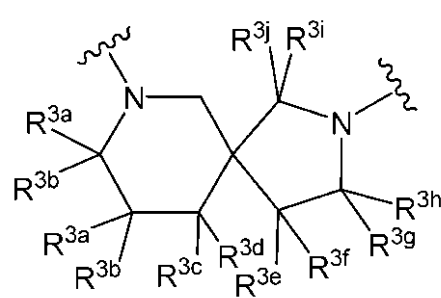
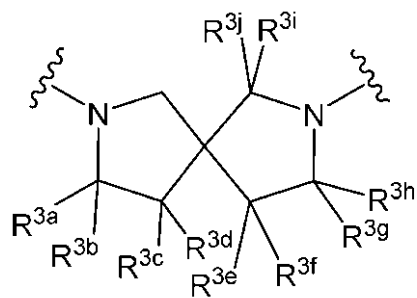
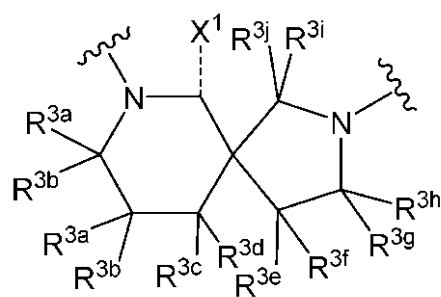
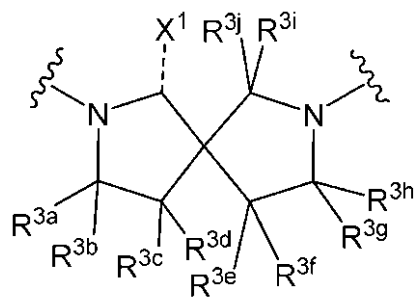
【0092】

いくつかの実施形態では、各 R^{4a} 及び各 R^{4b} は各々、水素であり得る。他の実施形態では、各 R^{4a} 及び各 R^{4b} の一方が、重水素であり得る。更に他の実施形態では、各 R^{4a} 及び各 R^{4b} の一方が、任意に置換された $C_{1\sim 6}$ アルキルであり得る。

【0093】

式(I)の化合物のスピロ連結部分の例としては、以下：

【化11】



10

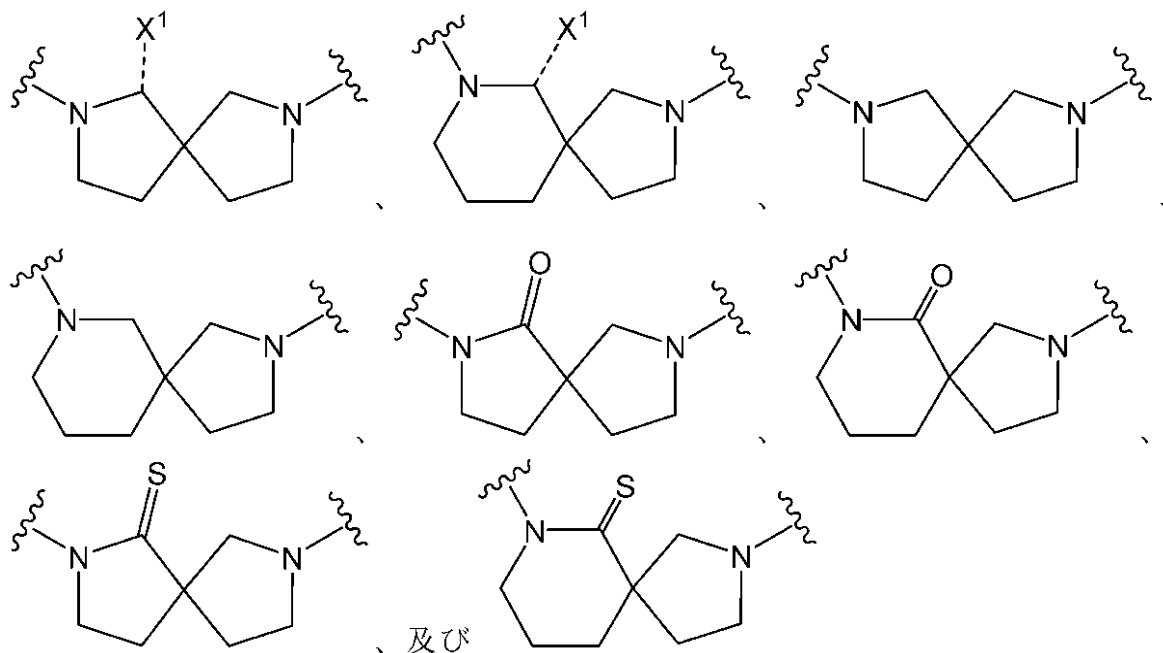
20

30

40

50

【化 1 2】



が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0094】

いくつかの実施形態では、 p は、1 であり得る。他の実施形態では、 p は、2 であり得る。更に他の実施形態では、 p は、3 であり得る。 p が 1 である場合、メチレン基は、非置換又は置換であり得る。 p が 2 である場合、エチレン基の各炭素は、非置換又は置換であり得る。 p が 3 である場合、プロピレン基の各炭素は、非置換又は置換であり得る。いくつかの実施形態では、メチレン (p が 1 である場合)、エチレン (p が 2 である場合)、及びプロピレン基 (p が 3 である場合) は独立して、任意に置換されたアルキル、例えば、任意に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルで置換され得る。

【0095】

いくつかの実施形態では、 Y^4 は、 $C(Y^{1a})$ 、 C (炭素)、又は N (窒素) であり得、

30

【化 1 3】

は、単結合又は二重結合であり得、 Y^{1a} は、水素、ハロゲン、非置換 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、及び $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキルから選択され得、様々な基は、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} で存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及び R^{5h} は独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル (アルキル)、任意に置換されたアリール (アルキル)、任意に置換されたヘテロアリール (アルキル)、任意に置換されたヘテロシクリル (アルキル)、及び任意に置換された C -カルボキシから選択され得る。

40

【0096】

いくつかの実施形態では、 Y^4 は、 $C(Y^{1a})$ であり得、

【化 1 4】

は、単結合であり得、 R^{5d} は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置

50

換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得る。他の実施形態では、 Y^4 は、C（炭素）であり得、
【化15】

は、二重結合であり得、 R^{5d} は、不在であり得る。更に他の実施形態では、 Y^4 は、N（窒素）であり得、

【化16】

10

は、単結合であり得、 R^{5d} は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得る。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^{5b} 及び R^{5c} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成することができ、 R^{5a} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} は独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得る。他の実施形態では、 R^{5f} 及び R^{5g} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成することができ、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、及び R^{5h} は独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得る。更に他の実施形態では、 R^{5b} 及び R^{5c} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成することができ、 R^{5f} 及び R^{5g} が一緒になって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルを形成することができ、 R^{5a} 、 R^{5e} 、及び R^{5h} は独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC-カルボキシから選択され得る。

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^{5b} 及び R^{5g} は、 Y^5 を介して結合され得、ここで、 Y^5 は、 $(CR^{5i}R^{5j})_s$ であり得、式中、 s は、1、2、又は3であり得、各 R^{5i} 及び各 R^{5j} は独立して、水素、ハロゲン、又は非置換アルキルであり得、 R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、及び R^{5h} は独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル

20

30

40

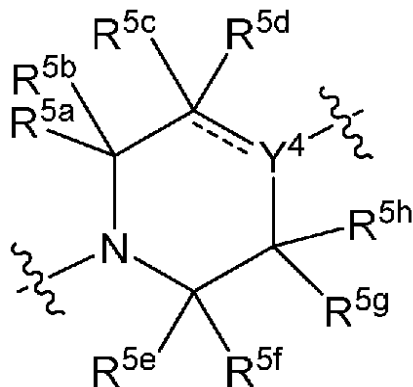
50

、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC－カルボキシから選択され得る。いくつかの実施形態では、 Y^5 は、 $(CH_2)_s$ であり得る。他の実施形態では、 R^{5c} 及び R^{5e} は、 Y^6 を介して結合され得、ここで、 Y^6 は、 $(CR^{5k}R^{5l})_t$ であり得、式中、 t は、1、2、又は3であり得、各 R^{5k} 及び R^{5l} は独立して、水素、ハロゲン、又は非置換アルキルであり得、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、及び R^{5h} は独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル（アルキル）、任意に置換されたアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロアリール（アルキル）、任意に置換されたヘテロシクリル（アルキル）、及び任意に置換されたC－カルボキシから選択され得る。いくつかの実施形態では、 Y^6 は、 $(CH_2)_t$ であり得る。

10

【0099】

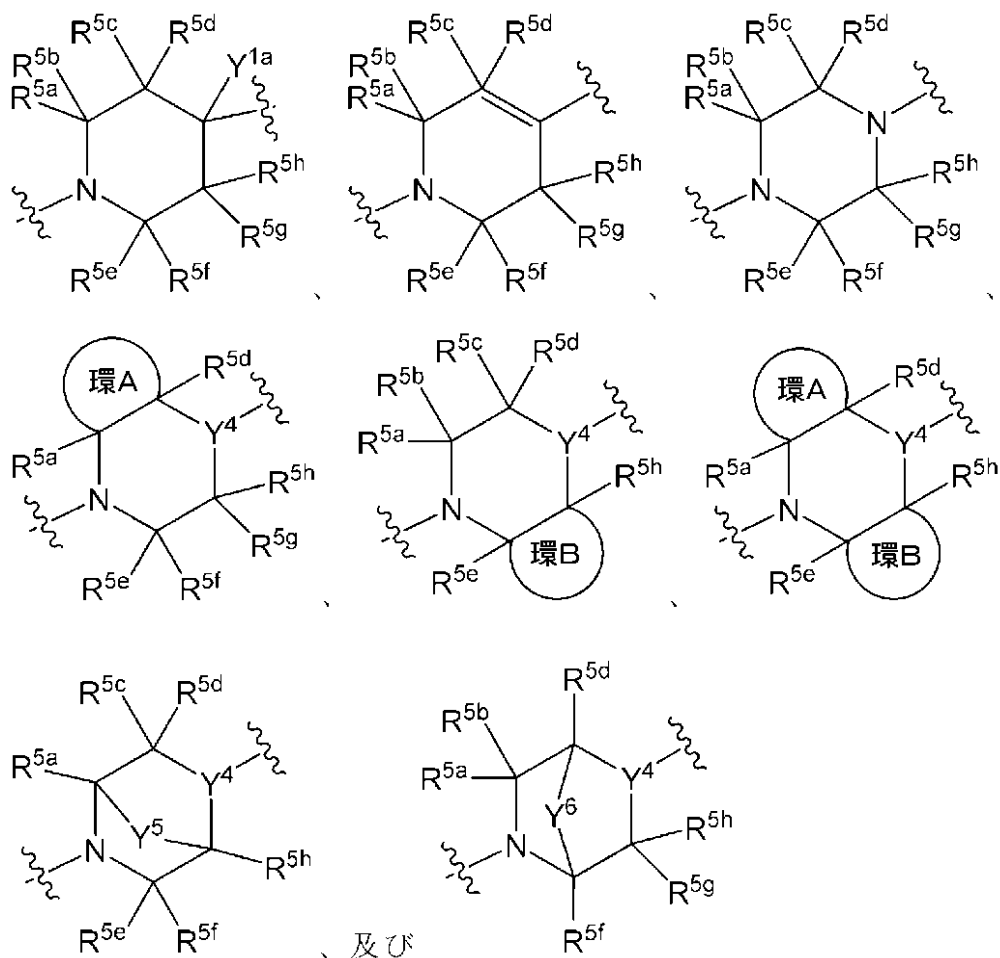
【化17】



20

環の例としては、以下：

【化 1 8】



10

20

が挙げられるが、これらに限定されず、式中、環A及び環Bは独立して、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルから選択され得る。

30

【0100】

いくつかの実施形態では、 A^1 は、任意に置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルであり得る。一例として、 A^1 は、任意に置換された単環式 $C_{5 \sim 10}$ シクロアルキルであり得る。別の例として、 A^1 は、任意に置換された二環式 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルであり得る。いくつかの実施形態では、 A^1 は、置換又は非置換ビスクロ[1. 1. 1]ペンタンであり得る。いくつかの実施形態では、 A^1 は、任意に置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルケニルであり得る。任意に置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルケニルの例としては、任意に置換された単環式 $C_{5 \sim 10}$ シクロアルケニル及び任意に置換された二環式 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルケニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、 A^1 は、任意に置換されたアリール、例えば、任意に置換されたフェニルであり得る。他の実施形態では、 A^1 は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば、任意に置換されたピリジン、任意に置換されたピリミジン、及び任意に置換されたチアゾール等であり得る。更に他の実施形態では、 A^1 は、任意に置換されたヘテロシクリルであり得る。 A^1 が任意に置換されたヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、任意に置換された単環式ヘテロアリール、又は任意に置換された二環式ヘテロアリールであり得る。 A^1 が任意に置換されたヘテロシクリルである場合、ヘテロアリールは、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、又は任意に置換された二環式ヘテロシクリルであり得る。

40

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、任意に置換されたアリール、例えば、任意に置換されたフェニルであり得る。他の実施形態では、 R^6 は、任意に置換されたヘテロアリール

50

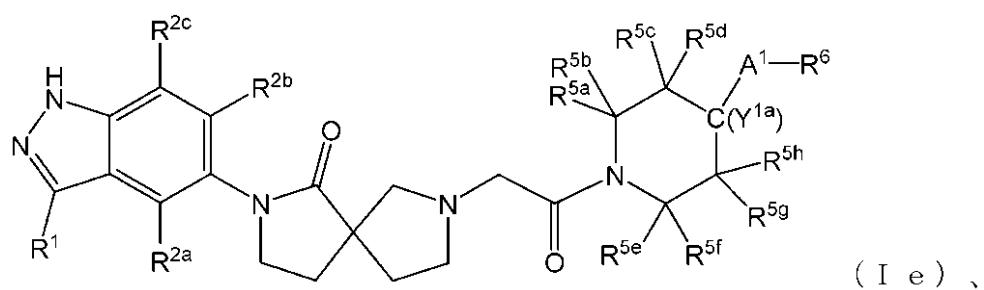
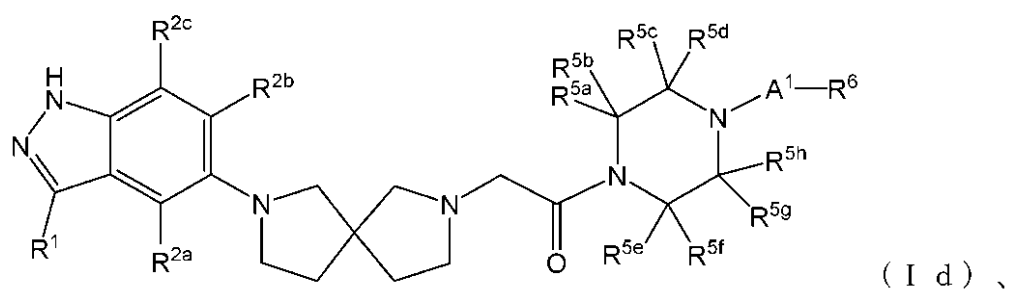
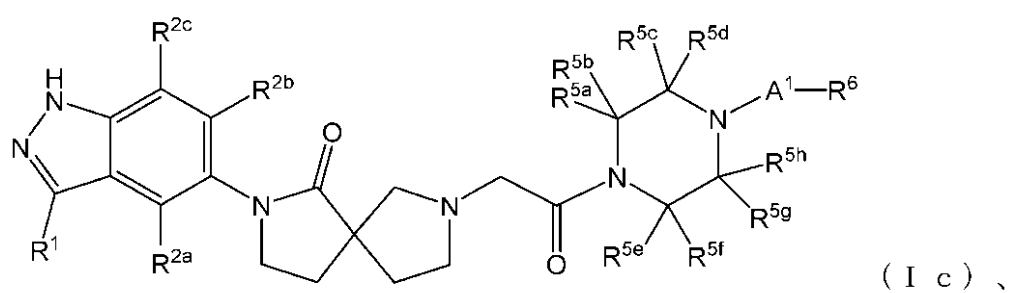
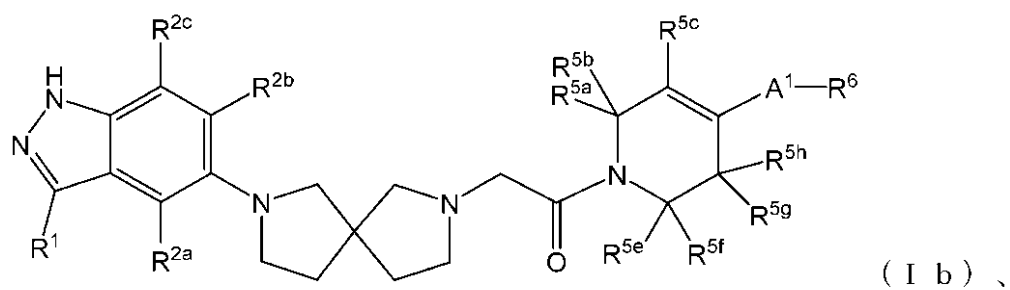
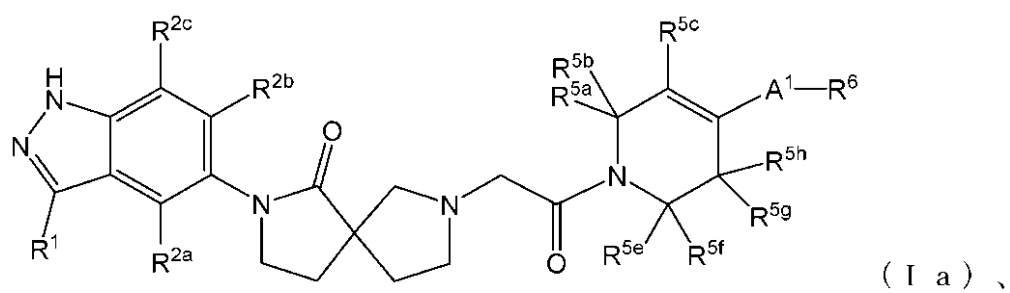
であり得る。更に他の実施形態では、 R^6 は、任意に置換されたヘテロシクリルであり得る。好適な任意に置換されたヘテロアリアル例としては、任意に置換された単環式ヘテロアリアル（任意に置換されたピリジン、任意に置換されたピリミジン、任意に置換されたトリアゾール、任意に置換されたイソオキサゾール、任意に置換されたオキサゾール、任意に置換されたイミダゾール、及び任意に置換されたピラゾール等）、並びに任意に置換された二環式ヘテロアリアルが挙げられ、任意に置換されたヘテロシクリルの例としては、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、及び任意に置換された二環式ヘテロシクリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^6 は、任意に置換された1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H)-オン、又は任意に置換された1, 2, 3-オキサジアゾール-5 (2H)-オンであり得る。

10

【0102】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の例としては、以下：

【化 1 9】



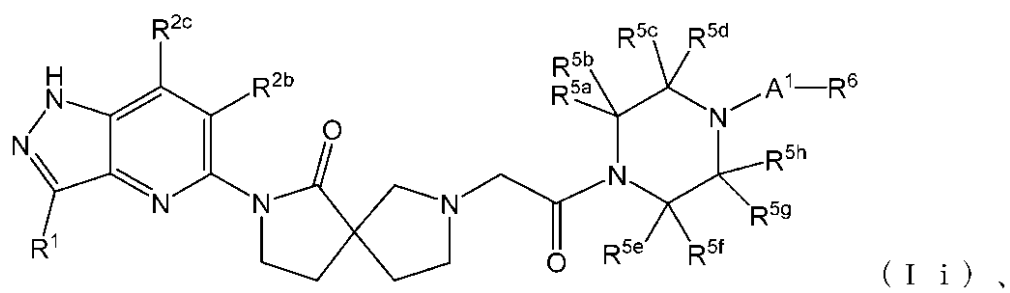
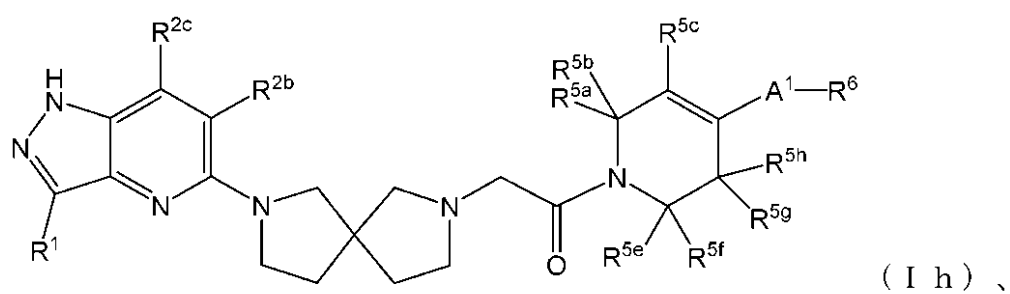
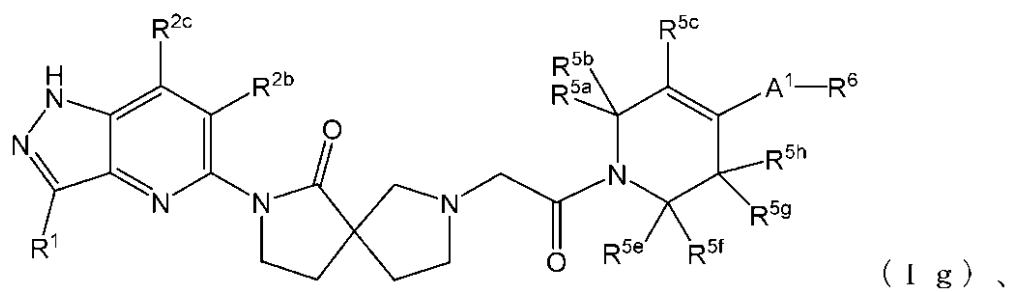
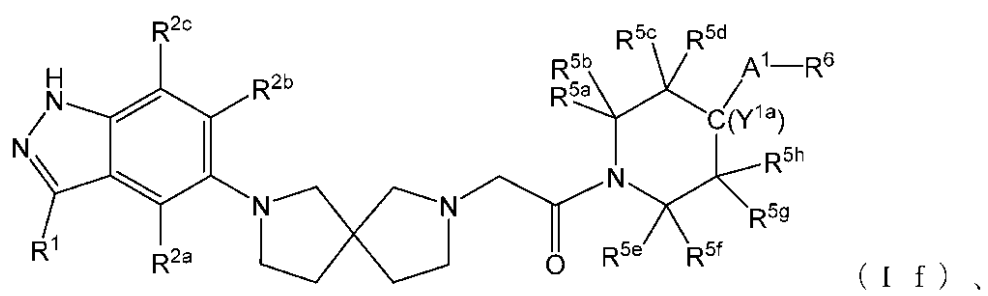
10

20

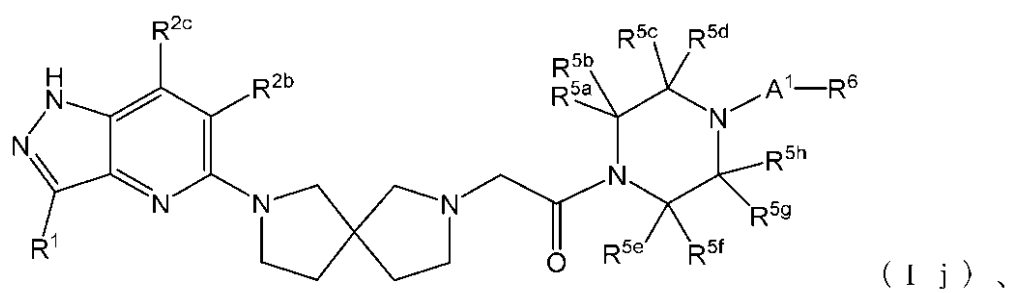
30

40

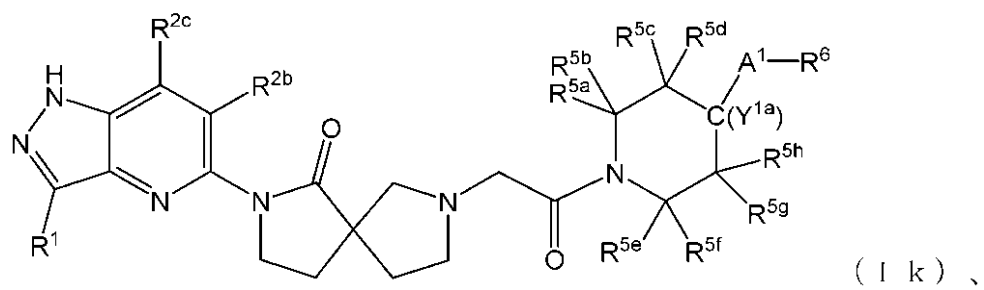
【化 2 0】



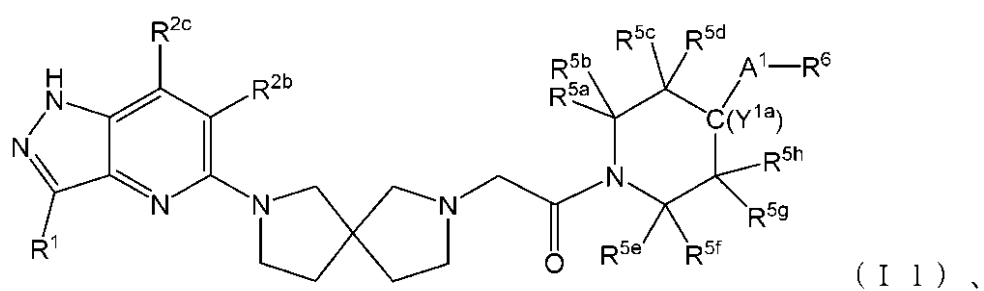
【化 2 1】



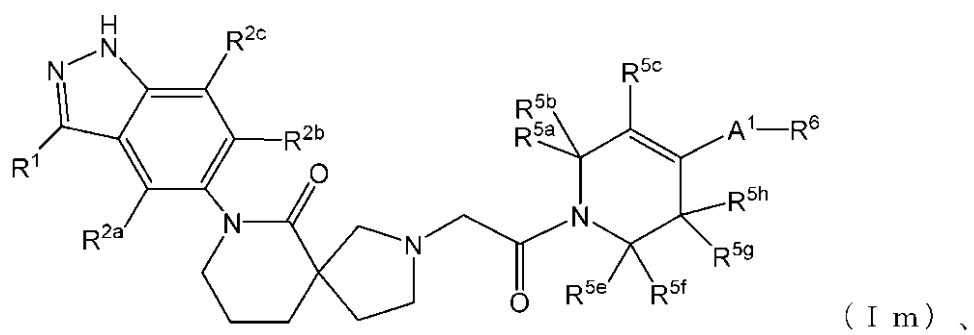
10



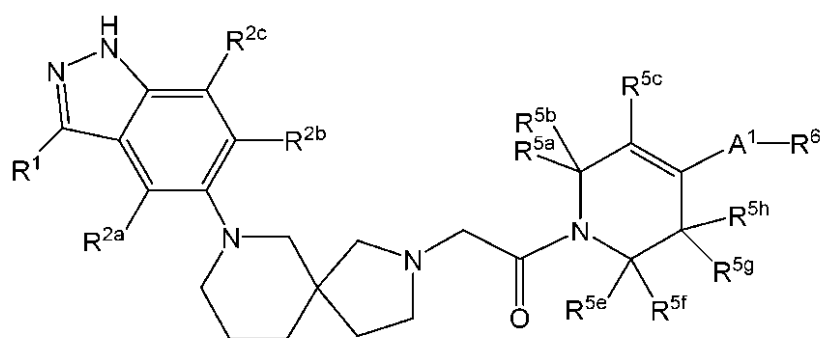
20



30

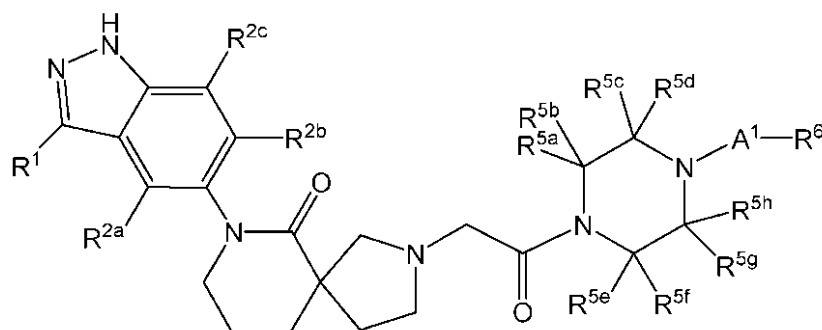


【化 2 2】



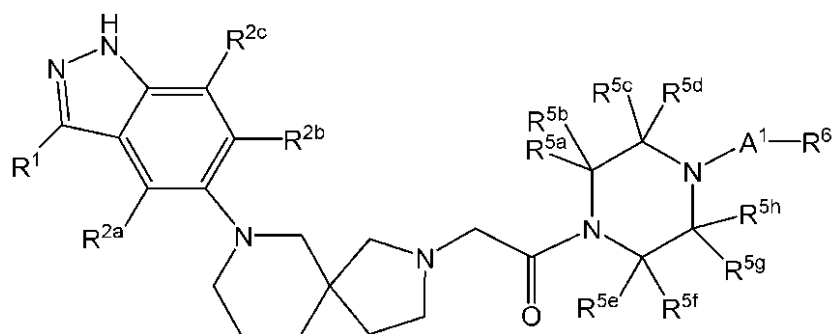
(I n) 、

10



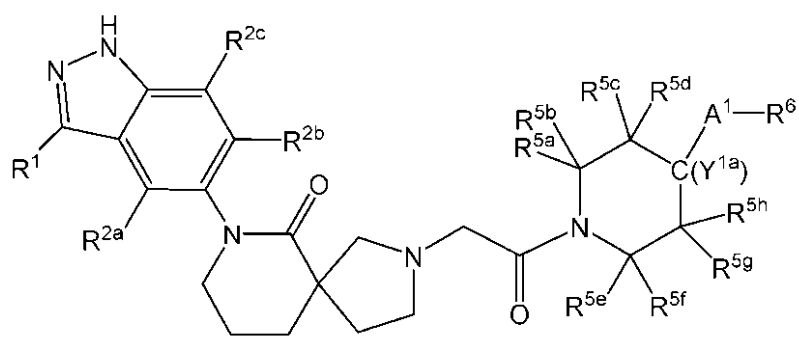
(I o) 、

20



(I p) 、

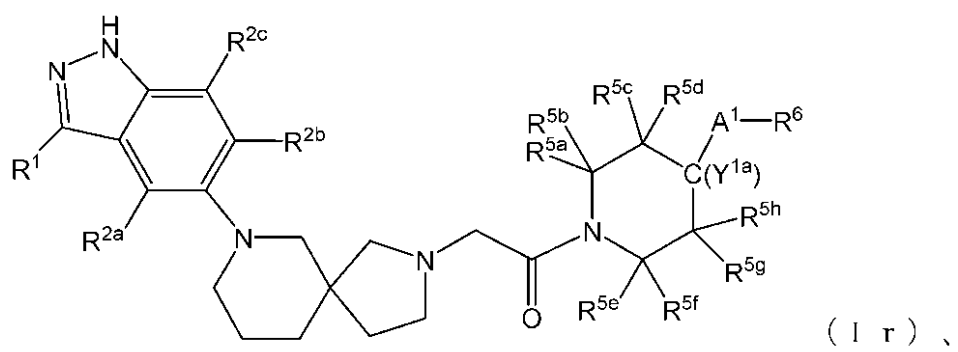
30



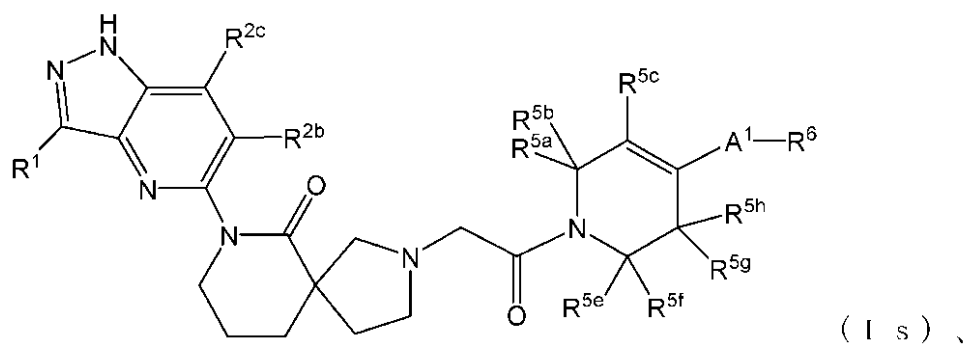
(I q) 、

40

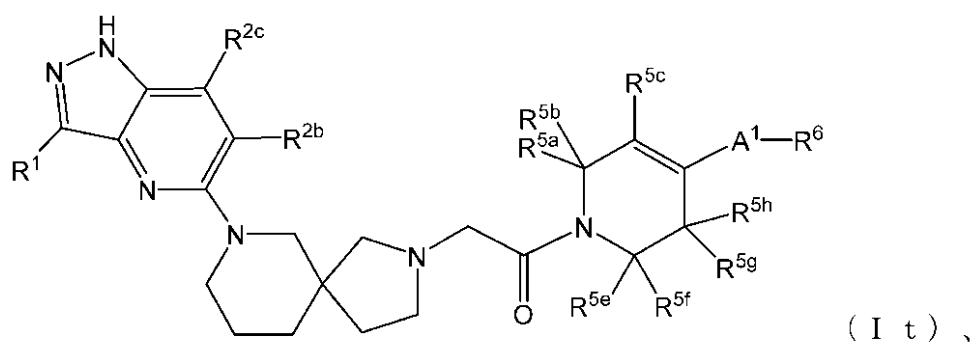
【化 2 3】



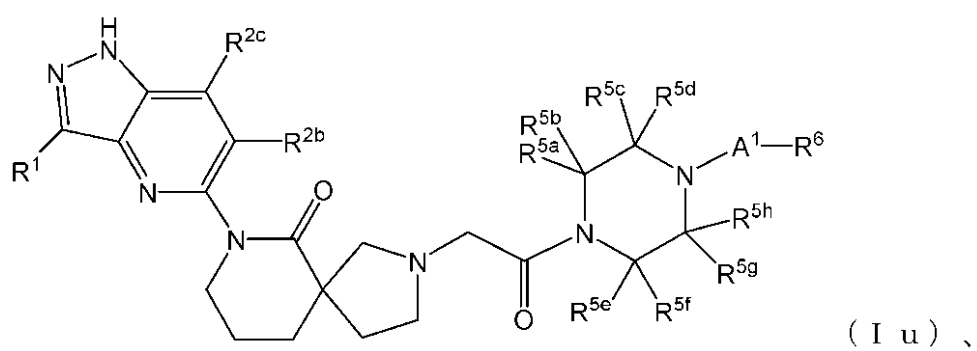
10



20

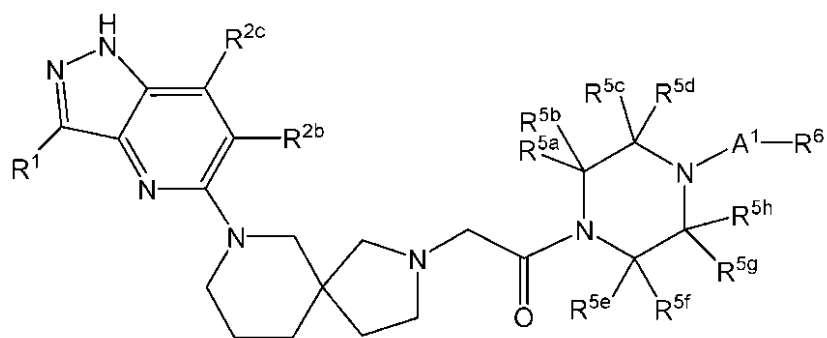


30



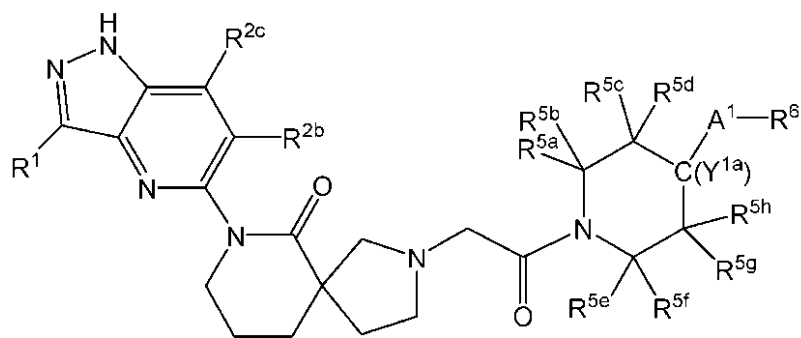
40

【化 2 4】



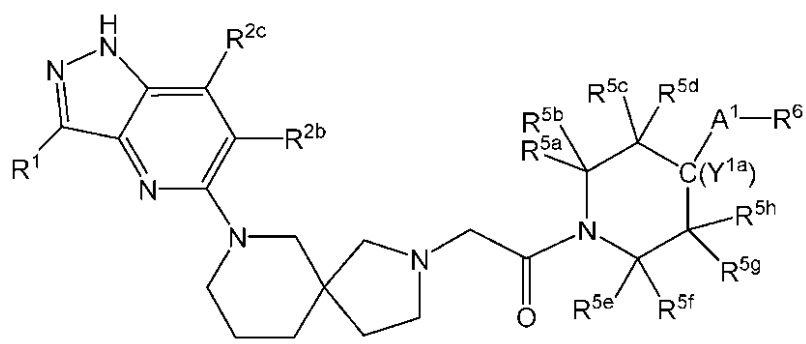
(I v) 、

10



(I w) 、及び

20



(I x) 、

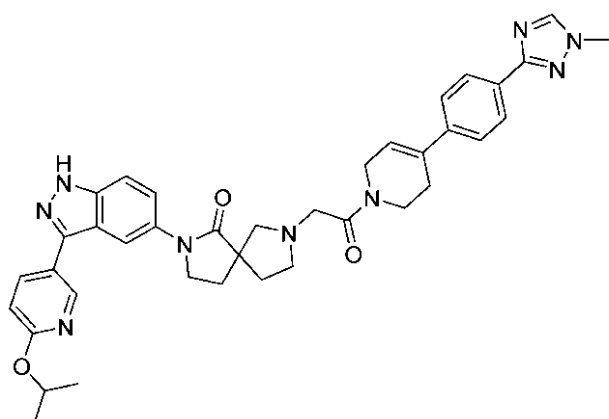
30

又は前述の薬学的に許容される塩が挙げられる。

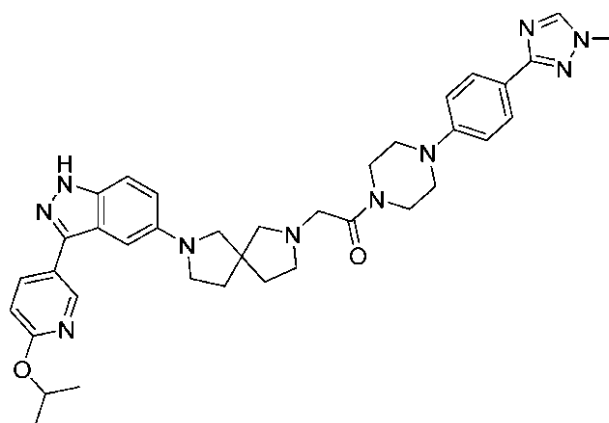
【0103】

式 (I) の化合物の例としては、以下：

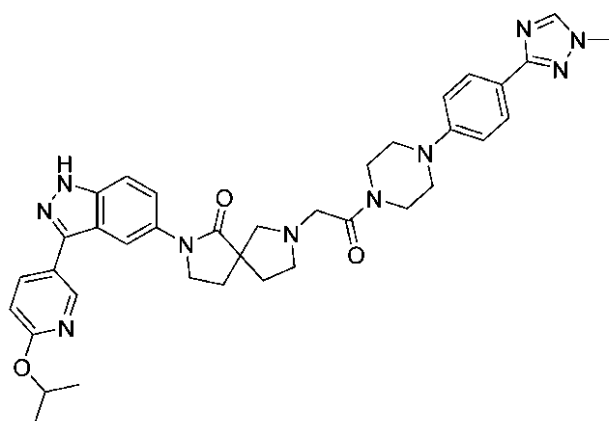
【化 2 5】



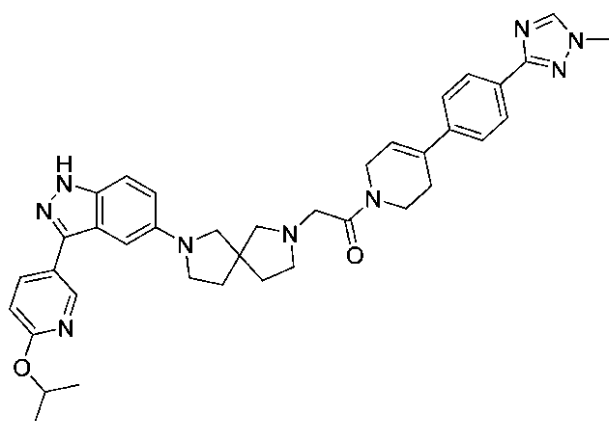
10



20



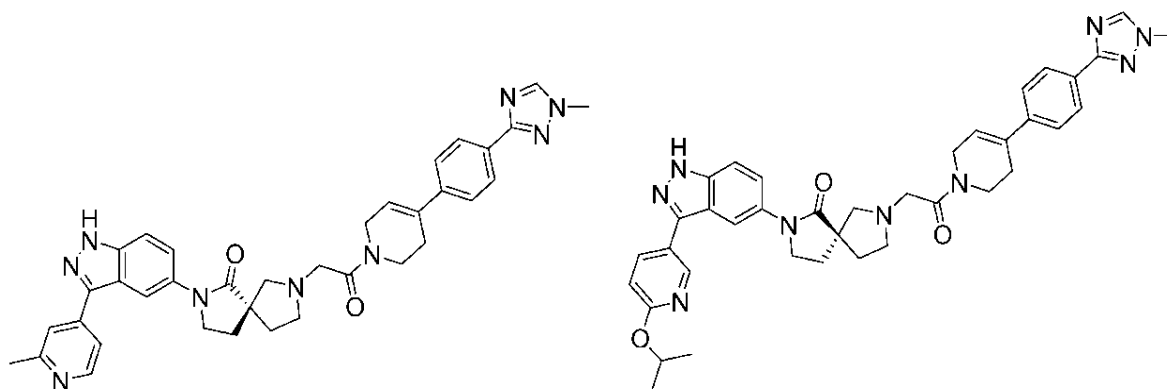
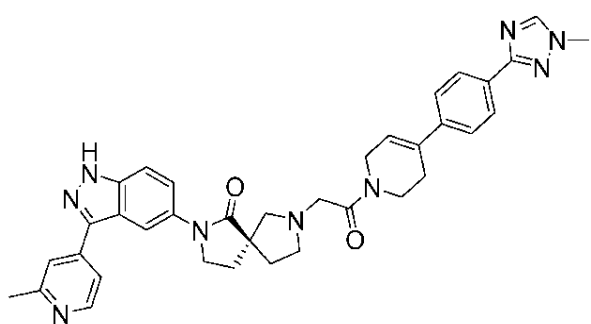
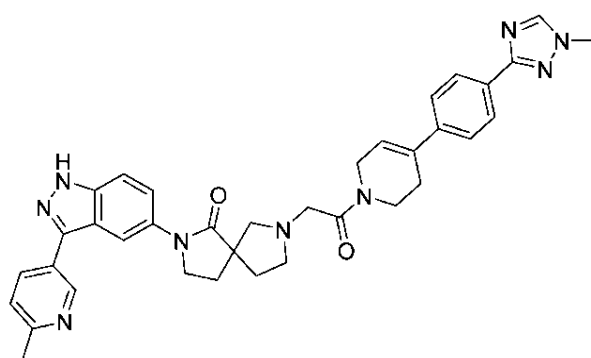
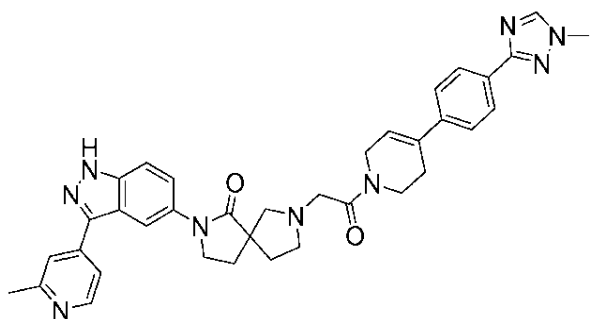
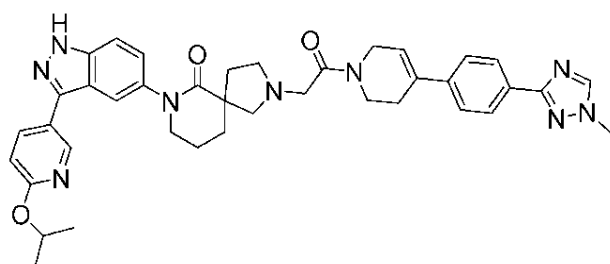
30



40

50

【化 2 6】



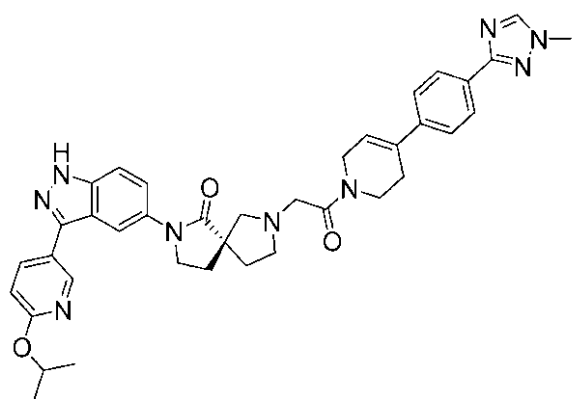
10

20

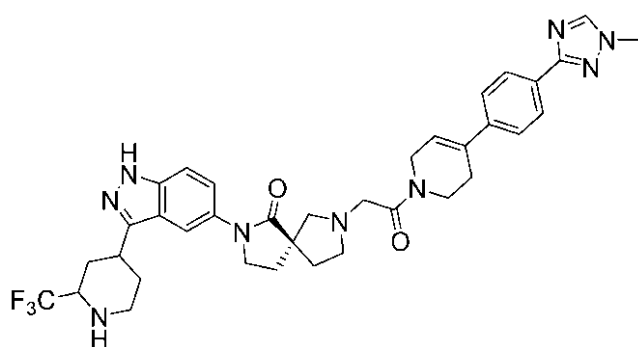
30

40

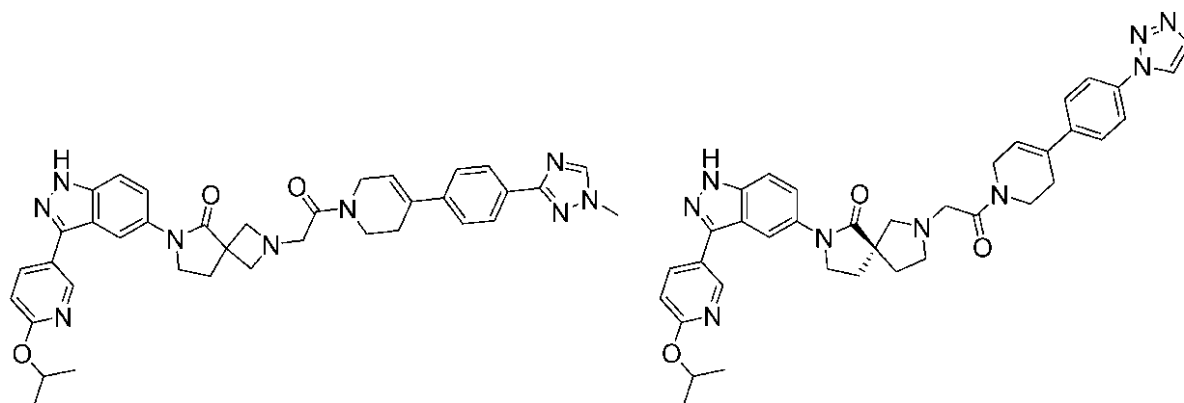
【化 2 7】



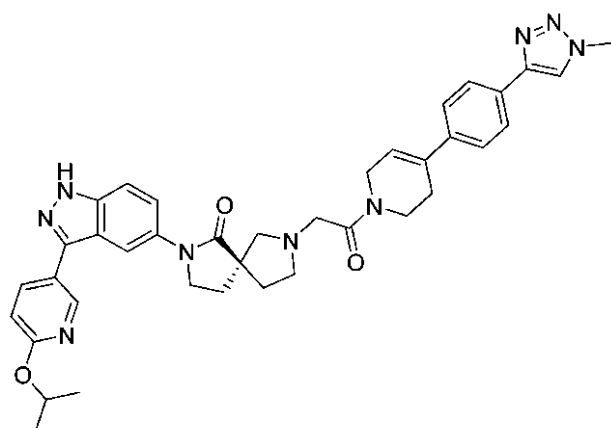
10



20

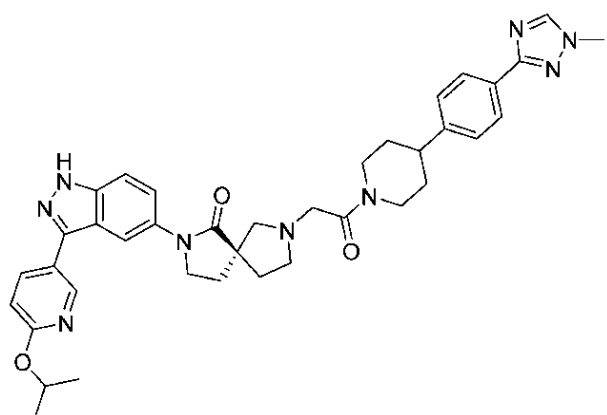


30

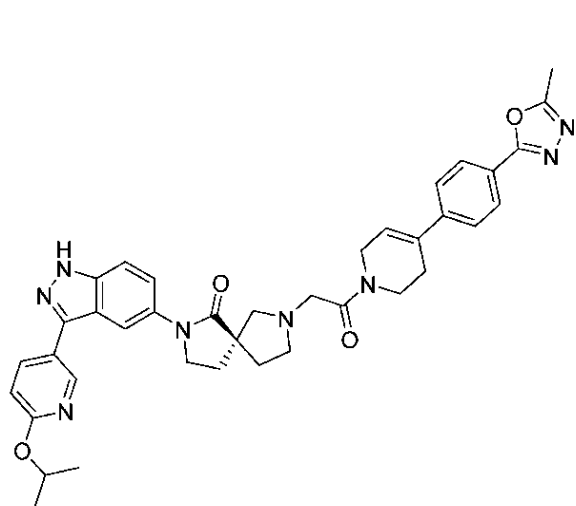


40

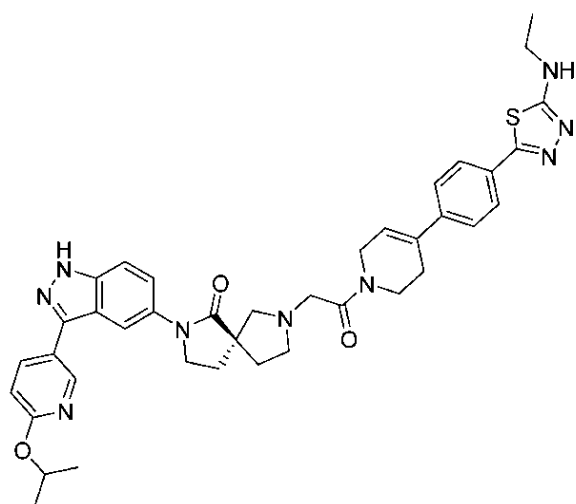
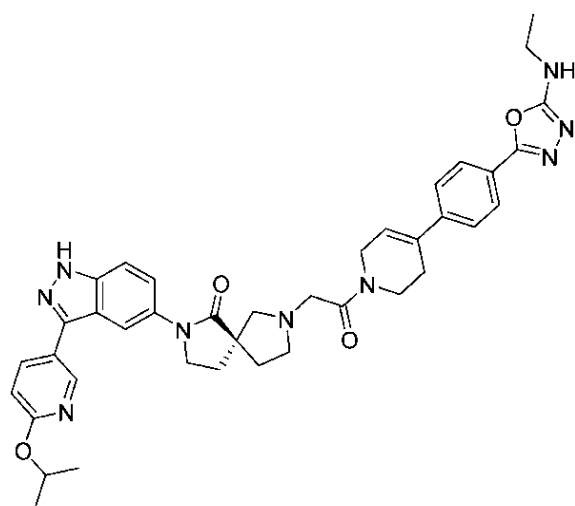
【化 2 8】



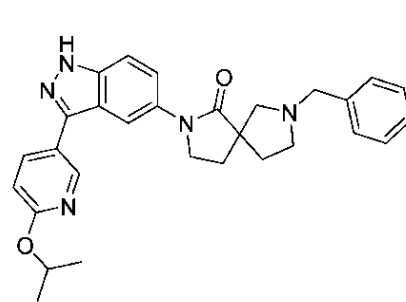
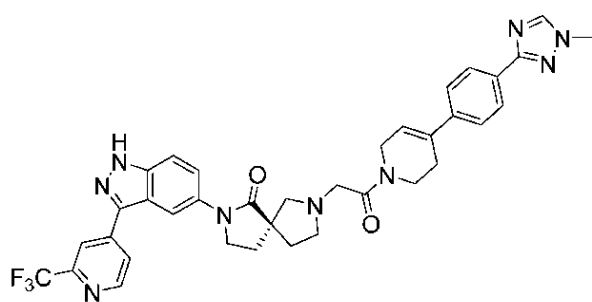
10



20

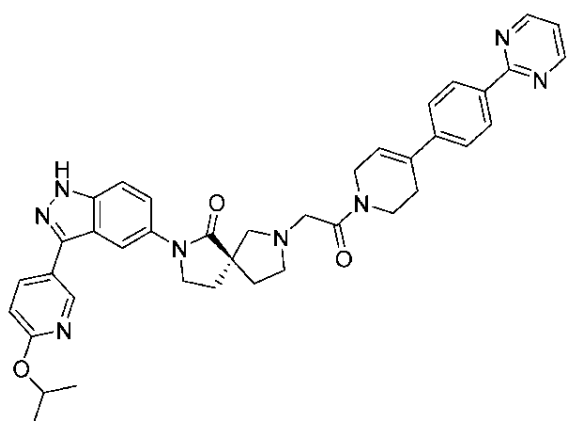


30

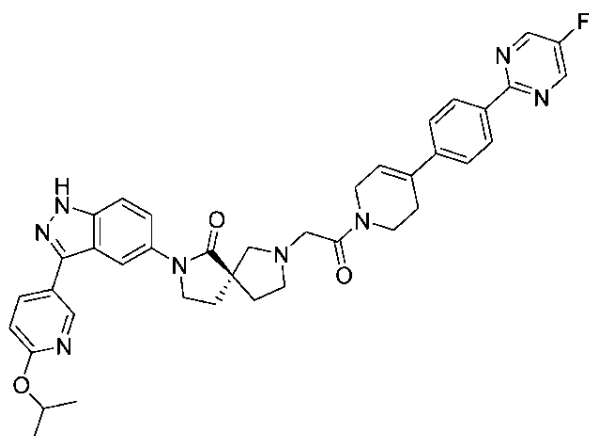


40

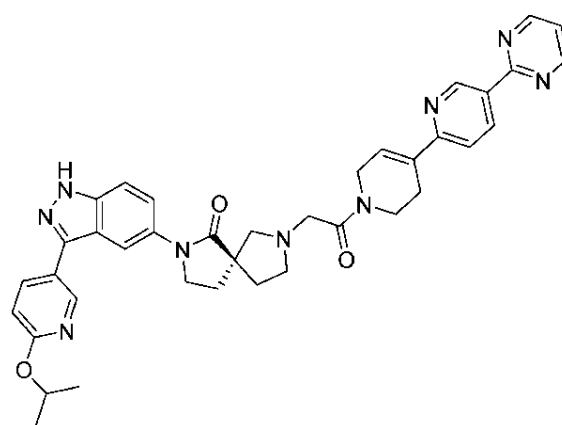
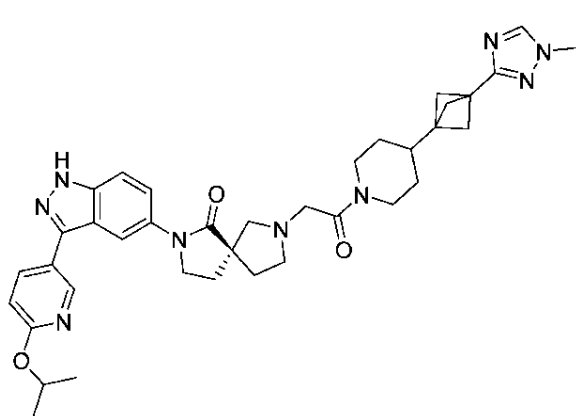
【化 2 9】



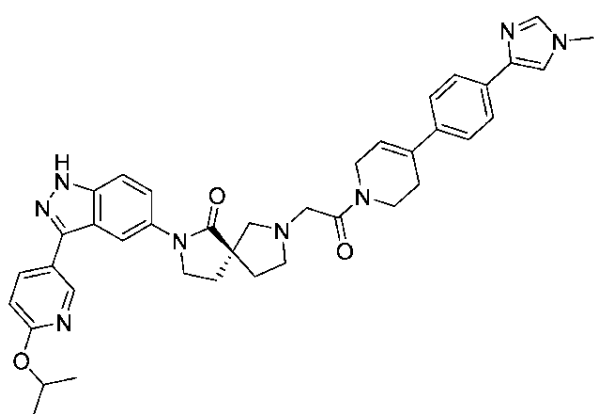
10



20

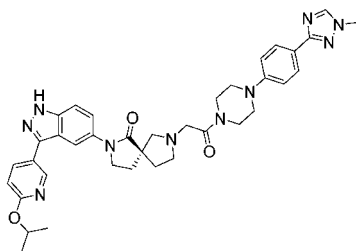
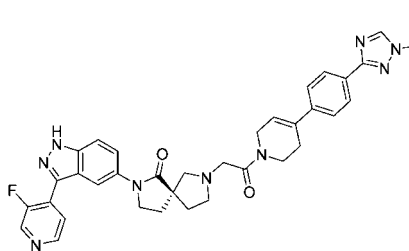
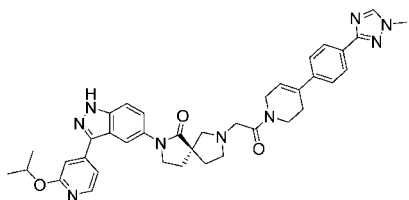
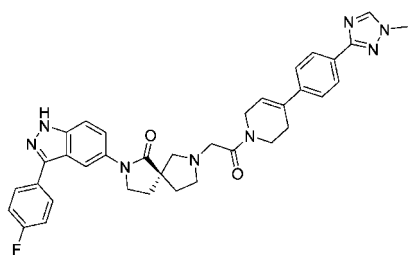
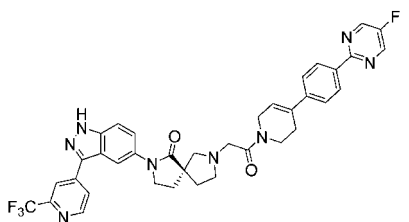
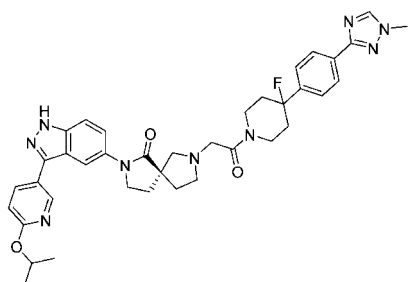


30



40

【化 30】

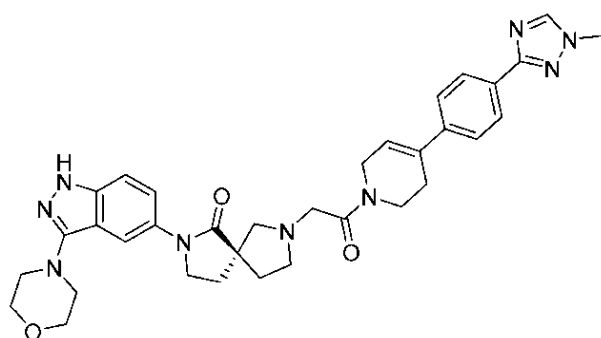


10

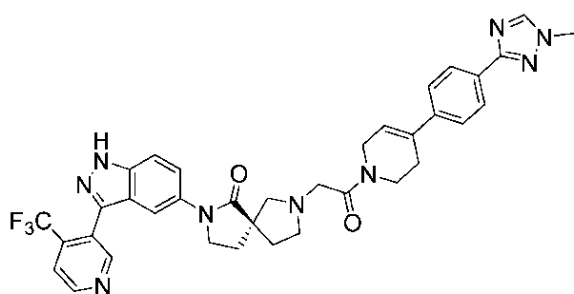
20

30

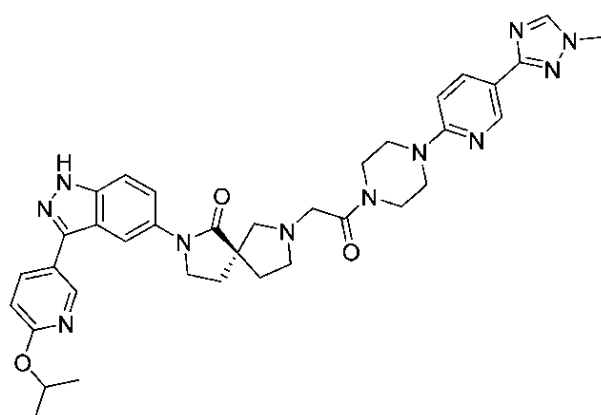
【化 3 1】



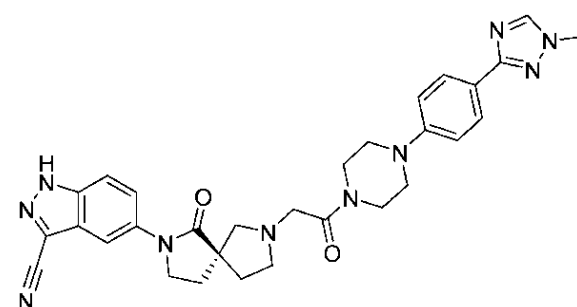
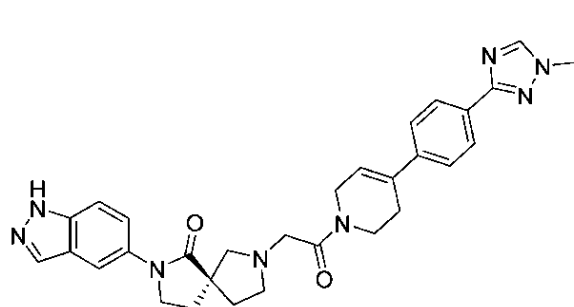
10



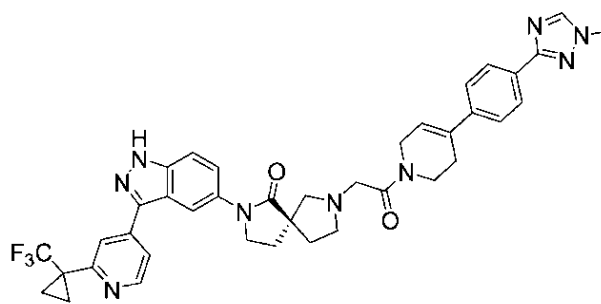
20



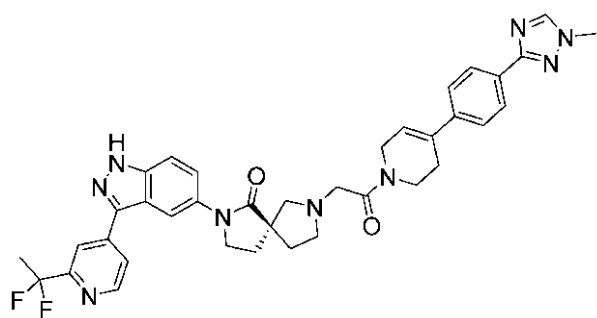
30



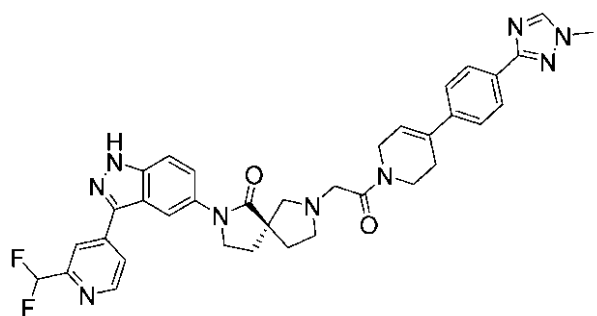
40



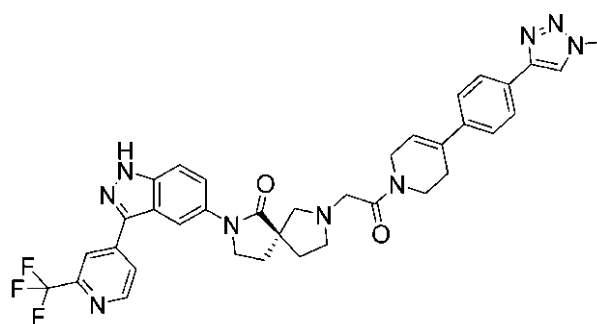
【化 3 2】



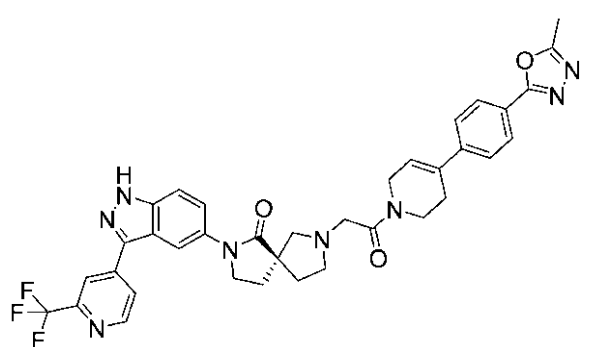
10



20

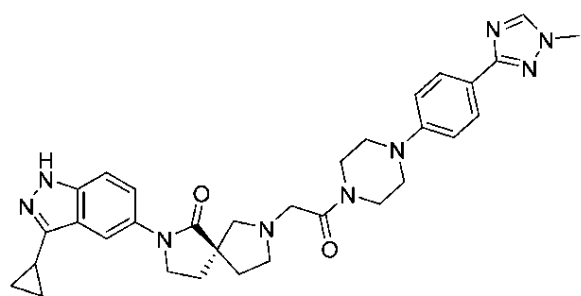


30

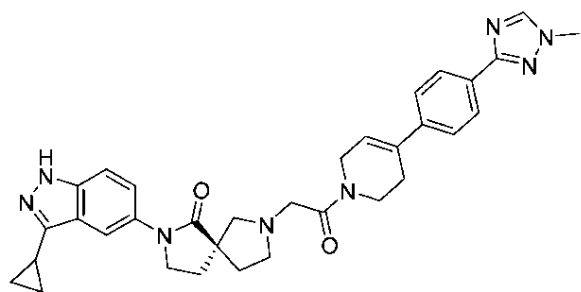


40

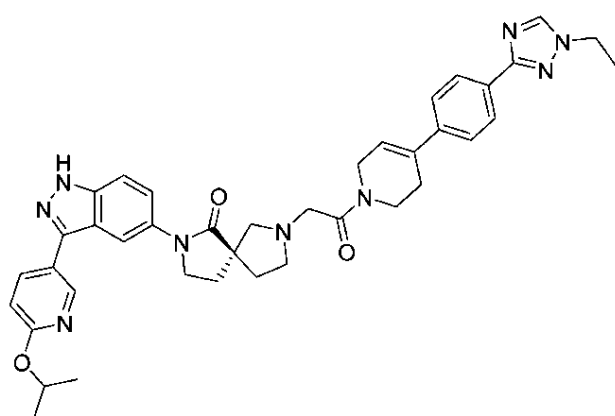
【化 3 3】



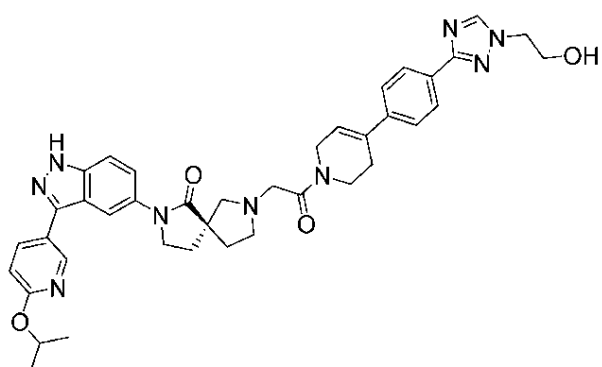
10



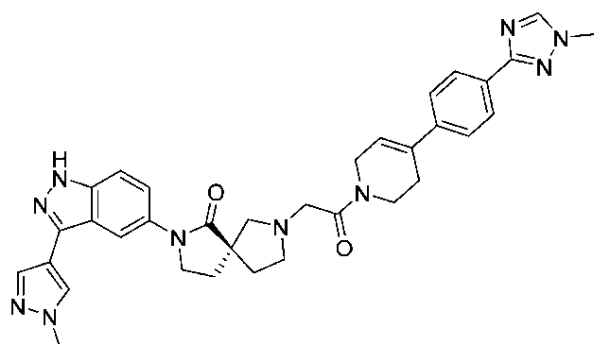
20



30

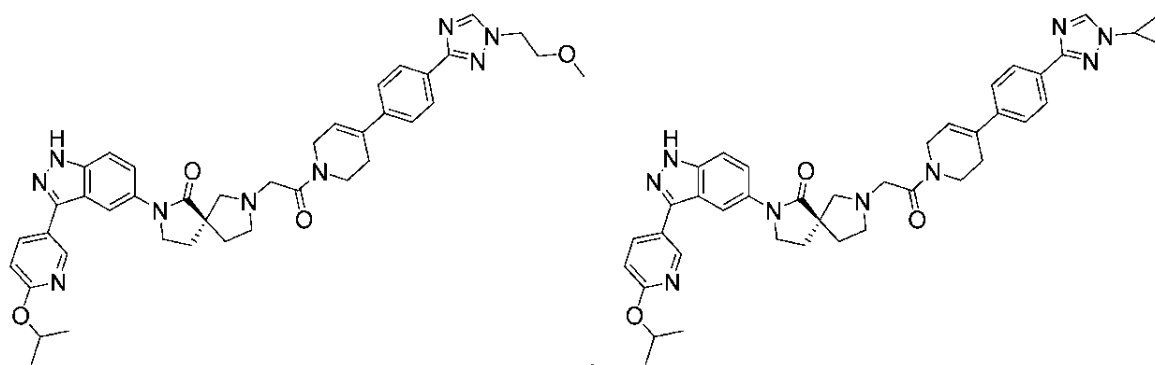


40

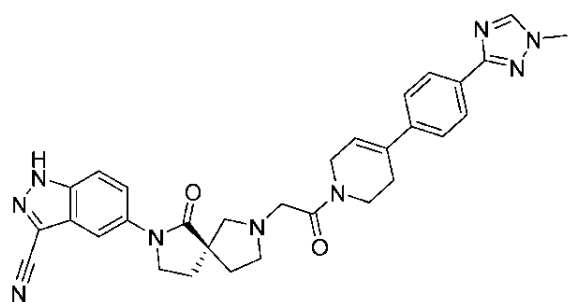


50

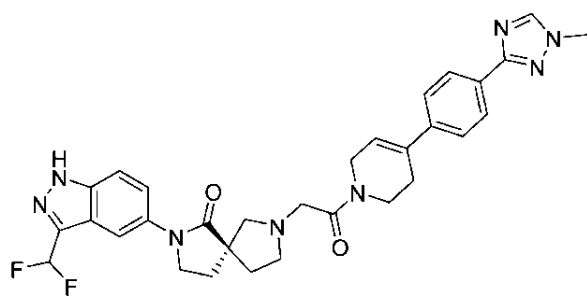
【化 3 4】



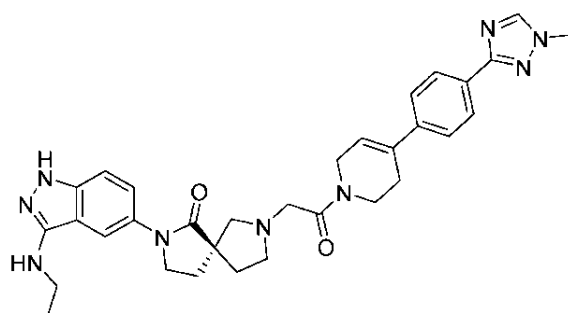
10



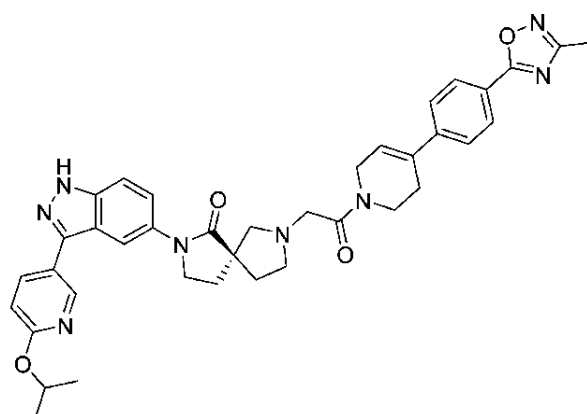
20



30

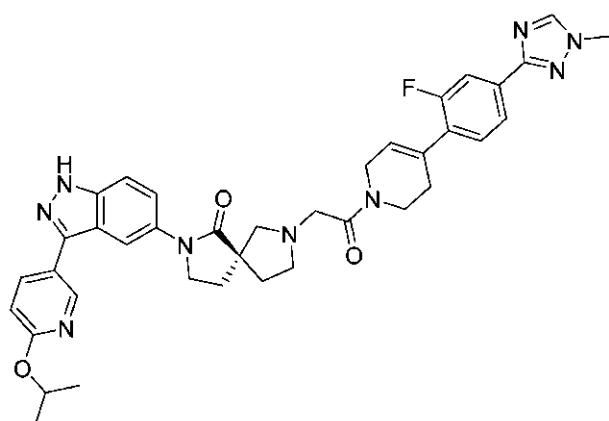


40

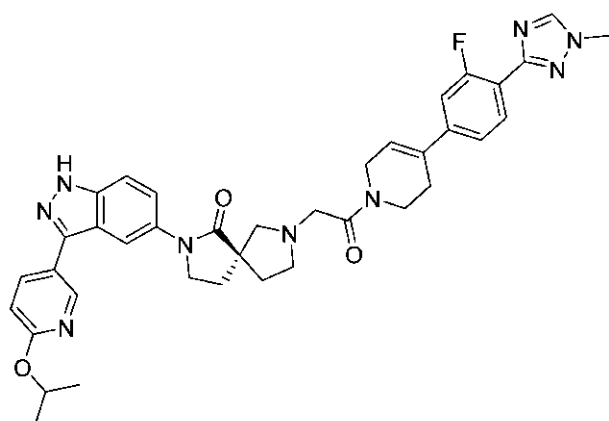


50

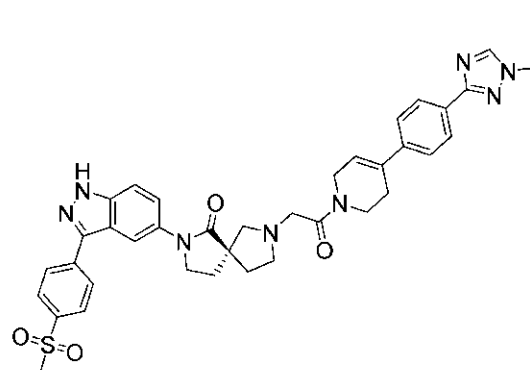
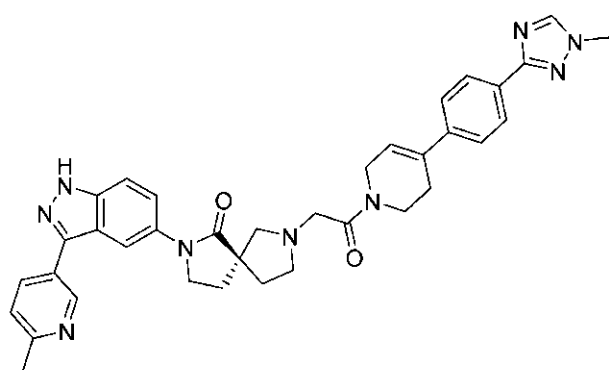
【化 3 5】



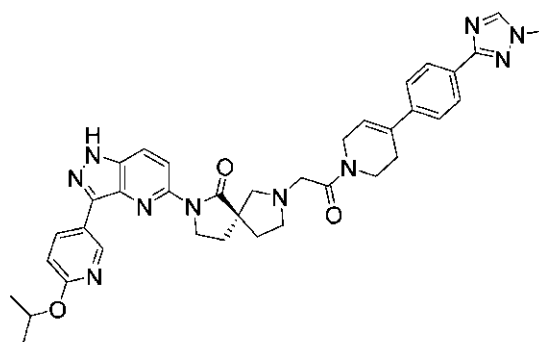
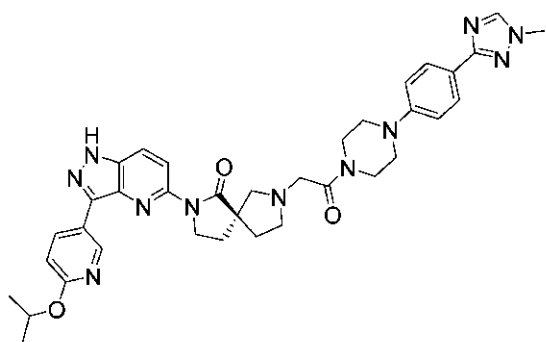
10



20

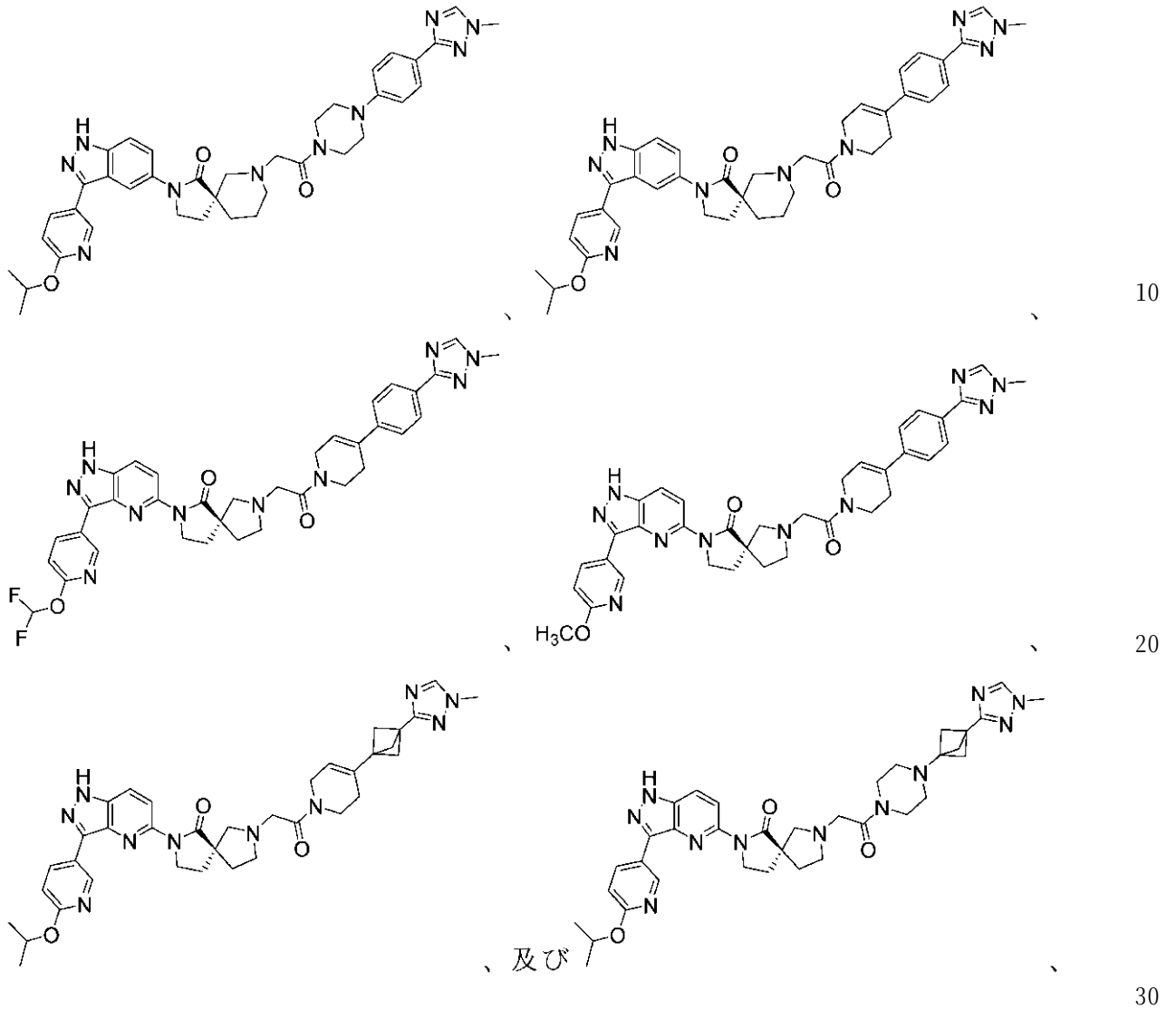


30



40

【化 3 6】

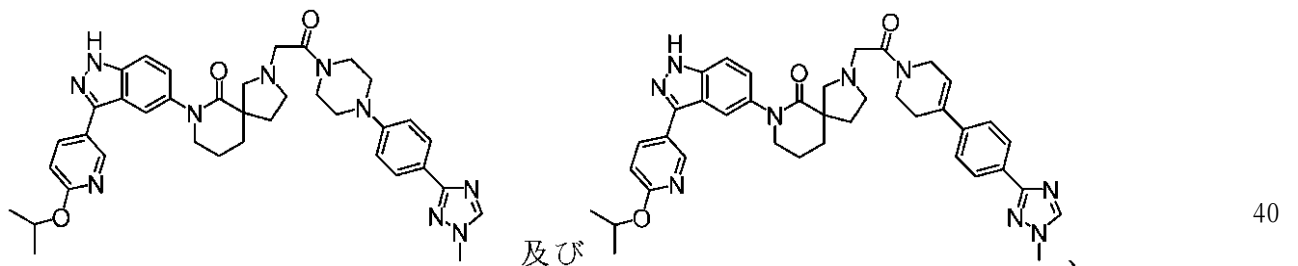


又は前述の薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0104】

式 (I) の化合物の更なる例としては、

【化 3 7】

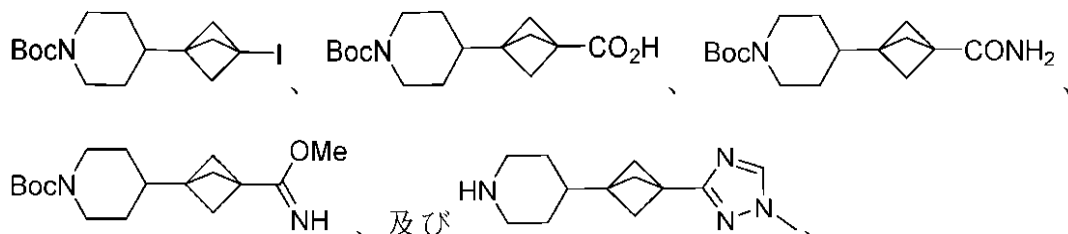


又は前述の薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0105】

ビスクロ [1. 1. 1] ペンチル部分を含む化合物の例としては、以下：

【化 3 8】



又は前述の薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0106】

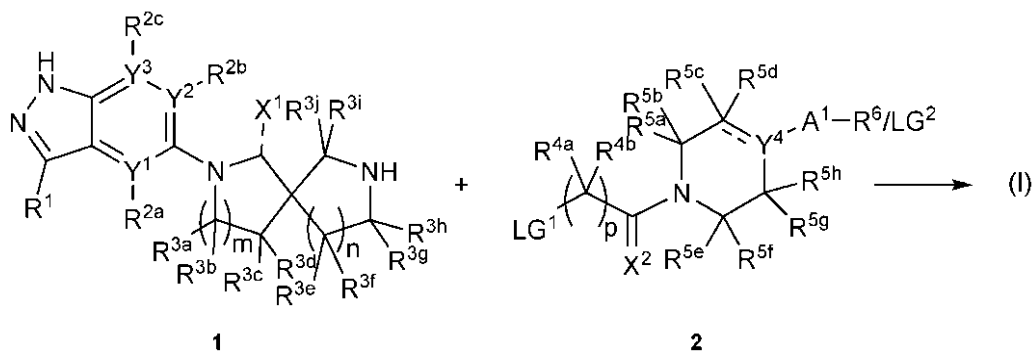
合成

式 (I) の化合物、及び本明細書に記載の化合物は、様々な方法で調製され得る。いくつかの式 (I) の化合物は、商業的に得ることができ、かつ／又は既知の合成手技を利用して調製され得る。式 (I) の化合物の一般的な合成経路、及び式 (I) の化合物を合成するために使用される出発材料のいくつかの例は、本明細書のスキーム 1 ～ 12 に示され、記載されている。本明細書に図示及び記載されている経路は、例証的であるにすぎず、いかようにも特許請求の範囲を限定するようには意図されておらず、そのように解釈されるべきでもない。当業者であれば、開示される合成の修正点を認識し、本明細書の開示に基づいて代替経路を考案することができ、全てのかかる修正点及び代替経路は、特許請求

20

【化 3 9】

スキーム 1



30

【0107】

式 (I) の化合物は、スキーム 1 に示されるように調製され得る。いくつかの実施形態では、構造 1 の好適な化合物と構造 2 (式中、LG¹ が、好適な脱離基、例えば、トシレート、メシレート、トリフルオロアセテート、及びハロゲンである (例えば、LG¹ = Cl、Br、及び I である)) の化合物の好適な求電子剤がカップリングされて、式 (I) の化合物を形成する。いくつかの実施形態では、アミン塩基が、構造 1 の化合物と構造 2 の化合物との反応において利用され得る。好適なアミン塩基の例としては、アルキルアミン (モノ、ジ、及びトリアルキルアミン (例えば、トリエチルアミン) を含む)、任意に置換されたピリジン (例えば、コリジン)、及び任意に置換されたイミダゾール (例えば、N-メチルイミダゾール) が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、構造 1 の化合物と構造 2 の化合物は、任意の加熱を伴って、溶媒中の好適なアミン塩基の存在下でカップリングされ得る。いくつかの実施形態では、溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドであり得る。

40

【0108】

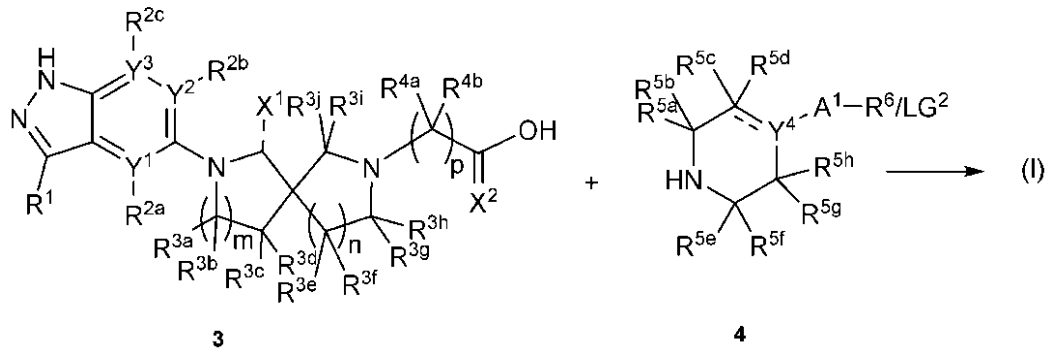
いくつかの実施形態では、R⁶ は、構造 1 の化合物と構造 2 の化合物との間の反応後に A¹ に結合され、構造 2 の化合物は、LG² を含む。いくつかの実施形態では、A¹ は、任意に置換されたヘテロシクリル、例えば、任意に置換された 1, 3, 4-オキサジアゾ

50

ールー 2 (3 H) - オンに結合され得る。いくつかの実施形態では、アリール又はヘテロアリール環 (複数可) は、Pd 媒介クロスカップリング反応により A¹ に結合され得る。好適な Pd 媒介クロスカップリング反応の例は、鈴木、バックワルド、及び／又はウルマンクロスカップリング反応である。

【化 4 0】

スキーム 2

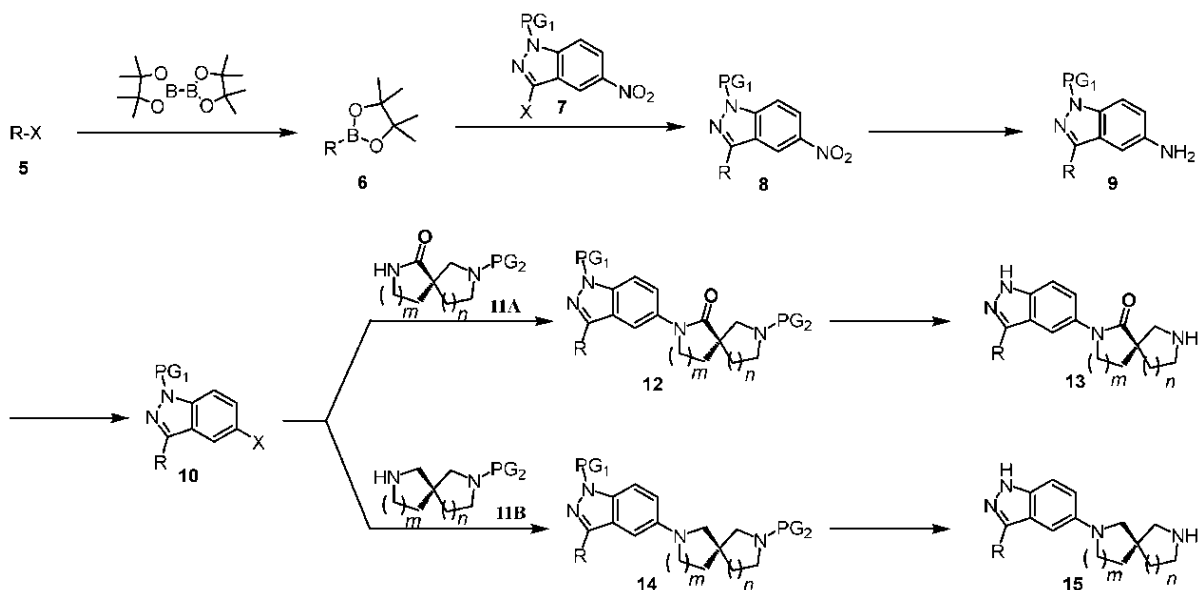


【0109】

式 (I) の化合物を得るための別の方法がスキーム 2 に提供される。構造 3 の化合物と構造 4 の化合物は、好適な溶媒中の好適なカップリング剤でカップリングされ得る。好適なカップリング剤の非限定的な一覧には、1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU)、N, N, N', N'-テトラメチル-O- (1 H-ベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート、O- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -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 (HBTU)、及び当業者に既知の任意のかかるアミドカップリング剤が含まれる。いくつかの実施形態では、好適な溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドであり得る。所望の場合、反応は、加熱を伴って行われ得る。

【化 4 1】

スキーム 3



【0110】

構造 13 及び 15 の化合物は、スキーム 3 に概説されるように調製され得る。いくつかの実施形態では、構造 5 (式中、X が Br 又は I である) のハロゲン化物化合物は、任意の加熱を伴って、好適な溶媒中のパラジウム触媒及び塩基の存在下でホウ素試薬と反応する。ホウ素試薬の好適な例は、ビス (ピナコラート) ジボロンであり、パラジウム触媒の

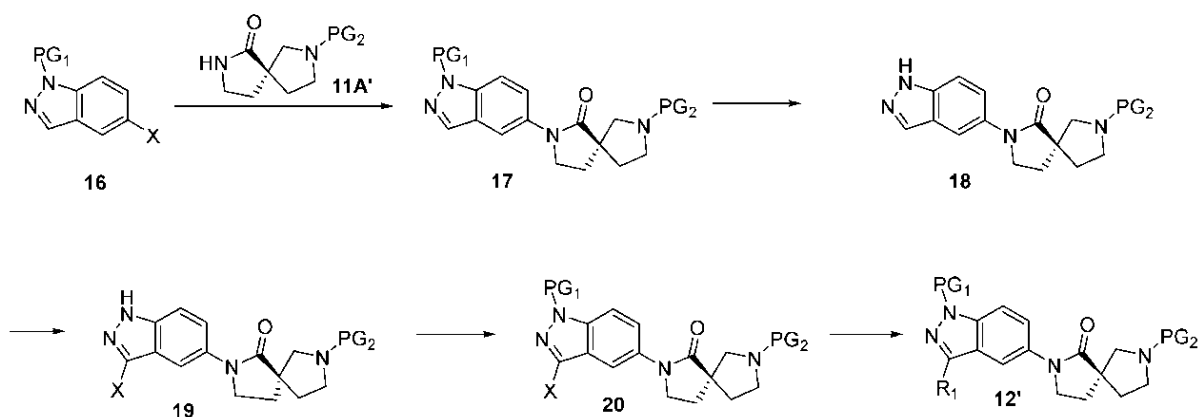
好適な例は、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体であり、好適な溶媒の一例は、ジクロロメタンである。いくつかの実施形態では、好適な塩基は、酢酸カリウムであり得、好適な溶媒は、1, 4-ジオキサンであり得る。いくつかの実施形態では、構造5のハロゲン化合物、ビス(ピナコラート)ジボロン、ジクロロメタンとの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体、酢酸カリウムは、任意の加熱を伴って、1, 4-ジオキサン中で反応し得る。いくつかの実施形態では、構造6の化合物と構造7(PG=トリチル等の保護基である)の化合物は、好適な溶媒中の好適なパラジウム触媒及び塩基を使用して鈴木クロスカップリング条件下で反応して、構造8の化合物を調製する。好適なパラジウム触媒の一例は、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体であり、好適な溶媒の一例は、ジクロロメタンであり、好適な塩基の一例は、炭酸カリウムである。いくつかの実施形態では、溶媒は、1, 2-ジメトキシエタンと水との混合物であり得る。所望の場合、反応は、任意の加熱を伴って行われ得る。いくつかの実施形態では、構造8の化合物は、メタノール、エタノール、又はメタノールとトルエンとの混合物等の好適な溶媒中のパラジウム触媒を使用して水素化され得る。いくつかの実施形態では、構造9のアリールアミン化合物は、ザンドマイヤー反応を使用して構造10(式中、XがBr又はIであり得る)のハロゲン化アリールに変換され得る。いくつかの実施形態では、構造9の化合物は、臭化銅(I)触媒の存在下で亜硝酸ナトリウム、臭化水素酸と反応して、構造10(式中、XがBrである)の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造9の化合物は、ヨウ化銅(I)の存在下で亜硝酸ナトリウム、塩酸、ヨウ化ナトリウムと反応して、構造10(式中、XがIである)の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造10(式中、XがIである)の化合物のハロゲン化アリールと構造11A(PG₂=Boc又はCbzである)のアミドは、ウルマンカップリング条件下でカップリングされ得る。いくつかの実施形態では、構造10の化合物と構造11A(PG₂=Boc又はCbzである)のアミドは、最適加熱を伴って、好適な塩基(リン酸カリウム等)の存在下の好適な溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド)中のヨウ化銅(I)の存在下で反応し得る。いくつかの実施形態では、構造10(X=Br又はIである)の化合物と構造11A(PG₂=Boc又はCbzである)のアミドは、任意の加熱を伴って、好適なパラジウム触媒及び好適な溶媒を使用してバックワルドクロスカップリング条件下で反応して、構造12の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、PG₁がトリチルであり、かつPG₂がBocである場合、PG₁保護基もPG₂保護基もいずれも、好適な溶媒(ジクロロメタン等)中の酸(トリフルオロ酢酸等)で除去され得る。いくつかの実施形態では、PG₂がCbzである場合、Cbz基は、好適な溶媒(例えば、メタノール)中の炭素上のパラジウムにより触媒された水素化条件下で除去され、その後、PG₁が酸性条件下で除去されて、構造13の化合物を調製することができる。

【0111】

他の実施形態では、構造10の化合物と構造11Bのアミンは、任意の加熱を伴って、好適なパラジウム触媒及び好適な溶媒を使用してバックワルドクロスカップリング条件下で反応して、構造14の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造14の化合物の保護基PG₁及びPG₂は、同様の条件を使用して除去されて、構造13の化合物を調製することができる。

【化 4 2】

スキーム 4



【0112】

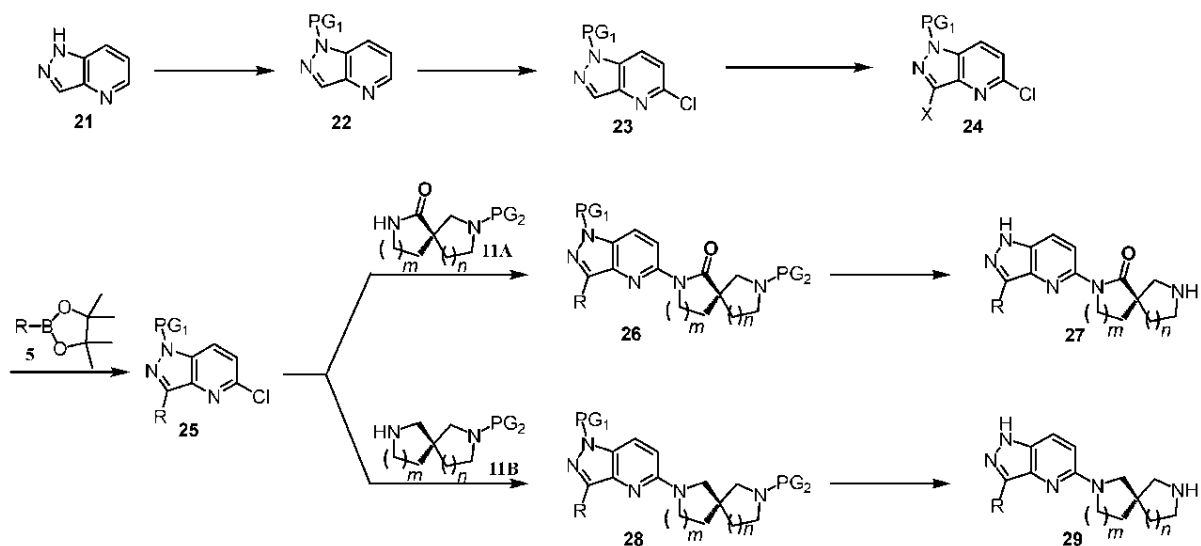
構造 12' の化合物は、スキーム 4 に概説されるように調製される。いくつかの実施形態では、構造 16 (PG_1 = トリチルであり、 $X = I$ である) の化合物のハロゲン化アリールと構造 11A' (PG_2 = Boc または Cbz である) のアミドは、ウルマンカップリング条件下でカップリングされ得る。いくつかの実施形態では、構造 16 の化合物と構造 11A' (PG_2 = Boc または Cbz である) のアミドは、高温 (100℃ 等) で、好適な溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシド) 中の好適な塩基 (リン酸カリウム等) の存在下で触媒ヨウ化銅 (I) と反応し得る。いくつかの実施形態では、構造 16 (式中、 X が Br である) の化合物と構造 11A' のアミドは、好適な溶媒中の好適なパラジウム触媒及び好適な塩基を使用してバックワルドカップリング条件下でカップリングされ得る。いくつかの実施形態では、構造 17 (式中 PG_1 = トリチルであり、 PG_2 = Cbz である) の化合物は、酸性条件下で選択的に脱保護され得る。いくつかの実施形態では、構造 17 の化合物は、周囲温度で、好適な溶媒 (ジクロロメタン等) 中のトリフルオロ酢酸で脱保護され得て、構造 18 の化合物を調製することができる。

【0113】

いくつかの実施形態では、構造 18 の化合物は、求電子ハロゲン化物試薬と反応して、構造 19 (式中、 X が Br または I である) の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 18 の化合物は、任意の加熱を伴って、好適な溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド等) 中の塩基 (水酸化カリウム等) の存在下でヨウ素と反応し得る。いくつかの実施形態では、構造 18 の化合物は、好適な溶媒 (ジクロロメタン等) 中の好適な塩基の存在下で NBS と反応して、構造 19 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 19 の化合物は、任意の加熱を伴って、好適な溶媒 (複数可) (アセトニトリル等) 中の塩基 (炭酸カリウム等) の存在下で塩化トリチルと反応して、構造 20 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 20 の化合物は、鈴木クロスカップリング条件下で構造 6 の化合物のボロン酸エステル又はボロン酸と反応して、構造 12' の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、パラジウム触媒は、ジクロロメタンとの [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 錯体であり得、塩基は、炭酸セシウムであり得る。いくつかの実施形態では、溶媒は、1, 2-ジメトキシエタンと水との混合物であり得、反応は、任意の加熱を伴って行われ得る。

【化 4 3】

スキーム 5

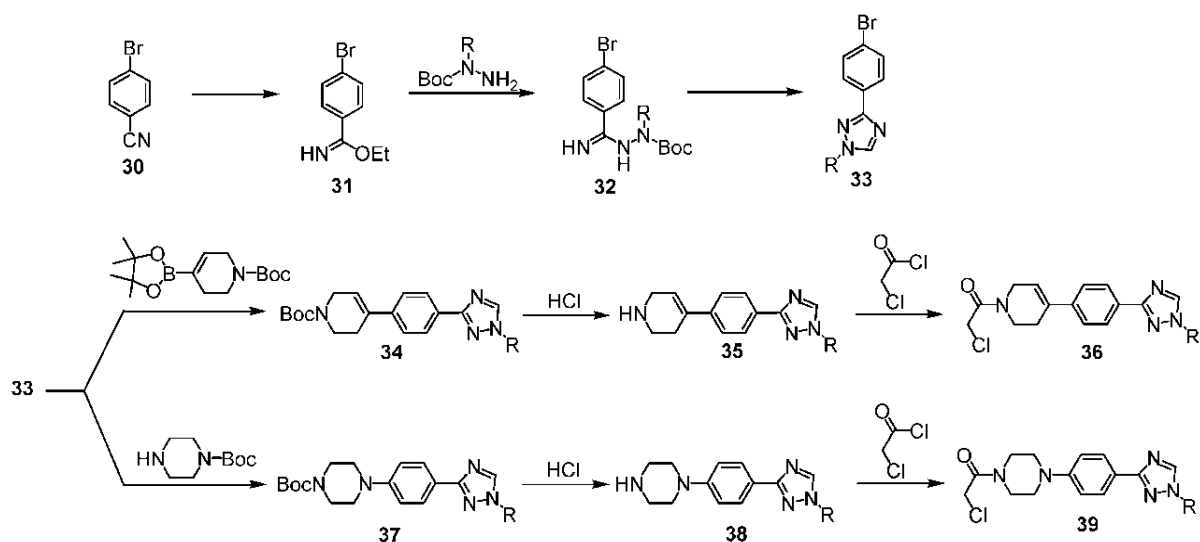


【0114】

構造 27 及び 29 の化合物は、スキーム 5 に示されるように調製され得る。構造 21 の化合物は、好適な保護基 (PG_1) で保護され得る。いくつかの実施形態では、構造 21 の化合物は、任意の加熱を伴って、好適な溶媒 (アセトニトリル等) 中の好適な塩基 (炭酸カリウム等) の存在下で塩化トリチルと反応し得る。いくつかの実施形態では、構造 22 の化合物は、 $mCpBA$ と反応し、その後、 $POCl_3$ 及び PCl_5 と反応して、構造 23 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 23 の化合物は、求電子ハロゲン試薬と反応して、構造 24 (式中、 X が Br 又は I である) の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 18 の化合物は、好適な溶媒中の水酸化カリウムの存在下でヨウ素と反応して、構造 24 (式中、 X が I である) の化合物を調製することができるが、又は構造 23 の化合物は、任意の加熱を伴って、好適な溶媒 (ジクロロメタン等) 中の NBS と反応して、構造 24 (式中、 X が Br である) の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 5 の化合物と構造 24 の化合物は、好適な溶媒中の好適なパラジウム触媒及び塩基を使用して鈴木クロスカップリング条件下で反応して、構造 25 の化合物を調製することができる。好適なパラジウム触媒の一例は、 $[1, 1' - \text{ビス} (\text{ジフェニルホスフィノ}) \text{フェロセン}]$ ジクロロパラジウム (I) 錯体であり、好適な溶媒の一例は、ジクロロメタンであり、好適な塩基の一例は、炭酸カリウムである。いくつかの実施形態では、溶媒は、1, 2-ジメトキシエタンと水との混合物であり得、反応は、任意の加熱を伴って行われ得る。いくつかの実施形態では、構造 25 の化合物と構造 11A 又は 11B ($PG_2 = Boc$ 又は Cbz である) の化合物は、任意の加熱を伴って、好適なパラジウム触媒及び好適な溶媒を使用してバックワルドクロスカップリング条件下で反応して、構造 26 又は 28 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、 PG_2 が Boc である場合、 Boc 基は、好適な溶媒 (ジクロロメタン等) 中のトリフルオロ酢酸で除去され得る。いくつかの実施形態では、 PG_2 が Cbz である場合、 Cbz 基は、好適な溶媒 (メタノール等) 中の炭素上のパラジウムにより触媒された水素化条件下で除去され、その後、 PG_1 が酸性条件下で除去されて、構造 27 又は 29 の化合物を調製することができる。

【化 4 4】

スキーム 6



【0115】

いくつかの実施形態では、構造 36 及び 39 の化合物は、スキーム 6 に概説されるように調製され得る。いくつかの実施形態では、構造 30 の化合物は、アルコール（エタノール等）中の塩酸ガスと反応して、構造 31 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、化合物 31 は、塩基（重炭酸ナトリウム等）の存在下でアルコール性溶媒（メタノール等）中の置換ヒドラジンと反応して、構造 32 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 32 の化合物は、ギ酸の存在下で環化されてトリアゾール環を形成して、構造 33 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 33 の化合物は、好適な溶媒（ジクロロメタン等）中の好適なパラジウム触媒（例えば、パラジウム触媒は、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）錯体である）及び塩基（例えば、炭酸カリウム）を使用して鈴木クロスカップリング条件下で反応して、構造 34 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、1, 2-ジメトキシエタンと水との混合物であり得、反応は、任意の加熱を伴って行われ得る。いくつかの実施形態では、構造 33 の化合物は、任意の加熱を伴って、好適なパラジウム触媒及び好適な溶媒を使用してバックワルドクロスカップリング条件下で反応して、構造 37 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 34 又は 37 の化合物は、好適な溶媒（1, 4-ジオキサン等）中の酸（塩酸等）と反応して、構造 35 又は 38 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 35 又は 38 の化合物は、好適な溶媒（ジクロロメタン等）中の好適な塩基（トリエチルアミン等）の存在下で塩化クロロアセチル又はクロロ酢酸無水物と反応し得て、構造 36 及び 39（式中、R が、アルキル又は任意に置換されたアルキル、シクロアルキル又は任意に置換されたシクロアルキルである）の化合物を調製することができる。

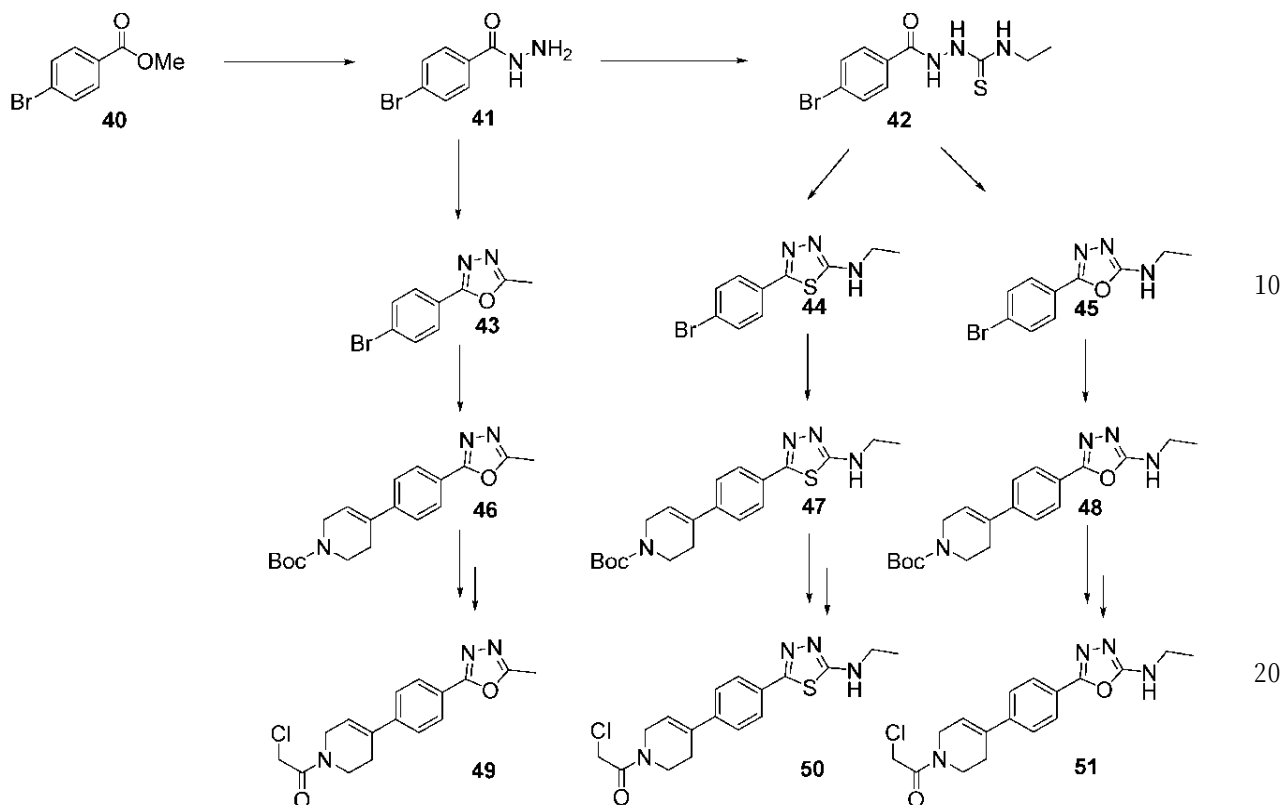
20

30

40

【化 4 5】

スキーム 7



【0116】

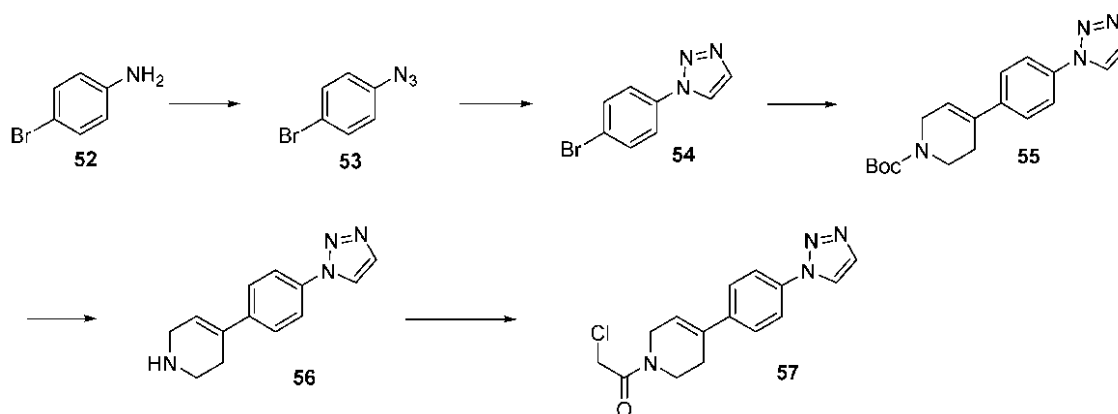
構造 4 9、5 0、及び 5 1 の化合物は、スキーム 7 に提供されるように調製され得る。いくつかの実施形態では、構造 4 0 の化合物は、任意の加熱を伴って、好適な溶媒（メタノール等）中のヒドラジン水和物と反応して、構造 4 1 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 4 1 の化合物は、任意の加熱を伴って、1, 1, 1-トリエトキシエタン、好適な溶媒（エタノール等）中の塩化アンモニウムと反応して、構造 4 3 の化合物を調製することができる。他の実施形態では、構造 4 1 の化合物は、好適な溶媒（テトラヒドロフラン等）中の塩基（トリメチルアミン等）の存在下でイソチオシアン酸エチルと反応して、構造 4 2 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 4 2 の化合物は、好適な溶媒中の塩基（トリメチルアミン等）の存在下で塩化トシルと反応して、構造 4 4 の化合物を調製することができる。代替的に、構造 4 2 の化合物は、任意の加熱を伴って、好適な溶媒（ジメチルスルホキシド等）中の EDC と反応して、構造 4 5 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 4 3、4 4、及び 4 5 の化合物は、鈴木クロスカップリング条件下で反応して、構造 4 6、4 7、及び 4 8 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 4 3、4 4、及び 4 5 の化合物は、任意の加熱を伴って、溶媒の混合物（1, 2-ジメトキシエタンと水等）中のジクロロメタンとのパラジウム触媒（[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）錯体等）及び塩基（炭酸カリウム等）の存在下でボロン酸エステル（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）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 tert-ブチル等）とカップリングされ得る。いくつかの実施形態では、構造 4 6、4 7、及び 4 8 の化合物は、溶媒（1, 4-ジオキサン等）中の酸（塩酸等）を使用して脱保護され得る。いくつかの実施形態では、構造 4 9、5 0 及び 5 1 の化合物は、好適な溶媒（ジクロロメタン等）中の好適な塩基（トリエチルアミン等）の存在下で塩化クロロアセチル又はクロロ酢酸無水物を使用して、構造 3 6 及び 3 9 の化合物を調製するための同様の手順を使用して調製され得る。

30

40

【化 4 6】

スキーム 8



10

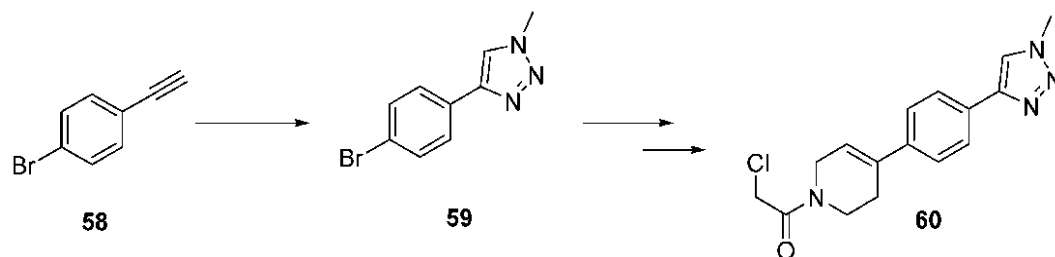
【0117】

構造 57 の化合物は、スキーム 8 に示されるように調製され得る。いくつかの実施形態では、構造 52 の化合物は、亜硝酸ナトリウム、塩酸塩と反応し、その後、アジ化ナトリウムと反応して、構造 53 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 53 の化合物は、任意の加熱を伴って、好適な溶媒（*t*-ブチルアルコールと水との混合物等）中のトリメチルシリルアセチレン、アスコルビン酸ナトリウム、硫酸銅（II）と反応して、構造 54 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 54 の化合物は、スキーム 6 に概説される構造 36 及び 39 の化合物を調製するための手順と同様の手順を使用して、構造 57 の化合物に変換され得る。

20

【化 4 7】

スキーム 9



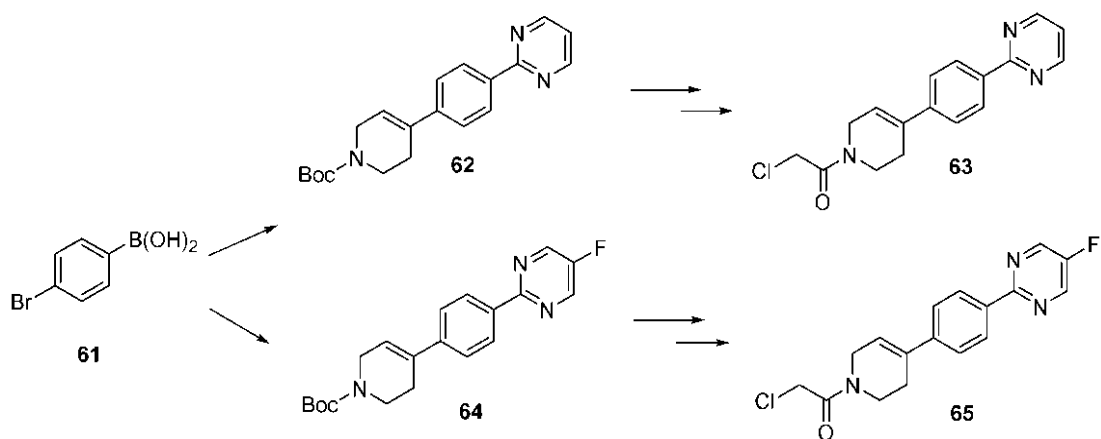
30

【0118】

構造 60 の化合物は、スキーム 9 に概説されるように調製され得る。いくつかの実施形態では、構造 58 の化合物は、任意の加熱を伴って、水中のヨウ化銅（I）の存在下でアジ化ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、ヨードメタンと反応して、構造 59 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 59 の化合物は、スキーム 6 に概説される構造 36 及び 39 の化合物を調製するための手順と同様の手順を使用して、構造 60 の化合物に変換され得る。

【化 4 8】

スキーム 1 0



【0119】

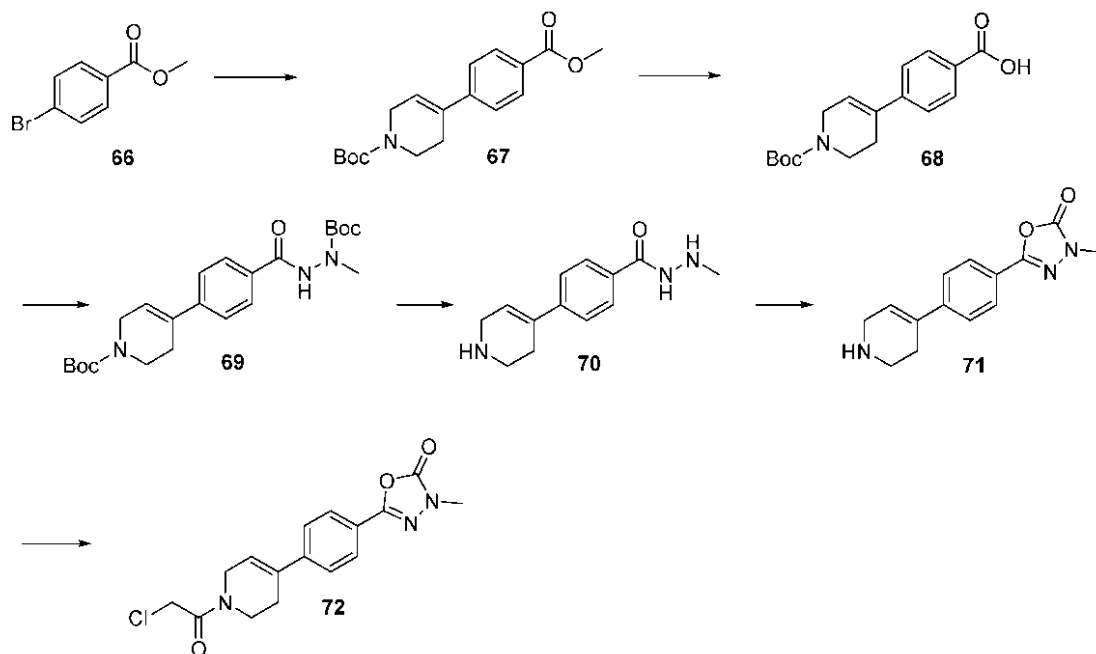
構造 6 3 及び 6 5 の化合物は、スキーム 1 0 に概説される手順を使用して調製され得る。いくつかの実施形態では、構造 6 1 の化合物は、任意の加熱を伴って、溶媒の混合物（1, 2-ジメトキシエタンと水等）中のジクロロメタンとのパラジウム触媒（[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）錯体等）及び塩基（炭酸セシウム等）の存在下で 2-ブロモピリミジン及び 4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 tert-ブチルとカップリングして、構造 6 2 の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造 6 2 の化合物は、溶媒（1, 4-ジオキサン等）中の酸（塩酸等）を使用して脱保護され得る。いくつかの実施形態では、構造 6 2 の脱保護された化合物は、好適な溶媒（ジクロロメタン等）中の好適な塩基（トリエチルアミン等）の存在下で塩化クロロアセチル又はクロロ酢酸無水物を使用して、構造 3 6 及び 3 9 の化合物を調製するための方法と同様の方法を使用して、構造 6 3 の化合物に変換され得る。いくつかの実施形態では、構造 6 5 の化合物は、構造 6 3 の化合物を調製するための方法と同様の方法を使用して調製され得る。

20

30

【化 4 9】

スキーム 1 1



【0120】

構造72の化合物は、スキーム11に概説されるように調製され得る。いくつかの実施形態では、構造67の化合物は、鈴木クロスカップリング条件を使用して調製され得る。いくつかの実施形態では、構造66の化合物は、任意の加熱を伴って、溶媒の混合物（1, 2-ジメトキシエタンと水）中のパラジウム触媒（二塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム（II）等）及び塩基（炭酸セシウム等）の存在下で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）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチルとカップリングして、構造67の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造67の化合物は、好適な溶媒（テトラヒドロフラン及び水等）中の水酸化リチウムと反応して、構造68の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造68の化合物は、任意の加熱を伴って、好適な溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド等）中の1, 1'-カルボニルジイミダゾールと反応し、その後、1-メチルヒドラジン-1-カルボン酸tert-ブチルと反応して、構造69の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造69の化合物は、好適な溶媒（1, 4-ジオキサン等）中の塩酸と反応し得る。いくつかの実施形態では、構造70の化合物は、好適な溶媒（ジクロロメタン等）中の好適な試薬（炭酸ビス（トリクロロメチル）等）及び塩基（トリメチルアミン等）で処理されて、構造71の化合物を調製することができる。

10

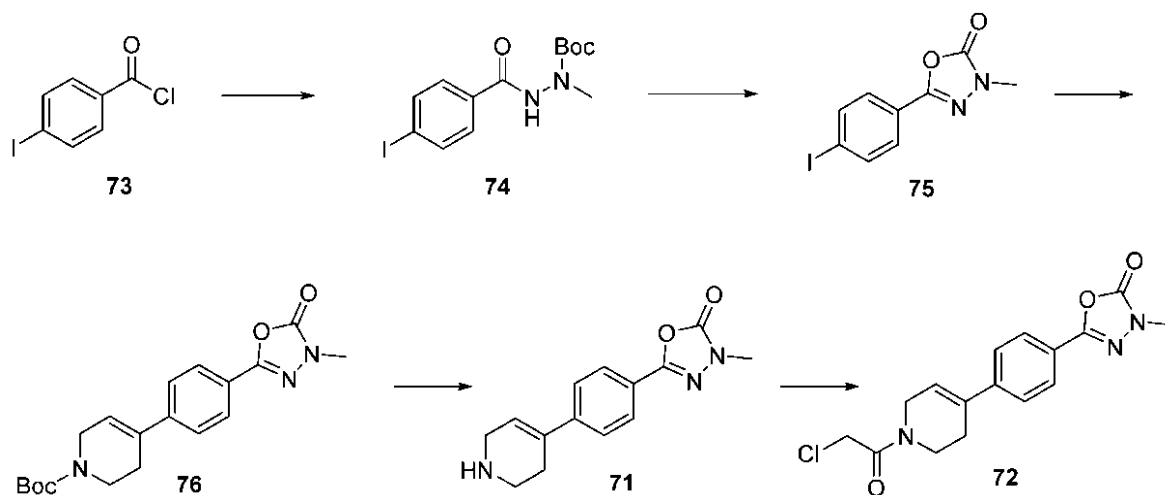
【0121】

いくつかの実施形態では、71の化合物は、スキーム6に概説される構造36及び39の化合物を調製するための方法と同様の方法を使用して構造72の化合物に変換され得る。

20

【化50】

スキーム12



30

【0122】

代替的に、構造71及び72の化合物は、スキーム12に概説されるように調製され得る。いくつかの実施形態では、構造73の化合物は、好適な溶媒（テトラヒドロフラン等）中及び好適な塩基（トリエチルアミン等）の存在下で1-メチルヒドラジン-1-カルボン酸tert-ブチルと反応して、構造74の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造74の化合物は、好適な塩基（トリエチルアミン等）の存在下で好適な溶媒（ジクロロメタン等）中の好適な試薬（クロロギ酸4-ニトロフェニル等）と反応して、構造75の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造75の化合物は、鈴木クロスカップリング条件を使用して調製され得る。いくつかの実施形態では、構造75の化合物は、任意の加熱を伴って、溶媒の混合物（1, 2-ジメトキシエタンと水等）中のパラジウム触媒（二塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム（II）等）及び塩基（炭酸セシウム等）の存在下で4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-

40

50

1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチルとカップリングして、構造76の化合物を調製することができる。いくつかの実施形態では、構造76の化合物は、スキーム6に概説されるように構造72の化合物に変換され得る。本明細書を通じて、基及びその置換基は、安定した部分及び／又は化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0123】

薬学的組成物

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の1つ以上の化合物（例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩）と、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はそれらの組み合わせとを含み得る薬学的組成物に関する。

10

【0124】

「薬学的組成物」という用語は、本明細書に開示される1つ以上の化合物と他の化学成分、例えば、希釈剤又は担体との混合物を指す。薬学的組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。薬学的組成物は、化合物を、無機酸又は有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸と反応させることによって得ることもできる。薬学的組成物は、一般に、特定の意図される投与経路に調整される。

【0125】

「生理学的に許容される」という用語は、化合物の生物学的活性及び特性を無効にせず、かつ組成物の送達が意図される動物に相当な傷害又は損傷を引き起こさない担体、希釈剤、又は賦形剤を定義する。

20

【0126】

本明細書で使用されるとき、「担体」とは、細胞又は組織への化合物の組み込みを容易にする化合物を指す。例であって、限定するものではなく、ジメチルスルホキシド(DMSO)は、対象の細胞又は組織への多くの有機化合物の取り込みを容易にする一般に利用される担体である。

【0127】

本明細書で使用されるとき、「希釈剤」とは、相当な薬理学的活性を欠くが、薬学的に必要であり得るか、又は望ましくあり得る薬学的組成物中の成分を指す。例えば、希釈剤を使用して、製造及び／又は投与には質量が小さすぎる強力な薬物の容積を増大させることができる。これは、注入、摂取、又は吸入によって投与される薬物を溶解するための液体でもあり得る。当該技術分野において一般的な形態の希釈剤は、ヒト血液のpH及び等張性を模倣するリン酸緩衝生理食塩水等であるが、これに限定されない緩衝水溶液である。

30

【0128】

本明細書で使用されるとき、「賦形剤」とは、薬学的組成物に添加されて、組成物に、限定するものではないが、容積、稠度、安定性、結合能力、潤滑性、崩壊能力等をもたらす本質的に不活性の物質を指す。「希釈剤」は、一種の賦形剤である。

【0129】

本明細書に記載の薬学的組成物は、ヒト患者自体に投与され得るか、又は薬学的組成物において、それらが、併用療法において見られるような他の活性成分、又は担体、希釈剤、賦形剤、又はそれらの組み合わせと混合される。適切な製剤化は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載の化合物の製剤化及び投与技法は、当業者に既知である。

40

【0130】

本明細書に開示される薬学的組成物は、それ自体が既知である様式で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、封入、捕捉、又は錠剤化プロセスを用いて製造され得る。加えて、活性成分は、その意図される目的を達成するのに有効な量で含有される。本明細書に開示される薬学的組み合わせに使用される化合物のうちの多くは、薬学的に相溶性の対イオンを有する塩として提供され得る。

【0131】

50

経口、直腸、肺、局所、エアロゾル、注入、及び非経口送達、例えば、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注入、髄腔内、直接心室内、腹腔内、鼻腔内、及び眼内注入を含むが、これらに限定されない、当該技術分野において化合物を投与する複数の技法が存在する。

【0132】

多くの場合、デポー又は持続放出製剤において、例えば、本化合物を罹患領域に直接注入又は移植することによって、本化合物を全身様式ではなく局所に投与することもできる。更に、標的薬物送達系、例えば、組織特異的抗体で被覆されたリポソームにおいて、本化合物を投与することができる。リポソームは、臓器に対して標的化され、かつ臓器によって選択的に取り込まれる。例えば、呼吸器感染を標的とするために鼻腔内又は肺送達が望ましい場合がある。

10

【0133】

本明細書に記載されるように、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、様々な方法によって投与され得る。本明細書に記載の方法のうちいくつかでは、投与は、1分間、5分間、10分間、30分間、1時間、2時間、6時間、12時間、24時間、若しくはそれ以上にわたる、又は任意の中間時点での、注入、輸注、及び／又は静脈内投与により得る。本明細書に記載の他の方法は、投与を必要とする対象、例えば、ERK阻害剤に応答して本明細書に記載の癌を治療するための対象への経口、静脈内、及び／又は腹腔内投与を含み得る。

【0134】

組成物は、所望の場合、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を収容し得るパック又は分注器デバイス内に存在し得る。パックは、例えば、金属又はプラスチック箔、例えば、ブリスターパックを含み得る。パック又は分注器デバイスは、投与に関する指示を伴い得る。パック又は分注器は、医薬品の製造、使用、又は販売を規制する政府機関によって規定された形態の容器に関連する通知も伴い得、この通知は、ヒト又は家畜投与用の薬物の形態のその機関による承認を反映するものである。かかる通知は、例えば、処方薬に関して米国食品医薬品局によって承認されたラベリング、又は承認された製品能書であり得る。相溶性薬学的担体で製剤化された本明細書に記載の化合物を含み得る組成物を調製し、適切な容器内に入れ、適応状態の治療に関してラベル付けすることもできる。

20

【0135】

使用方法

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の癌を有する対象に有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を投与することを含み得る、本明細書に記載の癌を改善及び／又は治療するための方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、本明細書に記載の癌を改善及び／又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、本明細書に記載の癌を改善及び／又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関する。

30

40

【0136】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、増殖物又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）、又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物と接触させることを含み得る、悪性増殖物又は腫瘍の複製を阻害するための方法に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。本明細書に記載の他の実施形態は、悪性増殖物又は腫瘍の複製を阻害するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容さ

50

れる塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物の使用に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、悪性増殖物又は腫瘍の複製を阻害するための有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。

【0137】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の癌を有する対象に、悪性増殖物又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物と接触させることを含み得る、本明細書に記載の癌を改善又は治療するための方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、悪性増殖物又は腫瘍を接触させることを含み得る、癌を改善又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物の使用に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、悪性増殖物又は腫瘍を接触させることを含み得る、癌を改善又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物に関し、悪性増殖物又は腫瘍は、本明細書に記載の癌に起因する。

【0138】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物を、本明細書に記載の癌由来の癌細胞を含む試料に提供することを含み得る、E R K 1及び／又はE R K 2の活性を阻害するための方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、E R K 1及び／又はE R K 2の活性を阻害するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、E R K 1及び／又はE R K 2の活性を阻害するための、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物に関する。

【0139】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物を使用して、E R K 1及び／又はE R K 2の活性を阻害することを含み得る、本明細書に記載の癌を改善又は治療するための方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、E R K 1及び／又はE R K 2の活性を阻害することによって本明細書に記載の癌を改善又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、E R K 1及び／又はE R K 2の活性を阻害することによって本明細書に記載の癌を改善又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩)、又は本明細書

に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関する。

【0140】

好適な癌の例としては、肺癌（例えば、肺腺癌及び非小細胞肺癌、Adj ei, A. A., 「The role of mitogen-activated ERK-kinase inhibitors in lung cancer therapy」Clin. Lung. Cancer (2005) 7 (3): 221~223、及びRoberts et al., 「Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer」Oncogene (2007) 26 (22): 3291~3310を参照のこと）、膵臓癌（例えば、膵臓癌、例えば、膵外分泌癌等、Hayes, et al., 「Long-Term ERK Inhibition in KRAS-Mutant Pancreatic Cancer Is Associated with MYC Degradation and Senescence-like Growth Suppression」Cancer Cell (2016) 29 (1): 75~89、及びMorris et al., 「Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors」Cancer Discov (2013) 3 (7): 742~750を参照のこと）、結腸癌（例えば、結腸直腸癌、例えば、結腸腺癌及び結腸腺腫等、Fang et al., 「The MAPK signalling pathways and colorectal cancer」Lancet Oncol (2005) 6 (5): 322~327を参照のこと）、骨髓性白血病（例えば、急性骨髓性白血病（AML）、CML、及びCMML、Steelman et al., 「Roles of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in leukemia therapy」Leukemia (2011) 25 (7): 1080~1094を参照のこと）、甲状腺癌、骨髓異形成症候群（MDS）、膀胱癌（Noguchi et al., 「Replacement treatment with microRNA-143 and -145 induces synergistic inhibition of the growth of human bladder cancer cells by regulating PI3K/Akt and MAPK signaling pathways」Cancer Lett (2013) 328 (2): 353~361を参照のこと）、表皮癌（Khavari et al., 「Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia」Cell Cycle (2007) 6 (23) 2928~2931を参照のこと）、黒色腫（Morris et al., 「Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors」Cancer Discov (2013) 3 (7): 742~750を参照のこと）、乳癌（Maiello et al., 「EGFR and MEK Blockade in Triple Negative Breast Cancer Cells」J Cell Biochem (2015) 116 (12): 2778~2785を参照のこと）、前立腺癌（Rodriguez-Berriguete et al., 「Relationship between IL-6/ERK and NF-κB: a study in normal and pathological human prostate gland」Eur Cytokine Netw (2010) 21 (4): 251~250を参照のこと）、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌、Jimenez et al., 「Mechanisms of Invasion in Head and Neck Cancer」Arch Pathol La

10

20

30

40

50

b Med (2015) 139 (11) : 1334~1348を参照のこと)、卵巣癌 (Sheppard et al., 「Synergistic inhibition of ovarian cancer cell growth by combining selective PI3K/mTOR and RAS/ERK pathway inhibitors」Eur J Cancer (2013) 49 (18) : 3936~3944を参照のこと)、脳癌 (例えば、多形膠芽細胞腫等の神経膠腫、Chen et al., 「Glioma cell proliferation controlled by ERK activity-dependent surface expression of PDGFRA」PLoS One (2014) 9 (1) e87281を参照のこと)、間葉起源の癌 (例えば、線維肉腫及び横紋筋肉腫、Buonata et al., 「ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition」Cancer Res (2014) 74 (1) : 309~319を参照のこと)、肉腫 (Serrano et al., 「RAS/MAPK pathway hyperactivation determines poor prognosis in undifferentiated pleomorphic sarcomas」Cancer (2016) 122 (1) : 99~107を参照のこと)、奇形癌腫 (Chambers et al., 「Self-renewal of teratocarcinoma and embryonic stem cells」Oncogene (2004) 23 (43) : 7150~7160を参照のこと)、神経芽細胞腫 (Vieira et al., 「LGR5 regulates pro-survival MEK/ERK and proliferative Wnt/ β -catenin signalling in neuroblastoma」Oncotarget (2015) 6 (37) : 40053~40067を参照のこと)、腎臓癌 (Chen et al., 「Expression and prognostic role of MEKK3 and pERK in patients with renal clear cell carcinoma」Asian Pac J Cancer Prev (2015) 16 (6) : 2495~2499を参照のこと)、肝癌 (Huang et al., 「Apelin-13 induces autophagy in hepatoma HepG2 cells through ERK1/2 signaling pathway-dependent upregulation of Beclin1」Oncol Lett (2016) 11 (2) : 1051~1056を参照のこと)、非ホジキンリンパ腫 (Carlo-Stella et al., 「Sorafenib inhibits lymphoma xenografts by targeting MAPK/ERK and AKT pathways in tumor and vascular cells」PLoS One (2013) 8 (4) : e61603を参照のこと)、多発性骨髄腫 (Jin et al., 「USO1 promotes tumor progression via activating Erk pathway in multiple myeloma cells」Biomed Pharmacother (2016) 78 : 264~271を参照のこと)、未分化甲状腺癌 (Milosevic et al., 「Targeting RAS-MAPK-ERK and PI3K-AKT-mTOR signal transduction pathways to chemosensitize anaplastic thyroid carcinoma」Transl Res (2014) 164 (5) : 411~423を参照のこと)、並びに神経線維腫症 (NF-1) (Wang et al., 「ERK inhibition rescues defects in fate specification of Nf1-deficient neural progenitors and brain abnormalities」Cell (2012) 150 (4

10

20

30

40

50

) : 816～830を参照のこと) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0141】

使用され得る式 (I) の化合物 (複数可) 又はその薬学的に許容される塩は、段落 [0081] - [0104] に記載される実施形態のうちのいずれかであり得る。

【0142】

本明細書で使用されるとき、「対象」とは、治療、観察、又は実験の対象である動物を指す。「動物」には、冷血及び温血脊椎動物、並びに無脊椎動物、例えば、魚、甲殻類、爬虫類、特に、哺乳動物が含まれる。「哺乳動物」には、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、霊長類、例えば、サル、チンパンジー、及び類人猿、特に、ヒトが含まれる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、幼児及び／又は乳児、例えば、発熱している幼児又は乳児であり得る。他の実施形態では、対象は、成人であり得る。

10

【0143】

本明細書で使用されるとき、「治療する」、「治療すること」、「治療」、「治療的」、及び「療法」という用語は、疾患又は状態の完全な治癒又は廃絶を必ずしも意味しない。疾患又は状態のいずれの望ましくない兆候又は症状のいかなる程度へのいかなる緩和も、治療及び／又は療法と見なされ得る。更に、治療は、対象の全体的な幸福感又は外観を悪化させ得る行為を含み得、疾患の1つ以上の症状又は態様に良い影響を及ぼし得る一方で、疾患の他の態様又は非関連系に、望ましくないと思なされ得る影響を及ぼし得る。

【0144】

「治療有効量」及び「有効量」という用語は、示される生物学的又は医薬的応答を誘発する活性化化合物又は薬学的薬剤の量を示すために使用される。例えば、化合物の治療有効量は、疾患の1つ以上の症状若しくは状態を治療、緩和、若しくは改善するか、又は治療される対象の生存期間を延長させるのに必要な量であり得る。この応答は、組織、系、動物、又はヒトに生じ得、治療される疾患の兆候又は症状の緩和を含む。有効量の判定は、本明細書に提供される開示を考慮して、十分に当業者の能力の範囲内である。

20

【0145】

例えば、化合物又は放射線の有効量は、(a) 癌によって引き起こされる1つ以上の症状の軽減、緩和、若しくは消失、(b) 腫瘍サイズの低減、(c) 腫瘍の除去、及び／又は (d) 腫瘍の長期疾患安定化 (成長停止) をもたらす量である。肺癌 (非小細胞肺癌等) の治療において、治療有効量は、咳、息切れ、及び／又は疼痛を緩和又は除去する量である。別の例として、ERK阻害剤の有効量又は治療有効量は、ERK (ERK1及び／若しくはERK2) 活性並びに／又はリン酸化の低減をもたらす量である。ERK活性の低減は当業者に既知であり、リン酸化RSK1, 2及びリン酸化ERK1, 2等の薬学的マーカー並びに／又は又は遺伝子発現プロファイル (mRNA) の分析によって判定され得る。

30

【0146】

用量として要求される本明細書に開示される化合物の治療有効量は、投与経路、治療される動物の種類 (ヒト等)、及び考慮される特定の動物の身体特性に依存する。用量は、所望の効果を達成するために調整され得るが、体重、食生活、並行投薬等の要因、及び医療分野の技術者が認識する他の要因に依存する。

40

【0147】

癌の治療方法の有効性を判定するための様々な指標が、当業者に既知である。好適な指標の例としては、癌によって引き起こされる1つ以上の症状の軽減、緩和、若しくは消失、腫瘍サイズの低減、腫瘍の除去、及び／又は腫瘍の長期疾患安定化 (成長停止) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0148】

当業者に容易に理解されるように、投与される有用なインビボ投薬量及び特定の投与方法は、年齢、体重、苦痛の重症度、及び治療される哺乳類種、用いられる特定の化合物、並びにこれらの化合物が用いられる特定の用法に応じて変化する。所望の結果を得るのに

50

必要な投薬量レベルである有効投薬量レベルの判定は、通例の方法、例えば、ヒト臨床試験及びインビトロ研究を使用して、当業者によって達成され得る。

【0149】

投薬量は、所望の効果及び治療適応に応じて広範に変動し得る。代替的に、投薬量は、当業者であれば理解するように、患者の表面積に基づいて計算され得る。正確な投薬量が薬物毎に判定されるが、多くの場合、投薬量に関していくらかの一般化が行われる。成人ヒト患者の1日投薬量レジメンは、例えば、各活性成分0.01mg～3000mg、好ましくは、1mg～700mg、例えば、5～200mgの経口用量であり得る。投薬量は、対象が必要とする、単回投薬量又は1日以上にわたって投与される2回以上続く投薬量であり得る。いくつかの実施形態では、本化合物は、持続的療法の期間、例えば、1週間以上、又は数ヶ月間若しくは数年間にわたって投与される。

10

【0150】

化合物のヒト投薬量が少なくともいくつかの状態に対して確立されている場合、その同じ投薬量が使用され得るか、又は確立されたヒト投薬量の約0.1%～500%、より好ましくは、約25%～250%である投薬量を使用され得る。新たに発見された薬学的組成物の場合のように、ヒト投薬量が確立されていない場合、好適なヒト投薬量は、動物における毒性研究及び有効性研究によって認定されている、ED₅₀若しくはID₅₀値、又はインビトロ若しくはインビボ研究から得られる他の適切な値から推測される。

【0151】

薬学的に許容される塩の投与の場合、投薬量は、遊離塩基として計算され得る。当業者であれば理解するように、ある特定の状況では、特に侵襲性疾患又は感染を有効かつ積極的に治療するために、本明細書に開示される化合物を、上述の好ましい投薬量範囲を超えるか、又はそれをはるかに超える量で投与することが必要であり得る。

20

【0152】

投薬量の量及び間隔を個別に調節して、調節効果又は最小有効濃度(MEC)を維持するのに十分な活性部分の血漿レベルを提供することができる。MECは、化合物毎に変動するが、インビトロデータから推定され得る。MECを達成するのに必要な投薬量は、個体の特性及び投与経路に依存する。しかしながら、HPLCアッセイ又はバイオアッセイを使用して、血漿濃度を判定することができる。投薬間隔も、MEC値を使用して判定され得る。組成物は、時間の10～90%、好ましくは30～90%、最も好ましくは50～90%にわたってMECを上回る血漿レベルを維持するレジメンを使用して投与されるべきである。局所投与又は選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度に関連しない場合がある。

30

【0153】

担当医が、毒性又は臓器機能不全に起因して、どのように及びいつ投与を終了、中断、又は調節するかを理解していることに留意されたい。逆に言えば、担当医は、臨床応答が適正ではない場合、治療をより高いレベルに調節することも理解している(毒性を除外する)。目的とする障害の管理における投与される用量の規模は、治療される状態の重症度及び投与経路によって変動する。状態の重症度は、例えば、標準的な予後評価方法によって部分的に評価され得る。更に、用量、及び、恐らく投薬頻度も、個々の患者の年齢、体重、及び応答によって変動する。上述のプログラムに相当するプログラムが、獣医学で使用され得る。

40

【0154】

本明細書に開示される化合物は、既知の方法を使用して、有効性及び毒性について評価され得る。例えば、特定の化合物又はある特定の化学部分を共有するその化合物のサブセットの毒物学は、哺乳類等の細胞株、好ましくは、ヒト細胞株に対するインビトロ毒性を判定することによって確立され得る。かかる研究の結果は、多くの場合、哺乳動物等の動物、又はより具体的には、ヒトにおける毒性を予測する。代替的に、マウス、ラット、ウサギ、又はサル等の動物モデルにおける特定の化合物の毒性は、既知の方法を使用して判定され得る。特定の化合物の有効性は、いくつかの認識されている方法、例えば、インビ

50

トロ方法、動物モデル、又はヒト臨床試験を使用して確立され得る。有効性を判定するためにモデルを選択する場合、当業者は、最先端技術によって誘導されて、適切なモデル、用量、投与気路、及び／又は体制を選択することができる。

【実施例】

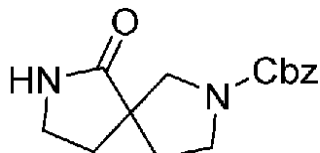
【0155】

更なる実施形態が以下の実施例で更に詳細に開示され、これらは、特許請求の範囲を限定するようには決して意図されていない。

【0156】

中間体1

6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル
【化51】



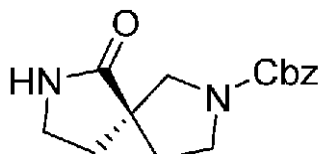
1,4-ジオキサン(50 mL)及び水(50 mL)の混合物中2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(4.5 g、25.48 mmol)の攪拌溶液に、重炭酸ナトリウム(4.28 g、50.96 mmol)、続いて、クロロギ酸ベンジル(5.46 mL、38.22 mmol)を添加し、室温(rt)で16時間攪拌した。混合物を水(50 mL)中に注ぎ、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル(100~200メッシュ、ジクロロメタン中2~3%メタノール)により精製して、灰白色の固体として、6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(4.5 g、16.42 mmol、65%)を得た。LCMS: 275.3 [M+H]⁺。

【0157】

中間体1A

(R)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル

【化52】



ラセミ6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(中間体1)(2.89 g)をキラルSFC分離(Chiralpak AD-H(250×4.6)mm、5μ、100%メタノール)に供して、第1の溶出ピーク(保持時間=2.4分)として99.8%の鏡像体過剰率を有する(R)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(1.25 g)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.27(m, 5H), 5.87(br s, 1H), 5.14(d, J=2.4 Hz, 2H), 3.78-3.57(m, 2H), 3.51-3.42(m, 1H), 3.41-3.32(m, 3H), 2.33-2.01(m, 3H), 1.89-1.68(m, 1H)。LCMS: 275.09 [M+H]⁺。

【0158】

中間体1B

10

20

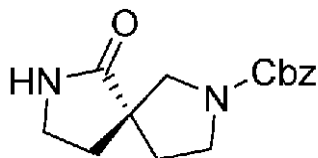
30

40

50

(S)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル

【化53】



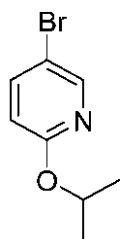
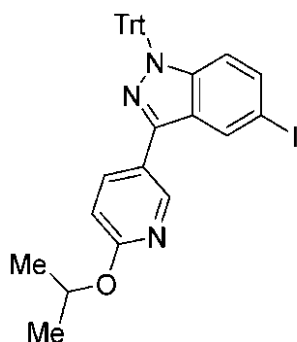
ラセミ6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル (中間体1) (2.89 g) をキラルSFC分離 (Chiralpak AD-H (250 × 4.6) mm、5 μ、100%メタノール) に供して、第2の溶出ピーク (保持時間 = 6.18分) として99.0%の鏡像体過剰率を有する(S)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル (1.25 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48–7.23 (m, 5H), 5.81 (br s, 1H), 5.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.81–3.58 (m, 2H), 3.52–3.41 (m, 1H), 3.41–3.32 (m, 3H), 2.33–2.01 (m, 3H), 1.89–1.68 (m, 1H)。LCMS: 275.09 [M+H]⁺。

【0159】

中間体2

5-ヨード-3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール

【化54】

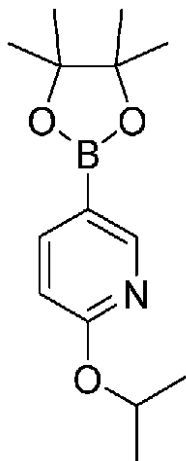


工程1: 5-ブロモ-2-イソプロポキシピリジン: 2-ヨードプロパン (64.3 mL、646.6 mmol) を、DMF (750 mL) 中5-ブロモピリジン-2-オール (75 g、431.1 mmol) 及び炭酸カリウム (178.7 g、1293 mmol) の溶液に滴加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応進行をTLCにより監視した。反応完了後、混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、薄黄色の固体として粗5-ブロモ-2-イソプロポキシピリジン (60 g、64%) を得た。この粗生成物を、更に精製することなく、次の工程で直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 5

. 59 (d, 1H), 5.24–5.20 (m, 1H), 1.33 (d, 6H)。LCMS: 216.1 [M+H]⁺。

【0160】

【化55】



10

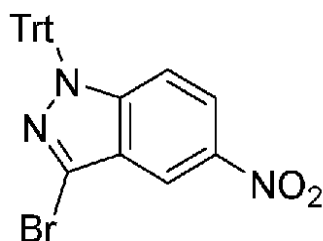
工程2: 2-イソプロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン: PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂を、1, 4-ジオキサン(600mL)中5-ブromo-2-イソプロポキシピリジン(60g、277.6mmol)、酢酸カリウム(81.8g、833.02mmol)、及びビス(ピナコラート)ジボロン(77.54g、305.36mmol)の混合物に添加した。混合物を80℃で16時間撹拌した。反応進行をTLCにより監視した。反応完了後、反応を水の添加によりクエンチした。溶液を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を濃縮した。粗生成物を、シリカゲル(100~200メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル(PE)中1~10%酢酸エチルで溶出開始)により精製して、黄色の固体として2-イソプロポキシ-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)ピリジン(55g、75%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.5 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.38–5.29 (m, 1H), 1.34–1.32 (m, 18H)。

20

30

【0161】

【化56】



40

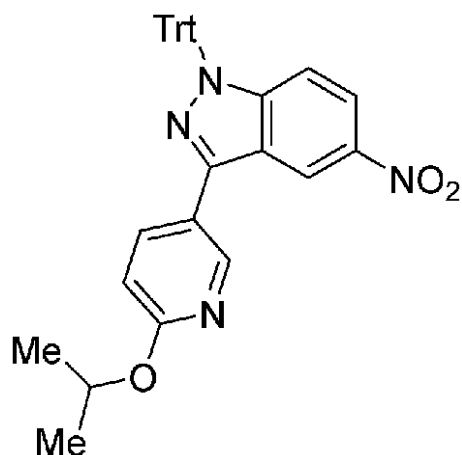
工程3: 3-ブromo-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール: 塩化トリチル(155.4g、557.8mmol)をCH₃CN(3L)中3-ブromo-5-ニトロ-1H-インダゾール(150g、619.8mmol)及び炭酸カリウム(411.1g、2975mmol)の溶液に添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。反応進行をTLCにより監視した。反応完了後、混合物をDCM(1.5L)で希釈した。混合物を水で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗物をメタノールでの洗浄により精製して、薄黄色の固体として3-ブromo-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール(150g、50%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.5 (d, 1H), 7.

50

8.8 (dd, 1H), 7.33–7.27 (m, 9H), 7.20–7.16 (m, 6H), 6.42 (d, 1H)。

【0162】

【化57】

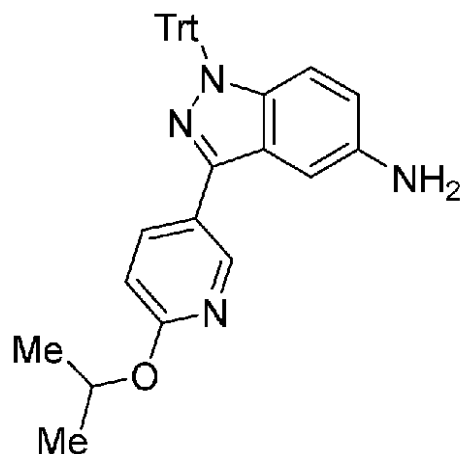


10

工程4：3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール：PdCl₂ (dppf)・DCM (17.06 g、20.90 mmol) を、DME (550 mL) 及び水 (100 mL) の混合物中2-イソプロポキシ-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)ピリジン、3-ブロモ-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール、及び炭酸カリウム (144.4 g、1045 mmol) の溶液に添加した。混合物を、80℃で16時間攪拌した。反応進行をTLCにより監視した。反応完了後、反応を水の添加によりクエンチした。結果として生じた溶液を、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲル (100～200メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィー (PE中5～15%酢酸エチルで溶出開始) により精製して、ピンク色の固体として、3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール (60 g、53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.31–7.30 (m, 9H), 7.22–7.20 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.40–5.34 (m, 1H), 1.40 (d, 6H)。LCMS: 541.6 [M+H]⁺。

【0163】

【化58】



40

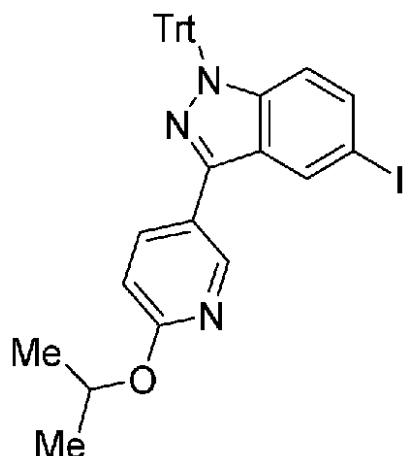
工程5：3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-アミン：トルエン (250 mL) 及びメタノール (250 mL) の混合物

50

中 3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール (45 g, 83.2 mmol) の溶液を炭素 (11.25 g) 上 10% パラジウムに添加し、混合物を室温で 16 時間水素化した。反応進行を TLC により監視した。反応完了後、混合物を Celite 床を通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して 35 g の粗生成物を得て、これをメタノールから再結晶させて、ピンク色の固体として 3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-アミン (28 g, 66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.26-7.25 (m, 15H), 7.15 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.36 (d, 6H)。LCMS: 511.29 [M+H]⁺。

【0164】

【化59】



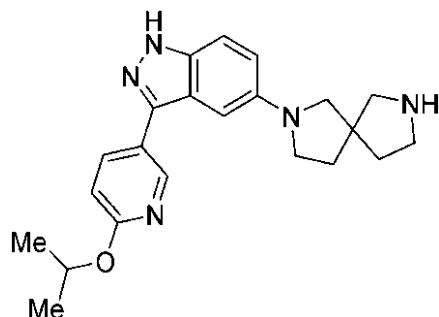
工程 6: 5-ヨード-3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール: 濃縮 HCl (3.0 mL) 及び水 (9.0 mL) 中 3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-アミン (1.02 g, 2.0 mmol) の混合物を -10°C ~ 0°C に冷却し、NaNO₂ (0.36 g, 5.21 mmol) を添加した。出発材料が消費されるまで混合物を攪拌した。その後、混合物を水 (30 mL) 中 NaI (2.0 g, 13.34 mmol) 及び CuI (220 mg, 1.15 mmol) の混合物に滴加した。この混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応完了後、混合物を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Mg₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% 酢酸エチル) により精製して、5-ヨード-3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール (800 mg, 65%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 16H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0165】

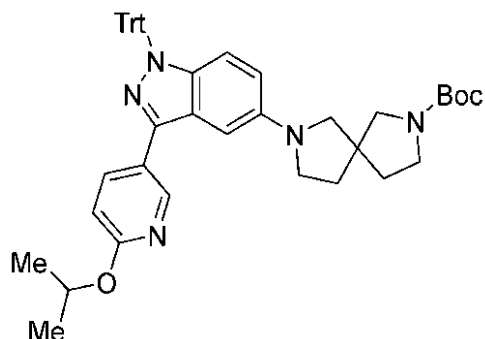
中間体 3

2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン

【化 6 0】



10



20

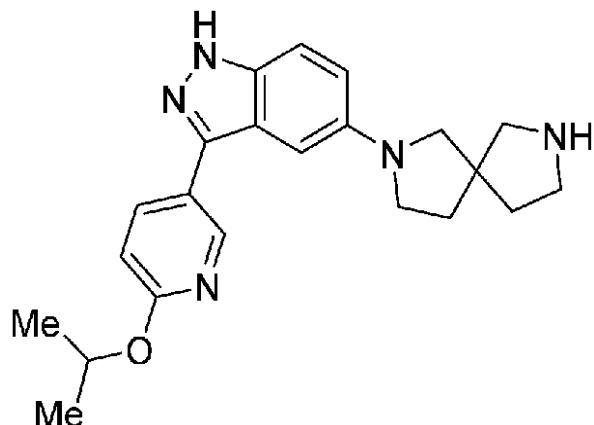
工程 1 : 7 - (3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル : 火力乾燥させた再密封可能なシュレンク管に、ジオキサン (5 . 0 m L) 中 5 - ヨード - 3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール (中間体 2) (1 . 0 g 、 1 . 6 0 8 m m o l) 、 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (4 3 6 m g 、 1 . 9 3 m m o l) 、 Pd (OAc) ₂ (3 6 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 キサントホス (1 8 3 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 、 及び Cs ₂ CO ₃ (5 8 7 m g 、 4 . 2 m m o l) を装填した。管をアルゴンで洗い流し、密封した。混合物を 1 0 0 °C で加熱し、1 7 時間攪拌し、混合物を室温に冷却させ、その後、ジクロロメタン (1 0 m L) で希釈し、濾過し、真空内で濃縮した。粗物質をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 2 0 % 酢酸エチル) により精製して、7 - (3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (5 7 4 m g 、 4 9 %) を得た。¹ H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 8 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 1 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 3 7 (m , 1 7 H) , 6 . 8 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 3 4 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 5 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 2 9 - 3 . 4 7 (m , 8 H) , 1 . 9 1 - 1 . 9 5 (m , 4 H) , 1 . 4 6 (s , 9 H) , 1 . 3 9 (d , J = 7 . 2 H z , 6 H) 。

30

40

【 0 1 6 6 】

【化 6 1】



10

工程 2：2-（3-（6-イソプロポキシピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-5-イル）-2，7-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン：DCM（1.019 mL）中7-（3-（6-イソプロポキシピリジン-3-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-2，7-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル（0.165 g、0.229 mmol）の溶液を TFA（0.340 mL）及び水（0.170 mL）で処理した。溶液を室温で一晩攪拌させ、その後、更に TFA（1.02 mL）で処理した。6 時間後、溶液を 0℃に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、その後、酢酸エチルで更に希釈した。水層を酢酸エチル（4×15 mL）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム（0～10%メタノール（7N NH₃ 含有）/DCM）により更に精製して、灰色の固体として生成物（61.6 mg、71%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.86（br s, 1H），8.70（d, J=2.45 Hz, 1H），8.20（dd, J=8.68, 2.45 Hz, 1H），7.43（d, J=9.05 Hz, 1H），6.83-6.92（m, 2H），6.77-6.83（m, 1H），5.32（五重線、J=6.14 Hz, 1H），3.34-3.42（m, 2H），3.11-3.30（m, 3H），2.83-3.00（m, 2H），2.65-2.77（m, 2H），1.86-2.02（m, 2H），1.63-1.85（m, 2H），1.33（d, J=6.11 Hz, 6H）。LCMS：378.2 [M+H]⁺。

20

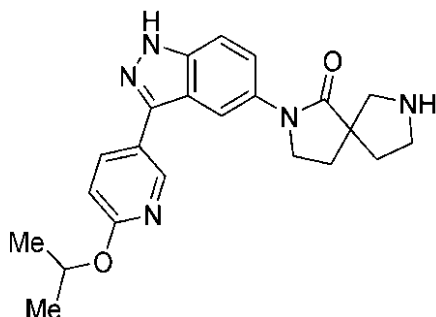
30

【0167】

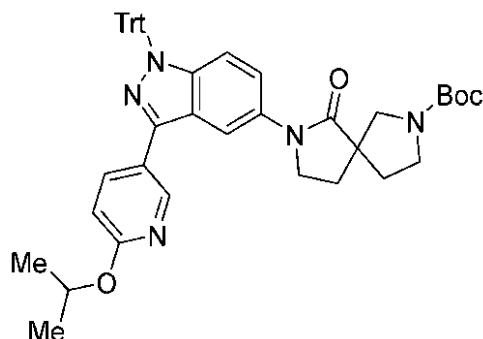
中間体 4

2-（3-（6-イソプロポキシピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-5-イル）-2，7-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン-1-オン

【化 6 2】



10



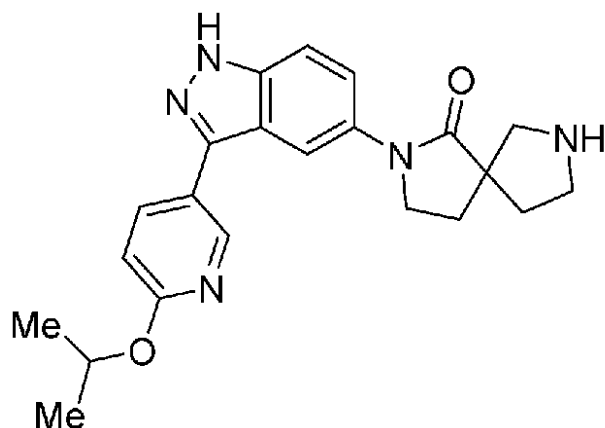
20

工程 1 : 7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル : 火力乾燥させた再密封可能なシュレンク管に、無水 ACN (5.0 mL) 中 5-ヨード-3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール (中間体 2) (1.0 g、1.608 mmol)、6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (463 mg、1.93 mmol)、CuI (31 mg、0.10 mmol)、CsF (610 mg、4.2 mmol)、及び N¹, N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (28 mg、0.32 mmol) を装填した。その後、管をアルゴンで洗い流し、密封した。混合物を 100℃ で加熱し、15 時間攪拌した。混合物を室温に冷却させ、ジクロロメタン (10 mL) で希釈し、濾過し、真空内で濃縮した。粗物質をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM 中 0~20% 酢酸エチルで溶出して、7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (460 mg、39%) を得た。LCMS : 734.3 [M+H]⁺。

30

【0168】

【化 6 3】



40

50

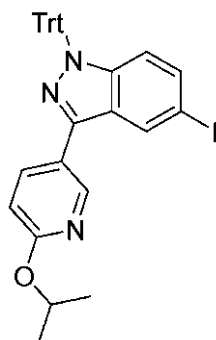
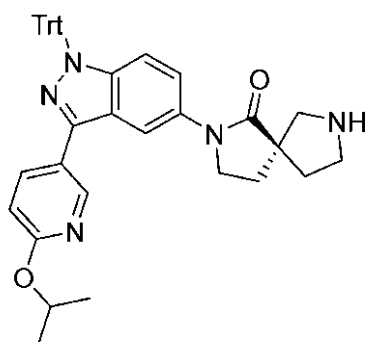
工程 2 : 2 - (3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 1 - オン : 表題化合物を、工程 2 における 7 - (3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを使用して、中間体 3 について記載の手順に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 13.25 (s, 1 H) , 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) , 8.22 (dd, J = 8.6、2.5 Hz, 1 H) , 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1 H) , 7.79 (dd, J = 9.0、1.9 Hz, 1 H) , 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1 H) , 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) , 5.33 (7 重線、J = 6.2 Hz, 1 H) , 3.94 - 3.86 (m, 2 H) , 2.92 - 2.81 (m, 4 H) , 2.16 - 2.10 (m, 1 H) , 2.05 - 1.99 (m, 2 H) , 1.75 - 1.69 (m, 1 H) , 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6 H) 。 LCMS : 392.2 [M + H⁺] 。

【 0169 】

中間体 5

(S) - 2 - (3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 1 - オン

【 化 6 4 】

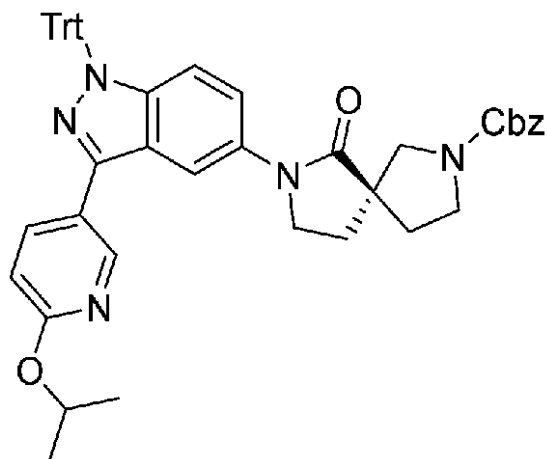


工程 1 : 5 - ヨード - 3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール : 濃縮 HCl (6 mL) 及び水 (12 mL) 中 3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - アミン (1.2 g、2.35 mmol) の攪拌溶液を、-10℃~0℃に冷却し、亜硝酸ナトリウム (0.422 g、6.11 mmol) を添加した。TLCにより監視して出発材料が消費されるまで混合物を攪拌した。その後、混合物を水 (12 mL) 中ヨウ化ナトリウム (2.35 g、15.68 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (257 mg、1.35 mmol) の混合物に滴加した。混合物を室温で15時間攪拌した。反応完了後、水 (15 mL) を混合物に添加した。その後、混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中3%酢酸エチルを使用して、カラムクロマ

トグラフィー（１００～２００シリカ）により精製して、灰白色の固体として、５－ヨード－３－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）－１－トリチル－１Ｈ－インダゾール（８５０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、５８％収率）を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ ８．６６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，８Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，７Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４９－５．２２（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ：６２２．２ [M+H]⁺。

【０１７０】

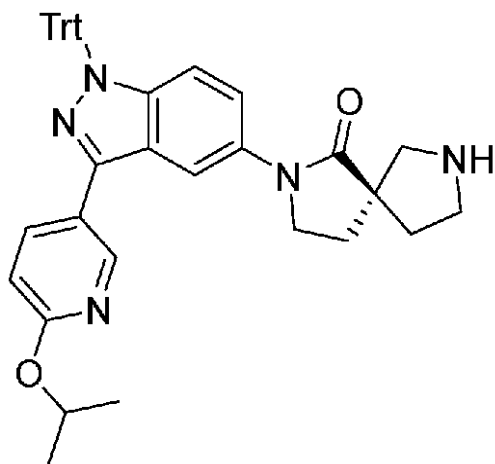
【化６５】



工程２：（Ｒ）－７－（３－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）－１－トリチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ〔４．４〕ノナン－２－カルボン酸ベンジル：乾燥ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中５－ヨード－３－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）－１－トリチル－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、０．８０５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ〔４．４〕ノナン－２－カルボン酸ベンジル（中間体１Ａ）（０．２２０ｍｇ、０．８０５ｍｍｏｌ）の攪拌脱気溶液に、ヨウ化銅（Ⅰ）（２．６２ｇ、１８．９８ｍｍｏｌ）、続いて、リン酸カリウム（３４１ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を３０分間脱気し、その後、３６時間にわたって１００℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）を添加した。混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中３０％酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカ）により精製して、（Ｒ）－７－（３－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）－１－トリチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ〔４．４〕ノナン－２－カルボン酸ベンジル（２５０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、４０％収率）を得た。¹H NMR（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）δ ８．６６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ ｄ，Ｊ＝２．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２７（ｍ，１５Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，６Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｔ ｄ，Ｊ＝６．１，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．０２（ｍ，３Ｈ），１．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ：７６８．３ [M+H]⁺。

【０１７１】

【化 6 6】



10

工程 3：(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン：トルエン(6.51 mL)及びメタノール(6.51 mL)中(R)-7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(1 g、1.302 mmol)の溶液に、HCl水溶液(6.51 mL、13.02 mmol)を添加した。溶液を窒素／真空サイクル(3回)で脱気した。Pd/C(0.139 g、0.130 mmol)を一度に添加し、丸底フラスコに水素バルーンを取り付けた。混合物を25℃で2日間攪拌した。完了次第、混合物をCeliteを通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を除去して、淡黄色の発泡体として(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン塩酸塩(1.1 g、1.736 mmol、133%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 9H), 7.30-7.23 (m, 6H), 6.88 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.3-5.25 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.20-1.97 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.33 (d, 6H)。LCMS: 634.30 [M+H]⁺。

20

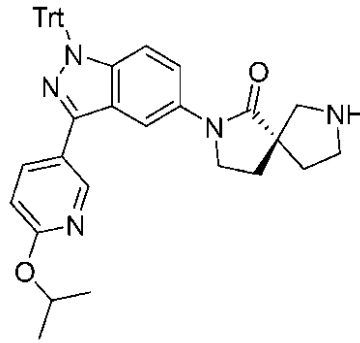
30

【0172】

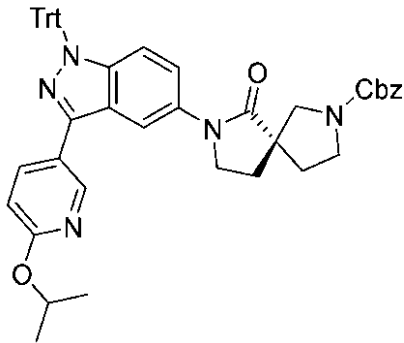
中間体 6

(R)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 6 7】



10



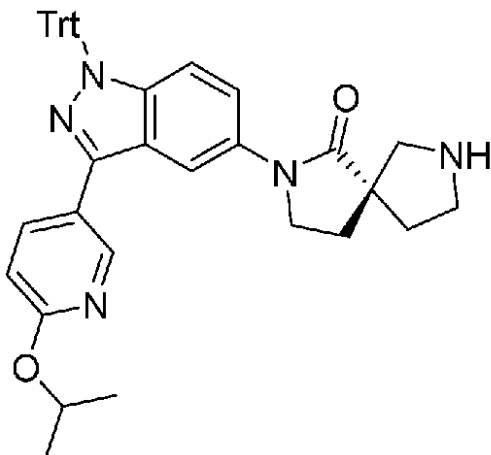
20

工程 1：(S)-7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル：表題化合物を、工程 2 における 5-ヨード-3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール及び中間体 1 B を使用して、中間体 5 について記載の手順に従って調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.66 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 15H), 7.25-7.18 (m, 6H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.31 (td, J=6.2, 12.5 Hz, 1H), 5.08 (br d, J=2.6 Hz, 2H), 3.88 (br t, J=6.4 Hz, 2H), 3.64-3.35 (m, 4H), 2.23-1.83 (m, 4H), 1.32 (d, J=5.9 Hz, 6H)。LCMS: 768.3 [M+H]⁺。

30

【0173】

【化 6 8】



40

工程 2：(R)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オ

50

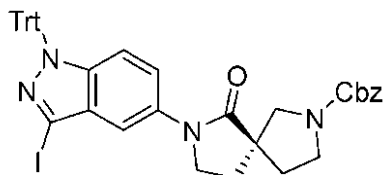
ン：表題化合物を、工程 3 における (S) - 7 - (3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジルを使用して、中間体 5 について記載の手順に従って調製した。LCMS: 634.30 [M+H]⁺。

【0174】

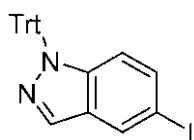
中間体 7

(R) - 7 - (3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル

【化 69】



10

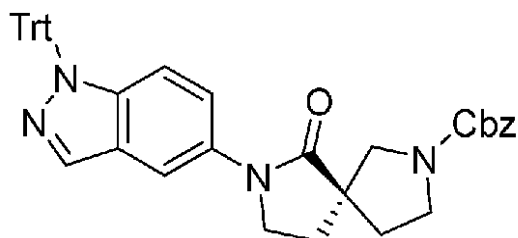


工程 1: 5 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール: 0 °C ~ 5 °C のアセトニトリル (200 mL) 中 5 - ヨード - 1 H - インダゾール (20 g, 81.95 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (56.62 g, 409.7 mmol)、続いて、塩化トリチル (79.96 g, 286.82 mmol) を添加した。混合物を 4 時間にわたって 70 °C に加熱した。反応完了後、水 (300 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (300 mL) 及びブライン (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤として 100 % ヘキサンを使用して、カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカ) により精製して、灰黄色の固体として、5 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール (30.0 g, 61.72 mmol, 75 % 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 9H), 7.21 - 7.10 (m, 6H)。

20

【0175】

【化 70】



40

工程 2: (R) - 6 - オキソ - 7 - (1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル: 乾燥ジメチルスルホキシド (200 mL) 中 5 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール (17.73 g, 36.49 mmol)、(R) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル (中間体 1A) (10.0 g, 36.49 mmol) の攪拌脱気溶液に、ヨウ化銅 (I) (0.694 g, 3.64 mmol)、続いて、リン酸カリウム (15.49 g, 72.98 mmol) を添加した。溶液を 30 分間脱気し、その後、36 時間にわたって 100 °C に加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL) 及び

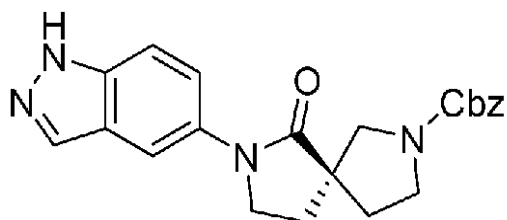
50

ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中 50% 酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、(R)-6-オキソ-7-(1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸ベンジル (18.0 g、28.48 mmol、78% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.45-7.27 (m, 14H), 7.08 (dd, J=2.9, 7.0 Hz, 6H), 5.09 (s, 2H), 3.83 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 3.68-3.35 (m, 4H), 2.15 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 2.04-1.88 (m, 2H)。LCMS: 632.9 [M+H]⁺。

10

【0176】

【化71】



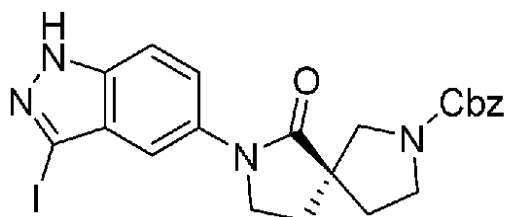
20

工程3: (R)-7-(1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸ベンジル: 0℃~5℃のジクロロメタン (150 mL) 中 6-オキソ-7-(1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル (18.0 g、28.48 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (70 mL) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×250 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、固体を得た。固体をエーテル (100 mL) で更に洗浄し、乾燥させて、灰白色の固体として、(R)-7-(1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸ベンジル (9.0 g、23.07 mmol、81% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 3.88 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 3.61-3.38 (m, 4H), 2.22-1.94 (m, 4H)。LCMS: 391.2 [M+H]⁺。

30

【0177】

【化72】



40

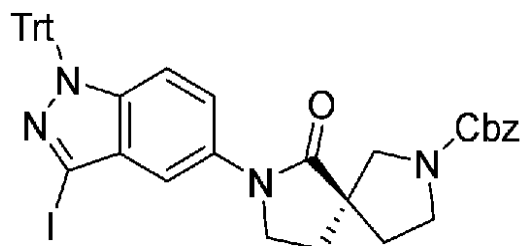
工程4: (R)-7-(3-ヨード-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸ベンジル: 0℃~5℃のN,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 中 (R)-7-(1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸ベンジル (9.0 g、23.07 mmol) の攪拌溶液に、水酸化カリウム (4.78 g、85.35

50

mmol)、続いて、ヨウ素(11.6g、46.14mmol)を添加した。混合物を2時間にわたって70℃に加熱した。反応完了後、水(150mL)を添加した。混合物を酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(150mL)及びブライン(150mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、灰黄色の固体として、(R)-7-(3-ヨード-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(9.0g、17.44mmol、75%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.56(br s, 1H), 7.77(br d, J=8.8Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 1H), 7.40-7.30(m, 5H), 5.09(br d, J=2.4Hz, 2H), 3.92(br t, J=6.8Hz, 2H), 3.64-3.40(m, 4H), 2.21-2.09(m, 3H), 2.03-1.94(m, 1H)。LCMS: 516.6 [M+H]⁺。

【0178】

【化73】



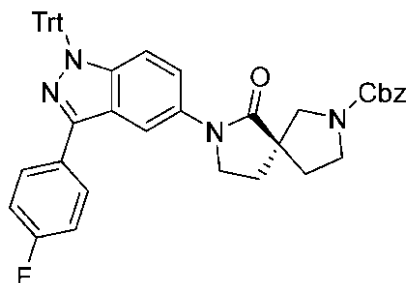
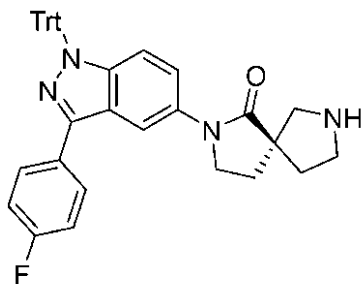
工程5: (R)-7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル: 0℃~5℃に冷却したアセトニトリル(150mL)中(R)-7-(3-ヨード-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(9.0g、17.44mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(12.05g、87.2mmol)、続いて、塩化トリチル(18.68g、67.04mmol)を添加した。混合物を4時間にわたって70℃に加熱した。反応完了後、水(150mL)を添加した。混合物を酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(150mL)及びブライン(150mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、灰白色の固体として、(R)-7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(6.0g、8.70mmol、50%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.74(s, 1H), 7.41-7.29(m, 15H), 7.15(br d, J=6.8Hz, 6H), 6.36(d, J=9.3Hz, 1H), 5.08(br d, J=3.9Hz, 2H), 3.84(br t, J=6.4Hz, 2H), 3.56-3.37(m, 4H), 2.15-2.04(m, 3H), 1.99-1.90(m, 1H); [α]_D²⁵₅₈₉ = -13.2° (C=0.5, DCM)。LCMS: 759.25 [M+H]⁺。

【0179】

中間体8

(S)-2-(3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 7 4】



10

工程 1：(R)-7-(3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダ
 ズール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボ
 ン酸ベンジル：エタノール：トルエン：水(1：1：1、60 mL)中(R)-7-(3-
 ヨード-1-トリチル-1H-インダズール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジア
 ザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(中間体 7)(1.8 g、2.37
 mmol)及び2-(4-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3-
 ジオキサボロラン(0.398 g、2.84 mmol)の攪拌脱気溶液に、炭酸カ
 リウム(1.63 g、11.85 mmol)を添加した。溶液を10分間脱気した。[1-
 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM
 錯体(0.273 g、0.237 mmol)を添加し、脱気を10分間続け、その後、3
 時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に
 冷水を添加した。混合物を酢酸エチル(3×70 mL)で抽出した。合わせた有機層を、
 水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮
 した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグ
 ラフィー(100~200シリカ)により精製して、(R)-7-(3-(4-フルオロ
 フェニル)-1-トリチル-1H-インダズール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジ
 アザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(1.5 g、2.06 mmol、
 87%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.87(br d, J=5.9、8.3 Hz, 2H),
 7.42-7.28(m, 17H), 7.22(br d, J=7.3 Hz, 6H), 6.45(d, J=9.3 Hz, 1H), 5.08(br d, J=3.9 Hz, 2H),
 3.87(br t, J=6.4 Hz, 2H), 3.58-3.37(m, 4H), 2.16-2.04(m, 3H), 1.98-1.88(m, 1H)。[α]_D²⁵₅₈₉=
 -14.4°(C=0.5、DCM)。LCMS: 727.29[M+H]⁺。

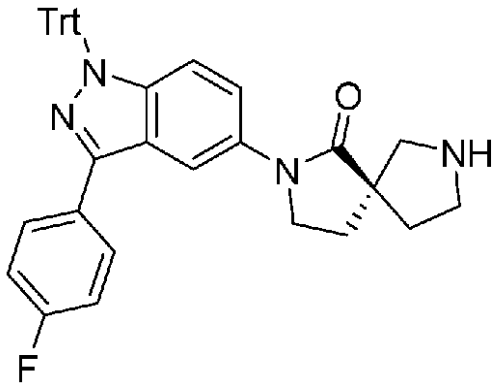
20

30

40

【0180】

【化 7 5】



10

工程 2 : (S) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 1 - オン : トルエン (3. 44 mL) 及びメタノール (3. 44 mL) 中 7 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - カルボン酸 (R) - ベンジル (0. 5 g, 0. 688 mmol) の溶液に HCl (1. 720 mL, 3. 44 mmol) を添加した。溶液を窒素 / 真空サイクル (3 回) で脱気した。Pd / C (0. 073 g, 0. 069 mmol) を添加し、丸底フラスコに水素バルーンを取り付けた。混合物を 25 °C で一晩攪拌した。完了次第、混合物を Celite を通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を除去して、淡黄色の発泡体として (S) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 1 - オン塩酸 (0. 46 g, 0. 776 mmol, 113 % 収率) 塩を得た。この物質を、更に精製することなく、使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 60 (s, 1H), 9. 30 (s, 1H), 8. 29 (s, 1H), 7. 89 - 7. 85 (m, 2H), 7. 40 - 7. 30 (m, 11H), 7. 23 - 7. 21 (m, 6H), 6. 47 (d, 2H), 3. 90 - 3. 86 (m, 2H), 3. 37 - 3. 26 (m, 4H), 2. 16 - 2. 05 (m, 4H)。LCMS : 593. 30 [M+H]⁺。

20

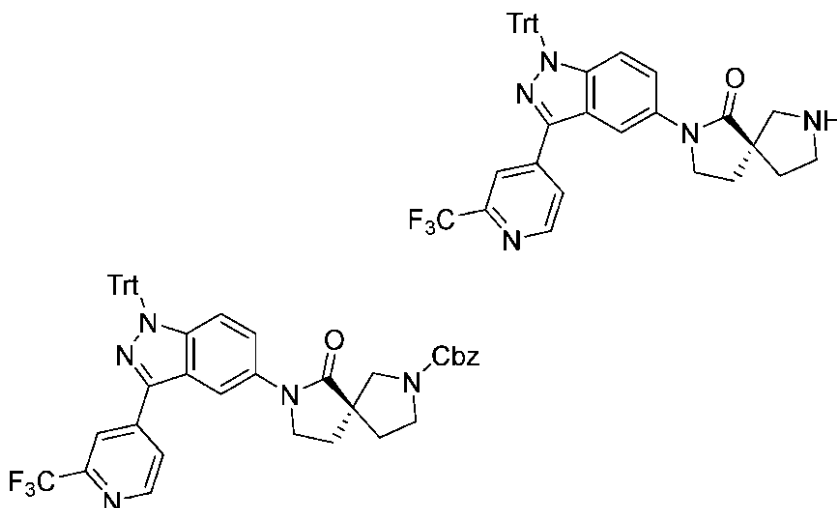
【0181】

30

中間体 9

(S) - 2 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 1 - オン

【化 7 6】



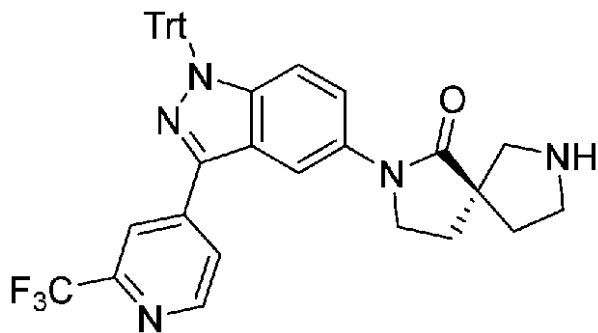
40

50

工程 1: (R)-6-オキソ-7-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル:エタノール:トルエン:水(1:1:1、60 mL)中7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(中間体7)(1.88 g、2.489 mmol)及び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)-2-(トリフルオロメチル)ピリジンの攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム(2.14 g、15.55 mmol)を添加した。溶液を10分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.360 g、6.311 mmol)を添加し、溶液を更に10分間脱気し、その後、3時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル(3×70 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗化合物をGRACEカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液中87%アセトニトリル)により精製して、6-オキソ-7-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(1.1 g、1.41 mmol、45%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89(d, J=5.1 Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.24-8.12(m, 2H), 7.52(br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.42-7.28(m, 14H), 7.19(dd, J=1.8, 7.7 Hz, 6H), 6.49(d, J=9.2 Hz, 1H), 5.08(d, J=3.3 Hz, 2H), 3.92(br t, J=6.4 Hz, 2H), 3.63-3.37(m, 4H), 2.20-2.05(m, 3H), 2.01-1.89(m, 1H); [α]_D²⁵₅₈₉ = -15.2° (C=0.5、DCM)。LCMS: 778.39 [M+H]⁺。

【0182】

【化77】



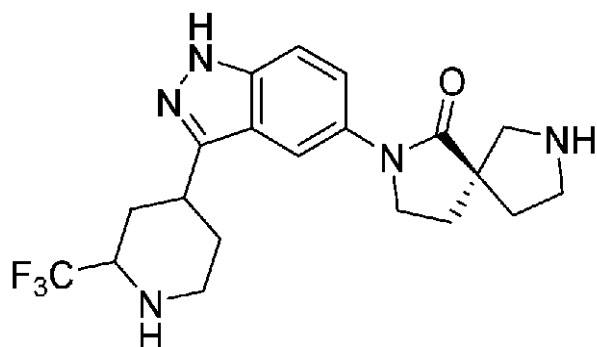
工程 2: (S)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン:表題化合物を、工程3における(R)-6-オキソ-7-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジルを使用して、中間体8についての手順に従って調製した。LCMS: 644.25 [M+H]⁺。

【0183】

中間体 10

(5S)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 7 8】



10

表題化合物を、工程 2 における (R) - 6 - オキソ - 7 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル及び HCl 水溶液 (10 当量) を使用して、中間体 9 についての手順に従って調製した。LCMS: 408. 10 [M+H]⁺。

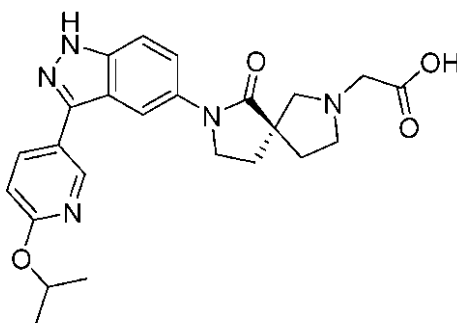
【0184】

中間体 11

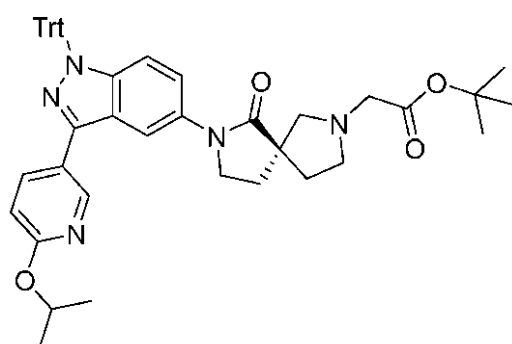
(S) - 2 - (7 - (3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) 酢酸

20

【化 7 9】



30



40

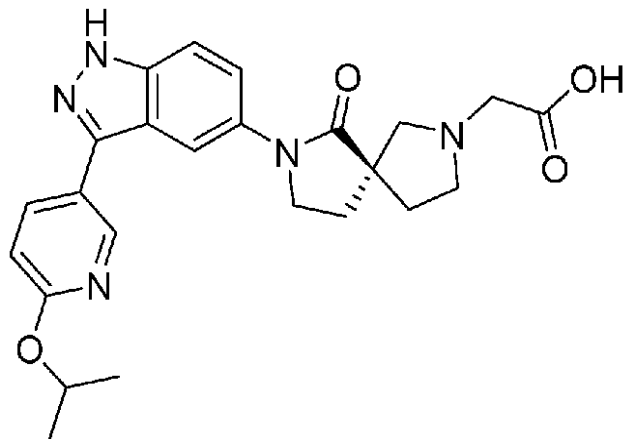
工程 1: (S) - 2 - (7 - (3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) 酢酸 tert-ブチル: 0 °C のアセトニトリル (2. 68 mL) 中 (S) - 2 - (3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 1 - オン (0. 17 g、0. 268 mmol) の懸濁液に、シリンジを用いて純 N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0. 140 mL、0. 805 mmol)、続いて、ブromo酢酸 tert-ブチル (0. 040 mL、0. 268 mmol) を添加した。添加が完了した後、混合物

50

を 0℃で 1 時間撹拌した。混合物を分液漏斗に取り込み、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物質を得て、これをシリカゲルカラム上で精製し、DCM 中 0～5% MeOH で溶出して、2-(7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)酢酸(S)-tert-ブチル(0.08 g、0.107 mmol、39.9%収率)を得た。LCMS: 692.3 [M-tert-Bu+H]⁺。

【0185】

【化80】



10

20

工程 2: (S)-2-(7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)酢酸: DCM (0.713 mL)、TFA (0.238 mL)、及び水 (0.119 mL) の混合物中 2-(7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)酢酸(S)-tert-ブチル(0.08 g、0.107 mmol) の懸濁液を 25℃で一晩撹拌した。完了次第、溶媒を回転蒸発器上で除去して、粗生成物を得た。この粗物質を、更に精製することなく、使用した。LCMS: 450.2 [M+H]⁺。

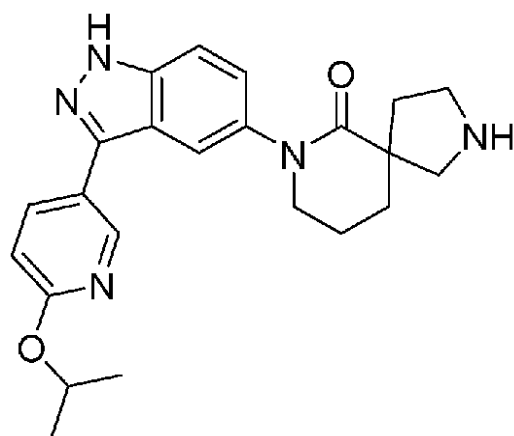
30

【0186】

中間体 12

7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-オン

【化81】



40

表題化合物を、中間体 2 及び 6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2

50

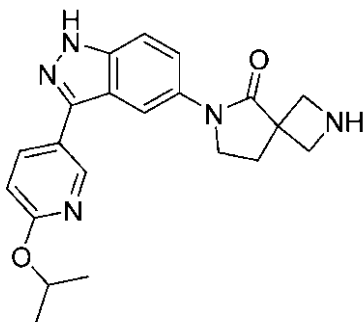
ーカルボン酸 *tert*-ブチルを使用して、中間体 4 について記載の手順に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.33 (s, 1H), 8.90 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.33–5.30 (m, 1H), 3.69–3.60 (m, 3H), 3.03 (d, 1H), 2.47–2.45 (m, 3H), 1.99–1.93 (m, 5H), 1.33 (d, 6H); LCMS: 406.20 [M+H]⁺。

【0187】

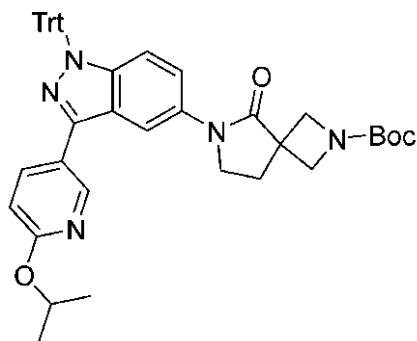
中間体 13

6-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン 10

【化82】



20



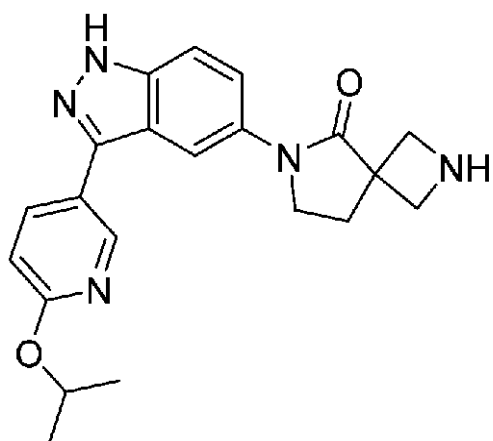
30

工程 1: 6-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル: DMSO (2.210 mL) 中 5-ヨード-3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール (0.687 g, 1.105 mmol)、5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.25 g, 1.105 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.042 g, 0.221 mmol)、リン酸カリウム (0.469 g, 2.210 mmol) の混合物を真空/N₂ サイクル (3 回) で脱気した。バイアルを密封し、110 °C で一晩加熱した。完了次第、混合物を Celite を通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物を得て、これをシリカゲルカラム上で精製し、ヘキサン中 0~100% EA で溶出して、6-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.78 g, 1.084 mmol, 98% 収率) を得た。LCMS: 720.30 [M+H]⁺。

40

【0188】

【化 8 3】



10

工程 2：6-（3-（6-イソプロポキシピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-5-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-5-オン：表題化合物を、6-（3-（6-イソプロポキシピリジン-3-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-5-オキソ-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチルを使用して、中間体 4 について記載の手順に従って調製した。LCMS：378.20 [M+H]⁺。

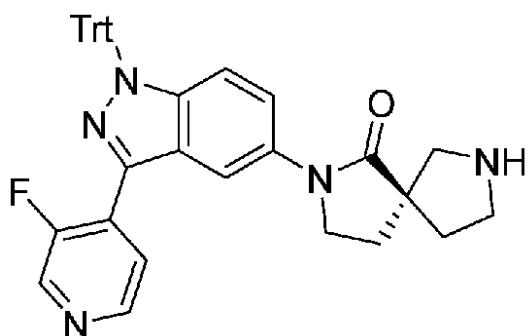
20

【0189】

中間体 14

（S）-2-（3-（3-フルオロピリジン-4-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-2，7-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン-1-オン

【化 8 4】



30

表題化合物を、工程 1 における（R）-7-（3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-6-オキソ-2，7-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン-2-カルボン酸ベンジル（中間体 7）及び 3-フルオロ-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）ピリジンを使用して、中間体 8 について記載の手順に従って調製した。LCMS：594.30 [M+H]⁺。

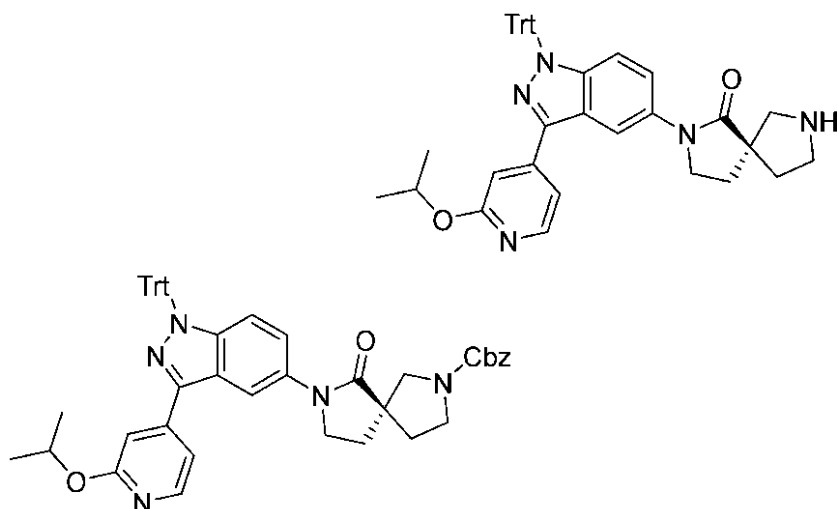
40

【0190】

中間体 15

（S）-2-（3-（2-イソプロポキシピリジン-4-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-2，7-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン-1-オン

【化 8 5】



10

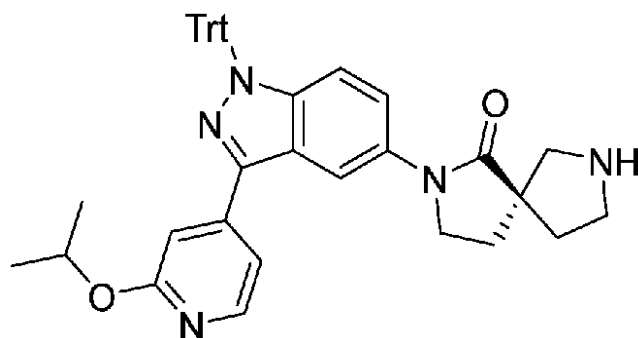
工程 1：(R)-7-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル：DME (1.797 mL) 及び水 (0.180 mL) 中 7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル (中間体 7) (0.3 g、0.395 mmol)、2-イソプロポキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (0.104 g、0.395 mmol)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0.028 g、0.040 mmol)、及び炭酸セシウム (0.258 g、0.791 mmol) の混合物を真空/N₂ サイクル (3 回) で脱気した。混合物を 100℃ で 3 時間加熱した。完了次第、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物を得て、これをシリカゲルカラム上で精製し、ヘキサン中 0~100% 酢酸エチルで溶出して、淡黄色の発泡体として 7-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル (0.3 g、0.391 mmol、99% 収率) を得た。LCMS：768.30 [M+H]⁺。

20

30

【0191】

【化 8 6】



40

工程 2：(S)-2-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン：表題化合物を、工程 2 における (R)-7-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジルを使用して、中間体 8 について記載の手順に従って調製した。LCMS：634.30 [M+H]⁺。

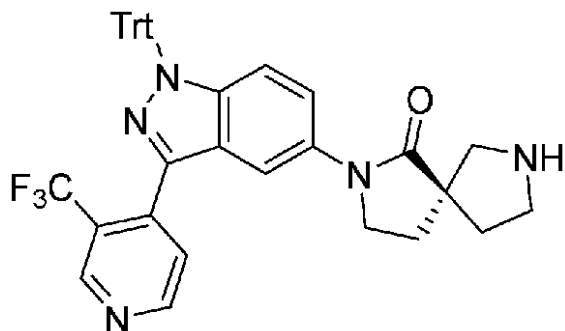
50

【0192】

中間体16

(S)-2-(3-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化87】



10

表題化合物を、工程1における7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(中間体7)及び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)-3-(トリフルオロメチル)ピリジンを使用して、中間体15について記載の手順に従って調製した。LCMS: 644.30 [M+H]⁺。

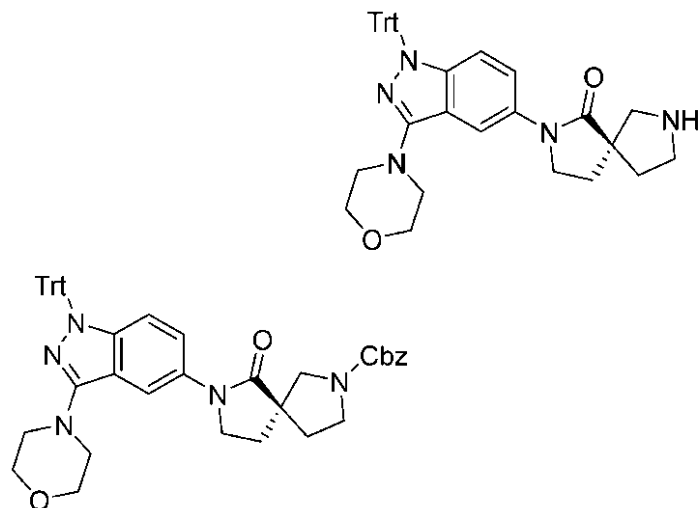
20

【0193】

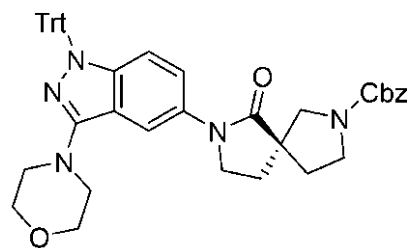
中間体17

(S)-2-(3-モルホリノ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化88】



30



40

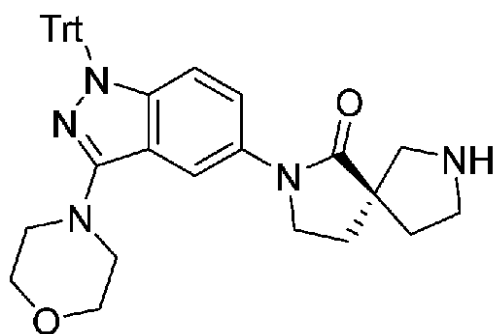
工程1: (R)-7-(3-モルホリノ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル: ジオキサン(6.59 mL)中7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(0.5 g、0.659 mmol)、モルホリン(0.287 g、3.30 mmol)、ジアセトキシパラジウム(0.015 g、0.066 mmol)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)(0.076 g、0.132 mmol)、及び炭酸セシウム(0.429 g、1.318 mmol)の混合物を真空/N₂サイクル(3回)で脱気した。混合物を100℃で一晩加熱し

50

た。完了次第、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物を得て、これをシリカゲルカラム上で精製し、0～100%酢酸エチル／ヘキサンで溶出して、7-(3-モルホリノ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(0.25g、0.348mmol、52.8%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88(br s, 1H), 7.35(br d, J=2.9Hz, 4H), 7.25(d, J=6.2Hz, 1.5H), 7.11(br d, J=9.5Hz, 1H), 6.26(d, J=9.5Hz, 1H), 5.14(d, J=3.3Hz, 2H), 3.89-3.64(m, 7H), 3.57-3.41(m, 3H), 3.36-3.26(m, 3H), 2.30(br d, J=16.9Hz, 1H), 2.20-2.07(m, 2H), 1.86(br s, 1H), 1.31-1.21(m, 2H)。LCMS: 717.4 [M+H]⁺。

【0194】

【化89】



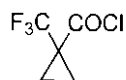
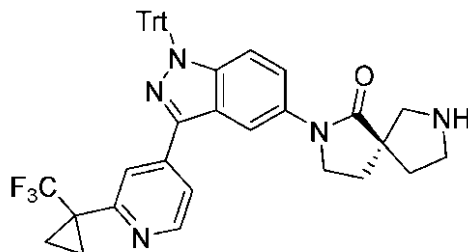
工程2: (S)-2-(3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン:メタノール(20mL)中7-(3-モルホリノ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(0.500g、0.697mmol)の攪拌溶液に、10%湿潤Pd/C(500mg)を添加した。混合物を水素雰囲気(20psi)下で、室温で16時間攪拌した。混合物をCeliteを通して濾過し、有機画分を濃縮して、灰白色の固体として(S)-2-(3-モルホリノ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(0.280g、0.514mmol、68%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.24(br s, 1H), 8.09-7.78(m, 1H), 7.43-7.01(m, 1.6H), 6.30(d, J=9.3Hz, 1H), 3.94-3.65(m, 6H), 3.40-3.02(m, 8H), 2.31-1.89(m, 4H)。LCMS: 584.4 [M+H]⁺。

【0195】

中間体18

(S)-2-(3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 9 0】



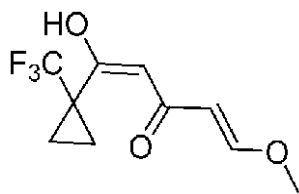
10

工程 1：1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボニル塩化物：0℃のDCM (30 mL) 中 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸 (3 g、19.4 mmol) の攪拌溶液に、塩化オキサリル (3.3 mL、38.96 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応完了後、混合物を不活性雰囲気下で濃縮して、淡黄色のゴム状固体として 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボニル塩化物を得た。粗物質を、更に精製することなく、次の工程で使用した。

【0196】

【化 9 1】

20

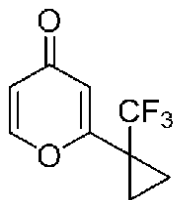


工程 2：1-ヒドロキシ-5-メトキシ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ペンター-1,4-ジエン-3-オン：THF (10 mL) 中 4-メトキシブター-3-エン-2-オン (640 mg、6.39 mmol) の攪拌溶液に、-78℃の THF (6.4 mL、6.39 mmol) 中リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを滴加し、混合物を 1 時間攪拌した。THF (5 mL) 中 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボニル塩化物 (550 mg、3.19 mmol) を同じ温度で添加し、室温で 16 時間攪拌し続けた。反応完了後、塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (15 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、淡黄色のゴム状液体として、1-ヒドロキシ-5-メトキシ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ペンター-1,4-ジエン-3-オン (200 mg、0.84 mmol、30% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (s, 1H), 5.31 (t, J=4.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.86-2.68 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 4H)。LCMS: 237.11 [M+H]⁺。

【0197】

40

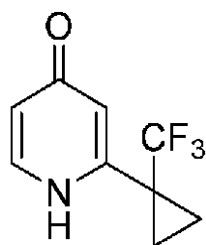
【化 9 2】



工程 3：2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4H-ピラン-4-オン：0℃のトルエン（5 mL）中 1-ヒドロキシ-5-メトキシ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ペンター-1,4-ジエン-3-オン（500 mg、2.11 mmol）の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸（0.5 mL）を添加した。混合物を 6 時間にわたって攪拌しながら室温に加温させた。反応完了後、水（20 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（2×15 mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（15 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中 50% 酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー（100～200 シリカ）により精製して、淡黄色の固体として、2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4H-ピラン-4-オン（0.2 g、0.97 mmol、46% 収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.82（d, J = 5.5 Hz, 1H）, 6.66（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 6.52（dd, J = 2.6、5.9 Hz, 1H）, 1.53–1.49（m, 2H）, 1.39–1.33（m, 2H）。LCMS：204.96 [M+H]⁺。

【0198】

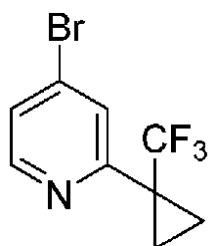
【化 9 3】



工程 4：2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-4(1H)-オン：2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4H-ピラン-4-オン（0.4 g、1.96 mmol）に水酸化アンモニウム溶液（4 mL）を添加した。混合物を還流温度で 3 時間攪拌した。反応完了後、水（5 mL）を添加した。混合物を 2-メチルテトラヒドロフラン（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤として 0.1% ギ酸中 10% アセトニトリルを使用して、GRACE カラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として、2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-4(1H)-オン（330 mg、1.61 mmol、83% 収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 10.73（br s, 1H）, 8.20（d, J = 5.5 Hz, 1H）, 6.93（s, 1H）, 6.70（dd, J = 2.2, 5.5 Hz, 1H）, 1.34（s, 4H）。LCMS：203.97 [M+H]⁺。

【0199】

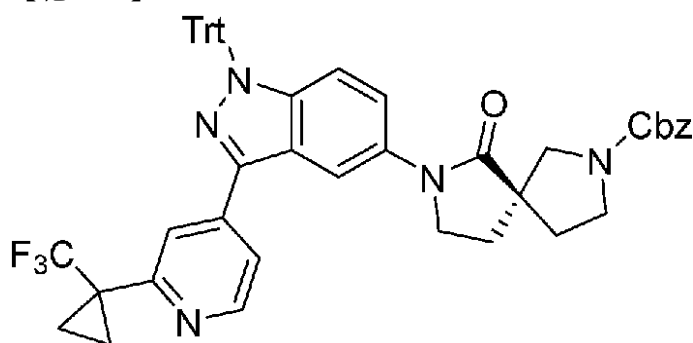
【化 9 4】



工程 5：4-ブロモ-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン：2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-4(1H)-オン(2 g、9.80 mmol)にリンオキシプロミド(4.2 g、14.7 mmol)を0℃で添加し、この温度を30分間にわたって120℃にした。反応完了後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(30 mL)及びブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中5%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200 シリカ)により精製して、淡黄色のゴム状液体として、4-ブロモ-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン(1.3 g、4.90 mmol、50%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.34(d, J=4.9 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.36(d, J=1.7, 5.1 Hz, 1H), 1.45-1.41(m, 4H)。LCMS: 265.99 [M+H]⁺。

【0200】

【化 9 5】



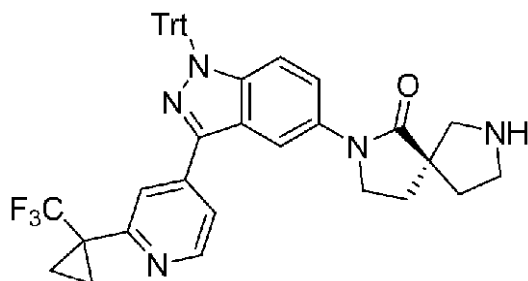
工程 6：6-オキソ-7-(3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル：1,4-ジオキサ(10 mL)中4-ブロモ-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン(0.5 g、1.88 mmol)及びビス(ピナコラート)ジボロン(0.996 g、3.94 mmol)の攪拌脱気溶液に、酢酸カリウム(0.55 g、5.64 mmol)を添加した。混合物を15分間脱気した。この混合物に[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM錯体(76 mg、0.094 mmol)を添加した。脱気を10分間続け、その後、2時間還流させた。出発材料完了後、混合物を室温に冷却し、エタノール：トルエン：水(1:1:1、60 mL)中(R)-7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(1.18 g、1.56 mmol)、続いて、炭酸カリウム(1.32 g、9.58 mmol)を添加した。混合物を20分間脱気した。この混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(110 mg、0.095 mmol)を添加し、脱気を10分間続け、その後、70℃で5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。

濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル（ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を、水（ 70 mL ）及びブライン（ 50 mL ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物を、溶出剤として 0.1% ギ酸の存在下でアセトニトリルを使用して、GRACEカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として、6-オキソ-7-（3-（2-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）ピリジン-4-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸（R）-ベンジル（ 330 mg 、 0.40 mmol 、 22% 収率）を得た。LCMS： $818.45 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0201】

【化96】

10



工程7: (S)-2-（3-（2-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）ピリジン-4-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン: メタノール（ 10 mL ）中6-オキソ-7-（3-（2-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）ピリジン-4-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸（R）-ベンジル（ 330 mg 、 0.40 mmol ）の攪拌溶液に、 10% Pd/C（ 100 mg ）を添加した。混合物を水素雰囲気（ 40 psi ）下で、室温で16時間攪拌した。混合物をCeliteを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。有機画分を濃縮して、無色のゴム状液体として(S)-2-（3-（2-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）ピリジン-4-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン（ 150 mg 、 0.22 mmol 、 55% 収率）を得た。LCMS： $684.35 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

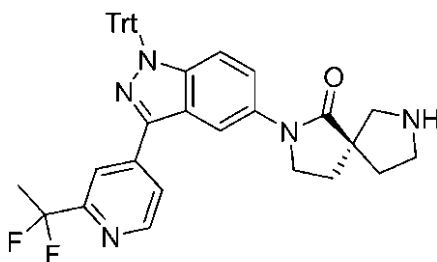
30

【0202】

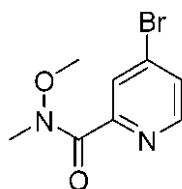
中間体19

(S)-2-（3-（2-（1,1-ジフルオロエチル）ピリジン-4-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化97】



40

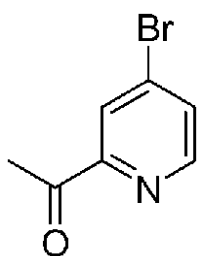


50

工程 1：4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド：ジメチルホルムアミド（150 mL）中4-ブロモピコリン酸（15 g、74.25 mmol）の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（39.25 mL、222.7 mmol）、HATU（36.63 g、96.39 mmol）を10℃で添加した。混合物を10℃で30分間攪拌した。N，O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（8.68 g、89.10 mmol）を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水（150 mL）中に注ぎ、酢酸エチル（3×300 mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（50 mL）及びブライン（2×100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、石油エーテル中30%酢酸エチルを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（100～200シリカ）により精製して、4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド（15.0 g、61.47 mmol、83%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.43（d, J=5.1 Hz, 1H）, 7.82（br s, 1H）, 7.53（dd, J=1.8, 5.1 Hz, 1H）, 3.75（br s, 3H）, 3.39（s, 3H）。LCMS：244.9 [M+H]⁺。

【0203】

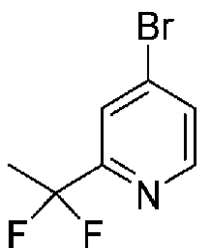
【化98】



工程 2：1-（4-ブロモピリジン-2-イル）エタノン：乾燥テトラヒドロフラン（110 mL）中4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド（11.0 g、45.08 mmol）の攪拌脱気溶液を0℃～5℃に冷却した。臭化メチルマグネシウム（22 mL、67.62 mmol）を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム水溶液（100 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×250 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（2×100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中10%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー（100～200シリカ）により精製して、1-（4-ブロモピリジン-2-イル）エタノン（5.0 g、25.12 mmol、56%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.50（d, J=5.4 Hz, 1H）, 8.20（d, J=1.5 Hz, 1H）, 7.64（dd, J=2.0, 5.4 Hz, 1H）, 2.71（s, 3H）。LCMS：201.5 [M+2H]⁺。

【0204】

【化99】

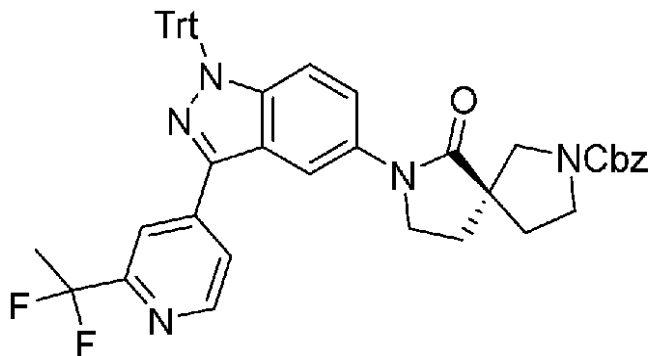


工程 3：4-ブロモ-2-（1,1-ジフルオロエチル）ピリジン：ジクロロメタン中1-（4-ブロモピリジン-2-イル）エタノン（4.0 g、20.10 mmol）及び三フッ化ジエチルアミノ硫黄（13.26 mL、100.5 mmol）の混合物を室温で

16時間攪拌した。反応を重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中5%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、4-ブromo-2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン(2.0 g、9.0 mmol、45%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 2.01 (t, J=18.7 Hz, 3H)。LCMS: 221.8 [M+H]⁺。

【0205】

【化100】

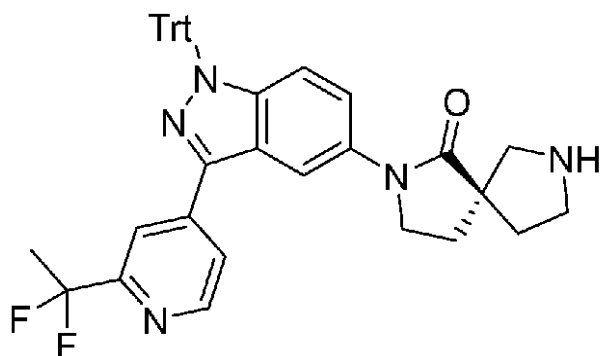


工程4: 7-(3-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル: 1, 4-ジオキサン(10 mL)中4-ブromo-2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン(0.750 g、3.37 mmol)及びビス(ピナコラート)ジボロン(1.709 g、6.756 mmol)の攪拌溶液に、酢酸カリウム(0.975 g、10.13 mmol)を添加した。溶液を15分間脱気した。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM錯体(0.138 g、0.168 mmol)を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、3時間還流させた。混合物を室温に冷却し、エタノール:トルエン:水(1:1:1、10 mL)中7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(2.02 g、2.66 mmol)(中間体7)、続いて、炭酸カリウム(2.23 g、16.65 mmol)を添加した。混合物を20分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.192 g、0.05 mmol)を添加し、混合物を10分間脱気し、その後、3時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(30 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物を、溶出剤としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、灰白色の固体として、7-(3-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(1.20 g、1.55 mmol、60%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 2H), 7.49 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 1.5H), 7.23-7.14 (m, 6H), 6.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J=2.9 Hz, 2H), 3.90 (br t, J=6.2 Hz, 2H), 3.58-3.39 (m, 4H), 2.18-2.05 (m, 4H), 2.0

3 (s, 2H), 1.97–1.93 (m, 2H)。LCMS: 774.5 [M+H]⁺。

【0206】

【化101】



10

工程5: (S)-2-(3-(2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン: メタノール(10 mL)中7-(3-(2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(0.350 g、0.452 mmol)の攪拌溶液に、10%湿潤Pd/C(350 mg)を添加した。混合物をH₂雰囲気(60 psi)下で、室温で16時間攪拌した。混合物をCeliteを通して濾過し、有機画分を濃縮して、灰白色の固体として(S)-2-(3-(2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(0.260 g、8.70 mmol、90%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09–8.00 (m, 2H), 7.49 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.40–7.28 (m, 9H), 7.24–7.12 (m, 6H), 6.47 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.09 (q, J=5.1 Hz, 2H), 3.84 (br s, 2H), 2.90–2.77 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.12–1.92 (m, 7H)。LCMS: 640.33 [M+1]⁺。

20

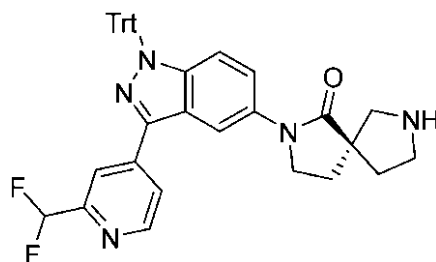
30

中間体20

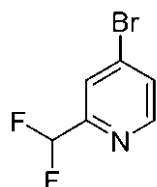
(S)-2-(3-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【0207】

【化102】



40

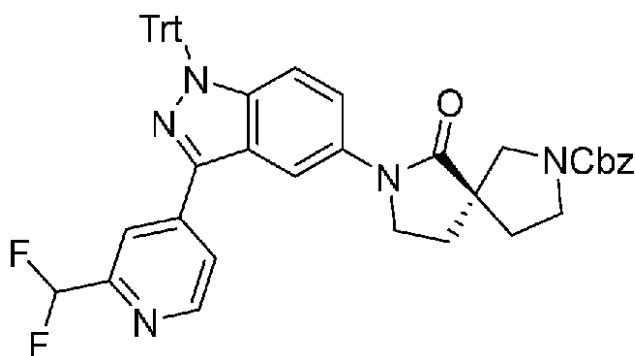


50

工程 1：4-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリジン：4-ブロモピコリンアルデヒド (5.0 g、26.88 mmol) に三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (7.03 mL、53.7 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応を重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、溶出剤としてヘキサン中 5% 酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、4-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリジン (3.0 g、14.492 mmol、54% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66–7.50 (m, 1H), 6.60 (t, 1H)。LCMS: 207.9 [M+H]⁺。

【0208】

【化103】

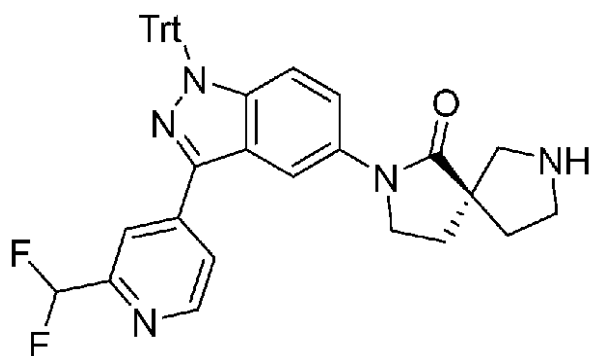


工程 2：7-(3-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル：1,4-ジオキサソ (15 mL) 中 4-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリジン (0.520 g、2.51 mmol) 及びビス(ピナコラート)ジボロン (1.270 g、5.02 mmol) の攪拌溶液に、酢酸カリウム (0.740 g、7.53 mmol) を添加した。溶液を 15 分間脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) DCM 錯体 (0.102 g、0.125 mmol) を添加した。混合物を 10 分間脱気し、その後、3 時間還流させた。混合物を室温に冷却し、エタノール：トルエン：水 (1:1:1、15 mL) 中 7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル (中間体 7) (1.523 g、2.009 mmol)、続いて、炭酸カリウム (1.733 g、12.56 mmol) を添加した。溶液を 20 分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.145 g、0.125 mmol) を添加した。混合物を 10 分間脱気し、その後、3 時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celite パッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (30 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物を、溶出剤としてヘキサン中 50% 酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、灰白色の固体として、7-(3-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル (0.500 g、0.658 mmol、33% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09–8.00 (m, 2H), 7.50 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.43–7.2

7 (m, 14H), 7.20 (dd, $J=1.8$, 7.7 Hz, 7H), 6.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 3.91 (br t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.66–3.36 (m, 4H), 2.22–2.03 (m, 3H), 1.97 (br d, $J=4.8$ Hz, 1H)。LCMS: 260.44 $[M+H]^+$ 。

【0209】

【化104】



10

工程3: (S)-2-(3-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン: メタノール(10 mL)中7-(3-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(0.350 g、0.461 mmol)の攪拌溶液に、湿潤Pd/C(350 mg)を添加した。混合物を H_2 雰囲気(20 psi)下で、室温で16時間攪拌した。混合物をCeliteを通して濾過し、有機画分を濃縮して、灰白色の固体として(S)-2-(3-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(0.260 g、0.48 mmol、90%収率)を得た。LCMS: 626.55 $[M+H]^+$ 。

20

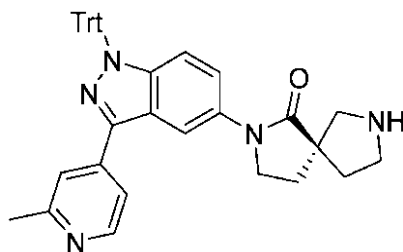
【0210】

30

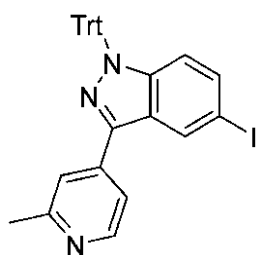
中間体21

(S)-2-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化105】



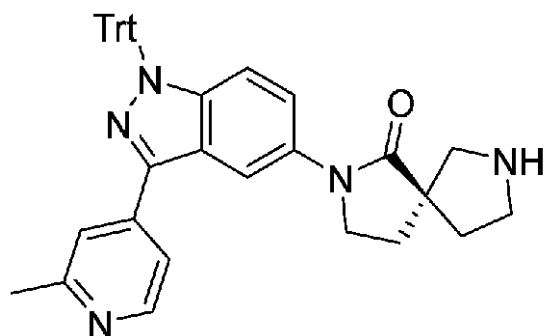
40



工程1: 5-ヨード-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-

50

【化 1 0 6】

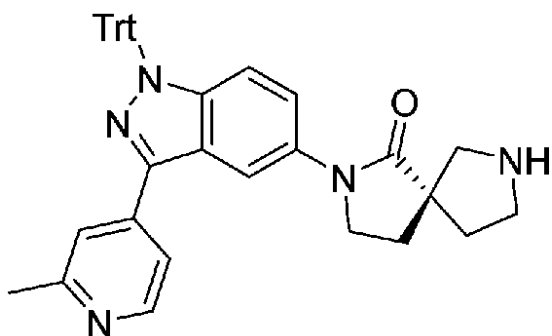


10

20

中間体 2 2

【化 1 0 7】



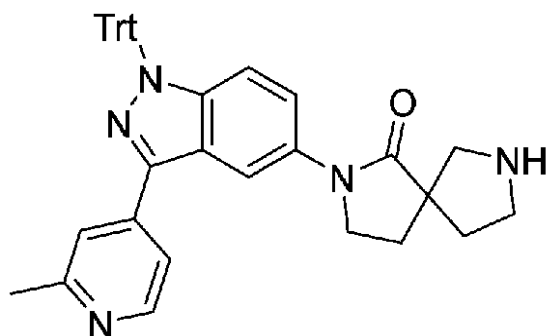
30

40

中間体 2 3

2 - (3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 1 - オン

【化 1 0 8】



10

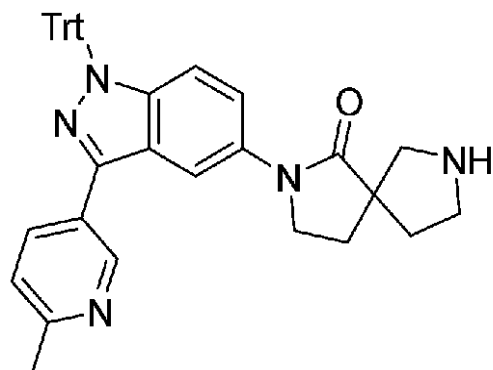
この化合物を、工程 2 における 5-ヨード-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール及び 6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(中間体 1)を使用して、中間体 2 1 について記載の手順に従って調製した。LCMS: 590.30 [M+H]⁺。

【0 2 1 4】

中間体 2 4

2-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 1 0 9】



20

30

この化合物を、3-ブロモ-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール、(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸及び 6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(中間体 1 A)を使用して、中間体 2 1 について記載の手順に従って調製した。LCMS: 590.3 [M+H]⁺。

【0 2 1 5】

中間体 2 5

(S)-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

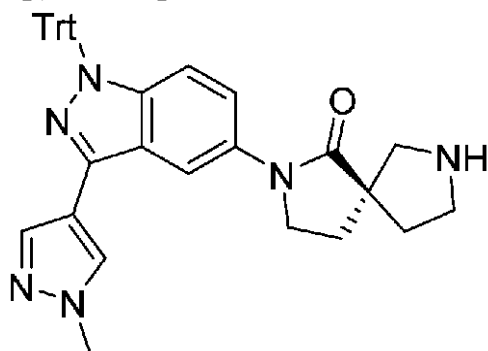
Cc1nn[nH]c1C2=CC=C3N(NC(=O)N4CC[C@H]4C3)N=C2NC1=CN=C(C2=CC=CC=C2N2C(=O)N3CCN(C3)CC2)C4=CC=CC=C5N(N4)C(=O)N5C6=CC=CC=C6

30

40

【 0 2 1 6 】

【化 1 1 1】



10

工程 2：(S)-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン：メタノール(10 mL)中7-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(400 mg、0.56 mmol)の攪拌溶液に、10% Pd/C(400 mg)を添加した。混合物をH₂雰囲気(30 psi)下で、室温で2時間攪拌した。混合物をCeliteを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、有機画分を濃縮した。粗化合物を、ジクロロメタン中18%メタノールを使用してコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色のゴム状液体として(S)-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(210 mg、0.36 mmol、65%収率)を得た。LCMS：579.44 [M+H]⁺。

20

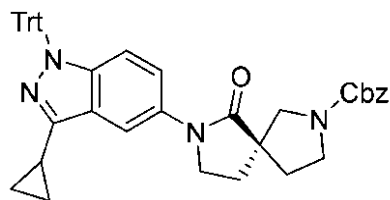
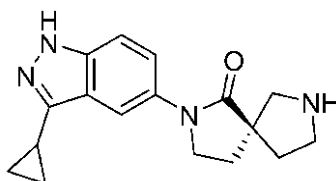
【0 2 1 7】

中間体 2 6

(S)-2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 1 1 2】

30



40

工程 1：(R)-7-(3-シクロプロピル-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル：トルエン：水(30：10 mL)の混合物中7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(中間体 7)(500 mg、0.65 mmol)の攪拌脱気溶液に、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム(0.125 g、0.84 mmol)、ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン(7 mg、0.02 mmol)、及び炭酸セシウム(0.636 g、1.95 mmol)を添加した。混合物を30分間脱

50

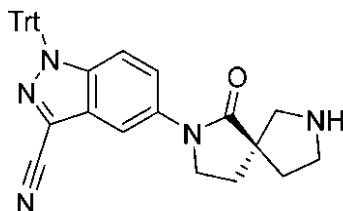
i) 下で、室温で2時間攪拌した。混合物をCeliteを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。有機画分を濃縮して、無色のゴム状液体として表題化合物(150mg、0.50mmol、75%収率)を得た。LCMS: 297.19 [M+H]⁺。

【0220】

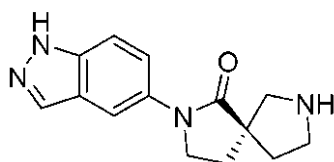
中間体27

(S)-5-(1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

【化115】



10



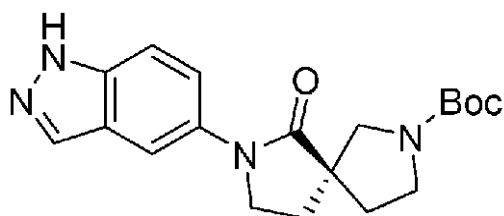
20

工程1: (S)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン: メタノール(100mL)中7-(1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(2.0g、5.128mmol)の攪拌脱気溶液に、10%Pd/C(500mg)を室温で添加した。混合物をH₂雰囲気(30psi)下で、室温で4時間攪拌した。混合物をCeliteパッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した。有機画分を濃縮して、(S)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(1.1g、4.296mmol、84%収率)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(s, 1H), 7.86(d, J=1.5Hz, 1H), 7.77(dd, J=9.3Hz, 2.4Hz, 1H), 7.53(d, 1H), 4.10(br s, 1H), 3.83(t, J=6.6Hz, 2H), 3.16(s, 1H), 2.93-2.81(m, 3H), 2.19-2.15(m, 3H), 1.76-1.70(m, 1H)。LCMS: 257.17 [M+H]⁺。

30

【0221】

【化116】



40

工程2: 7-(1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-tert-ブチル: THF:H₂O(1:1、20mL)中(S)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(1.1g、4.296mmol)の溶液に、NaHCO₃(1.08g、12.890mmol)、続いて、Boc₂O(0.79mL、3.437mmol)を室温で4時間にわたって添加した。混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(2×250mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し

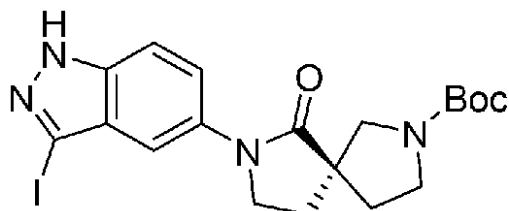
50

、濃縮した。粗物を、溶出剤として50%酢酸エチル／石油エーテルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として7-(1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-tert-ブチル(1.0g、2.808mmol、63%収率)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 10.15(br s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.84-7.79(m, 2H), 7.50(d, J=9.0Hz, 1H), 3.89(t, J=6.6Hz, 2H), 3.73-3.64(m, 2H), 3.52-3.38(m, 2H), 2.37-2.20(m, 3H), 1.91-1.85(m, 1H), 1.47(s, 9H)。LCMS: 357.28 [M+H]⁺。

【0222】

10

【化117】

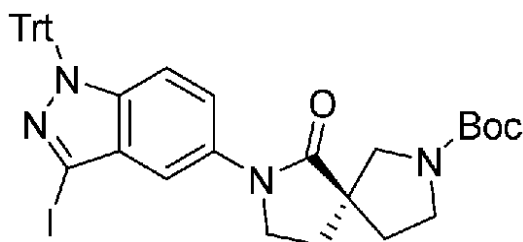


工程3: 7-(3-ヨード-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-tert-ブチル: DMF(20mL)中7-(1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-tert-ブチル(1.0g、2.808mmol)の攪拌溶液に、K₂CO₃(1.5g、11.235mmol)、続いて、I₂(0.78g、3.089mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応をチオ硫酸ナトリウム溶液(100mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物を、溶出剤としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として、7-(3-ヨード-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-tert-ブチル(1.0g、2.074mmol、74%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.51(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.77(dd, J=9.6Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 1H), 3.93-3.89(m, 2H), 3.54-3.43(m, 2H), 3.35-3.26(m, 2H), 2.16-2.03(m, 2H), 1.95-1.93(m, 2H)。LCMS: 483.04 [M+H]⁺。

【0223】

30

【化118】



40

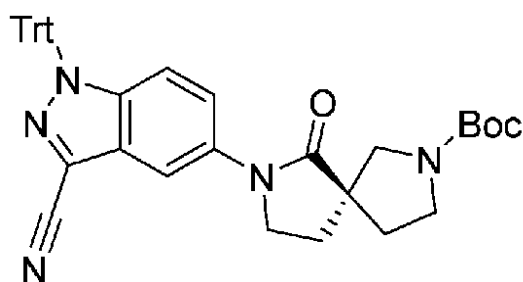
工程4: 7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-tert-ブチル: アセトニトリル(10mL)中7-(3-ヨード-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-tert-

50

t-ブチル (1.0 g、2.074 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (1.4 g、10.373 mmol)、TBAI (0.038 g、0.103 mmol)、及び塩化トリチル (0.635 g、2.282 mmol) を室温で添加した。混合物を75℃で4時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物を、溶出剤としてヘキサン中30%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として、7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸 (R)-tert-ブチル (900 mg、124.309 mmol、60%収率) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 10H)、7.16-7.13 (m, 6H), 6.37 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.83 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.46-3.28 (m, 4H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。LCMS: 669.23 [M- t Bu+H] $^+$ 。

【0224】

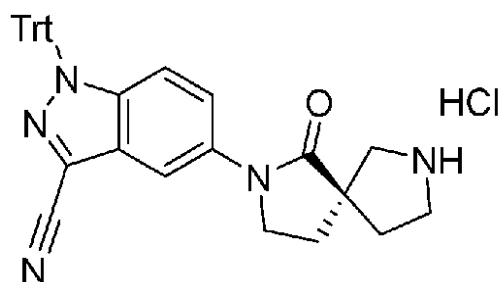
【化119】



工程5: 7-(3-シアノ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸 (R)-tert-ブチル: DMF (15 mL) 中7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸 (R)-tert-ブチル (0.31 g、428.176 mmol) の攪拌脱気溶液に、 $Zn(CN)_2$ 、Zn粉末、及びPd(PPh $_3$) $_4$ を室温で添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物を、溶出剤として20%酢酸エチル/石油エーテルを使用して、カラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として、7-(3-シアノ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸 (R)-tert-ブチル (150 mg、288.924 mmol、56%収率) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77-7.11 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 9H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.47 (d, J=9 Hz), 3.85 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。LCMS: 568.38 [M- t Bu+H] $^+$ 。

【0225】

【化 1 2 0】



10

工程 6：(S)-5-(1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル塩酸塩：1,4-ジオキサン(5 mL)中7-(3-シアノ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-tert-ブチル(150 mg、288.92 mmol)の溶液に、4.0 M HCl：1,4-ジオキサン(3 mL)を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応完了後、溶媒を蒸発させ、Et₂O(5 mL)で粉碎して、灰白色の固体として(S)-5-(1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル塩酸塩(0.125 g、0.223 mmol、93%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.145 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 9H), 7.18-7.11 (m, 6H), 6.56 (d, 9.6 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 4H), 2.25-2.02 (m, 4H)。

20

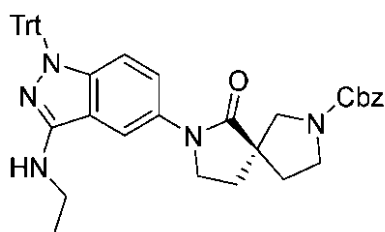
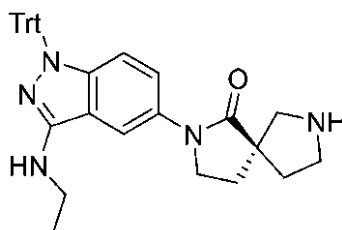
【0 2 2 6】

中間体 2 8

(S)-2-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 1 2 1】

30



40

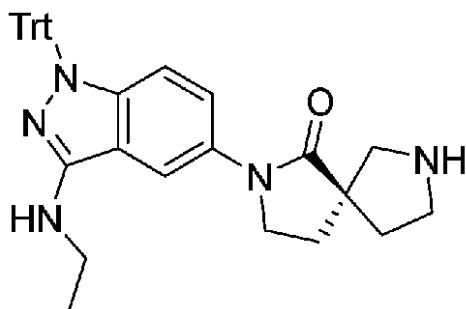
工程 1：7-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル：DMSO(15 mL)中7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸(R)-ベンジル(850 mg、1.12 mmol)の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム(774 mg、5.60 mmol)、L-プロリン(38 mg、0.36 mmol)、CuI(

50

21 mg、0.12 mmol)、及びエタンアミン塩酸塩 (300 mg、2.24 mmol) を添加した。混合物を密封管内で20分間脱気し、80℃で16時間攪拌した。出発材料の消費後、混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、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、水 (30 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物を、ヘキサン中50%酢酸エチルを使用して、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として、7-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル (400 mg、0.60 mmol、53%収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (br s, 1H), 7.41-7.17 (m, 21H), 6.20 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.07 (d, J=2.6 Hz, 2H), 3.75 (br t, J=6.6 Hz, 2H), 3.64-3.34 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.11 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.1 Hz, 3H)。LCMS: 676.49 [M+H]⁺。

【0227】

【化122】



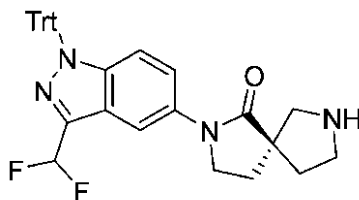
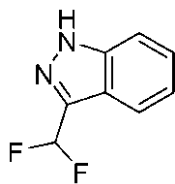
工程2: (S)-2-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-1-オン: メタノール (5 mL) 中7-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル (250 mg、0.26 mmol) の攪拌溶液に、10% Pd/C (250 mg) を添加した。混合物をH₂ 雰囲気 (30 psi) 下で、室温で2時間攪拌した。混合物をCeliteを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。有機画分を濃縮した。粗化合物を、ジクロロメタン中18%メタノールを使用してコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として (S)-2-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-1-オン (150 mg、0.27 mmol、75%収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.39-7.16 (m, 16H), 6.21 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.08 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.73 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 3.20-2.97 (m, 6H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS: 542.43 [M+H]⁺。

【0228】

中間体29

(S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナン-1-オン

【化 1 2 3】



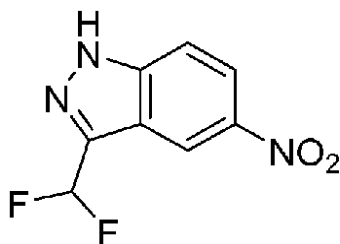
10

工程 1：3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール：DAST (6.6 g、0.041 mol) を 1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (3.0 g、0.020 mol) に 0℃ で添加し、混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 水溶液で慎重にクエンチし、混合物を EtOAc (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲルメッシュ) により精製して、灰白色の固体として、3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール (1.37 g、収率 40%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.2 (bs, 1H), 7.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (bt, J=54.4 Hz, 1H)。LCMS: 168.99 [M+H]⁺。

20

【0 2 2 9】

【化 1 2 4】



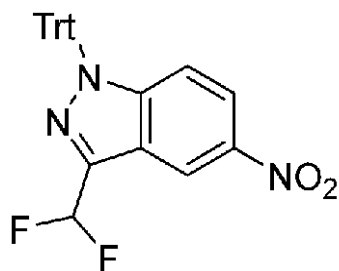
30

工程 2：3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロ-1H-インダゾール：0℃ の硫酸 (4 mL) 中 3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール (1.3 g、0.0077 mol) の攪拌溶液に、H₂SO₄ : HNO₃ (1 : 1、3.6 mL) の混合物を添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲルメッシュ) により精製して、灰白色の固体として、3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロ-1H-インダゾール (0.96 g、収率 58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.02 (bt, J=53.6 Hz, 1H)。LCMS: 212.12 [M-H]⁺。

40

【0 2 3 0】

【化 1 2 5】



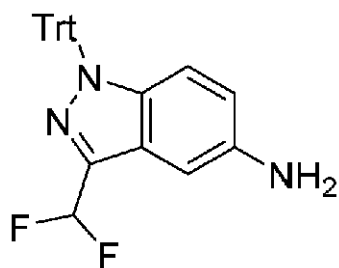
10

工程 3：3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール：アセトニトリル (30 mL) 中 3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロ-1H-インダゾール (1.2 g、0.0056 mol) の攪拌溶液に、固体 K_2CO_3 (2.30 g、0.0168 mol) 及び (クロロメタントリイル) トリベンゼン (2.33 g、0.0084 mol) を添加した。混合物を室温で 5 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (2×250 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100～200 シリカゲルメッシュ) により精製して、灰白色の固体として、3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール (1.65 g、収率 65%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=9.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.35–7.25 (m, 15H), 6.91 (bt, $J=54.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)。

20

【0 2 3 1】

【化 1 2 6】



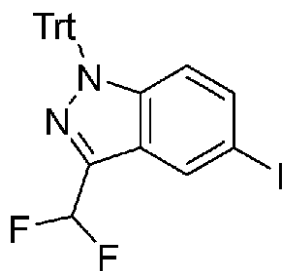
30

工程 4：3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-アミン： H_2 下のメタノール (20 mL) 中 3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール (1.6 g、0.0035 mol) の溶液に、10% Pd/C (0.8 g) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を Celite 床を通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物を、更に精製することなく、次の工程で使用して、3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-アミン (1.2 g、収率 80%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.40–7.25 (m, 9H), 7.15–7.10 (m, 7H), 6.82 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H)。LCMS: 426.31 [M+H]⁺。

40

【0 2 3 2】

【化 1 2 7】



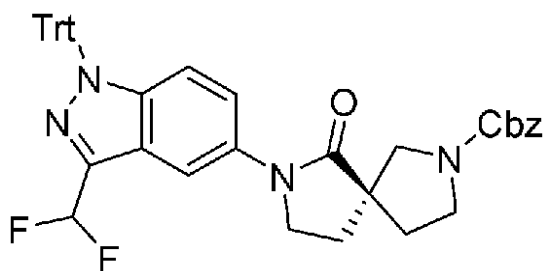
10

工程 5：3-(ジフルオロメチル)-5-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール：THF (20 mL) 中 3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-アミン (1.2 g、0.0028 mol) の攪拌溶液に、亜硝酸イソアミル (0.99 g、0.0084 mol)、CuI (0.53 g、0.0028)、及び CH₂I₂ (3.73 g、0.014 mol) を添加した。混合物を 30 分間にわたって 75℃ に加熱した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2×250 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲルメッシュ) により精製して、灰白色の固体として、3-(ジフルオロメチル)-5-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール (700 mg、収率 46%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 9H), 7.20-7.10 (m, 6H), 6.85 (bt, J=54.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J=9.3 Hz, 1H)。

20

【0 2 3 3】

【化 1 2 8】



30

工程 6：7-(3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル：乾燥 DMSO (15 mL) 中 3-(ジフルオロメチル)-5-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール (700 mg、1.305 mmol)、(R)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル (357 mg、1.305 mmol) の攪拌脱気溶液に、ヨウ化銅 (I) (24.7 mg、0.1305 mmol)、続いて、リン酸カリウム (553 mg、2.610 mmol) を添加した。混合物を 30 分間脱気し、36 時間にわたって 100℃ に加熱した。混合物を室温に冷却した。水 (100 mL) を添加し、その後、酢酸エチル (3×350 mL) で抽出した。有機層を水 (150 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中 70% 酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、淡黄色の固体として 7-(3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル (580 mg、65% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.40-7.10 (m, 20H)

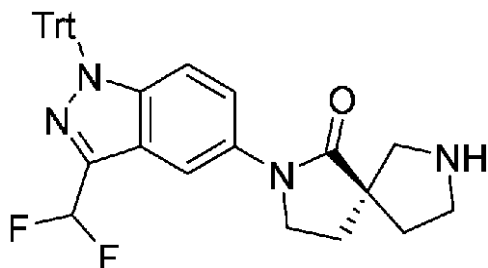
40

50

, 6.87 (br t, $J=54.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.90–3.65 (m, 4H), 3.55–3.40 (m, 2H), 2.40–2.10 (m, 4H)。LCMS: 683.42 $[M+H]^+$ 。

【0234】

【化129】



10

工程7: (S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン: H_2 下のメタノール (10 mL) 中7-(3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 (R)-ベンジル (400 mg、0.586 mmol) の攪拌溶液に、10% Pd/C (400 mg) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をCelite床を通して濾過し、10% MeOH:DCMで洗浄した。合わせた有機層を、回転蒸発器上で濃縮して、粗 (S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン (200 mg、62% 収率) を得た。この物質を、更に精製することなく、次の工程で使用した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=9.3$, 2.4 Hz, 1H), 7.40–7.28 (m, 10H), 7.16–7.10 (m, 6H), 6.45 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.92–2.78 (m, 4H), 2.15–1.93 (m, 3H), 1.74–1.67 (m, 1H)。LCMS: 549.41 $[M+H]^+$ 。

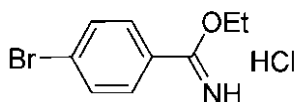
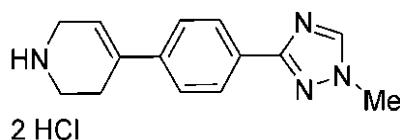
20

【0235】

中間体30

4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン二塩酸塩

【化130】



40

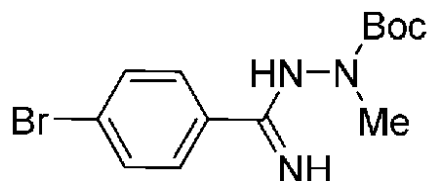
工程1: 4-ブロモベンズイミド酸エチル塩酸塩: 0℃の無水エタノール (800 mL) 中に懸濁した4-ブロモベンズニトリル (40 g、222 mmol) の攪拌溶液に、HClガス (NaCl及び H_2SO_4 から生成されたもの) を最初に勢いよく1時間、その後、緩徐に5時間通気した。溶液を室温で一晩攪拌させた。溶媒を濃縮した。得られた固体をエーテル (300 mL) で洗浄し、乾燥させて、灰白色の固体として4-ブロモベンズイミド酸エチル塩酸塩 (40 g、573 mmol、68% 収率) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.71 (br s, 1H), 12.01 (br s, 1H), 8.28 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz

50

, 2 H), 4.94 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.80–1.49 (m, 3 H).
LCMS: 228.11 (M+H)⁺.

【0236】

【化131】



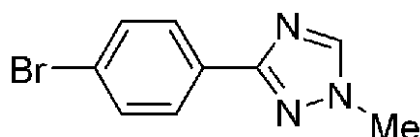
10

工程2: 2-(4-ブロモフェニル)(イミノ)メチル-1-メチルヒドラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: ピリジン (350 mL) 中 4-ブロモベンズイミド酸エチル塩酸塩 (35 g, 132.5 mmol) の溶液に 1-メチルヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル (23.73 mL, 159.0 mmol) を室温で添加し、混合物を 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。得られたゴム状液体をジエチルエーテル (200 mL) で粉砕して固体を得て、これを濾過し、ジエチルエーテル (100 mL) で更に洗浄し、乾燥させて、2-(4-ブロモフェニル)(イミノ)メチル-1-メチルヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル塩酸塩 (35 g, 106.3 mmol, 79% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H)。LCMS: 328.17 [M+H]⁺.

20

【0237】

【化132】

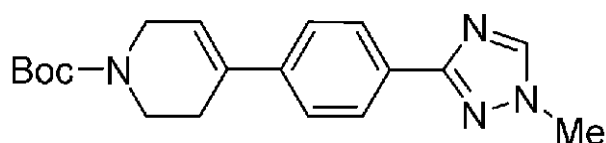


工程3: 3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール: 2-(4-ブロモフェニル)(イミノ)メチル-1-メチルヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル塩酸塩 (50 g, 8.79 mmol) にギ酸 (750 mL) を室温で添加し、その後、16 時間還流させた。混合物を濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理した。混合物を酢酸エチル (3×800 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×150 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、固体を得た。固体をエーテル (300 mL) で洗浄し、乾燥させて、灰白色の固体として、3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (22 g, 92.4 mmol, 77% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 1 H), 7.96 (d, 2 H), 7.56 (d, 2 H), 3.64 (s, 3 H)。LCMS: 238.05 [M+H]⁺.

30

【0238】

【化133】



40

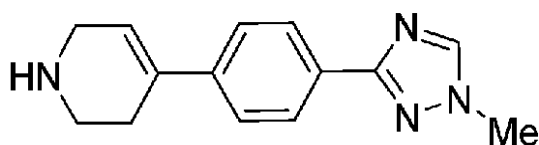
工程4: 4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル: 1,2-ジメトキシエタン: 水 (5:1, 240 mL) 中 3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (22 g, 92.43 mmol) 及び 4-(4,

50

4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (31.41 g、101.68 mmol) の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム (38.26 g、277.2 mmol) を添加した。混合物を10分間脱気した。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) DCM錯体 (3.77 g、4.62 mmol) を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (2×100 mL) 及びブライン (1×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてジクロロメタン中3%メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (20 g、58.65 mmol、63%収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.04 (m, 3H), 7.45 (d, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 2.56 (br, 2H), 1.49 (s, 9H)。LCMS: 341.27 [M+H]⁺。

【0239】

【化134】



2 HCl

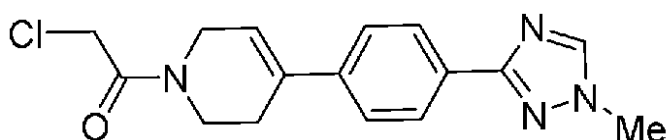
工程5: 4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン: 1, 4-ジオキサン (100 mL) 中 4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (20 g、58.65 mmol) に、4M HCl: 1, 4-ジオキサン (300 mL) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (300 mL) で粉砕して、灰白色の固体として4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (15.5 g、56.15 mmol、96%収率) を得た。粗物を、精製することなく、次の工程で使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (br s, 2H), 8.65 (br s, 1H), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.29 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.73 (br s, 2H)。LCMS: 241.34 [M+H]⁺。

【0240】

中間体31

2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル)エタン-1-オン

【化135】



ジクロロメタン (1520 mL) 中 4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリ

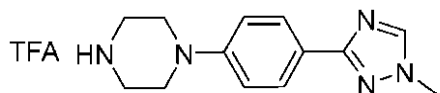
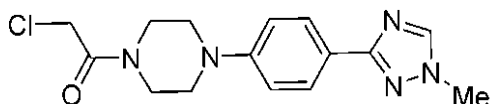
アゾール-3-イル)フェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (38 g、137.68 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (191.26 mL、826.08 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル (683 mL、413.08 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を水 (1000 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×1000 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。化合物を DMSO:H₂O (1:100、2.5 L) 中で粉碎して、淡茶色の固体として、2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン (24.3 g、76.65 mmol、55% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, J=4.8, 8.1 Hz, 2H), 6.28 (br s, 1H), 4.46 (d, J=7.7 Hz, 2H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77-3.62 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H)。LCMS: 317.12 [M+H]⁺。

【0241】

中間体 32

2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

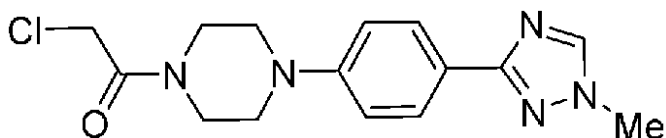
【化136】



工程 1: 1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジントリフルオロ酢酸塩: DCM (10 mL) 中 4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.5 g、4.37 mmol) の溶液に、TFA (5 mL) を添加した。混合物を 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して粗物質を得て、これを更に精製することなく、次の工程で使用した。

【0242】

【化137】



工程 2: 2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン: 1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジントリフルオロ酢酸塩を DCM (10 mL) 中に溶解して発見し、その後、Et₃N (3.0 mL、21.52 mmol) を添加した。クロロ酢酸無水物 (600 mg、3.50 mmol) を室温で添加し、混合物を一晩攪拌した。反応完了後、混合物を水中に注ぎ、DCM で抽出した。有機層を Mg₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM 中 0~20% 酢酸エチルで溶出して、2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル

フェニル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン (706 mg、51%) を得た。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)。

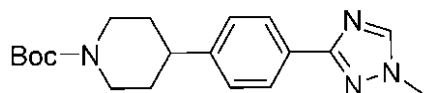
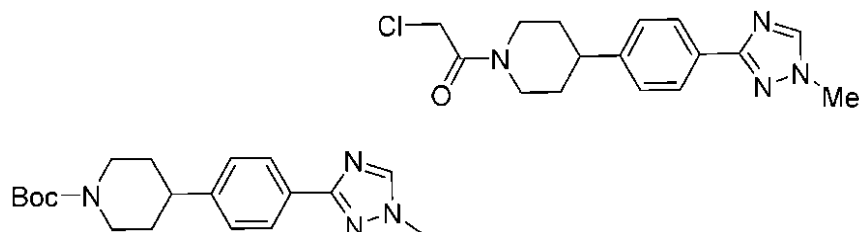
【0243】

中間体 33

2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)エタノン

10

【化138】



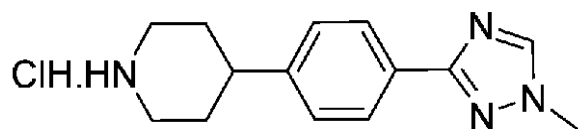
工程 1: 4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: メタノール (100 mL) 中 4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (2.5 g、7.35 mmol) の溶液に、10% 湿潤 Pd/C (1 g) を添加した。混合物を 8 時間水素化し、その後、混合物を Celite を通過させ、濾液を濃縮して、4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2 g、5.84 mmol、80% 収率) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.08 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.93–2.57 (m, 3H), 1.77 (br d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.60–1.31 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。LCMS: 287.16 $[\text{M}-\text{tert}-\text{ブチル}+\text{H}]^+$ 。

20

30

【0244】

【化139】

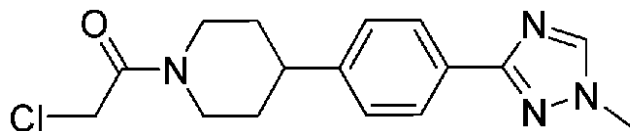


工程 2: 4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン塩酸塩: 1,4-ジオキサン (50 mL) 中 4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2 g、5.84 mmol) の攪拌溶液に、1,4-ジオキサン中 4M HCl 溶液 (100 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (50 mL) で粉碎して、灰白色の固体として 4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン塩酸塩 (1.6 g、5.74 mmol、99% 収率) を得た。粗物を、更に精製することなく、次の工程で使用した。

40

【0245】

【化 1 4 0】



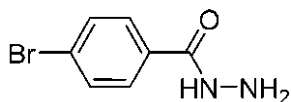
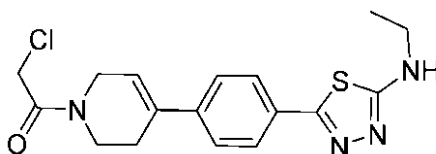
工程 3：2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)エタノン：ジクロロメタン(40 mL)中4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(1.6 g、5.74 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(4.83 mL、34.47 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル(1.37 mL、17.23 mmol)を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を水(70 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中5%メタノールを使用して、シリカゲル(100~200メッシュ)カラムにより精製して、灰白色の固体として、2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)エタノン(940 mg、2.95 mmol、52%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.49 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.99-3.89 (m, 4H), 3.18 (br t, J=12.0 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.71 (br t, J=12.0 Hz, 1H), 1.84 (br d, J=12.7 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 1H)。LCMS: 319.08 [M+H]⁺。

【0 2 4 6】

中間体 3 4

2-クロロ-1-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン

【化 1 4 1】



工程 1：4-ブロモベンゾヒドラジド：メタノール(200 mL)中4-ブロモ安息香酸メチル(10 g、46.51 mmol)の攪拌溶液に、ヒドラジン水和物(23.2 g、465.1 mmol)を室温で添加した。その後、混合物を16時間還流させた。混合物を濃縮し、水(70 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×70 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル(30 mL)で粉砕して、灰白色の固体として、4-ブロモベンゾヒドラジド(8 g、37.38 mmol、80%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68-7.53 (m, 4H), 7.38 (br s, 1H), 4.10 (br s, 2H)。LCMS: 216.89 [M+2H]⁺。

【0 2 4 7】

10

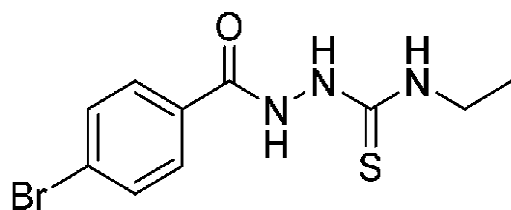
20

30

40

50

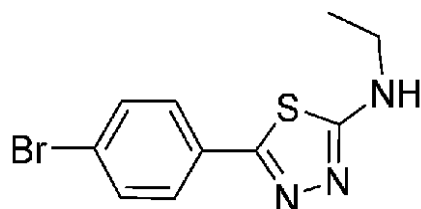
【化 1 4 2】



工程 2：2-（4-ブロモベンゾイル）-N-エチルヒドラジンカルボチオアミド：T H F（200 mL）中 4-ブロモベンゾヒドラジド（7 g、32.55 mmol）の攪拌溶液に、トリエチルアミン（3.28 g、32.55 mmol）、続いて、イソチオシアン酸エチル（3.39 g、1.2 mmol）を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル（50 mL）で粉砕して、灰白色の固体として 2-（4-ブロモベンゾイル）-N-エチルヒドラジンカルボチオアミド（9 g、29.9 mmol、92% 収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 10.39（s, 1H）, 9.26（s, 1H）, 8.12（br t, J=5.1 Hz, 1H）, 7.85（d, J=5.1 Hz, 2H）, 7.72（d, J=5.1 Hz, 2H）, 3.44（q, J=6.8 Hz, 2H）, 1.06（t, J=7.2 Hz, 3H）。LCMS：304.2 [M+2H]⁺。

【0 2 4 8】

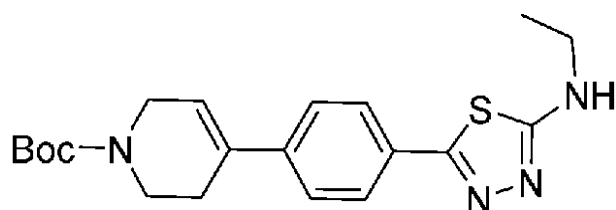
【化 1 4 3】



工程 3：5-（4-ブロモフェニル）-N-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン：N-メチル-2-ピロリドン（220 mL）中 2-（4-ブロモベンゾイル）-N-エチルヒドラジンカルボチオアミド（9 g、29.9 mmol）の攪拌溶液に、塩化 p-トルエンスルホン（8.55 g、44.8 mmol）、続いて、トリエチルアミン（9.05 g、89.7 mmol）を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を氷水（70 mL）中に注ぎ、固体を濾過して、灰白色の固体として 5-（4-ブロモフェニル）-N-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン（6.5 g、22.96 mmol、77% 収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.99（t, J=5.1 Hz, 1H）, 7.76-7.62（m, 4H）, 3.40-3.29（m, 2H）, 1.20（br t, J=6.9 Hz, 3H）。LCMS：284.15 [M+H]⁺。

【0 2 4 9】

【化 1 4 4】

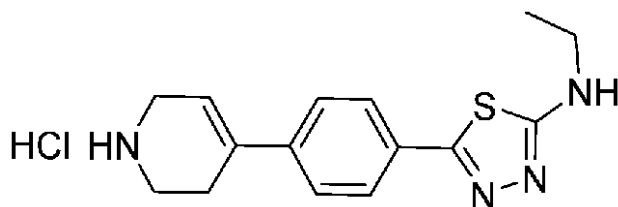


工程 4：4-（4-（5-（エチルアミノ）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 tert-ブチル：

1, 2-ジメトキシエタン：水（5：1、200 mL）中5-（4-ブロモフェニル）-N-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン（3 g、10.63 mmol）、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）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（3.61 g、11.70 mmol）の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム（4.4 g、31.89 mmol）を添加した。混合物を10分間脱気した。[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）DCM錯体（868 mg、1.063 mmol）を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル（3×70 mL）で抽出した。有機層を水（50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィー（100～200 シリカ）により精製して、4-（4-（5-（エチルアミノ）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（3 g、7.77 mmol、73%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.77（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.42（d, J=8.4 Hz, 2H）, 6.12（br s, 1H）, 5.13（br s, 1H）, 4.10（br s, 2H）, 3.65（t, J=5.8 Hz, 2H）, 3.50-3.40（m, 2H）, 2.54（br s, 2H）, 1.50（s, 9H）, 1.34（t, J=7.0 Hz, 3H）。LCMS：387.38 [M+H]⁺。

【0250】

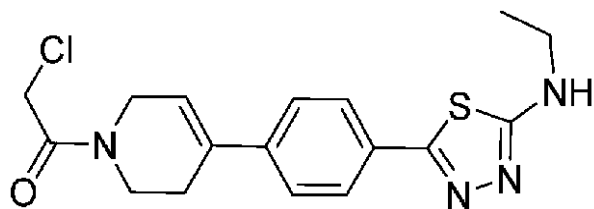
【化145】



工程5：N-エチル-5-（4-（1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）フェニル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン塩酸塩：メタノール（100 mL）中4-（4-（5-（エチルアミノ）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）フェニル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（3 g、7.77 mmol）の攪拌溶液に、1, 4-ジオキサン（100 mL）中4M HCl溶液を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル（30 mL）で粉碎して、灰白色の固体としてN-エチル-5-（4-（1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）フェニル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン（2.5 g、7.75 mmol、99%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 9.17（br s, 2H）, 8.36（br s, 1H）, 7.77（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.60（d, J=8.4 Hz, 2H）, 6.32（br s, 1H）, 3.77（br s, 2H）, 3.42-3.27（m, 4H）, 2.67-2.56（m, 2H）, 1.21（t, J=7.0 Hz, 3H）。LCMS：287.32 [M+H]⁺。

【0251】

【化 1 4 6】



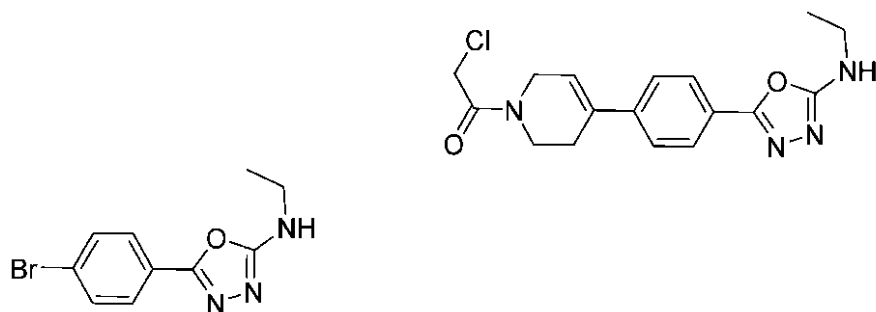
工程 6：2-クロロ-1-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1,3,4-チアジ
アゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタ
ノン：DCM(100mL)中N-エチル-5-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロ
ピリジン-4-イル)フェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(2.5g
、7.75mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(6.26mL、46.51mm
ol)、続いて、塩化クロロアセチル(1.85mL、23.25mmol)を0℃で添
加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を水(70mL)で希釈し、DCM(3
×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナト
リウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM中5%メタノールを使用
して、シリカゲル(100~200メッシュ)カラムにより精製して、白色の固体とし
て、2-クロロ-1-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジ
ヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(850mg、2.348mmol、30%収率)を得た。¹H NMR(300MHz,
DMSO-d₆) δ 7.95(br s, 1H), 7.73(br d, J=7.7Hz, 2H), 7.54(br d, J=7.0Hz, 2H), 6.30(br s, 1H),
4.47(br d, J=7.3Hz, 2H), 4.18(br d, J=19.1Hz, 2H), 3.68(br s, 2H), 3.35-3.33(m, 2H), 2.61
(br s, 2H), 1.20(br t, J=7.0Hz, 3H)。LCMS: 363.32 [M+H]⁺。

【0252】

中間体 35

2-クロロ-1-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン

【化 1 4 7】

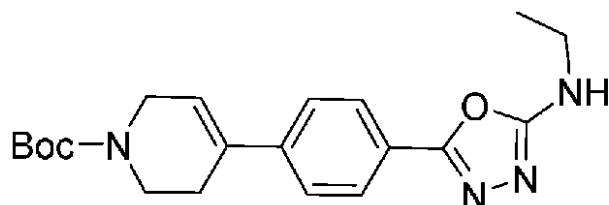


工程 1：5-(4-ブロモフェニル)-N-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン：DMSO(60mL)中2-(4-ブロモベンゾイル)-N-エチルヒドラ
ジンカルボチオアミド(6g、19.93mmol)の攪拌溶液に、EDC·HCl(3
.71g、23.92mmol)を添加した。混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物
を水(70mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を
、ブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮
した。残渣を、石油エーテル中50%酢酸エチルを使用して、シリカゲル(100~200
メッシュ)カラムにより精製して、灰白色の固体として、5-(4-ブロモフェニル)

ーN-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-アミン (3 g、11.23 mmol、56%収率)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.66 (br s, 1H), 3.50 (m, 2H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS: 268.14 [M+H]⁺。

【0253】

【化148】



10

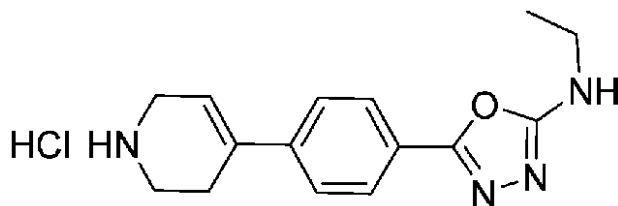
工程2: 4-((4-((5-エチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル: 1,2-ジメトキシエタン: 水 (5:1, 300 mL) 中 5-((4-ブロモフェニル)-N-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン (3 g、11.23 mmol)、4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (2.85 g、12.35 mmol) の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム (3.47 g、33.69 mmol) を添加した。混合物を10分間脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM錯体 (458 mg、0.63 mmol) を添加した。混合物を20分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル (3×70 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、4-((4-((5-エチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (3 g、8.08 mmol、72%収率)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.30 (br s, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.55 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.38-3.20 (m, 4H), 1.43 (br s, 9H), 1.18 (t, J=7.5 Hz, 3H)。LCMS: 371.19 [M+H]⁺。

20

30

【0254】

【化149】



40

工程3: N-エチル-5-((4-((1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン塩酸塩: メタノール (100 mL) 中 4-((4-((5-エチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (2.8 g、7.56 mmol) の攪拌溶液に、4M HCl: 1,4-ジオキサン (100 mL) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテ

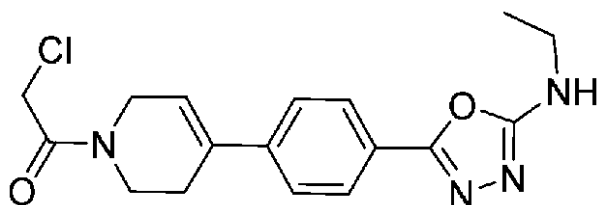
50

ル (30 mL) で粉砕して、灰白色の固体として N-エチル-5-(4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-アミン (2.3 g、7.51 mmol、99% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (br s, 2H), 7.913 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.34 (br s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.40-3.24 (m, 4H), 2.72 (br s, 2H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS: 271.31 [M+H]⁺。

【0255】

【化150】

10



工程4: 2-クロロ-1-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン: ジクロロメタン (50 mL) 中 N-エチル-5-(4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-アミン (2.3 g、7.5 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (6.31 mL、45.02 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル (1.789 mL、22.5 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を水 (70 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中 5% メタノールを使用して、シリカゲル (100~200 メッシュ) カラムにより精製して、淡黄色の固体として、2-クロロ-1-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン (1.5 g、4.33 mmol、63% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81-7.74 (m, 3H), 7.65-7.56 (m, 2H), 6.34 (br s, 1H), 4.47 (d, J=7.7 Hz, 2H), 4.25-4.11 (m, 2H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.62 (br s, 2H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS: 346.95 [M+H]⁺。

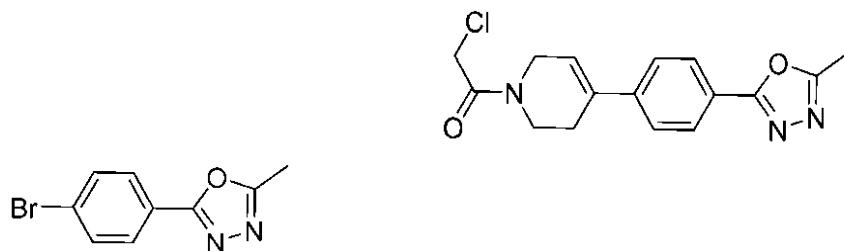
【0256】

中間体 36

2-クロロ-1-(4-(4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン

【化151】

40



工程1: 2-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール: エタノール (150 mL) 中 4-ブロモベンゾヒドラジド (8 g、37.2 mmol) の

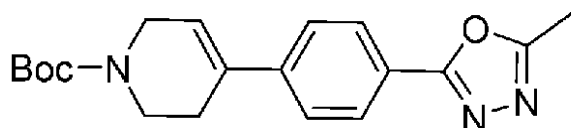
50

攪拌溶液に、塩化アンモニウム（5.97 g、111.6 mmol）、続いて、オルト酢酸トリエチル（8.28 mL、40.93 mmol）を添加した。混合物を40時間還流させた。混合物を濃縮し、水（70 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中25%酢酸エチルを使用して、シリカゲル（100～200メッシュ）カラムにより精製して、灰白色の固体として、2-（4-ブロモフェニル）-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール（4.8 g、20.16 mmol、54%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.90（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.65（m, J=8.4 Hz, 2H）, 2.61（s, 3H）。LCMS：238.94 [M+H]⁺。

10

【0257】

【化152】



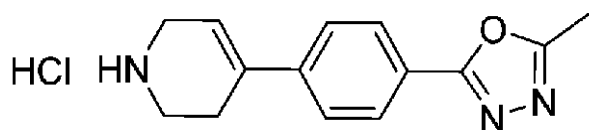
工程2：4-（4-（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル：1,2-ジメトキシエタン：水（5：1、300 mL）中2-（4-ブロモフェニル）-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール（3 g、12.6 mmol）及び4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（2.85 g、13.86 mmol）の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム（3.47 g、37.8 mmol）を添加した。混合物を10分間脱気した。[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）DCM錯体（342 mg、0.63 mmol）を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル（3×70 mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー（100～200シリカ）により精製して、4-（4-（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（3 g、8.79 mmol、70%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.99（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.50（d, J=8.4 Hz, 2H）, 6.18（br s, 1H）, 4.12（br d, J=2.7 Hz, 2H）, 3.66（t, J=5.7 Hz, 2H）, 2.62（s, 3H）, 2.56（br s, 2H）, 1.50（s, 9H）。LCMS：342.39 [M+H]⁺。

20

30

【0258】

【化153】



40

工程3：2-メチル-5-（4-（1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）フェニル）-1,3,4-オキサジアゾール塩酸塩：メタノール（100 mL）中4-（4-（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（3 g、8.79 mmol）の攪拌溶液に、4M HCl：1,4-ジオキサン（100 mL）を添加した。混合物

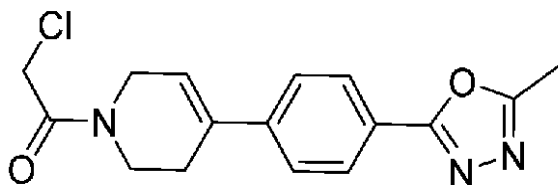
50

を室温で2時間撹拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル(30 mL)で粉砕して、灰白色の固体として、2-メチル-5-(4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール塩酸塩(2.3 g、8.3 mmol、94%収率)を得た。粗物を、精製することなく、次の工程で使用した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20-8.95(m, 2H), 7.94(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.65(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.38(br s, 1H), 3.79(br s, 2H), 3.40-3.27(m, 2H), 2.72(br s, 2H), 2.50(s, 3H)。

【0259】

【化154】

10



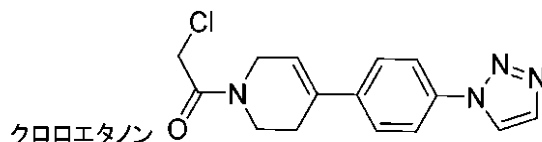
工程4: 2-クロロ-1-(4-(4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン: ジクロロメタン(100 mL)中2-メチル-5-(4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール塩酸塩(2.3 g、8.3 mmol)の撹拌溶液に、トリエチルアミン(7 mL、49.8 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル(2 mL、24.9 mmol)を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間撹拌し、混合物を水(70 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中5%メタノールを使用して、シリカゲル(100~200メッシュ)カラムにより精製して、灰白色の固体として、2-クロロ-1-(4-(4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(800 mg、2.52 mmol、30%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.70-7.65(m, 2H), 6.39(br s, 1H), 4.47(d, J=6 Hz, 2H), 4.27-4.12(m, 2H), 3.79-3.62(m, 2H), 2.63-2.58(m, 5H)。LCMS: 317.96 [M+H]⁺。

【0260】

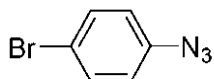
中間体37

1-(4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-クロロエタノン

【化155】



40



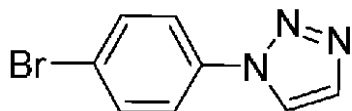
工程1: 1-アジド-4-ブロモベンゼン: 6N HCl(50 mL)中4-ブロモアニリン(5 g、29.06 mmol)の撹拌溶液に、NaNO₂水溶液(2.17 g、8 mL、31.97 mmol)を0℃で添加した。混合物を0℃で30分間撹拌した。H₂O(8 mL)中NaN₃(2.07 g、31.97 mmol)の溶液を0℃で添加し、混

50

合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ゴム状液体として1-アジド-4-ブロモベンゼン(3.5 g、17.6 mmol、61%収率)を得た。FT-IR=2129 cm⁻¹。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 2H)。

【0261】

【化156】



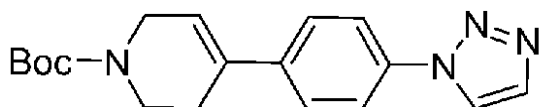
10

工程2: 1-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール: t-ブタノール: 水(1:1、60 mL)中1-アジド-4-ブロモベンゼン(3.5 g、17.6 mmol)の攪拌溶液に、トリメチルシリルアセチレン(8.67 g、88.3 mmol)、続いて、硫酸銅(II)(1.4 g、8.8 mmol)及びアスコルビン酸ナトリウム(1.05 g、5.28 mmol)を添加した。混合物を密封管内で、55℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、水(70 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中30%酢酸エチルを使用して、シリカゲル(100~200メッシュ)カラムにより精製して、灰白色の固体として、1-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(1.2 g、5.357 mmol、30%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 4H)。LCMS: 223.96 [M+H]⁺。

20

【0262】

【化157】



30

工程3: 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル: 1,2-ジメトキシエタン: 水(5:1、60 mL)中1-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(1.2 g、5.357 mmol)及び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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1.82 g、5.892 mmol)の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム(2.21 g、16.07 mmol)を添加した。混合物を10分間脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM錯体(437 mg、0.535 mmol)を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル(3×70 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1.4 g、4.29 mmol、80%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 2H)

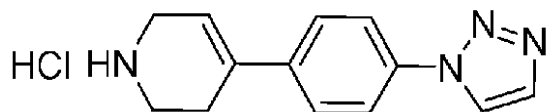
40

50

), 6.14 (br s, 1H), 4.12 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.67 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.56 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)。LCMS: 327.11 $[M+H]^+$ 。

【0263】

【化158】



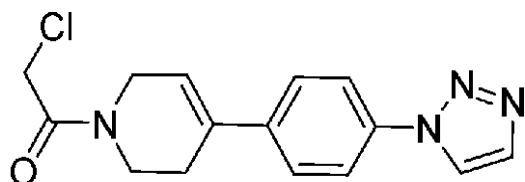
10

工程4: 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩: 1,4-ジオキサン(30 mL)中4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1.4 g, 4.29 mmol)の攪拌溶液に、4M HCl: 1,4-ジオキサン(50 mL)を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。化合物を濃縮し、ジエチルエーテル(30 mL)で粉碎して、灰白色の固体として、4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(1.0 g, 3.816 mmol、90%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.34 (br s, 1H), 3.80 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.76 (br s, 2H)。LCMS: 227.39 $[M+H]^+$ 。

20

【0264】

【化159】



30

工程5: 1-(4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-クロロエタノン: ジクロロメタン(25 mL)中4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(1.0 g, 3.816 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(3.2 mL, 22.90 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル(0.91 mL, 11.45 mmol)を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を水(50 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中5%メタノールを使用して、シリカゲル(100~200メッシュ)カラムにより精製して、淡茶色の固体として、1-(4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-クロロエタノン(800 mg, 2.649 mmol、70%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.98 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.72-7.63 (m, 2H), 6.36 (br s, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.19 (br d, $J=16.5$ Hz, 2H), 3.76-3.63 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H)。LCMS: 303.23 $[M+H]^+$ 。

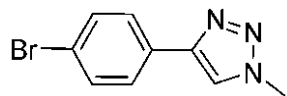
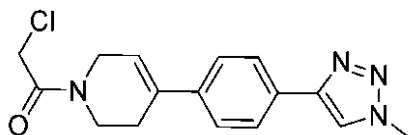
40

【0265】

50

中間体 38

2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン
【化160】



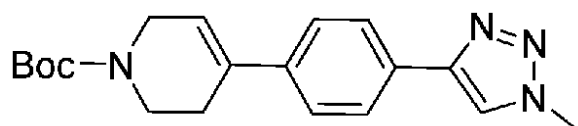
10

工程1: 4-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール: 水(20 mL)中1-ブロモ-4-エチニルベンゼン(2 g、11.049 mmol)の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム(797.2 mg、12.26 mmol)、ヨードメタン(0.819 mL、13.25 mmol)、及びヨウ化銅(419 mg、2.209 mmol)を室温で添加した。混合物を、16時間にわたって75℃に加熱した。混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中5%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(1000~2000 シリカ)により精製して、灰白色の固体として、4-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(800 mg、3.37 mmol、30%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59(s, 1H), 7.80(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.61(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.09(m, 3H)。LCMS: 238.21 [M+H]⁺。

20

【0266】

【化161】



30

工程2: 4-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル: 1,2-ジメトキシエタン: 水(5:1, 200 mL)中5-(4-ブロモフェニル)-N-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(1.5 g、6.32 mmol)、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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(2.15 g、6.96 mmol)の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム(2.62 g、18.98 mmol)を添加した。混合物を10分間脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(516 mg、0.63 mmol)を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液を冷水に添加し、混合物を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。有機層を、水(30 mL)及びブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中30%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200 シリカ)により精製して、4-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.4 g、4.11 mmol、65%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51(s, 1H), 7.80(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.5

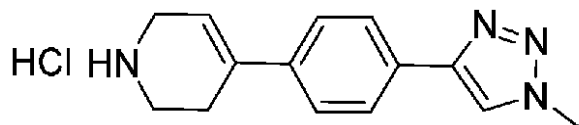
40

50

2 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.22 (br s, 1H), 4.12–4.05 (m, 4H), 4.02 (br s, 2H), 3.55 (br t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.17 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 4H), 1.43 (s, 9H)。LCMS: 341.15 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0267】

【化162】

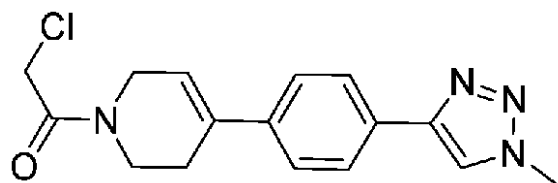


10

工程3: 4-(4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride: 1,4-dioxane (30 mL) 中 4-(4-(5-(ethylamino)-1,3,4-thiazol-2-yl)phenyl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylic acid tert-butyl (1.4 g, 4.11 mmol) の攪拌溶液に、1,4-dioxane (20 mL) 中 4M HCl 溶液を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (30 mL) で粉砕して、4-(4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride (1.09 g, 3.95 mmol, 96% 収率) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.27 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H)。LCMS: 241.10 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0268】

【化163】



30

工程4: 2-chloro-1-(4-(4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethanone: DCM (40 mL) 中 4-(4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride (1.2 g, 4.34 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (4.2 mL, 30.37 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル (1.04 mL, 13.01 mmol) を 0°C で添加した。混合物を 0°C で1時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、DCM ($3 \times 25 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中5%メタノールを使用して、シリカゲル (100~200メッシュ) カラムにより精製して、白色の固体として、2-chloro-1-(4-(4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethanone (580 mg, 1.84 mmol, 42% 収率) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.53 (br dd, $J = 4.6, 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.26 (br s, 1H), 4.50–4.41 (m, 2H), 4.17 (br d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.83–3.54 (m, 2H), 2.66–2.29 (m, 2H)。LCMS: 363.32 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

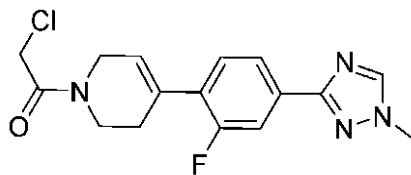
50

【0269】

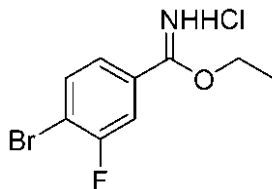
中間体39

2-クロロ-1-(4-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン

【化164】



10

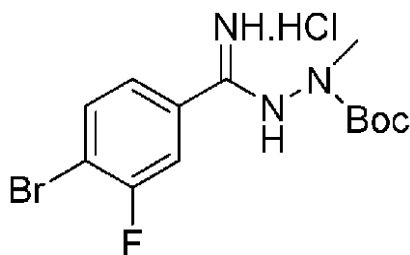


工程1：4-ブロモ-3-フルオロベンズイミド酸エチル塩酸塩：0℃の無水エタノール（100mL）中4-ブロモ-3-フルオロベンズニトリル（5g、25.12mmol）の攪拌溶液に、HClガス（H₂SO₄でNaClから生成されたもの）を0℃で最初に勢いよく1時間、その後、緩徐に5時間通気した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を濃縮した。固体を、エーテル（100mL）で洗浄し、乾燥させて、灰白色の固体として4-ブロモ-3-フルオロベンズイミド酸エチル塩酸塩（5g、17.79mmol、71%収率）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 12.00（br s, 2H）, 8.18（br t, J=9.5Hz, 1H）, 8.08-7.98（m, 1H）, 7.90（br d, J=6.4Hz, 1H）, 4.67-4.55（m, 2H）, 1.47（t, J=7.1Hz, 3H）。

20

【0270】

【化165】



30

工程2：2-((4-ブロモ-3-フルオロフェニル)(イミノ)メチル)-1-メチルヒドラジンカルボン酸tert-ブチル塩酸塩：ピリジン（50mL）中4-ブロモ-3-フルオロベンズイミド酸エチル塩酸塩（5g、17.79mmol）の溶液に、1-メチルヒドラジンカルボン酸tert-ブチル（3.2g、21.34mmol）を室温で添加した。混合物を、16時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。得られたゴム状液体を、ジエチルエーテル（50mL）で粉砕して固体を得て、これを濾過し、ジエチルエーテル（50mL）で更に洗浄し、乾燥させて、2-((4-ブロモ-3-フルオロフェニル)(イミノ)メチル)-1-メチルヒドラジンカルボン酸tert-ブチル塩酸塩（5g、13.12mmol、74%収率）を得た。¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 12.12（br s, 1H）, 10.52-9.66（m, 2H）, 8.08（dd, J=7.2, 8.3Hz, 1H）, 7.87（br d, J=8.1Hz, 1H）, 7.59（br d, J=8.4Hz, 1H）, 3.13（s, 3H）, 1.44（

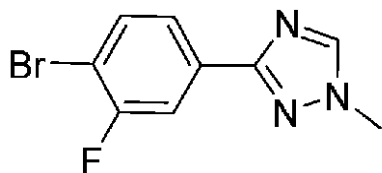
40

50

s, 9H)。LCMS: 348 [M+3H]⁺。

【0271】

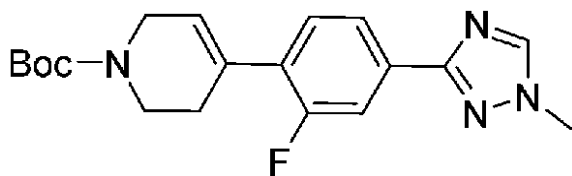
【化166】



工程3: 3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-
 トリアゾール: 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)(イミノ)メチル-1-
 メチルヒドラジンカルボン酸tert-ブチル塩酸塩(5g、13.12mmol)に
 、ギ酸(75mL)を室温で添加した。混合物を、16時間還流させた。混合物を濃縮し
 、残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理した。混合物を、酢酸エチル(3×150m
 L)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×50mL)で洗浄し、乾燥させ、濃
 縮して、灰白色の固体として3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-1-メチル-
 1H-1,2,4-トリアゾール(2.5g、9.65mmol、74%収率)を得た。
¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.57(s, 1H), 7.83-7.
 74(m, 3H), 3.95(s, 3H)。LCMS: 256.15 [M+H]⁺。

【0272】

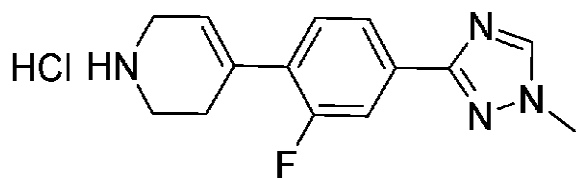
【化167】



工程4: 4-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-
 3-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-
 ブチル: 1,2-ジメトキシエタン: 水(5:1、60mL)中3-(4-ブロモ-3-
 フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール(2g、7.84m
 mol)及び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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(2.
 66g、8.62mmol)の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム(3.24g、23.52
 mmol)を添加した。混合物を30分間脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホス
 フィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM錯体(320mg、0.392
 mmol)を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物
 を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を
 酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×50mL)及び
 ブライン(1×50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、
 溶出剤として石油エーテル中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、4-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-
 1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(2g、5.58mmol、72%収率)を得た。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.05(s, 1H), 7.83(dd,
 J=1.5, 8.3Hz, 1H), 7.77(dd, J=1.2, 12.0Hz, 1H)
 , 7.31(t, J=7.8Hz, 1H), 6.02(br s, 1H), 4.09(br
 d, J=2.0Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.63(br t, J=5.
 6Hz, 2H), 2.54(br s, 2H), 1.50(s, 9H)。LCMS: 3
 59.67 [M+H]⁺。

【0273】

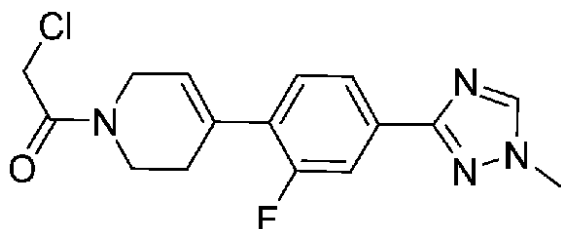
【化168】



工程5：4-（2-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩：1,4-ジオキサン（10mL）中4-（2-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（2g、5.57mmol）に、4M HCl：1,4-ジオキサン（15mL）を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル（30mL）で粉砕して、灰白色の固体として4-（2-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩（1.2g、4.65mmol、86%収率）を得た。¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 9.30（br s, 2H）, 8.58（s, 1H）, 7.83（dd, J=1.2, 8.1Hz, 1H）, 7.71（dd, J=1.2, 12.5Hz, 1H）, 7.49（t, J=8.1Hz, 1H）, 6.12（br s, 1H）, 3.93（s, 3H）, 3.77（br s, 2H）, 3.30（br s, 2H）, 2.69（br s, 2H）。LCMS：259.06 [M+H]⁺。

【0274】

【化169】



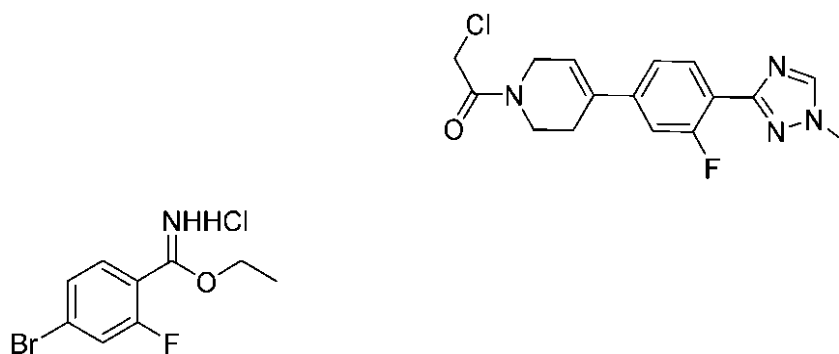
工程6：2-クロロ-1-（4-（2-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）エタン-1-オン：この化合物を、4-（2-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩及び塩化クロロアセチルを使用して、中間体34について記載の手順に従って調製した。LCMS：335.10 [M+H]⁺。

【0275】

中間体40

2-クロロ-1-（4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）エタン-1-オン

【化 170】



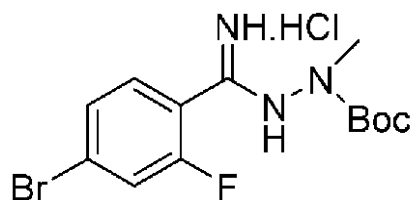
10

工程 1：4-ブロモ-2-フルオロベンズイミド酸エチル塩酸塩：0℃の無水エタノール（100 mL）中4-ブロモ-2-フルオロベンズニトリル（5 g、25.12 mmol）の攪拌溶液に、HClガス（H₂SO₄でNaClから生成されたもの）を0℃で最初に勢いよく1時間、その後、緩徐に5時間通気した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を濃縮した。固体をエーテル（100 mL）で洗浄し、乾燥させて、灰白色の固体として、4-ブロモ-2-フルオロベンズイミド酸エチル塩酸塩（5 g、17.79 mmol、71%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.76（br s, 1H）, 7.91（dd, J=2.1, 10.8 Hz, 1H）, 7.86–7.81（m, 1H）, 7.70（dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H）, 4.64（q, J=6.9 Hz, 2H）, 1.43（t, J=6.9 Hz, 3H）。

20

【0276】

【化 171】



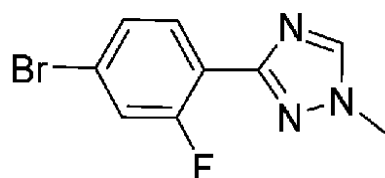
30

工程 2：2-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)イミノ)メチル-1-メチルヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル塩酸塩：ピリジン（50 mL）中4-ブロモ-2-フルオロベンズイミド酸エチル塩酸塩（5 g、17.79 mmol）の溶液に、1-メチルヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル（3.2 g、21.34 mmol）を室温で添加し、混合物を16時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。得られたゴム状液体を、ジエチルエーテル（50 mL）で粉砕して固体を得て、これを濾過し、ジエチルエーテル（50 mL）で更に洗浄し、乾燥させて、2-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)イミノ)メチル-1-メチルヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル塩酸塩（5 g、13.12 mmol、74%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 12.25（br s, 1H）, 10.35–10.07（m, 2H）, 7.95（dd, J=1.5, 8.4 Hz, 1H）, 7.75–7.63（m, 2H）, 3.12（s, 3H）, 1.45（s, 9H）。LCMS：346.10 [M+H]⁺。

40

【0277】

【化 172】

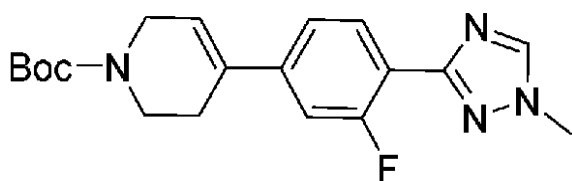


50

工程 3：3-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール：2-（（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）（イミノ）メチル）-1-メチルヒドラジンカルボン酸tert-ブチル塩酸塩（5 g、13.12 mmol）に、ギ酸（75 mL）を室温で添加した。混合物を16時間還流させた。混合物を濃縮した。残渣を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチル（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（2×50 mL）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、灰白色の固体として3-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール（2.5 g、9.65 mmol、74%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.59（s, 1H）, 7.95（t, J=8.1 Hz, 1H）, 7.67（dd, J=1.7、10.5 Hz, 1H）, 7.53（dd, J=1.7、8.6 Hz, 1H）, 3.94（s, 3H）。LCMS：256.15 [M+H]⁺。

【0278】

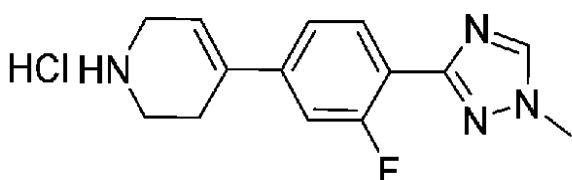
【化173】



工程 4：4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル：1, 2-ジメトキシエタン：水（5：1、60 mL）中3-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール（2 g、7.84 mmol）及び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）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（2.66 g、8.62 mmol）の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム（3.24 g、23.52 mmol）を添加した。混合物を30分間脱気した。[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）DCM錯体（320 mg、0.392 mmol）を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（2×50 mL）及びブライン（1×50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤として石油エーテル中50%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー（100～200 シリカ）により精製して、4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（2 g、5.58 mmol、72%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.10-8.0（m, 2H）, 7.23-7.18（m, 2H）, 6.16（br s, 1H）, 4.09（br s, 2H）, 4.0（s, 3H）, 3.65（t, J=5.1 Hz, 2H）, 2.53（br s, 2H）, 1.49（s, 9H）。LCMS：359.24 [M+H]⁺。

【0279】

【化174】



10

20

30

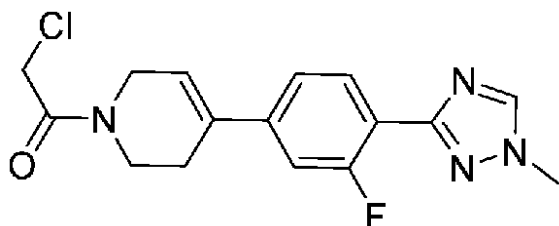
40

50

工程 5：4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩：1, 4-ジオキサン（20 mL）中4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 tert-ブチル（1 g、2.79 mmol）に、4M HCl：1, 4-ジオキサン（15 mL）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル（30 mL）で粉砕して、淡黄色の固体として、4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩（700 mg、2.38 mmol、85%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.40（br s, 2H）, 8.60（s, 1H）, 8.0（t, J=7.6 Hz, 1H）, 7.46-7.42（m, 2H）, 6.39（br s, 1H）, 3.94（s, 3H）, 3.76（br s, 2H）, 3.30（br s, 2H）, 2.72（br s, 2H）。LCMS：259.16 [M+H]⁺。

【0280】

【化175】



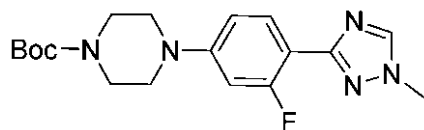
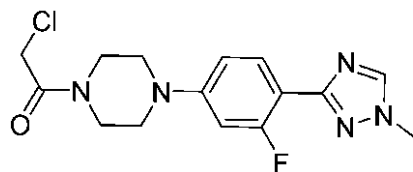
工程 6：2-クロロ-1-（4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）エタン-1-オン：表題化合物を、4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩及び塩化クロロアセチルを使用して、中間体 34 について記載の手順に従って調製した。LCMS：335.10 [M+H]⁺。

【0281】

中間体 41

2-クロロ-1-（4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）エタノン

【化176】

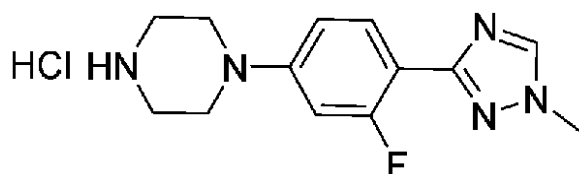


工程 1：4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：トルエン（100 mL）中3-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール（2.5 g、9.803 mmol）及びピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（7.3 g、39.215 mmol）の攪拌脱気溶液に、炭酸セシウム（25

． 55 g、78.431 mmol) 及び (2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル) (0.610 g、0.980 mmol) を添加した。混合物を 40 分間脱気した。Pd (OAc)₂ (0.11 g、0.490 mmol) を添加した。混合物を、10 分間脱気し、その後、100℃で 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却した。水を添加し、混合物を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (2×100 mL) 及びブライン (1×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤として石油エーテル中 70% 酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、4-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.8 g、4.986 mmol、51 % 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.76-6.65 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.59 (t, J=4.5 Hz, 4H), 3.24 (t, J=4.5 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H)。LCMS: 362.35 [M+H]⁺。

【0282】

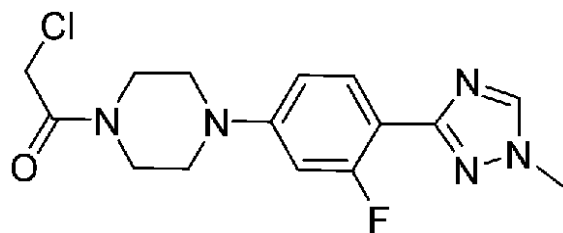
【化177】



工程 2: 1-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピペラジン塩酸塩: 1, 4-ジオキサン (100 mL) 中 4-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.8 g、3.61 mmol) に、4 M HCl: 1, 4-ジオキサン (100 mL) を添加した。混合物を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (100 mL) で粉砕して、灰白色の固体として、1-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピペラジン塩酸塩 (1.4 g、96% 収率) を得た。粗物を、精製することなく、次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (br s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (t, J=5.2 Hz, 4H), 3.19 (br s, 4H)。LCMS: 294.10 [M+H]⁺。

【0283】

【化178】



工程 3: 2-クロロ-1-(4-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピペラジン-1-イル) エタノン: ジクロロメタン (100 mL) 中 1-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピペラジン塩酸塩 (1.4 g、4.761 mmol) の攪

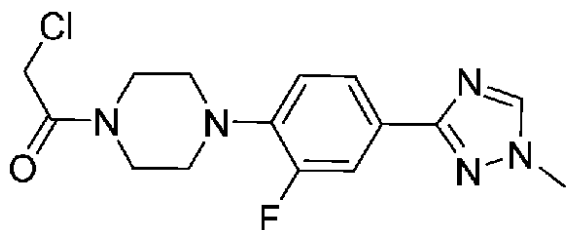
拌溶液に、トリエチルアミン（3.9 mL、28.571 mmol）、続いて、塩化クロロアセチル（1.1 mL、14.285 mmol）を0℃で添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌した。混合物を水（100 mL）で希釈し、ジクロロメタン（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物を、溶出剤として5%メタノール：DCMを使用して、カラムクロマトグラフィーにより精製し、その後、ジエチルエーテル中5%メタノール：DCM（1：100、100 mL）で粉碎して、淡黄色の固体として、2-クロロ-1-（4-（3-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）エタノン（1.2 g、3.560 mmol、75%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.47（s, 1H）, 7.81（t, J=9.0 Hz, 1H）, 9.87-6.81（m, 2H）, 4.44（s, 2H）, 3.89（s, 3H）, 3.60（t, J=4.5 Hz, 4H）, 3.28（t, J=4.5 Hz, 4H）。LCMS：338.22 [M+H]⁺。

【0284】

中間体42

2-クロロ-1-（4-（2-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）エタン-1-オン

【化179】



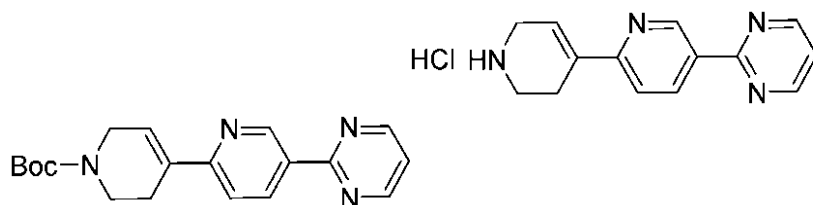
表題化合物を、3-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールを使用して、中間体37について記載の手順に従って調製した。LCMS：338.20 [M+H]⁺。

【0285】

中間体43

5-（ピリミジン-2-イル）-1',2',3',6'-テトラヒドロ-2,4'-ビピリジン塩酸塩

【化180】

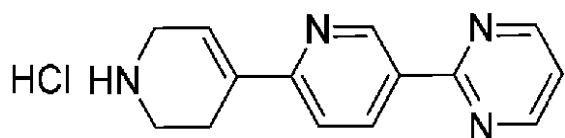


工程1：4-（5-（ピリミジン-2-イル）ピリジン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル：1,2-ジメトキシエタン：水（9：1、160 mL）中6-ブロモピリジン-3-イルボロン酸（6 g、29.73 mmol）、2-ブロモピリミジン（4.7 g、29.73 mmol）の攪拌脱気溶液に、炭酸セシウム（38.6 g、118.92 mmol）を添加した。混合物を10分間脱気した。二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（2.0 g、2.973 mmol）を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、2時間還流させた。4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（9.1 g、29.73 m

mol) を添加した。混合物を 10 分間脱気し、その後、16 時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celite パッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を、水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中 50 % 酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカ) により精製し、ギ酸水溶液 (0.1 %) 中 95 % アセトニトリルを使用して Reveleris C-18 逆相カラムにより更に精製して、4-(5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.04 g、3.07 mmol、10 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.65 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 4.09 (br s, 2H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (br d, J = 1.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。LCMS: 339.17 [M+H]⁺。

【0286】

【化181】



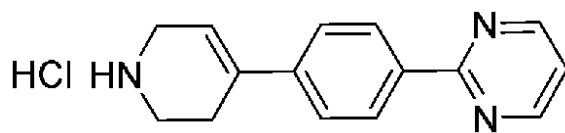
工程 2: 5-(ピリミジン-2-イル)-1',2',3',6'-テトラヒドロ-2,4'-ビピリジン塩酸塩: 表題化合物を、4-(5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルを使用して、中間体 37 について記載の手順に従って調製した。LCMS: 239.2 [M+H]⁺。

【0287】

中間体 44

2-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン塩酸塩

【化182】



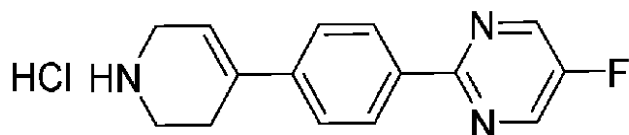
表題化合物を、工程 1 における (4-ブロモフェニル) ボロン酸、2-ブロモピリミジン、及び 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルを使用して、中間体 39 について記載の手順に従って調製した。LCMS: 238.2 [M+H]⁺。

【0288】

中間体 45

5-フルオロ-2-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン塩酸塩

【化 1 8 3】



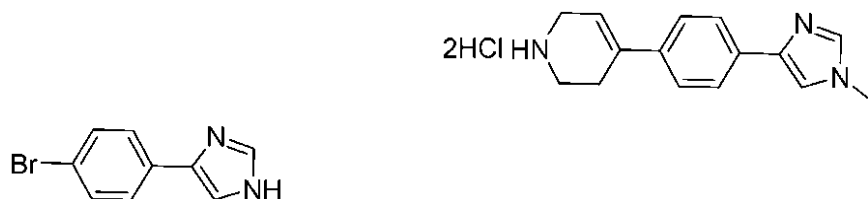
表題化合物を、工程 1 における（４－ブロモフェニル）ボロン酸、２－ブロモ－５－フルオロピリミジン、及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸 *tert*-ブチルを使用して、中間体 39 について記載の手順に従って調製した。LCMS：256. 10
2 [M+H]⁺。

【0 2 8 9】

中間体 4 6

４－（４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フェニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン二塩酸塩

【化 1 8 4】

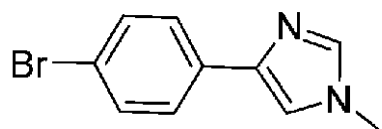


20

工程 1：４－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール：ホルムアミド（28 mL）中２－ブロモ－１－（４－ブロモフェニル）エタノン（7.0 g、25.3 mmol）の混合物を、140℃で24時間加熱した。混合物を、酢酸エチル（300 mL）で希釈し、NaHCO₃ 水溶液（200 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、淡茶色の固体として４－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール（5 g、22.52 mmol、89%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.71（s, 1H），7.63（d, J=8.3 Hz, 2 30
H），7.50（d, J=8.8 Hz, 2H），7.33（s, 1H）。LCMS：222.78 [M+H]⁺。

【0 2 9 0】

【化 1 8 5】

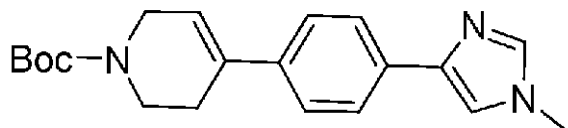


工程 2：４－（４－ブロモフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール：0℃のTHF（35 mL）中４－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール（2.0 g、9.0 mmol）及び炭酸セシウム（2当量）の混合物にヨウ化メチル（2.55 g、18 mmol）を添加した。混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル（100 mL）で希釈し、水（80 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡茶色の固体として４－（４－ブロモフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（780 mg、3.30 mmol、37%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.62（d, J=8.4 Hz, 2H），7.51－7.43（m, 3H），7.16（s, 1H），3.72（s, 3H）。LCMS：236.78 [M+H]⁺。 40

【0 2 9 1】

50

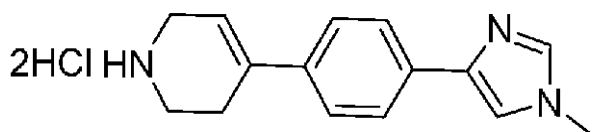
【化 1 8 6】



工程 3：4-(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：1,2-ジメトキシエタン：水(5：1、54mL)中4-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール(1.0g、6.355mmol)及び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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(2.25g、6.991mmol)の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム(1.98g、19.06mmol)を添加した。混合物を10分間脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM錯体(517mg、0.635mmol)を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、80℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水(50mL)添加し、混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×50mL)及びブライン(1×50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中80%酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、4-(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(955mg、2.817mmol、42%収率)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.70(d, J=8.4Hz, 2H), 7.62(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.41(d, J=8.4Hz, 2H), 6.16(s, 1H), 4.0(br s, 2H), 3.54(t, J=5.4Hz, 2H), 2.47(br s, 2H), 1.43(s, 9H)。LCMS：340.23[M+H]⁺。

【0292】

【化 1 8 7】



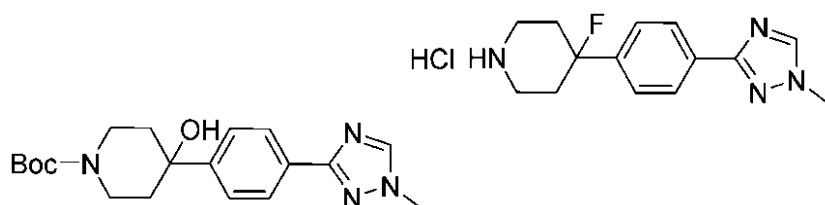
工程 4：4-(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン二塩酸塩：表題化合物を、4-(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルを使用して、中間体37について記載の手順に従って調製した。LCMS：240.2[M+H]⁺。

【0293】

中間体 47

4-フルオロ-4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン塩酸塩

【化 1 8 8】



10

20

30

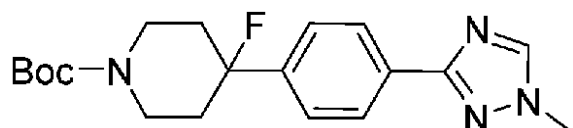
40

50

工程 1：4-ヒドロキシ-4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：THF (60 mL) 中 3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (2.7 g、11.34 mmol) の冷 (-78℃) 攪拌溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、5.4 mL、13.61 mmol) を滴加した。混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。これに、THF (30 mL) 中 4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.25 g、11.34 mmol) の溶液を -78℃ で添加した。混合物を、-78℃ で 2 時間攪拌した。反応を、NH₄Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (100 mL) 及びブライン (80 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中 40% 酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製し、ギ酸水溶液 (0.1%) 中 65% アセトニトリルを使用して Reveleris C-18 逆相カラムにより更に精製して、灰白色の固体として 4-ヒドロキシ-4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.2 g、3.35 mmol、29% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-7.94 (m, 2H), 7.53-7.30 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.95 (br d, J=11.7 Hz, 2H), 3.38 (br t, J=11.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.91 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。LCMS: 358.92 [M+H]⁺。

【0294】

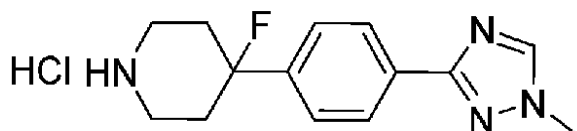
【化189】



工程 2：4-フルオロ-4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：-78℃ の DCM (60 mL) 中 4-ヒドロキシ-4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.2 g、3.33 mmol) の攪拌溶液に、DAST (0.7 mL、4.99 mmol) を添加した。混合物を、2 時間にわたって攪拌しながら室温に加温させた。反応完了後、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加した。ジクロロメタン (3×70 mL) を抽出した。合わせた有機層を、水 (150 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中 15% 酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、白色の固体として 4-フルオロ-4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (900 mg、2.50 mmol、75% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, J=1.7, 8.1 Hz, 2H), 7.49-7.30 (m, 3H), 4.06 (d, J=2.0 Hz, 5H), 3.29 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 2.46-2.22 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。LCMS: 382.92 [M+H]⁺。

【0295】

【化190】



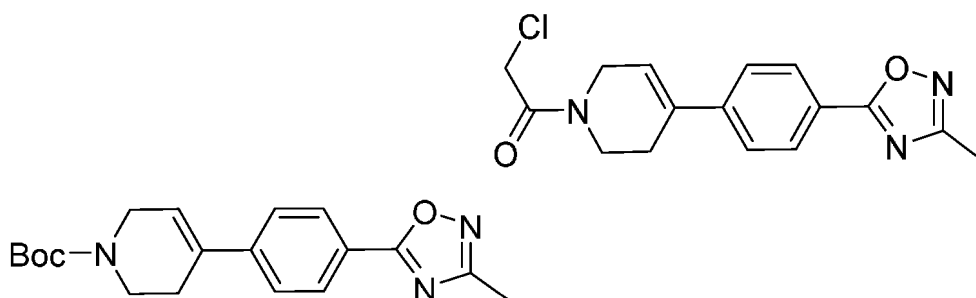
工程3：4-フルオロ-4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン塩酸塩：1,4-ジオキサン(30mL)中4-フルオロ-4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g、2.77mmol)の攪拌溶液に、1,4-ジオキサン(10mL)中4M HCl溶液を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、濃縮し、ジエチルエーテル(30mL)で粉碎して、灰白色の固体として4-フルオロ-4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(570mg、1.92mmol、68%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.23(b r s, 1H), 7.97(dd, J=1.2, 8.1Hz, 2H), 7.57-7.36(m, 3H), 4.03(d, J=2.0Hz, 3H), 3.43-3.34(m, 2H), 3.26-3.14(m, 2H), 2.64-2.53(m, 2H), 2.53-2.44(m, 2H)。LCMS: 261.14 [M+H]⁺。

【0296】

中間体48

2-クロロ-1-(4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン

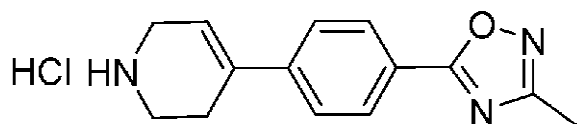
【化191】



工程1：4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：5-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(0.5g、2.091mmol)、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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(0.647g、2.091mmol)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂(0.147g、0.209mmol)、及び炭酸セシウム(1.363g、4.18mmol)の混合物を、真空/窒素サイクル(3回)で脱気した。この混合物を、100℃で一晩加熱した。完了次第、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機物を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物を得て、これをシリカゲル上で精製し、ヘキサン中0~100%酢酸エチルで溶出して、4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(0.3g、0.879mmol、42.0%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.10(d, 2H), 7.55(d, 2H), 6.22(b r, 1H), 4.15(b r, 2H), 3.69(s, 2H), 2.58(b r, 2H), 2.49(s, 3H), 1.49(s, 9H)。LCMS: 342.20 [M+H]⁺。

【0297】

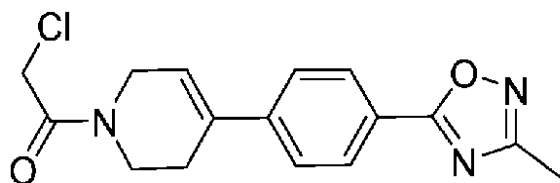
【化192】



工程2：3-メチル-5-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール塩酸塩：4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.3g、0.879mmol)をジオキサン中4M HCl中で、室温で一晩攪拌した。混合物を、回転蒸発器上で直接濃縮し、乾燥させて、3-メチル-5-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール塩酸塩(0.16g、0.663mmol、75%収率)を得た。この物質を、更に精製することなく、使用した。LCMS：242.10 [M+H]⁺。

【0298】

【化193】



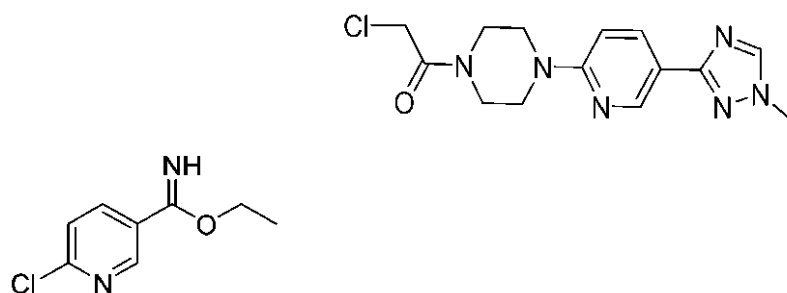
工程3：2-クロロ-1-(4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン：0℃のDCM(6.63mL)中3-メチル-5-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール塩酸塩(0.16g、0.663mmol)の懸濁液に、純トリエチルアミン(0.277mL、1.989mmol)を添加した。0℃で10分間攪拌した後、固体クロロ酢酸無水物(0.113g、0.663mmol)を一度に添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌させた。完了次第、混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、粗2-クロロ-1-(4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノンを得て、これを、更に精製することなく、使用した。LCMS：318.00 [M+H]⁺。

【0299】

中間体49

2-クロロ-1-(4-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【化194】



10

20

30

40

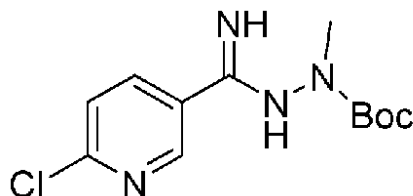
50

工程 1：6-クロロニコチンイミド酸エチル：0℃の無水エタノール（800 mL）中に懸濁した6-クロロニコチノニトリル（50 g、362.3 mmol）の攪拌溶液に、HClガス（NaCl及びH₂SO₄から生成されたもの）を最初に勢いよく1時間、その後、緩徐に5時間通気した。溶液を室温で一晩攪拌させた。溶媒を濃縮した。得られた固体を、エーテル（300 mL）で洗浄し、乾燥させて、灰白色の固体として6-クロロニコチンイミド酸エチル（50 g、271 mmol、75%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.91（d, J=2.7 Hz, 1H）, 8.31（d, J=2.4 Hz, 1H）, 7.69（d, J=8.7 Hz, 1H）, 4.43–4.26（m, 2H）, 1.32（s, 3H）。LCMS：185.6 [M+H]⁺。

【0300】

【化195】

10

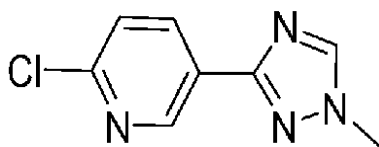


工程 2：2-（（6-クロロピリジン-3-イル）（イミノ）メチル）-1-メチルヒドラジンカルボン酸tert-ブチル：ピリジン（150 mL）中6-クロロニコチンイミド酸エチル（15 g、81.5 mmol）の溶液に、1-メチルヒドラジンカルボン酸tert-ブチル（11.5 mL、81.5 mmol）を室温で添加した。混合物を、16時間攪拌し、溶媒を減圧下で濃縮した。得られたゴム状液体を、ジエチルエーテル（200 mL）で粉砕して固体を得て、これを濾過し、ジエチルエーテル（100 mL）で更に洗浄し、乾燥させて、2-（（6-クロロピリジン-3-イル）（イミノ）メチル）-1-メチルヒドラジンカルボン酸tert-ブチル（14 g、49.3 mmol、60%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 12.07（s, 1H）, 10.0–10.01（m, 1H）, 10.02–10.04（m, 1H）, 8.09（s, 1H）, 3.01（s, 3H）, 1.04（s, 9H）。LCMS：284.03 [M+H]⁺。

【0301】

【化196】

20



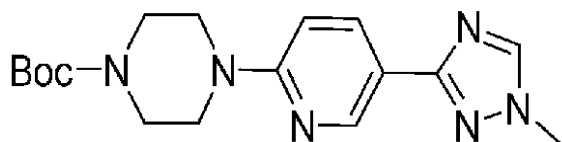
工程 3：2-クロロ-5-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン：2-（（6-クロロピリジン-3-イル）（イミノ）メチル）-1-メチルヒドラジンカルボン酸tert-ブチル（30 g、105.6 mmol）に、ギ酸（350 mL）を室温で添加した。混合物を、16時間還流させ、混合物を濃縮した。残渣を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチル（3×500 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（2×150 mL）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して固体を得て、これをエーテル（300 mL）で更に洗浄し、乾燥させて、2-クロロ-5-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン（8 g、41.2 mmol、41%収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.08（s, 1H）, 8.06–8.04（m, 1H）, 8.01–8.02（m, 1H）, 8.09（s, 1H）, 3.72（s, 3H）。LCMS：194.18 [M+H]⁺。

【0302】

30

40

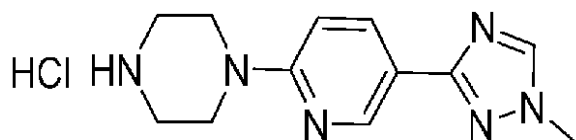
【化197】



工程4：4-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル：NMP(20mL)中2-クロロ-5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン(4g、20.61mmol)及びピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(7.6g、41.1mmol)の混合物を密封管内で36時間加熱した。混合物を室温に冷却し、冷水を添加した。混合物を、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×250mL)及びブライン(1×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてジクロロメタン中2%メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、4-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.8g、8.1mmol、40%収率)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(d, J=1.8Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.05(dd, J=2.1、Hz, 1H), 6.91(d, J=9.3Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.54(d, J=3Hz, 2H)、3.48(s, 3H), 3.42(d, J=5.4Hz, 2H)。LCMS: 344.02 [M+H]⁺。

【0303】

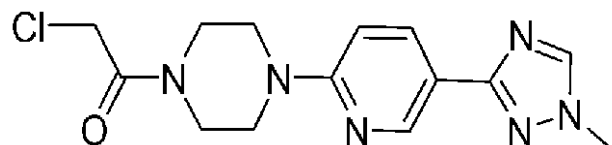
【化198】



工程5：1-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン塩酸塩：1,4-ジオキサン(10mL)中4-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.5g、4.36mmol)に、4M HCl:1,4-ジオキサン(6mL)を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル(20mL)で粉砕して、灰白色の固体として1-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン塩酸塩(1g、3.57mmol、83%収率)を得た。粗物を、更に精製することなく、次の工程で使用した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.652(br s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.61(d, J=2.1, Hz, 1H), 8.32(dd, J=2.1Hz, 1H), 7.29(d, J=9Hz, 1H), 3.91(m, 4H), 3.93(s, 3H), 3.234(br s, 4H)。LCMS: 245.15 [M+H]⁺。

【0304】

【化199】



工程6：2-クロロ-1-(4-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル)エーテル(10mL)中2-クロロ-5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン(4g、20.61mmol)及びピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(7.6g、41.1mmol)の混合物を密封管内で36時間加熱した。混合物を室温に冷却し、冷水を添加した。混合物を、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×250mL)及びブライン(1×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてジクロロメタン中2%メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、4-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.8g、8.1mmol、40%収率)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(d, J=1.8Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.05(dd, J=2.1、Hz, 1H), 6.91(d, J=9.3Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.54(d, J=3Hz, 2H)、3.48(s, 3H), 3.42(d, J=5.4Hz, 2H)。LCMS: 344.02 [M+H]⁺。

ル-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン:ジクロロメタン(10 mL)中1-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン塩酸塩(0.8 g、3.26 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(3 mL、22.08 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル(3 mL、9.79 mmol)を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を水(50 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶出剤としてジクロロメタン中2%メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、灰白色の固体として2-クロロ-1-(4-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン(0.400 g、1.25 mmol、43%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, J=1.8, Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.73-6.70 (d, J=9 Hz, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.77-3.76 (d, 5.1 Hz, 4H), 3.66-3.62 (m, 2H)。

10

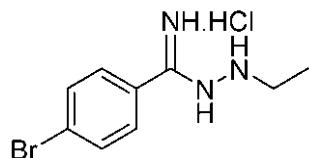
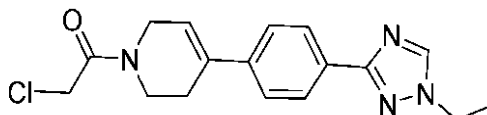
【0305】

中間体50

2-クロロ-1-(4-(4-(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン

20

【化200】



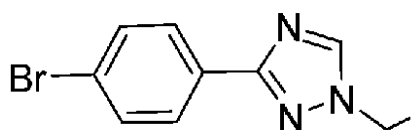
30

工程1:4-ブロモ-N'-エチルベンズイミドヒドラジド塩酸塩:ピリジン(15 mL)中4-ブromoベンズイミド酸エチル塩酸塩(1 g、3.82 mmol)の溶液に、シュウ酸エチルヒドラジン(687 mg、4.58 mmol)を室温で添加した。混合物を16時間攪拌し、溶媒を減圧下で濃縮して、ゴム状液体を得た。このゴム状物質を、ジエチルエーテル(100 mL)で粉碎して固体を得て、これを濾過し、ジエチルエーテル(50 mL)で更に洗浄し、乾燥させて、4-ブロモ-N'-エチルベンズイミドヒドラジド塩酸塩(0.9 g、3.24 mmol、85%収率)を得た。LCMS:244.04 [M+H]⁺。

【0306】

40

【化201】



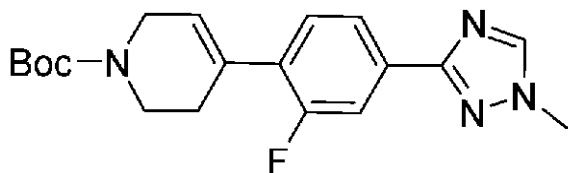
工程2:3-(4-ブromoフェニル)-1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール:4-ブromo-N'-エチルベンズイミドヒドラジド塩酸塩(7 g、29.04 mmol)にギ酸(70 mL)を室温で添加し、16時間還流させた。混合物を濃縮した。残渣を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合

50

わせた有機層を、ブライン（2×50 mL）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して固体を得て、これをエーテル（150 mL）で更に洗浄し、乾燥させて、灰白色の固体として3-（4-ブロモフェニル）-1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール（1.5 g、5.97 mmol、23%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.07（s, 1H）, 8.00-7.95（m, 2H）, 7.60-7.54（m, 2H）, 4.25（q, J=7.3 Hz, 2H）, 1.57（t, J=7.3 Hz, 3H）。LCMS：252.10 [M+H]⁺。

【0307】

【化202】



10

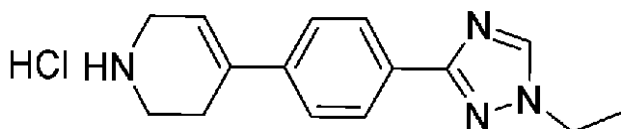
工程3：4-（4-（1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル：1,2-ジメトキシエタン：水（5：1、60 mL）中3-（4-ブロモフェニル）-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール（1 g、3.91 mmol）及び4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（1.35 g、4.38 mmol）の攪拌脱気溶液に、炭酸カリウム（1.61 g、11.73 mmol）を添加した。混合物を10分間脱気した。[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）DCM錯体（0.16 g、0.195 mmol）を添加した。混合物を10分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル（3×40 mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（2×20 mL）及びブライン（1×20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤としてジクロロメタン中3%メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィー（100~200シリカ）により精製して、4-（4-（1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（0.6 g、1.69 mmol、43%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.55（s, 1H）, 7.96（d, J=8.3 Hz, 2H）, 7.53（d, J=7.8 Hz, 2H）, 6.24（br s, 1H）, 4.24（q, J=7.2 Hz, 2H）, 4.02（br s, 2H）, 3.55（br t, J=5.6 Hz, 2H）, 1.48-1.39（m, 12H）。LCMS：354.91 [M+H]⁺。

20

30

【0308】

【化203】



40

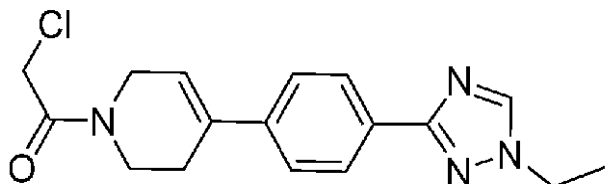
工程4：4-（4-（1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩：1,4-ジオキサン（10 mL）中4-（4-（1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（500 mg、1.41 mmol）に、4M HCl：1,4-ジオキサン（5 mL）を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテル（50 mL）で粉碎して、灰白色の固体として4-（4-（1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（500 mg、1.41 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.55（s, 1H）, 7.96（d, J=8.3 Hz, 2H）, 7.53（d, J=7.8 Hz, 2H）, 6.24（br s, 1H）, 4.24（q, J=7.2 Hz, 2H）, 4.02（br s, 2H）, 3.55（br t, J=5.6 Hz, 2H）, 1.48-1.39（m, 12H）。LCMS：354.91 [M+H]⁺。

50

－イル) フェニル) －1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン塩酸塩 (0.3 g、1.03 mmol、75%収率) を得た。粗物を、更に精製することなく、次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (br s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.25 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.34 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H)。LCMS: 255.56 [M+H]⁺。

【0309】

【化204】



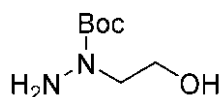
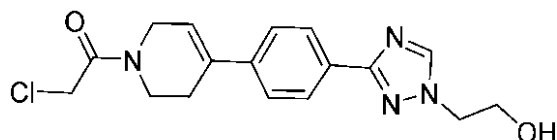
工程5: 2-クロロ-1-(4-(4-(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン: ジクロロメタン (10 mL) 中 4-(4-(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (0.3 g、1.03 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.8 mL、6.20 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル (0.2 mL、3.11 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を、0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を、水 (30 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてジクロロメタン中 5% メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ) により精製して、淡茶色の固体として 2-クロロ-1-(4-(4-(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン (150 mg、4.54 mmol、50%収率) を得た。LCMS: 331.34 [M+H]⁺。

【0310】

中間体 51

2-クロロ-1-(4-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン

【化205】

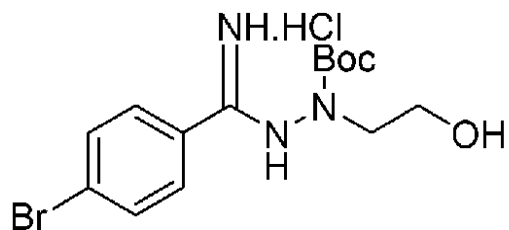


工程1: 1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル: エタノール (30 mL) 中 2-ヒドラジニルエタノール (3 g、39.47 mmol) の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (7.7 mL、33.52 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、油状液体として 1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル (5 g、28.4 mmol、72%収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.53 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H)

), 3.31–3.25 (m, 2H), 1.42–1.37 (m, 9H)。

【0311】

【化206】



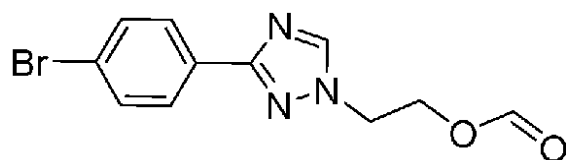
10

工程2：2-((4-ブロモフェニル)(イミノ)メチル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル塩酸塩：ピリジン(20mL)中4-ブロモベンズイミド酸エチル塩酸塩(2g、7.63mmol)の溶液に1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル(1.6mg、4.58mmol)を室温で添加し、混合物を16時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。得られたゴム状液体を、ジエチルエーテル(100mL)で粉砕して固体を得て、これを濾過し、ジエチルエーテル(50mL)で更に洗浄し、乾燥させて、ゴム状固体として2-((4-ブロモフェニル)(イミノ)メチル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル塩酸塩(1.3g、3.30mmol、44%収率)を得た。LCMS：

20

【0312】

【化207】

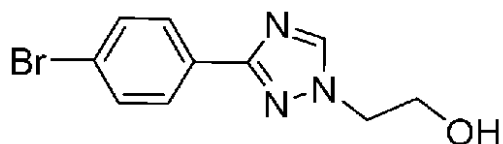


工程3：2-(3-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ギ酸エチル：2-((4-ブロモフェニル)(イミノ)メチル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル塩酸塩(0.8g、2.24mmol)にギ酸(8mL)を室温で添加し、混合物を16時間還流させた。混合物を濃縮した。残渣を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×50mL)で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、灰白色の固体として2-(3-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ギ酸エチルを得た。粗物質を、更に精製することなく、次の工程で使用した。

30

【0313】

【化208】



40

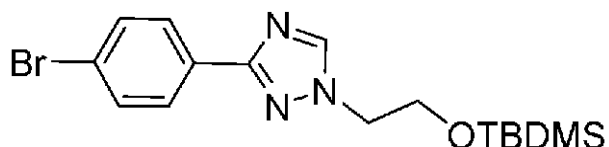
工程4：2-(3-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール：2-(3-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ギ酸エチル(0.6g、2.03mmol)に、6N HCl(8mL)を0℃で添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をエーテル(150mL)で洗浄し、乾燥させて、灰白色の固体として2-(3-(4-ブロモフェ

50

ニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エタノール (0.4 g、1.49 mmol、70% 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 5.1 Hz, 2H)。LCMS: 268.11 [M+H]⁺。

【0314】

【化209】



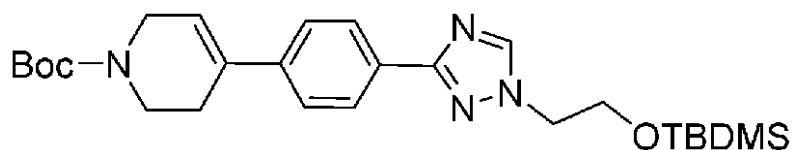
10

工程5: 3-(4-ブロモフェニル)-1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール: ジクロロメタン (20 mL) 中 2-(3-(4-ブロモフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エタノール (2 g、7.49 mmol) に、tert-ブチルクロロジメチルシラン (1.7 g、11.23 mmol)、イミダゾール (1.3 g、18.72 mmol)、及び DMA P (80 mg、0.74 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応を冷水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (2 × 20 mL) 及びブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン中 50% 酢酸エチルを使用して、カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカ) により精製して、灰白色の固体として 3-(4-ブロモフェニル)-1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール (1.8 g、4.72 mmol、64% 収率) を得た。LCMS: 382.25 [M+H]⁺。

20

【0315】

【化210】



30

工程6: 4-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル: 1, 4-ジオキサン: 水 (5: 1、60 mL) 中 3-(4-ブロモフェニル)-1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール (2 g、5.24 mmol) 及び 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)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.94 g、6.29 mmol) の攪拌脱気溶液に、炭酸ナトリウム (2.1 g、15.72 mmol) を添加した。混合物を、10 分間脱気した。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) DCM 錯体 (0.213 g、0.262 mmol) を添加した。混合物を、10 分間脱気し、その後、4 時間還流させた。混合物を、室温に冷却し、Celite パッドを通して濾過した。濾液に冷水を添加し、混合物を酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (2 × 20 mL) 及びブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤としてジクロロメタン中 4% メタノールを使用してカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカ) により精製して、灰白色の固体として 4-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.8 g、4.72 mmol、64% 収率) を得た。LCMS: 382.25 [M+H]⁺。

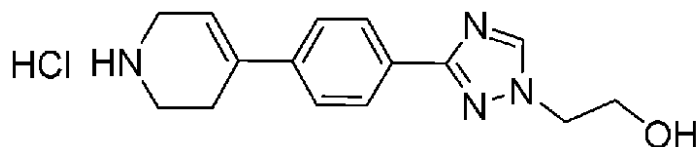
40

50

ル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.5 g、3.10 mmol、60%収率)を得た。LCMS: 484.99 [M+H]⁺。

【0316】

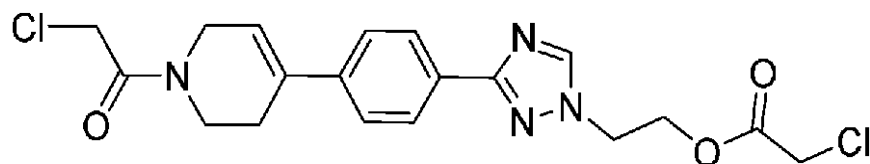
【化211】



工程7: 2-(3-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール塩酸塩: 1,4-ジオキサン(10 mL)中4-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.7 g、5.55 mmol)に、4M HCl: 1,4-ジオキサン(10 mL)を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、濃縮し、ジエチルエーテル(100 mL)で粉碎して、灰白色の固体として2-(3-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール塩酸塩(0.9 g、2.94 mmol、90%収率)を得た。LCMS: 271.18 [M+H]⁺。

【0317】

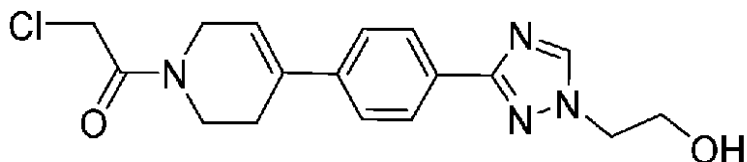
【化212】



工程8: 2-(3-(4-(1-(2-クロロアセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)2-クロロ酢酸エチル: ジクロロメタン(10 mL)中2-(3-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール塩酸塩(1 g、3.26 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(2.63 mL、19.56 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル(0.73 mL、9.08 mmol)を0℃で添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌した。混合物を、水(30 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出剤としてジクロロメタン中5%メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200 シリカ)により精製して、灰白色の固体として2-(3-(4-(1-(2-クロロアセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)2-クロロ酢酸エチル(900 mg、2.13 mmol、65%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60(s, 1H), 7.98(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55(br d, J=8.1 Hz, 2H), 6.29(br s, 1H), 4.53(s, 4H), 4.49-4.43(m, 3H), 4.38(s, 2H), 4.18(br d, J=19.1 Hz, 2H), 3.75-3.64(m, 2H), 2.62(br s, 1H)。LCMS: 423.16 [M+H]⁺。

【0318】

【化 2 1 3】



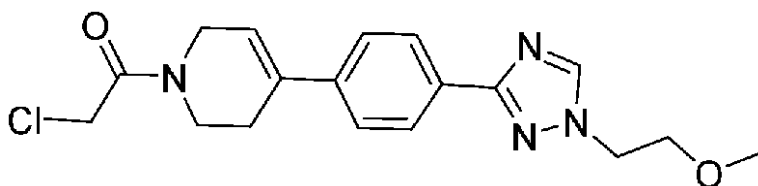
工程 9：2-クロロ-1-(4-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン：THF：MeOH：H₂O(1：1：1、15mL)の混合物中2-
 (3-(4-(1-(2-クロロアセチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-
 4-イル)フェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)2-クロロ酢酸エ
 チル(0.9g、2.13mmol)の溶液に、水酸化リチウム(268mg、6.40
 mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を、水(30mL)
 で希釈し、ジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン
 (20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出
 剤としてジクロロメタン中5%メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィー(100
 ~200シリカ)により精製して、灰白色の固体として2-クロロ-1-(4-(4-
 (1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(0.6g、1.73m
 mol、82%収率)を得た。LCMS：347.22[M+H]⁺。

【0319】

中間体 5 2

2-クロロ-1-(4-(4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-1, 2, 4-ト
 リアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エ
 タン-1-オン

【化 2 1 4】



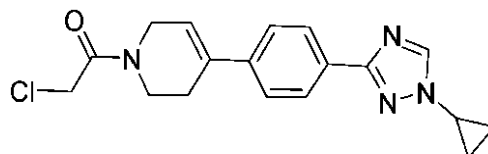
DMF(10mL)中2-(3-(4-(1-(2-クロロアセチル)-1, 2, 3,
 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-
 1-イル)2-クロロ酢酸エチル(0.4g、2.17mmol)の溶液に、水素化ナト
 リウム(260mg、10.83mmol)及びヨウ化メチル(0.2mL、3.25m
 mol)を0℃で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水(20mL)
 で希釈し、ジクロロメタン(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mL)
 で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶出
 剤としてジクロロメタン中5%メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィー(100
 ~200シリカ)により精製して、淡緑色の固体として2-クロロ-1-(4-(4-
 (1-(2-メトキシエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-
 5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(0.2g、0.55mmol、50%収率)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.52
 (s, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.59-7.50(m, 2H), 6.29(br s, 1H), 4.49-4.43(m, 2H), 4.39(t, J
 =5.1Hz, 2H), 4.18(br d, J=17.6Hz, 2H), 3.77-3.66(m, 4H), 3.25(s, 3H), 2.62(br s, 1H)。LCMS：
 361.34[M+H]⁺。

【0320】

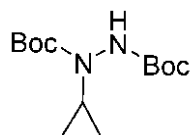
中間体53

2-クロロ-1-(4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン

【化215】



10



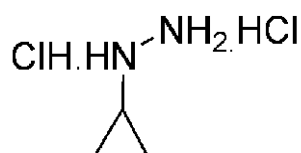
工程1：1-シクロプロピルヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル：tert-ブチル：DMF(300mL)中ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(30g、0.131mol)の攪拌溶液に、シクロプロピルボロン酸(22.6g、0.263mol)及びCu(OAc)₂(2.38g、0.013mol)を添加した。混合物を、5時間にわたって85℃に加熱した。混合物を、室温に冷却し、冷水(500mL)で希釈し、EtOAc(2×1000mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(1000mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、回転蒸発器上で濃縮した。残渣を、溶出剤として10～20% EtOAc／ヘキサンを使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(100～200シリカゲルメッシュ)により精製して、灰白色の固体として1-シクロプロピルヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(20g、収率57%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 8.98(bs, 0.7H), 8.87(bs, 0.3H), 2.82–2.74(m, 1H), 1.39–1.37(m, 18H) 0.70–0.48(m, 4H)。

20

30

【0321】

【化216】

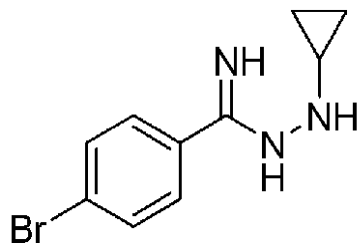


工程2：シクロプロピルヒドラジン二塩酸塩：1,4-ジオキサン(40mL)中1-シクロプロピルヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(20g、0.073mol)の攪拌溶液に、ジオキサン(200mL)中4M HClを添加した。混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を、回転蒸発器上で直接濃縮し、ジエチルエーテルで粉砕した。得られた粗物(10g、99%収率)を、更に精製することなく、次の工程で使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 8.80(bs, 6H), 2.65–2.59(m, 1H), 0.61–0.53(m, 4H)。

40

【0322】

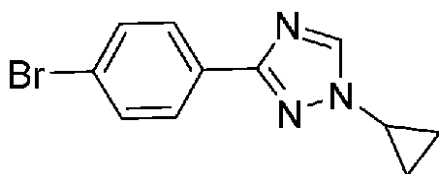
【化 2 1 7】



工程 3：4-ブロモ-N'-シクロプロピルベンズイミドヒドラジド：ピリジン（50 mL）中 4-ブロモベンズイミド酸エチル塩酸塩（5.0 g、0.022 mol）の溶液に、シクロプロピルヒドラジン二塩酸塩（3.8 g、0.026 mol）を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮してゴム状液体を得て、これをジエチルエーテルで数回粉砕して、4-ブロモ-N'-シクロプロピルベンズイミドヒドラジドを得た。この物質を、更に精製することなく、次の工程で使用した（4.4 g、80% 粗収率）。LCMS：254.06 [M+H]⁺。

【0 3 2 3】

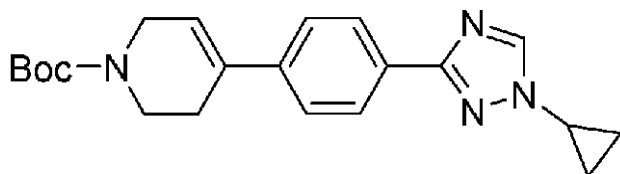
【化 2 1 8】



工程 4：3-（4-ブロモフェニル）-1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール：ギ酸（50 mL）中 4-ブロモ-N'-シクロプロピルベンズイミドヒドラジド（4.4 g、1.9 mmol）の攪拌溶液を 16 時間還流加熱した。混合物を回転蒸発器上で直接濃縮した。残渣を EtOAc（300 mL）中に溶解し、飽和 NaHCO₃（100 mL）で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤として 50～60% EtOAc／ヘキサンを使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィー（100～200 シリカゲルメッシュ）により精製して、灰白色の固体として 3-（4-ブロモフェニル）-1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール（250 mg、5% 収率）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.12（s, 1H），7.96（d, J=9.0 Hz, 2H），7.56（d, J=9.0 Hz, 2H），3.67–3.59（m, 1H），1.22–1.12（m, 4H）。LCMS：264.04 [M+H]⁺。

【0 3 2 4】

【化 2 1 9】

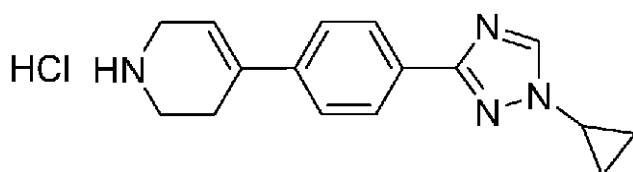


工程 5：4-（4-（1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 tert-ブチル：1,2-ジメトキシエタン：水（5：1、6 mL）中 3-（4-ブロモフェニル）-1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール（230 mg、0.871 mmol）及び 4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 tert-ブチル（322.9

mg、1.045 mmol)の撹拌脱気溶液に、 K_2CO_3 (240.3 mg、1.742 mmol)を添加した。混合物を10分間脱気した。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM錯体(71 mg、0.087 mmol)を添加した。混合物を、10分間脱気し、その後、16時間還流させた。混合物を、室温に冷却し、冷水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×40 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶出剤として60~70% EtOAc/ヘキサンを使用して、カラムクロマトグラフィー(100~200シリカ)により精製して、4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(190 mg、60%収率)を得た。 ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.12 (br s, 1H), 4.09 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.69-3.60 (m, 3H), 2.60-2.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.29-1.10 (m, 4H)。LCMS: 367.3 $[M+H]^+$ 。

【0325】

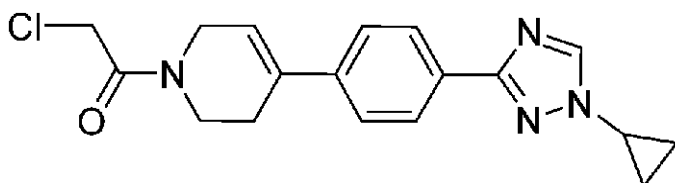
【化220】



工程6: 4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩: 1, 4-ジオキサン(1 mL)中4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(220 mg、0.601 mmol)の撹拌溶液に、1, 4-ジオキサン(3 mL)中4 M HClを添加した。混合物を、室温で1時間撹拌した。混合物を、濃縮し、ジエチルエーテル(3 mL)で粉碎して、淡黄色の固体として4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(170 mg、94%収率)を得た。 ^1H NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.26 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.28 (br s, 1H), 3.90-3.70 (m, 3H), 3.31 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 1.19-1.02 (m, 4H)。

【0326】

【化221】



工程7: 2-クロロ-1-(4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン: 0℃のジクロロメタン(5 mL)中4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(170 mg、0.562 mmol)の撹拌溶液に、トリエチルアミン(0.55 mL、3.934 mmol)、続いて、塩化クロロアセチル(190 mg、1.686

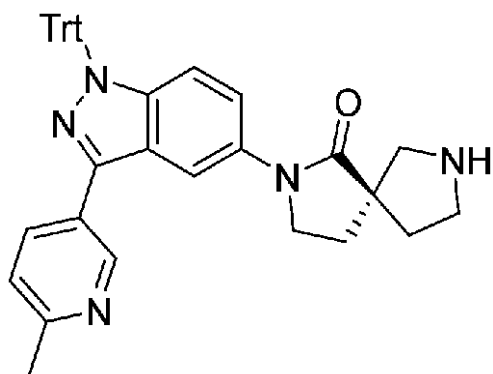
mmol) を添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌した。混合物を、水(40 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶出剤として3%メタノール/DCMを使用してフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製して、2-クロロ-1-(4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(92 mg、48%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 2H), 6.28 (br s, 1H), 4.46 (d, J=7.5 Hz, 2H), 4.25-4.13 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 1.18-1.0 (m, 4H)。LCMS: 343.2 [M+H]⁺。

【0327】

中間体54

(S)-2-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化222】



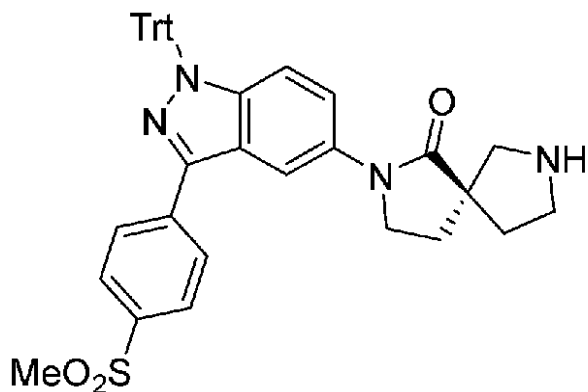
表題化合物を、工程1における(R)-7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(中間体7)及び(6-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸を使用して、中間体8について記載の手順に従って調製した。LCMS: 590.3 [M+H]⁺。

【0328】

中間体55

(S)-2-(3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化223】



10

20

30

40

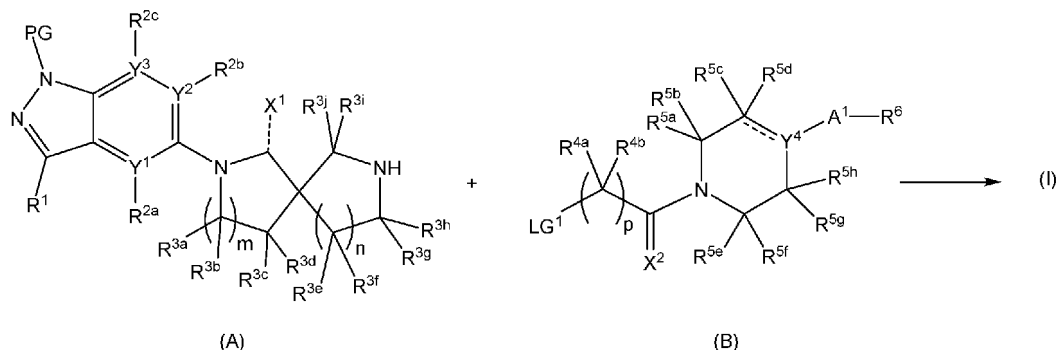
50

表題化合物を、工程 1 における (R) - 7 - (3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - カルボン酸ベンジル (中間体 7) 及び (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ボロン酸を使用して、中間体 8 について記載の手順に従って調製した。LCMS: 653.20 [M+H]⁺。

【0329】

一般手順 A: 第二級アミンのアルキル化

【化224】



10

25℃のN, N-ジメチルホルムアミド (0.1~0.5 M、DMF中の第二級アミンの初期濃度は、溶解度に基づいて0.1 M~0.5 Mと異なる) 中対応する第二級アミン (A) (1当量) の溶液に、純N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (3~6当量、過剰なN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを使用したか、又はN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンの代わりにトリメチルアミンを使用した) を添加し、その後、対応するアルキル化剤 (B) (1.0~1.1当量、好ましくは1当量のアルキル化剤を使用して、過剰アルキル化を最小限に抑えた) を一度に添加した。混合物を、室温で6~24時間攪拌した (所望の場合、混合物を50℃で加熱した)。完了次第 (LCMSにより判定)、混合物を、1) 回転蒸発器上で直接濃縮して粗混合物を得て、これを、更に精製することなく、次の工程で使用したか、又は2) シリカゲルカラム上で精製し、ジクロロメタン中メタノールで溶出するか、又はRP-C18カラム上で精製し、0.1%ギ酸の存在下で、水中アセトニトリルで溶出して、所望の式 (I) の化合物を得たかのいずれかであった。

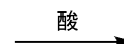
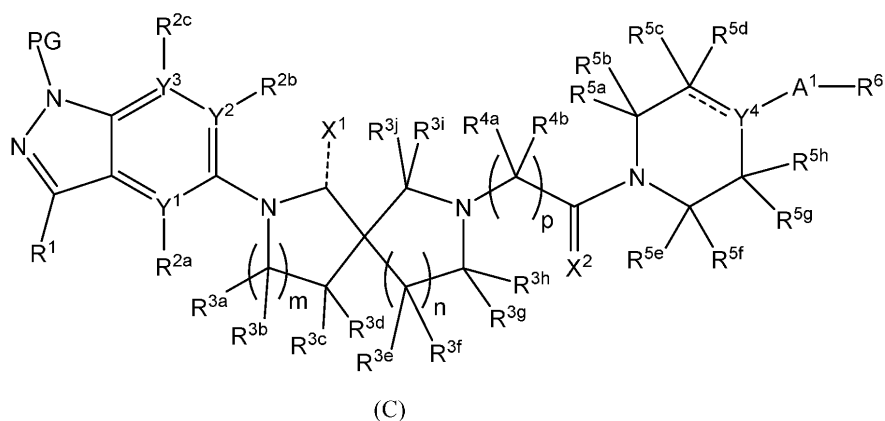
20

30

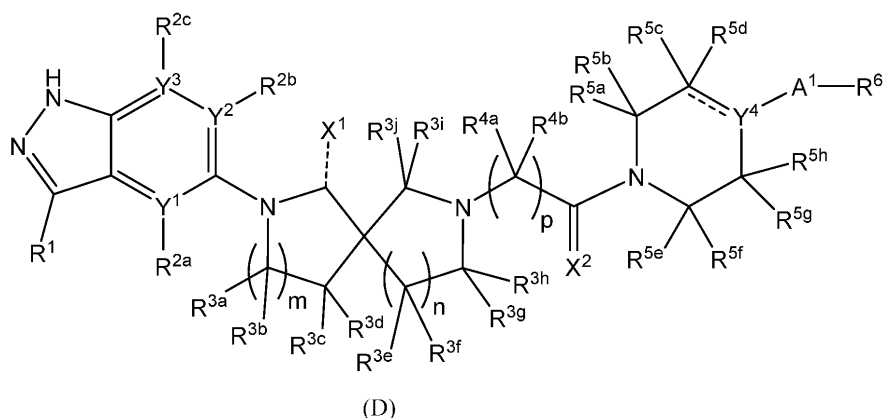
【0330】

一般手順 B: インダゾールの脱保護

【化 2 2 5】



10



20

ジクロロメタン：トリフルオロ酢酸：水（3：1：0.5、0.05又は0.5M、出発材料の溶解度に基づいて条件が異なり、ジクロロメタン／トリフルオロ酢酸の混合物をいくつかの調製物で使用した）中保護されたインダゾール（トリチル又はTHP）（C）

（1当量）の溶液を25℃で一晩撹拌した。完了次第（LCMSにより判定）、反応を飽和重碳酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（又は酢酸エチル若しくは酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合物で抽出した）。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物（D）を得た。その後、粗生成物（D）に、1）0～100%（メタノール中0～10% 7Mアンモニア）：ジクロロメタンで溶出したシリカゲルカラム上での精製、又は2）0.1%ギ酸の存在下で、0～100%アセトニトリル：水で溶出したRP-C18カラム上での精製のいずれかを行って、純粋な化合物（D）を得た（粗物質をRP-C18 HPLCカラム（又はC-18カートリッジ）上で精製した場合、化合物を、飽和重碳酸ナトリウム水溶液を使用して遊離塩基化し、ジクロロメタン、酢酸エチル、又は酢酸エチル：THF混合物のいずれかで抽出した）。

30

40

【0331】

一般手順C：塩酸塩の調製

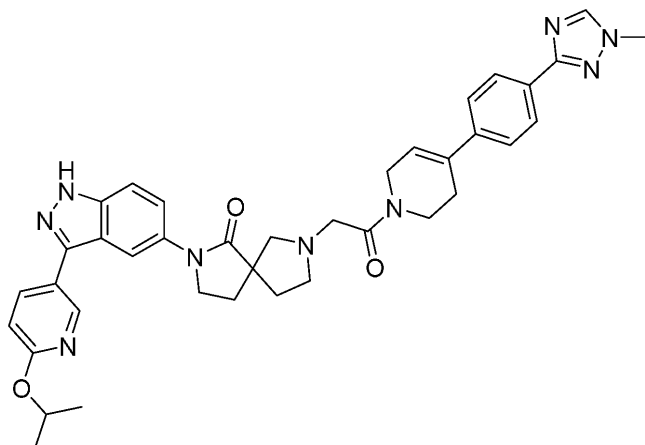
化合物（D）を好適な溶媒中に溶解し（0.1～0.5M、ジクロロメタン、メタノール、又はi-プロピルアルコール、いくつかの場合、約10%メタノールを添加した後に、塩酸を添加した）、0℃に冷却した。塩酸（1～3当量、ジエチルエーテル中2.0M）を、シリンジを用いて添加した。沈殿物を0℃で5～10分間撹拌した。過剰な溶媒（複数可）及び塩酸を、回転蒸発器を使用して0℃で除去した。生成物を乾燥させて、対応する塩酸塩を得た（塩酸塩の当量を¹H NMR分析により判定した）。

【0332】

実施例1

50

2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン
【化226】



10

表題化合物を、2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体4)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びCに従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 80℃, HCl塩) δ 13.09(s, 1H), 10.17(s, 0.5H), 8.74(dd, J=2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.22(dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.00-7.98(m, 2H), 7.74(dd, J=9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.61(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.55(d, J=8.3 Hz, 2H), 6.90(dd, J=8.6, 0.8 Hz, 1H), 6.28(s, 1H), 5.35(p, J=6.2 Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 3.93(s, 6H), 3.74-3.68(m, 3H), 3.32-3.21(m, 3H), 2.64-2.57(m, 3H), 2.33-2.22(m, 3H), 2.14-2.05(m, 1H), 1.36(d, J=6.1 Hz, 6H)。LCMS: 672.3 [M+H]⁺。

20

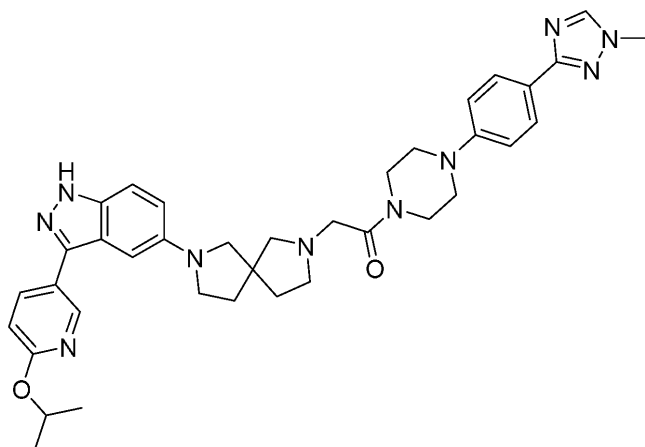
30

【0333】

実施例2

2-(7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【化 2 2 7】



10

表題化合物を、2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン(中間体3)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(中間体32)を使用して、一般手順Aに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.83(s, 1H), 8.70(d, J=2.32Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.19 20 (dd, J=8.56, 2.45Hz, 1H), 7.83(d, J=8.80Hz, 2H), 7.40(d, J=8.93Hz, 1H), 7.01(d, J=8.93Hz, 2H), 6.86(d, J=9.00Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 5.26-5.35(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72(br s, 2H), 3.59(br s, 2H), 3.31-3.36(m, 5H), 3.12-3.28(m, 5H), 2.64-2.74(m, 2H), 2.53-2.64(m, 2H), 1.90-2.06(m, 2H), 1.76-1.89(m, 2H), 1.32(d, J=6.11Hz, 6H)。LCMS: 661.40 [M+H]⁺。

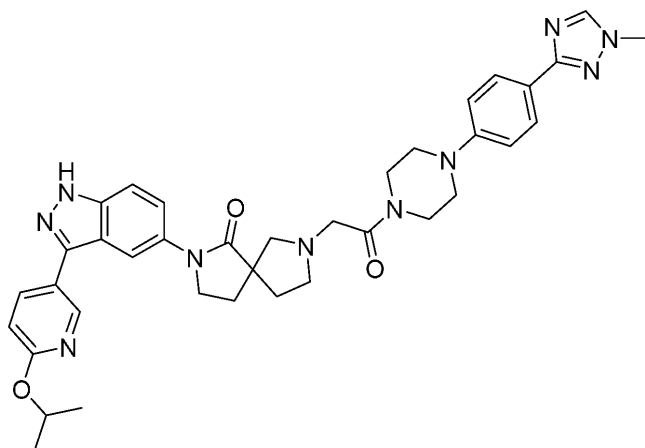
【0334】

実施例3

30

2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 2 8】



40

表題化合物を、2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体4)及 50

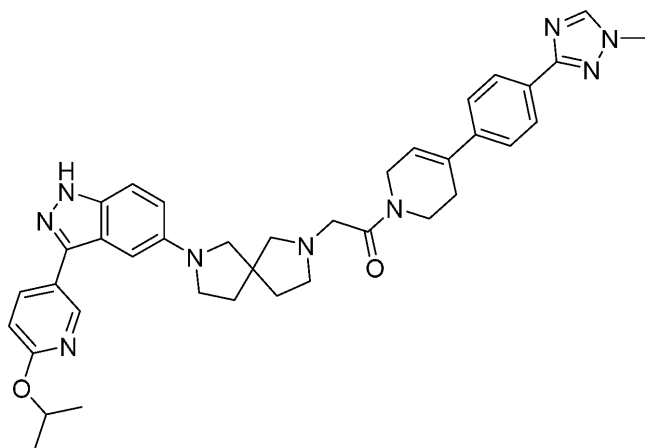
び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(中間体32)を使用して、一般手順A及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 80℃, HCl塩) δ 13.04(s, 1H), 8.72(d, J=2.5Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.20(dd, J=8.6、2.5Hz, 1H), 8.14(d, J=1.9Hz, 1H), 7.86-7.84(m, 2H), 7.74(dd, J=9.0、2.0Hz, 1H), 7.57(d, J=9.0Hz, 1H), 7.01-6.97(m, 2H), 6.88(d, J=8.5Hz, 1H), 5.39-5.30(m, 1H), 3.96-3.87(m, 4H), 3.69(br s, 4H), 3.39(s, 2H), 3.27(br s, 4H), 3.10-3.09(2H), 2.97-2.92(m, 1H), 2.85(d, J=9.0Hz, 1H), 2.74(d, J=9.0Hz, 1H), 2.63-2.57(m, 1H), 2.28-2.11(m, 2H), 1.85-1.79(m, 1H), 1.36(d, J=6.1Hz, 6H)。LCMS: 675.3 [M+H]⁺。

【0335】

実施例4

2-(7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン

【化229】



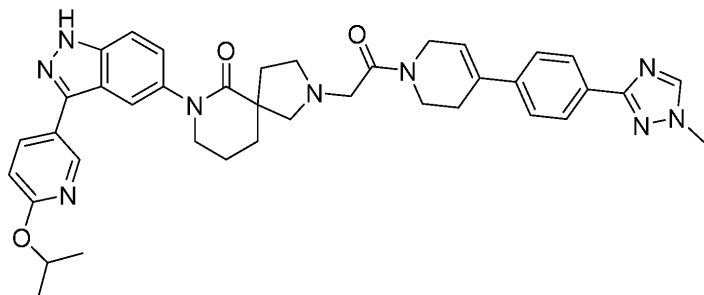
表題化合物を、2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン(中間体3)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順Aに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ 12.63(s, 1H), 8.70(d, J=2.20Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.19(dd, J=8.68, 2.32Hz, 1H), 7.94-7.99(m, 2H), 7.52(d, J=8.31Hz, 2H), 7.41(d, J=8.93Hz, 1H), 6.81-6.93(m, 3H), 6.26(br s, 1H), 5.33(五重線, J=6.17Hz, 1H), 4.09-4.36(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.76(br s, 2H), 3.26-3.43(m, 6H), 2.59-2.81(m, 6H), 1.94-2.09(m, 2H), 1.79-1.94(m, 2H), 1.34(d, J=6.12Hz, 6H)。LCMS: 658.40 [M+H]⁺。

【0336】

実施例5

7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-オン

【化230】



10

表題化合物を、7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-オン(中間体12)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順Aに従って調製した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.3(br, 1H), 8.66(s, 1H), 8.09-8.01(m, 4H), 7.70(s, 1H), 7.41-7.39(m, 2H), 7.13(t, 1H), 6.77(d, 1H), 6.10(d, 1H), 5.36-5.33(m, 1H), 4.30-4.24(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.68-3.66(m, 6H), 3.10-3.09(m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.58(m, 3H), 2.11-2.00(m, 8H), 1.38(d, 6H)。LCMS: 686.30 [M+H]⁺。

20

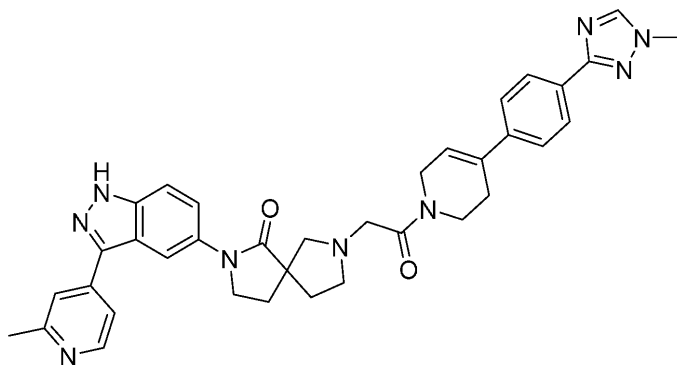
【0337】

実施例6

7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

30

【化231】



40

表題化合物を、2-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体23)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.10(br, 1H), 8.62(d, 1H), 8

50

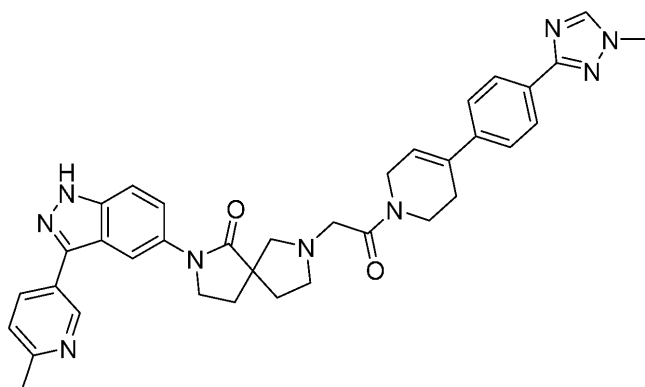
. 15-8.04 (m, 4H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 3H), 6.19 (d, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (s, br, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.30 (br, 1H), 1.95-1.93 (m, 2H)。LCMS: 628.30 [M+H]⁺。

【0338】

実施例7

7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化232】



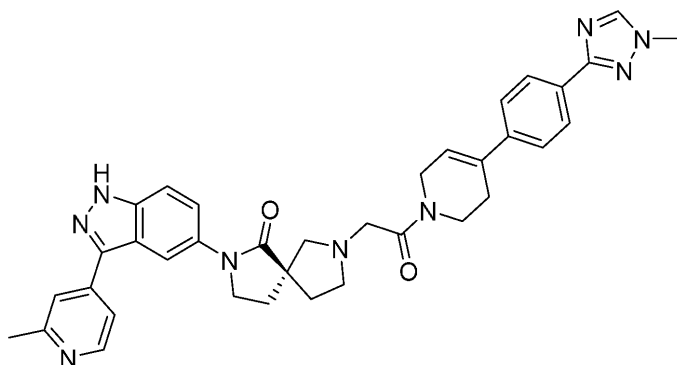
表題化合物を、2-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体24)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。LCMS: 628.30 [M+H]⁺。

【0339】

実施例8

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化233】



表題化合物を、(S)-2-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1-トリチル

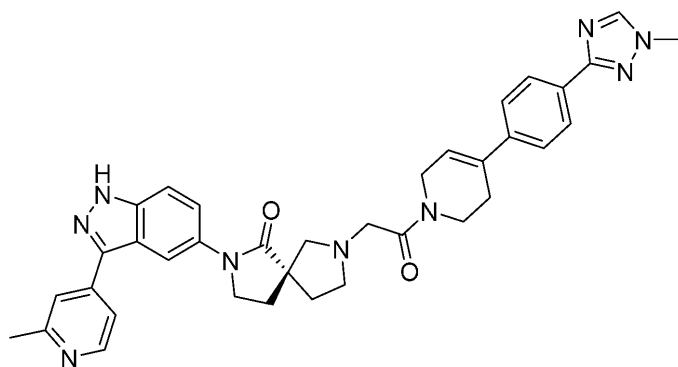
－1H－インダゾール－5－イル）－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナン－1－オン（中間体21）及び2－クロロ－1－（4－（4－（1－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）フェニル）－3，6－ジヒドロピリジン－1（2H）－イル）エタン－1－オン（中間体31）を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 11.10（br，1H），8.62（d，1H），8.15－8.04（m，4H），7.75－7.68（m，3H），7.52－7.45（m，3H），6.19（d，1H），4.30－4.27（m，2H），3.99（s，3H），3.89－3.82（m，4H），3.55－3.54（m，2H），3.20－3.10（m，2H），2.91－2.80（m，2H），2.67（s，3H），2.60（s，br，1H），2.40－2.38（m，2H），2.30（br，1H），1.95－1.93（m，2H）。LCMS：628.30〔M+H〕⁺。

【0340】

実施例9

（R）－7－（2－（4－（4－（1－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）フェニル）－3，6－ジヒドロピリジン－1（2H）－イル）－2－オキシエチル）－2－（3－（2－メチルピリジン－4－イル）－1H－インダゾール－5－イル）－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナン－1－オン

【化234】



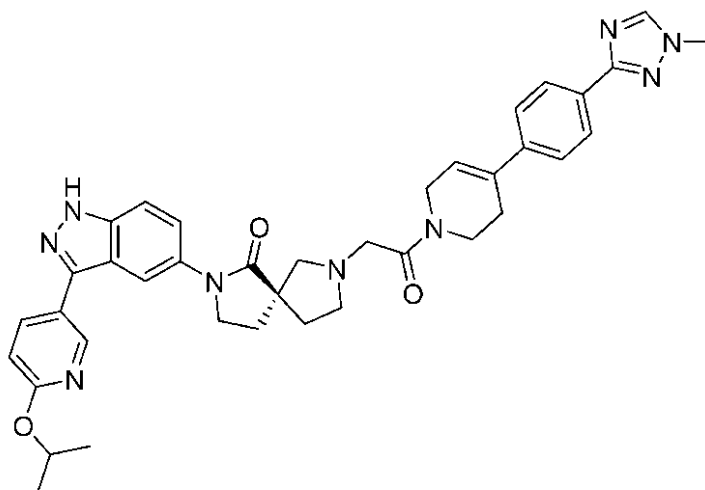
表題化合物を、（R）－2－（3－（2－メチルピリジン－4－イル）－1－トリチル－1H－インダゾール－5－イル）－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナン－1－オン（中間体22）及び2－クロロ－1－（4－（4－（1－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）フェニル）－3，6－ジヒドロピリジン－1（2H）－イル）エタン－1－オン（中間体31）を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。LCMS：628.30〔M+H〕⁺。

【0341】

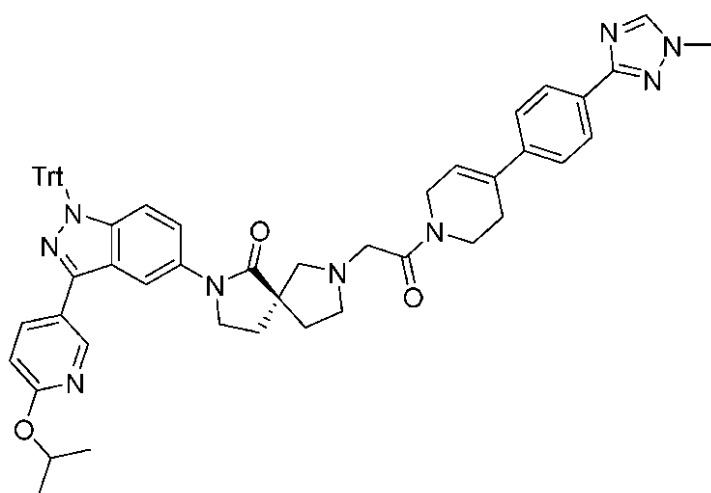
実施例10

（S）－2－（3－（6－イソプロポキシピリジン－3－イル）－1H－インダゾール－5－イル）－7－（2－（4－（4－（1－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）フェニル）－3，6－ジヒドロピリジン－1（2H）－イル）－2－オキシエチル）－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナン－1－オン

【化 2 3 5】



10



20

工程 1 : (S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン : DMF 中 (S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン (中間体 5) (5 g、7. 898 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (8. 16 mL、47. 393 mmol)、続いて、2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン (中間体 31) (2. 49 g、7. 898 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応完了後、混合物を冷水 (250 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×250 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (500 mL) 及びブライン (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をコンビカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として (S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン (5 g、5. 47 mmol、70% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 65 (d, J=1. 6 Hz, 1H), 8. 50 (s, 1H), 8. 22 (s, 1H), 8. 06 (dd, J=8. 8, 2. 8 Hz, 1H), 7. 95-7. 93 (m, 2H), 7. 5

30

40

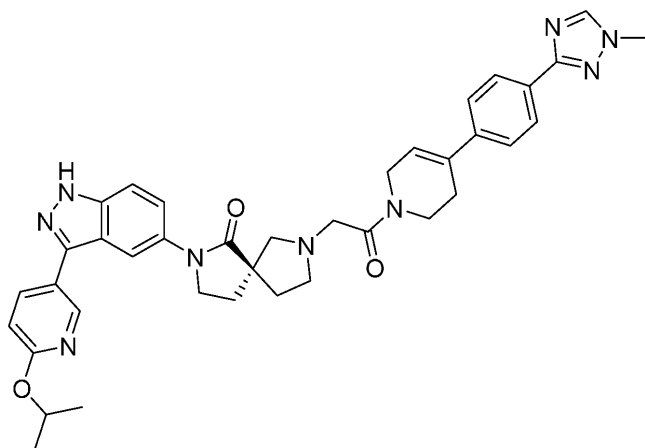
50

4-7.52 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 9H), 7.22-7.20 (m, 6H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.31-4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84-3.65 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 4H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.4 Hz, 6H)。LCMS: 914.52 [M+H]⁺。

【0342】

【化236】

10



20

工程2: (S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン: DCM (170 mL) 中 (S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン (5 g, 5.47 mmol) の攪拌溶液に、TFA (100 mL) を0℃で添加した。5分間、混合物を室温に緩徐に加温し、その後、室温で3時間攪拌した。反応を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をコンビカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色の固体として (S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン (2.64 g, 3.9 mmol, 73%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 3H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 5H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 4H), 2.22-2.08 (m, 3H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.4 Hz, 6H)。LCMS: 672.47 [M+H]⁺。

30

40

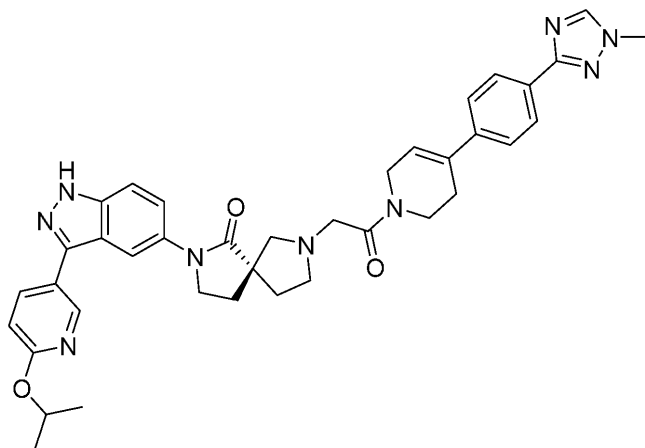
50

【0343】

実施例11

(R)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキシエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化237】



10

20

表題化合物を、(R)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.4–10.3 (br, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.15–8.02 (m, 5H), 7.79 (m, 1H), 7.51–7.44 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.41–5.38 (m, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90–3.87 (m, 5H), 3.66 (m, 3H), 2.99–2.90 (m, 2H), 2.67–2.61 (m, 2H), 2.46–2.41 (m, 2H), 2.39–2.28 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.42 (d, 6H)。LCMS: 672.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

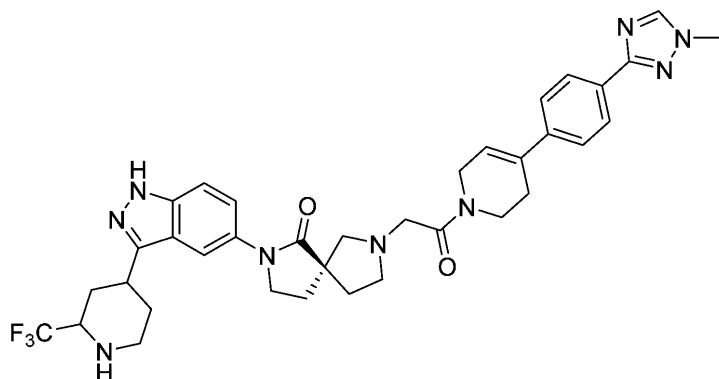
30

【0344】

実施例12

(5S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキシエチル)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化238】



40

50

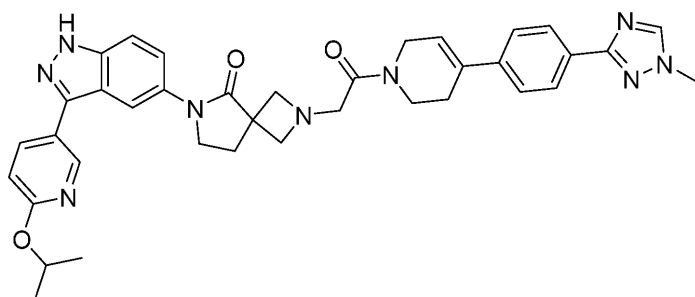
表題化合物を、(5S)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体10)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順Aに従って調製した。LCMS: 688.30 [M+H]⁺。

【0345】

実施例13

6-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

【化239】



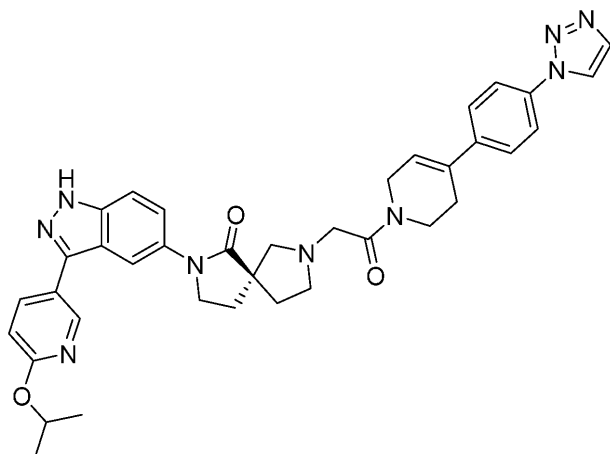
表題化合物を、6-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン(中間体13)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順Aに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.30(br, 1H), 8.73(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.23-8.21(dd, 1H), 8.16(s, 1H), 7.97(d, 2H), 7.73(d, 1H), 7.56-7.54(m, 2H), 6.90(d, 1H), 6.28(s, 1H), 6.35-6.32(m, 1H), 4.19(s, 2H), 4.10(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.92-3.888(m, 2H), 3.68-3.65(m, 2H), 3.44-3.36(m, 3H), 3.36-3.32(m, 4H), 2.61(s, 2H), 1.35(d, 6H)。LCMS: 658.30 [M+H]⁺。

【0346】

実施例14

(S)-7-(2-(4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 4 0】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び1-(4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-クロロエタノン(中間体37)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-HCl塩) δ 13.30-13.2 (br, 1H), 10.60 (br, 0.6H), 10.30 (br, 0.4H), 8.87 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.35 (br, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.22 (br, 2H), 4.10 (br, 2H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.77 (br, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 2.51 (br, 1H), 2.50 (br, 1H), 2.40-2.210 (m, 4H), 1.34 (d, 6H)。LCMS: 658.30 [M+H]⁺。

20

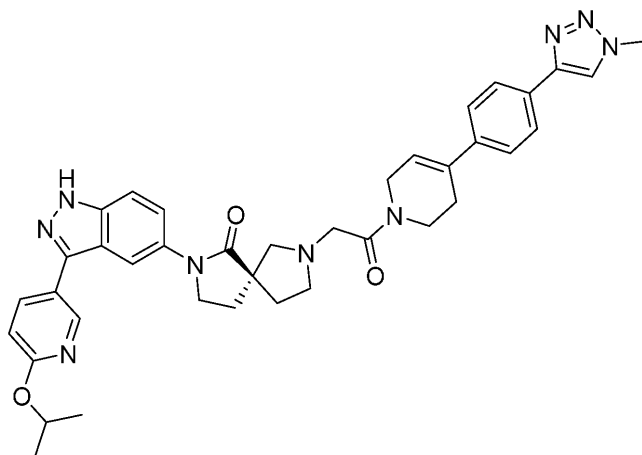
【0347】

実施例15

30

(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキシエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 4 1】



40

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-

50

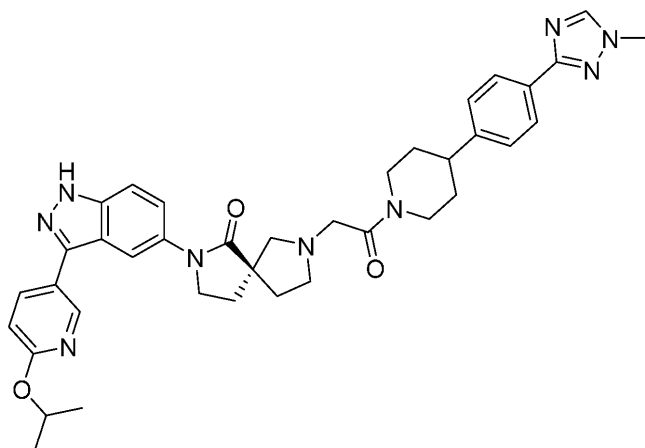
1-オン（中間体5）及び2-クロロ-1-（4-（4-（1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）フェニル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）エタノン（中間体38）を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆-HCl塩）δ 13.30（br, 1H）, 10.60（br, 0.6H）, 10.40（br, 0.4H）, 8.75（s, 1H）, 8.54（d, 1H）, 8.24-8.20（m, 2H）, 7.85-7.82（m, 3H）, 7.65-7.54（m, 3H）, 6.92（dd, 1H）, 6.29（s, 1H）, 5.34-5.31（m, 1H）, 4.65-4.50（m, 2H）, 4.10（s, 1H）, 4.09（s, 3H）, 4.09-3.90（m, 2H）, 3.80-3.70（m, 2H）, 3.61-3.60（m, 1H）, 3.45-3.35（m, 2H）, 2.60（s, 1H）, 2.50-2.20（m, 4H）, 1.35（dd, 6H）、LCMS：672.30 [M+H]⁺。

【0348】

実施例16

（S）-2-（3-（6-イソプロポキシピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-5-イル）-7-（2-（4-（4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）ピペリジン-1-イル）-2-オキソエチル）-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化242】



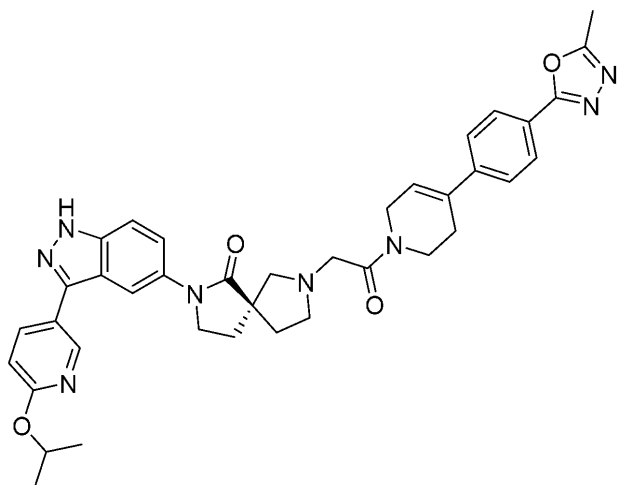
表題化合物を、（S）-2-（3-（6-イソプロポキシピリジン-3-イル）-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル）-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン（中間体5）及び2-クロロ-1-（4-（4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）フェニル）ピペリジン-1-イル）エタノン（中間体33）を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。LCMS：674.40 [M+H]⁺。

【0349】

実施例17

（S）-2-（3-（6-イソプロポキシピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-5-イル）-7-（2-（4-（4-（5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）フェニル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）-2-オキソエチル）-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 4 3】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(中間体36)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆-HCl塩) δ 13.35(br, 1H), 10.50(br, 0.6H), 10.25(br, 0.4H), 8.75(s, 1H), 8.24-8.20(m, 2H), 7.99-7.96(m, 2H), 7.73-7.62(m, 4H), 6.91(dd, 1H), 6.41(s, 1H), 5.34-5.32(m, 1H), 4.65-4.50(m, 2H), 4.23-4.10(m, 5H), 3.79-3.78(m, 2H), 3.61-3.60(m, 1H), 3.45-3.35(m, 2H), 2.60(s, 1H), 2.55(s, 3H), 2.50-2.40(m, 4H), 1.35(dd, 6H)。LCMS: 673.30 [M+H]⁺。

20

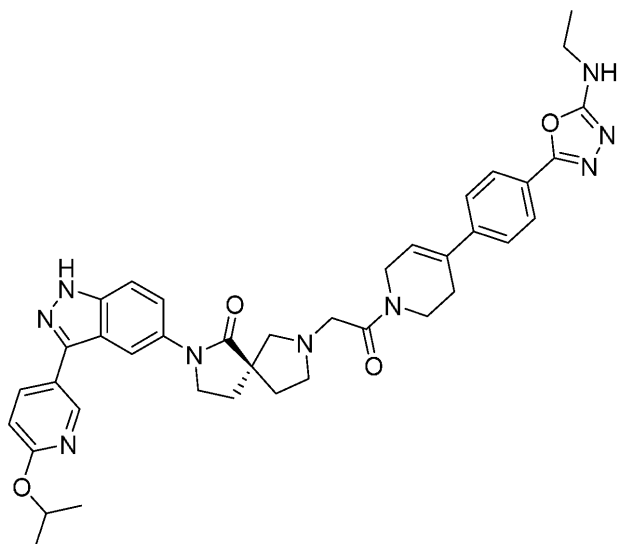
【0350】

実施例18

30

(S)-7-(2-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 4 4】



40

50

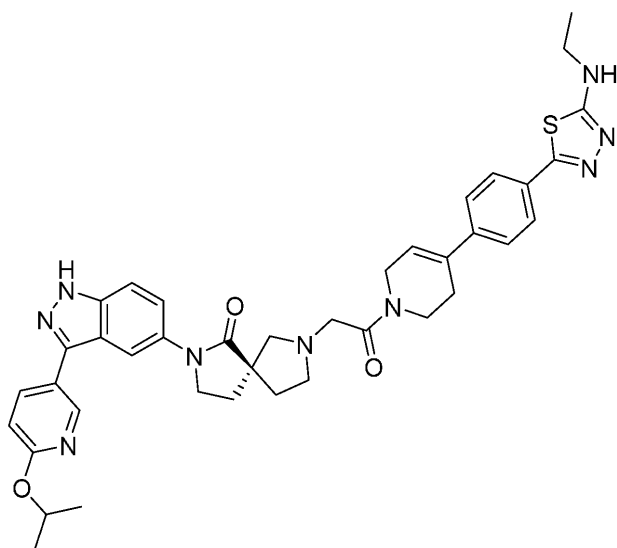
表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(中間体35)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。LCMS: 702.30 [M+H]⁺。

【0351】

実施例19

(S)-7-(2-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化245】



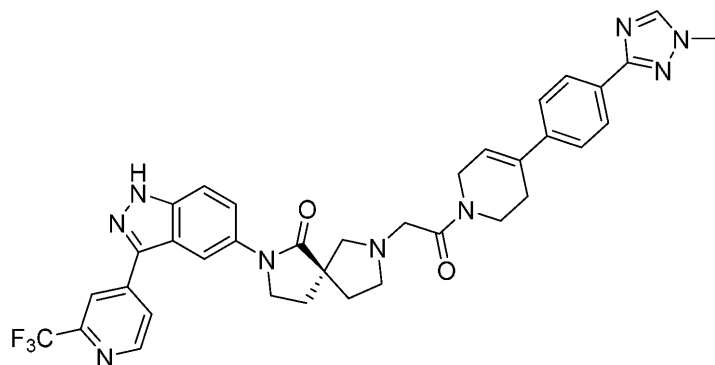
表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(4-(5-(エチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(中間体34)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。LCMS: 718.30 [M+H]⁺。

【0352】

実施例20

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 4 6】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体9)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆-HCl塩) δ 14.0 (br, 1H), 10.60 (br, 0.6H), 10.40 (br, 0.4H), 8.90 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36-8.31 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.21 (br, 2H), 4.14 (br, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 3H), 3.61-3.60 (br, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.70 (br, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.40-2.10 (m, 4H)。LCMS: 682.30 [M+H]⁺。

20

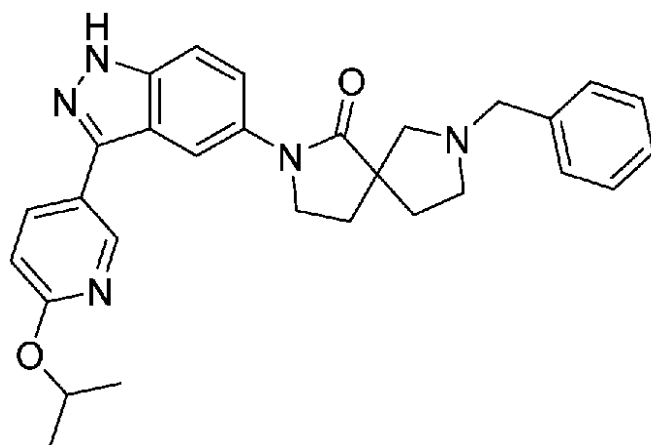
【0353】

実施例21

7-ベンジル-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

30

【化 2 4 7】



40

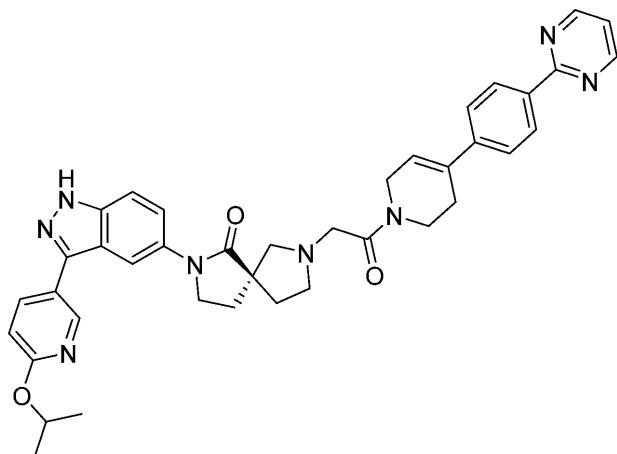
表題化合物を、2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体4)及び(ブロモメチル)ベンゼンを使用して、一般手順Aに従って調製した。LCMS: 482.20 [M+H]⁺。

【0354】

実施例22

50

(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-オキソ-2-(4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン
【化248】



10

25℃のDMF(2.403mL)中(S)-2-(7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)酢酸(中間体11)(0.2g、0.240mmol)及び2-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン塩酸塩(中間体44)(0.057g、0.240mmol)の混合物に、純N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.126mL、0.721mmol)を添加し、その後、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(HATU)(0.085g、0.360mmol)を添加した。混合物を、室温で一晩攪拌した。完了次第(LCMSによる)、溶媒を回転蒸発器上で除去して粗物質を得て、これをRP C18 Lunaカラム上で直接精製し、0.1%ギ酸の存在下で、0~50%アセトニトリル/水で溶出した。画分をプールし、濃縮して、ギ酸塩を得た。この塩を、ジクロロメタン(0.1M)中に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に、2M HCl(3当量、エーテル中2.0M)を添加した。混合物を、回転蒸発器上で濃縮し、乾燥させて、塩酸塩として表題化合物(0.15g、93%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆-HCl塩)δ 13.30(br, 1H), 10.50(br, 0.6H), 10.40(br, 0.4H), 8.91(d, 2H), 8.75(s, 1H), 8.40(dd, 2H), 8.24-8.20(m, 2H), 7.73(m, 1H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.46-7.44(m, 1H), 6.92(dd, 1H), 6.40(br, 1H), 5.34-5.32(m, 1H), 4.60-4.50(m, 2H), 4.23(br, 1H), 4.15(br, 1H), 4.10-3.99(m, 2H), 3.78(br, 3H), 3.40-3.30(m, 2H), 2.70(br, 1H), 2.59(br, 1H), 2.34-2.20(m, 4H), 1.34(d, 6H)。CMS: 669.30 [M+H]⁺。

20

30

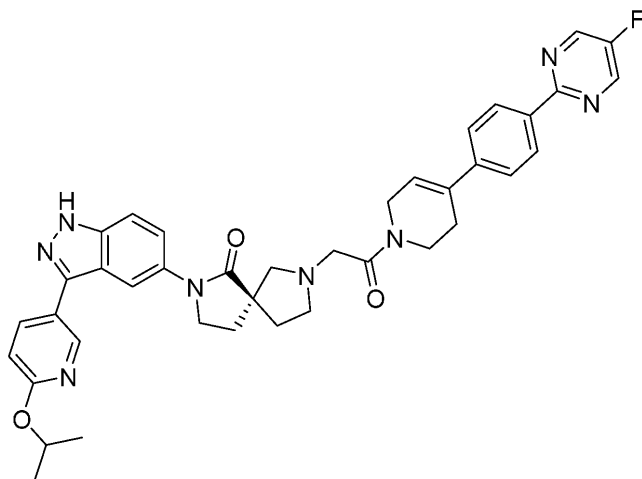
40

【0355】

実施例23

(S)-7-(2-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 4 9】



10

表題化合物を、(S)-2-(7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)酢酸(中間体11)及び5-フルオロ-2-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン塩酸塩(中間体45)を使用して、実施例22について記載の手順に従って調製した。LCMS: 687.30 [M+H]⁺。

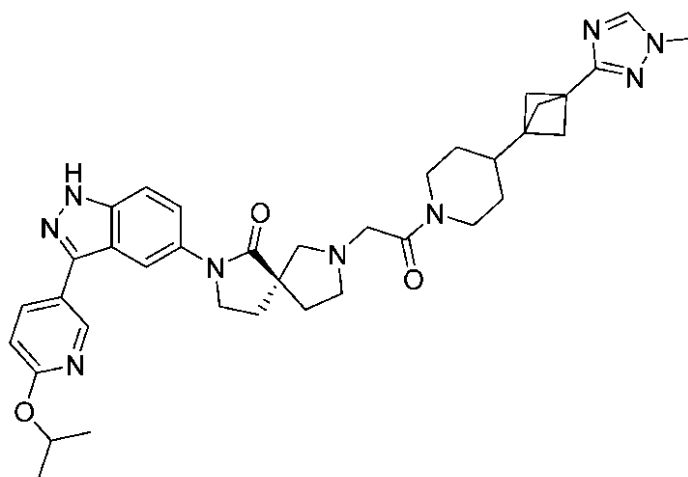
20

【0356】

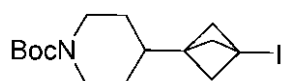
実施例24

(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(3-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 5 0】



30



40

工程1: 4-(3-ヨードビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: -50℃のプロペラン(Et₂O中0.23M、85 mL、19.44 mmol、0.23M)及び4-ヨードピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.5 g、17.68 mmol)の溶液を、シリンジポンプを使用して、メチルリチウム(Et₂O中1.6M、12.15 mL、19.44 mmol)で処理

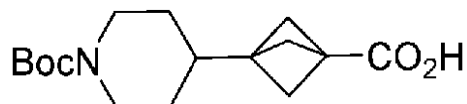
50

した。添加が完了した後、混合物を、徐々に室温に加温し、一晩反応させた。23時間後、反応物を -40°C に冷却し、 MeOH (20 mL) で処理した。その後、混合物を 0°C に加温し、冷 H_2O (150 mL) に添加した。水層を、 Et_2O (3回) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、薄黄色／オレンジ色の油 (2.15 g、89%粗収率) を得て、これを静置させて固化させた。粗ヨウ化物を、更に精製することなく、その後の反応で使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (s, 2H), 2.63 (t, $J=12.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.61–1.49 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.14–1.03 (m, 2H)。

【0357】

10

【化251】



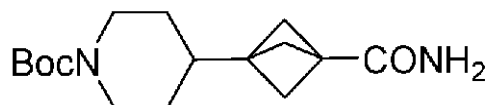
工程2：3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸： THF (16.70 mL) 中4-(3-ヨードビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.26 g、3.34 mmol) の溶液を -78°C に冷却し、tert-ブチルリチウム (Et_2O 中1.7 M、4.13 mL、7.01 mmol) で液滴処理した。 -78°C で30分後、混合物を CO_2 で5分間処理し、その後、室温に加温した。室温で20分後、反応を H_2O でクエンチした。酢酸エチルを添加し、有機層を分離した。水層を氷浴中で冷却し、1 M HCl 水溶液で慎重に酸性化し、 DCM (3回) で抽出した。酸性化後、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、黄色の油として所望の化合物 (0.90 g、91%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (br s, 2H), 2.68–2.59 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.60–1.48 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.11–1.02 (m, 2H)。LCMS: 196.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0358】

20

【化252】

30

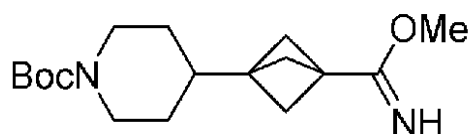


工程3：4-(3-カルバモイルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル： DMF (22.57 mL) 中3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸 (1 g、3.39 mmol) の溶液を、 DIPEA (2.54 mL、14.56 mmol) 及び HATU (1.931 g、5.08 mmol) で処理した。20分後、固体塩化アンモニウム (0.362 g、6.77 mmol) を添加し、混合物を室温で攪拌した。3時間後、水を添加し、混合物を DCM (3回) で抽出した。合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として所望の生成物 (299.0 mg、30%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.50 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.14 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.61–1.45 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.12–1.02 (m, 2H)。LCMS: 195.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0359】

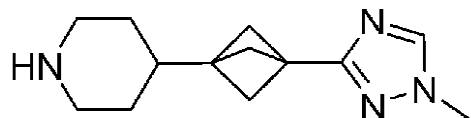
【化 2 5 3】



工程 4：4-(3-(イミノ(メトキシ)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：4-(3-カルバモイルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.510 mmol) の溶液を、室温のテトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム (83 mg、0.560 mmol) で処理した。反応物を 65℃ に加熱した。45 分後、¹H NMR 分析により、反応が約 50% 完了したように見えた (出発アミドの消失により認められる)。テトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム (0.5 当量、83 mg、0.560 mmol) を更に添加した。室温で 30 分間攪拌した後、混合物を真空内で濃縮して、黄色の油として粗生成物を得た。粗イミド酸塩をその後の反応に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.62 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.61–1.49 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.07 (qd, J = 12.7, 4.1 Hz, 2H)。

【0360】

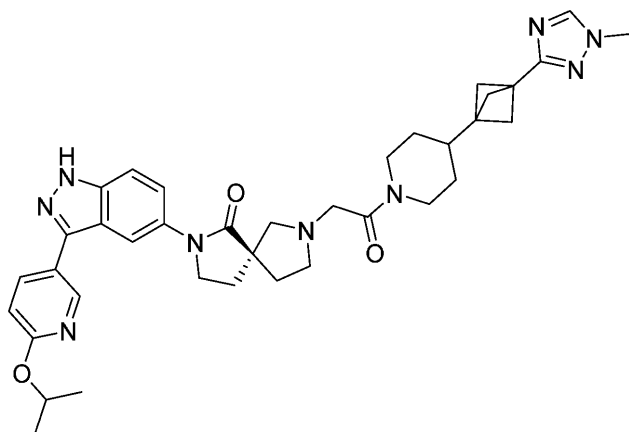
【化 2 5 4】



工程 5：4-(3-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン：0℃ のピリジン (2.55 mL) 中 4-(3-(イミノ(メトキシ)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.157 g、0.510 mmol) の溶液を、1-メチルヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル (0.083 mL、0.561 mmol) で処理し、混合物を室温に加温した。75 分後、¹H NMR 分析により、出発イミド酸塩が消費されたことが明らかになった。混合物を真空内で濃縮して、茶色の油を得た。ギ酸 (2.55 mL) を粗生成物に添加し、混合物を 105℃ (外部温度) に加熱した。90 分後、混合物を真空内で濃縮した。粗生成物を、RP-C18 カラム (H₂O : CH₃CN、0.1% ギ酸) 上で精製し、その後、HCl (Et₂O 中 2M) と塩交換して、白色の固体として HCl 塩としての生成物 (41 mg、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43–3.39 (m, 2H), 2.98 (td, J = 13.0, 3.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.92–1.87 (m, 2H), 1.80 (tt, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 1.47–1.36 (m, 2H)。LCMS : 233.10 [M+H]⁺。

【0361】

【化 2 5 5】



10

工程 6：(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(3-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン：表題化合物を、工程 5 の (S)-2-(7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)酢酸 (中間体 11) 及び 4-(3-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジンを使用して、実施例 22 について記載の手順に従って調製した。LCMS：664.40 [M+H]⁺。

20

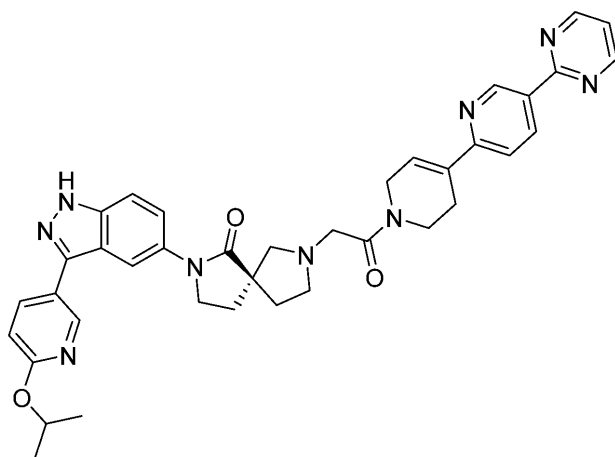
【0362】

実施例 25

(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-オキソ-2-(5-(ピリミジン-2-イル)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'-(2'H)-イル)エチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

30

【化 2 5 6】



40

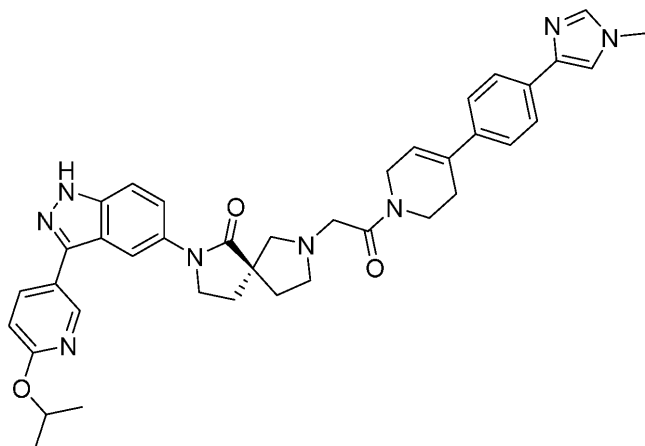
表題化合物を、(S)-2-(7-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)酢酸 (中間体 11) 及び 5-(ピリミジン-2-イル)-1',2',3',6'-テトラヒドロ-2,4'-ビピリジン塩酸塩 (中間体 43) を使用して、実施例 22 について記載の手順に従って調製した。LCMS：670.30 [M+H]⁺。

【0363】

50

実施例 26

(S)-2-(3-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-1H-indazol-5-yl)-7-(2-(4-(4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-oxoethyl)-2,7-giazaspiro[4.4]nonan-1-one
【化257】



10

表題化合物を、(S)-2-(7-(3-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-1H-indazol-5-yl)-6-oxo-2,7-giazaspiro[4.4]nonan-2-yl)酢酸(中間体11)及び4-(4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine二塩酸塩(中間体46)を使用して、実施例22について記載の手順に従って調製した。LCMS: 671.40 [M+H]⁺。

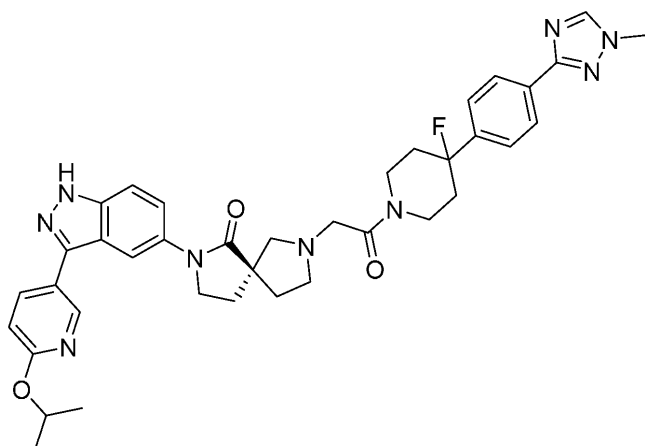
20

【0364】

実施例 27

((S)-7-(2-(4-fluoro-4-(4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl)-2-(3-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-1H-indazol-5-yl)-2,7-giazaspiro[4.4]nonan-1-one
【化258】

30



40

表題化合物を、(S)-2-(7-(3-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-1H-indazol-5-yl)-6-oxo-2,7-giazaspiro[4.4]nonan-2-yl)酢酸(中間体11)4-fluoro-4-(4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)piperidine塩酸塩(中間体47)を使用して、実施例22について記載の手順に従って調製した。LCMS: 692.30 [M+H]⁺

50

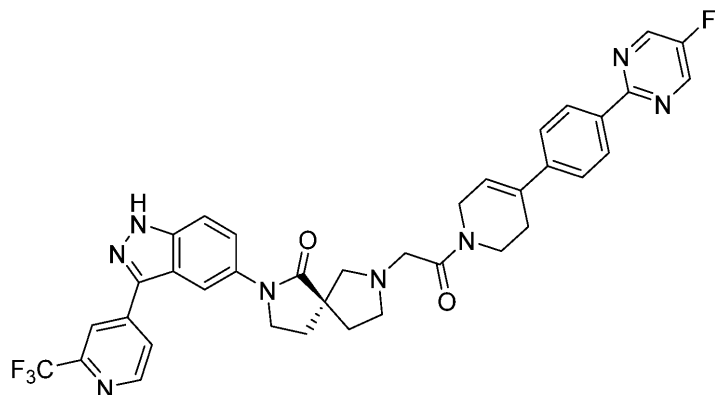
] +。

【0365】

実施例28

(S)-7-(2-(4-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化259】



10

20

表題化合物を、(S)-2-(6-オキソ-7-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)酢酸及び5-フルオロ-2-(4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン塩酸塩(中間体45)を使用して、実施例22について記載の手順に従って調製した。LCMS: 697.20 [M+H]⁺。

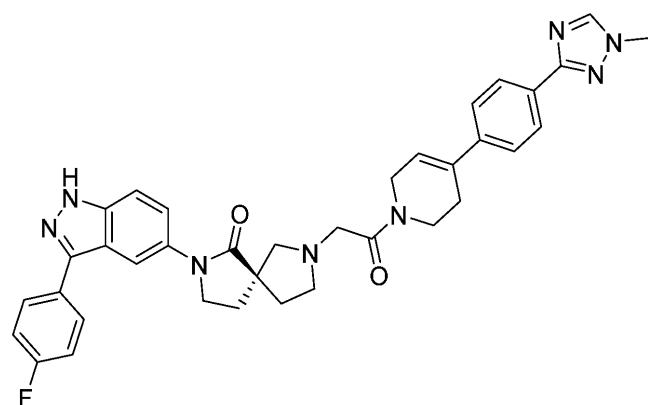
【0366】

実施例29

(S)-2-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

30

【化260】



40

表題化合物を、(S)-2-(3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体8)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-HCl塩) δ 13.35 (br, 1H), 10.

50

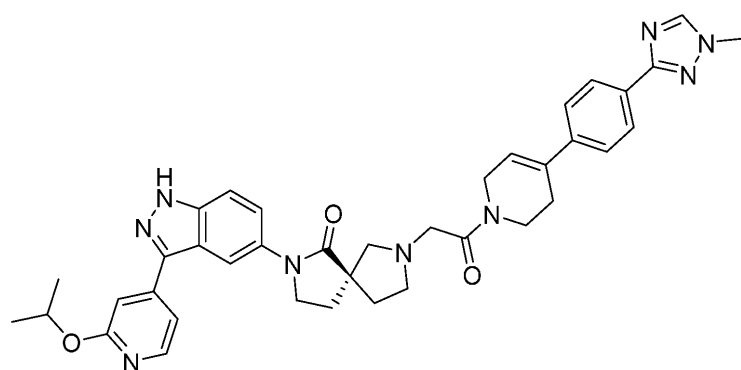
5.0 (br, 0.6H), 10.30 (br, 0.4H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02–7.97 (m, 4H), 7.76–7.63 (m, 1H), 7.58–7.54 (m, 3H), 7.40–7.35 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.64–4.63 (m, 2H), 4.21 (br, 2H), 4.14 (br, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78–3.77 (m, 3H), 3.61–3.60 (br, 1H), 3.41–3.40 (m, 2H), 2.73 (br, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.40–2.10 (m, 4H)。LCMS: 631.30 [M+H]⁺。

【0367】

実施例30

(S)-2-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキシエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化261】



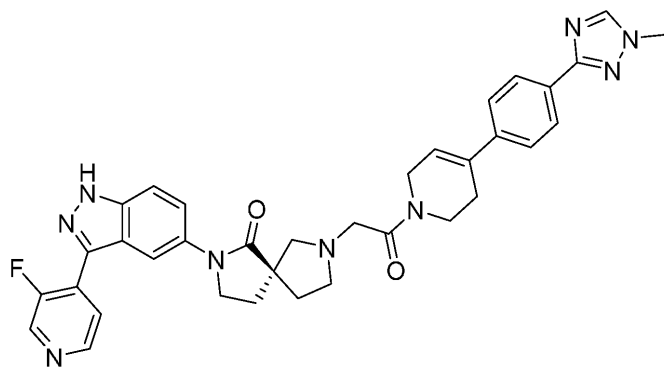
表題化合物を、(S)-2-(3-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体15)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆-HCl塩) δ 13.70 (br, 1H), 10.55 (br, 0.6H), 10.40 (br, 0.4H), 8.54 (s, 1H), 8.30–8.26 (m, 2H), 8.00–7.97 (m, 2H), 7.77–7.68 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 3H), 7.24–7.23 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.35–5.33 (m, 1H), 4.70–4.60 (m, 2H), 4.21 (br, 2H), 4.13 (br, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80–3.77 (m, 2H), 3.61–3.60 (br, 1H), 3.45–3.30 (m, 2H), 2.70 (br, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.40–2.10 (m, 4H), 1.35 (dd, 6H)。LCMS: 672.30 [M+H]⁺。

【0368】

実施例31

(S)-2-(3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキシエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 6 2】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体14)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。¹H

NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.10 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 3H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.53-7.46 (m, 3H), 6.19-6.14 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.98-2.61 (m, 4H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H)。LCMS 632.30 [M+H]⁺。

20

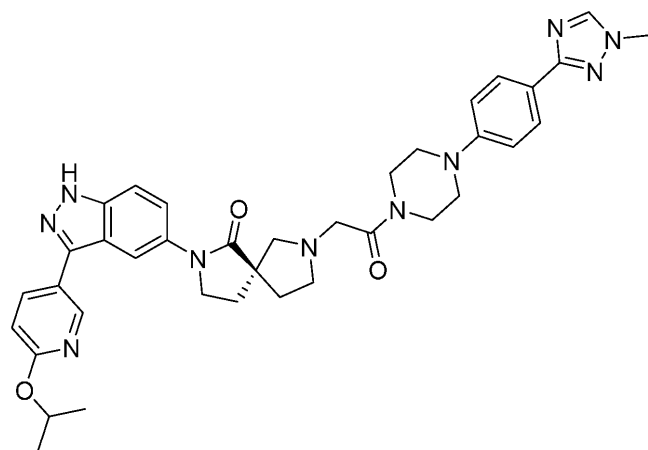
【0369】

実施例32

(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

30

【化 2 6 3】



40

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(中間体32)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆-HCl塩) δ 13.30 (s, 1H), 10.80 (br

50

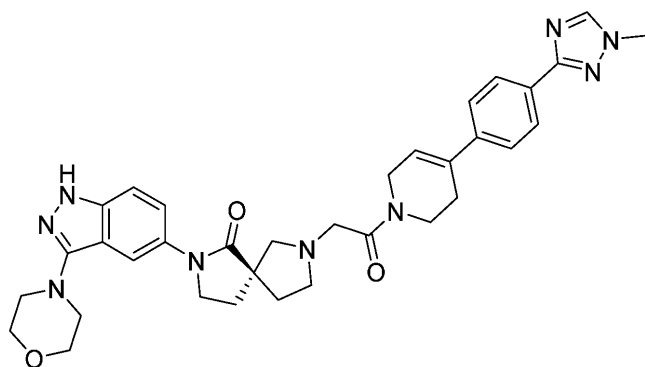
, 0.6H), 10.40 (br, 0.4H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.22 (dd, 2H), 7.96–7.93 (m, 2H), 7.65–7.62 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.35–5.20 (m, 1H), 4.60–4.59 (m, 2H), 4.05–3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.70 (br, 2H), 3.57–3.56 (m, 2H), 3.47–3.33 (m, 7H), 2.45–2.33 (m, 2H), 2.29–2.16 (m, 2H), 1.34 (dd, 6H)。LCMS: 675.40 [M+H]⁺。

【0370】

実施例33

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキシエチル)-2-(3-モルホリノ-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化264】



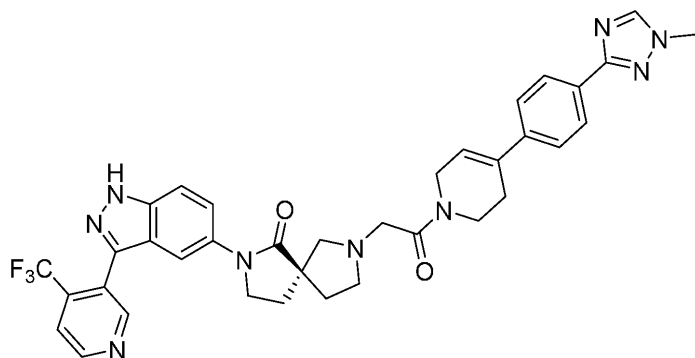
表題化合物を、(S)-2-(3-モルホリノ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体17)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆-HCl塩) δ 12.30 (s, 1H), 10.60 (br, 0.6H), 10.30 (br, 0.4H), 8.57 (s, 1H), 8.00–7.97 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.64–7.54 (m, 3H), 7.42–7.39 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.62–4.61 (m, 2H), 4.20 (br, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.93–3.90 (m, 2H), 3.89–3.80 (m, 7H), 3.60 (br, 1H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.30–3.29 (m, 5H), 2.67 (br, 1H), 2.57 (br, 1H), 2.40–2.32 (m, 4H)。LCMS 622.30 [M+H]⁺。

【0371】

実施例34

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキシエチル)-2-(3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 6 5】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体16)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。LCMS 682.30 [M+H]⁺。

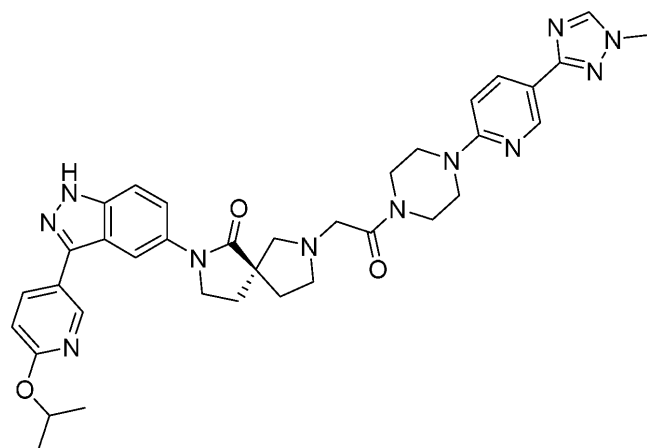
【0372】

実施例35

20

(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 6 6】



30

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(中間体49)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.72 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 5.36-5.29 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 5H), 3.68-3.58 (m, 8H), 3.38 (br s, 2H), 2.93 (br s, 1H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.6

40

50

7-2.64 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。LCMS: 675.43 [M+H]⁺。

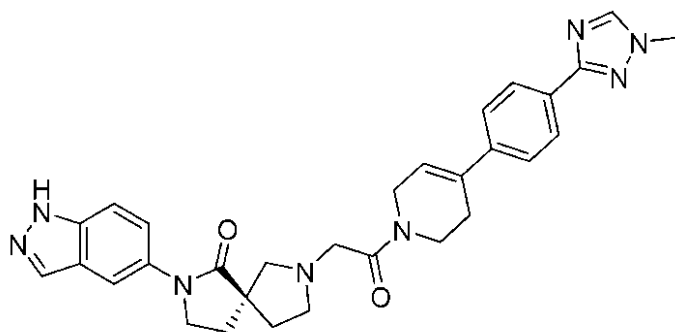
【0373】

実施例36

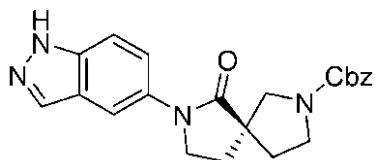
(S)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化267】

10



20

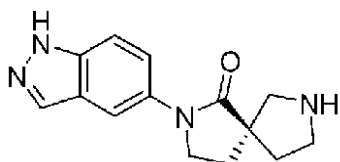


工程1: (R)-7-(1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル: メタノール(10 mL)中(R)-7-(3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(中間体7)(330 mg、0.435 mmol)の攪拌溶液に、10%湿潤Pd/C(100 mg)を添加した。混合物を、水素雰囲気(60 psi)下で、室温で16時間攪拌した。混合物を、Celiteを通して濾過し、有機画分を濃縮して、灰白色の固体として表題化合物(150 mg、0.384 mmol、88%収率)を得た。LCMS: 391.3 [M+H]⁺。

30

【0374】

【化268】



40

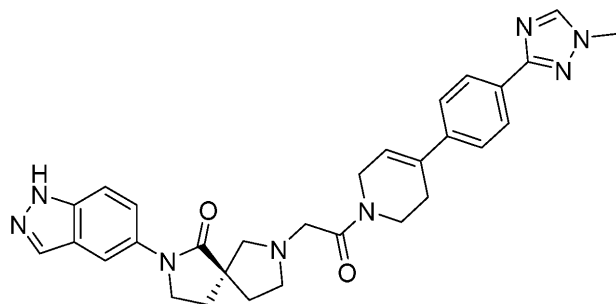
工程2: (S)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン: メタノール(10 mL)中(R)-7-(1H-インダゾール-5-イル)-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸ベンジル(150 mg、0.384 mmol)の攪拌溶液に、10%湿潤Pd/C(100 mg)を添加した。混合物を、水素雰囲気(60 psi)下で、室温で16時間攪拌した。混合物を、Celiteを通して濾過し、有機画分を濃縮して、灰白色の固体として表題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.7

50

7 (dd, $J = 1.8, 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 (br t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.60 (s, 1H), 2.94–2.81 (m, 4H), 2.01–1.99 (m, 3H), 1.89–1.80 (m, 1H)。LCMS: 257.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0375】

【化269】



10

工程3: (S)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン: 室温のDMF (5 mL) 中 (S)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン (80 mg、0.312 mmol) の攪拌溶液に、2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン (中間体31) (99 mg、0.312 mmol) 及びDIPEA (241.4 mg、1.87 mmol) を添加した。混合物を、室温で16時間攪拌した。反応完了後、水を添加した。混合物を、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、ギ酸水溶液 (0.1%) 中40%アセトニトリルを使用してReveleris C-18逆相カラムにより精製して、表題化合物 (60 mg、0.111 mmol、36%収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.88 (br d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.58–7.52 (m, 3H), 6.29 (br s, 1H), 4.25–4.13 (m, 2H), 3.93–3.81 (m, 6H), 3.71 (ddd, $J = 6.1, 12.1, 18.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.68–2.44 (m, 3H), 2.31–2.13 (m, 3H), 1.97 (br s, 1H)。LCMS: 537.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

30

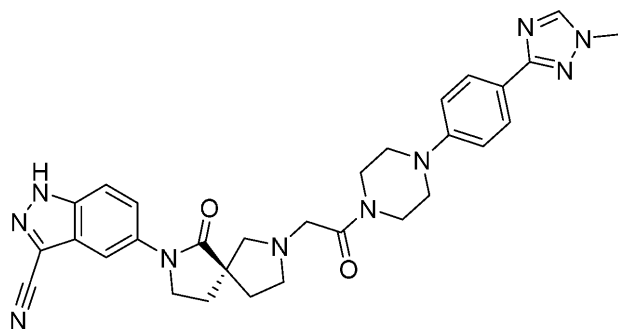
【0376】

実施例37

(S)-5-(7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

40

【化 2 7 0】



10

表題化合物を、(S)-5-(1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル塩酸塩(中間体27)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(中間体32)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 14.18(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.01-7.97(m, 2H), 7.85-7.82(m, 2H), 7.77(d, J=8.7Hz, 1H), 7.02(d, J=8.7Hz, 1H), 3.95-3.88(m, 5H), 3.72-3.60(m, 4H), 3.38-3.20(m, 6H), 2.96-2.91(m, 1H), 2.84-2.82(m, 1H), 2.91-2.81(m, 1H), 2.65-2.62(m, 2H), 2.20-2.11(m, 4H), 1.85-1.75(m, 1H)。LCMS: 565.38 [M+H]⁺。

20

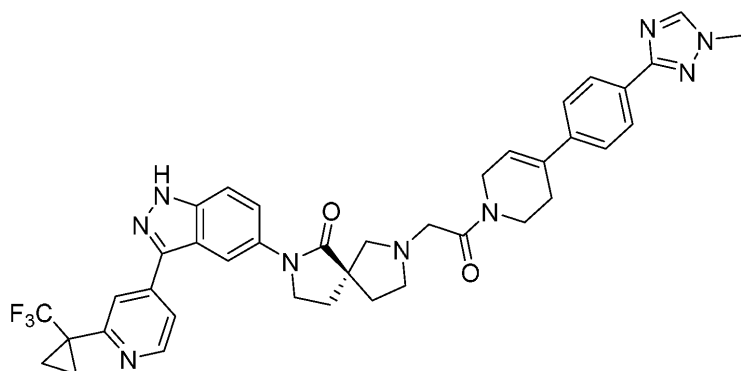
【0377】

実施例38

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

30

【化 2 7 1】



40

表題化合物を、(S)-2-(3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体18)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.64(s, 1H), 8.67(d, J=4.4Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99-7.83(m, 4H),

50

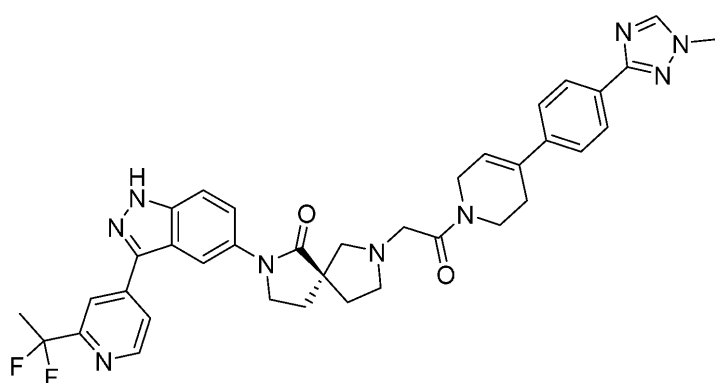
7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 6.28 (br s, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.13 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.98–3.85 (m, 5H), 3.85–3.68 (m, 2H), 3.55–3.35 (br d, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.01–2.82 (m, 2H), 2.76–2.53 (m, 4H), 2.30–2.09 (m, 3H), 1.83 (br s, 1H), 1.52–1.42 (br d, $J=5.9$ Hz, 4H)。LCMS: 722.38 $[M+H]^+$ 。

【0378】

実施例39

(S)-2-(3-(2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化272】



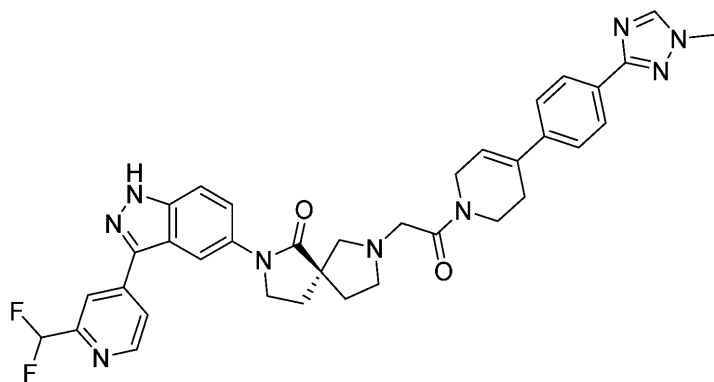
表題化合物を、(S)-2-(3-(2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体19)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.73 (s, 1H), 8.79 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.95 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.85 (br t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.59–7.50 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.38–4.25 (m, 1H), 4.13 (br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.81–3.68 (m, 1H), 3.53–3.34 (m, 2H), 3.04–2.79 (m, 3H), 2.73–2.57 (m, 2H), 2.29–1.96 (m, 8H), 1.88–1.74 (m, 1H)。LCMS: 678.31 $[M+H]^+$ 。

【0379】

実施例40

(S)-2-(3-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 7 3】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体20)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.75(s, 1H), 8.81(br d, J=4.9Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.32-8.20(m, 2H), 8.16(br d, J=4.9Hz, 1H), 7.96(br d, J=7.9Hz, 2H), 7.86(br t, J=7.9Hz, 1H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.54(br d, J=7.9Hz, 2H), 7.06(t, J=5.5Hz, 1H), 6.29(br s, 1H), 4.39-4.05(m, 2H), 4.00-3.85(br m, 5H), 3.85-3.62(m, 2H), 3.52-3.36(m, 2H), 3.02-2.80(m, 2H), 2.65-2.55(br m, 4H), 2.30-2.05(br m, 3H), 1.90-1.62(br m, 1H)。LCMS: 664.38 [M+H]⁺。

20

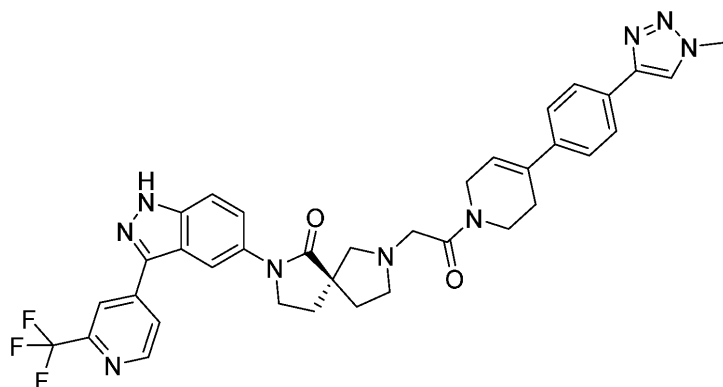
【0380】

実施例41

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキシエチル)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

30

【化 2 7 4】



40

表題化合物を、(S)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体9)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2

50

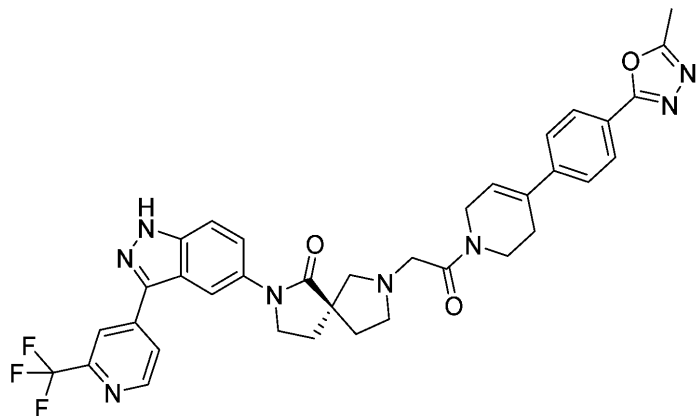
H) -イル) エタノン (中間体 38) を使用して、一般手順 A、B、及び C に従って調製した。LCMS: 682.30 [M+H]⁺。

【0381】

実施例 42

(S) -7-(2-(4-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化275】



10

20

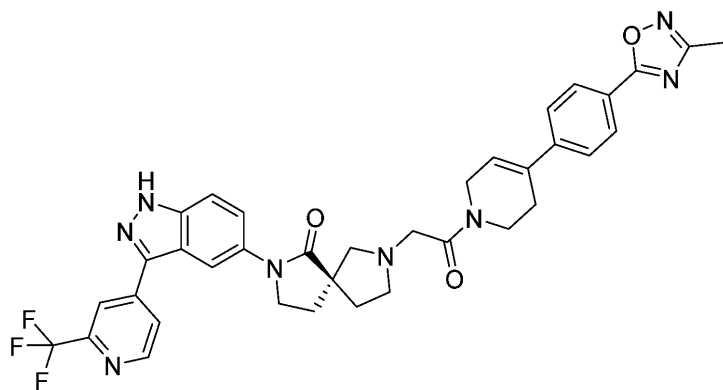
表題化合物を、(S)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン (中間体 9) 及び 2-クロロ-1-(4-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン (中間体 36) を使用して、一般手順 A、B、及び C に従って調製した。LCMS: 683.20 [M+H]⁺。

【0382】

実施例 43

(S) -7-(2-(4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化276】



30

40

表題化合物を、(S)-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン (中間体 9) 及び 2-クロロ-1-(4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)

50

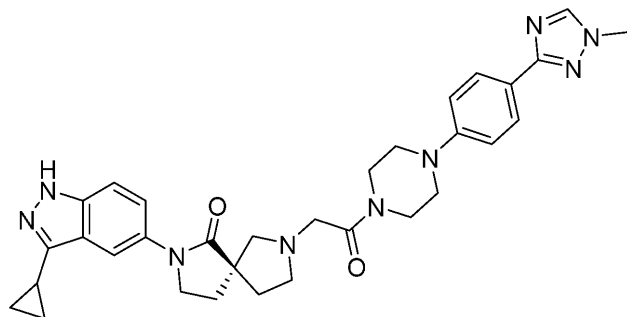
）－イル）エタン－１－オン（中間体４８）を使用して、一般手順Ａ、Ｂ、及びＣに従って調製した。LCMS：６８３．３０ [M+H]⁺。

【０３８３】

実施例４４

（Ｓ）－２－（３－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（２－（４－（４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）－２，７－ジアザスピロ〔４．４〕ノナン－１－オン

【化２７７】



10

表題化合物を、（Ｓ）－２－（３－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２，７－ジアザスピロ〔４．４〕ノナン－１－オン（中間体２６）及び２－クロロ－１－（４－（４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン（中間体３２）を使用して、一般手順Ａに従って調製した。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）δ １２．５３（s，１H），８．４２（s，１H），７．８９－７．８１（m，３H），７．６６（dd，J＝１．７，９．０Hz，１H），７．４２（d，J＝９．３Hz，１H），７．０３（d，J＝８．８Hz，２H），３．８８（s，３H），３．８６－３．７９（m，２H），３．７２（br s，２H），３．６１（br s，２H），３．３９（br s，２H），３．３０－３．１５（m，５H），２．９４（br d，J＝５．４Hz，１H），２．８４（br d，J＝８．８Hz，１H），２．６９－２．５９（m，１H），２．２８－２．０３（m，４H），１．８５－１．７５（m，１H），１．０２－０．８８（m，４H）。LCMS：５８０．４０ [M+H]⁺。

20

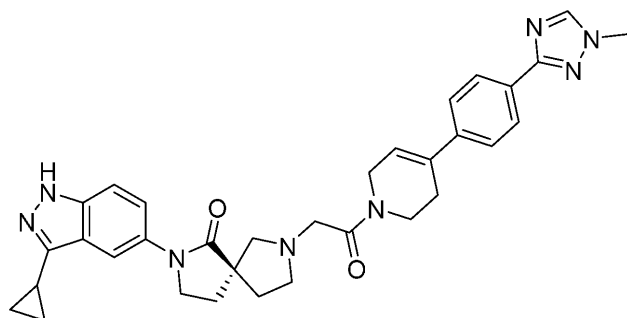
30

【０３８４】

実施例４５

（Ｓ）－２－（３－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－（２－（４－（４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２H）－イル）－２－オキソエチル）－２，７－ジアザスピロ〔４．４〕ノナン－１－オン

【化２７８】



40

表題化合物を、（Ｓ）－２－（３－シクロプロピル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）

50

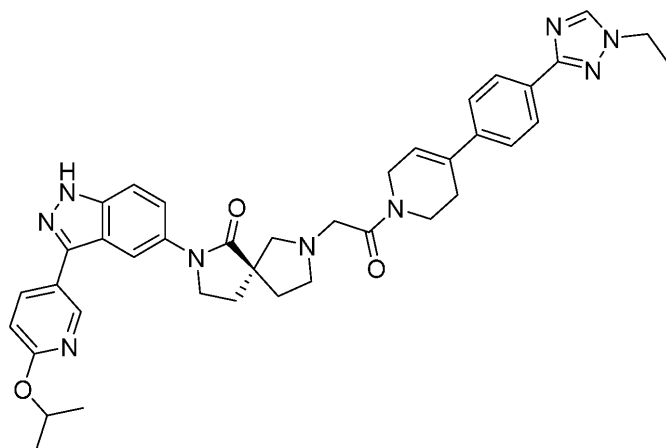
−2, 7−ジアザスピロ[4.4]ノナン−1−オン(中間体26)及び2−クロロ−1−(4−(4−(1−メチル−1H−1, 2, 4−トリアゾール−3−イル)フェニル)−3, 6−ジヒドロピリジン−1(2H)−イル)エタン−1−オン(中間体31)を使用して、一般手順Aに従って調製した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.53(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H), 7.87(br d, J=8.4Hz, 1H), 7.66(br d, J=9.2Hz, 1H), 7.55(br d, J=8.1Hz, 2H), 7.42(d, J=8.8Hz, 1H), 6.29(br s, 1H), 4.31(br s, 1H), 4.15(br s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.88−3.69(m, 4H), 3.52−3.37(m, 2H), 2.99−2.78(m, 3H), 2.74−2.56(m, 3H), 2.30−2.09(m, 4H), 1.82(m, 1H), 1.01−0.88(m, 4H)。LCMS: 577.40 [M+H]⁺。

【0385】

実施例46

(S)−7−(2−(4−(4−(1−エチル−1H−1, 2, 4−トリアゾール−3−イル)フェニル)−3, 6−ジヒドロピリジン−1(2H)−イル)−2−オキソエチル)−2−(3−(6−イソプロポキシピリジン−3−イル)−1H−インダゾール−5−イル)−2, 7−ジアザスピロ[4.4]ノナン−1−オン

【化279】

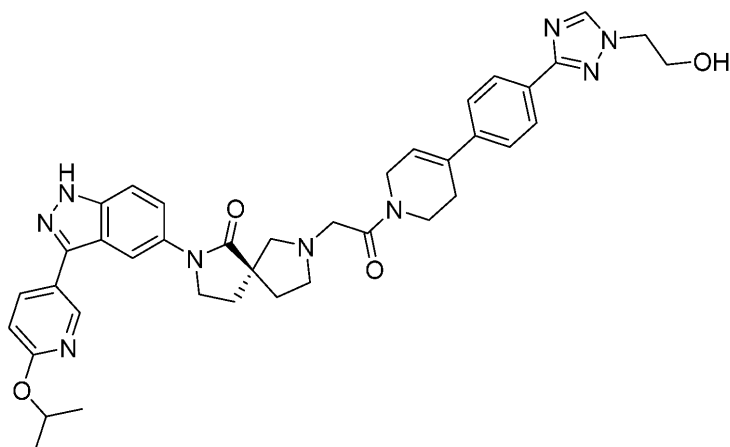


表題化合物を、(S)−2−(3−(6−イソプロポキシピリジン−3−イル)−1−トリチル−1H−インダゾール−5−イル)−2, 7−ジアザスピロ[4.4]ノナン−1−オン(中間体5)及び2−クロロ−1−(4−(4−(1−エチル−1H−1, 2, 4−トリアゾール−3−イル)フェニル)−3, 6−ジヒドロピリジン−1(2H)−イル)エタン−1−オン(中間体50)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.25(s, 1H), 8.73(d, J=2.2Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.22(dd, J=2.6、8.4Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.97(br d, J=7.7Hz, 2H), 7.77(br d, J=9.2Hz, 1H), 7.56(br dd, J=8.8, 12.5Hz, 3H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 6.29(br s, 1H), 5.33(td, J=6.0, 12.3Hz, 1H), 4.35−4.08(m, 4H), 4.00−3.63(m, 4H), 3.40(br d, J=11.7Hz, 2H), 3.02−2.80(m, 2H), 2.74−2.55(m, 4H), 2.32−2.03(m, 3H), 1.81(br s, 1H), 1.44(t, J=7.2Hz, 3H), 1.34(d, J=6.2Hz, 6H)。LCMS: 686.43 [M+H]⁺。

【0386】

実施例47

(S)-7-(2-(4-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-
 インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン
 【化280】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-
 トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-
 1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-
 1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-
 1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体51)を使用して、一般手順A、B、
 及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.2
 7(s, 1H), 8.74(d, J=2.0Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.
 22(dd, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.97(b r
 d, J=8.3Hz, 2H), 7.76(b r t, J=6.8Hz, 1H), 7.6
 2-7.52(m, 3H), 6.90(d, J=8.3Hz, 1H), 6.29(b r
 s, 1H), 5.33(td, J=6.1, 12.2Hz, 1H), 5.00(t, J=
 5.1Hz, 1H), 4.25(b r t, J=5.4Hz, 3H), 4.14(b r
 s, 1H), 3.91(b r d, J=7.3Hz, 2H), 3.83-3.62(m,
 8H), 3.00(b r s, 3H), 2.73-2.57(m, 1H), 2.30-2.
 09(m, 3H), 1.89(b r d, J=15.7Hz, 1H), 1.34(d,
 J=6.4Hz, 6H)。LCMS: 702.44 [M+H]⁺。

20

30

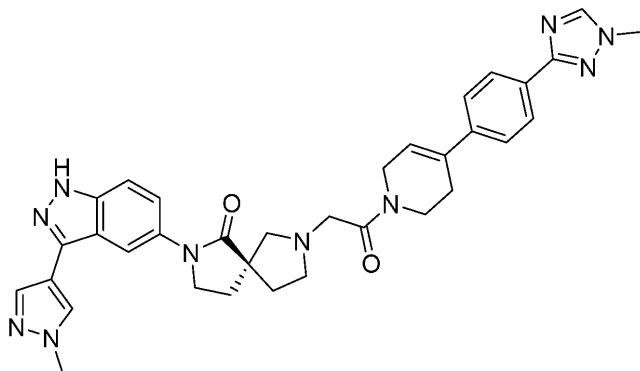
【0387】

実施例48

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-
 イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチ
 ル)-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-
 5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

40

【化 2 8 1】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体25)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.94(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.01-7.92(m, 4H), 7.82-7.73(m, 1H), 7.53(br t, J=9.4Hz, 3H), 6.29(br s, 1H), 4.30(br s, 1H), 4.14(br s, 1H), 3.93(d, J=5.1Hz, 8H), 3.80-3.62(m, 2H), 3.45(br s, 2H), 3.04-2.81(m, 2H), 2.76-2.54(m, 4H), 2.30-2.05(m, 3H), 1.85(br d, J=7.0Hz, 1H)。LCMS: 617.41 [M+H]⁺。

20

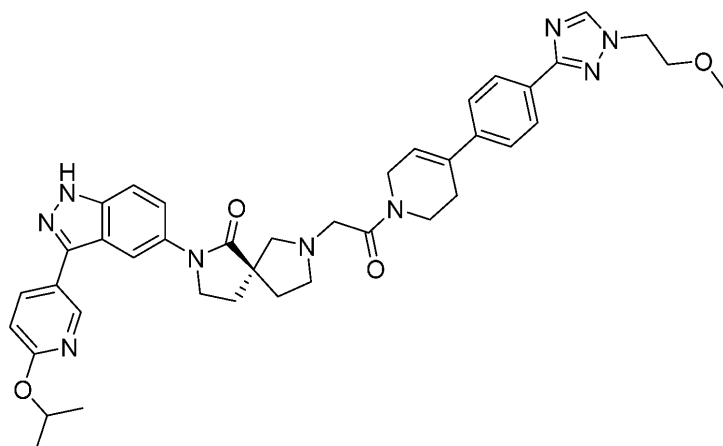
【0388】

実施例49

(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

30

【化 2 8 2】



40

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体52)を使用して、一般手順A、B、及

50

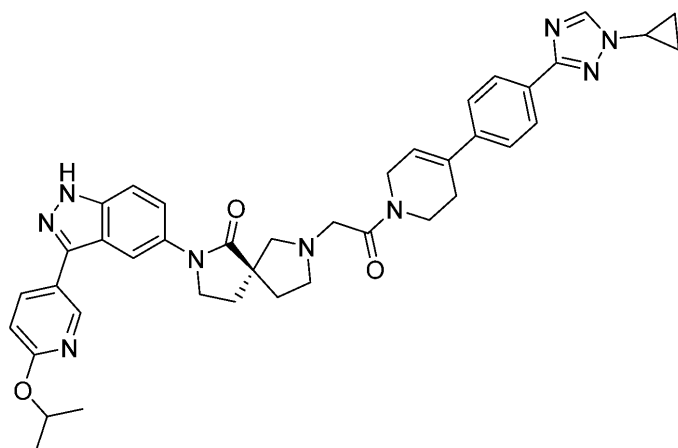
びCに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.24 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 7.76 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 7.56 (br dd, J=8.8, 15.2 Hz, 3H), 6.89 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.33 (td, J=5.9, 12.1 Hz, 1H), 4.38 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.31 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.81-3.61 (m, 5H), 3.40 (br d, J=11.7 Hz, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.00-2.76 (m, 2H), 2.65 (br d, J=16.6 Hz, 2H), 2.27-2.03 (m, 3H), 1.81 (br dd, J=6.1, 12.0 Hz, 1H), 1.33 (d, J=6.4 Hz, 6H)。LCMS: 716.47 [M+H]⁺。

【0389】

実施例50

(S)-7-(2-(4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化283】



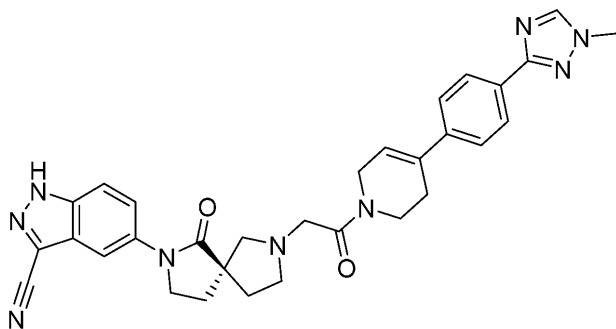
表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体53)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 5H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.33 (d, 6H), 1.15-1.02 (m, 4H)。LCMS: 698.48 [M+H]⁺。

【0390】

実施例51

(S)-5-(7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

【化284】



10

表題化合物を、(S)-5-(1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル塩酸塩(中間体27)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.36 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 4H), 7.77 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.92-3.67 (m, 7H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.25-2.08 (m, 3H), 1.87-1.76 (m, 1H)。LCMS: 562.41 [M+H]⁺。

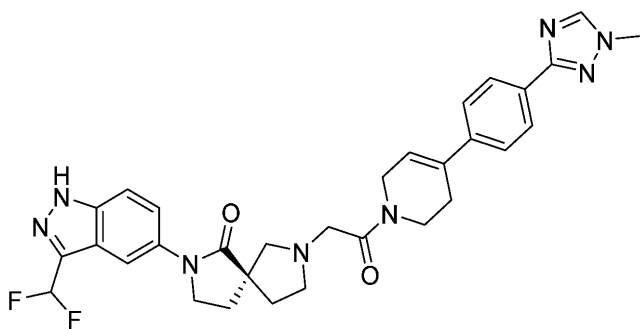
20

【0391】

実施例52

(S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化285】



40

表題化合物を、(S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体29)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.60 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 4H), 7.77 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.92-3.67 (m, 7H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.25-2.08 (m, 3H), 1.87-1.76 (m, 1H)。

50

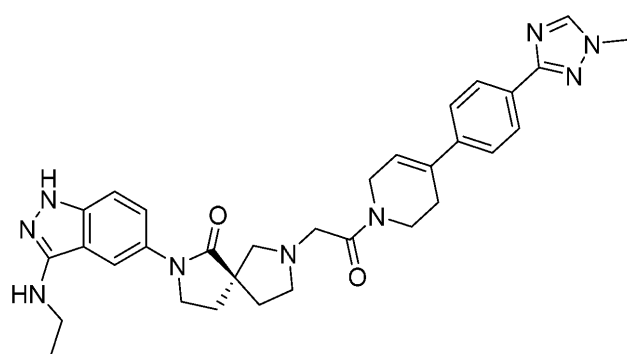
1 H), 8.02–7.95 (m, 3 H), 7.85–7.75 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.59–7.53 (m, 2 H), 7.33 (bt, J = 54.0 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.30–4.12 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.90–3.70 (m, 4 H), 3.45–3.38 (m, 2 H), 2.99–2.80 (m, 2 H), 2.75–2.55 (m, 3 H), 2.28–2.10 (m, 4 H), 1.90–1.75 (m, 1 H)。LCMS: 587.42 [M+H]⁺。

【0392】

実施例 53

(S)-2-(3-(エチルアミノ)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化286】



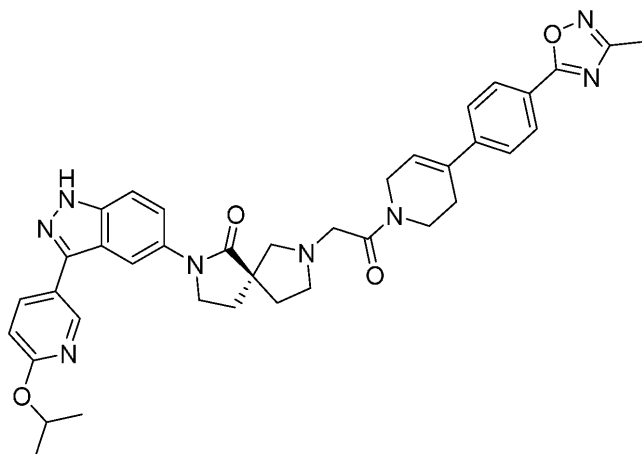
表題化合物を、(S)-2-(3-(エチルアミノ)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体28)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.65–7.50 (m, 3 H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.28 (br s, 1 H), 5.87–5.82 (m, 1 H), 4.29 (br s, 1 H), 4.13 (br d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.83–3.67 (m, 5 H), 3.57–3.37 (m, 2 H), 3.28–3.21 (m, 2 H), 3.04–2.80 (m, 3 H), 2.64 (br d, J = 19.6 Hz, 2 H), 2.26–2.04 (m, 3 H), 1.81 (br s, 1 H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LCMS: 580.34 [M+H]⁺。

【0393】

実施例 54

(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 2 8 7】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体48)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.25(s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.16(d, 1H), 8.07-8.03(m, 2H), 7.76-7.68(m, 3H), 7.58(d, 1H), 6.89(d, 1H), 6.42(s, 1H), 5.32(m, 1H), 4.30(br, 1H), 4.10(q, 1H), 3.91-3.89(m, 3H), 3.75-3.60(m, 2H), 3.39-3.30(m, 3H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.70-2.60(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.20-2.15(m, 3H), 1.80-1.75(m, 1H), 1.34(d, 6H)。

20

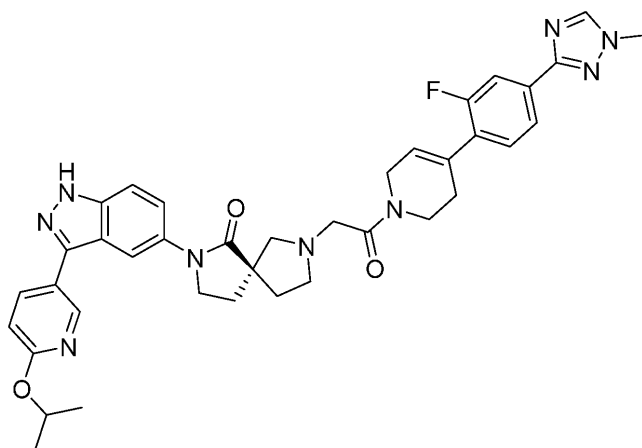
【0394】

実施例55

(S)-7-(2-(4-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-リアゾール-3-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

30

【化 2 8 8】



40

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(2-フルオロ-4-(1-メチル-

50

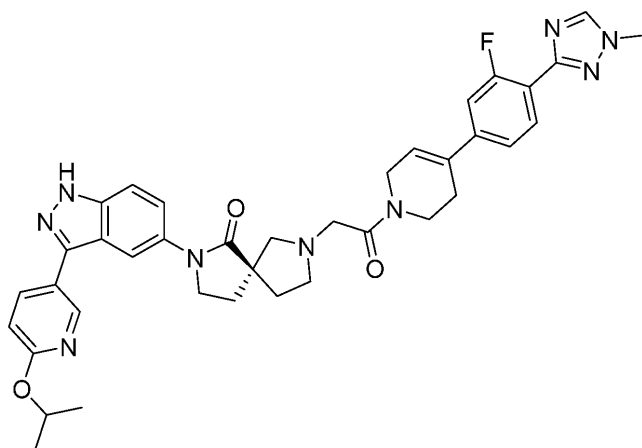
1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体39)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.26(s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.16(s, 1H), 7.80-7.70(m, 2H), 7.70-7.66(m, 1H), 7.60-7.58(d, 1H), 7.48(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.12(br, 1H), 5.33(m, 1H), 4.30(br, 1H), 4.13(br, 1H), 3.93(s, 3H), 3.90-3.88(m, 2H), 3.88(m, 2H), 3.42-3.40(m, 2H), 2.95-2.85(m, 2H), 2.67-2.52(m, 4H), 2.21-2.19(m, 3H), 1.85-1.80(m, 1H), 1.34(d, 6H)。

【0395】

実施例56

(S)-7-(2-(4-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化289】



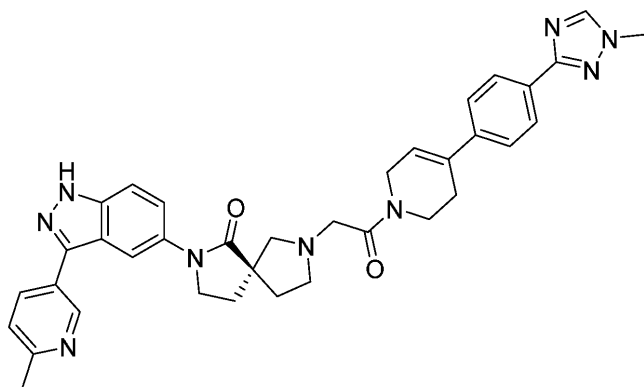
表題化合物を、(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン(中間体5)及び2-クロロ-1-(4-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体40)を使用して、一般手順A、B、及びCに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.25(s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.56(s, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.15(s, 1H), 7.96(t, 1H), 7.77(m, 1H), 7.59(d, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 6.90(d, 1H), 6.39(br, 1H), 5.33(m, 1H), 4.30(br, 1H), 4.10(br, 1H), 3.94(s, 3H), 3.91-3.88(m, 2H), 3.80-3.75(m, 2H), 3.43-3.39(m, 2H), 2.83-2.81(m, 2H), 2.62-2.51(m, 4H), 2.21-2.17(m, 3H), 1.85-1.80(m, 1H), 1.34(d, 6H)。

【0396】

実施例57

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)

ー 2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-1-オン
【化 2 9 0】



10

表題化合物を、(S)-2-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-1-オン (中間体 54) 及び 2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン (中間体 31) を使用して、一般手順 A 及び B に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.74 (br s, 1H), 10.53 (br s, 0.60H), 10.30 (br s, 0.40H), 9.14 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.98-7.78 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.28-7.11 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.32-2.83 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H)。LCMS: 628.3 [M+H]⁺。

20

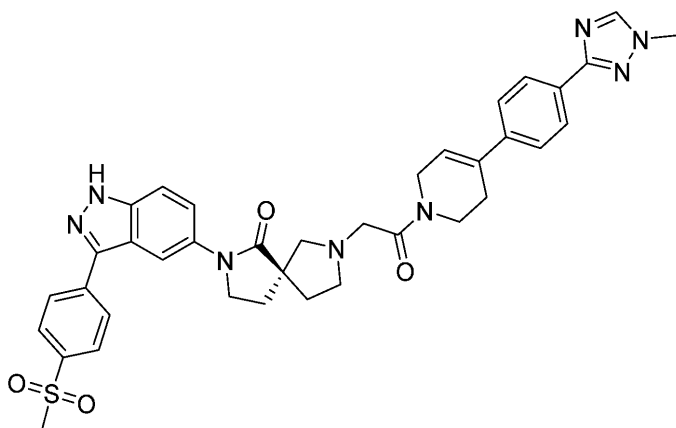
【0397】

30

実施例 58

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキシエチル)-2-(3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-インダゾール-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-1-オン

【化 2 9 1】



40

表題化合物を、(S)-2-(3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1-トリ

50

チル-1H-インダゾール-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン(中間体55)及び2-クロロ-1-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(中間体31)を使用して、一般手順A及びBに従って調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.56(br s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.25-8.23(m, 3H), 8.08-8.05(m, 2H), 7.97-7.95(m, 2H), 7.83(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.57-7.54(m, 2H), 6.29(s, 1H), 4.26-4.24(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.92-3.87(m, 2H), 8.80-8.65(m, 2H), 3.47-3.37(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.99-2.90(m, 1H), 2.87-2.82(m, 1H), 2.69-2.55(m, 2H), 2.23-2.10(m, 4H), 1.85-1.83(m, 2H)。LCMS: 691.10 [M+H]⁺。

【0398】

実施例59

式(I)の化合物

いくつかの化合物について、前述の合成は例示であり、式(I)の更なる化合物を調製するための出発点として使用することができる。式(I)の更なる化合物の例を以下に示す。これらの化合物を、本明細書に図示及び記載されている合成スキームを含む様々な方法で調製することができる。当業者であれば、開示される合成の修正点を認識し、本明細書の開示に基づいて経路を考案することができ、全てのかかる修正点及び代替経路は、特許請求の範囲内である。

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン、

(S)-7-(2-(4-(4-(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン、

(S)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン、

(S)-2-(3-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン、

(S)-2-(3-(2-(ジフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン、

(5S)-2-(3-(6-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-オン、

(S)-2-(3-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-7-(2-(4-(5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール

10

20

30

40

50

－3－イル)チアゾール－2－イル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)
－2－オキソエチル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

(S)－7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3
－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オキソエチ
ル)－2－(3－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－1H－インダゾール－5
－イル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

(S)－2－(3－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－1H－インダゾ
ール－5－イル)－7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾ
ール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オ
キシエチル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

10

(S)－2－(3－(4－メトキシフェニル)－1H－インダゾール－5－イル)－7
－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)フェ
ニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オキソエチル)－2, 7
－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

(S)－4－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2
－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－2－イル)－
1H－インダゾール－3－イル)ベンゾニトリル、

(S)－2－メトキシ－4－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1
, 2, 4－トリアゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H
)－イル)－2－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン
－2－イル)－1H－インダゾール－3－イル)ベンゾニトリル、

20

(S)－2－メトキシ－5－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1
, 2, 4－トリアゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H
)－イル)－2－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン
－2－イル)－1H－インダゾール－3－イル)ベンゾニトリル、

(S)－2－(3－(1－アセチルピペリジン－4－イル)－1H－インダゾール－5
－イル)－7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3
－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オキソエチ
ル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

30

(S)－2－(3－(1－(2－ヒドロキシアセチル)ピペリジン－4－イル)－1H
－インダゾール－5－イル)－7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4
－トリアゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル
)－2－オキソエチル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

(S)－5－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2
－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－2－イル)－
1H－インダゾール－3－イル)－2－(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル、

(S)－5－(5－(7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－3－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2
－オキソエチル)－1－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－2－イル)－
1H－インダゾール－3－イル)－2－(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、

40

(S)－2－(3－(4－メトキシピペリジン－1－イル)－1H－インダゾール－5
－イル)－7－(2－(4－(4－(1－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3
－イル)フェニル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル)－2－オキソエチ
ル)－2, 7－ジアザスピロ [4. 4] ノナン－1－オン、

(S)－5－(4－(1－(2－(7－(3－(6－イソプロポキシピリジン－3－イ
ル)－1H－インダゾール－5－イル)－6－オキソ－2, 7－ジアザスピロ [4. 4]
ノナン－2－イル)アセチル)－1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン－4－イル)フ
ェニル)－3－メチル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2 (3H)－オン、

50

(S) - 4 - (5 - (7 - (2 - (4 - (4 - (4 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル、

(S) - 3 - (5 - (7 - (2 - (4 - (4 - (4 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル、

(S) - 2 - メトキシ - 4 - (5 - (7 - (2 - (4 - (4 - (4 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル、

10

(S) - 2 - メトキシ - 5 - (5 - (7 - (2 - (4 - (4 - (4 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル、

(S) - 3 - メチル - 5 - (4 - (1 - (2 - (7 - (3 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) アセチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、

20

(S) - 3 - メチル - 5 - (4 - (1 - (2 - (7 - (3 - モルホリノ - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) アセチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、

(S) - 3 - メチル - 5 - (4 - (1 - (2 - (6 - オキソ - 7 - (3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) アセチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、

30

(S) - 5 - (4 - (1 - (2 - (7 - (3 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) アセチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 3 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、及び

(S) - 5 - (4 - (1 - (2 - (7 - (3 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) アセチル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 3 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン。

【0399】

実施例A

40

活性ERK1及びERK2キナーゼアッセイ

活性化ERK1及びERK2活性を以下のように移動度シフトアッセイ(MSA)形式で判定した。化合物及びキナーゼ溶液をアッセイ緩衝液(20mM HEPES、0.01% Triton X-100、2mM DTT、pH7.5)で調製し、混合し、室温で30分間インキュベートした。その後、ERK1及びERK2を、Fl-基質、ATP、及び金属溶液の添加により活性化し、室温で1時間インキュベートした。1時間後、反応を70mLのTermination Buffer(QuickScout Screening Assist MSA, Carna Biosciences)のウェルへの添加により終了させた。反応混合物をLabChip(商標)システム(PerkinElmer)に供し、生成物及び基質ペプチドピークを分離し、分析し、定量化した。

50

キナーゼ反応を、生成物（P）及び基質（S）ペプチドのピーク高さから計算した生成物比（ $P / (P + S)$ ）によって評価する。

【0400】

式（I）の化合物は、表1で言及されるように、このアッセイにおいて活性であり、表中、Aは、単一 $IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$ であり、Bは、単一 $IC_{50} \geq 50 \text{ nM}$ 及び $\leq 250 \text{ nM}$ であり、Cは、単一 $IC_{50} \geq 250 \text{ nM}$ である。

【表1】

表1

実施例番号	ERK1 $IC_{50}(\text{nM})$	ERK2 $IC_{50}(\text{nM})$
GDC-0994	A	A
BVD-523	A	A
SCH772984	A	A
1	A	A
2	C	C
3	A	A
4	C	C
5	C	B
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	B	A
10	A	A
11	C	C
12	A	A
13	B	B
14	A	A
15	A	A
16	A	A
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	C	C
22	A	A
23	A	A
24	B	A
25	C	B
26	—	A
27	C	C

実施例番号	ERK1 $IC_{50}(\text{nM})$	ERK2 $IC_{50}(\text{nM})$
28	A	A
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	—	A
33	—	A
34	—	C
36	—	B
38	—	A
39	—	A
40	—	A
41	—	A
42	—	A
43	—	A
44	—	B
45	—	A
46	—	A
47	—	A
48	—	A
49	—	A
50	—	A
51	—	A
52	—	A
53	—	B
54	—	A
55	—	A
56	—	A
57	—	A
58	—	A

【0401】

実施例B

ERK及びRSK標的結合バイオマーカー（pERK及びpRSKウエスタンブロット）プロトコル

BRAF突然変異体黒色腫細胞A375を、10cmディッシュ当たりおよそ 1×10^6 細胞で成長培地（RPMI 1640、10% FBS、非必須アミノ酸及びグルタミン）にプレーティングする。翌日、培地を取り除き、無血清培地（RPMI 1640、0.1% FBS、非必須アミノ酸及びグルタミン）と取り換え、一晚インキュベートさせる。翌日、無血清培地を取り除き、化合物を含有する新鮮な無血清培地と取り換える。薬物療法の典型的な濃度は、300 nM、100 nM、30 nM、10 nM、3 nM、及び1 nMであり、DMSOの最終濃度は、0.1%である。対照は、0.1%の最終濃度のDMSOのみを有する1つのプレート及び10 nMの最終濃度の化合物対照で処理した別のプレートを含む。細胞を24時間処理する。細胞収集時、細胞を擦り取って直接培地内に入れ、1800 rpmで沈降させて、浮遊している死細胞又は瀕死の細胞も捕捉する。5 mLのPBSで1回の洗浄を行い、細胞ペレットを凍結させるか、又は溶解緩衝液中に即

座に溶解させる。溶解物のタンパク質濃度を、Pierce BCAタンパク質アッセイキットを使用して判定し、全細胞溶解物の50 μ gを15ウェルの1.5mm幅トリスグリシンゲルの各レーンに装填する。色素がゲルから流出するまで、ゲルを125ボルトの定電圧で泳動させる。これらを、Invitrogen移動装置を使用してニトロセルロース膜上に25ボルトで2時間にわたって移す。ニトロセルロース膜を、TBS/Tween中5%（重量/体積）無脂肪粉乳タンパク質中で、室温で30分間ブロックする。ブロットを、抗RSK抗体又は抗ERK抗体とともにインキュベートする。ニトロセルロース膜を、50mLのTBS/Tween中で勢いよく振動させながら、10分間にわたって3回洗浄し、その後、HRPx標識二次抗体とともに室温で1時間インキュベートする。二次抗体を、TBS/Tween中2%無脂肪粉乳タンパク質中に希釈する。

10

【0402】

ニトロセルロースを上述のように洗浄し、その後、新たに調製されたECL試薬で現像する。ニトロセルロース膜を、5mLのECL試薬とともに1分間インキュベートする。過剰な試薬をきれいなペーパータオル上でブロットすることによって除去し、膜をセロファンで包んだ後に、フィルムに露光する。フィルム露光を、ブロット毎に数回行う。（ウエスタンブロットは、利用可能な場合、他の手段によって現像及び/又定量化することができる。）帯密度を密度測定により定量化し、XLfitを使用して走査密度をブロットして、用量応答曲線を得る。

【0403】

実施例C

20

増殖アッセイ

A375（黒色腫）、Colo-205（結腸癌）、Miapaca（膵臓）、HPA FII（膵臓）、sNF02.0（神経線維腫症1型）、sNF96.2（神経線維腫症1型）、及び8505（甲状腺）細胞を成長させ、100U/mLペニシリンーストレプトマイシン及び10%ウシ胎仔血清を含有するRPMI-1640培地中で維持した。細胞を、96ウェル不透明壁付き透明底プレート内の成長培地内に入れ、CO₂インキュベータ内で一晩インキュベートした後に処理した。細胞を、DMSO中に希釈した化合物で処理し、10点3倍連続希釈を行った。プレートを、37℃、5%CO₂に置き、3日間インキュベートした。プレートを、短時間（2分間）振盪し、室温で10分間インキュベートさせた後に、100 μ LのCellTiter-Glo試薬（Promega）をアッセイプレートに添加してそれらを現像した。プレートの底部に白色のバックシールを貼り付け、発光を、Flexstation 3（発光、積分時間500ミリ秒の設定）を用いて記録した。

30

【0404】

式（I）の化合物は、表2～5で言及されるように、このアッセイにおいて活性である。表2中、Aは、単一IC₅₀ $\leq$ 500 nMであり、Bは、単一IC₅₀ $\geq$ 500 nM及び $\leq$ 1.0 μ Mであり、Cは、単一IC₅₀ $\geq$ 1.0 μ Mである。表3中、Aは、単一IC₅₀ $\leq$ 500 nMであり、Bは、単一IC₅₀ $\geq$ 500 nM及び $\leq$ 1.0 μ Mであり、Cは、単一IC₅₀ $\geq$ 1.0 μ Mである。表4中、Aは、単一IC₅₀ $\leq$ 500 nMであり、Bは、単一IC₅₀ $\geq$ 500 nM及び $\leq$ 1.0 μ Mであり、Cは、単一IC₅₀ $\geq$ 1.0 μ Mである。表5中、Aは、単一IC₅₀ $\leq$ 500 nMであり、Bは、単一IC₅₀ $\geq$ 500 nM及び $\leq$ 1.0 μ Mであり、Cは、単一IC₅₀ $\geq$ 1.0 μ Mである。

40

【表 2】

表 2

実施例番号	A375 IC ₅₀ (nM)	Colo205 IC ₅₀ (nM)
GDC-0994	B	A
BVD-523	A	A
SCH772984	A	A
7	A	A
8	A	A
10	A	A
12	B	A
15	A	A
17	A	A
18	A	A
20	A	A
22	A	—
23	B	—
24	C	—
25	C	—
26	A	—

実施例番号	A375 IC ₅₀ (nM)	Colo205 IC ₅₀ (nM)
27	C	—
28	A	—
29	A	—
30	A	—
31	A	—
32	A	—
33	A	—
34	C	—
36	C	—
38	A	—
39	A	—
40	A	—
41	A	—
42	A	—
43	C	—

10

【表 3】

表 3

実施例番号	Mia Paca-2 IC ₅₀ (μ M)	HPAFII IC ₅₀ (μ M)
BVD-523	A	A
SCH772984	A	A
8	A	A
10	A	A
29	A	A
38	A	A

20

30

【表 4】

表 4

実施例番号	sNF02.2 IC ₅₀ (μ M)	sNF96.2 IC ₅₀ (μ M)
BVD-523	C	B
SCH772984	A	B
8	A	A
10	C	B
29	A	A
38	C	B

40

【表 5】

表 5

実施例番号	8505C IC ₅₀ (μ M)
BVD-523	C
SCH772984	B
8	A
10	C
29	B
38	C

10

【0405】

更に、前述のものが明確性及び理解を得るために例証及び例としてある程度詳細に記載されているが、当業者であれば、本開示の趣旨から逸脱することなく、多数の様々な修正を加えることができることを理解するであろう。したがって、本明細書に開示される形態が例証的であるにすぎず、本開示の範囲を限定するようには意図されておらず、むしろ、本発明の真の範囲及び趣旨に付随する全ての修正点及び代替案を包含するように意図されていることが明確に理解されよう。

【配列表】

20

0006737533000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00	3 1 1
C 0 7 D 401/08 (2006.01)		C 0 7 D 401/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	

- (72)発明者 カハラマン, メフメット
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード ト
 ウ ザ キュア 1 0 8 3 5
- (72)発明者 スリー, デボラ ヘレン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード ト
 ウ ザ キュア 1 0 8 3 5
- (72)発明者 バンカー, ケビン デュアン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード ト
 ウ ザ キュア 1 0 8 3 5
- (72)発明者 ホプキンス, チャド ダニエル
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード ト
 ウ ザ キュア 1 0 8 3 5
- (72)発明者 ピンチマン, ジョセフ ロバート
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード ト
 ウ ザ キュア 1 0 8 3 5
- (72)発明者 エイブラハム, サニー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード ト
 ウ ザ キュア 1 0 8 3 5
- (72)発明者 シット, ラケシュ クメール
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード ト
 ウ ザ キュア 1 0 8 3 5
- (72)発明者 セベランス, ダニエル リー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード ト
 ウ ザ キュア 1 0 8 3 5

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 中国特許出願公開第1 0 3 1 3 0 7 7 5 (CN, A)
 米国特許出願公開第2 0 1 4 / 0 1 3 5 3 3 5 (US, A1)
 米国特許出願公開第2 0 1 4 / 0 2 7 5 2 4 5 (US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)