

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-172756

(P2016-172756A)

(43) 公開日 平成28年9月29日(2016.9.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/40 (2006.01)	C07D 213/40	CSP 4C050
A61P 31/14 (2006.01)	A61P 31/14	4C055
A61P 31/18 (2006.01)	A61P 31/18	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	121 4C065
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	4C071

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 672 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-93763 (P2016-93763)	(71) 出願人	500029420
(22) 出願日	平成28年5月9日 (2016.5.9)		ギリアード サイエンス、 インコー
(62) 分割の表示	特願2014-519308 (P2014-519308)		ポレイテッド
原出願日	平成24年7月5日 (2012.7.5)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
(31) 優先権主張番号	61/505,032		04, フォスター シティ, レイクサイ
(32) 優先日	平成23年7月6日 (2011.7.6)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

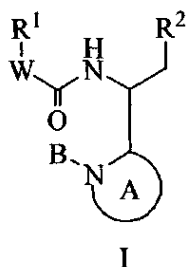
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HIVの処置のための化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 HIVを処置するための化合物の提供。

【解決手段】 式(I)の化合物、またはその塩。



式中、Aは1個または2個の窒素を含む6員ヘテロアリアル；Bは存在しないか、または-O-であり、この-O-基が結合している窒素はN+であり；Wは、-CR_{3a}R_{3b}-、-O-、-NR₄-、もしくは-OCR_{3a}R_{3b}-であるか、または存在せず；R₁は、アリアル、ヘテロアリアルまたは複素環；R₂は、6員アリアル、5員ヘテロアリアルまたは6員ヘテロアリアル；各R_{3a}および各R_{3b}は独立して、H、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₇)炭素環等；R₄は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)炭素環等である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、米国出願番号 61/505,032 (2011年7月6日出願)の優先権の利益を主張する。この米国出願は、本明細書中に参考として援用される。

10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

レトロウイルス科を含むプラス一本鎖RNAウイルスは、オルトレトロウイルス亜科、ならびにアルファレトロウイルス属、ベータレトロウイルス属、ガンマレトロウイルス属、デルタレトロウイルス属、イプシロンレトロウイルス属、レンチウイルス属、およびスプーマウイルス属のものを含み、これらは、多くのヒト疾患および動物疾患を引き起こす。レンチウイルスのうちでも、ヒトにおけるHIV-1感染は、Tヘルパー細胞の枯渇および免疫機能不全をもたらし、免疫欠損および日和見感染に対する脆弱性を生じる。高活性抗レトロウイルス療法(HAART)でのHIV-1感染の処置は、ウイルス負荷を低下させる際に有効であり、疾患の進行を有意に遅延させることが示されている(非特許文献1)。しかし、これらの処置は、現在の治療剤に耐性のあるHIV株の出現をもたらす(非特許文献2;非特許文献3)。従って、出現する薬物耐性HIVバリエーションに対して活性である、新規な抗レトロウイルス剤を発見する必要性が進行している。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Hammer, S. M.ら; JAMA 2008, 300: 555 - 570

【非特許文献2】Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13: 552 - 559

30

【非特許文献3】Smith, R. J.ら, Science 2010, 327: 697 - 701

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

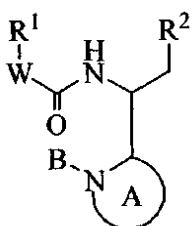
(発明の要旨)

本発明は、HIV感染の処置のための化合物および方法を提供する。1つの実施形態において、本発明は、式I:

40

【0005】

【化1】



I

50

の化合物である本発明の化合物またはその塩を提供し、式 I において：

A は、1 個または 2 個の窒素を含む 6 員ヘテロアリアルであり、ここでこの 6 員ヘテロアリアルは、1 個の Z^1 基で置換されており、そして 1 個または 1 個より多い（例えば、1 個、2 個、または 3 個の） Z^2 基で必要に応じて置換されており；

B は存在しないか；または B は $-O^-$ であり、そしてこの $-O^-$ 基が結合している窒素は N^+ であり；

W は、 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、もしくは $-OCR^{3a}R^{3b}-$ であるか、または存在せず；

R^1 は、アリアル、ヘテロアリアルまたは複素環であり、ここで R^1 の任意のアリアル、ヘテロアリアルまたは複素環は、1 個または 1 個より多い（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の） Z^3 基で必要に応じて置換されており；

R^2 は、6 員アリアル、5 員ヘテロアリアルまたは 6 員ヘテロアリアルであり、ここで R^2 の任意の 6 員アリアル、5 員ヘテロアリアルまたは 6 員ヘテロアリアルは、1 個または 1 個より多い（例えば、1 個、2 個または 3 個の） Z^4 基で必要に応じて置換されており；

各 R^{3a} および各 R^{3b} は独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ヘテロアルキル、ヘテロアリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル -、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル -、 $-NR_aR_b$ 、および $-NR_cCOR_d$ から選択され、ここで R^{3a} および R^{3b} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個または 1 個より多い OH 基で必要に応じて置換されているか；あるいは R^{3a} および R^{3b} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環を形成し；

R^4 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環、アリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - およびヘテロアリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - から選択され；

R_a および R_b は各々独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_a および R_b は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5 員、6 員または 7 員の複素環を形成し；

各 R_c は独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 R_d は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^1 は独立して、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環 および $-OR_{n1}$ から選択され、ここで Z^1 の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル および複素環は、1 個または 1 個より多い（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の） Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル および $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1 個または 1 個より多い（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の） Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1a} は独立して、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n2}$ 、 $-OC(O)R_{p2}$ 、 $-OC(O)NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-SR_{n2}$ 、 $-S(O)R_{p2}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p2}$ 、 $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}COR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2OR_p$

10

20

30

40

50

2 、 $-NR_{n2}S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n2}$ 、 $-C(O)OR_{n2}$ 、 $-C(O)NR_{q2}R_{r2}$ および $-S(O)_2NR_{n2}COR_{p2}$ から選択され、ここで Z^{1a} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1b} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルから選択され、ここで Z^{1b} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1c} は独立して、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n3}$ 、 $-OC(O)R_{p3}$ 、 $-OC(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-SR_{n3}$ 、 $-S(O)R_{p3}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p3}$ 、 $-S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}COR_{p3}$ 、 $-NR_{n3}CO_2R_{p3}$ 、 $-NR_{n3}CONR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2R_{p3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2OR_{p3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n3}$ 、 $-C(O)OR_{n3}$ 、 $-C(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^{1d} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルから選択され；

各 R_{n1} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{n1} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n1} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n2} は独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{n2} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n2} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p2} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{p2} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p2} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

R_{q2} および R_{r2} は各々独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{q2} または R_{r2} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q2} または R_{r2} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニ

10

20

30

40

50

ルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q2} および R_{r2} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており;

各 R_{n3} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

各 R_{p3} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

R_{q3} および R_{r3} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_{q3} および R_{r3} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し;

各 Z^2 は独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、ハロゲン、CN、OH および $-O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択され;

各 Z^3 は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n4}$ 、 $-OC(O)R_{p4}$ 、 $-OC(O)NR_{q4}R_{r4}$ 、 $-SR_{n4}$ 、 $-S(O)R_{p4}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p4}$ 、 $-S(O)_2NR_{q4}R_{r4}$ 、 $-NR_{q4}R_{r4}$ 、 $-NR_{n4}COR_{p4}$ 、 $-NR_{n4}CO_2R_{p4}$ 、 $-NR_{n4}CONR_{q4}R_{r4}$ 、 $-NR_{n4}S(O)_2R_{p4}$ 、 $-NR_{n4}S(O)_2OR_{p4}$ 、 $-NR_{n4}S(O)_2NR_{q4}R_{r4}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n4}$ 、 $-C(O)OR_{n4}$ 、 $-C(O)NR_{q4}R_{r4}$ および $-B(OR_{q4})(OR_{r4})$ から選択され、ここで Z^3 の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^3 の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており;

各 Z^{3a} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n5}$ 、 $-OC(O)R_{p5}$ 、 $-OC(O)NR_{q5}R_{r5}$ 、 $-SR_{n5}$ 、 $-S(O)R_{p5}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p5}$ 、 $-S(O)_2NR_{q5}R_{r5}$ 、 $-NR_{q5}R_{r5}$ 、 $-NR_{n5}COR_{p5}$ 、 $-NR_{n5}CO_2R_{p5}$ 、 $-NR_{n5}CONR_{q5}R_{r5}$ 、 $-NR_{n5}S(O)_2R_{p5}$ 、 $-NR_{n5}S(O)_2OR_{p5}$ 、 $-NR_{n5}S(O)_2NR_{q5}R_{r5}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n5}$ 、 $-C(O)OR_{n5}$ 、および $-C(O)NR_{q5}R_{r5}$ から選択され、ここで Z^{3a} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており;

各 Z^{3b} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルから選択され、ここで Z^{3b} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており;

;

10

20

30

40

50

各 Z^{3c} は独立して、(C₃ ~ C₇)炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、八口ゲン、-CN、-OR_{n6}、-OC(O)R_{p6}、-OC(O)NR_{q6}R_{r6}、-SR_{n6}、-S(O)R_{p6}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p6}、-S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、-NR_{q6}R_{r6}、-NR_{n6}COR_{p6}、-NR_{n6}CO₂R_{p6}、-NR_{n6}CONR_{q6}R_{r6}、-NR_{n6}S(O)₂R_{p6}、-NR_{n6}S(O)₂OR_{p6}、-NR_{n6}S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、NO₂、-C(O)R_{n6}、-C(O)OR_{n6}、-C(O)NR_{q6}R_{r6}、八口アリール、八口ヘテロアリール、八口複素環および(C₁ ~ C₈)ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^{3d} は独立して、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、および(C₁ ~ C₈)八口アルキルから選択され；

各 R_{n4} は独立して、H、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここでR_{n4}の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3a}基またはZ^{3b}基で必要に応じて置換されており、そしてR_{n4}の任意の(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニルおよび(C₂ ~ C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3a}基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p4} は独立して、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここでR_{p4}の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3a}基またはZ^{3b}基で必要に応じて置換されており、そしてR_{p4}の任意の(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニルまたは(C₂ ~ C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3a}基で必要に応じて置換されており；

R_{q4} および R_{r4} は各々独立して、H、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここでR_{q4} または R_{r4} の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3a}基またはZ^{3b}基で必要に応じて置換されており、そしてR_{q4} または R_{r4} の任意の(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニルおよび(C₂ ~ C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3a}基で必要に応じて置換されているか、あるいはR_{q4} および R_{r4} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3a}基またはZ^{3b}基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n5} は独立して、H、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここでR_{n5}の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3c}基またはZ^{3d}基で必要に応じて置換されており、そしてR_{n5}の任意の(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニルおよび(C₂ ~ C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3c}基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p5} は独立して、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここでR_{p5}の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)

10

20

30

40

50

Z^{3c}基またはZ^{3d}基で必要に応じて置換されており、そしてR_{p5}の任意の(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニルおよび(C₂~C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3c}基で必要に応じて置換されており;

R_{q5}およびR_{r5}は各々独立して、H、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、(C₃~C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここでR_{q5}またはR_{r5}の任意の(C₃~C₇)炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3c}基またはZ^{3d}基で必要に応じて置換されており、そしてR_{q5}またはR_{r5}の任意の(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニルおよび(C₂~C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3c}基で必要に応じて置換されているか、あるいはR_{q5}およびR_{r5}は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{3c}基またはZ^{3d}基で必要に応じて置換されており;

10

各R_{n6}は独立して、H、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、(C₃~C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、(C₁~C₈)ハロアルキルおよび(C₁~C₈)ヘテロアルキルから選択され;

20

各R_{p6}は独立して、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、(C₃~C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、(C₁~C₈)ハロアルキルおよび(C₁~C₈)ヘテロアルキルから選択され;

R_{q6}およびR_{r6}は各々独立して、H、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、(C₃~C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、(C₁~C₈)ハロアルキルおよび(C₁~C₈)ヘテロアルキルから選択されるか、あるいはR_{q6}およびR_{r6}は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し;

30

各Z⁴は独立して、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、(C₃~C₇)炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n8}、-OC(O)R_{p8}、-OC(O)NR_{q8}R_{r8}、-SR_{n8}、-S(O)R_{p8}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p8}、-S(O)₂NR_{q8}R_{r8}、-NR_{q8}R_{r8}、-NR_{n8}COR_{p8}、-NR_{n8}CO₂R_{p8}、-NR_{n8}CONR_{q8}R_{r8}、-NR_{n8}S(O)₂R_{p8}、-NR_{n8}S(O)₂OR_{p8}、-NR_{n8}S(O)₂NR_{q8}R_{r8}、NO₂、-C(O)R_{n8}、-C(O)OR_{n8}、および-C(O)NR_{q8}R_{r8}から選択され、ここでZ⁴の任意の(C₃~C₇)炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{4c}基またはZ^{4d}基で必要に応じて置換されており、そしてZ⁴の任意の(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニルおよび(C₂~C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{4c}基で必要に応じて置換されており;

40

各Z^{4c}は独立して、(C₃~C₇)炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n9}、-OC(O)R_{p9}、-OC(O)NR_{q9}R_{r9}、-SR_{n9}、-S(O)R_{p9}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p9}、-S(O)₂NR_{q9}R_{r9}、-NR_{q9}R_{r9}、-NR_{n9}COR_{p9}、-NR_{n9}CO₂R_{p9}、-NR_{n9}CONR_{q9}R_{r9}、-NR_{n9}S(O)₂R_{p9}、-NR_{n9}S(O)₂OR_{p9}、-NR_{n9}S(O)₂NR_{q9}R_{r9}、NO₂、-C(O)R_{n9}、-C(O)OR_{n9}、-C(O)NR_{q9}R_{r9}、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環およ

50

び (C₁ ~ C₈) ヘテロアルキルから選択され;

各 Z^{4d} は独立して、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニルおよび (C₁ ~ C₈) ハロアルキルから選択され;

各 R_{n8} は独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n8} の任意の (C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n8} の任意の (C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニルまたは (C₂ ~ C₈) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基で必要に応じて置換されており;

各 R_{p8} は独立して、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{p8} の任意の (C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p8} の任意の (C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニルおよび (C₂ ~ C₈) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基で必要に応じて置換されており;

R_{q8} および R_{r8} は各々独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{q8} または R_{r8} の任意の (C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q8} または R_{r8} の任意の (C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニルおよび (C₂ ~ C₈) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q8} および R_{r8} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており;

各 R_{n9} は独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、(C₁ ~ C₈) ハロアルキルおよび (C₁ ~ C₈) ヘテロアルキルから選択され;

各 R_{p9} は独立して、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、(C₁ ~ C₈) ハロアルキルおよび (C₁ ~ C₈) ヘテロアルキルから選択され;そして

R_{q9} および R_{r9} は各々独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、(C₁ ~ C₈) ハロアルキルおよび (C₁ ~ C₈) ヘテロアルキルから選択されるか;あるいは R_{q9} および R_{r9} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成する。

【0006】

本発明はまた、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物を提供する。

【0007】

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるレトロウイルス科ウイルス感染(例

10

20

30

40

50

えば、H I Vウイルス感染)の処置(例えば、防止、媒介、または阻害)の方法であって、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩をこの哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0008】

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるH I Vウイルスの増殖の処置(例えば、防止、媒介、または阻害)、A I D Sの処置またはA I D S発症もしくはA R C症状の遅延の方法であって、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩をこの哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0009】

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるH I V感染の処置(例えば、防止、媒介、または阻害)の方法であって、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩をこの哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

10

【0010】

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるH I V感染を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある哺乳動物に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、治療有効量の1種または1種より多いさらなる治療剤と組み合わせて投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオチドインヒビター、H I Vインテグラーゼインヒビター、g p 4 1インヒビター、C X C R 4インヒビター、g p 1 2 0インヒビター、C C R 5インヒビター、キャプシド重合インヒビター、およびH I Vを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

【0011】

本発明はまた、医学療法で用いる(例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるレトロウイルス科ウイルス感染(例えば、H I Vウイルス感染)またはH I Vウイルスの増殖またはA I D Sの処置(例えば、防止、媒介、または阻害)、またはA I D S発症もしくはA R C症状の遅延で用いる)ための式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0012】

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるレトロウイルス科ウイルス感染(例えば、H I Vウイルス感染)またはH I Vウイルスの増殖またはA I D Sの処置(例えば、防止、媒介、または阻害)、またはA I D S発症もしくはA R C症状の遅延のための医薬の製造で用いるための式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

30

【0013】

本発明はまた、レトロウイルス科ウイルス、H I VウイルスまたはA I D Sの増殖の予防処置または治療処置(例えば、防止、媒介、または阻害)において使用するため、あるいはA I D SまたはA R Cの症状の発症の遅延の治療処置において使用するための、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0014】

本発明はまた、レトロウイルス科ウイルス感染またはH I Vウイルス感染の予防処置または治療処置(例えば、防止、媒介、または阻害)において使用するための、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

40

【0015】

本発明はまた、レトロウイルス科ウイルス感染またはH I Vウイルス感染の処置(例えば、防止、媒介または阻害)のための医薬の製造のための、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用を提供する。

【0016】

本発明はまた、式 I の化合物またはその塩の調製に有用な本明細書中に開示のプロセスおよび中間体を提供する。

【発明を実施するための形態】

50

【0017】

(発明の詳細な説明)

定義

別段に記述しない限りは、本明細書中で使用される以下の用語および句は、以下の意味を有することを意図する。

【0018】

本明細書中で商標名を使用する場合、出願人は、商標名のある製品および商標名のある製品の薬学的有効成分が独立して含まれることを意図する。

【0019】

「アルキル」は、第一級、第二級、または第三級の原子を含む炭化水素である。例えば、アルキル基は、1～20個の炭素原子(すなわち、 $(C_1 \sim C_{20})$ アルキル)、1～10個の炭素原子(すなわち、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル)、1～8個の炭素原子(すなわち、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル)、または1～6個の炭素原子(すなわち、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)を有することができる。適切なアルキル基の例には、メチル(Me、 $-CH_3$)、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル(n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ブチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-2-ペンチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$)、3-メチル-3-ペンチル($-C(CH_3)(CH_2CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH_3$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、およびオクチル($-(CH_2)_7CH_3$)が含まれるが、これらに限定されない。「アルキル」はまた、親アルカンの同一または2個の異なる炭素原子からの2個の水素原子の除去によって誘導される2つの1価のラジカル中心を有する飽和の分枝鎖または直鎖炭化水素基をいう。例えば、アルキル基は、1～10個の炭素原子(すなわち、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル)、または1～6個の炭素原子(すなわち、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)または1～3個の炭素原子(すなわち、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル)を有することができる。典型的なアルキル基には、メチレン($-CH_2-$)、1,1-エチル($-CH(CH_3)-$)、1,2-エチル($-CH_2CH_2-$)、1,1-プロピル($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-プロピル($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-プロピル($-CH_2CH_2CH_2-$)、および1,4-ブチル($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)などが含まれるが、これらに限定されない。

【0020】

「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和部位(すなわち、炭素-炭素、 sp^2 二重結合)を有する第一級、第二級、または第三級の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素である。例えば、アルケニル基は、2～20個の炭素原子(すなわち、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル)、2～8個の炭素原子(すなわち、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル)、または2～6個の炭素原子(すなわち、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル)を有することができる。適切なアルケニル基の例には、エチレンまたはビニル($-CH=CH_2$)、アリル($-CH_2CH=C$

H₂) および 5 - ヘキセニル (- CH₂CH₂CH₂CH₂CH = CH₂) が含まれるが、これらに限定されない。

【0021】

「アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和部位(すなわち、炭素-炭素、sp三重結合)を有する第一級、第二級、または第三級の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素である。例えば、アルキニル基は、2~20個の炭素原子(すなわち、C₂~C₂₀アルキニル)、2~8個の炭素原子(すなわち、C₂~C₈アルキニル)、または2~6個の炭素原子(すなわち、C₂~C₆アルキニル)を有することができる。適切なアルキニル基の例には、アセチレン(- C≡CH) およびプロパルギル(- CH₂C≡CH) などが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0022】

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、本明細書中で使用される場合、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードをいう。

【0023】

用語「ハロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個または1個より多い水素原子がそれぞれハロ置換基で置換された本明細書中に定義のアルキルをいう。例えば、(C₁~C₆)ハロアルキルは、1個または1個より水素原子がハロ置換基で置換された(C₁~C₆)アルキルである。かかる範囲には、アルキル基上の1個のハロ置換基からアルキル基の完全なハロゲン化までが含まれる。

20

【0024】

用語「ヘテロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、アルキルの炭素原子のうちの1個または1個より多くが、O、S、またはNR_q(あるいは置き換えられる炭素原子が末端炭素である場合、OH、SHまたはNR_{q2})により置き換えられている、本明細書中で定義されるようなアルキルをいい、ここで各R_qは独立して、Hまたは(C₁~C₆)アルキルである。

【0025】

用語「アリール」とは、本明細書中で使用される場合、単一の芳香環または複数の縮合した環系をいう。例えば、アリール基は、6個~20個の炭素原子、6個~14個の炭素原子、または6個~12個の炭素原子を有し得る。アリールは、フェニル基を包含する。アリールはまた、約9個~20個の炭素原子を有する複数の縮合した環系(例えば、2個、3個または4個の環を含む環系)であって、そのうちの少なくとも1個の環が芳香族である、環系を包含する。このような複数の縮合した環系は、この複数の縮合した環系の任意の炭素環部分において、1個または1個より多い(例えば、1個、2個または3個の)オキソ基で必要に応じて置換され得る。上で定義されたような複数の縮合した環系の結合点は、その環のアリール部分または炭素環部分を含めた、その環系の任意の部分であり得ることが理解されるべきである。代表的なアリール基には、フェニル、インデニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、およびアントラセニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0026】

「アリールアルキル」は、炭素原子に結合した水素原子のうちの1つが本明細書中に記載のアリール基で置換された本明細書中に定義のアルキル基(すなわち、アリール-アルキル-部分)をいう。「アリールアルキル」のアルキル基は、典型的には、1~6個の炭素原子(すなわち、アリール(C₁~C₆)アルキル)である。アリールアルキル基には、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、1-フェニルプロパン-1-イル、ナフチルメチル、および2-ナフチルエタン-1-イルなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0027】

用語「ヘテロアリール」とは、本明細書中で使用される場合、単一の芳香環または複数の縮合した環系をいう。本用語には、環内に約1~6個の炭素原子ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される約1~4個のヘテロ原子を含む単一の芳香環が含ま

50

れる。環が芳香族である場合、酸化形態の硫黄原子および窒素原子が存在することもできる。かかる環には、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、またはフリルが含まれるが、これらに限定されない。この用語はまた、複数の縮合した環系（例えば、2個、3個または4個の環を含む環系）であって、上で定義したようなヘテロアリール基が、1個または1個より多いヘテロアリールと（例えば、ナフチリジニル）、複素環と（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチリジニル）、炭素環と（例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル）、またはアリールと（例えば、インダゾリル）縮合して複数の縮合した環系を形成し得る、環系を包含する。このような複数の縮合した環系は、この縮合した環の炭素環部分または複素環部分において、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個または4個の）オキソ基で必要に応じて置換され得る。複数の縮合した環系（ヘテロアリールについて上で定義されたような）の結合点は、この複数の縮合した環系のヘテロアリール部分、複素環部分、アリール部分または炭素環部分を含めて、この複数の縮合した環系の任意の部分、ならびに炭素原子およびヘテロ原子（例えば、窒素）を含めて、この複数の縮合した環系の任意の適切な原子であり得ることが、理解されるべきである。例示的なヘテロアリールとしては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニルベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、およびチアナフテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0028】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」とは、本明細書中で使用される場合、飽和または部分不飽和の単環系または複数の縮合した環系をいう。本用語には、環内に約1~6個の炭素原子と、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される約1~3個のヘテロ原子とを含む飽和または部分不飽和の単環（例えば、3, 4, 5, 6もしくは7員環）が含まれる。環は1個または1個より（例えば、1, 2, または3個）のオキソ基で置換され得、硫黄原子および窒素原子はまたその酸化形態で存在し得る。かかる環には、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、またはペペリジニルが含まれるが、これらに限定されない。用語「複素環」はまた、複数の縮合した環系（例えば、2個、3個または4個の環を含む環系）であって、単一の複素環の環（上で定義されたような）が、1個または1個より多い複素環と（例えば、デカヒドロナフチリジニル）、炭素環と（例えば、デカヒドロキノリル）、またはアリールと縮合し得る、環系を包含する。複数の縮合した環系の環は、原子価の要件により許容される場合、縮合結合、スピロ結合および橋架け結合を介して、互いに縮合し得る。複数の縮合した環系（複素環について上で定義されたような）の結合点は、その環の複素環部分、アリール部分および炭素環部分を含めた、複数の縮合した環系の任意の位置であり得ることが理解されるべきである。複素環または複素環の複数の縮合した環系についての結合点は、炭素原子およびヘテロ原子（例えば、窒素）を含めた、その複素環または複素環の複数の縮合した環系の任意の適切な原子にあり得ることもまた、理解されるべきである。例示的な複素環には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ホモペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペペラジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロオキサゾリル、クロマニル、1, 2-ジヒドロピリジニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサニル、および1, 4-ベンゾジオキサニルが含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0029】

「ヘテロアリールアルキル」は、炭素原子に結合した1つの水素原子が本明細書中に記載のヘテロアリール基で置換された本明細書中に定義のアルキル基（すなわち、ヘテロアリール-アルキル-部分）をいう。「ヘテロアリールアルキル」のアルキル基は、典型的には、1~6個の炭素原子（すなわち、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル)である

50

。ヘテロアリールアルキル基には、ヘテロアリール - CH₂ -、ヘテロアリール - CH (CH₃) -、ヘテロアリール - CH₂CH₂ -、および 2 - (ヘテロアリール)エタン - 1 - イルなどが含まれるがこれらに限定されず、「ヘテロアリール」部分には、上記のヘテロアリール基のいずれかが含まれる。当業者はまた、ヘテロアリール基を炭素 - 炭素結合または炭素 - ヘテロ原子結合によってヘテロアリールアルキルのアルキル部分に結合することができる（ただし、得られた基が化学的に安定である場合）と理解するであろう。ヘテロアリールアルキルの例には、硫黄、酸素、および/または窒素を含有する 5 員ヘテロアリール（チアゾリルメチル、2 - チアゾリルエタン - 1 - イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチルなど）、硫黄、酸素、および/または窒素を含有する 6 員ヘテロアリール（ピリジニルメチル、ピリジジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチルなど）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0030】

「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子に結合した 1 つの水素原子が本明細書中に記載のヘテロシクリル基で置換された本明細書中に定義のアルキル基（すなわち、ヘテロシクリル - アルキル - 部分）をいう。「ヘテロシクリルアルキル」のアルキル基は、典型的には、1 ~ 6 個の炭素原子（すなわち、ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキル) である。典型的なヘテロシクリルアルキル基には、ヘテロシクリル - CH₂ -、ヘテロシクリル - CH (CH₃) -、ヘテロシクリル - CH₂CH₂ -、および 2 - (ヘテロシクリル)エタン - 1 - イルなどが含まれるが、これらに限定されず、「ヘテロシクリル」部分には、上記のヘテロシクリル基のいずれかが含まれる。当業者はまた、ヘテロシクリル基を炭素 - 炭素結合または炭素 - ヘテロ原子結合によってヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合することができる（ただし、得られた基が化学的に安定である場合）と理解するであろう。ヘテロシクリルアルキルの例には、硫黄、酸素、および/または窒素を含有する 5 員複素環（テトラヒドロフランメチルおよびピロリジニルメチルなど）、硫黄、酸素、および/または窒素を含有する 6 員複素環（ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチルなど）が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0031】

用語「炭素環」または「カルボシクリル」とは、3 個 ~ 7 個の炭素原子を有する、単一の飽和した環（すなわち、シクロアルキル）または単一の部分不飽和環（例えば、シクロアルケニル、シクロアルカジエニルなど）をいう（すなわち、(C₃ ~ C₇) 炭素環）。用語「炭素環」または「カルボシクリル」はまた、複数の縮合した環系（例えば、2 個、3 個または 4 個の炭素環式環を含む環系）を包含する。従って、炭素環は、6 個 ~ 12 個の炭素原子を二環として有する多環式炭素環（例えば、ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン、ビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン）、および約 20 個の炭素原子を多環として有する多環式炭素環を包含する。多環式炭素環は、1 個の炭素原子を介して互いに結合して、スピロ結合を形成し得るか（例えば、スピロペンタン、スピロ [4 , 5] デカン、スピロ [4 . 5] デカンなど）、2 個の隣接する炭素原子を介して互いに結合して、ビシクロ [4 , 5] 系、ビシクロ [5 , 5] 系、ビシクロ [5 , 6] 系もしくはビシクロ [6 , 6] 系、またはビシクロ [5 , 6] 系もしくはビシクロ [6 , 6] 系として配置された 9 個もしくは 10 個の環原子（例えば、デカヒドロナフタレン、ノルサビナン、ノルカラン）などの縮合結合を形成し得るか、あるいは 2 個の隣接しない炭素原子を介して互いに結合して、橋架け結合を形成し得るか（例えば、ノルボルナン、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンなど）。「炭素環」または「カルボシクリル」はまた、1 個または 1 個より多い（例えば、1 個、2 個または 3 個の）オキソ基で必要に応じて置換され得る。単環式炭素環の非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1 - シクロペンタ - 1 - エニル、1 - シクロペンタ - 2 - エニル、1 - シクロペンタ - 3 - エニル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキサ - 1 - エニル、1 - シクロヘキサ - 2 - エニル、および 1 - シクロヘキサ - 3 - エニルが含まれる。

30

40

【0032】

「カルボシクリルアルキル」は、炭素原子に結合した 1 個の水素原子が本明細書中に記

50

載のカルボシクリル基で置換された本明細書中に定義のアルキル基をいう（すなわち、カルボシクリル-アルキル-部分）。「カルボシクリルアルキル」のアルキル基は、典型的には、1～6個の炭素原子である（すなわち、カルボシクリル（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル）。典型的なカルボシクリルアルキル基には、カルボシクリル- CH_2 -、カルボシクリル- $CH(CH_3)$ -、カルボシクリル- CH_2CH_2 -、および2-（カルボシクリル）エタン-1-イルなどが含まれるが、これらに限定されず、「カルボシクリル」部分には、上記の任意のカルボシクリル基が含まれる。

【0033】

用語「ハロアリアル」とは、本明細書中で使用される場合、アリアル¹⁰の1個または1個より多い水素原子がそれぞれ独立して、ハロ置換基により置き換えられている、本明細書中で定義されたようなアリアルをいう。このような範囲は、このアリアル基上の1個のハロ置換基から、このアリアル基の完全なハロゲン化までを含む。

【0034】

用語「ハロヘテロアリアル」とは、本明細書中で使用される場合、複素環の1個または1個より多い水素原子がそれぞれ独立して、ハロ置換基により置き換えられている、本明細書中で定義されたようなヘテロアリアルをいう。このような範囲は、このヘテロアリアル基上の1個のハロ置換基から、このヘテロアリアル基の完全なハロゲン化までを含む。

【0035】

用語「ハロ複素環」とは、本明細書中で使用される場合、複素環の1個または1個より多い水素原子がそれぞれ独立して、ハロ置換基により置き換えられている、本明細書中で定義されたような複素環をいう。このような範囲は、この複素環基上の1個のハロ置換基から、この複素環基の完全なハロゲン化までを含む。²⁰

【0036】

当業者は、式Iの化合物の置換基および他の部分を、受容可能に安定な薬学的組成物に製剤化することができる薬学的に有用な化合物を提供するのに十分に安定な化合物が得られるように選択すべきであると認識するであろう。かかる安定性を有する式Iの化合物は、本発明の範囲内であることが意図される。

【0037】

量に関連して使用される修飾語「約」は、記述の値が含まれ、文脈によって示された意味を有する（例えば、特定の量の測定に伴う一定の誤差を含む）。³⁰

【0038】

用語「キラル」は、鏡像パートナーと重ね合わせることができない性質を有する分子をいい、用語「アキラル」は、その鏡像パートナー上に重ね合わせることができない分子をいう。

【0039】

用語「立体異性体」は、同一の化学構造を有するが、原子または基の空間的配置が異なる化合物をいう。

【0040】

「ジアステレオマー」は、2個または2個よりキラリティの中心または軸を有し、且つその分子が相互に鏡像ではない立体異性体をいう。ジアステレオマーは、典型的には、異なる物理的性質（例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能の分析手順（電気泳動およびクロマトグラフィーなど）下で分離することができる。⁴⁰

【0041】

「鏡像異性体」は、相互に重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体をいう。

【0042】

式Iの特定の可変物は、代替の配向を有し得ることが理解されるべきである。例えば、Wについての $-OCR^3aR^3b$ -可変物は、 CR^3aR^3b 基が式Iのカルボニルに結合し、そしてOが式Iの R^1 基に結合する様式で配向してもよく、また、 CR^3aR^3b ⁵⁰

基が式 I の R^1 基に結合し、そして O が式 I のカルボニルに結合する様式で配向してもよい。本発明の 1 つの実施形態において、 $CR^{3a}R^{3b}$ 基は、式 I のカルボニルに結合し、そして O は、式 I の R^1 基に結合する。本発明の別の実施形態において、 $CR^{3a}R^{3b}$ 基は、式 I の R^1 基に結合し、そして O は、式 I のカルボニルに結合する。

【0043】

用語「処置 (treatment)」または「処置 (treating)」は、疾患または容態に関する範囲で、疾患または容態の発症の防止、疾患または容態の阻害、疾患または容態の消失、および / または疾患または容態の 1 種または 1 種より多い症状の緩和を含む。

【0044】

本明細書中で使用した立体化学の定義および慣習は、一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; および Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多数の有機化合物は、光学活性形態で存在する (すなわち、これらは、平面偏光面を回転する能力を有する)。光学活性化合物の記載において、接頭辞 (D および L) または (R および S) を使用して、そのキラル中心についての分子の絶対配置を示す。接頭辞 d および l または (+) および (-) を使用して、化合物による平面偏光の回転の徴候を示し、(-) または l は化合物が左旋性であることを意味する。(+) および d の接頭辞を有する化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、相互に鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体を鏡像異性体ということもでき、かかる異性体の混合物は、しばしば鏡像異性体混合物と呼ばれる。鏡像異性体の 50 : 50 混合物をラセミ混合物またはラセミ体といい、化学反応または化学的過程において立体選択や立体特異性を持っていない場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ体」は、2 つの鏡像異性体種の等モル混合物をいい、光学活性を欠く。

10

20

【0045】

保護基

本発明の文脈では、保護基にはプロドラッグ部分および化学保護基が含まれる。

30

【0046】

「保護基」は、官能基の性質または化合物全体の性質をマスキングまたは変化させる化合物の部分を用いる。化学保護基および保護 / 脱保護戦略は、当該分野で周知である。例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 を参照のこと。保護基は、所望の化学反応の効率を補助するために特定の官能基の反応性をマスキングする (例えば、順序づけられ且つ計画された様式で化学結合を形成および破壊する) ためにしばしば利用される。化合物の官能基の保護は、保護された官能基の反応性以外の他の物理的性質 (極性、親油性 (疎水性) など) および一般的な分析ツールによって測定することができる他の性質を変化させる。化学的に保護された中間体自体は、生物学的に活性または不活性であり得る。

40

【0047】

保護された化合物はまた、インビトロおよびインビボで変化した性質、いくつかの場合では至適化された性質 (細胞膜の通過および酵素分解または隔離に対する耐性など) を示し得る。この役割では、意図する治療効果を有する保護された化合物を、プロドラッグとすることができる。保護基の別の機能は、親薬物をプロドラッグに変換し、それにより、インビボでのプロドラッグの変換の際に親薬物を放出させることである。活性なプロドラッグを親薬物よりも有効に吸収させることができるので、プロドラッグは親薬物よりもインビボで高い効力を有し得る。保護基を、インビトロ (化学中間体の場合) またはインビボ (プロドラッグの場合) のいずれかで除去する。化学中間体に関して、一般に、生成物

50

が薬理的に無害であることがより望ましいが、脱保護後に得られた生成物（例えば、アルコール）が生理学的に受容され得ることは特に重要ではない。

【0048】

保護基は、合成手順（すなわち、本発明の化合物の調製経路または調製方法）の間の保護される基との副反応を防止するために利用可能であり、そのことが一般に公知であり且つ使用され、任意選択的に使用される。どの基を保護するのか、いつ保護するのかに関する決定のほとんどの部分について、化学保護基「PG」の性質は、保護すべき反応の化学的性質（例えば、酸性、塩基性、酸化性、還元性、または他の条件）および意図する合成方向に依存するであろう。化合物が複数のPGで置換される場合、PGは同一である必要はなく、一般に、同一ではない。一般に、PGを使用して官能基（カルボキシル基、ヒドロキシル基、チオ基、またはアミノ基など）を保護し、それにより、副反応が防止されるか、そうでなければ合成効率が促進されるであろう。遊離脱保護基を得るための脱保護の順序は、意図する合成方向および遭遇する反応条件に依存し、当業者によって決定される任意の順序で起こり得る。

10

【0049】

本発明の化合物の種々の官能基を保護することができる。例えば、-OH基（ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸、または他の官能基）のための保護基には、「エーテルまたはエステル形成基」が含まれる。エーテルまたはエステル形成基は、本明細書中に記載の合成スキームにおける化学保護基として機能することができる。しかし、いくつかのヒドロキシルおよびチオ保護基は、当業者によって理解されるように、エーテル形成基やエステル形成基ではなく、以下に考察のアミドと共に含まれる。

20

【0050】

非常に多数のヒドロキシル保護基およびアミド形成基ならびに対応する化学切断反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene")に記載されている。Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)（その全体が本明細書中で参考として援用される）も参照のこと。特に、第1章、保護基：概説、1~20頁、第2章、ヒドロキシル保護基、21~94頁、第3章、ジオール保護基、95~117頁、第4章、カルボキシル保護基、118~154頁、第5章、カルボニル保護基、155~184頁。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸のための保護基、および酸のための他の保護基については、下記のGreeneを参照のこと。

30

【0051】

立体異性体

本発明の化合物は、キラル中心（例えば、キラルな炭素原子またはリン原子）を有し得る。したがって、本発明の化合物には、全立体異性体（鏡像異性体、ジアステレオマー、およびアトロプ異性体が含まれる）のラセミ混合物が含まれる。さらに、本発明の化合物には、任意または全ての不斉キラル原子において富化されたかまたは分割された光学異性体が含まれる。換言すれば、描写から明らかなキラル中心は、キラル異性体またはラセミ混合物として提供される。ラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方ならびにその鏡像異性体またはジアステレオマーのパートナーを実質的に含まない単離または合成された各光学異性体は全て本発明の範囲内に含まれる。ラセミ混合物を、周知の技術（例えば、光学活性添加物（例えば、酸または塩基）を使用して形成されたジアステレオマー塩の分離およびその後の光学活性物質への再変換など）によってその個別の実質的に光学的に純粋な異性体に分離することができる。ほとんどの場合、所望の光学異性体を、所望の出発物質の適切な立体異性体から出発する立体特異的の反応によって合成する。

40

【0052】

本発明の化合物に関して、結合が非立体化学の様式で（例えば、平坦に）描かれる場合

50

、その結合が付着している原子は、全ての立体化学の可能性を包含することが理解されるべきである。結合が立体化学の様式で（例えば、太線、太線の楔、破線または破線の楔で）描かれる場合、その立体化学結合が付着している原子は、他に記載されない限り、示されるような立体化学を有することもまた、理解される。

【0053】

従って、1つの実施形態において、本発明の化合物は、50%より多くが単一の鏡像異性体であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも51%が単一の鏡像異性体であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも60%が単一の鏡像異性体であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも70%が単一の鏡像異性体であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも80%が単一の鏡像異性体であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも90%が単一の鏡像異性体であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも95%が単一の鏡像異性体であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも98%が単一の鏡像異性体であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも99%が単一の鏡像異性体であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、50%より多くが単一のジアステレオマーであり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも51%が単一のジアステレオマーであり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも60%が単一のジアステレオマーであり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも70%が単一のジアステレオマーであり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも80%が単一のジアステレオマーであり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも90%が単一のジアステレオマーであり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも95%が単一のジアステレオマーである。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも98%が単一のジアステレオマーであり得る。別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも99%が単一のジアステレオマーであり得る。

10

20

【0054】

本発明の化合物はまた、特定の場合に互変異性体として存在し得る。たった1つの非局在化共鳴構造しか描写することができないが、全てのかかる形態が本発明の範囲内に含まれる。例えば、エン-アミン互変異性体は、プリン系、ピリミジン系、イミダゾール系、グアニジン系、アミジン系、およびテトラゾール系について存在することができ、全てのその可能な互変異性型は、本発明の範囲内に含まれる。1つの例としては、ヒドロキシ複素環（例えば、ヒドロキシキノリン（例えば、2-ヒドロキシキノリンおよびキノリン-2-オン））のケト-エノール互変異性体が挙げられる。

30

【0055】

塩および水和物

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩の例には、適切な塩基（アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび NX_4^+ （式中、Xは $C_1 \sim C_4$ アルキルである）など）に由来する塩が含まれる。水素原子またはアミノ基の薬学的に受容可能な塩には、例えば、有機カルボン酸（酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、およびコハク酸など）；有機スルホン酸（メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸など）；および無機酸（塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、およびスルファミン酸など）の塩が含まれる。ヒドロキシ基の化合物の薬学的に受容可能な塩には、適切な陽イオン（ Na^+ および NX_4^+ （式中、Xは、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基から独立して選択される）など）と組み合わせた前述の化合物の陰イオンが含まれる。

40

【0056】

治療用途のために、本発明の化合物の有効成分の塩は、典型的には、薬学的に受容可能なであろう（これらは、生理学的に受容可能な酸または塩基に由来する塩であろう）。し

50

かし、薬学的に受容され得ない酸または塩基の塩はまた、例えば、本発明の式 I の化合物または別の化合物の調製または精製における用途があり得る。全ての塩は、生理学的に受容可能な酸または塩基に由来するかどうかと無関係に、本発明の範囲内に含まれる。

【0057】

金属塩を、典型的には、金属水酸化物の本発明の化合物との反応によって調製する。この方法で調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ 、および K^+ を含む塩である。難溶性金属塩を、適切な金属化合物の添加によってより溶解度の高い塩の溶液から沈殿させることができる。

【0058】

さらに、特定の有機酸および無機酸（例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、または有機スルホン酸の塩基性の中心（典型的には、アミン）または酸性基への酸添加から塩を形成することができる。最終的に、本明細書中の組成物とその非イオン化形態および双性イオン形態、ならびに水和物のような化学量論量の水との組み合わせの形態で本発明の化合物を含むと理解すべきである。

10

【0059】

親化合物の1個または1個より多いアミノ酸との塩も本発明の範囲内に含まれる。アミノ酸は、典型的には、塩基性基または酸性基（例えば、リジン、アルギニン、またはグルタミン酸）または中性基（グリシン、セリン、トレオニン、アラニン、イソロイシン、またはロイシンなど）を有する側鎖を保有するアミノ酸であるが、任意の天然または非天然のアミノ酸、特に、タンパク質成分として見出された天然に存在するアミノ酸が適切である。

20

【0060】

本発明の実施形態中の基、置換基、および範囲について以下に列挙の特定の意味は例示のみを目的とし、これらは基および置換基についての他の定義した意味または定義した範囲内の他の意味を排除しない。

【0061】

同位体

本発明が天然に存在する同位体比を超えて1個または1個より多い同位体（重水素（ ^2H または D ）などであるが、これに限定されない）で任意または全ての原子を富化することができる特許請求の範囲に記載の任意の化合物も含むことが当業者に理解される。非限定的な例として、 $-\text{CH}_3$ 基を、 $-\text{CD}_3$ に置き換えることができる。

30

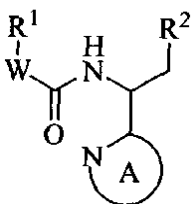
【0062】

式 I の化合物

式 I の化合物の特定の群は、式 I' :

【0063】

【化2】



I'

40

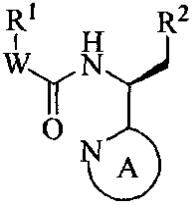
の化合物またはその塩である。

【0064】

式 I の化合物の特定の群は、式 I a :

【0065】

【化3】



Ia

10

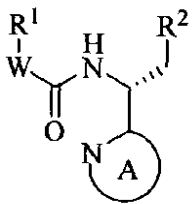
の化合物またはその塩である。

【0066】

式Iの化合物の別の特定の群は、式Ia'：

【0067】

【化4】



Ia'

20

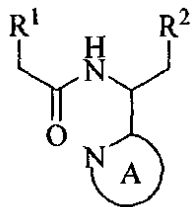
の化合物またはその塩である。

【0068】

式Iの化合物の別の特定の群は、式Ib：

【0069】

【化5】



Ib

40

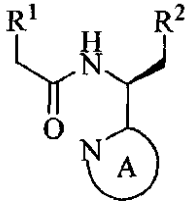
の化合物またはその塩である。

【0070】

式Iの化合物の別の特定の群は、式Ic：

【0071】

【化6】



Ic

10

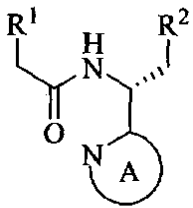
の化合物またはその塩である。

【0072】

式Iの化合物の別の特定の群は、式Ic'：

【0073】

【化7】



Ic'

20

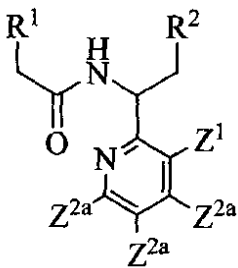
の化合物またはその塩である。

【0074】

式Iの化合物の別の特定の群は、式Id：

【0075】

【化8】



Id

30

の化合物またはその塩であり、式Idにおいて、各Z^{2a}は独立して、HまたはZ²である。

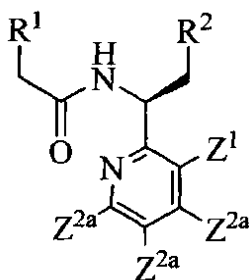
40

【0076】

式Iの化合物の別の特定の群は、式Ie：

【0077】

【化 9】



Ie

10

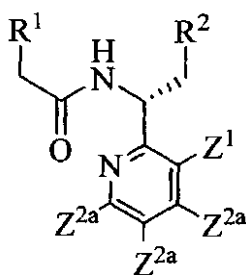
の化合物またはその塩であり、式 I e において、各 Z^{2a} は独立して、H または Z^2 である。

【0078】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I e' :

【0079】

【化 10】



Ie'

20

の化合物またはその塩であり、式 I e' において、各 Z^{2a} は独立して、H または Z^2 である。

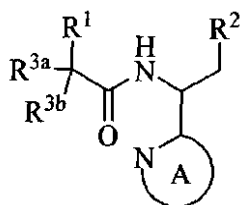
30

【0080】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I b b :

【0081】

【化 11】



Ibb

40

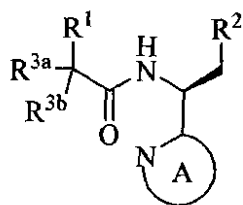
の化合物またはその塩である。

【0082】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I c c :

【0083】

【化 1 2】



Icc

10

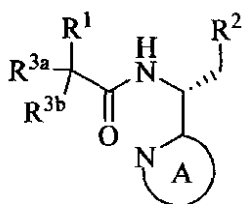
の化合物またはその塩である。

【0084】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I c c' :

【0085】

【化 1 3】



Icc'

20

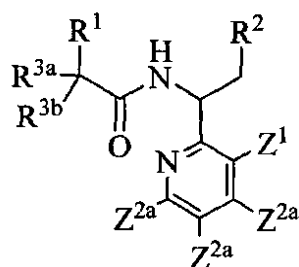
の化合物またはその塩である。

【0086】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I d d :

【0087】

【化 1 4】



Idd

30

の化合物またはその塩であり、式 I d d において、各 Z^{2a} は独立して、H または Z^2 である。

【0088】

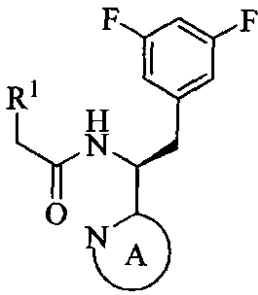
式 I の化合物の別の特定の群は、式 I e e :

【0089】

40

【 0 0 9 5 】

【 化 1 8 】



If

10

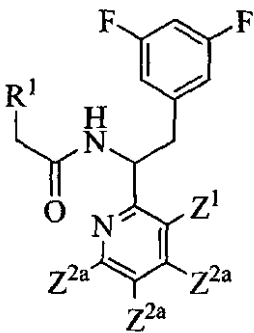
の化合物またはその塩である。

【 0 0 9 6 】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I g :

【 0 0 9 7 】

【 化 1 9 】



Ig

20

30

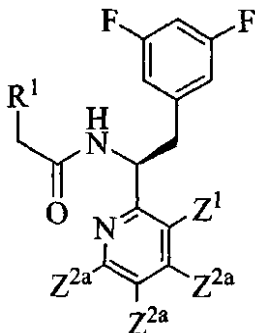
の化合物またはその塩であり、式 I g において、各 Z^{2a} は独立して、Hまたは Z^2 である。

【 0 0 9 8 】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I h

【 0 0 9 9 】

【 化 2 0 】



Ih

40

の化合物またはその塩であり、式 I h において、各 Z^{2a} は独立して、Hまたは Z^2 であ

50

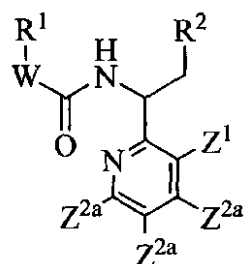
る。

【0100】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I i :

【0101】

【化21】



Ii

10

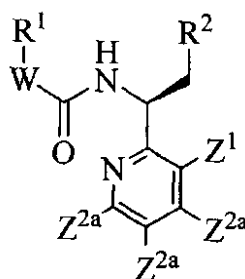
の化合物またはその塩であり、式 I i において、各 Z^{2a} は独立して、H または Z^2 である。

【0102】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I j :

【0103】

【化22】



Ij

30

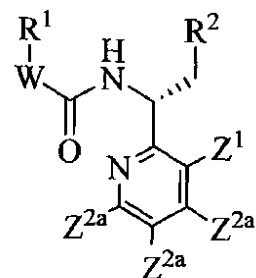
の化合物またはその塩であり、式 I j において、各 Z^{2a} は独立して、H または Z^2 である。

【0104】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I j' :

【0105】

【化23】



Ij'

40

の化合物またはその塩であり、式 I j' において、各 Z^{2a} は独立して、H または Z^2 である。

50

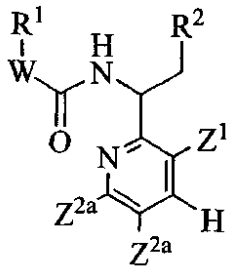
ある。

【0106】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I k :

【0107】

【化24】



Ik

10

の化合物またはその塩であり、式 I k において、各 Z^{2a} は独立して、H または Z^2 である。

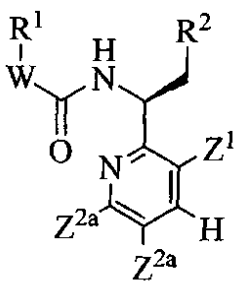
【0108】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I m :

20

【0109】

【化25】



Im

30

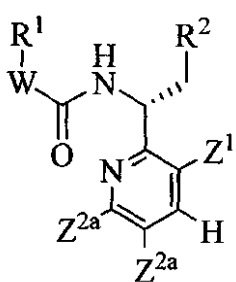
の化合物またはその塩であり、式 I m において、各 Z^{2a} は独立して、H または Z^2 である。

【0110】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I m' :

【0111】

【化26】



Im'

40

50

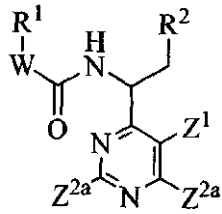
の化合物またはその塩であり、式 I m ' において、各 Z^{2 a} は独立して、H または Z² である。

【 0 1 1 2 】

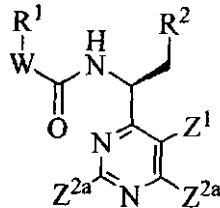
式 I の化合物の別の特定の群は、式 I n、I o、I o'、I p、I q、I q'、I r、I s もしくは I s' :

【 0 1 1 3 】

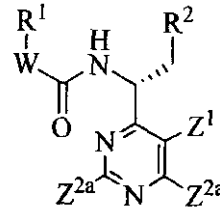
【 化 2 7 】



In

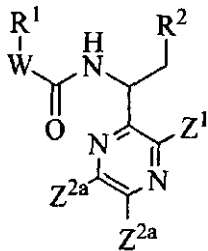


Io

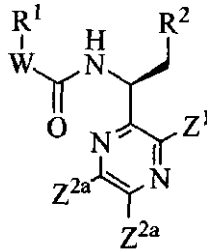


Io'

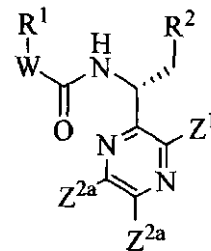
10



Ip

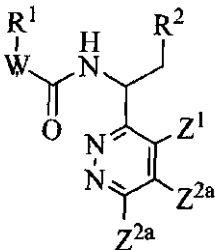


Iq

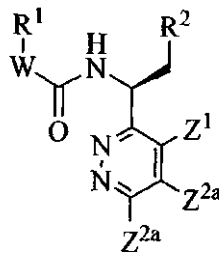


Iq'

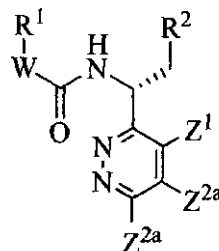
20



Ir



Is



Is'

30

In

の化合物またはその塩であり、ここで各 Z^{2 a} は独立して、H または Z² である。

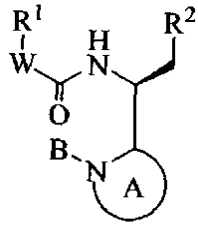
40

【 0 1 1 4 】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I t :

【 0 1 1 5 】

【化 2 8】



It

10

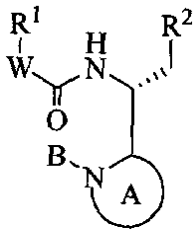
の化合物またはその塩である。

【0 1 1 6】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I t ' :

【0 1 1 7】

【化 2 9】



It'

20

の化合物またはその塩である。

【0 1 1 8】

本明細書中以下で列挙される具体的な値は、式 I の化合物、ならびに式 I の下位式（例えば、式 I '、I a、I a '、I b、I c、I c '、I d、I e、I e '、I b b、I c c、I c c '、I d d、I e e、I e e '、I f、I f "、I g、I h、I i、I j、I j '、I k、I m、I m '、I n、I o、I o '、I p、I q、I q '、I r、I s、I s '、I t および I t '）の化合物についての値である。

30

【0 1 1 9】

W についての具体的な値は、 $CR^{3a}R^{3b}$ または NR^4 である。

【0 1 2 0】

W についての別の具体的な値は、 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ または $-OCR^{3a}R^{3b}-$ である。

【0 1 2 1】

W についての別の具体的な値は、 $-CR^{3a}R^{3b}-$ もしくは $-OCR^{3a}R^{3b}-$ であるか、または非存在である。

【0 1 2 2】

W についての別の具体的な値は、 $-CR^{3a}R^{3b}-$ である。

40

【0 1 2 3】

式 I の化合物の特定の群は、 R^4 が H であり、そして各 R^{3a} および各 R^{3b} が独立して、H、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 NR_aR_b 、および NR_cCOR_d から選択されるか、あるいは R^{3a} および R^{3b} が、これらが結合している炭素と一緒にあって、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環を形成している、化合物である。

【0 1 2 4】

W についての別の具体的な値は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-CH(CH_2CF_3)-$ 、 $-CH(CH_2CHF_2)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-CH(NHC(=O)CH_3)-$ 、1,1-シクロプロピル

50

ジイルまたは -NH- である。

【0125】

W についての別の具体的な値は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(NH_3)-$ 、 $-CH(NHC(=O)CH_3)-$ 、1,1-シクロプロピルジイルまたは -NH- である。

【0126】

W についての別の具体的な値は、 $-CH_2-$ である。

【0127】

式 I の化合物の特定の群は、B が存在しない、化合物である。

【0128】

R^2 についての具体的な値は、6員アリアルであり、ここでこの6員アリアルは、1個または1個より多い（例えば、1個、2個または3個の） Z^4 基で必要に応じて置換されている。

10

【0129】

Z^4 についての具体的な値は、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ハロゲンまたは -CN である。

【0130】

Z^4 についての別の具体的な値は、シクロプロピル、フルオロまたは -CN である。

【0131】

Z^4 についての別の具体的な値は、フルオロである。

【0132】

Z^4 についての別の具体的な値は、フルオロまたはクロロである。

20

【0133】

Z^4 についての別の具体的な値は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ハロゲンまたは OR_n であり、ここで Z^4 の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキルは、1個または1個より多いハロゲンで必要に応じて置換されている。

【0134】

Z^4 についての別の具体的な値は、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ハロゲン、メチルまたは -CN である。

【0135】

Z^4 についての別の具体的な値は、ハロゲンである。

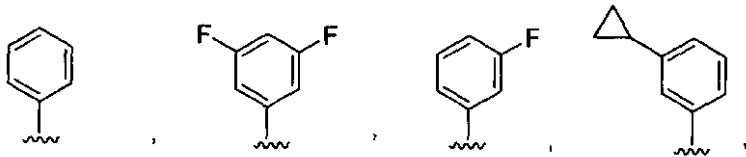
30

【0136】

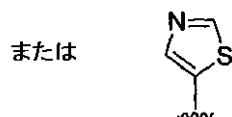
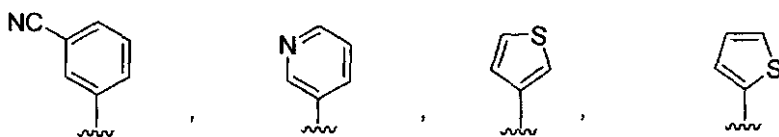
R^2 についての別の具体的な値は：

【0137】

【化30】



40



50

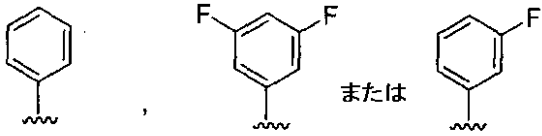
である。

【0138】

R² についての別の具体的な値は：

【0139】

【化31】



10

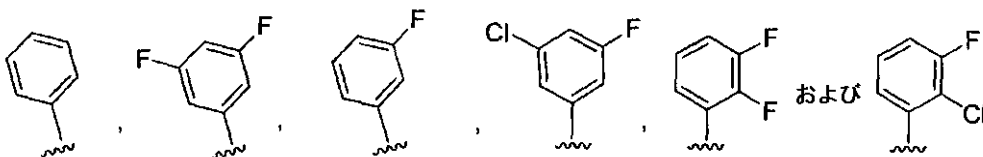
である。

【0140】

R² についての別の具体的な値は：

【0141】

【化32】



20

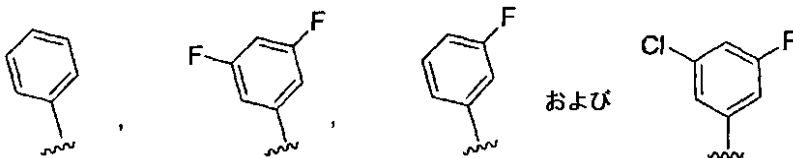
である。

【0142】

R² についての別の具体的な値は：

【0143】

【化33】



30

である。

【0144】

R¹ についての具体的な値は、ヘテロアリールまたは複素環であり、ここで R¹ の任意のヘテロアリールまたは複素環は、1個または1個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

【0145】

R¹ についての別の具体的な値は、二環式ヘテロアリール、三環式ヘテロアリール、二環式複素環または三環式複素環であり、ここで R¹ の任意の二環式ヘテロアリール、三環式ヘテロアリール、二環式複素環または三環式複素環は、1個または1個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

【0146】

R¹ についての別の具体的な値は、4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾリル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノピラゾリル、3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロインダゾリル、ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、ベンゾ

40

50

イミダゾリル、5 - フェニル - ピラゾリル、ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジニル、5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジニル、6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジニル、1 , 7 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - f] インダゾリル、1 , 6 - ジヒドロピロロ [2 , 3 - e] インダゾリル、2 - オキソ - 2 H - チアゾロ [5 , 4 - f] インドリル、2 - オキソインドリン - 3 - イルまたはインドリルであり、ここで R¹ の任意の 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロインダゾリル、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジニル、1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロピラノピラゾリル、3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - インダゾリル、ピロロ [2 , 3 - c] ピリジニル、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジニル、1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジニル、1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジニル、ベンゾイミダゾリル、5 - フェニル - ピラゾリル、ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジニル、5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジニル、6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジニル、1 , 7 - ジヒドロピロロ [3 , 2 - f] インダゾリル、1 , 6 - ジヒドロピロロ [2 , 3 - e] インダゾリル、2 - オキソ - 2 H - チアゾロ [5 , 4 - f] インドリル、2 - オキソインドリン - 3 - イルまたはインドリルは、1 個または 1 個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

【 0 1 4 7 】

R¹ についての別の具体的な値は、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロインダゾリルまたはインドリルであり、ここで R¹ の任意の 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロインダゾリルまたはインドリルは、1 個または 1 個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

【 0 1 4 8 】

R¹ についての別の具体的な値は、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロインダゾリル、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジニルまたはインドリルであり、ここで R¹ の任意の 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロインダゾリル、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジニルまたはインドリルは、1 個または 1 個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

【 0 1 4 9 】

R¹ についての別の具体的な値は、三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環であり、ここで R¹ の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1 個または 1 個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

【 0 1 5 0 】

R¹ についての別の具体的な値は、二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環であり、ここで R¹ の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、少なくとも 1 個の部分不飽和環を含み、そして R¹ の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、1 個または 1 個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

【 0 1 5 1 】

R¹ についての別の具体的な値は、三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環であり、ここで R¹ の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1 個の芳香環、1 個の部分不飽和環、および 1 個の完全飽和環を含み、そして R¹ の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1 個または 1 個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

【 0 1 5 2 】

R¹ についての別の具体的な値は、二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環であり、ここで R¹ の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、5 個または 5 個より多いハロゲン原子を含み、そして R¹ の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、1 個または 1 個より多い Z³ 基で必要に応じてさらに置換されている。

10

20

30

40

50

【0153】

R¹ についての別の具体的な値は、三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環であり、ここで R¹ の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、有橋二環式炭素環または有橋二環式複素環を含み、そして R¹ の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1個または1個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

【0154】

R¹ についての別の具体的な値は、三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環であり、ここで R¹ の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、スピロ結合した二環式炭素環またはスピロ結合した二環式複素環を含み、そして R¹ の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1個または1個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

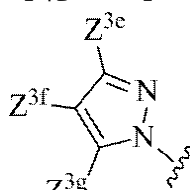
10

【0155】

R¹ についての別の具体的な値は：

【0156】

【化34】



20

【0157】

であり、ここで Z^{3 e}、Z^{3 f}、および Z^{3 g} は各々独立して、Hおよび Z³ から選択されるか；あるいは Z^{3 e} は H または Z³ であり、そして Z^{3 f} および Z^{3 g} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、5員、6員、もしくは7員の複素環、または5員、6員、もしくは7員の炭素環を形成し、この5員、6員、もしくは7員の複素環、または5員、6員、もしくは7員の炭素環は、1個または1個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

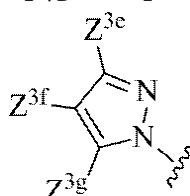
【0158】

R¹ についての別の具体的な値は：

【0159】

30

【化35】



【0160】

であり、ここで Z^{3 e} は、H または Z³ であり、そして Z^{3 f} および Z^{3 g} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、5員、6員、もしくは7員の複素環、または5員、6員、もしくは7員の炭素環を形成し、この5員、6員、もしくは7員の複素環、または5員、6員、もしくは7員の炭素環は、1個または1個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されている。

40

【0161】

R¹ についての別の具体的な値は、ヘテロアリアルまたは複素環であり、ここで R¹ の任意のヘテロアリアルまたは複素環は、1個または1個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されており、ただし、R¹ は、インドリルを含まない。

【0162】

R¹ についての別の具体的な値は、二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環であり、ここで R¹ の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、1個または1個より多い Z³ 基

50

で必要に応じて置換されており、ただし、 R^1 は、インドリルを含まない。

【0163】

R^1 についての別の具体的な値は、二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環であり、ここで R^1 の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、5個または5個より多いハロゲン原子を含み、そして R^1 の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、1個または1個より多い Z^3 基で必要に応じてさらに置換されており、ただし、 R^1 は、インドリルを含まない。

【0164】

R^1 についての別の具体的な値は、アリアル、ヘテロアリアルまたは複素環であり、ここで R^1 の任意のアリアル、ヘテロアリアルまたは複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^3 基で必要に応じて置換されており、ただし、 R^1 は、インドリルを含まない。

10

【0165】

Z^3 についての具体的な値は、($C_1 \sim C_8$)アルキル、ハロゲン、 $-OR_{n4}$ 、 $-NR_{q4}R_{r4}$ または $-NR_{n4}S(O)_2R_{p4}$ であり、ここで Z^3 の任意の($C_1 \sim C_8$)アルキルは、1個または1個より多い Z^{3a} 基で必要に応じて置換されている。

【0166】

Z^3 についての別の具体的な値は、($C_1 \sim C_8$)アルキル、($C_2 \sim C_8$)アルケニル、($C_2 \sim C_8$)アルキニル、($C_3 \sim C_7$)炭素環、アリアル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n4}$ 、 $-S(O)_2R_{p4}$ 、 $-NR_{n4}CO_2R_{p4}$ 、 $-NR_{n4}S(O)_2R_{p4}$ 、 $-C(O)R_{n4}$ 、 $-C(O)OR_{n4}$ 、 $-C(O)NR_{q4}R_{r4}$ または $-B(OR_{q4})(OR_{r4})$ であり、ここで Z^3 の任意の($C_3 \sim C_7$)炭素環およびアリアルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^3 の任意の($C_1 \sim C_8$)アルキル、($C_2 \sim C_8$)アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されている。

20

【0167】

Z^3 についての別の具体的な値は、($C_1 \sim C_8$)アルキル、($C_2 \sim C_8$)アルケニル、($C_2 \sim C_8$)アルキニル、($C_3 \sim C_7$)炭素環、アリアル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n4}$ 、 $-S(O)_2R_{p4}$ 、 $-NR_{n4}S(O)_2R_{p4}$ 、 $-S(O)_2NR_{q4}R_{r4}$ 、 $-NR_{q4}R_{r4}$ 、 $-C(O)R_{n4}$ 、 $-C(O)NR_{q4}R_{r4}$ または $-NR_{n4}COR_{q4}$ であり、ここで Z^3 の任意の($C_3 \sim C_7$)炭素環およびアリアルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^3 の任意の($C_1 \sim C_8$)アルキル、($C_2 \sim C_8$)アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されている。

30

【0168】

Z^3 についての別の具体的な値は、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ベンジルオキシ、フルオロ、 $-NH_2SO_2CH_3$ 、2-ヒドロキシプロパ-2-イル、ジフルオロメチルまたはアミノである。

40

【0169】

Z^{3a} についての具体的な値は、ハロゲンである。

【0170】

Z^{3a} についての別の具体的な値は、ハロゲンおよび $-OR_{n5}$ である。

【0171】

Z^{3a} についての別の具体的な値は、アリアル、複素環、ハロゲン、 $-OR_{n5}$ 、 $-NR_{q5}R_{r5}$ または $-NR_{n5}CO_2R_{p5}$ であり、ここで Z^{3a} の任意のアリアル、ヘ

50

テロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^3 基または Z^3 基で必要に応じて置換されている。

【0172】

Z^3 についての別の具体的な値は、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ベンジルオキシ、フルオロ、 $-NHSO_2CH_3$ 、2-ヒドロキシプロパ-2-イル、ジフルオロメチルまたはアミノである。

【0173】

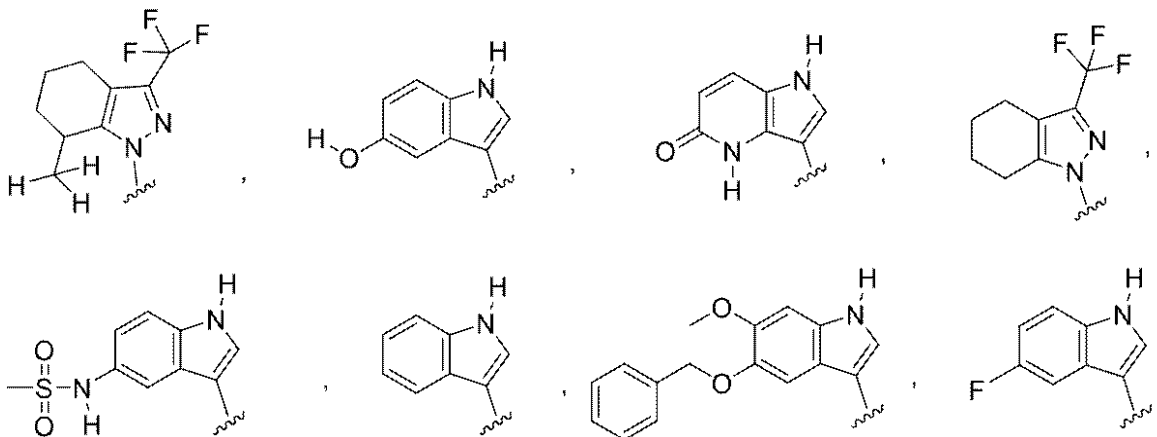
Z^3 についての別の具体的な値は、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ベンジルオキシ、フルオロまたは $-NHSO_2CH_3$ である。

【0174】

R^1 についての具体的な値は：

【0175】

【化36】

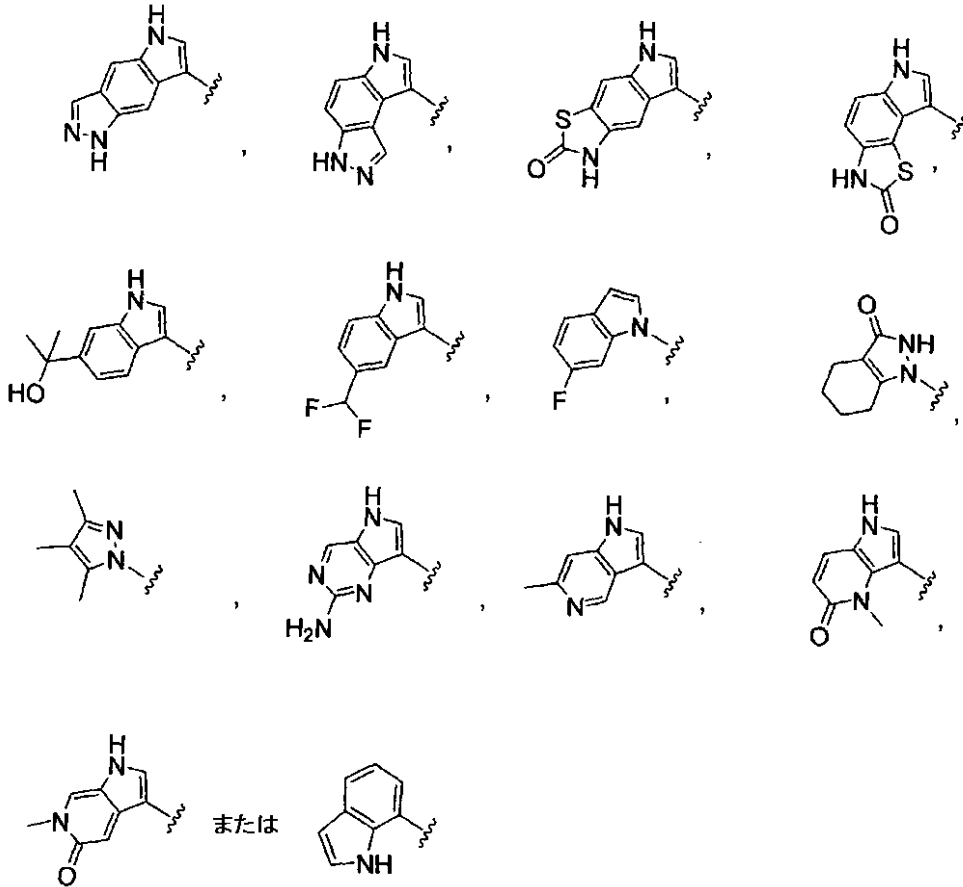


【0176】

10

20

【化37】



10

20

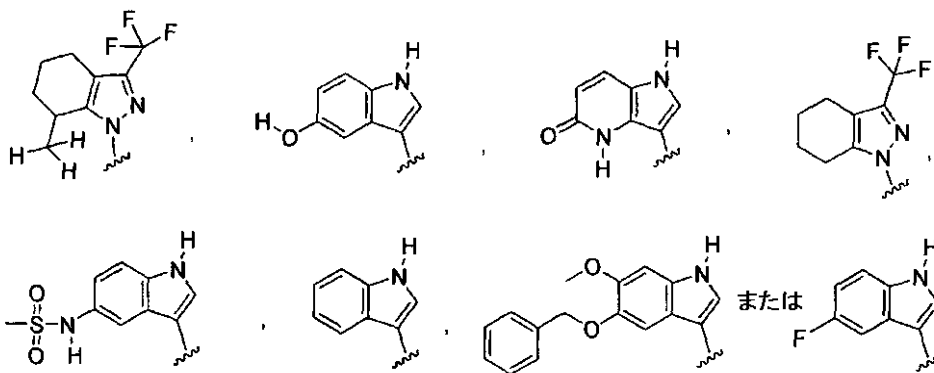
である。

【0177】

R¹ についての別の具体的な値は：

【0178】

【化38】



30

40

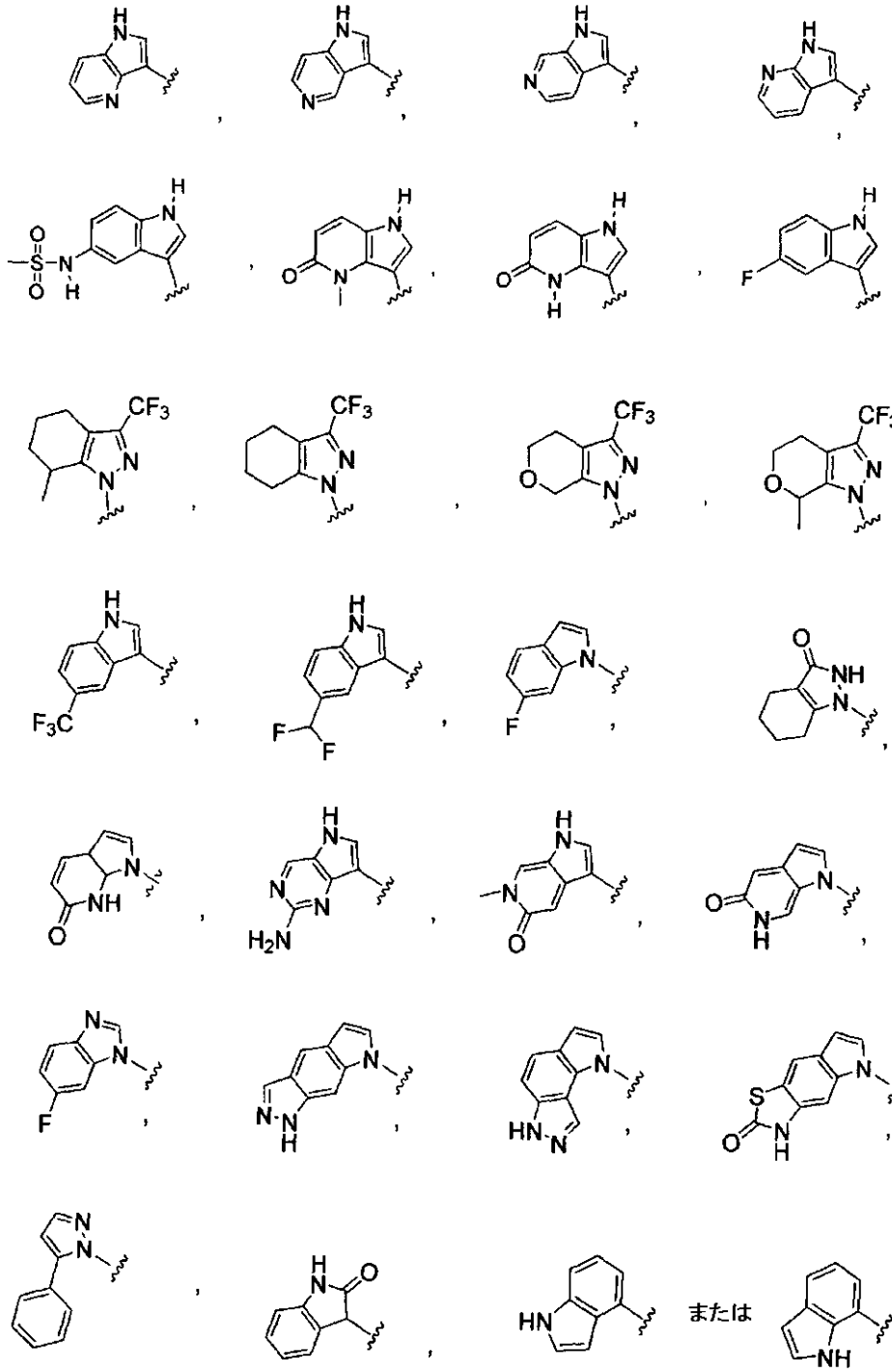
である。

【0179】

R¹ についての別の具体的な値は：

【0180】

【化 3 9】



10

20

30

40

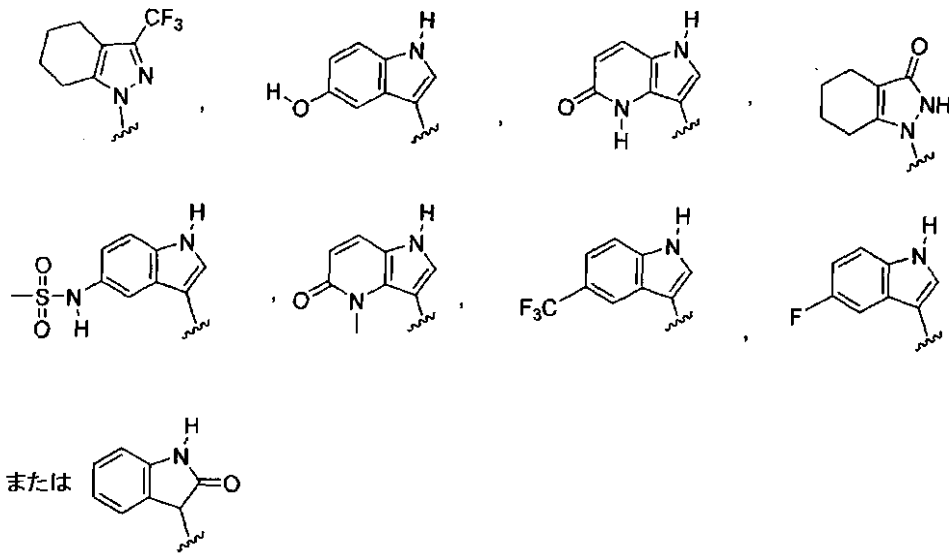
である。

【0181】

R¹ についての別の具体的な値は：

【0182】

【化40】



10

である。

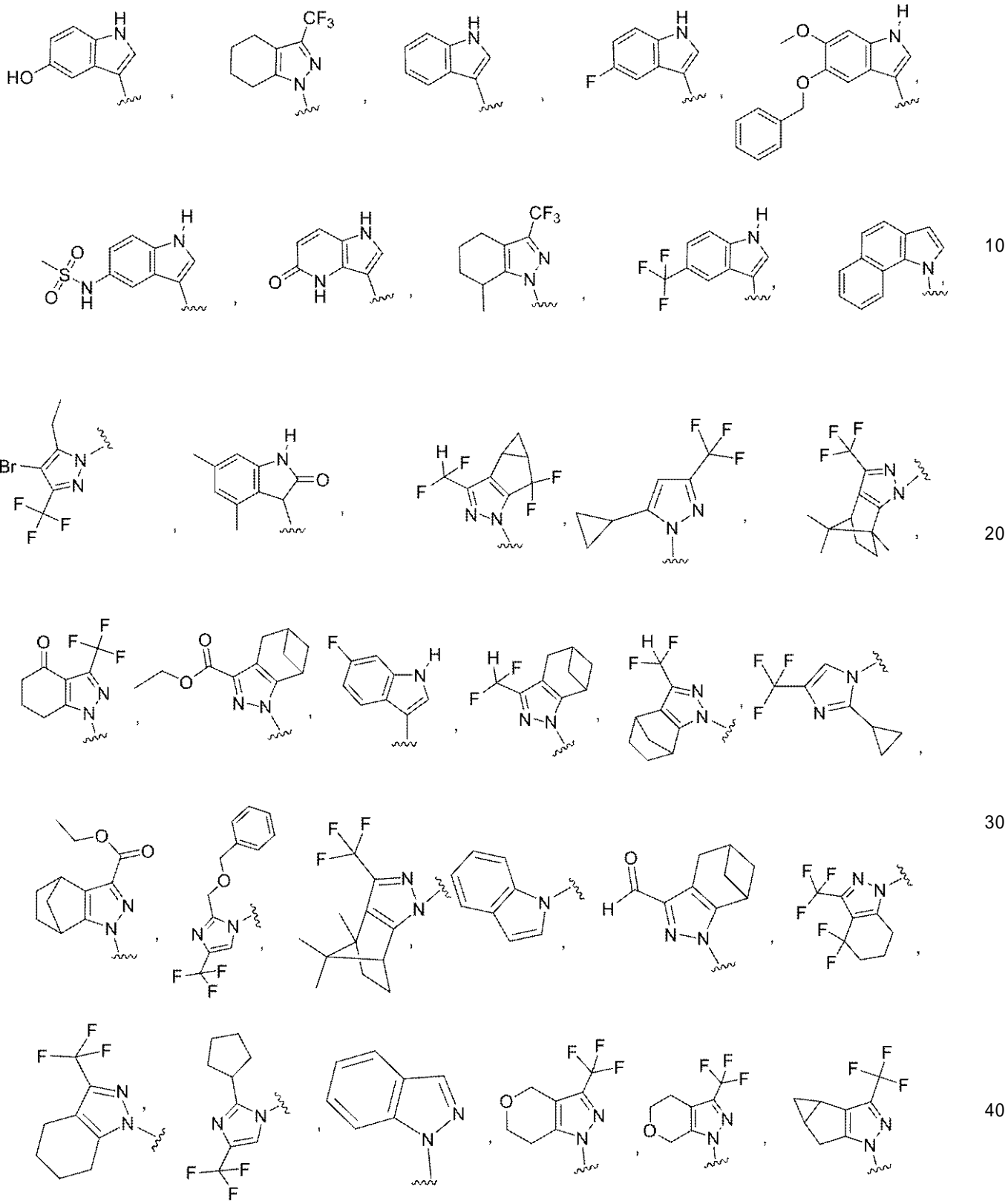
【0183】

R¹ についての別の具体的な値は：

20

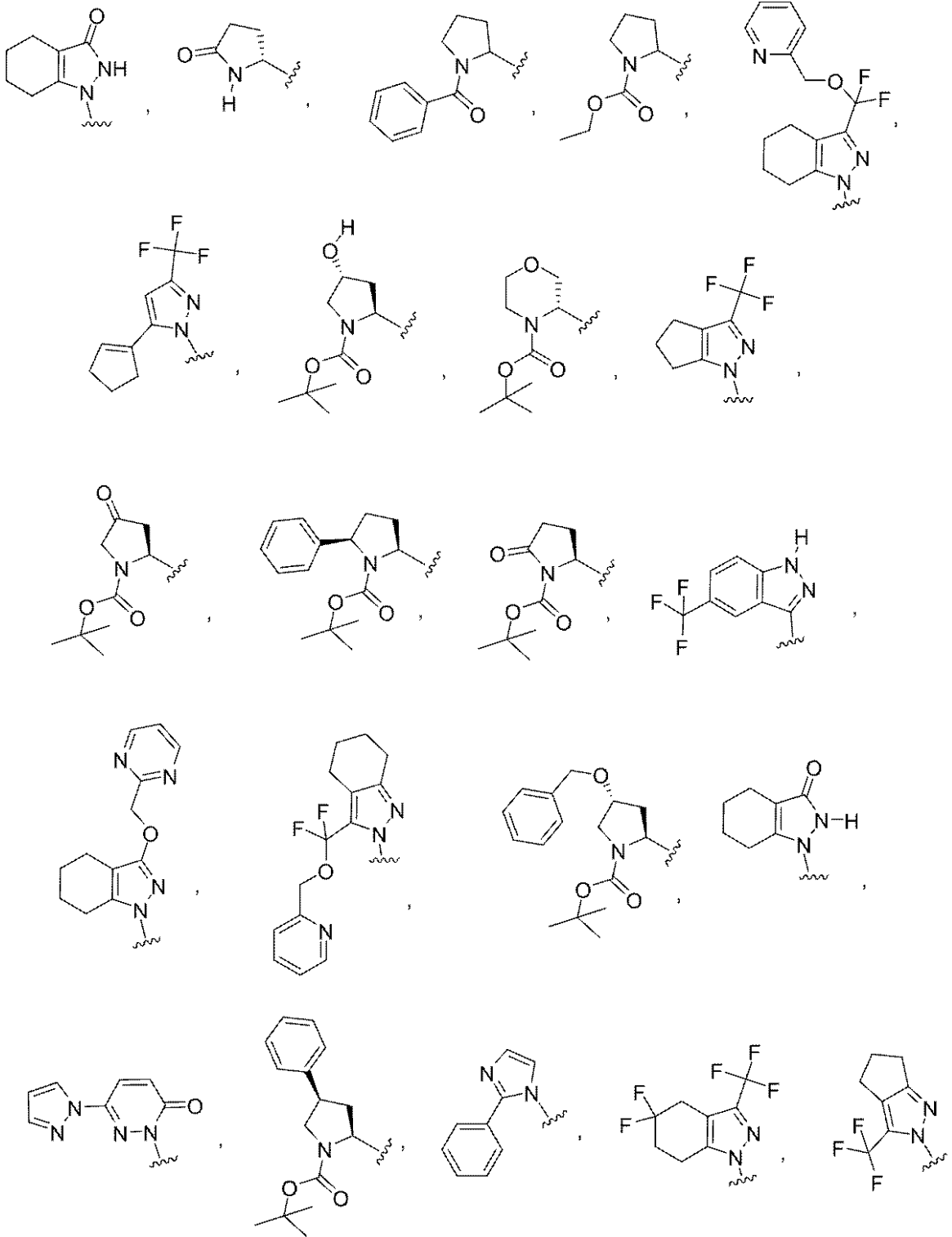
【0184】

【化 4 1】



【 0 1 8 5 】

【化 4 2】



10

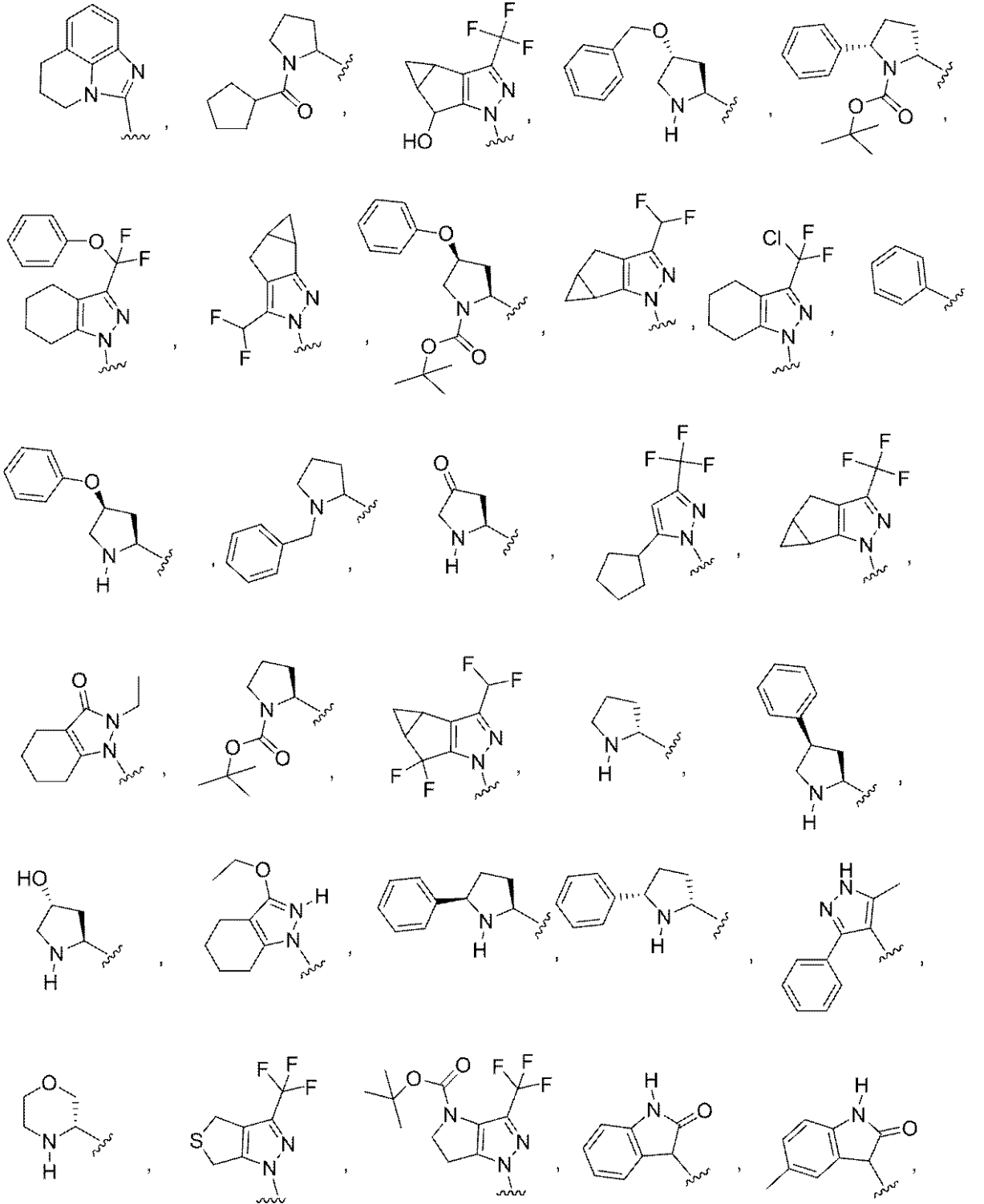
20

30

40

【 0 1 8 6 】

【化 4 3】



10

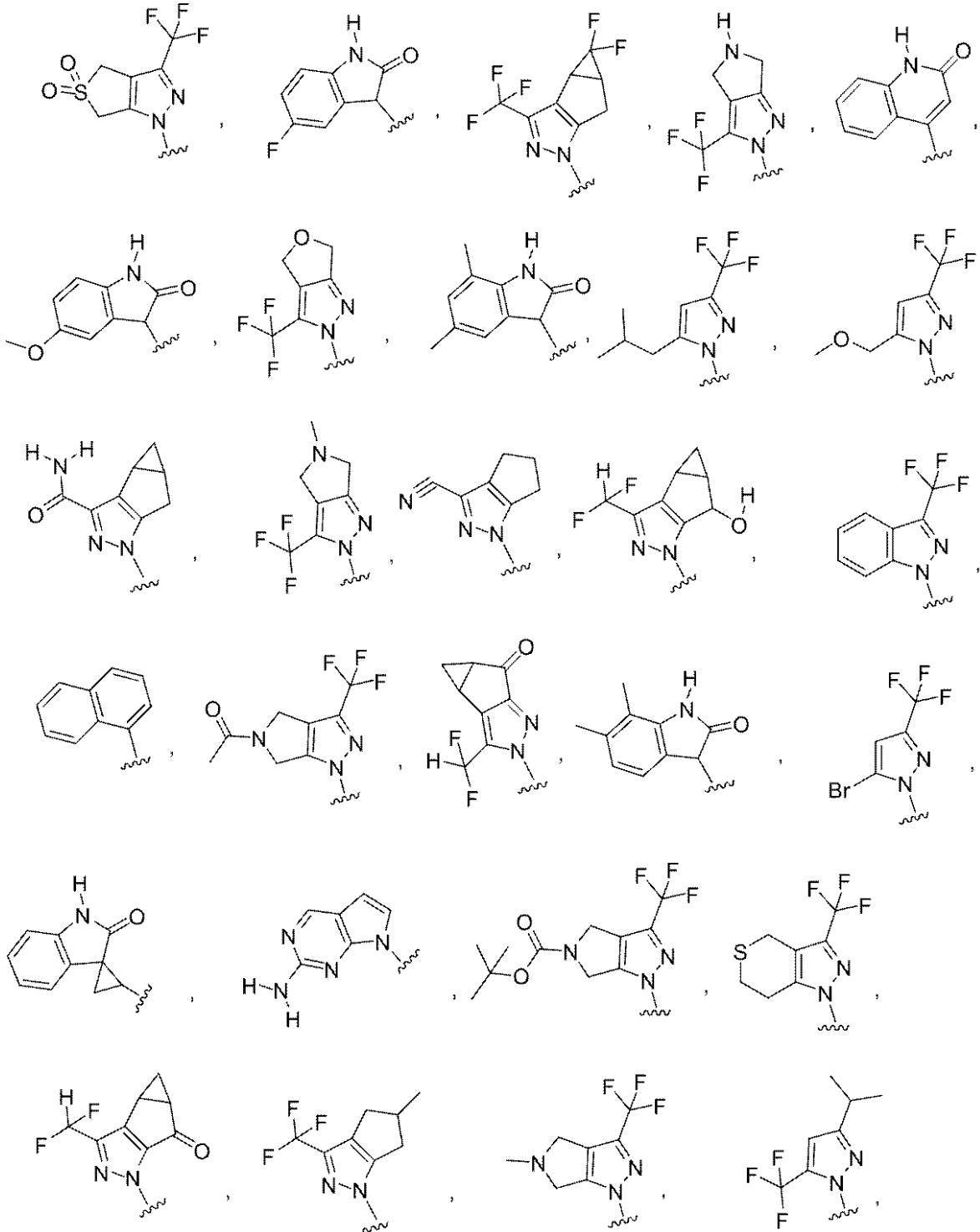
20

30

40

【 0 1 8 7 】

【化 4 4】



10

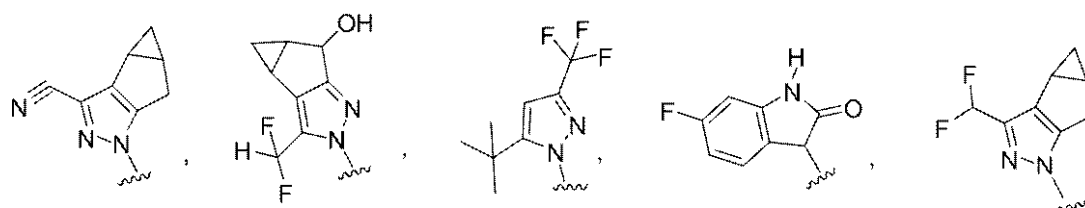
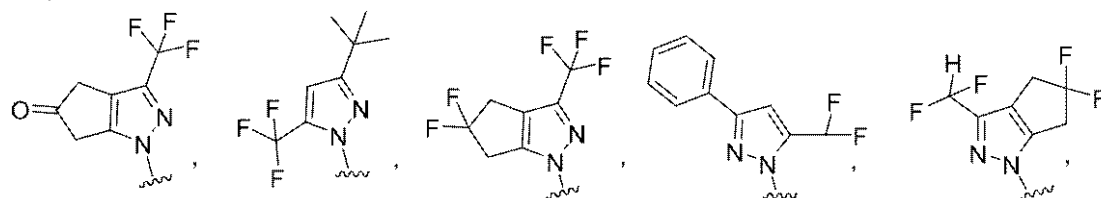
20

30

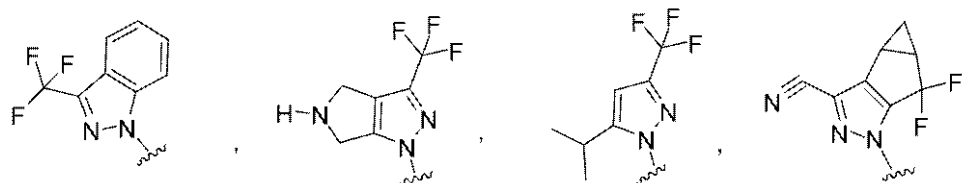
40

【 0 1 8 8 】

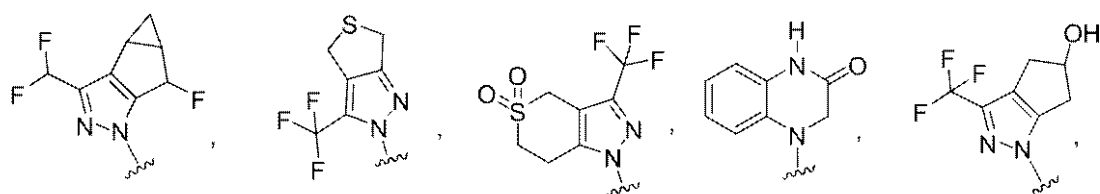
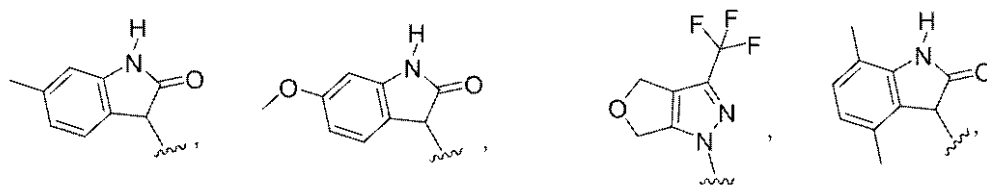
【化 4 5】



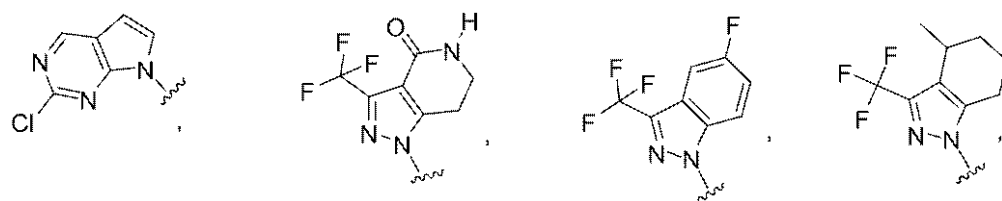
10



20



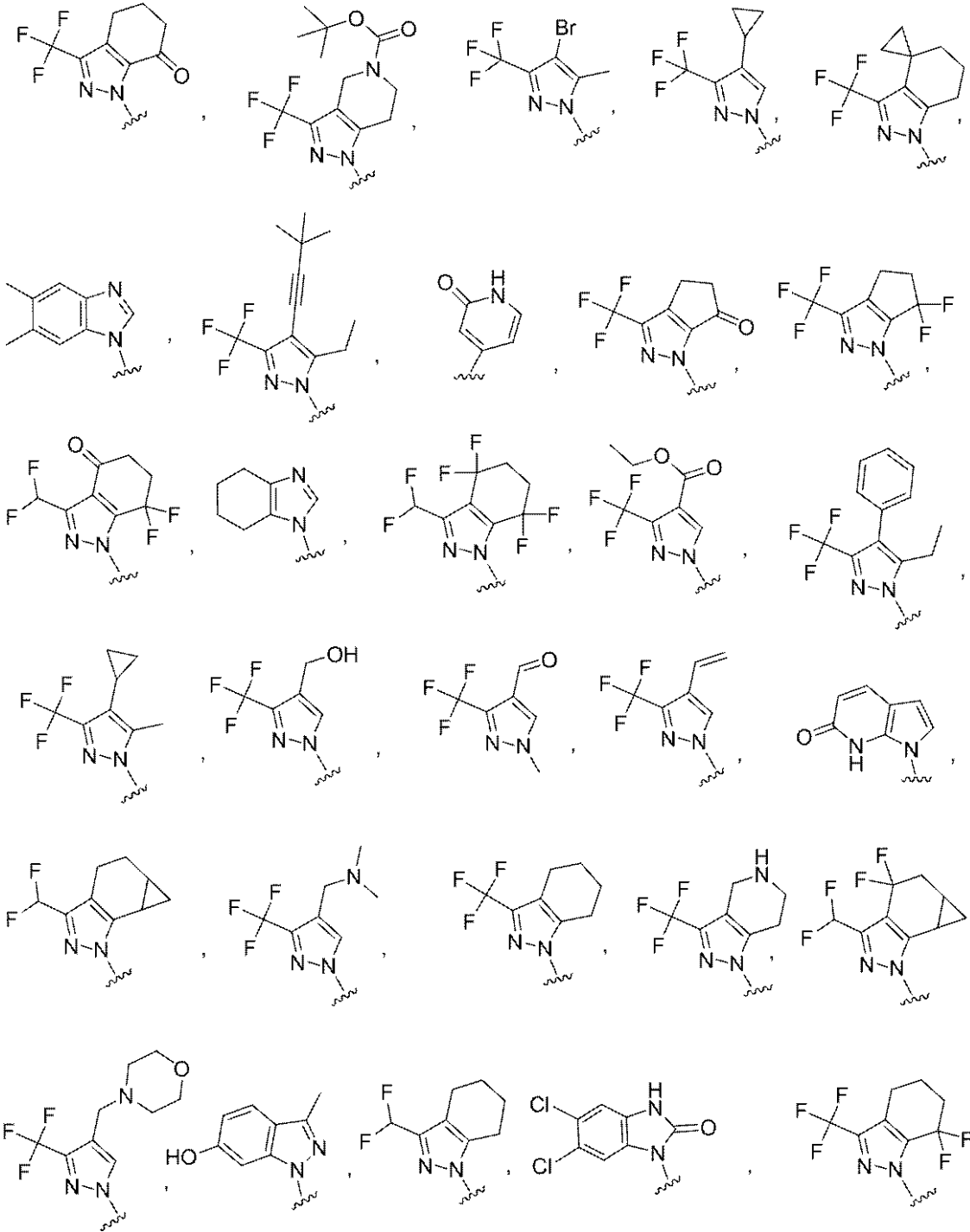
30



40

【 0 1 8 9 】

【化 4 6】



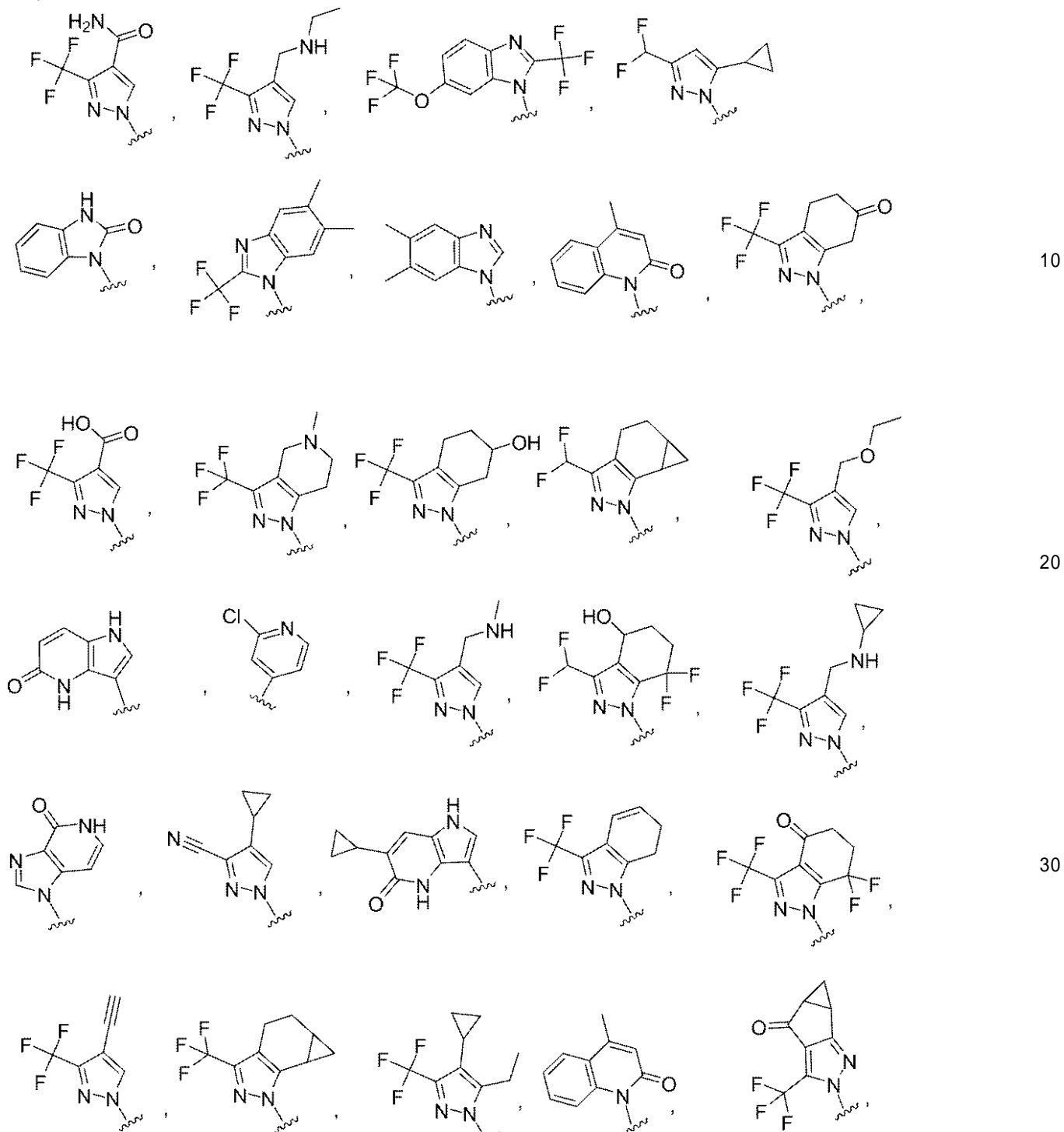
10

20

30

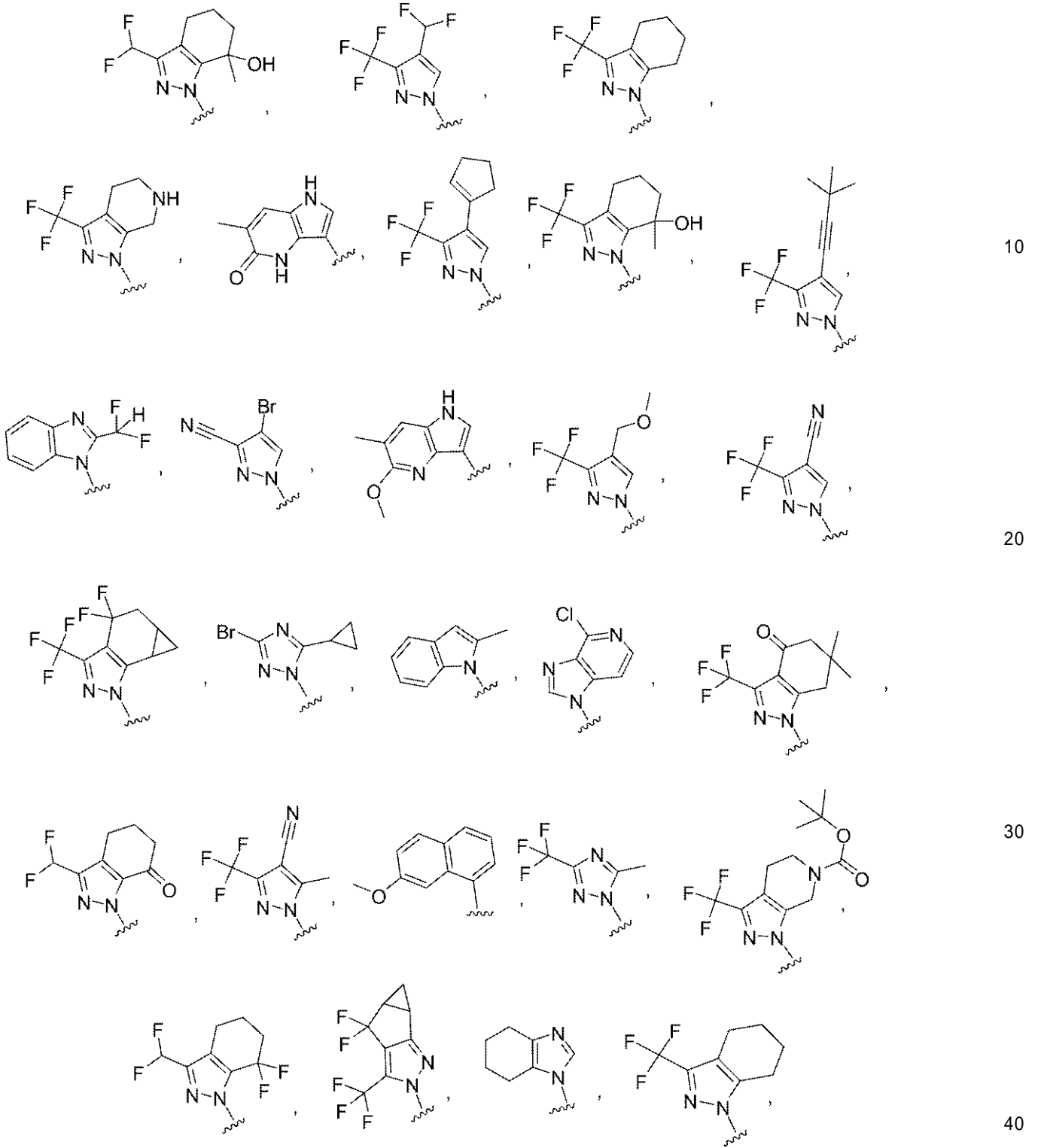
【 0 1 9 0 】

【化 47】



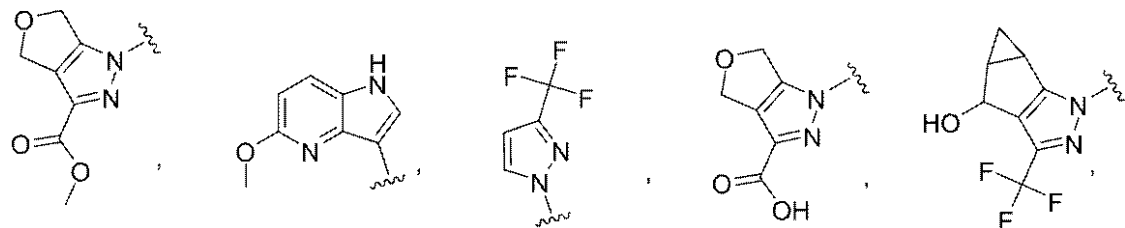
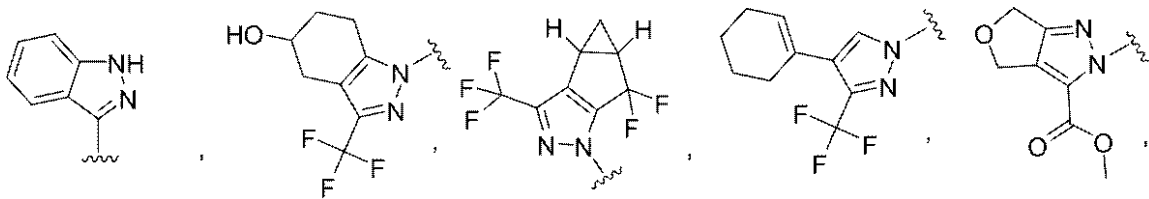
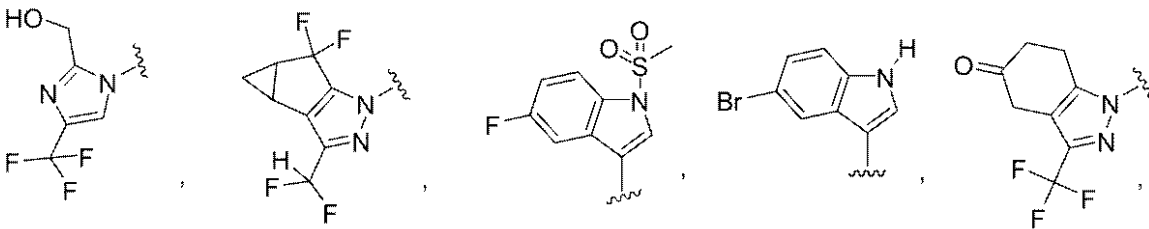
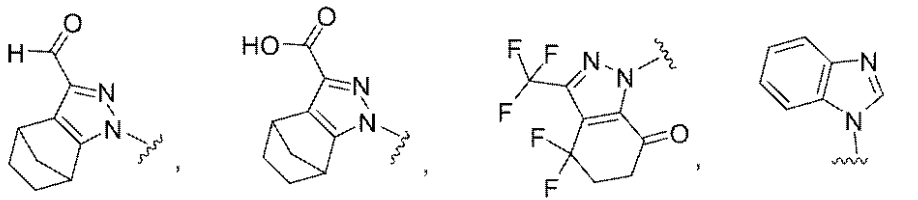
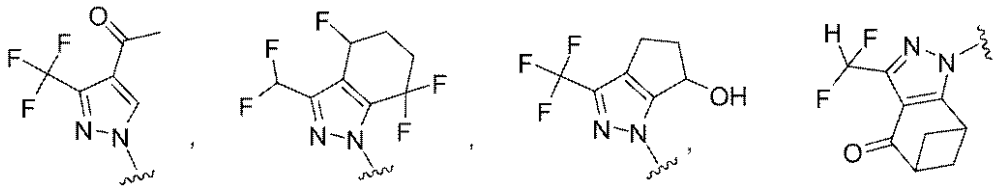
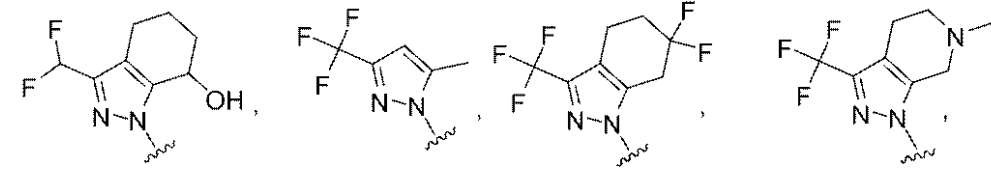
【0191】

【化 4 8】



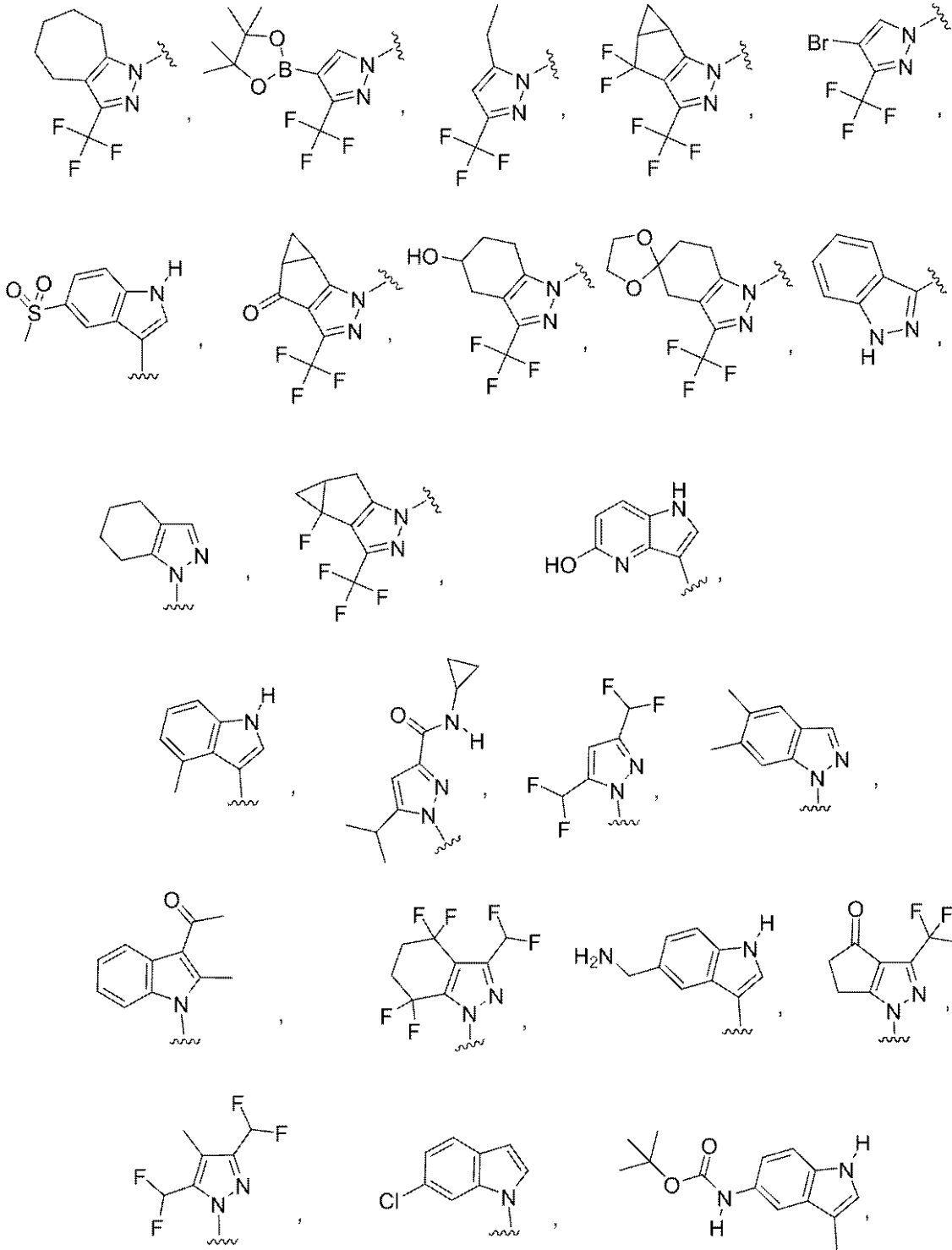
【 0 1 9 2 】

【化 4 9】



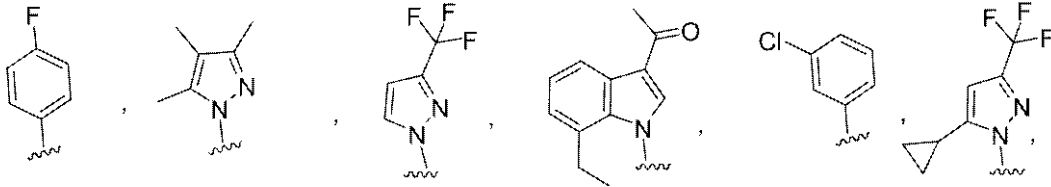
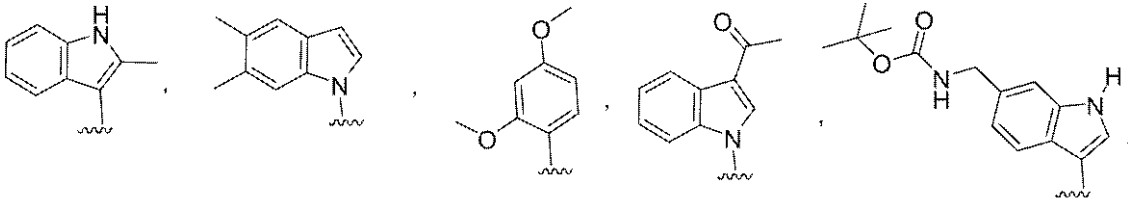
【 0 1 9 3】

【化50】

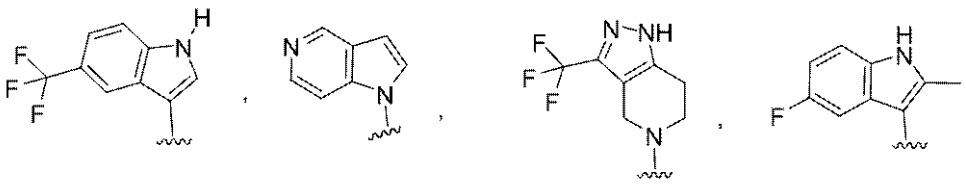


【0194】

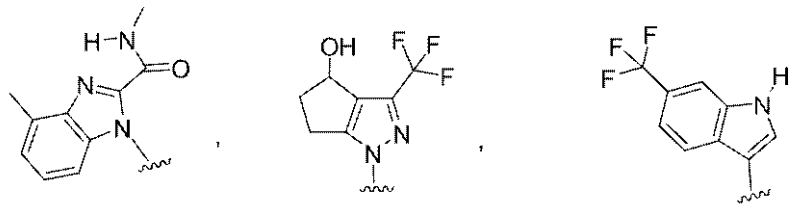
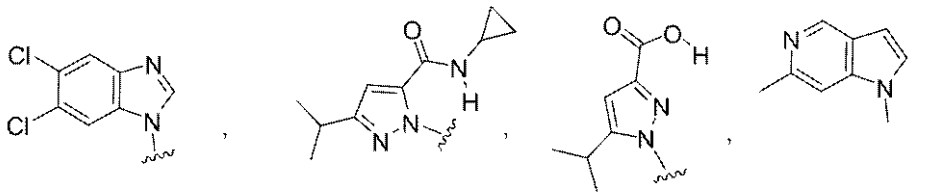
【化 5 1】



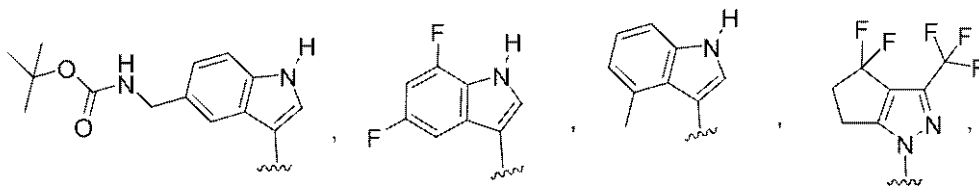
10



20

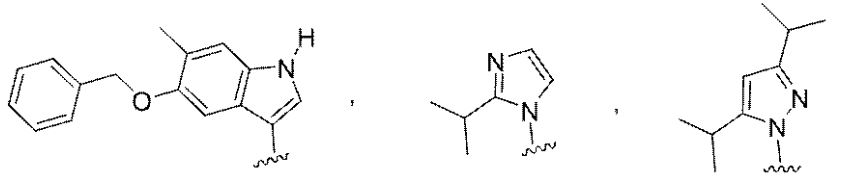


30

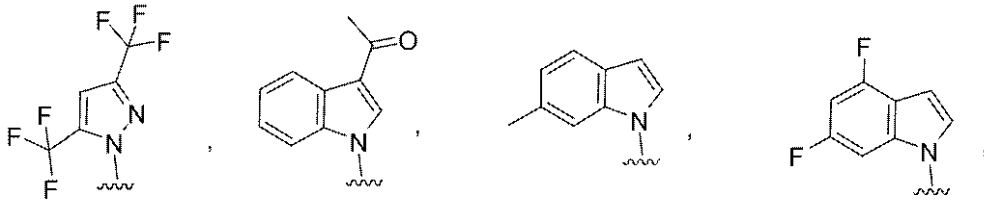


【 0 1 9 5 】

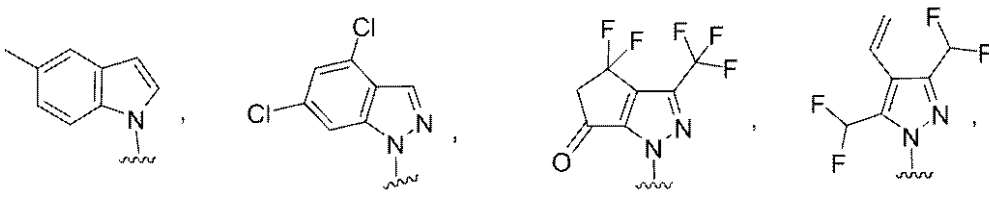
【化 5 2】



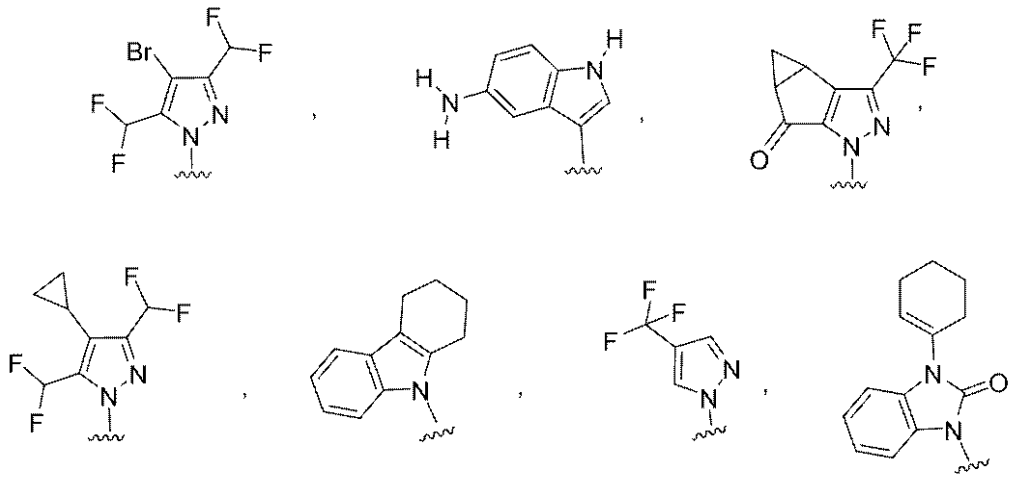
10



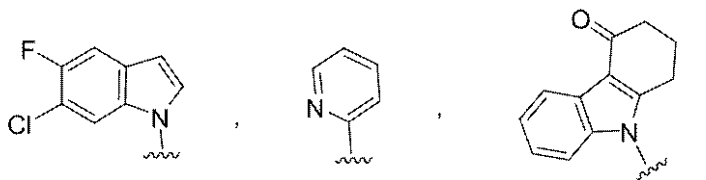
20



30

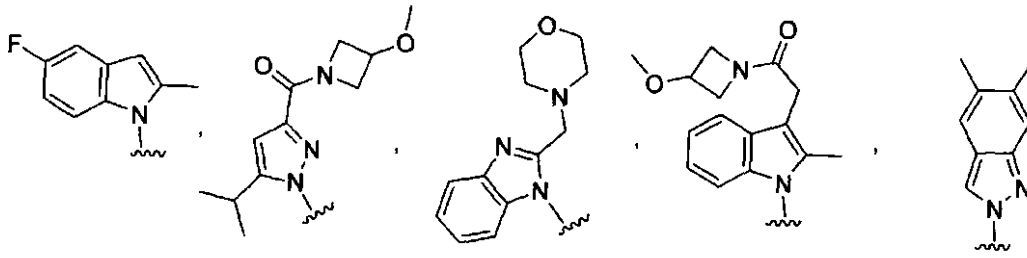


40

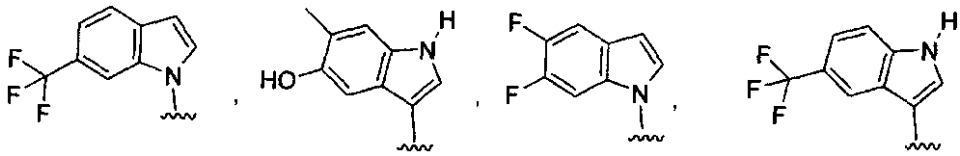
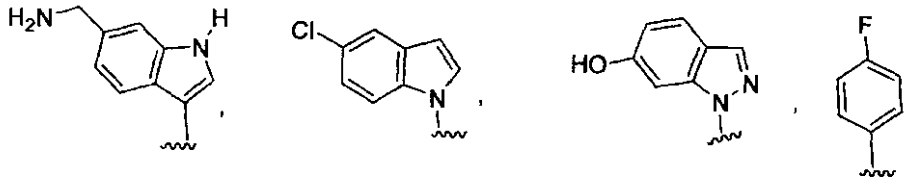


【 0 1 9 6 】

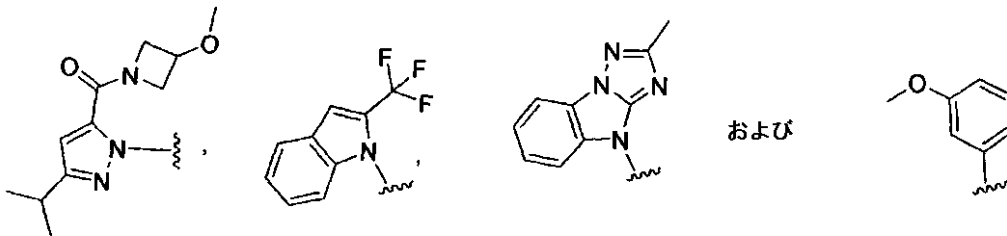
【化53】



10



20



および

30

である。

【0197】

R¹ についての別の具体的な値は：

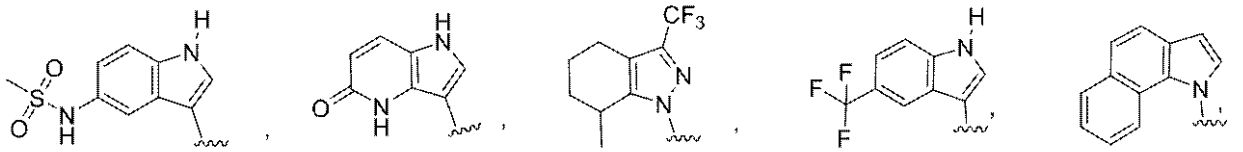
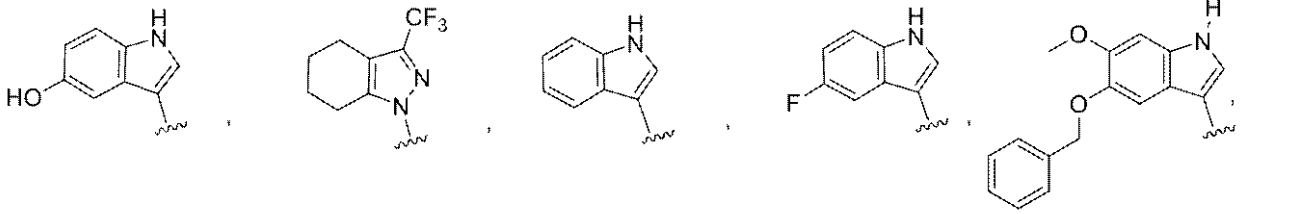
である。

【0198】

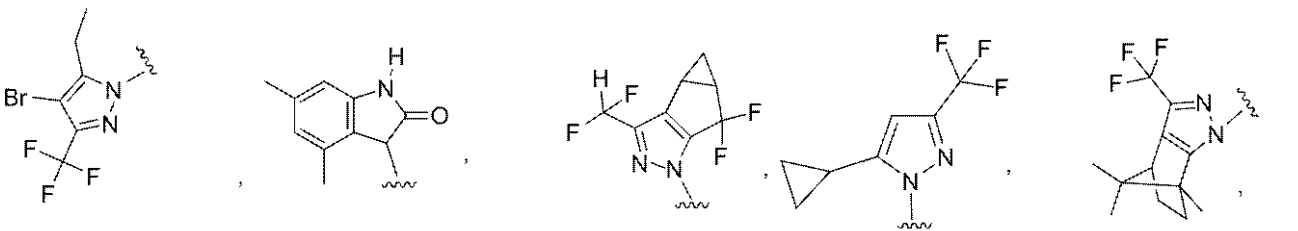
R¹ についての別の具体的な値は：

【0199】

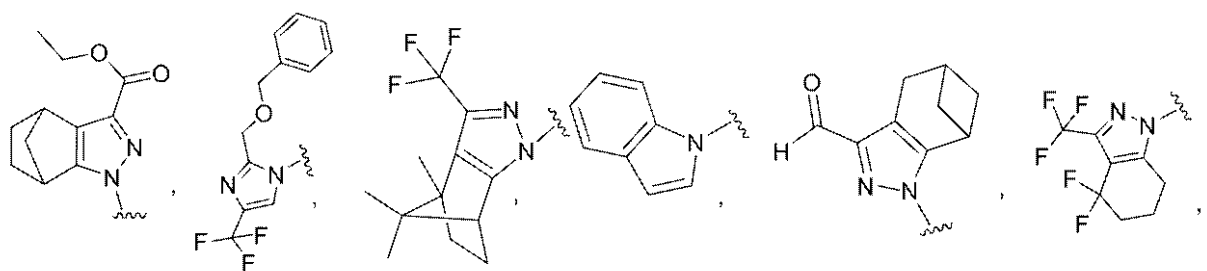
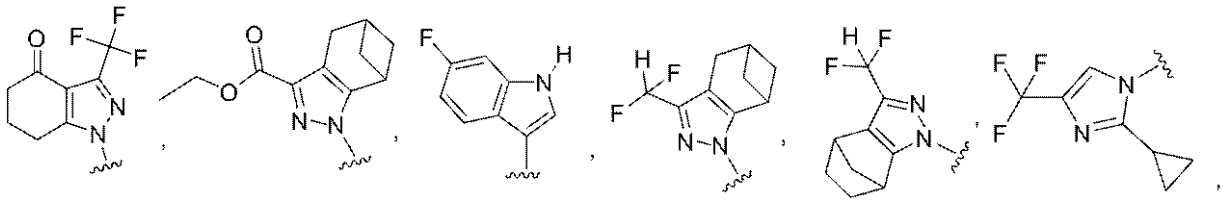
【化 5 4】



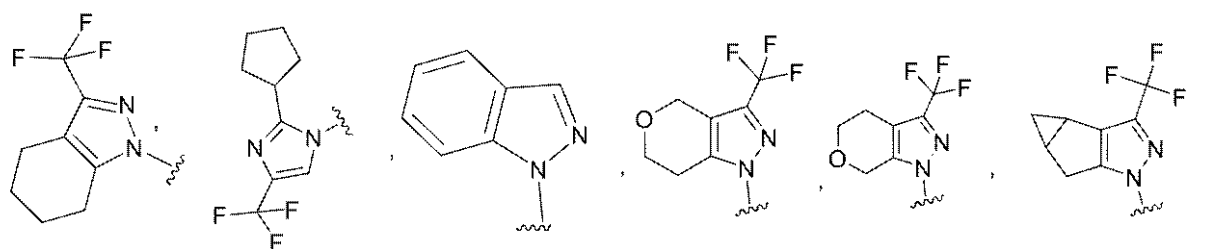
10



20



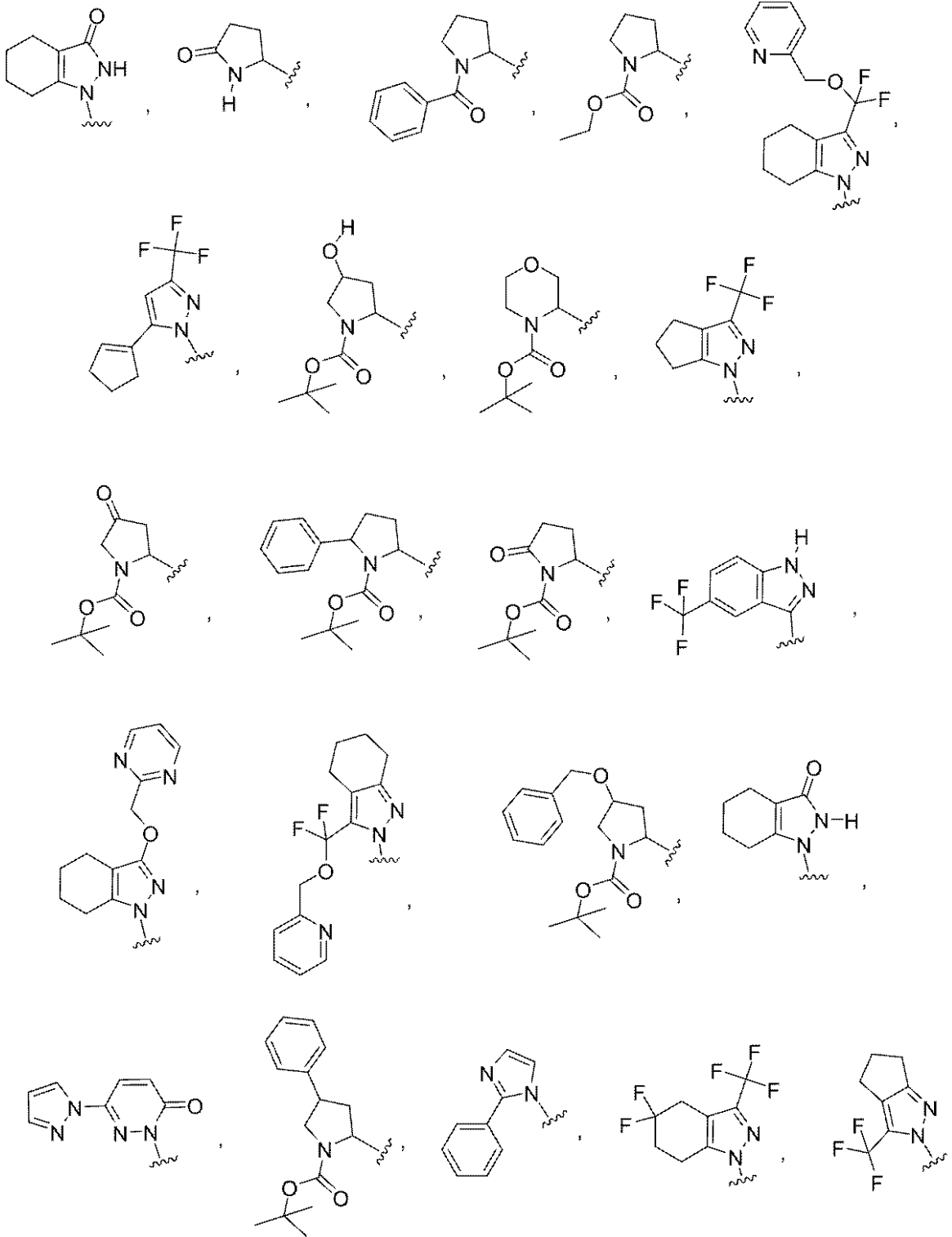
30



40

【 0 2 0 0 】

【化 5 5】



10

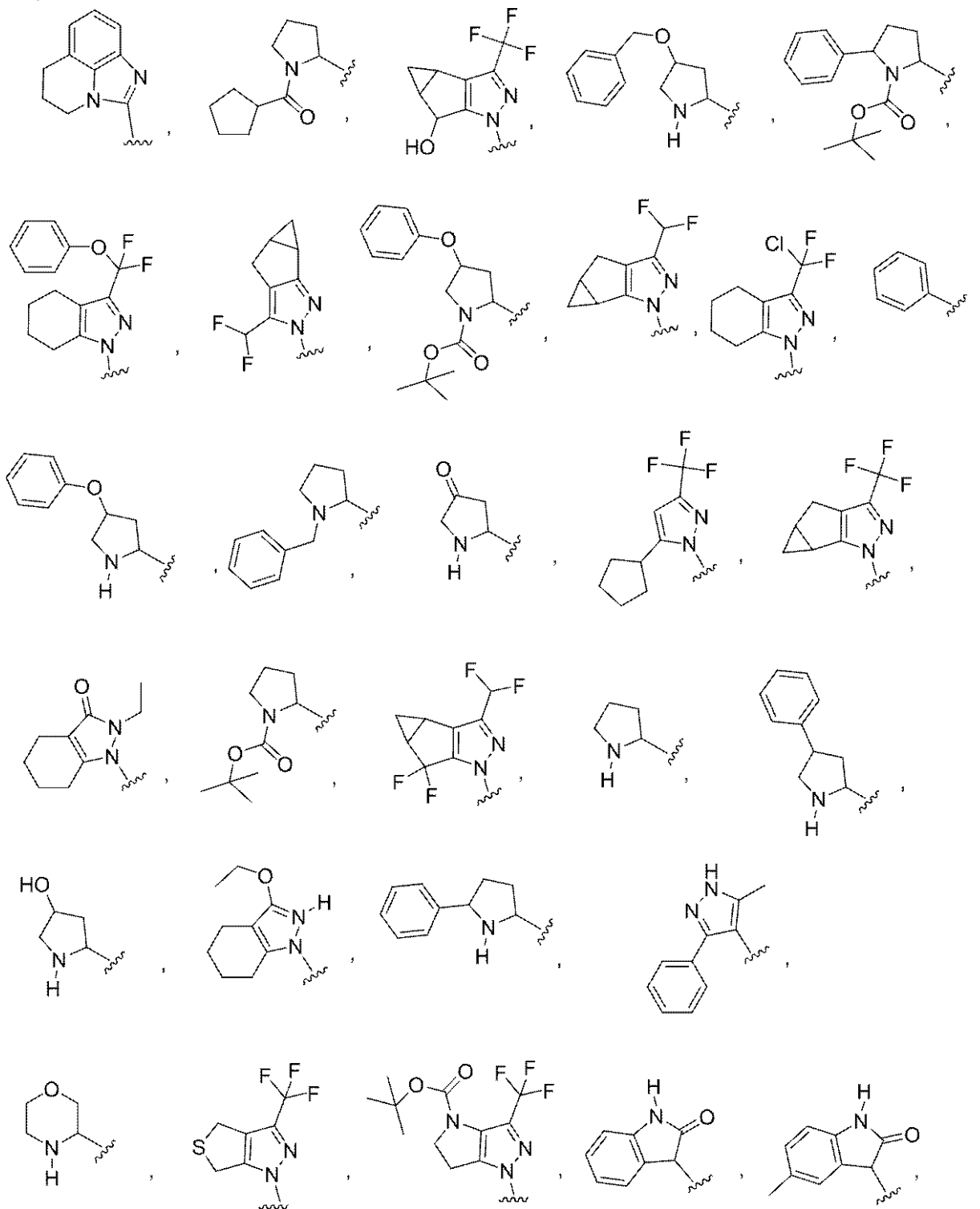
20

30

40

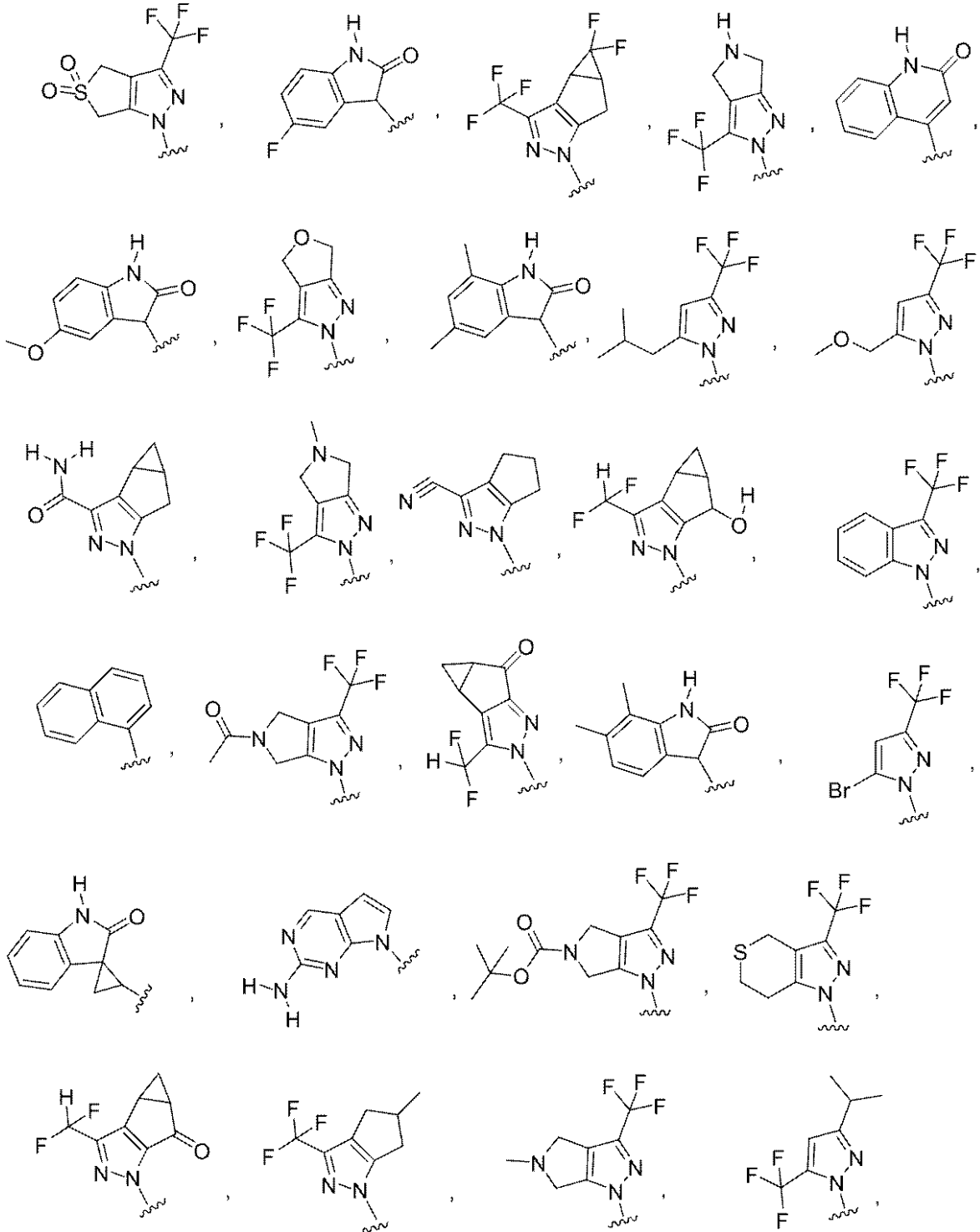
【 0 2 0 1 】

【化 5 6】



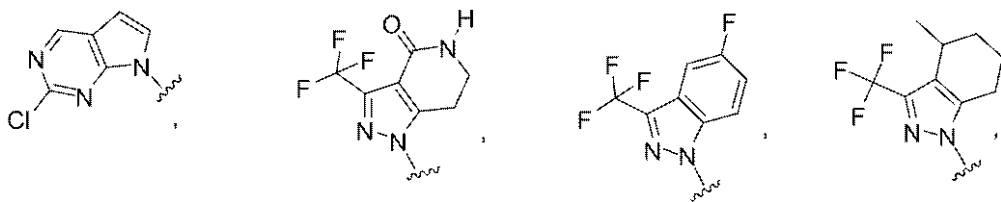
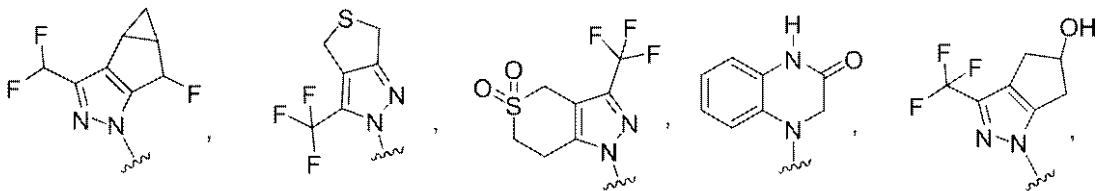
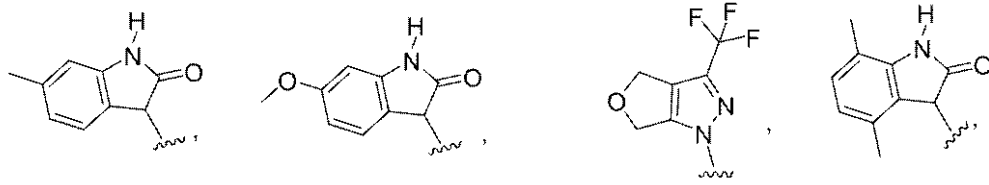
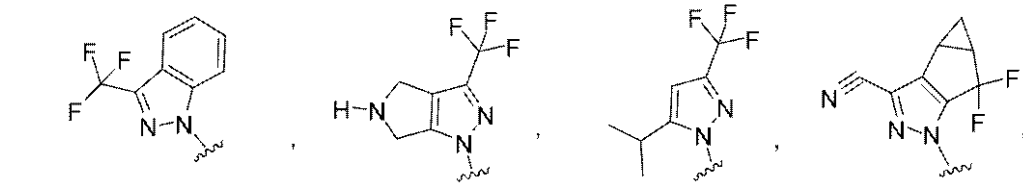
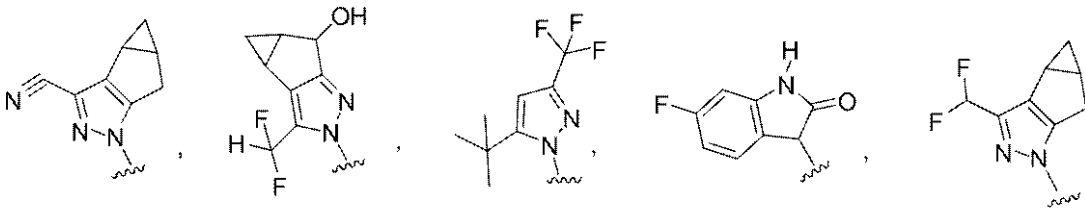
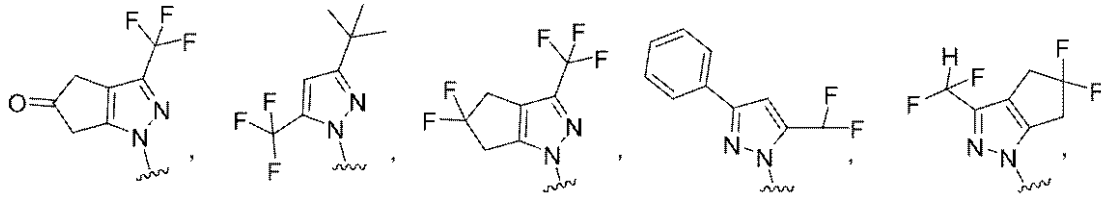
【 0 2 0 2 】

【化 57】



【0203】

【化 5 8】



【 0 2 0 4】

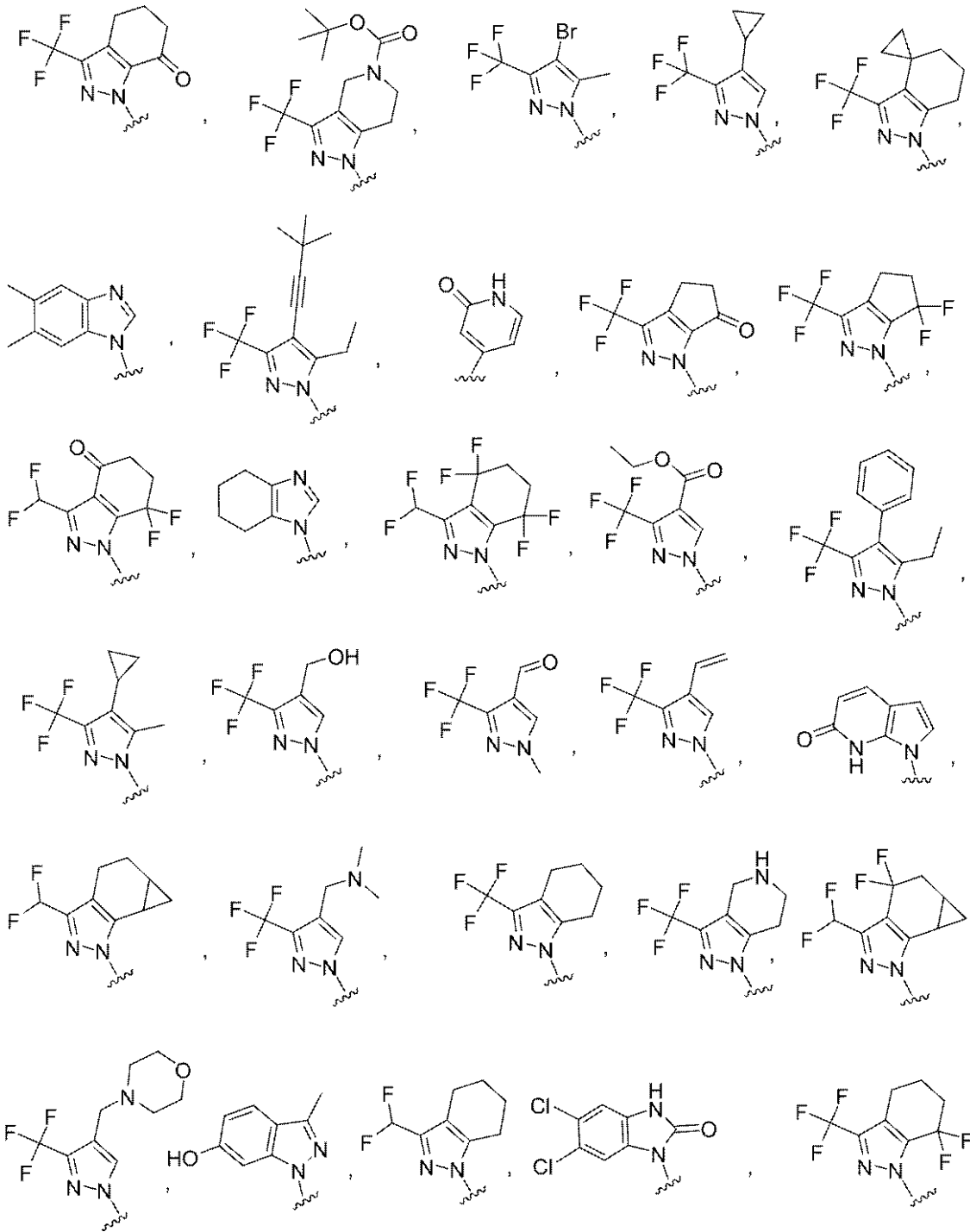
10

20

30

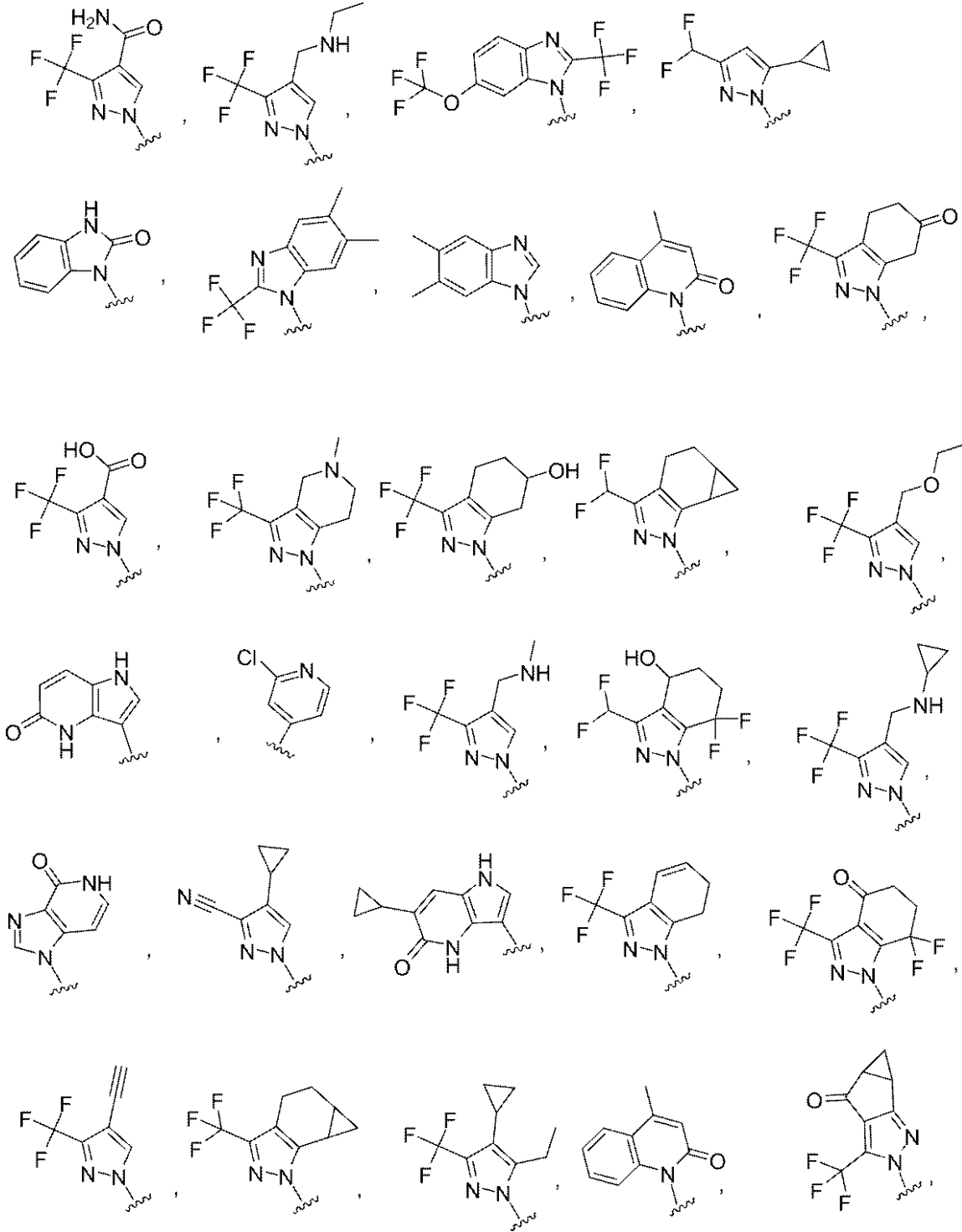
40

【化 5 9】



【 0 2 0 5 】

【化60】



10

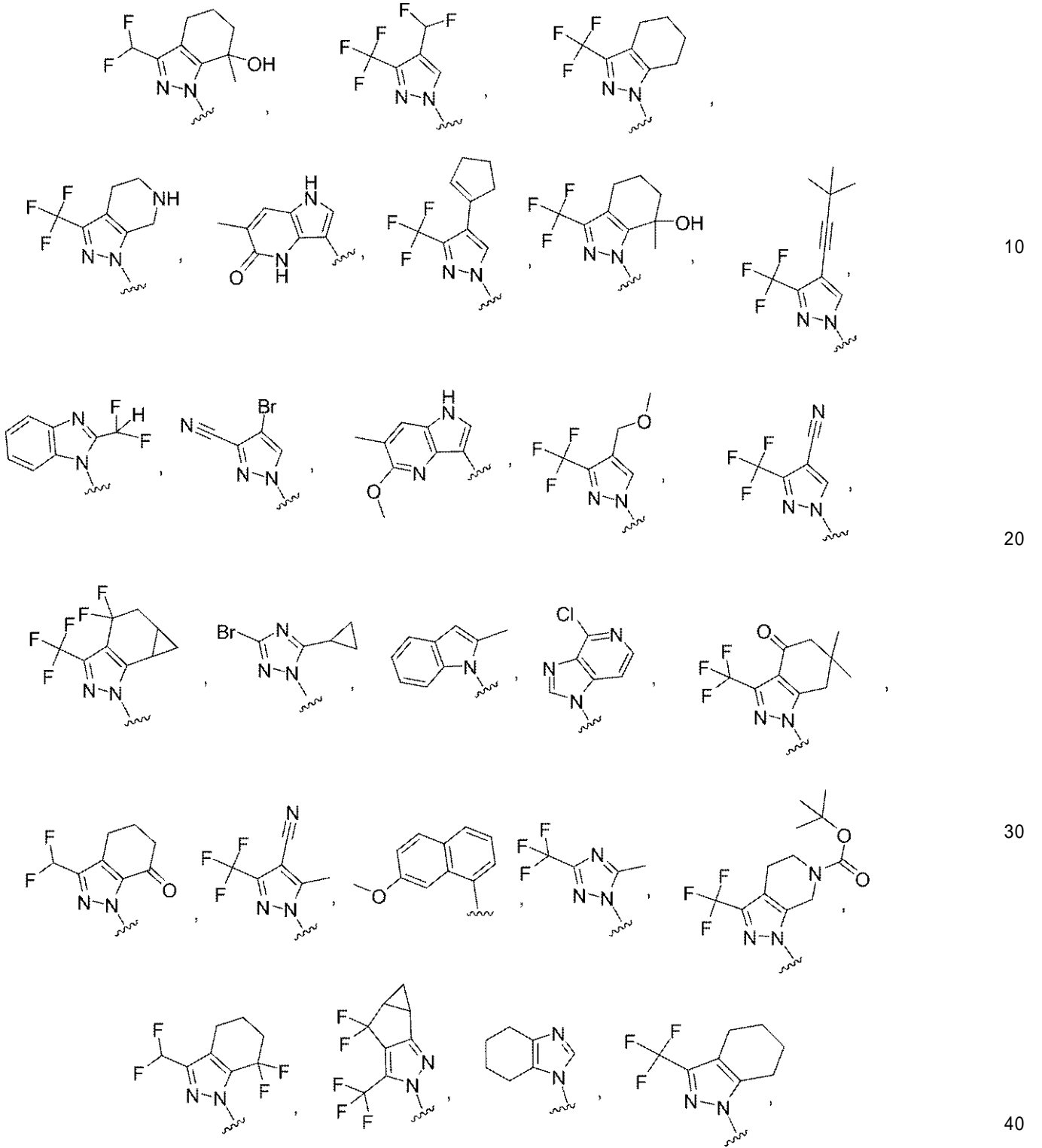
20

30

40

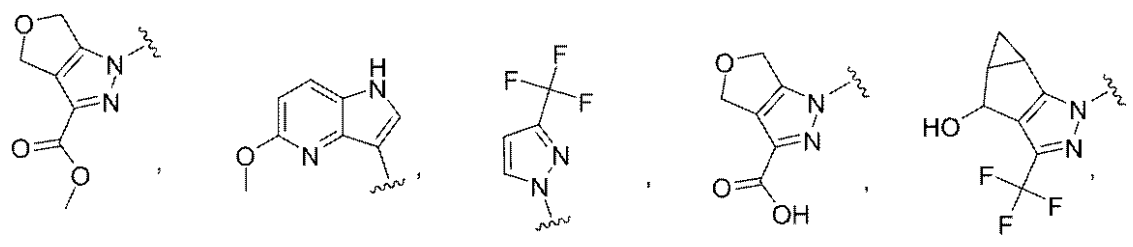
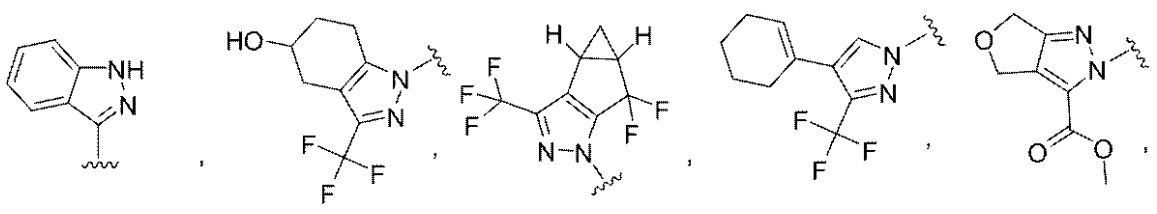
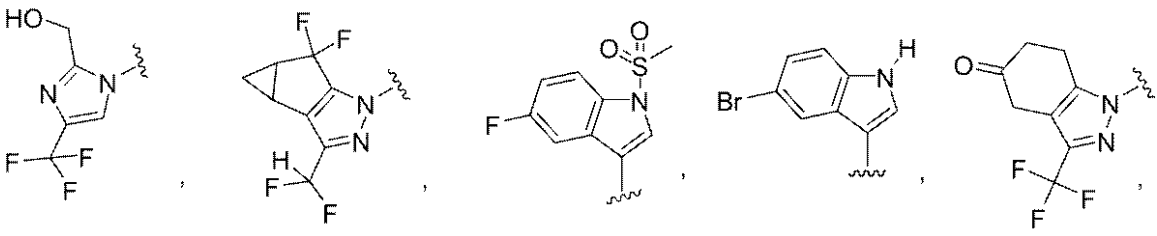
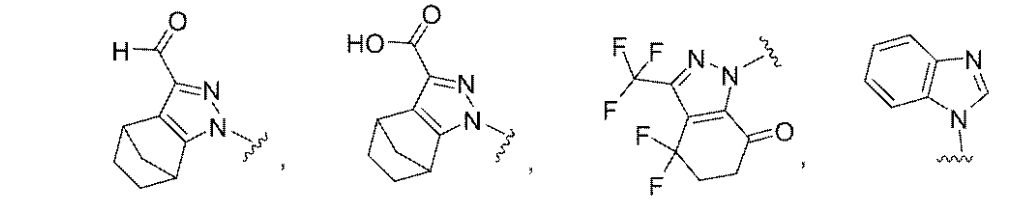
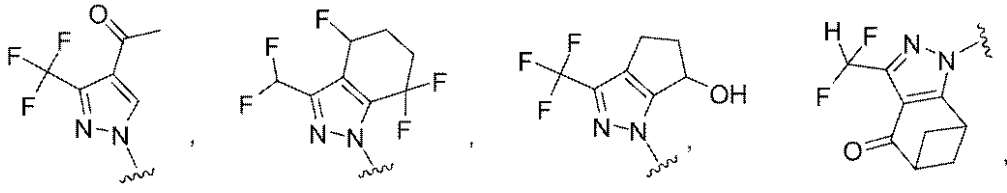
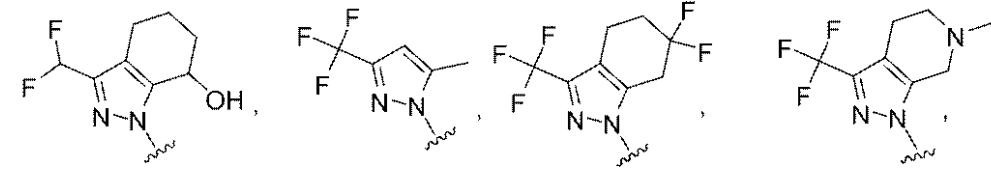
【0206】

【化 6 1】



【 0 2 0 7 】

【化 6 2】



【 0 2 0 8 】

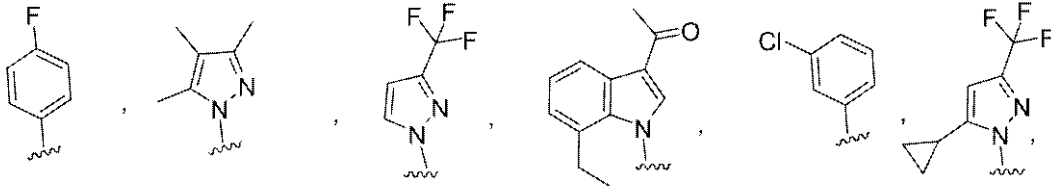
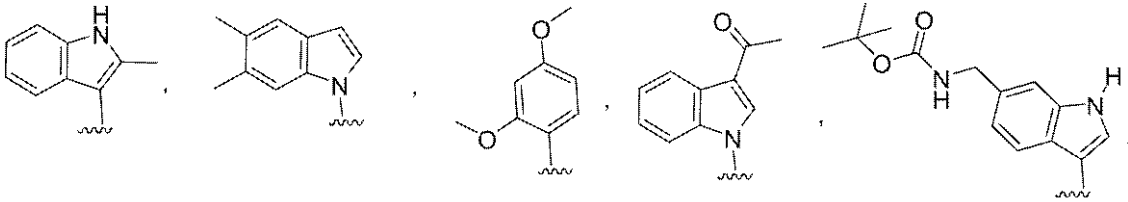
10

20

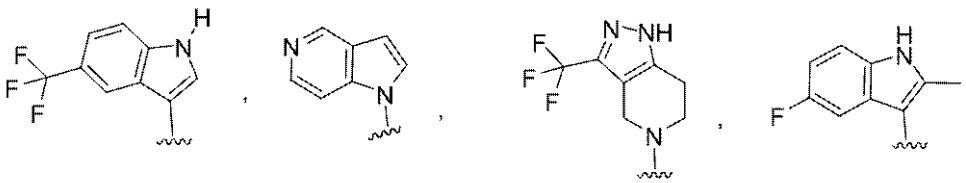
30

40

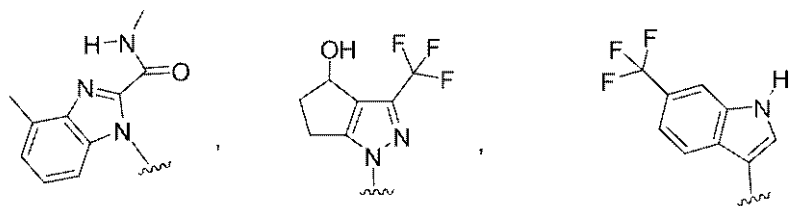
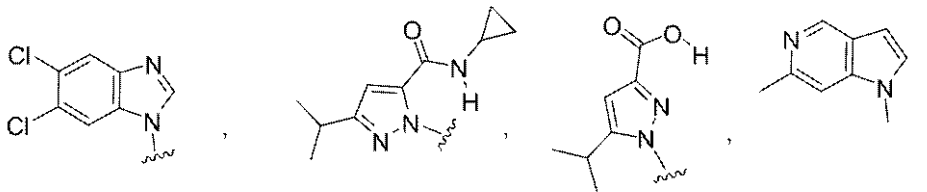
【化 6 4】



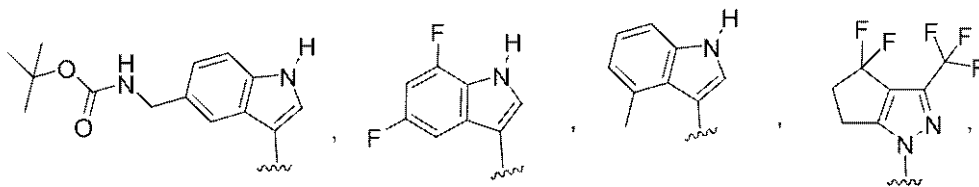
10



20

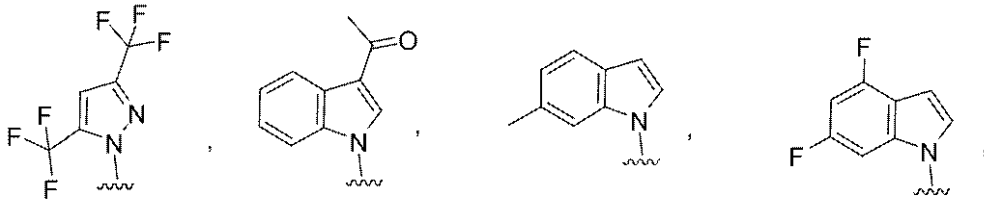
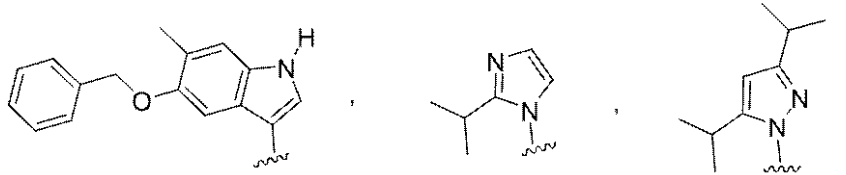


30

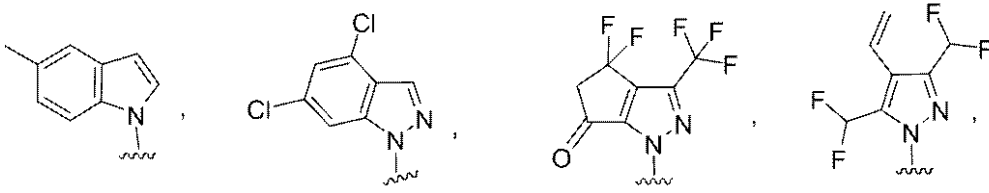


【 0 2 1 0 】

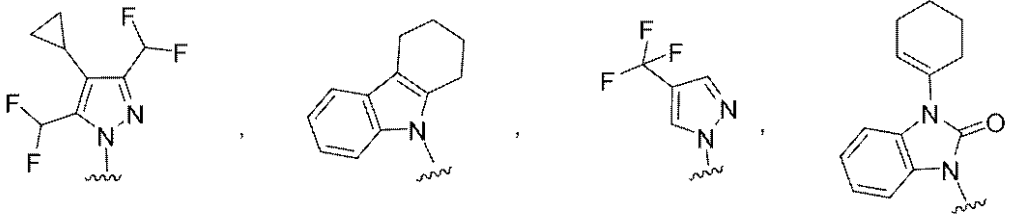
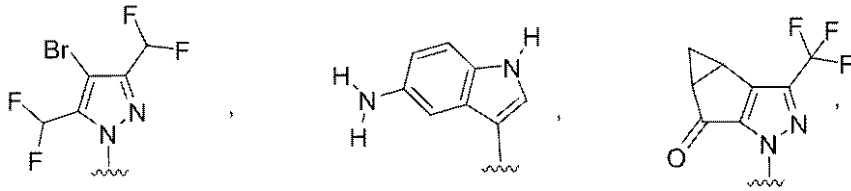
【化 6 5】



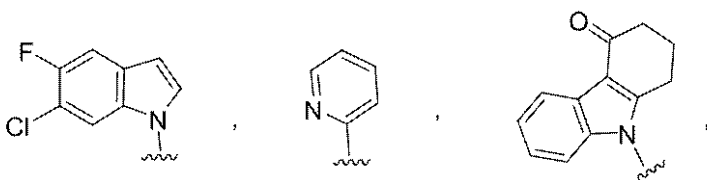
10



20



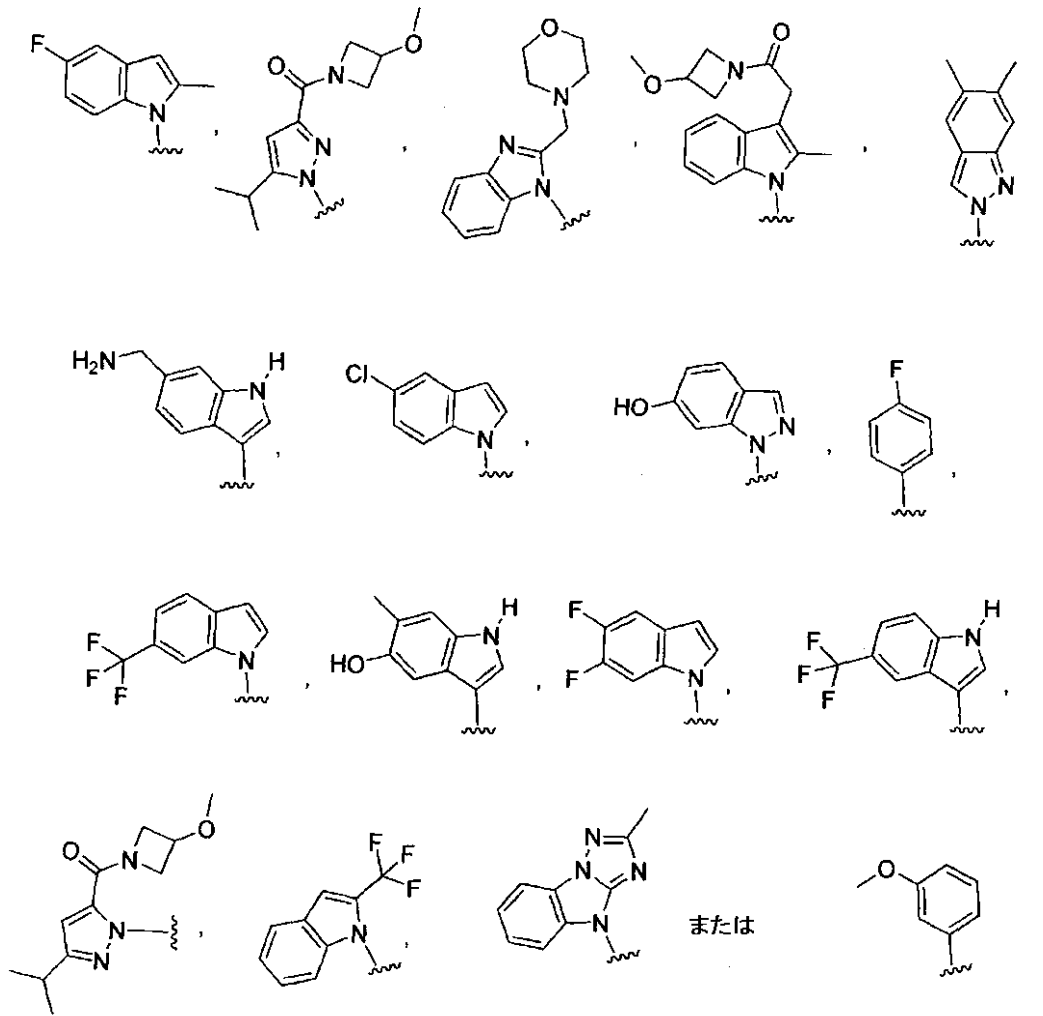
30



40

【 0 2 1 1 】

【化 6 6】



10

20

30

である。

【 0 2 1 2 】

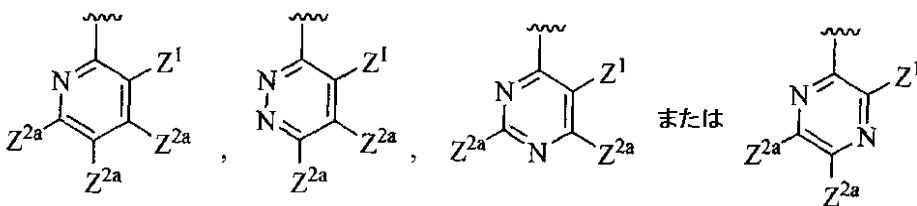
A についての具体的な値は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニルであり、ここで A の任意のピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルは、1 個の Z¹ 基で置換されており、そして 1 個または 1 個より多い Z² 基で必要に応じて置換されている。

【 0 2 1 3 】

A についての別の具体的な値は：

【 0 2 1 4 】

【化 6 7】



40

であり、ここで各 Z^{2 a} は独立して、H および Z² から選択される。

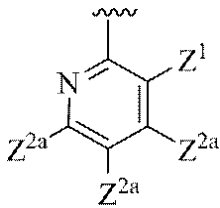
【 0 2 1 5 】

50

A についての別の具体的な値は：

【0216】

【化68】



【0217】

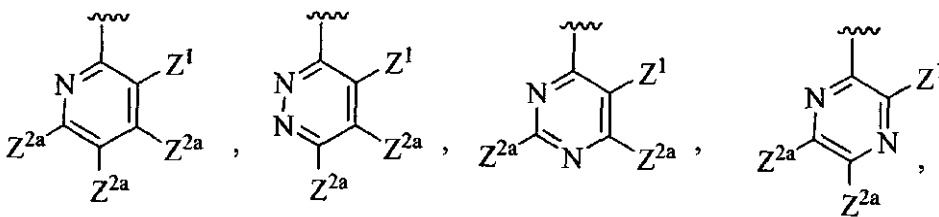
であり、ここで各 Z^{2a} は独立して、Hおよび Z^2 から選択される。

【0218】

A についての別の具体的な値は：

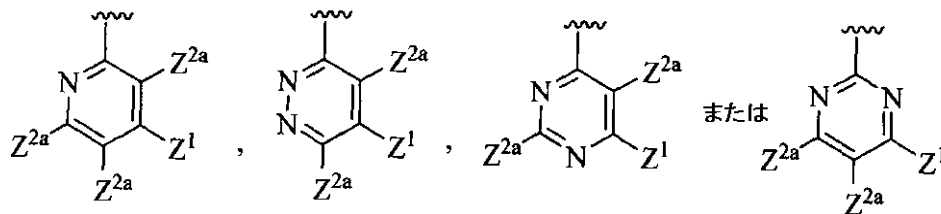
【0219】

【化69】



10

20



30

40

50

であり、ここで各 Z^{2a} は独立して、Hおよび Z^2 から選択される。

【0220】

Z^{2a} についての具体的な値は、Hである。

【0221】

Z^1 についての具体的な値は、($C_2 \sim C_8$)アルキニル、($C_3 \sim C_7$)炭素環、アリール、ヘテロアリールまたは複素環であり、ここで Z^1 の任意の ($C_3 \sim C_7$)炭素環、アリール、ヘテロアリールまたは複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の ($C_2 \sim C_8$)アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されている。

【0222】

Z^1 についての別の具体的な値は、エチニル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、チオフェニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、インダゾリルまたはイソインドリン-1-オンであり、ここで Z^1 の任意のシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、チオフェニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、インダゾリルまたはイソインドリン-1-オンは、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意のエチニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されている。

【0223】

Z^1 についての別の具体的な値は、($C_2 \sim C_8$)アルキニルまたはアリールであり、ここで Z^1 の任意のアリールは、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の ($C_2 \sim C_8$)アルキニルは、1個または

1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されている。

【0224】

Z^1 についての別の具体的な値は、エチニルまたはフェニルであり、ここで Z^1 の任意のフェニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意のエチニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されている。

【0225】

Z^1 についての別の具体的な値は、($C_2 \sim C_8$)アルキニル、($C_3 \sim C_7$)炭素環、アリール、ヘテロアリールまたは複素環であり、ここで Z^1 の任意の($C_3 \sim C_7$)炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の($C_2 \sim C_8$)アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されている。

10

【0226】

Z^1 についての別の具体的な値は、($C_2 \sim C_8$)アルキニル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環であり、ここで Z^1 の任意のアリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の($C_2 \sim C_8$)アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されている。

【0227】

Z^1 についての別の具体的な値は、アリール、ヘテロアリールまたは複素環であり、ここで Z^1 の任意のアリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されている。

20

【0228】

Z^{1a} についての具体的な値は、($C_3 \sim C_7$)炭素環、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n2}$ 、 $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-C(O)R_{n2}$ 、 $-C(O)NR_{p2}R_{q2}$ または $-C(=NOR_{n2})CN$ であり、ここで Z^{1a} の任意の($C_3 \sim C_7$)炭素環、ヘテロアリールまたは複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして各 Z^{1b} は独立して、($C_1 \sim C_8$)アルキルから選択され、ここで Z^{1b} の任意の($C_1 \sim C_8$)アルキルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されている。

30

【0229】

Z^{1a} についての別の具体的な値は、シクロプロピル、N-エチル-3-アミン-オキサタン-3-イル、N-エチル-1アミン-2,2,2-トリフルオロエタニル、トリアゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル、3-トリフルオロメチルイソオキサゾール-5-イル、2-カルボニル-エチル、2-ホルホルノエトキシ、フルオロ、クロロ、 $-CN$ 、メトキシ、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(=NOCH_3)CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ または $-C(O)NH(CH_3)$ であり、ここで各 Z^{1b} はメチルである。

【0230】

Z^{1a} についての別の具体的な値は、アリール、ヘテロアリール、複素環、($C_3 \sim C_7$)炭素環、ハロゲン、 CN 、 $-OR_{n2}$ 、 $-S(O)_2R_{p2}$ 、 $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}COR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ 、 $-C(O)R_{n2}$ および $-C(O)NR_{q2}R_{r2}$ であり、ここで Z^{1a} の任意のアリール、ヘテロアリール、複素環および($C_3 \sim C_7$)炭素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており；そして各 Z^{1b} は独立して、($C_1 \sim C_8$)アルキルおよび($C_2 \sim C_8$)アルキニルから選択され、ここで Z^{1b} の任意の($C_1 \sim C_8$)アルキルおよび($C_2 \sim C_8$)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基で必要に応じて置換されている。

40

50

【0231】

Z^{1a} についての別の具体的な値は、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、CN、-OR_{n2}、-S(O)₂R_{p2}、-S(O)₂NR_{q2}R_{r2}、-NR_{q2}R_{r2}、-NR_{n2}COR_{p2}、-NR_{n2}CO₂R_{p2}、-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}、-NR_{n2}S(O)₂R_{p2}、-C(O)R_{n2} および -C(O)NR_{q2}R_{r2} であり、ここでZ^{1a}の任意のアリール、ヘテロアリール、複素環および(C₃~C₇)炭素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{1c}基またはZ^{1d}基で必要に応じて置換されており;そして各Z^{1b}は独立して、(C₁~C₈)アルキルおよび(C₂~C₈)アルキニルから選択され、ここでZ^{1b}の任意の(C₁~C₈)アルキルおよび(C₂~C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{1c}基で必要に応じて置換されている。

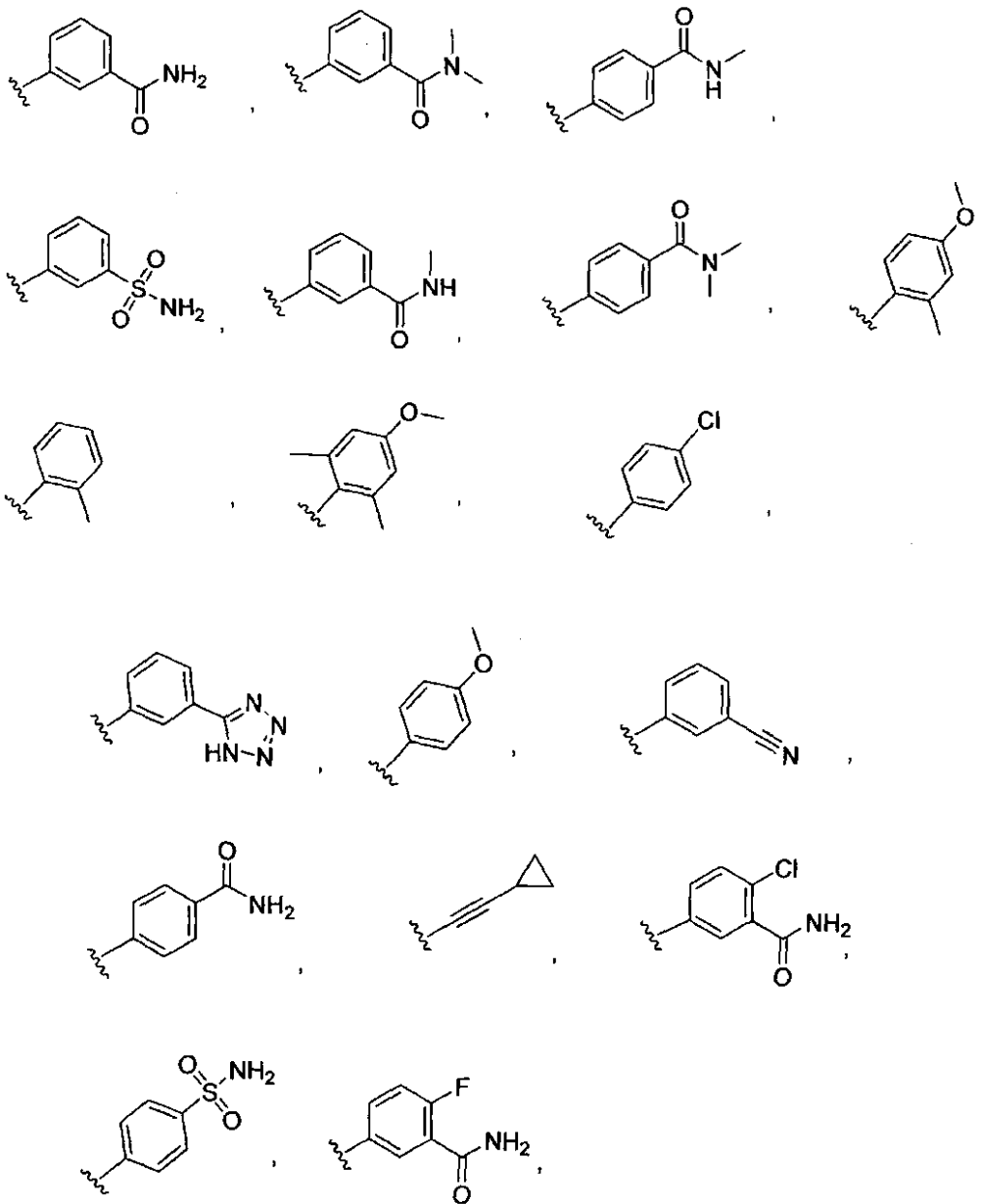
10

【0232】

Z¹ についての具体的な値は:

【0233】

【化70】



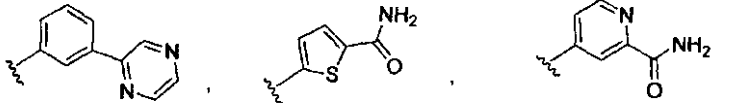
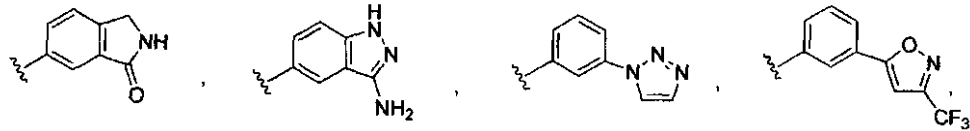
20

30

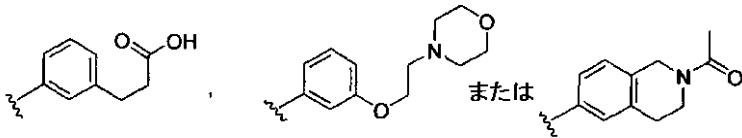
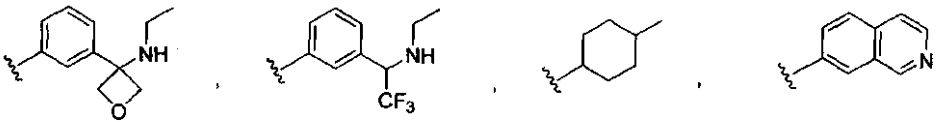
40

【0234】

【化 7 1】



10



20

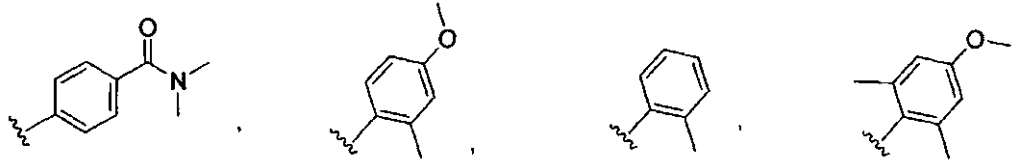
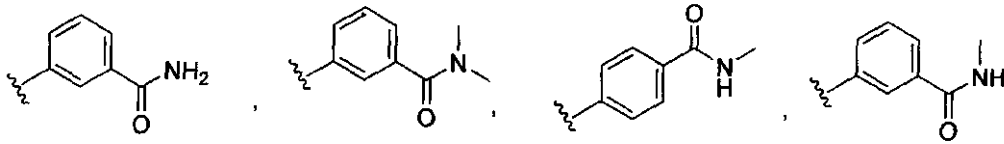
である。

【 0 2 3 5】

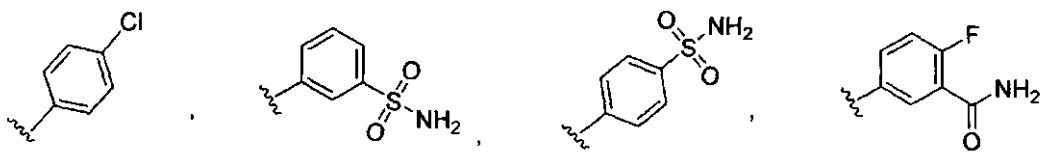
Z¹ についての別の値は：

【 0 2 3 6】

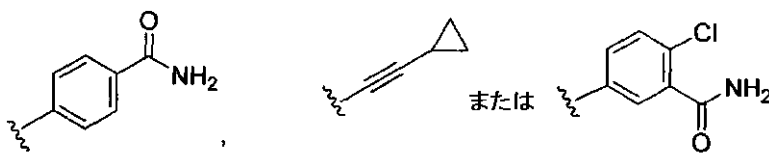
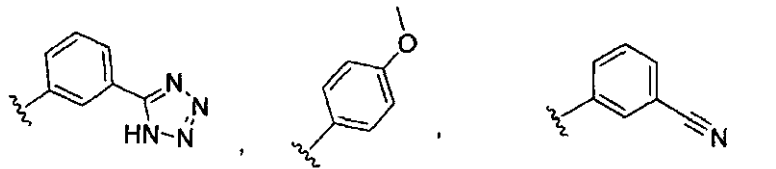
【化72】



10



20



30

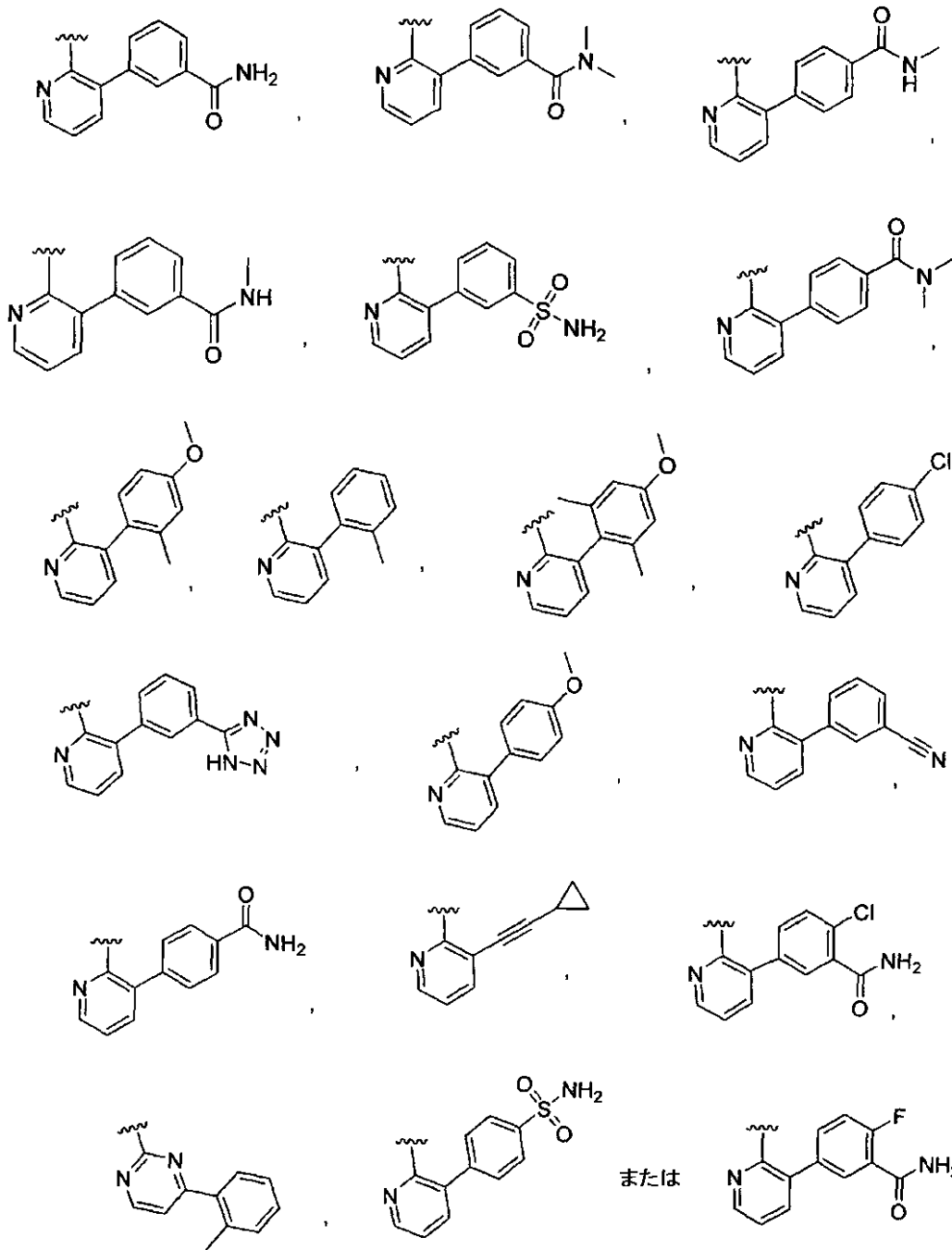
である。

【0237】

A についての具体的な値は：

【0238】

【化 7 3】



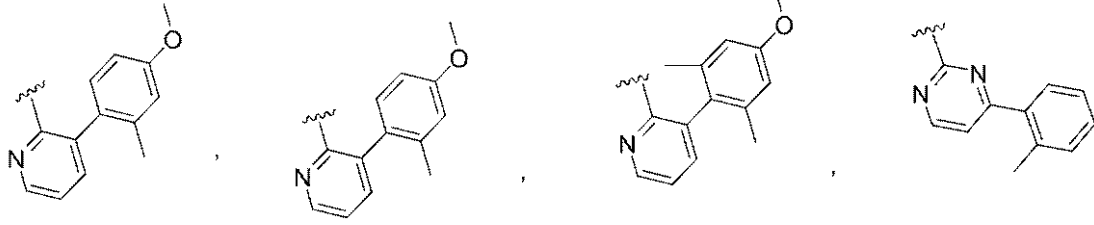
である。

【 0 2 3 9 】

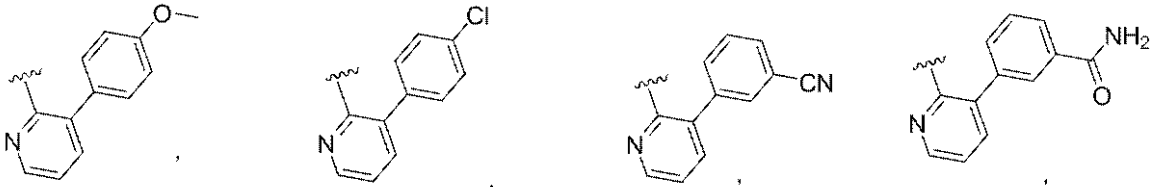
A についての別の具体的な値は：

【 0 2 4 0 】

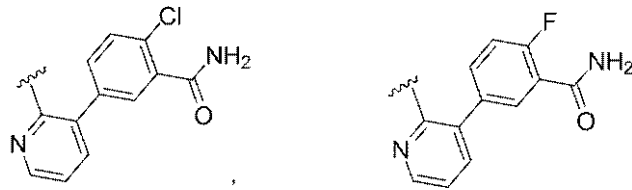
【化 7 4】



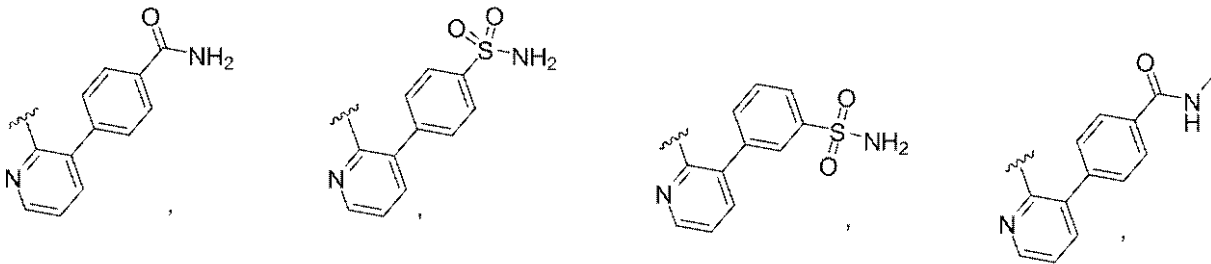
10



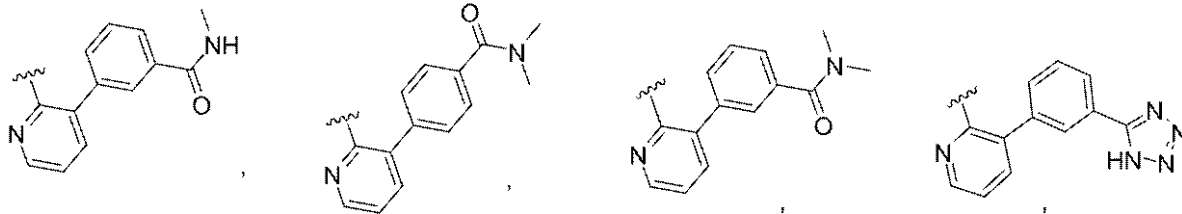
20



30

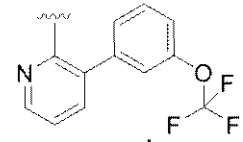
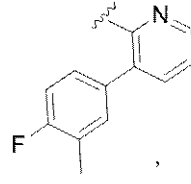
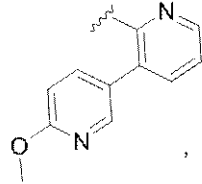
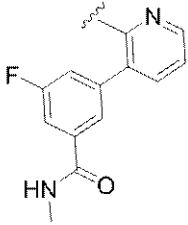
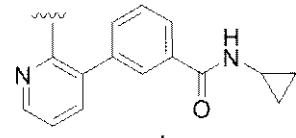
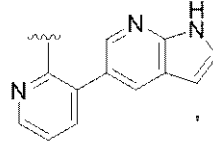
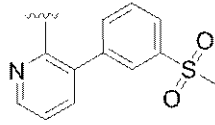
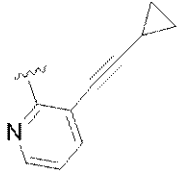


40

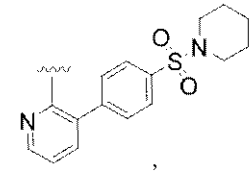
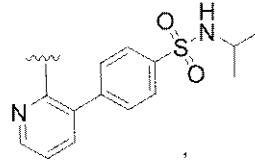
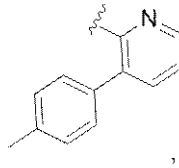
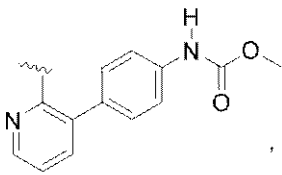


【 0 2 4 1 】

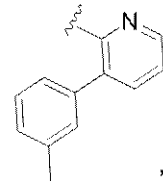
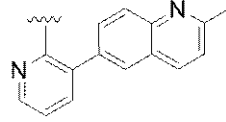
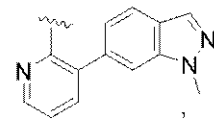
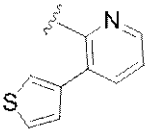
【化 7 5】



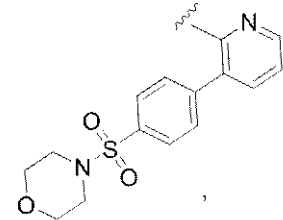
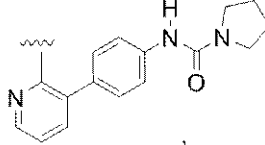
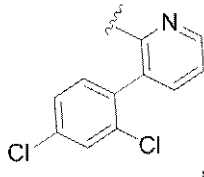
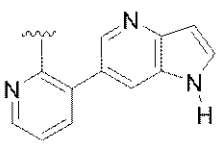
10



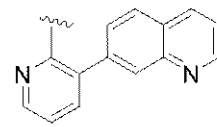
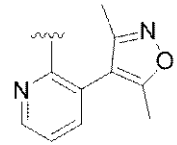
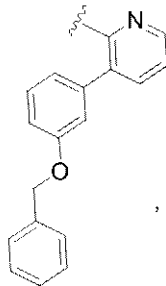
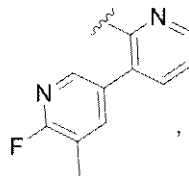
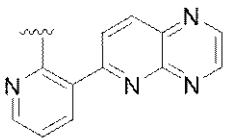
20



30

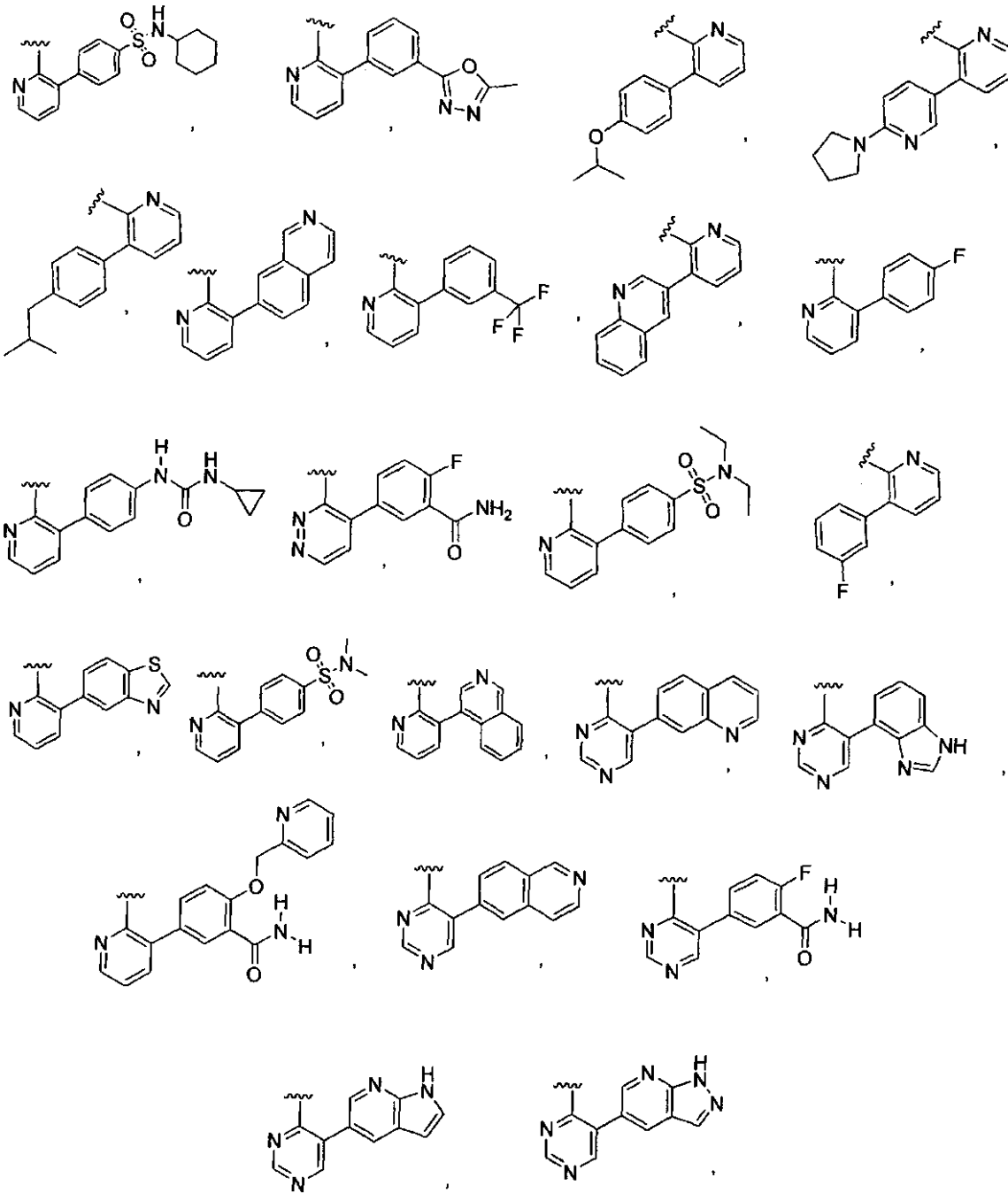


40



【 0 2 4 2】

【化 7 6】



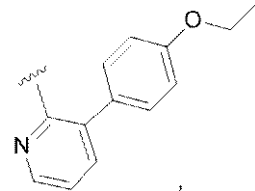
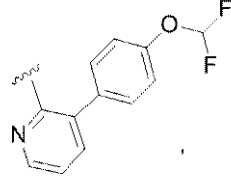
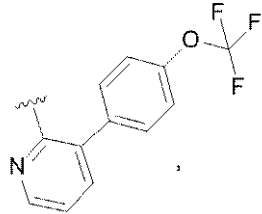
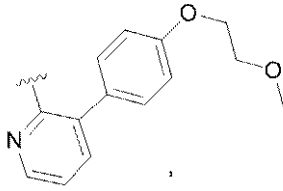
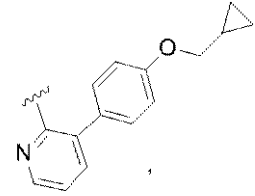
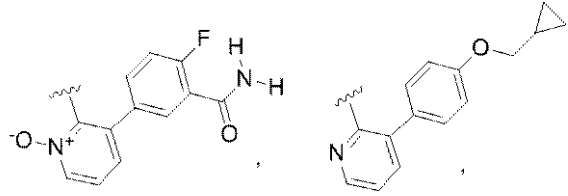
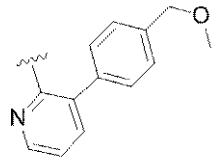
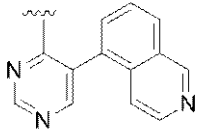
10

20

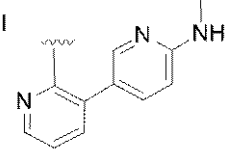
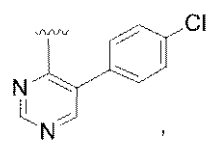
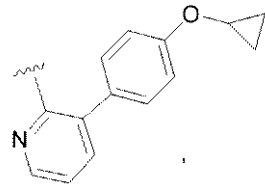
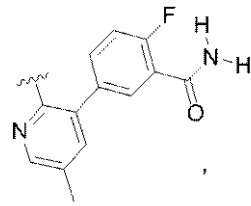
30

【 0 2 4 3 】

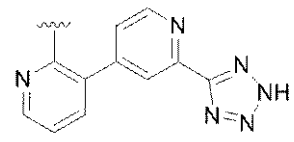
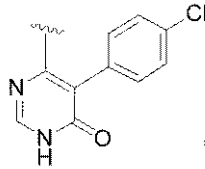
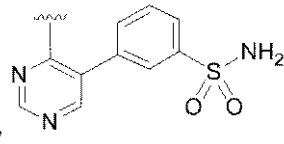
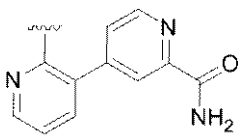
【化 7 7】



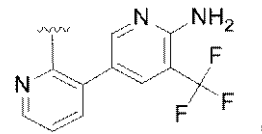
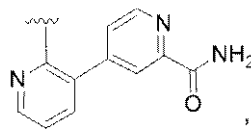
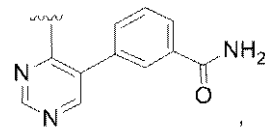
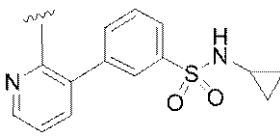
10



20

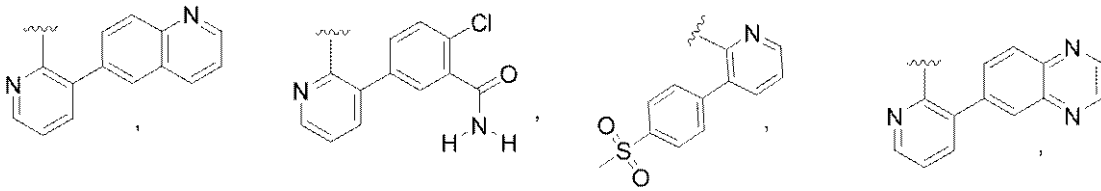
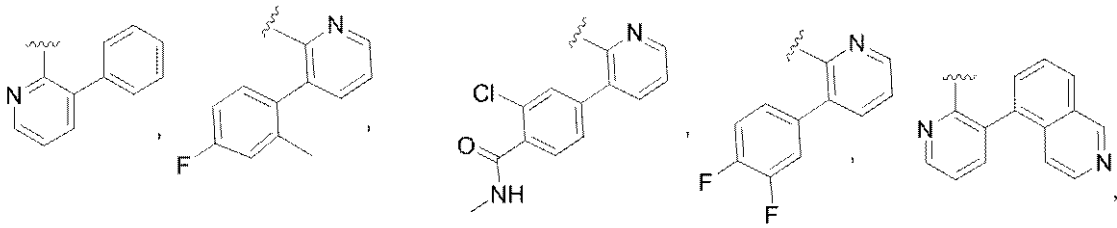
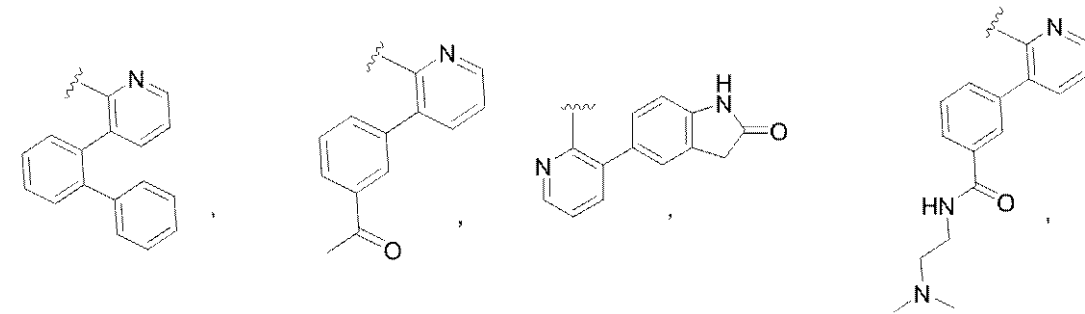
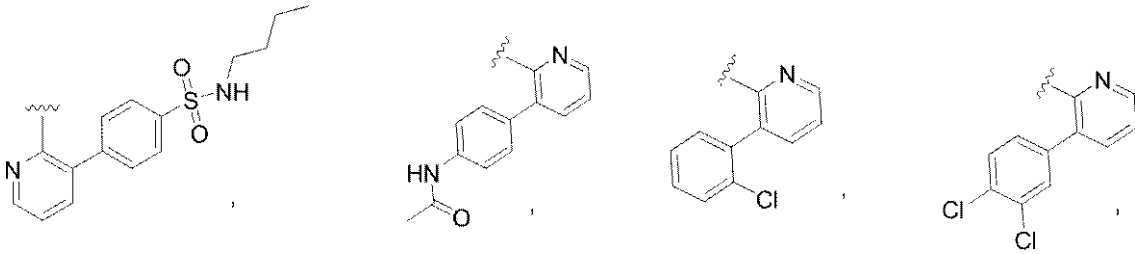
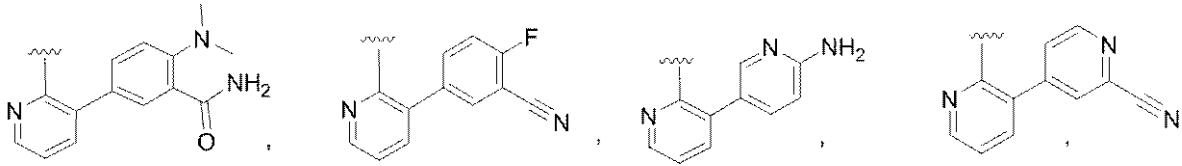


30



【 0 2 4 4 】

【化 7 8】



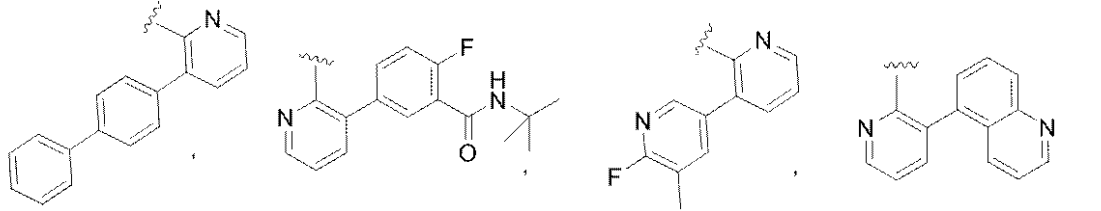
【 0 2 4 5】

10

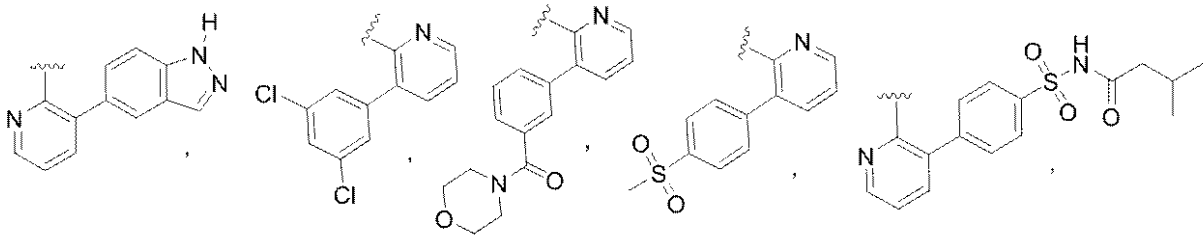
20

30

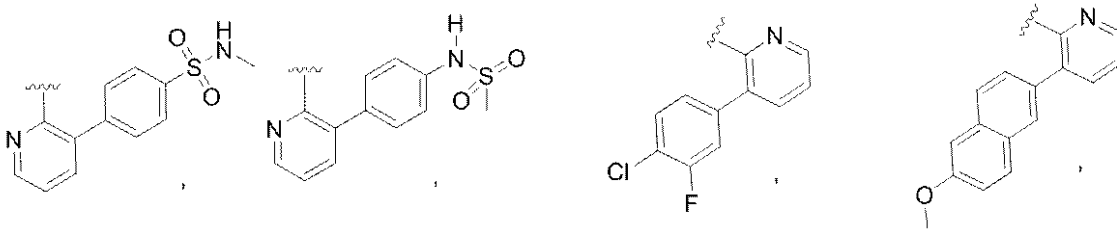
【化 7 9】



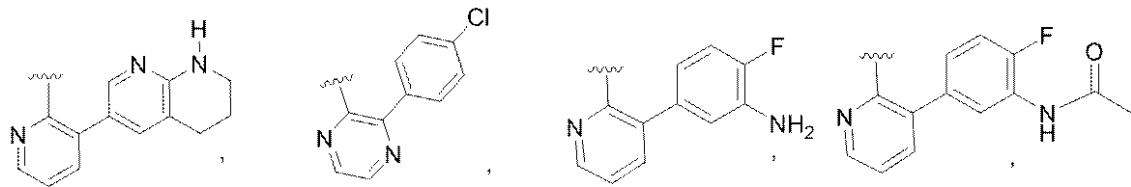
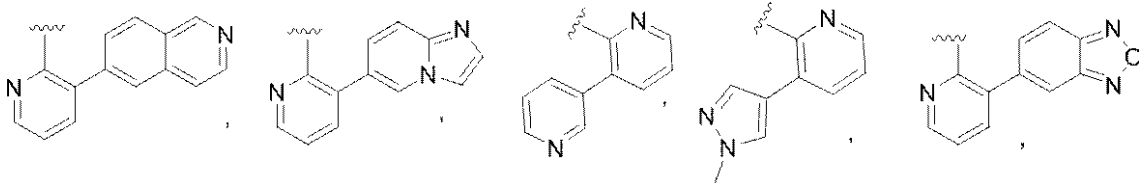
10



20

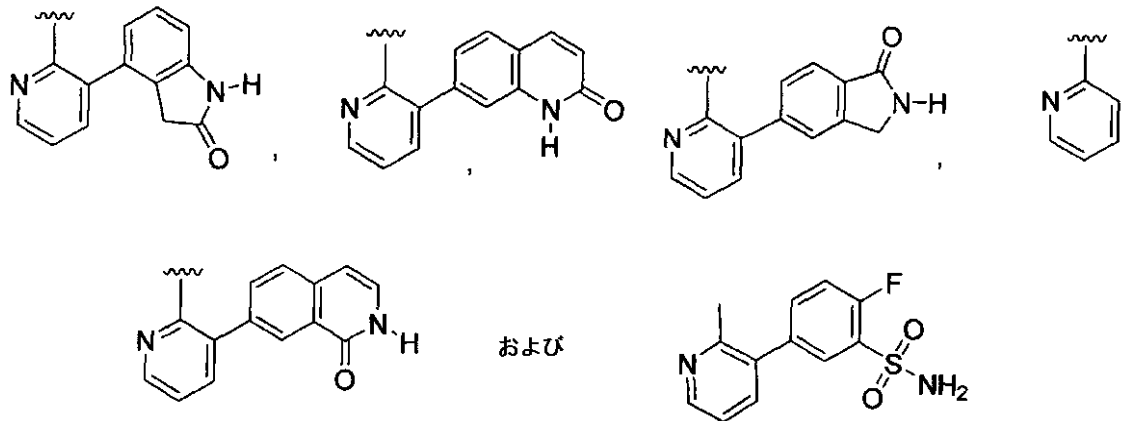


30



【 0 2 4 6 】

【化 8 0】



10

である。

【0247】

R^1 についての具体的な値は、本明細書中以下に記載されるような例のいずれかまたは全てに表されるような、 R^1 についての値である。

【0248】

R^2 についての具体的な値は、本明細書中以下に記載されるような例のいずれかまたは全てに表されるような、 R^2 についての値である。

20

【0249】

W についての具体的な値は、本明細書中以下に記載されるような例のいずれかまたは全てに表されるような、W についての値である。

【0250】

A についての具体的な値は、本明細書中以下に記載されるような例のいずれかまたは全てに表されるような、A についての値である。

【0251】

1つの実施形態において、本発明の化合物は、本明細書中以下に記載されるような例のいずれかまたは全てに表されるような、式 I の化合物である。

30

【0252】

1つの実施形態において、本発明の化合物は、本明細書中以下に記載されるような例のいずれかまたは全てに表されるような、式 I の化合物の異性体（例えば、鏡像異性体またはジアステレオマーなどの立体異性体）である。

【0253】

1つの実施形態において、本発明の化合物は、本明細書中以下に記載されるような例のいずれかまたは全てに表されるような、式 I の化合物のラセミ混合物である。

【0254】

1つの実施形態において、ヘテロアリール（複数の縮合した環系）は、2個、3個または4個の環を含む環系である。

40

【0255】

1つの実施形態において、ヘテロアリール（複数の縮合した環系）は、3個または4個の環を含む環系である。

【0256】

1つの実施形態において、ヘテロアリール（複数の縮合した環系）は、2個または3個の環を含む環系である。

【0257】

1つの実施形態において、ヘテロアリール（複数の縮合した環系）は、2個の環を含む環系である。

【0258】

50

1つの実施形態において、ヘテロアリアル（複数の縮合した環系）は、3個の環を含む環系である。

【0259】

1つの実施形態において、ヘテロアリアル（複数の縮合した環系）は、4個の環を含む環系である。

【0260】

1つの実施形態において、複素環（複数の縮合した環系）は、2個、3個または4個の環を含む環系である。

【0261】

1つの実施形態において、複素環（複数の縮合した環系）は、3個または4個の環を含む環系である。

10

【0262】

1つの実施形態において、複素環（複数の縮合した環系）は、2個または3個の環を含む環系である。

【0263】

1つの実施形態において、複素環（複数の縮合した環系）は、2個の環を含む環系である。

【0264】

1つの実施形態において、複素環（複数の縮合した環系）は、3個の環を含む環系である。

20

【0265】

1つの実施形態において、複素環（複数の縮合した環系）は、4個の環を含む環系である。

【0266】

1つの実施形態において、用語「炭素環」または「カルボシクリル」とは、3個～7個の炭素原子を有する、単一の飽和した環（すなわち、シクロアルキル）または単一の部分不飽和環（例えば、シクロアルケニル、シクロアルカジエニルなど）をいう（すなわち、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環）。用語「炭素環」または「カルボシクリル」はまた、複数の縮合した環系（例えば、2個、3個または4個の炭素環式環を含む環系）を包含する。従って、炭素環は、7個～12個の炭素原子を二環として有する多環式炭素環、および約20個の炭素原子を多環として有する多環式炭素環を包含する。多環式炭素環は、1個の炭素原子を介して互いに結合して、スピロ結合を形成し得るか（例えば、スピロペンタン、スピロ[4,5]デカン、スピロ[4.5]デカンなど）、2個の隣接する炭素原子を介して互いに結合して、ビシクロ[4,5]系、ビシクロ[5,5]系、ビシクロ[5,6]系もしくはビシクロ[6,6]系、またはビシクロ[5,6]系もしくはビシクロ[6,6]系として配置された9個もしくは10個の環原子（例えば、デカヒドロナフタレン、ノルサピナン、ノルカラ）などの縮合結合を形成し得るか、あるいは2個の隣接しない炭素原子を介して互いに結合して、橋架け結合を形成し得る（例えば、ノルボルナン、ビシクロ[2.2.2]オクタンなど）。「炭素環」または「カルボシクリル」はまた、1個または1個より多い（例えば、1個、2個または3個の）オキソ基で必要に応じて置換され得る。単環式炭素環の非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、および1-シクロヘキサ-3-エニルが含まれる。

30

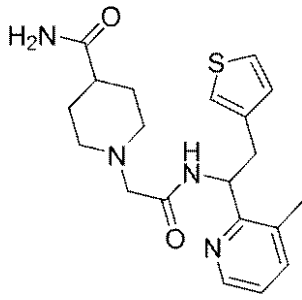
【0267】

1つの実施形態において、式Iの化合物は、以下の化合物：

【0268】

40

【化 8 1】



【 0 2 6 9】

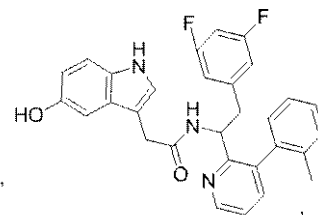
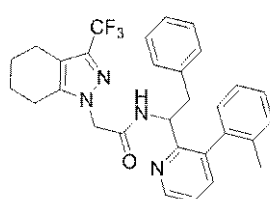
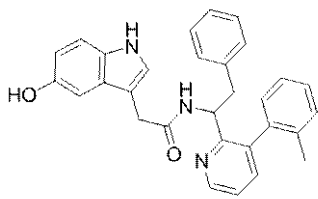
を含まない。

【 0 2 7 0】

1つの実施形態において、式 I の化合物は：

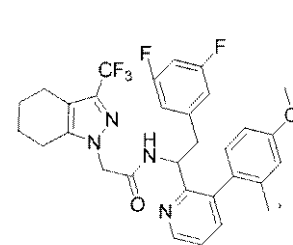
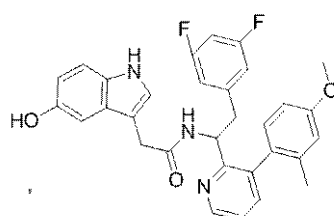
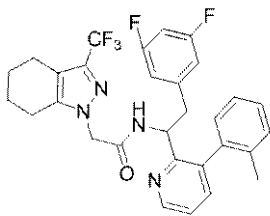
【 0 2 7 1】

【化 8 2】

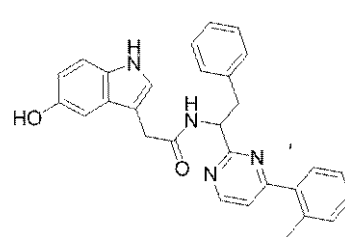
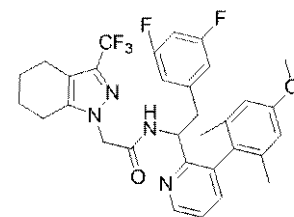
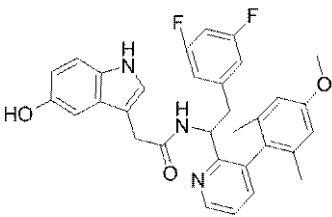


10

20



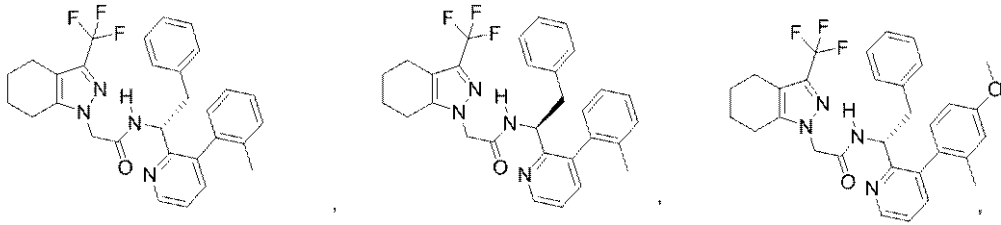
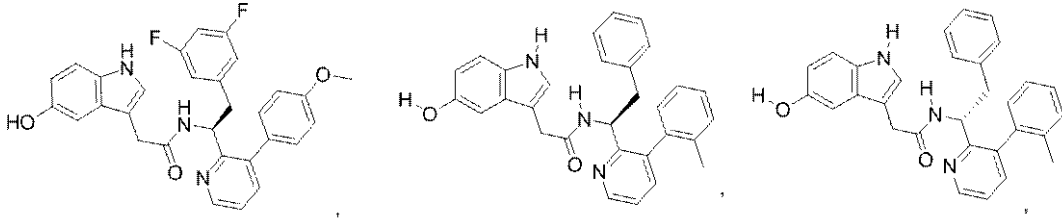
30



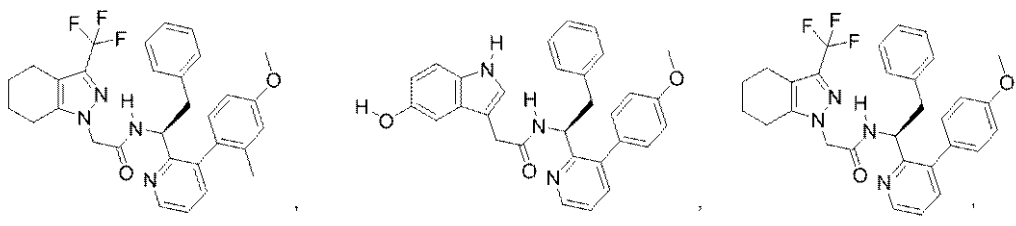
40

【 0 2 7 2】

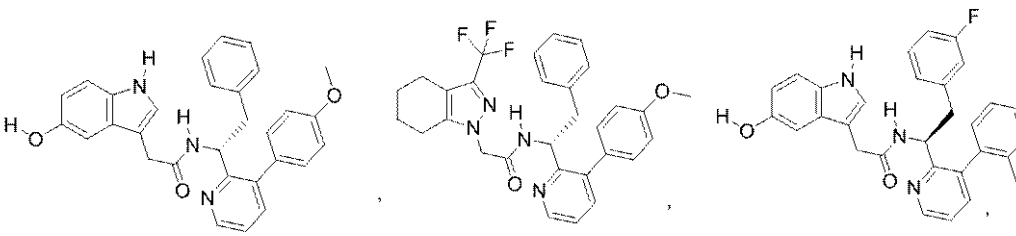
【化 8 3】



10



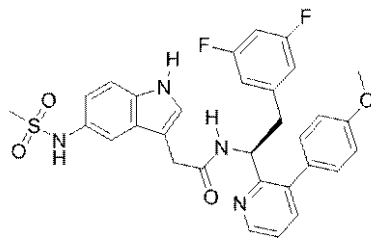
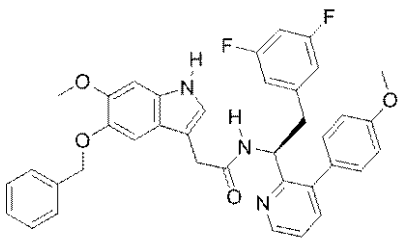
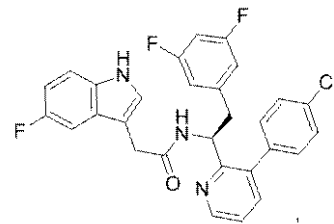
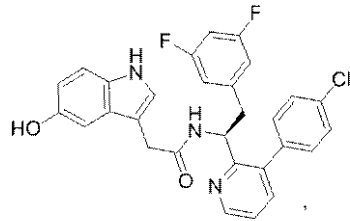
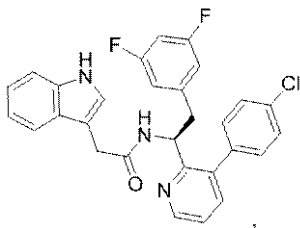
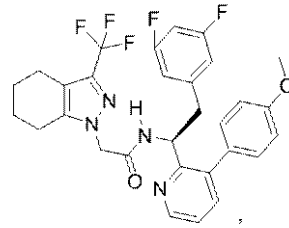
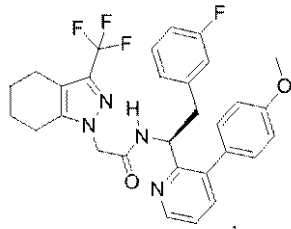
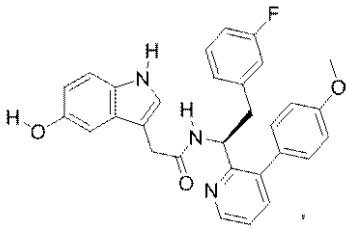
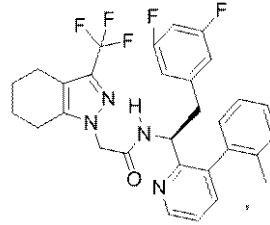
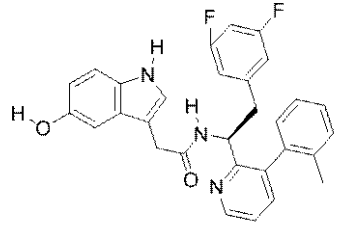
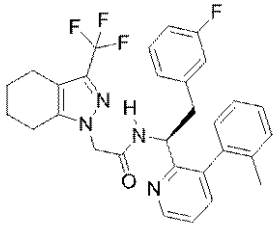
20



30

【 0 2 7 3 】

【化 8 4】



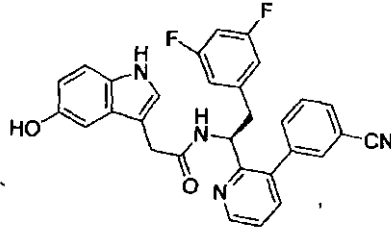
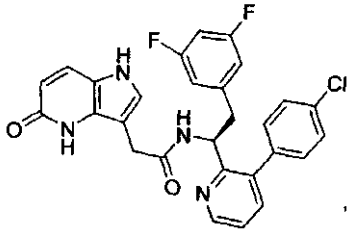
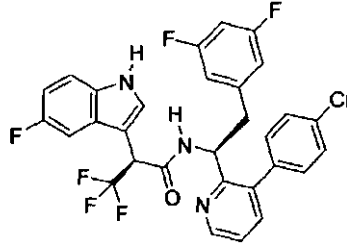
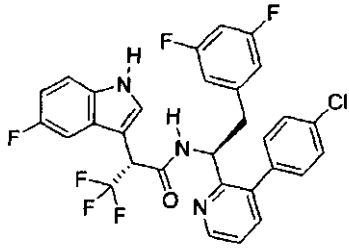
【 0 2 7 4】

10

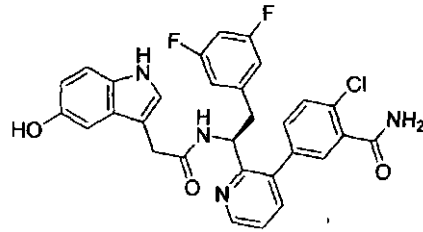
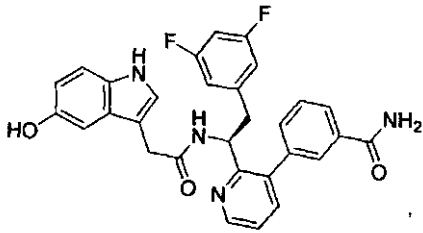
20

30

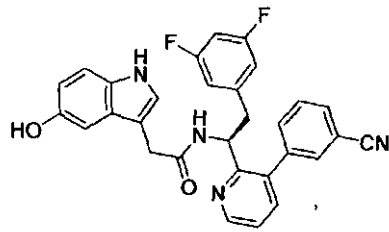
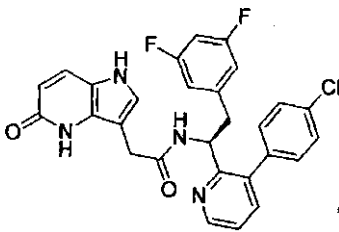
【化 8 5】



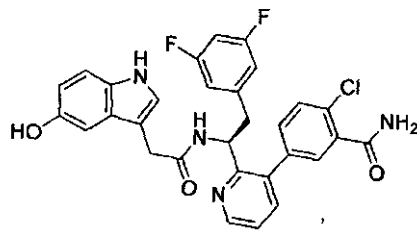
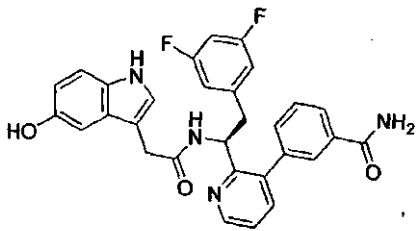
10



20



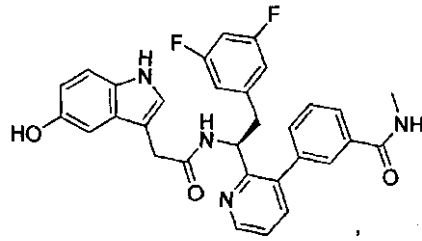
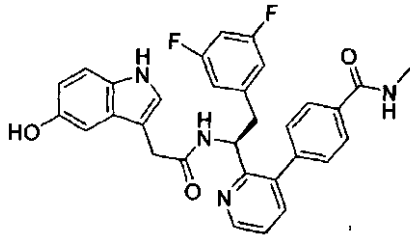
30



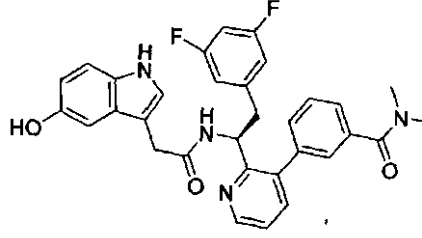
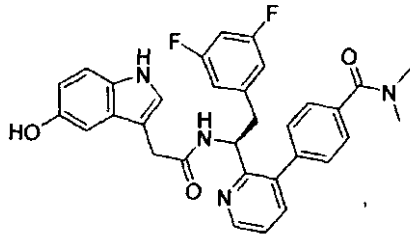
40

【 0 2 7 5 】

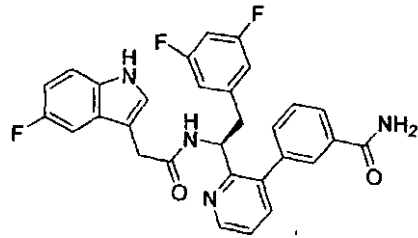
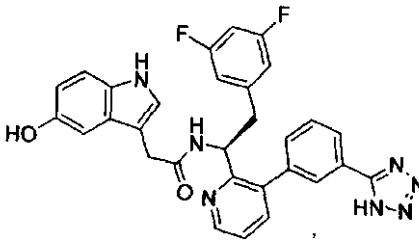
【化 8 6】



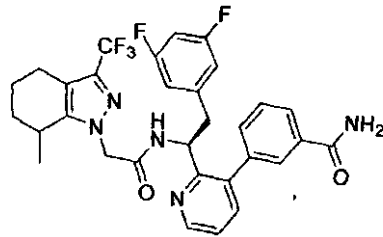
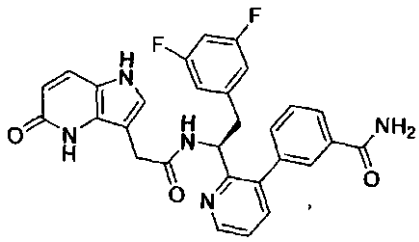
10



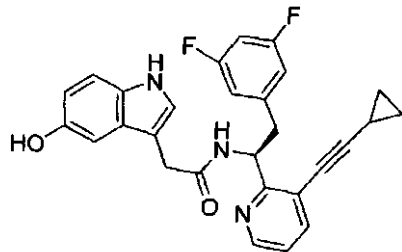
20



30



および



40

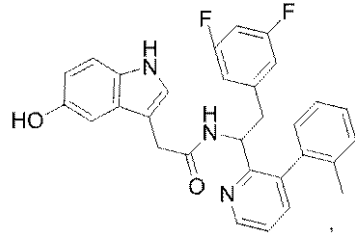
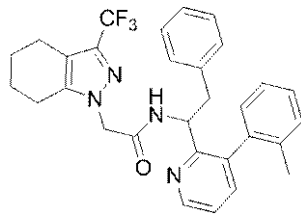
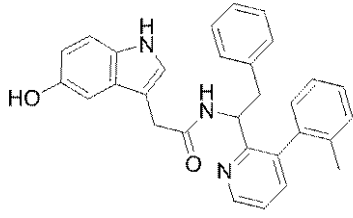
ならびにその塩を含む。

【 0 2 7 6 】

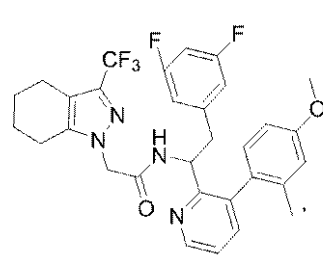
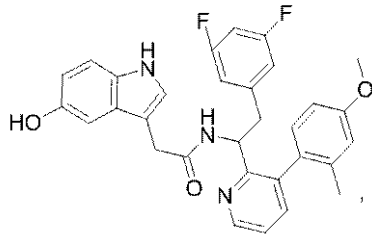
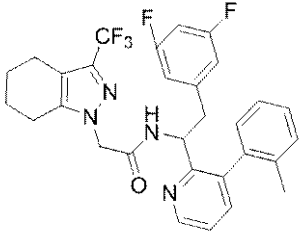
1つの実施形態において、式Iの化合物は：

【 0 2 7 7 】

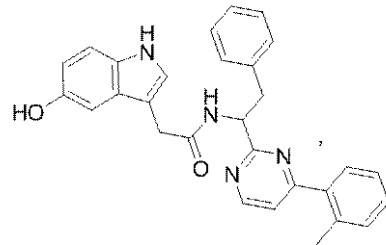
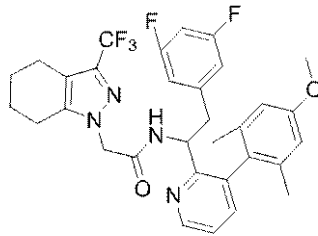
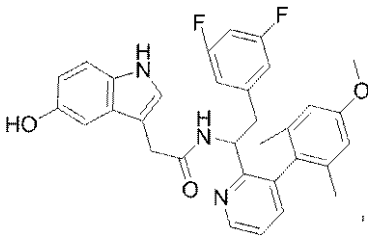
【化 8 7】



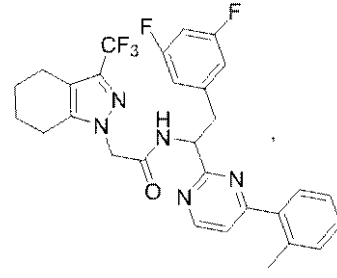
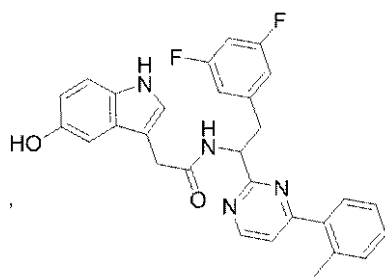
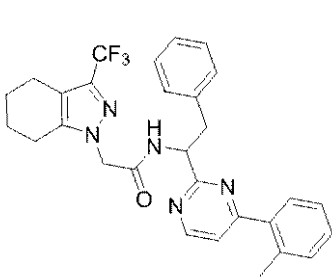
10



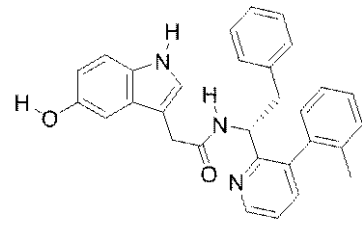
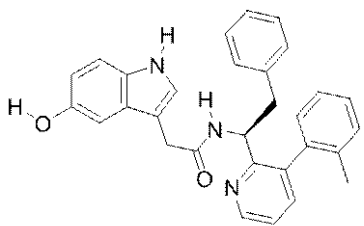
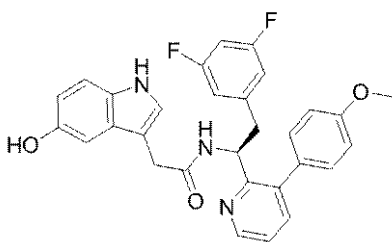
20



30

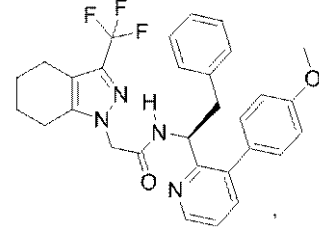
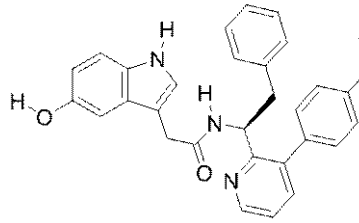
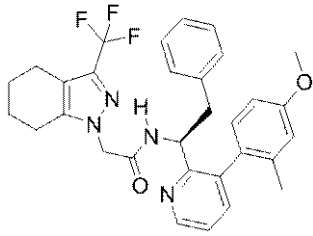
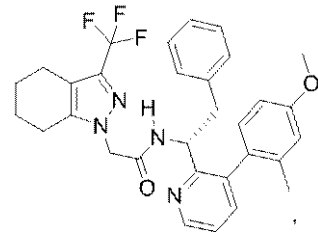
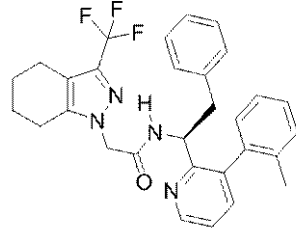
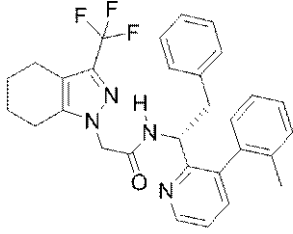


40

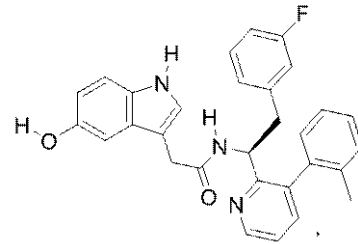
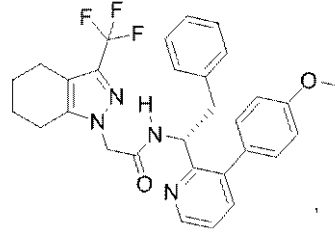
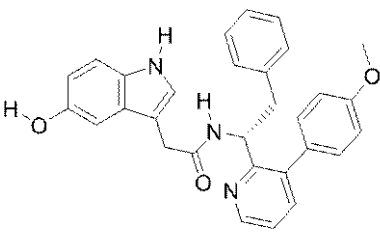


【 0 2 7 8 】

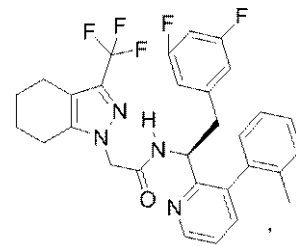
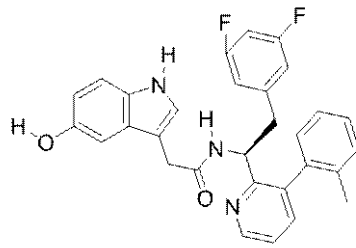
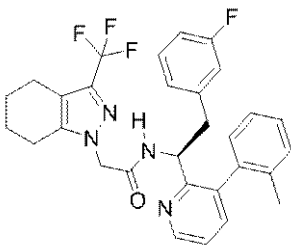
【化 8 8】



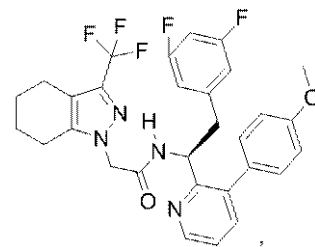
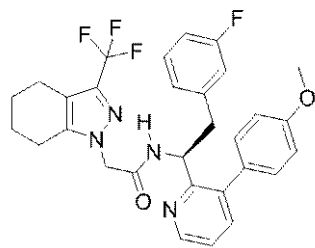
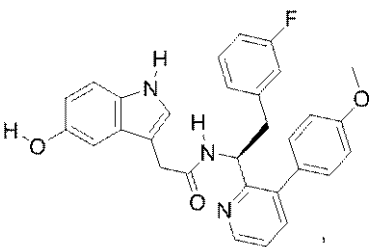
10



20



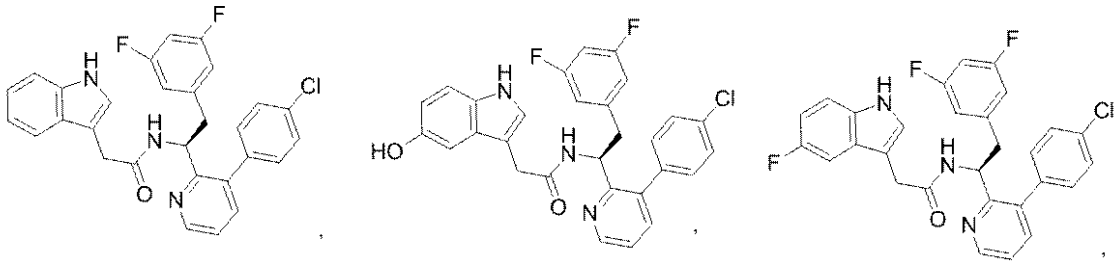
30



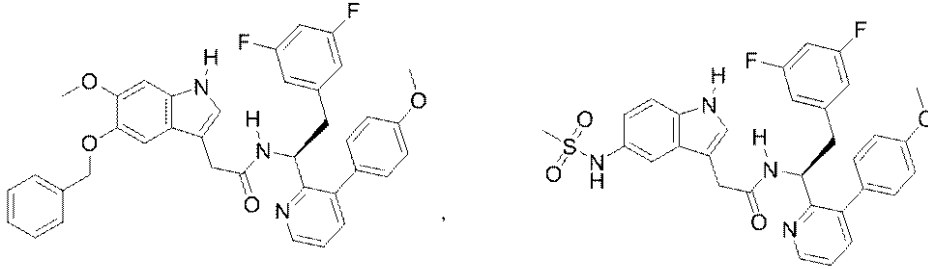
40

【 0 2 7 9 】

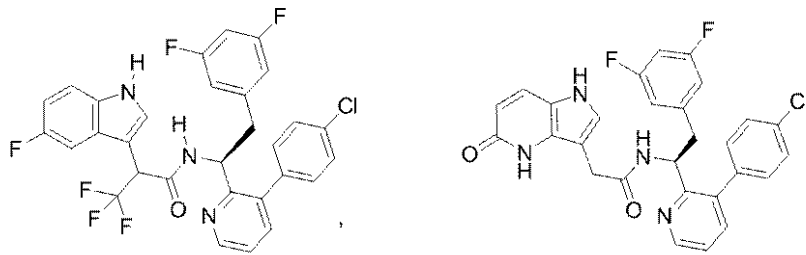
【化 8 9】



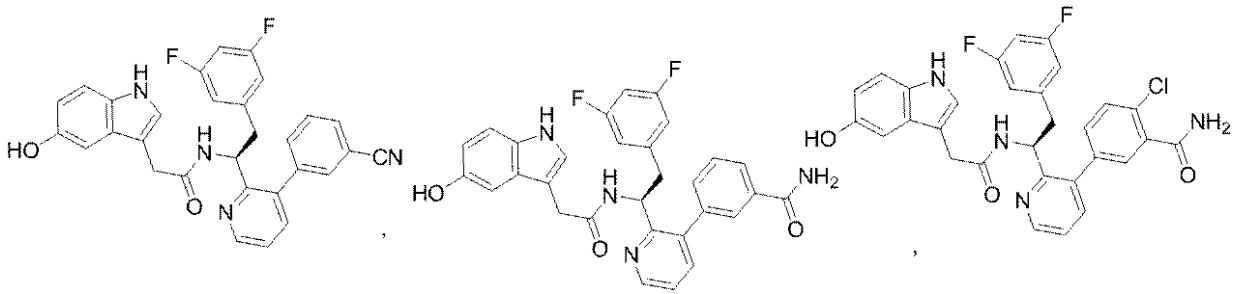
10



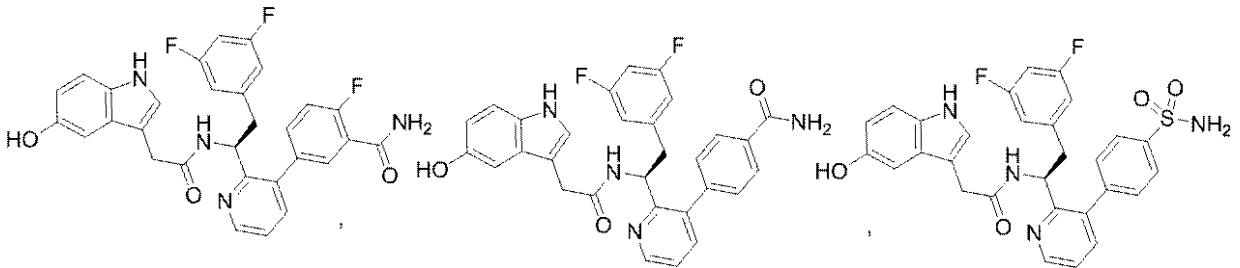
20



30

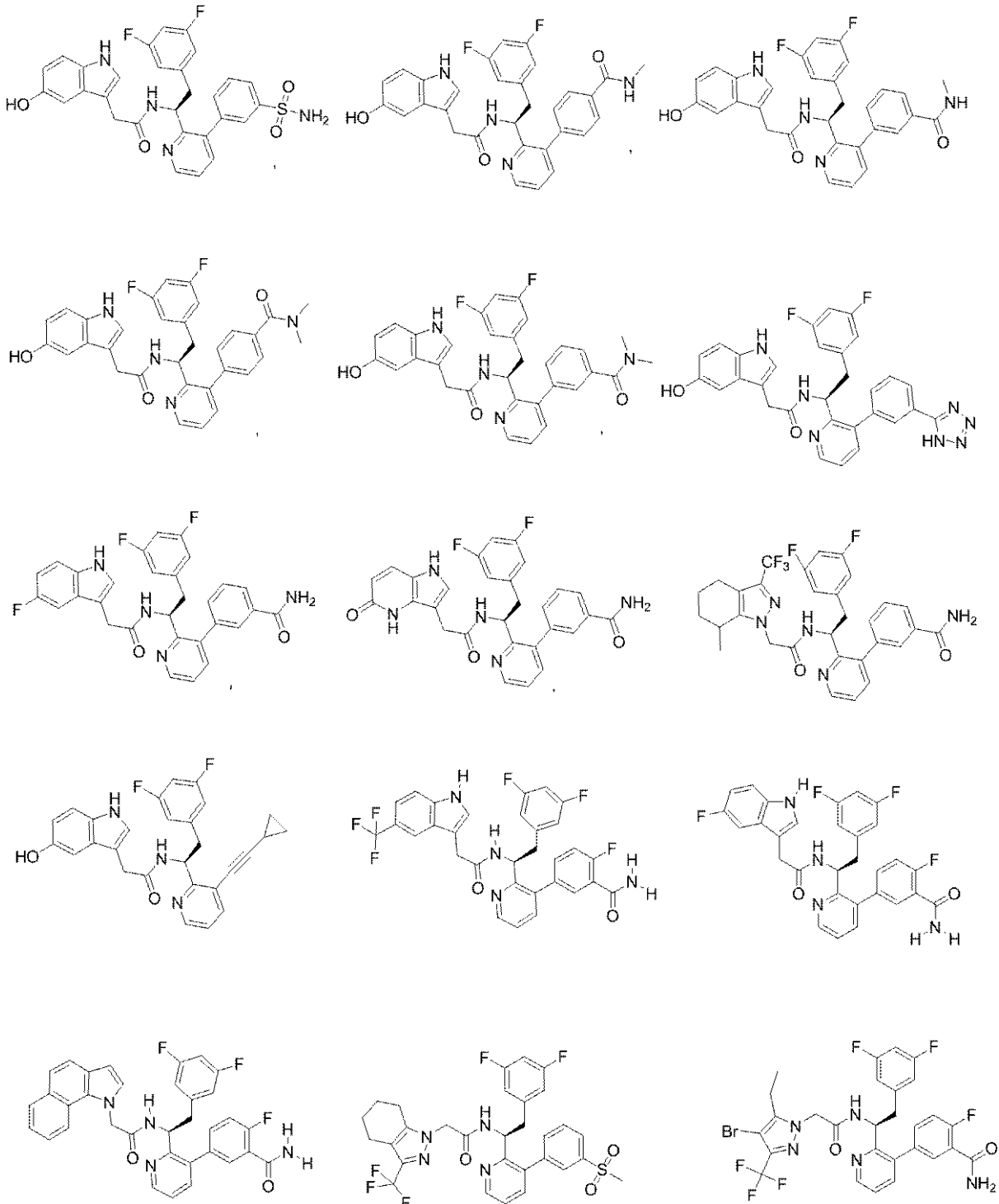


40



【 0 2 8 0 】

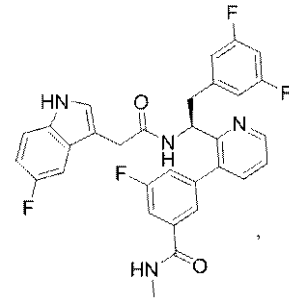
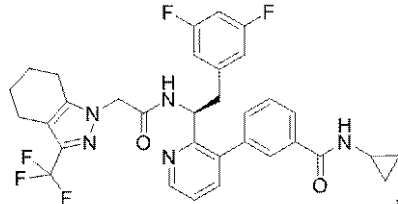
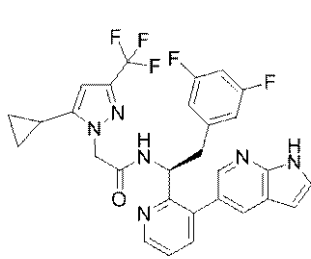
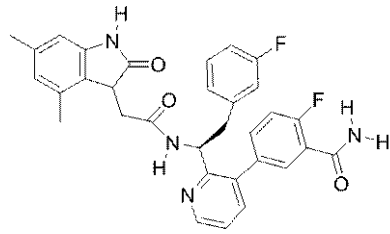
【化90】



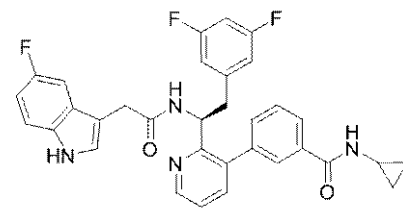
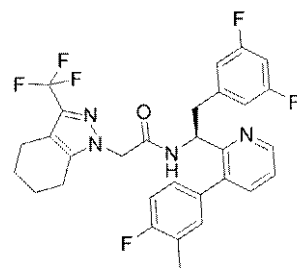
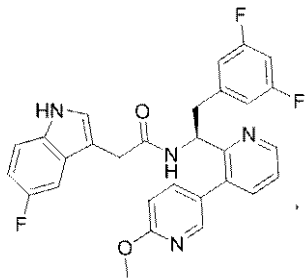
【0281】

40

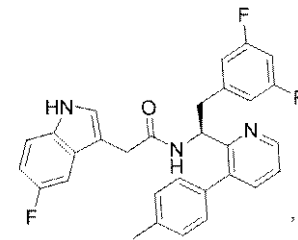
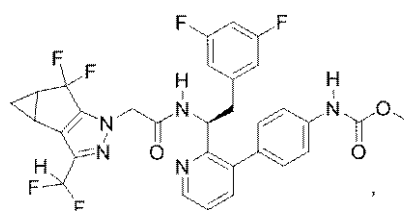
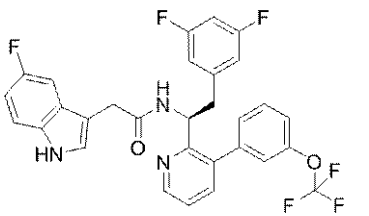
【化 9 1】



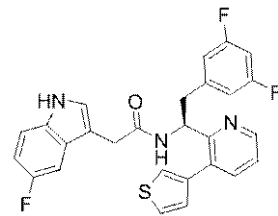
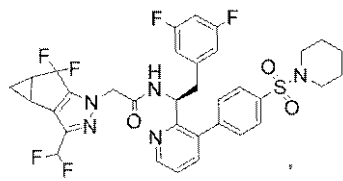
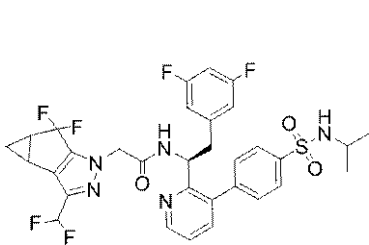
10



20



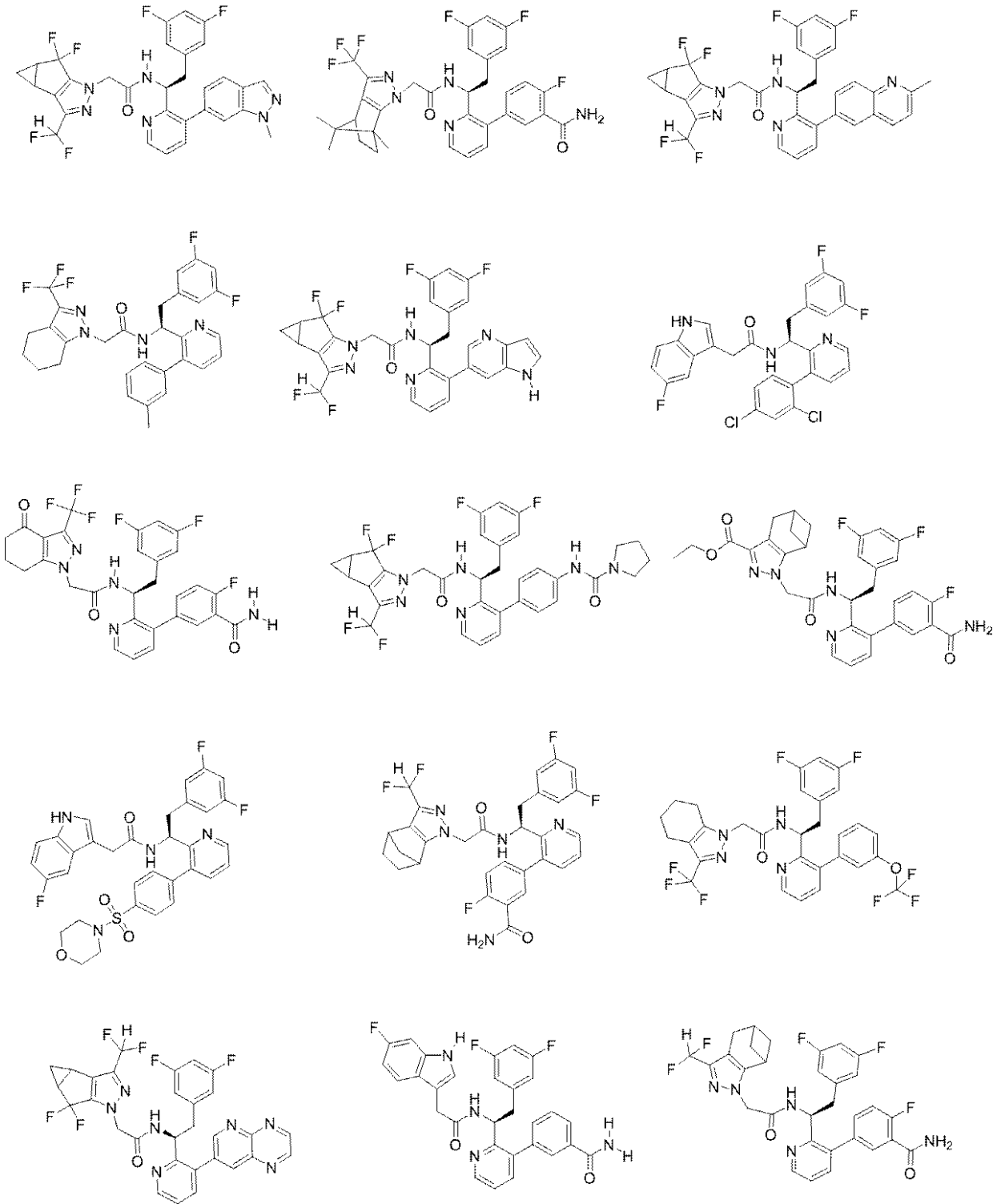
30



40

【 0 2 8 2 】

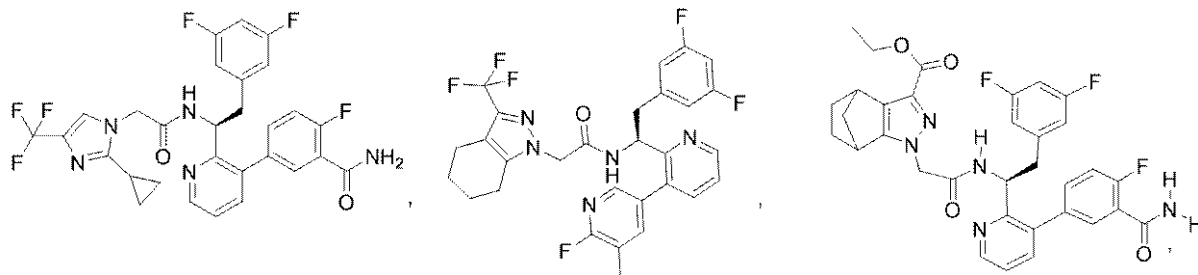
【化 9 2】



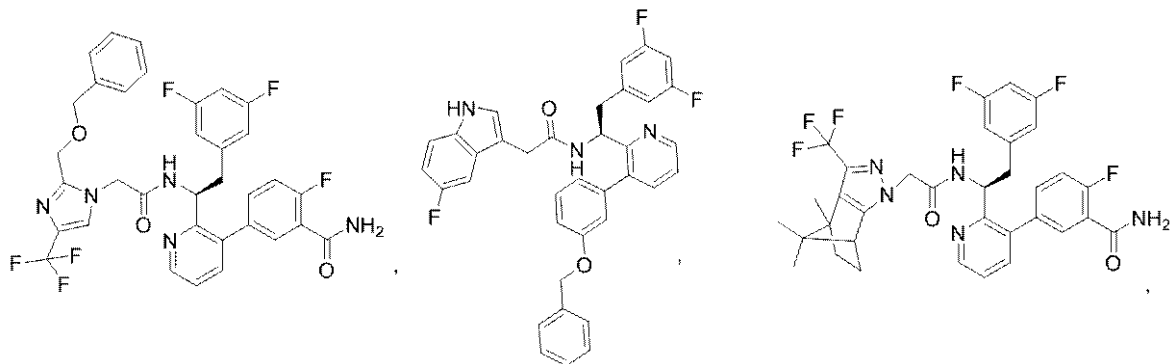
【 0 2 8 3 】



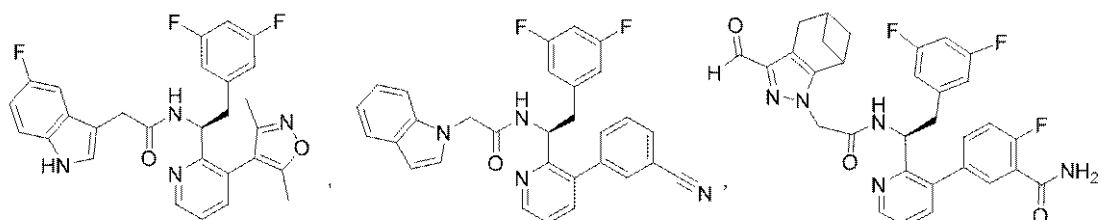
【化 9 3】



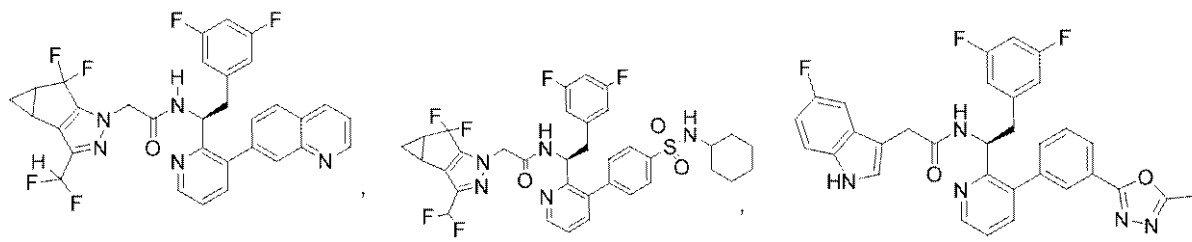
10



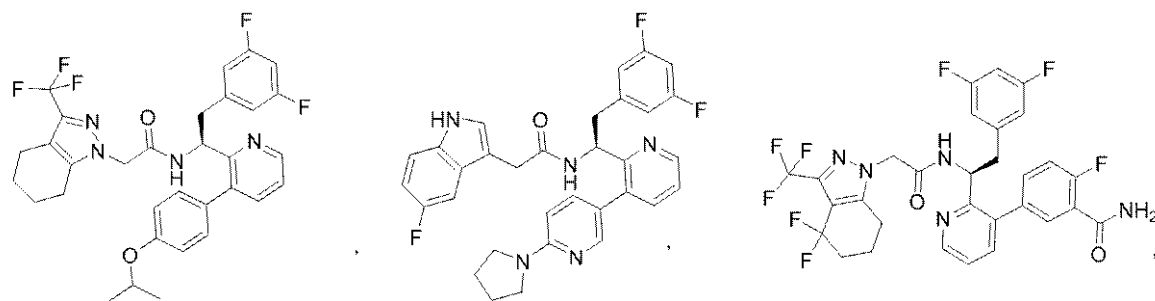
20



30

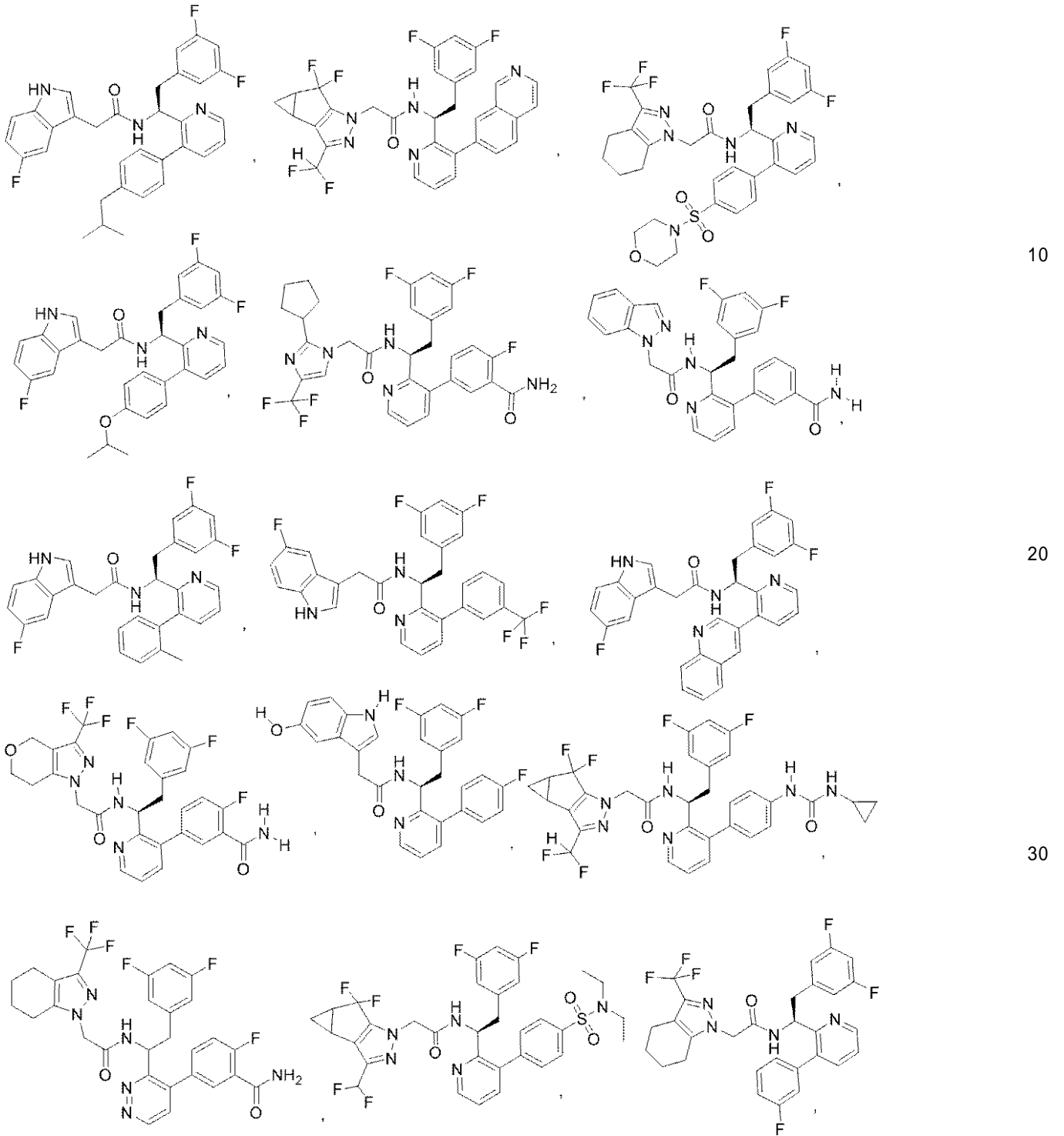


40



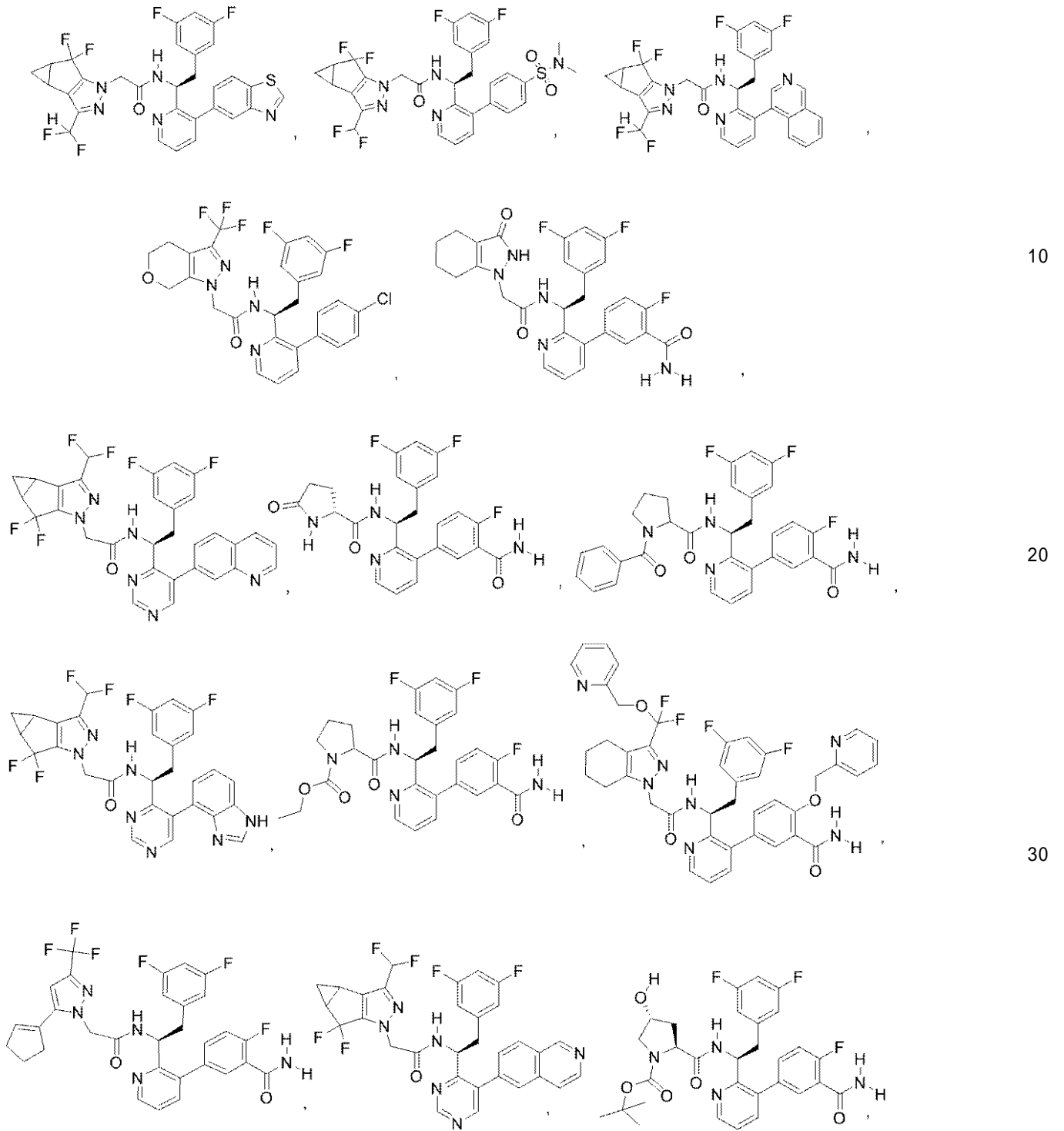
【 0 2 8 4 】

【化 9 4】



【 0 2 8 5 】

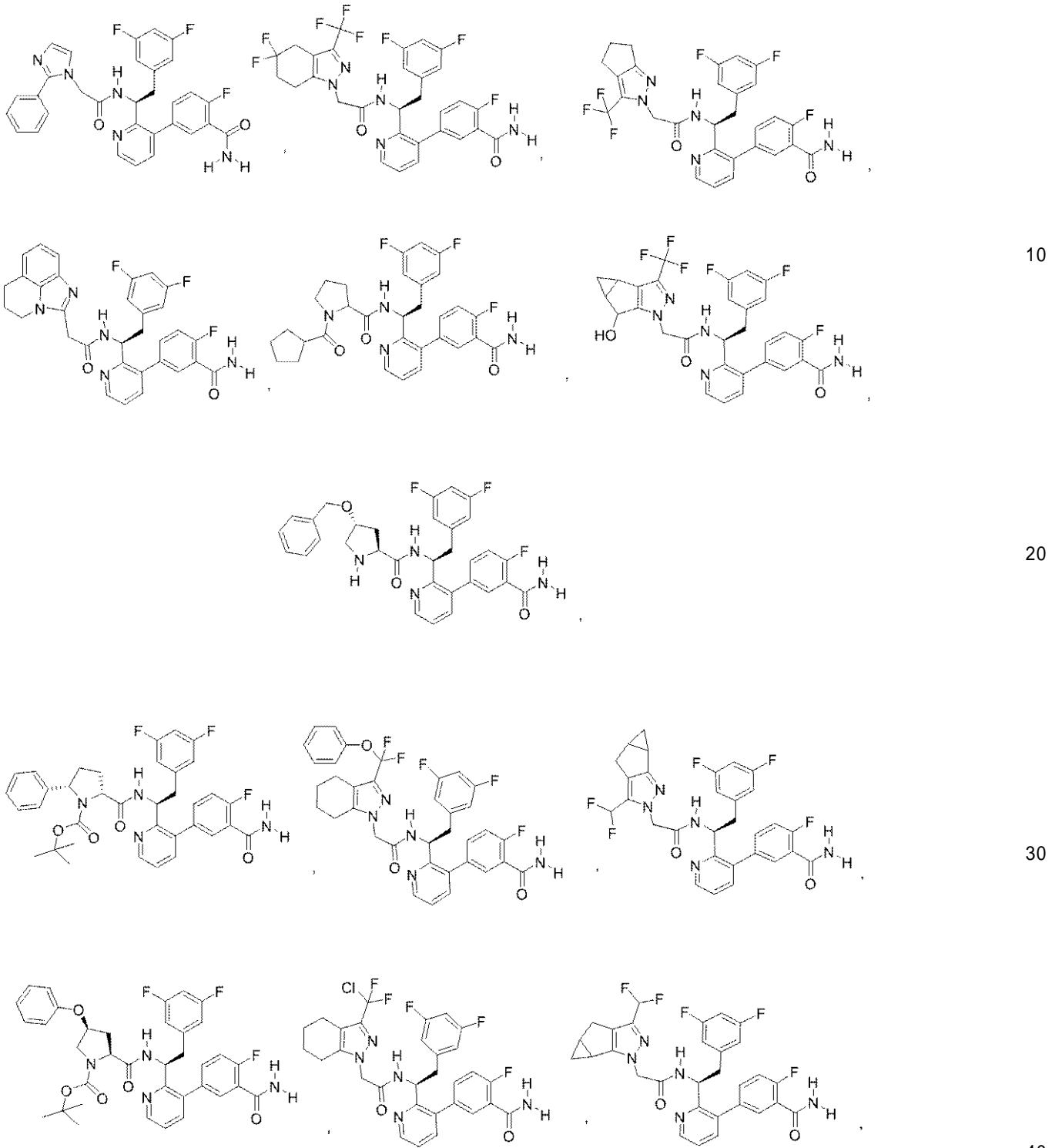
【化 9 5】



【 0 2 8 6】

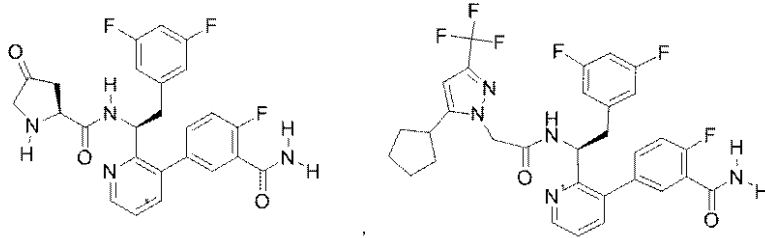
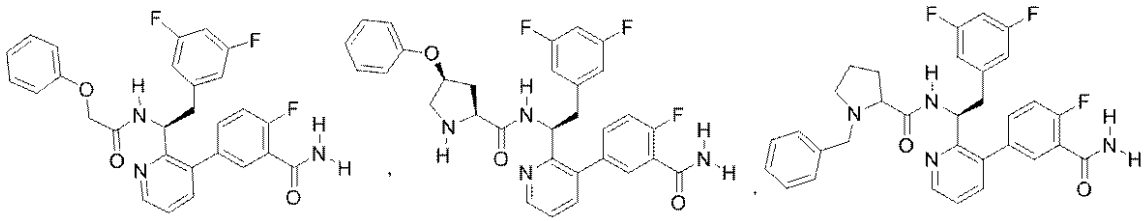
40

【化 97】

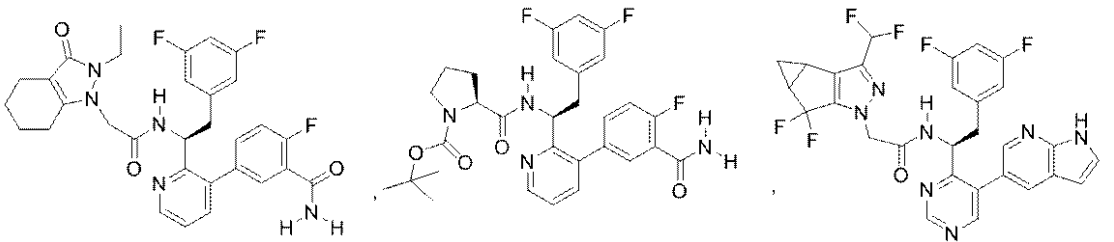


【 0 2 8 8 】

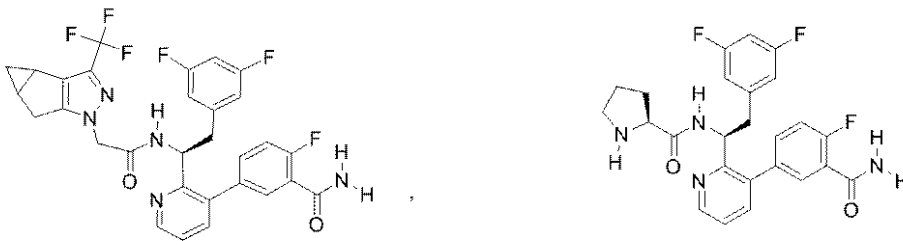
【化 9 8】



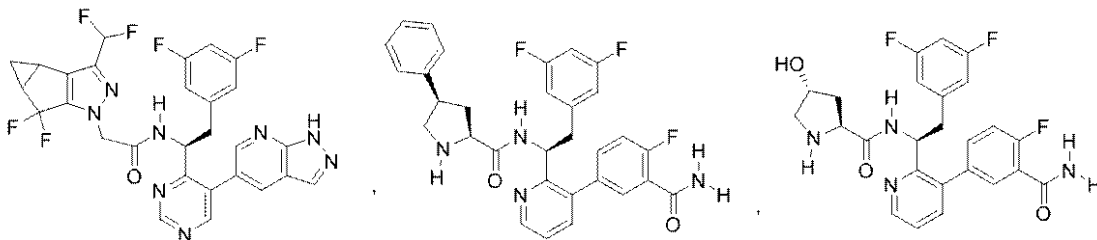
10



20



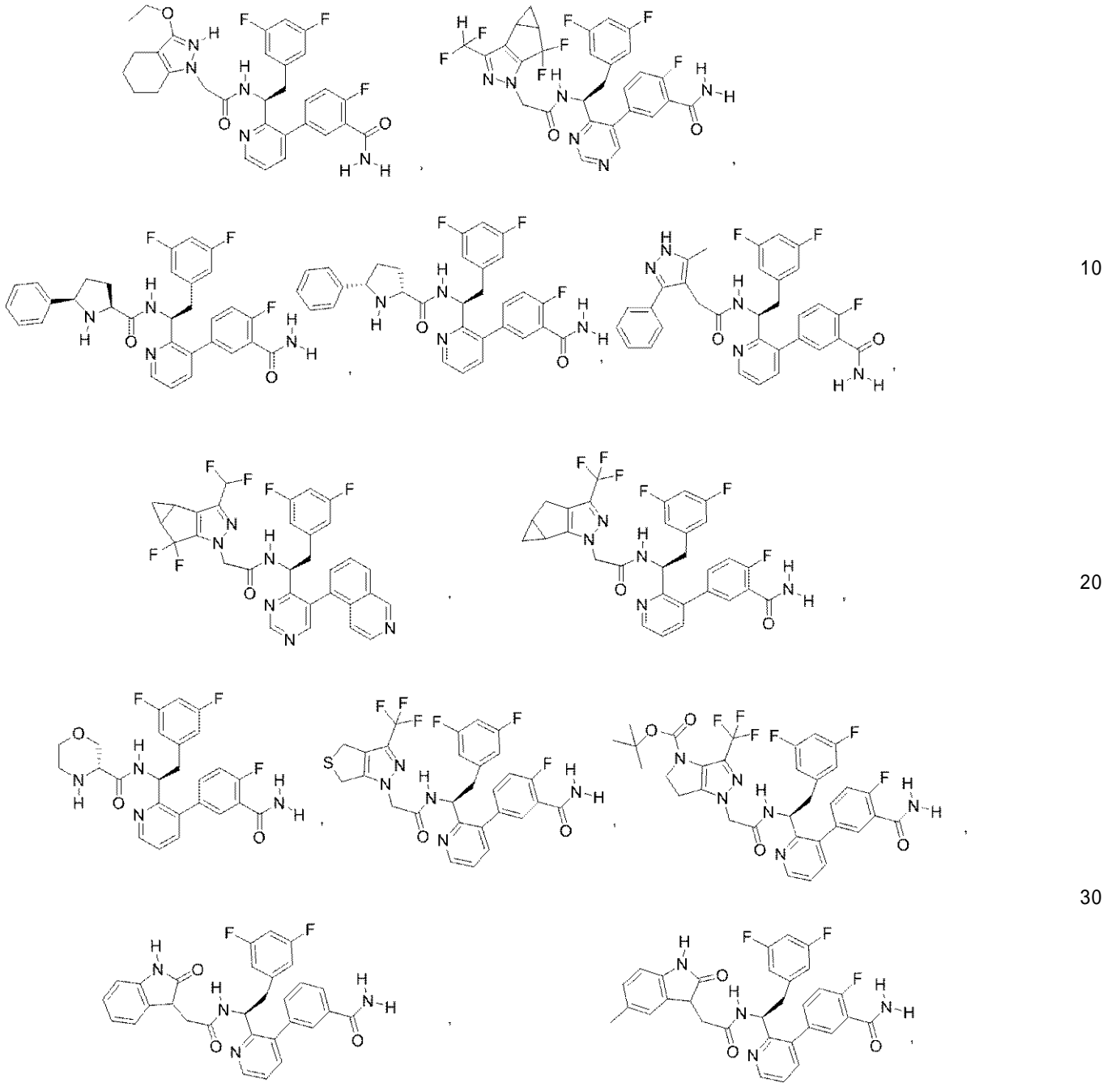
30



40

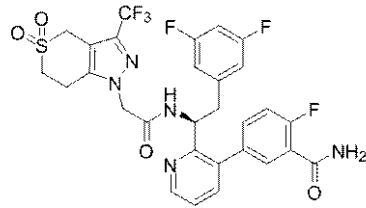
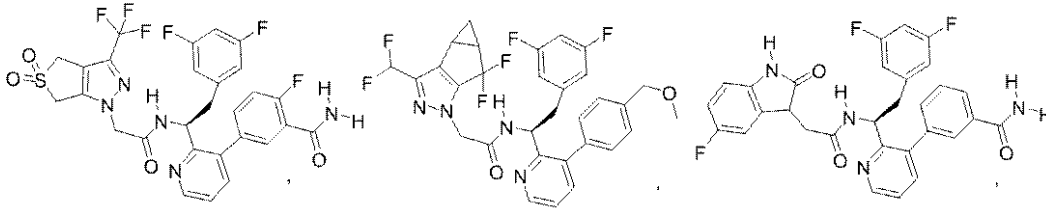
【 0 2 8 9 】

【化 9 9】

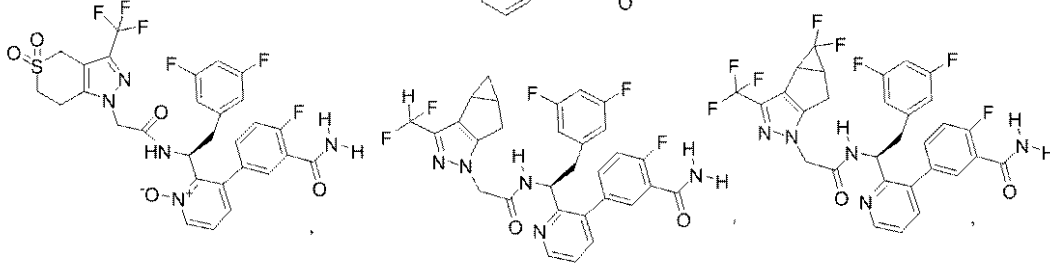


【 0 2 9 0 】

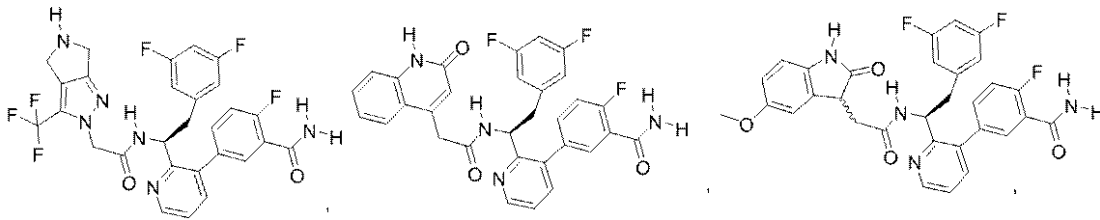
【化100】



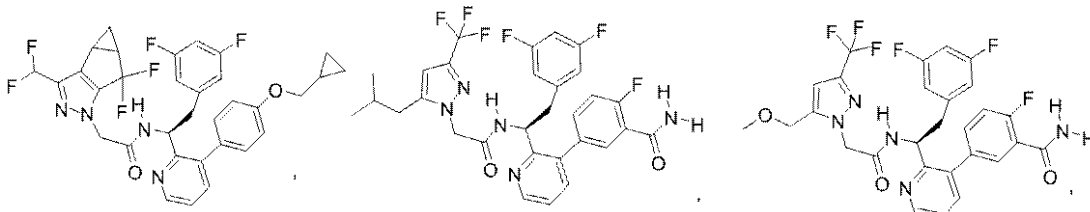
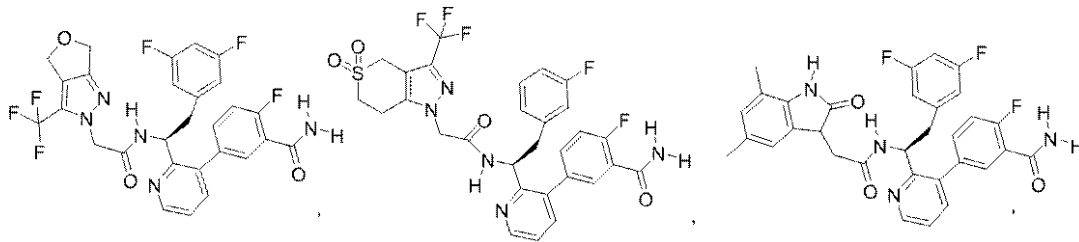
10



20

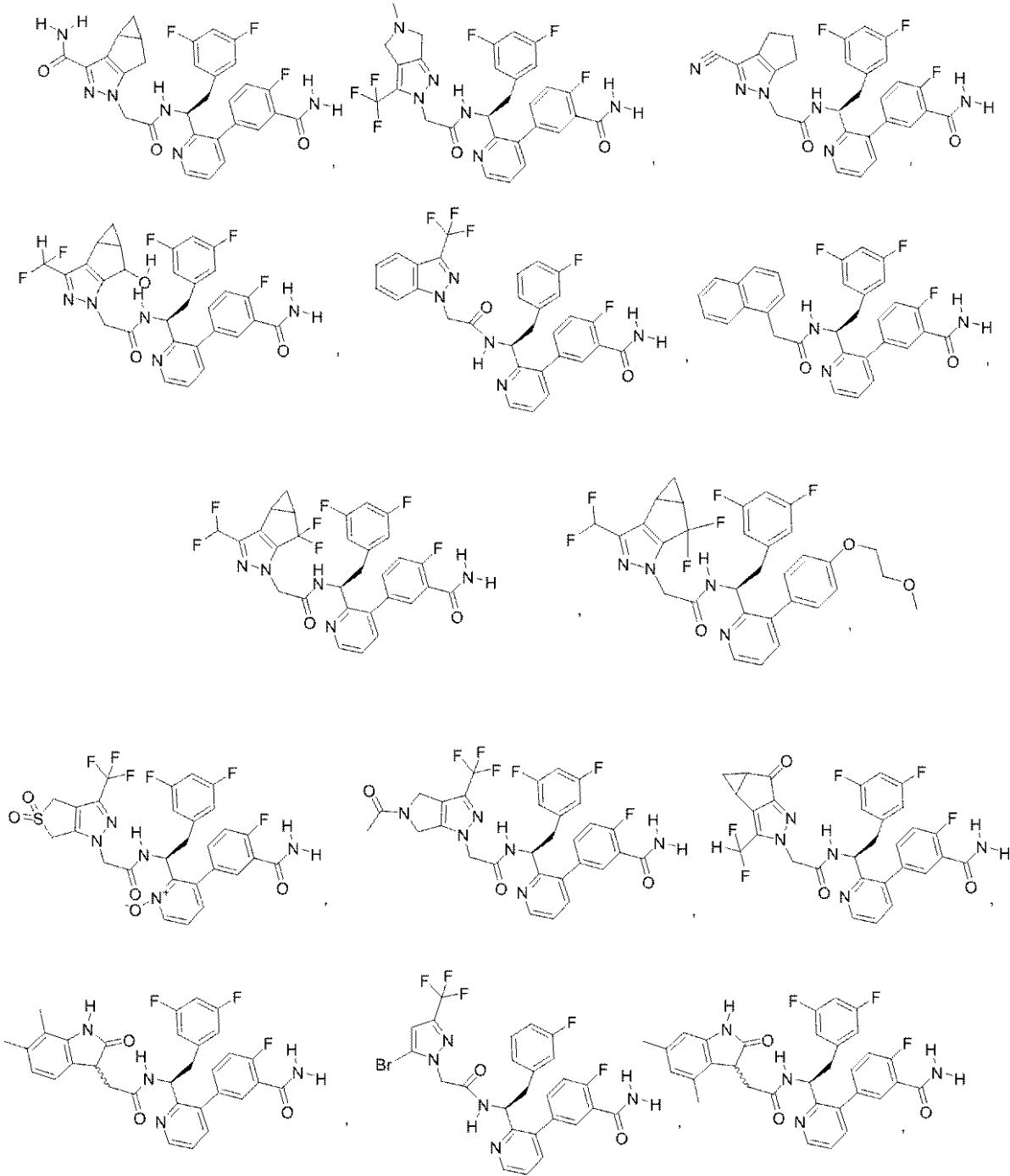


30



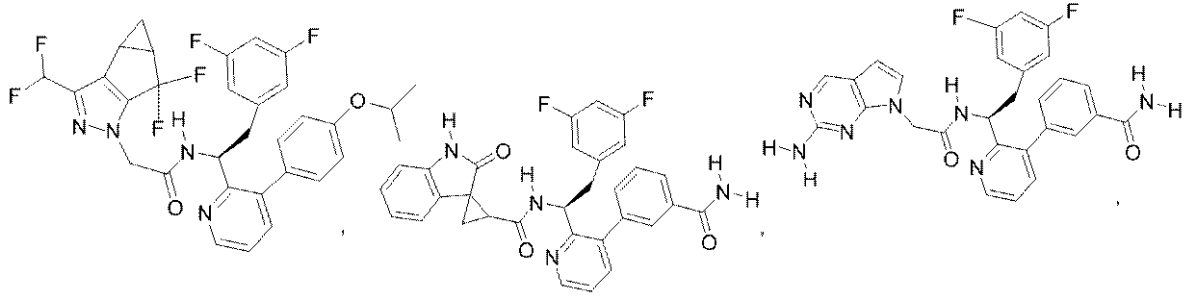
【0291】

【化 1 0 1】

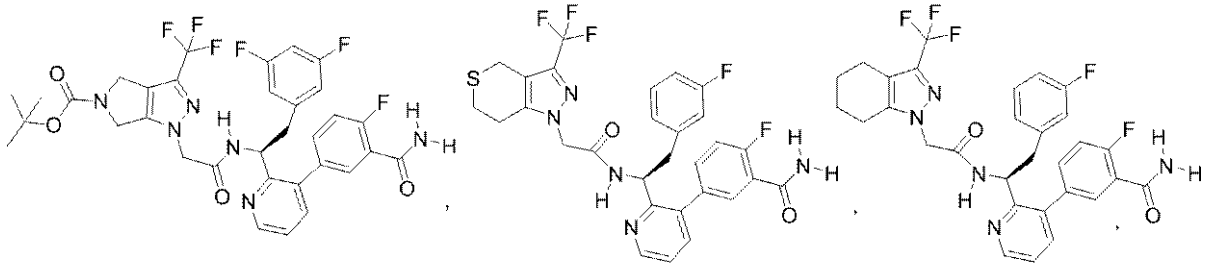


【 0 2 9 2】

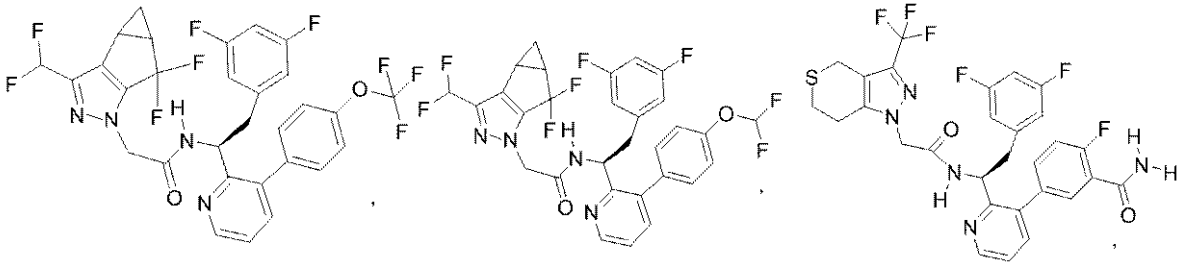
【化 1 0 2】



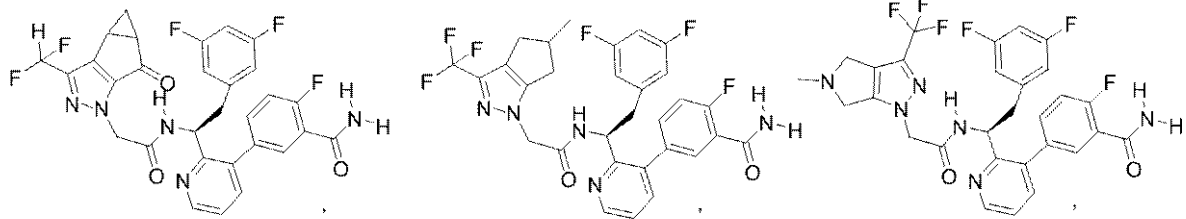
10



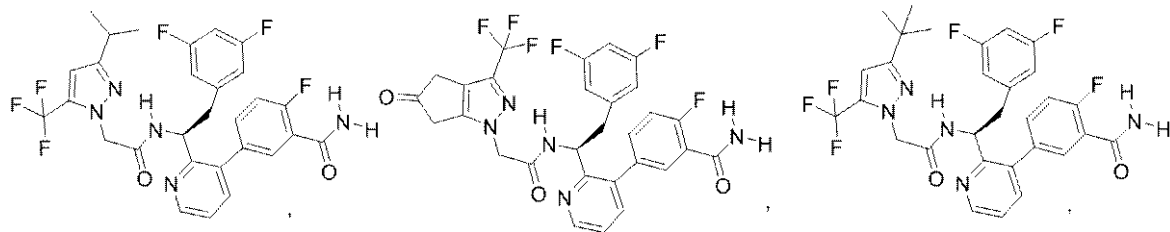
20



30

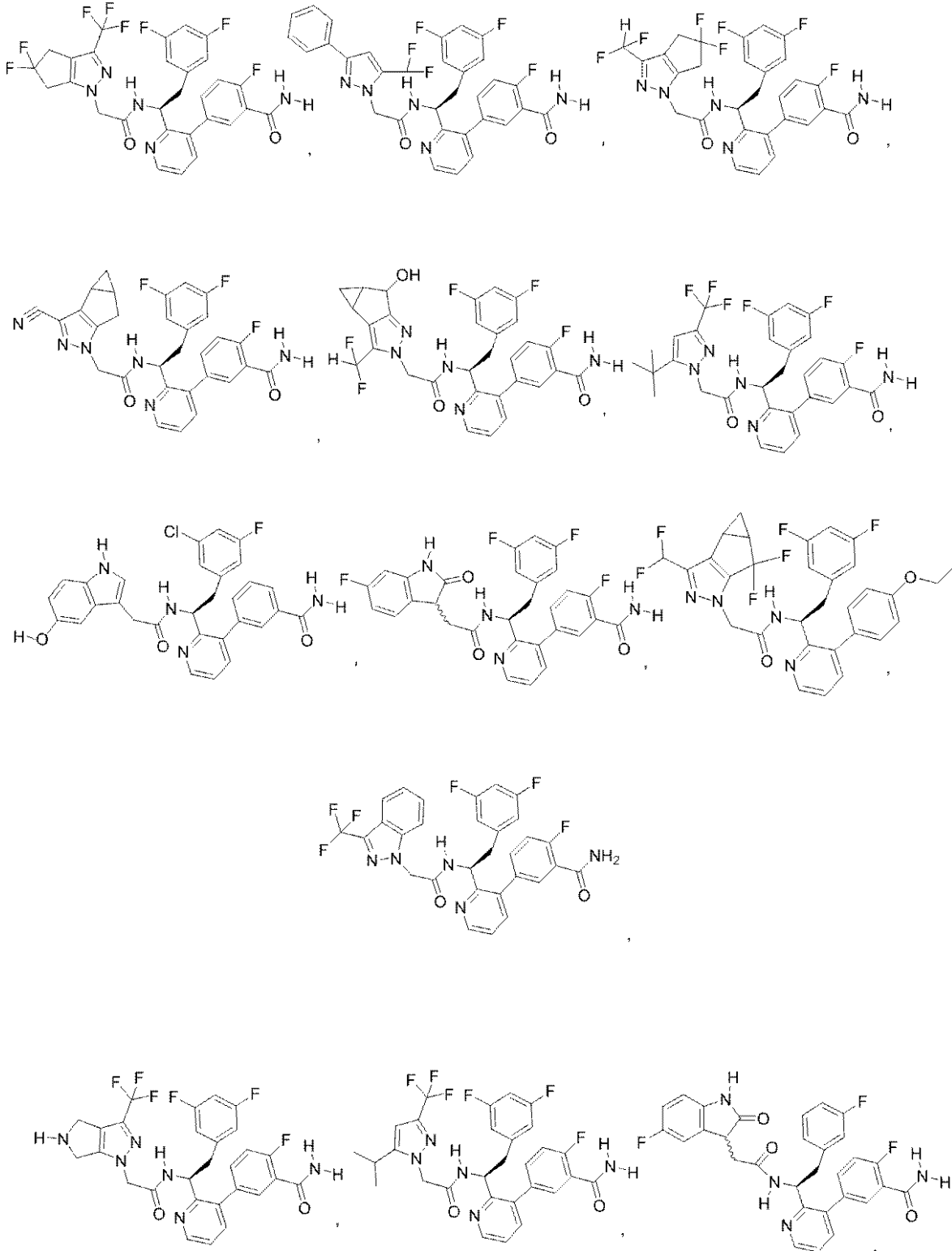


40



【 0 2 9 3】

【化103】



10

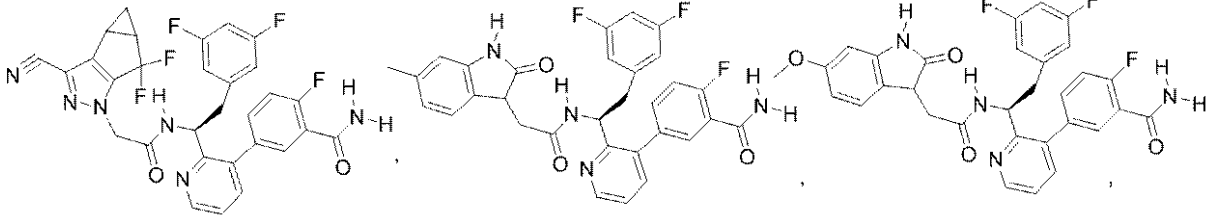
20

30

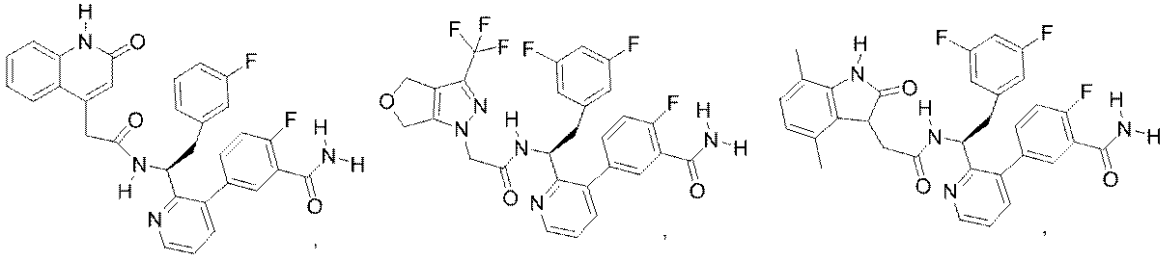
40

【0294】

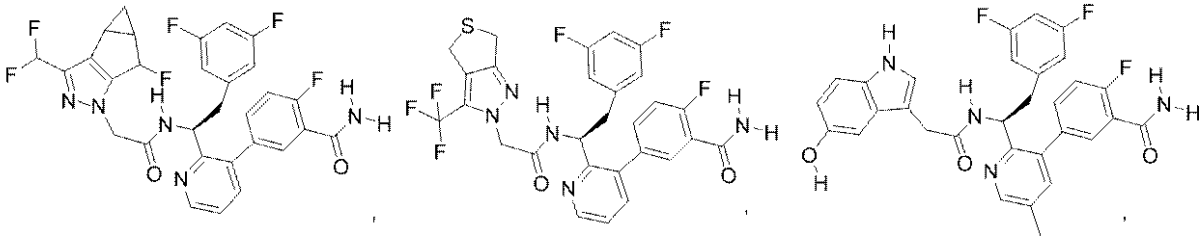
【化104】



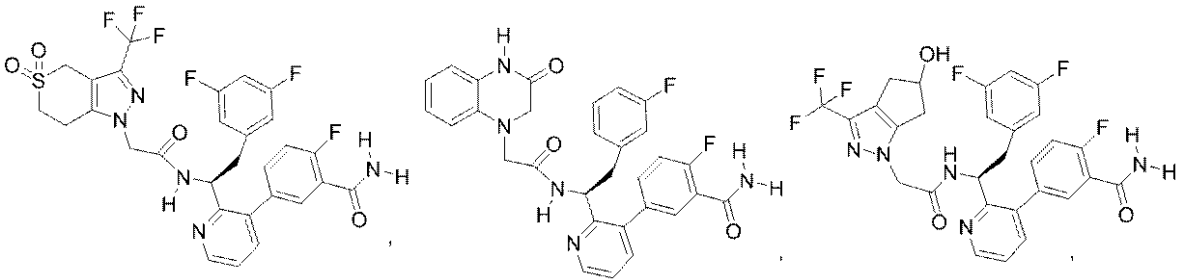
10



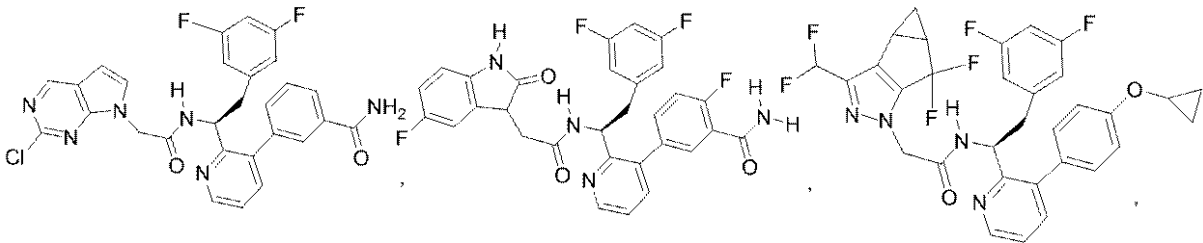
20



30

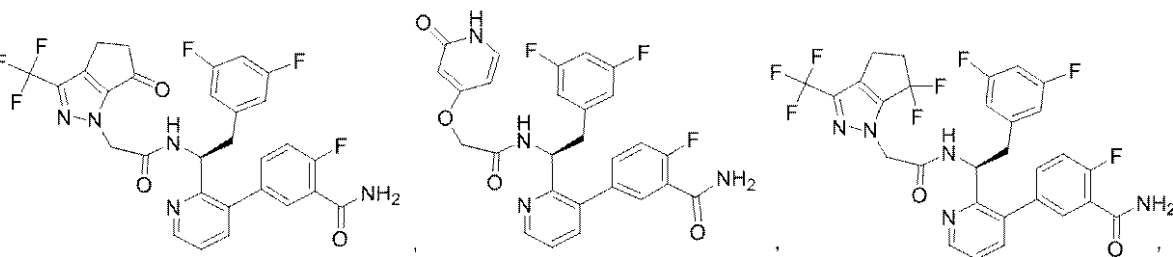
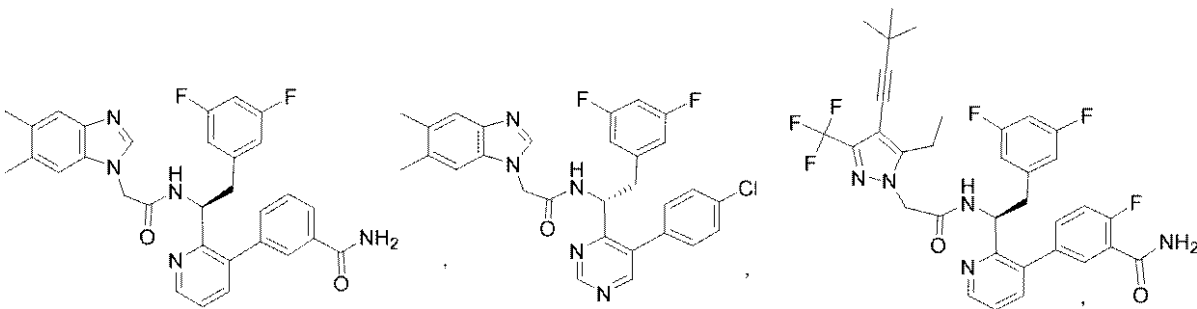
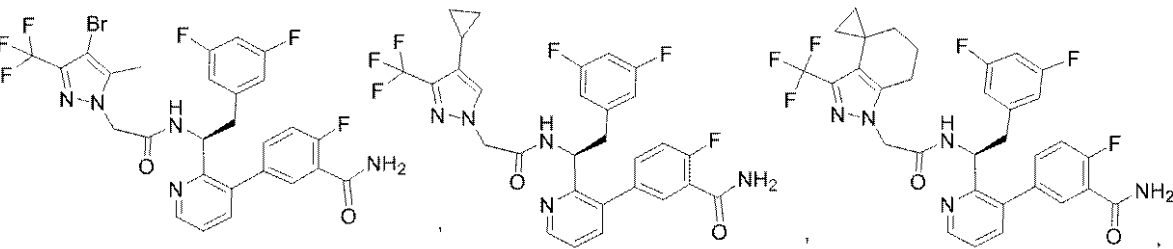
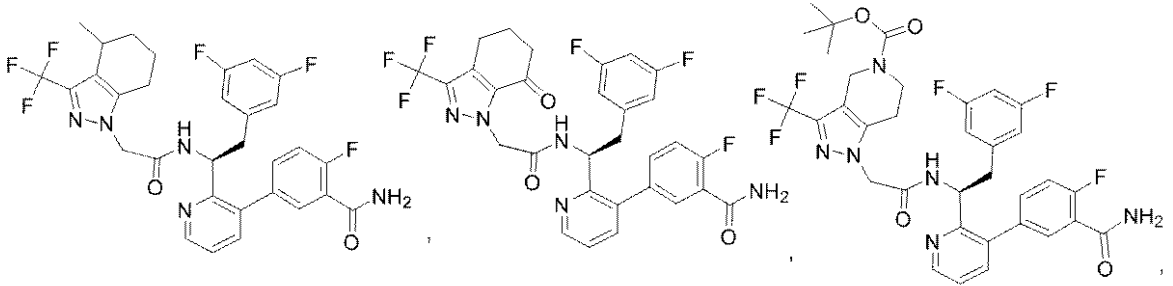
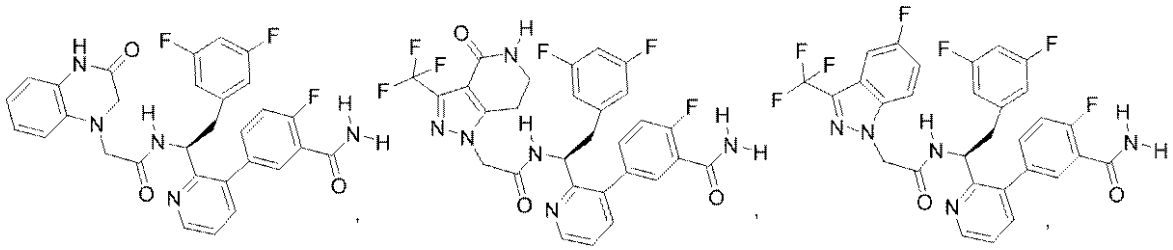


40



【0295】

【化 1 0 5】



【 0 2 9 6】

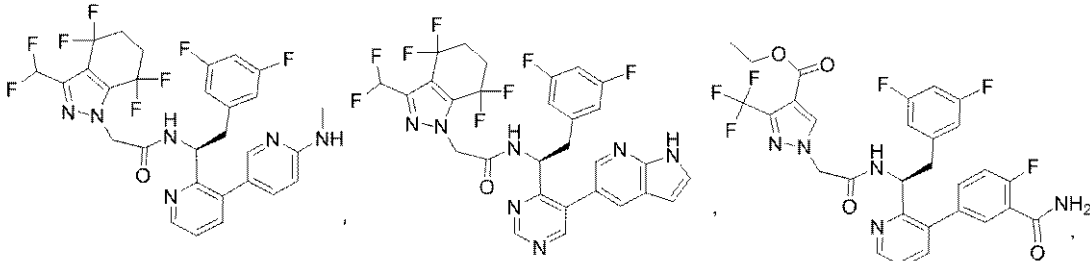
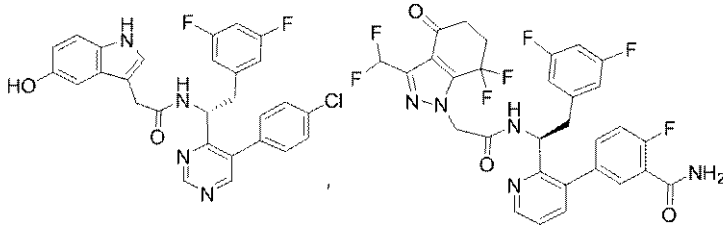
10

20

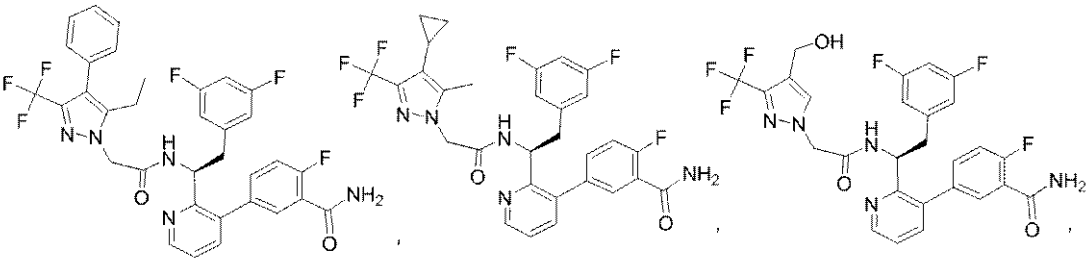
30

40

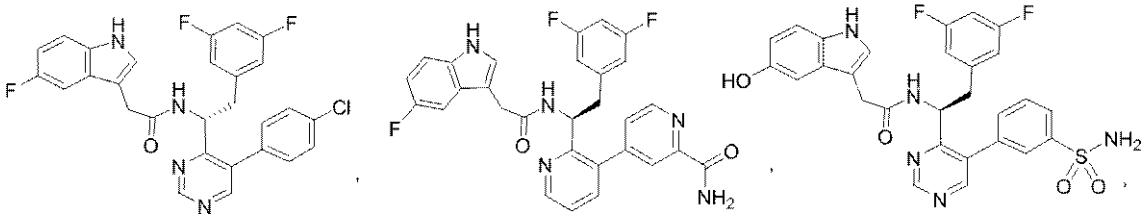
【化 1 0 6】



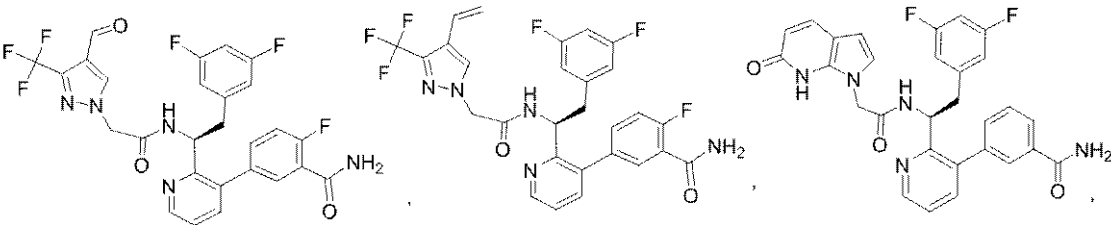
10



20



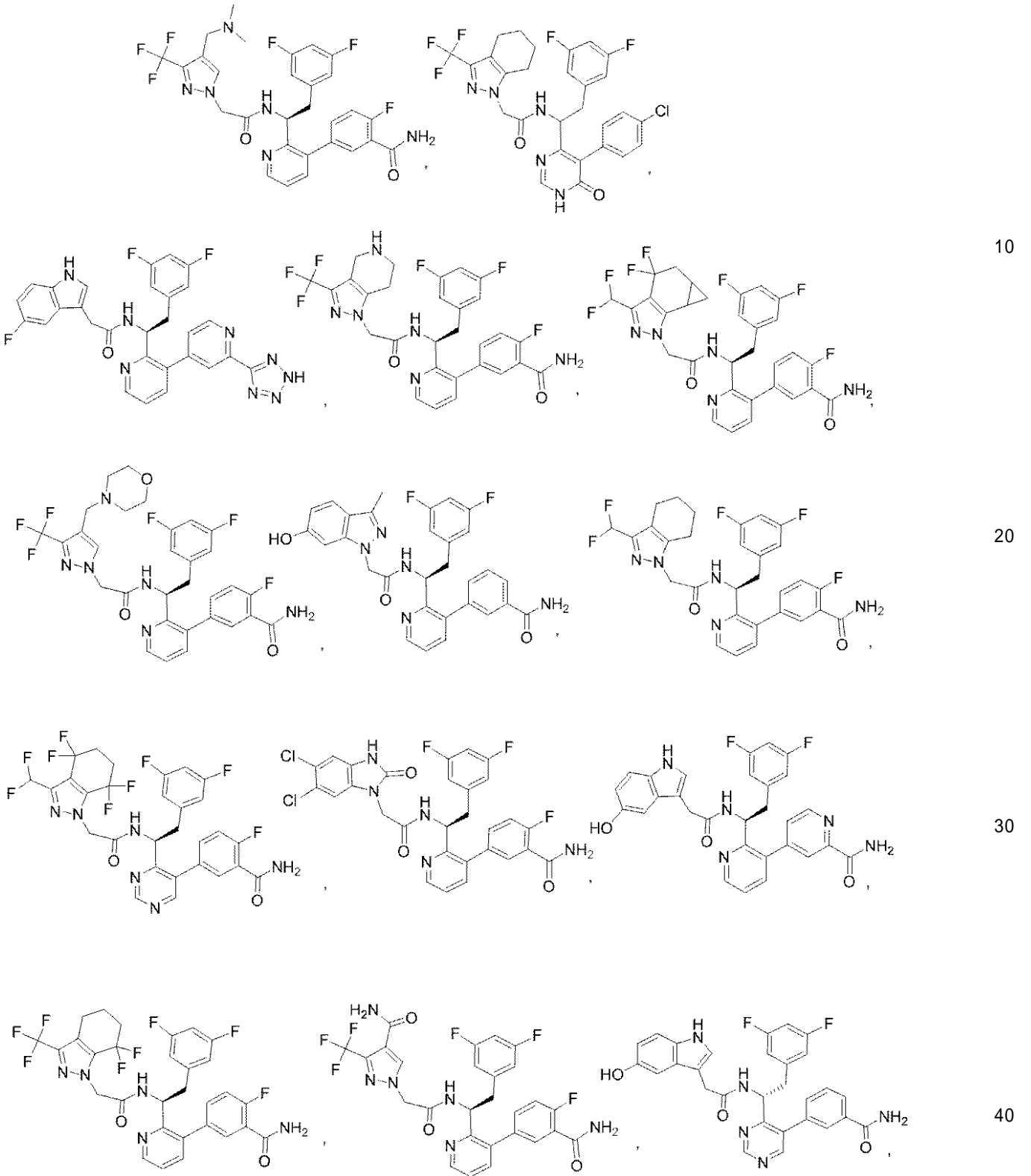
30



40

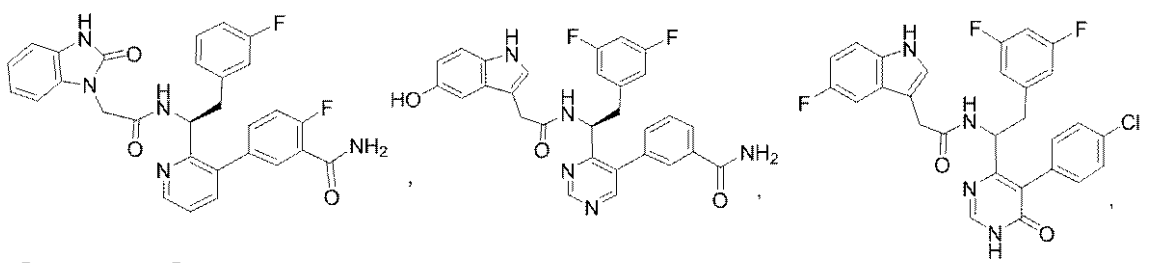
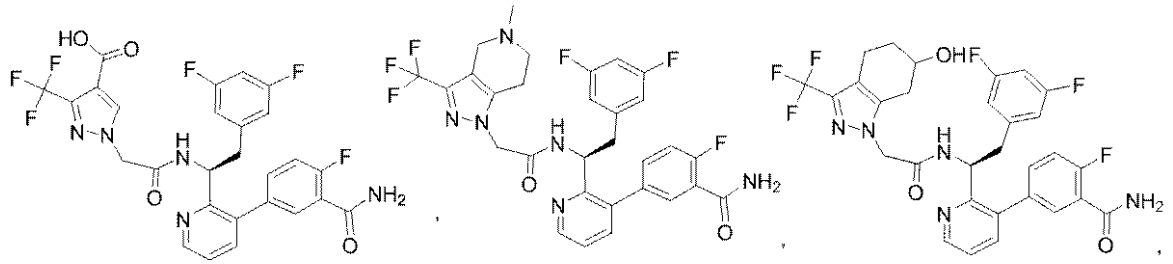
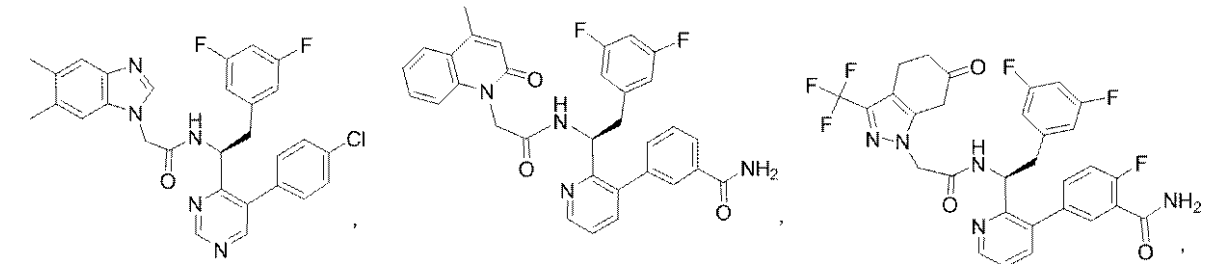
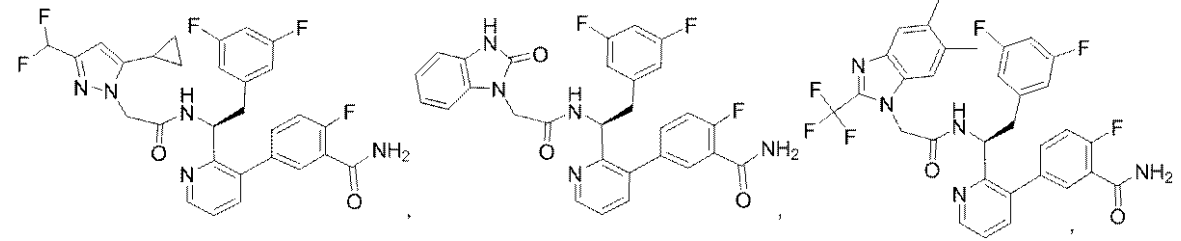
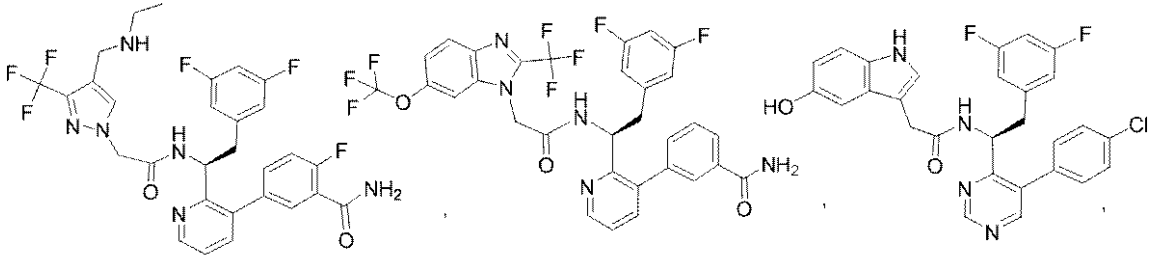
【 0 2 9 7】

【化 1 0 7】



【 0 2 9 8】

【化108】



【0299】

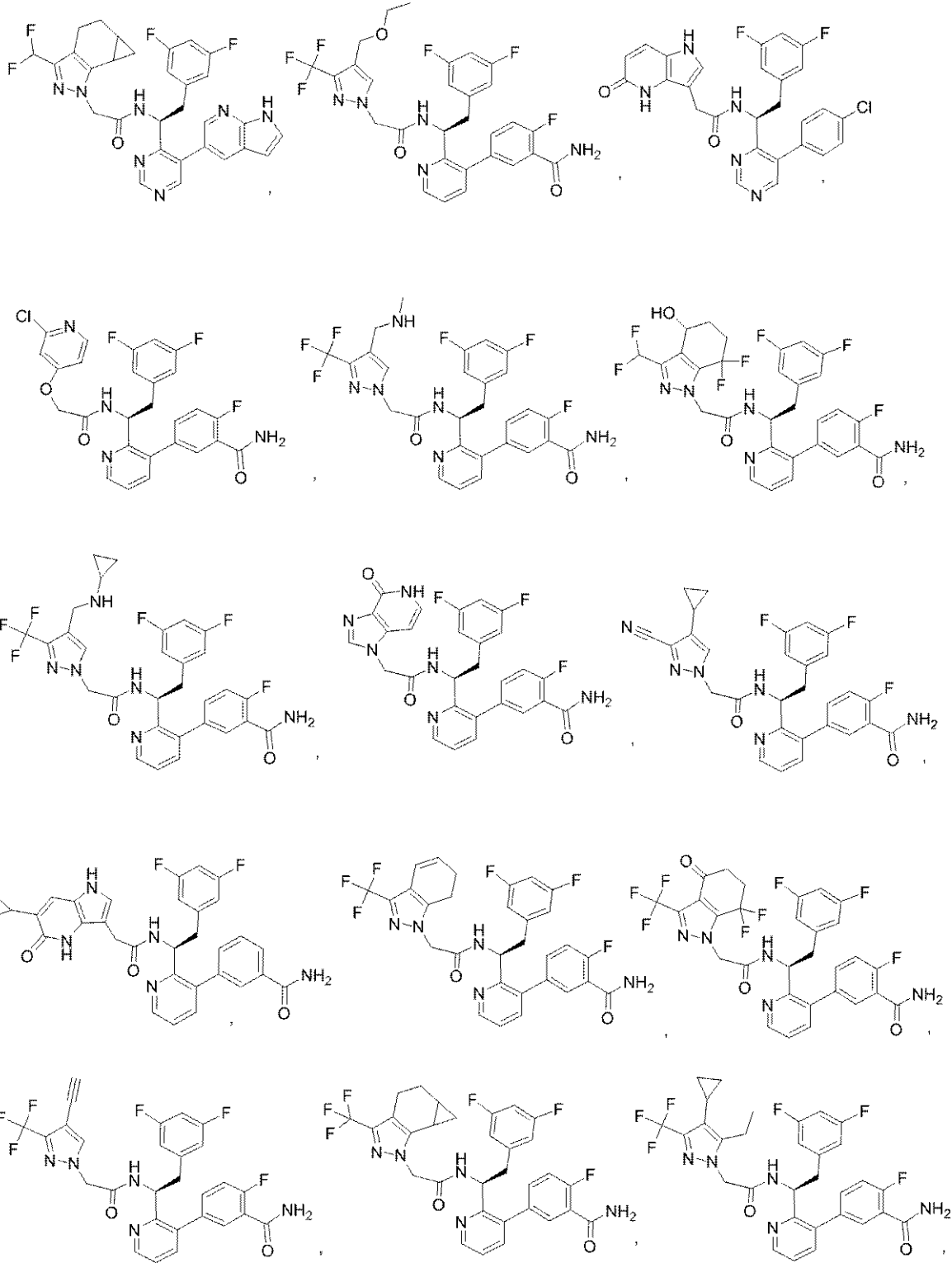
10

20

30

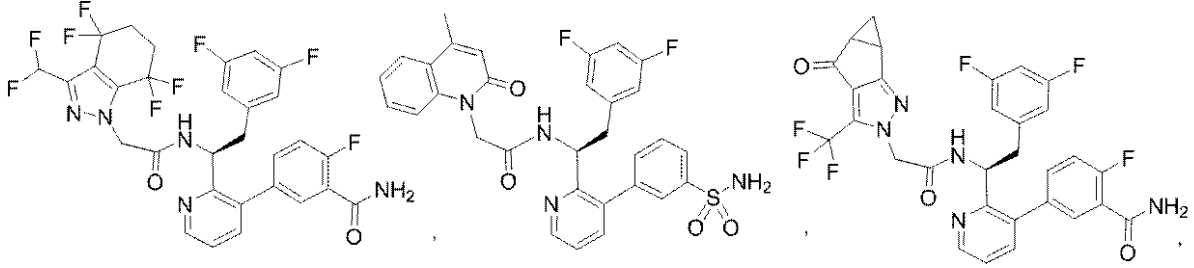
40

【化109】

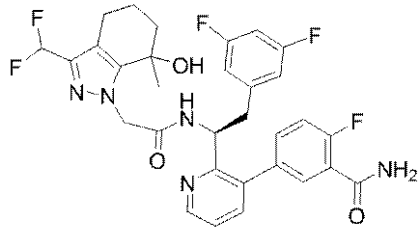


【0300】

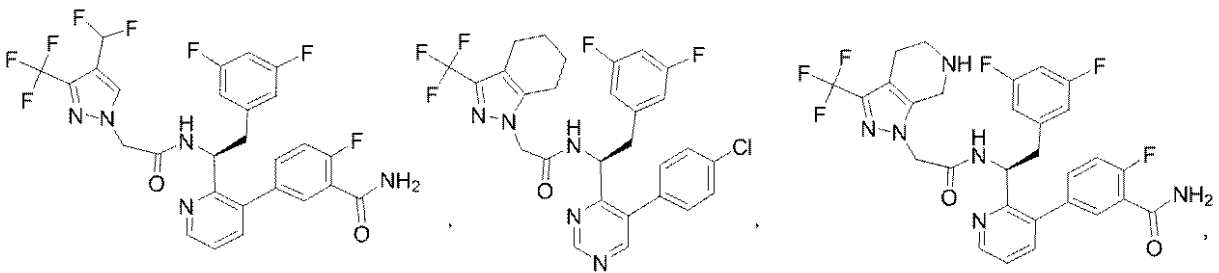
【化 1 1 0】



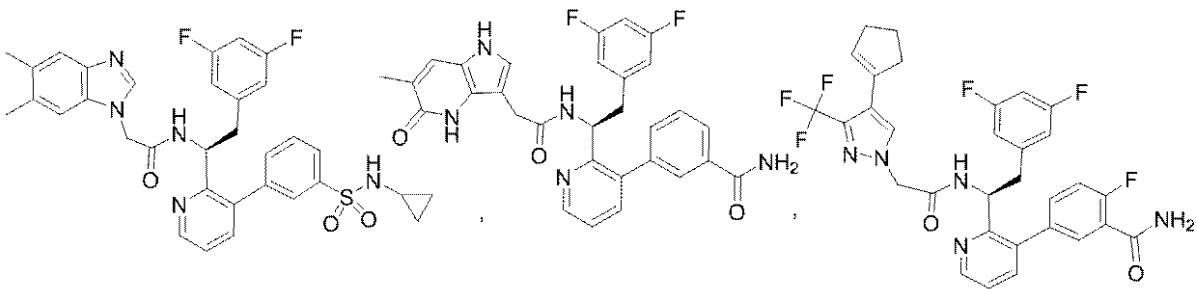
10



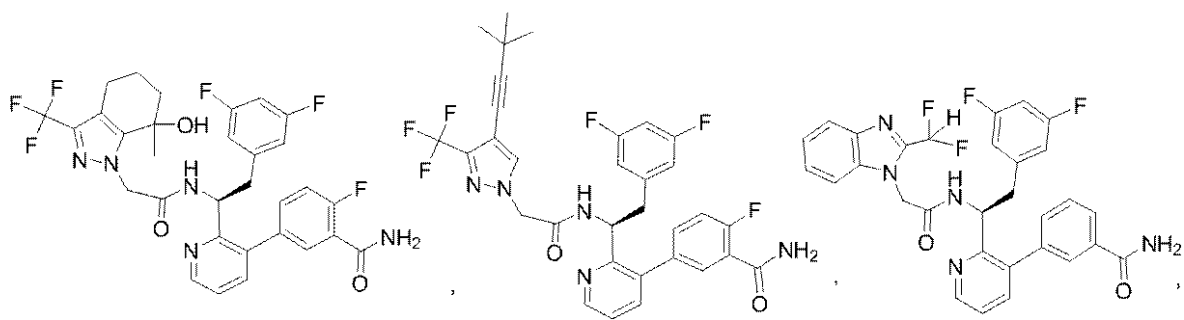
20



30

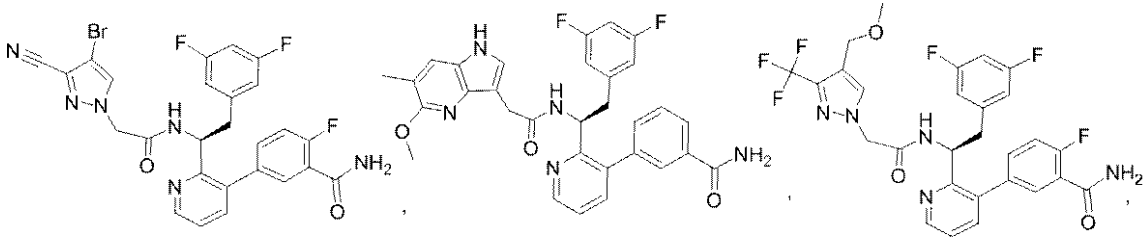


40

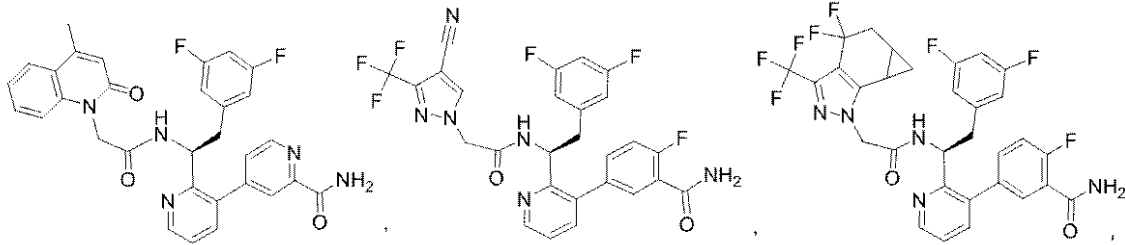


【 0 3 0 1 】

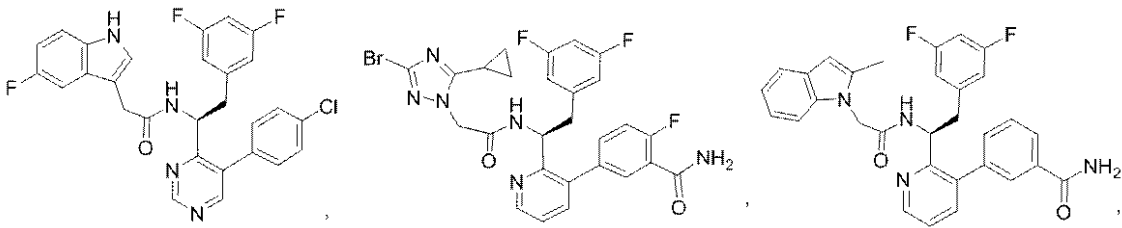
【化 1 1 1】



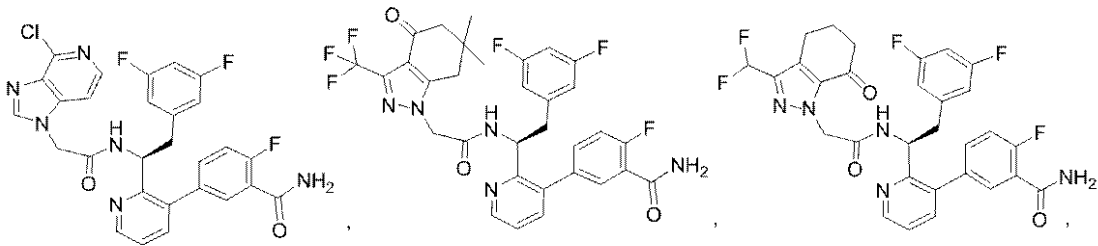
10



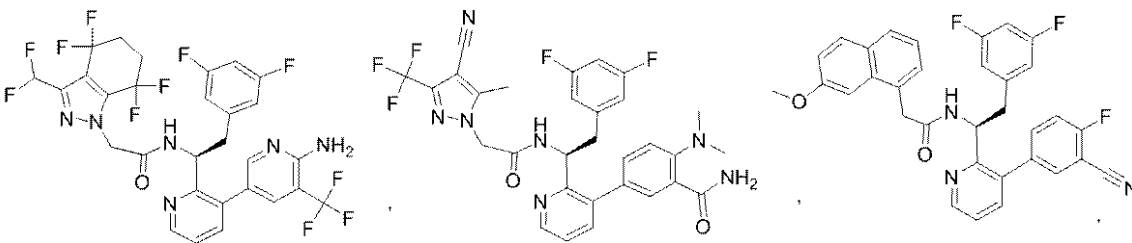
20



30

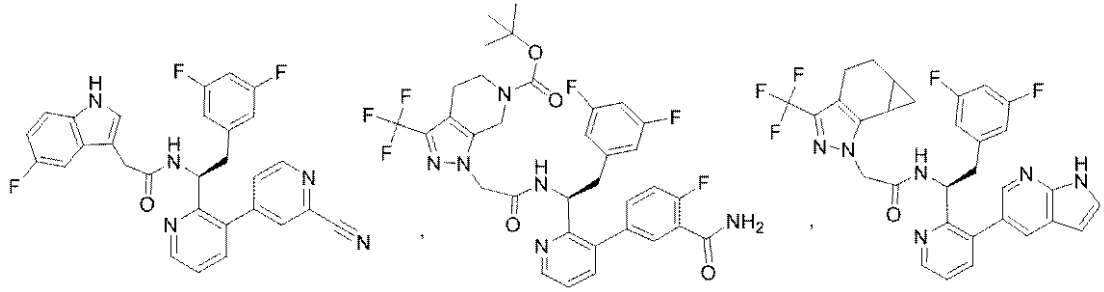
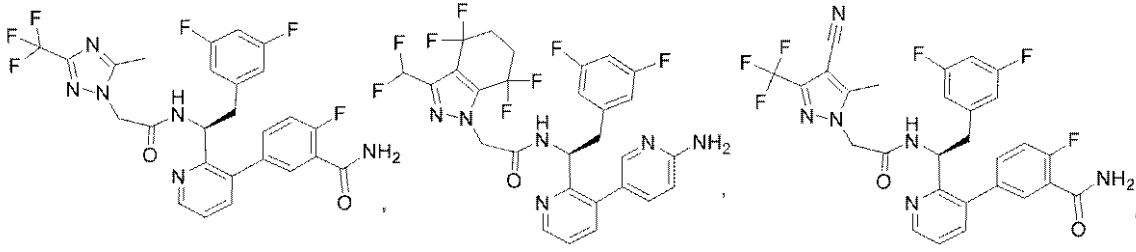


40

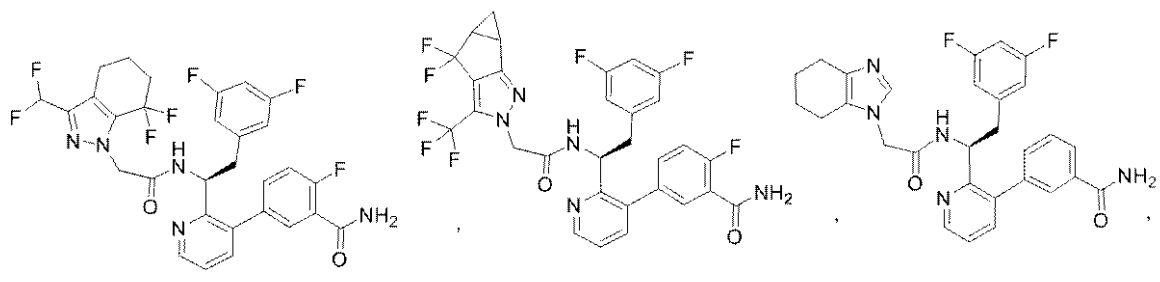


【 0 3 0 2 】

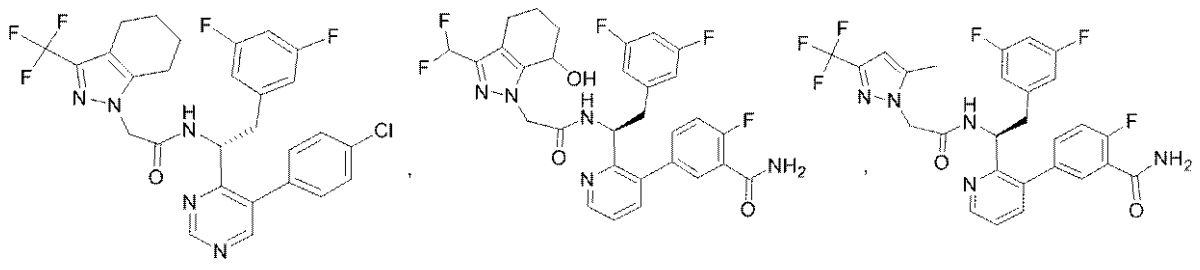
【化 1 1 2】



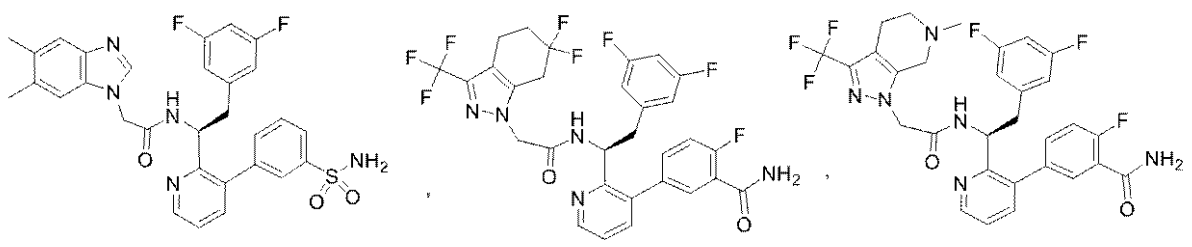
10



20



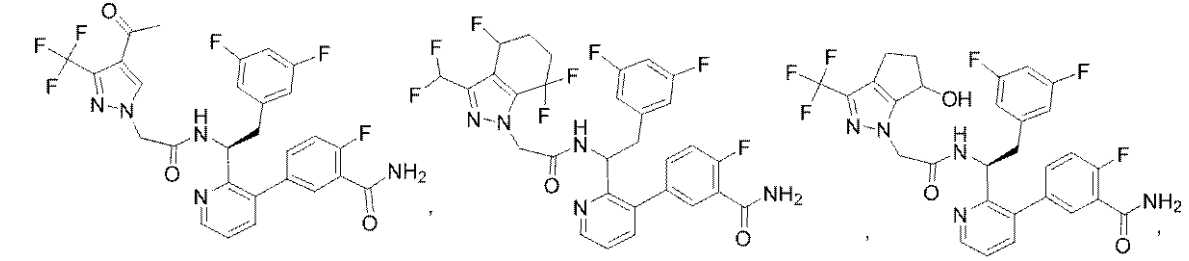
30



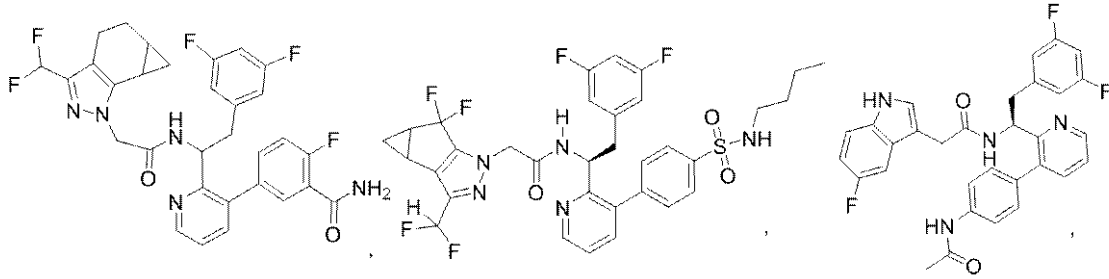
40

【 0 3 0 3 】

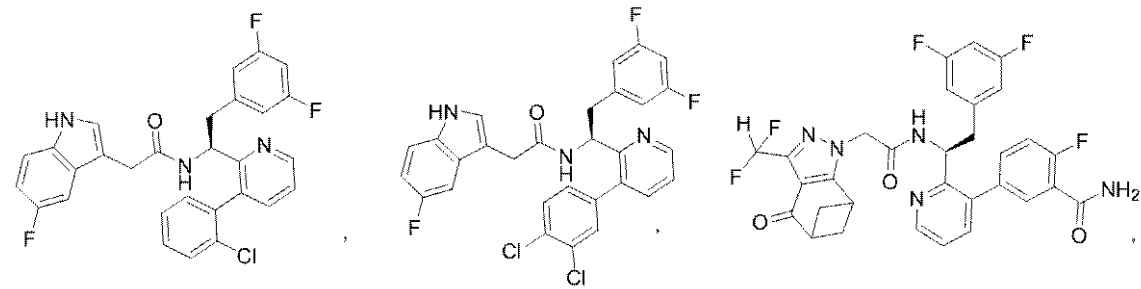
【化 1 1 3】



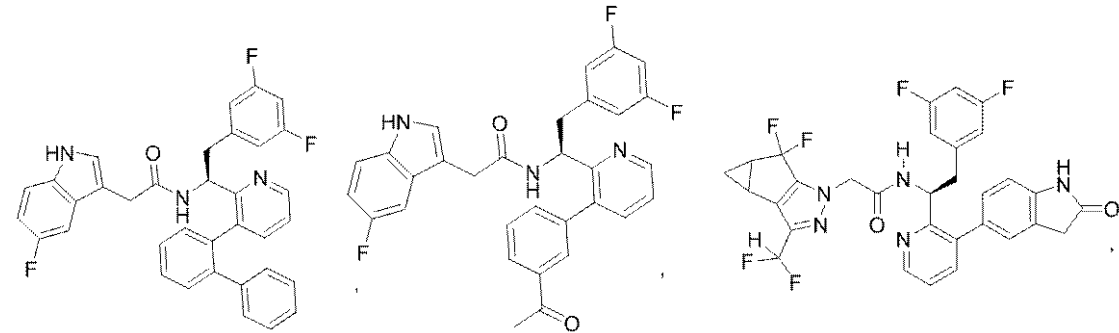
10



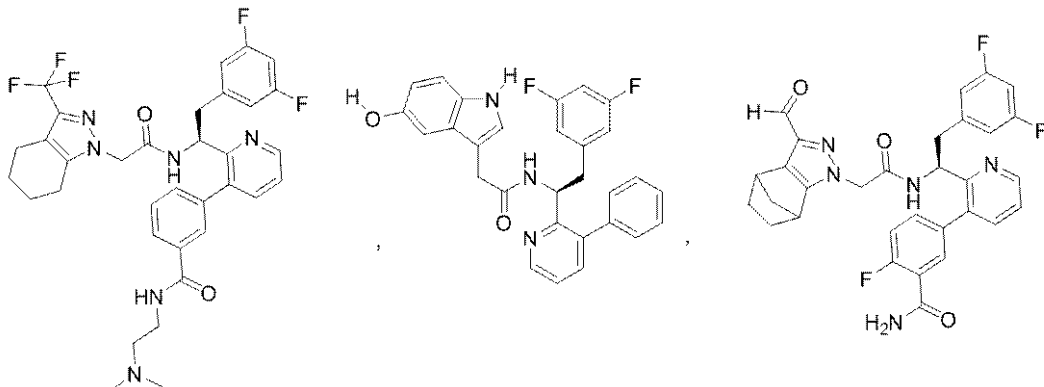
20



30

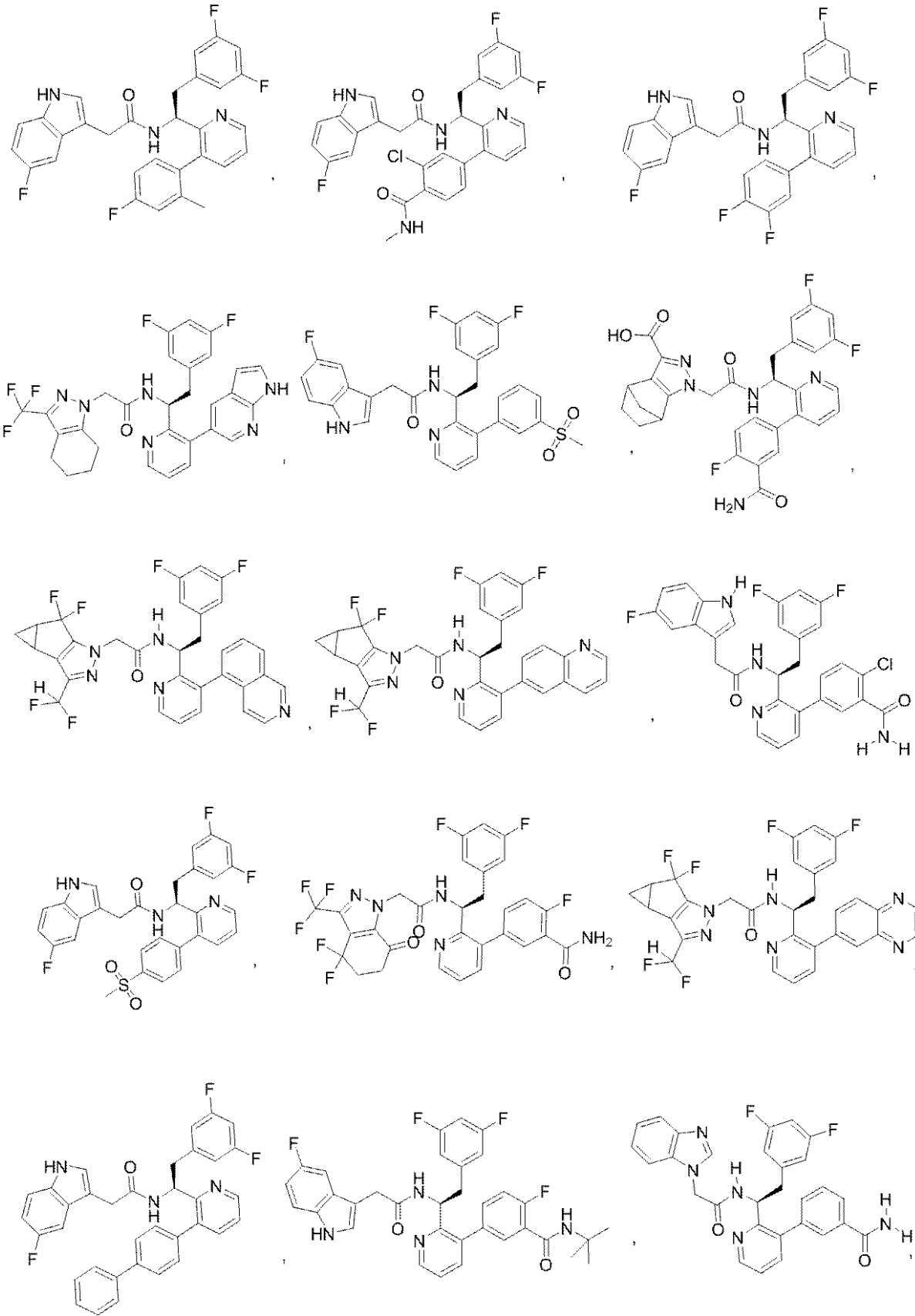


40



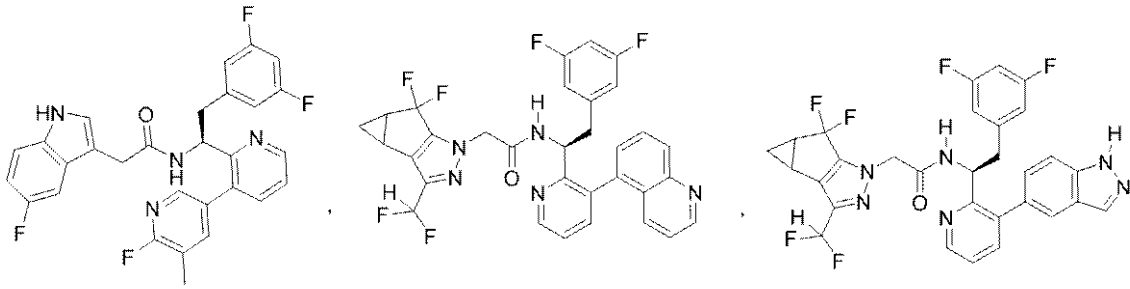
【 0 3 0 4】

【化 1 1 4】

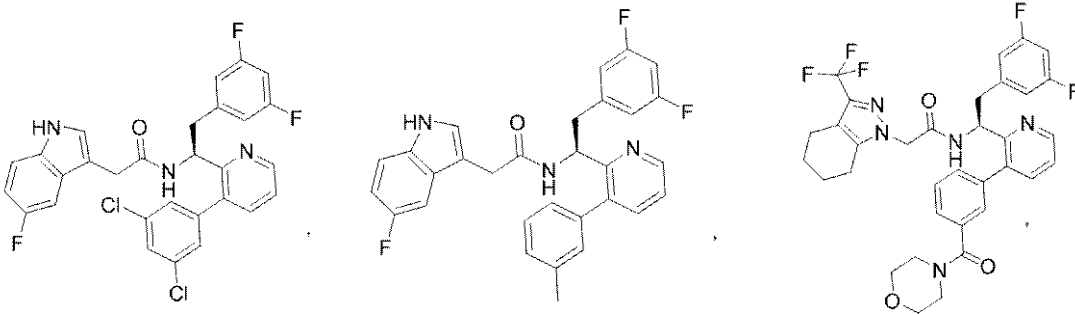


【 0 3 0 5】

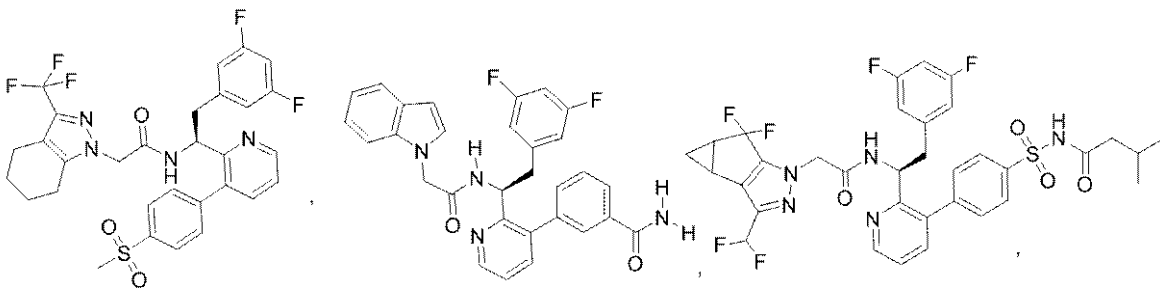
【化 1 1 5】



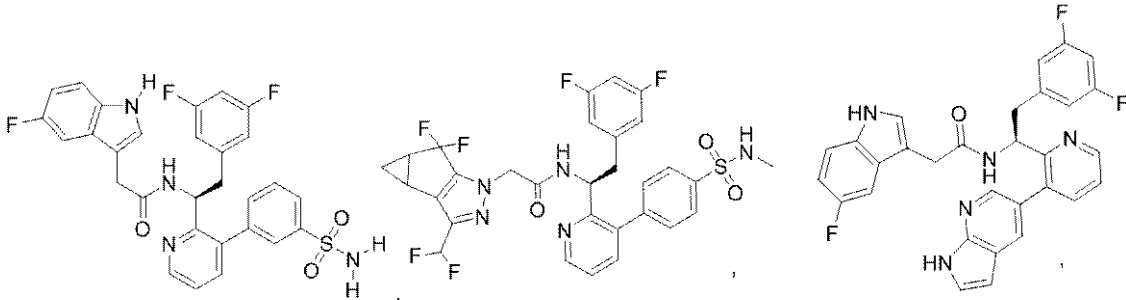
10



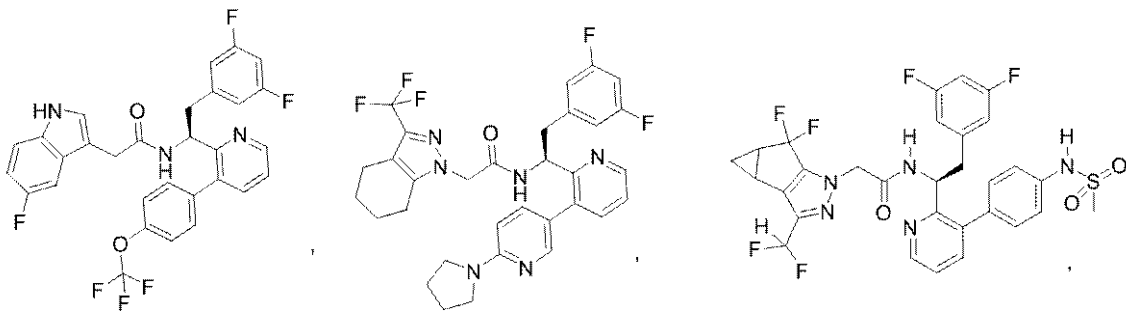
20



30

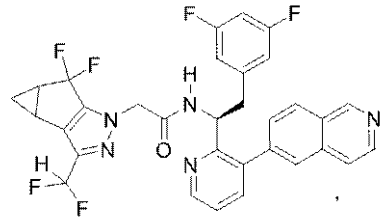
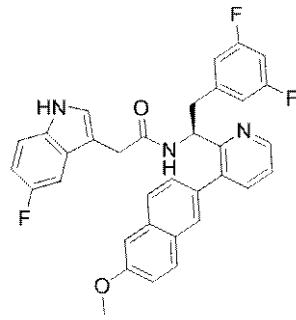
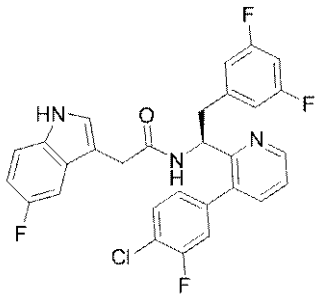


40

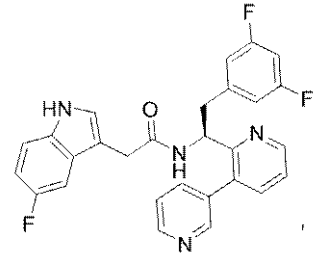
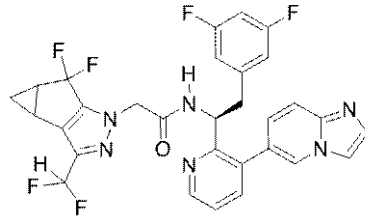
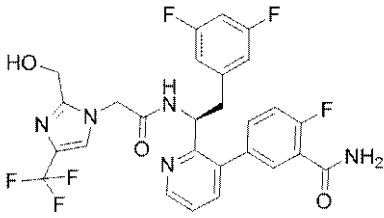


【 0 3 0 6 】

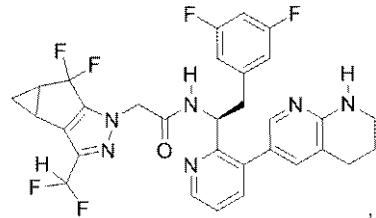
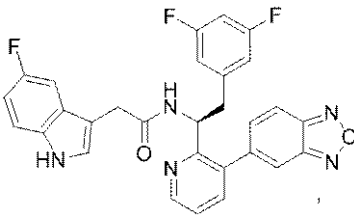
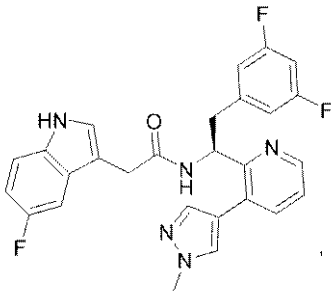
【化 1 1 6】



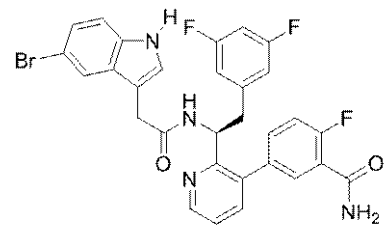
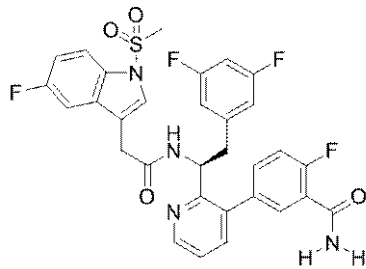
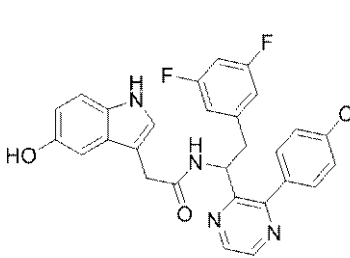
10



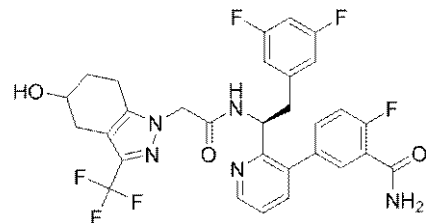
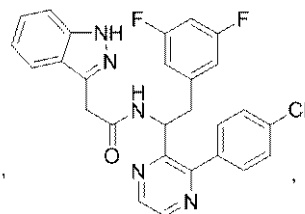
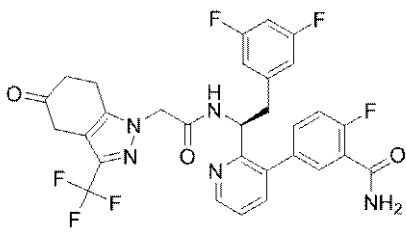
20



30

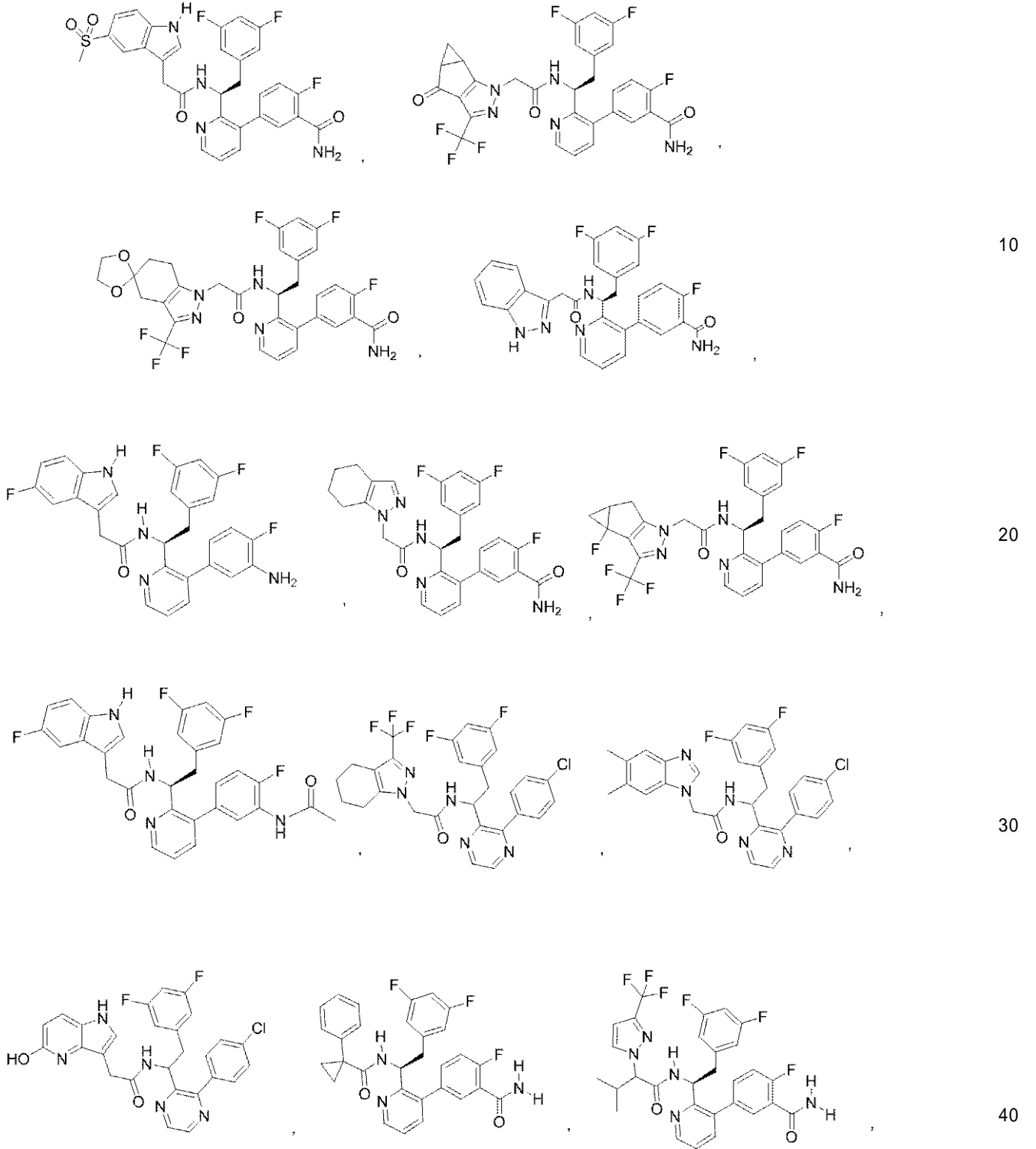


40



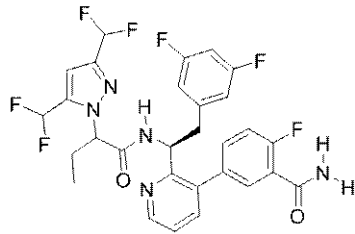
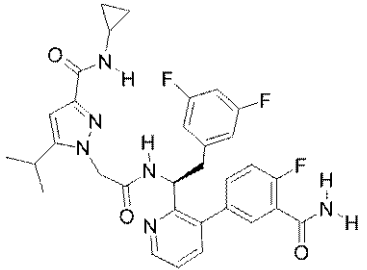
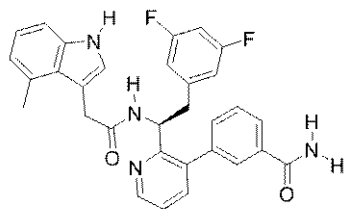
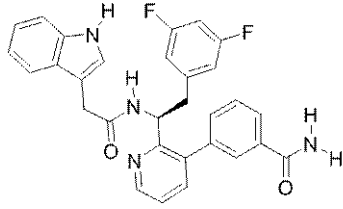
【 0 3 0 7 】

【化 1 1 8】

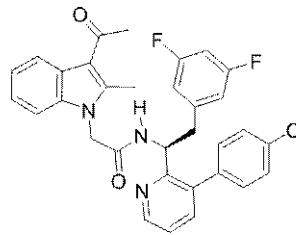
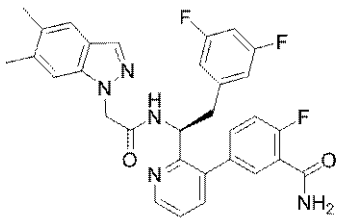


【 0 3 0 9 】

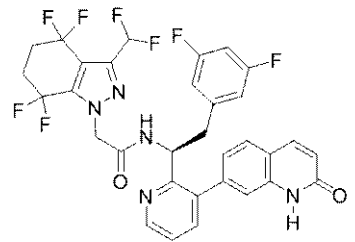
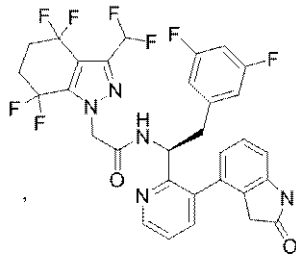
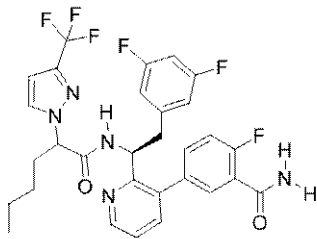
【化 1 1 9】



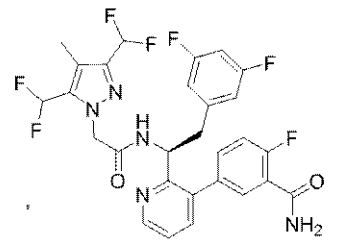
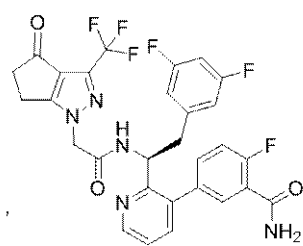
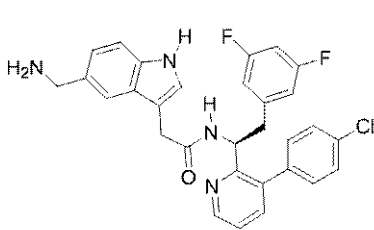
10



20



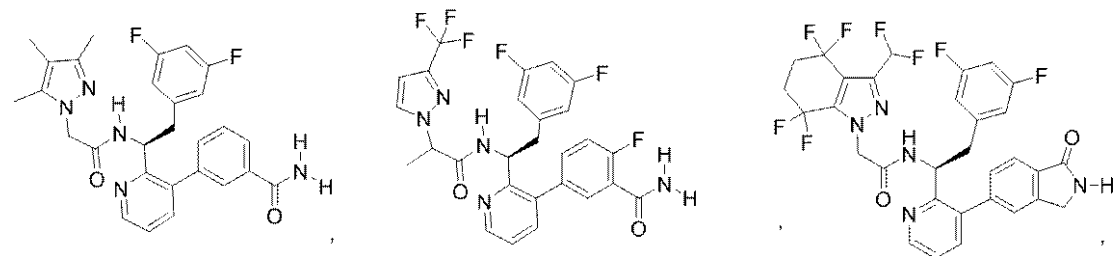
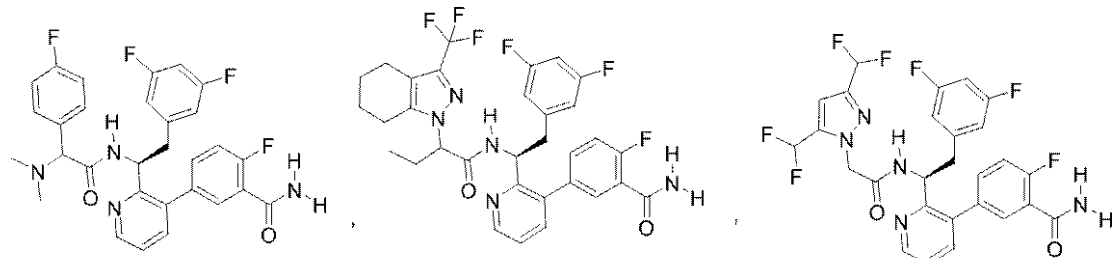
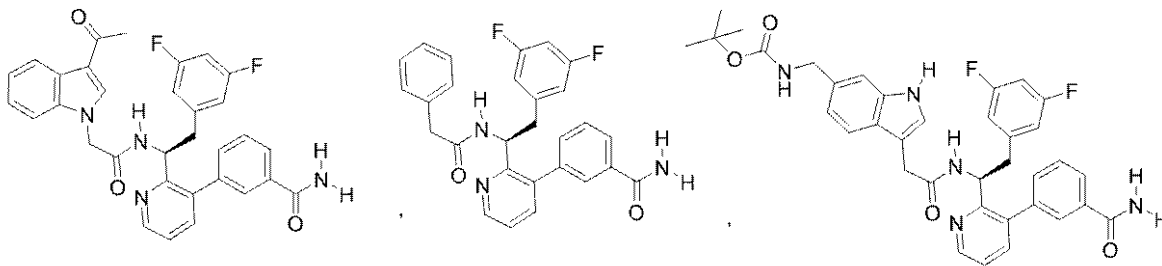
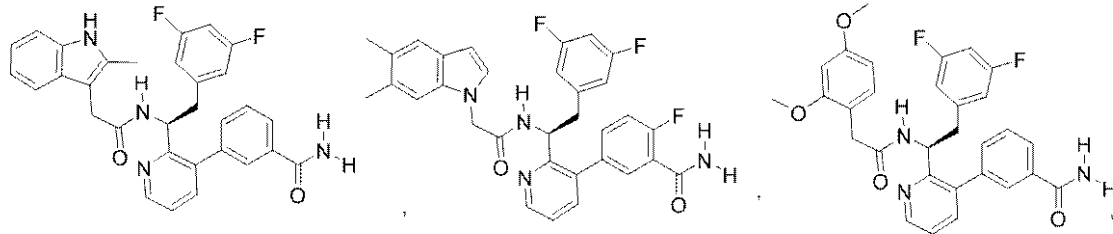
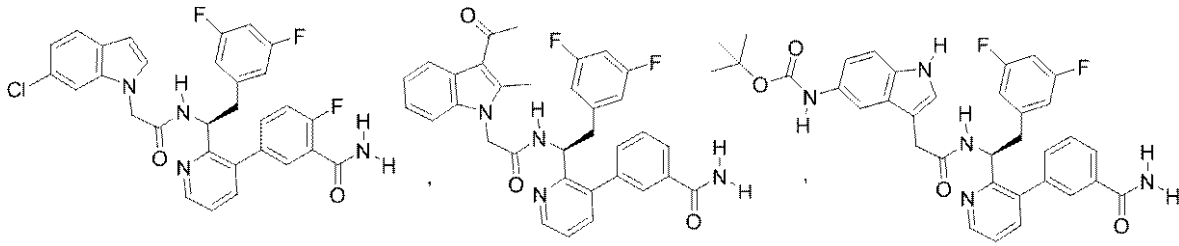
30



40

【 0 3 1 0 】

【化 1 2 0】



10

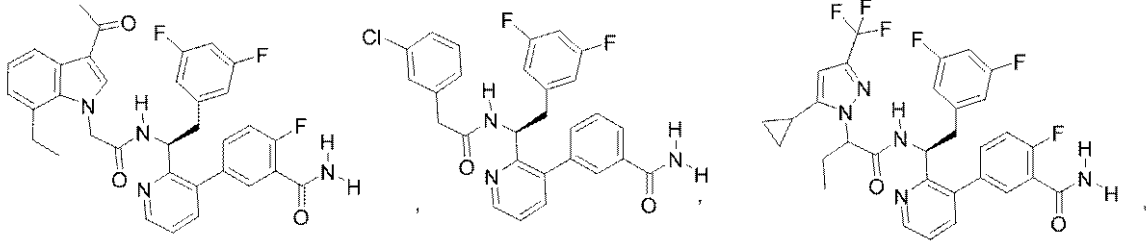
20

30

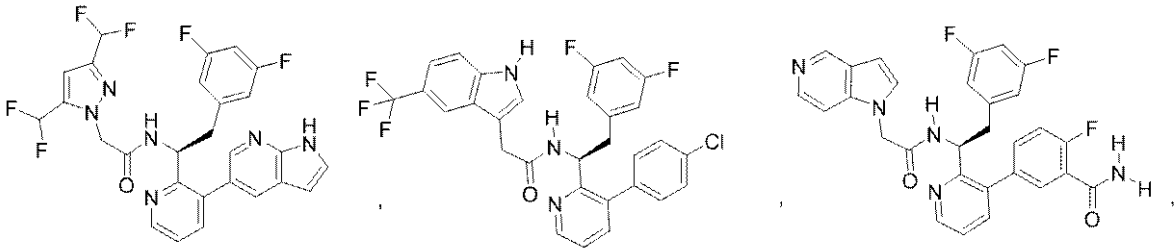
40

【 0 3 1 1 】

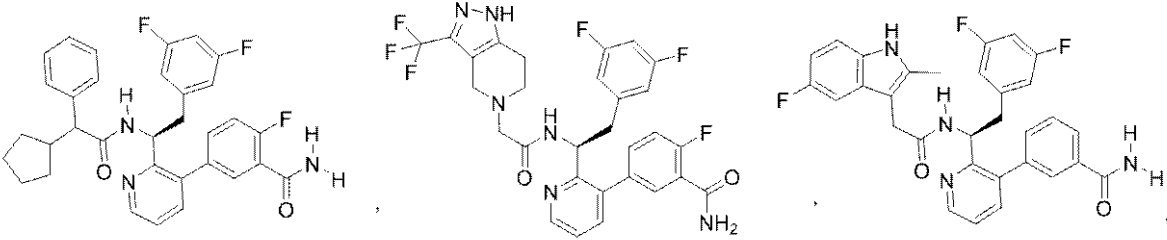
【化 1 2 1】



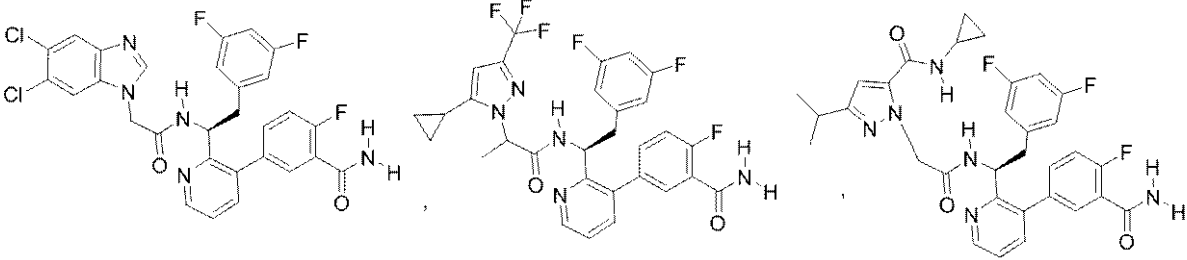
10



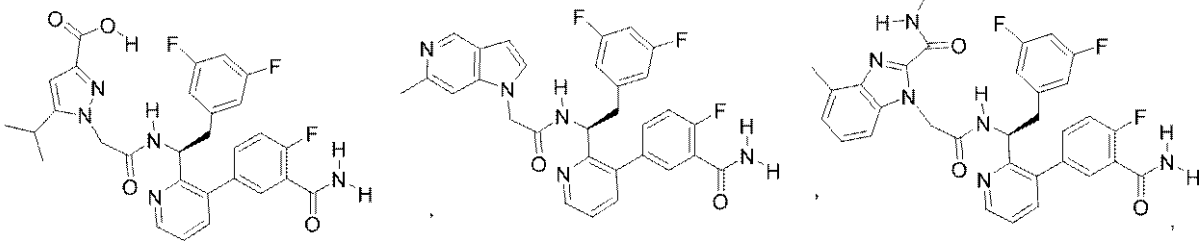
20



30

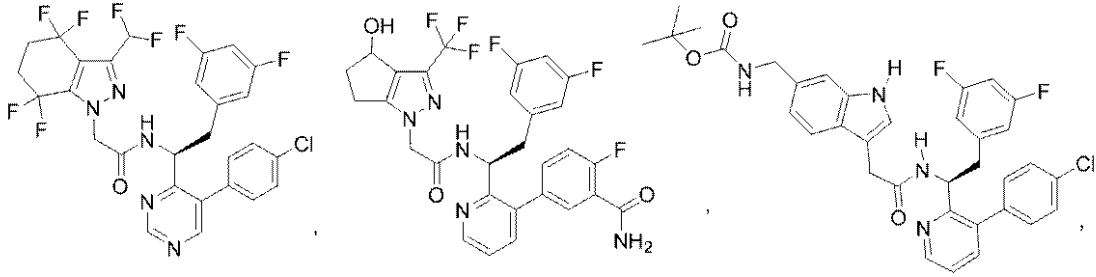


40

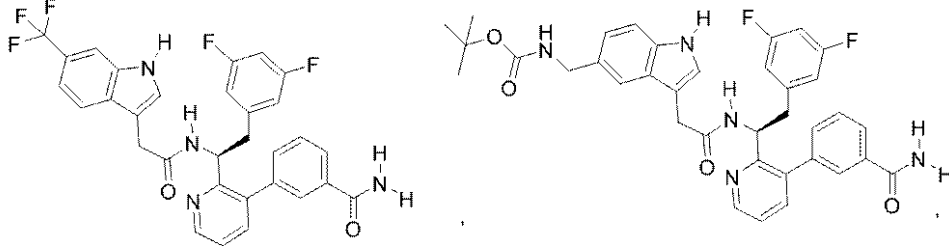


【 0 3 1 2 】

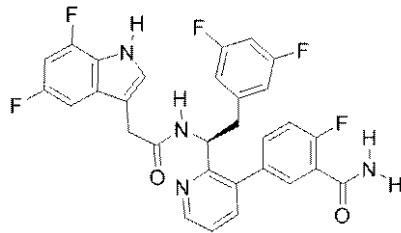
【化 1 2 2】



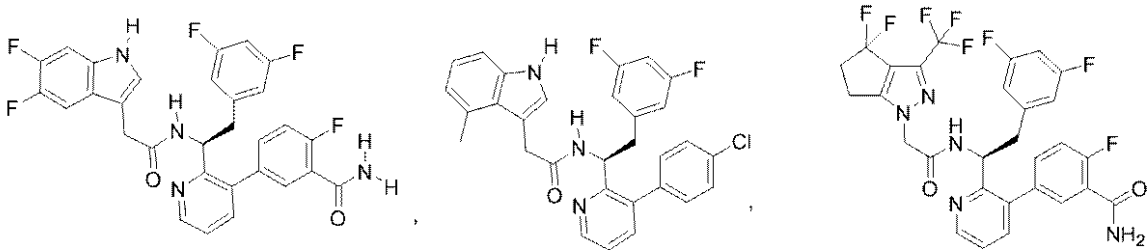
10



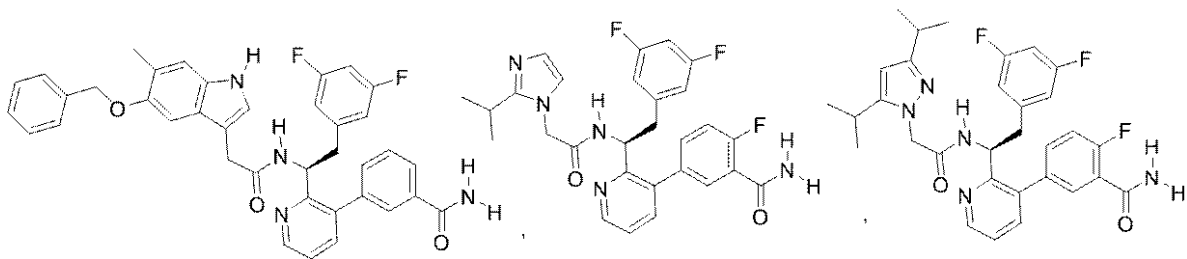
20



30

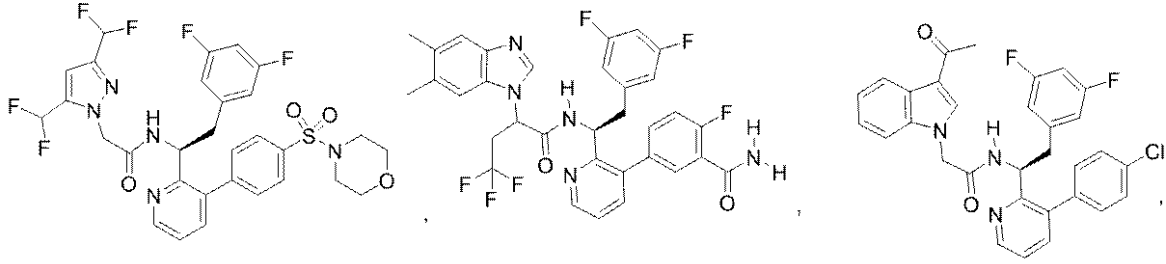


40

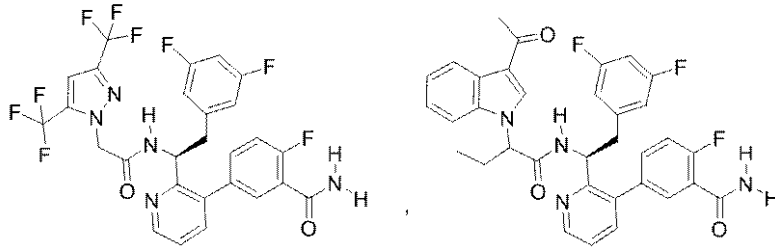


【 0 3 1 3 】

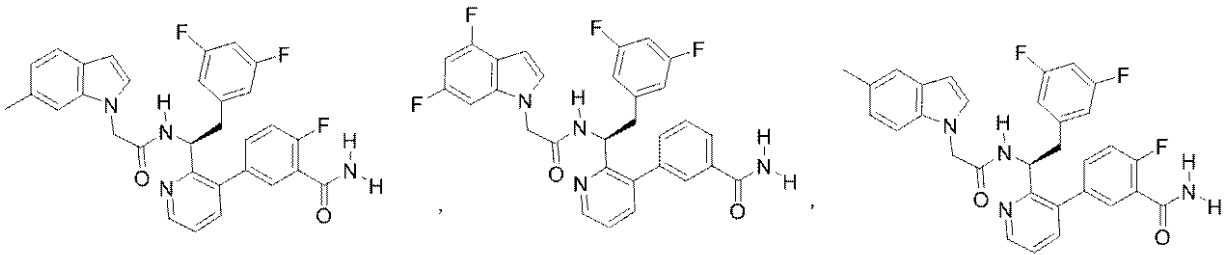
【化 1 2 3】



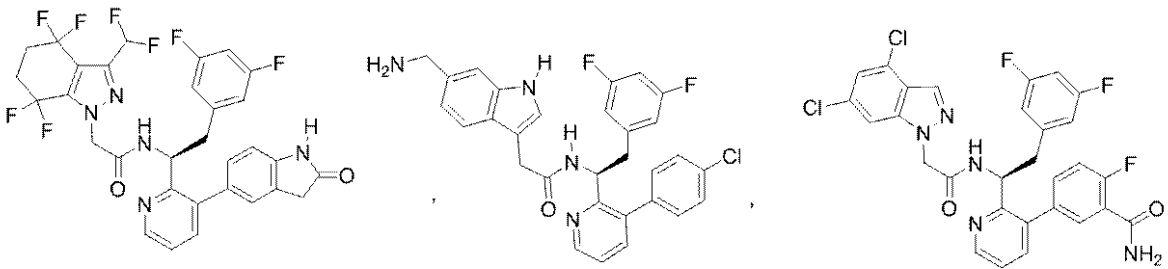
10



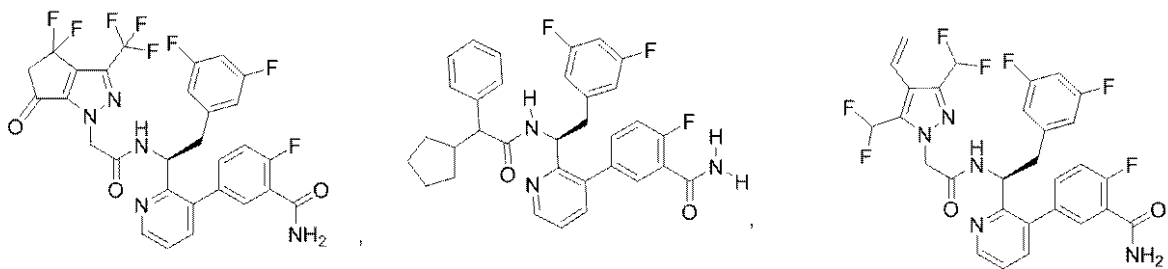
20



30

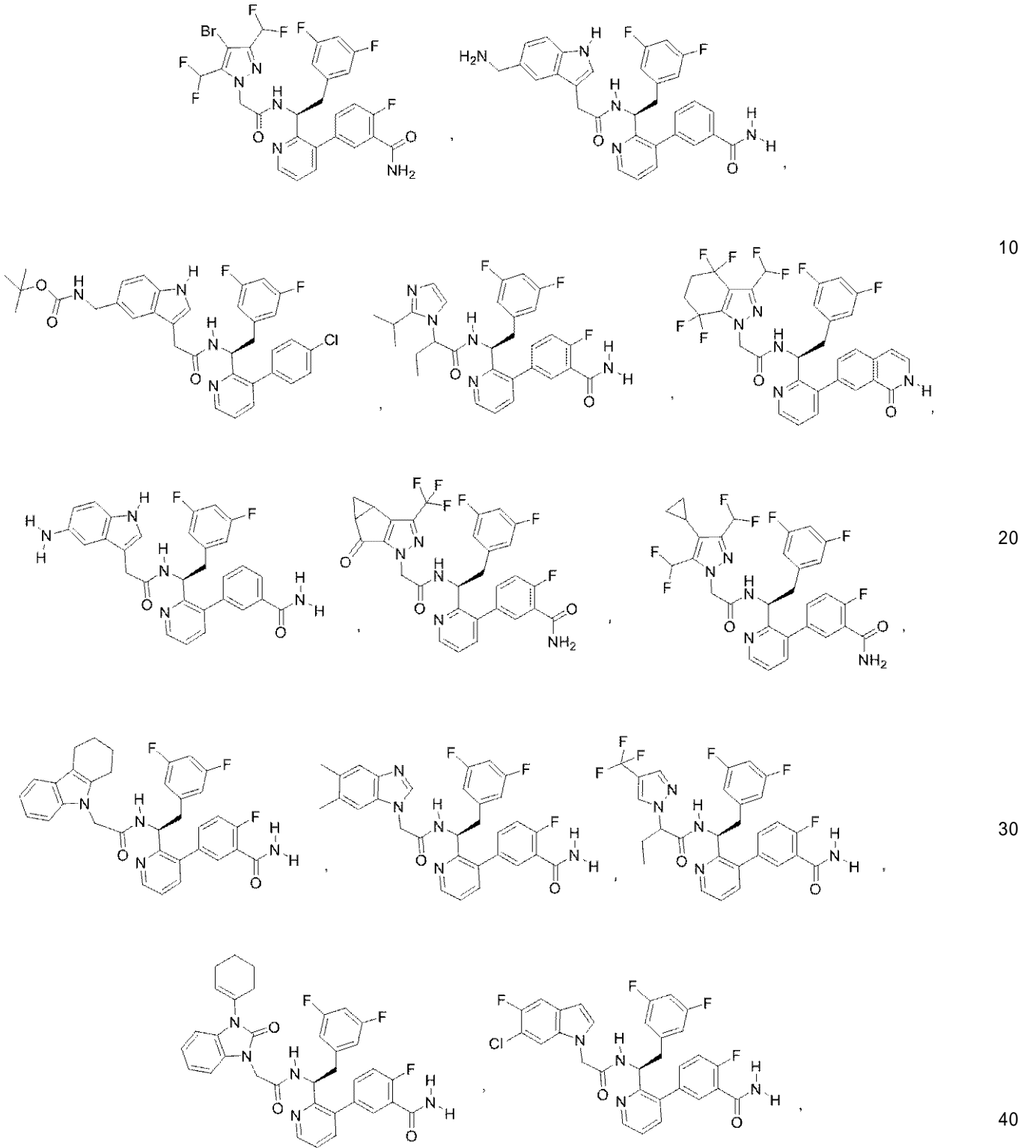


40



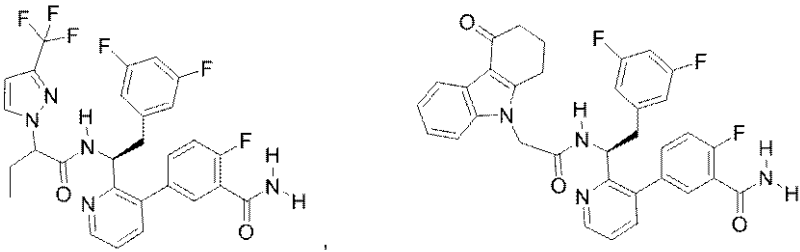
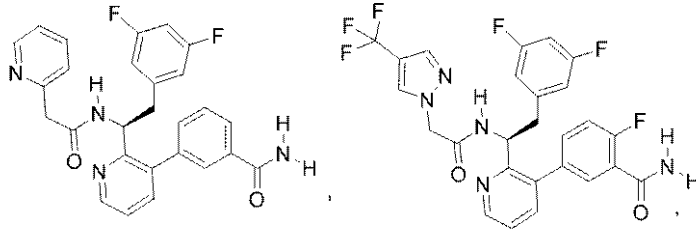
【 0 3 1 4】

【化 1 2 4】

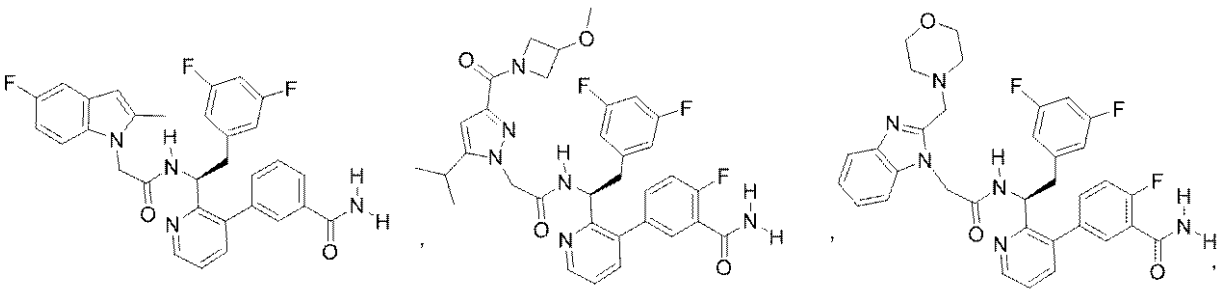


【 0 3 1 5 】

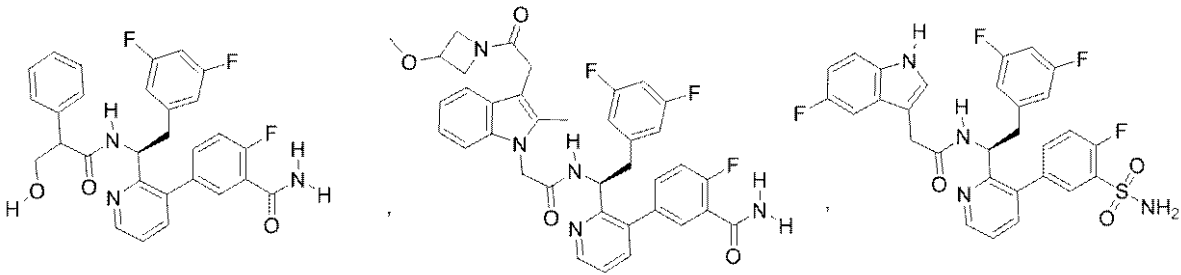
【化 1 2 5】



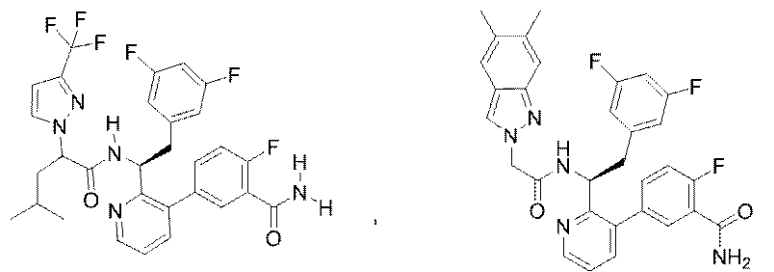
10



20



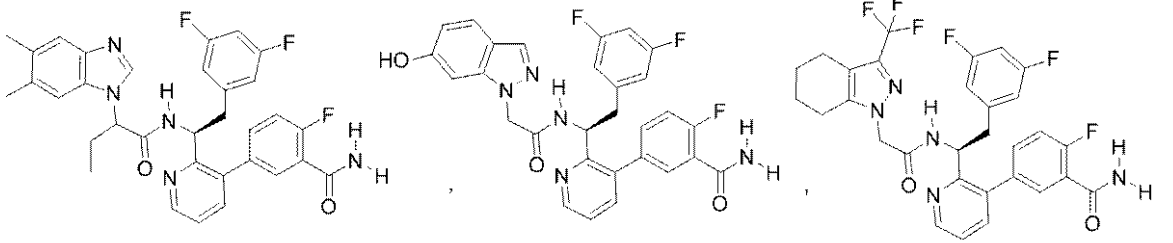
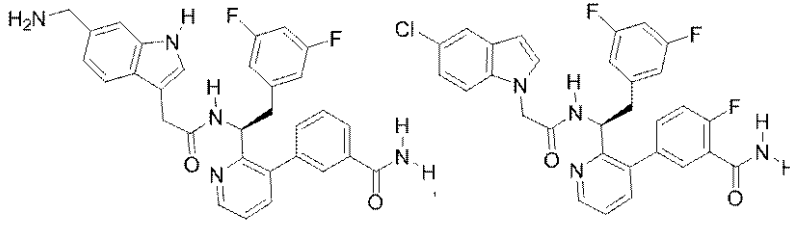
30



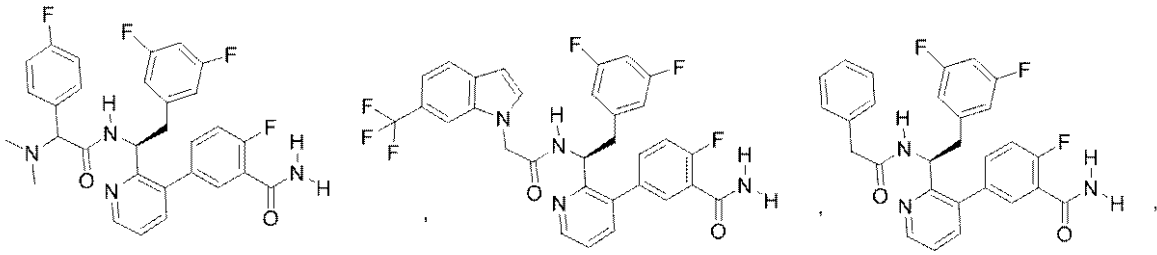
40

【 0 3 1 6 】

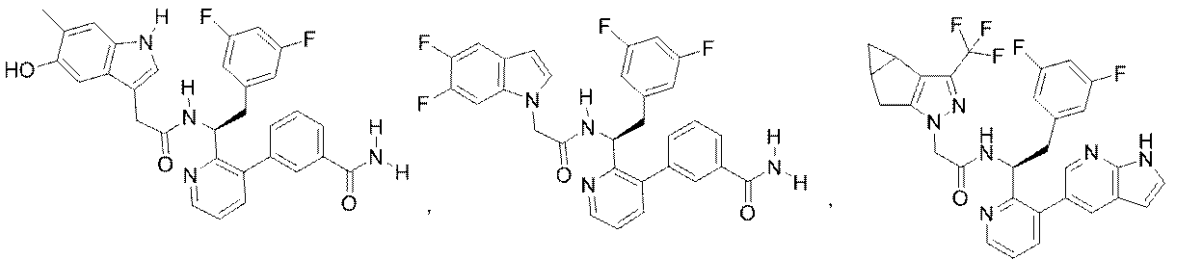
【化 1 2 6】



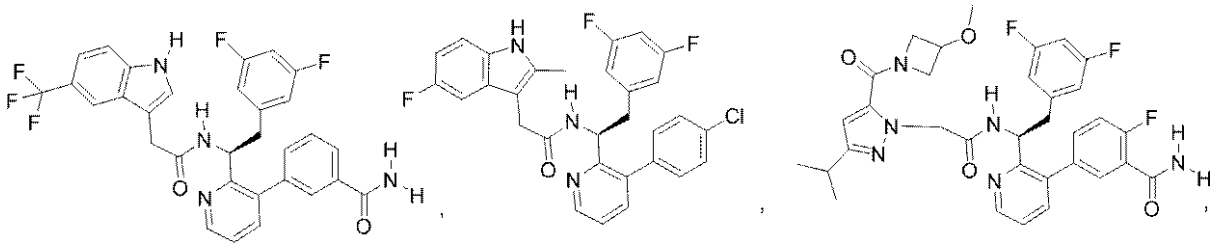
10



20



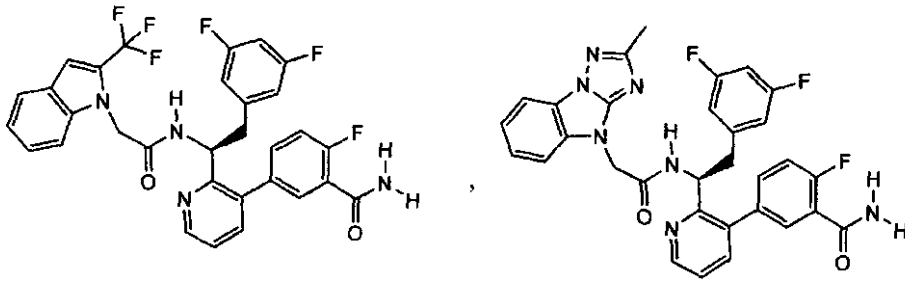
30



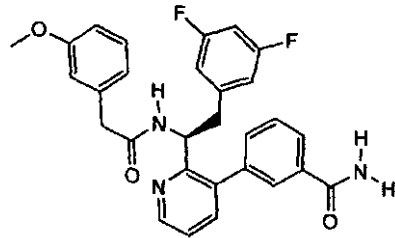
40

【 0 3 1 7 】

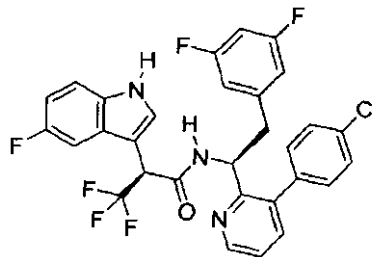
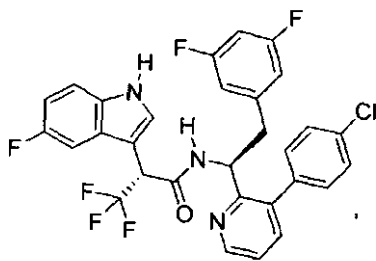
【化 1 2 7】



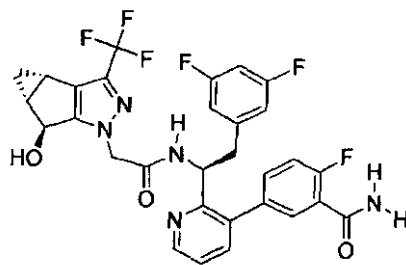
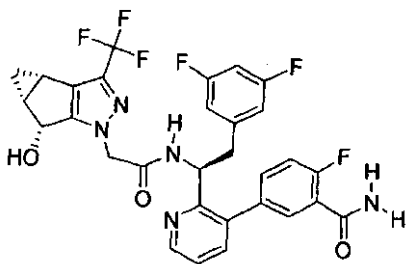
10



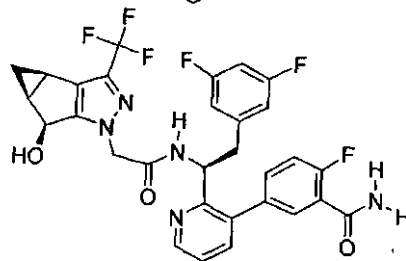
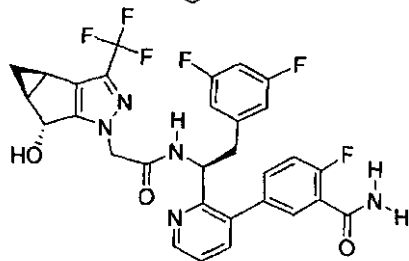
20



30

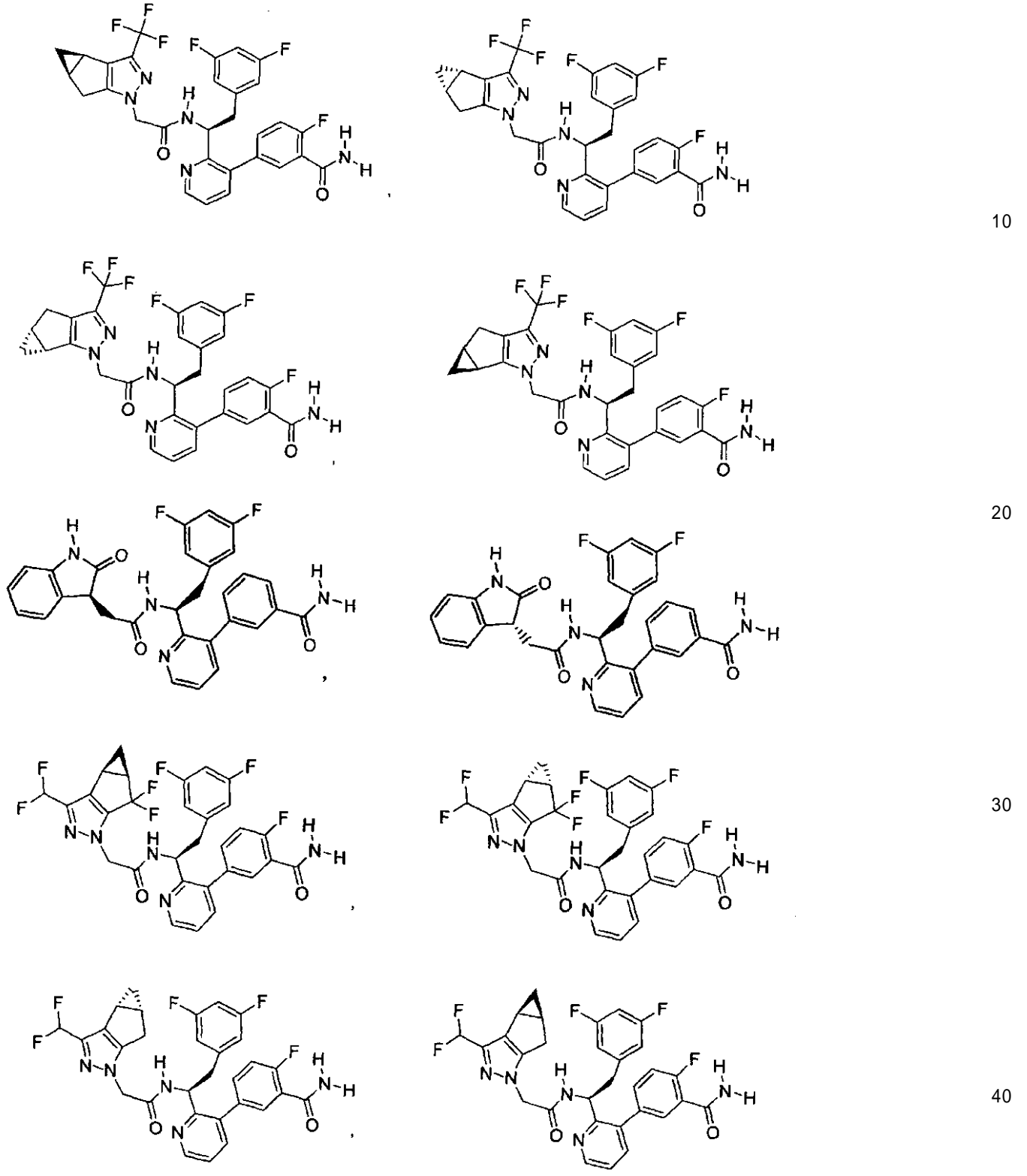


40



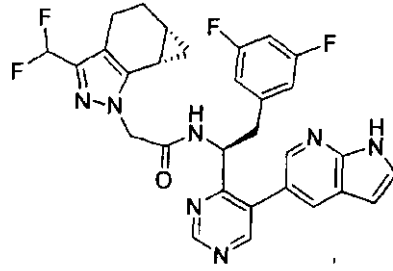
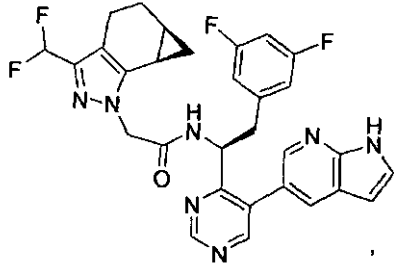
【 0 3 1 8 】

【化 1 2 8】

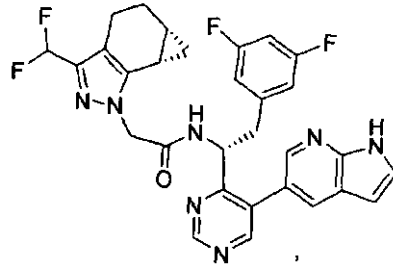
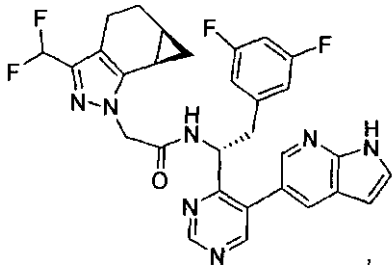


【 0 3 1 9】

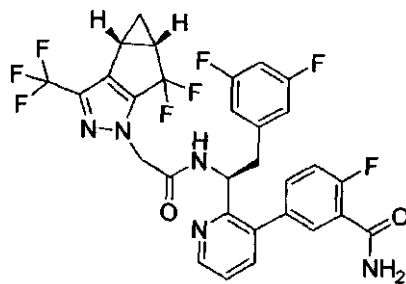
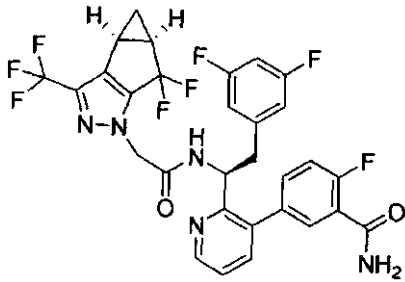
【化 1 2 9】



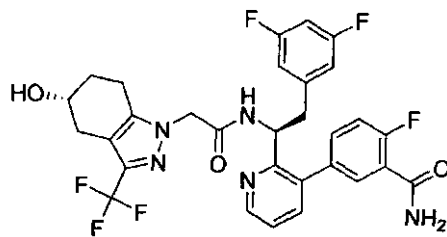
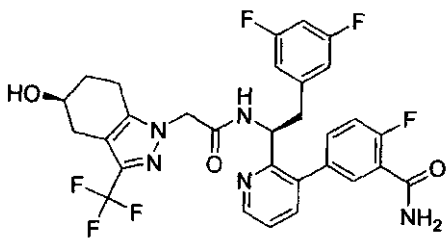
10



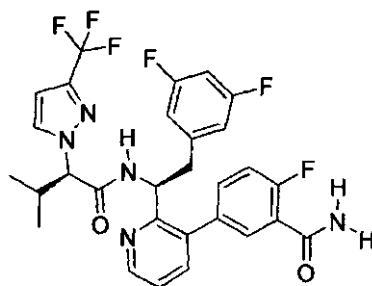
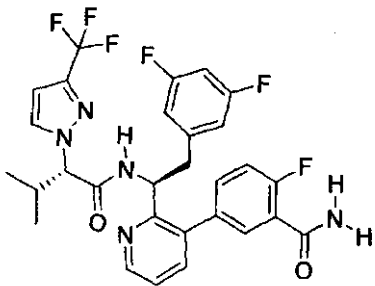
20



30

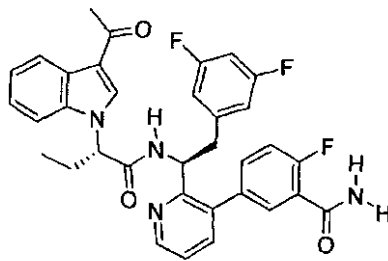
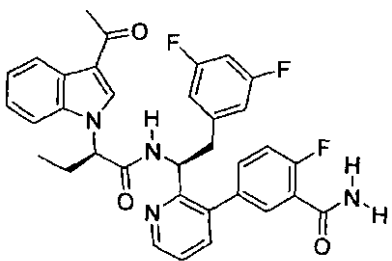
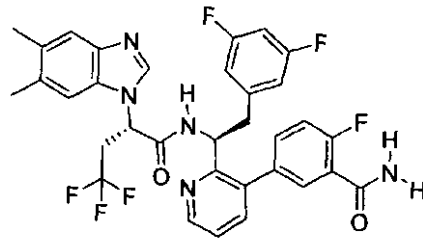
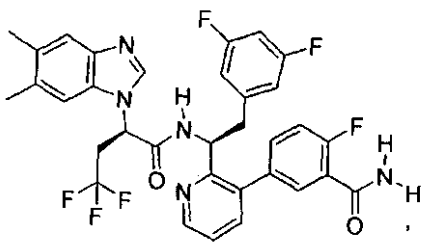
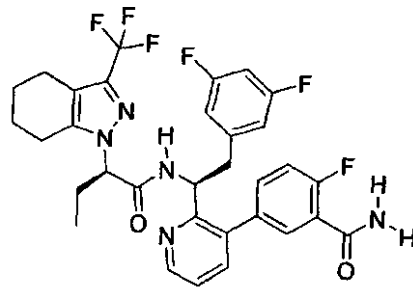
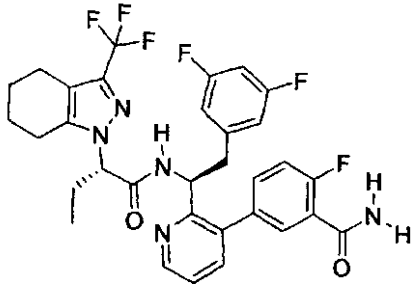
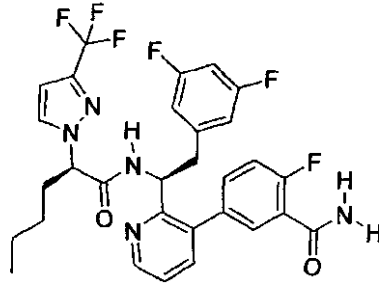
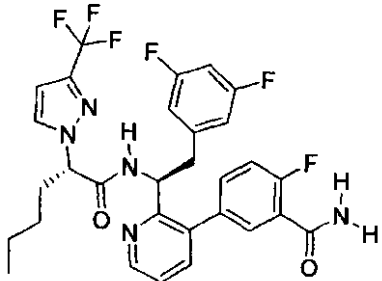
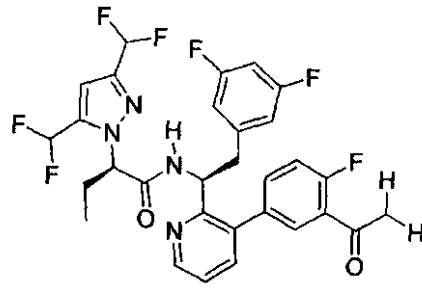
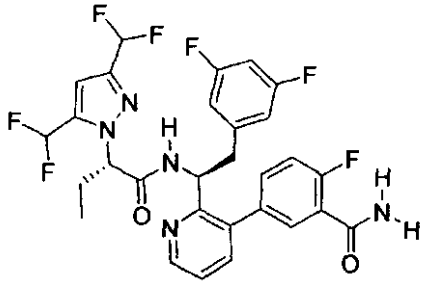


40



【 0 3 2 0】

【化 1 3 0】



10

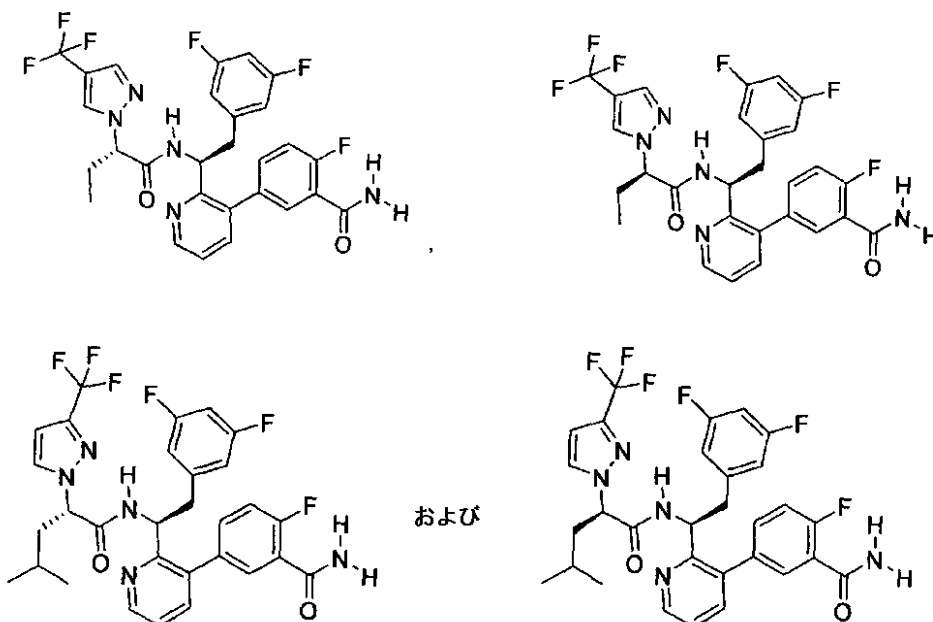
20

30

40

【 0 3 2 1】

【化 1 3 1】



10

ならびにその塩を含む。

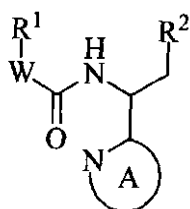
20

【 0 3 2 2】

1つの実施形態において、本発明は、式 I'：

【 0 3 2 3】

【化 1 3 2】



I'

30

の化合物である、本発明の化合物またはその塩を提供し、式 I' において：

A は、1個または2個の窒素を含む6員ヘテロアリアルであり、ここでこの6員ヘテロアリアルは、1個の Z¹ 基で置換されており、そして1個または1個より多い（例えば、1個、2個、または3個の）Z² 基で必要に応じて置換されており；

W は、C R^{3 a} R^{3 b}、O または N R⁴ であり；

R¹ は、アリアル、ヘテロアリアルまたは複素環であり、ここで R¹ の任意のアリアル、ヘテロアリアルまたは複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の）Z³ 基で必要に応じて置換されており；

40

R² は、6員アリアル、5員ヘテロアリアルまたは6員ヘテロアリアルであり、ここで R² の任意の6員アリアル、5員ヘテロアリアルまたは6員ヘテロアリアルは、1個または1個より多い（例えば、1個、2個または3個の）Z⁴ 基で必要に応じて置換されており；

各 R^{3 a} および各 R^{3 b} は独立して、H、ハロゲン、(C₁ ~ C₃) アルキル、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) ヘテロアルキル、ヘテロアリアル (C₁ ~ C₆) アルキル -、ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキル -、- N R_a R_b、および - N R_c C O R_d から選択されるか；または R^{3 a} および R^{3 b} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、(C₃ ~ C₆) 炭素環を形成し；

50

R^4 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環、アリーール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - およびヘテロアリーール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - から選択され；

R_a および R_b は各々独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_a および R_b は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し；

各 R_c は独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

10

各 R_d は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^1 は独立して、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーール、複素環および $-OR_{n1}$ から選択され、ここで Z^1 の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており；

20

各 Z^{1a} は独立して、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n2}$ 、 $-OC(O)R_{p2}$ 、 $-OC(O)NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-SR_{n2}$ 、 $-S(O)R_{p2}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p2}$ 、 $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}COR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2OR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n2}$ 、 $-C(O)OR_{n2}$ 、および $-C(O)NR_{q2}R_{r2}$ から選択され、ここで Z^{1a} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており；

30

各 Z^{1b} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルから選択され、ここで Z^{1b} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1c} は独立して、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリーール、ヘテロアリーール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n3}$ 、 $-OC(O)R_{p3}$ 、 $-OC(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-SR_{n3}$ 、 $-S(O)R_{p3}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p3}$ 、 $-S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}COR_{p3}$ 、 $-NR_{n3}CO_2R_{p3}$ 、 $-NR_{n3}CONR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2R_{p3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2OR_{p3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n3}$ 、 $-C(O)OR_{n3}$ 、 $-C(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

40

各 Z^{1d} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルから選択され；

各 R_{n1} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから

50

選択され、ここで R_{n1} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n1} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n2} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p2} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{p2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

R_{q2} および R_{r2} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{q2} または R_{r2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q2} または R_{r2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q2} および R_{r2} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n3} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、八口アリール、八口ヘテロアリール、八口複素環、($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

各 R_{p3} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、八口アリール、八口ヘテロアリール、八口複素環、($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

R_{q3} および R_{r3} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、八口アリール、八口ヘテロアリール、八口複素環、($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_{q3} および R_{r3} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し；

各 Z^2 は独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) 八口アルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、八口ゲン、CN、OH および $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され；

10

20

30

40

50

各 Z^3 は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、八口ゲン、-CN、-OR_{n4}、-OC(O)R_{p4}、-OC(O)NR_{q4}R_{r4}、-SR_{n4}、-S(O)R_{p4}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p4}、-S(O)₂NR_{q4}R_{r4}、-NR_{q4}R_{r4}、-NR_{n4}COR_{p4}、-NR_{n4}CO₂R_{p4}、-NR_{n4}CONR_{q4}R_{r4}、-NR_{n4}S(O)₂R_{p4}、-NR_{n4}S(O)₂OR_{p4}、-NR_{n4}S(O)₂NR_{q4}R_{r4}、NO₂、-C(O)R_{n4}、-C(O)OR_{n4}、および -C(O)NR_{q4}R_{r4} から選択され、ここで Z^3 の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い (例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^3 の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い (例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており；

10

各 Z^{3a} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、八口ゲン、-CN、-OR_{n5}、-OC(O)R_{p5}、-OC(O)NR_{q5}R_{r5}、-SR_{n5}、-S(O)R_{p5}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p5}、-S(O)₂NR_{q5}R_{r5}、-NR_{q5}R_{r5}、-NR_{n5}COR_{p5}、-NR_{n5}CO₂R_{p5}、-NR_{n5}CONR_{q5}R_{r5}、-NR_{n5}S(O)₂R_{p5}、-NR_{n5}S(O)₂OR_{p5}、-NR_{n5}S(O)₂NR_{q5}R_{r5}、NO₂、-C(O)R_{n5}、-C(O)OR_{n5}、および -C(O)NR_{q5}R_{r5} から選択され、ここで Z^{3a} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い (例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており；

20

各 Z^{3b} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルから選択され、ここで Z^{3b} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い (例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{3c} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、八口ゲン、-CN、-OR_{n6}、-OC(O)R_{p6}、-OC(O)NR_{q6}R_{r6}、-SR_{n6}、-S(O)R_{p6}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p6}、-S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、-NR_{q6}R_{r6}、-NR_{n6}COR_{p6}、-NR_{n6}CO₂R_{p6}、-NR_{n6}CONR_{q6}R_{r6}、-NR_{n6}S(O)₂R_{p6}、-NR_{n6}S(O)₂OR_{p6}、-NR_{n6}S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、NO₂、-C(O)R_{n6}、-C(O)OR_{n6}、-C(O)NR_{q6}R_{r6}、八口アリール、八口ヘテロアリール、八口複素環および ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

30

各 Z^{3d} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、および ($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルから選択され；

各 R_{n4} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n4} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い (例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n4} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い (例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており；

40

各 R_{p4} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{p4} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い (例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)

50

) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p4} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており;

R_{q4} および R_{r4} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{q4} または R_{r4} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q4} または R_{r4} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q4} および R_{r4} は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており;

各 R_{n5} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{n5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており;

各 R_{p5} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{p5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており;

R_{q5} および R_{r5} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{q5} または R_{r5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q5} または R_{r5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q5} および R_{r5} は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており;

各 R_{n6} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、八口アリーール、八口ヘテロアリーール、八口複素環、($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

各 R_{p6} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、八口ア

10

20

30

40

50

リール、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、(C₁ ~ C₈)ハロアルキルおよび(C₁ ~ C₈)ヘテロアルキルから選択され；

R_{q6} および R_{r6} は各々独立して、H、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、(C₁ ~ C₈)ハロアルキルおよび(C₁ ~ C₈)ヘテロアルキルから選択されるか、あるいはR_{q6} および R_{r6} は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し；

各Z⁴ は独立して、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n8}、-OC(O)R_{p8}、-OC(O)NR_{q8}R_{r8}、-SR_{n8}、-S(O)R_{p8}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p8}、-S(O)₂NR_{q8}R_{r8}、-NR_{q8}R_{r8}、-NR_{n8}COR_{p8}、-NR_{n8}CO₂R_{p8}、-NR_{n8}CONR_{q8}R_{r8}、-NR_{n8}S(O)₂R_{p8}、-NR_{n8}S(O)₂OR_{p8}、-NR_{n8}S(O)₂NR_{q8}R_{r8}、NO₂、-C(O)R_{n8}、-C(O)OR_{n8}、および-C(O)NR_{q8}R_{r8}から選択され、ここでZ⁴の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{4c}基またはZ^{4d}基で必要に応じて置換されており、そしてZ⁴の任意の(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニルおよび(C₂ ~ C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{4c}基で必要に応じて置換されており；

各Z^{4c} は独立して、(C₃ ~ C₇)炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n9}、-OC(O)R_{p9}、-OC(O)NR_{q9}R_{r9}、-SR_{n9}、-S(O)R_{p9}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p9}、-S(O)₂NR_{q9}R_{r9}、-NR_{q9}R_{r9}、-NR_{n9}COR_{p9}、-NR_{n9}CO₂R_{p9}、-NR_{n9}CONR_{q9}R_{r9}、-NR_{n9}S(O)₂R_{p9}、-NR_{n9}S(O)₂OR_{p9}、-NR_{n9}S(O)₂NR_{q9}R_{r9}、NO₂、-C(O)R_{n9}、-C(O)OR_{n9}、-C(O)NR_{q9}R_{r9}、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環および(C₁ ~ C₈)ヘテロアルキルから選択され；

各Z^{4d} は独立して、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニルおよび(C₁ ~ C₈)ハロアルキルから選択され；

各R_{n8} は独立して、H、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここでR_{n8}の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{4c}基またはZ^{4d}基で必要に応じて置換されており、そしてR_{n8}の任意の(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニルまたは(C₂ ~ C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{4c}基で必要に応じて置換されており；

各R_{p8} は独立して、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここでR_{p8}の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{4c}基またはZ^{4d}基で必要に応じて置換されており、そしてR_{p8}の任意の(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニルおよび(C₂ ~ C₈)アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の)Z^{4c}基で必要に応じて置換されており；

R_{q8} および R_{r8} は各々独立して、H、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここでR_{q8} または R_{r8} の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環

10

20

30

40

50

、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q8} または R_{r8} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{4c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q8} および R_{r8} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n9} は独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 R_{p9} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；そして

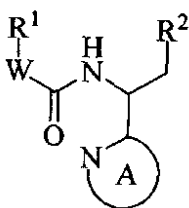
R_{q9} および R_{r9} は各々独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択されるか；あるいは R_{q9} および R_{r9} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成している。

【0324】

1つの実施形態において、本発明は、式I'：

【0325】

【化133】



I'

の化合物である、本発明の化合物またはその塩を提供し、式I'において：

Aは、1個または2個の窒素を含む6員ヘテロアリアルであり、ここでこの6員ヘテロアリアルは、1個の Z^1 基で置換されており、そして1個または1個より多い（例えば、1個、2個、または3個の） Z^2 基で必要に応じて置換されており；

Wは、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、Oまたは NR^4 であり；

R^1 は、アリアル、ヘテロアリアルまたは複素環であり、ここで R^1 の任意のアリアル、ヘテロアリアルまたは複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^3 基で必要に応じて置換されており；

R^2 は、6員アリアル、5員ヘテロアリアルまたは6員ヘテロアリアルであり、ここで R^2 の任意の6員アリアル、5員ヘテロアリアルまたは6員ヘテロアリアルは、1個または1個より多い（例えば、1個、2個または3個の） Z^4 基で必要に応じて置換されており；

各 R^{3a} および各 R^{3b} は独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ヘテロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルヘテロシクリル、 $-NR_aR_b$ 、および $-NR_c$
 COR_d から選択されるか；または R^{3a} および R^{3b} は、これらが結合している炭素と
 一緒になって、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環を形成し；

R^4 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アル
 キルアリアルおよび $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルヘテロアリアルから選択され；

R_a および R_b は各々独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケ
 ニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、ア
 リール、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル
 および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_a および R_b は、こ
 れらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し；

各 R_c は独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$
 アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロ
 アリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1$
 $\sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 R_d は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$
 アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロア
 リール、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C$
 $8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^1 は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$
 アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環および $-O$
 R_{n1} から選択され、ここで Z^1 の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロア
 リールおよび複素環は、1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または
 5個の） Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の $(C$
 $1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、
 1個または1個より多い（例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1a} 基で必
 要に応じて置換されており；

各 Z^{1a} は独立して、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、ハ
 ロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n2}$ 、 $-OC(O)R_{p2}$ 、 $-OC(O)NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-S$
 R_{n2} 、 $-S(O)R_{p2}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p2}$ 、 $-S(O)_2NR$
 $q2R_{r2}$ 、 $-NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}COR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$ 、 $-N$
 $R_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2OR_{p$
 2 、 $-NR_{n2}S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n2}$ 、 $-C(O)OR$
 $n2$ 、および $-C(O)NR_{p2}R_{q2}$ から選択され、ここで Z^{1a} の任意の $(C_3 \sim C$
 $7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い（例
 えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換
 されており；

各 Z^{1b} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C$
 $2 \sim C_8)$ アルキニルから選択され、ここで Z^{1b} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C$
 $2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い（
 例えば、1個、2個、3個、4個または5個の） Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており
 ；

各 Z^{1c} は独立して、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、ハ
 ロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n3}$ 、 $-OC(O)R_{p3}$ 、 $-OC(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-S$
 R_{n3} 、 $-S(O)R_{p3}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p3}$ 、 $-S(O)_2NR$
 $q3R_{r3}$ 、 $-NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}COR_{p3}$ 、 $-NR_{n3}CO_2R_{p3}$ 、 $-N$
 $R_{n3}CONR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2R_{p3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2OR_{p$
 3 、 $-NR_{n3}S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n3}$ 、 $-C(O)OR$
 $n3$ 、 $-C(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環およ
 び $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^{1d} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim$

10

20

30

40

50

C_8) アルキニルおよび ($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルから選択され;

各 R_{n1} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{n1} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n1} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており;

10

各 R_{n2} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{n2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており;

20

各 R_{p2} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{p2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており;

30

R_{q2} および R_{r2} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{q2} または R_{r2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q2} または R_{r2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q2} および R_{r2} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており;

40

各 R_{n3} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

各 R_{p3} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

R_{q3} および R_{r3} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_{q3} および R_{r3} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成

50

し；

各 Z^2 は独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、ハロゲン、CN、OH および - O ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択され；

各 Z^3 は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、- CN、- OR_{n4}、- OC(O)R_{p4}、- OC(O)NR_{q4}R_{r4}、- SR_{n4}、- S(O)R_{p4}、- S(O)₂OH、- S(O)₂R_{p4}、- S(O)₂NR_{q4}R_{r4}、- NR_{q4}R_{r4}、- NR_{n4}COR_{p4}、- NR_{n4}CO₂R_{p4}、- NR_{n4}CONR_{q4}R_{r4}、- NR_{n4}S(O)₂R_{p4}、- NR_{n4}S(O)₂OR_{p4}、- NR_{n4}S(O)₂NR_{q4}R_{r4}、NO₂、- C(O)R_{n4}、- C(O)OR_{n4}、および - C(O)NR_{q4}R_{r4} から選択され、ここで Z^3 の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^3 の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており；

10

各 Z^{3a} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、- CN、- OR_{n5}、- OC(O)R_{p5}、- OC(O)NR_{q5}R_{r5}、- SR_{n5}、- S(O)R_{p5}、- S(O)₂OH、- S(O)₂R_{p5}、- S(O)₂NR_{q5}R_{r5}、- NR_{q5}R_{r5}、- NR_{n5}COR_{p5}、- NR_{n5}CO₂R_{p5}、- NR_{n5}CONR_{q5}R_{r5}、- NR_{n5}S(O)₂R_{p5}、- NR_{n5}S(O)₂OR_{p5}、- NR_{n5}S(O)₂NR_{q5}R_{r5}、NO₂、- C(O)R_{n5}、- C(O)OR_{n5}、および - C(O)NR_{q5}R_{r5} から選択され、ここで Z^{3a} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており；

20

各 Z^{3b} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルから選択され、ここで Z^{3b} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており；

30

各 Z^{3c} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、- CN、- OR_{n6}、- OC(O)R_{p6}、- OC(O)NR_{q6}R_{r6}、- SR_{n6}、- S(O)R_{p6}、- S(O)₂OH、- S(O)₂R_{p6}、- S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、- NR_{q6}R_{r6}、- NR_{n6}COR_{p6}、- NR_{n6}CO₂R_{p6}、- NR_{n6}CONR_{q6}R_{r6}、- NR_{n6}S(O)₂R_{p6}、- NR_{n6}S(O)₂OR_{p6}、- NR_{n6}S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、NO₂、- C(O)R_{n6}、- C(O)OR_{n6}、- C(O)NR_{q6}R_{r6}、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環および ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^{3d} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、および ($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルから選択され；

40

各 R_{n4} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n4} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n4} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p4} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim$

50

C_8) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{p4} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p4} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており;

R_{q4} および R_{r4} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{q4} または R_{r4} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q4} または R_{r4} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q4} および R_{r4} は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており;

各 R_{n5} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており;

各 R_{p5} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{p5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており;

R_{q5} および R_{r5} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{q5} または R_{r5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q5} または R_{r5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q5} および R_{r5} は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており;

各 R_{n6} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、八口アリール、八口ヘテロアリール、八口複素環、($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルおよび (C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

各 R_{p6} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

R_{q6} および R_{r6} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_{q6} および R_{r6} は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し;

10

各 Z^4 は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n8}、-OC(O)R_{p8}、-OC(O)NR_{q8}R_{r8}、-SR_{n8}、-S(O)R_{p8}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p8}、-S(O)₂NR_{q8}R_{r8}、-NR_{q8}R_{r8}、-NR_{n8}COR_{p8}、-NR_{n8}CO₂R_{p8}、-NR_{n8}CONR_{q8}R_{r8}、-NR_{n8}S(O)₂R_{p8}、-NR_{n8}S(O)₂OR_{p8}、-NR_{n8}S(O)₂NR_{q8}R_{r8}、NO₂、-C(O)R_{n8}、-C(O)OR_{n8}、および -C(O)NR_{q8}R_{r8} から選択され、ここで Z^4 の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^4 基または Z^4 基で必要に応じて置換されており、そして Z^4 の任意の($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^4 基で必要に応じて置換されており;

20

各 Z^4 基は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n9}、-OC(O)R_{p9}、-OC(O)NR_{q9}R_{r9}、-SR_{n9}、-S(O)R_{p9}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p9}、-S(O)₂NR_{q9}R_{r9}、-NR_{q9}R_{r9}、-NR_{n9}COR_{p9}、-NR_{n9}CO₂R_{p9}、-NR_{n9}CONR_{q9}R_{r9}、-NR_{n9}S(O)₂R_{p9}、-NR_{n9}S(O)₂OR_{p9}、-NR_{n9}S(O)₂NR_{q9}R_{r9}、NO₂、-C(O)R_{n9}、-C(O)OR_{n9}、および -C(O)NR_{q9}R_{r9}、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環および($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

30

各 Z^4 基は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニルおよび($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルから選択され;

各 R_{n8} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n8} の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^4 基または Z^4 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n8} の任意の($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルまたは($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^4 基で必要に応じて置換されており;

40

各 R_{p8} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{p8} の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^4 基または Z^4 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p8} の任意の($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^4 基で必要に応じて置換されており;

50

R_{q8} および R_{r8} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{q8} または R_{r8} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q8} または R_{r8} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q8} および R_{r8} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここでこの5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い(例えば、1個、2個、3個、4個または5個の) Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n9} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

各 R_{p9} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；そして

R_{q9} および R_{r9} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか；あるいは R_{q9} および R_{r9} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成している。

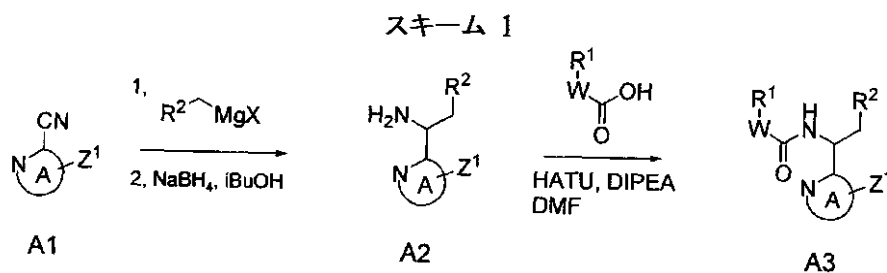
【0326】

一般合成手順

スキーム 1、2 および 3 は、式 I の化合物を調製するために使用され得る方法を記載する。

【0327】

【化134】



スキーム 1 は、式 I の化合物を調製するために使用され得る一般合成経路を記載する。適切に置換されたヘテロアリーールニトリルは、グリニャール試薬と反応し得、その後、還元されて、式 A2 の化合物を与え得る。このアミンは、種々のカルボン酸誘導体とカップリングして、式 A3 の化合物を与え得る。

【0328】

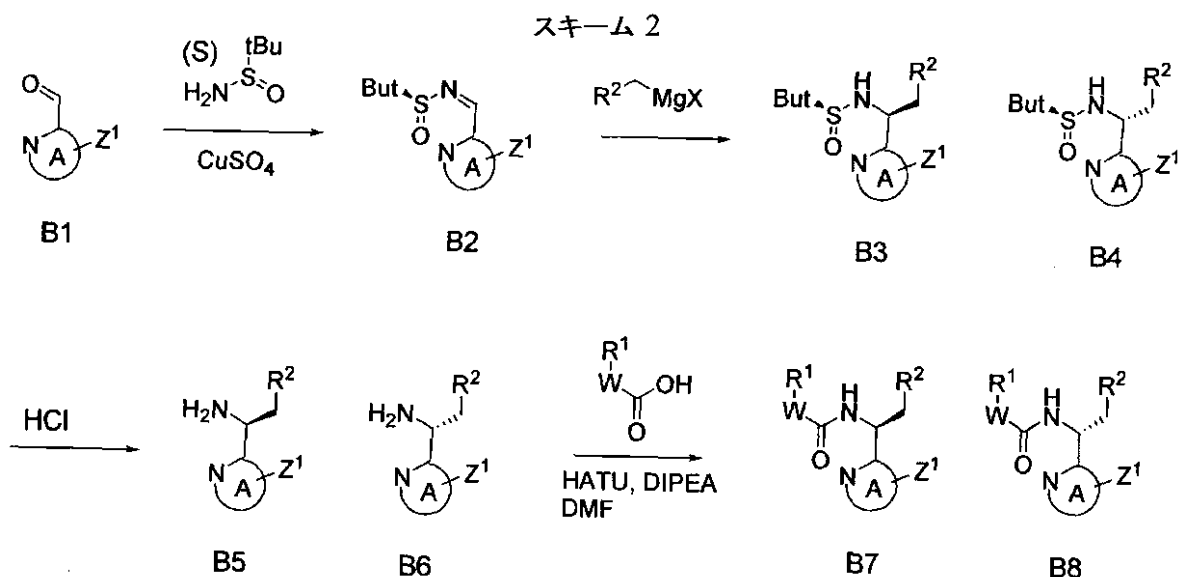
10

20

30

40

【化 1 3 5】



10

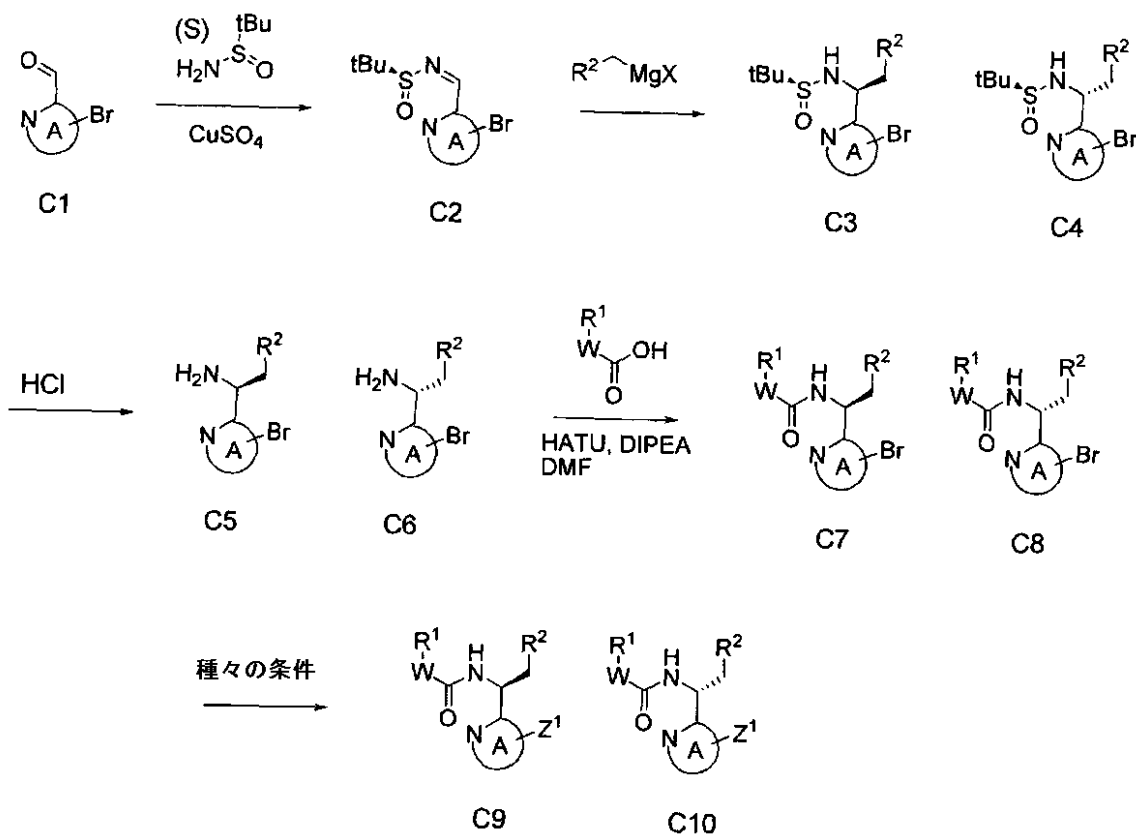
スキーム 2 は、式 I の化合物を調製するために使用され得る一般的な立体選択的経路を記載する。式 B 1 のヘテロアールアルデヒドが、キラルな添加剤と縮合して、求核試薬の立体選択的付加体を与え得る。スキーム 2 には、適切に置換された複素環式アルデヒド B 1 と tert - ブタンスルホンアミドとの縮合、およびグリニャール試薬と付加して、B 3 が富化された B 3 と B 4 との混合物が提供されること記載されている。この混合物は、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより分離されて、純粋なジアステレオマーを与え得る。添加剤を除去すると、アミン B 5 および B 6 が得られ、これらは、種々のカルボン酸とカップリングして、式 B 7 の化合物および式 B 8 の化合物を与え得る。

20

【 0 3 2 9】

【化 1 3 6】

スキーム 3



10

20

30

40

50

スキーム 3 は、式 I の化合物を調製するために使用され得る一般的な立体選択的経路を記載する。式 B 1 のヘテロアリアルアルデヒドは、キラルな添加剤と縮合して、求核試薬の立体選択的付加体を与え得る。スキーム 3 には、プロモ置換された複素環式アルデヒド C 1 と (S) tert-ブタンスルホンアミドとの縮合、およびグリニャール試薬と付加して、C 3 が富化された C 3 と C 4 との混合物が提供されることが図示されている。この混合物は、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより分離されて、純粋なジアステレオマーを与え得る。添加剤を除去すると、アミン C 5 および C 6 が得られ、これらは、種々のカルボン酸とカップリングして、式 C 7 および C 8 のヘテロアリアル化合物を与え得る。C 7 および C 8 の多様化は、Suzuki カップリングおよび Sonogashira カップリングなどの、金属により触媒されるクロスカップリング反応が挙げられる、種々の方法によって達成され得る。

【0330】

プロドラッグ

1 つの実施形態では、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを提供する。用語「プロドラッグ」とは、本明細書中で使用される場合、生物学的系に投与した場合に HIV の複製を阻害する本発明の化合物（「活性阻害化合物」）を生成する任意の化合物をいう。本化合物を、(i) 自発的化学反应、(ii) 酵素触媒化学反应、(iii) 光分解、および/または (iv) 代謝化学反应の結果としてプロドラッグから形成することができる。

【0331】

「プロドラッグ部分」は、加水分解、酵素的切断、またはいくつかの他の過程による代謝（全身、細胞内）中に活性阻害化合物から分離される不安定性官能基をいう (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and De

velopment (1991), P. Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)。本発明のプロドラッグ化合物を使用して酵素的活性化機構が可能な酵素には、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ、およびホスファターゼが含まれるが、これらに限定されない。プロドラッグ部分は、溶解性、吸収、および親油性を向上させて薬物送達、生物学的利用能、および効力を至適化するように働き得る。プロドラッグ部分には、活性な代謝産物または薬物自体が含まれ得る。

【0332】

例示的なプロドラッグ部分には、加水分解に対して感受性を示すか不安定なアシルオキシメチルエステル- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ およびアシルオキシメチルカーボネート- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$ (式中、 R^{99} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 置換アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリール、または $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ 置換アリールである)が含まれる。アシルオキシアルキルエステルは、Farquharら、(1983) J. Pharm. Sci. 72: 324 (米国特許第4816570号、同第4968788号、同第5663159号、および同第5792756号も)によってカルボン酸のためのプロドラッグストラテジーとして最初に使用され、次いで、リン酸塩およびホスホン酸塩に適用された。その後、アシルオキシアルキルエステルは、細胞膜を通過するホスホン酸の送達および経口生物学的利用能の増強のために使用された。アシルオキシアルキルエステルに類似の改変体 (variant) であるアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル (カーボネート) はまた、本発明の組み合わせの化合物中でのプロドラッグ部分としての経口生物学的利用能を増強することができる。例示的なアシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ、(POM)- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。例示的なアシルオキシメチルカーボネートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボネート(POC)- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。

【0333】

リン基のアリールエステル、特にフェニルエステルは、経口生物学的利用能を増強することが報告されている (De Lombaertら、(1994) J. Med. Chem. 37: 498)。ホスフェートに対してオルト位にカルボン酸エステルを含むフェニルエステルも記載されている (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39: 4109-4115)。ベンジルエステルは、親ホスホン酸を生成することが報告されている。いくつかの場合、オルト位またはパラ位の置換基は、加水分解を促進することができる。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジルアナログは、酵素作用 (例えば、エステラーゼ, オキシダーゼなど) によってフェノール化合物を生成し、次いで、ベンジルC-O結合が切断されてリン酸およびキノメチド中間体を生成し得る。このプロドラッグクラスの例は、Mitchellら、(1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO91/19721によって記載されている。ベンジルメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含むさらなる他のベンジルプロドラッグが記載されている (Glazier WO91/19721)。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬の細胞内送達に有用であることが報告されている。これらのプロエステル (proester) は、チオール基がアシル基でエステル化されるか、別のチオール基と組み合わせでジスルフィドを形成するエチルチオ基を含む。ジスルフィドの脱エステル化または還元によって遊離チオ中間体が生成され、その後リン酸およびエピスルフィドに分解される (Puechら、(1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzariaら、(1996) J. Med. Chem. 39: 4958)。

【0334】

併用療法

1つの実施形態において、本発明は、HIV感染を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩

10

20

30

40

50

を、H I V感染を処置するために適切である治療有効量の1種または1種より多いさらなる治療剤と組み合わせて投与する工程を包含する。

【0335】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせて含有し、さらに薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物を提供する。例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療剤は、任意の抗H I V剤であり得る。

【0336】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオチドインヒビター、H I Vインテグラーゼインヒビター、g p 4 1インヒビター、C X C R 4インヒビター、g p 1 2 0インヒビター、C C R 5インヒビター、キャプシド重合インヒビター、およびH I Vを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせて含有し、さらに薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物を提供する。

10

【0337】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、以下からなる群より選択される少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせて含有する薬学的組成物を提供する：

20

(1) アンブレナビル (amprenavir)、アタザナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル (lopinavir)、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル (tipranavir)、ブレカナビル (brecanavir)、ダルナビル (darunavir)、TMC - 126、TMC - 114、モゼナビル (mozenavir) (DMP - 450)、JE - 2147 (AG1776)、L - 756423、RO0334649、KNI - 272、DPC - 681、DPC - 684、GW640385X、DG17、PPL - 100、DG35、およびAG 1859からなる群より選択されるH I Vプロテアーゼ阻害化合物；

(2) カブラピリン (capravirine)、エミビリン (emivirine)、デラビルジン、エファピレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA (calanolide A)、エトラピリン (etravirine)、GW5634、DPC - 083、DPC - 961、DPC - 963、MIV - 150、およびTMC - 120、リルピビリン (rilpivirine)、BILR 355 BS、VRX 840773、UK - 453061、およびRDEA806からなる群より選択される逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドインヒビター；

30

(3) ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン (stavudine)、ザルシタピン、ラミブジン、アパカビル、アムドキシビル (amdoxovir)、エルブシタピン (elvucitabine)、アロブジン (alovudine)、MIV - 210、± - FTC、D - d4FC、エムトリシタピン、ホスファジド、フォジブジンジドキシル (fozivudine tidoxil)、アプリシチピン (apricitibine) (AVX754)、アムドキシビル、KP - 1461、およびフォサルブジンチドキシル (fosalvudine tidoxil) (以前はHDP 99.0003) からなる群より選択される逆転写酵素のH I Vヌクレオシドインヒビター；

40

(4) テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、GS - 7340 (Gilead Sciences)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、CMX - 001 (Chimerix) またはCMX - 157 (Chimerix) からなる群より選択される逆転写酵素のH I Vヌクレオチドインヒビター

(5) クルクミン、クルクミンの誘導体、チコル酸 (chicoric acid)、チコル酸の誘導体、3, 5 - ジカフェオイルキニン酸、3, 5 - ジカフェオイルキニン酸の誘導体、オーリントリカルボン酸、オーリントリカルボン酸の誘導体、カフェー酸フェ

50

ネチルエステル、カフェー酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン (tyrphostin)、チルホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、S-1360、AR-177、L-870812、およびL-870810、ラルテグラビル (raltegravir)、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA 011およびドルテグラビル (dolutegravir) からなる群より選択されるHIVインテグラーゼインヒビター；

(6) エンフビルチド (enfuvirtide)、シフビルチド (sifuvirtide)、FB006M、およびTRI-1144 からなる群より選択されるgp41インヒビター；

(7) CXCR4インヒビターAMD-070；

(8) 侵入インヒビター (entry inhibitor) SP01A；

(9) gp120インヒビターBMS-488043；

(10) G6PDおよびNADH-オキシダーゼインヒビターイムニチン (immunitin)；

(11) アプラビロク (aplaviroc)、ビクリビロク (vicriviroc)、マラビロク (maraviroc)、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer)、およびCCR5mAb004 からなる群より選択されるCCR5インヒビター；

(12) BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (ベビリマト (bevirimat))、HRG214、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010 (イピリムマブ (ipilimumab))、PBS 119、ALG 889、およびPA-1050040 (PA-040) からなる群より選択される、HIVを処置するための他の薬物。

【0338】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、2種、3種、4種、またはより多くのさらなる治療剤と組み合わせて含有する、薬学的組成物を提供する。例えば、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオチドインヒビター、HIVインテグラーゼインヒビター、gp41インヒビター、CXCR4インヒビター、gp120インヒビター、CCR5インヒビター、キャプシド重合インヒビター、およびHIVを処置するための他の薬物のクラスから選択される、2種、3種、4種、またはより多くのさらなる治療剤と組み合わせられる。これらの2種、3種、4種、またはより多くのさらなる治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であり得るか、またはこれらは、異なるクラスの治療剤から選択され得る。

【0339】

1つの実施形態において、本発明は：

a) 本発明の化合物 (例えば、式Iの化合物) またはその薬学的に受容可能な塩；および

b) HIV感染を処置するために適切な少なくとも1種のさらなる活性剤を含有する、併用薬剤を提供する。

【0340】

別の実施形態において、本発明は：

a) 本発明の化合物 (例えば、式Iの化合物) またはその薬学的に受容可能な塩；および

b) HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオチドインヒビター、HIVインテグラーゼインヒビター、gp41インヒビター、CXCR4イン

10

20

30

40

50

ヒビター、g p 1 2 0 インヒビター、C C R 5 インヒビター、キャプシド重合インヒビターおよびH I Vを処置するための他の薬物からなる群より選択される、少なくとも1種のさらなる治療剤。

を含有する、併用薬剤を提供する。

【0341】

患者への同時投与または連続投与のためのユニタリ剤形として、本発明の任意の化合物を、1種または1種より多い他の活性な治療剤と組み合わせることもまた、可能である。この併用療法は、同時または連続的な投薬計画として、施され得る。連続的に投与される場合、この組み合わせは、2回または2回より多い投与で投与され得る。

【0342】

本発明の任意の化合物を、1種または1種より多い他の活性な治療剤と共投与することもまた可能である。本発明の任意の化合物と、1種または1種より多い他の活性な治療剤との共投与は、一般に、本発明の任意の化合物と、1種または1種より多い他の活性な治療剤との両方の治療有効量が、患者の身体内に存在するような、本発明の任意の化合物と、1種または1種より多い他の活性な治療剤との、同時投与または連続投与といわれる。

【0343】

共投与は、1種または1種より多い他の活性な治療剤の単位投薬量の投与前または投与後の投与の、本発明の化合物の単位投薬量の投与を包含する。例えば、1種または1種より多い他の活性な治療剤の投与の数秒以内、数分以内、または数時間以内での、本発明の化合物の投与を包含する。例えば、本発明の化合物の単位用量が最初に投与され得、その後、数秒以内または数分以内に、1種または1種より多い他の活性な治療剤の単位用量が投与され得る。あるいは、1種または1種より多い他の治療剤の単位用量が最初に投与され得、その後、本発明の化合物の単位用量が、数秒以内または数分以内に投与され得る。いくつかの場合において、本発明の化合物の単位用量を最初に投与し、その後、何時間か（例えば、1時間～12時間）後に、1種または1種より多い他の活性な治療剤の単位用量を投与することが、望ましくあり得る。他の場合において、1種または1種より多い他の活性な治療剤に単位用量を最初に投与し、その後、何時間か（例えば、1時間～12時間）後に、本発明の化合物の単位用量を投与することが、望ましくあり得る。

【0344】

併用療法は、「相乗作用」および「相乗効果」を提供し得る。すなわち、活性成分が一緒に使用される場合に達成される効果が、これらの化合物を別々に使用することにより得られる効果の合計より大きい。相乗効果は、活性成分が：（1）合わせられた処方物中で共処方され、同時に投与または送達される場合；（2）別々の処方物として交互にかまたは並行して送達される場合；あるいは（3）何らかの他の投薬計画による場合に達成され得る。交互治療で送達される場合、相乗効果は、これらの化合物が連続的に、例えば、別々の錠剤中、丸剤中、もしくはカプセル剤中で、または別々の注射器内の異なる注射剤によって、投与または送達される場合に、達成され得る。一般に、交互治療中、各活性成分の有効投薬量は、連続的に、すなわち、順番に投与される。一方で、併用療法において、2種または2種より多い活性成分の有効投薬量は、一緒に投与される。

【0345】

なお別の実施形態において、本願は、H I V感染を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオチドインヒビター、H I Vインテグラーゼインヒビター、g p 4 1 インヒビター、C X C R 4 インヒビター、g p 1 2 0 インヒビター、C C R 5 インヒビター、キャプシド重合インヒビター、およびH I Vを処置するための他の薬物からなる群より選択される、治療有効量の1種または1種より多いさらなる治療剤と組み合わせ投与する工程を包含する。

【0346】

なお別の実施形態において、本願は、H I V感染を処置する方法を提供し、この方法は

10

20

30

40

50

、その必要がある患者に、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、以下からなる群より選択される治療有効量の1種または1種より多いさらなる治療剤と組み合わせて投与する工程を包含する：

(1) アンプレナビル (amprenavir)、アタザナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル (lopinavir)、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル (tipranavir)、ブレカナビル (brecanavir)、ダルナビル (darunavir)、TMC-126、TMC-114、モゼナビル (mozenavir) (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、およびAG 1859からなる群より選択されるHIVプロテアーゼ阻害化合物；

(2) カブラビルン (capravirine)、エミビルン (emivirine)、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA (calanolide A)、エトラビルン (etravirine)、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、およびTMC-120、リルピビルン (rilpivirine)、BILR 355 BS、VRX 840773、UK-453061、およびRDEA806からなる群より選択される逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドインヒビター；

(3) ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン (stavudine)、ザルシタピン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル (amdoxovir)、エルブシタピン (elvucitabine)、アロブジン (alovudine)、MIV-210、ε-FTC、D-d4FC、エムトリシタピン、ホスファジド、フォジブジンジドキシル (fozivudine tidoxil)、アプリシチピン (apricitibine) (AVX754)、アムドキシビル、KP-1461、およびフォサルブジンチドキシル (fosalvudine tidoxil) (以前はHDP 99.0003) からなる群より選択される逆転写酵素のHIVヌクレオシドインヒビター；

(4) テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、GS-7340 (Gilead Sciences)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、CMX-001 (Chimerix) またはCMX-157 (Chimerix) からなる群より選択される逆転写酵素のHIVヌクレオチドインヒビター

(5) クルクミン、クルクミンの誘導体、チコル酸 (chicoric acid)、チコル酸の誘導体、3,5-ジカフェオイルキニン酸、3,5-ジカフェオイルキニン酸の誘導体、オーリントリカルボン酸、オーリントリカルボン酸の誘導体、カフェー酸フェネチルエステル、カフェー酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン (tyrphostin)、チルホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、S-1360、AR-177、L-870812、およびL-870810、ラルテグラビル (raltegravir)、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA 011およびドルテグラビル (dolutegravir) からなる群より選択されるHIVインテグラーゼインヒビター；

(6) エンフビルチド (enfuvirtide)、シフビルチド (sifuvirtide)、FB006M、およびTRI-1144からなる群より選択されるgp41インヒビター；

(7) CXCR4インヒビターAMD-070；

(8) 侵入インヒビター (entry inhibitor) SP01A；

(9) gp120インヒビターBMS-488043；

(10) G6PDおよびNADH-オキシダーゼインヒビターイムニチン (immunitin)；

(11) アブラビロク (aplaviroc)、ビクリビロク (vicriviroc)、マラビロク (maraviroc)、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer)、およびCCR5mAb004からなる群より選択される

10

20

30

40

50

CCR5インヒビター；

(12) BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (ベピリマト (bevirimat))、HRG214、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010 (イピリムマブ (ipilimumab))、PBS 119、ALG 889、およびPA-1050040 (PA-040) からなる群より選択される、HIVを処置するための他の薬物。

【0347】

薬学的処方物

本発明の化合物を、従来のキャリアおよび賦形剤 (慣習にしたがって選択されるであろうもの) を使用して製剤化する。錠剤は、賦形剤、流動促進剤、充填剤、および結合剤などを含むであろう。水性処方物を、滅菌形態で調製し、経口投与以外による送達を意図する場合、一般に、等張であろう。全処方物は、任意選択的に、賦形剤 (Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986) に記載の賦形剤など) を含むであろう。賦形剤には、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、キレート剤 (EDTA など)、炭水化物 (デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロースなど)、およびステアリン酸などが含まれる。処方物の pH は、約 3 ~ 約 11 の範囲であるが、通常は約 7 ~ 10 である。

【0348】

有効成分を単独で投与可能であるが、薬学的処方物として提供することが好ましいかもしれない。本発明の処方物 (動物用およびヒト用の両方) は、1種または1種より多い受容可能なキャリアおよび任意選択的な他の治療成分と共に少なくとも1つの上記定義の有効成分を含む。キャリアは、処方物の他の成分に適合し、そのレシピエントに対して生理学的に無害であるという意味で、「受容され得」なければならない。

【0349】

処方物には、上記投与経路に適切な処方物が含まれる。処方物は、単位投薬形態で都合よく提供され得、薬学分野で周知の任意の方法によって調製することができる。技術および処方物は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA) 中に見出される。かかる方法は、有効成分を1種または1種より多い副成分を構成するキャリアと合わせる工程を含む。一般に、処方物を、有効成分を液体キャリア、微粉化固体キャリア、またはその両方と均一且つ密接に合わせ、その後の必要に応じた生成物の成形によって調製する。

【0350】

経口投与に適切な本発明の処方物は、個別の単位 (それぞれ所定量の有効成分を含むカプセル、カシエ、または錠剤などとして、粉末または顆粒として、水性または非水性の液体の溶液または懸濁液として、または水中油型乳濁液または油中水型乳濁液として提供することができる。有効成分を、ポーラス、舐剤、またはペーストとして投与することもできる。

【0351】

錠剤を、任意選択的に1種または1種より多い副成分を使用して、圧縮または成形によって作製する。圧縮錠を、バインダ (binder)、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤 (preservative)、界面活性剤、または分散剤と必要に応じて混合した自由流動形態 (粉末または顆粒など) の有効成分の適切な装置での圧縮によって調製することができる。湿製錠剤を、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化有効成分の混合物の適切な装置での成形によって作製することができる。錠剤を任意選択的にコーティングするか溝を入れることができ、任意選択的に、錠剤から有効成分が遅延放出または制御放出されるように製剤化する。

【0352】

10

20

30

40

50

眼または他の外部組織（例えば、口腔および皮膚）への投与のために、処方物を、例えば、0.075～20% w/wの量の有効成分（0.1% w/w単位で0.1%と20%との間の範囲（0.6% w/w、0.7% w/wなど）の有効成分が含まれる）、好ましくは0.2～15% w/w、最も好ましくは0.5～10% w/w）を含む局所用軟膏またはクリームとして適用することが好ましい。軟膏に製剤化する場合、有効成分を、パラフィンまたは水混和性軟膏基剤のいずれかと共に使用することができる。あるいは、有効成分を、水中油型クリーム基剤を使用してクリームに製剤化することができる。

【0353】

所望であれば、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30% w/wの多価アルコール（すなわち、2個以上のヒドロキシル基を有するアルコール（プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール（PEG400が含まれる）ならびにその混合物など））を含むことができる。局所処方物は、望ましくは、皮膚または他の患部を介した有効成分の吸収または透過を増強する化合物を含むことができる。かかる皮膚透過増強剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連するアナログが含まれる。

10

【0354】

本発明の乳濁液の油相は、公知の様式の公知の成分から構成され得る。相は乳化剤（そうでなければ、エマルジェントとして公知）のみを含むことができるが、少なくとも1つの乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪と油との両方との混合物を含むことが望ましい。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。油および油脂の両方を含むことも好ましい。まとめると、安定剤を含むか含まない乳化剤からいわゆる乳化蠟が作製され、油および脂肪を含むワックスから、クリーム処方物の油分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤が作製される。

20

【0355】

本発明の処方物での使用に適切なエマルジェントおよび乳濁液安定剤には、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、およびラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

【0356】

処方物のための適切な油または脂肪の選択は、所望の美容特性の達成に基づく。クリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを回避するのに適切な硬度を有する、ベタベタせず、非染色性で、洗浄可能な生成物であるべきである。直鎖または分枝鎖で、一塩基性または二塩基性のアルキルエステル（ジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、2-エチルヘキシルパルミテート、またはCrodamol CAPとして公知の分枝鎖エステルのブレンドなど）を使用することができ、最後の3つが好ましいエステルである。これらを、必要な性質に応じて、単独または組み合わせで使用することができる。あるいは、高融点の液体（白色ソフトパラフィンおよび/または流動パラフィンまたは他の鉱物油など）を使用する。

30

40

【0357】

本発明の薬学的処方物は、1種または1種より多い薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤および任意選択的な他の治療薬と共に1種または1種より多い本発明の化合物を含む。有効成分を含む薬学的処方物は、意図する投与方法に適切な任意の形態であり得る。経口で使用する場合、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水懸濁液または油懸濁液、分散性の粉末または顆粒、乳濁液、硬性カプセルまたは軟カプセル、シロップ、またはエリキシルを調製することができる。経口使用を意図する組成物を、薬学的組成物の製造分野で公知の任意の方法にしたがって調製することができ、かかる組成物は、美味な調製物を得るための1種または1種より多い剤（甘味剤、香味物質、着色剤、および防腐剤が含まれる）を含むことができる。錠剤の製造に適切な非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤と混

50

合した有効成分を含む錠剤が受容され得る。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトースー水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（トウモロコシデンプンまたはアルギン酸など）；結合剤（セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチン、またはアカシアなど）；および潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクなど）であり得る。錠剤を、コーティングしなくても、公知の技術（胃腸管内での崩壊および吸着を遅延させ、それにより、長期間にわたって持続的に作用させるためのマイクロカプセル化が含まれる）によってコーティングしてもよい。例えば、時間遅延材料（モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのみまたはワックス含有物など）を使用することができる。

10

【0358】

経口用処方物はまた、有効成分を不活性固体希釈剤（例えば、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合した硬ゼラチンカプセルまたは有効成分を水または油媒体（ピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油など）と混合した軟ゼラチンカプセルとして提供し得る。

【0359】

本発明の水懸濁液は、水性懸濁液の製造に適切な賦形剤と混合した活性材料を含む。かかる賦形剤には、懸濁剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアカシアゴムなど）、および分散剤または湿潤剤（天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキルオキシドの脂肪酸との縮合物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドの脂肪酸およびヘキソール無水物由来の部分エステルとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）など）が含まれる。水性懸濁液はまた、1種または1種より多い防腐剤（エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシ-ベンゾエートなど）、1種または1種より多い着色剤、1種または1種より多い香味物質、および1種または1種より多い甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）を含むことができる。

20

【0360】

植物油（ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、またはココナッツ油など）中または鉱物油（流動パラフィンなど）中の有効成分の懸濁によって油懸濁液に製剤化することができる。経口懸濁液は、増粘剤（蜜蝋、固形パラフィン、またはセチルアルコールなど）を含むことができる。美味な経口用調製物を得るために、甘味剤（上記の甘味剤など）および香味物質を添加することができる。これらの組成物を、抗酸化剤（アスコルビン酸など）の添加によって保存することができる。

30

【0361】

水添加による水性懸濁液の調製に適切な本発明の分散性の粉末および顆粒により、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および1種または1種より多い防腐剤と混合した有効成分が得られる。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上記開示によって例示されている。さらなる賦形剤（例えば、甘味料、香味料および着色剤）も存在することができる。

40

【0362】

本発明の薬学的組成物はまた、水中油型乳濁液の形態であり得る。油相は、植物油（オリーブ油またはラッカセイ油など）、鉱物油（流動パラフィンなど）、またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤には、天然に存在するゴム（アカシアゴムおよびトラガカントゴムなど）、天然に存在するホスファチド（ダイズレシチンなど）、脂肪酸およびヘキソール無水物由来のエステルまたは部分エステル（ソルビタンモノオレエートなど）、およびこれらの部分エステルのエチレンオキシドとの縮合物（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなど）が含まれる。乳濁液はまた、甘味料および香味物質を含むことができる。シロップおよびエリキシルを、甘味剤（グリセロール、ソルビトール、またはスクロースなど）を使用して製剤化することができる。かかる処方物はまた、粘滑剤、

50

保存剤、香味物質、または着色剤を含むことができる。

【0363】

本発明の薬学的組成物は、無菌注射用調製物（無菌注射用の水性または油性懸濁液など）の形態であり得る。この懸濁液を、上記の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して公知の技術にしたがって製剤化することができる。無菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口で受容可能な希釈剤または溶媒（1, 3-ブタン-ジオール溶液など）の無菌注射用溶液または懸濁液であり得るか、凍結乾燥粉末として調製することができる。そのうちで、使用することができる受容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌固定油を、慣習的に溶媒または懸濁媒質として使用することができる。この目的で、任意のブランドの固定油を使用することができる（合成モノ-またはジグリセリドが含まれる）。さらに、脂肪酸（オレイン酸など）を、同様に、注射剤の調製で使用することができる。

10

【0364】

単一投薬形態を得るためにキャリア材料と組み合わせることができる有効成分の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与を意図する時間放出処方物は、全組成物の約5～約95%（重量：重量）で変化する適切な且つ都合の良い量のキャリア材料を配合したおよそ1～1000mgの活性材料を含むことができる。投与量が容易に測定可能なように薬学的組成物を調製することができる。例えば、静脈内注入を意図する水溶液は、約30mL/時間の速度で適切な体積の注入ができる溶液1ミリリットルあたり約3～500μgの有効成分を含むことができる。

20

【0365】

眼への投与に適切な処方物には、有効成分を適切なキャリア（特に、有効成分のための水性溶媒）に溶解または懸濁した点眼薬が含まれる。有効成分は、好ましくは、かかる処方物中に0.5～20%、有利には0.5～10%、特に約1.5%w/wの濃度で存在する。

【0366】

口腔中への局所投与に適切な処方物には、風味付けした基剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に有効成分を含むロゼンジ；不活性基剤（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなど）中に有効成分を含む香剤；および適切な液体キャリア中に有効成分を含む含嗽剤が含まれる。

30

【0367】

直腸投与用処方物は、例えば、カカオバターまたはサリチレートを含む適切な基剤を有する坐剤として提供することができる。

【0368】

肺内投与または鼻腔投与に適切な処方物の粒径は、例えば、0.1～500ミクロンの範囲（ミクロン単位で0.1ミクロンと500ミクロンとの間の範囲（0.5、1、30ミクロン、35ミクロンなど）の粒径が含まれる）であり、処方物は、鼻道を介した迅速な吸入または肺胞嚢に到達させるための口腔を介した吸入によって投与される。適切な処方物には、有効成分の水溶液または油性溶液が含まれる。エアロゾルまたは乾燥粉末の投与に適切な処方物を、従来の方法にしたがって調製することができ、他の治療薬と共に送達させることができる。

40

【0369】

腔投与に適切な処方物を、有効成分に加えて当該分野で適切であることが公知のキャリアなどを含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡、または噴霧処方物として提供することができる。

【0370】

非経口投与に適切な処方物には、処方物を、意図するレシピエントの血液と等張にする抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および溶質を含むことができる水性および非水性の無菌注射液ならびに懸濁剤および増粘剤を含むことができる水性および非水性の無菌懸濁液が含まれる。

50

【0371】

処方物は、単位用量または複数回用量の容器（例えば、密封されたアンプルおよびバイアル）中に存在し、使用直前の無菌液体キャリア（例えば、注射用蒸留水）の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件下で保存することができる。即時注射用の溶液および懸濁液を、前述の種類の無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製する。好ましい単位投薬処方物は、有効成分の本明細書中に引用した一日量、単位一日量未満、またはその適切な画分を含む処方物である。

【0372】

特に上記の成分に加えて、本発明の処方物が問題の処方物型を考慮して当該分野の従来の他の剤を含むことができる（例えば、経口投与に適切な処方物が香味物質を含むことができる）と理解すべきである。

10

【0373】

本発明は、さらに、獣医学的キャリアと共に少なくとも1つの上記定義の有効成分を含む獣医学的組成物を提供する。

【0374】

獣医学的キャリアは、組成物の投与に有用な材料であり、そうでなければ、獣医学分野で不活性または受容され得、有効成分に適合する固体、液体、または気体の材料であり得る。これらの獣医学的組成物を、経口、非経口、または任意の他の所望の経路によって投与することができる。

20

【0375】

本発明の化合物を、投与頻度を減少させるか、有効成分の薬物動態学的プロファイルまたは毒性プロファイルを改善するために有効成分が制御放出されるように製剤化することもできる。したがって、本発明はまた、徐放または制御放出用に製剤化した1種または1種より多い本発明の化合物を含む組成物を提供する。

【0376】

有効成分の有効用量は、処置される容態の性質、毒性、化合物が予防的に（低用量で）使用されるかどうか、送達方法に少なくとも依存し、薬学的処方物は、従来の用量漸増研究を使用して臨床医によって決定されるであろう。

【0377】

投与経路

30

1種または1種より多い本発明の化合物（本明細書中で有効成分という）を、処置すべき容態に適切な任意の経路によって投与する。適切な経路には、経口、直腸、鼻、局所（口内および舌下が含まれる）、腔、および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内、および硬膜外が含まれる）などが含まれる。好ましい経路が、例えば、レシピエントの容態に応じて変化し得ると認識されるであろう。本発明の化合物の利点は、経口で生物学的に利用可能であり、経口投与することができるという点である。

【0378】

本発明の化合物の抗ウイルス性を、下記の試験Aを使用して決定することができる。

【0379】

試験A：MT4細胞における抗ウイルスアッセイ

40

抗ウイルスアッセイのために、10%のFBSを含む培養培地中で3倍に連続希釈した化合物の、1×試験濃度のもの40μLを、384ウェルプレートの各ウェルに（10種の濃度で）四連で添加した。次に、MT-4細胞を、0.003のm.o.iでHIV-IIBと1時間混合し、その後、35μLのウイルス/細胞混合物（2000細胞）を、40μLの希釈化合物を含む各ウェルに即座に添加した。次いで、これらのプレートを37°Cで5日間インキュベートした。5日間のインキュベーション後、25μLの2倍に希釈したCell Titer - Glo™ 試薬（カタログ番号G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI）を、MT-4細胞を含む各ウェルに添加した。室温で10分間インキュベートすることによって細胞溶解を行い、次いで、化学発光を読み取った。EC50値を、発光シグナル（HIV-1複製の尺度

50

)の50%の低下を引き起こす化合物濃度として定義した。2 μ Mの薬物濃度での用量応答曲線から計算した、ウイルスにより誘導される細胞殺傷の阻害の百分率を、以下の表に示す。

【0380】

試験B：細胞傷害性アッセイ

化合物の細胞傷害性および対応するCC50値を、感染していない細胞を使用したこと以外は抗ウイルスアッセイ(試験A)に記載されるプロトコルと同じプロトコルを使用して、決定した。

【0381】

以下の表に示されるように、本発明の化合物は、抗ウイルス活性を示す。従って、本発明の化合物は、HIVウイルス感染を処置するため、AIDSを処置するため、またはAIDSもしくはARCの症状の発症を遅延させるために、有用であり得る。CC50についての対応する値、および2 μ Mの薬物濃度の存在下でのウイルスにより誘導される細胞殺傷の阻害の百分率を、以下に示す。

10

【0382】

【化137-1】

化合物	2 μ Mでの阻害の%	CC50 (nM)
1D	17	30766
2	29	14001
3	40	21900
4	69	10299
5	76	32736
6	45	11424
7	18	17620
8	20	15707
9E	0	35914
10	0	12973
11	0	35671
12	0	8978
13G	97	25557
14	76	25450
15	0	28235
16	0	14004
17	70	13779
18	0	14595
19	25	14241
20	84	48268
21	28	15531
22	0	45696

20

30

【0383】

【化 1 3 7 - 2】

23	0	13820
24	39	24822
25	71	11920
26	70	24504
27	72	11952
28	93	25972
29	36	13232
30	76	11932
31	34	8633
32	94	19310
33	75	9750
34E	0	27812
35G	49	22398
36F	15	7201
36G	0	6931
37	84	34204
38D	3	42570
38E	86	28602
39	99	>47993
40	99	>48902
41	97	>53000
42	96	>53000
43	28	>53000
44	96	>52456
45	32	>53000
46	87	>53000
47	59	>53000
48	74	>53000
49	0	562
50D	106	16937
51	52	>53000
52	92	13348
53	33	28268
54G	111	10343
55F	101	21646
56B	4	18889
57B	98	13318
58D	14	9996
59E	75	45084
60H	97	23982
61F	74	17882
62	80	9984
63	22	14800
64	88	21071
65	33	11125
66	-2	16799
67	0	6458
68B	28	>53192
69	84	6687
70	56	51249
71	64	>53192
72	56	16153

10

20

30

40

【 0 3 8 4 】

【化 1 3 7 - 3】

73	15	9794
74D	4	8470
75	17	10749
76	20	11515
77	65	12434
78	11	7890
79F	19	>50627
80	0	>53192
81D	75	16742
82	114	19283
83	92	25486
84	18	9046
85	9	43043
86	97	21450
87	101	21647
88E	44	>53192
89	73	10675
90F	13	34585
91B	17	22046
92	0	10286
93B	0	8141
94	3	42048
95C	14	14620
96	104	9625
97	27	33870
98	13	17954
99	0	>53192
100	56	7828
101	29	12626
102D	50	21484
103	0	5170
104	32	15722
105	99	9084
107E	30	42789
108	13	>53000
109	50	9085
110	6	7611
111	41	9946
112B	28	>53192
113	78	22275
114	32	>53192
116	72	>53192
117	89	8256
118	108	35951
119	48	>53192
120	73	13828
121	68	9103
122G	101	19919
123E	84	>53192
124C	77	20162
125	0	>53000
126	7	>53000

10

20

30

40

【 0 3 8 5 】

【化 1 3 7 - 4】

127C	97	31894
128	7	23549
129	0	10152
130D	39	15764
131C	47	10412
132	7	22253
133	1	>53000
134	98	25170
135	53	21069
136D	88	27842
137	1	21734
138	30	24507
139	8	13954
140	0	>53000
141G	4	21761
142C	23	>53192
143	10	19885
144	89	>53000
145	0	22394
146	66	20592
147	10	>53192
148	11	12278
149	2	>53192
150	15	18420
151E	11	20301
152D	81	28392
153	10	17285
154	90	36786
155	97	36975
156	30	39244
157	10	38312
158	0	8496
159	84	19108
160	45	29334
161	0	9307
162E	37	>53192
163C	105	27367
164	2	29860
165	0	52527
166	0	6358
167	0	>53000
168B	21	11089
169E	94	19777
170C	22	>53192
171	4	11916
172D	104	22084
173	94	25452
174	71	20003
175	1	>53000
176C	59	46532
177	0	51738
178	0	>53000

10

20

30

40

【 0 3 8 6 】

【化 1 3 7 - 5】

179C	52	22309
180	93	>50359
181E	99	27266
182	8	50969
183	0	35204
184	5	43151
185C	94	26547
186	80	16844
187	31	18854
188	0	>53000
189D	48	23338
190E	0	25337
191	19	>50905
192	2	47551
193	2	>53192
194	11	>53192
195	85	23013
196	2	29560
197	0	>53192
198	112	45902
199E	18	9517
200B	0	>53192
201	8	>53192
202	1	>53192
203D	0	>53192
204	1	>53192
205	12	13110
206	54	20028
207C	16	13158
208D	2	>53192
209	51	>53192
210	0	>53192
211C	83	36086
212	69	>53192
213C	14	15905
214	8	22180
215	80	19235
216	86	18650
217	92	29562
218	0	>53192
219	1	>53192
220B	70	39195
221	1	40533
222B	21	25598
223	76	41755
224	17	20360
225	15	23007
226C	0	>53000
227	1	14284
228B	51	23388
229	95	18604
230	66	13981

10

20

30

40

【 0 3 8 7 】

【化 1 3 7 - 6】

231	79	43226
232	61	18655
233B	5	32173
234	73	15892
235	12	>53192
236D	15	25638
237	1	38182
238E	12	16978
239	18	19379
240C	0	34872
241D	78	25386
242D	97	25477
243	33	>53192
244B	0	16370
245F	71	30316
246	1	47945
247	39	26251
248	88	26502
249	100	23353
250	19	18457
251	1	>53192
252	18	19227
253	27	>53192
254	91	16562
255	1	>53192
256	15	>53192
257	7	>53192
258	8	>53192
259	2	47617
260	54	28136
261	6	21226
262G	109	>51193
263	17	>53192
264	24	>53192
265	74	>53192
266C	0	51915
267	5	>52894
268	27	27745
269	8	>53192
270C	1	>53192
271B	15	11411
272F	92	14257
273	10	29555
274	0	11007
275	53	16906
276	29	16948
277B	96	19304
278	121	8534
279G	82	9300
280	0	4177
281C	5	28296
282	0	>53192

10

20

30

40

【 0 3 8 8 】

【化 1 3 7 - 7】

283C	65	24368
284	50	16234
285G	58	48534
286	0	25178
287E	98	15976
288	108	16448
289	2	26418
290	4	11503
291	86	16519
292	1	>53192
293	44	11190
294	114	20456
295B	99	>53192
296	96	10826
297	14	23313
298C	61	>53000
299D	100	19498
300	0	>53192
301B	0	5652
302	0	16805
303	14	35540
304C	94	1699
305	0	>53192
306C	10	41624
307	99	26681
308	102	39781
309	9	12000
310C	97	>53000
311B	97	14846
312	2	>53192
313	14	>53192
314	3	23595
315	0	47185
316	100	21369
317	41	>47618
318	27	>53192
319	70	>52484
320	110	12474
321	30	29687
322	10	37130
323	0	>53192
324	31	>53192
325	86	46137
326	27	>53192
327	94	>53192
328	0	10002
329	99	14697
330	3	29347
331B	99	43107
332B	2	39967
333	2	>53192
334	63	26549

10

20

30

40

【 0 3 8 9 】

【化 1 3 7 - 8】

335	3	51148
336	0	>53192
337	20	27878
338C	35	>53000
339B	53	19437
340B	32	32752
341	13	26585
342C	119	13655
343	62	15548
344	93	17232
345	21	12409
346D	1	39020
347	1	19378
348	103	14152
349B	94	40798
350	10	28062
351	95	8601
352	16	32910
353B	110	12655
354	82	>53000
355	1	9465
356	76	20617
357	0	8824
358	20	47446
359	2	25272
360E	55	13132
361	8	>53192
362	23	>53000
363	2	21873
364	38	3757
365	86	12470
366	6	>53192
367	20	13404
368	2	47287
369	5	>53000
370	33	22663
371	83	7589
372	0	24037
373	0	8142
374	5	>53192
375	98	15176
376	2	29126
377	22	18646
378	5	17140
379	112	9237
380	97	18292
381	1	24923
382	85	>39934
383	32	15504
384	97	>53192
385	40	>53192
386	114	11949

10

20

30

40

【 0 3 9 0 】

【化 1 3 7 - 9】

387	61	21235
388	54	>53192
389B	2	>53192
390	99	21565
391	60	44809
392	105	19144
393	54	26117
394	14	30759
395	41	11615
396	39	9999
397	26	>53192
398	2	9831
399	31	12770
400	45	23303
401C	87	9717
402	92	24761
403	112	10455
404	0	44624
405	11	21128
406	27	11432
407	102	11978
408	88	12745
409	0	>53192
410	103	13729
411	53	8978
412	80	11140
413	61	14499
414	39	23433
415	39	38002
416	0	10281
417	8	12778
418	19	>53192
419	42	27120
420	110	18698
421	70	10198
422	0	6763
423	14	8455
424	78	14163
425	85	15596
426	19	>53000
427	0	32797
428	94	23043
429	57	41551
430	31	26293
431	7	6387
432	90	7993
433	16	20821
434	20	12326
435	7	13856
436	20	11275
437	3	>53192
438	81	12103

10

20

30

40

【 0 3 9 1 】

【化 1 3 7 - 1 0】

439	-2	21696
440	82	21699
441	35	8649
442	79	8876
443I	82	16399
444	23	15522
445	114	10720
446	79	>53192
447	0	12969
448	103	>53192
449	94	21114
450	33	19264
451B	1	37054
452C	4	9069
453	3	>53192
454	1	11111
455	4	>53192
456	0	>53192
457	64	>53192
458	90	15703
459	28	14198
460	0	8970
461	25	32036
462J	2	17992
463	11	14737
464	119	>53192
465B	3	>53192
466	115	>53192
467	103	>53192
468D	14	>53000
469	17	>53192
470	68	20769
471	62	>53192
473	18	14644
474	17	9979
475	23	20371
476	30	53182
477	0	21395
478E	0	21514
479	2	26449
480	93	27787
481	53	22927
482C	2	51352
483D	19	26191
484	25	27390
485	43	22202
486	76	7076
487C	10	9712
488	8	12411
489D	97	20784
490D	87	38047
491F	18	7849

10

20

30

40

【 0 3 9 2 】

【化 1 3 7 - 1 1】

492B	2	>53192
493	48	33923
494	17	10354
495	85	15531
496B	17	18411
497	67	27052
498F	60	13214
499	22	>53000
500	59	24349
501	11	39631
502F	50	3054
503	3	40356
504E	142	12820
505	28	>47368
506	32	>53000
507B	22	>45266
508D	96	5132
509	48	24601
510	3	35940
511C	17	11777
512C	60	19883
513	63	10682
514	3	>46077
515	0	9461
517E	87	19079
518	11	10548
519	65	20324
520	30	>53192
521	0	>53192
522	4	47889
523	24	48801
524D	78	8533
525	83	>53192
526	50	10031
527E	66	10638
528	0	>53192
529	53	13001
530E	55	15251
531	98	7401
532	9	12162
533E	142	19292
534	29	9824
535G	9	25309
536I	12	8605
537	2	>53192
538	14	23328
539	10	20785
540E	-4	>53192
541	37	8152
542	1	33639
543	4	43954
544	75	>53192

10

20

30

40

【 0 3 9 3 】

【化 1 3 7 - 1 2】

545	37	15894
546C	15	16774
547	45	13332
548D	54	10129
549	38	10166
550	1	16979
551	0	>53192
552	8	11041
553	11	23837
554	63	48909
555C	14	25510
556	83	47803
557	73	7859
558B	3	>53192
559D	96	23060
560	112	>53000
561B	8	29040
562	42	17783
563	62	27019
564	100	10281
565	0	37625
566	3	23700
567	11	15782
568	42	11417
569	11	>53000
570	5	>53192
571	2	34848
572B	11	36737
573	18	30054
574D	24	52462
575B	14	17450
576B	2	>53192
577	20	>53192
578	15	>53192
579D	18	>53192
580F	95	32553
581D	6	10563
582	5	14430
583	28	23239
584	93	7251
585	58	13736
586	1	>53192
587C	93	22970
588	2	21529
589	106	17933
590	13	38595
591	15	14237
592	8	>53192
593	52	>53000
594B	12	13423
595	99	12699
596	96	10945

10

20

30

40

【 0 3 9 4】

【化 1 3 7 - 1 3】

597	89	8650
598	3	>53192
599	2	31550
600	9	>53192
601	22	41944

認められた特定の薬理的応答は、選択された特定の活性化合物または本発明の薬学的キャリアが存在するかどうか、ならびに使用した処方物の型および投与様式に従うか応じて変化し得る。かかる結果の予想される変動または相違は、本発明の実施にしたがって意図される。

10

【0395】

本発明は、種々の特定および好ましい実施形態および技術を参照して記載している。しかし、本発明の精神および範囲内でありながら多数の変更形態および修正形態を得ることができることと理解すべきである。

【0396】

本発明は、ここに、以下の非限定的な実施例によって説明されるであろう。本明細書中に提供した実施例は、本発明の化合物（すなわち、式 I の化合物）の合成および本発明の化合物の調製のために使用した中間体を記載している。

20

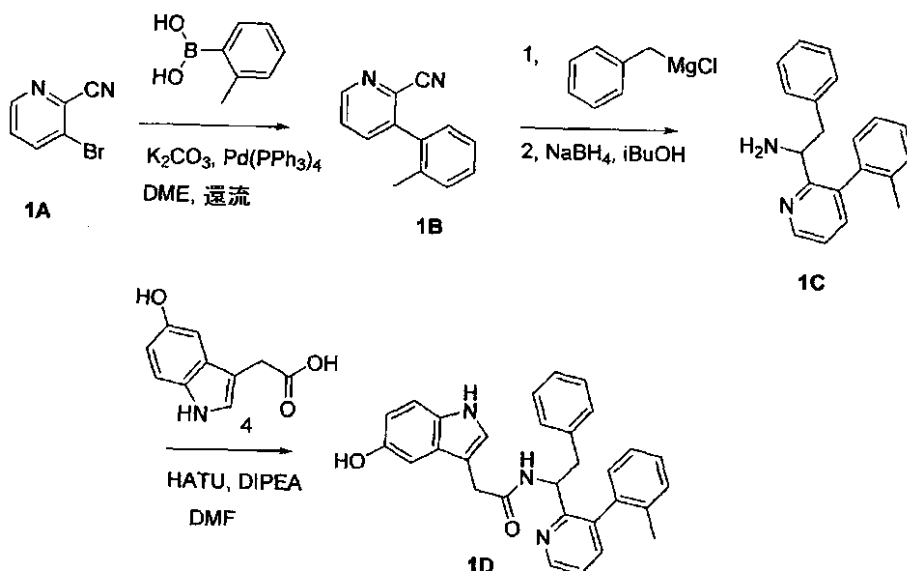
【実施例】

【0397】

(実施例 1)

【0398】

【化 1 3 8】



30

40

3 - o - トリルピコリノニトリル (1 B) の合成 :

3 - プロモピコリノニトリル (1.0 g, 5.46 mmol)、炭酸カリウム (27 ml, 水中 0.4 M)、o - トリルボロン酸 (1 A, 0.74 g, 5.46 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (310 mg, 0.27 mmol) の、DME (40 ml) 中の懸濁物を 20 分間脱気した。次いで、この混合物を加熱還流した。2 時間後、この反応物をセライトで濾過し、そしてその濾液を EtOAc (30 ml) で 2 回抽出した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をフラッシュカラム (R_f: 0.3 EtOAc / ヘキサン = 20%) に

50

より精製した。その収率は94%であった。MS (m/z) 195 [$M+H$]⁺。

【0399】

2-フェニル-1-(3-*o*-トリルピリジン-2-イル)エタンアミン(1C)の合成:

氷浴によって冷却した、3-*o*-トリルピコリノニトリル(0.5g, 2.56mmol)のトルエン中の溶液に、ベンジルマグネシウムクロリド(THF中2M)(3.0ml, 6.0mmol)を滴下により添加した。30分後、この反応物を室温まで温め、そして攪拌を1時間続けた。次いで、この反応物を0℃まで冷却し、そして2-ブタノール(10ml)を添加した。次いで、NaBH₄(187mg, 4.93mmol)をこの溶液に添加し、そしてこの反応物を一晩攪拌した(ゆっくりと室温まで温めた)。この反応をMeOH(3ml)でクエンチし、そしてEtOAc(2×30ml)で抽出した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をフラッシュカラムにより精製した。その収率は(180mg, 0.62mmol)24.2%であった。MS (m/z) 289 [$M+H$]⁺。

10

【0400】

2-(6-ヒドロキシ-1*H*-インドール-3-イル)-N-(2-フェニル-1-(3-*o*-トリルピリジン-2-イル)エチル)アセトアミド(1D)の合成:

HATU(40mg, 0.105mmol)を、2-(5-ヒドロキシ-1*H*-インドール-3-イル)酢酸(19.2mg, 0.1mmol)およびDIPEA(0.02ml, 0.12mmol)のDMF(0.3ml)中の溶液に添加した。10分後、0.2mlのDMF中の2-フェニル-1-(3-*o*-トリルピリジン-2-イル)エタンアミン(29mg, 0.1mmol)をこの反応物に添加した。この反応物を2時間攪拌した。このDMF溶液を濾過し、そしてRP HPLCにより精製して、所望の生成物を得た。その収量は24mgであった。この生成物は、回轉異性体の混合物である。その比は3:2である。主要な回轉異性体のNMRを報告する。

20

【0401】

【化138A】

¹H NMR (*d*-DMSO, 400

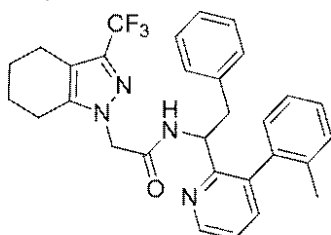
MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.6-8.62 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34-7.4 (m, 1H), 7.2-7.31 (m, 2H), 7.0-7.18 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.0-6.64 (m, 2H), 6.5-6.58 (m, 2H), 4.75 (q, 1H), 3.3-3.41 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 1.92 (s, 3H); MS (m/z) 462 [$M+H$]⁺。

30

(実施例2)

【0402】

【化139】



2

40

【0403】

N-(2-フェニル-1-(3-(*o*-トリル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-インダゾール-1-イル)アセトアミド(2)の合成:

表題化合物を、実施例1の化合物1Dの合成について提示された方法に従って、2-(

50

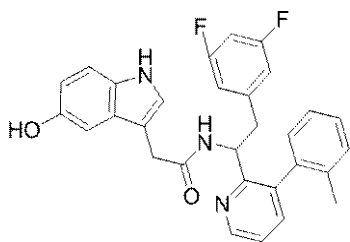
3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m/z) 519 [M + H]⁺。

【0404】

(実施例 3)

【0405】

【化140】



3

10

【0406】

N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - o - トリルピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (3) の合成:

表題化合物を、実施例 1 の化合物 1 D の合成について提示された方法に従って、(3, 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドをベンジルマグネシウムクロリドの代わりに用いて調製した。MS (m/z) 498 [M + H]⁺。

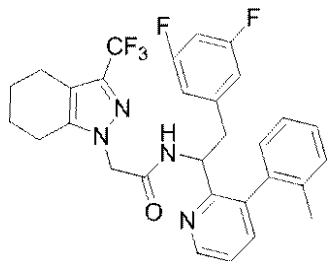
20

【0407】

(実施例 4)

【0408】

【化141】



4

30

【0409】

N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - o - トリルピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (4) の合成:

表題化合物を、実施例 1 の化合物 1 D の合成について提示された方法に従って、(3, 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドをベンジルマグネシウムクロリドの代わりに用い、そして 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m/z) 555 [M + H]⁺。

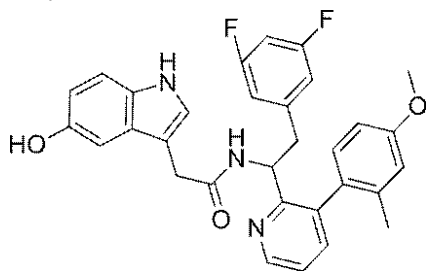
40

【0410】

(実施例 5)

【0411】

【化 1 4 2】



5

10

【 0 4 1 2】

N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (5) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 の化合物 1 D の合成について提示された方法に従って、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルボロン酸を o - トリルボロン酸の代わりに用い、そして (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドをベンジルマグネシウムクロリドの代わりに用いて調製して、得た。MS (m / z) 5 2 8 [M + H] ⁺。

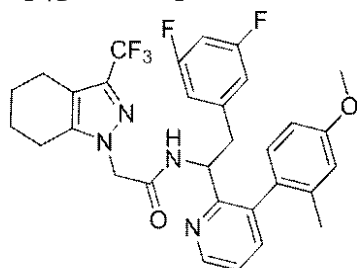
【 0 4 1 3】

(実施例 6)

20

【 0 4 1 4】

【化 1 4 3】



6

30

【 0 4 1 5】

N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (6) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 の化合物 1 D の合成について提示された方法に従って、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルボロン酸を o - トリルボロン酸の代わりに用い、(3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドをベンジルマグネシウムクロリドの代わりに用い、そして 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 8 5 [M + H] ⁺。

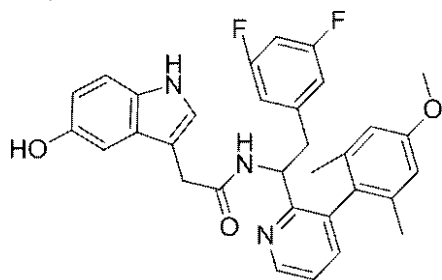
40

【 0 4 1 6】

(実施例 7)

【 0 4 1 7】

【化 1 4 4】



7

10

【0 4 1 8】

N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (7) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 の化合物 1 D の合成について提示された方法に従って、4 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニルボロン酸を o - トリルボロン酸の代わりに用い、そして (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドをベンジルマグネシウムクロリドの代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 4 2 [M + H] ⁺。

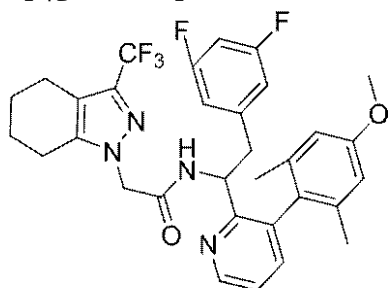
【0 4 1 9】

(実施例 8)

20

【0 4 2 0】

【化 1 4 5】



8

30

【0 4 2 1】

N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (8) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 の化合物 1 D の合成について提示された方法に従って、4 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニルボロン酸を o - トリルボロン酸の代わりに用い、(3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドをベンジルマグネシウムクロリドの代わりに用い、そして 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 9 9 [M + H] ⁺。

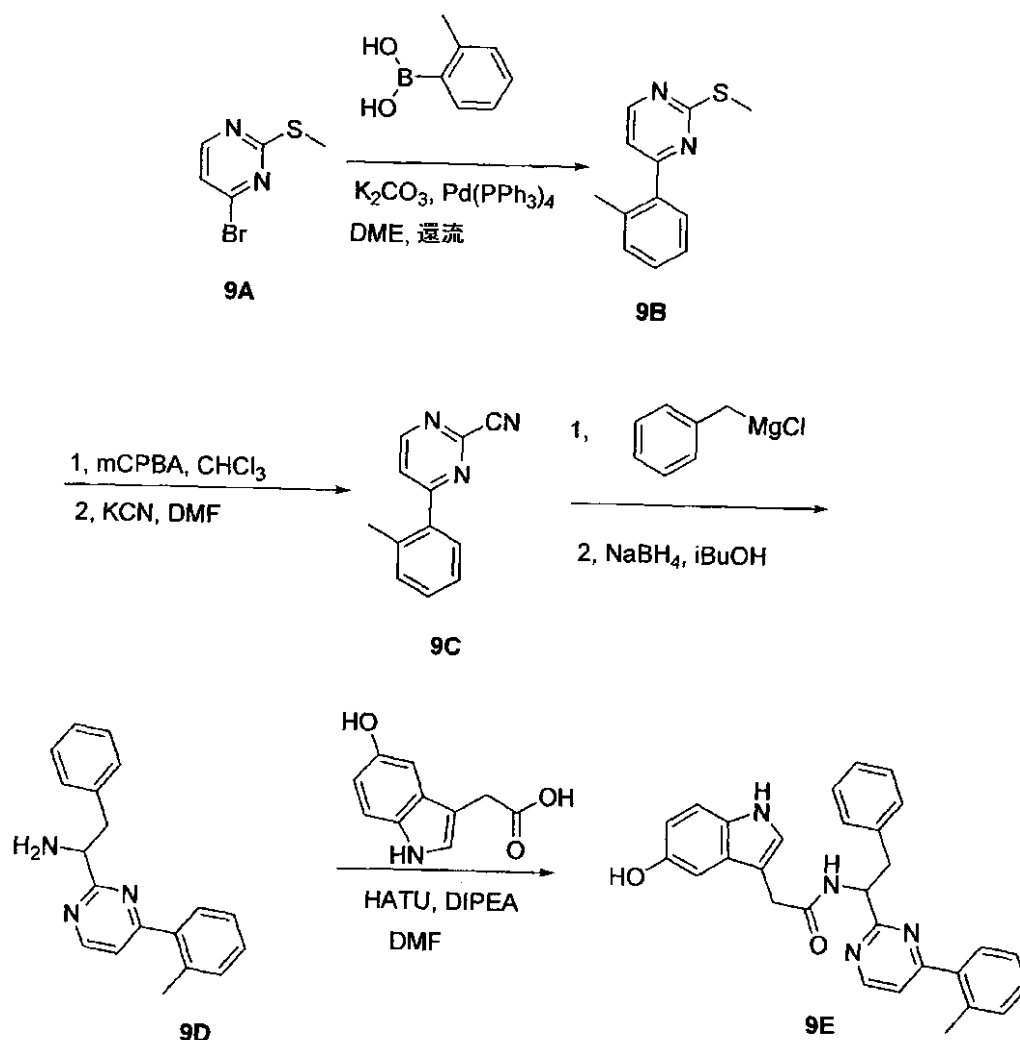
40

【0 4 2 2】

(実施例 9)

【0 4 2 3】

【化 1 4 6】



10

20

30

40

50

2 - (メチルチオ) - 4 - o - トリルピリミジン (9B) の合成 :

4 - ブロモ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (9A, 1.18 g, 7.35 mmol)、炭酸カリウム (37 ml, 水中 0.4 M)、o - トリルボロン酸 (1 g, 7.35 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (425 mg, 0.37 mmol) の DME (40 ml) 中の懸濁物を 20 分間脱気した。次いで、これを 2 時間加熱還流した。この反応混合物を冷却し、そしてセライトで濾過した。その濾液を EtOAc (2 × 30 ml) で抽出した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をフラッシュカラム (Rf : 0.3 - 10% EtOAc / ヘキサン) により精製した。その収率は 98% であった。MS (m/z) 217 [M + H]⁺。

【0424】

4 - o - トリルピリミジン - 2 - カルボニトリル (9C) の合成 :

2 - (メチルチオ) - 4 - o - トリルピリミジン (1.55 g, 7.2 mmol) の DCM (10 ml) 中の溶液に、mCPBA (77%、Aldrich 製) (1.25 g, 5.6 mmol) を添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで DCM (50 ml) で希釈し、そして NaHCO₃ (aq) (2 × 50 ml) で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を高真空下で乾燥させ、次いで DMF に再溶解させた。KCN (s) (936 mg, 14.4 mmol) をこの溶液に添加し、そしてこの反応物を一晩攪拌した。この反応物を EtOAc (100 ml) で希釈し、そして NaHCO₃ (aq) (2 × 50 ml) で洗浄した。その有機層を N

a₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をフラッシュカラム (Rf: 0.3 EtOAc/ヘキサン = 15%) により精製した。その収量は (690 mg, 3.53 mmol) であった。2工程について49%であった。MS (m/z) 196 [M+H]⁺。

【0425】

2-フェニル-1-(4-*o*-トリルピリミジン-2-イル)エタンアミン(9D)の合成:

ベンジルマグネシウムクロリド (THF中2M) (2.11 ml, 4.22 mmol) を、4-*o*-トリルピリミジン-2-カルボニトリル (9C, 690 mg, 3.52 mmol) のトルエン (10 ml) 中の溶液に0 で滴下により添加した。30分後、この反応物を室温まで温め、そして1時間撹拌した。次いで、この反応物を0 まで冷却し、そして2-ブタノール (10 ml) を添加し、その後、NaBH₄ (s) (187 mg, 4.93 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応をMeOH (3 ml) でクエンチし、そしてEtOAc (2×30 ml) で抽出した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をフラッシュカラム (Rf: 0.4 10% MeOH/DCM) により精製した。その収量は380であった。MS (m/z) 290 [M+H]⁺。

【0426】

2-(5-ヒドロキシ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-フェニル-1-(4-*o*-トリルピリミジン-2-イル)エチル)アセトアミド(9E)の合成:

HATU (40 mg, 0.105 mmol) を、2-(5-ヒドロキシ-1*H*-インドール-3-イル)酢酸 (19.2 mg, 0.1 mmol) およびDIEPA (0.02 ml, 0.12 mmol) のDMF (0.3 ml) 中の溶液に添加した。10分後、0.2 mlのDMF中の2-フェニル-1-(4-*o*-トリルピリミジン-2-イル)エタンアミン (29 mg, 0.1 mmol) をこの反応物に添加した。この反応物を2時間撹拌した。このDMF溶液を濾過し、そしてC18カラムおよび20%のBから85%のBの25分間にわたる勾配 (A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/アセトニトリル) を使用するRP HPLCにより精製して、表題化合物を得た。その収量は30 mgであった。

【0427】

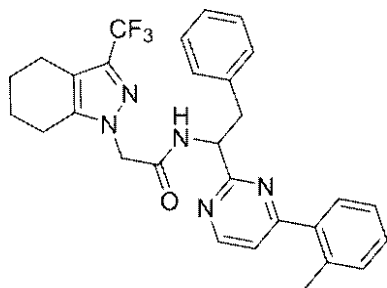
【化146A】

¹H NMR (*d*-DMSO, 400 MHz) δ 10.48 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.22-7.3 (m, 4H), 7.08-7.35 (m, 4H), 6.92-6.98 (m, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.21 (q, 1H), 3.4-3.55 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 1.98 (s, 3H); MS (m/z) 463 [M+H]⁺

(実施例10)

【0428】

【化147】



10

【0429】

10

20

30

40

50

N - (2 - フェニル - 1 - (4 - o - トリルピリミジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (1 0) の合成 :

表題化合物を、実施例 9 の合成において提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 2 0 [M + H] ⁺。

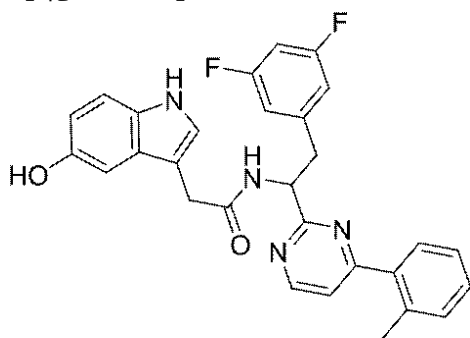
【 0 4 3 0 】

(実施例 1 1)

【 0 4 3 1 】

10

【 化 1 4 8 】



11

20

【 0 4 3 2 】

N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - o - トリルピリミジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (1 1) の合成 :

表題化合物を、実施例 9 の合成において提示された方法に従って、(3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドをベンジルマグネシウムクロリドの代わりに用いて調製した。MS (m / z) 4 9 9 [M + H] ⁺。

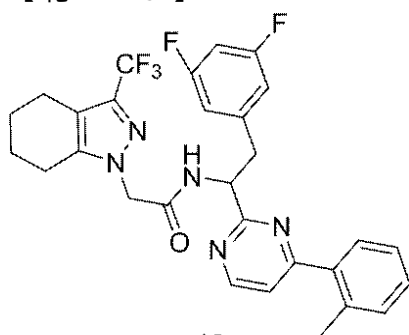
【 0 4 3 3 】

(実施例 1 2)

30

【 0 4 3 4 】

【 化 1 4 9 】



12

40

【 0 4 3 5 】

N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - o - トリルピリミジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (1 2) の合成 :

表題化合物を、実施例 9 の合成において提示された方法に従って、(3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドをベンジルマグネシウムクロリドの代わりに用い、そして 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 5 6 [M + H] ⁺。

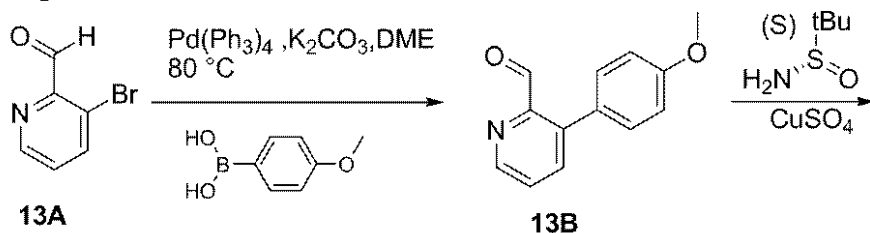
50

【 0 4 3 6 】

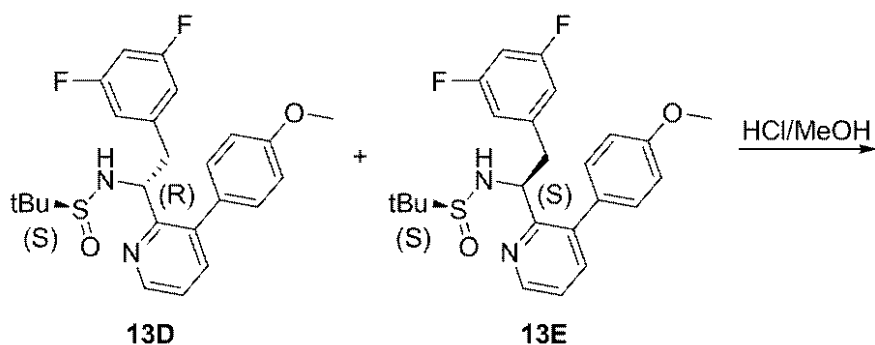
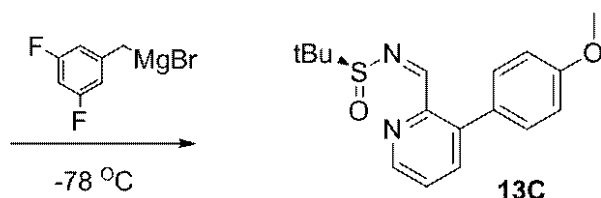
(実 施 例 1 3)

【 0 4 3 7 】

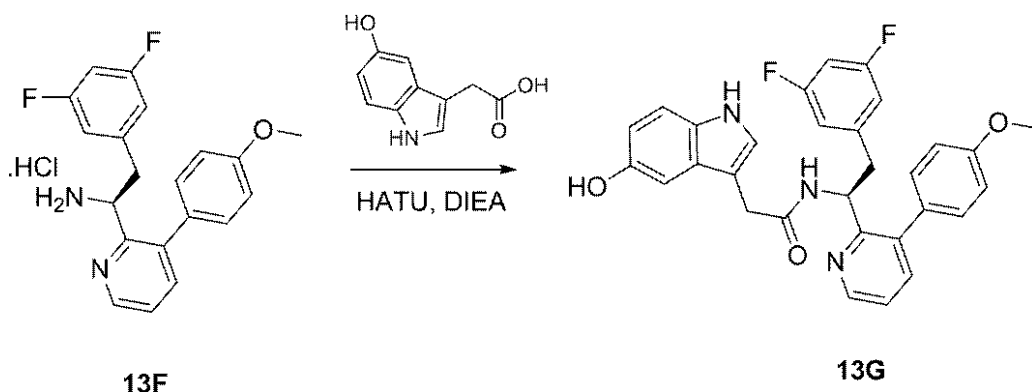
【 化 1 5 0 】



10



20



30

【 0 4 3 8 】

3 - (4 - メ ト キ シ フェ ニ ル) ピ コ リ ン アル デ ヒ ド (1 3 B) の 合 成 :

3 - ブ ロ モ ピ コ リ ン アル デ ヒ ド (1 3 A , 1 . 8 6 g , 1 0 m m o l) 、 炭 酸 カ リ ウ ム (5 0 m l , 水 中 2 M) 、 4 - メ ト キ シ フェ ニ ル ボ ロ ン 酸 (1 . 6 g , 1 0 . 5 m m o l) お よ び テ ト ラ キ ス (ト リ フェ ニ ル ホ ス フ ィ ン) パ ラ ジ ウ ム (5 8 0 m g , 0 . 5 m m o l) の D M E (7 0 m l) 中 の 懸 濁 物 を 3 0 分 間 脱 気 し た 。 こ の 混 合 物 を 2 時 間 加 熱 還 流 し た 。 こ の 反 応 物 を 冷 却 し 、 そ し て セ ラ イ ト で 濾 過 し た 。 そ の 濾 液 を E t O A c (2 × 5 0 m l) で 抽 出 し た 。 そ の 有 機 層 を Na_2SO_4 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 そ し て 濃 縮 し た 。 そ の 粗 製 生 成 物 を フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム (R_f : 0 . 4 - 5 0 % E t O A c / ヘ キ サ ン) に よ り 精 製 し た 。 そ の 収 量 は 2 g で あ っ た 。 M S (m / z) 2 1 4 [M + H] $^+$ 。

40

【 0 4 3 9 】

(S) - N - ((3 - (4 - メ ト キ シ フェ ニ ル) ピ リ ジ ン - 2 - イ ル) メ チ レ ン) - 2 - メ チ ル プ ロ パ ン - 2 - ス ル フ ィ ン ア ミ ド (1 3 C) の 合 成 :

硫 酸 銅 (I I) (無 水 物 2 . 5 2 g , 1 7 . 2 m m o l) を 、 3 - (4 - メ ト キ シ フェ

50

ニル)ピコリンアルデヒド(1.7g, 8.6mmol)および(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.06g, 9.4mmol)のDCM(20ml)中の溶液に添加した。この懸濁物を室温で一晩攪拌した。この反応物を濾過し、そしてDCM(3×20ml)で洗浄した。その濾液を濃縮した。その粗製生成物をフラッシュカラム(Rf:0.6, 60%EtOAc/ヘキサン)により精製した。その収率は(2.4g, 7.7mmol)90%であった。MS(m/z)195[M+H]⁺。

【0440】

(S)-N-((R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(13D)および(S)-N-((S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(13E)の合成:

(3,5-ジフルオロベンジル)マグネシウムブロミド(エーテル中0.25M, 10ml, 2.5mmol)を、(S)-N-((3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(13C, 0.5g, 1.67mmol)のDCM(40ml)中の溶液に-78で滴下により添加した。この反応物を-78で3時間攪拌した。塩化アンモニウム(aq, 10ml)をこの反応物に添加し、そしてこの混合物を室温まで温めた。この混合物をEtOAc(2×30ml)で抽出した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製生成物は、ジアステレオマー13D((S,R)スルフィンアミド中間体)および13E((S,S)スルフィンアミド中間体)の混合物を含んだ。フラッシュクロマトグラフィー(Rf:0.3-50%EtOAc/ヘキサン)により分離した。その収率は(220mg, 30%)であった。MS(m/z)445[M+H]⁺。

【0441】

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(13F):

(S)-N-((S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(13E, 220mg, 0.5mmol)を、2mlのMeOH中1.25MのHCl/1mlのジオキサン中4MのHClの混合物で1時間処理した。その溶媒を減圧中で除去した。さらに精製せずに使用した。MS(m/z)341[M+H]⁺。

【0442】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(13G)の合成:

HATU(40mg, 0.105mmol)を、2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸(19.2mg, 0.1mmol)およびDIPEA(0.04ml, 0.24mmol)のDMF(0.3ml)中の溶液に添加した。10分後、0.2mlのDMF中の(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(34mg, 0.1mmol)を添加した。この反応物を室温で2時間攪拌した。このDMF溶液を濾過し、そしてC18カラムおよび20%のBから85%のBの25分間にわたる勾配(A=0.1%TFA/H₂O, B=0.1%TFA/アセトニトリル)を使用するRP HPLCにより精製して、所望の生成物を得た。その収量は39mgであった。

【0443】

10

20

30

40

【化 1 5 0 A】

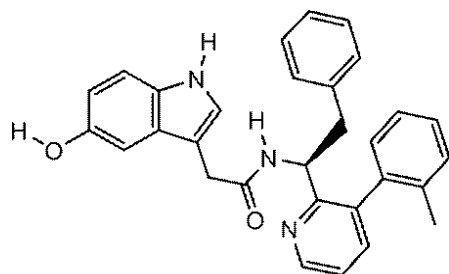
$^1\text{H NMR}$ (*d*-DMSO, 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 3H), 6.8-6.98 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.3-6.4 (m, 2H), 5.21 (q, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 2.9 (d, 2H); MS (*m/z*) 514 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

(実施例 1 4)

【0 4 4 4】

10

【化 1 5 1】



14

20

【0 4 4 5】

(S) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - フェニル - 1 - (3 - o - トリルピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (1 4) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 3 の合成において提示された方法に従って、o - トリルボロン酸を 4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、そしてベンジルマグネシウムクロリドを (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドの代わりに用いて調製した。MS (*m/z*) 462 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

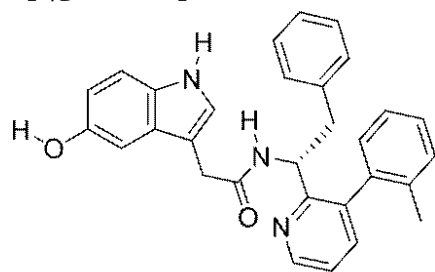
【0 4 4 6】

(実施例 1 5)

【0 4 4 7】

30

【化 1 5 2】



15

40

【0 4 4 8】

(R) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - フェニル - 1 - (3 - o - トリルピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (1 5) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 3 の合成において提示された方法に従って、o - トリルボロン酸を 4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、そしてベンジルマグネシウムクロリドを (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドの代わりに用い、そして (S , R) スルフィアミド中間体を持ち越して調製した。MS (*m/z*) 462 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

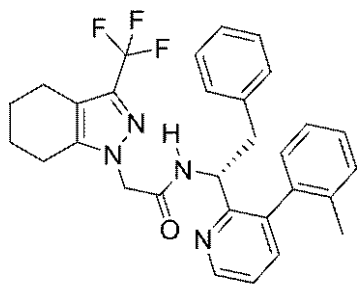
【0 4 4 9】

(実施例 1 6)

50

【0450】

【化153】



16

10

【0451】

(R) - N - (2 - フェニル - 1 - (3 - o - トリルピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (16) の合成 :

表題化合物を、実施例 13 の合成において提示された方法に従って、o - トリルボロン酸を 4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、ベンジルマグネシウムクロリドを (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドの代わりに用い、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用い、そして (S , R) スルフィンアミド中間体を持ち越して調製した。MS (m / z) 519 [M + H] ⁺。

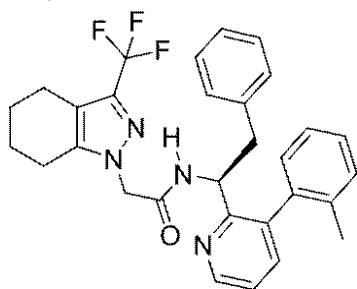
20

【0452】

(実施例 17)

【0453】

【化154】



17

30

【0454】

(S) - N - (2 - フェニル - 1 - (3 - o - トリルピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (17) の合成 :

表題化合物を、実施例 13 の合成において提示された方法に従って、o - トリルボロン酸を 4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、ベンジルマグネシウムクロリドを (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドの代わりに用い、そして 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 519 [M + H] ⁺。

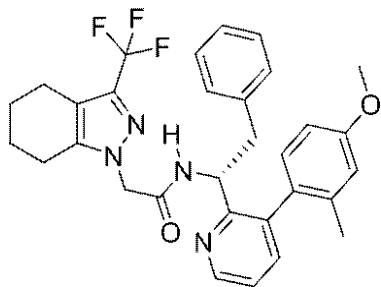
40

【0455】

(実施例 18)

【0456】

【化 1 5 5】



18

10

【0 4 5 7】

(R) - N - (1 - (3 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フェニルエチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (1 8) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 3 の合成において提示された方法に従って、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルボロン酸を 4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、ベンジルマグネシウムクロリドを (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドの代わりに用い、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用い、そして (S , R) スルフィンアミド中間体を持越して調製した。MS (m / z) 5 4 9 [M + H] ⁺。

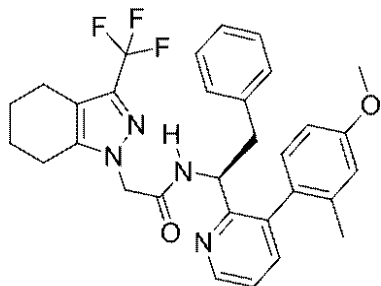
20

【0 4 5 8】

(実施例 1 9)

【0 4 5 9】

【化 1 5 6】



19

30

【0 4 6 0】

(S) - N - (1 - (3 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フェニルエチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (1 9) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 3 の合成において提示された方法に従って、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルボロン酸を 4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、ベンジルマグネシウムクロリドを (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドの代わりに用い、そして 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 4 9 [M + H] ⁺。

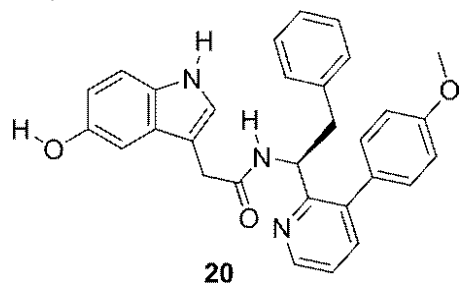
40

【0 4 6 1】

(実施例 2 0)

【0 4 6 2】

【化157】



【0463】

10

(S)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)-N-(1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2-フェニルエチル)アセトアミド(20)の合成:

表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、ベンジルマグネシウムクロリドを(3,5-ジフルオロベンジル)マグネシウムクロリドの代わりに用いて調製した。MS(m/z)478[M+H]⁺。

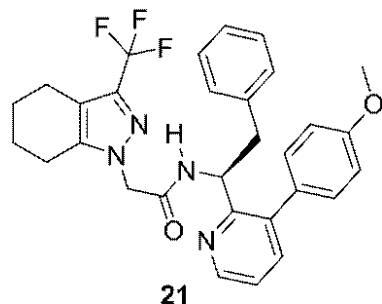
【0464】

(実施例21)

【0465】

20

【化158】



【0466】

30

(S)-N-(1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2-フェニルエチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド(21)の合成:

表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、ベンジルマグネシウムクロリドを(3,5-ジフルオロベンジル)マグネシウムクロリドの代わりに用い、そして2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸を2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z)535[M+H]⁺。

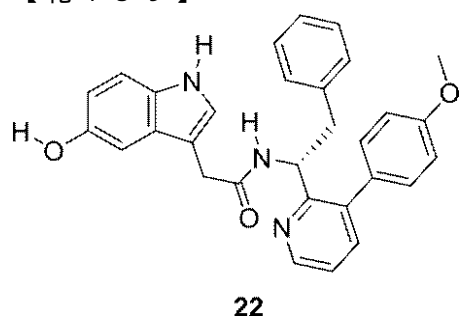
【0467】

(実施例22)

【0468】

40

【化159】



【0469】

50

(R) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - N - (1 - (3 - (4 - メトキシフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - フェニルエチル)アセトアミド(22)の合成:

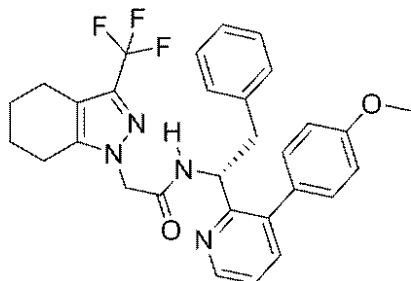
表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、ベンジルマグネシウムクロリドを(3, 5 - ジフルオロベンジル)マグネシウムクロリドの代わりに用い、そして(S, R)スルフィアミド中間体を持ち越して調製した。MS (m/z) 478 [M + H]⁺。

【0470】

(実施例23)

【0471】

【化160】



23

【0472】

(R) - N - (1 - (3 - (4 - メトキシフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - フェニルエチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - イндаゾール - 1 - イル)アセトアミド(23)の合成:

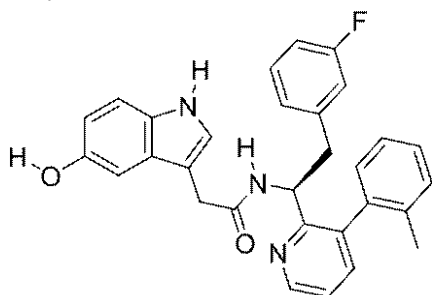
表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、ベンジルマグネシウムクロリドを(3, 5 - ジフルオロベンジル)マグネシウムクロリドの代わりに用い、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - イндаゾール - 1 - イル)酢酸を2 - (5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル)酢酸の代わりに用い、そして(S, R)スルフィアミド中間体を持ち越して調製した。MS (m/z) 535 [M + H]⁺。

【0473】

(実施例24)

【0474】

【化161】



24

【0475】

(S) - N - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - o - トリルピリジン - 2 - イル)エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル)アセトアミド(24)の合成:

表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、o - トリルボロン酸を4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、そして(3 - フルオロベンジル)マグネシウムクロリドを(3, 5 - ジフルオロベンジル)マグネシウムクロリドの代わりに

10

20

30

40

50

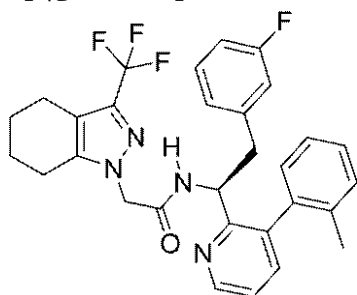
用いて調製した。MS (m/z) 480 [M + H]⁺。

【0476】

(実施例25)

【0477】

【化162】



25

10

【0478】

(S)-N-(2-(3-(3-fluorophenyl)-1-(3-o-triflylpyridin-2-yl)ethyl)-2-(3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)acetamide (25) の合成:

表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、o-トリルボロン酸を4-メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、(3-フルオロベンジル)マグネシウムクロリドを(3,5-ジフルオロベンジル)マグネシウムクロリドの代わりに用い、そして2-(3-(3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)phenyl)methyl acetateを2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)acetateの代わりに用いて調製した。MS (m/z) 537 [M + H]⁺。

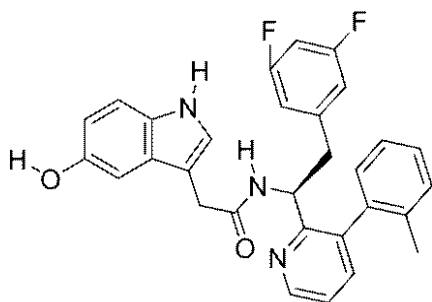
20

【0479】

(実施例26)

【0480】

【化163】



26

30

【0481】

(S)-N-(2-(3,5-difluorophenyl)-1-(3-o-triflylpyridin-2-yl)ethyl)-2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)acetamide (26) の合成:

表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、o-トリルボロン酸を4-メトキシフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。MS (m/z) 498 [M + H]⁺。

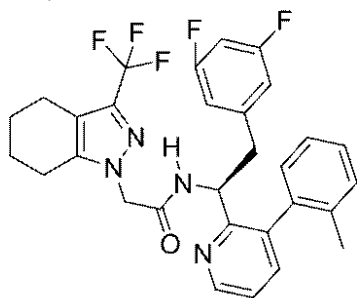
40

【0482】

(実施例27)

【0483】

【化 1 6 4】



27

10

【 0 4 8 4】

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - o - トリルピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (2 7) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 3 の合成において提示された方法に従って、o - トリルボロン酸を 4 - メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、そして 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 5 5 [M + H] ⁺。

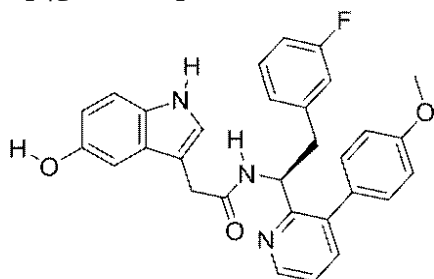
20

【 0 4 8 5】

(実施例 2 8)

【 0 4 8 6】

【化 1 6 5】



28

30

【 0 4 8 7】

(S) - N - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (2 8) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 3 の合成において提示された方法に従って、(3 - フルオロベンジル) マグネシウムクロリドを (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドの代わりに用いて調製した。MS (m / z) 4 9 6 [M + H] ⁺。

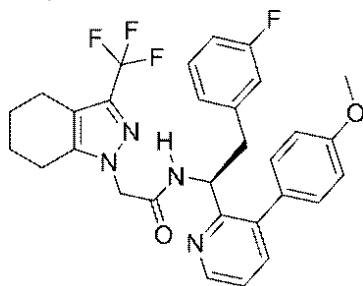
【 0 4 8 8】

(実施例 2 9)

【 0 4 8 9】

40

【化 1 6 6】



29

10

【0 4 9 0】

(S) - N - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (2 9) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 3 の合成において提示された方法に従って、(3 - フルオロベンジル) マグネシウムクロリドを (3 , 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムクロリドの代わりに用い、そして 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 5 3 [M + H] ⁺。

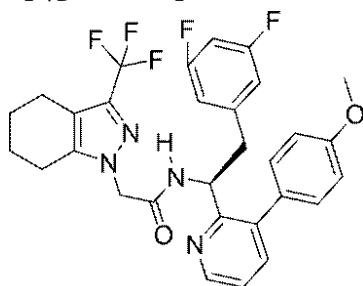
20

【0 4 9 1】

(実施例 3 0)

【0 4 9 2】

【化 1 6 7】



30

30

【0 4 9 3】

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (3 0) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 3 の合成において提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 7 1 [M + H] ⁺。

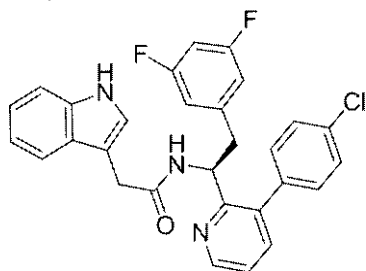
40

【0 4 9 4】

(実施例 3 1)

【0 4 9 5】

【化168】



31

10

【0496】

(S)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(1H-インドール-3-イル)アセトアミド(31)の合成:

表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、4-クロロフェニルボロン酸を4-メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、そして2-(1H-インドール-3-イル)酢酸を2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z)502[M+H]⁺。

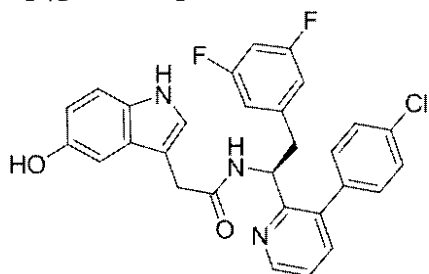
【0497】

(実施例32)

20

【0498】

【化169】



32

30

【0499】

(S)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(32)の合成:

表題化合物を、実施例19の合成について提示された方法に従って、4-クロロフェニルボロン酸を4-メトキシフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z)518[M+H]⁺。

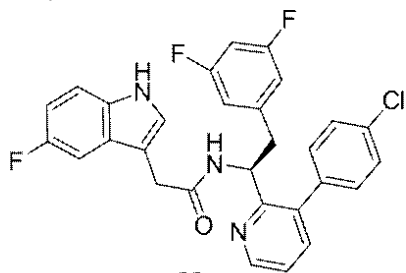
【0500】

(実施例33)

40

【0501】

【化170】



33

50

【0502】

(S)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(33)の合成:

表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、4-クロロフェニルボロン酸を4-メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、そして2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)酢酸を2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z)502[M+H]⁺。

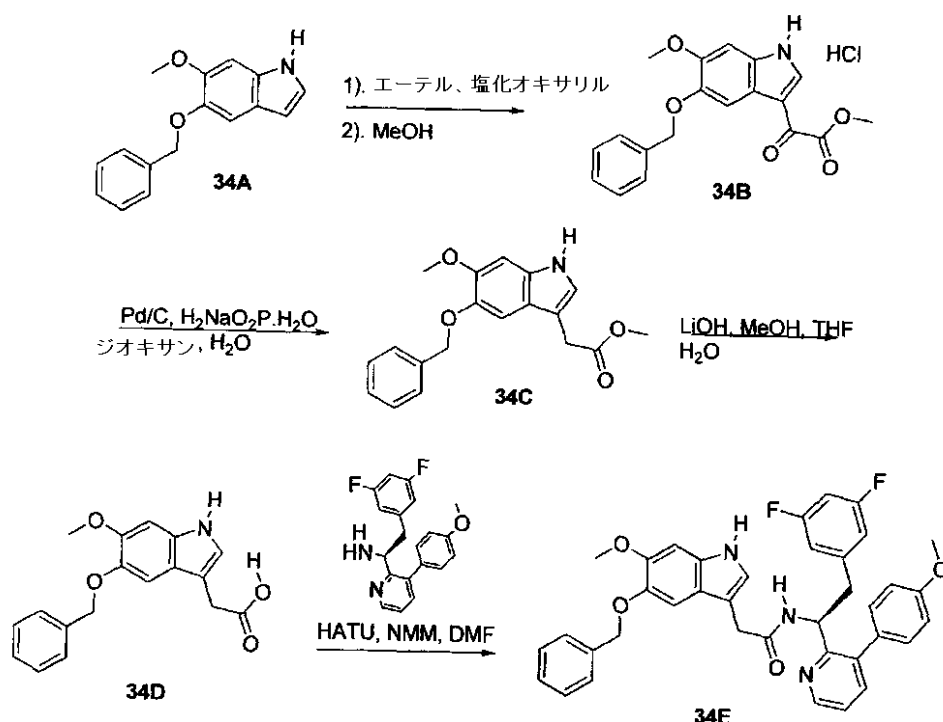
【0503】

(実施例34)

10

【0504】

【化171】



20

30

2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ酢酸メチル(34B)の合成:

丸底フラスコに、エーテル(3ml)および5-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1H-インドール(34A, 1g, 3.9mmol)を入れ、その後、塩化オキサリル(0.34ml, 3.9mmol)をゆっくりと添加した。全ての試薬の添加の完了後に、この反応物を1分間攪拌し、次いで迅速に濾過した。そのケーキを1mlのメタノールに浸漬させ、その後、そのメタノールを濾別した。これを3回繰り返して、1200mgの緑色がかった/黄色固体を得、これをさらに精製せずに使用した。その収率は82%であった。MS(m/z)339.9[M+H]⁺。

40

【0505】

2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル(34C)の合成:

丸底フラスコに、2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ酢酸メチル(34B, 1200mg, 3.2mmol)、ジオキササン(100ml)、Pd/C(300mg)、H₂NaO₂P·H₂O(3mg, 28mmol)、およびH₂O(40ml)を入れる。LC/MSにより完了が示されるまで

50

、得られた混合物を 95 で撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルですすぎながらセライトのプラグで濾過した。その層を分配し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、ベンジルと脱ベンジル化固体との固体混合物を得、これをさらに精製せずに使用した。MS (m/z) 325.98 [M+H]⁺。

【0506】

2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (34D) の合成：

丸底フラスコに、2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (34C, 140 mg, ベンジルと非ベンジルとの混合物)、メタノール (1 ml)、および THF (1 ml) を入れた。得られた混合物に、水 (1 ml) に溶解させた LiOH (60 mg, 2.5 mmol) の溶液を添加した。この混合物を完了するまで撹拌し、その後、この混合物を酢酸エチルで希釈し、そして層を分離し、その水層を酸性化し、そして酢酸エチルで 2 回抽出し、そして合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、ベンジル生成物と非ベンジル生成物との両方の混合物を固体として得、これをさらに精製せずに使用した。MS (m/z) 311.92 [M+H]⁺。

10

【0507】

(S) - 2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (34E) の合成：

20

丸底フラスコに、2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (66 mg, ベンジルと非ベンジルとの混合物)、DMF (2 ml)、N - メチル - モルホリン (0.1 ml, 0.9 mmol)、HATU (50 mg, 0.13 mmol)、および (S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) エタンアミン (34 mg, 0.1 mmol) を入れた。この混合物を、LC/MS により示される場合に完了するまで撹拌し、次いで濾過し、そして HPLC により精製して、所望の生成物 (3.2 mg) を得た。

【0508】

【化171A】

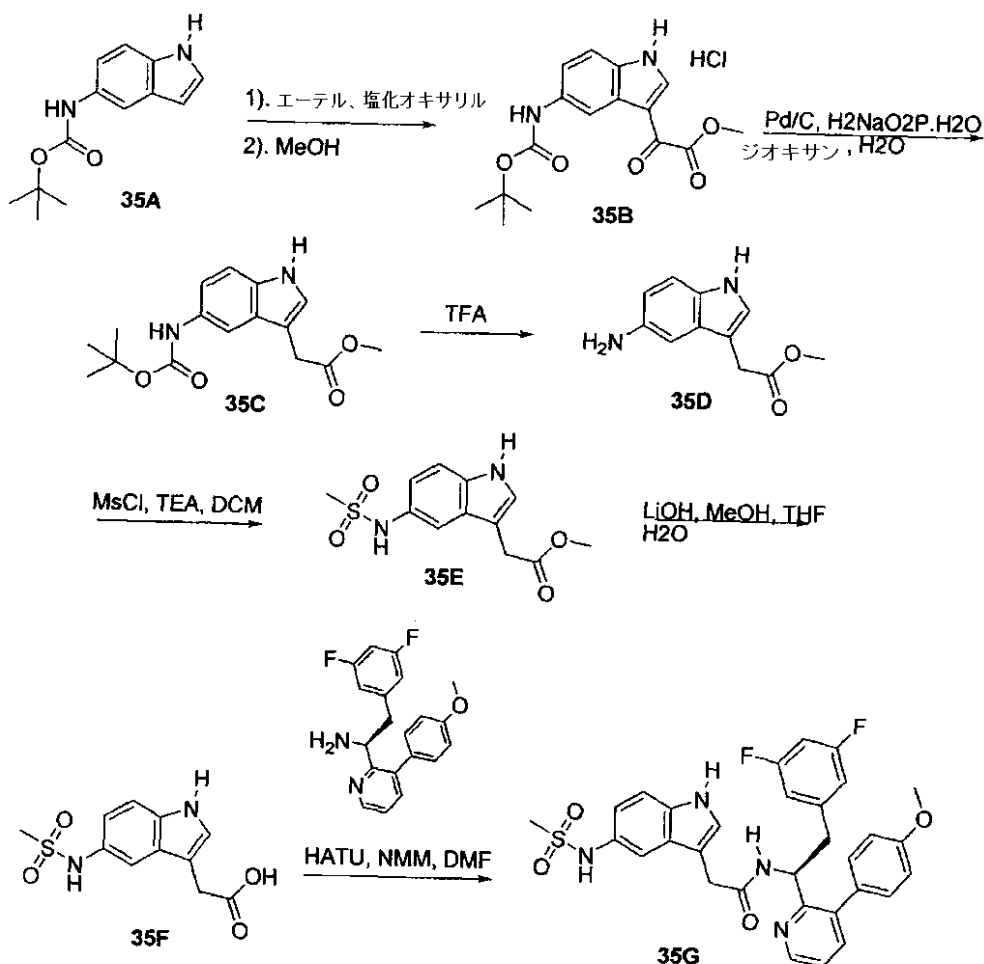
30

¹H NMR ((CD₃)₂SO, 300 MHz) δ 10.50 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.88-6.85 (m, 5H), 6.33 (d, 2H), 5.25 (q, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.88 (d, 2H), 2.78 (s, 3H); MS (m/z) 634.4 [M+H]⁺。

(実施例 35)

【0509】

【化 172】



10

20

30

40

50

2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 3 - イル)
- 2 - オキソ酢酸メチル塩酸塩 (35 B) の合成 :

表題化合物を、2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチルの合成において提示された方法に従って調製した。1 H - インドール - 5 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (10 . 8 mmol) の処理を同じ条件下で、規模を調整して行って、所望の化合物を得た。その収率は HCl 塩として 76 % であった。MS (m / z) 319 . 0 [M + H] ⁺。

【 0510 】

2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 3 - イル)
酢酸メチル (35 C) の合成 :

表題化合物を、2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチルの合成において提示された方法に従って調製した。2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチル (7 . 0 mmol) の処理を同じ条件下で、規模を調整して行って、所望の生成物を得た。その収率は 69 % であった。MS (m / z) 249 . 15 [M + H - t - ブチル] ⁺。

【 0511 】

2 - (5 - アミノ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (35 D) の合成 :

丸底フラスコに、2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (1 . 35 g , 4 . 4 mmol) および TFA (4 ml) を入れた。この混合物を完了するまで攪拌し、その後、この混合物を濃縮して、淡桃色油状物にした。この油状物を DCM で希釈し、超音波処理し、そして濾過して、1660 mg

の白色固体を得、これをさらに精製せずに使用した。その収率は76%であった。MS (m/z) 205.15 [M+H]⁺。

【0512】

2-(5-(メチルスルホンアミド)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル(35E)の合成:

丸底フラスコに、2-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル(200mg, 1mmol)、DCM(3ml)、およびTEA(0.43ml, 3.1mmol)を入れ、そして0℃まで冷却した。得られた混合物に、DCM(2ml)に溶解させたMsCl(0.04ml, 0.5mmol)を滴下により添加した。この混合物を完了するまで攪拌し、その後、この混合物を10%クエン酸水溶液で洗浄し、その後、NaHCO₃の飽和溶液で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィーにより濃縮して、80mgの固体を得た。その収率は29%であった。MS (m/z) 282.9 [M+H]⁺。

【0513】

2-(5-(メチルスルホンアミド)-1H-インドール-3-イル)酢酸(35F)の合成:

表題化合物を、2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸の合成において提示された方法に従って調製した。2-(5-(メチルスルホンアミド)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル(0.28mmol)の処理を同じ条件下で、規模を調整して行って、所望の生成物を得た。その収率は95%であった。MS (m/z) 268.8 [M+H]⁺。

【0514】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-(メチルスルホンアミド)-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(35G)の合成:

表題化合物を、(S)-2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミドの合成において提示された方法に従って調製した。2-(5-(メチルスルホンアミド)-1H-インドール-3-イル)酢酸(0.14mmol)の処理を同じ条件下で、規模を調整して行って、所望の生成物を得た。この混合物を、LC/MSにより完了するまで攪拌し、次いで濾過し、そしてHPLCにより精製して、所望の生成物(3.7mg, 4%)を得た:

【0515】

【化172A】

¹H NMR ((CD₃)₂SO, 300 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.87 (d, 3H), 6.32 (d, 2H), 5.24 (q, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.78 (s, 3H); MS (m/z) 591.37 [M+H]⁺。

(実施例36)

【0516】

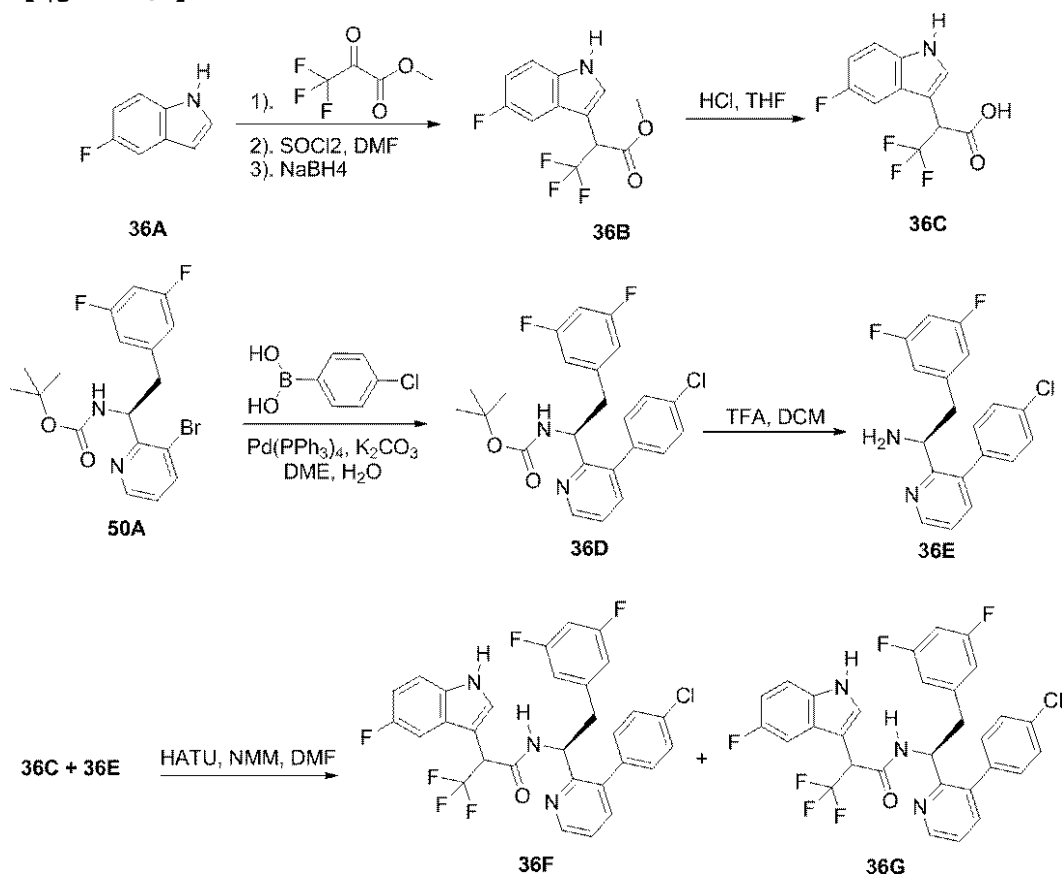
10

20

30

40

【化 1 7 3】



10

20

【0517】

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン酸メチル (3 6 B) の合成 :

丸底フラスコに、5 - フルオロ - 1 H - インドール (3 0 0 0 m g , 2 2 . 2 m m o l) および 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - オキソプロパン酸メチル (2 . 2 7 m l , 2 2 . 2 m m o l) を入れた。この混合物を完了するまで攪拌し、次いで DMF (1 0 0 m l) で希釈し、0 まで冷却し、そして LC / MS によるピークがシフトするまで、 SOCl_2 (4 m l , 5 5 . 5 m m o l) をゆっくりと添加した。 NaBH_4 (2 8 0 0 m g , 6 6 . 6 m m o l) を少しずつゆっくりと添加し、そしてこの混合物を 3 時間攪拌し、その後、この混合物を NH_4Cl の飽和攪拌溶液に入れ、そして得られた固体を濾別し、そしてその母液を酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 . 9 8 g の所望の化合物を 4 9 % の収率で得た。MS (m / z) 2 7 5 . 9 [M + H] ⁺。

30

【0518】

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパン酸 (3 6 C) の合成 :

丸底フラスコに、3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン酸メチル (1 0 0 0 m g , 3 . 6 m m o l)、HCl (4 m l)、および THF (2 m l) を入れた。この混合物を 9 5 で 3 日間攪拌し、次いでその冷却した溶液を酢酸エチルで抽出し、その有機層を飽和 NaHCO_3 で抽出し、その水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、そして合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮して、2 1 0 m g の固体を得、これをさらに精製せずに使用した。その収率は 2 2 % であった。MS (m / z) 2 6 2 . 1 [M + H] ⁺。

40

【0519】

(S) - 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル (3 6 D) の合成 :

50

丸底フラスコに、50A (1g, 2.4 mmol)、DME (40 ml)、4-クロロフェニルボロン酸 (454 mg, 3 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (280 mg, 0.24 mmol) および水 (5 ml) に溶解させた K₂CO₃ (669 mg, 4.8 mmol) を入れた。この混合物を 85 で一晩加熱した。この反応物を冷却し、次いで H₂O で希釈し、そして EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、692 mg の所望の化合物を得た。その収率は 64% であった。MS (m/z) 445.3 [M+H]⁺。

【0520】

トリフルオロ酢酸 (S) - 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エタンアミン (36E) の合成： 10

丸底フラスコに、(S) - 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル (690 mg, 1.6 mmol) および TFA : DCM 1 : 2.5 (7 ml) を入れた。この反応物を LC / MS により完了するまで室温で撹拌し、次いで DCM から 2 倍に濃縮した。この粗製固体をそのまま次の反応で使用した。MS (m/z) 345.3 [M+H]⁺。

【0521】

化合物 N - ((S) - 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) プロパンアミド (36F および 36G) の合成： 20

2 ドラムバイアルに、36C (200 mg, 0.8 mmol)、36E (240 mg, 0.7 mmol)、HATU (351 mg, 0.9 mmol)、NMM (0.1 ml, 0.6 mmol) および DMF (6 ml) を入れた。この混合物を、LC / MS により完了するまで撹拌し、次いで TFA : 水の 1 : 1 の混合物 (0.5 ml) で希釈し、濾過し、そして HPLC により精製して、分離されたジアステレオマー生成物 (36F, 52.9 mg, 12% ; 36G, 166.1 mg, 37%) を得た：

【0522】

【化173A】

36F

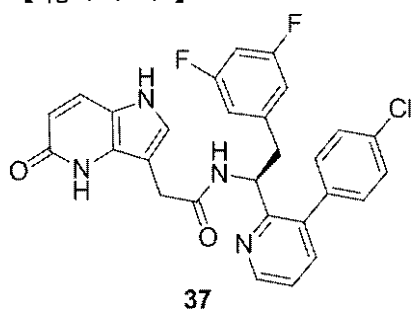
¹H NMR ((CD₃)₂SO, 300 MHz) δ 11.27 (s, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 6.90 (dt, 1H), 6.69 (dt, 1H), 6.21 (d, 2H), 5.17 (q, 1H), 4.95 (q, 1H), 2.83 (m, 2H); MS (m/z) 588.6 [M+H]⁺. 36G ¹H NMR

((CD₃)₂SO, 300 MHz) δ 11.27 (s, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.38-7.28 (m, 6H), 7.05 (d, 2H), 6.96 (dt, 1H), 6.90 (dt, 1H), 6.50 (d, 2H), 5.15 (q, 1H), 4.90 (q, 1H), 3.00-2.98 (m, 2H); MS (m/z) 588.6 [M+H]⁺.

(実施例 37)

【0523】

【化174】



10

20

30

40

50

【0524】

(S)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アセトアミド(37)の合成:

表題化合物を、実施例13の合成において提示された方法に従って、4-クロロフェニルボロン酸を4-メトキシフェニルボロン酸の代わりに用い、そして2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)酢酸を2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z)519[M+H]⁺。

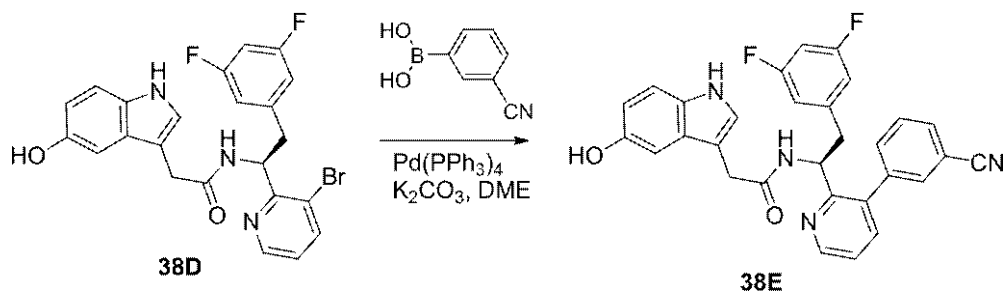
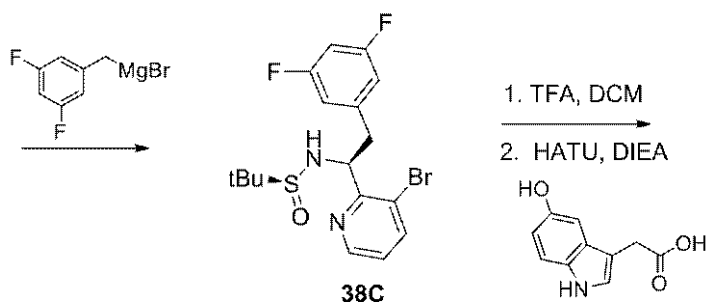
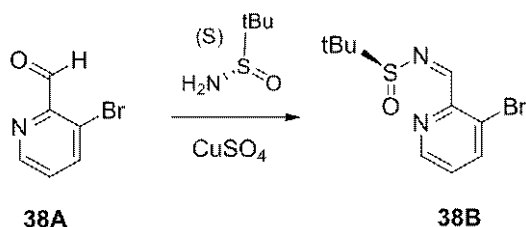
【0525】

10

(実施例38)

【0526】

【化175】



20

30

【0527】

(S)-N-((3-プロモピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(38B)の合成:

表題化合物を、実施例13の13Cの合成において記載された手順に従って、3-プロモピコリンアルデヒドを利用して調製した。MS(m/z)288.9[M+H]⁺。

40

【0528】

(S)-N-((S)-1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(38C)の合成:

表題化合物を、実施例13の13Eの合成において記載された手順に従って、38Bを利用して調製した。MS(m/z)417.1[M+H]⁺。

【0529】

(S)-N-(1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド

50

(38D)の合成:

(S)-N-((S)-1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1g, 2.4 mmol)の、6mlのHCl(2N/4mlのMeOHおよび2mlの1,4-ジオキサン)中の溶液を3時間撹拌した。その溶媒を除去し、そしてその粗製生成物を高真空により乾燥させた。さらに精製せずに使用した。2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸(304mg, 1.58 mmol)およびDIEA(0.6ml, 3.32 mmol)のDMF(5ml)中の溶液に、HATU(630mg, 1.66 mmol)を添加した。20分後、5mlのDMF中の、最後の工程から得られた粗製生成物をこの溶液に添加した。それを2時間撹拌した。このDMF溶液を除去した。100mlのEtOAcに再度溶解させ、そしてNaHCO₃(aq)およびブラインで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を、フラッシュカラム(Rf: 0.3 MeOH/DCM = 5%)により精製した。その収量は(486mg, 1.15 mmol)であった。2工程について48%であった。

【0530】

【化175A】

¹H NMR

(*d*-CD₃OD, 400 MHz) δ 8.36 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.035 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.51-6.53 (m, 2H), 5.73 (t, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.9-3.9 (m, 1H); MS (*m/z*) 486 [M+H]⁺.

(S)-N-(1-(3-(3-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(38E)の合成:

0.5mlの水中の(S)-N-(1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(48.7mg, 0.1 mmol)および炭酸カリウム(27mg, 0.2 mmol)、ならびにDME(1.5ml)中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(8mg, 0.007 mmol)および3-シアノフェニル硼酸(0.12 mmol)の混合物を、マイクロ波照射下で120℃で30分間加熱した。溶媒を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、C18カラムを使用するRP HPLCにより精製して、表題生成物を得た:

【0531】

【化175B】

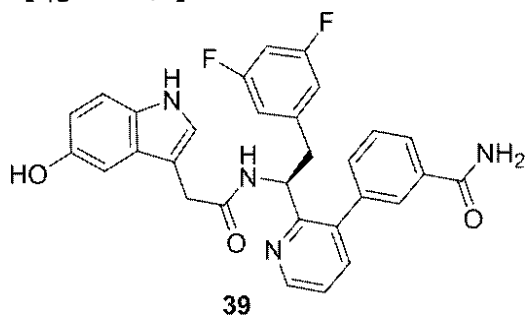
¹H NMR (*d*-DMSO, 400 MHz) δ 10.46 (s, 1H),

8.68 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.51-7.55 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.09 (q, 1H), 3.41 (q, 2H), 2.8-3.0 (m, 2H); MS (*m/z*) 509 [M+H]⁺.

(実施例39)

【0532】

【化 1 7 6】



【 0 5 3 3】

10

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (3 9) の合成 :

表題化合物を、実施例 3 8 の合成において提示された方法に従って、3 - カルバモイルフェニルボロン酸を 3 - シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 2 7 [M + H] ⁺。

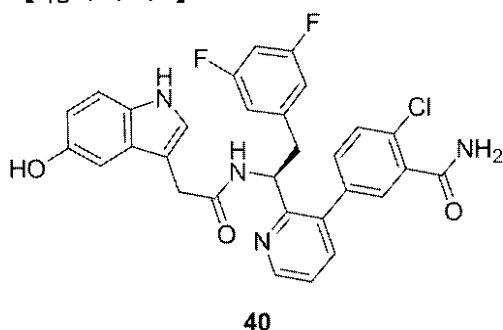
【 0 5 3 4】

(実施例 4 0)

【 0 5 3 5】

【化 1 7 7】

20



【 0 5 3 6】

30

(S) - 2 - クロロ - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (4 0) の合成 :

表題化合物を、実施例 3 8 の合成において提示された方法に従って、3 - カルバモイル - 4 - クロロフェニルボロン酸を 3 - シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 6 1 [M + H] ⁺。

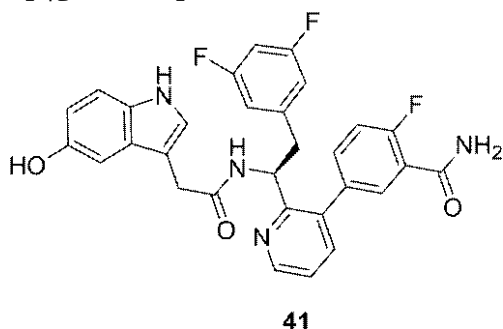
【 0 5 3 7】

(実施例 4 1)

【 0 5 3 8】

【化 1 7 8】

40



【 0 5 3 9】

50

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(41)の合成:

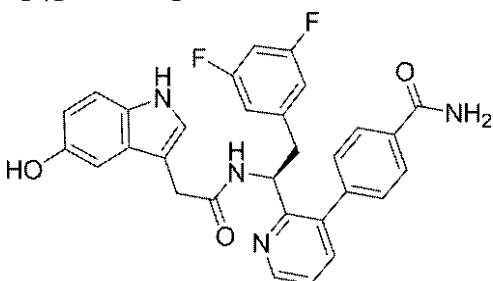
表題化合物を、実施例38の合成において提示された方法に従って、3-カルバモイル-4-フルオロフェニルボロン酸を3-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z)545[M+H]⁺。

【0540】

(実施例42)

【0541】

【化179】



42

【0542】

(S)-4-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(42)の合成:

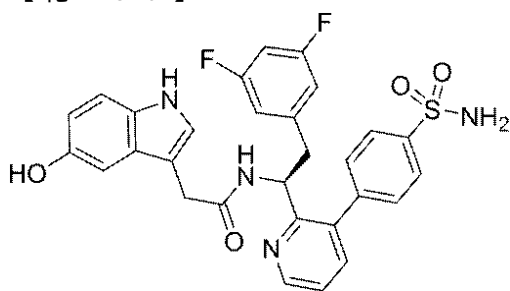
表題化合物を、実施例38の合成において提示された方法に従って、4-カルバモイルフェニルボロン酸を3-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z)527[M+H]⁺。

【0543】

(実施例43)

【0544】

【化180】



43

【0545】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-スルファモイルフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(43)の合成:

表題化合物を、実施例38の合成において提示された方法に従って、4-スルファモイルフェニルボロン酸を3-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z)563[M+H]⁺。

【0546】

(実施例44)

【0547】

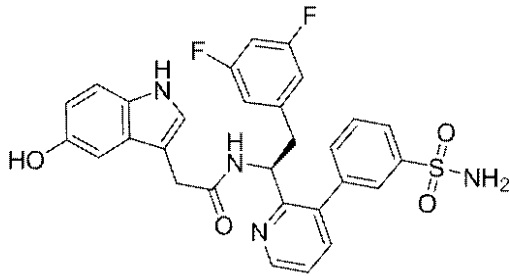
10

20

30

40

【化181】



44

10

【0548】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(3-スルファモイルフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(44)の合成:

表題化合物を、実施例38の合成において提示された方法に従って、3-スルファモイルフェニルボロン酸を3-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z) 563 [M+H]⁺。

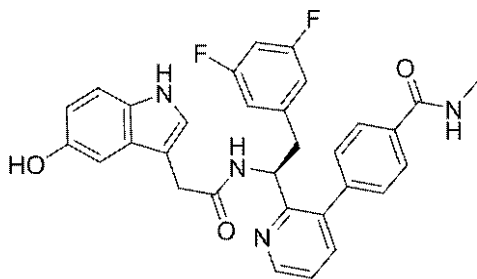
【0549】

(実施例45)

【0550】

20

【化182】



45

30

【0551】

(S)-4-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-N-メチルベンズアミド(45)の合成:

表題化合物を、実施例38の合成において提示された方法に従って、4-(メチルカルバモイル)フェニルボロン酸を3-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。MS(m/z) 540 [M+H]⁺。

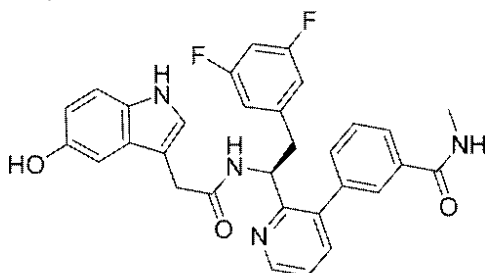
【0552】

(実施例46)

【0553】

40

【化183】



46

50

【0554】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-N-メチルベンズアミド(46)の合成:

表題化合物を、実施例38の合成において提示された方法に従って、3-(メチルカルバモイル)フェニルボロン酸を3-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。

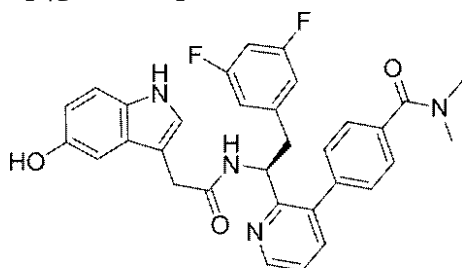
MS(m/z) 540 [M+H]⁺。

【0555】

(実施例47)

【0556】

【化184】



47

【0557】

(S)-4-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(47)の合成:

表題化合物を、実施例38の合成において提示された方法に従って、4-(ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸を3-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。

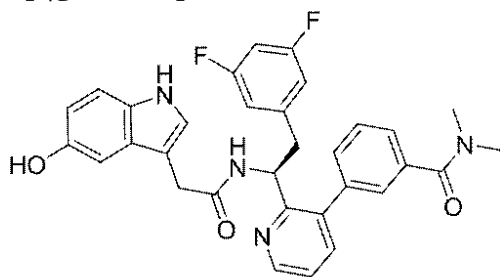
MS(m/z) 555 [M+H]⁺。

【0558】

(実施例48)

【0559】

【化185】



48

【0560】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(48)の合成:

表題化合物を、実施例38の合成において提示された方法に従って、3-(ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸を3-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて調製した。

MS(m/z) 555 [M+H]⁺。

【0561】

(実施例49)

【0562】

10

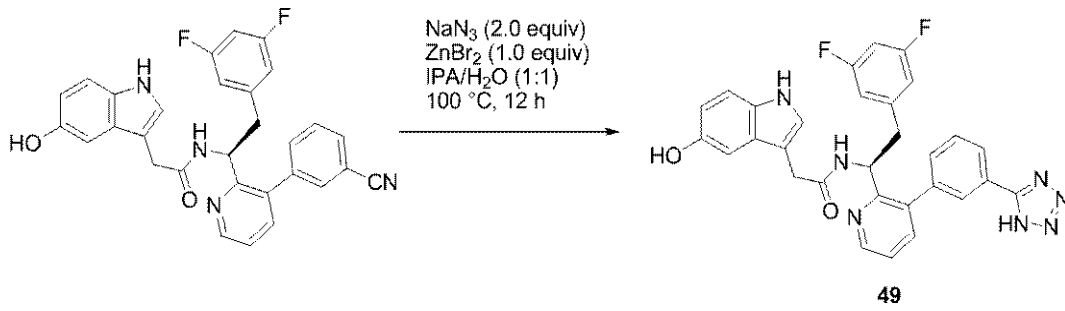
20

30

40

50

【化 1 8 6】



【 0 5 6 3】

10

S)-N-(1-(3-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(49)の合成:

5 mLのマイクロ波チューブ中の、(S)-N-(1-(3-(3-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(10 mg, 0.02 mmol)の、1 mLのイソプロパノールと1 mLの水との混合物中の溶液に、 ZnBr_2 (4.5 mg, 0.02 mmol)および NaN_3 (2.6 mg, 0.04 mmol)を室温で添加した。このチューブを密封し、そしてこの混合物を100 で一晩加熱した。この反応の完了後、この混合物を逆相HPLCにより精製して、所望の生成物(3.4 mg, 0.006 mmol)を得た; MS(m/z): 552.1 [M+H]⁺。

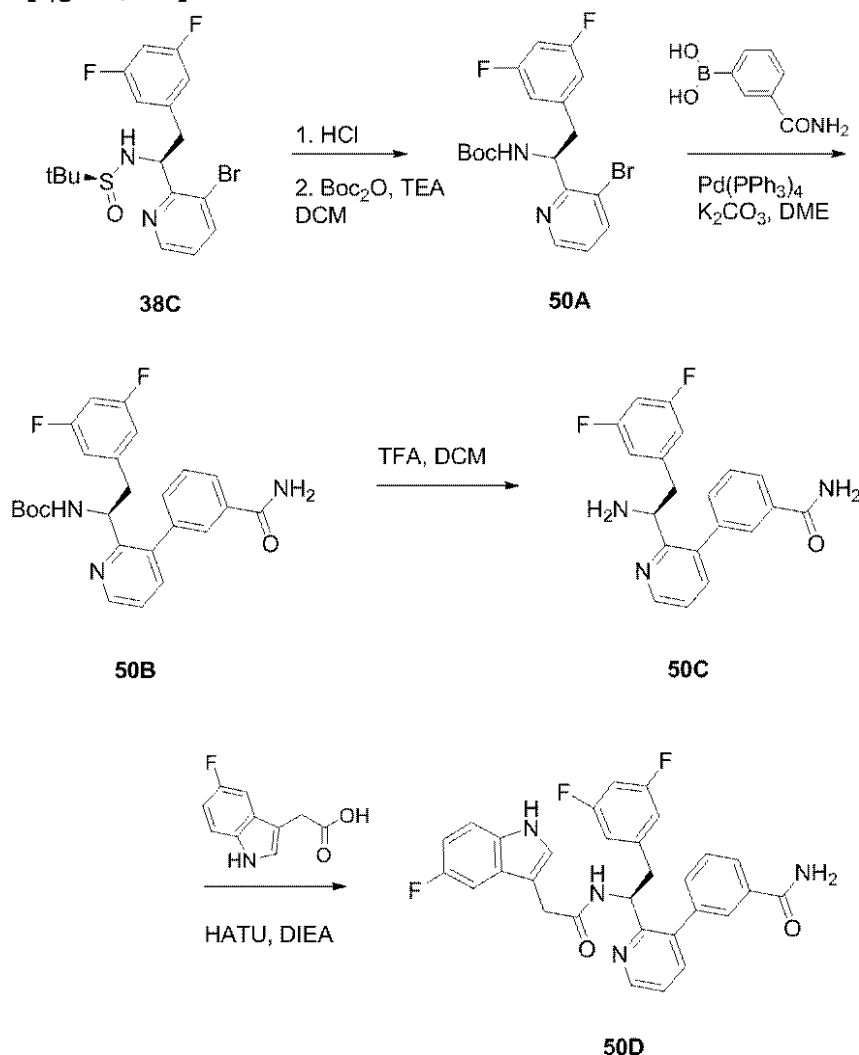
20

【 0 5 6 4】

(実施例 50)

【 0 5 6 5】

【化 1 8 7】



10

20

【0566】

30

(S)-1-(3-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(50A)の合成:

1.5MのHCl/MeOH(2ml)と4NのHCl/1,4-ジオキサン(1.0ml)とを一緒に混合した。得られた溶液をN-((S)-1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド(1.02g, 2.44mmol)に添加した。10分後、反応混合物を減圧中で濃縮した。物質が固体になるまで、残渣をEt₂Oと共エバポレートした。固体を濾過により集めた。固体(702mg, 2.01mmol)をCH₂Cl₂に懸濁させた。ジ炭酸ジ-tert-ブチル(482mg, 2.21mmol)をこの懸濁物に添加し、その後、トリエチルアミン(560μl, 4.02mmol)を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応物を減圧中で濃縮した。残渣をEtOAcとH₂Oとの間で分配した。水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を、40gのSiO₂カラムで、EtOAc/hex(20%EtOAc/hex, 中rf=0.47)を使用して精製した。純粋な画分を合わせて濃縮した。固体を高真空で3時間乾燥させた。その収量は736mgであった。

40

【0567】

50

(S)-1-(3-(3-(3-カルバモイルフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(50B)の合成:

(S)-1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(736mg, 1.78mmol)および3-カ

ルバモイルフェニルボロン酸 (352 mg, 2.14 mmol) を 1,2-ジメトキシエタンに溶解させた。0.4 N の水性 K_2CO_3 (515 μ l, 3.56 mmol) を添加し、そして排気および N_2 でのパージにより、反応物を脱気した (3回)。Pd(PPh₃)₄ (206 mg, 0.178 mmol) を添加し、再度脱気した。反応物を 80 で一晩加熱した。反応混合物の LC/MS は、生成物への完全な転換を示す。冷却した反応混合物を、EtOAc で洗浄しながらセライトで濾過した。濾液を EtOAc と H_2O との間で分配した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄した。有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を 40 g の SiO_2 カラムで、EtOAc/hex (50% EtOAc/hex, $nr = 0.25$) を使用して精製した。純粋な画分を合わせて濃縮した。固体を高真空で 3 時間乾燥させた。その収量は 750 mg であった。

【0568】

【化187A】

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.43 (dd, $J = 16.4, 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.50 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.39 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

トリフルオロ酢酸 (S) - 3 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3,5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (50C) の合成 :

(S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3,5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル (750 mg, 1.65 mmol) を 5 ml の CH_2Cl_2 に溶解させた。この溶液に、5 ml のトリフルオロ酢酸を添加した。この反応物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧中で濃縮した。得られた固体を高真空で一晩乾燥させた。その収量は 759 mg であった。

【0569】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (50D) の合成 :

トリフルオロ酢酸 (S) - 3 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3,5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (133 mg, 0.285 mmol) と、2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (50 mg, 0.259 mmol) と、HATU (108 mg, 0.285 mmol) とを、20 ml のバイアル中で合わせた。DMF を添加し、そして攪拌して固体を溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン (135 μ l, 0.77 mmol) を添加し、そして反応物を室温で 90 分間攪拌した。反応混合物を分取逆相 HPLC で、20% から 80% の B (A = 0.1% TFA / H_2O ; B = 0.1% TFA / ACN) を使用して精製した。LC/MS により決定した場合に純粋である画分を合わせ、そして凍結乾燥させた。その収量は 98 mg であった。

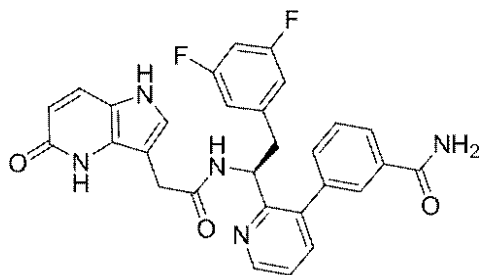
【0570】

【化187B】

1H NMR (400 MHz, d -DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.22 (dd, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.47 (d, 2H), 5.73 (broad), 5.19 (m, 1H), 3.44 (d, 2H), 2.94 (m, 2H); MS (m/z) 529 [M+H]⁺.

【 0 5 7 1 】

【 化 1 8 8 】



51

10

【 0 5 7 2 】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 1) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 0 の合成について提示された方法に従って、2 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) 酢酸を 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 2 8 [M + H] ⁺。

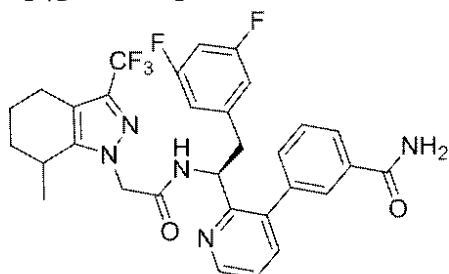
【 0 5 7 3 】

20

(実施例 5 2)

【 0 5 7 4 】

【 化 1 8 9 】



52

30

【 0 5 7 5 】

3 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (7 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 2) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 0 の合成について提示された方法に従って、2 - (7 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製した。MS (m / z) 5 9 8 [M + H] ⁺。

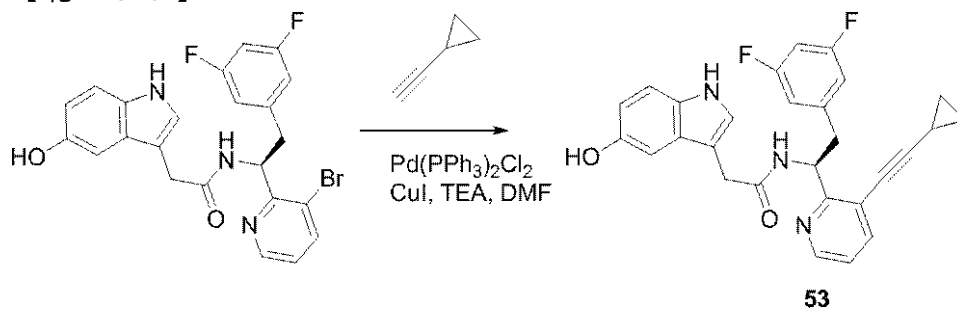
40

【 0 5 7 6 】

(実施例 5 3)

【 0 5 7 7 】

【化190】



【0578】

10

(S)-N-(1-(3-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(53)の合成:

(S)-N-(1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(97.4 mg, 0.2 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(15 mg, 0.021 mmol)、ヨウ化銅(I)(4 mg, 0.021 mmol)の、DMF(0.36 ml)およびトリエチルアミン(0.6 ml)中の溶液に、エチニルシクロプロパン(20.8 mg, 0.315 mmol)をこの溶液に添加した。それをマイクロ波照射下で120 で120分間加熱した。溶媒を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、H₂O, 0.1% TFA-アセトニトリルの勾配を用いるC18カラムを使用するRP HPLCにより精製して、所望の生成物を得た。

20

【0579】

【化190A】

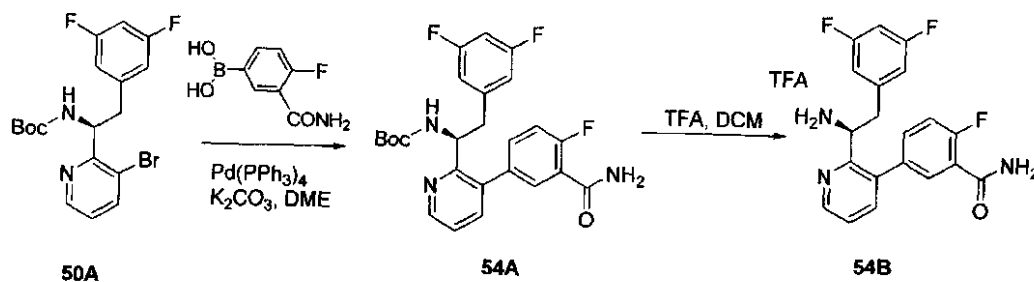
¹H NMR (*d*-DMSO, 400 MHz) δ 10.46 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.1-7.2 (d, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.65-6.75 (m, 2H), 6.53 (d, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.41 (q, 2H), 2.8-3.0 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H); MS (*m/z*) 472 [M+H]⁺

30

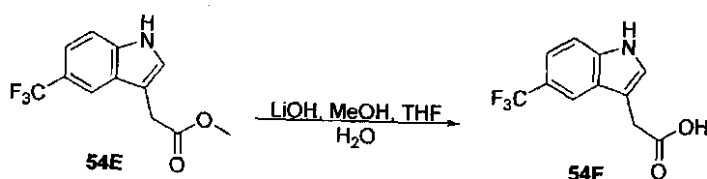
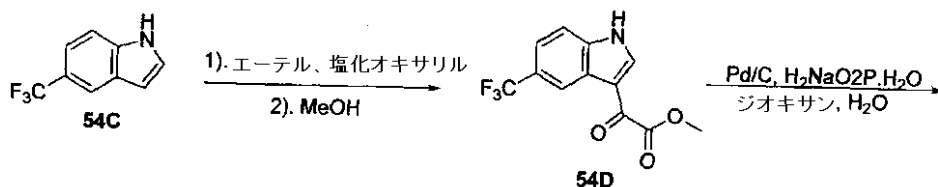
(実施例54)

【0580】

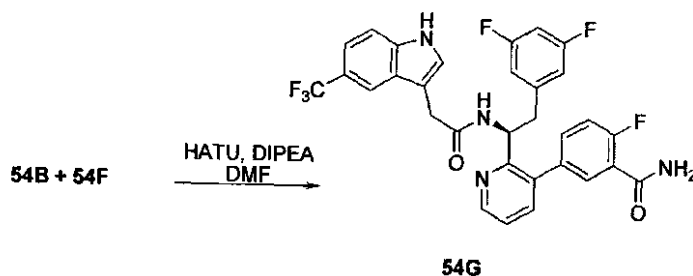
【化 1 9 1】



10



20



30

(S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル (5 4 A) の合成 :

丸底フラスコに、50A (3 g , 7 . 3 mmol)、DME (100 ml)、3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニルボロン酸 (1 . 6 g , 8 . 7 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (419 mg , 0 . 36 mmol) および水 (12 ml) に溶解させた K₂CO₃ (2 g , 14 . 5 mmol) を入れた。この攪拌混合物を 85 で一晩加熱する。この反応物を冷却し、次いで H₂O で希釈し、そして EtOAc で 2 回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (1 . 8 g , 53 %) を得た : MS (m / z) 472 . 6 [M + H]⁺。

40

【 0 5 8 1 】

トリフルオロ酢酸 (S) - 5 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 4 B) の合成 :

丸底フラスコに、(S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル (1 g , 2 . 2 mmol) および TFA : DCM 1 : 1 (4 ml) を入れた。この反応物を、出発物質が完全に消失するまで室温で攪拌し、次いで DCM から 2 倍に濃縮した。その粗製固体を次の工程でそのまま使用した : MS (m / z) 372 . 4 [M + H]⁺。

50

【0582】

2 - オキソ - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (5 4 D) の合成 :

丸底フラスコに、エーテル (2 m l) および 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール (3 g , 1 6 . 2 m m o l) を入れ、その後、塩化オキサリル (3 m l , 3 4 m m o l) をゆっくりと添加した。この反応物を、全ての試薬の添加の完了後に 1 5 分間攪拌し、次いで濾過した。そのケーキをエーテルですすぎ、次いで 6 m l のメタノールに浸漬させ、その後、メタノールを濾別した (3 回繰り返した) 。減圧下での乾燥により、3 g の所望の化合物をその H C l 塩として得、これをさらに精製せずに使用した。その収率は 6 0 % であった。MS (m / z) 2 7 2 . 1 [M + H] ⁺。

10

【0583】

2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (5 4 E) の合成 :

丸底フラスコに、2 - オキソ - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (3 g , 9 . 8 m m o l) 、ジオキササン (2 0 0 m l) 、Pd / C (1 g) 、H₂NaO₂P · H₂O (6 g , 5 7 m m o l) 、および H₂O (1 8 m l) を入れる。得られた混合物を、出発物質が完全に消失するまで 1 2 5 で攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルですすぎながらセライトのプラグで濾過した。その層を分配し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (1 . 3 g , 5 0 %) を得た : MS (m / z) 2 5 8 . 1 [M + H] ⁺。

20

【0584】

2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (5 4 F) の合成 :

丸底フラスコに、2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (1 . 4 g , 5 . 3 m m o l) 、メタノール (2 m l) 、および THF (6 m l) を入れた。得られた混合物に、水 (2 m l) に溶解させた LiOH (6 3 8 m g , 2 7 m m o l) の溶液を添加した。この混合物を完了するまで攪拌し、その後、この混合物を酢酸エチルで希釈し、そして層を分離し、その水層を酸性化し、そして酢酸エチルで 2 回抽出し、そして合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、所望の化合物 (1 . 3 g , 9 9 %) を得た : MS (m / z) 2 4 4 . 1 [M + H] ⁺。

30

【0585】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 4 G) の合成 :

2 ドラムバイアルに、5 4 F (2 5 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、5 4 B (5 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、H A T U (5 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、D i P E A (0 . 1 m l , 0 . 6 m m o l) および DMF (1 . 5 m l) を入れた。この混合物を、LC / MS により完了するまで攪拌し、次いで TFA : 水 (0 . 5 m l) の 1 : 1 の混合物で希釈し、濾過し、そして HPLC により精製して、所望の化合物 (1 6 . 8 m g , 2 8 %) を得た :

40

【0586】

【化 1 9 1 A】

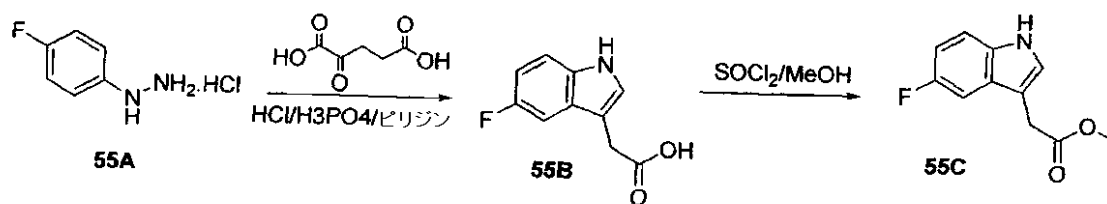
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.24 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 6.82 (t, 1H), 6.48 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.96 (d, 2H); MS (m / z) 597.6 [M + H] ⁺。

50

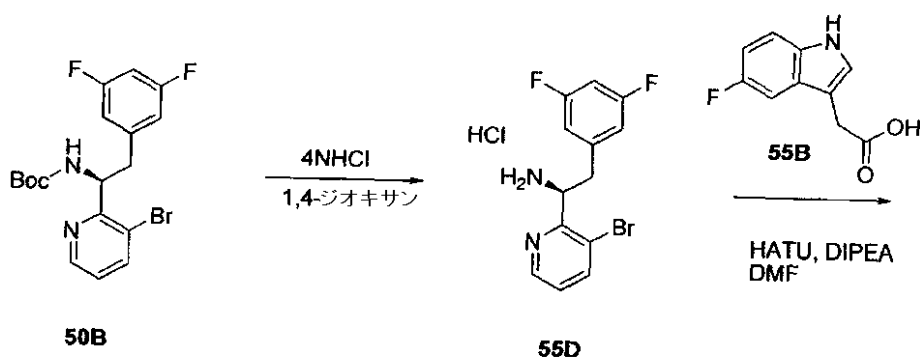
(実施例 55)

【0587】

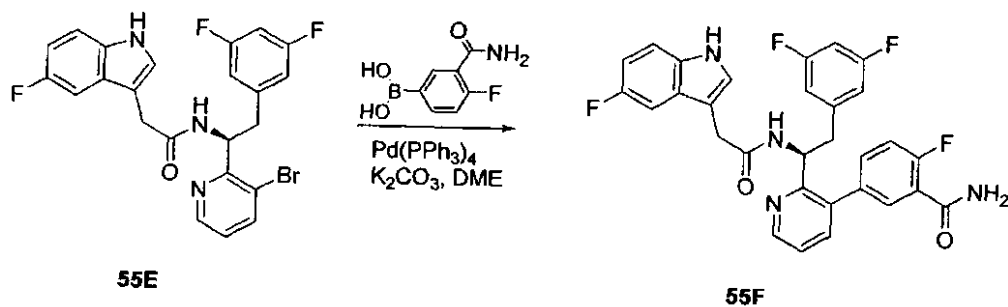
【化192】



10



20



30

2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (55B) の合成 :

55A (140 g, 861 mmol, 1.0 当量)、 α -ケトグルタル酸 (151 g, 1.03 mol) の、濃 HCl (1500 mL) および H_3PO_4 (600 mL) 中の懸濁物に、その温度を 10 未満に維持しながらピリジン (450 mL) を滴下により添加した。添加後、この懸濁物を 4 時間還流した。冷却したら、この混合物をエーテル (1000 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、120 g の粗製表題化合物を黒色がかった緑色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

40

【0588】

2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (55C) の合成 :

55B (130 g, 粗製) の MeOH (1000 mL) 中の懸濁物に、その温度を 10 未満に維持しながら SOCl_2 (120 g, 1.00 mol) を滴下により添加した。添加後、この懸濁物を 3 時間還流した。冷却して濃縮した後に、その残渣を DCM (1000 mL) および H_2O (500 mL) で希釈した。その有機層を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカクロマトグラフィー (50 / 1

50

から10/1のPE/EtOAc)により精製して、20.5gの表題化合物を淡青色固体として得た。

【0589】

けん化による2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)酢酸(55B)の合成:

化合物55Bを、実施例74Cと類似の方法によりけん化した。

【0590】

(S)-1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩(55D)の合成:

50B(4.4g, 10.7mmol)を20mlの4NのHCl/1,4-ジオキサソランに溶解させた。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。残渣をEt₂Oと3回共沸させ、次いで減圧下で乾燥させて、3.7gの表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

10

【0591】

(S)-N-(1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(55E)の合成:

55B(151mg, 0.780mmol)および55E(300mg, 0.858mmol)をDMF(8ml)に溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン(791μl, 2.57mmol)およびHATU(326mg, 0.858mmol)を添加し、そしてこの反応物を室温で一晩攪拌した。この反応物をEtOAcとH₂Oとの間で分配した。その水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで2回洗浄し、乾燥させ、そして濃縮した。粗製生成物をSiO₂でEtOAc/ヘキサンで溶出して精製した。精製した画分を濃縮して、373mgの表題化合物を得た。MS(m/z)488.7[M+H]⁺。

20

【0592】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(55)の合成:

55E(50mg, 0.102mmol)および4-フルオロ-3カルバモイルフェニルボロン酸(21mg, 0.113mmol)のDME(1ml)中の溶液に、0.4N水性K₂CO₃(515μl)およびPd(PPh₃)₄(11.9mg, 0.0010mmol)を添加した。得られた混合物をマイクロ波中110で10分間加熱した。この反応混合物を濾過し、DMFで1回洗浄し、そしてこの溶液を、0.1%/H₂O, 0.1%TFA-アセトニトリルの勾配を用いるC18カラムを使用するRP HPLCにより精製して、37mgの表題化合物を得た。

30

【0593】

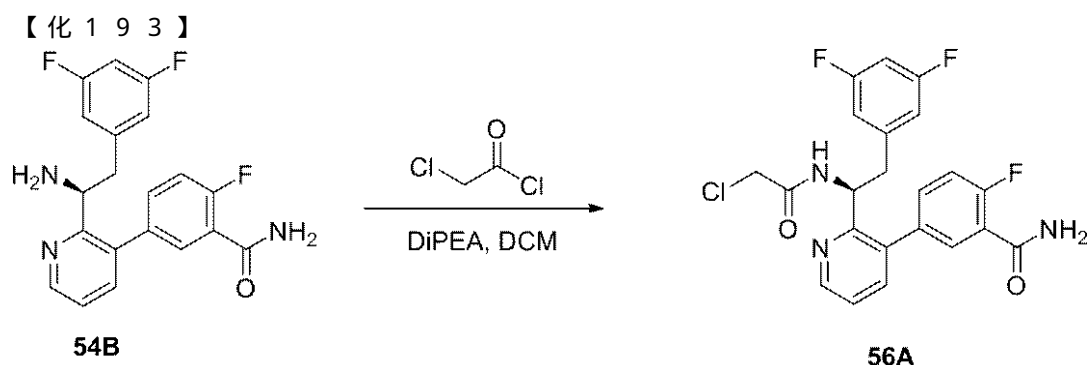
【化192A】

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.87 (s, 1H), 8.81 – 8.53 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 6.83 (ddd, 2H), 6.51 (d, 2H), 5.12 (dd, 1H), 3.51 – 3.31 (m, 2H), 2.98 (dd, 2H). MS (m/z) 547 [M+H]⁺.

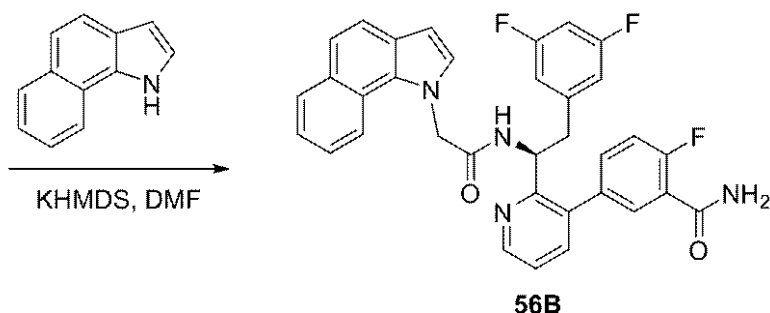
40

(実施例56)

【0594】



10



【 0 5 9 5】

20

(S)-5-(2-(1-(2-クロロアセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(56A)の合成:

丸底フラスコに、(S)-5-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(800mg, 7.7mmol)、DCM(20ml)、およびDiPEA(0.8ml, 4.6mmol)を入れた。この攪拌混合物に2-クロロアセチルクロリド(0.16ml, 2mmol)をゆっくりと添加し、そして30分間攪拌し、次いでH₂Oでクエンチした。DCMで2回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物(460mg, 61%)を得た: MS(m/z) 448.5 [M+H]⁺。

30

【 0 5 9 6】

(S)-5-(2-(1-(2-(1H-ベンゾ[g]インドール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(56B)の合成:

2ドラムバイアルに、1H-ベンゾ[g]インドール(11.7mg, 0.07mmol)、KHMDS(13.9mg, 0.07mmol)、およびDMF(1.5ml)を入れた。得られた混合物を10分間攪拌し、次いで(S)-5-(2-(1-(2-クロロアセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(30mg, 0.07mmol)を添加した。この混合物を、LC/MSにより完了するまで攪拌し、次いでTFA:水の1:1の混合物(0.5ml)で希釈し、濾過し、そしてHPLCにより精製して、所望の化合物(5.4mg, 13%)を得た:

40

【 0 5 9 7】

【化 1 9 3 A】

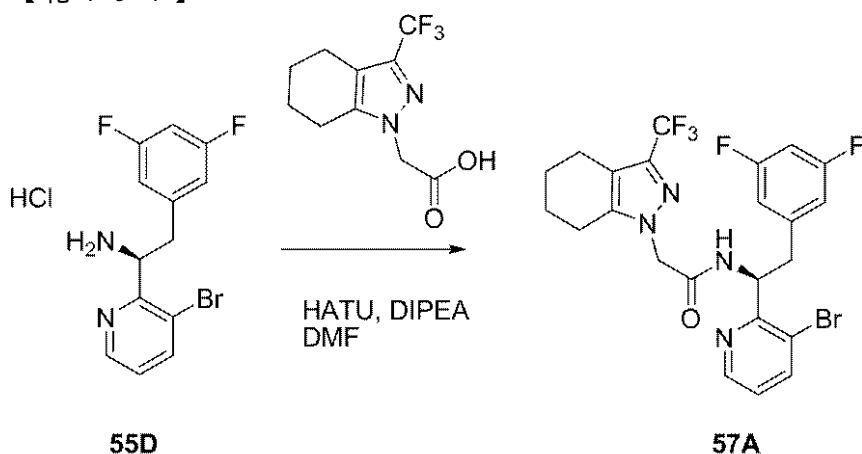
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.09 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.57 (dd, 4H), 7.40 (dd, 3H), 7.29 (d, 3H), 7.19 (dd, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.51 (d, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.16 (d, 1H), 3.02 (d, 2H); MS (m/z) 579.8 [M+H]⁺。

50

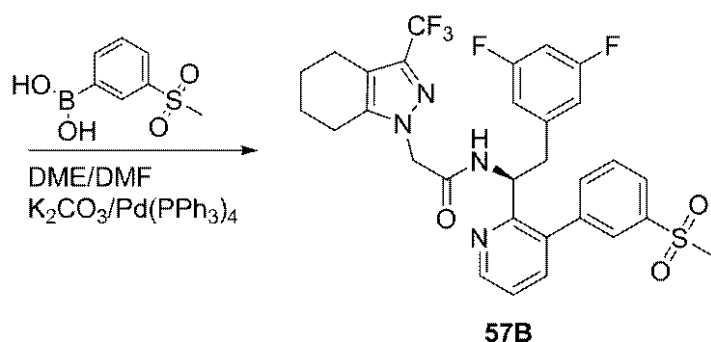
(実施例 57)

【0598】

【化194】



10



20

【0599】

(S)-N-(1-(3-ブロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド(57A)の合成:

30

55D(3.73g, 10.7mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(5.07ml, 29.1mmol)の溶液に、2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(2.41g, 9.71mmol)および2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 3.69g, 9.71mmol)を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣を熱CH₂Cl₂に溶解させ、そして濾過して不溶性物質を除去した。その濾液を再加熱し、そして冷却した。形成した固体を濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、そして風乾した。その母液を濃縮し、そしてその残渣をEtOAc/ヘキサンから再結晶した。合計4.2gの表題化合物を回収した。MS(m/z)544.7[M+H]⁺。

【0600】

40

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド(57B)の合成:

57A(49.4mg, 0.091mmol)および3-メチルスルホニルフェニルボロン酸(20mg, 0.1mmol)を4:1のDME/DMF(1ml)に溶解させた。2N水性K₂CO₃(100μl)およびPd(PPh₃)₄(12mg, 0.01mmol)を添加し、次いでこの反応物をN₂下100℃で16時間加熱した。この反応物を冷却し、H₂Oで希釈し、そしてEtOAcで抽出した(2回)。その有機層を減圧下で濃縮した。その残渣を、0.1%/H₂O, 0.1%TFA-アセトニトリルの勾配を用

50

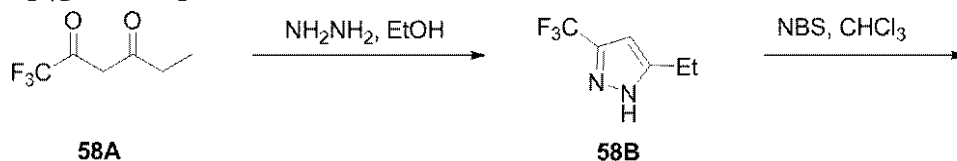
いてC18カラムを使用するRP HPLCにより精製して、2.6 mgの表題化合物を得た。MS (m/z) 619 [M+H]⁺。

【0601】

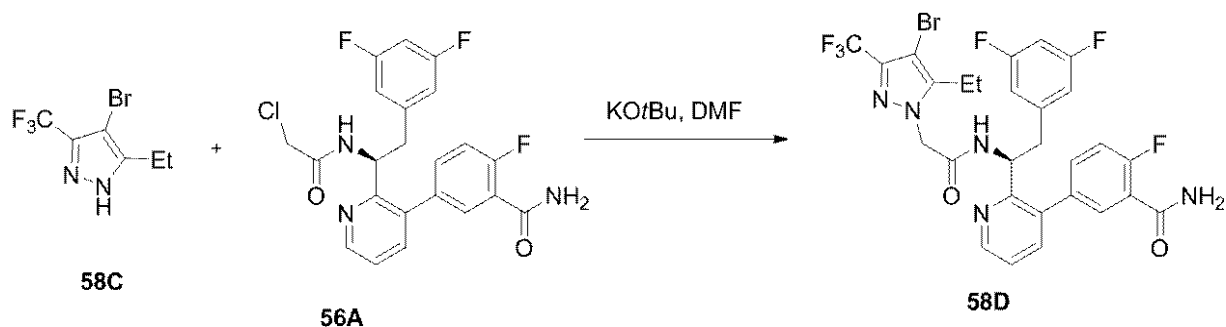
(実施例58)

【0602】

【化195】



10



20

【0603】

5-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(58B)の合成:

1,1,1-トリフルオロヘキサン-2,4-ジオン(8.4 g, 50 mmol)のEtOH(100 mL)中の溶液に、ヒドラジン水和物(5.0 g, 50 mmol)をゆっくりと添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いで1時間加熱還流した。この反応物を室温まで冷却し、そしてその溶媒を減圧中で除去して、8 gの表題化合物を得た。MS (m/z): 165.0 [M+H]⁺; HPLC 保持時間0.77分(2%から98%のアセトニトリル:水(0.05%のトリフルオロ酢酸を含む))。

【0604】

4-ブロモ-5-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(58C)の合成:

5-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(3.3 g, 20 mmol)のCHCl₃(100 mL)中の溶液に、NBS(4.3 g, 24 mmol)を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌し、次いで酢酸エチルに注ぎ、そして飽和Na₂S₂O₃溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を、EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4.8 gの表題生成物を得た。MS (m/z): 243.1 [M+H]⁺; HPLC 保持時間0.98分(2%から98%のアセトニトリル:水(0.05%のトリフルオロ酢酸を含む))。

30

【0605】

(S)-5-(2-(1-(2-(4-ブロモ-5-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(58D)の合成:

4-ブロモ-5-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(290 mg, 1.2 mmol)のDMF(5 mL)中の溶液に、カリウムtert-ブトキシド(168 mg, 1.5 mmol)を室温で添加した。室温で10分間攪拌した後に、(S)-5-(2-(1-(2-クロロアセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(447 mg, 1 mmol)を一度に添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルに注ぎ、そして飽和NH₄Cl溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ

40

50

、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を、EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、430mgの表題生成物を得た。MS (m/z) : 656.1 [M+H]⁺; HPLC 保持時間 1.22分 (2%から98%のアセトニトリル:水 (0.05%のトリフルオロ酢酸を含む))。

【0606】

【化195A】

¹H NMR

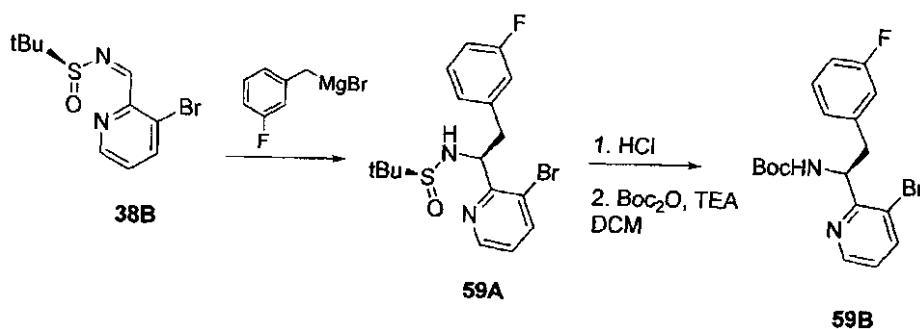
(400 MHz, cdcl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

10

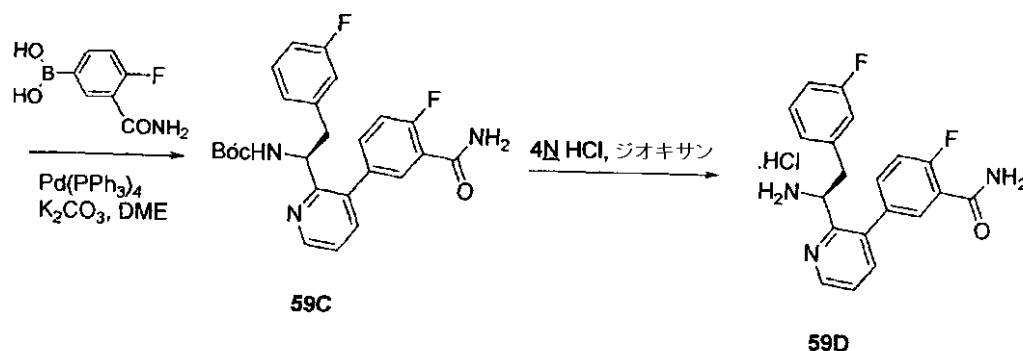
(実施例59)

【0607】

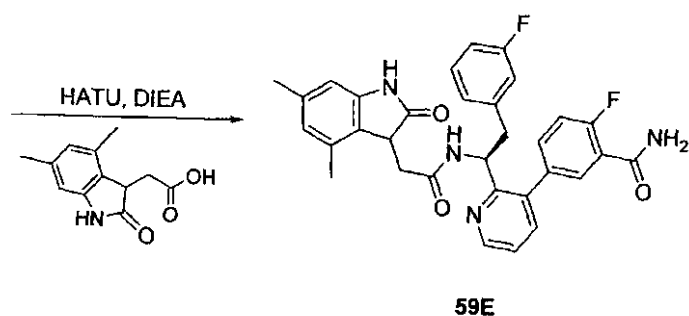
【化196】



20



30



40

(S)-N-((S)-1-(3-ブロモピリジン-2-イル)-2-(3-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(59A)の合成:

化合物59Aを、実施例38の合成について提示された方法に従って、(3-フルオロベンジル)マグネシウムクロリドを(3,5-ジフルオロベンジル)マグネシウムブロミドおよび38Bの代わりに用いて調製して、1.2gの表題化合物を得た。MS (m/z) 399 [M+H]⁺。

50

【0608】

(S) - (1 - (3 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) カルバミン酸 tert - ブチル (59B) の合成:

化合物 59B を、実施例 50 の合成について提示された方法に従って、59A を 38C の代わりに用いて調製して、0.5g の表題化合物を得た: MS (m/z) 395 [M + H]⁺。

【0609】

(S) - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) カルバミン酸 tert - ブチル (59C) の合成:

化合物 59C を、実施例 50 の合成について提示された方法に従って、50A の代わりに 59B および (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ボロン酸を利用して調製して、450mg の表題化合物を得た: MS (m/z) 454 [M + H]⁺。

10

【0610】

(S) - 5 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド塩酸塩 (59D) の合成:

4N の HCl / 1, 4 - ジオキサン (5.0ml) を 59C (0.45g, 1.0mmol) に添加した。LC / Mass は、10分後、反応の完了を示した。反応混合物を減圧中で濃縮して、360mg の表題化合物を得た: MS (m/z) 354 [M + H]⁺。

20

【0611】

5 - (2 - ((1S) - 1 - (2 - (4, 6 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (59E) の合成:

59D (36mg, 0.1mmol)、2 - (4, 6 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) 酢酸 (22mg, 0.1mmol) および HATU (38mg, 0.1mmol) を、1ml のバイアル中で合わせた。DMF を添加し、そして攪拌して固体を溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン (45μl, 0.26mmol) を添加し、そして反応物を室温で 90 分間攪拌した。LC / MS は、少量の酸を含む所望の生成物を示す。反応混合物を、20 分間にわたる 20% から 80% の B (A = 0.1% TFA / H₂O; B = 0.1% TFA / アセトニトリル) を使用する分取逆相 HPLC で精製した。LC / MS により決定して純粋である画分を合わせ、そして凍結乾燥させて、35mg の表題化合物を得た。

30

【0612】

【化 196A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.63

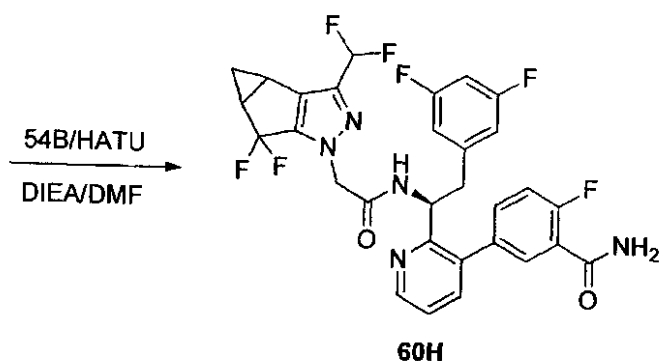
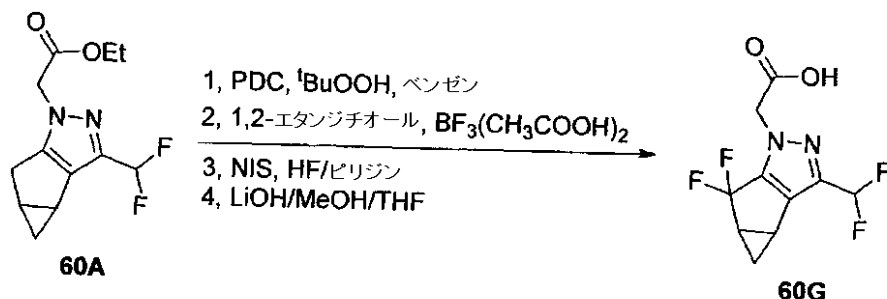
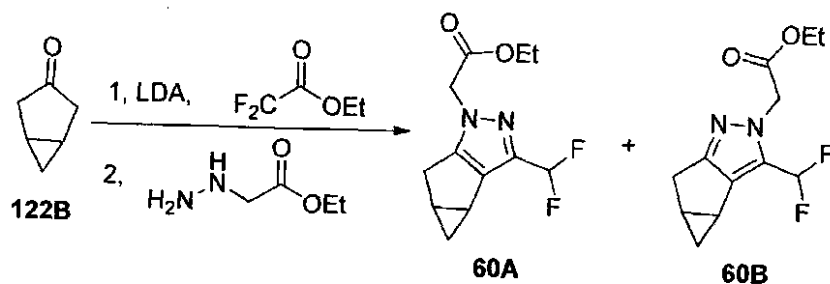
(ddd, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.51 - 7.09 (m, 8H), 7.14 (s, 1H), 7.16 - 6.95 (m, 3H), 6.81 (dd, 2H), 6.69 (d, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.53 - 6.32 (m, 4H), 5.27 (dd, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.05 - 2.76 (m, 6H), 2.76 - 2.59 (m, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.24 (d, 5H), 2.14 (d, 5H); MS (m/z) 555 [M+H]⁺。

40

(実施例 60)

【0613】

【化 1 9 7】



10

20

30

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (60 A) および 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) 酢酸エチル (60 B) の合成:

化合物 60 A および 60 B を、実施例 122 の合成について提示された方法に従って、2, 2 - ジフルオロ酢酸エチルを 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸エチルの代わりに用いて調製して、1.7 g の 60 A および 0.33 g の 60 B を得た。60 A : MS (m/z) 257 [M+H]⁺ および 60 B : MS (m/z) 257 [M+H]⁺。

【0614】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (60 G) の合成:

化合物 60 G を、実施例 181 の合成について提示された方法に従って、60 A を 122 D の代わりに用いて調製して、140 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 265 [M+H]⁺。

【0615】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (60 H) の合成:

40

50

化合物 60H を、実施例 54 の合成について提示された方法に従って、54B および 60G を利用して調製して、254mg の表題化合物を得た：

【0616】

【化197A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ

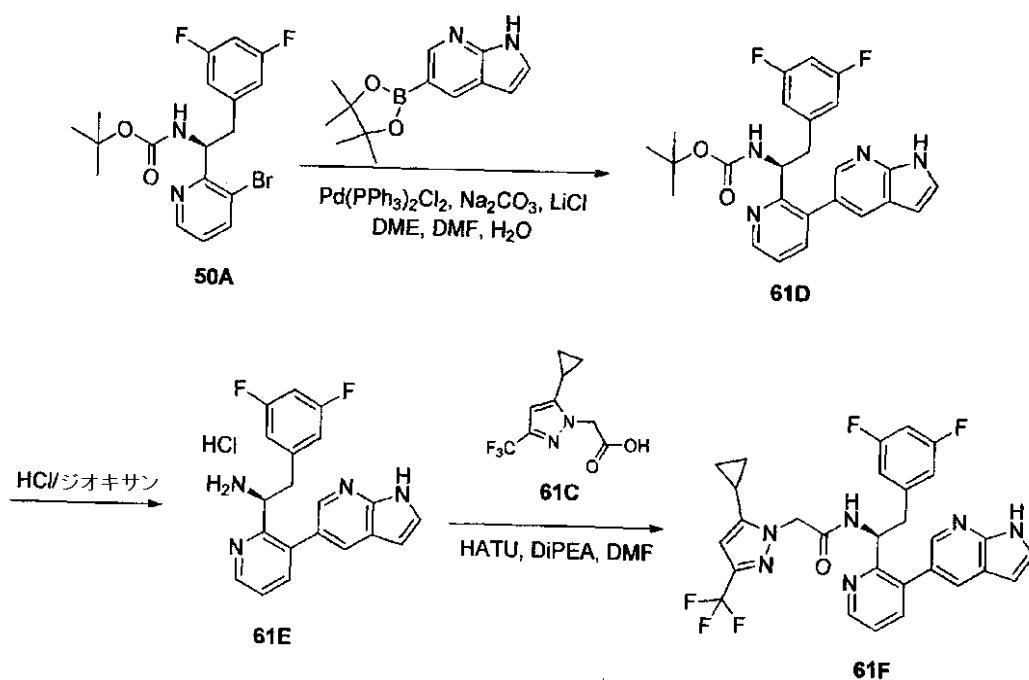
8.66 (dd, 1H), 7.54 (ddd, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dddd, 4H), 6.82 (d, 1H), 6.73 – 6.57 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.37 – 6.19 (m, 2H), 5.42 – 5.27 (m, 1H), 4.39 – 4.22 (m, 1H), 4.07 (q, 1H), 3.23 – 2.91 (m, 2H), 2.51 – 2.38 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.97 – 1.17 (m, 4H), 1.15 – 0.97 (m, 1H), 0.89 (t, 1H). MS (m/z) 618 [M+H]⁺.

10

(実施例 61)

【0617】

【化198】



20

30

(S)-1-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル(61D)の合成：

丸底フラスコに、50A (1g, 2.4mmol)、DME (8ml)、DMF (2ml)、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)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (886mg, 3.6mmol)、LiCl (308mg, 7.2mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (85mg, 0.12mmol)、および水 (2ml) に溶解させた Na₂CO₃ (513mg, 4.8mmol) を入れた。この反応物に 150 で 20 分間マイクロ波を当てた。この反応物を冷却し、次いで H₂O で希釈し、そして EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (785mg, 72%) を得た：MS (m/z) 451.3 [M+H]⁺。

40

【0618】

(S)-1-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩(61E)の合成：

50

丸底フラスコに、(S)-1-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル (549 mg, 1.2 mmol) および 4 N の HCl / ジオキサン (3 mL) を入れた。この反応物を LC / MS により完了するまで室温で攪拌し、次いで DCM から 2 倍に濃縮した。その粗製固体を次の工程でそのまま使用した：MS (*m/z*) 351.2 [M+H]⁺。

【0619】

(S)-N-(1-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド (61 F) の合成：

表題化合物を、34 E の合成において提示された方法に従って、61 C を 34 D の代わりに用い、そして 61 E を (S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)エタンアミンの代わりに用いて調製して、所望の化合物 (16.8 mg, 33%) を得た：

【0620】

【化198A】

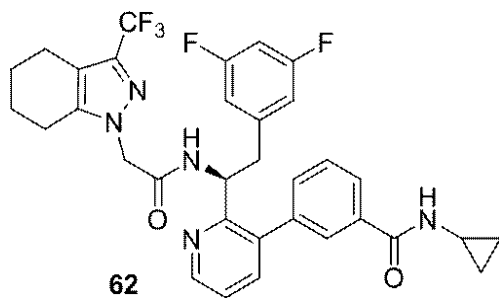
¹H

NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.72 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (dd, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.28 (d, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.42 – 5.20 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.82 – 4.88 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 1.63 (s, 1H), 0.94 – 0.84 (m, 2H), 0.63 (s, 2H); MS (*m/z*) 567.5 [M+H]⁺。

(実施例 62)

【0621】

【化199】



62

【0622】

(S)-N-シクロプロピル-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド (62) の合成：

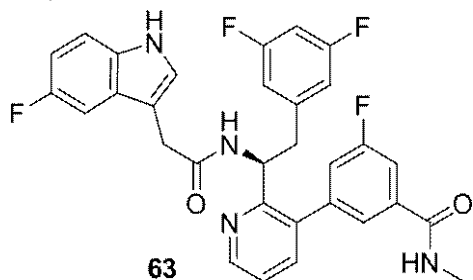
29 mg の表題化合物を、化合物 57 B と類似の方法によって、57 A および 3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して調製した。MS (*m/z*) 624 [M+H]⁺。

【0623】

(実施例 63)

【0624】

【化200】



【0625】

10

(S) - 3 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - N - メチルベンズアミド (63) の合成:

16 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、3 - フルオロ - 5 - (メチルカルバモイル) フェニルボロン酸および55E を使用して調製した。MS (m/z) 561 [M + H]⁺。

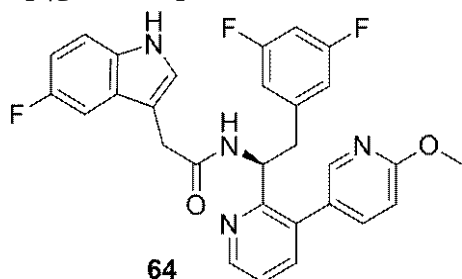
【0626】

(実施例64)

【0627】

【化201】

20



【0628】

30

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (6' - メトキシ - 3, 3' - ピピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (64) の合成:

22 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、6 - メトキシピリジン - 3 - イルボロン酸および55E を使用して調製した。MS (m/z) 544 [M + H]⁺。

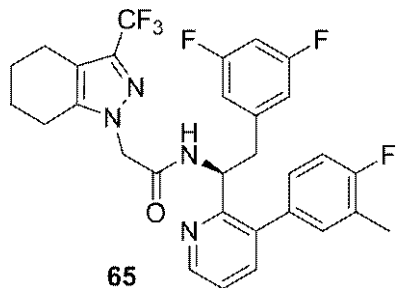
【0629】

(実施例65)

【0630】

【化202】

40



【0631】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (65)

50

) の合成 :

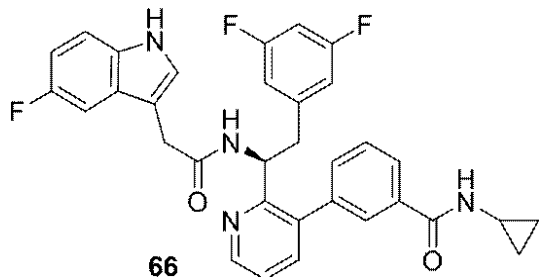
33.5 mg の表題化合物を、化合物 57 B と類似の方法によって、57 A および 3 - メチル - 4 - フルオロフェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 573 [M + H]⁺。

【0632】

(実施例 66)

【0633】

【化203】



10

【0634】

(S) - N - シクロプロピル - 3 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (66) の合成 :

20

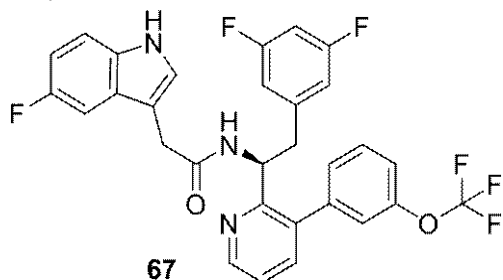
1.5 mg の表題化合物を、55 F と類似の方法によって、[3 - (シクロプロピルアミノカルボニル)フェニル]ボロン酸および 55 E を使用して調製した。MS (m/z) 569 [M + H]⁺。

【0635】

(実施例 67)

【0636】

【化204】



30

【0637】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン - 2 - イル)エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (67) の合成 :

40

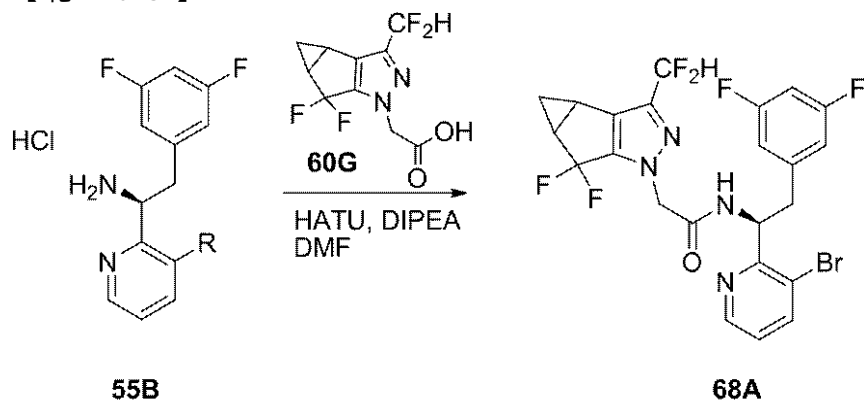
34.9 mg の表題化合物を、55 F と類似の方法によって、3 - トリフルオロメトキシ - フェニルボロン酸および 55 E を使用して調製した。MS (m/z) 570 [M + H]⁺。

【0638】

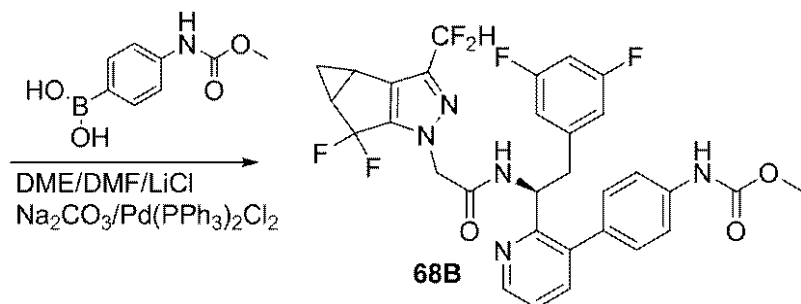
(実施例 68)

【0639】

【化 2 0 5】



10



20

【 0 6 4 0】

(S) - N - (1 - (3 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (6 8 A) の合成 :

1 . 5 g の表題化合物を、 5 5 E と類似の方法によって、 6 0 G および 5 5 B を使用して調製した。MS (m / z) 5 6 0 [M + H] ⁺。

【 0 6 4 1】

(S) - 4 - (2 - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) フェニルカルバミン酸メチル (6 8 B) の合成 :

6 8 A (2 8 m g , 0 . 0 5 m m o l) および (4 - (メトキシカルボニルアミノ) フェニルボロン酸 (1 9 . 5 m g , 0 . 1 m m o l) の、 4 : 1 の D M E / D M F (5 0 0 μ l) 中の溶液に、 L i C l (6 . 4 m g , 0 . 1 5 m m o l) 、 1 N の水性 N a ₂ C O ₃ (1 2 5 μ l , 0 . 1 2 5 m m o l) 、 および P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (7 m g , 0 . 0 1 m m o l) を添加した。この反応物を、マイクロ波合成機中 1 5 0 ° で 1 5 分間加熱した。冷却した懸濁物を濾過し、そしてその濾液を、 0 . 1 % / H ₂ O , 0 . 1 % T F A - アセトニトリルの勾配を用いる C 1 8 を使用する R P H P L C により精製して、 1 8 . 5 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 6 3 0 [M + H] ⁺。

30

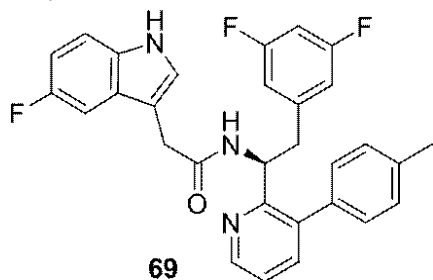
40

【 0 6 4 2】

(実施例 6 9)

【 0 6 4 3】

【化206】



【0644】

10

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-p-トリルピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(69)の合成:

36.3 mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、4-メチル-フェニルボロン酸および55Eを使用して調製した。MS(m/z)500[M+H]⁺。

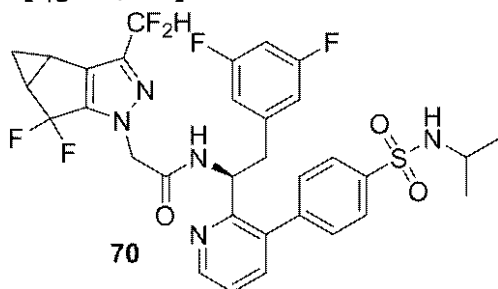
【0645】

(実施例70)

【0646】

【化207】

20



【0647】

30

(S)-N-(1-(3-(4-(N-イソプロピルスルファモイル)フェニル)-ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-4,5-(メタノ)-6,6-ジフルオロ-シクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド(70)の合成:

8.4 mgの表題化合物を、68Bと類似の方法によって、68AおよびN-イソプロピル4-ボロノベンゼンスルホンアミドを使用して調製した。MS(m/z)678[M+H]⁺。

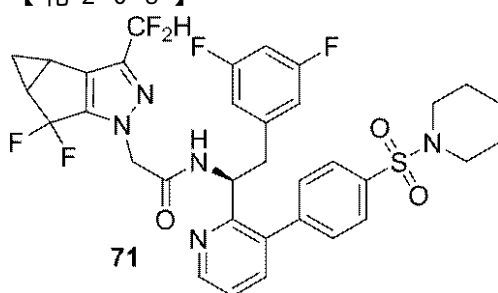
【0648】

(実施例71)

【0649】

【化208】

40



【0650】

50

(S)-N-(1-(3-(4-(ピペリジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(

ジフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4, 5 - (メタノ) - 6, 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4H) - イル) アセトアミド (71) の合成 :

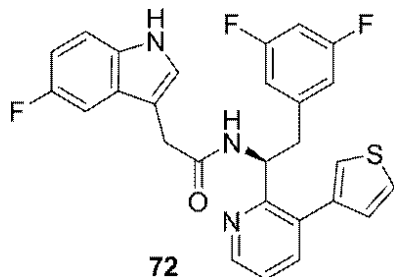
14.8 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および 4 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 704 [M+H]⁺。

【0651】

(実施例 72)

【0652】

【化209】



10

【0653】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (チオフェン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (72) の合成 :

20

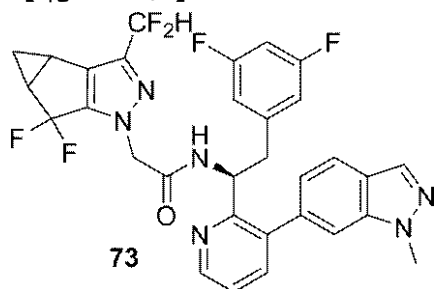
29 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、チオフェン - 3 - イル - ボロン酸および 55E を使用して調製した。MS (m/z) 492 [M+H]⁺。

【0654】

(実施例 73)

【0655】

【化210】



30

【0656】

(S) - N - (1 - (3 - (1 - メチルインダゾール - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4, 5 - (メタノ) - 6, 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4H) - イル) アセトアミド (73) の合成 :

40

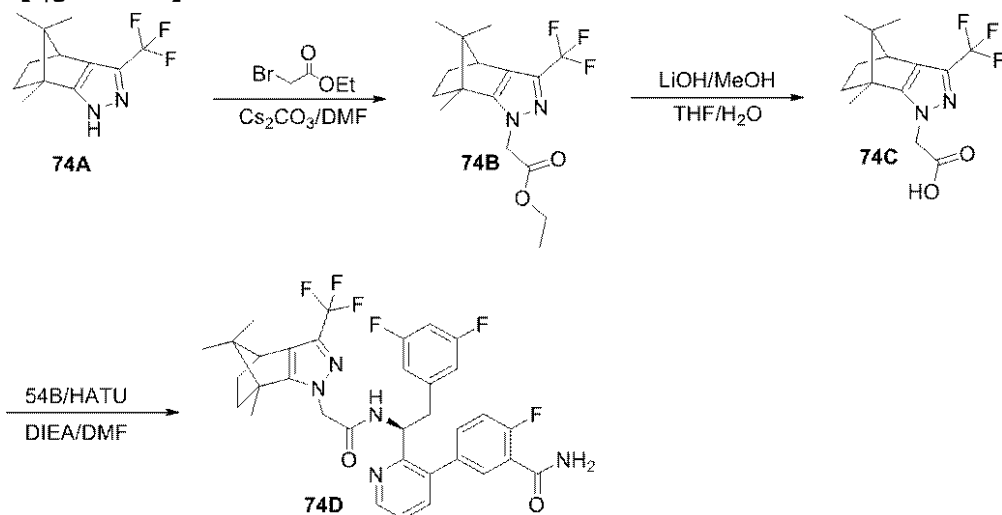
21.1 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および 1 - メチルインダゾール - 6 - ボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 611 [M+H]⁺。

【0657】

(実施例 74)

【0658】

【化 2 1 1】



10

【0659】

2 - (L - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - トリフルオロメチル - 7 , 8 , 8 - トリメチル - 1 H - 4 , 7 - (メタノ) インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (7 4 B) の合成 :

L - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - トリフルオロメチル - 7 , 8 , 8 - トリメチル - 1 H - 4 , 7 - (メタノ) インダゾール (9 7 7 m g , 4 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (1 . 6 g , 8 . 3 m m o l) の DMF (6 m l) 中の懸濁物に、プロモ酢酸エチルを 5 m l の DMF 中の溶液として添加した。この反応物を室温で 5 時間攪拌し、次いで水で希釈した。この混合物を EtOAc で抽出した。その有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をヘキサン中の EtOAc の勾配で溶出する SiO_2 クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を濃縮して、300 mg の表題化合物を得た。

20

【0660】

L - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - トリフルオロメチル - 7 , 8 , 8 - トリメチル - 1 H - 4 , 7 - (メタノ) インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (7 4 C) の合成 :

7 4 B (3 0 0 m g , 0 . 9 0 8 m m o l) を THF (5 m l) および MeOH (2 . 5 m l) に溶解させた。2 . 5 m l の 2 . 5 N の水性 LiOH を添加し、そしてこの反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、この混合物を 1 N の水性 HCl で pH = 3 まで酸性化し、そして EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。減圧下で一晩乾燥させた後に、265 mg の表題化合物を得た。

30

【0661】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (L - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - トリフルオロメチル - 7 , 8 , 8 - トリメチル - 1 H - 4 , 7 - (メタノ) インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (7 4 D) の合成 :

40

6 0 m g の表題化合物を、5 4 G と類似の方法によって、7 4 C および 5 4 B を使用して調製した。

【0662】

【化 2 1 1 A】

¹H

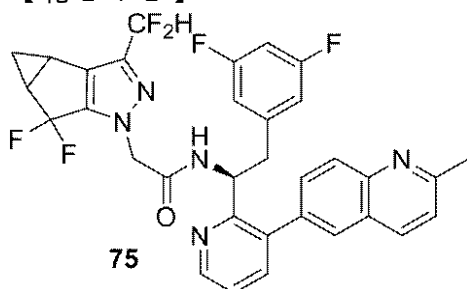
NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.36 (d, 2H), 5.37 (t, 1H), 3.08 (d, 2H), 2.86 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 1.78 (t, 1H), 1.30 (t, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). MS (*m/z*) 656 [M+H]⁺.

10

(実施例 7 5)

【0 6 6 3】

【化 2 1 2】



20

【0 6 6 4】

(S) - N - (1 - (3 - (2 - メチルキノリン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4, 5 - (メタノ) - 6, 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4H) - イル) アセトアミド (75) の合成:

16.1 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および 2 - メチルキノリン - 6 - ボロン酸ピナコールエステルを使用して調製した。MS (*m/z*) 622 [M+H]⁺。

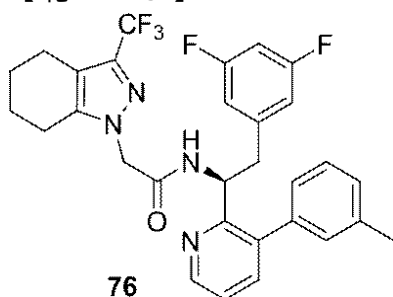
【0 6 6 5】

30

(実施例 7 6)

【0 6 6 6】

【化 2 1 3】



40

【0 6 6 7】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - m - トリルピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドゾール - 1 - イル) アセトアミド (76) の合成:

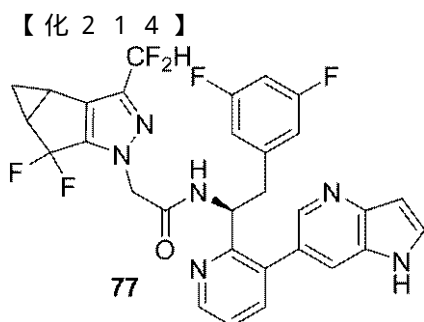
11.4 mg の表題化合物を、化合物 57B と類似の方法によって、57A および 3 - メチルフェニルボロン酸を使用して調製した。MS (*m/z*) 555 [M+H]⁺。

【0 6 6 8】

(実施例 7 7)

【0 6 6 9】

50



【 0 6 7 0 】

10

(S) - N - (1 - (3 - (1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (7 7) の合成 :

17.4 mg の表題化合物を、68 B と類似の方法によって、68 A および 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジンを使用して調製した。MS (m / z) 597 [M + H] ⁺。

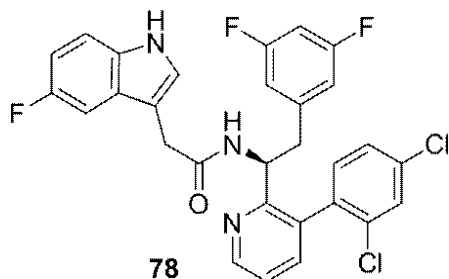
【 0 6 7 1 】

(実施例 7 8)

【 0 6 7 2 】

20

【化 2 1 5】



【 0 6 7 3 】

30

(S) - N - (1 - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (7 8) の合成 :

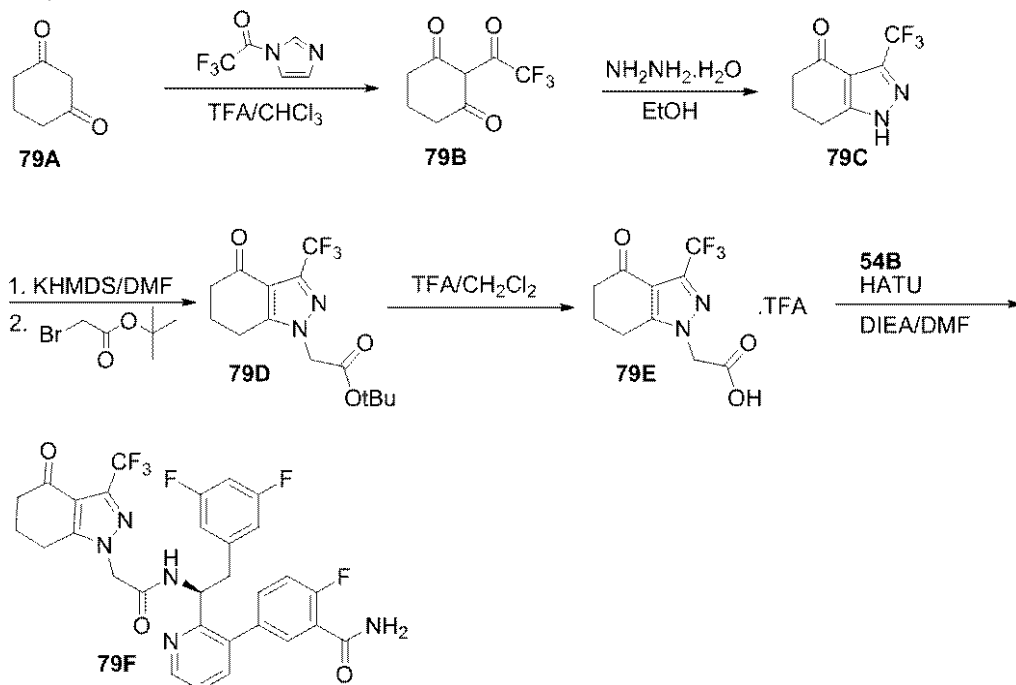
19.8 mg の表題化合物を、55 F と類似の方法によって、(2 , 4 - ジクロロフェニル) - ボロン酸および 55 E を使用して調製した。MS (m / z) 555 [M + H] ⁺。

【 0 6 7 4 】

(実施例 7 9)

【 0 6 7 5 】

【化 2 1 6】



10

【 0 6 7 6】

20

2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (7 9 B) の合成 :

1 , 3 - シクロヘキサジオン (5 6 1 m g , 5 . 0 m m o l) およびイミダゾール (3 4 0 m g , 5 . 0 m m o l) の CH_2Cl_2 (5 0 m l) 中の溶液に、ニートな N - トリフルオロアセチルイミダゾール (2 . 2 7 m l , 2 0 m m o l) を添加した。この反応混合物を室温で 4 5 分間攪拌した。この反応物を 4 N の水性 HCl で希釈し、そしてその層を分離した。その水層を CH_2Cl_2 で 2 回抽出した。合わせた有機物を H_2O およびブラインで洗浄した。その有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を次の工程に直接使用した。

【 0 6 7 7】

30

3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - インダゾール - 4 (5 H) - オン (7 9 C) の合成 :

粗製 7 9 B の EtOH (5 m l) 中の溶液に、ヒドラジン水和物 (5 0 0 μ l , 7 . 8 m m o l) を添加した。この反応物を 7 0 で 2 . 5 時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。その粗製生成物を次の工程に直接使用した。

【 0 6 7 8】

2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 tert - ブチル (7 9 D) の合成 :

粗製 7 9 C の DMF (2 5 m l) 中の溶液に、カリウムヘキサメチルジシラザン (9 9 7 m g , 5 m m o l) を添加した。この反応混合物を室温で 2 分間攪拌し、次いでニートな tert - ブチルアセテートを添加した。この反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣を EtOAc と H_2O との間で分配した。その水性物質を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗製生成物をヘキサン中の EtOAc の勾配で溶出する SiO_2 で精製して、4 5 8 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 3 1 9 [M + H] ⁺。

40

【 0 6 7 9】

2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (7 9 E) の合成 :

5 0 8 m g の表題化合物を、8 3 E と類似の方法を使用して、7 9 D を使用して調製し

50

た。MS (m/z) 263 [M+H]⁺。

【0680】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(79F)の合成:

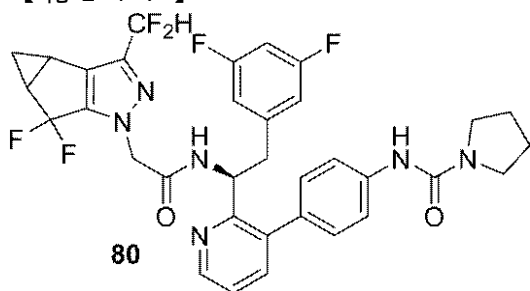
9.1mgの表題化合物を、54Fと類似の方法によって、54Bおよび79Eを使用して調製した。MS (m/z) 616 [M+H]⁺。

【0681】

(実施例80)

【0682】

【化217】



10

20

【0683】

(S)-N-(1-(3-(4-(ピロリジニルカルボニルアミノ)フェニル)-ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-4,5-(メタノ)-6,6-ジフルオロ-シクロペント[c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド(80)の合成:

9.3mgの表題化合物を、68Bと類似の方法によって、68Aおよび4-(ピロリジニルカルボニルアミノ)フェニルボロン酸、ピナコールエステルを使用して調製した。

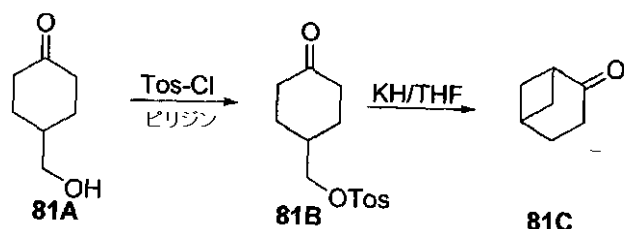
MS (m/z) 655 [M+H]⁺。

【0684】

(実施例81)

【0685】

【化218】



30

40

4-メチルベンゼンスルホン酸(4-オキソシクロヘキシル)メチル(81B)の合成:

化合物81A(10g, 78mmol)のピリジン(78ml)中の0の溶液に、4-トルエンシルホニルクロリド(16.7g, 87.8mmol)を少しずつ5分間で添加した。この反応物を室温で16時間撹拌した。この反応物を400mlのEt₂O/H₂Oの1:1の混合物に注いだ。その層を分離し、そしてその有機層をEt₂Oで2回抽出した。合わせた有機物をH₂O(5回)およびブライン(2回)で洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を、ヘキサン中のEtOAcの勾配で溶出するSiO₂で精製して、減圧下で乾燥させた後に、18.5g

50

の表題化合物を得た。MS (m/z) 283 [M+H]⁺。

【0686】

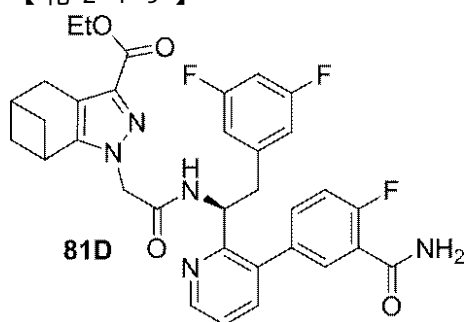
ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-オン(81C)の合成：

水素化カリウム(30%油分散物, 9.49g, 71mmol)をペンタンで3回洗浄し、そしてN₂の気流下で乾燥させた。次いで、その固体をTHF(259ml)に懸濁させた。化合物81B(10g, 35.5mmol)をTHF(43ml)に溶解させ、そして得られた溶液を上記水素化カリウム懸濁物に5分間かけて添加した。得られた混合物を50℃で16時間加熱した。冷却した反応混合物を焼成ガラス漏斗で濾過して、ゼラチン性沈殿物を除去した。その濾液を小さい体積(150ml)まで濃縮し、そして氷水/エーテル混合物に注いだ。その層を分離し、そしてその水層をEt₂Oで3回抽出した。合わせた有機物をH₂O(3回)、ブライン(1回)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして小さい体積まで濃縮した。その粗製物質をさらに精製せずに使用した(推定収率40%)。

10

【0687】

【化219】



20

【0688】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-3-カルボエトキシ-5,7-(メタノ)インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(81D)の合成：

2.01gの表題化合物を、化合物90と類似の方法によって、化合物81Cで出発して調製した。MS (m/z) 618 [M+H]⁺。

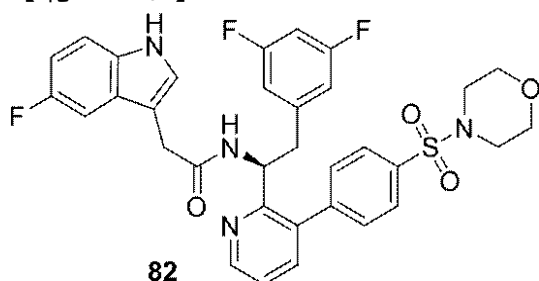
30

【0689】

(実施例82)

【0690】

【化220】



40

【0691】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(82)の合成：

25.2mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、4-(モルホリノスルホニル)フェニル硼酸および55Eを使用して調製した。MS (m/z) 635 [M+H]⁺。

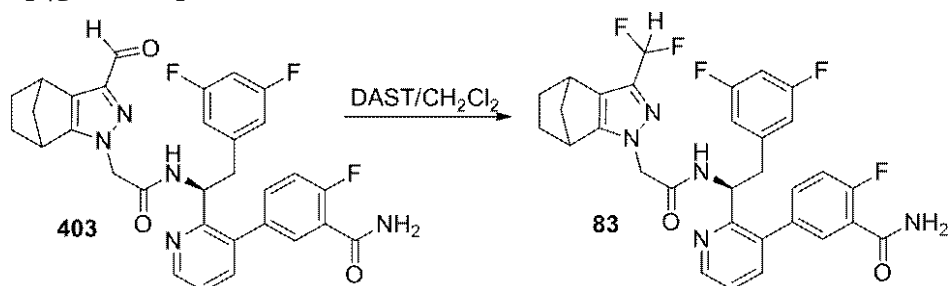
【0692】

50

(実施例 83)

【0693】

【化221】



10

【0694】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-3-ジフルオロメチル-4,7-(メタノ)インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(83)の合成:

粗製化合物403(100mg, 0.174mmol)をCH₂Cl₂(2ml)に溶解させた。得られた溶液を三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)(49μl, 0.376mmol)で室温で5時間処理した。この反応混合物を飽和水性NaHCO₃に注いだ。その層を分離し、そしてその有機層をH₂Oで2回、そしてブラインで1回洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、0.1%/H₂O, 0.1%TFA-アセトニトリルの勾配を用いてC18カラムを使用するRP HPLCにより精製して、13.7mgの表題化合物を得た。MS(m/z)596[M+H]⁺。

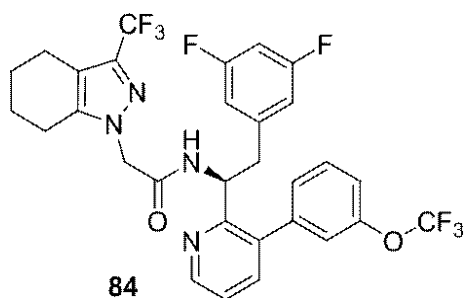
20

【0695】

(実施例 84)

【0696】

【化222】



30

【0697】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド(84)の合成:

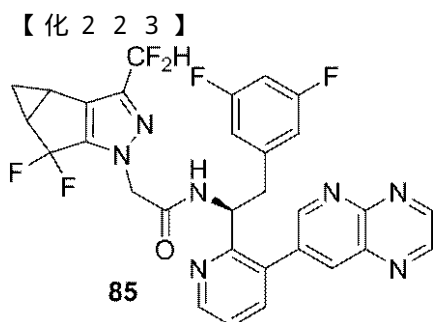
40

28.1mgの表題化合物を、化合物57Bと類似の方法によって、57Aおよび3-トリフルオロメトキシフェニル硼酸を使用して調製した。MS(m/z)625[M+H]⁺。

【0698】

(実施例 85)

【0699】



【0700】

10

(S) - N - (1 - (3 - (ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (8 5) の合成 :

2 . 5 m g の表題化合物を、6 8 B と類似の方法によって、6 8 A およびピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 7 - イルボロン酸、ピナコールエステルを使用して調製した。MS (m / z) 6 1 0 [M + H] ⁺。

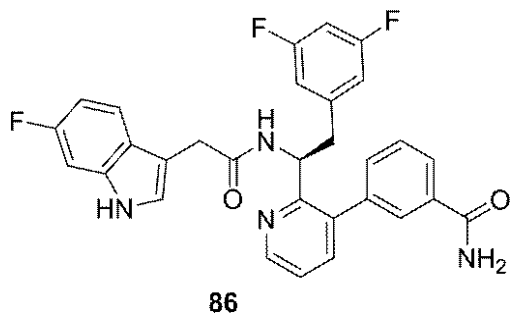
【0701】

(実施例 8 6)

【0702】

20

【化 2 2 4】



【0703】

30

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (8 6) の合成 :

4 9 m g の表題化合物を、5 0 D と類似の方法によって、6 - フルオロ - 3 - インドール酢酸を使用して調製した。

【0704】

【化 2 2 4 A】

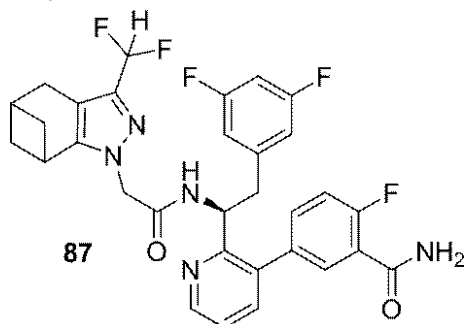
¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 8.66 (dd, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 7.26 (dd, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.74 - 6.61 (m, 1H), 6.49 (d, 2H), 5.17 (dd, 3H), 4.70 - 4.65 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 2.95 (d, 2H). MS (m / z) 529 [M + H] ⁺。

40

(実施例 8 7)

【0705】

【化 2 2 5】



87

10

【0 7 0 6】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-3-ジフルオロメチル-5,7-(メタノ)インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(87)の合成:

41.6 mg の表題化合物を、化合物 83 と類似の方法により、化合物 96 で出発して調製した。MS (m/z) 596 [M+H]⁺。

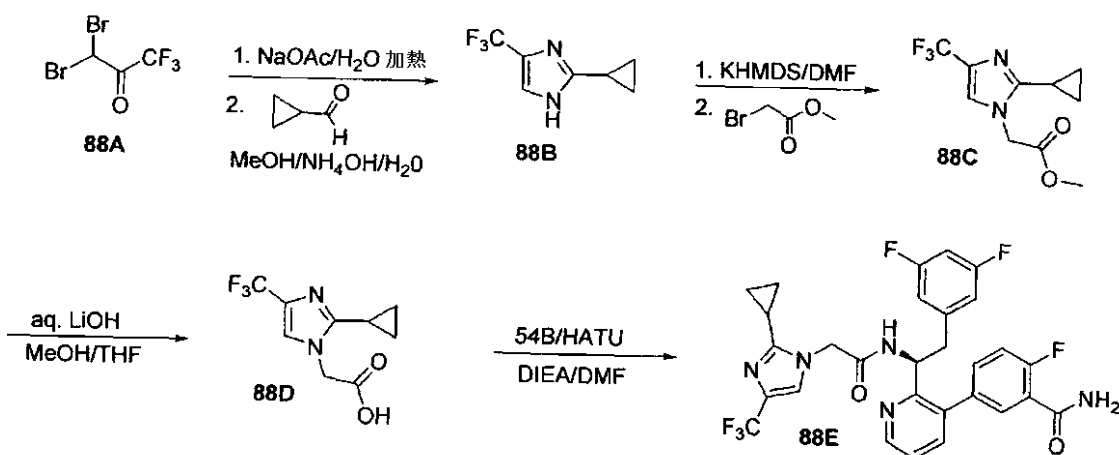
【0 7 0 7】

(実施例 88)

【0 7 0 8】

20

【化 2 2 6】



30

2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(88B)の合成:

3,3-ジブromo-1-トリフルオロメチル-プロパン(2.0 g, 7.41 mmol)のH₂O(10 ml)中の懸濁物に、酢酸ナトリウム(1.33 g, 16.2 mmol)を添加した。この混合物を100 で30分間加熱し、次いで室温まで冷却した。MeOH(4 ml)中の溶液シクロプロピルカルボキシアリド(646 μl, 8.64 mmol)をこの反応混合物に添加し、その後、NH₄OH(2.8 ml, H₂O中20%)を添加した。この反応物を室温で一晩撹拌した。この混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、1.07 gの粗製表題生成物を得、これを次の工程に直接使用した。

40

【0 7 0 9】

メチル-2-(2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)アセテート(88C)の合成:

粗製生成物 88B を DMF (60 ml) に溶解させた。固体の KHMDS (1.45 g, 7.29 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で 5 分間撹拌した。プロモ酢酸

50

メチル (690 μ l, 7.29 mmol) を添加し、次いでこの反応物を室温で1時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して小さい体積にし、次いで EtOAc と H₂O との間で分配した。その水層を EtOAc で2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を SiO₂ でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、630 mg の表題化合物を得た。

【0710】

2 - (2 - シクロペンチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸 (88D) の合成 :

83 mg の表題化合物を、74 C と類似の方法によって、88 C を使用して調製した。

【0711】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (2 - シクロプロピル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (88E) の合成 :

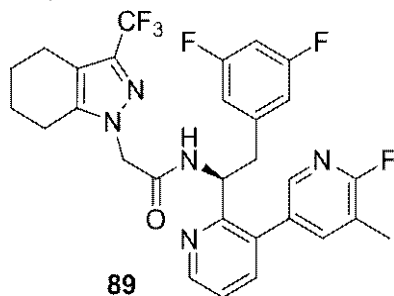
29.4 mg の表題化合物を、54 G と類似の方法によって、88 D および 54 B を使用して調製した。MS (m/z) 588 [M + H]⁺。

【0712】

(実施例 89)

【0713】

【化 227】



【0714】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (6' - フルオロ - 5' - メチル - 3, 3' - ピピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (89) の合成 :

28.2 mg の表題化合物を、化合物 57 B と類似の方法によって、57 A および 6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 574 [M + H]⁺。

【0715】

(実施例 90)

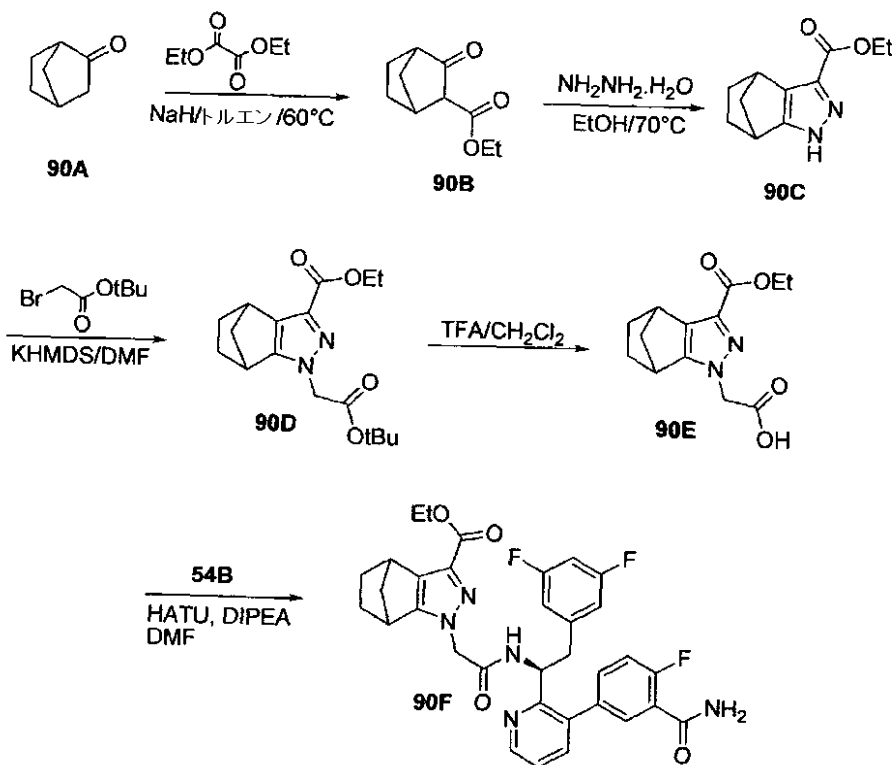
【0716】

10

20

30

【化 2 2 8】



10

20

3 - オキソビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸エチル (9 0 B) の合成

:

NaH (4 0 0 m g , 1 0 m m o l) をトルエン (8 m l) に懸濁させた。シウ酸ジエチル (1 . 2 6 m l , 9 . 2 m m o l) を添加し、そして混合物を 6 0 まで加熱した。ノルボロン (8 5 0 m g , 7 . 7 m m o l) のトルエン (4 m l) 中の溶液を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、そして氷に注いだ。1 N の水性 HCl で水層を pH = 2 まで中和した。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を EtOAc とヘキサンとの勾配を使用する SiO₂ カラムで精製して 1 . 3 3 g の表題化合物を得た。

30

【 0 7 1 7 】

4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - カルボエトキシ - 4 , 7 - (メタノ) インダゾール (9 0 C) の合成 :

9 0 B (1 . 3 3 g , 6 . 3 3 m m o l) を EtOH (1 3 m l) に溶解させた。ヒドラジン水和物 (4 0 5 μ l , 6 . 3 3 m m o l) を添加し、そして反応物を 7 0 まで加熱した。そして反応物を 7 0 で 7 2 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、次いで混合物を EtOAc と H₂O との間で分配した。水層を EtOAc で 1 回抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc とヘキサンとの勾配を使用する SiO₂ カラムで精製して、4 9 7 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 0 6 [M + H] ⁺。

40

【 0 7 1 8 】

2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - カルボエトキシ - 4 , 7 - (メタノ) インダゾール - 1 - イル) 酢酸 t - ブチル (9 0 D) の合成 :

5 4 2 m g の表題化合物を、1 0 7 C と類似の方法によって、9 0 C を使用して調製した。MS (m / z) 3 2 1 [M + H] ⁺。

【 0 7 1 9 】

2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - カルボエトキシ - 4 , 7 - (メタノ) イン

50

ダゾール - 1 - イル) 酢酸 (90E) の合成 :

455 mg の表題化合物を、107D と類似の方法によって、90D を使用して調製した。MS (m/z) 265 [M+H]⁺。

【0720】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 3 - カルボエトキシ - 4, 7 - (メタノ) イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (90F) の合成 :

236 mg の表題化合物 107E と類似の方法を使用して、90E および 54B を使用して調製した。

【0721】

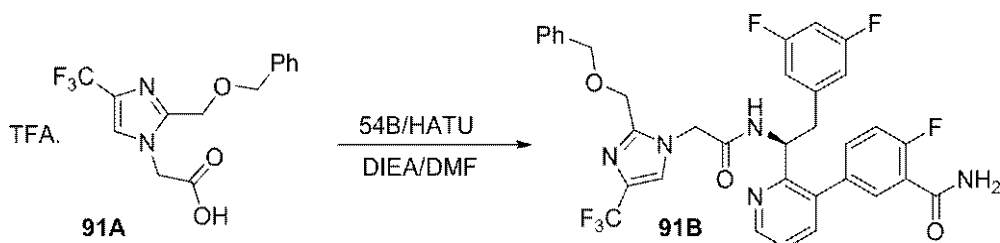
【化228A】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.35 (d, 2H), 5.35 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.05 (d, 2H), 1.87 (d, 4H), 1.66 (s, 1H), 1.34 (t, 3H), 1.09 (s, 2H). MS (m/z) 618 [M+H]⁺.

(実施例 91)

【0722】

【化229】



【0723】

2 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸 (91A) の合成 :

115 mg の表題化合物を、107D と類似の方法によって、ベンジルオキシアセトアルデヒドを使用して調製した。

【0724】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (2 - (ベンジルオキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (91B) の合成 :

81.2 mg の表題化合物を、107E と類似の方法によって、107D および 54B を使用して調製した。

【0725】

【化229A】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.22 (d, 6H), 6.64 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.95 (d, 2H). MS (m/z) 668 [M+H]⁺.

(実施例 92)

【0726】

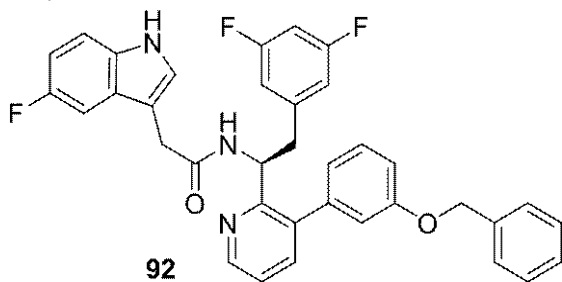
10

20

30

40

【化 2 3 0】



【 0 7 2 7】

10

(S) - N - (1 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (9 2) の合成 :

25 mg の表題化合物を、55 F と類似の方法によって、3 - フェノキシ - フェニルボロン酸および 55 E を使用して調製した。MS (*m/z*) 592 [*M* + *H*]⁺。

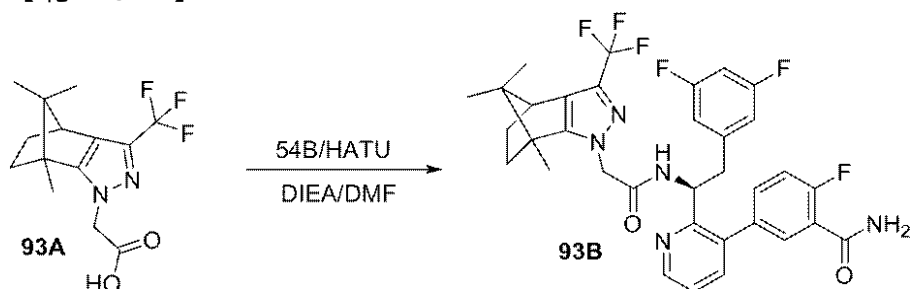
【 0 7 2 8】

(実施例 9 3)

【 0 7 2 9】

【化 2 3 1】

20



【 0 7 3 0】

30

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (D - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - トリフルオロメチル - 7 , 8 , 8 - トリメチル - 1 H - 4 , 7 - (メタノ) インドゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (9 3 B) の合成 :

60.9 mg の表題化合物を、74 D と類似の方法によって、74 C と類似の方法によって得た 93 A および 54 B を使用して調製した。

【 0 7 3 1】

【化 2 3 1 A】

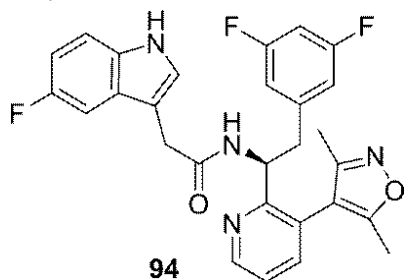
40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.36 (d, 2H), 5.37 (t, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.84 (d, 1H), 2.06 (d, 1H), 1.76 (t, 1H), 1.24 (d, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.07 – 0.94 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). MS (*m/z*) 656 [*M* + *H*]⁺.

(実施例 9 4)

【 0 7 3 2】

【化 2 3 2】



【0 7 3 3】

N - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (9 4) の合成 :

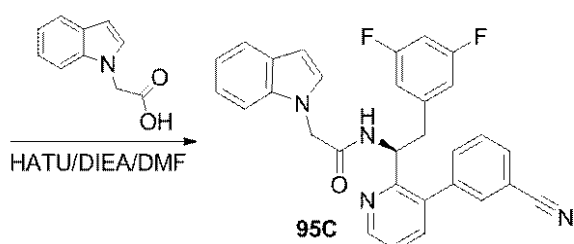
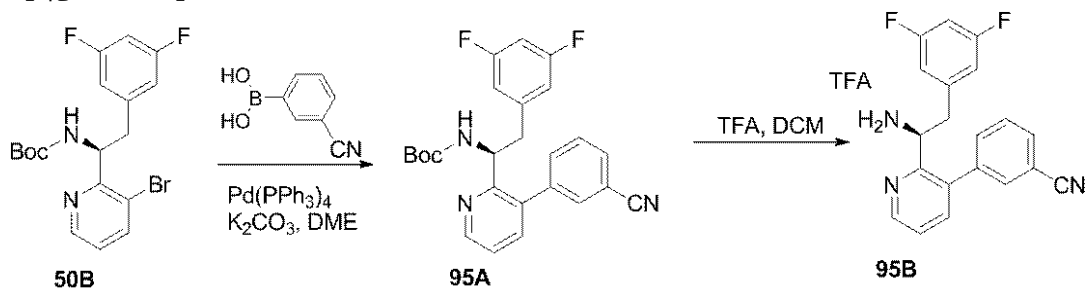
2 mg の表題化合物を、5 5 F と類似の方法によって、3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾリル - 4 - ボロン酸および 5 5 E を使用して調製した。MS (m / z) 5 0 5 [M + H] ⁺。

【0 7 3 4】

(実施例 9 5)

【0 7 3 5】

【化 2 3 3】



【0 7 3 6】

(S) - 1 - (3 - (3 - シアノフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル (9 5 A) の合成 :

6 0 mg の表題化合物を、5 4 A と類似の方法によって、3 - シアノフェニルボロン酸を使用して調製した。

【0 7 3 7】

トリフルオロ酢酸 (S) - 3 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル (9 5 B) の合成

6 1 . 9 mg の表題化合物を、5 4 B と類似の方法によって調製した。

【0 7 3 8】

(S) - N - (1 - (3 - (3 - シアノフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド (9 5 C) の合成 :

3 3 mg の表題化合物を、7 4 D と類似の方法によって、化合物 9 5 B およびインドール - 1 - 酢酸を使用して調製した。MS (m / z) 4 9 3 [M + H] ⁺。

10

20

30

40

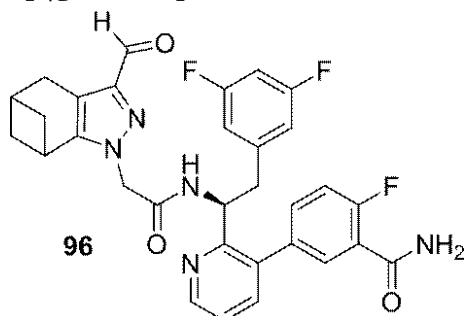
50

【 0 7 3 9 】

(実 施 例 9 6)

【 0 7 4 0 】

【 化 2 3 4 】



10

【 0 7 4 1 】

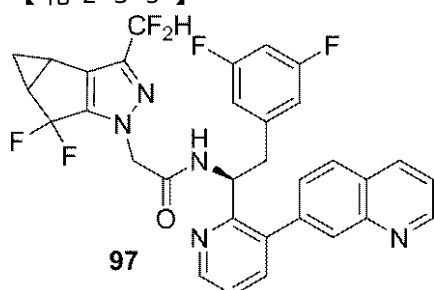
(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - ホルミル - 5 , 7 - (メタノ) インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (9 6) の合成 :
256 mg の表題化合物を、化合物 403 と類似の方法によって、化合物 81D で出発して調製した。MS (m / z) 574 [M + H] ⁺。

【 0 7 4 2 】

(実 施 例 9 7)

【 0 7 4 3 】

【 化 2 3 5 】



30

【 0 7 4 4 】

(S) - N - (1 - (3 - (キノリン - 7 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (9 7) の合成 :

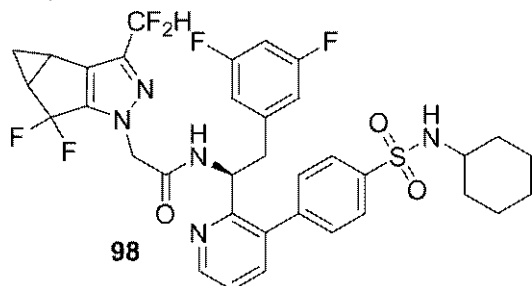
6.1 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A およびキノリン - 7 - イル - 7 - ボロン酸を使用して調製した。MS (m / z) 608 [M + H] ⁺。

【 0 7 4 5 】

(実 施 例 9 8)

【 0 7 4 6 】

【 化 2 3 6 】



40

【 0 7 4 7 】

50

(S) - N - (1 - (3 - (4 - (N - シクロヘキシルスルファモイル) フェニル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (98) の合成 :

17.3 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および 4 - (N - シクロヘキシルスルファモイル) フェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m / z) 718 [M + H] ⁺。

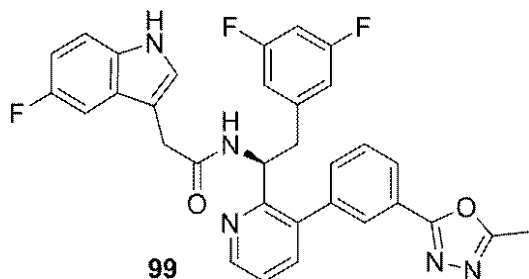
【0748】

(実施例 99)

【0749】

10

【化237】



【0750】

20

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (99) の合成 :

9.5 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニルボロン酸および 55E を使用して調製した。MS (m / z) 569 [M + H] ⁺。

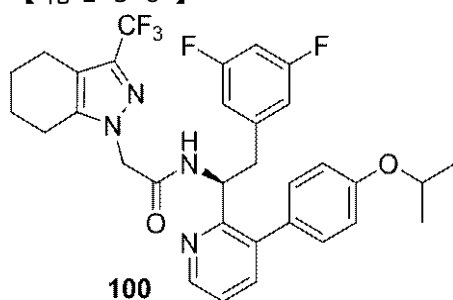
【0751】

(実施例 100)

【0752】

30

【化238】



【0753】

40

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - イソプロポキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドゾール - 1 - イル) アセトアミド (100) の合成 :

4.7 mg の表題化合物を、化合物 57B と類似の方法によって、57A および 4 - イソプロポキシフェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m / z) 599 [M + H] ⁺。

【0754】

(実施例 101)

【0755】

液を、 N_2 下で -70 まで冷却した。化合物 102 A (334 mg, 0.91 mmol) の CH_2Cl_2 (2.6 ml) 中の溶液をこの冷反応混合物に 5 分間かけて添加した。得られた混合物を -70 で 45 分間攪拌し、次いで -50 で 20 分間温めた。この反応容器を氷浴に入れ、そしてこの反応を飽和水性 $NaHCO_3$ でクエンチした。この混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そしてその層を分離した。その水層を CH_2Cl_2 で 2 回抽出した。合わせた有機物をブラインで 1 回洗浄した。その有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をヘキサン中の EtOAc の勾配で溶出する SiO_2 で精製して、112 mg の表題化合物を得た。

【0760】

2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (102 C) の合成:

10

79.2 mg の表題化合物を、化合物 401 B と類似の方法によって、化合物 102 B を使用して調製した。

【0761】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (102 D) の合成:

130 mg の表題化合物を、54 F と類似の方法によって、102 C および 54 B を使用して調製した。

20

【0762】

【化240A】

 1H

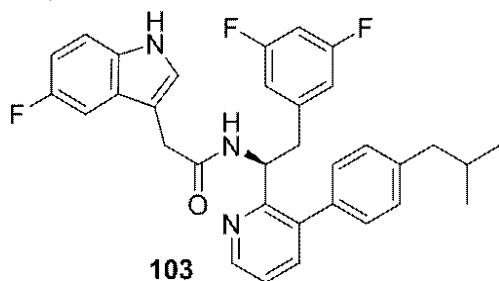
NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.34 (d, 2H), 5.36 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 3.07 (d, 2H), 2.57 (d, 2H), 2.17 (d, 2H), 2.00 (d, 2H). MS (m/z) 638 [$M+H$] $^+$.

(実施例 103)

30

【0763】

【化241】



40

【0764】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - イソブチルフェニル)ピリジン - 2 - イル)エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル)アセトアミド (103) の合成:

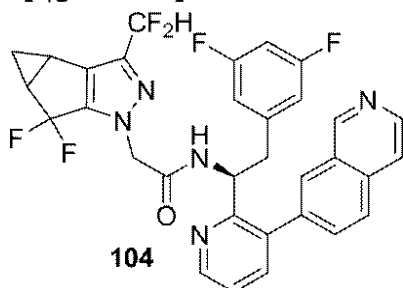
37 mg の表題化合物を、55 F と類似の方法によって、4 - イソブチルフェニルボロン酸および 55 E を使用して調製した。MS (m/z) 542 [$M+H$] $^+$.

【0765】

(実施例 104)

【0766】

【化 2 4 2】



【 0 7 6 7】

10

(S) - N - (1 - (3 - (イソキノリン - 7 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (1 0 4) の合成 :

1 1 . 7 m g の表題化合物を、6 8 B と類似の方法によって、6 8 A およびイソキノリン - 7 - イルボロン酸を使用して調製した。MS (m / z) 6 0 8 [M + H] ⁺。

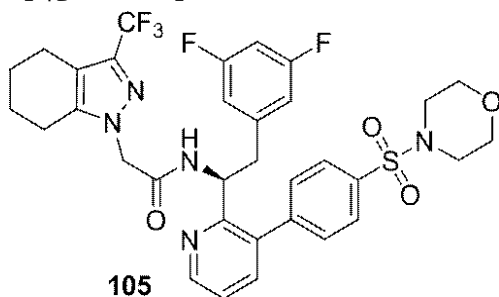
【 0 7 6 8】

(実施例 1 0 5)

【 0 7 6 9】

20

【化 2 4 3】



【 0 7 7 0】

30

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (1 0 5) の合成 :

3 8 . 6 m g の表題化合物を、化合物 5 7 B と類似の方法によって、5 7 A および 4 - (モルホリノスルホニル) フェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m / z) 6 9 0 [M + H] ⁺。

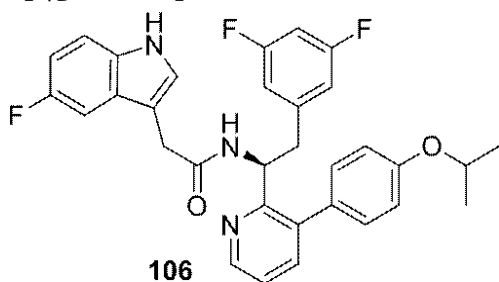
【 0 7 7 1】

(実施例 1 0 6)

【 0 7 7 2】

40

【化 2 4 4】



【 0 7 7 3】

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - イソプロポキ

50

シフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(106)の合成:

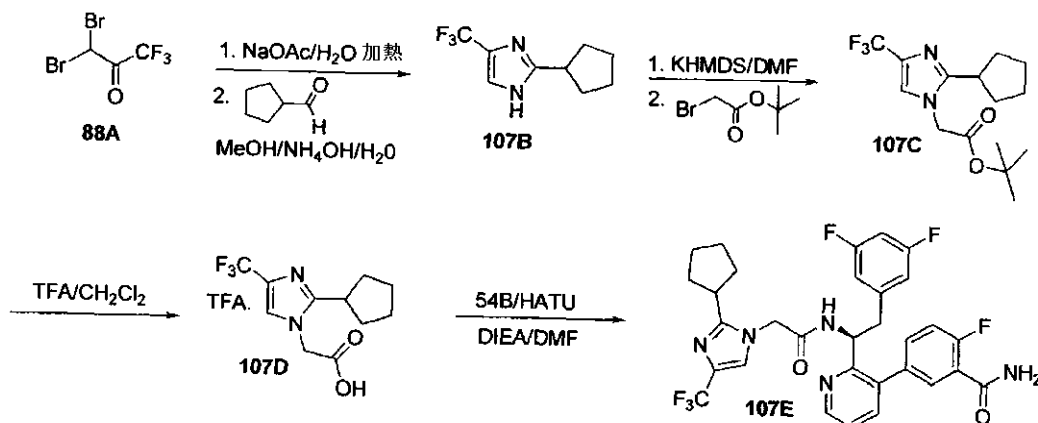
25.4mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、4-イソプロポキシフェニルボロン酸および55Eを使用して調製した。MS(m/z)544[M+H]⁺。

【0774】

(実施例107)

【0775】

【化245】



10

20

2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(107B)の合成:

3,3-ジブromo-1-トリフルオロメチル-プロパン(2.35g, 8.72mmol)のH₂O中の懸濁物に、酢酸ナトリウム(1.67g, 20.4mmol)を添加した。この混合物を100で30分間加熱し、次いで室温まで冷却した。シクロペンタンカルボキシアルデヒド(1g, 10.2mmol)の、4.8mlのMeOH中の溶液をこの反応混合物に添加し、その後、NH₄OH(4.8ml, H₂O中20%)を添加した。この反応物を室温で一晩撹拌した。この混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を次の工程に直接使用した。

30

【0776】

2-(2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸tert-ブチル(107C)の合成:

107Bから得られた粗製生成物(8.72mmol)を86mlのDMFに溶解させた。固体のKHMDS(2.09g, 10.5mmol)を添加し、そしてこの反応物を室温で5分間撹拌した。プロモ酢酸t-ブチル(1.52ml, 10.5mmol)を添加し、次いでこの反応物を室温で30分間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して小さい体積にし、次いでEtOAcとH₂Oとの間で分配した。その水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をSiO₂でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、279mgの表題化合物を得た。

40

【0777】

2-(2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸(107D)の合成:

107C(84mg, 0.264mmol)を、1:1のTFA/CH₂Cl₂(2ml)に溶解させた。2滴のH₂Oを添加し、そして反応物を室温で4時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣をEt₂Oと2回共沸させ、次いで減圧下で乾燥させて、105mgの表題化合物を得た。

【0778】

50

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (2 - シクロペンチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 0 7 E) の合成 :

58.5 mg の表題化合物を、54 G と類似の方法によって、107 D および 54 B を使用して調製した。

【0779】

【化245A】

¹H

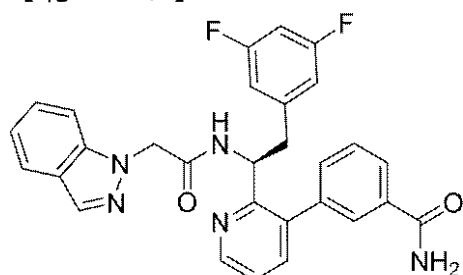
NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.29 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 4.71 (d, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 1.69 (s, 8H). MS (*m/z*) 616 [M+H]⁺.

10

(実施例 1 0 8)

【0780】

【化246】



108

20

【0781】

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 8) の合成 :

22 mg の表題化合物を、50 C と類似の方法によって、ベンゾイミダゾール - 1 - 酢酸を使用して調製した。

30

【0782】

【化246A】

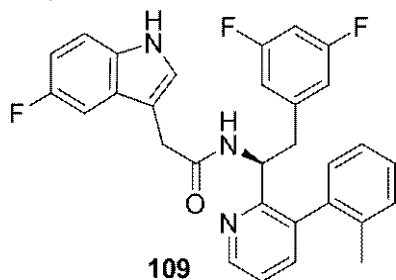
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.91 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 2H), 7.75 – 7.59 (m, 3H), 7.53 – 7.36 (m, 3H), 7.27 (q, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.51 (d, 2H), 5.18 (dd, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.59 – 4.54 (m, 1H), 3.08 – 2.53 (m, 3H). MS (*m/z*) 512 [M+H]⁺.

40

(実施例 1 0 9)

【0783】

【化 2 4 7】



【0784】

10

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-o-トリルピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(109)の合成:

16.7mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、2-メチル-フェニルボロン酸および55Eを使用して調製した。MS(m/z)500[M+H]⁺。

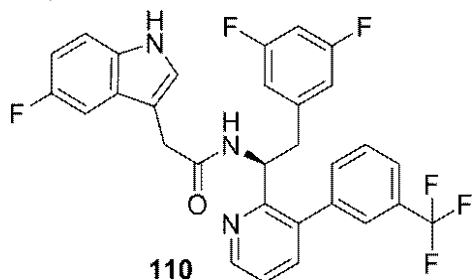
【0785】

(実施例110)

【0786】

【化 2 4 8】

20



【0787】

30

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(110)の合成:

34mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸および55Eを使用して調製した。MS(m/z)554[M+H]⁺。

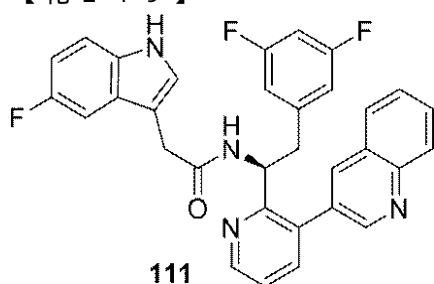
【0788】

(実施例111)

【0789】

【化 2 4 9】

40



【0790】

50

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(キノリン-3-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(111)の合成:

22.7mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、キノリン-3-イルボロ

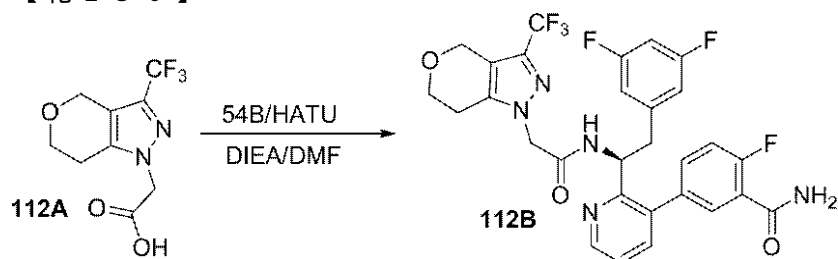
ン酸および 5 5 E を使用して調製した。MS (m/z) 537 [$M+H$]⁺。

【0791】

(実施例 112)

【0792】

【化250】



10

【0793】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロピラノ[4,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(112B)の合成:

58.5 mg の表題化合物を、54G と類似の方法によって、112A (107D と類似の方法によって調製した) および 54B を使用して調製した。

【0794】

20

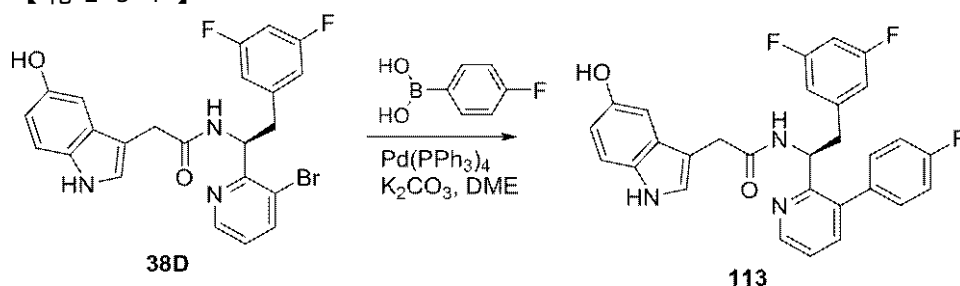
【化250A】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.27 (ddd, 4H), 6.59 (t, 1H), 6.26 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.78 - 2.27 (m, 3H). MS (m/z) 605 [$M+H$]⁺.

(実施例 113)

【0795】

【化251】



30

【0796】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(113)の合成:

38D (50 mg, 0.103 mmol) および 4-フルオロフェニルボロン酸 (15.7 mg, 0.113 mmol) の、1 ml の DME 中の溶液に、0.4 N の水性 K₂CO₃ (515 μl) および Pd(PPh₃)₄ (11.9 mg, 0.0010 mmol) を添加した。得られた混合物をマイクロ波照射下 120 °C で 10 分間加熱した。溶媒を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、0.1% / H₂O, 0.1% TFA - アセトニトリルの勾配を用いる C18 カラムを使用する RP HPLC により精製して、31 mg の表題化合物を得た。

40

【0797】

50

【化 2 5 1 A】

¹H

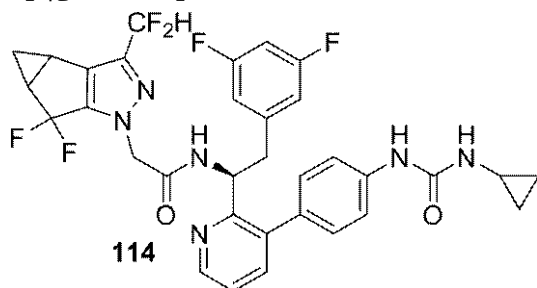
NMR (400 MHz, dms_o) δ 10.47 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.15 (dd, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (dd, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.34 (d, 2H), 5.15 (q, 2H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.90 (d, 2H). MS (*m/z*) 501 [M+H]⁺.

(実施例 1 1 4)

【0 7 9 8】

10

【化 2 5 2】



【0 7 9 9】

20

(S) - N - (1 - (3 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) フェニル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (1 1 4) の合成 :

1 2 . 2 m g の表題化合物を、 6 8 B と類似の方法によって、 6 8 A および 4 - (3 - シクロプロピルウレイド) フェニルボロン酸 , ピナコールエステルを使用して調製した。 MS (*m / z*) 6 5 5 [M + H] ⁺ 。

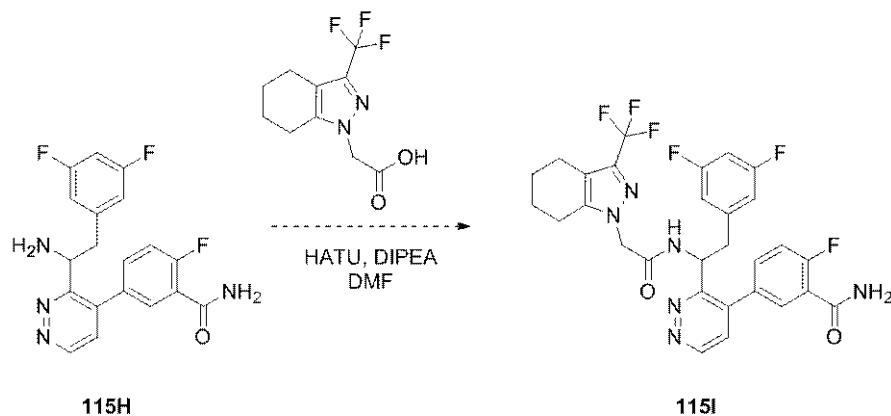
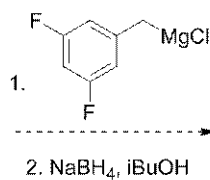
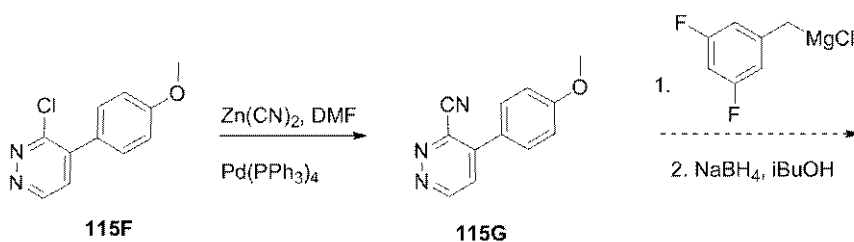
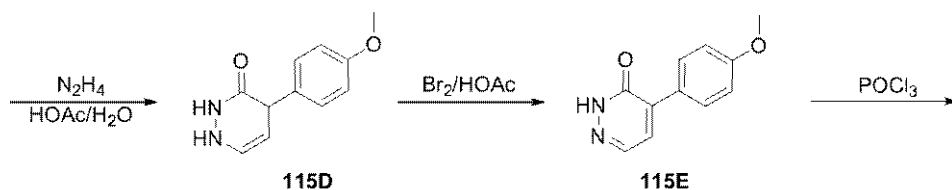
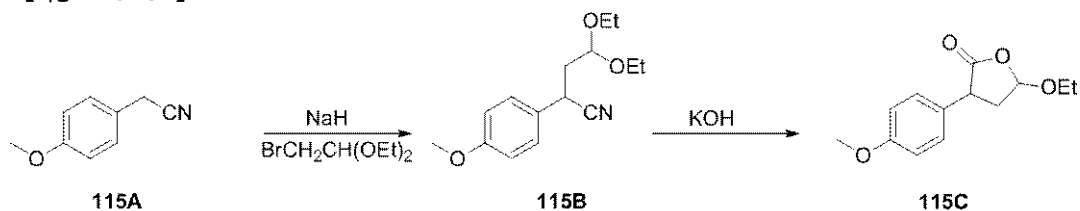
【0 8 0 0】

(実施例 1 1 5)

【0 8 0 1】

30

【化 2 5 3】



10

20

30

【 0 8 0 2】

4, 4 - ジエトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) ブタンニトリル (1 1 5 B) の合成 :

化合物 1 1 5 A (2 1 . 0 g , 1 4 3 m m o l) を、 Na H (8 . 9 g , 2 1 5 m m o l) の TH F (2 5 0 m l) 中の懸濁物に添加し、そして 5 0 で 1 . 5 時間攪拌した。プロモ酢酸エチル (3 3 . 8 2 g , 1 7 2 m m o l) をこの混合物に添加し、次いで、これを還流下で 2 時間煮沸した。この混合物を水で希釈し、 Et O A c (4 0 0 m l 3) で抽出し、そしてブライン (1 0 0 0 m l) で洗浄した。合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (2 9 . 2 g , 収率 7 8 %) を淡黄色油状物として得た。

40

【 0 8 0 3】

5 - エトキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (1 1 5 C) の合成 :

化合物 1 1 5 B (2 9 . 0 g , 1 1 0 m m o l) および KO H (3 0 . 9 g , 5 5 0 m m o l) を Et O H (3 0 0 m l) および水 (1 0 0 m l) に溶解させる。この溶液を還流下で 3 日間煮沸し、 1 0 N の H C l で酸性化し、そしてエバポレートし、 Et O A c (4 0 0 m l x 4) で抽出し、そしてブライン (1 5 0 0 m l) で洗浄した。合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その残渣をシリカゲルでの

50

カラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 8/1) により精製して、表題化合物 (14.0 g, 収率 54%) を淡黄色油状物として得た。

【0804】

4 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリダジン - 3 (4H) - オン (115D) の合成:

化合物 115C (3.54 g, 15 mmol) および $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2 ml, 30 mmol) を AcOH (15 ml) および水 (10 ml) に溶解させる。この溶液を還流下で 1.5 時間煮沸し、そして水性 $NaHCO_3$ に注ぎ、EtOAc (100 ml 4) で抽出し、そしてブライン (300 ml) で洗浄した。合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1) により精製して、表題化合物 (2.32 g, 収率 72%) を淡黄色固体として得る。

10

【0805】

4 - (4 - メトキシフェニル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (115E) の合成:

Br_2 (0.4 ml) の AcOH (1 ml) 中の溶液を、2 分間かけて、化合物 115D (1.22 g, 6 mmol) の AcOH (7 ml) 中の攪拌溶液に 70 で添加し、次いで、これを水性 $NaHCO_3$ に注ぎ、DCM (100 ml 4) で抽出し、そしてブライン (400 ml) で洗浄した。合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 2/1) により精製して、表題化合物 (0.89 g, 収率 74%) を黄色固体として得た。

20

【0806】

3 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピリダジン (115F) の合成:

化合物 115E (0.89 g, 4.4 mmol, 1.0 当量) の、 $POCl_3$ (15 ml) および 3 滴のピリジン中の溶液を、還流下で 3 時間煮沸した。冷却後、この溶液を氷上に注ぎ、そして DCM (100 ml 4) で抽出し、そして水性 $NaHCO_3$ (500 ml) およびブライン (500 ml) で洗浄する。合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 3/1) により精製して、表題化合物 (0.69 g, 収率 71%) を淡黄色固体として得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.89 (3H, s), 7.05 (2H, d), 7.45 (1H, d), 7.50 (2H, d), 9.13 (1H, d); MS (m/z) 613 [M+H]⁺。

30

【0807】

4 - (4 - メトキシフェニル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル (115G) の合成:

DMF (18 ml) に溶解させた 115F (395 mg, 1.8 mmol) に、 $Zn(CN)_2$ (388 mg, 3.3 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg, 0.44 mmol) を添加した。この混合物を、交互の減圧/ N_2 パージ (3 回) により脱気し、そしてこの反応物を 100 に加熱した。2 時間後、この反応物を周囲温度まで冷却し、セライトで濾過し、そしてその溶出物を濃縮した。その残渣を EtOAc と H_2O との間で分配した。その有機物を分離し、飽和水性 $NaCl$ で洗浄し、そして乾燥させた。溶媒を減圧中で除去した後に、その残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、350 mg の表題化合物を得た: 1H NMR (400 MHz, $cdcl_3$) 9.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。MS (m/z) 212.2 [M+H]⁺。

40

【0808】

5 - (3 - (1 - アミノ - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリダジン - 4 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (115H) の合成:

50

発明者らは、化合物 115 G が、類似のピリジン化合物 1 B について実施例 1 において記載された様式で、アミン化合物 115 H にさらに洗練され得ると予測する。あるいは、発明者らは、化合物 115 G が、類似のピラジン化合物 443 B について実施例 443 に記載される様式で、アミン化合物 115 H にさらに洗練され得ると予測する。

【0809】

5 - (3 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリダジン - 4 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (115 I) の合成:

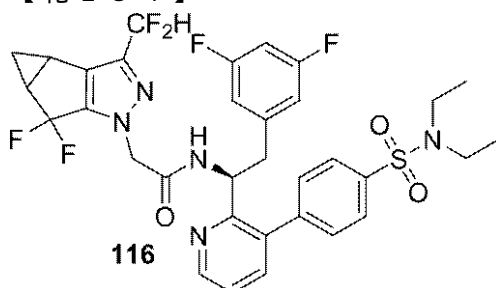
実施例 589 の合成と類似の様式で、発明者らは、表題化合物が、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して、115 H を 54 B の代わりに用いて合成され得ると予測する。

【0810】

(実施例 116)

【0811】

【化254】



【0812】

(S) - N - (1 - (3 - (4 - (N, N - ジエチルスルファモイル) フェニル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4, 5 - (メタノ) - 6, 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (116) の合成:

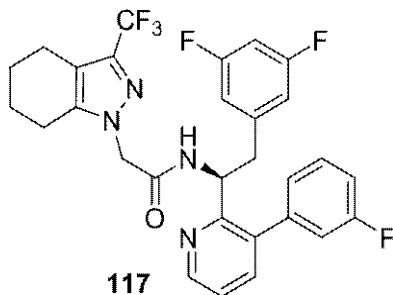
14 mg の表題化合物を、68 B と類似の方法によって、68 A および 4 - (N, N - ジエチルスルファモイル) フェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 692 [M + H]⁺。

【0813】

(実施例 117)

【0814】

【化255】



【0815】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (117) の合成:

11.2 mg の表題化合物を、化合物 57 B と類似の方法によって、57 A および 3 - フルオロフェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 559 [M + H]⁺。

【0816】

10

20

30

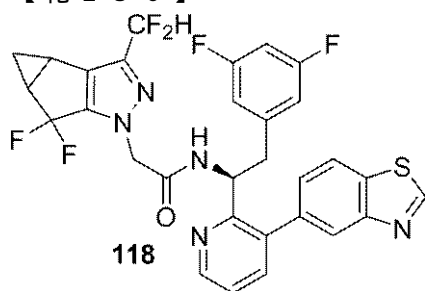
40

50

(実施例 118)

【0817】

【化256】



10

【0818】

(S) - N - (1 - (3 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4, 5 - (メタノ) - 6, 6 - ジフルオロ - シクロペンタ[c]ピラゾール - 1(4H) - イル)アセトアミド(118)の合成:

11.1 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および 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)ベンゾ[d]チアゾールを使用して調製した。MS (m/z) 612 [M + H]⁺。

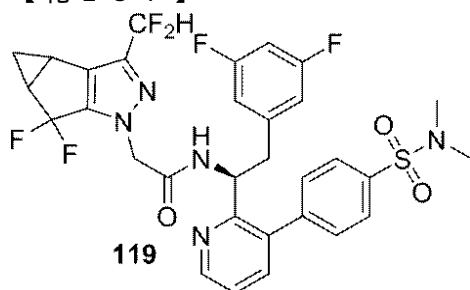
20

【0819】

(実施例 119)

【0820】

【化257】



30

【0821】

(S) - N - (1 - (3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)フェニル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4, 5 - (メタノ) - 6, 6 - ジフルオロ - シクロペンタ[c]ピラゾール - 1(4H) - イル)アセトアミド(119)の合成:

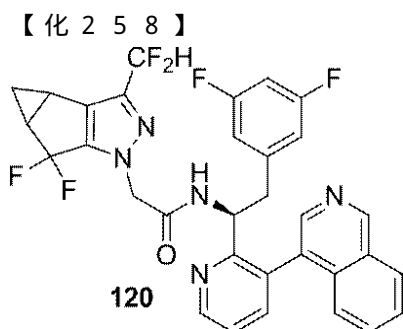
17.3 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および 4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)フェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 664 [M + H]⁺。

40

【0822】

(実施例 120)

【0823】



【 0 8 2 4 】

10

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) - N - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (イソキノリン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (1 2 0) の合成 :

6 . 1 m g の表題化合物を、 6 8 B と類似の方法によって、 6 8 A および 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) イソキノリンを使用して調製した。MS (m / z) 6 0 8 [M + H] ⁺ 。

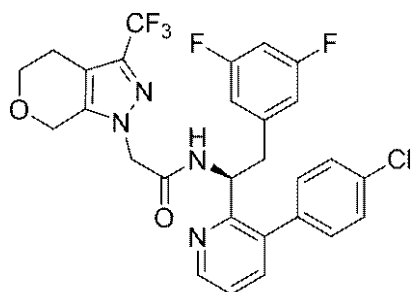
【 0 8 2 5 】

(実施例 1 2 1)

【 0 8 2 6 】

20

【化 2 5 9】



121

30

【 0 8 2 7 】

(S) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロピラノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 1 (7 H) - イル) アセトアミド (1 2 1) の合成 :

表題化合物を、実施例 3 6 の合成に提示された方法に従って、 3 6 E および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロピラノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 1 (7 H) - イル) 酢酸を利用して調製した (2 2 m g) 。

【 0 8 2 8 】

40

【化 2 5 9 A】

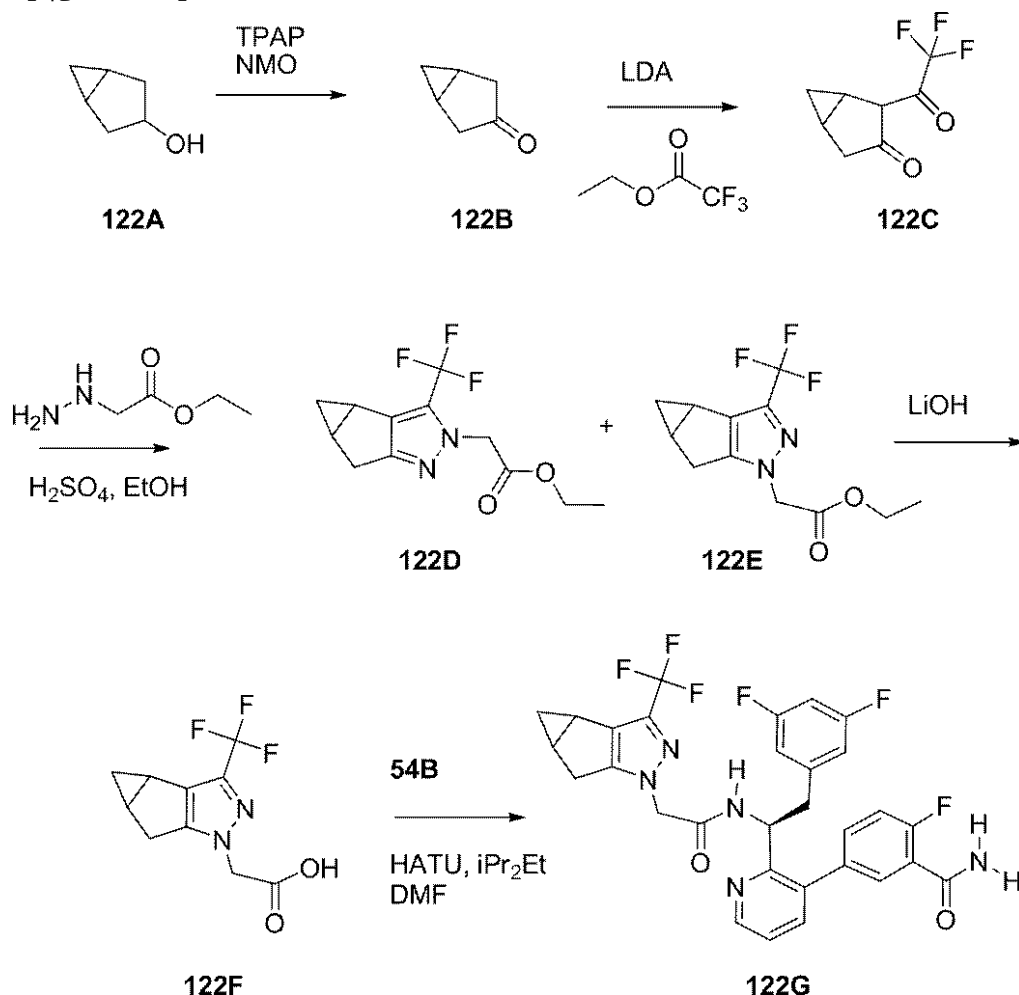
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 3H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.44 - 6.31 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 3H), 4.51 - 4.30 (m, 4H), 3.72 - 3.59 (m, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H). MS (m / z) 577.5 [M + H] ⁺ 。

(実施例 1 2 2)

50

【 0 8 2 9 】

【 化 2 6 0 】



10

20

【 0 8 3 0 】

ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(122B)の合成:

30

DCM(40mL)に溶解させたビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オール(2g, 20.4mmol)に、NMO(2.99g, 25.5mmol)および4 のモレキュラーシーブ(約4g)を添加した。この反応混合物を0 まで冷却し、そしてTPAP(144mg, 2mol%)を添加した。10分後、この反応物を静置して室温まで温め、そして3時間攪拌した。この反応物をセライトで濾過し、DCMで溶出し、そしてその洋酒物をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を合わせ、1Nの水性HClで洗浄し(3回)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして溶媒を減圧中で除去して、表題化合物を得た。

【 0 8 3 1 】

2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(122C)の合成:

40

ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(2.18g, 22.7mmol)をTHF(150mL)に溶解させ、そして-78 まで冷却し、そのときLDA(2.0M, 11.5mL)を添加し、そして-78 で15分間攪拌した。2,2,2-トリフルオロ酢酸エチル(2.96mL, 25mmol)を滴下により添加し、そしてこの反応物を-78 で30 攪拌し、次いで室温まで温めた。室温で3時間後、LCMSにより、この反応が完了したと判断した。この反応を1Nの水性HClでクエンチし、次いでEtOAcと水性クエン酸との間で分配した。その有機物を分離し、そして飽和水性NaClで乾燥させた。溶媒を減圧中で除去して、表題化合物(3.74g)を得た。

【 0 8 3 2 】

50

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) 酢酸エチル (1 2 2 D) および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (1 2 2 E) の合成 :

2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - オン (1 g, 5 . 2 mmol) を EtOH (10 mL) に溶解させ、これに硫酸 (0 . 1 mL) を添加した。2 - ヒドラジニル酢酸エチルエステル塩酸塩 (0 . 805 g, 5 . 2 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 85 °C まで加熱した。30 分後、LCMS は、ピラゾール生成物への完全な転換を示す。室温まで冷却した後に、この反応物を、2 N の水性 NaOH の添加により中和した。この反応物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を EtOAc と水との間で分配した。その有機物を分離し、飽和水性 NaHCO₃ で洗浄し、飽和水性 NaCl で乾燥させ、そして溶媒を減圧中で除去した。NMR は、その粗製生成物が、1 2 2 D と表題化合物 1 2 2 E との、1 : 5 . 5 の比の混合物であることを示した。その位置異性体をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1 2 2 D (MS (m/z) 275 . 1 [M + H]⁺) および表題化合物 1 2 2 E (720 mg, MS (m/z) 275 . 1 [M + H]⁺) を得た。

【0833】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (1 2 2 F) の合成 :

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (1 45 mg, 0 . 53 mmol) を、THF (3 mL) と MeOH (1 mL) との混合物に溶解させ、そして H₂O (1 mL) に溶解させた LiOH (19 mg, 0 . 8 mmol) で処理した。周囲温度で 3 時間攪拌した後に、この混合物を EtOAc と 20 % の水性 KH₂PO₄ との間で分配した。その有機物を分離し、乾燥させ、そして減圧中で除去して、表題化合物を得た。

【0834】

5 - (2 - ((1S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 2 2 G) の合成 :

化合物 1 2 2 G を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および 1 2 2 F を利用して調製して、表題化合物 (46 mg) を得た :

【0835】

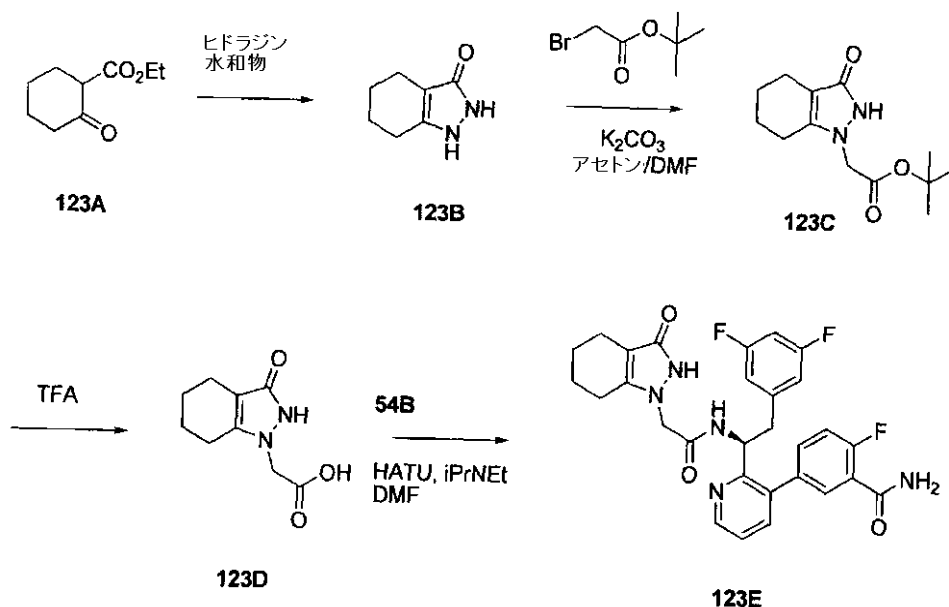
【化 2 6 0 A】

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ
8.91 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.75 – 7.56 (m, 3H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.25 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.64 – 6.41 (m, 3H), 5.15 (d, 2H), 4.66 (dd, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.55 (d, 2H), 2.49 – 2.42 (m), 2.29 (s, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.02 (d, 1H), 0.12 (s, 1H). MS (m/z) 600.4 [M+H]⁺.

(実施例 1 2 3)

【0836】

【化 2 6 1】



10

4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 (2 H) - オン (1 2 3 B) の合成： 20

2 - オキシシクロヘキサンカルボン酸エチル (5 mL , 29.4 mmol) を、ヒドラジン水和物 (1.47 mL , 29.4 mmol) と EtOH (60 mL) 中で合わせ、そして加熱還流した。6 時間後、この反応物を周囲温度まで冷却し、そして白色沈殿物を濾過して、純粋な表題化合物を得た。MS (m / z) 139.13 [M + H]⁺。

【 0 8 3 7 】

2 - (3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 tert - ブチル (1 2 3 C) の合成：

4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 (2 H) - オン (300 mg , 2.17 mmol) を、2 - ブロモ酢酸 tert - ブチル (0.29 mL , 1.96 mmol) および K₂CO₃ (300 mg , 2.17 mmol) と、アセトン / DMF (25 mL , 4 : 1) 中で合わせた。この反応混合物を 25 °C で 14 時間攪拌した。複数の異性体がこの反応混合物中で形成されたので、所望の生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより単離した (収量 : 200 mg) : MS (m / z) 253.34 [M + H]⁺。 30

【 0 8 3 8 】

2 - (3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (1 2 3 D) の合成：

2 - (3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 tert - ブチル (30 mg , 0.119 mmol) を DCM (0.6 mL) に溶解させ、そして TFA (0.6 mL) で処理した。この反応物を周囲温度で 1.5 時間攪拌し、この時点で、溶媒を減圧中で除去して、所望の生成物を得た : MS (m / z) 197.16 [M + H]⁺。 40

【 0 8 3 9 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 2 3 E) の合成：

表題化合物を、実施例 54 G の合成に提示された方法に従って、54 B および 2 - (3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製した (24 mg)。 50

【 0 8 4 0 】
【 化 2 6 1 A 】

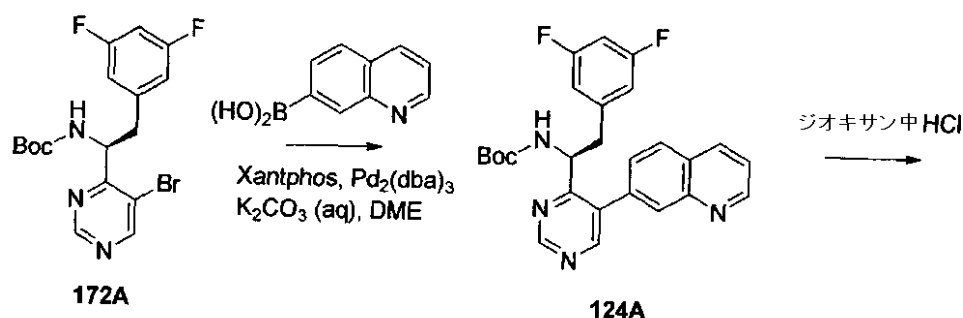
¹H

NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.38 – 7.17 (m, 2H), 6.75 – 6.61 (m, 1H), 6.33 (d, 2H), 5.34 (t, 1H), 4.85 (s, 11H), 4.66 (d, 2H), 3.29 (dt, 8H), 3.16 – 2.98 (m, 2H), 2.39 (dt, Hz, 3H), 1.99 – 1.51 (m, 4H), 1.45 (s, 1H). MS (*m/z*) 550.5 [M+H]⁺.

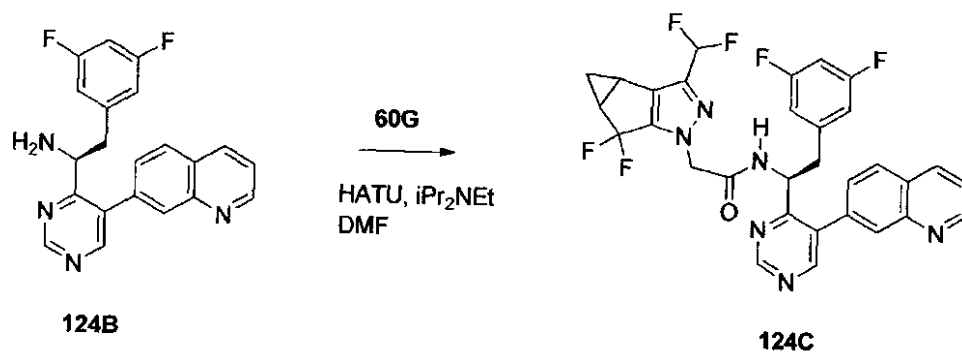
10

(実 施 例 1 2 4)

【 0 8 4 1 】
【 化 2 6 2 】



20



30

(S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (キノリン - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル (1 2 4 A) の合成 :

表題化合物を、136Bの合成において実施例136に提示された方法に従って、172Aおよびキノリン-7-イルボロン酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS (*m/z*) 463.1 [M+H]⁺。

【 0 8 4 2 】

40

(S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (キノリン - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル) エタンアミン (1 2 4 B) の合成 :

表題化合物を、136Cの合成において実施例136に提示された方法に従って、(S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (キノリン - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル) エチルカルバミン酸 tert - ブチルを利用して調製して、表題化合物を得た。

【 0 8 4 3 】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) - N - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (キノリン - 7

50

-イル)ピリミジン-4-イル)エチル)アセトアミド(124C)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、60Gおよび124Bを利用して調製した(20mg)。

【0844】

【化262A】

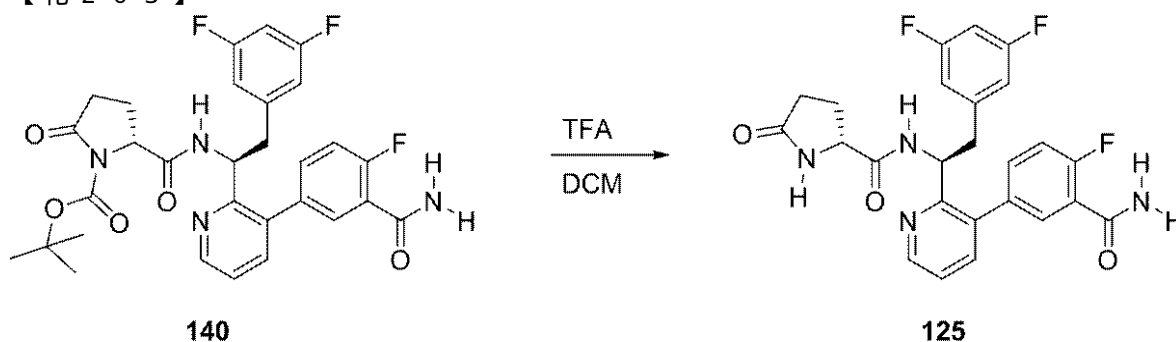
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.31 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.95–6.85 (m, 2H), 6.44 (d, 2H), 5.21 (d, 1H), 4.84–4.61 (m, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.50–2.42 (m), 1.35 (s, 1H), 0.87 (s, 1H). MS (m/z) 609.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

(実施例125)

【0845】

【化263】



20

【0846】

(R)-N-((S)-1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(125)の合成:

化合物140(6mg)をDCM(3mL)に溶解させ、そしてTFA(2mL)で処理した。この反応物を周囲温度で3時間攪拌し、この時点で、溶媒を減圧中で除去して、表題化合物(5mg)を得た。MS(m/z)483.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

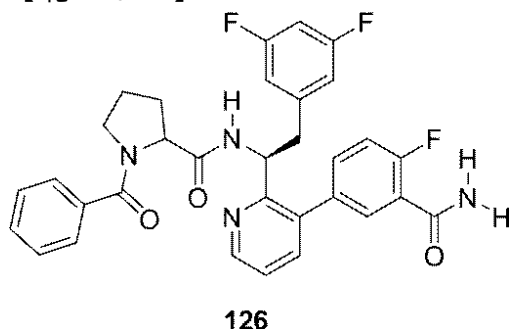
30

【0847】

(実施例126)

【0848】

【化264】



40

【0849】

1-ベンゾイル-N-((S)-1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(126)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、54Bおよび1-ベンゾイルピロリジン-2-カルボン酸を利用して調製した(19mg)。MS(m/z)57

50

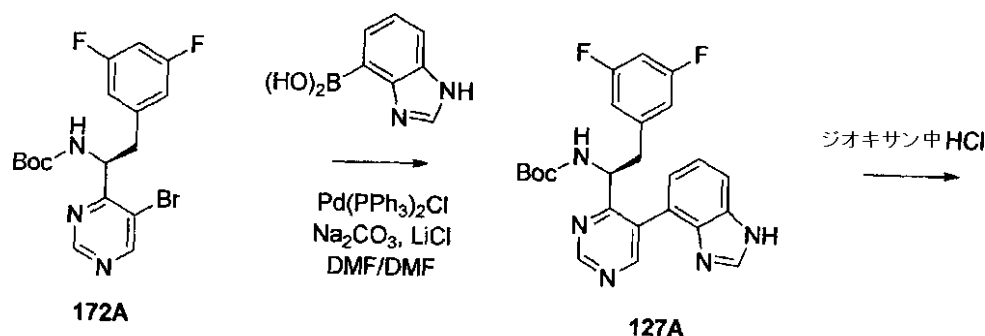
3 . 4 [M + H] ⁺ .

【 0 8 5 0 】

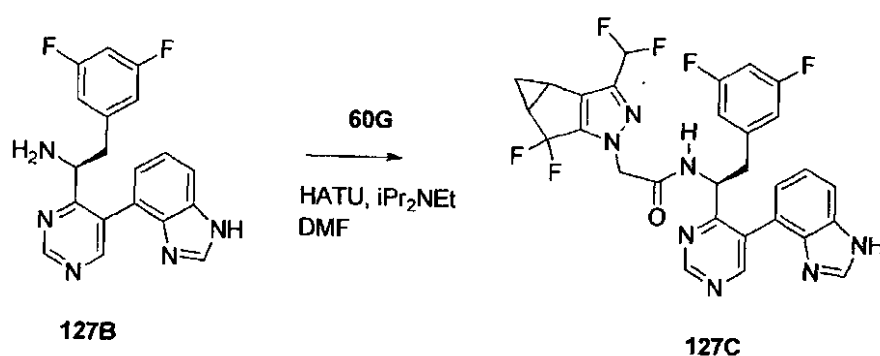
(実施例 1 2 7)

【 0 8 5 1 】

【 化 2 6 5 】



10



20

(S) - 1 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル (1 2 7 A) の合成 :

30

表題化合物を、68Bの合成において実施例68に提示された方法に従って、172Aおよび1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イルボロン酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m / z) 4 5 2 . 2 [M + H] ⁺ .

【 0 8 5 2 】

(S) - 1 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エタンアミン (1 2 7 B) の合成 :

表題化合物を、136Cの合成において実施例136に提示された方法に従って、(S) - 1 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチルを利用して調製して、表題化合物を得た。

40

【 0 8 5 3 】

N - ((S) - 1 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド (1 2 7 C) の合成 :

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、60Gおよび127Bを利用して調製した (9 m g) .

【 0 8 5 4 】

【化 2 6 5 A】

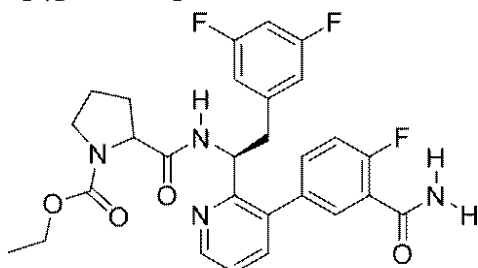
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 9.36 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.31 (s, 3H), 4.86 (s), 4.77 (s, 3H), 3.29 (dt), 3.06 (d, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.35 (s, 1H), 1.01 (s, 2H), 0.08 (s, 1H). MS (m/z) 598.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 1 2 8)

【 0 8 5 5 】

10

【 化 2 6 6 】



128

【 0 8 5 6 】

20

2 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸エチル (1 2 8) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および 1 - (エトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (9 m g) 。

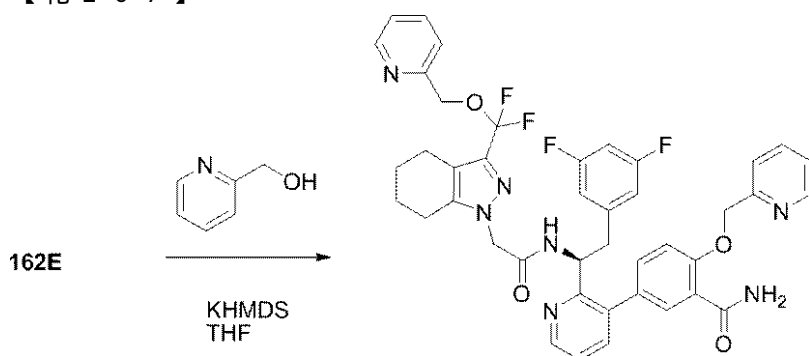
【 0 8 5 7 】

(実施例 1 2 9)

【 0 8 5 8 】

【 化 2 6 7 】

30



129

40

【 0 8 5 9 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロ (ピリジン - 2 - イルメトキシ) メチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンズアミド (1 2 9) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 5 9 の合成において提示された方法に従って、1 6 2 E および ピリジン - 2 - イルメタノールを利用して調製した (2 m g) 。

【 0 8 6 0 】

【化 2 6 7 A】

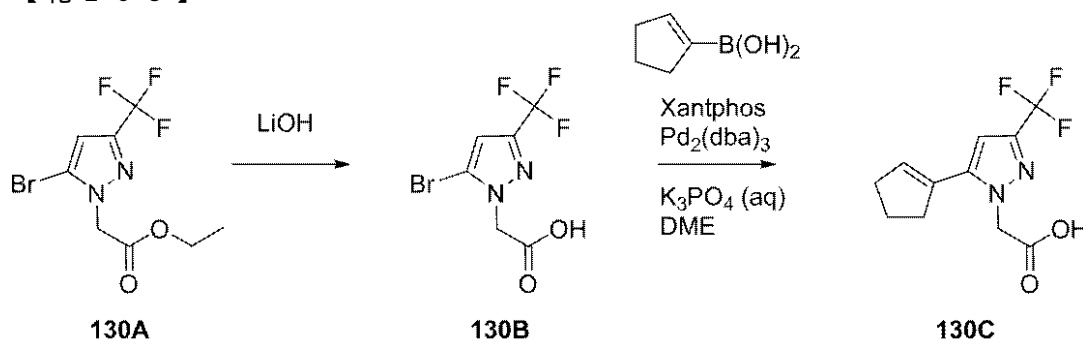
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dmso*) δ 8.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 26.7, 10.9$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 15.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.32 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.51 – 2.28 (m, 20H), 2.12 (s, 1H), 1.56 (s, 3H). MS (m/z) 780.3 [$M+H$] $^+$.

10

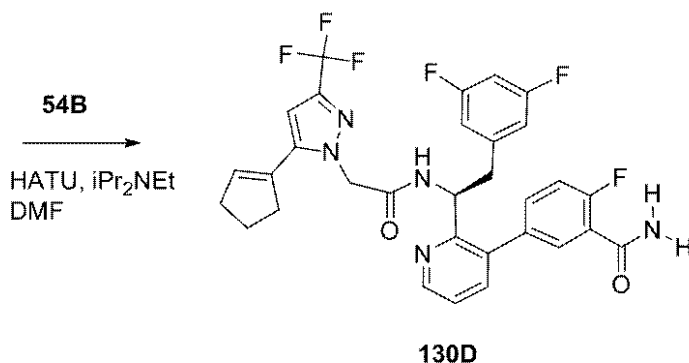
(実施例 1 3 0)

【 0 8 6 1 】

【 化 2 6 8 】



20



30

【 0 8 6 2 】

2 - (5 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (1 3 0 B) の合成 :

表題化合物を、1 2 2 F の合成において実施例 1 2 2 に提示された方法に従って、2 - (5 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (W O 2 0 0 8 / 1 3 6 2 2 に記載されるように合成した) を利用して調製した。

【 0 8 6 3 】

2 - (5 - シクロペンテニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (1 3 0 C) の合成 :

40

マイクロ波バイアル中で、2 - (5 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (6 0 m g , 0 . 2 2 m m o l) 、シクロペンテニルボロン酸 (4 9 m g , 0 . 4 4 m m o l) 、X a n t p h o s (1 3 m g) 、P d ₂ (d b a) ₃ (1 0 m g) 、および 2 M の水性 K ₃ P O ₄ (0 . 2 4 m L) を、D M E (2 . 2 m L) 中で合わせた。この反応物を、マイクロ波反応機中 1 8 0 で 4 0 分間加熱した。この反応混合物を濾過し、そして溶媒を減圧中で除去した。その残渣を水性飽和 N a H C O ₃ と E t O A c との間で分配した。次いで、その水層を 1 N の水性 H C l で酸性化し、そして E t O A c で抽出した。その有機物を洗浄し、乾燥させ、そして減圧中で除去して、表題化合物を得た。MS (m/z) 5 7 3 . 4 [$M+H$] $^+$ 。

50

【0864】

(S)-5-(2-(1-(2-(5-シクロペンテニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(130D)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、54Bおよび130Cを利用して調製した(7mg)。MS(m/z)614.4[M+H]⁺。

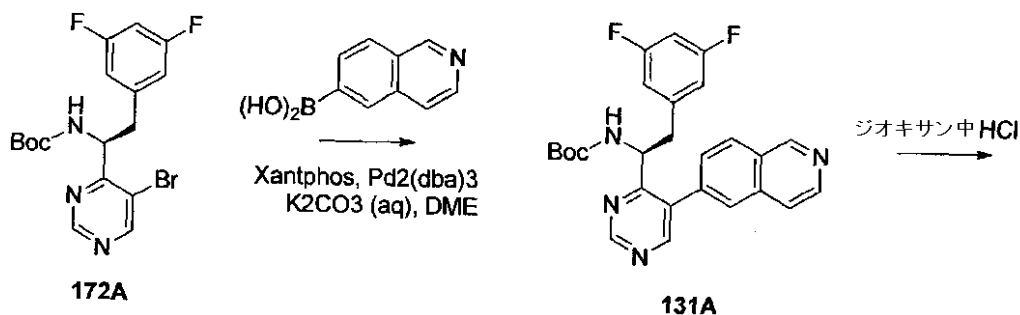
【0865】

(実施例131)

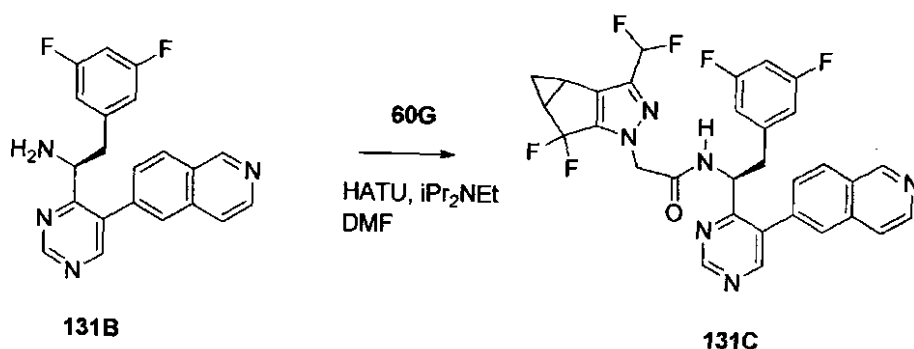
【0866】

【化269】

10



20



30

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(5-(イソキノリン-6-イル)ピリミジン-4-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(131A)の合成:

表題化合物を、136Bの合成において実施例136に提示された方法に従って、172Aおよびイソキノリン-6-イルボロン酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS(m/z)463.1[M+H]⁺。

【0867】

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(5-(イソキノリン-6-イル)ピリミジン-4-イル)エタンアミン(131B)の合成:

表題化合物を、136Cの合成において実施例136に提示された方法に従って、(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(5-(イソキノリン-6-イル)ピリミジン-4-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチルを利用して調製して、表題化合物を得た。

40

【0868】

2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)-N-((S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(5-(イソキノリン-6-イル)ピリミジン-4-イル)エチル)アセトアミド(131C)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、60Gおよび131Bを利用して調製した(26mg)。

50

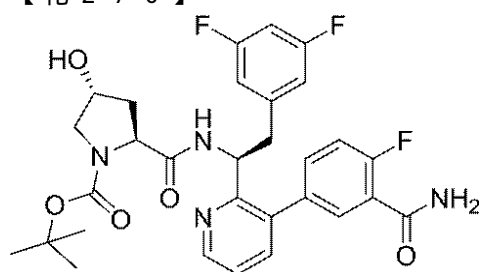
【 0 8 6 9 】
【 化 2 6 9 A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dms*o) δ 9.60 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.25 – 5.05 (m, 2H), 4.83 – 4.63 (m, 4H), 3.05 (d, 2H), 2.50 – 2.41 (m), 1.34 (s, 1H), 0.87 (s, 1H). MS (*m/z*) 609.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 1 3 2)

10

【 0 8 7 0 】
【 化 2 7 0 】



132

20

【 0 8 7 1 】

(2 S , 4 R) - 2 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 3 2) の合成 :

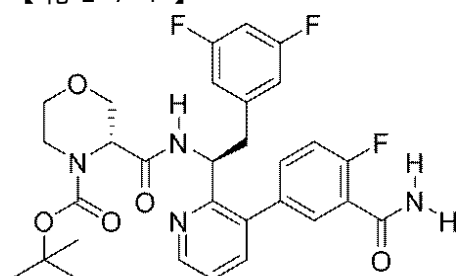
表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および (2 S , 4 R) - 1 - (*tert* - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (1 3 m g) 。 MS (*m/z*) 5 8 5 . 1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【 0 8 7 2 】

(実施例 1 3 3)

30

【 0 8 7 3 】
【 化 2 7 1 】



133

40

【 0 8 7 4 】

(R) - 3 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) モルホリン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 3 3) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および (R) - 4 - (*tert* - ブトキシカルボニル) モルホリン - 3 - カルボン酸を利用して調製した (1 3 m g) 。

【 0 8 7 5 】

【化 2 7 1 A】

¹H

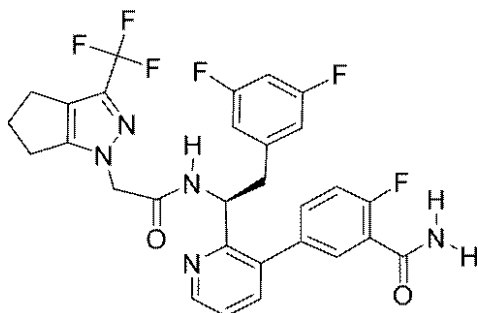
NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.80 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 11H), 6.98 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.19 (s, 4H), 5.57 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.71 (d, 3H), 3.63 – 3.62 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.46 (s, 5H).

(実施例 1 3 4)

【 0 8 7 6 】

10

【 化 2 7 2 】



134

20

【 0 8 7 7 】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(134)の合成:

表題化合物を、実施例56の合成に提示された方法に従って、56Aおよび3-(トリフルオロメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾールを利用して調製した(7mg)。

【 0 8 7 8 】

30

【 化 2 7 2 A 】

¹H

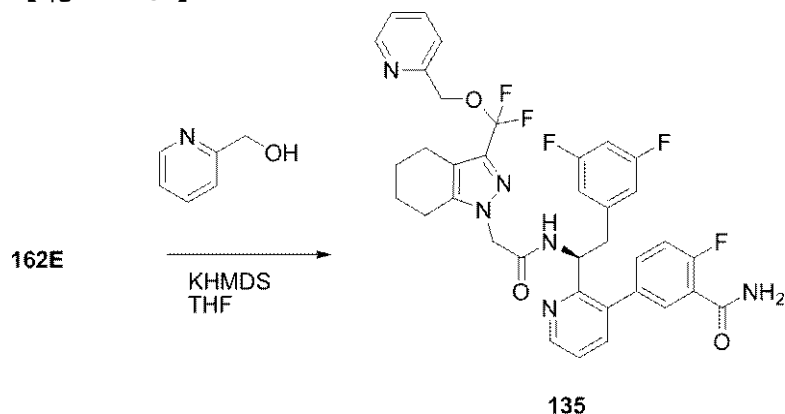
NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.94 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.45 – 7.15 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.53 (d, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.51 – 2.41 (m). MS (*m/z*) 588.3 [M+H]⁺.

(実施例 1 3 5)

【 0 8 7 9 】

40

【化 2 7 3】



10

【 0 8 8 0】

(S)-5-(2-(1-(2-(3-(ジフルオロ(ピリジン-2-イルメトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(135)の合成:

表題化合物を、実施例159の合成において提示された方法に従って、162Eおよびピリジン-2-イルメタノールを利用して調製した(2mg)。表題化合物は、HPLCにおいて、その位置異性体(化合物143)と比較してより短い保持時間を示した。

20

【 0 8 8 1】

【化 2 7 3 A】

¹H NMR (400 MHz, dmsO)

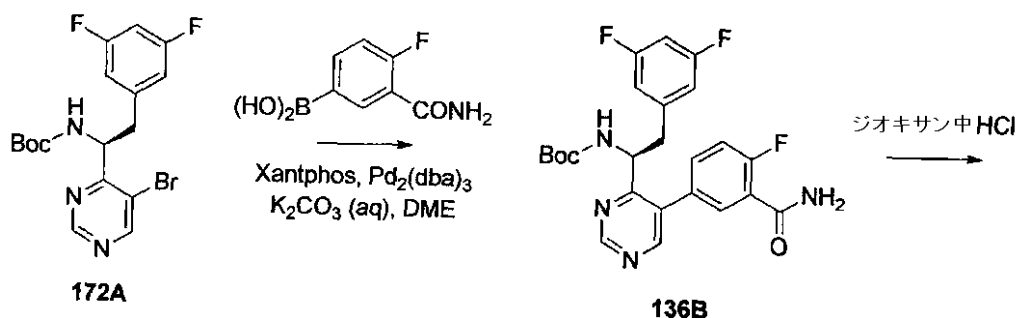
δ 8.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.56 (m, 2H), 7.52 – 7.21 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.98 – 4.87 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.52 – 2.41 (m, 18H), 2.39 (s, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 43.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H). MS (*m/z*) 691.3 [M+H]⁺.

30

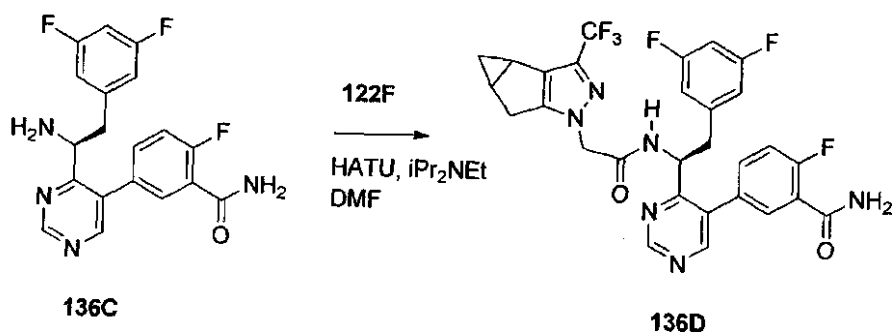
(実施例 1 3 6)

【 0 8 8 2】

【化 2 7 4】



10



20

(S)-1-(5-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(136B)の合成:

DME(3mL)中の(S)-1-(5-ブロモピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(250mg, 0.6mmol)に、3-カルバモイル-4-フルオロフェニルボロン酸(110mg, 0.6mmol)、Xantphos(35mg)、Pd₂(dba)₃(28mg)、および2Mの水性K₂CO₃(0.45mL)を添加した。この反応物を65℃で2日間加熱し、この時点で、それを1Nの水性HClで希釈し、そしてEtOAcで抽出した。その有機物を分離し、洗浄し、乾燥させ、そして減圧中で除去した。その粗製生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、130mgの表題化合物を得た。MS(m/z)473.0[M+H]⁺。

30

【0883】

(S)-5-(4-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-イル)-2-フルオロベンズアミド(136C)の合成:

(S)-1-(5-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(130mg, 0.28mmol)をDCM(2mL)に溶解させ、そしてHCl(ジオキサン中4N, 3mL)で処理した。周囲温度で3時間後、その溶媒を減圧中で除去して、表題化合物を得た。

40

【0884】

5-(4-(1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリミジン-5-イル)-2-フルオロベンズアミド(136D)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、122Fおよび136Cを利用して調製した(16mg)。

【0885】

50

【化 2 7 4 A】

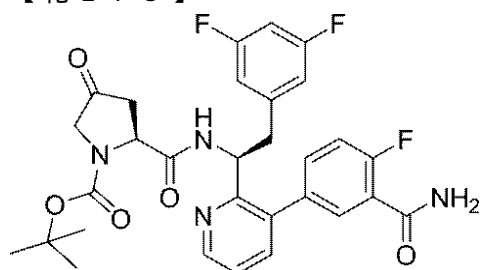
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dms*o) δ 9.15 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.48 (t, 2H), 5.03 (d, 3H), 4.74 – 4.40 (m, 4H), 2.50 (ddd, 2H), 2.42 – 2.20 (m), 1.91 (s, 2H), 0.99 – 0.73 (m, 1H), 0.01 (s, 1H). MS (*m/z*) 601.2 [M+H] $^+$.

(実施例 1 3 7)

【 0 8 8 6 】

10

【化 2 7 5】



137

20

【 0 8 8 7 】

(S) - 2 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 4 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (137) の合成:

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および (S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (12 mg)。MS (*m/z*) 583.2 [M+H] $^+$ 。

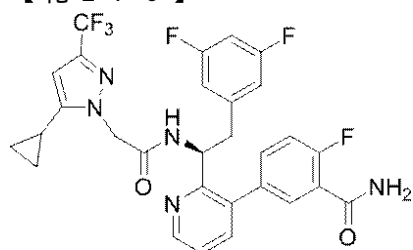
【 0 8 8 8 】

(実施例 1 3 8)

【 0 8 8 9 】

30

【化 2 7 6】



138

【 0 8 9 0 】

40

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (138) の合成:

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および 6 1 C を利用して調製した (43 mg)。

【 0 8 9 1 】

【化 2 7 6 A】

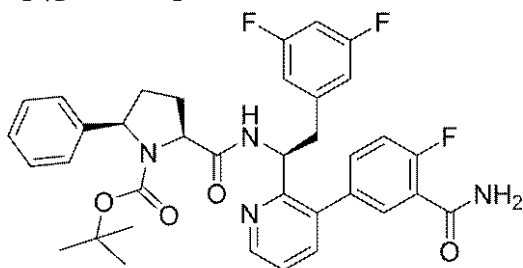
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dms*o) δ 8.96 (d, 1H), 8.71 – 8.64 (m, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 3H), 7.55 – 7.32 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.19 (d, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.11 – 2.81 (m, 3H), 2.52 – 2.42 (m, 20H), 1.87 (s, 1H), 1.47 (t, 1H), 0.74 (d, 2H), 0.59 (s, 1H), 0.53 (s, 1H). MS (*m/z*) 588.6 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 1 3 9)

【 0 8 9 2 】

10

【 化 2 7 7 】



139

20

【 0 8 9 3 】

(2 S , 5 R) - 2 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 5 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 3 9) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および (2 S , 5 R) - 1 - (*tert* - ブトキシカルボニル) - 5 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (9 m g) 。 MS (*m/z*) 6 4 5 . 1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

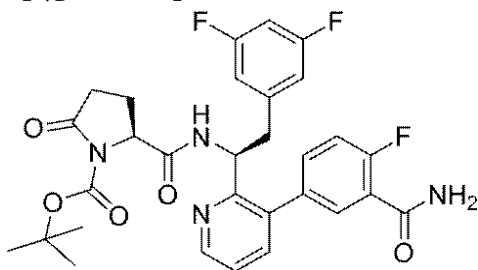
【 0 8 9 4 】

(実施例 1 4 0)

【 0 8 9 5 】

30

【 化 2 7 8 】



140

40

【 0 8 9 6 】

(S) - 2 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 4 0) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および (S) - 1 - (*tert* - ブトキシカルボニル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (4 m g) 。 MS (*m/z*) 5 8 3 . 0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

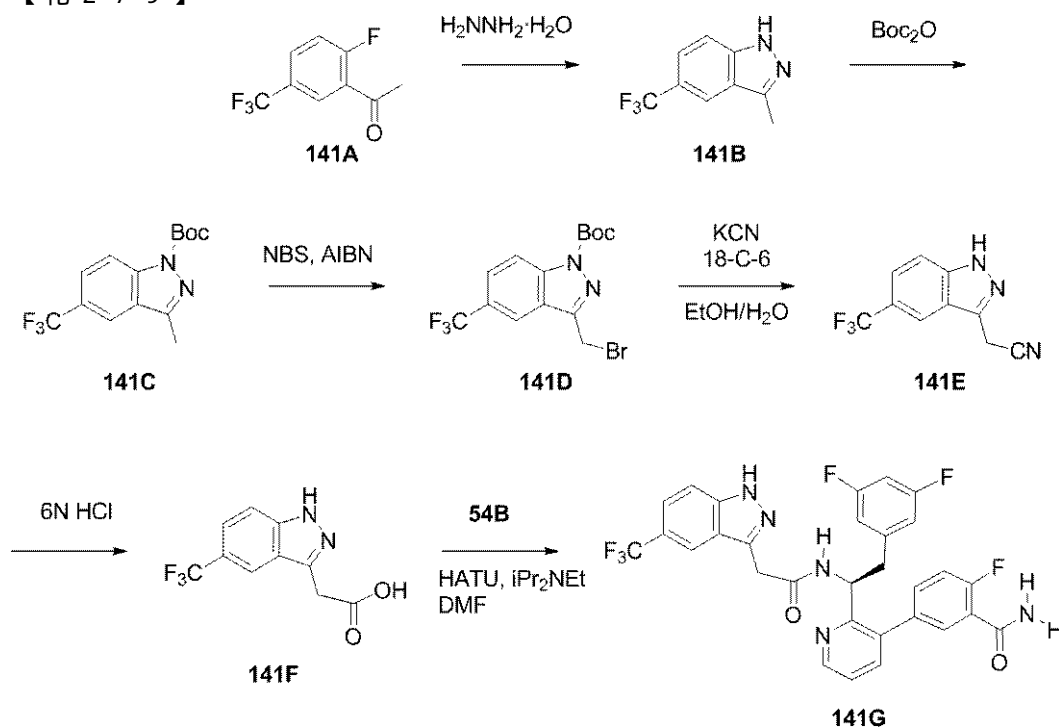
【 0 8 9 7 】

(実施例 1 4 1)

【 0 8 9 8 】

50

【化 2 7 9】



10

20

【0 8 9 9】

3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール (141B) の合成：
 エチレングリコール (33 mL) 中の 1 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノン (12.95 g, 62.9 mmol) に、ヒドラジン水和物 (3.1 mL, 100 mmol) を添加した。この反応物を 165 で 16 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応物は固化し、その固体を濾過した。そのケーキを DCM に溶解させ、 H_2O で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧中で除去して、6.75 g の表題化合物を得た。MS (m/z) 201.0 [$M+H$]⁺。

【0 9 0 0】

3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (141C) の合成：

THF (100 mL) 中の 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール (3 g, 15 mmol) に、 Boc_2O (3.27 g, 15 mmol)、TEA (2.1 mL, 15 mmol)、および DMAP (367 mg, 3 mmol) を添加した。この反応物を 2 時間攪拌し、次いで EtOAc と飽和水性 NH_4Cl との間で分配した。有機物を分離し、乾燥させ、そして減圧中で除去して、3.8 g の表題化合物を得た。

【0 9 0 1】

3 - (プロモメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (141D) の合成：

四塩化炭素 (20 mL) 中の 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.9 g) に、NBS (1.28 g, 7.2 mmol) を添加した。この反応物を 90 まで加熱し、次いで AIBN (115 mg, 0.7 mmol) を添加した。16 時間後、さらなる NBS (500 mg) および AIBN (115 mg) を添加し、その温度を 110 まで上昇させた。16 時間後、この反応物を周囲温度まで冷却し、そして溶媒を減圧中で除去した。その粗製残渣を EtOAc と H_2O との間で分配した。その有機物を分離し、飽和水性 NaHCO_3 で洗浄し、乾燥させ、減圧中で除去した。その粗製生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 279.0 [$M+H$]⁺。

【0 9 0 2】

2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトニトリル

30

40

50

(141E)の合成：

EtOH (3.5 mL) および H₂O (0.5 mL) に溶解させた 3 - (プロモメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (300 mg, 0.79 mmol) に、触媒量の 18 - C - 6 および KCN (51 mg, 0.79 mmol) を添加した。この反応物を 2 時間攪拌し、次いでこの反応物を EtOAc と飽和水性 NaHCO₃ との間で分配した。その有機物を分離し、飽和水性 NaHCO₃ で洗浄し、乾燥させ、そして減圧中で除去して、表題化合物を得た。MS (m/z) 226.0 [M + H]⁺。

【0903】

2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) 酢酸 (141F) の合成：

2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) アセトニトリル (60 mg) を 6N の水性 HCl (2 mL) で処理し、そして 105 ° で 5 時間加熱した。この反応物を EtOAc で抽出し、有機物を 20% の水性 KH₂PO₄ で洗浄し、乾燥させ、そして溶媒を減圧中で除去して、55 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 245.0 [M + H]⁺。

【0904】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (141G) の合成：

表題化合物を、実施例 54 の合成に提示された方法に従って、54B および 141F を利用して調製した (13 mg)。

【0905】

【化279A】

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.93 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (dt, 5H), 7.48 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.15 (d, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.52 – 2.41 (m). MS (m/z) 598.4 [M+H]⁺.

10

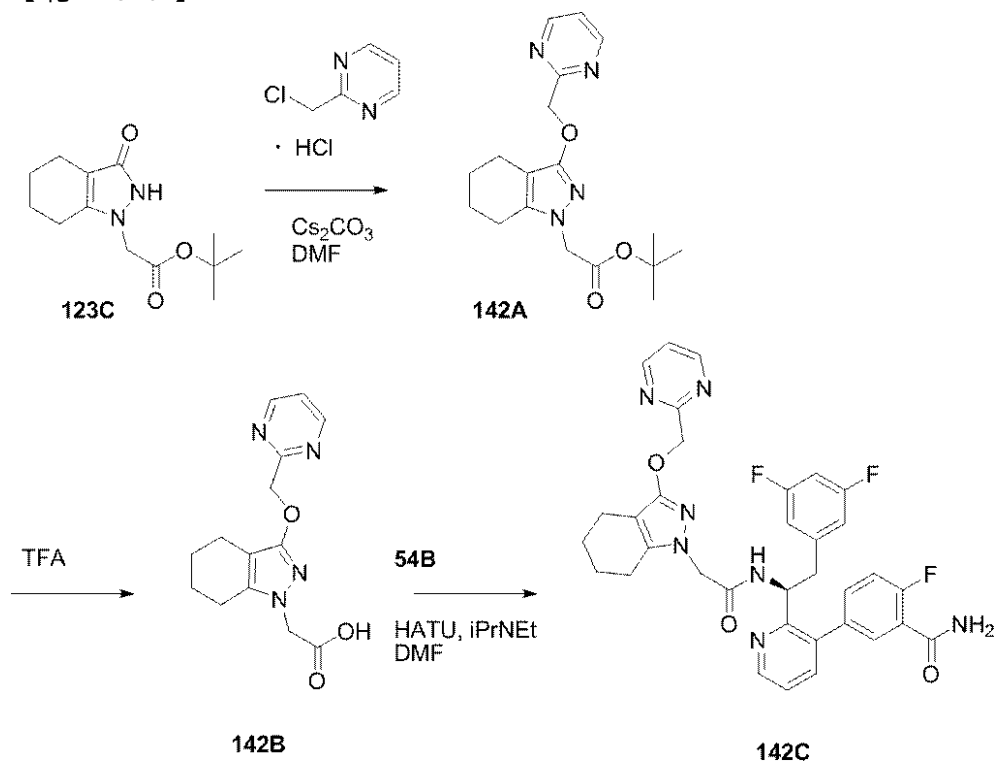
20

30

(実施例 142)

【0906】

【化280】



10

20

【0907】

2-(3-(ピリミジン-2-イルメトキシ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸 tert-ブチル(142A)の合成:

2-(3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸 tert-ブチル(38 mg, 0.15 mmol)をDMF(1.5 mL)に溶解させ、そして2-(クロロメチル)ピリミジン塩酸塩(27 mg, 0.17 mmol)および Cs_2CO_3 (196 mg, 0.6 mmol)で処理した。この反応混合物を3時間攪拌した。その固体を濾過し、そしてその濾液をEtOAcと H_2O との間で分配した。その有機物を飽和水性NaClで乾燥させ、そして減圧中で除去した。その粗製残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N1とN2との位置異性体の混合物を得、これらを次の工程に持ち越した: MS(m/z) 345.2 [M+H]⁺。

30

【0908】

2-(3-(ピリミジン-2-イルメトキシ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(142B)の合成:

表題化合物を、170Bの合成において実施例170に提示された方法に従って調製した: MS(m/z) 289.2 [M+H]⁺。

【0909】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(ピリミジン-2-イルメトキシ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(142C)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、54Bおよび2-(3-(ピリミジン-2-イルメトキシ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸を利用して調製した(29 mg)。142Aの合成において観察された、望ましくないN2異性体を、精製中に除去した:

40

【0910】

【化 2 8 0 A】

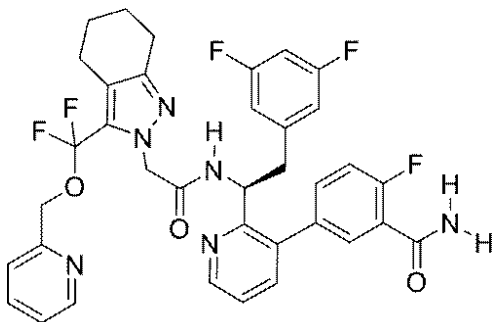
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 8.76 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.77 – 7.58 (m, 3H), 7.58 – 7.27 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.52 (d, 2H), 5.23 – 5.12 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 2.94 (dd, 2H), 2.53 – 2.41 (m, 20H), 2.22 (s, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.56 (s, 5H). MS (m/z) 642.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 1 4 3)

【0 9 1 1】

【化 2 8 1】

10



143

20

【0 9 1 2】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロ (ピリジン - 2 - イルメトキシ) メチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 4 3) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 5 9 の合成において提示された方法に従って、1 6 2 E およびピリジン - 2 - イルメタノールを利用して調製した (1 m g) 。表題化合物は、H P L C において、その位置異性体 (化合物 1 3 5) と比較してより長い保持時間を示した。MS (m / z) 6 9 1 . 3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

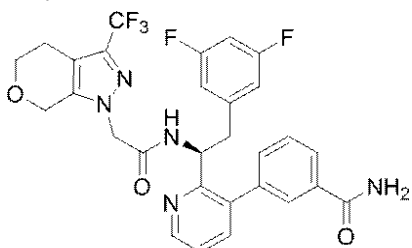
【0 9 1 3】

30

(実施例 1 4 4)

【0 9 1 4】

【化 2 8 2】



144

40

【0 9 1 5】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロピラノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 1 (7 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (1 4 4) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 0 の合成に提示された方法に従って、5 0 C および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロピラノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 1 (7 H)) - イル) 酢酸を利用して調製した (3 1 m g) 。

【0 9 1 6】

【化 2 8 2 A】

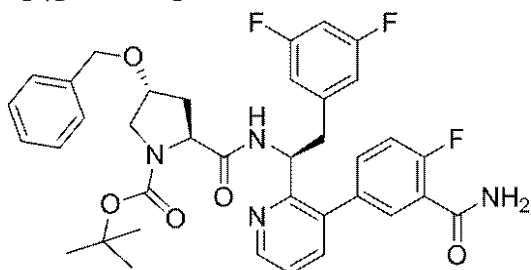
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 8.99 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.01 – 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (dd, 10.1 Hz, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.48 (d, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 4.39 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.52 – 2.42 (m, 68H), 2.29 (s, 1H). MS (m/z) 586.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 1 4 5)

【 0 9 1 7 】

10

【化 2 8 3】



145

20

【 0 9 1 8 】

(2 S , 4 R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 4 5) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および (2 S , 4 R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (1 9 m g) 。

【 0 9 1 9 】

30

【化 2 8 3 A】

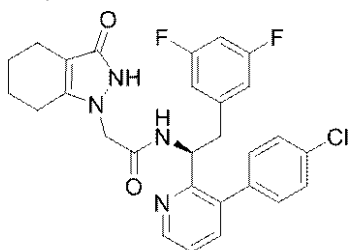
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 1H), 7.64 (d, 4H), 7.33 – 7.23 (m, 11H), 7.23 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.28 (d, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.47 (d, 3H), 4.32 (t, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.41 (s, 8H), 1.23 (s, 4H).

(実施例 1 4 6)

【 0 9 2 0 】

40

【化 2 8 4】



146

【 0 9 2 1 】

50

(S) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (1 4 6) の合成 :

表題化合物を、実施例 3 6 の合成に提示された方法に従って、3 6 E および 1 2 3 D を利用して調製した (1 4 m g) 。

【 0 9 2 2 】

【 化 2 8 4 A 】

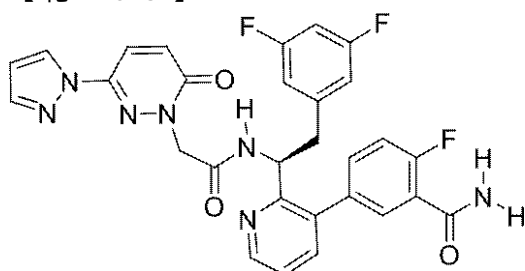
^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.76 – 8.36 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.50 – 7.25 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.40 (t, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.84 (s, 8H), 4.72 – 4.54 (m, 1H), 3.29 (dt, 8H), 3.10 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.60 – 2.16 (m, 2H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.76 (d, 2H). MS (m/z) 523.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例 1 4 7)

【 0 9 2 3 】

【 化 2 8 5 】



147

20

【 0 9 2 4 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリダジン - 1 (6 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 4 7) の合成 :

30

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (6 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリダジン - 1 (6 H) - イル) 酢酸を利用して調製した (2 1 m g) 。

【 0 9 2 5 】

【 化 2 8 5 A 】

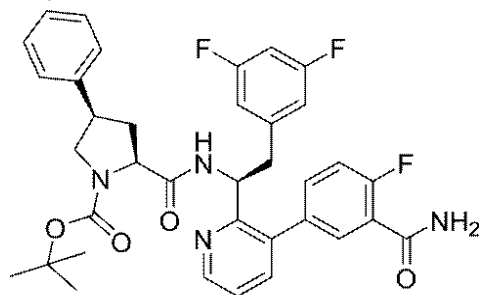
^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.94 (d, 1H), 8.71 – 8.64 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 3H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.20 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.60 – 6.42 (m, 3H), 5.16 (d, 1H), 4.63 (q, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.52 – 2.41 (m). MS (m/z) 574.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

(実施例 1 4 8)

【 0 9 2 6 】

【化 2 8 6】



148

10

【0 9 2 7】

(2S, 4R) - 2 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチルカルバモイル) - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (148) の合成:

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および (2S, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (16 mg)。

【0 9 2 8】

【化 2 8 6 A】

20

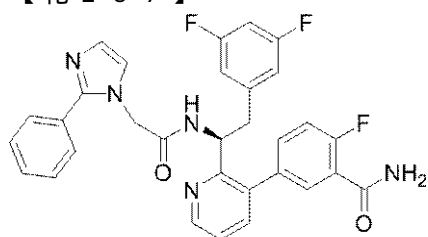
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cdCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 22.0$ Hz, 3H), 5.64 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (s, 7H), 1.28 (s, 3H). MS (m/z) 645.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 1 4 9)

【0 9 2 9】

【化 2 8 7】

30



149

【0 9 3 0】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (149) の合成:

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (2 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製した (7 mg)。

【0 9 3 1】

40

【化 2 8 7 A】

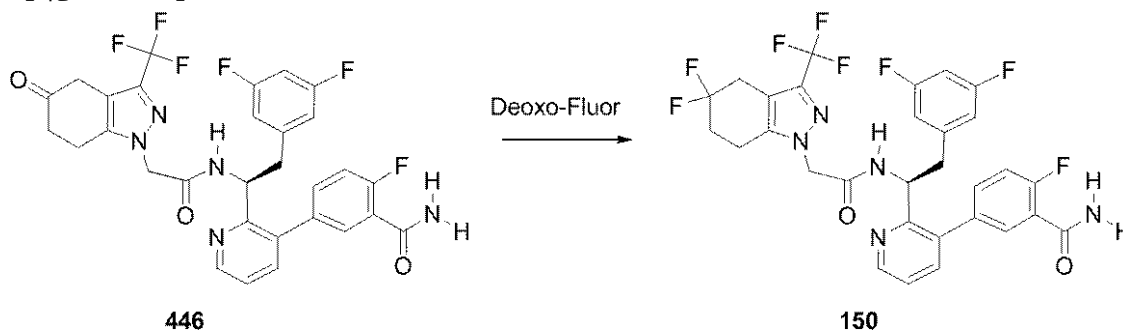
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 9.13 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 – 7.49 (m, 6H), 7.50 (s, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 6H), 7.31 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.51 (d, 2H), 5.11 (d, 1H), 4.85 (s, 3H), 2.95 (dd, 2H), 2.52 – 2.41 (m, 38H). MS (m/z) 556.6 [$M+H$] $^+$.

(実施例 1 5 0)

【 0 9 3 2 】

10

【 化 2 8 8 】



20

【 0 9 3 3 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 , 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 5 0) の合成

プラスチックボトル中で、446 (1 5 m g , 0 . 0 2 4 m m o l) を D C M (0 . 1 0 m L) に溶解させ、そして Deoxo - Fluor (2 5 μ L) で処理した。周囲温度で 1 5 分後、この反応を水性飽和 NaHCO_3 でクエンチし、そして D C M で抽出した。その有機物をエバポレートし、そしてその残渣を R P H P L C により精製して、所望の化合物 (3 m g) を得た。 $^{19}\text{F NMR}$ (3 7 6 M H z , cdcl_3) - 6 2 . 3 2 , - 7 6 . 3 0 , - 9 8 . 5 0 , - 1 0 9 . 3 1 . MS (m/z) 6 3 8 . 2 [$M+H$] $^+$.

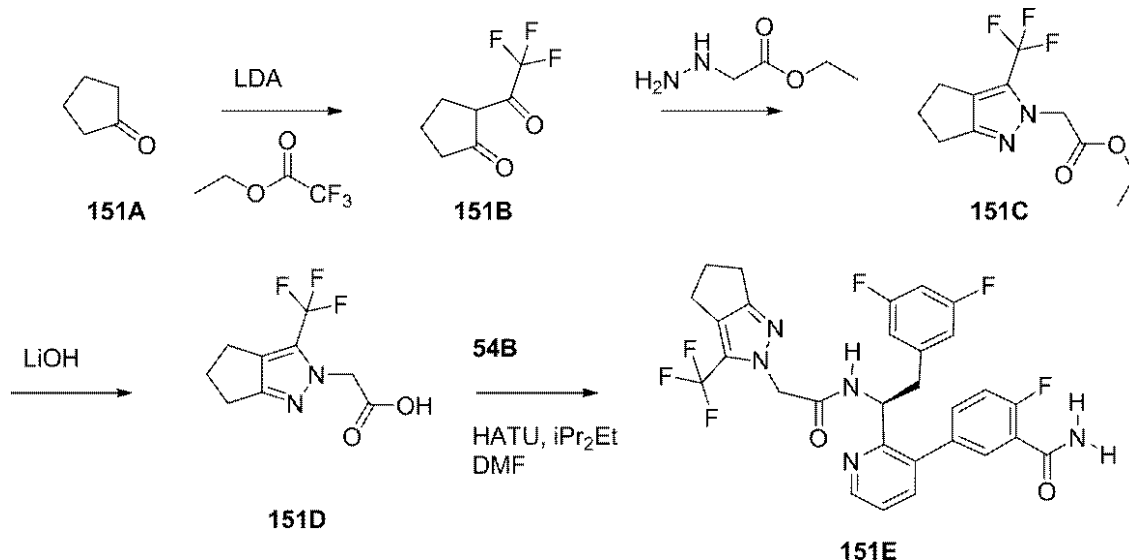
30

【 0 9 3 4 】

(実施例 1 5 1)

【 0 9 3 5 】

【化 2 8 9】



10

【0936】

2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) シクロペンタノン (1 5 1 B) の合成：
表題化合物を、122Cの合成において実施例122に提示された方法に従って、シクロペンタノンを利用して調製した。

20

【0937】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 2 (4 H) - イル) 酢酸エチル (1 5 1 C) の合成：
表題化合物を、122Dの合成において実施例122に提示された方法に従って、2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) シクロペンタノンを利用して調製した。表題化合物は、この反応の排他的な生成物であった。MS (m / z) 2 6 3 . 1 [M + H] ⁺。

【0938】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 2 (4 H) - イル) 酢酸 (1 5 1 D) の合成：
表題化合物を、122Fの合成において実施例122に提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 2 (4 H) - イル) 酢酸エチルを利用して調製した。MS (m / z) 2 3 5 . 0 [M + H] ⁺。

30

【0939】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 2 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 5 1 E) の合成：

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、54Bおよび151Dを利用して調製した (8 m g) 。

40

【0940】

【化 2 8 9 A】

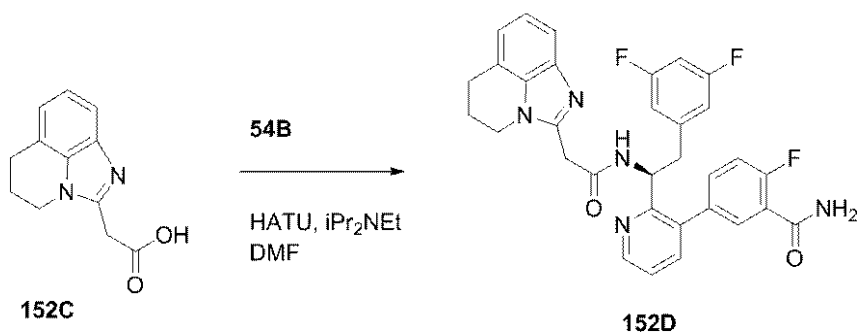
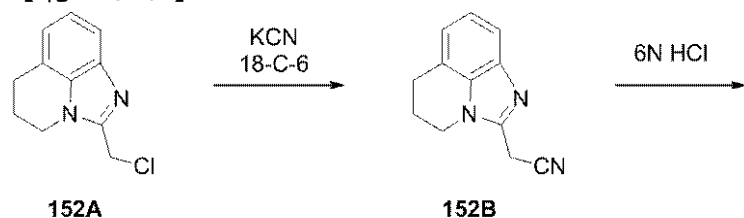
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.79 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.40 (dt, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.54 (d, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.52 - 2.41 (m), 2.30 (s, 2H). MS (m / z) 588.3 [M + H] ⁺。

(実施例 1 5 2)

【0941】

50

【化 2 9 0】



10

【 0 9 4 2】

2-(5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2-イル)アセトニトリル(152B)の合成:

EtOH(12 mL)/H₂O(1.2 mL)に溶解させた2-(クロロメチル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン(US 2007/0032469に記載されるように合成した)(700 mg, 3.39 mmol)に、18-C-6(触媒量)およびKCN(220 mg, 3.39 mmol)を添加した。この反応物を50℃で3時間加熱した。溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。MS(m/z)198.1[M+H]⁺。

20

【 0 9 4 3】

2-(5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2-イル)酢酸(152C)の合成:

2-(5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2-イル)アセトニトリル(90 mg, 0.45 mmol)を6NのHCl(3 mL)に溶解させ、そして70℃まで加熱した。1時間後、その反応温度を105℃まで上昇させた。2時間後、この反応物を0℃まで冷却し、20%の水性NaOHで中和し、そして20%の水性KH₂PO₄で緩衝した。この生成物は水溶性であったので、有機溶媒中に抽出することが不可能であった。この水溶液を減圧中で除去し、そして粗製生成物を次の反応で直接使用した。MS(m/z)217.1[M+H]⁺。

30

【 0 9 4 4】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(152D)の合成:

40

表題化合物(4 mg)を、実施例54Gの合成に提示された方法に従って、54Bおよび2-(5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2-イル)酢酸を利用して調製した。

【 0 9 4 5】

【化 2 9 0 A】

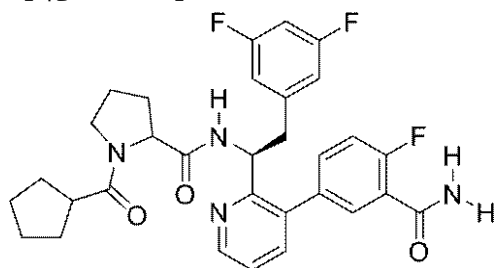
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.60 (d, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 – 6.98 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.54 (t, 1H), 6.26 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 4.75 (s, 19H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.38 – 2.92 (m, 23H), 2.86 (t, 2H), 2.30 – 1.90 (m, 2H). MS (m/z) 570.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 1 5 3)

【 0 9 4 6 】

10

【 化 2 9 1 】



153

【 0 9 4 7 】

20

N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 1 - (シクロペンタンカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 5 3) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および 1 - (シクロペンタンカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (6 m g) 。

【 0 9 4 8 】

【 化 2 9 1 A 】

 $^1\text{H NMR}$

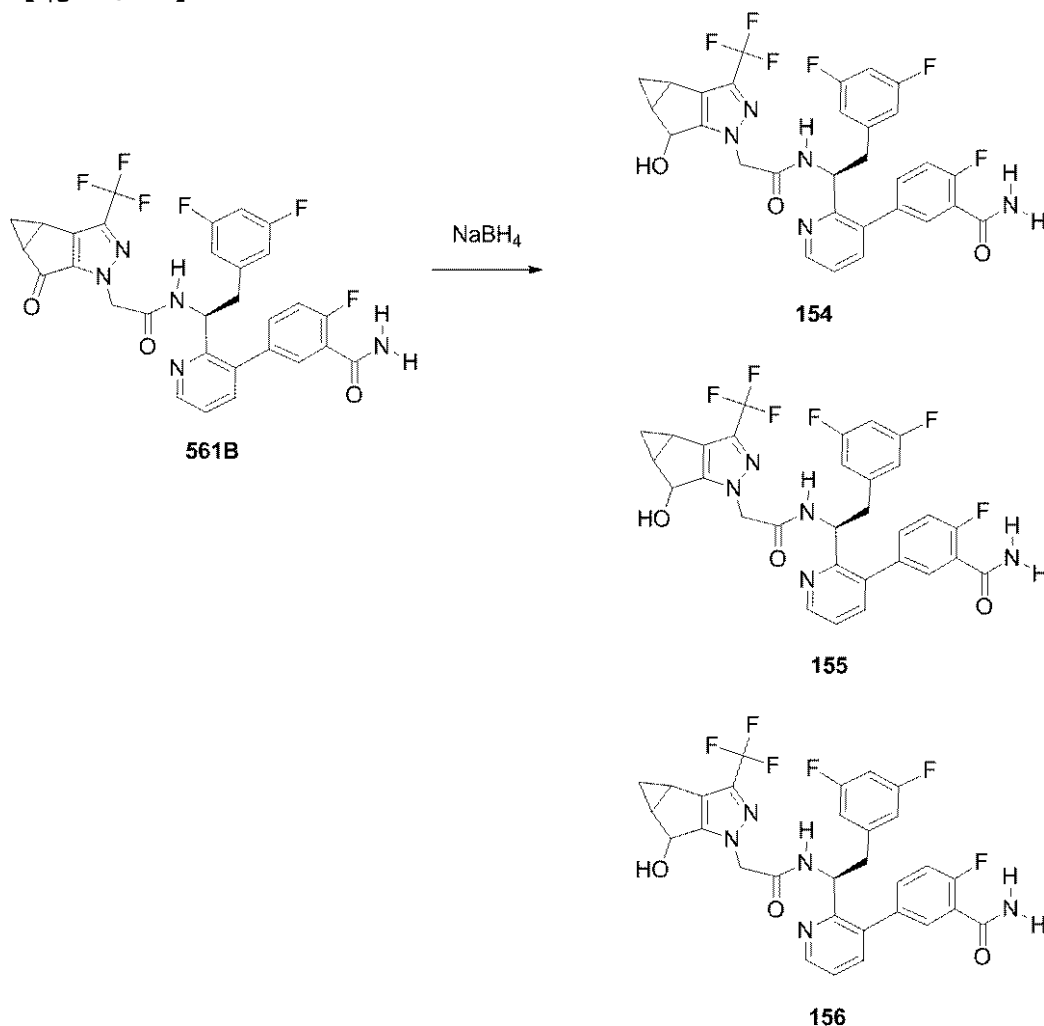
30

(400 MHz, cdcl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.28 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.28 (d, $J=28.6$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.93 (s, 6H), 1.61 (d, $J=43.1$ Hz, 6H).

(実施例 1 5 4 、 1 5 5 、 および 1 5 6)

【 0 9 4 9 】

【化 2 9 2】



10

20

【0950】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 5 4) の合成 :

表題化合物を、325Bの合成において実施例325に提示された方法に従って、561Bを利用して調製した。その粗製生成物をRP HPLCにより精製すると、3つのピークが単離された。化合物154 (3 . 5 m g) は、最短の保持時間を有するピークである。

【0951】

【化 2 9 2 A】

¹H NMR

(400 MHz, cd₃cn) δ 8.58 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 – 7.43 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.61 (t, 1H), 6.27 (t, 3H), 5.34 – 5.21 (m, 2H), 4.61 (q, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.94 (qd, 3H), 2.30 – 1.90 (m, 3H), 1.85 (dt), 0.89 (td, 1H), 0.72 (dd, 1H). MS (*m/z*) 616.1 [M+H]⁺.

40

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド)

50

エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(155)の合成:

表題化合物を、325Bの合成において実施例325に提示された方法に従って、561Bを利用して調製した。その粗製生成物をRP HPLCにより精製すると、3つのピークが単離された。化合物155(5mg)は、2番目に短い保持時間を有するピークであり、ジアステレオマーの混合物である。

【0952】
【化292B】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3cn) δ 8.57–8.45 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.66–7.41 (m, 2H), 7.41–7.06 (m, 3H), 7.06–7.03 (m, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.33–5.90 (m, 4H), 5.27–5.06 (m, 2H), 4.64–4.47 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.17–2.66 (m, 3H), 1.96 (ddd, 3H), 1.75 (dt), 1.09–0.87 (m, 1H), 0.78 (dd, 1H), 0.61 (d, 1H), 0.02 (dd, $J=8.3, 4.7$ Hz, 1H). MS (m/z) 616.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

5-(2-((1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(156)の合成:

表題化合物を、325Bの合成において実施例325に提示された方法に従って、561Bを利用して調製した。その粗製生成物をRP HPLCにより精製すると、3つのピークが単離された。化合物156(4mg)は、最長の保持時間を有するピークであり、ジアステレオマーの混合物である。

20

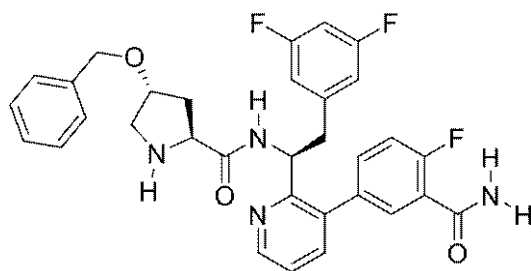
【0953】
【化292C】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3cn) δ 8.68 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36–7.23 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.34 (d, 4H), 5.34 (d, 2H), 4.74 (dd, 2H), 3.00 (d, 3H), 2.16 (s, 1H), 1.95 (dt), 1.20 (s, 1H), 0.97 (d, 1H), 0.75 (d, 1H), 0.22 (s, 1H). MS (m/z) 616.1 [$\text{M}+\text{H}$].

30

(実施例157)

【0954】
【化293】



157

40

【0955】

(2S,4R)-4-(ベンジルオキシ)-N-((S)-1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(157)の合成:

表題化合物を、実施例125の合成において提示された方法に従って、145を利用し

50

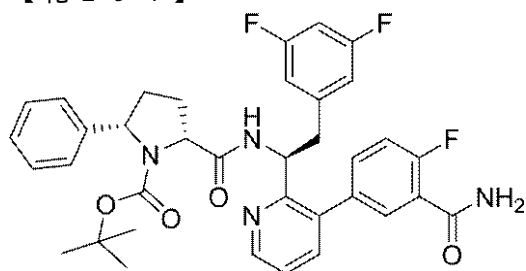
て調製した (9 m g) 。 M S (m / z) 575 . 4 [M + H] ⁺ 。

【 0 9 5 6 】

(実施例 1 5 8)

【 0 9 5 7 】

【 化 2 9 4 】



158

10

【 0 9 5 8 】

(2 R , 5 S) - 2 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 5 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 5 8) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および (2 R , 5 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (6 m g) 。

20

【 0 9 5 9 】

【 化 2 9 4 A 】

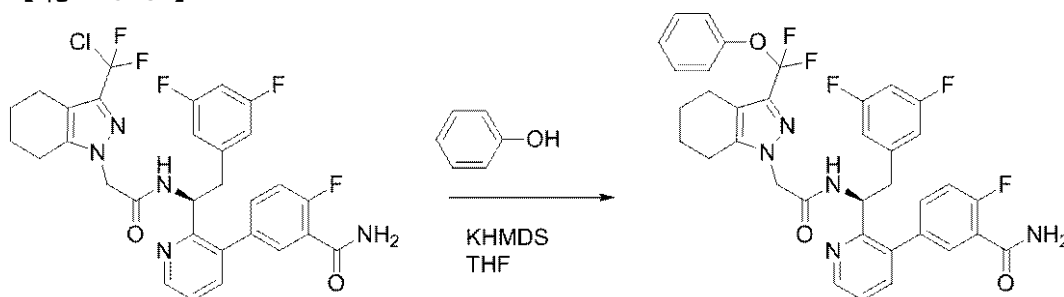
¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.74 (d, 1H), 8.6 (m, 1H) 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 10H), 6.59 (s, 1H), 6.19 (d, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.41 (s, 10H). M S (m / z) 645.1 [M + H] ⁺ 。

30

(実施例 1 5 9)

【 0 9 6 0 】

【 化 2 9 5 】



162E

159

40

【 0 9 6 1 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロ (フェノキシ) メチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 5 9) の合成 :

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (クロロジフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフ

50

ルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(36mg, 0.06mmol)をTHF(0.6mL)に溶解させ、そしてKHMDS(2.7mg, 0.14mmol)で処理した。フェノール(14mg, 0.15mmol)をこの反応混合物に添加し、その温度を45℃まで上昇させた。16時間攪拌した後に、溶媒を減圧中で除去した。その残渣をRP HPLCにより精製して、表題化合物(7mg)を、その位置異性体である((S)-5-(2-(1-(2-(3-(ジフルオロ(フェノキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミドとの混合物として得た:

【0962】

【化295A】

10

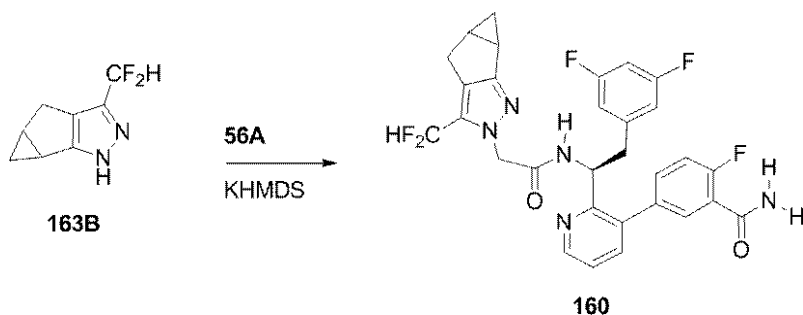
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.88 (d, 1H), 8.81–8.59 (m, 2H), 7.84–7.55 (m, 4H), 7.55–7.14 (m, 8H), 7.10 (d, 1H), 7.05–6.81 (m, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.22–5.12 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.74 (d, 16H), 3.18–2.72 (m, 3H), 2.52–2.42 (m, 12H), 2.25 (d, 1H), 1.60 (s, 6H). MS (m/z) 676.2 [$M+H$] $^+$.

(実施例160)

【0963】

【化296】

20



【0964】

30

5-(2-((1S)-1-(2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-2H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-2-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(160)の合成:

表題化合物を、実施例56の合成に提示された方法に従って、56Aおよび163Bを利用して調製して、位置異性体生成物を得た(8mg)。表題化合物は、少ない方の生成物であった(8mg):

【0965】

【化296A】

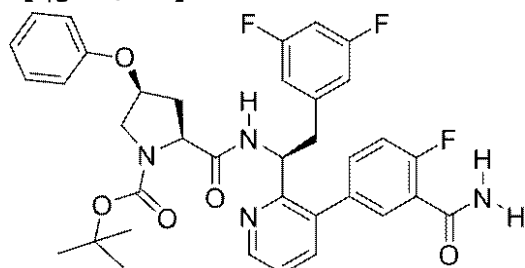
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.63 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.47 (dd, 3H), 7.41–7.19 (m, 3H), 7.19–7.09 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80–6.69 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.36 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.62 (d, 2H), 2.44 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.34–1.72 (m), 0.93 (d, 1H), 0.00 (d, $J=4.0$ Hz, 2H). MS (m/z) 582.2 [$M+H$] $^+$.

(実施例161)

【0966】

【化 2 9 7】



161

【 0 9 6 7】

(2S, 4S) - 2 - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチルカルバモイル) - 4 - フェノキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (161) の合成:

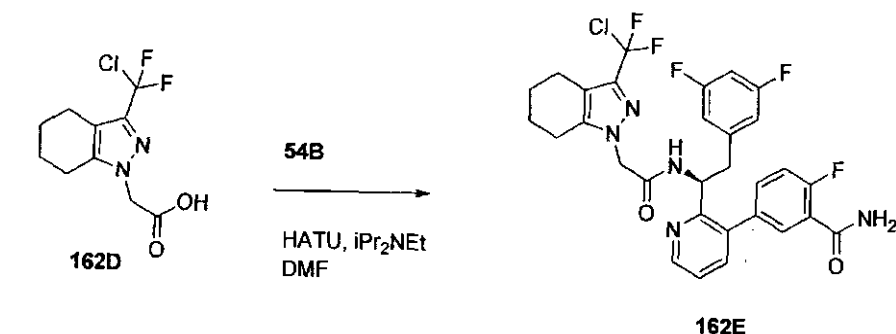
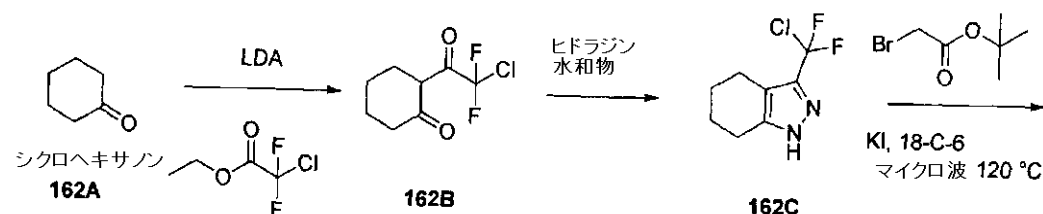
表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および (2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フェノキシピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した (12 mg)。MS (m/z) 661.3 [M+H]⁺。

【 0 9 6 8】

(実施例 1 6 2)

【 0 9 6 9】

【化 2 9 8】



2 - (2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロアセチル)シクロヘキサノン (162B) の合成:

表題化合物を、1 2 2 C の合成において実施例 1 2 2 に提示された方法に従って、シクロヘキサノンおよび 2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチルを利用して調製した。

【 0 9 7 0】

3 - (クロロジフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール (162C) の合成:

表題化合物を、1 6 9 D の合成において実施例 1 6 9 に提示された方法に従って、2 - (2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロアセチル)シクロヘキサノンを利用して調製した。MS (m/z) 207.4 [M+H]⁺。

【 0 9 7 1】

2 - (3 - (クロロジフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - イン

10

20

30

40

50

ダゾール - 1 - イル) 酢酸 (1 6 2 D) の合成 :

マイクロ波バイアル中で、3 - (クロロジフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール (5 8 0 m g , 2 . 8 1 m m o l) を、2 - プロモ酢酸 *tert* - ブチル (2 . 5 m L , 1 7 m m o l) 、K I (1 6 6 m g) 、および 1 8 - C - 6 (触媒量) と、N M P (2 . 8 m L) 中で合わせた。この反応混合物を、マイクロ波反応機中 1 2 0 で 9 0 分間加熱した。この反応物を E t O A c と飽和水性 N a C l との間で分配した。その有機物を分離し、乾燥させ、そして減圧中で除去した。その残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を、その位置異性体である 2 - (3 - (クロロジフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) 酢酸との 1 . 5 : 1 の混合物として得た。M S (*m/z*) 2 6 5 . 1 [M + H] ⁺。

10

【 0 9 7 2 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (クロロジフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 6 2 E) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 の合成において提示された方法に従って、1 6 2 D を利用して調製した。表題化合物 (5 m g) は、その位置異性体である ((S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (クロロジフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド) から精製することができなかつたので、混合物として試験した。

20

【 0 9 7 3 】

【 化 2 9 8 A 】

¹H NMR

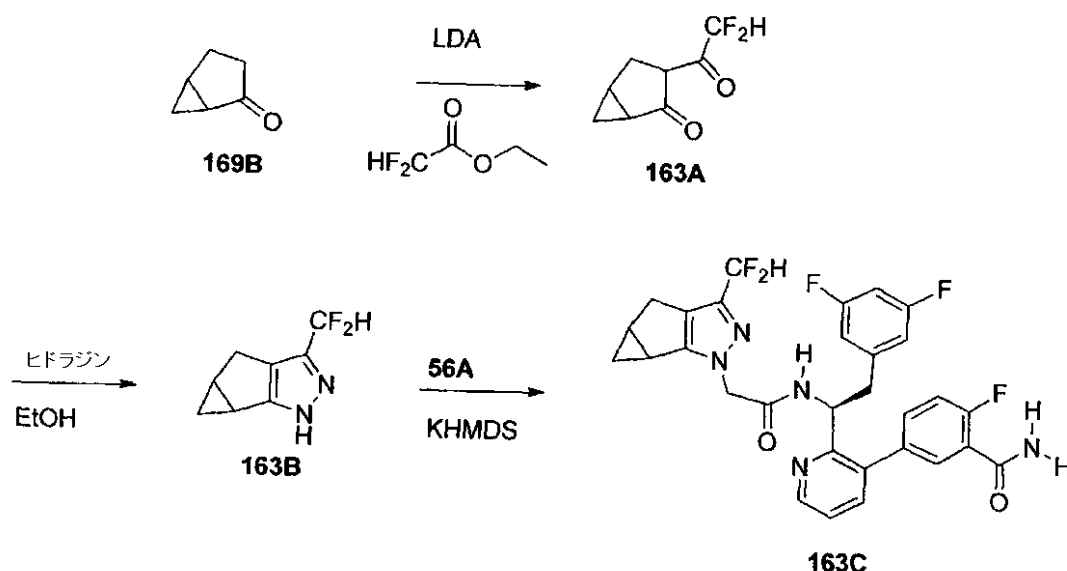
(4 0 0 M H z , c d ₃ o d) δ 8.68 (s , 1 H) , 7.60 (s , 1 H) , 7.36 (d , J = 22.1 H z , 3 H) , 7.21 (s , 1 H) , 6.66 (s , 1 H) , 6.32 (s , 2 H) , 5.36 (s , 2 H) , 3.03 (s , 2 H) , 2.62 (s , 3 H) , 2.44 (s , 2 H) , 1.76 (s , 4 H) . M S (*m/z*) 618.7 [M + H] ⁺。

30

(実施例 1 6 3)

【 0 9 7 4 】

【 化 2 9 9 】



40

50

3 - (2 , 2 - ジフルオロアセチル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - オン (1 6 3 A) の合成 :

表題化合物を、1 2 2 C の合成において実施例 1 2 2 に提示された方法に従って、1 6 9 B および 2 , 2 - ジフルオロ酢酸エチルを利用して調製した。

【 0 9 7 5 】

3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 4 a , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール (1 6 3 B) の合成 :

表題化合物を、1 6 9 D の合成において実施例 1 6 9 に提示された方法に従って、1 6 3 A を利用して調製した。MS (*m/z*) 171 . 0 [M + H] ⁺。

10

【 0 9 7 6 】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 4 a , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 6 3 C) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 6 の合成において提示された方法に従って、5 6 A および 1 6 3 B を利用して調製し、位置異性体生成物を得た。表題化合物は、多い方の生成物であった (6 m g) :

【 0 9 7 7 】

【 化 2 9 9 A 】

20

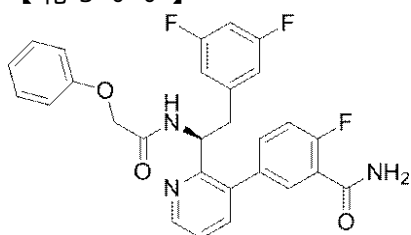
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.67 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.57 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.16 (m, 3H), 7.16 – 7.01 (m, 1H), 6.69 (dd, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (d, 3H), 5.23 – 4.92 (m, 2H), 4.74 – 4.39 (m, 4H), 3.90 (s, 1H), 2.80 (d, 3H), 2.65 – 2.33 (m, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.30 – 2.22 (m), 1.81 (d, 5H), 0.77 (dd, 2H), 0.00 (d, 1H). MS (*m/z*) 582.2 [M + H] ⁺.

(実施例 1 6 4)

【 0 9 7 8 】

【 化 3 0 0 】

30



164

【 0 9 7 9 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - フェノキシアセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 6 4) の合成 :

40

実施例 1 5 9 に記載される条件下で、表題化合物を副生成物として単離した (2 m g)

:

【 0 9 8 0 】

【化300A】

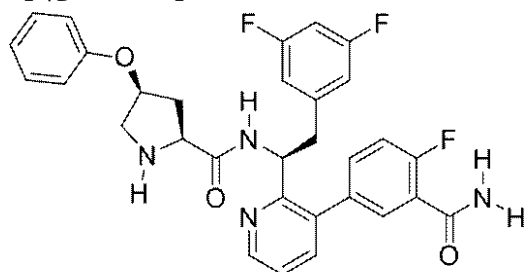
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.66 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.87–7.58 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.54–7.28 (m, 4H), 7.28–7.15 (m, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.55 (d, 2H), 5.21 (d, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.79 (bs), 3.17–2.90 (m, 3H), 2.52–2.41 (m, 14H). MS (m/z) 506.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例165)

【0981】

【化301】

10



165

【0982】

20

(2S, 4S) - N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル) - 4 - フェノキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (165) の合成:

表題化合物を、実施例125の合成において提示された方法に従って、161を利用して調製した(3mg)。

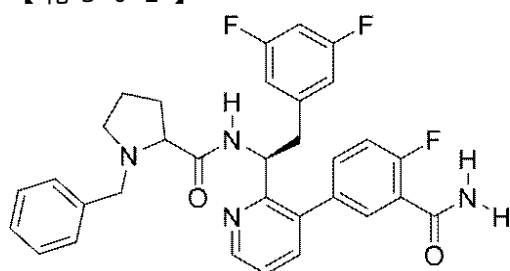
【0983】

(実施例166)

【0984】

【化302】

30



166

【0985】

40

1 - ベンジル - N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (166) の合成:

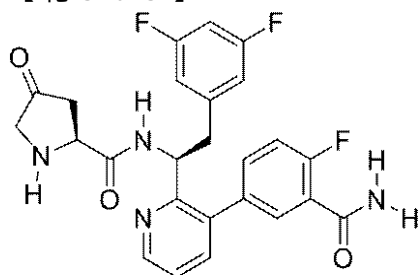
表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、54Bおよび1 - ベンジルピロリジン - 2 - カルボン酸を利用して調製した(31mg)。MS (m/z) 559.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0986】

(実施例167)

【0987】

【化303】



167

10

【0988】

(S)-N-((S)-1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(167)の合成:

表題化合物を、実施例125の合成において提示された方法に従って、137を利用して調製した(5mg)。MS(m/z)483.4[M+H]⁺。

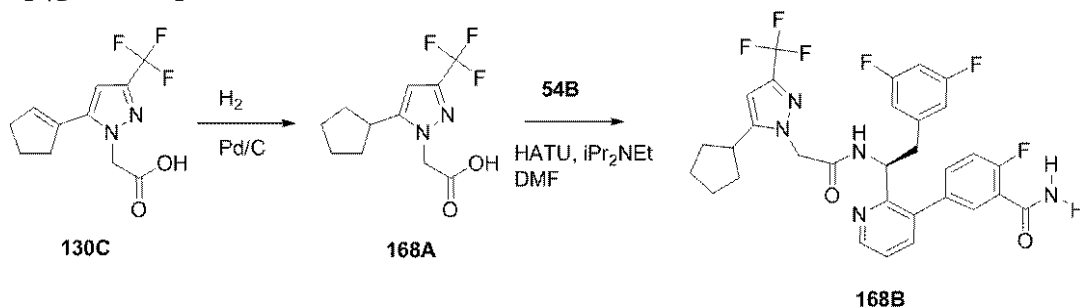
【0989】

(実施例168)

【0990】

【化304】

20



【0991】

2-(5-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(168A)の合成:

EtOH(4mL)に溶解させた130C(30mg, 0.11mmol)に、Pd/C(5mg)を添加し、そしてH₂の雰囲気下に置いた。この反応物を16時間攪拌し、次いでセライトで濾過した。その溶出物を減圧中で除去した。MS(m/z)263.1[M+H]⁺。

【0992】

(S)-5-(2-(1-(2-(5-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(168B)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、54Bおよび168Aを利用して調製した(5mg)。

【0993】

【化304A】

40

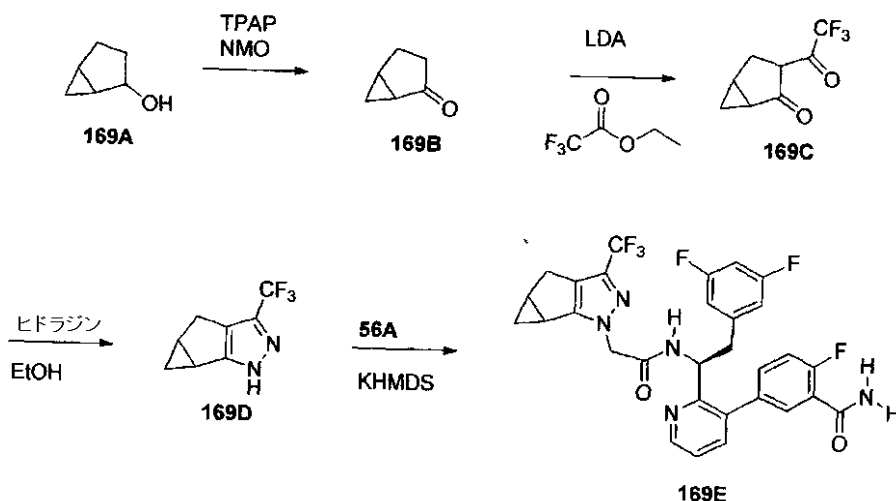
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.92 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.67–7.58 (m, 3H), 7.53–7.31 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.80 (q, 4H), 3.01 (t, 2H), 2.72 (t, 1H), 2.52–2.41 (m), 1.77 (s, 1H), 1.77–1.66 (m, 1H), 1.54 (d, 4H), 1.37 (d, 1H). MS (m/z) 616.4 [M+H]⁺。

50

(実施例 169)

【0994】

【化305】



10

ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(169B)の合成:

表題化合物を、122Bの合成において実施例122に提示された方法に従って、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール(J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8664-8665に記載されるように合成した)を利用して調製した。

20

【0995】

3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(169C)の合成:

表題化合物を、122Cの合成において実施例122に提示された方法に従って、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンを利用して調製した。

【0996】

3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール(169D)の合成:

30

EtOH(14mL)に溶解させた3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(290mg, 1.5mmol)に、ヒドラジン水和物(2mmol)を添加し、そして85℃まで加熱した。16時間後、この反応物を周囲温度まで冷却し、そして溶媒を減圧中で除去した。その残渣をEtOAcとH₂Oとの間で分配した。その有機物を分離し、乾燥させ、そして減圧中で除去した。その粗製生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。MS(m/z)189.0[M+H]⁺。

【0997】

5-(2-((1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(169E)の合成:

40

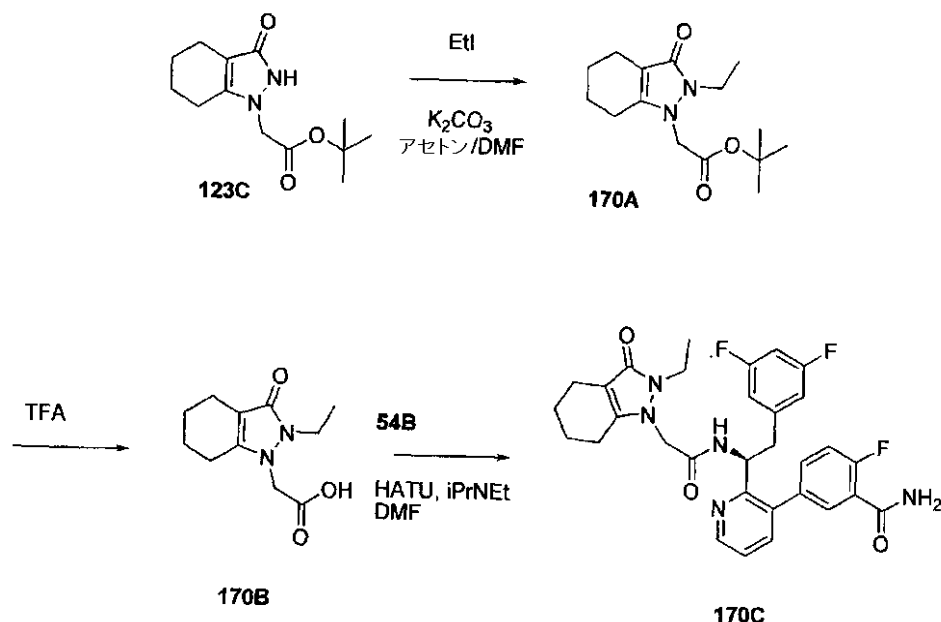
表題化合物を、実施例56の合成に提示された方法に従って、56Aおよび169Dを利用して調製した(14mg)。MS(m/z)600.3[M+H]⁺。

【0998】

(実施例 170)

【0999】

【化 3 0 6】



10

2 - (2 - エチル - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 tert - ブチル (170A) の合成：

2 - (3 - オキソ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 tert - ブチル (52 mg, 0.21 mmol) をアセトン (2 mL) に溶解させ、そして EtI (18 μ L, 0.23 mmol) および K_2CO_3 (34 mg, 0.23 mmol) で処理した。DMF (1 mL) を添加して溶解を補助し、そしてこの反応物を 50 で 14 時間加熱した。2 種のアルキル化位置異性体を得られた。表題化合物は、少ない方の位置異性体であり、HPLC においてより長い保持時間を示した：MS (m/z) 281.1 [M + H]⁺。

【1000】

2 - (2 - エチル - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (170B) の合成：

2 - (2 - エチル - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 tert - ブチル (0.1 mmol) を DCM (1 mL) に溶解させ、そして TFA (1 mL) で処理した。この反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、この時点で、溶媒を減圧中で除去して、所望の生成物を得た：MS (m/z) 225.2 [M + H]⁺。

【1001】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - エチル - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (170C) の合成：

表題化合物を、実施例 54 の合成に提示された方法に従って、54B および 2 - (2 - エチル - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製した (14 mg)。

【1002】

20

30

40

【化306A】

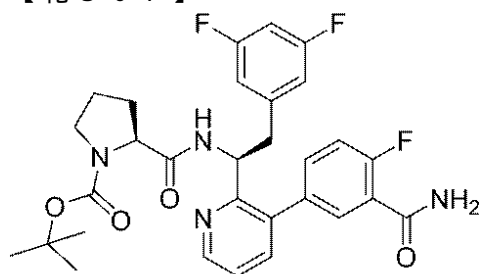
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.73 – 8.66 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (ddd, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.37 (d, 2H), 5.31 (t, 1H), 4.83 (s, 20H), 4.72 – 4.58 (m, 3H), 4.12 (d, 1H), 4.01 – 3.67 (m, 3H), 3.29 (dt, 29H), 3.04 (t, 4H), 2.79 (s, 1H), 2.45 (d, 2H), 2.35 (d, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.31 (t, 1H), 1.12 (t, 3H). MS (m/z) 578.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例171)

10

【1003】

【化307】



171

20

【1004】

(S)-2-((S)-1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(171)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、54Bおよび(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を利用して調製した(6 mg)。MS (m/z) 569.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

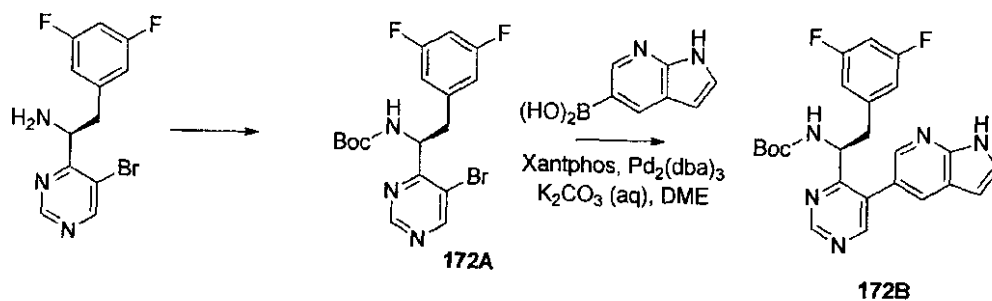
【1005】

(実施例172)

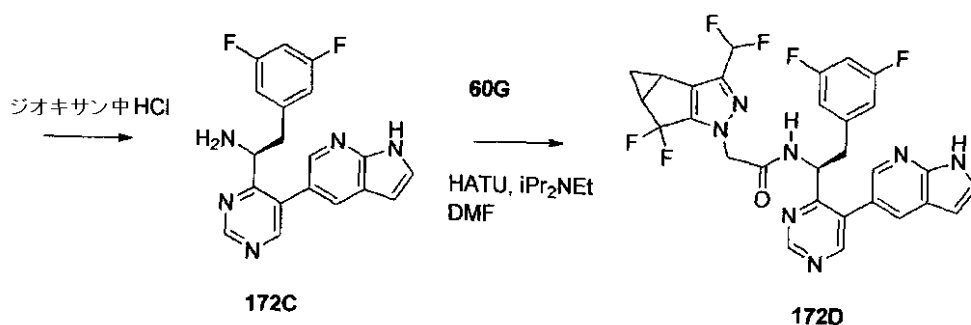
30

【1006】

【化308】



40



50

(S)-1-(5-プロモピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(172A)の合成:

(S)-1-(5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(172B)の合成:

表題化合物を、136Bの合成において実施例136に提示された方法に従って、172Aおよび1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルボロン酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS(m/z)451.8[M+H]⁺。

【1007】

(S)-1-(5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エタンアミン(172C)の合成:

表題化合物を、136Cの合成において実施例136に提示された方法に従って、(S)-1-(5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチルを利用して調製して、表題化合物を得た。

【1008】

N-(S)-1-(5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(172D)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、60Gおよび172Cを利用して調製した(4mg)。

【1009】

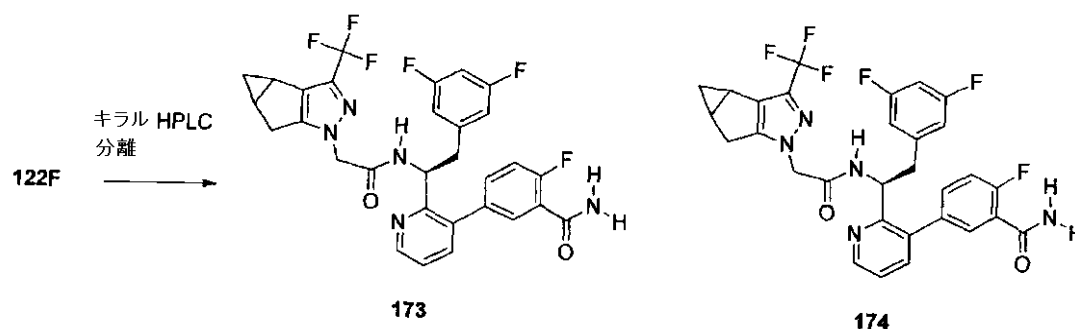
【化308A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃cn) δ 12.37 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 6.74 (dd, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.37 (d, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.74 (p, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.95 (dt, 1.39 (dd, 1H), 1.01 (s, 1H). MS (m/z) 598.1 [M+H]⁺.

(実施例173および174)

【1010】

【化309】



5-(2-(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3bR,4aR)-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミドおよび5-(2-(S)

10

20

30

40

50

- 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - ((3 b S , 4 a S) - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (173 および 174) の合成 :

表題化合物を、ジアステレオマー混合物 122F から、Hep : IPA の 70 : 30 の混合物で流す Chiralpak IC カラムを取り付けた半分取キラル HPLC により分離して、所望の化合物を純粋なジアステレオマーとして得た : 173 (14 mg) : HPLC $r_t = 11.5$ 分 ; MS (m/z) 600.4 [$M+H$]⁺。174 (12 mg) : HPLC $r_t = 13.5$ 分 ; MS (m/z) 600.4 [$M+H$]⁺。絶対立体化学は未知である。

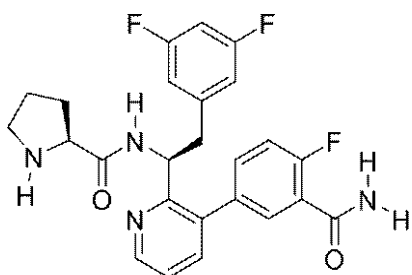
10

【 1011】

(実施例 175)

【 1012】

【 化 310】



175

【 1013】

(S) - N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (175) の合成 :

表題化合物を、実施例 125 の合成において提示された方法に従って、171 を利用して調製した (4 mg)。MS (m/z) 469.4 [$M+H$]⁺。

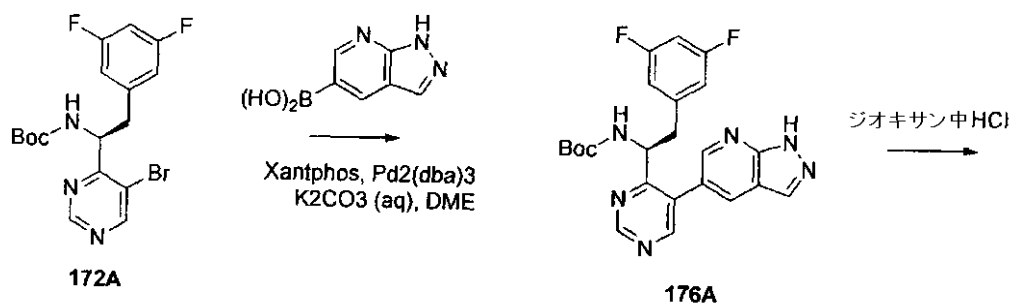
【 1014】

(実施例 176)

30

【 1015】

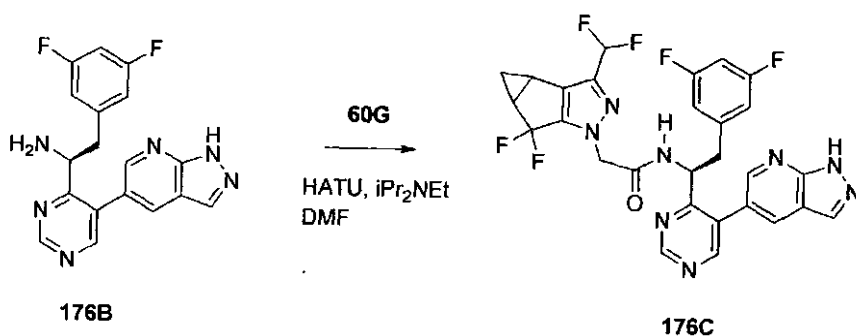
【 化 311】



172A

176A

40



176B

176C

50

(S) - 1 - (5 - (1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸 tert - ブチル (176A) の合成:

表題化合物を、136Bの合成において実施例136に提示された方法に従って、172Aおよび1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イルボロン酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 452.8 [M + H]⁺。

【1016】

(S) - 1 - (5 - (1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エタンアミン (176B) の合成:

表題化合物を、136Cの合成において実施例136に提示された方法に従って、(S) - 1 - (5 - (1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチルカルバミン酸 tert - ブチルを利用して調製して、表題化合物を得た。

【1017】

N - ((S) - 1 - (5 - (1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 1H - シクロプロパ[3, 4]シクロペンタ[1, 2 - c]ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド (176C) の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、60Gおよび176Bを利用して調製した(2mg)。

【1018】

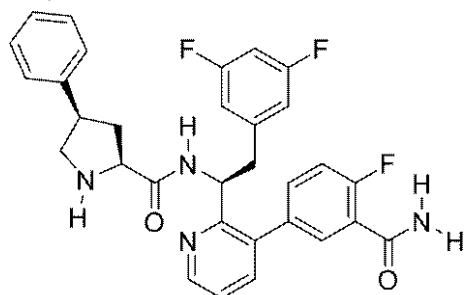
【化311A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃cn) δ 9.23 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.73 (dd, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.33 (d, 2H), 5.33 (q, 1H), 4.87 - 4.65 (m, 3H), 2.99 (dd, 3H), 2.48 (s, 2H), 1.95 (dt), 1.39 (dd, 1H), 1.01 (s, 1H). MS (m/z) 599.0 [M+H]⁺.

(実施例177)

【1019】

【化312】



177

【1020】

(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (177) の合成:

表題化合物を、実施例125の合成において提示された方法に従って、148を利用して調製した(11mg)。MS (m/z) 545.2 [M + H]⁺。

【1021】

10

20

30

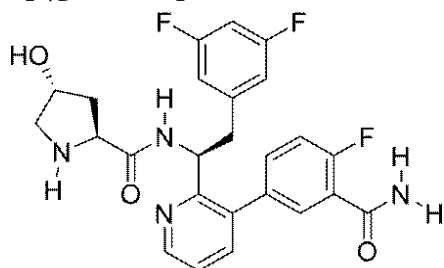
40

50

(実施例 178)

【1022】

【化313】



178

10

【1023】

(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (178) の合成:

表題化合物を、実施例 125 の合成において提示された方法に従って、132 を利用して調製した (10 mg)。MS (m/z) 485.4 [M+H]⁺。

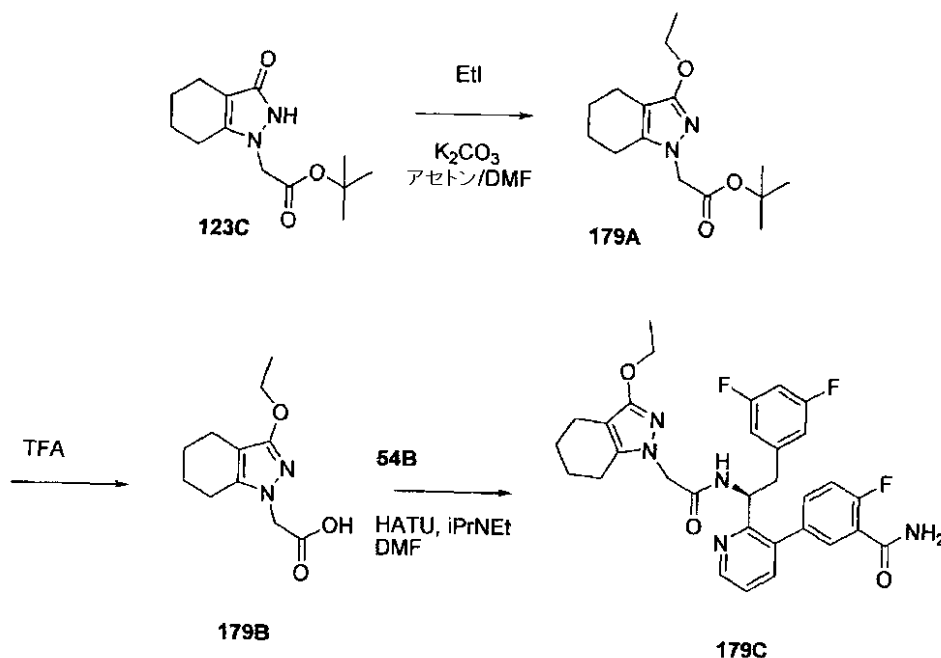
【1024】

(実施例 179)

20

【1025】

【化314】



30

40

2 - (3 - エトキシ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 tert - ブチル (179A) の合成:

170A の合成について実施例 170 に記載された条件下で、表題化合物を、HPLC において短い方の保持時間を示す、多い方の位置異性体として合成した: MS (m/z) 281.1 [M+H]⁺。

【1026】

2 - (3 - エトキシ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (179B) の合成:

表題化合物を、170B の合成において実施例 170 に提示された方法に従って、調製

50

した：MS (m/z) 225.2 [$M+H$]⁺。

【1027】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-エトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(179C)の合成：

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、54Bおよび2-(3-エトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸を利用して調製した(70mg)。

【1028】

【化314A】

10

¹H

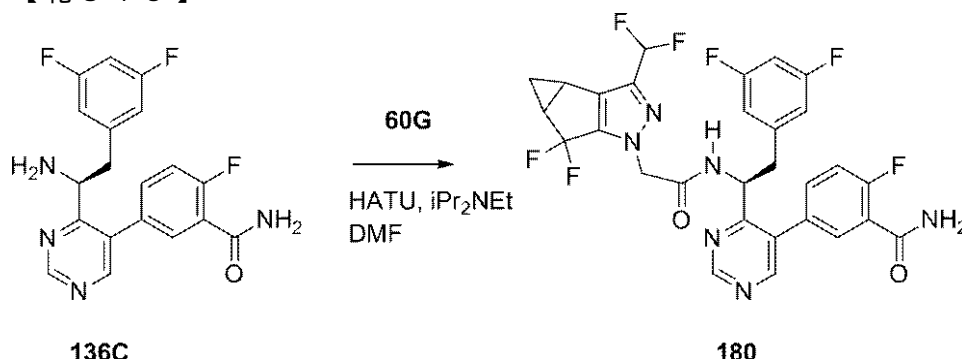
NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.66 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.56–7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.32 (d, 2H), 5.38 (t, 1H), 4.84 (s, 10H), 4.52 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.29 (dt, 9H), 2.99 (d, 2H), 2.34 (dt, 4H), 1.78–1.64 (m, 4H), 1.33 (t, 3H). MS (m/z) 578.7 [$M+H$]⁺.

(実施例180)

【1029】

【化315】

20



【1030】

30

5-(4-((1S)-1-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-イル)-2-フルオロベンズアミド(180)の合成：

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、60Gおよび136Cを利用して調製した(51mg)。

【1031】

【化315A】

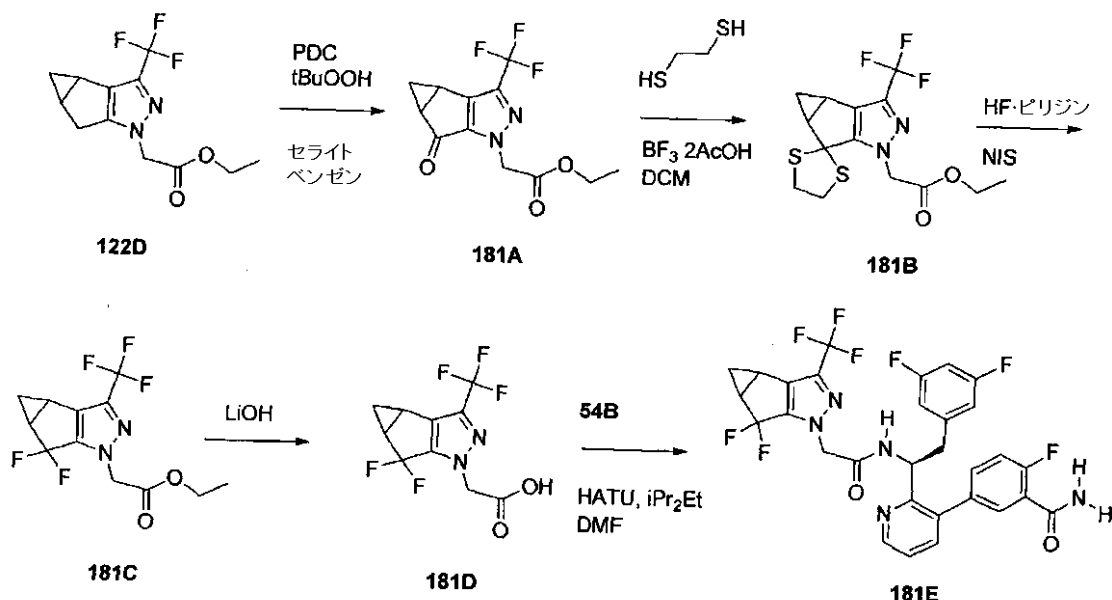
40

¹H NMR (400 MHz, $dmsO$) δ 9.25 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.70 (d, 3H), 3.37 (bs), 3.00 (d, 3H), 2.51–2.42 (m), 1.33 (s, 1H), 0.87 (s, 1H). MS (m/z) 619.3 [$M+H$]⁺.

(実施例181)

【1032】

【化 3 1 6】



10

20

2 - (5 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (181A) の合成:

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (1.92 g, 7 mmol) およびセライト 545 (1 g / mmol) をベンゼン (50 mL) 中で合わせ、そして 5 (ちょうど凍結しない温度) まで冷却した。PDC (10.5 g, 28 mmol) を添加し、その後、tert - ブチルヒドロペルオキシド (デカン中 5 M ~ 6 M の溶液, 5.1 mL, 28 mmol) を添加した。この溶液を周囲温度まで温め、次いで 3 日間攪拌した。この反応物をセライトで濾過し、EtOAc で溶出し、そしてその溶媒を減圧中で除去する。粗製残渣を同じ反応条件に再度供し、そして 1 日攪拌する。この反応物を再度セライトで濾過し、EtOAc で溶出し、そしてその溶媒を減圧中で除去して、表題化合物 (1.1 g) を 122D との混合物 (比を 19 F NMR より決定する) として得る: MS (m/z) 289.0 [M + H]⁺。

30

40

【1033】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 4 a - ジヒドロスピロ [シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 5, 2' - [1, 3] ジチオラン] - 1 (3 b H) - イル) 酢酸エチル (181B) の合成:

2 - (5 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (1.1 g, 3.8 mmol) およびエタンジオール (0.54 mL, 6.4 mmol) を、DCM (12 mL) 中で合わせ、これに BF₃ 酢酸錯体 (0.88 mL, 6.4 mmol) を添加した。この反応物を周囲温度で 3 時間攪拌した。LCMS は、ケト出発物質から生成物への完全な転換を示す。この反応物を 0 まで冷却し、そして飽和水性 NaHCO₃ でクエンチした。その有機物を分離し、そして飽和水性 NaCl で乾燥させた。溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、900 mg の表題化合物生成物を、化合物 122D との混合物として得た。MS (m/z) 365.1 [M + H]⁺。

【1034】

2 - (5, 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 -

50

イル) 酢酸エチル (181C) の合成 :

テフロン (登録商標) ボトル中で、NIS (1.34 g, 5.93 mmol) を DCM (1.5 mL) に懸濁させ、そして -78 まで冷却した。HFピリジン (4 mL) を添加した。2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 4a - ジヒドロスピロ [シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 5, 2' - [1, 3] ジチオラン] - 1 (3bH) - イル) 酢酸エチルを DCM (2.5 mL) に溶解させ、そして滴下により添加した。この反応物を -78 で30分間攪拌し、次いで -30 までゆっくりと温めた。この反応物を -30 で3時間保持した。1 L のビーカーに飽和水性 NaHCO₃ (100 mL) を入れ、氷を添加して、体積を 250 mL まで増大させ、そして激しく攪拌した。この反応物を塩基性クエンチ溶液に注いだ。この溶液を EtOAc で抽出し (3 回)、有機物を分離し、そして飽和水性 NaCl で乾燥させた。溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (320 mg) を得た : MS (m/z) 311.0 [M+H]⁺。

10

【1035】

2 - (5, 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 1H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (181D) の合成 :

表題化合物を、122F の合成において実施例 122 に提示された方法に従って、181C を利用して調製した。MS (m/z) 283.0 [M+H]⁺。

20

【1036】

5 - (2 - ((1S) - 1 - (2 - (5, 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 1H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (181E) の合成 :

表題化合物 (10 mg) を、実施例 54 の合成に提示された方法に従って、54B および 181D を利用して調製した。

【1037】

【化316A】

30

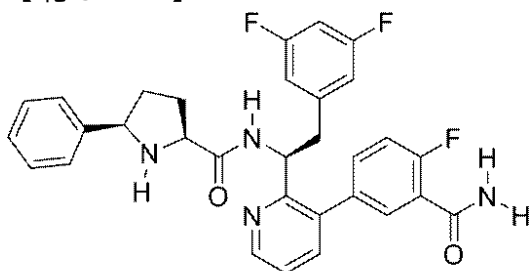
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 3H), 7.41 (dd, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.77 (dt, 4H), 3.88 (bs), 2.98 (d, 2H), 2.51 - 2.42 (m), 1.36 (s, 1H), 0.96 (s, 1H). MS (m/z) 636.1 [M+H]⁺.

(実施例 182)

【1038】

【化317】

40



182

【1039】

(2S, 5R) - N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 5 - フェニ

50

ルピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 8 2) の合成 :

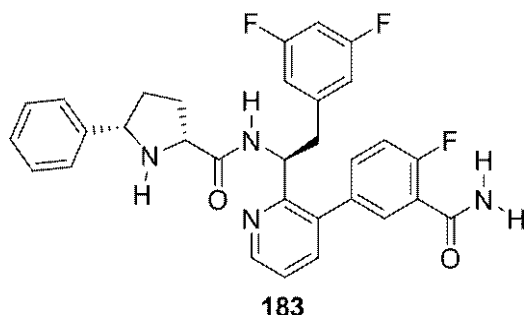
表題化合物を、実施例 1 2 5 の合成において提示された方法に従って、1 3 9 を利用して調製した (3 m g) 。 M S (m / z) 5 4 5 . 3 [M + H] ⁺ 。

【 1 0 4 0 】

(実施例 1 8 3)

【 1 0 4 1 】

【 化 3 1 8 】



10

【 1 0 4 2 】

(2 R , 5 S) - N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 5 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 8 3) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 2 5 の合成において提示された方法に従って、1 5 8 を利用して調製した (3 m g) 。 M S (m / z) 5 4 5 . 3 [M + H] ⁺ 。

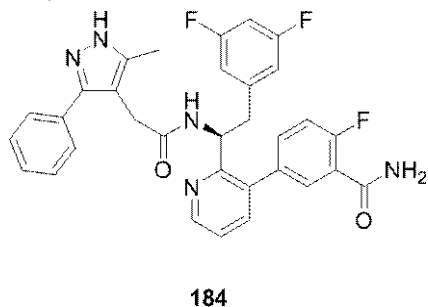
20

【 1 0 4 3 】

(実施例 1 8 4)

【 1 0 4 4 】

【 化 3 1 9 】



30

【 1 0 4 5 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 8 4) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸を利用して調製した (9 m g) 。

40

【 1 0 4 6 】

【 化 3 1 9 A 】

¹H NMR (400

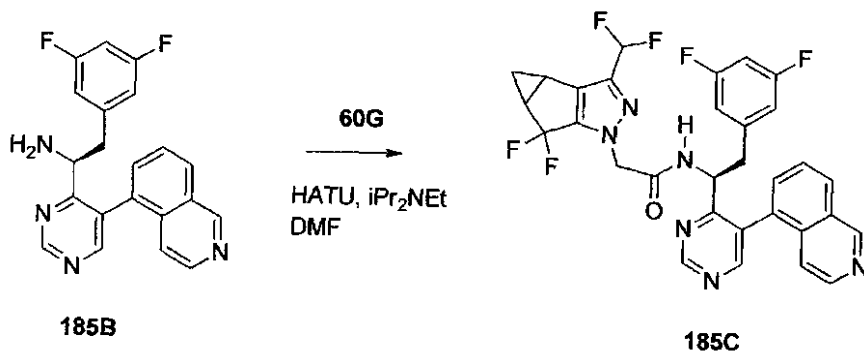
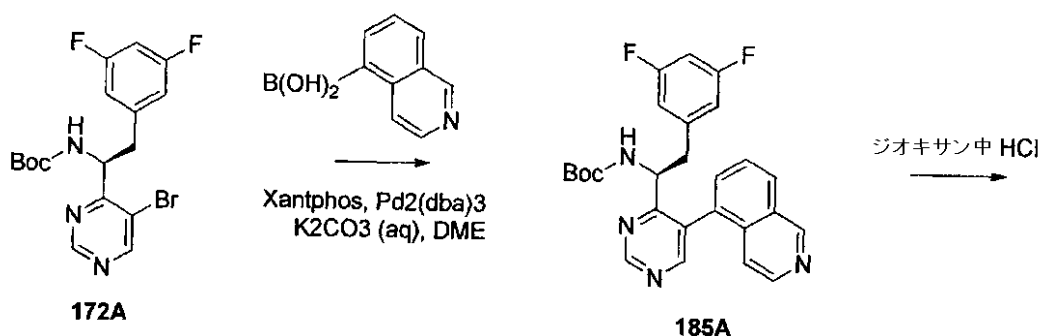
MHz, dmso) δ 8.66 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.54 – 7.36 (m, 4H), 7.36 – 7.02 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 5.17 (d, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.52 – 2.42 (m, 13H), 1.99 (s, 2H), 1.87 (s, 1H). MS (m / z) 570.8 [M + H] ⁺ 。

(実施例 1 8 5)

50

【 1 0 4 7 】

【 化 3 2 0 】



(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(5-(イソキノリン-5-イル)ピリミジン-4-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(185A)の合成:

表題化合物を、136Bの合成において実施例136に提示された方法に従って、172Aおよびイソキノリン-6-イルボロン酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS(m/z)463.3[M+H]⁺。

【 1 0 4 8 】

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(5-(イソキノリン-5-イル)ピリミジン-4-イル)エタンアミン(185B)の合成:

表題化合物を、136Cの合成において実施例136に提示された方法に従って、(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(5-(イソキノリン-5-イル)ピリミジン-4-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチルを利用して調製して、表題化合物を得た。

【 1 0 4 9 】

2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)-N-((S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(5-(イソキノリン-5-イル)ピリミジン-4-イル)エチル)アセトアミド(185C)の合成:

表題化合物を、実施例54の合成に提示された方法に従って、60Gおよび185Bを利用して調製した(4mg)。表題化合物は、回転異性体の混合物として存在する。このことを、高温NMR実験により確認した。

【 1 0 5 0 】

10

20

30

40

【化 3 2 0 A】

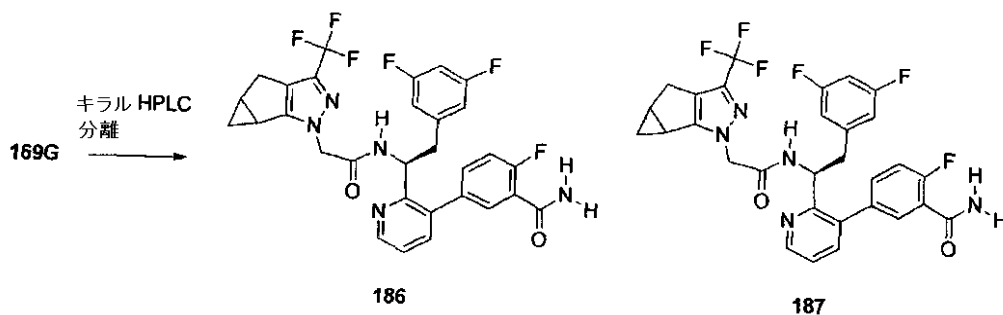
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.62 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.44 – 9.38 (m, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.75 – 8.67 (m, 2H), 8.46 – 8.29 (m, 3H), 8.01 – 7.60 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 – 6.92 (m, 3H), 6.92 – 6.68 (m, 2H), 6.44 (s, 2H), 6.21 (d, 2H), 4.90 (d, 2H), 4.78 – 4.45 (m, 8H), 2.97 (t, 3H), 2.91 – 2.82 (m, 1H), 2.50 – 2.41 (m), 1.34 (d, 2H), 0.88 (s, 1H), 0.81 (s, 1H). MS (m/z) 609.4 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

10

(実施例 186 および 187)

【1051】

【化 3 2 1】



20

5 - (2 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - ((4 a S , 5 a S) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 4 a , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミドおよび 5 - (2 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - ((4 a R , 5 a R) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 4 a , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (186 および 187) の合成 :

30

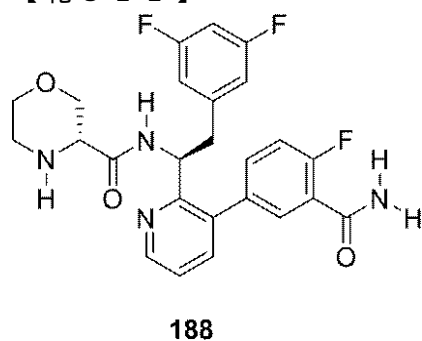
表題化合物を、ジアステレオマー混合物 169G から、Hep : IPA の 70 : 30 の混合物で流す Chiralpak IC カラムを取り付けた半分取キラル HPLC により分離して、所望の化合物を純粋なジアステレオマーとして得た : 186 (4 mg) : HPLC r_t = 12.4 分 ; MS (m/z) 600.4 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。187 (3 mg) : HPLC r_t = 14.0 分 ; MS (m/z) 600.4 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。絶対立体化学は未知である。

【1052】

(実施例 188)

【1053】

【化 3 2 2】



40

50

【 1 0 5 4 】

(R) - N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) モルホリン - 3 - カルボキサミド (1 8 8) の合成 :

表題化合物を、実施例 1 2 5 の合成において提示された方法に従って、1 3 3 を利用して調製した (6 m g) 。

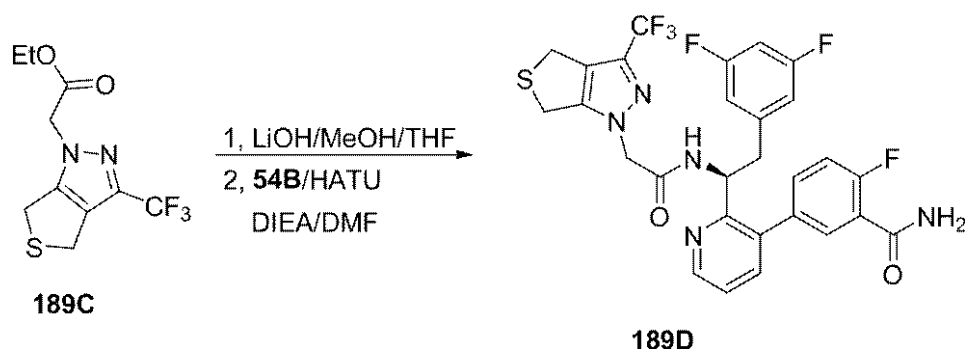
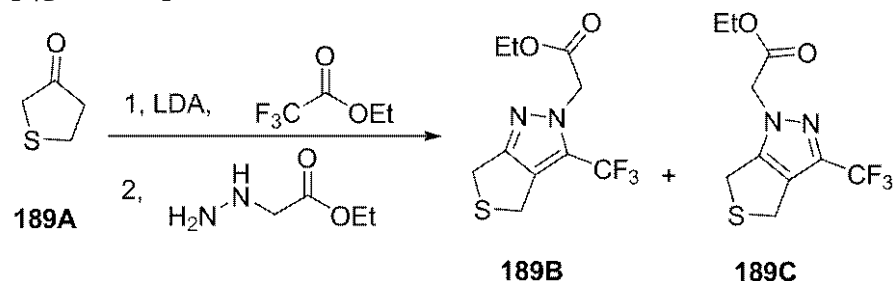
【 1 0 5 5 】

(実施例 1 8 9)

【 1 0 5 6 】

【 化 3 2 3 】

10



20

【 1 0 5 7 】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 2 - イル) 酢酸エチル (1 8 9 B) および 3 0 0 m g の 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (1 8 9 C) の合成

30

化合物 1 8 9 B および 1 8 9 C を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、ジヒドロチオフェン - 3 (2 H) - オンを 1 2 2 B の代わりに用いて調製して、8 0 m g の 1 8 9 B および 3 0 0 m g の 1 8 9 C を得た。1 8 9 B : M S (m / z) 2 8 1 [M + H] ⁺ および 1 8 9 C : M S (m / z) 2 8 1 [M + H] ⁺ 。

【 1 0 5 8 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [3 , 4 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 8 9 D) の合成 :

40

化合物 1 8 9 D を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、1 8 9 C を 1 2 2 D の代わりに用いて調製して、1 8 m g の表題化合物を得た :

【 1 0 5 9 】

【化 3 2 3 A】

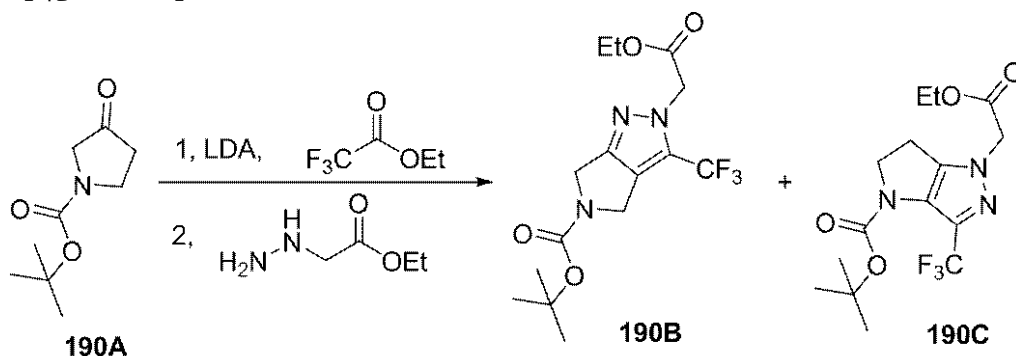
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.76 – 8.68 (m, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.32 (d, 2H), 5.35 (t, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.94 (d, 4H), 3.05 (d, 2H). MS (m/z) 606 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 190)

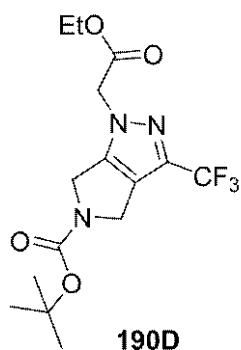
【1060】

10

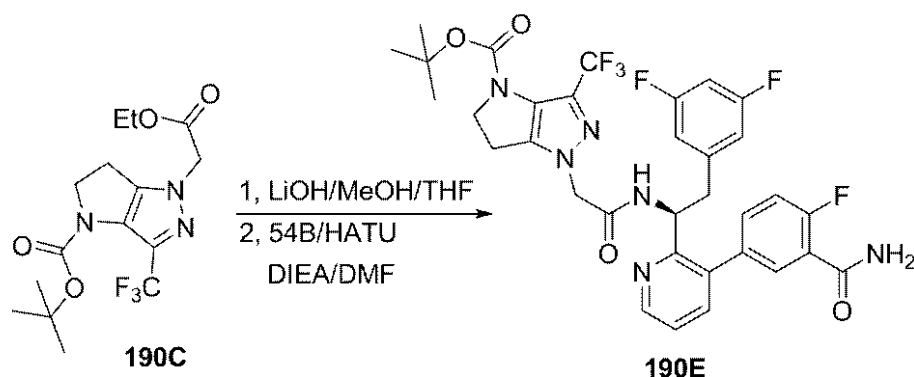
【化 3 2 4】



20



30



40

【1061】

2 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 6 - ジヒドロピロロ[3, 4 - c]ピラゾール - 5 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (190B)、1 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ[3, 2 - c]ピラゾール - 4 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (190C) および 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 6 - ジヒドロピロロ[3, 4 - c]ピラゾール - 5 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (190D) の合成:

化合物 190B、190C および 190D を、実施例 122 の合成について提示された

50

方法に従って、3-オキソピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを122Bの代わりに用いて調製して、60mgの190B、35mgの190Cおよび60mgの190Dを得た。190B:MS(*m/z*)364[M+H]⁺、190C:MS(*m/z*)364[M+H]⁺および190D:MS(*m/z*)364[M+H]⁺。

【1062】

(S)-1-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,2-c]ピラゾール-4(1H)-カルボン酸 *tert*-ブチル(190E)の合成:

化合物190Eを、実施例122の合成について提示された方法に従って、190Cを122Dの代わりに用いて調製して、46mgの表題化合物を得た:

【1063】

【化324A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od)

δ 8.70 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27–7.16 (m, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.32 (d, 2H), 5.34 (t, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.46 (dd, 4H), 3.06 (dd, 3H), 1.50 (s, 9H). MS (*m/z*) 689 [M+H]⁺.

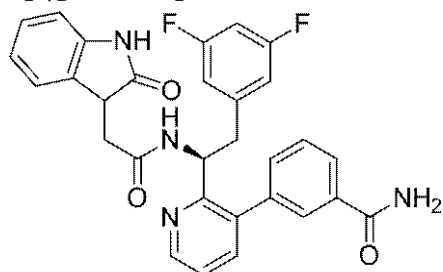
10

20

(実施例191)

【1064】

【化325】



191

30

【1065】

3-(2-(1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(2-オキソインドリン-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(191)の合成:

化合物191を、実施例50の合成について提示された方法に従って、50Cおよび2-(2-オキソインドリン-3-イル)酢酸を利用して調製して、44mgの表題化合物を得た:

【1066】

【化325A】

¹H NMR

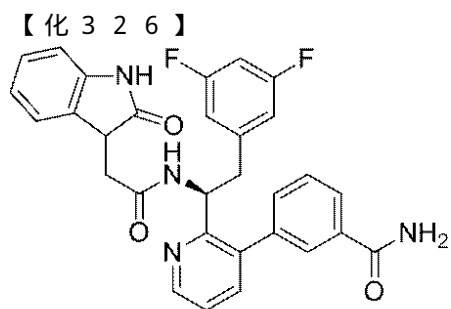
(400 MHz, dmso) δ 9.83 (d, 1H), 9.03–8.72 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.01–7.70 (m, 2H), 7.67–7.45 (m, 2H), 7.44–7.25 (m, 2H), 7.02 (dt, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.71 (ddd, 2H), 6.47 (d, 2H), 5.19–4.96 (m, 1H), 3.82 (dt, 1H), 2.93 (dd, 2H), 2.40–2.16 (m, 2H); MS (*m/z*) 527 [M+H]⁺.

40

(実施例192)

【1067】

50



192

10

【1068】

3 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - オキソインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (192) の合成 :

化合物 192 を、化合物 191 から、 H_2O , 0 . 1 % TFA - アセトニトリルの勾配を用いる C18 を使用する RP HPLC により精製した。最初の溶出物を集め、そして濃縮して、18 mg の表題化合物を得た :

【1069】

【化 3 2 6 A】

20

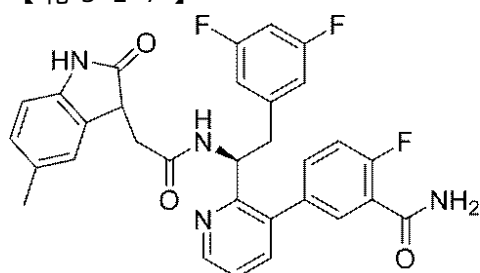
1H NMR (400 MHz, dms o) δ 9.89 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 1H), 8.02 - 7.81 (m, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.48 - 7.27 (m, 4H), 7.06 (t, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 2H), 6.51 (d, 2H), 5.14 (d, 1H), 3.88 (t, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.44 - 2.20 (m, 2H). MS (m/z) 527 [$M+H$] $^+$.

(実施例 193)

【1070】

【化 3 2 7】

30



193

【1071】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - メチル - 2 - オキソインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (193) の合成 :

化合物 193 を、実施例 54 の合成について提示された方法に従って、54 B および 2 - (5 - メチル - 2 - オキソインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、18 mg の表題化合物を得た :

【1072】

40

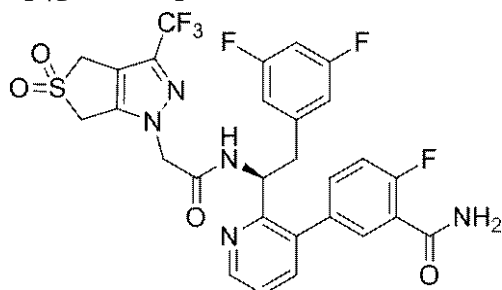
【化 3 2 7 A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.71 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 7.45 – 7.07 (m, 3H), 7.07 – 6.57 (m, 5H), 6.27 (t, 2H), 5.34 (dd, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.04 – 2.85 (m, 3H), 2.75 – 2.62 (m, 1H). MS (m/z) 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 1 9 4)

【 1 0 7 3 】

【化 3 2 8】



10

194

【 1 0 7 4 】

20

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5,5-ジオキシド-3-(トリフルオロメチル)-4,6-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(194)の合成:

化合物194を、実施例197の合成について提示された方法に従って、DCM(3 mL)中0 で189(60 mg, 0.1 mmol)、3-クロロ過安息香酸(87 mg, 77% max., 0.2 mmol)を利用して調製して、20 mgの表題化合物を得た:

【 1 0 7 5 】

【化 3 2 8 A】

30

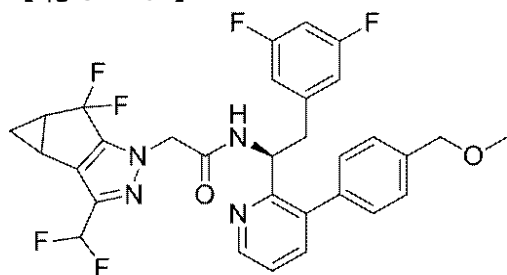
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.61 (dd, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 7.19 (ddd, 3H), 6.56 (tt, 1H), 6.23 (dd, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.25 (dd, 1H), 4.91 (d, 2H), 4.75 (s, 5H), 4.45 – 4.18 (m, 4H), 4.00 (dd, 1H), 3.21 (dt, 3H), 3.09 – 2.86 (m, 2H), 2.22 – 2.03 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.17 (dd, , 2H), 1.13 – 0.97 (m, 1H), 0.80 (dd, 1H). MS (m/z) 638 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 1 9 5)

【 1 0 7 6 】

40

【化 3 2 9】



195

10

【1077】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) - N - ((S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (メトキシメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (195) の合成:

化合物 195 を、実施例 68 の合成について提示された方法に従って、68 A および (4 - (メトキシメチル) フェニル) ボロン酸を利用して調製して、13 mg の表題化合物を得た:

【1078】

20

【化 3 2 9 A】

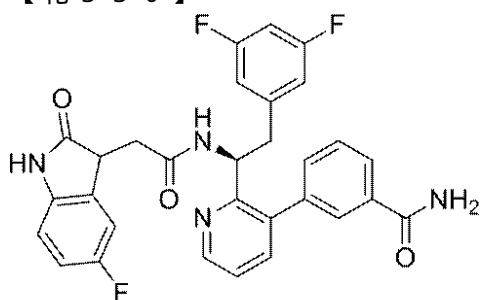
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.65 (d, 1H), 7.63 (dd, 8.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.35 (dd, 3H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.68 (ddd, 3H), 6.24 (d, 2H), 5.44 (dd, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.97 (dd, 2H), 2.56 - 2.34 (m, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.04 (d, 1H). MS (m/z) 601 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 196)

【1079】

【化 3 3 0】

30



196

【1080】

40

3 - (2 - ((1S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (196) の合成:

化合物 196 を、実施例 50 の合成について提示された方法に従って、50 C および 2 - (5 - フルオロ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、27 mg の表題化合物を得た:

【1081】

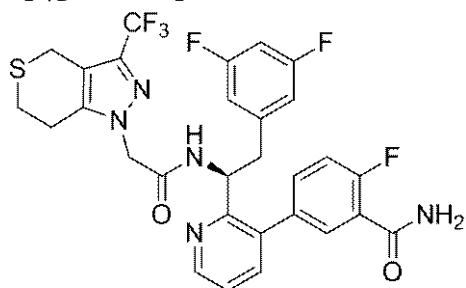
【化 3 3 0 A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.89 (d, 1H), 8.89 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.07 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.23 (m, 3H), 7.13 – 6.59 (m, 4H), 6.47 (d, 2H), 5.22 – 5.02 (m, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 2.95 (dd, 2H), 2.34 (ddd, 1H). MS (m/z) 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

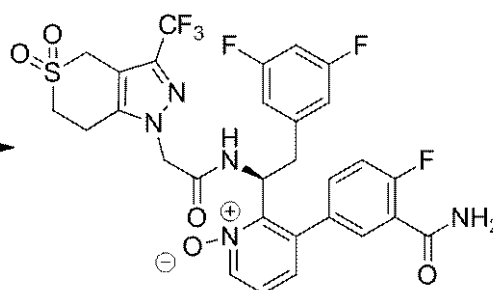
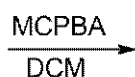
(実施例 197)

【1082】

【化 3 3 1】

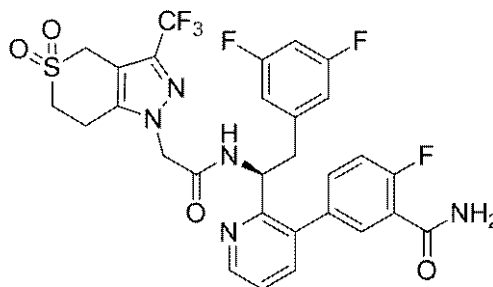


232



197

+



263

【1083】

(S)-3-(3-(3-(カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5,5-ジオキシド-3-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロチオピラノ[4,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-1-オキシド(197)および(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5,5-ジオキシド-3-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロチオピラノ[4,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(263)の合成: DCM (5 mL) 中 0 の 232 (120 mg, 0.194 mmol) および 3-クロロ過安息香酸 (87 mg, 77% max., 0.2 mmol) を 2 時間 攪拌 した。溶媒を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、 H_2O , 0.1% TFA-アセトニトリルの勾配を用いる C18 カラムを使用する RP HPLC により精製して、25 mg の 197 および 27 mg の 263 を得た:

【1084】

10

20

30

40

【化 3 3 1 A】

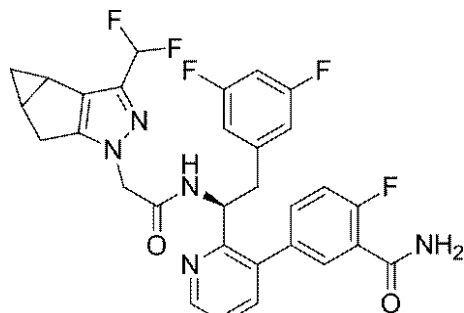
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.94 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 3H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.34 (d, 2H), 5.46 – 5.29 (m, 1H), 4.85 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.18 – 2.94 (m, 4H), 0.02 – 3.24 (m, 6H), 3.57 – 3.44 (m, 1H), 3.31 (d, 2H); MS (m/z) 668 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 1 9 8)

【 1 0 8 5 】

10

【化 3 3 2】



198

20

【 1 0 8 6 】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (1 9 8) の合成 :

化合物 1 9 8 を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、2, 2 - ジフルオロ酢酸エチルを 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸エチルの代わりに用いて調製して、48 mg の表題化合物を得た :

【 1 0 8 7 】

30

【化 3 3 2 A】

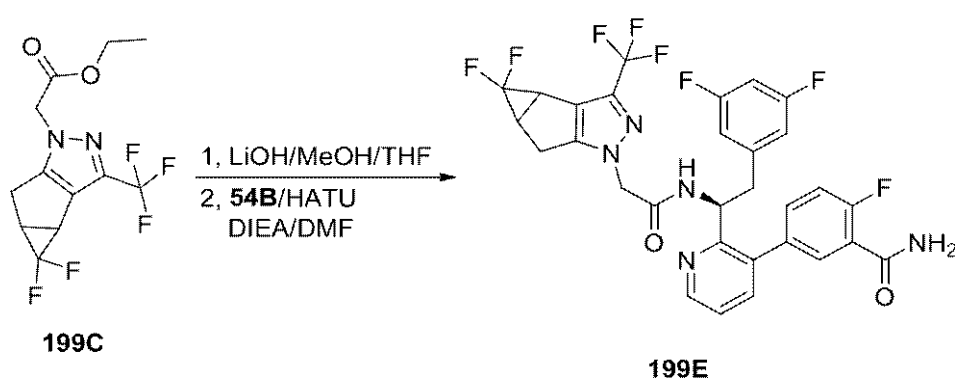
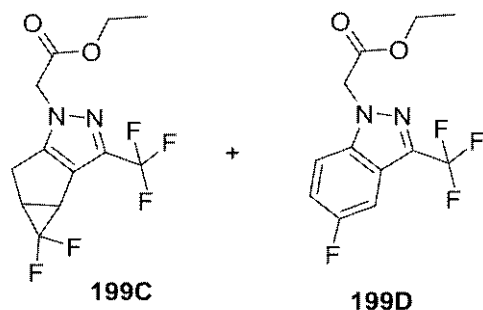
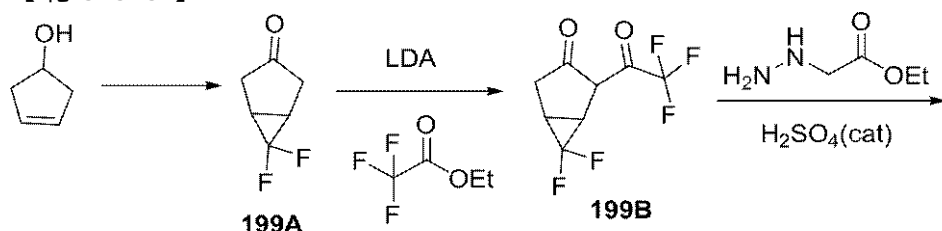
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.48 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 1H), 6.57 – 6.22 (m, 2H), 6.12 (d, 2H), 5.14 (t, 1H), 4.57 – 4.38 (m, 2H), 2.93 – 2.77 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 1.89 (d, 2H), 0.86 (d, 1H), 0.01 (dd, 1H). MS (m/z) 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 1 9 9)

【 1 0 8 8 】

40

【化 3 3 3】



10

20

【1089】

6,6-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(199A)の合成：
化合物199Aを、WO 2011/059887の第153頁に提示された方法に従
って調製して、2.77gの粗製表題化合物を得た。MS (m/z) 133 [M+H]⁺

30

【1090】

2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラ
ヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-
イル)酢酸エチル(199C)および2-(5-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)
-1H-インダゾール-1-イル)酢酸エチル(199D)の合成：

化合物199Cおよび199Dを、実施例122の合成について提示された方法に従
て、199Aを122Bの代わりに用いて調製して、0.4gの199Cおよび2gの1
99Dを得た。199C：MS (m/z) 311 [M+H]⁺ および199D：MS (m
/z) 291 [M+H]⁺。

40

【1091】

5-(2-((1S)-1-(2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)
)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[
1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニ
ル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(199E)の合成：

化合物199Eを、実施例122の合成について提示された方法に従って、199Cを
122Dの代わりに用いて調製して、23mgの表題化合物を得た：

【1092】

【化 3 3 3 A】

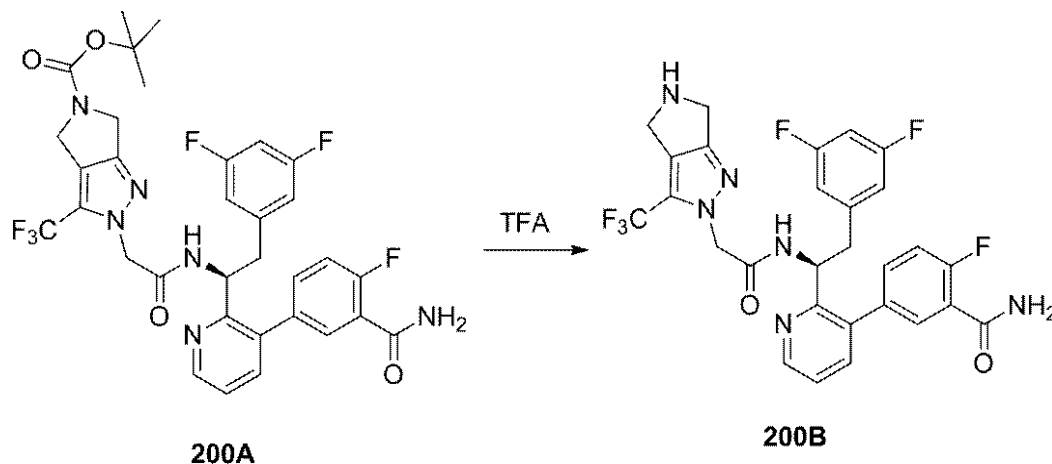
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.45 (dt, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27–7.15 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.32 (t, 2H), 5.34 (t, 1H), 4.82–4.70 (m, 2H), 3.15–2.93 (m, 5H), 2.85 (dd, 1H). MS (m/z) 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 0 0)

【 1 0 9 3 】

10

【 化 3 3 4 】



20

【 1 0 9 4 】

(S)-2-(2-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(200A)の合成:

化合物200Aを、実施例122の合成について提示された方法に従って、60mgの190Bを122Dの代わりに用いて調製して、35mgの表題化合物を得た: MS (m/z) 689 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【 1 0 9 5 】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(200B)の合成:

200A(35mg, 0.05mmol)およびトリフルオロ酢酸(1mL)を1時間攪拌した。溶媒を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、 H_2O , 0.1%TFA-アセトニトリルの勾配を用いるC18カラムを使用するRP HPLCにより精製して、5mgの表題生成物を得た:

40

【 1 0 9 6 】

【 化 3 3 4 A 】

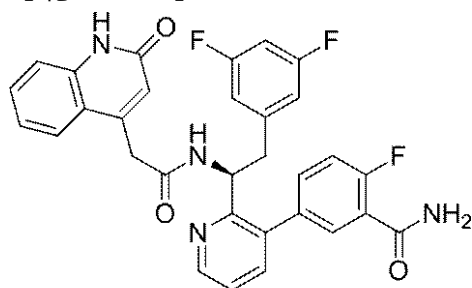
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.76–8.65 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.49–7.35 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.35 (d, 2H), 5.34 (t, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.06 (ddd, 2H); MS (m/z) 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 2 0 1)

50

【 1 0 9 7 】

【 化 3 3 5 】



201

10

【 1 0 9 8 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 0 1) の合成 :

化合物 2 0 1 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) 酢酸を利用して調製して、8 3 m g の表題化合物を得た :

【 1 0 9 9 】

【 化 3 3 5 A 】

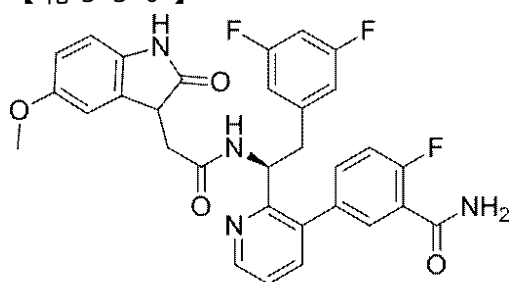
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.61 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.18 (m, 4H), 7.16 – 7.01 (m, 2H), 6.65 – 6.48 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.25 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.07 – 2.86 (m, 2H); MS (m/z) 557 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 0 2)

【 1 1 0 0 】

【 化 3 3 6 】



202

30

【 1 1 0 1 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - メトキシ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 0 2) の合成 :

化合物 2 0 2 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (5 - メトキシ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、1 7 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 0 2 】

40

【化 3 3 6 A】

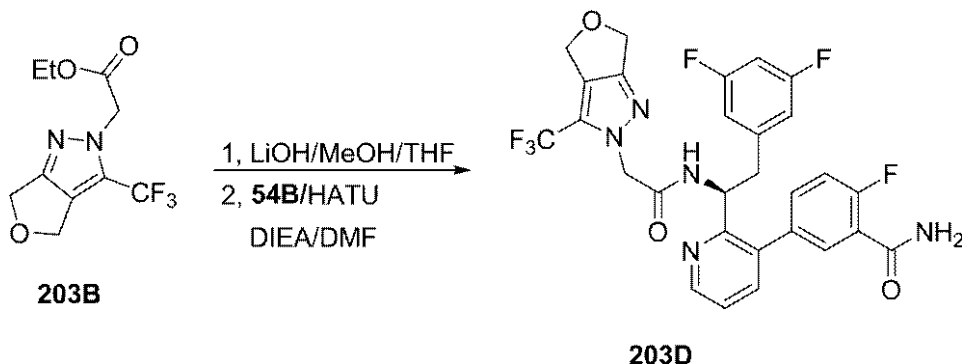
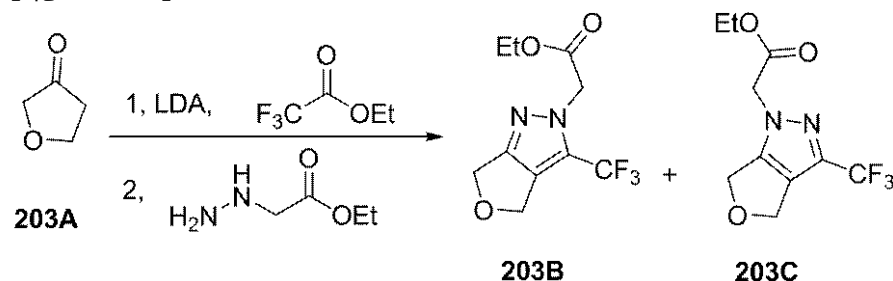
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.61 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.25 – 6.96 (m, 2H), 6.77 – 6.41 (m, 4H), 6.21 (dd, 2H), 5.37 – 5.15 (m, 1H), 3.79 (dt, 1H), 3.61 (d, 3H), 3.10 – 2.81 (m, 2H), 2.69 – 2.48 (m, 2H). MS (m/z) 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 0 3)

【 1 1 0 3 】

10

【 化 3 3 7 】



20

【 1 1 0 4 】

30

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 2 - イル) 酢酸エチル (2 0 3 B) および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (2 0 3 C) の合成 :

化合物 2 0 3 B および 2 0 3 C を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オンを 1 2 2 B の代わりに用いて調製して、8 2 m g の 2 0 3 B および 5 0 0 m g の 2 0 3 C を得た : 2 0 3 B : MS (m/z) 2 6 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ および 2 0 3 C : MS (m/z) 2 6 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 1 1 0 5 】

40

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 2 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 0 3 D) の合成 :

化合物 2 0 3 D を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、2 0 3 B を 1 2 2 D の代わりに用いて調製して、3 3 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 0 6 】

【化 3 3 7 A】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od)

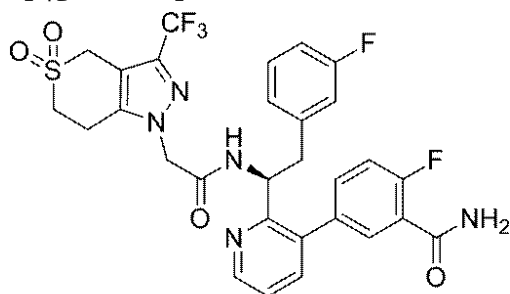
δ 8.75–8.67 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.49–7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26–7.16 (m, 1H),
6.66 (t, 1H), 6.32 (d, 2H), 5.35 (t, 1H), 4.92 (d, 4H), 4.79 (s, 2H), 3.05 (dd, 2H). MS (m/z) 590
[M+H]⁺.

(実施例 204)

【1107】

10

【化 3 3 8】



204

20

【1108】

(S)-5-(2-(1-(2-(5,5-ジオキシド-3-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロチオピラノ[4,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)-2-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(204)の合成:

化合物 204 を、実施例 197 の合成について提示された方法に従って、DCM (3 mL) 中 0 で 228 (62 mg, 0.1 mmol)、3-クロロ過安息香酸 (87 mg, 77% max., 0.2 mmol) を利用して調製して、39 mg の表題化合物を得た:

【1109】

【化 3 3 8 A】

30

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.68

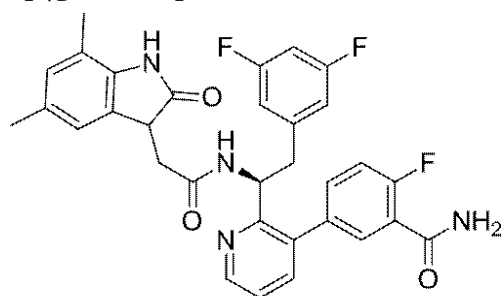
(dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.42–7.31 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.05 (td, 1H), 6.81 (td, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.40–5.28 (m, 1H), 4.87 (d, 2H), 4.32–4.17 (m, 2H), 3.44–3.24 (m, 4H), 3.24–2.95 (m, 4H). MS (m/z) 634 [M+H]⁺

(実施例 205)

【1110】

40

【化 3 3 9】



205

50

【 1 1 1 1 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 , 7 - ジメチル - 2 - オキソインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 0 5) の合成 :

化合物 2 0 5 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (5 , 7 - ジメチルインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、1 9 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 1 2 】

【 化 3 3 9 A 】

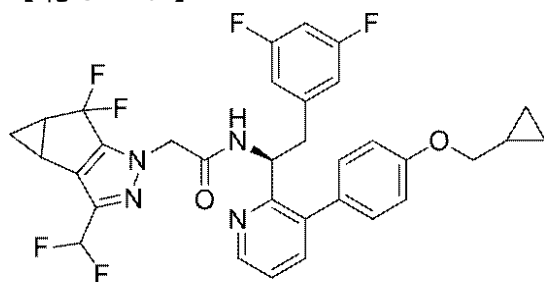
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.68 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.54 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.09 (m, 2H), 6.97 – 6.54 (m, 3H), 6.30 (dd, 2H), 5.37 – 5.24 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.15 – 2.89 (m, 3H), 2.76 – 2.54 (m, 2H), 2.17 (dd, 6H).MS (m/z) 573 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

(実施例 2 0 6)

【 1 1 1 3 】

【 化 3 4 0 】



20

206

【 1 1 1 4 】

N - ((S) - 1 - (3 - (4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド (2 0 6) の合成 :

化合物 2 0 6 を、実施例 6 8 の合成について提示された方法に従って、6 8 A および (4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル) ボロン酸を利用して調製して、5 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 1 5 】

【 化 3 4 0 A 】

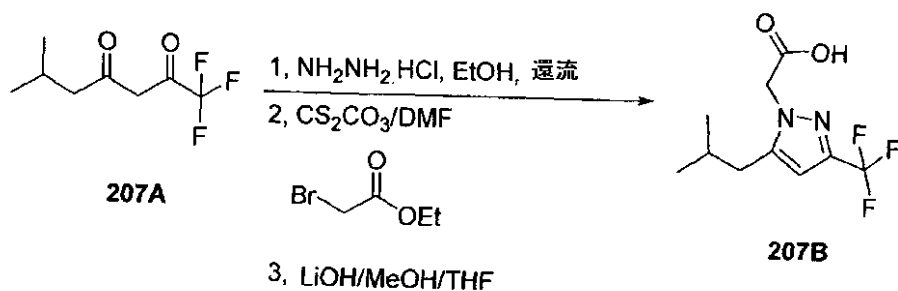
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.26 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 1H), 6.68 – 6.18 (m, 6H), 5.91 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.49 (d, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.80 – 0.63 (m, 2H), 0.27 (d, 2H), 0.01 (d, 2H).MS (m/z) 627 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

40

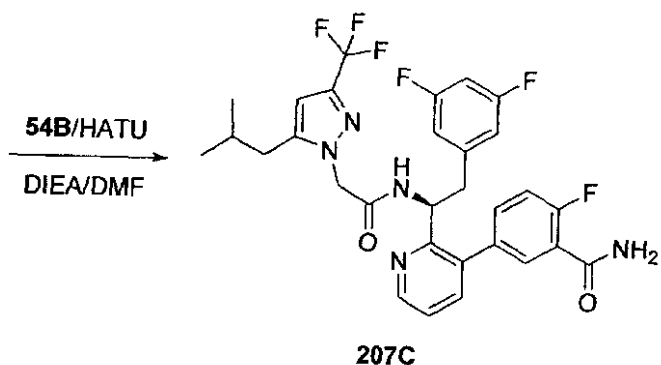
(実施例 2 0 7)

【 1 1 1 6 】

【化 3 4 1】



10



20

2 - (5 - イソブチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
酢酸 (2 0 7 B) の合成 :

化合物 2 0 7 B を、実施例 2 3 8 の合成について提示された方法に従って、1, 1, 1 - トリフルオロ - 6 - メチルヘプタン - 2, 4 - ジオンを 2 3 8 A の代わりに用いて調製して、6 5 0 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 5 1 [M + H] ⁺。

【 1 1 1 7 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - イソブチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 0 7 C) の合成 :

30

化合物 2 0 7 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (5 - イソブチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製した。2 0 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 1 8 】

【化 3 4 1 A】

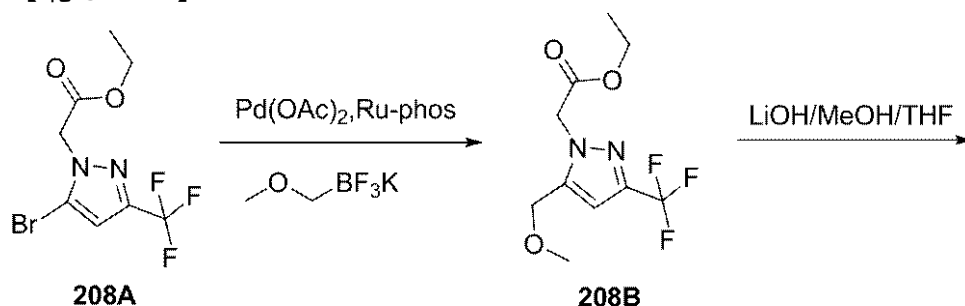
¹H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.69 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.32 (d, 2H), 5.36 (t, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.05 (d, 2H), 2.42 (dd, 2H), 1.84 (dt, 1H), 0.88 (dd, 6H). MS (m / z) 604 [M + H] ⁺.

40

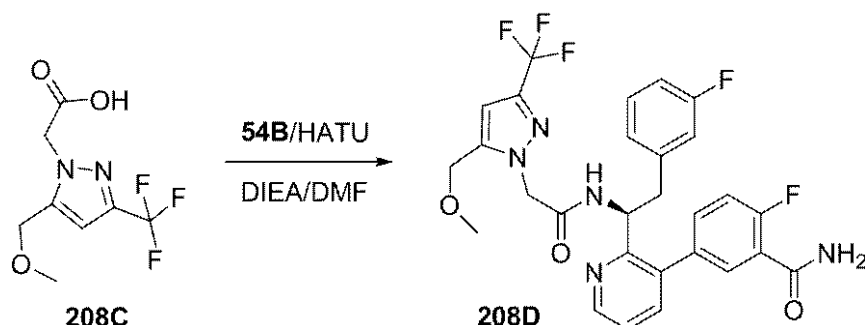
(実施例 2 0 8)

【 1 1 1 9 】

【化 3 4 2】



10



20

【1 1 2 0】

2 - (5 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (208A) の合成 :

化合物 208A を、実施例 74 の合成について提示された方法に従って、5 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを 74B の代わりに用いて調製して、300mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 300 [M+H]⁺。

【1 1 2 1】

2 - (5 - (メトキシメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (208B) の合成 :

208A (300mg, 0.1mmol) およびトリフルオロ(メトキシメチル)ホウ酸カリウム (304mg, 0.2mmol) の、3ml のジオキサン/水 (10:1) 中の溶液に、3当量の Cs₂CO₃ および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 6 - ジイソプロポキシピフェニル (Ruphos) (93.4mg, 0.2mmol) および酢酸パラジウム (II) (22.5mg, 0.1mmol) を添加した。得られた混合物を一晩加熱還流した。この反応混合物を濾過し、そしてこの混合物を EtOAc で抽出した。その有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をヘキサン中の EtOAc の勾配で溶出する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、12mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 267 [M+H]⁺。

30

【1 1 2 2】

2 - (5 - (メトキシメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (208C) の合成 :

化合物 208C を、実施例 74 の合成について提示された方法に従って、208B を 74B の代わりに用いて調製して、10mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 239 [M+H]⁺。

40

【1 1 2 3】

(S) - 2 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - (メトキシメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (208D) の合成 :

化合物 208D を、実施例 54 の合成について提示された方法に従って、54B および 208D を利用して調製して、3mg の表題化合物を得た :

【1 1 2 4】

50

【化 3 4 2 A】

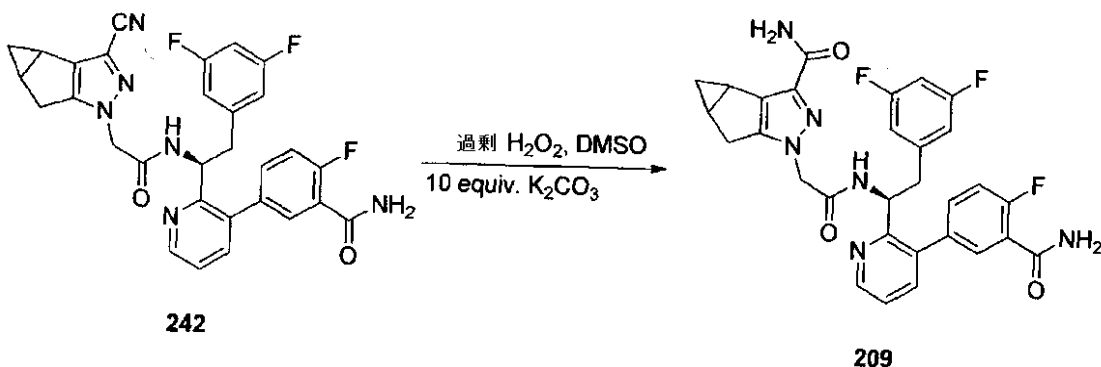
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ
 8.68 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.73 – 6.62 (m, 1H),
 6.59 (s, 1H), 6.31 (d, 2H), 5.35 (t, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.47 – 4.36 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.07 –
 3.01 (m, 2H). MS (m/z) 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 0 9)

【 1 1 2 5】

10

【化 3 4 3】



20

1 - (2 - (((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2 0 9) の合成 :

H_2O_2 (3 0 重量 % , 過剰) を、 2 4 2 (3 0 m g , 0 . 0 5 4 m m o l) および炭酸カリウム (7 4 . 5 m g , 0 . 5 4 m m o l) の D M S O (1 m L) 中の懸濁物に 0 で添加し、次いで 1 時間 攪拌した。この懸濁物を濾過し、そしてその濾液を、 H_2O , 0 . 1 % T F A - アセトニトリルの勾配を用いる C 1 8 を使用する R P H P L C により精製して、 1 8 m g の表題化合物を得た ;

30

【 1 1 2 6】

【化 3 4 3 A】

 $^1\text{H NMR}$ (400

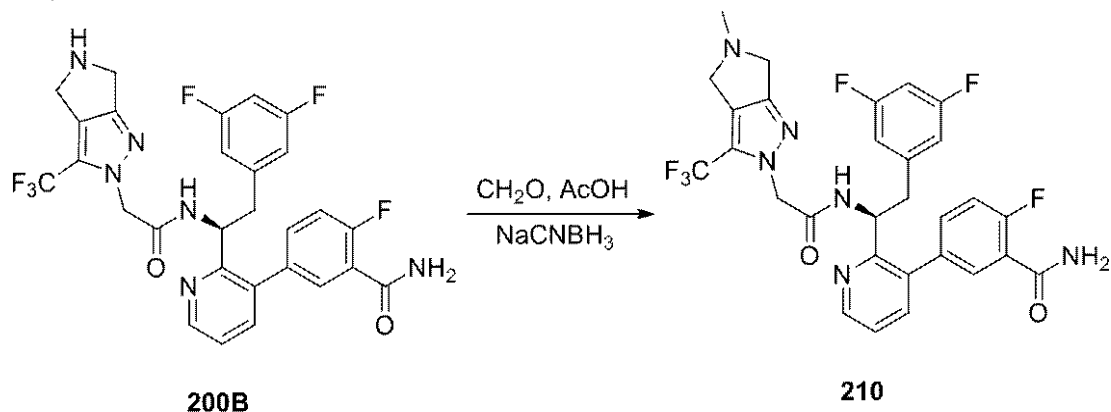
MHz, cd_3od) δ 8.51 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 1H), 6.49 (t, 1H), 6.13 (d, 2H), 5.22 – 5.08 (m, 1H), 4.59 – 4.43 (m, 2H), 2.85 (dd, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 0.88 (dd, 1H), 0.01 (dt, 1H). MS (m/z) 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

(実施例 2 1 0)

【 1 1 2 7】

【化344】



10

【1128】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(210)の合成:

200B(30mg, 0.05mmol)とホルムアルデヒド(15.3mg, 0.5mmol)との酢酸(1mL)中の混合物を30分間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(4.8mg, 0.076mmol)をこの懸濁物に添加し、そして1時間撹拌した。溶媒を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、H₂O, 0.1%TFA-アセトニトリルの勾配を用いるC18カラムを使用するRP HPLCにより精製して、18mgの表題化合物を得た:

20

【1129】

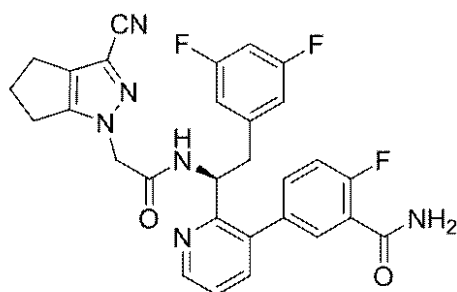
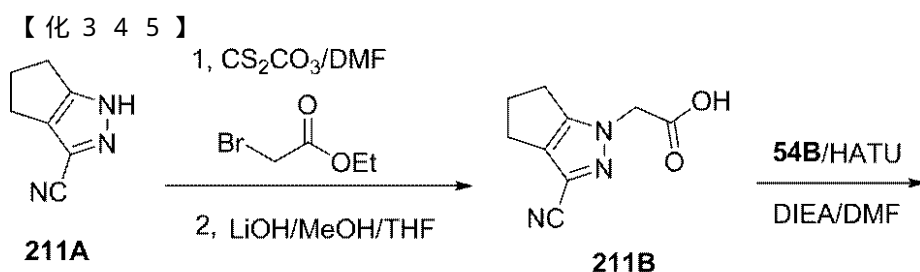
【化344A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.50–7.37 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.35 (d, 2H), 5.34 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.64 (s, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.07 (ddd, 2H); MS (*m/z*) 603 [M+H]⁺

30

(実施例211)

【1130】



10

20

【 1 1 3 1 】

2 - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸 (2 1 1 B) の合成 :

化合物 2 1 1 B を、実施例 7 4 の合成について提示された方法に従って、1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 3 - カルボニトリル (2 1 1 A) を 1 - 7 , 8 , 8 - トリメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノインダゾール (7 4 A) の代わりに用いて調製して、3 0 0 m g の表題化合物を得た : MS (m / z) 1 9 2 [M + H] ⁺ .

【 1 1 3 2 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 1 1 C) の合成 :

化合物 2 1 1 C を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (3 - シアノ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸 (2 1 1 B) を利用して調製して、4 2 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 3 3 】

【化 3 4 5 A】

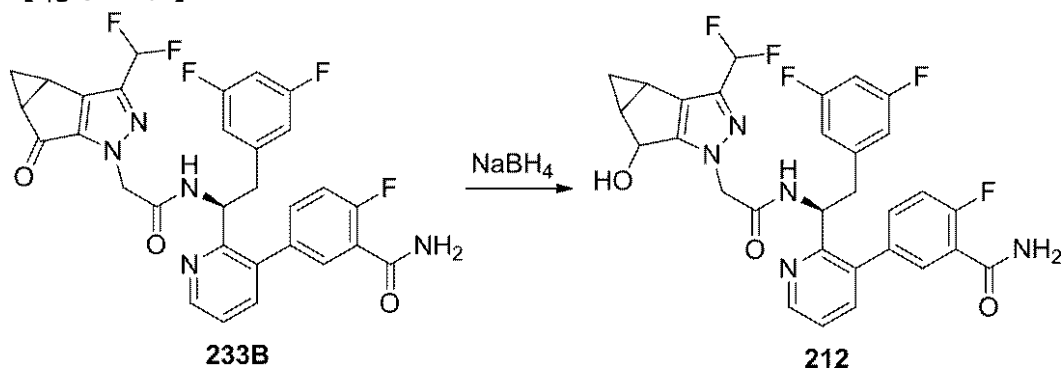
¹H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.71 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.33 (d, 2H), 5.35 (t, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.77 - 2.48 (m, 6H). MS (m / z) 545 [M + H] ⁺ .

40

(実施例 2 1 2)

【 1 1 3 4 】

【化 3 4 6】



10

【 1 1 3 5】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - ヒドロキシ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 1 2) の合成 :

化合物 2 1 2 を、実施例 1 5 4 の合成について提示された方法に従って、2 3 3 B を 1 5 4 B の代わりに用いて調製して、1 2 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 3 6】

【化 3 4 6 A】

20

¹H NMR (400 MHz, cd₃od)

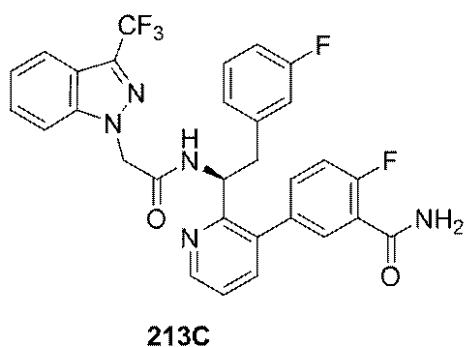
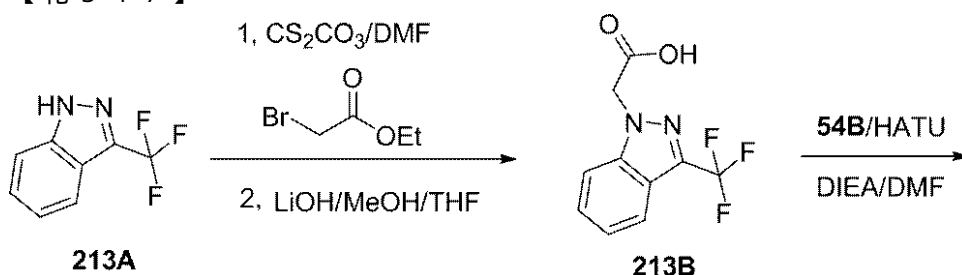
δ 8.61 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.28 – 7.08 (m, 2H), 6.78 – 6.34 (m, 2H), 6.32 – 6.14 (m, 2H), 5.39 – 5.17 (m, 2H), 4.66 (ddd, 2H), 3.04 – 2.88 (m, 2H), 2.19 – 1.99 (m, 2H), 0.95 – 0.65 (m, 2H). MS (*m/z*) 598 [M+H]⁺.

(実施例 2 1 3)

【 1 1 3 7】

【化 3 4 7】

30



40

【 1 1 3 8】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (2 1 3 B

50

) の合成 :

化合物 213 B を、実施例 74 の合成について提示された方法に従って、3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール (213 A) を 1 - 7, 8, 8 - トリメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノインダゾール (74 A) の代わりに用いて調製して、155 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 245 [M+H]⁺。

【1139】

(S) - 2 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (213 B) の合成 :

10

化合物 213 を、実施例 59 の合成について提示された方法に従って、59 D および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (213 B) を利用して調製して、25 mg の表題化合物を得た :

【1140】

【化347A】

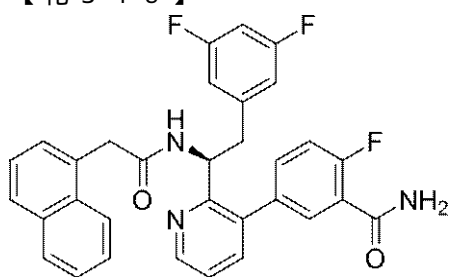
¹H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.11 (m, 4H), 7.04 (dd, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.47 (dd, 2H), 5.34 (t, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.07 (d, 2H). MS (m/z) 580 [M+H]⁺.

20

(実施例 214)

【1141】

【化348】



30

214

【1142】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (ナフタレン - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (214) の合成 :

化合物 214 を、実施例 54 の合成について提示された方法に従って、54 B および 2 - (ナフタレン - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して、以下を調製した :

【1143】

40

【化348A】

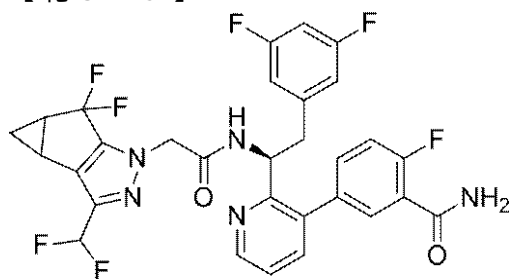
¹H NMR (400 MHz, $cdcl_3$) δ 8.76 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.80 (dd, 3H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.10 (d, 2H), 5.39 (dd, 1H), 4.01 (p, 2H), 2.99 (ddd, 2H). MS (m/z) 540 [M+H]⁺.

(実施例 215)

【1144】

50

【化 3 4 9】



215

10

【 1 1 4 5】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 1 5) の合成 :

2 1 5 を、6 0 のジアステレオマー混合物から、H e p : I P A の 7 0 : 3 0 の混合物で流す、Chiralcel AZ - H カラムを取り付けた半分取キラル H P L C により分離した。速い溶出物を集めて、5 8 m g の単一のジアステレオマーを得た :

【 1 1 4 6】

【化 3 4 9 A】

20

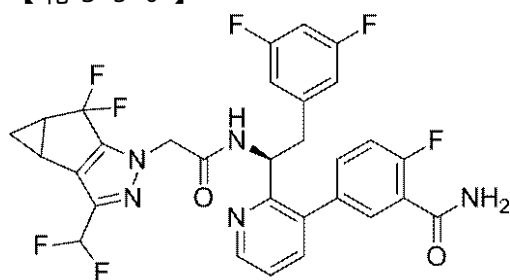
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.65 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.33 – 7.12 (m, 2H), 6.87 – 6.48 (m, 2H), 6.26 (d, 2H), 5.40 – 5.28 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.00 (qd, 2H), 2.51 – 2.36 (m, 2H), 1.16 – 1.08 (m, 1H), 1.02 (d, 1H).
MS (m/z) 618 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 1 6)

【 1 1 4 7】

【化 3 5 0】

30



216

40

【 1 1 4 8】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 1 6) の合成 :

2 1 6 を、6 0 のジアステレオマー混合物から、H e p : I P A の 7 0 : 3 0 の混合物で流す、Chiralcel AZ - H カラムを取り付けた半分取キラル H P L C により分離した。遅い溶出物を集めて、5 8 m g の単一のジアステレオマーを得た :

【 1 1 4 9】

【化 3 5 0 A】

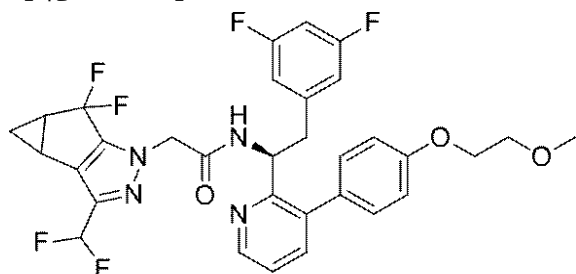
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.66 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.31 – 7.13 (m, 2H), 6.83 – 6.48 (m, 2H), 6.26 (d, 2H), 5.40 – 5.26 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.44 (ddd, 2H), 1.18 – 1.10 (m, 1H), 1.10 – 1.00 (m, 1H). MS (m/z) 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 1 7)

【 1 1 5 0 】

10

【化 3 5 1】



217

20

【 1 1 5 1 】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) - N - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (2 1 7) の合成 :

化合物 2 1 7 を、実施例 6 8 の合成について提示された方法に従って、6 8 A および (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) ボロン酸を利用して調製して、8 m g の表題化合物を得た :

30

【 1 1 5 2 】

【化 3 5 1 A】

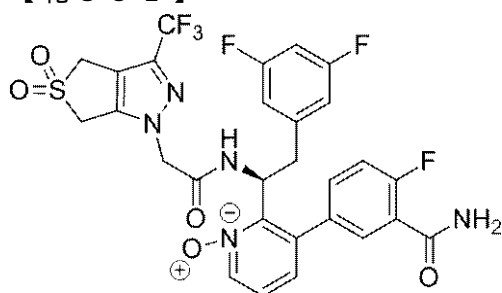
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.61 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.07 – 6.87 (m, 4H), 6.68 (ddd, 2H), 6.25 (d, 2H), 5.48 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.96 (dd, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.07 (s, 1H). MS (m/z) 631 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 1 8)

【 1 1 5 3 】

40

【化 3 5 2】



218

50

【 1 1 5 4 】

(S) - 3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5, 5 - ジオキシド - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 6 - ジヒドロ - 1H - チエノ[3, 4 - c]ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド)エチル)ピリジン1 - オキシド(218)の合成:

化合物218を、実施例197の合成について提示された方法に従って、189を利用して調製して、25mgの表題化合物を得た:

【 1 1 5 5 】

【化352A】

10

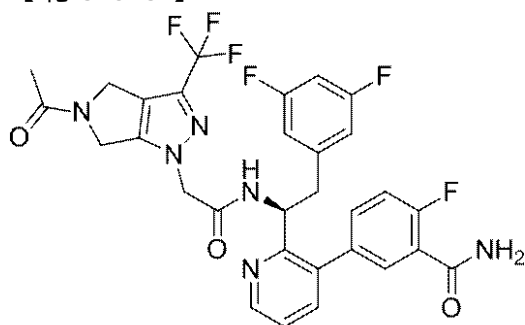
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.32 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.33 (d, 2H), 5.48 - 5.31 (m, 1H), 5.03 - 4.85 (m, 2H), 4.42 - 4.17 (m, 3H), 3.51 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H). MS (m/z) 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例219)

【 1 1 5 6 】

【化353】

20



219

【 1 1 5 7 】

30

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - アセチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ[3, 4 - c]ピラゾール - 1 (4H) - イル)アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド(219)の合成:

化合物219を、実施例54の合成について提示された方法に従って、251を54Bの代わりに用いて調製して、32mgの表題化合物を得た:

【 1 1 5 8 】

【化353A】

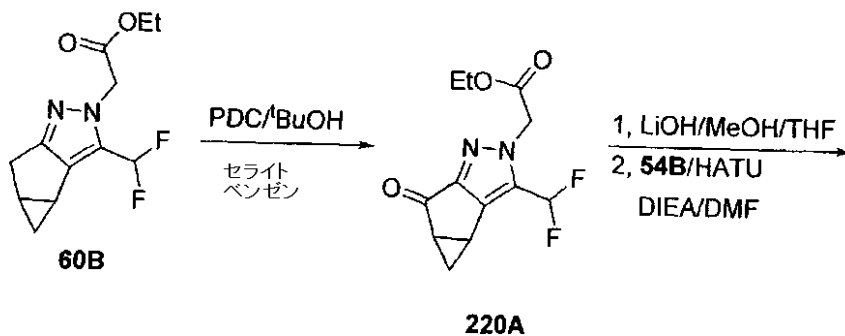
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.75 - 8.67 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (dd, 2H), 6.66 (t, 1H), 6.32 (d, 2H), 5.35 (dd, 1H), 4.92 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.51 (d, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 2H), 2.11 (d, 3H). MS (m/z) 631 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

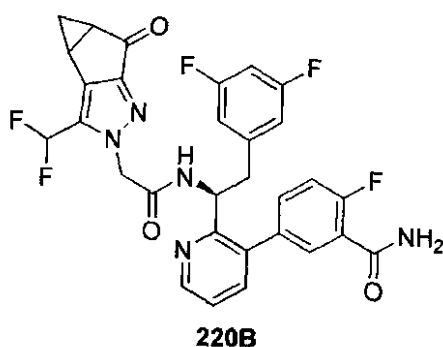
(実施例220)

【 1 1 5 9 】

【化 3 5 4】



10



20

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - オキソ - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) 酢酸 (220A) の合成:

化合物 220A を、実施例 181 の合成について提示された方法に従って、60B を 220D の代わりに用いて調製して、8 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 271 [$M + H$]⁺。

【1160】

30

5 - (2 - ((1S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - オキソ - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (220B) の合成:

化合物 220B を、実施例 154 の合成について提示された方法に従って、220A を 181A の代わりに用いて調製して、6 mg の表題化合物を得た:

【1161】

【化 3 5 4 A】

¹H NMR (400 MHz, cd_3od)

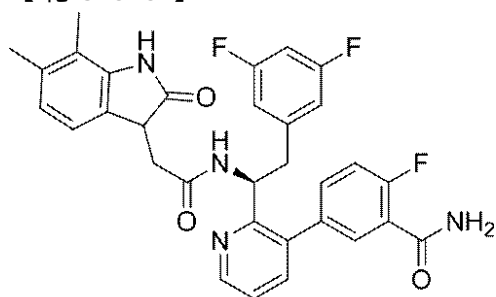
40

δ 8.62 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.15 (dd, 2H), 6.90 (td, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.22 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 1.58 (dd, 1H), 1.40 (dd, 1H). MS (m/z) 596 [$M + H$]⁺.

(実施例 221)

【1162】

【化 3 5 5】



221

10

【 1 1 6 3】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 , 7 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 2 1) の合成 :

化合物 2 2 1 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (6 , 7 - ジメチルインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製した。1 5 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 6 4】

【化 3 5 5 A】

20

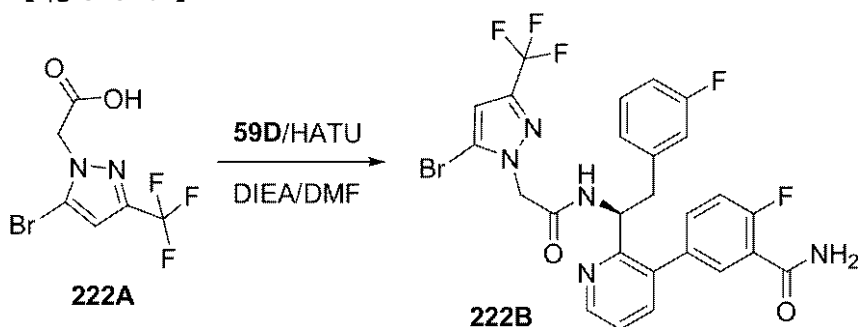
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.64 (td, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 6.91 (m, 3H), 6.76 (dd, 1H), 6.66 – 6.49 (m, 2H), 6.49 – 6.10 (m, 3H), 5.22 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 2.99 – 2.47 (m, 5H), 2.22 – 1.94 (m, 6H). MS (m/z) 573 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 2 2)

【 1 1 6 5】

【化 3 5 6】

30



【 1 1 6 6】

2 - (5 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (2 2 2 A) の合成 :

40

化合物 2 2 2 A を、実施例 7 4 の合成について提示された方法に従って、5 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを 7 4 B の代わりに用いて調製して、2 7 0 m g の表題化合物を得た。MS (m/z) 273 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【 1 1 6 7】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 2 2 B) の合成 :

化合物 2 2 2 B を、実施例 5 9 の合成について提示された方法に従って、5 9 D および 2 - (5 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (

50

2 2 2 A) を利用して調製して、490 mg の表題化合物を得た :

【 1 1 6 8 】

【 化 3 5 6 A 】

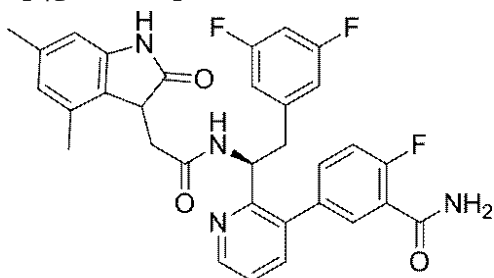
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.62 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.15 (dd, 2H), 6.90 (td, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.22 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.05 – 2.89 (m, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 1.58 (dd, 1H), 1.40 (dd, 1H).MS (m/z) 608 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

(実施例 2 2 3)

【 1 1 6 9 】

【 化 3 5 7 】



20

223

【 1 1 7 0 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 , 7 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 2 3) の合成 :

化合物 2 2 3 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、54 B および 2 - (5 , 7 - ジメチルインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、19 mg の表題化合物を得た :

【 1 1 7 1 】

30

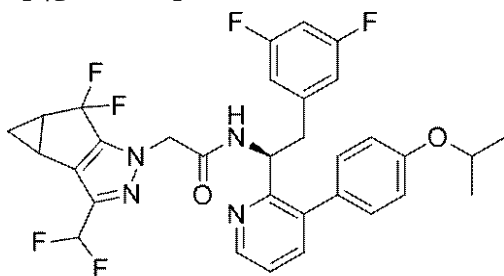
【 化 3 5 7 A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 – 8.54 (m, 1H), 7.76 – 7.52 (m, 1H), 7.33 (dddd, 4H), 6.79 – 6.46 (m, 3H), 6.27 (dd, 2H), 5.39 – 5.21 (m, 1H), 4.04 (dd, 2H), 3.07 – 2.56 (m, 5H), 2.31 – 2.09 (m, 6H).MS (m/z) 573 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 2 4)

【 1 1 7 2 】

【 化 3 5 8 】



40

224

50

【 1 1 7 3 】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) - N - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - イソプロポキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (2 2 4) の合成 :

化合物 2 2 4 を、実施例 6 8 の合成について提示された方法に従って、6 8 A および (4 - イソプロポキシフェニル) ボロン酸を利用して調製して、1 4 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 7 4 】

【 化 3 5 8 A 】

10

¹H

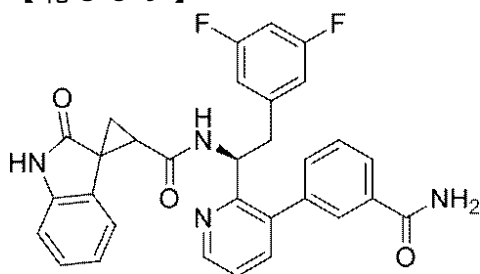
NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.61 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.89 (dd, 2H), 6.68 (ddd, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.50 (d, 1H), 4.69 – 4.56 (m, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.46 – 1.21 (m, 7H), 1.02 (s, 1H). MS (*m/z*) 615 [M+H]⁺.

(実施例 2 2 5)

【 1 1 7 5 】

【 化 3 5 9 】

20

**225**

【 1 1 7 6 】

30

N - ((S) - 1 - (3 - (3 - カルバモイルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 ' - オキソスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 2 - カルボキサミド (2 2 5) の合成 :

化合物 2 2 5 を、実施例 5 0 の合成について提示された方法に従って、5 0 C および 2 ' - オキソスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 ' - インドリン] - 2 - カルボン酸を利用して調製して、4 6 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 7 7 】

【 化 3 5 9 A 】

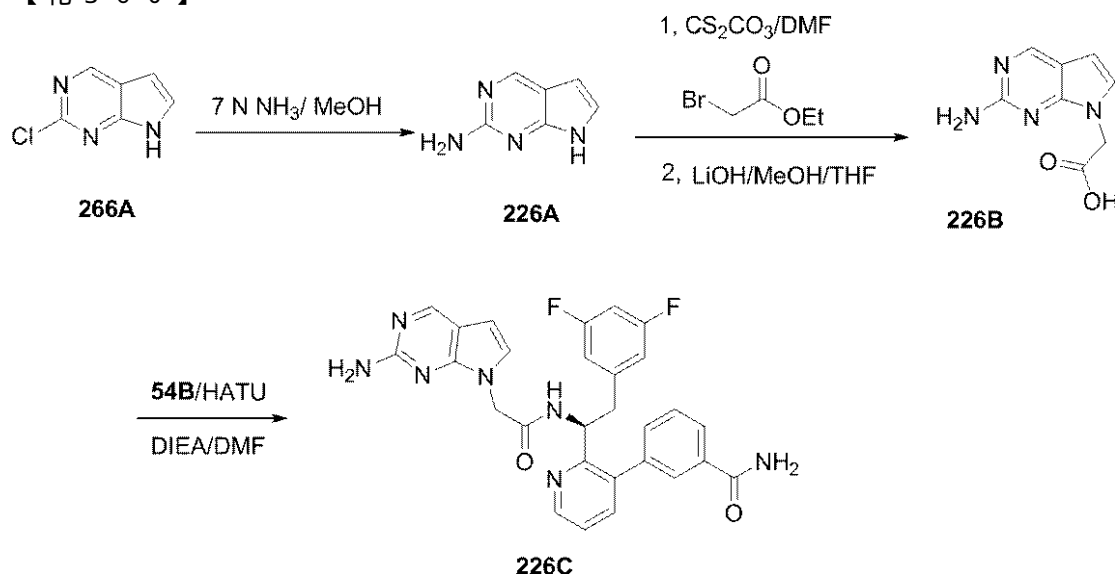
40

¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.56 (d, 1H), 8.91 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.06 – 7.85 (m, 2H), 7.78 – 7.21 (m, 6H), 7.12 – 6.56 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.17 (dd, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 1H), 2.63 (t, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 1H). MS (*m/z*) 539 [M+H]⁺.

(実施例 2 2 6)

【 1 1 7 8 】

【化 3 6 0】



10

【 1 1 7 9】

7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(226A)の合成:

266Aの、10 mLのNH₃(MeOH中7N)中の溶液を、密封チューブ内130で一晩加熱した。この反応をLC/Massによって、完了するまで監視した。その溶媒を除去し、そして粗製のまま使用した。MS(m/z)135[M+H]⁺。

20

【 1 1 8 0】

2-エチル 2-(2-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アセテート(226B)の合成:

化合物266Bを、実施例74の合成について提示された方法に従って、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(226A)を1,7,8,8-トリメチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノインダゾール(74A)の代わりに用いて調製して、20 mgの表題化合物を得た。MS(m/z)221[M+H]⁺。

30

【 1 1 8 1】

(S)-3-(2-(1-(2-(2-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(226C)の合成:

化合物226Cを、実施例50の合成について提示された方法に従って、50℃および2-(2-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)酢酸(226B)を利用して調製して、15 mgの表題化合物を得た:

【 1 1 8 2】

【化 3 6 0 A】

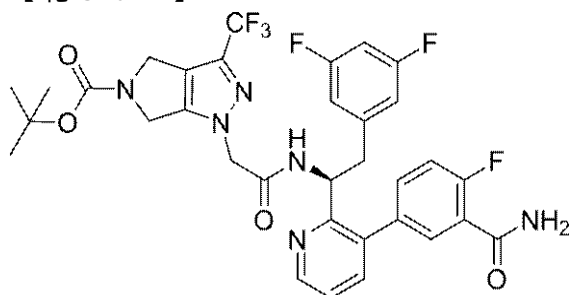
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.64–8.54 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56–7.45 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.15 (d, 2H), 5.44–5.31 (m, 3H), 2.93 (ddd, 2H). MS (m/z) 528 [M+H]⁺。

40

(実施例 2 2 7)

【 1 1 8 3】

【化 3 6 1】



227

【 1 1 8 4 】

10

(S) - 1 - (2 - ((1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 6 - ジヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2 2 7) の合成 :

化合物 2 2 7 を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、1 9 0 D を 1 2 2 D の代わりに用いて調製して、4 0 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 8 5 】

【化 3 6 1 A】

¹H NMR (400

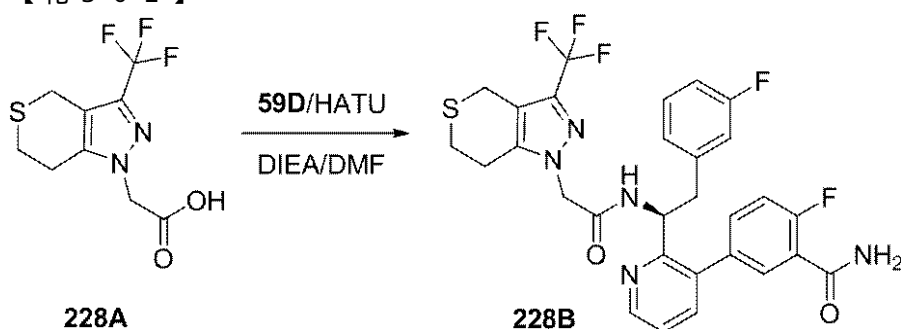
20

MHz, cd₃od) δ 8.70 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51 – 7.18 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.35 (d, 1H), 4.89 (d, 2H), 4.43 (d, 4H), 3.06 (d, 2H), 1.49 (d, 9H). MS (m/z) 689 [M+H]⁺.

(実施例 2 2 8)

【 1 1 8 6 】

【化 3 6 2】



228A

228B

30

【 1 1 8 7 】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロチオピラノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸 (2 2 8 A) の合成 :

化合物 2 2 8 A を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 (3 H) - オンを 1 2 2 B の代わりに用いて調製して、1 g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 6 7 [M + H] ⁺ .

40

【 1 1 8 8 】

(S) - 2 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロチオピラノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (2 2 8 B) の合成 :

化合物 2 2 8 B を、実施例 5 9 の合成について提示された方法に従って、5 9 D および 2 2 8 A を利用して調製して、2 7 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 8 9 】

50

【化 3 6 2 A】

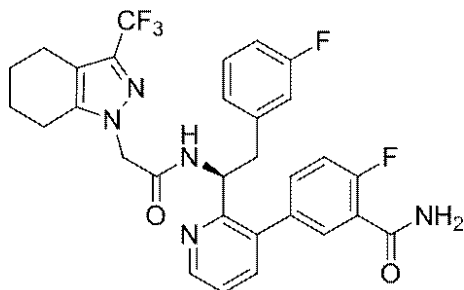
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ
 8.72 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.84 (td, 1H), 6.50 (dd, 2H), 5.33 (dd, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.12 – 3.01 (m, 2H), 2.87 (dd, 2H), 2.77 – 2.66 (m, 2H). MS (m/z) 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 2 9)

【 1 1 9 0 】

10

【化 3 6 3】



229

20

【 1 1 9 1 】

(S) - 2 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (2 2 9) の合成 :

化合物 2 2 9 を、実施例 5 9 の合成について提示された方法に従って、5 9 D および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して、3 7 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 9 2 】

【化 3 6 3 A】

30

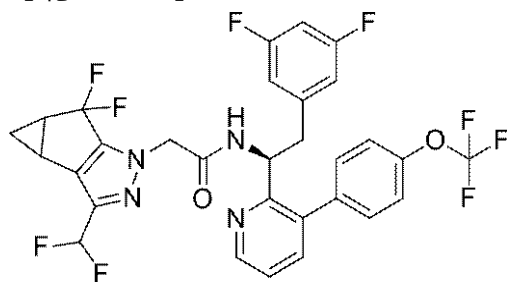
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.49 (dd, 2H), 5.35 (t, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.05 (d, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.75 (dd, 4H). MS (m/z) 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 3 0)

【 1 1 9 3 】

40

【化 3 6 4】



230

50

【 1 1 9 4 】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) - N - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (2 3 0) の合成 :

化合物 2 3 0 を、実施例 6 8 の合成について提示された方法に従って、6 8 A および (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を利用して調製して、1 3 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 9 5 】

10

【 化 3 6 4 A 】

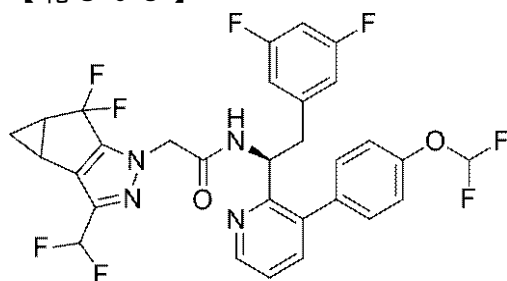
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 6.68 (ddd, 2H), 6.23 (d, 2H), 5.38 (d, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.03 (s, 1H). MS (m/z) 641 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 3 1)

【 1 1 9 6 】

20

【 化 3 6 5 】



231

30

【 1 1 9 7 】

N - ((S) - 1 - (3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド (2 3 1) の合成 :

化合物 2 3 1 を、実施例 6 8 の合成について提示された方法に従って、6 8 A および (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を利用して調製して、4 m g の表題化合物を得た :

【 1 1 9 8 】

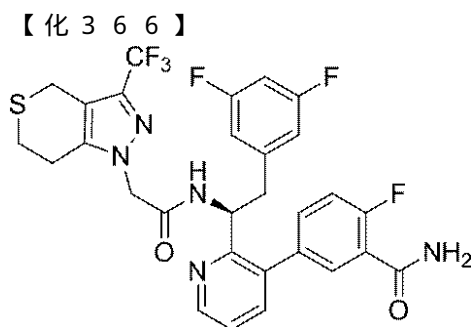
40

【 化 3 6 5 A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.65 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.09 (dd, 4H), 7.04 – 6.50 (m, 4H), 6.27 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.99 (d, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.10 – 1.02 (m, 1H). MS (m/z) 641 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 3 2)

【 1 1 9 9 】



232

10

【 1 2 0 0 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロチオピラノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 3 2) の合成 :

化合物 2 3 2 を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 (3 H) - オンを 1 2 2 B の代わりに用いて調製して、1 3 0 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 0 1 】

20

【化 3 6 6 A】

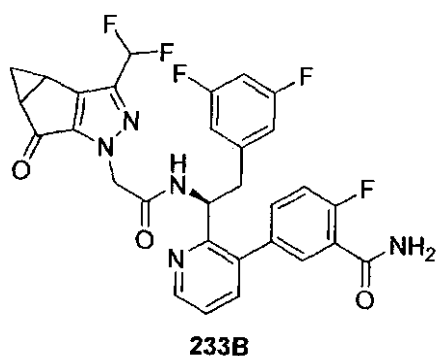
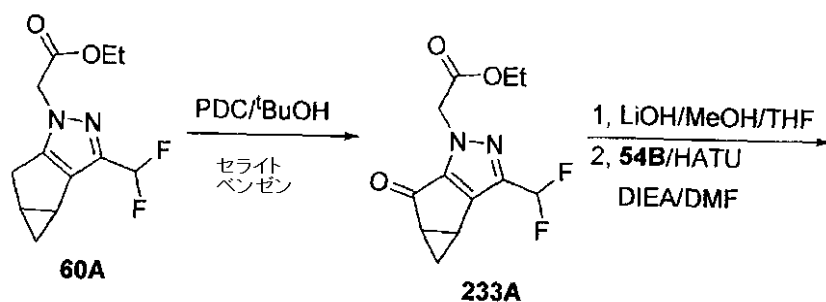
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cdCl_3) δ 8.53 (dd, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.30 – 7.07 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.51 (ddd, 1H), 6.13 (d, 2H), 5.41 (dd, 1H), 3.68 (d, 2H), 2.93 – 2.64 (m, 6H). MS (m/z) 620 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 3 3)

【 1 2 0 2 】

【化 3 6 7】

30



40

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - オキソ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ -

50

1H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチルの合成 :

化合物 233 A を、実施例 181 の合成について提示された方法に従って、60 A を 122 D の代わりに用いて調製して、450 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 271 [M+H]⁺。

【1203】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - オキソ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (233 B) の合成 :

10

化合物 233 B を、実施例 154 の合成について提示された方法に従って、233 A を 181 A の代わりに用いて調製して、38 mg の表題化合物を得た :

【1204】

【化367A】

¹H NMR (400 MHz,

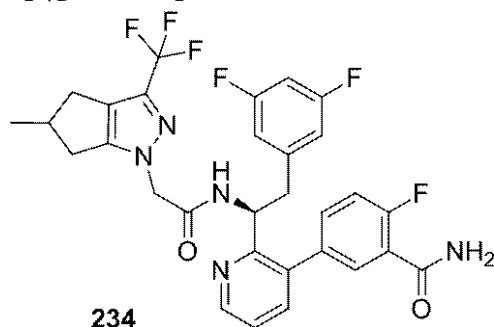
cd₃od) δ 8.70 (dd, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.81 – 6.52 (m, 2H), 6.25 (d, 2H), 5.30 (dd, 1H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.46 (dt, 1H), 1.65 – 1.48 (m, 2H). MS (m/z) 596 [M+H]⁺.

20

(実施例 234)

【1205】

【化368】



30

【1206】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (234) の合成 :

化合物 234 を、実施例 122 の合成について提示された方法に従って、3 - メチルシクロペンタノン を 122 B の代わりに用いて調製して、42 mg の表題化合物を得た :

40

【1207】

【化368A】

¹H

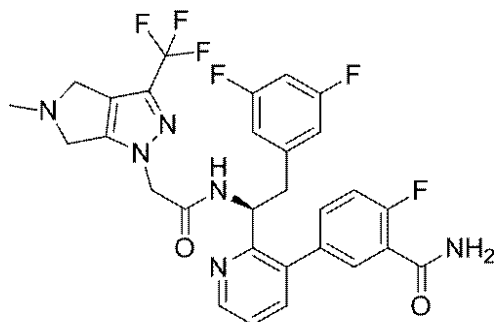
NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 1H), 6.75 – 6.61 (m, 1H), 6.33 (d, 2H), 5.44 – 5.30 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.07 (t, 3H), 2.84 (dddd, 2H), 2.34 – 2.19 (m, 2H), 1.25 – 1.12 (m, 3H). MS (m/z) 602 [M+H]⁺.

(実施例 235)

50

【 1 2 0 8 】

【 化 3 6 9 】



235

10

【 1 2 0 9 】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(235)の合成:

化合物235を、実施例210の合成について提示された方法に従って、251を200Bの代わりに用いて調製して、22mgの表題化合物を得た:

【 1 2 1 0 】

20

【 化 3 6 9 A 】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ

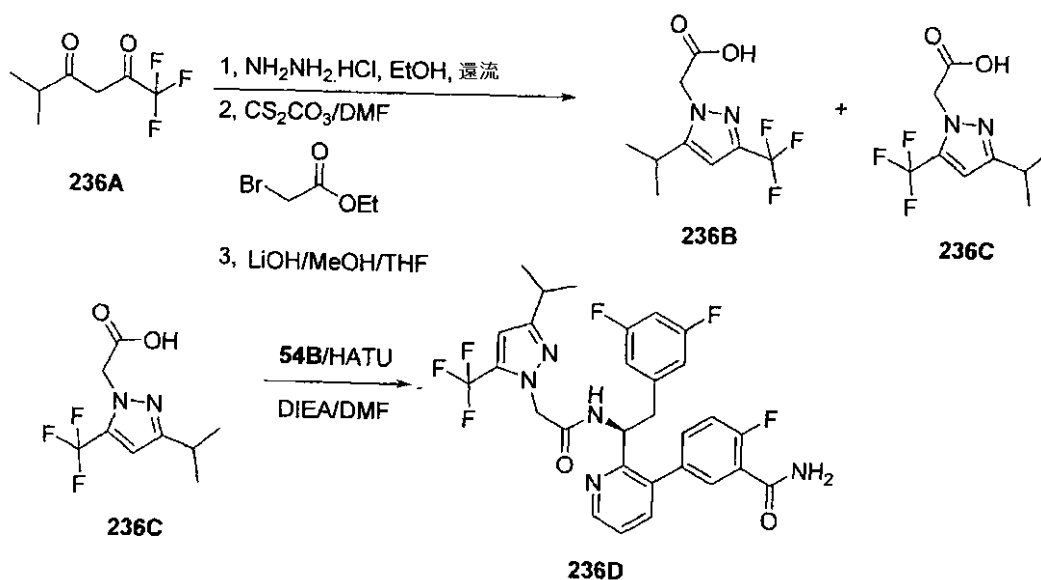
8.71 (dd, 1H), 7.62 (ddd, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 7.23 (dd, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.33 (t, 2H), 5.38 – 5.27 (m, 1H), 4.95 (d, 2H), 4.53 – 4.39 (m, 2H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 3.01 (d, 3H). MS (*m/z*) 603 [M+H]⁺.

(実施例 2 3 6)

【 1 2 1 1 】

30

【 化 3 7 0 】



40

2-(5-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(236B)および2-(3-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H

50

- ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (2 3 6 C) の合成 :

化合物 2 3 6 B および 2 3 6 C を、実施例 2 3 8 の合成について提示された方法に従って、1, 1, 1 - トリフルオロ - 5 - メチルヘキサン - 2, 4 - ジオンを 1, 1, 1 - トリフルオロ - 5, 5 - ジメチルヘキサン - 2, 4 - ジオン (2 3 8 A) の代わりに用いて調製して、4 2 0 m g の 2 3 6 B および 4 0 0 m g の 2 3 6 C を得た。2 3 6 B : MS (m/z) 2 3 7 [M + H] ⁺。2 3 6 C : MS (m/z) 2 3 7 [M + H] ⁺。

【 1 2 1 2 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - イソプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 3 6 D) の合成 :

化合物 2 3 6 D を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (3 - イソプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (2 3 6 C) を利用して調製して、2 2 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 1 3 】

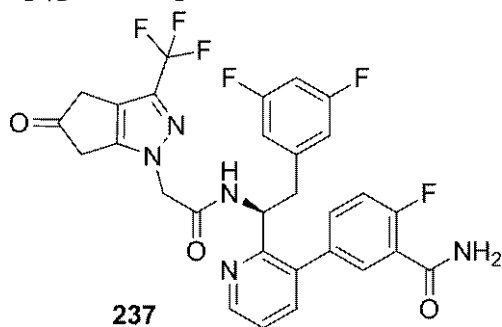
【 化 3 7 0 A 】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.75 - 6.61 (m, 1H), 6.49 - 6.27 (m, 3H), 5.36 (t, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.83 (dt, 1H), 1.24 - 1.09 (m, 6H). MS (m/z) 590 [M + H] ⁺.

(実施例 2 3 7)

【 1 2 1 4 】

【 化 3 7 1 】



【 1 2 1 5 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - オキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 3 7) の合成 :

化合物 2 3 7 を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、3 - エトキシシクロペンタ - 2 - エノン を 1 2 2 B の代わりに用いて調製して、3 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 1 6 】

【 化 3 7 1 A 】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.65 (dt, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.30 (d, 2H), 5.35 (t, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.44 - 3.22 (m, 4H), 3.05 (qd, 2H). MS (m/z) 602 [M + H] ⁺.

10

20

30

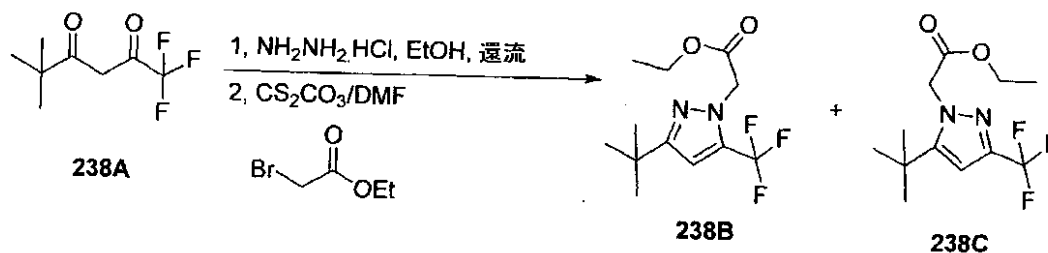
40

50

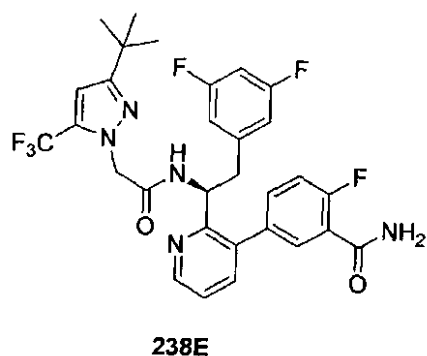
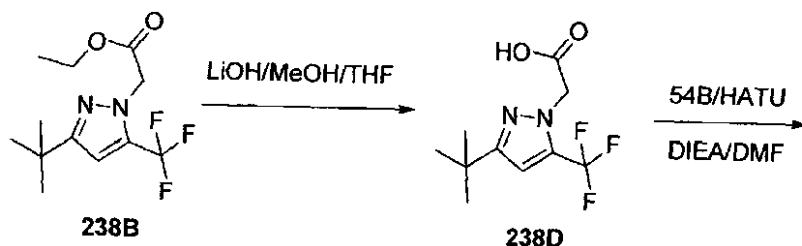
(実施例 238)

【1217】

【化372】



10



20

2 - (3 - (tert - ブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (238B) および 2 - (5 - (tert - ブチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (238C) の合成 :

1, 1, 1 - トリフルオロ - 5, 5 - ジメチルヘキサン - 2, 4 - ジオン (1 g, 5.1 mmol) およびヒドラジン (280 mg, 5.6 mmol) のエタノール中の溶液を、1時間加熱還流した。その溶媒を除去し、そしてさらに精製せずに使用した。粗製生成物および Cs_2CO_3 (1.6 g, 8.3 mmol) の DMF (6 mL) 中の懸濁物に、ブromo酢酸エチルを、DMF (5 mL) 中の溶液として添加した。この反応物を室温で5時間攪拌し、次いで水で希釈した。この混合物を EtOAc で抽出した。その有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をヘキサン中の EtOAc の勾配で溶出する SiO_2 クロマトグラフィーにより精製して、500 mg の 238B および 750 mg の 238C を得た。238B : MS (m/z) 279 [M + H]⁺。238C : MS (m/z) 279 [M + H]⁺。

30

40

【1218】

2 - (3 - (tert - ブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (238D) を提供する合成 :

化合物 238D を、実施例 74 の合成について提示された方法に従って、238B を 74B の代わりに用いて調製して、460 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 251 [M + H]⁺。

【1219】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (tert - ブチル) - 5 - (トリフルオロメ

50

チル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (238E) の合成:

化合物 238E を、実施例 54 の合成について提示された方法に従って、54B および 2 - (3 - (tert - ブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (238D) を利用して調製して、23mg の表題化合物を得た:

【1220】

【化372A】

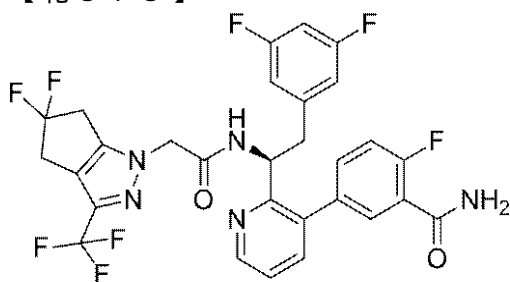
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.68 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.32 (d, 2H), 5.35 (t, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.03 (d, 2H), 1.27 (s, 9H). MS (m/z) 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例 239)

【1221】

【化373】



20

239

【1222】

(5) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5, 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4H) - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (239) の合成:

30

化合物 239 を、実施例 150 の合成について提示された方法に従って、237 および 2 - (5, 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4H) - イル) 酢酸を利用して調製して、22mg の表題化合物を得た:

【1223】

【化373A】

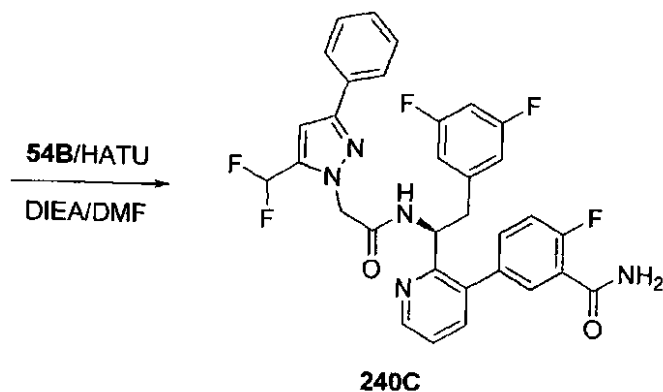
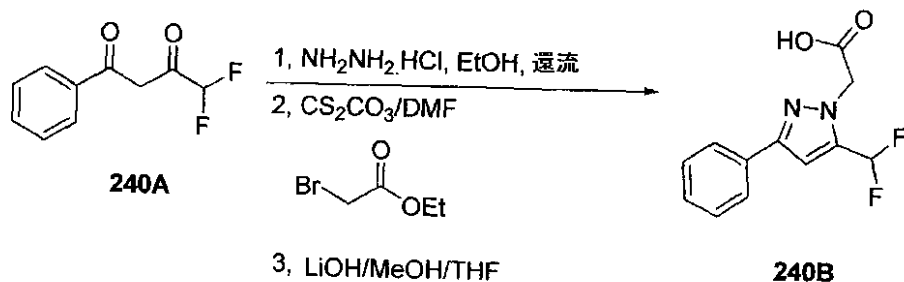
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.71 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.74 – 6.60 (m, 1H), 6.33 (d, 2H), 5.35 (t, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.07 (d, 2H). MS (m/z) 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

(実施例 240)

【1224】

【化 3 7 4】



10

20

2,2 - (5 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (240B) の合成:

化合物 240B を、実施例 238 の合成について提示された方法に従って、4,4 - ジフルオロ - 1 - フェニルブタン - 1,3 - ジオンを 238A の代わりに用いて調製して、1.4 g の表題化合物を得た。MS (m/z) 253 [$M+H$]⁺。

【1225】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3,5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (240C) の合成:

30

化合物 240C を、実施例 54 の合成について提示された方法に従って、54B および 2 - (5 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (240B) を利用して調製して、20 mg の表題化合物を得た:

【1226】

【化 3 7 4 A】

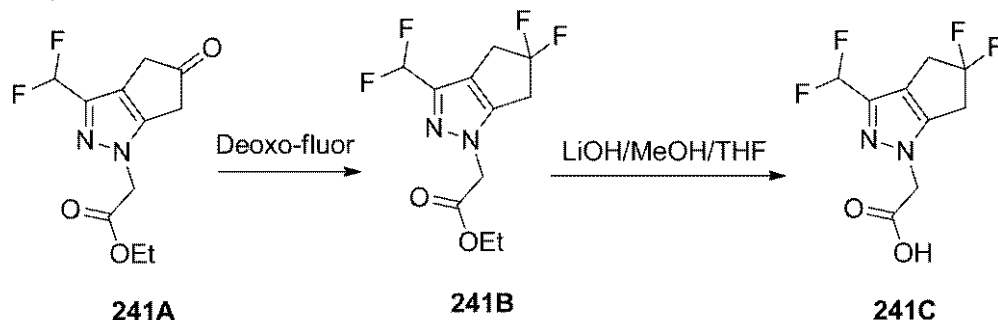
¹H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.69 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 5H), 7.22 (dd, 2H), 6.92 - 6.53 (m, 3H), 6.28 (d, 2H), 5.32 (t, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 2H). MS (m/z) 606 [$M+H$]⁺.

40

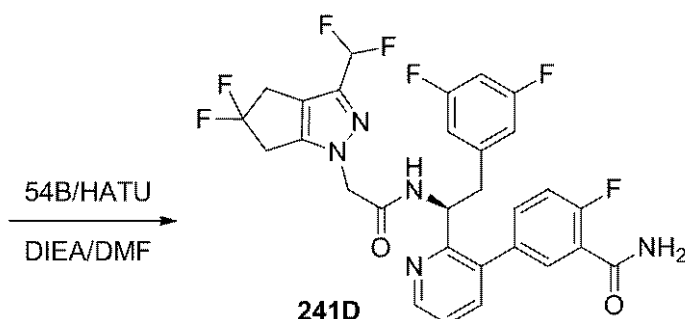
(実施例 241)

【1227】

【化 3 7 5】



10



【 1 2 2 8】

20

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (2 4 1 A) を提供する合成 :

化合物 2 4 1 A を、実施例 1 2 2 の合成について提示された方法に従って、3 - エトキシシクロペンタ - 2 - エノンを 1 2 2 B の代わりに用い、そして 2 , 2 - ジフルオロ酢酸エチルを 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸エチルの代わりに用いて調製して、1 . 6 g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 5 9 [M + H] ⁺。

【 1 2 2 9】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (2 4 1 B) の合成 :

化合物 2 4 1 B を、実施例 1 5 0 の合成について提示された方法に従って、2 4 1 A を 4 4 6 の代わりに用いて調製して、2 5 0 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 8 1 [M + H] ⁺。

30

【 1 2 3 0】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸 (2 4 1 C) の合成 :

化合物 2 4 1 C を、実施例 7 4 の合成について提示された方法に従って、2 4 1 B を 7 4 B の代わりに用いて調製して、2 3 8 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 5 3 [M + H] ⁺。

【 1 2 3 1】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 4 1 D) の合成

40

化合物 2 4 1 D を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸 (2 4 1 C) を利用して調製して、7 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 3 2】

【化 3 7 5 A】

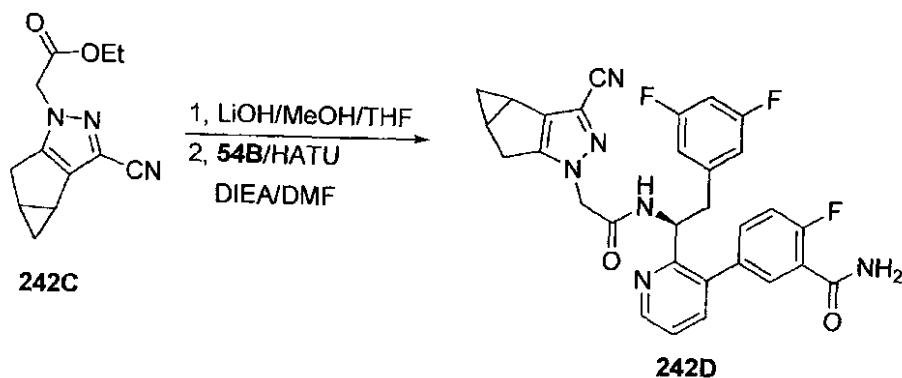
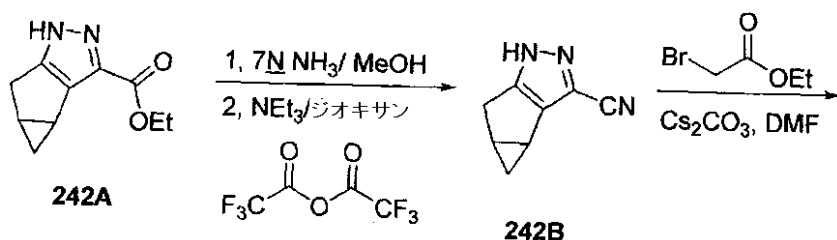
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.69 (d, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 6.65 (dd, 2H), 6.33 (d, 2H), 5.34 (t, 1H), 3.22 (d, 2H), 3.05 (dd, 2H). MS (m/z) 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 4 2)

【 1 2 3 3 】

【化 3 7 6】

10



20

3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (2 4 2 A) の合成 :

30

化合物 2 4 2 A を、実施例 9 0 の合成について提示された方法に従って、ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - オン (1 2 2 B) を 9 0 A の代わりに用いて調製して、1 9 . 4 g の表題化合物を得た。MS (m/z) 1 9 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 1 2 3 4 】

3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボニトリル (2 4 2 B) の合成 :

40

2 4 2 A (1 g , 5 . 6 2 m m o l) の、5 m L の NH_3 (MeOH 中 7 N) 中の懸濁物を、密封したチューブ内 1 3 0 で一晩加熱した。この反応を、LC / M a s s により完了するまで監視した。その溶媒を除去し、そして粗製のまま使用した。この粗製生成物をジオキサン (5 m L) に溶解させ、そしてトリエチルアミン (4 m L) を添加した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3 . 5 4 g , 1 6 . 8 m m o l) をこの混合物に滴下により添加した。この反応物を 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc (1 0 0 m L) で希釈し、そして水性 NaHCO_3 で 2 回洗浄した。その層を分離し、そしてその有機層を H_2O で 2 回、ブラインで 1 回洗浄した。その有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を SiO_2 でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 6 0 m g の表題化合物を得た。MS (m/z) 1 4 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 1 2 3 5 】

2 - (3 - シアノ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (2 4 2 C) の合成 :

50

化合物 242C を、実施例 74 の合成について提示された方法に従って、560 mg の 242B を 74A の代わりに用いて調製して、463 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 232 $[M+H]^+$ 。

【1236】

5 - (2 - ((1S) - 1 - (2 - (3 - シアノ - 3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 1H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (242D) の合成：

化合物 242D を、実施例 122 の合成について提示された方法に従って、242C を 122D の代わりに用いて調製して、41 mg の表題化合物を得た：

10

【1237】

【化376A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

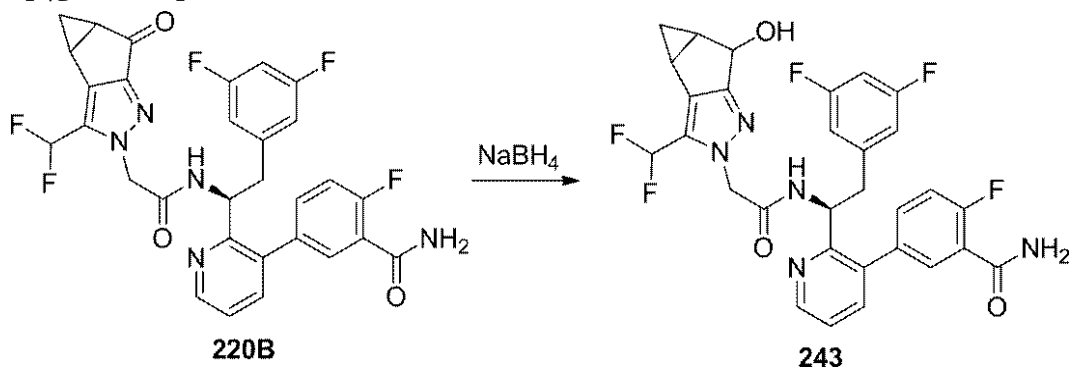
cd_3od) δ 8.63 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 6.68 – 6.53 (m, 1H), 6.25 (d, 2H), 5.26 (td, 1H), 4.75 – 4.56 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.05 (dd, 1H), 0.26 – 0.14 (m, 1H). MS (m/z) 557 $[M+H]^+$.

(実施例 243)

20

【1238】

【化377】



30

【1239】

5 - (2 - ((1S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - ヒドロキシ - 3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 2H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (243) の合成：

化合物 243 を、実施例 154 の合成について提示された方法に従って、220B を 154B の代わりに用いて調製して、4 mg を得た：

40

【1240】

【化377A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.68 (d, 1H),

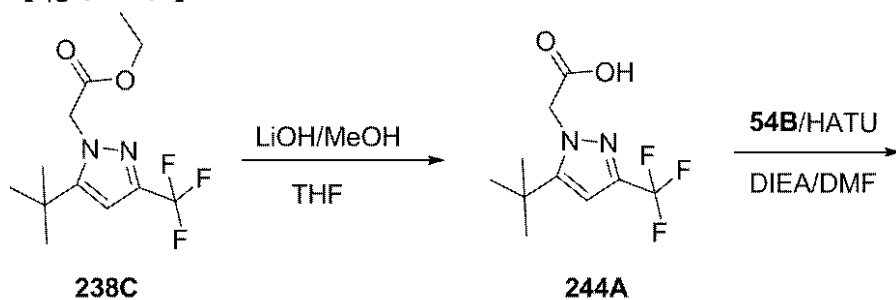
7.59 (dd, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.13 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.29 (d, 2H), 5.45 – 5.28 (m, 2H), 3.13 – 2.92 (m, 2H), 2.19 (d, 2H), 1.27 (s, 2H), 1.03 (dd, 1H), 0.83 (s, 1H). MS (m/z) 598 $[M+H]^+$.

(実施例 244)

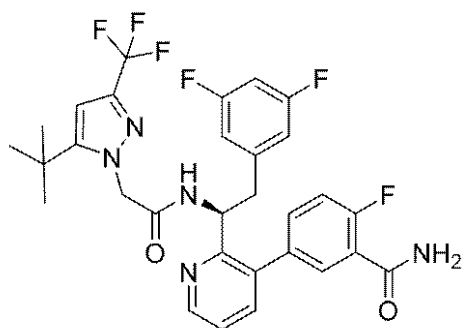
【1241】

50

【化 3 7 8】



10



20

【1 2 4 2】

2 - (5 - (tert - ブチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (2 4 4 A) の合成 :

化合物 2 4 4 A を、実施例 7 4 の合成について提示された方法に従って、2 3 8 C を 7 4 B の代わりに用いて調製して、4 5 0 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 5 1 [M + H]⁺。

【1 2 4 3】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - (tert - ブチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 4 4 B) の合成 :

30

化合物 2 4 4 B を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (5 - (tert - ブチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (2 4 4 A) を利用して調製して、2 2 m g の表題化合物を得た :

【1 2 4 4】

【化 3 7 8 A】

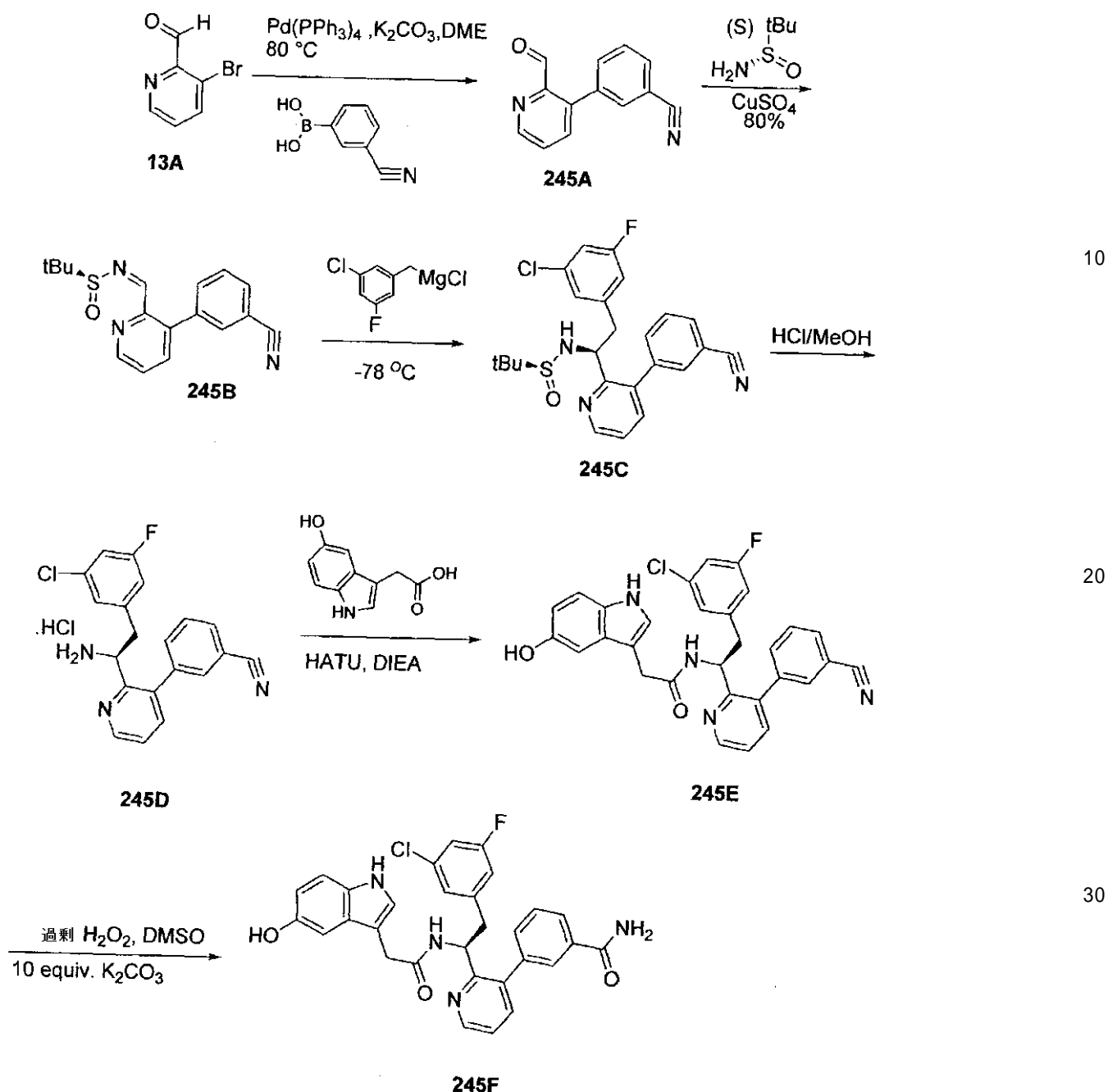
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.67 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 2H), 6.28 (d, 2H), 5.37 (t, 1H), 4.91 (d, 2H), 3.00 (d, 2H), 1.29 (s, 9H). MS (m/z) 604 [M+H]⁺.

40

(実施例 2 4 5 F)

【1 2 4 5】

【化 3 7 9】



10

20

30

40

50

3 - (2 - ホルミルピリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル (245A) の合成 :

化合物 245A を、実施例 13 の合成について提示された方法に従って、13A および (3 - シアノフェニル) ボロン酸を利用して調製して、3.8 g の表題化合物を得た : MS (m/z) 209 [M + H]⁺。

【1246】

(S, Z) - N - ((3 - (3 - シアノフェニル) ピリジン - 2 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィアミド (245B) の合成 :

化合物 245B を、実施例 13 の合成について提示された方法に従って、245A を 13B の代わりに用いて調製して、4 g の表題化合物を得た : MS (m/z) 312 [M + H]⁺。

【1247】

(S) - N - ((S) - 2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (3

-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィ
ンアミド(245C)の合成:

化合物245Cを、実施例13の合成について提示された方法に従って、13Cの代
わりに245B、および(3-クロロ-5-フルオロベンジル)マグネシウムクロリドを用
いて調製して、1.9gの表題化合物を得た:MS(m/z)456[M+H]⁺。

【1248】

(S)-3-(2-(1-アミノ-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)
ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(245D)の合成:

化合物245Dを、実施例13の合成について提示された方法に従って、245Cを1
3Eの代わりに用いて調製して、70mgの表題化合物を得た:MS(m/z)352[M+H]⁺。

【1249】

(S)-N-(2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-(3-(3-シアノ
フェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-
3-イル)アセトアミド(245E)の合成:

化合物245Eを、実施例13の合成について提示された方法に従って、245Dを1
3Fの代わりに用いて調製して、120mgの表題化合物を得た:MS(m/z)525
[M+H]⁺。

【1250】

(S)-3-(2-(2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-(2-(5-
ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)
ベンズアミド(245F)の合成:

H₂O₂(30重量%,過剰)を、245E(120mg,0.19mmol)および
炭酸カリウム(210mg,1.52mmol)のDMSO(1mL)中の懸濁物に0
で添加した。この懸濁物を1時間攪拌し、濾過し、そしてその濾液を、H₂O,0.1%
TFA-アセトニトリルの勾配を用いるC18を使用するRP HPLCにより精製して
、80mgの表題生成物を得た。

【1251】

【化379A】

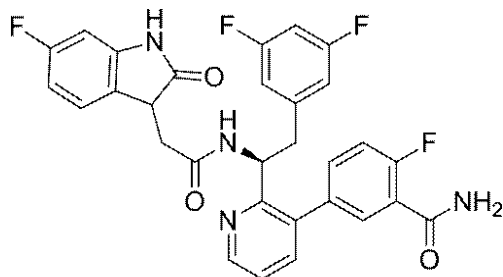
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ

10.42 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H),
7.47-7.25 (m, 4H), 7.02 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.54-6.43 (m, 2H),
5.16 (dd, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.88 (d, 2H). MS (m/z) 543 [M+H]⁺ .

(実施例246)

【1252】

【化380】



246

【1253】

5-(2-((1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(6-フル

10

20

30

40

50

オロ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 4 6) の合成 :

化合物 2 4 6 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (6 - フルオロ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、1 3 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 5 4 】

【 化 3 8 0 A 】

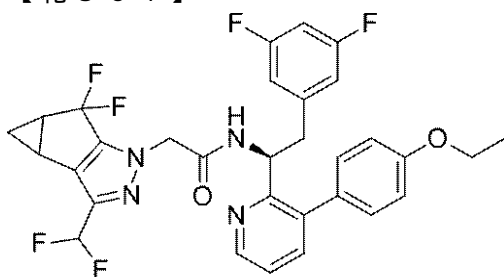
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.62 (d, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.00 (m, 3H), 6.95 – 6.79 (m, 1H), 6.68 – 6.35 (m, 3H), 6.30 – 6.12 (m, 2H), 5.24 (dd, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.01 – 2.72 (m, 3H), 2.65 – 2.49 (m, 1H). MS (m/z) 563 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

(実施例 2 4 7)

【 1 2 5 5 】

【 化 3 8 1 】



20

247

【 1 2 5 6 】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) - N - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (2 4 7) の合成 :

30

化合物 2 4 7 を、実施例 6 8 の合成について提示された方法に従って、6 8 A および (4 - エトキシフェニル) ボロン酸を利用して調製して、8 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 5 7 】

【 化 3 8 1 A 】

$^1\text{H NMR}$

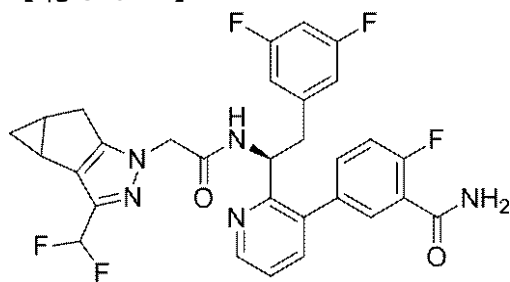
(400 MHz, cd_3od) δ 8.61 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.40 (dd, 4.9 Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.86 – 6.51 (m, 3H), 6.25 (d, 2H), 5.48 (d, 1H), 4.05 (q, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.39 (t, 4H), 1.07 (s, 1H). MS (m/z) 601 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

40

(実施例 2 4 8)

【 1 2 5 8 】

【化 3 8 2】



248

10

【 1 2 5 9】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 4 8) の合成 :

2 4 8 を、1 9 8 のジアステレオマー混合物から、H e p : I P A の 7 0 : 3 0 の混合物で流す、Chiralcel AZ - H カラムを取り付けた半分取キラル H P L C により分離した。速い溶出物を集めて、3 m g の単一のジアステレオマーを得た :

【 1 2 6 0】

20

【化 3 8 2 A】

 $^1\text{H NMR (400 MHz, cd}_3\text{od) } \delta$ 8.50 (dd, 1H),

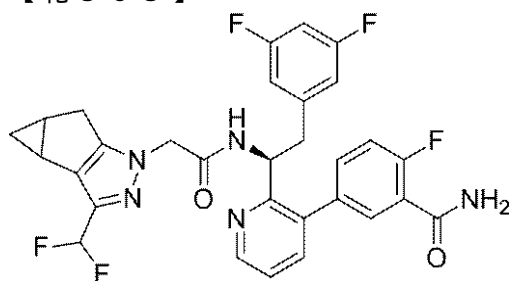
7.46 (dd, 1H), 7.34 – 7.10 (m, 3H), 7.04 (dd, 8.5 Hz, 1H), 6.58 – 6.23 (m, 2H), 6.11 (t, 2H), 5.15 (t, 1H), 4.57 – 4.38 (m, 2H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.43 (d, 1H), 1.99 – 1.77 (m, 2H), 0.86 (td, 1H), 0.01 (dd, 1H). MS (m/z) 582 [$M+H$] $^+$.

(実施例 2 4 9)

【 1 2 6 1】

30

【化 3 8 3】



249

40

【 1 2 6 2】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 4 9) の合成 :

2 4 9 を、1 9 8 のジアステレオマー混合物から、H e p : I P A の 7 0 : 3 0 の混合物で流す、Chiralcel AZ - H カラムを取り付けた半分取キラル H P L C により分離した。遅い溶出物を集めて、3 m g の単一のジアステレオマーを得た :

【 1 2 6 3】

50

【化 3 8 3 A】

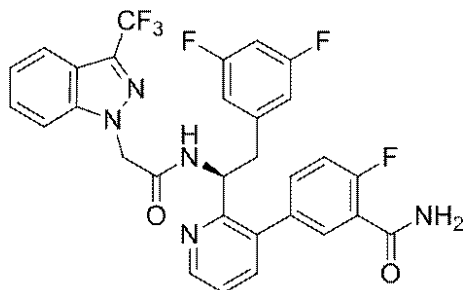
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.47 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.21 (dd, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.54 – 6.20 (m, 2H), 6.11 (d, 2H), 5.12 (t, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 2H), 2.93 – 2.72 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.44 (d, 1H), 1.86 (dd, 2H), 0.85 (td, 1H), 0.02 (dd, 1H). MS (m/z) 582 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 5 0)

【 1 2 6 4 】

10

【化 3 8 4】

**250**

20

【 1 2 6 5 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 5 0) の合成 :

化合物 2 5 0 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して、3 6 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 6 6 】

【化 3 8 4 A】

30

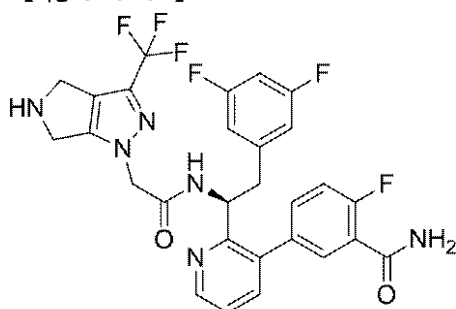
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.13 (d, 1H), 8.71 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 3H), 7.52 – 7.35 (m, 4H), 7.28 (ddd, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.57 (d, 2H), 5.27 – 5.09 (m, 3H), 3.03 (d, 2H). MS (m/z) 598 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 5 1)

【 1 2 6 7 】

40

【化 3 8 5】

**251**

【 1 2 6 8 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリ

50

フルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 5 1) の合成 :

化合物 2 5 1 を、実施例 2 0 0 の合成について提示された方法に従って、2 2 7 を 2 0 0 A の代わりに用いて調製して、7 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 6 9 】
【 化 3 8 5 A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ

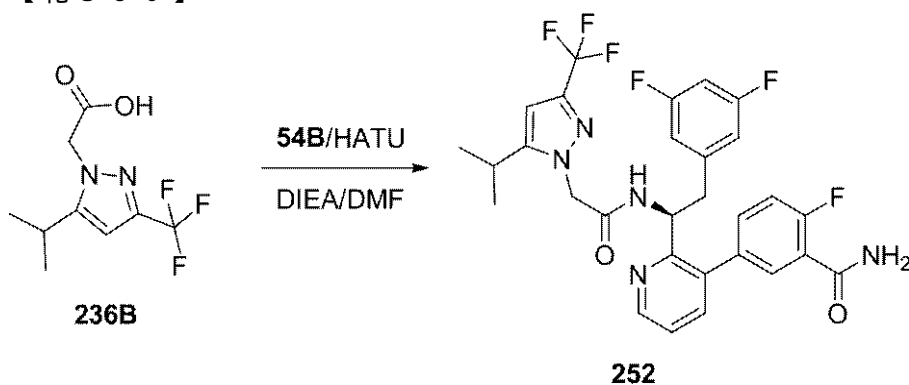
8.70 (dd, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.19 (t, 2H), 6.66 (tt, 1H), 6.33 (t, 2H), 5.32 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.08 (qd, 2H). MS (m/z) 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例 2 5 2)

【 1 2 7 0 】

【 化 3 8 6 】



20

【 1 2 7 1 】

(5) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - イソプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 5 2) の合成 :

30

化合物 2 5 2 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (5 - イソプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (2 3 6 B) を利用して調製して、1 8 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 7 2 】
【 化 3 8 6 A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H),

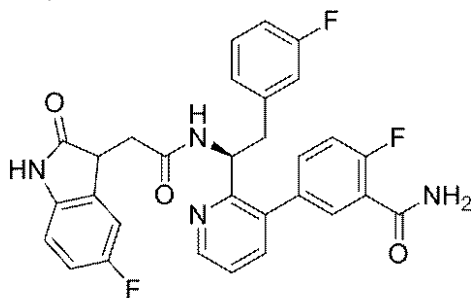
7.45 (dd, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.34 (d, 2H), 5.36 (t, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.83 (dt, 1H), 1.17 (t, 6H). MS (m/z) 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

(実施例 2 5 3)

【 1 2 7 3 】

【化 3 8 7】



253

【1 2 7 4】

2 - フルオロ - 5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (2 5 3) の合成 :

化合物 2 5 3 を、実施例 5 9 の合成について提示された方法に従って、5 9 D および 2 - (5 - フルオロ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、2 1 m g の表題化合物を得た :

【1 2 7 5】

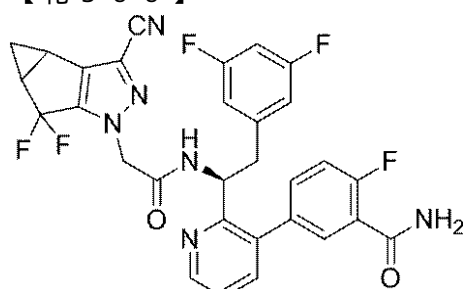
【化 3 8 7 A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.62 (ddd, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 7.45 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 6.80 (m, 5H), 6.73 (ddd, 2H), 6.43 (t, 1H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 5.23 (dt, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 2H), 2.66 – 2.54 (m, 2H). MS (m/z) 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 5 4)

【1 2 7 6】

【化 3 8 8】



254

【1 2 7 7】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - シアノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 5 4) の合成 :

化合物 2 5 4 を、実施例 1 8 1 の合成について提示された方法に従って、2 4 2 C を 1 2 2 D の代わりに用いて調製して、2 8 m g の表題化合物を得た :

【1 2 7 8】

10

20

30

40

【化 3 8 8 A】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od)

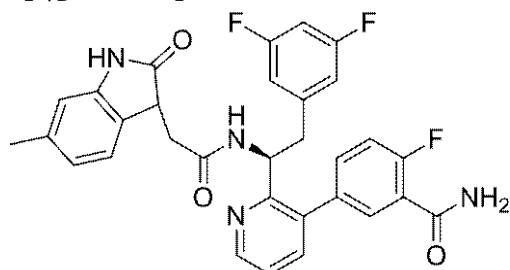
δ 8.72 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 6.67 (t, 1H),
6.31 (d, 2H), 5.34 (t, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.06 (dd, 2H), 2.52 (d, 2H), 1.42 (dd, 1H), 1.11 (s, 1H).
MS (m/z) 593 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 5 5)

【 1 2 7 9 】

10

【 化 3 8 9 】



255

20

【 1 2 8 0 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - メチ
ル - 2 - オキシンドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) -
2 - フルオロベンズアミド (2 5 5) の合成 :

化合物 2 2 5 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2
- (6 - メチル - 2 - オキシンドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、7 m g の
表題化合物を得た :

【 1 2 8 1 】

【 化 3 8 9 A 】

30

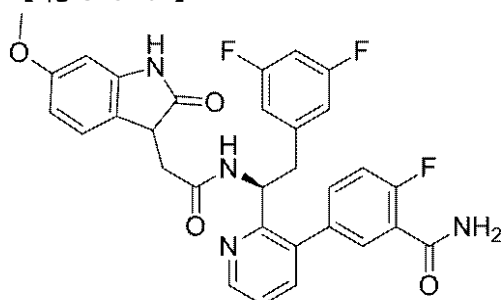
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.71 (t, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.50 (td, 1H), 7.46 – 7.09 (m,
3H), 7.08 – 6.52 (m, 5H), 6.29 (t, 2H), 5.32 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 2H), 2.93 –
2.56 (m, 3H), 2.23 (d, 3H). MS (m/z) 559 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 5 6)

【 1 2 8 2 】

40

【 化 3 9 0 】



256

【 1 2 8 3 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - メト

50

キシ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 5 6) の合成 :

化合物 2 5 6 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (6 - メトキシ - 2 - オキシインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、1 9 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 8 4 】

【 化 3 9 0 A 】

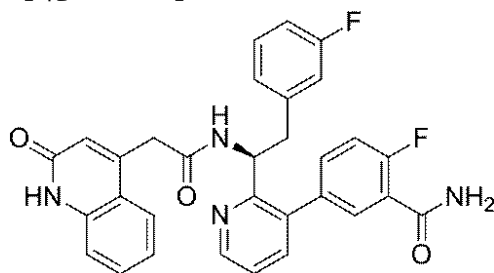
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.68 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.53 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.74 – 6.57 (m, 1H), 6.56 – 6.22 (m, 4H), 5.31 (dt, 1H), 3.91 – 3.70 (m, 4H), 3.13 – 2.89 (m, 2H), 2.76 – 2.58 (m, 2H). MS (m/z) 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例 2 5 7)

【 1 2 8 5 】

【 化 3 9 1 】



20

257

【 1 2 8 6 】

(S) - 2 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (2 5 7) の合成 :

化合物 2 5 7 を、実施例 5 9 の合成について提示された方法に従って、5 9 D および 2 - (2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) 酢酸を利用して調製して、1 5 m g の表題化合物を得た :

30

【 1 2 8 7 】

【 化 3 9 1 A 】

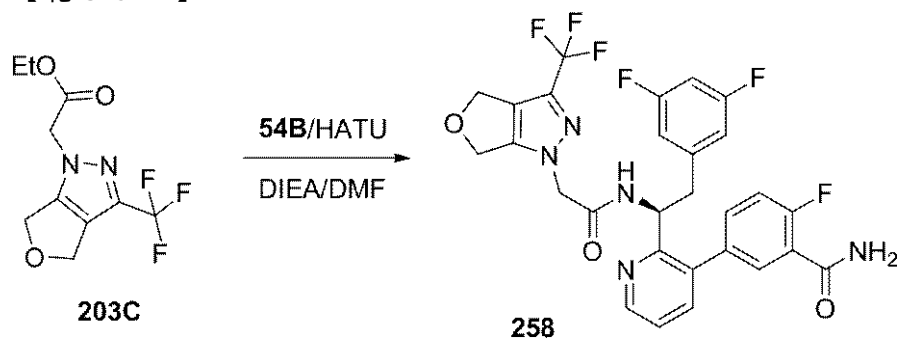
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.73 (dd, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 3H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.60 – 6.41 (m, 3H), 5.33 (t, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 2H). MS (m/z) 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

(実施例 2 5 8)

【 1 2 8 8 】

【化 3 9 2】



10

【 1 2 8 9 】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-4,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(258)の合成:

化合物258を、実施例122の合成について提示された方法に従って、203Cを122Dの代わりに用いて調製して、42mgの表題化合物を得た:

【 1 2 9 0 】

【化 3 9 2 A】

20

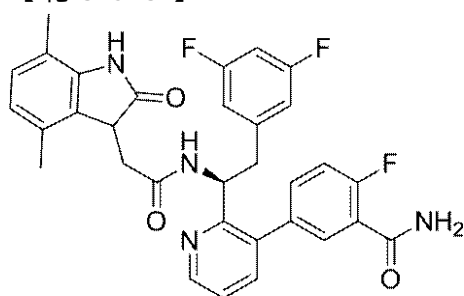
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.32 (d, 2H), 5.34 (t, 1H), 4.90 – 4.84 (m, 4H), 4.78 (d, 2H), 3.16 – 2.97 (m, 2H). MS (m/z) 590 [M+H]⁺.

(実施例 2 5 9)

【 1 2 9 1 】

【化 3 9 3】

30

**259**

40

【 1 2 9 2 】

5-(2-((1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(4,7-ジメチル-2-オキソインドリン-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(259)の合成:

化合物259を、実施例54の合成について提示された方法に従って、54Bおよび2-(4,7-ジメチルインドリン-3-イル)酢酸を利用して調製して、21mgの表題化合物を得た:

【 1 2 9 3 】

【化 3 9 3 A】

¹H

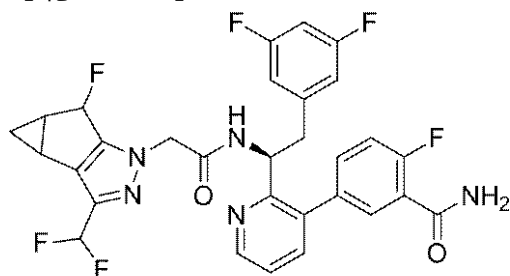
NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.76 – 8.65 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.12 (ddd, 3H), 6.93 – 6.57 (m, 4H), 6.29 (dd, 3H), 5.30 – 5.15 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.14 – 2.82 (m, 5H), 2.15 (d, 6H). MS (*m/z*) 573 [M+H]⁺.

(実施例 2 6 0)

【 1 2 9 4 】

10

【 化 3 9 4 】

**260**

20

【 1 2 9 5 】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 6 0) の合成 :

化合物 2 6 0 を、実施例 3 9 0 の合成について提示された方法に従って、2 1 2 を 3 3 4 の代わりに用いて調製して、1 8 m g の表題化合物を得た :

【 1 2 9 6 】

【 化 3 9 4 A 】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ

30

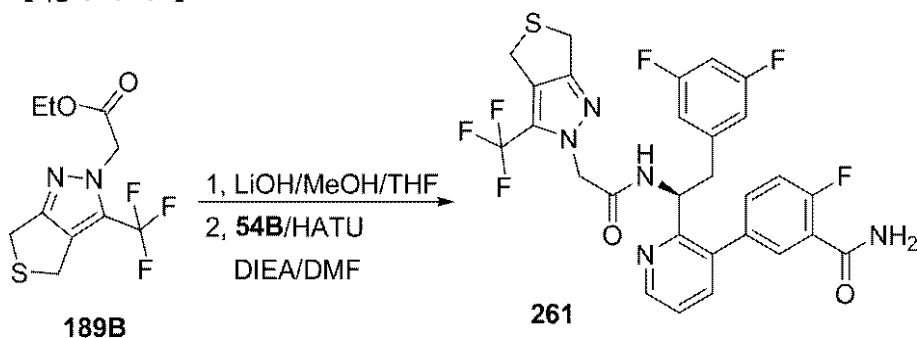
8.73 – 8.55 (m, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.08 (m, 4H), 6.78 – 6.37 (m, 2H), 6.22 (td, 2H), 6.14 – 5.86 (m, 1H), 5.46 (dd, 1H), 5.25 (ddd, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 2.36 – 2.10 (m, 2H), 1.21 (dd, 1H), 1.12 – 0.84 (m, 1H), 0.39 – 0.15 (m, 1H). MS (*m/z*) 600 [M+H]⁺.

(実施例 2 6 1)

【 1 2 9 7 】

【 化 3 9 5 】

40

**189B****261**

【 1 2 9 8 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリ

50

フルオロメチル) - 4, 6 - ジヒドロ - 2H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 2 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (261) の合成 :

化合物 261 を、実施例 122 の合成について提示された方法に従って、189B を 122D の代わりに用いて調製して、31mg の表題化合物を得た :

【 1299 】

【 化 395A 】

$^1\text{H NMR}$ (400

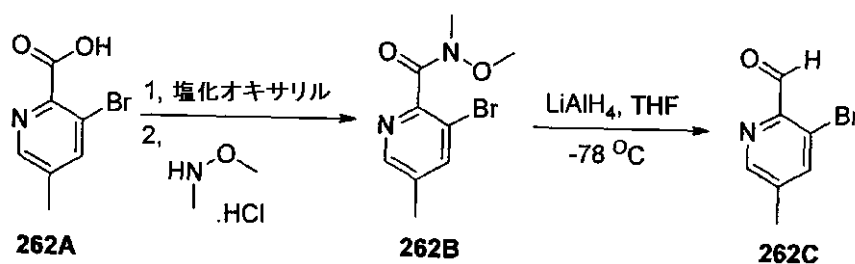
MHz, cd_3od) δ 8.73 – 8.59 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.49 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.37 – 6.23 (m, 2H), 5.35 (t, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.00 – 3.78 (m, 4H), 3.15 – 2.89 (m, 2H). MS (m/z) 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

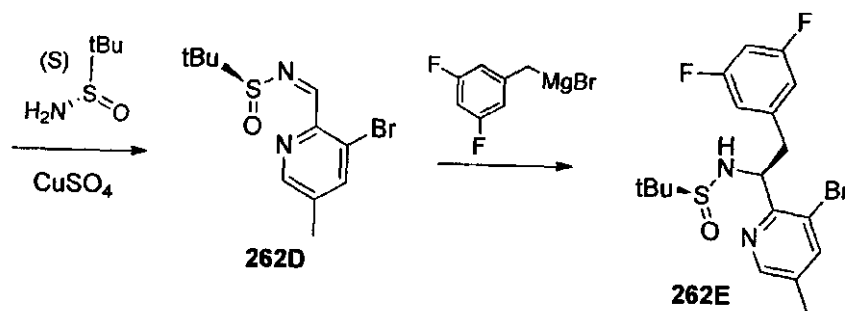
(実施例 262)

【 1300 】

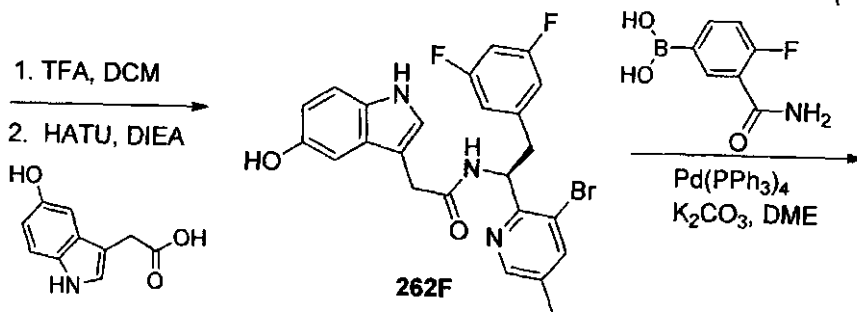
【 化 396 】



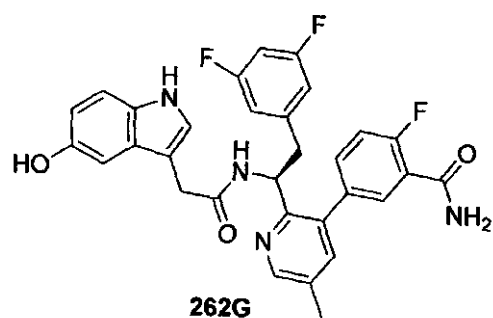
20



30



40



50

3 - プロモ - N - メトキシ - N , 5 - ジメチルピコリンアミド (2 6 2 B) の合成 :

2 6 2 A (1 g , 4 . 6 3 m m o l) の塩化オキサリル (5 m L) 中の溶液を、6 0 で3 0 分間加熱した。その溶媒を除去し、そしてDCM (1 0 m L) に溶解させた。混合物を0 まで冷却した。N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 5 7 g , 5 . 8 4 m m o l) およびDIEA (1 . 6 1 m L , 9 . 2 6 m m o l) をこの混合物にゆっくりと添加した。1 時間後、この反応物をEtOAc (5 0 m L) で希釈し、そしてブライン (2 0 m L) で2 回洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてフラッシュカラム (R f : 0 . 3 EtOAc / ヘキサン = 4 0 %) により精製して、1 . 0 7 g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 5 9 [M + H] ⁺。

10

【 1 3 0 1 】

3 - プロモ - 5 - メチルピコリンアルデヒド (2 6 2 C) の合成 :

2 6 2 B (1 . 7 g , 3 . 7 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) 中の溶液に、- 7 8 で、LiAlH₄ (5 . 5 5 m L , THF中1 M) をこの溶液に滴下により添加した。この混合物を- 7 8 で3 時間攪拌した。メタノール中1 Nの塩酸塩で- 7 8 で酸性化し、そして室温まで温めた。この混合物をEtOAc (5 0 m L) で2 回抽出した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてフラッシュカラム (R f : 0 . 3 EtOAc / ヘキサン = 5 %) により精製して、0 . 8 3 g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 0 0 [M + H] ⁺。

20

【 1 3 0 2 】

(S) - N - (1 - (3 - プロモ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (2 6 2 F) の合成 :

化合物2 6 2 Fを、実施例3 8の合成について提示された方法に従って、2 6 2 C (0 . 8 3 , 3 . 7 m m o l) を3 8 Aの代わりに用いて調製して、3 6 0 m g の表題化合物を得た : MS (m / z) 5 0 0 [M + H] ⁺。

【 1 3 0 3 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 6 2 G) の合成 :

30

2 6 2 F (4 8 . 7 m g , 0 . 1 m m o l) 、0 . 5 m l の水中の炭酸カリウム (2 7 m g , 0 . 2 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (8 m g , 0 . 0 0 7 m m o l) およびDME (1 . 5 m L) 中の3 - シアノフェニルボロン酸 (0 . 1 2 m m o l) をマイクロ波照射下1 2 0 で3 0 分間加熱した。溶媒を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、0 . 1 % TFA / H₂O中0 . 1 % TFA - アセトニトリルの勾配を用いるC 1 8 カラムを使用するRP HPLCにより精製して、7 . 5 m g の表題化合物を得た :

【 1 3 0 4 】

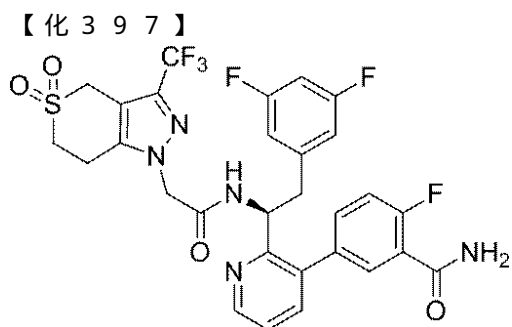
【 化 3 9 6 A 】

40

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.38 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.26 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.36 - 5.22 (m, 1H), 3.59 (d, 2H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.38 (s, 3H); MS (m / z) 5 5 9 [M + H] ⁺

(実施例 2 6 3)

【 1 3 0 5 】



263

10

【1306】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5,5-ジオキシド-3-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロチオピラノ[4,3-c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(263)の合成:

化合物263を、実施例197の合成について提示された方法に従って調製して、25mgの表題化合物を得た:

【1307】

【化397A】

20

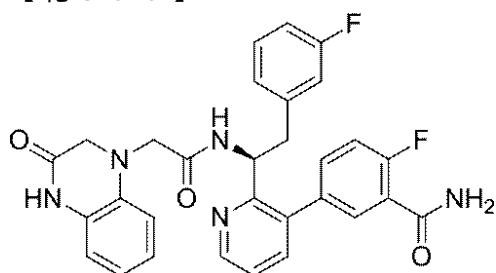
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.33 (d, 1H), 7.51 – 7.08 (m, 5H), 6.64 (t, 1H), 6.34 (d, 2H), 5.38 (dd, 1H), 4.95 – 4.81 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.57 – 3.43 (m, 1H), 3.31 (d, 2H), 3.17 – 2.94 (m, 3H). MS (m/z) 652 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例264)

【1308】

【化398】

30



264

【1309】

(S)-2-フルオロ-5-(2-(2-(3-フルオロフェニル)-1-(2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(264)の合成:

化合物264を、実施例59の合成について提示された方法に従って、59Dおよび2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)酢酸を利用して調製して、18mgの表題化合物を得た:

【1310】

40

【化 3 9 8 A】

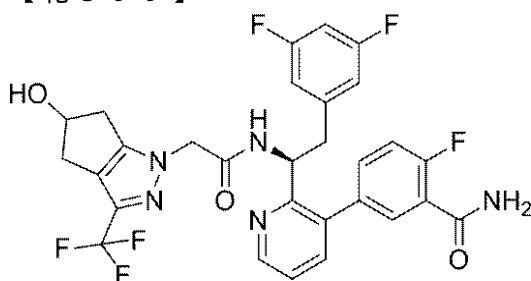
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.73 – 8.59 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 2H), 7.17 – 6.95 (m, 2H), 6.77 (t, 2H), 6.70 – 6.50 (m, 2H), 6.43 (dd, 2H), 5.29 (dd, 1H), 4.49 (d, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.08 – 2.89 (m, 2H). MS (m/z) 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 2 6 5)

【 1 3 1 1 】

【 化 3 9 9 】

10

**265**

20

【 1 3 1 2 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 6 5) の合成 :

化合物 2 6 5 を、実施例 3 2 5 の合成について提示された方法に従って、2 3 7 を 3 2 5 の代わりに用いて調製して、1 9 m g の表題化合物を得た :

【 1 3 1 3 】

【 化 3 9 9 A 】

30

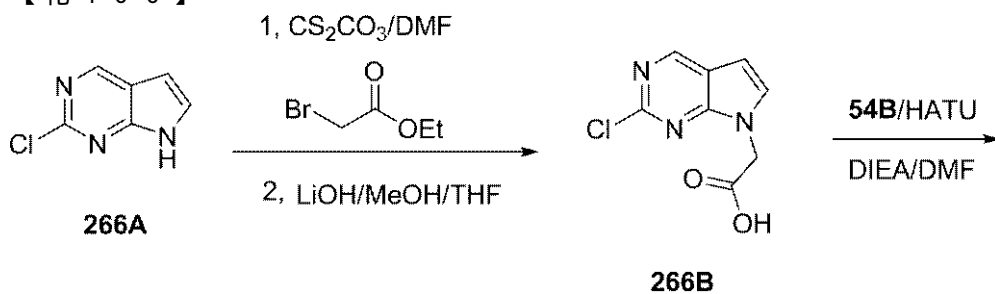
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ

8.71 (dd, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 6.67 (td, 1H), 6.42 – 6.23 (m, 2H), 5.36 (td, 1H), 4.95 (ddd, , 1H), 4.81 (d, 2H), 3.15 – 2.94 (m, 4H), 2.65 – 2.50 (m, 2H). MS (m/z) 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

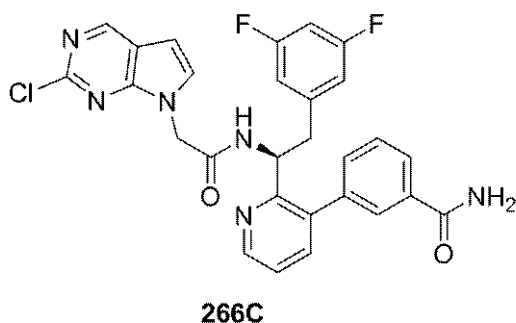
(実施例 2 6 6)

【 1 3 1 4 】

【化 4 0 0】



10



【 1 3 1 5】

2エチル 2 - (2 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) 酢酸アセテート (2 6 6 B) の合成 :

20

化合物 2 6 6 B を、実施例 7 4 の合成について提示された方法に従って、2 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (2 6 6 A) を 1 - 7 , 8 , 8 - トリメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノインダゾール (7 4 A) の代わりに用いて調製して、4 8 0 m g の表題化合物を得た。MS (m/z) 2 4 0 [$M+H$] $^+$ 。

【 1 3 1 6】

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (2 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (2 6 6 C) の合成 :

30

化合物 2 6 6 C を、実施例 5 0 の合成について提示された方法に従って、5 0 C および 2 - (2 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) 酢酸 (2 6 6 B) を利用して調製して、5 m g の表題化合物を得た :

【 1 3 1 7】

【化 4 0 0 A】

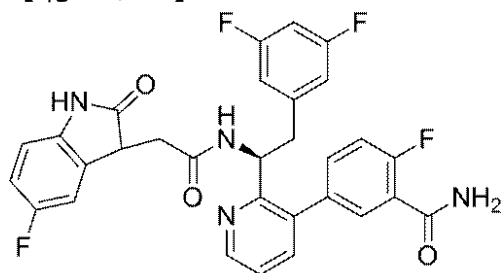
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.72 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.67 - 6.50 (m, 2H), 6.18 (d, 2H), 5.36 (dd, 1H), 5.04 - 4.86 (m, 2H), 2.98 (d, 2H). MS (m/z) 547 [$M+H$] $^+$.

40

(実施例 2 6 7)

【 1 3 1 8】

【化 4 0 1】



267

10

【1319】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - オキソインドリン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 6 7) の合成 :

化合物 2 6 7 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (5 - フルオロ - 2 - オキソインドリン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、1 9 m g の表題化合物を得た :

【1320】

【化 4 0 1 A】

20

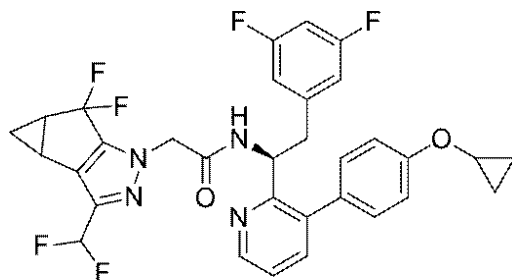
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.77 – 8.62 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.53 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 6.97 (m, 1H), 6.96 – 6.77 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.31 (t, 2H), 5.33 (dt, 1H), 3.90 (dt, 1H), 3.15 – 2.88 (m, 2H), 2.67 (dd, 2H); MS (m/z) 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 2 6 8)

【1321】

【化 4 0 2】

30



268

【1322】

N - ((S) - 1 - (3 - (4 - シクロプロポキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド (2 6 8) の合成 :

化合物 2 6 8 を、実施例 6 8 の合成について提示された方法に従って、6 8 A および (4 - シクロプロポキシフェニル) ボロン酸を利用して調製して、1 4 m g の表題化合物を得た :

【1323】

40

【化 4 0 2 A】

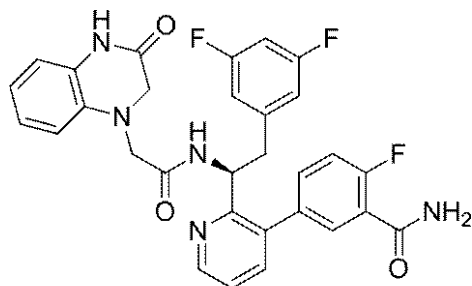
^1H
 NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.62 (d, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.10 – 6.95 (m, 4H),
 6.68 (ddd, 2H), 6.25 (d, 2H), 5.49 (d, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.97 (t, 2H), 2.46 (d, 2H), 1.36 (s, 1H),
 1.07 (s, 1H), 0.86 – 0.65 (m, 4H). MS (m/z) 613 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 6 9)

【 1 3 2 4 】

10

【化 4 0 3】



269

20

【 1 3 2 5 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - オキソ
 - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン
 - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 6 9) の合成 :

化合物 2 6 9 を、実施例 5 4 の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2
 - (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2 H) - イル) 酢酸を利用して調
 製して、1 4 m g の表題化合物を得た :

【 1 3 2 6 】

30

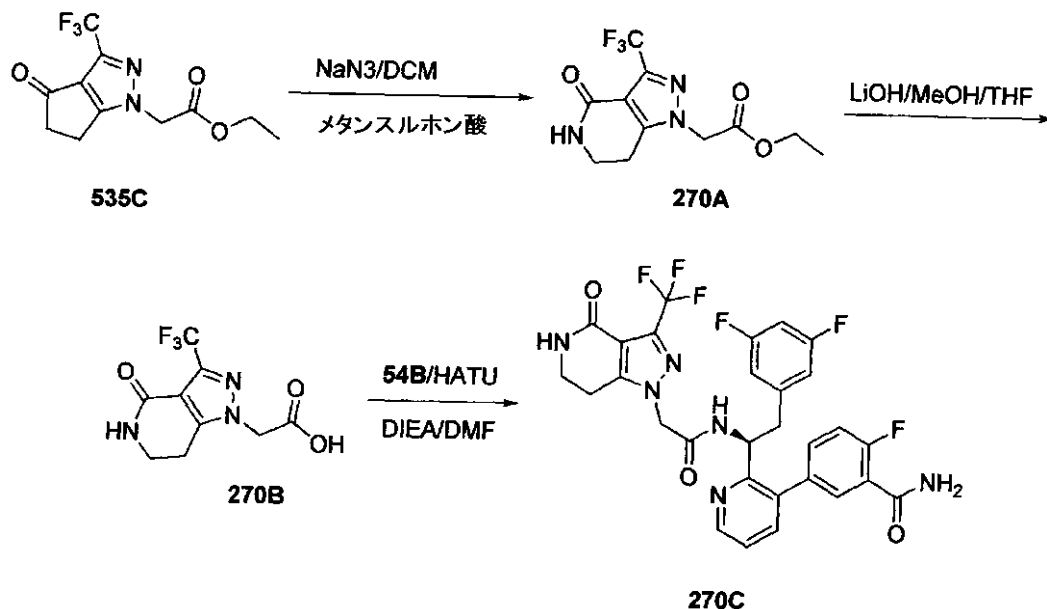
【化 4 0 3 A】

^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.79 – 8.70 (m, 1H), 7.89 – 7.68 (m, 2H), 7.63 – 7.33
 (m, 4H), 7.30 – 7.13 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.80 – 6.55 (m, 3H), 6.36 (d, 2H), 5.39 (dd, 1H),
 4.60 (s, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.19 – 2.99 (m, 2H). MS (m/z) 560 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 2 7 0)

【 1 3 2 7 】

【化404】



10

2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - イル) 酢酸エチル (270A) の合成:

535C (200 mg, 0.72 mmol) の、メタンスルホン酸 (0.86 mL) および DCM (1.2 mL) 中の混合物に、アジ化ナトリウム (65 mg, 1 mmol) を添加し、そしてこの混合物を一晩攪拌した。DCM (30 mL) で希釈し、そして NaHCO₃ (aq) で2回洗浄した。その有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をヘキサン中の EtOAc の勾配で溶出する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、40 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 292 [M + H]⁺。

20

【1328】

2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - イル) 酢酸 (270B) の合成:

化合物 270B を、実施例 74 の合成について提示された方法に従って、270A を 74B の代わりに用いて調製して、30 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 264 [M + H]⁺。

30

【1329】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (270C) の合成:

化合物 270C を、実施例 54 の合成について提示された方法に従って、54B および 2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して、42 mg の表題化合物を得た:

40

【1330】

【化404A】

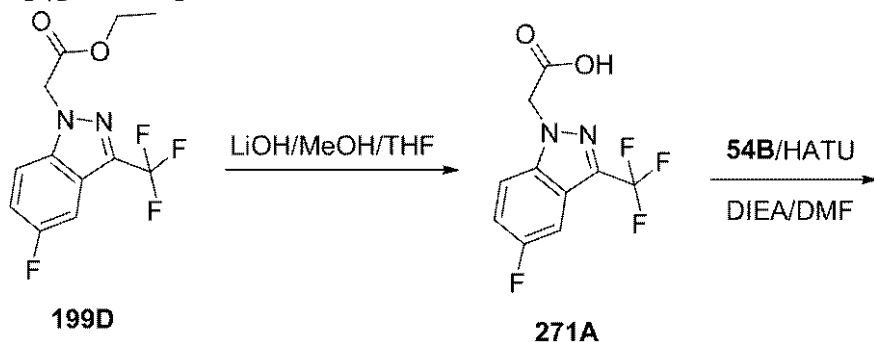
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.72 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.76 - 6.60 (m, 1H), 6.34 (d, 2H), 5.36 (t, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.96 - 2.77 (m, 2H). MS (m/z) 617 [M+H]⁺。

50

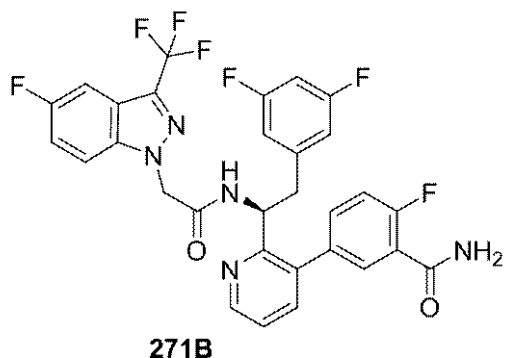
(実施例 271)

【1331】

【化405】



10



20

【1332】

2 - (5 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (271A) の合成 :

化合物 271A を、実施例 74 の合成について提示された方法に従って、199D を 74B の代わりに用いて調製して、52.6 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 263 $[M+H]^+$ 。

【1333】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (271B) の合成 :

化合物 271B を、実施例 54 の合成について提示された方法に従って、54B および 271A を利用して調製して、76 mg の表題化合物を得た :

【1334】

【化405A】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ

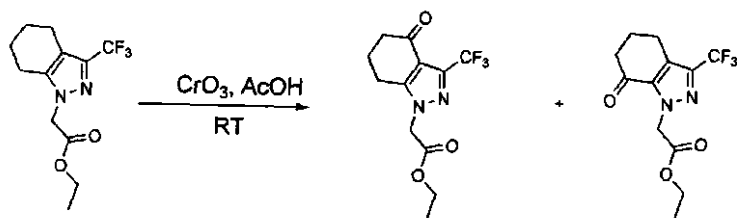
8.72 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 6.66 (ddd, 1H), 6.33 (t, 2H), 5.36 (t, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.08 (d, 2H). MS (m/z) 616 $[M+H]^+$.

40

(実施例 272)

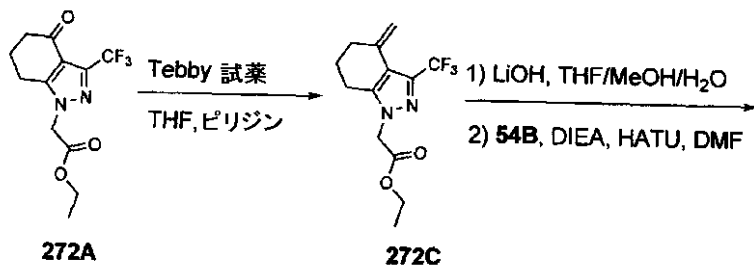
【1335】

【化 4 0 6】



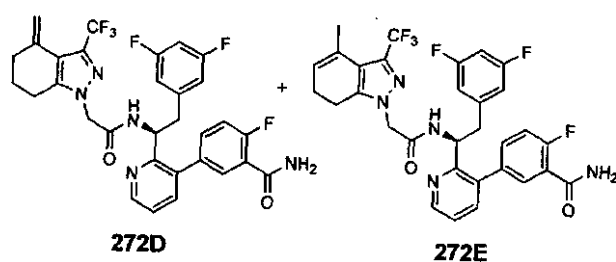
272A

272B



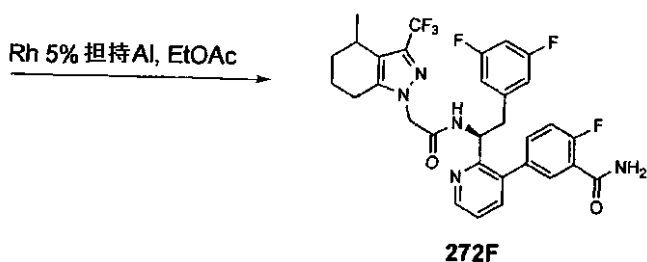
272A

272C



272D

272E



272F

10

20

30

40

50

2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (2 7 2 A) の合成 :

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (4 . 9 g , 1 7 . 7 m m o l) を 1 7 0 m L の酢酸に溶解させた。それに三酸化クロム (2 . 6 5 g , 2 6 . 5 m m o l) を添加し、そして得られた混合物を周囲温度で3日間攪拌した。それにさらなる三酸化クロム (8 8 5 m g , 8 . 8 5 m m o l) を添加し、そしてこの反応物を1日攪拌した。次いで、それを0 で2 - プロパノールでクエンチし、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その残渣を E t O A c と水との間で分配した。その有機層を分離し、半ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、そして濾過した。その濾液を濃縮し、そして E t O A c およびヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 . 7 8 g の 2 7 2 B および 1 . 9 4 g の表題化合物を得た。MS (m / z) 2 9 1 . 1 6 [M + H] ⁺。

【 1 3 3 6 】

2 - (4 - メチレン - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (2 7 2 C) の合成 :

2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1

H - インドゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (6 0 0 m g , 2 m m o l) を 2 0 m L の T H F および 4 m L の ピリジン に 溶解 させた。それに 0 で、 2 m L の T e b b e 試薬 (トルエン中 0 . 5 M , 3 m m o l) を ゆ っ く り と 添加 し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 3 時間 攪拌 した。さらなる T e b b e 試薬 (トルエン中 0 . 5 M , 3 m m o l) を 添加 し、そしてこの反応物を 3 日間 攪拌 した。それを 0 で N a H C O ₃ (飽和 水溶液) で クエンチ し、そしてセライトのパッドで濾過した。その濾液を E t O A c と 水 と の 間 で 分配 した。その有機層を分離し、半ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で 乾燥 させ、そして濾過した。その濾液を濃縮し、そして E t O A c および ヘキサン で 溶出 する シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 4 5 m g の 表題 化合物 を 得た。M S (m / z) 2 8 9 . 1 0 [M + H] ⁺。

10

【 1 3 3 7 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - メチレン - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 7 2 D) および (S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - メチレン - 3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - インドゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 7 2 E) の 合成 :

化合物 2 7 2 D と 化合物 2 7 2 E と の 混合物 を、実施例 6 0 の 合成 に 提示 された 方法 に 従って、化合物 5 4 B および 2 - (4 - メチレン - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドゾール - 1 - イル) 酢酸エチル を 利用 して 調製 して、表題 化合物 を 得た。M S (m / z) 6 1 4 . 2 2 [M + H] ⁺。

20

【 1 3 3 8 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - メチレン - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 7 2 F) の 合成 :

2 7 2 D と 2 7 2 E と の 混合物 (7 . 2 m g) を 1 0 m L の E t O A c に 溶解 させた。この系をアルゴンでパージし、次いで R h / A l (5 % , 5 m g) を 添加 した。この反応物を 1 気圧の H ₂ 下 周囲 温度 で 1 6 時間 攪拌 した。この反応が完了したら、それをセライトのパッドで濾過し、そして E t O A c で 洗浄 した。その濾液を集め、そして揮発性物質を減圧中で除去した。その残渣を、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % の T F A を 含む) で 溶出 する 逆相 H P L C により精製して、 3 . 4 m g の 表題 化合物 を 得た。M S (m / z) 6 1 6 . 1 9 [M + H] ⁺。

30

【 1 3 3 9 】

【 化 4 0 6 A 】

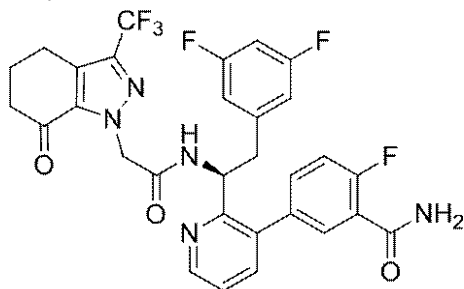
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.61 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.14 (m, 2H), 1.92 - 1.63 (m, 3H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

40

(実施例 2 7 3)

【 1 3 4 0 】

【化 4 0 7】

**273**

【 1 3 4 1】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (7 - オキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 7 3) の合成 :

化合物 2 7 3 を、実施例 6 0 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 4 B および化合物 2 7 2 B を利用して調製して (1 1 m g)、表題化合物を得た : M S (m / z) 6 1 6 . 4 3 [M + H] ⁺。

【 1 3 4 2】

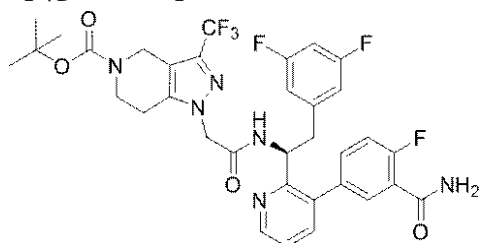
【化 4 0 7 A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.75 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 6.66 (tt, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.36 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 2H), 2.25 - 2.03 (m, 2H)。

(実施例 2 7 4)

【 1 3 4 3】

【化 4 0 8】

**274**

【 1 3 4 4】

(S) - 1 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2 7 4) の合成 :

化合物 2 7 4 を、実施例 5 6 の合成に提示された方法に従って、5 6 A および 3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチルを利用して調製して (7 m g)、表題化合物を得た。

【 1 3 4 5】

10

20

30

40

【化 4 0 8 A】

MS (m/z) 703.16 [M+H]⁺. ¹H NMR

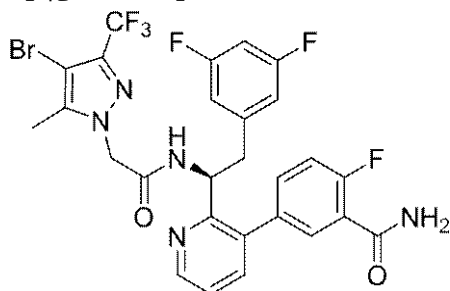
(400 MHz, cdcl₃) δ 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.42 (dd, J = 14.9, 7.7 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.85 (dd, J = 16.0, 8.2 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.8 Hz, 9H).

10

(実施例 2 7 5)

【 1 3 4 6 】

【 化 4 0 9 】



275

20

【 1 3 4 7 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - ブロモ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 7 5) の合成 :

化合物 2 7 5 を、実施例 5 6 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 6 A および 4 - ブロモ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを利用して調製して (6 m g)、表題化合物を得た。

【 1 3 4 8 】

【 化 4 0 9 A 】

MS (m/z) 641.32 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (dd, J

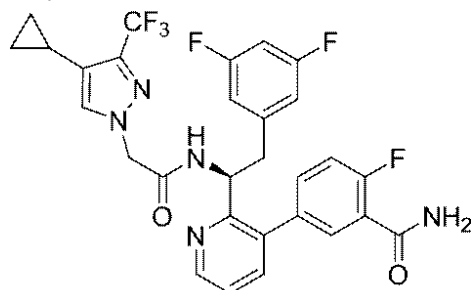
= 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.40 – 5.25 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.06 (qd, J = 13.3, 7.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H).

30

(実施例 2 7 6)

【 1 3 4 9 】

【 化 4 1 0 】



276

40

50

【 1 3 5 0 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 7 6) の合成 :

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 6 3 , 2 0 m g , 0 . 0 3 m m o l) 、 シクロプロパンボロン酸 (8 . 2 m g , 0 . 0 9 m m o l) およびリン酸三カリウム (2 5 m g , 0 . 1 2 m m o l) の混合物に、 1 m L のトルエンおよび 2 滴の水を添加した。この系をアルゴンでパージした後に、酢酸パラジウム (I I) (2 m g , 0 . 0 0 3 m m o l) およびトリシクロヘキシルホスフィン (2 m g , 0 . 0 0 6 m m o l) を添加し、そしてこの反応混合物を 1 2 0 °C まで 3 時間加熱した。その溶媒を除去し、そしてその残渣をアセトニトリル / 水 (0 . 1 % の T F A を含む) で溶出する逆相 H P L C により精製して、 6 . 5 m g の表題化合物を得た。

【 1 3 5 1 】

【 化 4 1 0 A 】

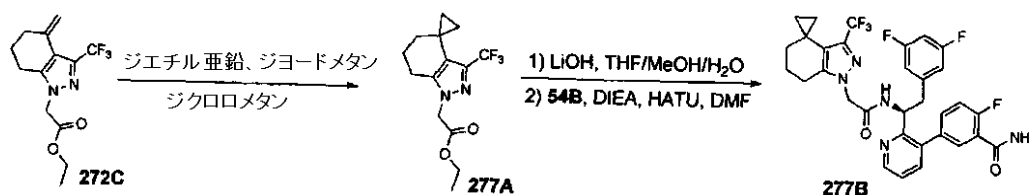
MS (m/z) 588.35 [M+H]⁺. ¹H NMR

(400 MHz, cd₃od) δ 8.68 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 4H), 7.22 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.04 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.01 – 0.76 (m, 2H), 0.62 – 0.45 (m, 2H).

(実施例 2 7 7)

【 1 3 5 2 】

【 化 4 1 1 】



2 - (3 ' - (トリフルオロメチル) - 6 ' , 7 ' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - インドゾール] - 1 ' (5 ' H) - イル) 酢酸エチル (2 7 7 A) の合成 :

ジクロロメタン (3 m L) をジエチル亜鉛 (1 . 0 M のヘキサン溶液 , 1 . 5 6 m L , 1 . 5 6 m m o l) に添加し、次いで T F A (4 8 μ L , 0 . 6 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 中の溶液をゆっくりと 0 °C で添加した。この反応混合物を 2 0 分間攪拌し、次いでジヨードメタン (1 2 5 μ L , 1 . 5 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を 2 0 分間攪拌し、次いで 2 - (4 - メチレン - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (2 7 2 , 4 5 m g , 0 . 1 5 m m o l) のジクロロメタン (1 . 5 m L) 中の溶液を添加し、そしてこの反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。ジクロロメタンおよび飽和塩化アンモニウム水溶液をこの反応混合物に添加し、そしてその有機層を分離し、そしてその水層をジクロロメタンによりさらに 1 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、 E t O A c およびヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 2 1 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 3 0 3 . 2 0 [M + H] ⁺ .

【 1 3 5 3 】

10

20

30

40

50

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3' - (トリフルオロメチル) - 6', 7' - ジヒドロスピロ[シクロプロパン - 1, 4' - インダゾール] - 1' (5' H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (277B) の合成:

化合物 277B を、実施例 60 の合成に提示された方法に従って、化合物 54B および 2 - (3' - (トリフルオロメチル) - 6', 7' - ジヒドロスピロ[シクロプロパン - 1, 4' - インダゾール] - 1' (5' H) - イル) 酢酸エチルを利用して調製して (27mg)、表題化合物を得た。MS (m/z) 628.5 [M+H]⁺。

【1354】

【化411A】

10

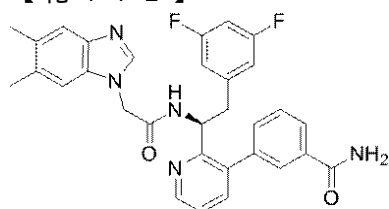
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 9.2, 7.3, 3.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.68 (tt, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.21 - 2.94 (m, 2H), 2.63 - 2.39 (m, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 2H), 1.64 - 1.42 (m, 2H), 1.08 - 0.87 (m, 2H), 0.63 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

(実施例 278)

20

【1355】

【化412】



278

【1356】

30

(S) - 3 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (278) の合成:

化合物 278 を、実施例 55 の合成に提示された方法に従って、化合物 55D および 2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して、次いで 3 - カルバモイルフェニルボロン酸と Suzuki カップリングさせて調製して (13mg)、表題化合物を得た。

【1357】

【化412A】

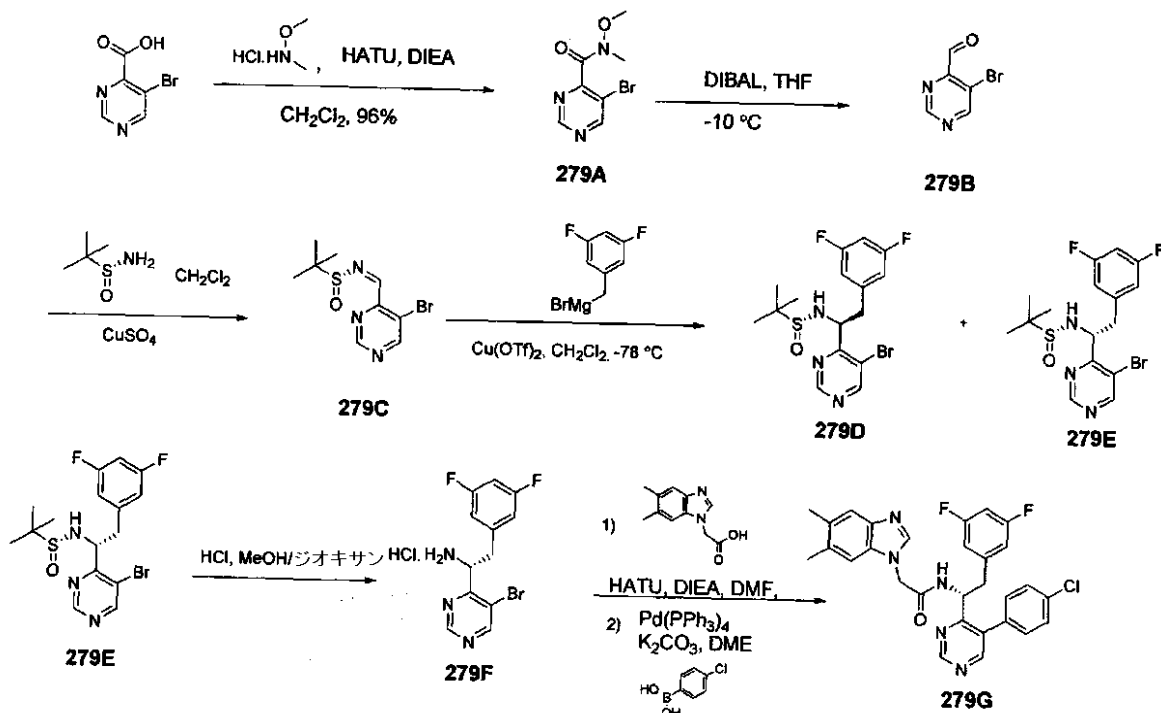
40

MS (m/z) 540.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.23 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 3H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.30 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.18 - 2.96 (m, 2H), 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

(実施例 279)

【1358】

【化 4 1 3】



10

20

5 - プロモ - N - メトキシ - N - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド (2 7 9 A) の合成 :

5 - プロモピリミジン - 4 - カルボン酸 (5 g , 2 4 . 6 m m o l) および N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 . 6 g , 3 6 . 9 m m o l) を 1 0 0 m L の CH_2Cl_2 に溶解させ、そしてそれに N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 1 m L , 1 2 3 m m o l) を添加した。この反応混合物を 0 まで冷却し、そしてそれに H A T U (1 1 . 2 g , 2 9 . 5 m m o l) を添加した。この反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。次いで、それを CH_2Cl_2 で希釈し、そして半ラインで洗浄した。その有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を E t O A c / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、5 . 8 4 g の表題化合物を得た。MS (m / z) : 2 4 8 . 1 [M + H] ⁺。

30

【 1 3 5 9 】

5 - プロモピリミジン - 4 - カルバルデヒド (2 7 9 B) の合成 :

5 - プロモ - N - メトキシ - N - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド (2 . 4 5 g , 1 0 m m o l) を 5 0 m L の THF に溶解させ、そして -10°C まで冷却した。D I B A L (トルエン中 1 . 0 M , 1 5 m L , および 1 5 m m o l) を、その内部温度を -10°C に維持するようにゆっくりと添加した。添加後、この反応を i P r O H および 1 N の H C l でクエンチした。この混合物を E t O A c とブラインとの間で分配した。その有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、1 . 1 9 g の表題化合物を得た。MS (m / z) : 1 8 7 . 2 [M + H] ⁺。

40

【 1 3 6 0 】

N - ((5 - プロモピリミジン - 4 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 7 9 C) の合成 :

化合物 2 7 9 C を、実施例 1 3 C の合成について提示された方法に従って、化合物 2 7 9 B を 3 - (4 - メトキシフェニル) ピコリンアルデヒドの代わりに用いて調製して、表題化合物を得た : MS (m / z) 2 9 2 . 0 [M + H] ⁺。

【 1 3 6 1 】

(R) - N - ((R) - 1 - (5 - プロモピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 7 9 E)

50

の合成：

(3,5-ジフルオロベンジル)マグネシウムブロミド(エーテル中0.25M, 20 mL, 5 mmol)を、N-(5-ブロモピリミジン-4-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(730 mg, 2.5 mmol)および銅(II)トリフレート(45 mg, 0.125 mmol)のCH₂Cl₂(15 mL)中の溶液に-78で滴下により添加した。添加後、塩化アンモニウム(aq, 10 mL)をこの反応物に添加し、そしてこの混合物を周囲温度まで温めた。それをEtOAc(2×30 mL)で抽出した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をフラッシュカラムにより精製して、136 mgの(R)-N-(S)-1-(5-ブロモピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(279 D)および355 mgの表題化合物を得た：MS(m/z)419.8[M+H]⁺。

【1362】

(R)-1-(5-ブロモピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩(279 F)の合成：

(R)-N-(R)-1-(5-ブロモピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(766 mg, 1.8 mmol)を5 mLのメタノールに溶解させ、そしてそれにHCl溶液(ジオキサン中4N, 1.8 mL)を添加した。周囲温度で10分間攪拌した後に、ジエチルエーテルを添加し、そしてこの混合物を1時間攪拌した。得られた沈殿物を減圧濾過により集め、次いで高真空下で乾燥させて、554 mgの表題化合物を得た：MS(m/z)316.2[M+H]⁺。

【1363】

(R)-N-(1-(5-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アセトアミド(279 G)の合成：

化合物279 Gを、実施例57の合成に提示された方法に従って、化合物279 Fおよび2-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)酢酸を利用して、次いで4-クロロフェニルボロン酸とSuzukiカップリングさせて調製して(11 mg)、表題化合物を得た。

【1364】

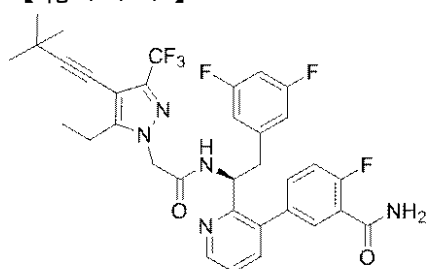
【化413A】

MS(m/z)532.3[M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, cd₃od) δ 9.23(d, J=15.1 Hz, 2H), 8.54(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.51-7.35(m, 3H), 7.18(d, J=8.1 Hz, 2H), 6.74(m, 1H), 6.38(d, J=6.8 Hz, 2H), 5.45(d, J=7.5 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 3.08(t, J=7.1 Hz, 2H), 2.45(s, 6H).

(実施例280)

【1365】

【化414】



280

【1366】

10

20

30

40

50

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (3 , 3 - ジメチルブタ - 1 - イニル) - 5 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (280) の合成 :

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - ブロモ - 5 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (58 , 40 mg , 0 . 06 mmol) を 2 mL の DMF および 0 . 4 mL の トリエチルアミン に溶解させた。この系を脱気し、そしてアルゴンでパージした。それにヨウ化銅 (I) (2 . 2 mg , 0 . 012 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (4 . 2 mg , 0 . 006 mmol) を添加した。この系を再度アルゴンでパージした。3 , 3 - ジメチルブタ - 1 - イン (37 μ L , 0 . 3 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 85 $^{\circ}$ C まで 16 時間加熱し、次いでさらなる 3 , 3 - ジメチルブタ - 1 - イン (74 μ L , 0 . 6 mmol) 、ヨウ化銅 (I) (2 . 2 mg , 0 . 012 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (4 . 2 mg , 0 . 006 mmol) を添加した。この混合物を 180 $^{\circ}$ C まで 16 時間加熱した。それを冷却し、そしてセライトのパッドで濾過し、そして EtOAc で洗浄した。その濾液を 5 % の LiCl 水溶液、水 (1 mL のアンモニアを含む 20 mL) およびブラインで洗浄した。その有機層を分離し、半ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濾過した。その濾液を濃縮し、そしてアセトニトリル / 水 (0 . 1 % の TFA を含む) で溶出する逆相 HPLC により精製して、6 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 657 . 10 [M + H] ⁺ 。

【 1367 】

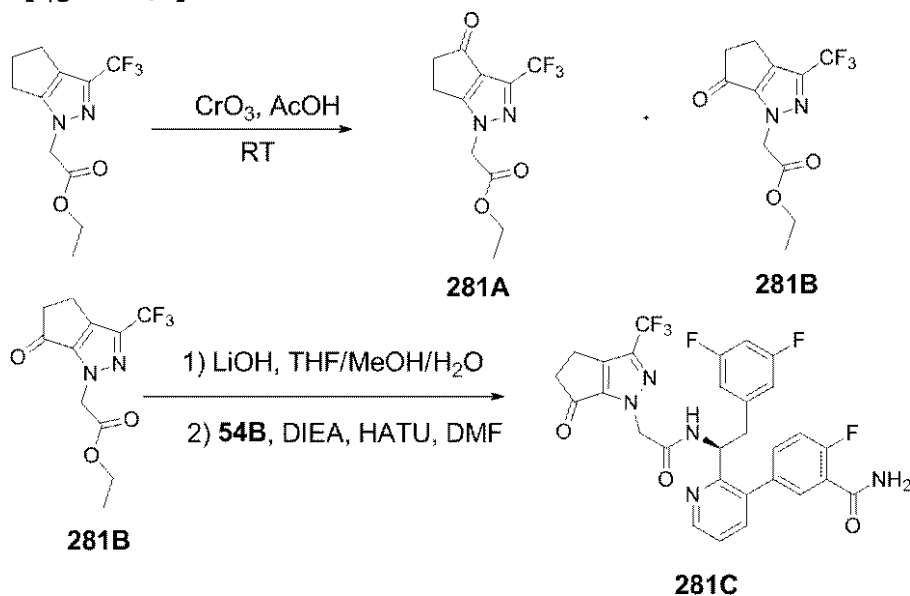
【 化 414A 】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

(実施例 281)

【 1368 】

【 化 415 】



10

20

30

40

50

【 1 3 6 9 】

2 - (6 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (2 8 1 B) の合成 :

化合物 2 8 1 B を、実施例 2 7 2 B の合成に提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチルを利用して調製して、表題化合物を得た ; MS (m / z) 2 7 7 . 0 6 [M + H] ⁺。

【 1 3 7 0 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 8 1 C) の合成 :

化合物 2 8 1 C を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 4 B および 2 - (6 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチルを利用して調製して (1 2 m g)、表題化合物を得た ; MS (m / z) 6 0 2 . 4 9 [M + H] ⁺。

【 1 3 7 1 】

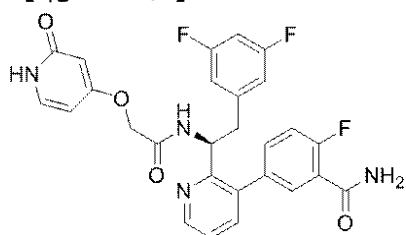
【 化 4 1 5 A 】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.73 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.73 - 6.57 (m, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 2H), 3.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 6.3, 3.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 2H).

(実施例 2 8 2)

【 1 3 7 2 】

【 化 4 1 6 】



282

【 1 3 7 3 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルオキシ) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 8 2) の合成 :

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (2 - クロロピリジン - 4 - イルオキシ) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 3 2 , 2 5 m g) を 1 m L の酢酸に溶解させ、そして 1 5 0 まで B i o t a g e (登録商標) 開始剤マイクロ波合成機中で 7 5 分間加熱した。それを冷却し、そしてその溶媒を除去した。その残渣を、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % の T F A を含む) で溶出する逆相 H P L C により精製して、5 m g の表題化合物を得た。

【 1 3 7 4 】

【化 4 1 6 A】

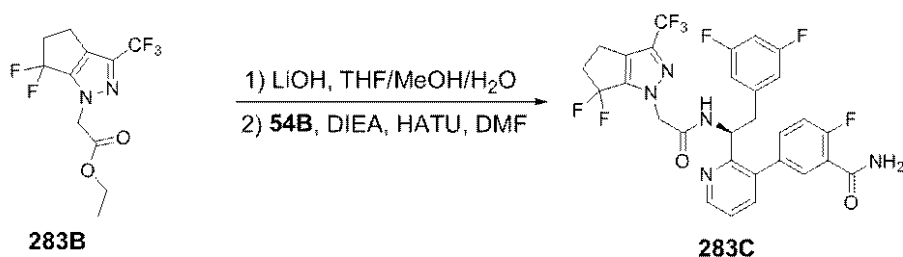
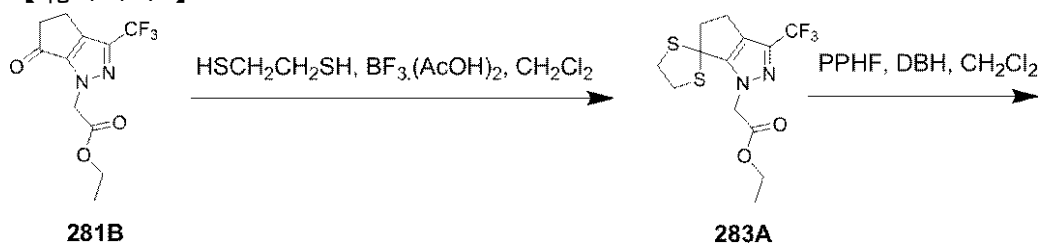
MS (m/z) 523.27 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 3H), 5.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.96 (t, *J* = 21.2 Hz, 2H).

(実施例 2 8 3)

10

【 1 3 7 5】

【化 4 1 7】



20

【 1 3 7 6】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - スピロ [シクロペンタ [c] ピラゾール - 6 , 2 ' - [1 , 3] ジチオラン] - 1 - イル) 酢酸エチル (2 8 3 A) の合成 :

30

2 - (6 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (2 8 1 B , 2 1 9 m g , 0 . 7 9 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中の溶液に、 1 , 2 - エタンジチオール (1 0 0 μ L , 1 . 2 m m o l) および B F ₃ · 2 A c O H (1 6 5 μ L , 1 . 2 m m o l) を N ₂ 下で添加した。この混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。この反応を飽和 N a H C O ₃ 水溶液で 0 でクエンチし ; 次いで E t O A c で抽出した。その有機層を分離し、 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、 E t O A c / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 2 5 3 m g の表題化合物を得た : M S (m / z) 3 5 3 . 1 7 [M + H] ⁺。

【 1 3 7 7】

40

2 - (6 , 6 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (2 8 3 B) の合成 :

テフロン (登録商標) 容器中に、 1 , 3 - ジブromo - 5 , 5 - ジメチルヒダントイン (1 1 4 m g , 0 . 4 m m o l) および C H ₂ C l ₂ (1 m L) を添加した。この混合物を N ₂ 下で攪拌し、そして - 7 8 まで冷却した。それに 1 m L のフッ化水素ピリジン (ピリジン約 3 0 % , フッ化水素約 7 0 %) を添加し、その後、 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - スピロ [シクロペンタ [c] ピラゾール - 6 , 2 ' - [1 , 3] ジチオラン] - 1 - イル) 酢酸エチル (1 4 1 m g , 0 . 4 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 中の溶液を添加した。この反応物を - 7 8 で 3 0 分間維持し、次いで - 3 0 まで温めた。この反応物を注意深く冷 (0) 飽和 N a H C O ₃ に注ぎ、次い

50

でpHが7未満であれば、さらなるNaHCO₃を添加した。次いで、それをCH₂Cl₂で抽出した。その有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、40mgの表題化合物を得た：MS (m/z) 298.97, [M+H]⁺。

【1378】

(S)-5-(2-(1-(2-(6,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(283C)の合成：

化合物283Cを、実施例54の合成に提示された方法に従って、化合物54Bおよび2-(6,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)酢酸エチルを利用して調製して(30mg)、表題化合物を得た；MS (m/z) 624.48 [M+H]⁺。

10

【1379】

【化417A】

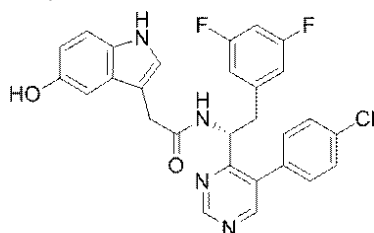
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.72 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.76–6.57 (m, 1H), 6.30 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.36 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.96 (d, J=16.8 Hz, 2H), 3.17–2.90 (m, 4H), 2.83 (dd, J=7.5, 4.4 Hz, 2H).

20

(実施例284)

【1380】

【化418】



284

30

【1381】

(R)-N-(1-(5-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(284)の合成：

化合物284を、実施例279Gの合成について提示された方法に従って、2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸を2-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)酢酸の代わりに用いて調製して(21mg)、表題化合物を得た：

40

【1382】

【化418A】

MS (m/z) 518.8 [M+H]⁺. ¹H

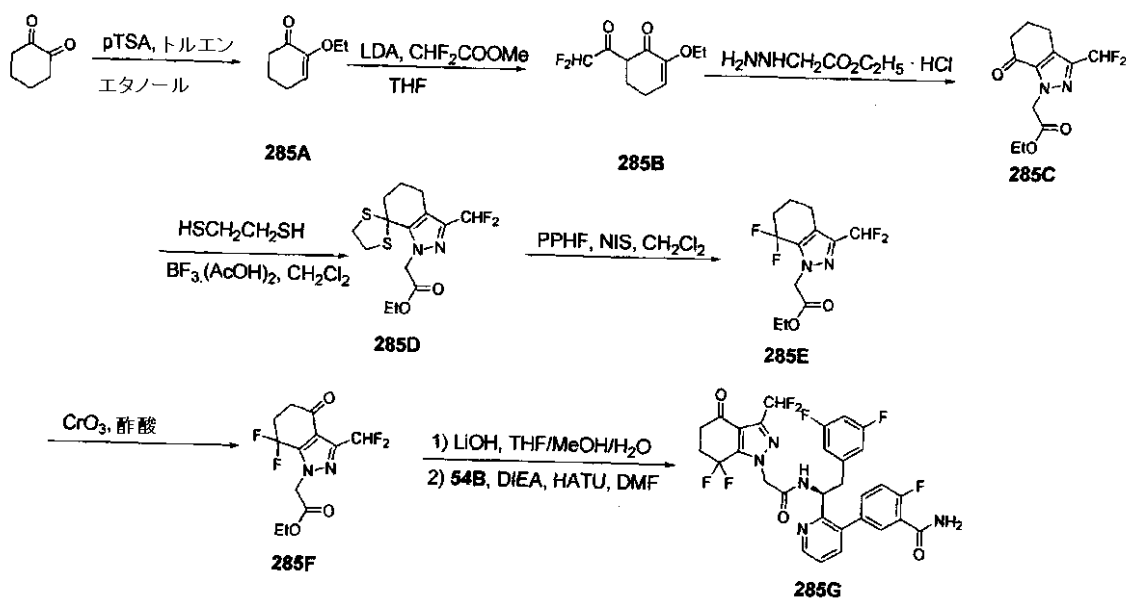
NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.15 (dd, J=17.6, 8.5 Hz, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=12.7, 5.8 Hz, 2H), 6.30 (d, J=6.5 Hz, 2H), 5.40 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.71–3.50 (m, 2H), 3.06–2.84 (m, 2H).

50

(実施例 285)

【1383】

【化419】



10

20

2 - エトキシシクロヘキサ - 2 - エノン (285A) の合成 :

5 グラムのシクロヘキサン - 1, 2 - ジオンを、100 mL のトルエンと 50 mL のエタノールとの混合物に溶解させた。それに 1 グラムの p - トルエンスルホン酸を添加し、そしてこの溶液を一日加熱還流し ; 次いで冷却し、そしてその溶媒を除去した。その残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、そして NaHCO_3 (飽和水溶液) および半ラインで洗浄した。その有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、 EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4.6 グラムの表題化合物を得た。MS (m/z) 141.08 [M+H]⁺。

【1384】

6 - (2, 2 - ジフルオロアセチル) - 2 - エトキシシクロヘキサ - 2 - エノン (285B) の合成 :

30

化合物 285B を、実施例 60B の合成に提示された方法に従って、2 - エトキシシクロヘキサ - 2 - エノンを利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 219.12 [M+H]⁺。

【1385】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (285C) の合成 :

化合物 285C を、実施例 60C の合成に提示された方法に従って、6 - (2, 2 - ジフルオロアセチル) - 2 - エトキシシクロヘキサ - 2 - エノンを利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 273.11 [M+H]⁺。

40

【1386】

2 - (3' - (ジフルオロメチル) - 5', 6' - ジヒドロスピロ[[1, 3]ジチオラン - 2, 7' - インダゾール] - 1' (4' H) - イル) 酢酸エチル (285D) の合成 :

化合物 285D を、実施例 283A の合成に提示された方法に従って、2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチルを利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 349.28 [M+H]⁺。

【1387】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7, 7 - ジフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒド

50

ロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (2 8 5 E) の合成 :

化合物 2 8 5 E を、実施例 2 8 3 B の合成に提示された方法に従って、2 - (3 ' - (ジフルオロメチル) - 5 ' , 6 ' - ジヒドロスピロ [[1 , 3] ジチオラン - 2 , 7 ' - インダゾール] - 1 ' (4 ' H) - イル) 酢酸エチルを利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m / z) 2 9 5 . 0 2 [M + H] ⁺。

【 1 3 8 8 】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (2 8 5 F) の合成 :

化合物 2 8 5 F を、実施例 2 7 2 A の合成に提示された方法に従って、2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 , 7 - ジフルオロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチルを利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m / z) 3 0 9 . 0 1 [M + H] ⁺。

10

【 1 3 8 9 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 8 5 G) の合成 :

化合物 2 8 5 G を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 4 B およびエチル 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して (6 m g)、表題化合物を得た ; MS (m / z) 6 3 4 . 4 3 [M + H] ⁺。

20

【 1 3 9 0 】

【 化 4 1 9 A 】

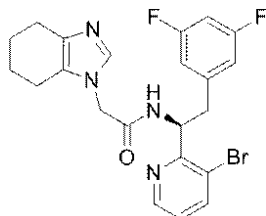
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.72 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 2.85 - 2.56 (m, 4H).

30

(実施例 2 8 6)

【 1 3 9 1 】

【 化 4 2 0 】



286

40

【 1 3 9 2 】

(S) - N - (1 - (3 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド (2 8 6) の合成 :

化合物 2 8 6 を、実施例 5 7 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 5 D および 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して (8 m g)、表題化合物を得た。

【 1 3 9 3 】

【化 4 2 0 A】

MS (m/z) 475.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $cdCl_3$)

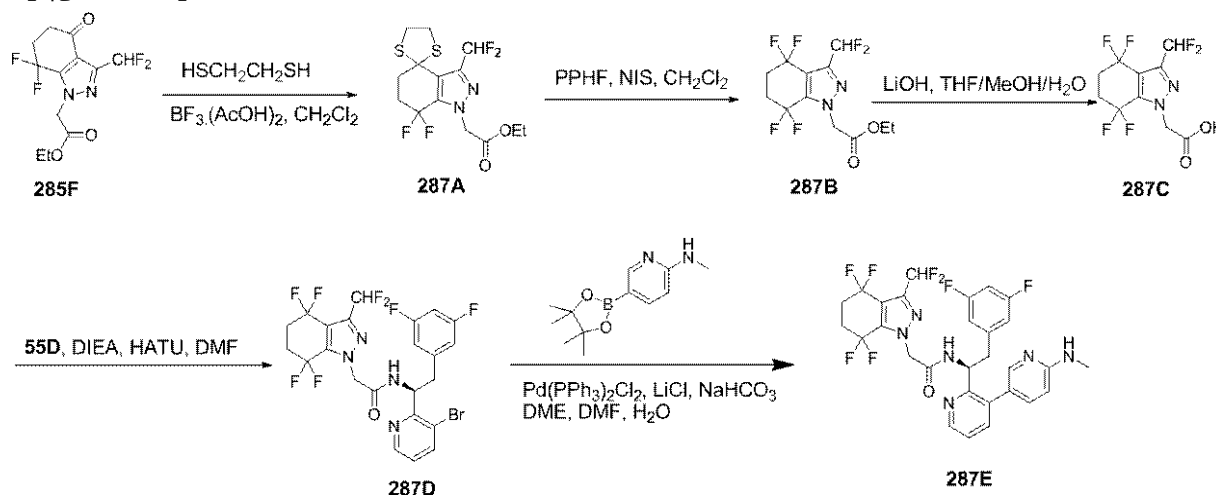
δ 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 – 6.54 (m, 3H), 5.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 22.5$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 13.5, 8.2$ Hz, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.84 (s, 4H).

(実施例 2 8 7)

【 1 3 9 4 】

10

【化 4 2 1】



20

【 1 3 9 5 】

2 - (3' - (ジフルオロメチル) - 7', 7' - ジフルオロ - 6', 7' - ジヒドロスピロ[[1, 3]ジチオラン - 2, 4' - インダゾール] - 1' (5' H) - イル) 酢酸エチル (287A) の合成:

化合物 287A を、実施例 283A の合成に提示された方法に従って、2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチルを利用して調製した。MS (m/z) 385.26 $[M+H]^+$ 。

30

【 1 3 9 6 】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4, 7, 7 - テトラフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (287B) の合成:

化合物 287B を、実施例 283B の合成に提示された方法に従って、2 - (3' - (ジフルオロメチル) - 7', 7' - ジフルオロ - 6', 7' - ジヒドロスピロ[[1, 3]ジチオラン - 2, 4' - インダゾール] - 1' (5' H) - イル) 酢酸エチルを利用して、2 mol 当量の N - ヨードスクシンイミドを 1, 3 - ジブromo - 5, 5 - ジメチルヒダントインの代わりに用いて調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 330.98 $[M+H]^+$ 。

40

【 1 3 9 7 】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4, 7, 7 - テトラフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (287C) の合成:

化合物 287C を、実施例 60G の合成に提示された方法に従って、2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4, 7, 7 - テトラフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチルを利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 303.08 $[M+H]^+$ 。

【 1 3 9 8 】

(S) - N - (1 - (3 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフ

50

エニル)エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4, 7, 7 - テトラフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル)アセトアミド(287D)の合成:

化合物287Dを、実施例55Eの合成に提示された方法に従って、化合物55Dおよび2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4, 7, 7 - テトラフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル)酢酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 597.88 [$M+H$]⁺。

【1399】

(S) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4, 7, 7 - テトラフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (6' - (メチルアミノ) - 3, 3' - ピピリジン - 2 - イル)エチル)アセトアミド(287E)の合成:

化合物287Eを、実施例61Dの合成に提示された方法に従って、N - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミンを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) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジンの代わりに用いて調製して(9mg)、表題化合物を得た。

【1400】

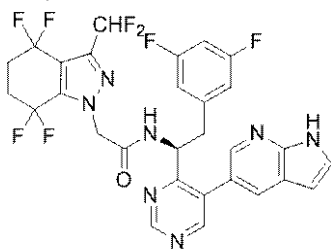
【化421A】

MS (m/z) 625.22 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.74 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.92 - 6.62 (m, 2H), 6.42 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 5.28 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.13 - 4.96 (m, 2H), 3.13 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.50 (d, $J=12.1$ Hz, 4H).

(実施例288)

【1401】

【化422】



288

【1402】

(S) - N - (1 - (5 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4, 7, 7 - テトラフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル)アセトアミド(288)の合成:

化合物288を、実施例13の合成において提示された方法に従って、化合物172Cおよび2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4, 7, 7 - テトラフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル)酢酸を利用して調製して(35mg)、表題化合物を得た。MS (m/z) 636.29 [$M+H$]⁺。

【1403】

【化 4 2 2 A】

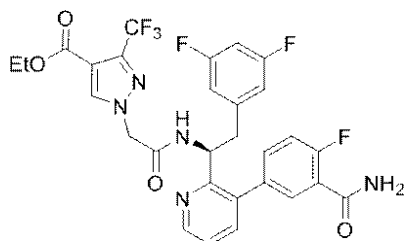
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 9.28 (s, 1H), 9.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.99 – 6.57 (m, 3H), 6.35 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.47 – 5.25 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.12 (t, $J=10.7$ Hz, 2H), 2.65 – 2.34 (m, 4H).

(実施例 2 8 9)

【 1 4 0 4 】

10

【化 4 2 3】

**289**

【 1 4 0 5 】

20

(S) - 1 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (289) の合成:

化合物 289 を、実施例 56B の合成に提示された方法に従って、化合物 56A および 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを利用して調製して (10 mg)、表題化合物を得た。MS (m/z) 620.21 [$M+H$] $^+$ 。

【 1 4 0 6 】

【化 4 2 3 A】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.68

30

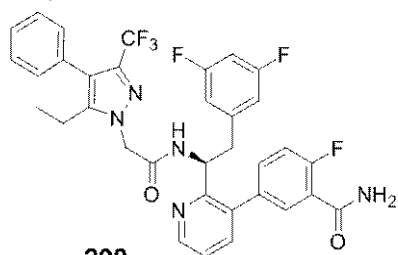
(dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (dd, $J=10.8, 8.5$ Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.29 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.33 (dd, $J=8.6, 6.5$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.06 (qd, $J=12.9, 7.6$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

(実施例 2 9 0)

【 1 4 0 7 】

40

【化 4 2 4】

**290**

【 1 4 0 8 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - エチル

50

- 4 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (290) の合成 :

化合物 290 を、実施例 276 の合成に提示された方法に従って、(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - プロモ - 5 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (58) およびフェニルボロン酸を、(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミドおよびシクロプロパンボロン酸の代わりに用いて調製して (4 mg)、表題化合物を得た。

10

【1409】

【化424A】

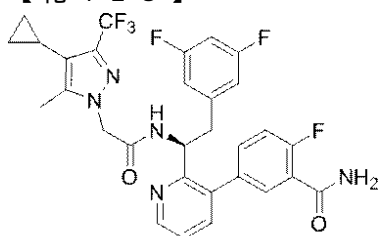
MS (m/z) 652.43 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 6H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 6.67 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (dt, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

(実施例 291)

20

【1410】

【化425】



291

30

【1411】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - シクロプロピル - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (291) の合成 :

化合物 291 を、実施例 276 の合成について提示された方法に従って、(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - プロモ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (275) を (S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミドの代わりに用いて調製して (25 mg)、表題化合物を得た : MS (m/z) 602.32 [M+H]⁺。

40

【1412】

【化 4 2 5 A】

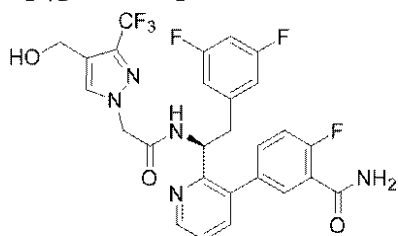
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (dd, $J=10.7, 8.5$ Hz, 1H), 6.79 – 6.60 (m, 1H), 6.33 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.36 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.05 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 0.93 – 0.73 (m, 2H), 0.51 (q, $J=5.7$ Hz, 2H).

(実施例 2 9 2)

【 1 4 1 3 】

10

【化 4 2 6】



292

【 1 4 1 4 】

20

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 9 2) :

化合物 2 9 2 を、実施例 3 3 3 の合成について提示された方法に従って調製して (1 0 m g)、表題化合物を副生成物として得た。

【 1 4 1 5 】

【化 4 2 6 A】

MS (m/z) 578.20 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $^1\text{H NMR}$

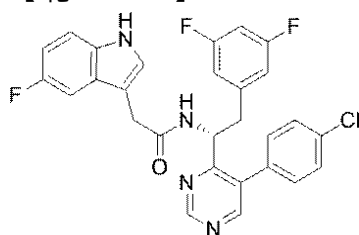
(400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (dd, $J=10.7, 8.5$ Hz, 1H), 6.73 – 6.55 (m, 1H), 6.30 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.35 (dd, $J=13.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.15 – 2.94 (m, 2H).

30

(実施例 2 9 3)

【 1 4 1 6 】

【化 4 2 7】



293

【 1 4 1 7 】

40

(R) - N - (1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (2 9 3) の合成 :

化合物 2 9 3 を、実施例 2 7 9 G の合成について提示された方法に従って、2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を 2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ

50

[d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して (2 4 m g)、表題化合物を得た：

【 1 4 1 8 】

【 化 4 2 7 A 】

MS (*m/z*) 521.2 [M+H]⁺. ¹H

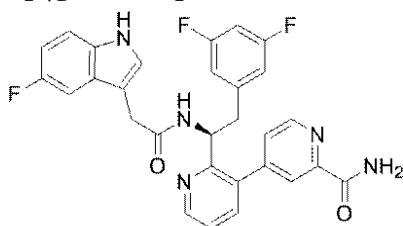
NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 5.52 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 2H), 2.83 - 2.65 (m, 2H).

10

(実施例 2 9 4)

【 1 4 1 9 】

【 化 4 2 8 】



294

20

【 1 4 2 0 】

(S) - 2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) - 3 , 4 ' - ビピリジン - 2 ' - カルボキサミド (2 9 4) の合成：

(S) - N - (1 - (2 ' - シアノ - 3 , 4 ' - ビピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (3 7 7 , 1 0 m g) を 1 m L の T H F に溶解させ、そして氷水浴で 0 まで冷却した。それに 0 . 0 5 m L の K O H 溶液 (H ₂ O 中 5 0 %) および 0 . 1 m L の 過酸化水素溶液 [水中 3 0 % (w / w)] を添加した。この反応物を周囲温度まで温め、そして 1 6 時間攪拌し、次いで濃縮した。その残渣を、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % の T F A を含む) で溶出する逆相 H P L C により精製して、 5 . 9 m g の表題化合物を得た。

30

【 1 4 2 1 】

【 化 4 2 8 A 】

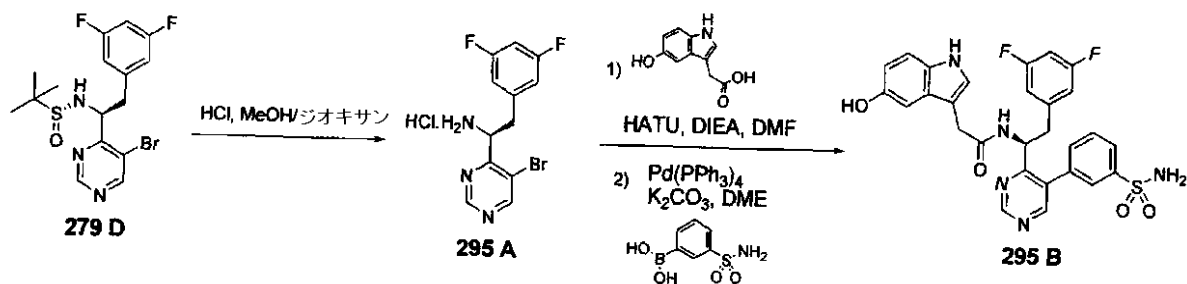
MS (*m/z*) 529.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92 - 6.75 (m, 2H), 6.51 (m, 2H), 6.03 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J* = 15.9, 7.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.49 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H).

40

(実施例 2 9 5)

【 1 4 2 2 】

【化 4 2 9】



10

(S) - 1 - (5 - プロモピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エタンアミン塩酸塩 (295 A) の合成:

化合物 295 A を、実施例 279 F の合成について提示された方法に従って、化合物 279 D を化合物 279 E の代わりに用いて調製して、表題化合物を得た: MS (m/z) 316.2 [M + H]⁺。

【1423】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (5 - (3 - スルファモイルフェニル)ピリミジン - 4 - イル)エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル)アセトアミド (295 B) の合成:

化合物 295 B を、実施例 57 の合成に提示された方法に従って、化合物 295 A および 2 - (5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル)酢酸を利用して、次いで 3 - スルファモイルフェニルボロン酸と Suzuki カップリングさせて調製して (19 mg)、表題化合物を得た。MS (m/z) 564.2 [M + H]⁺。

20

【1424】

【化 4 2 9 A】

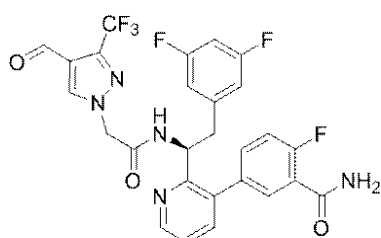
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.05 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.40 (m, 2H), 2.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

30

(実施例 296)

【1425】

【化 4 3 0】



296

40

【1426】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - ホルミル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (296) の合成:

化合物 296 を、実施例 56 B の合成に提示された方法に従って、化合物 56 A および 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒドを利用して調製し

50

て (4 m g)、表題化合物を得た。

【 1 4 2 7 】

【 化 4 3 0 A 】

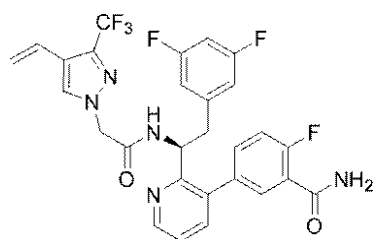
MS (*m/z*) 620.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 9.97 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.93 (s, 2H).

10

(実施例 2 9 7)

【 1 4 2 8 】

【 化 4 3 1 】



297

20

【 1 4 2 9 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 - ビニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (2 9 7) の合成 :

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 4 1 , 4 0 m g) を 1 0 m L の E t O A c に溶解させた。この系をアルゴンでパージし、次いで 3 0 m g の L i n d l a r 触媒を添加した。この反応物を 1 気圧の H₂ 下周囲温度で 2 0 時間攪拌した。この反応が完了したら、それをセライトのパッドで濾過し、そして E t O A c で洗浄した。その濾液を集め、そして揮発性物質を減圧中で除去した。その残渣を、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % の T F A を含む) で溶出する逆相 H P L C により精製して、 1 5 m g の表題化合物を得た。

30

【 1 4 3 0 】

【 化 4 3 1 A 】

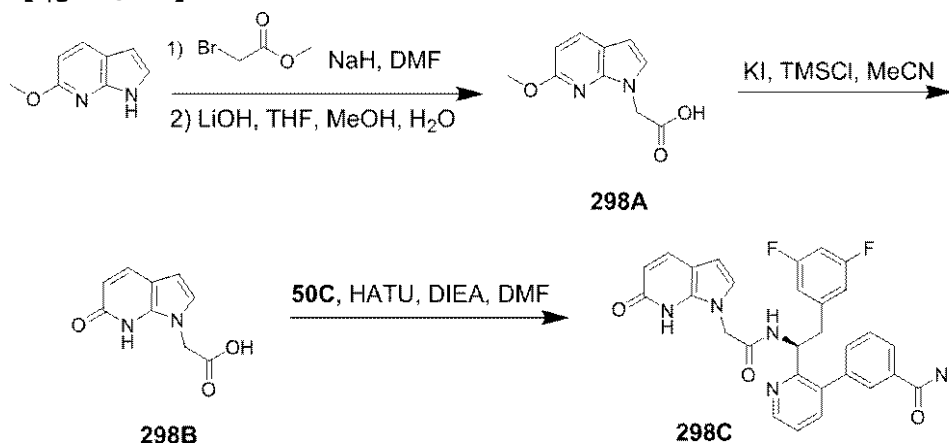
MS (*m/z*) 574.40 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.60 – 6.48 (m, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.58 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

40

(実施例 2 9 8)

【 1 4 3 1 】

【化 4 3 2】



10

【1 4 3 2】

2-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸(298A)の合成:

6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(250 mg, 1.69 mmol)を2 mLのDMFに溶解させ、そして0℃まで冷却した。それにNaH(油分散物中60%, 68 mg, 1.69 mmol)を少しずつ添加した。この混合物を周囲温度で20分間攪拌し、2-ブromo酢酸メチル(192 μL, 2 mmol)の0.5 mLのDMF中の溶液を滴下により添加した。それを2時間攪拌し、そして飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。この混合物をEtOAcと水との間で分配した。その有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製2-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸メチルを得、これを5 mLのTHF/MeOH/H₂O(3/2/1)に溶解させ、そしてこれにLiOH·H₂O(355 mg, 8.45 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で20分間攪拌し、そして濃縮して小さい体積にした。それを濾過し、そしてアセトニトリル/水(0.1%のTFAを含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、186 mgの表題化合物を得た。MS(m/z) 205.1 [M-H]⁻。

20

【1 4 3 3】

2-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸(298B)の合成:

2-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸(100 mg, 0.48 mmol)を5 mLのアセトニトリルに溶解させた。それにKI(161 mg, 0.96 mmol)およびTMSCl(122 μL, 0.96 mmol)を添加した。この反応混合物を80℃まで4時間加熱し、そして周囲温度まで冷却した。それを濾過し、そしてアセトニトリル/水(0.1%のTFAを含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、30 mgの表題化合物を得た。MS(m/z) 193.3 [M+H]⁺。

30

【1 4 3 4】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(298C)の合成:

化合物298Cを、実施例50Dの合成に提示された方法に従って、化合物50Cおよび2-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸を利用して調製して(6 mg)、表題化合物を得た。

40

【1 4 3 5】

【化 4 3 2 A】

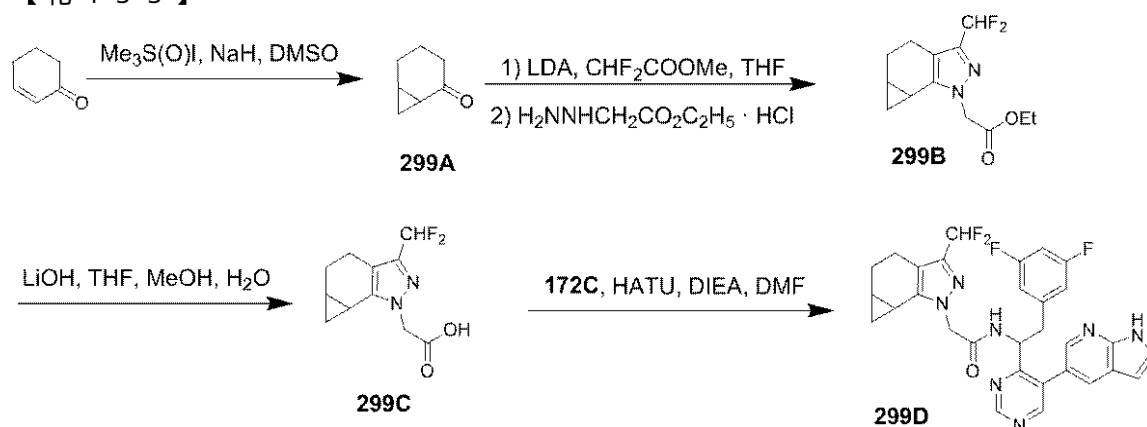
MS (m/z) 528.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.69 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=10.2, 5.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.42 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.10 – 2.96 (m, 2H).

10

(実施例 2 9 9)

【 1 4 3 6 】

【 化 4 3 3 】



20

【 1 4 3 7 】

ビスクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オン(299A)の合成:

化合物299Aを、Tetrahedron, Vol. 51, No. 43, p. 11757, 1995に提示される方法に従って調製した。

1H NMR (400 MHz, $cdcl_3$) 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.05 – 1.79 (m, 4H), 1.72 – 1.47 (m, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.08 – 0.92 (m, 1H)。

30

【 1 4 3 8 】

2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5a,6,6a-テトラヒドロシクロプロパ[g]インダゾール-1(4H)-イル)酢酸エチル(299B)の合成:

化合物299Bを、実施例60Cの合成に提示された方法に従って、ビスクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オンを利用して調製して、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。MS (m/z) 271.17 $[M+H]^+$ 。

【 1 4 3 9 】

2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5a,6,6a-テトラヒドロシクロプロパ[g]インダゾール-1(4H)-イル)酢酸(299C)の合成:

2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5a,6,6a-テトラヒドロシクロプロパ[g]インダゾール-1(4H)-イル)酢酸エチル(27mg, 0.1mmol)を2mLのTHF/MeOH/H₂O(3/2/1)に溶解させ、そしてそれにLiOH·H₂O(13mg, 0.3mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で10分間攪拌し、そして0℃まで冷却した。それを1NのHClで酸性化し、そしてEtOAcで抽出した。その有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、表題化合物を得た。MS (m/z) 243.12 $[M+H]^+$ 。

40

【 1 4 4 0 】

N-(1-(5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-4

50

-イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 5a, 6, 6a - テトラヒドロシクロプロパ [g] インダゾール - 1 (4H) - イル) アセトアミド (299D) の合成:

化合物 299D を、実施例 13 の合成において提示された方法に従って、化合物 172C および 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 5a, 6, 6a - テトラヒドロシクロプロパ [g] インダゾール - 1 (4H) - イル) 酢酸を利用して調製して (30mg)、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

【1441】

【化433A】

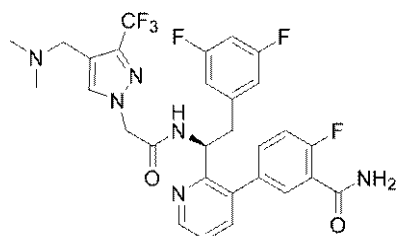
MS (*m/z*) 576.38 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 6.60 – 6.41 (m, 2H), 6.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.48 (td, *J* = 7.5, 3.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.12 – 2.94 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 15.7, 5.7 Hz, 1H), 2.11 (ddt, *J* = 41.1, 27.6, 14.0 Hz, 2H), 1.88 – 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.94 (dtd, *J* = 13.2, 8.2, 4.9 Hz, 1H), 0.65 (m, 1H).

10

(実施例 300)

【1442】

【化434】



300

20

【1443】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (300) の合成:

化合物 300 を、実施例 333 の合成について提示された方法に従って、ジメチルアミン塩酸塩をメチルアミン塩酸塩の代わりに用いて調製して (8mg)、表題化合物を得た: MS (*m/z*) 605.29 [M+H]⁺.

【1444】

【化434A】

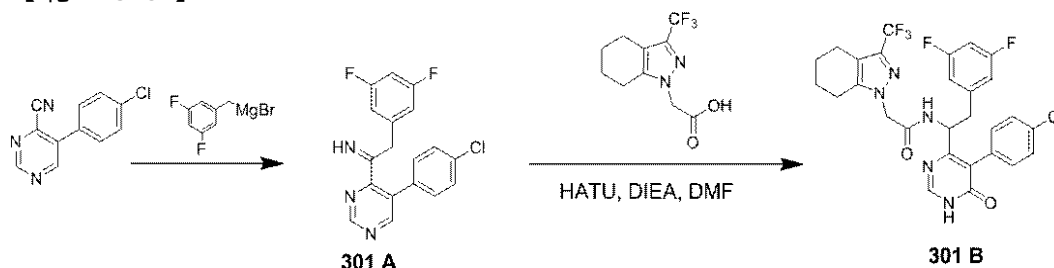
MS (*m/z*) 605.29 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.14 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.41 – 5.26 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.09 (qd, *J* = 13.0, 7.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 6H).

40

(実施例 301)

【1445】

【化 4 3 5】



【 1 4 4 6 】

1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオ
ロフェニル) エタンイミン (3 0 1 A) の合成 : 10

5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボニトリル (2 1 5 m g , 1 m m o
l) をトルエンに溶解させ、そして 0 まで冷却した。それに (3 , 5 - ジフルオロベン
ジル) マグネシウムプロミド (エーテル中 0 . 2 5 M , 4 . 8 m l , 1 . 2 m m o l) を
滴下により添加した。3 0 分間攪拌した後に、この反応物を周囲温度まで温め、そして 1
時間攪拌した。それを再度 0 まで冷却し、そして 3 m L の 2 - ブタノールを添加し、そ
の後、NaBH₄ (7 6 m g , 2 m m o l) を添加し、そしてこの反応物を周囲温度で 1
6 時間攪拌した。この反応を水で 0 でクエンチし、そして EtOAc で抽出した。その
有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、EtO
Ac / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 0 0 m g の
表題化合物を得た。MS (m / z) 3 4 4 . 2 [M + H] ⁺。 20

【 1 4 4 7 】

(S) - N - (1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ
リミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ト
リフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル)
アセトアミド (3 0 1 B) の合成 :

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾ
ール - 1 - イル) 酢酸 (2 5 m g , 0 . 1 m m o l) および 1 - (5 - (4 - クロロフェ
ニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エタンイミン (3
5 m g , 0 . 1 m m o l) を 1 m L の DMF に溶解させ、そして 0 まで冷却した。それ
に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 2 μ L , 0 . 3 m m o l) を添加し、その後
、HATU (4 6 m g , 0 . 1 2 m m o l) を添加した。この反応物を 0 で 2 0 分間攪
拌し、次いで、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % の TFA を含む) で溶出する逆相 H P L C
により精製した。その画分を合わせ、そして 6 0 で 2 0 分間まで加熱した。室温まで冷
却した後に、それをアセトニトリル / 水 (0 . 1 % の TFA を含む) で溶出する逆相 H P
L C により再度精製して、5 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 5 9 2 . 1 [M +
H] ⁺。 30

【 1 4 4 8 】

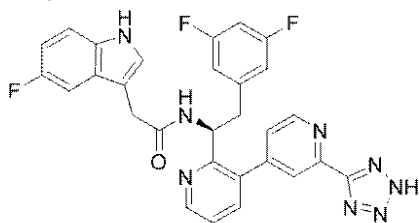
【化 4 3 5 A】

¹H NMR (400 MHz, cdCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 3H), 7.11
(t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.68 (q, J =
16.8 Hz, 2H), 2.79 – 2.50 (m, 4H), 2.47 – 2.23 (m, 2H), 1.97 – 1.70 (m, 4H). 40

(実施例 3 0 2)

【 1 4 4 9 】

【化 4 3 6】



302

【 1 4 5 0】

(S) - N - (1 - (2 ' - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 , 4 ' - ビピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (3 0 2) の合成 :

(S) - N - (1 - (2 ' - シアノ - 3 , 4 ' - ビピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (3 7 7 , 8 m g , 0 . 0 1 6 m m o l) を 1 m L の イソプロパノール および 1 m L の 水 に 溶解させた。それに臭化亜鉛 (3 . 5 m g , 0 . 0 1 6 m m o l) およびアジ化ナトリウム (3 m g , 0 . 0 4 8 m m o l) を添加した。この反応混合物を 1 0 0 まで 1 6 時間加熱した。それを冷却し、そして濾過した。その残渣を、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % の T F A を含む) で溶出する逆相 H P L C により 2 回精製して、 3 . 5 m g の表題化合物を得た。

【 1 4 5 1】

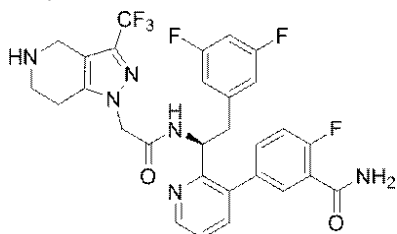
【化 4 3 6 A】

MS (m/z) 555.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.61 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 7.19 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 1H), 6.43 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.94 (d, J=7.6 Hz, 2H).

(実施例 3 0 3)

【 1 4 5 2】

【化 4 3 7】



303

【 1 4 5 3】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 0 3) の合成 :

(S) - 1 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2 7 4 , 2 6 9 m g , 0 . 3 8 m

10

20

30

40

50

mol) を 3 mL の 1, 4 - ジオキサソに溶解させ、そしてそれに 1 mL の HCl 溶液 (1, 4 - ジオキサソ中 4 N) を添加した。この混合物を周囲温度で 1 日攪拌した。それにジエチルエーテルを添加し、そして得られた沈殿物を減圧濾過により集め、そしてさらに高真空乾燥させて、210 mg の表題化合物を得た。

【1454】

【化437A】

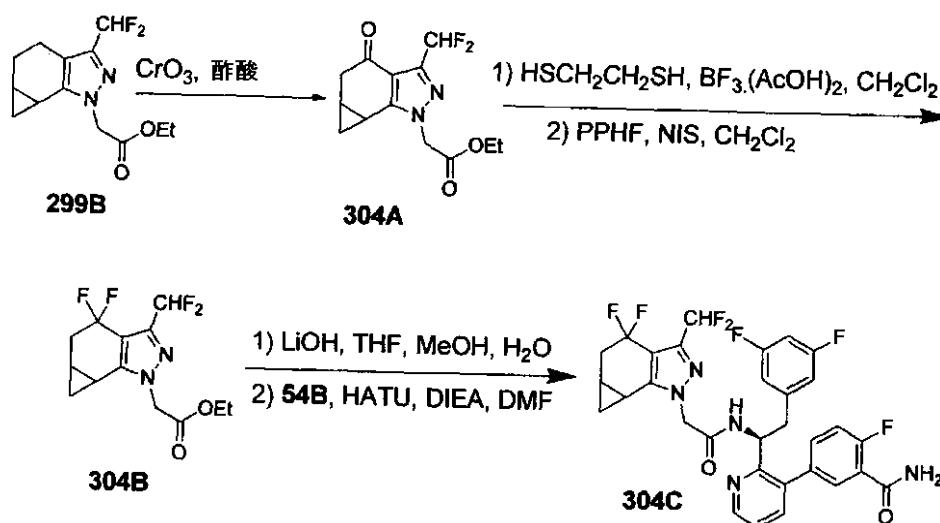
MS (m/z) 603.30 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.82 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 6.73 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.41 (dd, J = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 5.11 – 4.94 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 3.02 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

10

(実施例304)

【1455】

【化438】



20

30

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 - オキソ - 5, 5 a, 6, 6 a - テトラヒドロシクロプロパ [g] インダゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (304 A) の合成 :

化合物 304 A を、実施例 272 A の合成に提示された方法に従って、化合物 299 B を 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチルの代わりに用いて調製して、表題化合物を得た ; MS (m/z) 303.16 [M+H]⁺。

40

【1456】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4 - ジフルオロ - 5, 5 a, 6, 6 a - テトラヒドロシクロプロパ [g] インダゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (304 B) の合成 :

化合物 304 B を、実施例 285 E の合成に提示された方法に従って、化合物 304 A を化合物 285 C の代わりに用いて調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 307.19 [M+H]⁺。

【1457】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 4 - ジフルオロ

50

- 5, 5a, 6, 6a - テトラヒドロシクロプロパ [g] インダゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (304C) の合成 :

化合物 304C を、実施例 54 の合成に提示された方法に従って、化合物 54B および 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 5a, 6, 6a - テトラヒドロシクロプロパ [g] インダゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸を利用して調製して、6 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 632 . 09 [M + H] ⁺。

【 1458 】

【 化 438A 】

10

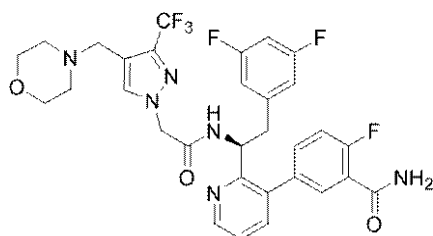
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.45 (m, 2H), 6.34 (dd, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 2H), 5.36 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 – 4.91 (m, 2H), 3.17 – 2.92 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.39 – 2.17 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.17 (dd, *J* = 14.2, 5.7 Hz, 1H), 0.46 (m, 1H).

(実施例 305)

【 1459 】

【 化 439 】

20



305

【 1460 】

30

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (モルホリノメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (305) の合成 :

化合物 305 を、実施例 333 の合成について提示された方法に従って、モルホリンをメチルアミン塩酸塩の代わりに用いて調製して、7 mg の表題化合物を得た :

【 1461 】

【 化 439A 】

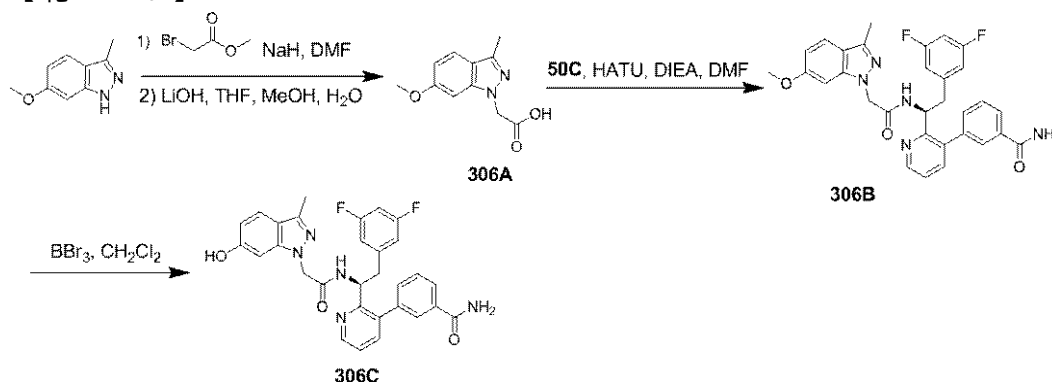
40

MS (m / z) 647.27 [M + H] ⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.10 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.38 – 5.28 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.04 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.09 (m, 4H).

(実施例 306)

【 1462 】

【化 4 4 0】



10

【 1 4 6 3】

2 - (6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (3 0 6 A) の合成 :

化合物 3 0 6 A を、実施例 2 9 8 A の合成について提示された方法に従って、6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インダゾールを 6 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンの代わりに用いて調製して、表題化合物を得た : MS (m / z) 2 2 1 . 3 [M + H] ⁺ .

【 1 4 6 4】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (3 0 6 B) の合成 :

化合物 3 0 6 B を、実施例 5 0 D の合成に提示された方法に従って、化合物 5 0 C および 2 - (6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m / z) 5 5 6 . 2 [M + H] ⁺ .

20

【 1 4 6 5】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (3 0 6 C) の合成 :

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (2 1 m g , 0 . 0 3 8 m m o l) を 1 m L の C H ₂ C l ₂ に溶解させ、そしてドライアイス - アセトン浴で - 7 8 まで冷却した。それに B B r ₃ (C H ₂ C l ₂ 中 1 M) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 6 時間攪拌した。それを N a H C O ₃ (飽和水溶液) でクエンチし、そして E t O A c で抽出した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % の T F A を含む) で溶出する逆相 H P L C により精製して、9 . 3 m g の表題化合物を得た。

30

【 1 4 6 6】

【化 4 4 0 A】

40

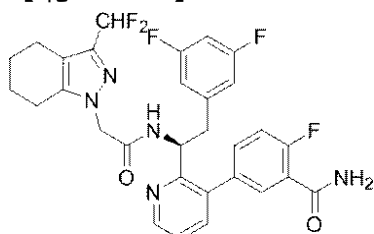
MS (m / z) 542.0 [M + H] ⁺ . ¹H NMR (400 MHz, c d ₃ o d) δ 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

(実施例 3 0 7)

【 1 4 6 7】

50

【化 4 4 1】



307

【 1 4 6 8 】

10

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 0 7) の合成 :

化合物 3 0 7 を、実施例 5 6 B の合成に提示された方法に従って、化合物 5 6 A および 3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾールを利用して調製して、6 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 5 8 4 . 3 6 [M + H] ⁺。

【 1 4 6 9 】

【化 4 4 1 A】

20

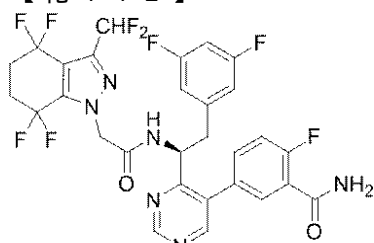
¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 9.59 – 9.33 (m, 3H), 8.79 (dd, J = 5.5, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 6.99 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.67 – 6.53 (m, 1H), 6.19 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.47 (dd, J = 16.1, 7.2 Hz, 1H), 4.84 – 4.57 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 13.6, 9.1 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.75 (dd, J = 30.7, 5.7 Hz, 4H).

(実施例 3 0 8)

【 1 4 7 0 】

30

【化 4 4 2】



308

【 1 4 7 1 】

40

(S) - 5 - (4 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 4 , 7 , 7 - テトラフルオロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 5 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 0 8) の合成 :

化合物 3 0 8 を、実施例 5 4 G の合成に提示された方法に従って、化合物 1 3 6 C および 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 4 , 7 , 7 - テトラフルオロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して、11 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 6 3 6 . 2 9 [M + H] ⁺。

【 1 4 7 2 】

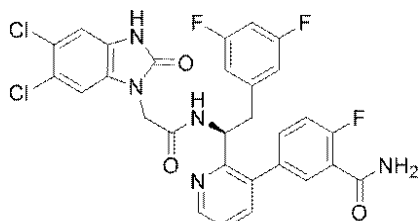
【化 4 4 2 A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 9.23 (s, 1H), 9.12 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.46 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 7.33–7.20 (m, 1H), 6.96–6.58 (m, 2H), 6.40 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.36 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.08 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.63–2.33 (m, 4H).

(実施例 3 0 9)

【 1 4 7 3 】

【 化 4 4 3 】



309

【 1 4 7 4 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 , 6 - ジクロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 0 9) の合成 :

化合物 3 0 9 を、実施例 5 6 B の合成に提示された方法に従って、化合物 5 6 A および 5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オンを利用して調製して、25 mg の表題化合物を得た。

【 1 4 7 5 】

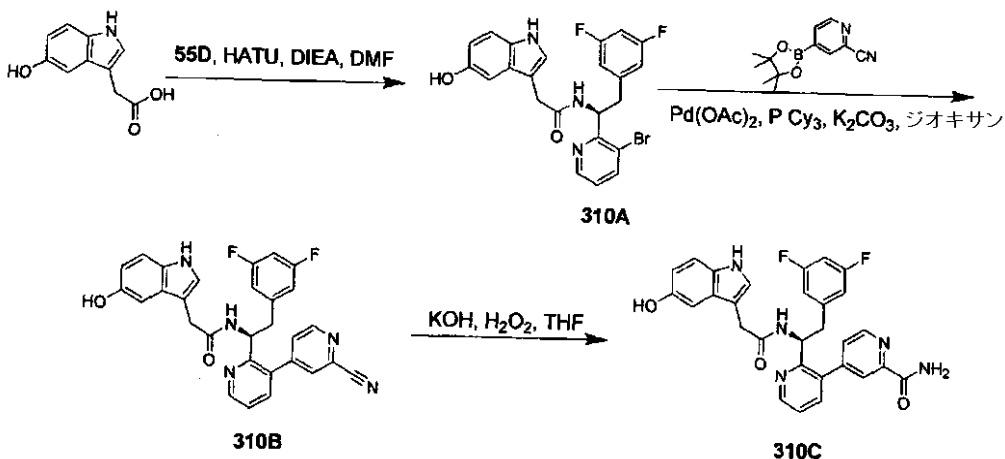
【 化 4 4 3 A 】

MS (m/z) 614.72 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.72 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.53–7.30 (m, 3H), 7.27–7.14 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.66 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.36 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.64–4.44 (m, 2H), 3.07 (d, $J=7.4$ Hz, 2H).

(実施例 3 1 0)

【 1 4 7 6 】

【 化 4 4 4 】



10

20

30

40

50

(S)-N-(1-(3-ブロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(310A)の合成:

化合物310Aを、実施例55Eの合成に提示された方法に従って、化合物55Dおよび2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS(m/z)486.00[M+H]⁺。

【1477】

(S)-N-(1-(2'-シアノ-3,4'-ピピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(310B)の合成:

10

化合物310A(49mg, 0.1mmol)、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)ピコリノニトリル(35mg, 0.15mmol)および炭酸カリウム(41mg, 0.3mmol)の混合物に、1mLの1,4-ジオキサンを添加した。この系をアルゴンでパージした後に、酢酸パラジウム(II)(2.2mg, 0.01mmol)およびトリシクロヘキシルホスフィン(5.6mg, 0.02mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を100℃まで16時間加熱した。それを冷却し、そしてEtOAcと水との間で分配した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、アセトニトリル/水(0.1%のTFAを含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、表題化合物を得た。MS(m/z)509.8[M+H]⁺。

20

【1478】

(S)-2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)-3,4'-ピピリジン-2'-カルボキサミド(310C)の合成:

化合物310Cを、実施例294の合成について提示された方法に従って、化合物310Bを化合物377の代わりに用いて調製して、4mgの表題化合物を得た: MS(m/z)528.2[M+H]⁺。

【1479】

【化444A】

30

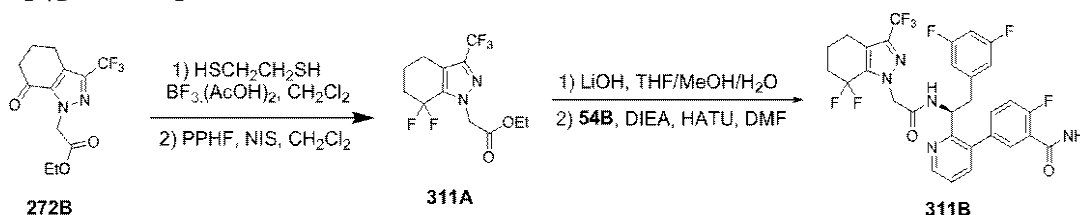
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.51 (dd, J=14.7, 4.9 Hz, 2H), 7.61–7.47 (m, 2H), 7.32 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.62–6.47 (m, 2H), 6.13 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.30–5.11 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.97–2.75 (m, 2H).

(実施例311)

【1480】

【化445】

40



【1481】

2-(7,7-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸エチル(311A)の合成:

化合物311Aを、実施例285Eの合成に提示された方法に従って、化合物272B

50

を化合物 285C の代わりに用いて調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 313.05 [M+H]⁺。

【1482】

(S)-5-(2-(1-(2-(7,7-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(311B)の合成:

化合物 311B を、実施例 54 の合成に提示された方法に従って、化合物 54B およびエチルエチル 2-(7,7-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセテートを利用して調製して、43 mg の表題化合物を得た; MS (m/z) 638.46 [M+H]⁺。

10

【1483】

【化445A】

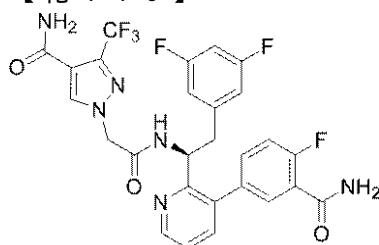
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.72 (dd, J=5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.44–7.27 (m, 2H), 7.22 (dd, J=10.7, 8.6 Hz, 1H), 6.66 (tt, J=9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.31 (t, J=6.3 Hz, 2H), 5.36 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.15–4.97 (m, 2H), 3.05 (t, J=10.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.32–2.16 (m, 2H), 2.06–1.85 (m, 2H).

20

(実施例 312)

【1484】

【化446】



30

312

【1485】

(S)-1-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(312)の合成:

(S)-1-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(323, 30 mg, 0.05 mmol)の、0.5 mL の DMF 中の溶液に、HOBt (10 mg, 0.075 mmol)、1,4-ジオキサン中 0.5 M のアンモニア溶液 (0.5 mL, 0.25 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (26 μL, 0.15 mmol)、および HATU (29 mg, 0.075 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後に、それを EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、アセトニトリル/水 (0.1% の TFA を含む) で溶出する逆相 HPLC により精製して、10 mg の表題化合物を得た。

40

【1486】

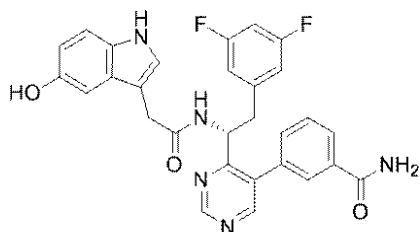
【化 4 4 6 A】

MS (m/z) 591.34 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 – 8.56 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.56 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.36 – 5.18 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.99 (m, 2H).

(実施例 3 1 3)

【 1 4 8 7 】

【 化 4 4 7 】



313

【 1 4 8 8 】

(R) - 3 - (4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド (3 1 3) の合成 :

化合物 3 1 3 を、実施例 2 9 5 B の合成について提示された方法に従って、化合物 2 7 9 F および 3 - カルバモイルフェニルボロン酸を、化合物 2 9 5 A および 3 - スルファモイルフェニルボロン酸の代わりに用いて調製して、19 mg の表題化合物を得た : MS (m / z) 5 2 8 . 4 [M + H] ⁺ .

【 1 4 8 9 】

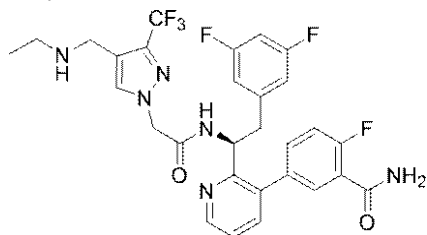
【 化 4 4 7 A 】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.13 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.71 – 3.50 (m, 2H), 2.97 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

(実施例 3 1 4)

【 1 4 9 0 】

【 化 4 4 8 】



314

【 1 4 9 1 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - ((エチルアミノ) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 1 4) の合成 :

10

20

30

40

50

化合物 314 を、実施例 333 の合成について提示された方法に従って、エチルアミン塩酸塩をメチルアミン塩酸塩の代わりに用いて調製して、5 mg の表題化合物を得た：MS (m/z) 605.32 [$M+H$]⁺。

【1492】

【化448A】

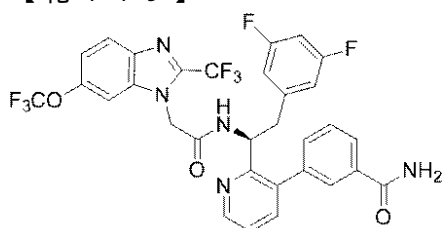
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.30–7.12 (m, 2H), 6.66 (dd, $J=10.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.46–5.22 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.16–3.00 (m, 4H), 1.31 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

10

(実施例 315)

【1493】

【化449】



315

20

【1494】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(6-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(315)の合成:

化合物 315 を、実施例 55F の合成に提示された方法に従って、化合物 55D および 2-(6-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)酢酸を利用して調製して、(S)-N-(1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(6-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アセトアミドを得、次いで 3-カルバモイルフェニルボロン酸と Suzuki カップリングさせて、17 mg の表題化合物を得た。

30

【1495】

【化449A】

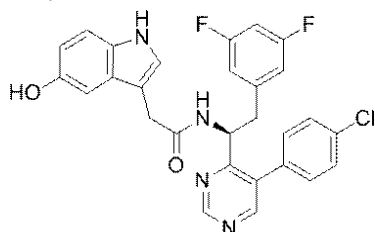
MS (m/z) 663.7 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.75 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.31 (dd, $J=19.6, 8.3$ Hz, 2H), 6.67 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 5.44 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.10–3.03 (m, 2H).

40

(実施例 316)

【1496】

【化 4 5 0】



316

【 1 4 9 7 】

(S) - N - (1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (3 1 6) の合成 :

化合物 3 1 6 を、実施例 2 7 9 G の合成について提示された方法に従って、化合物 2 7 9 D および 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を、化合物 2 7 9 E および 2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、1 2 m g の表題化合物を得た :

【 1 4 9 8 】

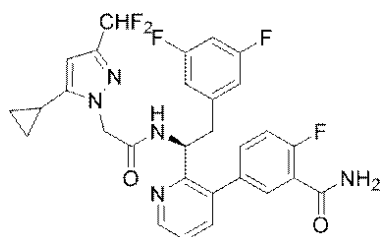
【化 4 5 0 A】

MS (m/z) 519.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 17.5, 8.5 Hz, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68 – 3.51 (m, 2H), 2.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

(実施例 3 1 7)

【 1 4 9 9 】

【化 4 5 1】



317

【 1 5 0 0 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 1 7) の合成 :

化合物 3 1 7 を、実施例 5 6 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 6 A および 5 - シクロプロピル - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを利用して調製して、3 6 m g の表題化合物を得た。

【 1 5 0 1 】

10

20

30

40

【化 4 5 1 A】

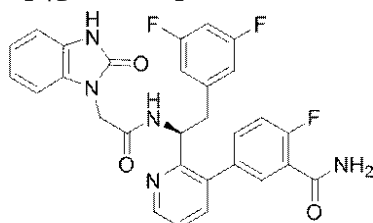
MS (m/z) 570.34 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, $J=4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (dt, $J=10.9, 4.3$ Hz, 1H), 6.73 – 6.42 (m, 2H), 6.32 (dd, $J=18.4, 5.2$ Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.37 (dd, $J=16.3, 8.8$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 0.97 – 0.80 (m, 2H), 0.72 – 0.55 (m, 2H).

(実施例 3 1 8)

10

【 1 5 0 2 】

【化 4 5 2】



318

【 1 5 0 3 】

20

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 1 8) の合成 :

化合物 3 1 8 を、実施例 3 3 2 の合成について提示された方法に従って、1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オンを 2 - クロロピリジン - 4 - オールの代わりに用いて調製して、1 0 m g の表題化合物を得た :

【 1 5 0 4 】

【化 4 5 2 A】

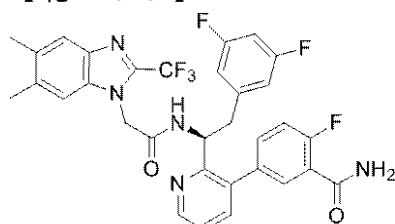
MS (m/z) 546.37 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.63 (dd, $J=5.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 3H), 7.13 (dd, $J=10.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 3H), 6.77 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.64 – 6.52 (m, 1H), 6.26 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.31 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.76 (s, 12H), 3.12 – 2.83 (m, 2H).

30

(実施例 3 1 9)

【 1 5 0 5 】

【化 4 5 3】



319

【 1 5 0 6 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 , 6 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 1 9) の合

50

成：

化合物 319 を、実施例 54 の合成に提示された方法に従って、化合物 54 B および 2 - (5, 6 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)酢酸を利用して調製して、11 mg の表題化合物を得た。

【1507】

【化453A】

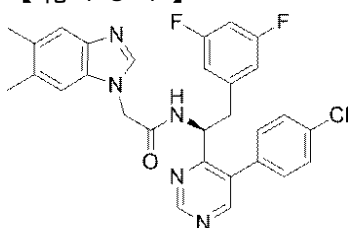
MS (m/z) 625.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.68 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.19 – 5.00 (m, 2H), 3.15 – 2.98 (m, 2H), 2.38 (s, 6H).

10

(実施例 320)

【1508】

【化454】



320

20

【1509】

(S) - N - (1 - (5 - (4 - クロロフェニル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル) - 2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)アセトアミド(320)の合成：

化合物 320 を、実施例 316 の合成について提示された方法に従って、2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル)酢酸の代わりに用いて調製して、11 mg の表題化合物を得た：

30

【1510】

【化454A】

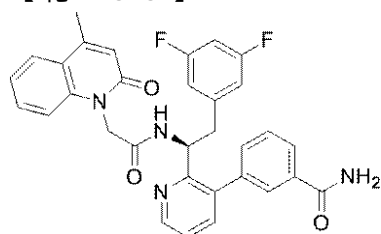
MS (m/z) 531.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.23 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.45 (s, 6H).

40

(実施例 321)

【1511】

【化 4 5 5】



321

【 1 5 1 2 】

10

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - メチル - 2 - オキシキノリン - 1 (2 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (3 2 1) の合成 :

化合物 3 2 1 を、実施例 5 5 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 5 D および 2 - (4 - メチル - 2 - オキシキノリン - 1 (2 H) - イル) 酢酸を利用して調製して、(S) - N - (1 - (3 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (4 - メチル - 2 - オキシキノリン - 1 (2 H) - イル) アセトアミドを得、次いで 3 - カルバモイルフェニルボロン酸と Suzuki カップリングさせて、1 8 m g の表題化合物を得た。

20

【 1 5 1 3 】

【化 4 5 5 A】

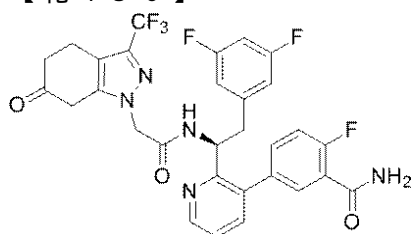
MS (*m/z*) 553.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.83 – 8.68 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 12.7, 7.9 Hz, 2H), 7.80 – 7.69 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 3H), 7.38 – 7.15 (m, 3H), 6.67 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.21 – 5.02 (m, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

(実施例 3 2 2)

【 1 5 1 4 】

30

【化 4 5 6】



322

【 1 5 1 5 】

40

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - オキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 2 2) の合成 :

化合物 3 2 2 を、実施例 6 0 H の合成について提示された方法に従って、3 - エトキシシクロヘキサ - 2 - エノンをピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - オンの代わりに用いて調製して、8 m g の表題化合物を得た :

【 1 5 1 6 】

【化 4 5 6 A】

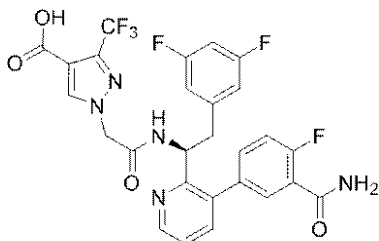
MS (m/z) 616.02 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cdCl₃) δ 9.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.9, 5.6 Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.62 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.48 (dd, *J* = 16.4, 7.2 Hz, 1H), 4.80 (q, *J* = 16.7 Hz, 2H), 3.37 (q, *J* = 20.3 Hz, 2H), 3.22 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.07 – 2.86 (m, 3H), 2.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

10

(実施例 3 2 3)

【 1 5 1 7 】

【 化 4 5 7 】



323

20

【 1 5 1 8 】

(S) - 1 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 2 3) の合成 :

化合物 2 8 9 (3 5 2 m g , 0 . 5 7 m m o l) を 1 0 m L の T H F / M e O H / H₂O (3 / 2 / 1) に溶解させ、そしてそれに L i O H · H₂O (1 1 9 m g , 2 . 8 m m o l) を添加した。この混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。それを 0 で 1 N の H C l で酸性化し、そして E t O A c で抽出した。その有機層を分離し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、アセトニトリル / 水 (0 . 1 % の T F A を含む) で溶出する逆相 H P L C により精製して、2 5 6 m g の表題化合物を得た。

30

【 1 5 1 9 】

【 化 4 5 7 A 】

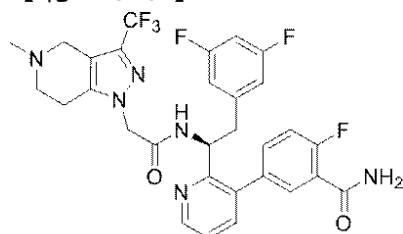
MS (m/z) 592.25 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

40

(実施例 3 2 4)

【 1 5 2 0 】

【化 4 5 8】



324

【 1 5 2 1】

10

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(324)の合成:

化合物303(30mg, 0.05mmol)を1mLの1,2-ジクロロエタンに溶解させた。それにギ酸溶液(水中40%, 15mg, 0.5mmol)および酢酸(29μL, 0.5mmol)を添加した。周囲温度で20分間撹拌した後に、NaBH(OAc)₃(16mg, 0.15mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を10分間撹拌した。この反応をNaHCO₃(飽和水溶液)の添加によりクエンチし、そしてEtOAcにより抽出した。その有機層を分離し、半ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濾過した。その濾液を濃縮し、そしてアセトニトリル/水(0.1%のTFAを含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、19.1mgの表題化合物を得た。

20

【 1 5 2 2】

【化 4 5 8 A】

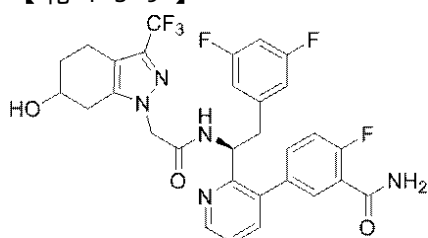
MS (m/z) 617.39 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 2H), 6.67 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.42 – 5.25 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.29 (bs, 2H), 3.52 (bs, 2H), 3.20 – 2.93 (m, 7H).

30

(実施例 3 2 5)

【 1 5 2 3】

【化 4 5 9】



325

【 1 5 2 4】

5-(2-((1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(6-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(325)の合成:

化合物322(30mg, 0.049mmol)を2mLのCH₂Cl₂および1mLのイソプロパノールに溶解させた。それにNaBH₄(36mg, 0.98mmol)を添加し、そして得られた混合物を周囲温度で4時間撹拌した。この反応をNaHCO₃(

40

飽和水溶液)の添加によりクエンチし、そしてEtOAcにより抽出した。その有機層を分離し、半ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濾過した。その濾液を濃縮し、そしてアセトニトリル/水(0.1%のTFAを含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、19.1mgの表題化合物を得た。

【1525】

【化459A】

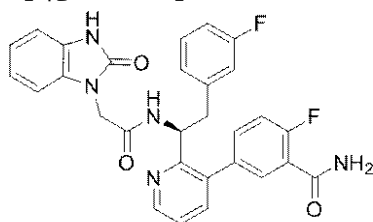
MS (*m/z*) 618.51 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26 – 7.07 (m, 1H), 6.79 – 6.58 (m, 1H), 6.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.36 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.64 (m, 2H), 2.65 – 2.37 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

10

(実施例326)

【1526】

【化460】



326

20

【1527】

(S)-2-フルオロ-5-(2-(2-(3-フルオロフェニル)-1-(2-(2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(326)の合成:

化合物326を、実施例59の合成に提示された方法に従って、化合物59Dおよび2-(2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)酢酸を利用して調製して、21mgの表題化合物を得た。

30

【1528】

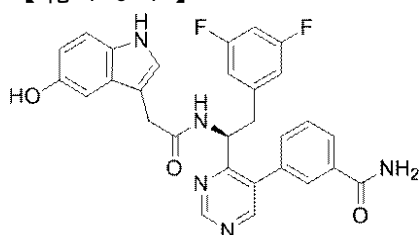
【化460A】

MS (*m/z*) 528.35 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.72 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 4H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 6.48 (dd, *J* = 22.6, 8.5 Hz, 2H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.17 – 2.95 (m, 2H).

(実施例327)

【1529】

【化461】



327

40

【1530】

50

(S) - 3 - (4 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド (327) の合成 :

化合物 327 を、実施例 295B の合成について提示された方法に従って、3 - カルバモイルフェニルボロン酸を 3 - スルファモイルフェニルボロン酸の代わりに用いて調製して、20 mg の表題化合物を得た :

【1531】

【化461A】

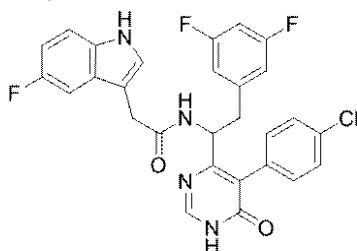
MS (m/z) 528.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.13 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.51 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

10

(実施例 328)

【1532】

【化462】



328

20

【1533】

N - (1 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (328) の合成 :

30

化合物 328 を、実施例 301B の合成について提示された方法に従って、2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸を 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - イндаゾール - 1 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、4 mg の表題化合物を得た : MS (m/z) 537.1 [M+H]⁺.

【1534】

【化462A】

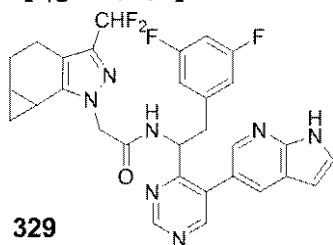
¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.30 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 6.89 (m, 3H), 6.84 (dd, *J* = 14.5, 8.3 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.93 - 4.76 (m, 1H), 3.72 - 3.46 (m, 2H), 2.58 (dd, *J* = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, *J* = 14.4, 10.9 Hz, 1H).

40

(実施例 329)

【1535】

【化 4 6 3】



329

【 1 5 3 6 】

化合物 299D を、ヘプタン：エタノール（80：20）で溶出する CHIRALPAK IC カラムを使用するキラルカラムクロマトグラフィーによって精製した。最も遅い溶出物（3番目のピーク）を集め、濃縮し、そして高真空で乾燥させて、10mg の表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

【 1 5 3 7 】

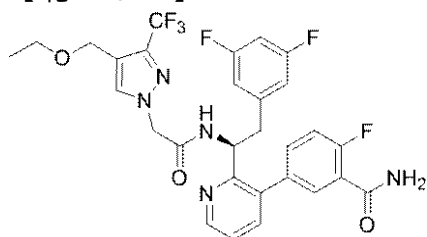
【化 4 6 3 A】

MS (m/z) 576.07 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.51 (dd, *J* = 29.0, 25.6 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.14 – 2.93 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 15.5, 5.5 Hz, 1H), 2.23 – 1.96 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.65 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 1H).

(実施例 3 3 0)

【 1 5 3 8 】

【化 4 6 4】



330

【 1 5 3 9 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (エトキシメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 3 0) の合成 :

化合物 330 を、実施例 361 の合成について提示された方法に従って、エタノールをメタノールの代わりに用いて調製して、14mg の表題化合物を得た : MS (m / z) 606 . 31 [M + H] ⁺ .

【 1 5 4 0 】

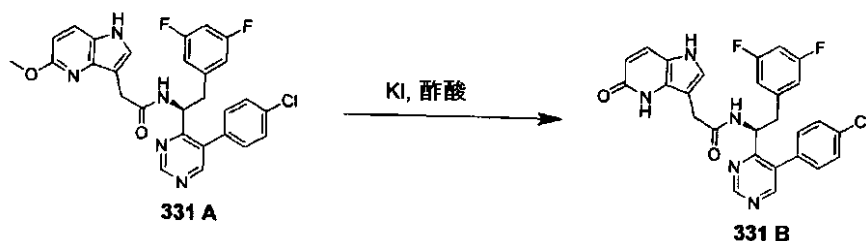
【化 4 6 4 A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.10 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.58 – 3.42 (m, 2H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

(実施例 331)

【1541】

【化465】



10

(S)-N-(1-(5-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アセトアミド(331A)の合成:

化合物331Aを、実施例316の合成について提示された方法に従って、2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)酢酸を2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸の代わりに用いて調製して、表題化合物を得た。MS(m/z)534.1[M+H]⁺。

【1542】

20

(S)-N-(1-(5-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アセトアミド(331B)の合成:

化合物331A(18mg, 0.034mmol)を1mLの酢酸に溶解させ、そしてそれにKI(22mg, 0.14mmol)を添加した。この反応混合物をBiotage(登録商標)開始剤マイクロ波合成機中で160℃まで10分間加熱した。それを冷却し、そしてその溶媒を除去した。その残渣を、アセトニトリル/水(0.1%のTFAを含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、4.1mgの表題化合物を得た。

【1543】

30

【化465A】

MS(m/z)520.1[M+H]⁺. ¹H NMR(300 MHz, cd₃od) δ

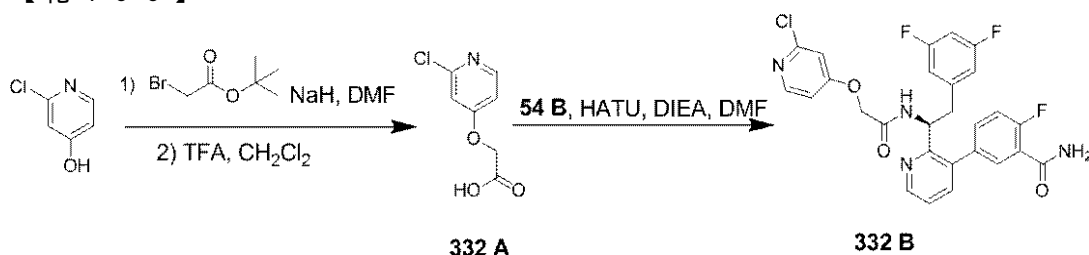
9.09(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.01(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.34(d, J=8.7 Hz, 3H), 7.13(d, J=8.5 Hz, 2H), 6.64-6.47(m, 2H), 6.32-6.15(m, 2H), 5.36(t, J=7.5 Hz, 1H), 3.65-3.51(m, 2H), 2.91(d, J=7.6 Hz, 2H).

(実施例 332)

【1544】

【化466】

40



【1545】

2-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)酢酸(332A)の合成:

2-クロロピリジン-4-オール(500mg, 3.9mmol)を10mLのDMF

50

に溶解させ、そして0℃まで冷却した。それにNaH（油分散物中60%，187mg，4.68mmol）を少しずつ添加した。この混合物を周囲温度で20分間攪拌し、2-ブロモ酢酸tert-ブチル（683μL，4.68mmol）の溶液を滴下により添加した。それを20分間攪拌し、そして飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。この混合物をEtOAcと水との間で分配した。その有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、742mgの2-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)酢酸tert-ブチルを得、これを4mLの40%のTFA/CH₂Cl₂および1滴の水に溶解させた。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。その溶媒を除去して、表題化合物を得た。MS (m/z) 188.15 [M+H]⁺。

10

【1546】

(S)-5-(2-(1-(2-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(332B)の合成:

化合物332Bを、実施例54の合成に提示された方法に従って、化合物54Bおよび2-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)酢酸を利用して調製して、7mgの表題化合物を得た。

【1547】

【化466A】

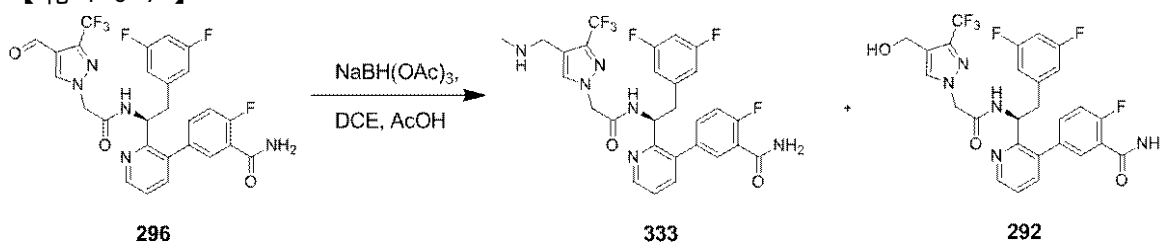
MS (m/z) 541.75 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55–7.44 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.9, 2.3 Hz, 1H), 6.74–6.60 (m, 1H), 6.34 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.43 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.13–2.97 (m, 2H).

20

(実施例333)

【1548】

【化467】



30

【1549】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-(メチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(333)の合成:

40

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(296, 20mg, 0.035mmol)とメチルアミン塩酸塩(5mg, 0.07mmol)との混合物に、1mLの1,2-ジクロロエタンを添加し、その後、10μLの酢酸を添加した。この反応混合物を周囲温度で10分間攪拌し後に、NaBH(OAc)₃(9mg, 0.042mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を16時間攪拌した。この反応をNaHCO₃(飽和水溶液)の添加によりクエンチし、そしてEtOAcにより抽出した。その有機層を分離し、半ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濾過した。その濾液を濃縮し、そ

50

してアセトニトリル/水(0.1%のTFAを含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、9mgの(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミドを副生成物として得、そして6mgの表題化合物を得た。

【1550】

【化467A】

MS (m/z) 591.32 [M+H]⁺ ¹H

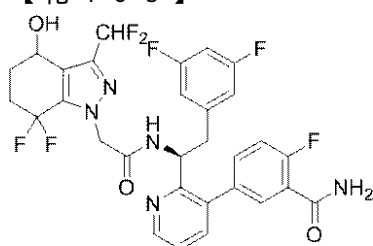
NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, *J*=4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24–7.14 (m, 1H), 6.66 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.32 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 5.40–5.21 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.08 (qd, *J*=13.2, 7.7 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).

10

(実施例334)

【1551】

【化468】



20

334

【1552】

5-(2-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(334)の合成:

30

化合物334を、実施例325の合成について提示された方法に従って、化合物285Gを化合物322の代わりに用いて調製して、12mgの表題化合物を得た: MS (m/z) 636.41 [M+H]⁺。

【1553】

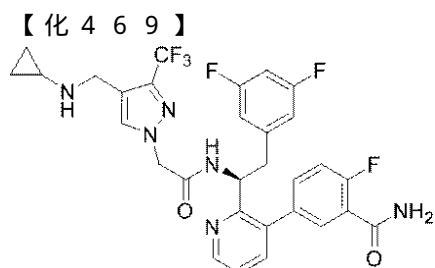
【化468A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.74–7.59 (m, 1H), 7.52–7.43 (m, 1H), 7.40–7.14 (m, 3H), 7.04–6.60 (m, 2H), 6.30 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 5.35 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.95 (m, 1H).

40

(実施例335)

【1554】



335

【 1 5 5 5 】

10

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - ((シクロプロピルアミノ)メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド(3 3 5) の合成 :

化合物 3 3 5 を、実施例 3 3 3 の合成について提示された方法に従って、シクロプロパンアミンをメチルアミン塩酸塩の代わりに用いて調製して、10 mg の表題化合物を得た :

【 1 5 5 6 】

【化 4 6 9 A】

20

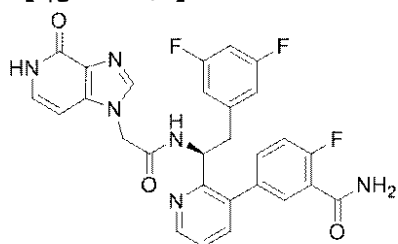
MS (m/z) 617.30 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.10 (m, 2H), 6.72 - 6.55 (m, 1H), 6.33 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=8.4, 6.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.08 (qd, J=13.0, 7.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.68 (m, 1H), 0.99 - 0.73 (m, 4H).

(実施例 3 3 6)

【 1 5 5 7 】

【化 4 7 0】

30



336

【 1 5 5 8 】

40

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル)アセトアミド)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド(3 3 6) の合成 :

化合物 3 3 6 を、実施例 2 8 2 の合成について提示された方法に従って、化合物 3 6 8 を化合物 3 3 2 の代わりに用いて調製して、6 mg の表題化合物を得た : MS (m / z) 5 4 7 . 2 6 [M + H] ⁺ .

【 1 5 5 9 】

【化 4 7 0 A】

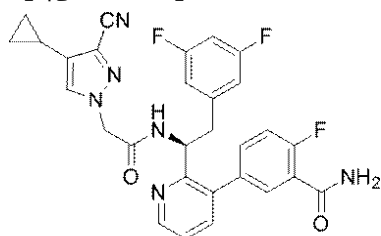
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.71 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.12 (m, 3H), 6.80 – 6.54 (m, 2H), 6.32 (dd, $J=18.2, 6.3$ Hz, 2H), 5.38 – 5.30 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.17 – 2.99 (m, 2H).

(実施例 3 3 7)

【 1 5 6 0 】

10

【 化 4 7 1 】

**337**

【 1 5 6 1 】

20

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - シアノ - 4 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 3 7) の合成 :

化合物 3 3 7 を、実施例 2 7 6 の合成について提示された方法に従って、化合物 3 5 9 を化合物 4 6 3 の代わりに用いて調製して、5 mg の表題化合物を得た : MS (m / z) 5 4 5 . 2 9 [M + H] $^+$.

【 1 5 6 2 】

【 化 4 7 1 A 】

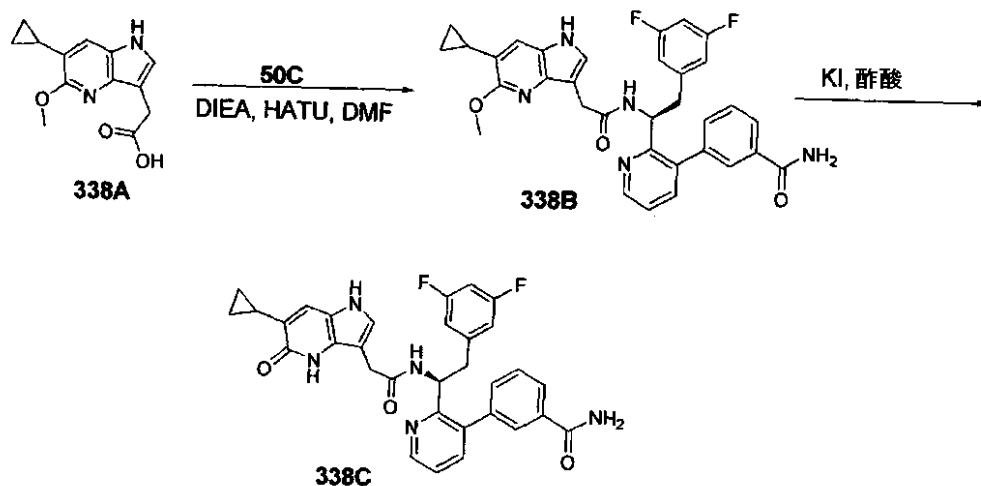
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.69 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.35 – 7.10 (m, 2H), 6.65 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.36 – 5.21 (m, 1H), 4.88 – 4.84 (m, 2H), 3.13 – 2.85 (m, 2H), 1.88 – 1.49 (m, 1H), 1.00 – 0.88 (m, 2H), 0.72 – 0.61 (m, 2H).

(実施例 3 3 8)

【 1 5 6 3 】

【化 4 7 2】



10

20

30

40

2 - (6 - シクロプロピル - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イル) 酢酸 (338A) の合成 :

化合物 338A を、実施例 360D の合成について提示された方法に従って、シクロプロピルボロン酸をメチルボロン酸の代わりに用いて調製して、表題化合物を得た : MS (m/z) 245.0 [M - H]⁻。

【1564】

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (6 - シクロプロピル - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (338B) の合成 :

化合物 338B を、実施例 50 の合成に提示された方法に従って、化合物 50C および化合物 338A を利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 582.1 [M + H]⁺。

【1565】

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (6 - シクロプロピル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (338C) の合成 :

化合物 338C を、実施例 331 の合成について提示された方法に従って、化合物 338B を化合物 331A の代わりに用いて調製して、4 mg の表題化合物を得た : MS (m/z) 568.1 [M + H]⁺。

【1566】

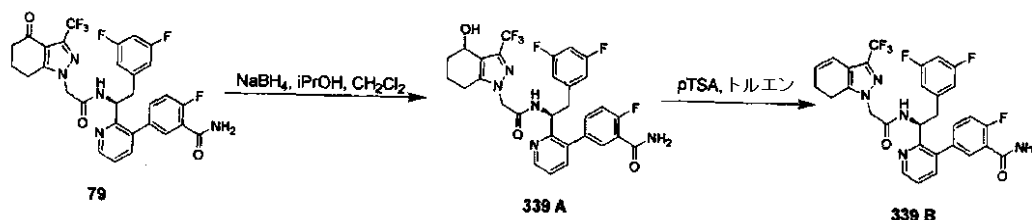
【化 4 7 2 A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.17 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.46 (dd, J = 13.6, 6.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.97 (ddd, J = 19.9, 13.0, 7.5 Hz, 2H), 2.20 - 1.96 (m, 1H), 1.05 - 0.81 (m, 2H), 0.59 (q, J = 5.5 Hz, 2H).

(実施例 339)

【1567】

【化 4 7 3】



5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 3 9 A) の合成 :

化合物 3 3 9 A を、実施例 3 2 5 の合成について提示された方法に従って、化合物 7 9 を化合物 3 2 2 の代わりに用いて調製して、表題化合物を得た。MS (m / z) 6 1 8 . 4 8 [M + H] ⁺。

【 1 5 6 8 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 3 9 B) の合成 :

化合物 3 3 9 A (1 6 0 m g) を 1 0 m L のトルエンに溶解させ、それに 2 0 m g の p - トルエンスルホン酸を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、次いで 1 0 0 °C まで 2 時間加熱した。それを冷却し、そしてその溶媒を除去した。その残渣を、EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 0 8 m g の表題化合物を得た。

【 1 5 6 9 】

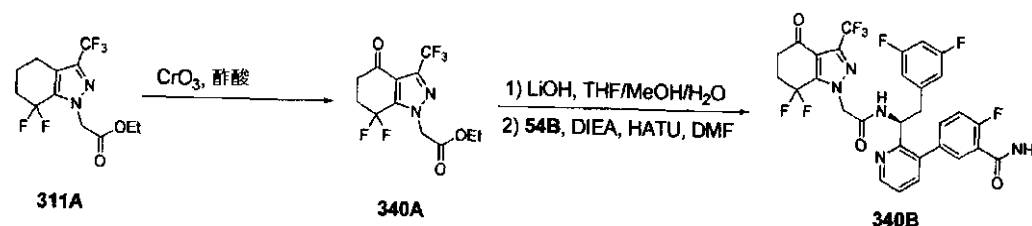
【化 4 7 3 A】

MS (m / z) 600.46 [M + H] ⁺. ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.50 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 2H), 7.17 (ddd, J = 32.2, 13.6, 6.6 Hz, 3H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 – 6.34 (m, 2H), 6.08 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 5.85 – 5.54 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 14.8, 7.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.94 – 2.73 (m, 2H), 2.72 – 2.56 (m, 2H), 2.48 – 2.31 (m, 2H).

(実施例 3 4 0)

【 1 5 7 0 】

【化 4 7 4】



2 - (7 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (3 4 0 A) の合成 :

化合物 3 4 0 A を、実施例 2 8 5 F の合成について提示された方法に従って、化合物 3 1 1 A を化合物 2 8 5 E の代わりに用いて調製して、表題化合物を得た。MS (m / z)

326.96 [M+H]⁺。

【1571】

(S)-5-(2-(1-(2-(7,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(340B)の合成:

化合物340Bを、実施例285Gの合成について提示された方法に従って、化合物340Aを化合物285Fの代わりに用いて調製して、9mgの表題化合物を得た。

【1572】

【化474A】

10

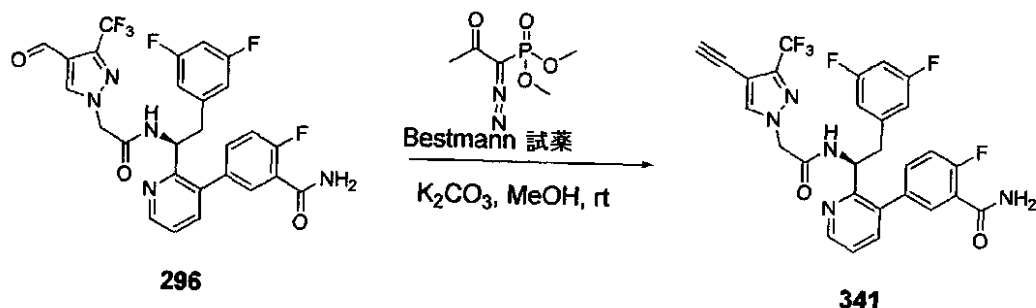
MS (m/z) 652.32 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.74 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J=9.3, 7.0, 2.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.09 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.84–2.61 (m, 4H).

(実施例341)

【1573】

20

【化475】



30

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-エチニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(341)の合成:

化合物296(57mg, 0.1mmol)および1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル(31mg, 0.16mmol)のMeOH(0.5mL)中の溶液に、K₂CO₃(34.5mg, 0.25mmol)を添加した。得られた溶液を周囲温度で1時間攪拌した。次いで、この反応物をEtOAcと0.5NのHClとの間で分配した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、次いで濃縮した。その粗製物を逆相分取HPLCにより精製して、22mgの生成物を得た。MS (m/z) 572.29 [M+H]⁺。

40

【1574】

【化 4 7 5 A】

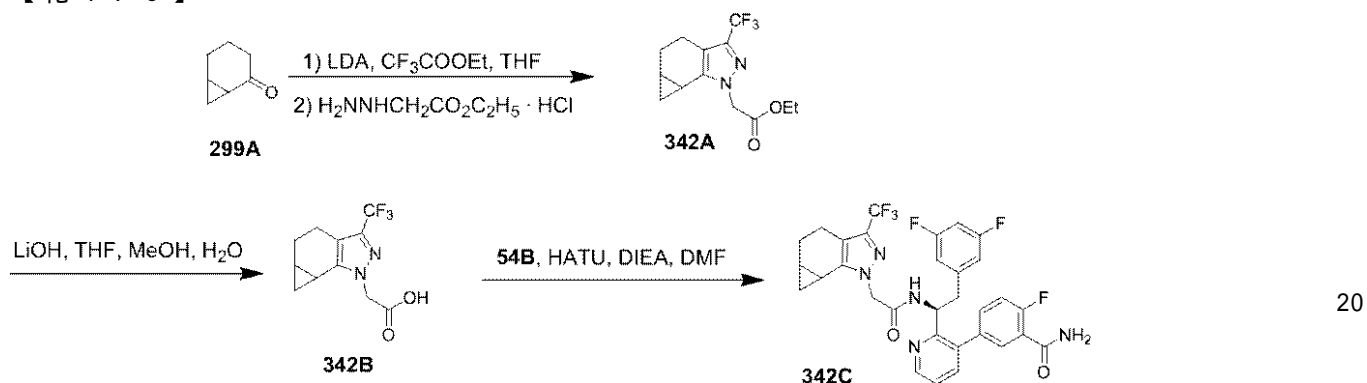
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (dd, $J=10.7, 8.6$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.34 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.60 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.14 – 2.96 (m, 2H).

(実施例 3 4 2)

10

【 1 5 7 5 】

【 化 4 7 6 】



【 1 5 7 6 】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 5 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロプロバ [g] イндаゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (3 4 2 A) の合成 :

化合物 3 4 2 を、実施例 2 9 9 B の合成について提示された方法に従って、トリフルオロ酢酸エチルをメチルジフルオロアセテートの代わりに用いて調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 2 8 9 . 2 6 [$M + H$] $^+$ 。

【 1 5 7 7 】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 5 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロプロバ [g] イндаゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸 (3 4 2 B) の合成 :

化合物 3 4 2 B を、実施例 6 0 G の合成に提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 5 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロプロバ [g] イндаゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチルを利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 2 6 1 . 1 1 [$M + H$] $^+$ 。

30

【 1 5 7 8 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 5 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロプロバ [g] イндаゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 4 2 C) の合成 :

化合物 3 4 2 C を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 4 B および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 5 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロプロバ [g] イндаゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸を利用して調製して、6 8 m g の表題化合物を得た。

40

【 1 5 7 9 】

【化 4 7 6 A】

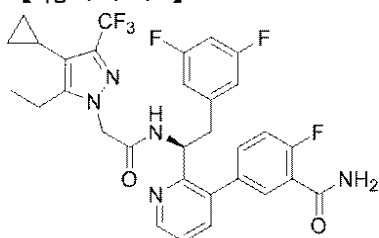
MS (m/z) 614.50 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.77 – 8.64 (m, 1H), 7.70 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J=14.9, 7.6, 3.9$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=10.7, 8.5$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J=7.4, 6.0, 3.4$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J=9.7, 7.4$ Hz, 2H), 5.38 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 2H), 3.13 – 2.95 (m, 2H), 2.65 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.25 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.52 (m, 3H), 0.96 (ddd, $J=23.2, 8.3, 5.2$ Hz, 1H), 0.66 (td, $J=10.1, 5.0$ Hz, 1H).

10

(実施例 3 4 3)

【 1 5 8 0 】

【 化 4 7 7 】



343

20

【 1 5 8 1 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - シクロプロピル - 5 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 4 3) の合成 :

化合物 3 4 3 を、実施例 2 7 6 の合成について提示された方法に従って、(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - プロモ - 5 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (化合物 5 8) を (S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (化合物 4 6 3) の代わりに用いて調製して、10 mg の表題化合物を得た :

30

【 1 5 8 2 】

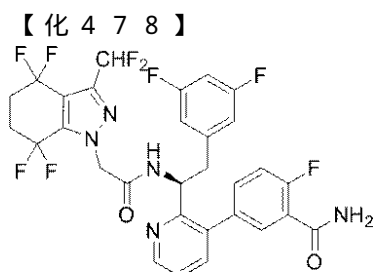
【 化 4 7 7 A 】

MS (m/z) 616.36 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, $J=4.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (dd, $J=10.7, 8.5$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.35 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.05 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.76 – 2.46 (m, 2H), 1.54 (dd, $J=12.2, 6.8$ Hz, 1H), 1.07 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.92 – 0.80 (m, 2H), 0.53 (q, $J=5.7$ Hz, 2H).

40

(実施例 3 4 4)

【 1 5 8 3 】



344

【 1 5 8 4 】

10

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 4 , 7 , 7 - テトラフルオロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 4 4) の合成 :

化合物 3 4 4 を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 4 B および 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 4 , 7 , 7 - テトラフルオロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (化合物 2 8 7 C) を利用して調製して、1 5 5 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 6 5 6 . 5 2 [M + H] ⁺。

【 1 5 8 5 】

20

【化 4 7 8 A】

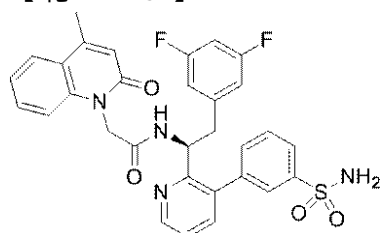
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.21 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.98 - 6.54 (m, 2H), 6.31 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.61 - 2.34 (m, 4H).

(実施例 3 4 5)

【 1 5 8 6 】

30

【化 4 7 9】



345

【 1 5 8 7 】

40

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (3 - スルファモイルフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (4 - メチル - 2 - オキシキノリン - 1 (2 H) - イル) アセトアミド (3 4 5) の合成 :

化合物 3 4 5 を、実施例 5 5 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 5 D および 2 - (4 - メチル - 2 - オキシキノリン - 1 (2 H) - イル) 酢酸を利用して調製して、(S) - N - (1 - (3 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (4 - メチル - 2 - オキシキノリン - 1 (2 H) - イル) アセトアミドを得、次いで 3 - スルファモイルフェニル硼酸と Suzuki カップリングさせて、8 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 5 8 9 . 2 [M + H] ⁺。

【 1 5 8 8 】

【化 4 7 9 A】

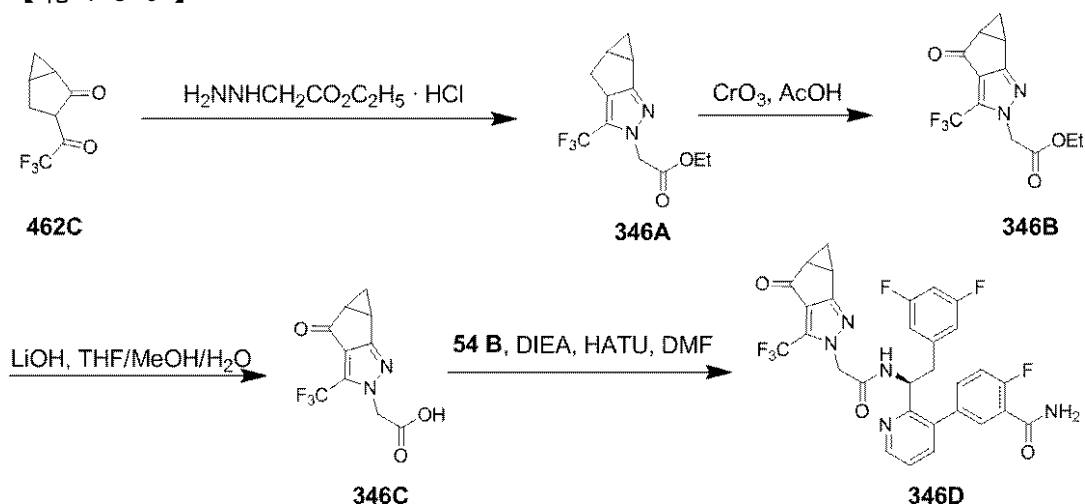
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.63 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=20.9, 7.6$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=14.9, 7.2$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J=7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.26 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.06 – 2.92 (m, 2H), 2.43 (d, $J=5.0$ Hz, 3H).

10

(実施例 3 4 6)

【 1 5 8 9 】

【 化 4 8 0 】



20

【 1 5 9 0 】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 4 a , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) 酢酸エチル (3 4 6 A) の合成 :

30

化合物 3 4 6 A を、化合物 1 2 2 D の合成について提示された方法に従って 3 - (2 , 2 - トリフルオロアセチル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - オンを化合物 1 2 2 C の代わりに用いて調製して、表題化合物を得た : MS (m / z) 2 7 5 . 2 1 [M + H] $^+$.

【 1 5 9 1 】

2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 4 a , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) 酢酸エチル (3 4 6 B) の合成 :

化合物 3 4 6 B を、実施例 2 7 2 A の合成に提示された方法に従って、化合物 3 4 6 A を利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m / z) 2 8 9 . 0 8 [M + H] $^+$.

40

【 1 5 9 2 】

2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 4 a , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロパ [4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) 酢酸 (3 4 6 C) の合成 :

化合物 3 4 6 C を、化合物 6 0 G の合成について提示された方法に従って化合物 3 4 6 B を化合物 6 0 F の代わりに用いて調製して、表題化合物を得た。MS (m / z) 2 6 1 . 0 8 [M + H] $^+$.

【 1 5 9 3 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 4 a , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 2 H - シクロプロ

50

ロパ [4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 2 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 4 6 D) の合成 :

化合物 3 4 6 D を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 4 B および化合物 3 4 6 C を利用して調製して、16 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 614 . 18 [M + H] ⁺。

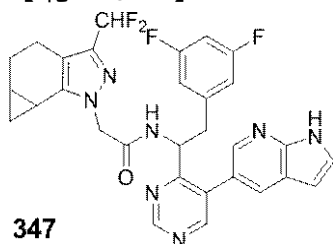
【 1 5 9 4 】
【 化 4 8 0 A 】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 12.7, 7.2, 4.8 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.61 (dt, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 12.7, 8.1 Hz, 1H), 1.54 – 1.44 (m, 1H).

10

(実施例 3 4 7)

【 1 5 9 5 】
【 化 4 8 1 】



347

20

【 1 5 9 6 】

化合物 2 9 9 D を、ヘプタン : エタノール (8 0 : 2 0) で溶出する C H I R A L P A K I C カラムを使用するキラルカラムクロマトグラフィーにより精製した。最も速い溶出物 (1 番目のピーク) を集め、濃縮し、そして高真空で乾燥させて、5 mg の表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

30

【 1 5 9 7 】
【 化 4 8 1 A 】

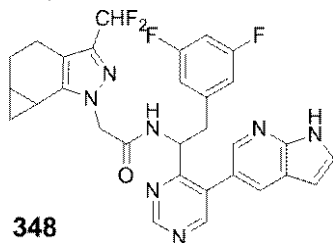
MS (m/z) 576.07 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.61 – 6.42 (m, 2H), 6.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.48 (td, *J* = 7.4, 3.3 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 17.7 Hz, 2H), 3.13 – 2.87 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 2.26 – 1.98 (m, 2H), 1.92 – 1.51 (m, 3H), 1.07 – 0.80 (m, 1H), 0.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H).

40

(実施例 3 4 8)

【 1 5 9 8 】

【化 4 8 2】



348

【1 5 9 9】

化合物 299D を、ヘプタン：エタノール（80：20）で溶出する CHIRALPAK IC カラムを使用するキラルカラムクロマトグラフィーにより精製した。真ん中（2番目のピーク）を集め、濃縮し、そして高真空で乾燥させて、10 mg の表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

【1 6 0 0】

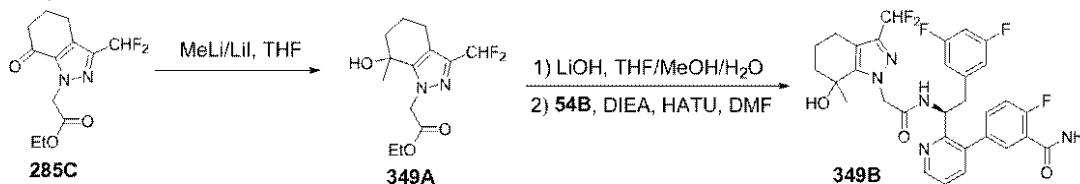
【化 4 8 2 A】

MS (m/z) 576.07 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.52 (dd, J = 29.1, 25.6 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.47 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.11 – 2.87 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 15.7, 5.6 Hz, 1H), 2.32 – 1.96 (m, 2H), 1.76 (ddd, J = 75.6, 39.8, 26.6 Hz, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.64 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H).

(実施例 3 4 9)

【1 6 0 1】

【化 4 8 3】



【1 6 0 2】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (3 4 9 A) の合成 :

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (化合物 2 8 5 C , 1 0 0 m g , 0 . 3 7 m m o l) を 5 m L の T H F に溶解させ、そして 0 °C まで冷却した。それにメチルリチウムヨウ化リチウム錯体の溶液 (ジエチルエーテル中 1 . 0 M , 1 . 8 m L , 1 . 8 m m o l) を添加した。0 °C で 5 分間攪拌した後、それを NH₄Cl (飽和水溶液) でクエンチし、そして EtOAc で抽出した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、27 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 288 . 03 [M + H]⁺。

【1 6 0 3】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 4 9 B) の合成 :

化合物 3 4 9 B を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 4 B および

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して、31 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 614 . 02 [M + H] ⁺。

【 1 6 0 4 】

【 化 4 8 3 A 】

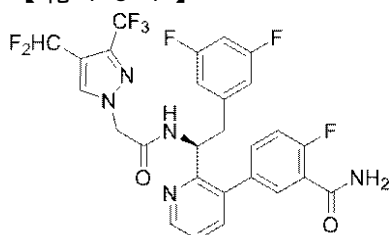
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.74 – 8.64 (m, 1H), 7.78 – 7.59 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 6.84 – 6.40 (m, 2H), 6.31 (dd, *J* = 20.7, 6.1 Hz, 2H), 5.36 (dt, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.01 – 4.89 (m, 1H), 3.14 – 2.93 (m, 2H), 2.67 – 2.39 (m, 2H), 2.01 – 1.63 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H).

10

(実施例 3 5 0)

【 1 6 0 5 】

【 化 4 8 4 】



20

350

【 1 6 0 6 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 5 0) の合成 :

化合物 3 5 0 を、実施例 1 5 0 の合成について提示された方法に従って、(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - ホルミル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (化合物 2 9 6) を (S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (化合物 4 4 6) の代わりに用いて調製して、26 mg の表題化合物を得た :

30

【 1 6 0 7 】

【 化 4 8 4 A 】

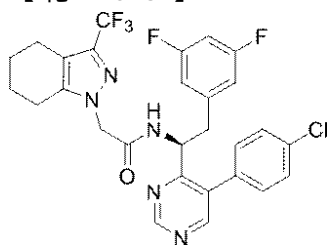
MS (m / z) 598.10 [M + H] ⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

40

(実施例 3 5 1)

【 1 6 0 8 】

【化 4 8 5】



351

【 1 6 0 9 】

10

(S) - N - (1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (3 5 1) の合成 : 化合物 3 5 1 を、実施例 3 1 6 の合成について提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、20 mg の表題化合物を得た : MS (m / z) 5 7 6 . 1 [M + H] ⁺。

【 1 6 1 0 】

【化 4 8 5 A】

20

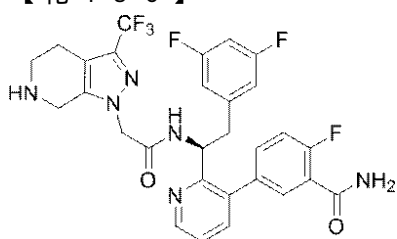
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.20 – 2.85 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.51 – 2.31 (m, 2H), 1.85 – 1.65 (m, 4H).

(実施例 3 5 2)

【 1 6 1 1 】

【化 4 8 6】

30



352

【 1 6 1 2 】

40

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 5 2) の合成 :

化合物 3 5 2 を、実施例 3 0 3 の合成に提示された方法に従って、化合物 3 7 8 を利用して調製して、10 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 6 0 3 . 1 3 [M + H] ⁺。

【 1 6 1 3 】

【化 4 8 6 A】

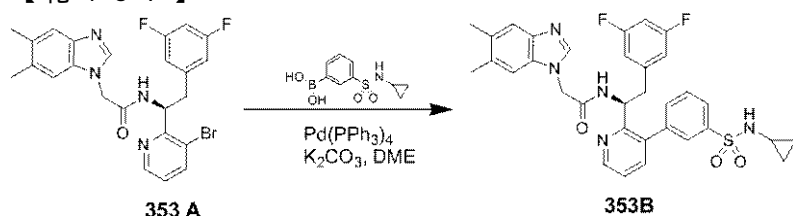
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, $J=5.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=7.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.63 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.29 (dd, $J=9.2, 6.1$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.39 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.10 (dd, $J=13.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=13.2, 9.3$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J=6.0$ Hz, 2H).

(実施例 3 5 3)

10

【1 6 1 4】

【化 4 8 7】



【1 6 1 5】

20

(S) - N - (1 - (3 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド (3 5 3 A) の合成 :

化合物 3 5 3 A を、実施例 5 5 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 5 D および 2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 499 . 1 [M + H] $^+$.

【1 6 1 6】

30

(S) - N - (1 - (3 - (3 - (N - シクロプロピルスルファモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド (3 5 3 B) の合成 :

化合物 3 5 3 B を、実施例 5 5 の合成に提示された方法に従って、3 - (N - シクロプロピルスルファモイル) フェニルボロン酸を利用して調製して、5 mg の表題化合物を得た。

【1 6 1 7】

【化 4 8 7 A】

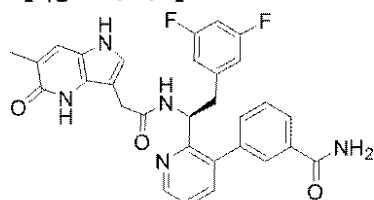
40

MS (m/z) 616.2 [M+H] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=17.8, 9.1$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.48 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.15 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.24 (d, $J=5.9$ Hz, 6H), 1.98 - 1.77 (m, 1H), 0.40 - -0.11 (m, 4H).

(実施例 3 5 4)

【1 6 1 8】

【化 4 8 8】



354

【1 6 1 9】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (3 5 4) の合成 :

化合物 3 5 4 を、実施例 3 3 1 B の合成について提示された方法に従って、化合物 3 6 0 E を利用して調製して、5 m g の表題化合物を得た : MS (m / z) 5 4 2 . 1 [M + H] ⁺ .

【1 6 2 0】

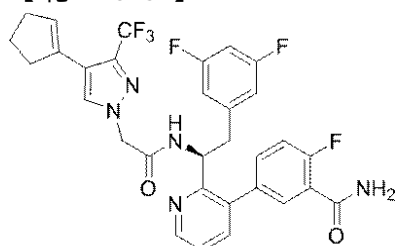
【化 4 8 8 A】

¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.71 (m, 3H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.44 (m, 2H), 6.01 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 5.66 (dd, *J* = 16.3, 8.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.09 – 2.78 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

(実施例 3 5 5)

【1 6 2 1】

【化 4 8 9】



355

【1 6 2 2】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - シクロペンテニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 5 5) の合成 :

化合物 3 5 5 を、実施例 2 7 6 の合成に提示された方法に従って、化合物 4 6 3 およびシクロペンテニルボロン酸を利用して調製して、1 9 m g の表題化合物を得た。

【1 6 2 3】

【化 4 8 9 A】

MS (*m/z*) 614.35 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.06 – 1.82 (m, 2H).

10

20

30

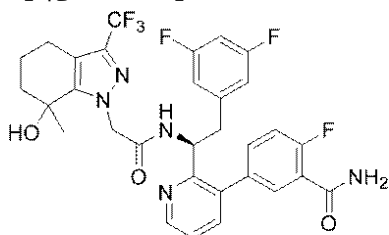
40

50

(実施例 356)

【1624】

【化490】

**356**

【1625】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (7 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (356) の合成 :

化合物 356 を、実施例 349B の合成に提示された方法に従って、化合物 272B を利用して調製して、24 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 631 . 96 [M + H] ⁺。

【1626】

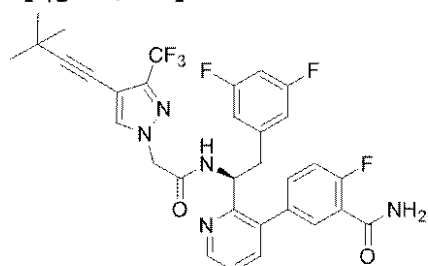
【化490A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.62 – 8.49 (m, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.7, 4.4, 1.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.57 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 24.2, 6.2 Hz, 2H), 5.37 – 5.22 (m, 1H), 5.16 (dd, *J* = 16.7, 4.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 1H), 2.96 (td, *J* = 13.0, 8.2 Hz, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.90 – 1.51 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).

(実施例 357)

【1627】

【化491】

**357**

【1628】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (3 , 3 - ジメチルブタ - 1 - イニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (357) の合成 :

化合物 357 を、実施例 280 の合成に提示された方法に従って、化合物 463 を利用して調製して、3 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 628 . 83 [M + H] ⁺。

【1629】

【化 4 9 1 A】

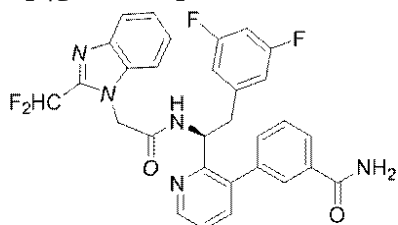
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.69 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (dd, $J=10.7, 8.6$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.40 – 5.28 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.15 – 2.89 (m, 2H), 1.32 – 1.20 (m, 9H).

(実施例 3 5 8)

10

【 1 6 3 0 】

【化 4 9 2】



358

【 1 6 3 1 】

20

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (3 5 8) の合成 :

化合物 3 5 8 を、実施例 5 5 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 5 D および 2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用し、次いで 3 - カルバモイルフェニルボロン酸と Suzuki カップリングさせて調製して、29 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 5 6 1 . 8 [M + H] $^+$ 。

【 1 6 3 2 】

【化 4 9 2 A】

30

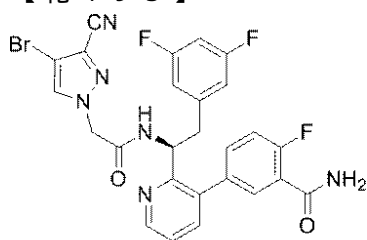
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cdcl_3) δ 10.08 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.12 – 7.96 (m, 2H), 7.93 – 7.69 (m, 3H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.63 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.65 (dd, $J=16.2, 8.7$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J=39.0, 17.2$ Hz, 2H), 3.17 (dd, $J=13.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=13.4, 9.6$ Hz, 1H).

(実施例 3 5 9)

40

【 1 6 3 3 】

【化 4 9 3】



359

【 1 6 3 4 】

50

(S)-5-(2-(1-(2-(4-ブromo-3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(359)の合成:

化合物359を、実施例56の合成に提示された方法に従って、化合物56Aおよび4-ブromo-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルを利用して調製して、6mgの表題化合物を得た。

【1635】

【化493A】

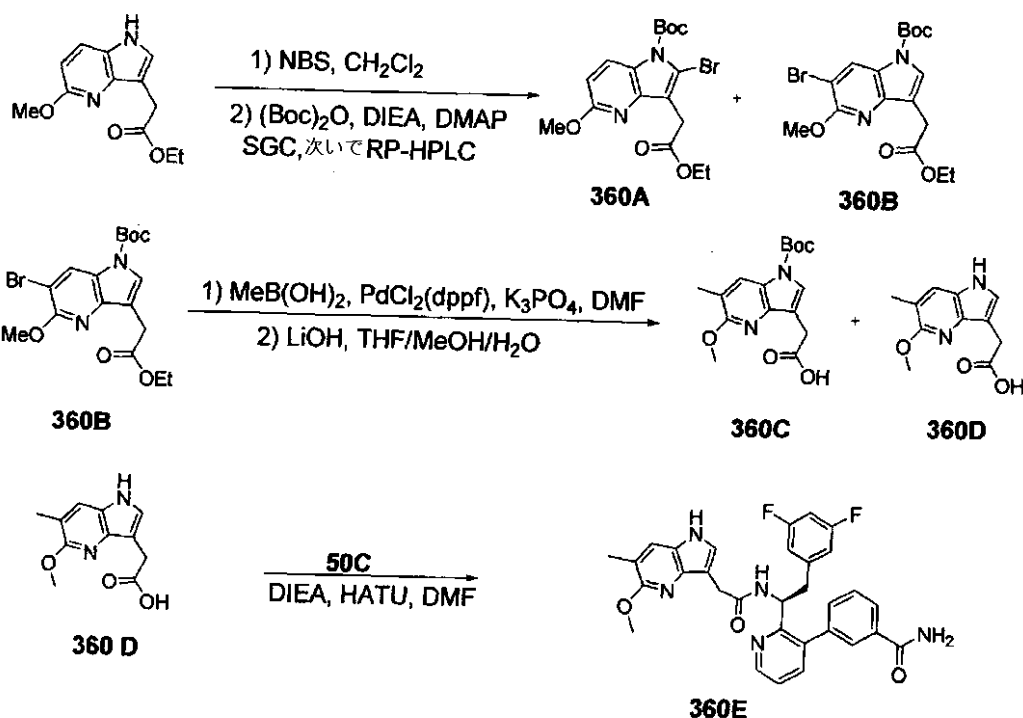
MS (*m/z*) 585.03 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45–7.14 (m, 4H), 6.65 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 5.40–5.28 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.15–2.95 (m, 2H).

10

(実施例360)

【1636】

【化494】



20

30

6-ブromo-3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(360B)の合成:

2-(5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)酢酸エチル(1.0g, 4.26mmol)を塩化メチレン(40mL)に溶解させ、そして氷水浴で0℃まで冷却した。NBS(760mg, 4.26mmol)を1時間かけて少しずつ添加した。この反応混合物を0℃でさらに2時間撹拌した。次いで、それにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.86mL, 8.52mmol)、炭酸ジ-tert-ブチル(1.86g, 8.52mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(52mg, 0.42mmol)を添加した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した。この反応混合物を、塩化メチレンと水との間で分配した。その有機層を分離し、そしてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を濃縮乾固させた。その残渣を、EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー、次いでアセトニトリル/水で溶出するRP-H

40

50

P L Cにより精製して、455 mgの360 Aおよび131 mgの表題化合物を得た。MS (m/z) 414.9 [M+H]⁺。

【1637】

2 - (5 - メトキシ - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イル) 酢酸 (360 D) の合成 :

化合物360 B (120 mg, 0.29 mmol) およびメチルボロン酸 (35 mg, 0.58 mmol) を3 mLのDMFに溶解させた。それにリン酸三カリウム (185 mg, 0.87 mmol) を添加した。この系を脱気してアルゴンでパージし、次いでそれに [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) (11 mg, 0.015 mmol) を添加した。この混合物を85 °Cまで16時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、このDMF溶液を濾過し、そしてアセトニトリルおよび水で溶出するRP - HPLCにより精製して、28 mgの3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 5 - メトキシ - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよび38 mgの2 - (5 - メトキシ - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イル) 酢酸エチルを得、これを1.5 mLのTHF / MeOH / H₂O (3 / 2 / 1) に溶解させ、そしてそれにLiOH · H₂O (30 mg) を添加した。この反応混合物を周囲温度で20分間攪拌し、そしてアセトニトリルおよび水で溶出するRP - HPLCにより精製して、15 mgの表題化合物を得た。MS (m/z) 221.2 [M+H]⁺。

【1638】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - メトキシ - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (360 E) の合成 :

化合物360 Eを、実施例50の合成に提示された方法に従って、化合物50 Cおよび2 - (5 - メトキシ - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、4 mgの表題化合物を得た。

【1639】

【化494 A】

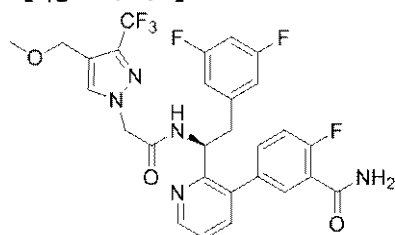
MS (m/z) 556.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃)

δ 9.77 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 6.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

(実施例361)

【1640】

【化495】



361

【1641】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (メトキシメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (361) の合成 :

10

20

30

40

50

化合物 296 (20 mg, 0.03 mmol) を 1 mL のメタノールに溶解させ、そしてそれにデカボラン (8.5 mg, 0.06 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 3 日間撹拌した。それを NaHCO₃ (飽和水溶液) でクエンチし、そして EtOAc で抽出した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、アセトニトリル/水 (0.1% の TFA を含む) で溶出する逆相 HPLC により精製して、9.1 mg の表題化合物を得た。

【1642】

【化495A】

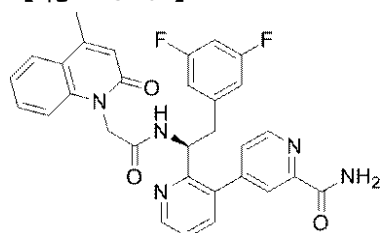
MS (*m/z*) 592.23 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.30 (bs, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.12 – 3.00 (m, 2H).

10

(実施例 362)

【1643】

【化496】



362

20

【1644】

(S) - 2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - メチル - 2 - オキシキノリン - 1 (2H) - イル) アセトアミド) エチル) - 3, 4' - ビピリジン - 2' - カルボキサミド (362) の合成:

30

化合物 362 を、実施例 310 の合成に提示された方法に従って、2 - (4 - メチル - 2 - オキシキノリン - 1 (2H) - イル) 酢酸を利用して調製して、9 mg の表題化合物を得た。

【1645】

【化496A】

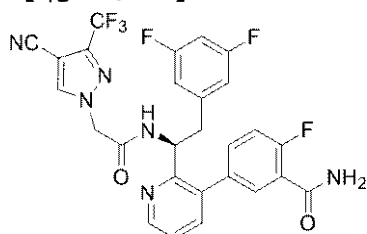
MS (*m/z*) 554.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.79 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 12.7, 10.7, 5.1 Hz, 3H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (q, *J* = 16.7 Hz, 2H), 3.19 – 3.04 (m, 2H), 2.52 (s, 3H).

40

(実施例 363)

【1646】

【化 4 9 7】



363

【 1 6 4 7】

(S)-5-(2-(1-(2-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(363)の合成:

(S)-5-(2-(1-(2-(4-プロモ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(化合物463, 20mg, 0.03mmol)を0.5mLのDMFに溶解させた。それにCuCN(5.7mg, 0.06mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を200℃まで16時間加熱した。それを冷却し、そしてEtOAcと5%のLiCl水溶液との間で分配した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、アセトニトリル/水(0.1%のTFAを含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、6.5mgの表題化合物を得た。MS(m/z)573.22[M+H]⁺。

【 1 6 4 8】

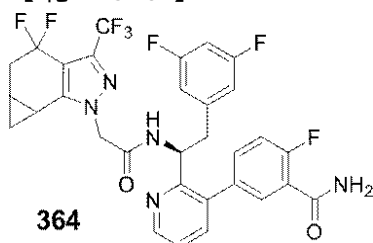
【化 4 9 7 A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.8, 4.9 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (dd, J=10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.65 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.41-5.23 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.09 (dd, J=16.5, 9.7 Hz, 2H).

(実施例 3 6 4)

【 1 6 4 9】

【化 4 9 8】



364

【 1 6 5 0】

5-(2-(1-(2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-5,5a,6,6a-テトラヒドロシクロプロパ[g]インダゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(364)の合成:

化合物364を、実施例304の合成に提示された方法に従って、化合物342Aを利用して調製して、2mgの表題化合物を得た。MS(m/z)650.00[M+H]⁺。

【 1 6 5 1】

10

20

30

40

【化 4 9 8 A】

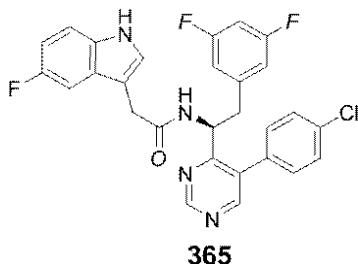
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.78 – 8.62 (m, 1H), 7.58 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.13 (m, 4H), 6.66 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J=12.9, 6.6$ Hz, 2H), 5.37 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.11 – 4.92 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.63 (t, $J=16.6$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.94–1.77 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.46 (m, 1H).

(実施例 3 6 5)

【 1 6 5 2 】

10

【化 4 9 9】



【 1 6 5 3 】

(S) - N - (1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (3 6 5) の合成 :

20

化合物 3 6 5 を、実施例 2 7 9 G の合成について提示された方法に従って、化合物 2 7 9 D および 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を、化合物 2 7 9 E および 2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、22 mg の表題化合物を得た :

【 1 6 5 4 】

【化 4 9 9 A】

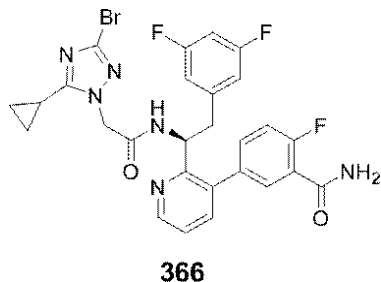
MS (m/z) 521.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 9.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J=8.8, 4.3$ Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 4H), 6.84 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 5.42 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.69 – 3.44 (m, 2H), 2.99 (d, $J=7.5$ Hz, 2H).

30

(実施例 3 6 6)

【 1 6 5 5 】

【化 5 0 0】



40

【 1 6 5 6 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 6 6) の合成 :

50

化合物 366 を、実施例 56 の合成に提示された方法に従って、化合物 56A および 3-ブロモ-5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾールを利用して調製して、6mg の表題化合物を得た。

【1657】

【化500A】

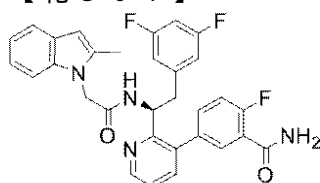
MS (*m/z*) 599.90 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 5.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.12 – 0.74 (m, 4H).

10

(実施例 367)

【1658】

【化501】



367

20

【1659】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (367) の合成 :

化合物 367 を、実施例 54 の合成に提示された方法に従って、化合物 54B および 3-2-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)酢酸を利用して調製して、20mg の表題化合物を得た。

【1660】

30

【化501A】

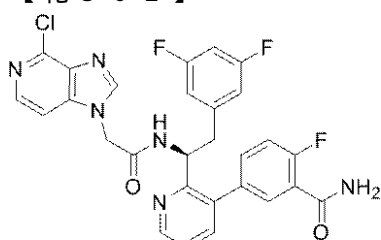
MS (*m/z*) 525.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 6.66 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 3H), 5.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.93 (qd, *J* = 13.0, 7.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

(実施例 368)

【1661】

40

【化502】



368

【1662】

50

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - クロロ - 1H - イミダゾ[4,5-c]ピリジン - 1 - イル)アセトアミド) - 2 - (3,5 - ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド(368)の合成:

化合物368を、実施例332の合成について提示された方法に従って、4 - クロロ - 1H - イミダゾ[4,5-c]ピリジンを2 - クロロピリジン - 4 - オールの代わりに用いて調製して、6mgの表題化合物を得た:

【1663】

【化502A】

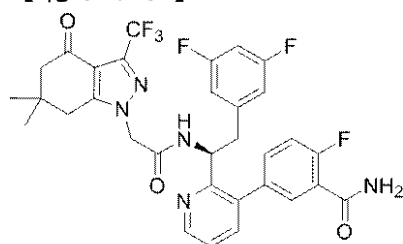
MS (*m/z*) 565.60 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.65 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.65–7.49 (m, 1H), 7.50–7.35 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (dd, *J*=10.8, 8.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*=10.4, 8.0 Hz, 1H), 6.28 (t, *J*=9.0 Hz, 2H), 5.33–5.16 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.03 (m, 2H).

10

(実施例369)

【1664】

【化503】



369

20

【1665】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6,6 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル)アセトアミド)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド(369)の合成:

30

化合物369を、実施例56の合成に提示された方法に従って、化合物56Aおよび6,6 - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 6,7 - ジヒドロ - 1H - インダゾール - 4(5H) - オンを利用して調製して、4mgの表題化合物を得た。

【1666】

【化503A】

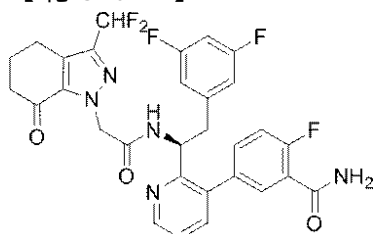
MS (*m/z*) 644.36 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 3H), 7.21 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.35 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.18–2.93 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.06 (d, *J*=2.9 Hz, 6H).

40

(実施例370)

【1667】

【化504】



370

【1668】

10

(S)-5-(2-(1-(2-(3-(ジフルオロメチル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(370)の合成:

化合物370を、実施例54の合成に提示された方法に従って、化合物54Bおよび化合物285Cを利用して調製して、11mgの表題化合物を得た。MS(m/z)598.36[M+H]⁺。

【1669】

【化504A】

20

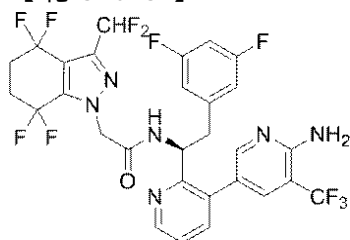
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.74 (dd, J=5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.45–7.26 (m, 2H), 7.20 (dd, J=10.7, 8.6 Hz, 1H), 6.98–6.51 (m, 2H), 6.31 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.35 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.25–5.09 (m, 2H), 3.06 (dd, J=11.7, 10.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.61–2.38 (m, 2H), 2.23–2.03 (m, 2H).

(実施例371)

【1670】

30

【化505】



371

【1671】

40

(S)-N-(1-(6'-アミノ-5'-(トリフルオロメチル)-3,3'-ビピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4,7,7-テトラフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド(371)の合成:

化合物371を、実施例287Eの合成に提示された方法に従って、化合物287Dおよび5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンを利用して調製して、15mgの表題化合物を得た。MS(m/z)679.35[M+H]⁺。

【1672】

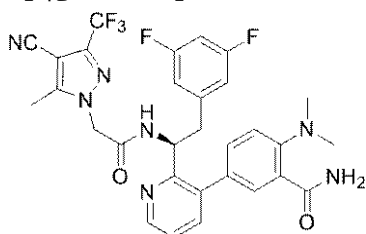
【化 5 0 5 A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.74 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.03 – 6.56 (m, 2H), 6.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.16 – 4.94 (m, 2H), 3.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.75 – 2.30 (m, 4H).

(実施例 3 7 2)

【 1 6 7 3 】

【化 5 0 6】



372

【 1 6 7 4 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - シアノ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド (3 7 2) の合成 :

化合物 3 7 2 を、実施例 3 6 3 の合成に提示された方法に従って、化合物 2 7 5 を利用して調製して、化合物 3 7 6 を得、そして 1 2 m g の表題化合物を副生成物として得た。

【 1 6 7 5 】

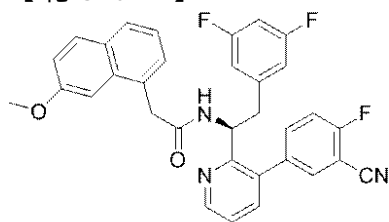
【化 5 0 6 A】

MS (m/z) 612.31 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3cn) δ 8.76 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.79 – 6.60 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.07 – 4.83 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.02 (ddd, $J = 22.0, 13.0, 7.7$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

(実施例 3 7 3)

【 1 6 7 6 】

【化 5 0 7】



373

【 1 6 7 7 】

(S) - N - (1 - (3 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (7 - メトキシナフタレン - 1 - イル) アセトアミド (3 7 3) の合成 :

化合物 3 7 3 を、実施例 5 5 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 5 D および 2 - (7 - メトキシナフタレン - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して、(S) - N - (1 -

10

20

30

40

50

(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(7-メトキシナフタレン-1-イル)アセトアミドを得、次いで3-シアノ-4-フルオロフェニルボロン酸とSuzukiカップリングさせて、6mgの表題化合物を得た。

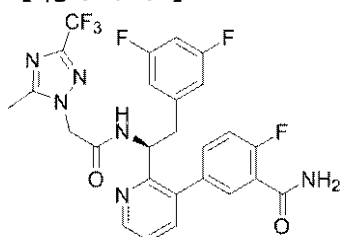
【1678】
【化507A】

MS (m/z) 552.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.64 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=17.6, 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=7.8, 4.9$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.32–7.24 (m, 3H), 7.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 5.35–5.16 (m, 1H), 3.98 (q, $J=15.5$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09–2.87 (m, 2H).

10

(実施例374)

【1679】
【化508】



374

20

【1680】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(374)の合成:

化合物374を、実施例56の合成に提示された方法に従って、化合物56Aおよび5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾールを利用して調製して、40mgの表題化合物を得た。

30

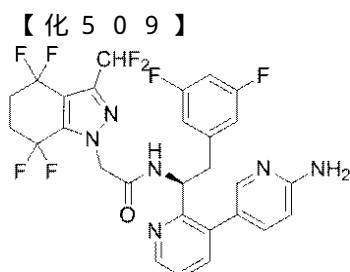
【1681】
【化508A】

MS (m/z) 563.32 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.72 (dd, $J=4.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.8, 4.9$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, $J=10.7, 8.6$ Hz, 1H), 6.78–6.49 (m, 1H), 6.34 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.36 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=17.1$ Hz, 2H), 3.09 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

40

(実施例375)

【1682】

**375**

【 1 6 8 3 】

10

(S) - N - (1 - (6' - アミノ - 3 , 3' - ビピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 4 , 7 , 7 - テトラフルオロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (3 7 5) の合成 :

化合物 3 7 5 を、実施例 2 8 7 E の合成に提示された方法に従って、2 8 7 D および 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 - 2 - アミンを利用して調製して、1 1 m g の表題化合物を得た。

【 1 6 8 4 】

【化 5 0 9 A】

20

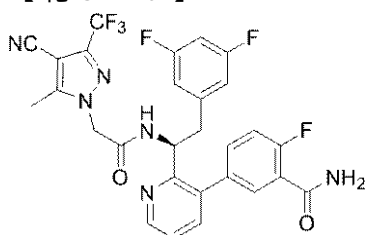
MS (*m/z*) 611.34 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.74 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.03 – 6.88 (m, 1H), 6.81 – 6.61 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.14 – 4.99 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.70 – 2.34 (m, 4H).

(実 施 例 3 7 6)

【 1 6 8 5 】

【化 5 1 0】

30

**376**

【 1 6 8 6 】

40

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - シアノ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 7 6) の合成 :

化合物 3 7 6 を、実施例 3 6 3 の合成に提示された方法に従って、化合物 2 7 5 を利用して調製して、7 m g の表題化合物を得た。MS (*m/z*) 587.28 [M+H]⁺。

【 1 6 8 7 】

【化 5 1 0 A】

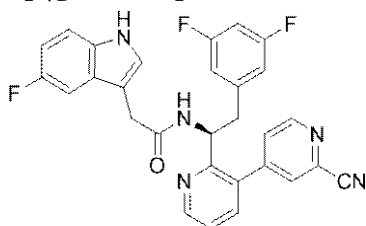
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

50

(実施例 377)

【1688】

【化511】



377

10

【1689】

(S) - N - (1 - (2' - シアノ - 3, 4' - ピピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル)アセトアミド(377)の合成:

化合物377を、実施例55の合成に提示された方法に従って、化合物55Eおよび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)ピコリノニトリルを利用して調製して、5 mgの表題化合物を得た。

【1690】

20

【化511A】

MS (m/z) 512.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $cdCl_3$) δ 8.83

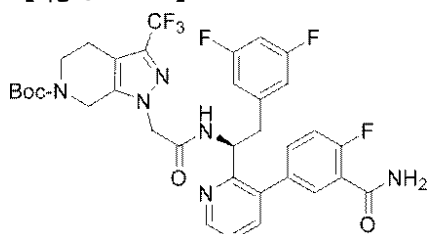
(d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.84 (dd, $J=9.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.11 (m, 2H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 3.70 (q, $J=16.3$ Hz, 2H), 3.06 (dd, $J=13.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J=13.4, 9.9$ Hz, 1H).

30

(実施例 378)

【1691】

【化512】



378

40

【1692】

(S) - 1 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 6(7H) - カルボン酸 tert - ブチル(378)の合成:

化合物378を、実施例56の合成に提示された方法に従って、56Aおよび3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 6(7H) - カルボン酸 tert - ブチルを利用して調製して、6 mgの表題化合物を得た。

【1693】

50

【化 5 1 2 A】

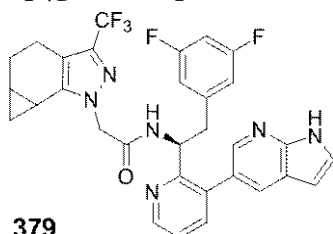
MS (m/z) 703.14 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.33 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.18 – 2.93 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

(実施例 3 7 9)

【 1 6 9 4 】

10

【化 5 1 3】



379

【 1 6 9 5 】

N - ((S) - 1 - (3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 5 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロプロパ [g] インダゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (3 7 9) の合成 :

化合物 3 7 9 を、実施例 6 1 F の合成に提示された方法に従って、化合物 3 4 2 B および化合物 6 1 E を利用して調製して、19 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 5 9 3 . 4 2 [M + H] ⁺ .

20

【 1 6 9 6 】

【化 5 1 3 A】

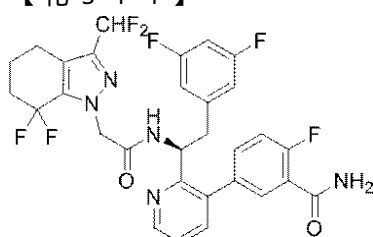
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.86 – 8.64 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 1H), 6.81 – 6.58 (m, 2H), 6.30 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 4.93 (m, 2H), 3.23 – 2.96 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.88 – 1.47 (m, 3H), 1.09 – 0.76 (m, 1H), 0.66 (m, 1H).

30

(実施例 3 8 0)

【 1 6 9 7 】

【化 5 1 4】



380

40

【 1 6 9 8 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 , 7 - ジフルオロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 8 0) の合成 :

50

化合物 380 を、実施例 54 の合成に提示された方法に従って、化合物 54 B および化合物 285 E を利用して調製して、40 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 620 . 40 [M + H]⁺。

【1699】

【化514A】

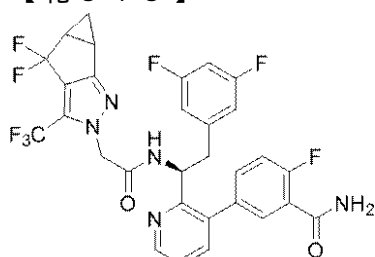
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.94 – 6.53 (m, 2H), 6.32 (m, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.35 – 2.04 (m, 2H), 2.05 – 1.80 (m, 2H).

10

(実施例 381)

【1700】

【化515】



381

20

【1701】

5 - (2 - ((1*S*) - 1 - (2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 4a, 5, 5a - テトラヒドロ - 2*H* - シクロプロパ[4, 5]シクロペンタ[1, 2 - c]ピラゾール - 2 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (381) の合成:

化合物 381 を、実施例 304 の合成に提示された方法に従って、化合物 346 B を利用して調製して、41 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 636 . 38 [M + H]⁺。

30

【1702】

【化515A】

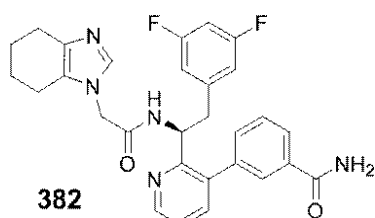
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 6.67 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.72 – 2.41 (m, 2H), 1.41 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 1.06 (m, 1H).

40

(実施例 382)

【1703】

【化516】



382

【1704】

50

(S) - 3 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (382) の合成 :

化合物 382 を、実施例 56 の合成に提示された方法に従って、化合物 286 および 3 - カルバモイルフェニルボロン酸を利用して調製して、8 mg の表題化合物を得た。

【1705】

【化516A】

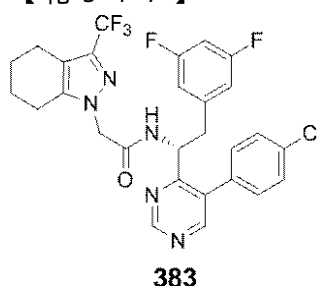
MS (m/z) 516.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 9.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.67 (m, 2H), 7.98 – 7.71 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.46 – 7.21 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.15 – 2.86 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.73 (m, 4H).

10

(実施例 383)

【1706】

【化517】



20

【1707】

(R) - N - (1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (383) の合成 :

化合物 383 を、実施例 279 G の合成について提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、20 mg の表題化合物を得た : MS (m/z) 576.1 [M + H]⁺.

30

【1708】

【化517A】

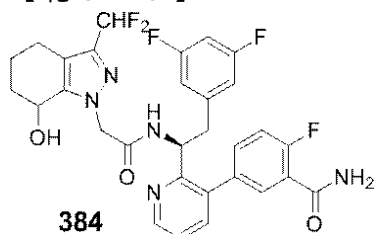
¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.53 (dd, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 – 2.42 (m, 4H), 1.80 (dd, J = 26.2, 5.4 Hz, 4H).

40

(実施例 384)

【1709】

【化 5 1 8】



384

【1710】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 7 - ヒドロキシ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 8 4) の合成 :

10

化合物 3 8 4 を、実施例 3 2 5 の合成について提示された方法に従って、化合物 3 7 0 を利用して調製して、15 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 600 . 20 [$M + H$] ⁺。

【1711】

【化 5 1 8 A】

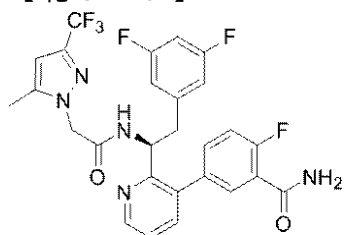
¹H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.81 – 6.47 (m, 2H), 6.31 (dd, $J = 9.5, 7.3$ Hz, 2H), 5.47 – 5.20 (m, 1H), 5.07 – 4.86 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.12 – 2.95 (m, 2H), 2.82 – 2.26 (m, 2H), 1.99 – 1.55 (m, 4H).

20

(実施例 3 8 5)

【1712】

【化 5 1 9】



385

【1713】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 8 5) の合成 :

30

化合物 3 8 5 を、実施例 5 6 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 6 A および 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを利用して調製して、33 mg の表題化合物を得た。

40

【1714】

【化 5 1 9 A】

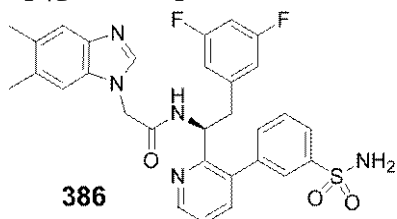
MS (m/z) 599.90 [$M + H$] ⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.71 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.7, 8.5$ Hz, 1H), 6.67 (tt, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.43 – 6.18 (m, 3H), 5.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H).

50

(実施例 386)

【1715】

【化520】



10

【1716】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(3-スルファモイルフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アセトアミド(386)の合成:

化合物386を、実施例353の合成に提示された方法に従って、3-スルファモイルフェニルボロン酸を3-(N-シクロプロピルスルファモイル)フェニルボロン酸の代わりに用いて調製して、10mgの表題化合物を得た。

【1717】

【化520A】

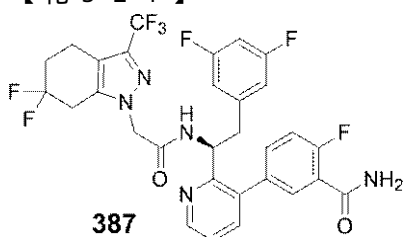
20

MS (*m/z*) 616.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.23 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.51 (m, 4H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 5.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H).

(実施例 387)

【1718】

【化521】



30

【1719】

(S)-5-(2-(1-(2-(6,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(387)の合成:

40

化合物387を、実施例150の合成において提示された方法に従って、化合物322を利用して調製して、2mgの表題化合物を得た。MS (*m/z*) 638.06 [M+H]⁺.

【1720】

【化 5 2 1 A】

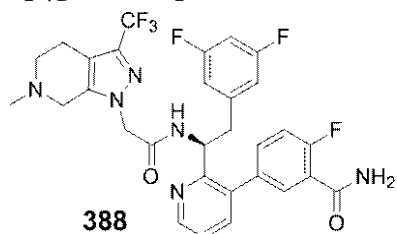
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.70 (dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.72 – 6.56 (m, 1H), 6.34 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.36 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.15 – 2.96 (m, 4H), 2.75 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.20 (tt, $J=13.4, 6.5$ Hz, 2H).

(実施例 3 8 8)

【 1 7 2 1 】

10

【化 5 2 2】



【 1 7 2 2 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 8 8) の合成 :

20

化合物 3 8 8 を、実施例 3 2 4 の合成に提示された方法に従って、化合物 3 5 2 を利用して調製して、22 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 6 1 7 . 3 7 [M + H] $^+$

【 1 7 2 3 】

【化 5 2 2 A】

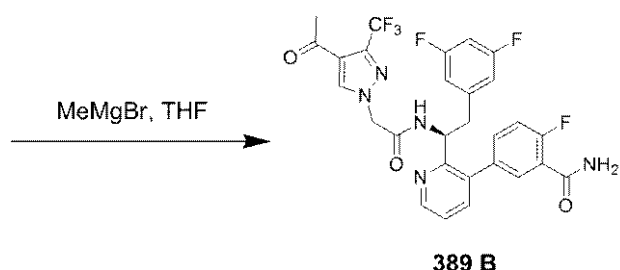
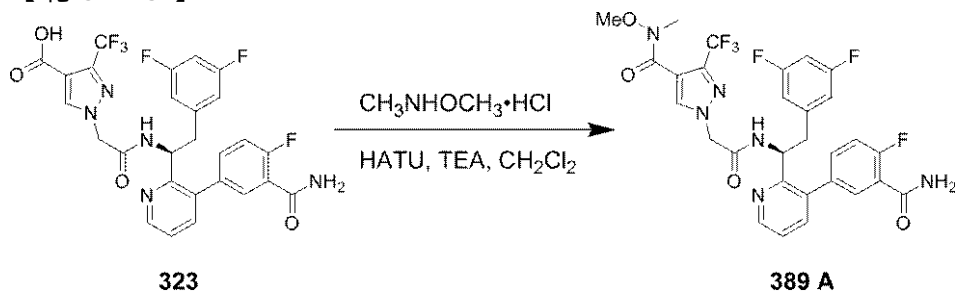
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.71 (dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 1H), 7.30 – 6.98 (m, 2H), 6.77 – 6.52 (m, 1H), 6.31 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.31 (m, 1H), 5.00 – 4.89 (m, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.58 (bs, 2H), 3.23 – 2.93 (m, 7H).

30

(実施例 3 8 9)

【 1 7 2 4 】

【化523】



10

【1725】

(S)-1-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-2-オキシエチル)-N-メトキシ-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(389A)の合成:

化合物323(222mg, 0.38mmol)とN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(73mg, 0.75mmol)との混合物に、トリエチルアミン(159μL, 1.1mmol)およびHATU(217mg, 0.57mmol)を添加した。この反応物を周囲温度で1時間攪拌し、次いでCH₂Cl₂と5%のLiCl水溶液との間で分配した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、そしてそれにヘキサンを添加した。得られた沈殿物を減圧濾過により集め、次いで高真空で乾燥させて、220mgの表題化合物を得た。MS(m/z)635.36[M+H]⁺。

20

【1726】

(S)-5-(2-(1-(2-(4-アセチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(389B)の合成:

化合物389A(120mg, 0.19mmol)を5mLのTHFに溶解させ、そしてそれにMeMgBr(ジエチルエーテル中3.0M, 0.67mL, 2mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で20分間攪拌した。それを氷および1NのHClでクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、アセトニトリル/水(0.1%のTFAを含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、25mgの表題化合物を得た。MS(m/z)590.09[M+H]⁺。

30

40

【1727】

【化523A】

¹H NMR

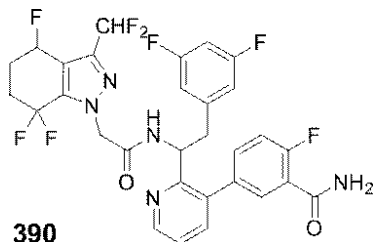
(400 MHz, cdcl₃) δ 10.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.91 – 8.67 (m, 1H), 8.10 – 7.96 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 6.21 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.47 (dd, J = 16.0, 7.4 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 16.2 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

50

(実施例 390)

【1728】

【化524】



390

10

【1729】

5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4, 7, 7 - トリフルオロ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (390) の合成:

化合物 390 を、実施例 150 の合成において提示された方法に従って、化合物 334 を利用して調製して、17 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 638.19 [M + H]⁺。

【1730】

20

【化524A】

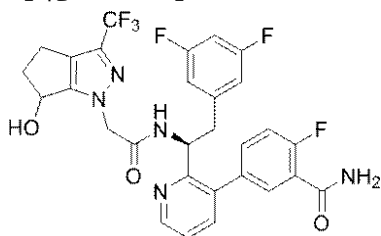
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.55 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.72 (d, 1H), 5.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.13 – 4.97 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.68 – 2.05 (m, 4H).

(実施例 391)

【1731】

30

【化525】



391

【1732】

40

5 - (2 - ((1S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (391) の合成:

化合物 391 を、実施例 325 の合成について提示された方法に従って、化合物 281 C を利用して調製して、15 mg の表題化合物を得た: MS (m/z) 604.36 [M + H]⁺。

【1733】

【化 5 2 5 A】

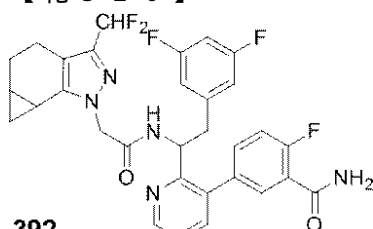
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.71 (dt, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (bs, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.66 (td, $J = 9.3, 7.0$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 2H), 5.36 (dd, $J = 15.6, 8.1$ Hz, 1H), 5.07 (dt, $J = 7.2, 3.5$ Hz, 1H), 4.95 – 4.76 (m, 2H), 3.15 – 2.98 (m, 2H), 2.97 – 2.70 (m, 2H), 2.68 – 2.46 (m, 1H), 2.36 (m, 1H).

(実施例 3 9 2)

10

【 1 7 3 4 】

【化 5 2 6】



392

【 1 7 3 5 】

5 - (2 - (1 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロプロパ [g] イндаゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 9 2) の合成 :

20

化合物 3 9 2 を、実施例 5 4 の合成に提示された方法に従って、化合物 5 4 B および 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 5 a , 6 , 6 a - テトラヒドロシクロプロパ [g] イндаゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸 (化合物 2 9 9 C) を利用して調製して、2 2 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) 5 9 6 . 4 3 [M + H] $^+$ 。

【 1 7 3 6 】

【化 5 2 6 A】

30

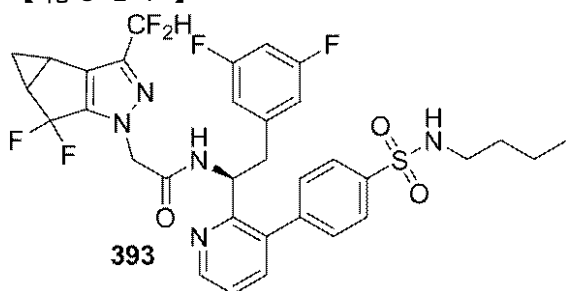
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.82 – 8.57 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (bs, 1H), 7.30 – 7.13 (m, 1H), 6.83 – 6.42 (m, 2H), 6.33 (m, 2H), 5.37 (dd, $J = 13.4, 7.6$ Hz, 1H), 4.97 – 4.73 (m, 2H), 3.14 – 2.98 (m, 2H), 2.70 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.24 – 1.93 (m, 2H), 1.94 – 1.48 (m, 3H), 0.93 (m, 1H), 0.64 (m, 1H).

(実施例 3 9 3)

【 1 7 3 7 】

【化 5 2 7】

40



393

【 1 7 3 8 】

(S) - N - (1 - (3 - (4 - (N - ブチルスルファモイル) フェニル) - ピリジン

50

- 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4, 5 - (メタノ) - 6, 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4H) - イル) アセトアミド (393) の合成:

2.5 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および 4 - (N - プチルスルファモイル) フェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 692 [M + H]⁺。

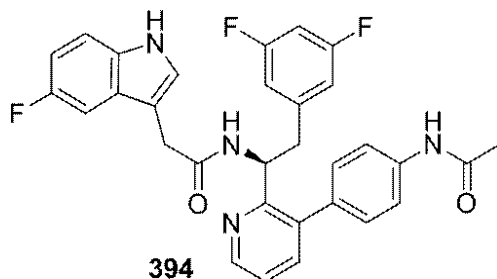
【1739】

(実施例 394)

【1740】

【化528】

10



【1741】

((S) - N - (1 - (3 - (4 - アセトアミドフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (394) の合成:

20

37.1 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、4 - (アセトアミドフェニル) ボロン酸および 55E を使用して調製した。MS (m/z) 543 [M + H]⁺。

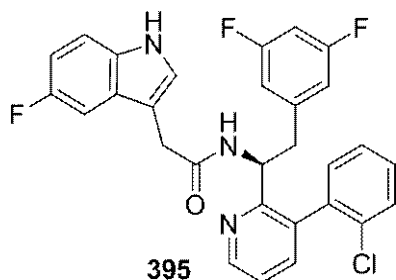
【1742】

(実施例 395)

【1743】

【化529】

30



【1744】

((S) - N - (1 - (3 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (395) の合成:

40

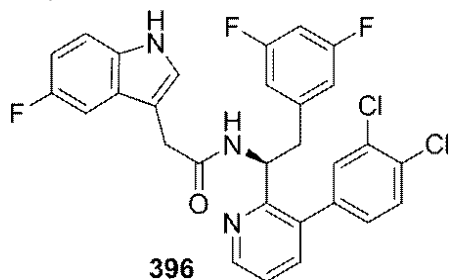
37.1 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、2 - クロロフェニルボロン酸および 55E を使用して調製した。MS (m/z) 520 [M + H]⁺。

【1745】

(実施例 396)

【1746】

【化 5 3 0】



【 1 7 4 7】

10

(S) - N - (1 - (3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (3 9 6) の合成 :

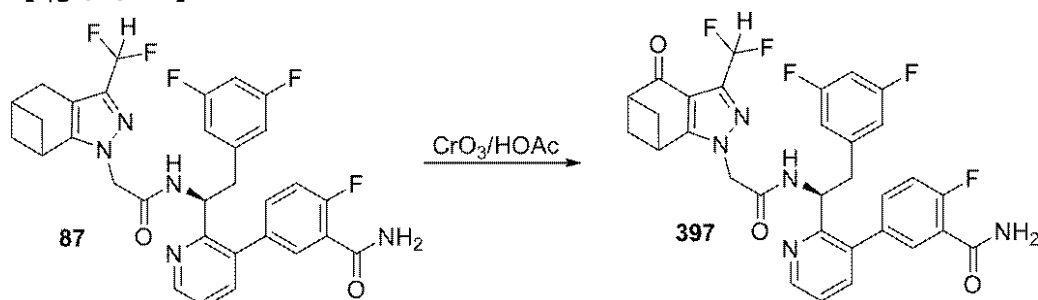
15.4 mg の表題化合物を、55 F と類似の方法によって、3,4-ジクロロ-フェニルボロン酸および55 E を使用して調製した。MS (m / z) 554 [M + H] ⁺。

【 1 7 4 8】

(実施例 3 9 7)

【 1 7 4 9】

【化 5 3 1】



20

【 1 7 5 0】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - ジフルオロメチル - 4 - オキソ - 5 , 7 - (メタノ) インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (3 9 7) の合成 :

30

化合物 87 (20.7 mg , 0.029 mmol) の酢酸 (1 ml) 中の溶液に、CrO₃ (8.7 mg , 0.087 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で7日間攪拌し、次いで濾過した。その濾液を、0.1% TFA - アセトニトリル / 0.1% / H₂O の勾配を用いる C18 を使用する RP HPLC により精製して、10.3 mg の表題化合物を得た。MS (m / z) 610 [M + H] ⁺。

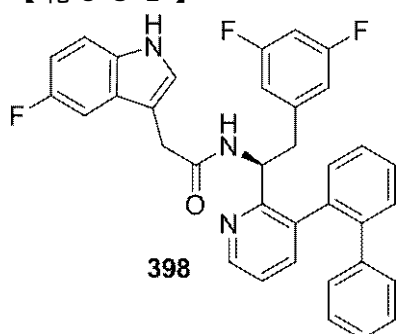
【 1 7 5 1】

(実施例 3 9 8)

【 1 7 5 2】

40

【化 5 3 2】



50

【 1753 】

(S) - N - (1 - (3 - (ビフェニル - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (398) の合成 :

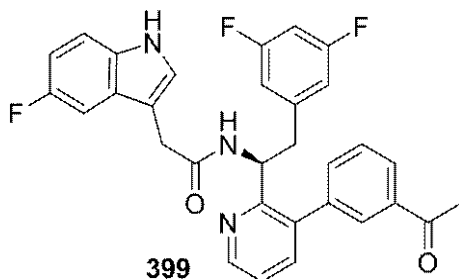
36.3 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、2 - フェニル - フェニルボロン酸および55Eを使用して調製した。MS (m / z) 562 [M + H] ⁺。

【 1754 】

(実施例 399)

【 1755 】

【 化 533 】



10

【 1756 】

((S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (6' - フルオロ - 5' - メチル - 3 , 3' - ビピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (399) の合成 :

31.9 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、3 - アセチルフェニルボロン酸および55Eを使用して調製した。MS (m / z) 519 [M + H] ⁺。

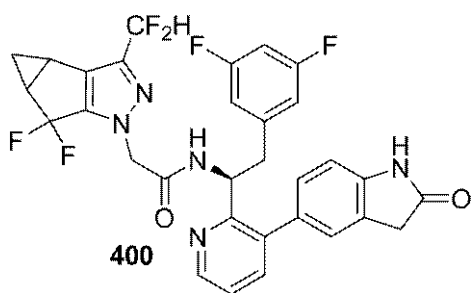
20

【 1757 】

(実施例 400)

【 1758 】

【 化 534 】



30

【 1759 】

(S) - N - (1 - (3 - (オキシンドール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (400) の合成 :

4.8 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A およびオキシンドール - 5 - ボロン酸 , ピナコールエステルを使用して調製した。MS (m / z) 612 [M + H] ⁺。

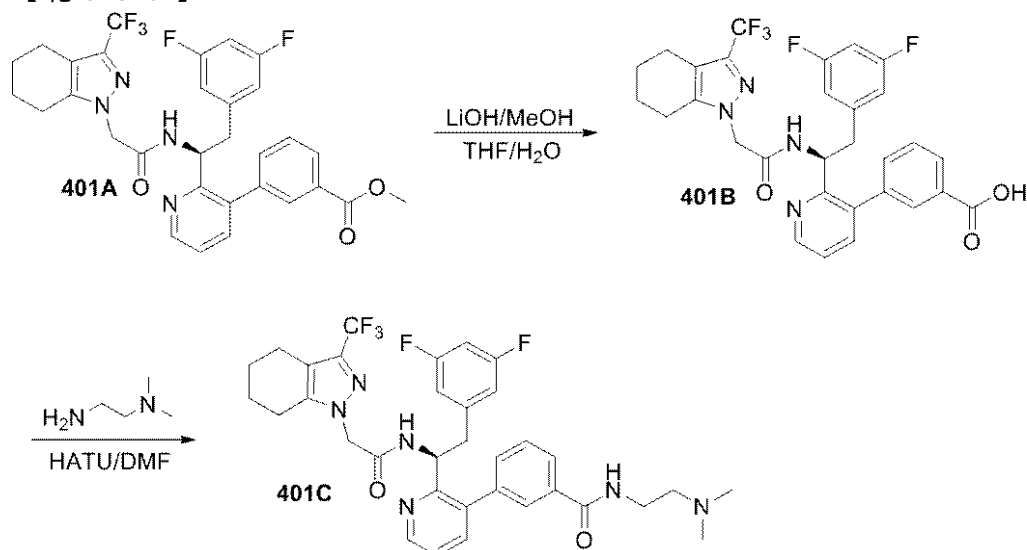
40

【 1760 】

(実施例 401)

【 1761 】

【化 5 3 5】



10

【1762】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)安息香酸メチル(401A)の合成:

480 mg の表題化合物を、57B と類似の方法によって、3-カルボメトキシ-フェニルボロン酸および57A を使用して調製した。MS (m/z) 599 [M+H]⁺。

20

【1763】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)安息香酸(401B)の合成:

410A (480 mg, 0.803 mmol) を THF (4 ml) および MeOH (2 ml) に溶解させた。2.5 N の水性 LiOH を添加し、そして室温で 45 分間攪拌した。この反応物を 20 mM の KH₂PO₄ で pH = 6 まで酸性化した。この混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を減圧下で乾燥させて、348 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 585 [M+H]⁺。

30

【1764】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ベンズアミド(401C)の合成:

401B (30 mg, 0.051 mmol) を 1 ml の DMF に溶解させた。N,N-ジメチルアミノエチルアミン (16.8 μL, 0.153 mmol) を添加し、その後、HATU (21 mg, 0.056 mmol) を添加した。この反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を濾過し、そしてその濾液を 0.1% / H₂O, 0.1% TFA - アセトニトリルの勾配を用いる C18 を使用する RP HPLC により精製して、24.1 mg の表題化合物を得た。

40

【1765】

【化 5 3 5 A】

¹H NMR

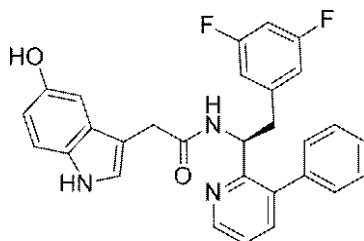
(400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.26 (d, 2H), 5.52 (t, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.01 (dd, 2H), 2.89 (d, 5H), 2.55 (s, 2H), 2.42 (d, 2H), 1.76 (s, 4H). MS (*m/z*) 655 [M+H]⁺.

(実施例 4 0 2)

【 1 7 6 6 】

10

【化 5 3 6】



402

【 1 7 6 7 】

20

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - フェニルピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 0 2) の合成 :

4 4 m g の表題化合物を、 1 1 3 と類似の方法によって、フェニルボロン酸を使用して調製した。

【 1 7 6 8 】

【化 5 3 6 A】

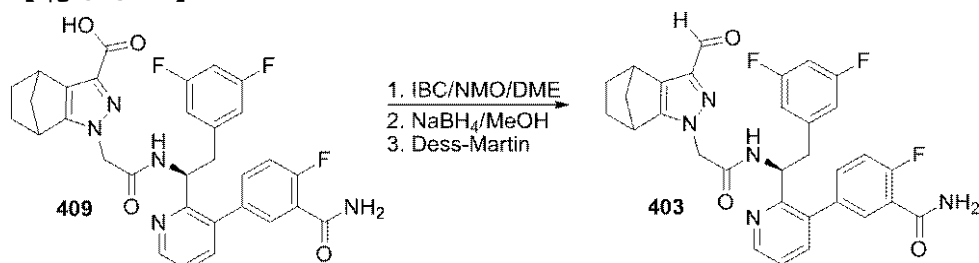
¹H NMR (*d*-DMSO, 400 MHz) δ 10.47 (1H, s), 8.615 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 7.35 (3H, m), 7.15 (2H, m), 7.05 (1H, d), 6.91 (2H, mm), 6.76 (1H, d), 6.53 (1H, dd), 6.31 (2H, d), 5.22 (2H, q), 4.34 (1H, b), 3.39 (1H, s), 2.87 (2H, d). MS (*m/z*) 484 [M+H]⁺.

30

(実施例 4 0 3)

【 1 7 6 9 】

【化 5 3 7】



40

【 1 7 7 0 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - ホルミル - 4 , 7 - (メタノ) インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 0 3) の合成 :

化合物 4 0 9 (2 0 0 m g , 0 . 3 4 m m o l) の D M E (6 8 0 μ l) 中の 0 の溶液に、N - メチルモルホリン (3 7 μ l , 0 . 3 4 m m o l) およびイソブチルククロホルメート (4 5 μ l , 0 . 3 4 m m o l) を添加した。この反応物を 0 で 5 分間攪拌し

50

た。次いで濾過して、沈殿物を除去した。その沈殿物をDMEで3回(合計2ml)洗浄した。合わせた濾液にH₂O中のNaBH₄(19.3mg, 0.51mmol)を添加した。この反応物を室温で5分間攪拌した。さらに5.8mgのNaBH₄を添加して、この反応を完了するまで駆動した。この反応混合物をEtOAcとH₂Oとの間で分配した。その水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、MeOH/CH₂Cl₂を使用するSiO₂で精製して、108mgの(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-3-ヒドロキシメチル-4,7-(メタノ)インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミドを得た。この物質をCH₂Cl₂に溶解させ、そしてDes

10

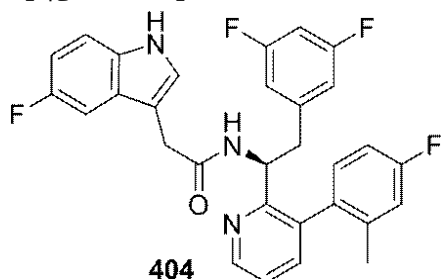
【1771】

(実施例404)

【1772】

【化538】

20



404

【1773】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(404)の合成:

30

2mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-ボロン酸(15.3mg, 0.10mmol)および55E(40.7mg, 0.83mmol)を使用して調製した。MS(m/z)518[M+H]⁺。

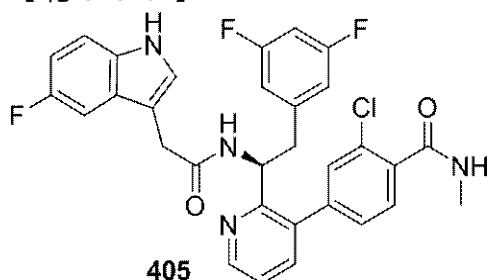
【1774】

(実施例405)

【1775】

【化539】

40



405

【1776】

(S)-2-クロロ-4-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-

50

イル) - N - メチルベンズアミド (405) の合成 :

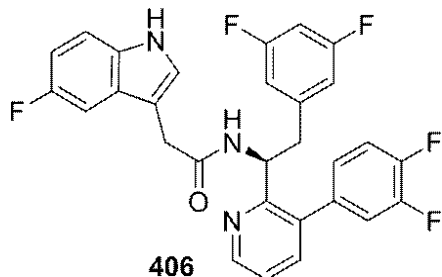
8 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、3 - クロロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニルボロン酸および55E を使用して調製した。MS (m/z) 578 [M + H]⁺。

【1777】

(実施例406)

【1778】

【化540】



10

【1779】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (406) の合成 :

20

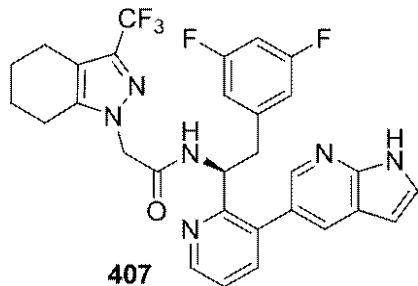
28.1 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、3, 4 - ジフルオロフェニルボロン酸および55E を使用して調製した。MS (m/z) 522 [M + H]⁺。

【1780】

(実施例407)

【1781】

【化541】



30

【1782】

(S) - N - (1 - (3 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (407) の合成 :

40

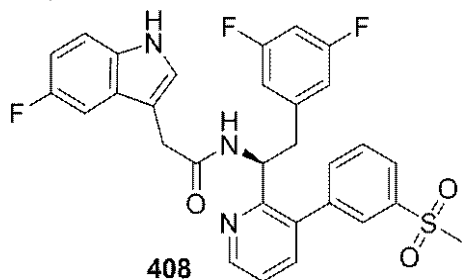
1.4 mg の表題化合物を、57B と類似の方法によって、57A および 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 583 [M + H]⁺。

【1783】

(実施例408)

【1784】

【化 5 4 2】



【 1 7 8 5】

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 0 8) の合成 :

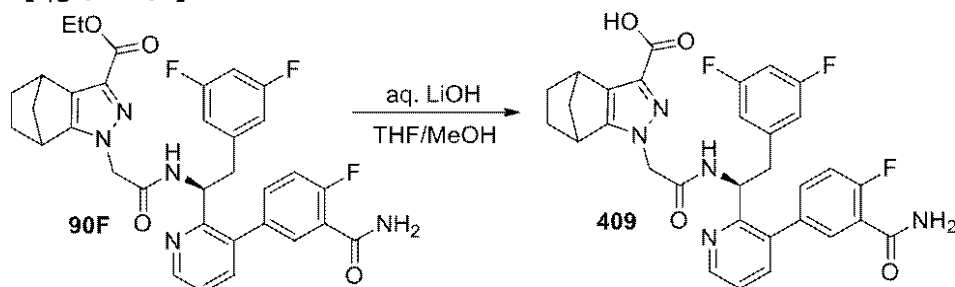
2 4 m g の表題化合物を、 5 5 F と類似の方法によって、 3 - (メチルスルホニル) ボロン酸および 5 5 E を使用して調製した。MS (m / z) 5 6 4 [M + H] ⁺。

【 1 7 8 6】

(実施例 4 0 9)

【 1 7 8 7】

【化 5 4 3】



【 1 7 8 8】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - カルボニル - 4 , 7 - (メタノ) インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 0 9) の合成 :

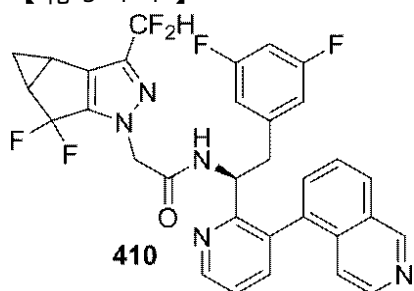
2 0 9 m g の表題化合物を、 7 4 C と類似の方法によって、化合物 9 0 F を使用して調製した。MS (m / z) 5 9 0 [M + H] ⁺。

【 1 7 8 9】

(実施例 4 1 0)

【 1 7 9 0】

【化 5 4 4】



【 1 7 9 1】

(S) - N - (1 - (3 - (キノール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (

10

20

30

40

50

4 H) - イル) アセトアミド (410) の合成 :

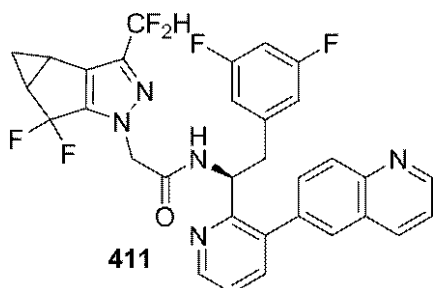
19.8 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A およびキノリン - 5 - ボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 608 [$M+H$]⁺。

【1792】

(実施例 411)

【1793】

【化545】



10

【1794】

(S) - N - (1 - (3 - (キノリン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4, 5 - (メタノ) - 6, 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (411) の合成 :

20

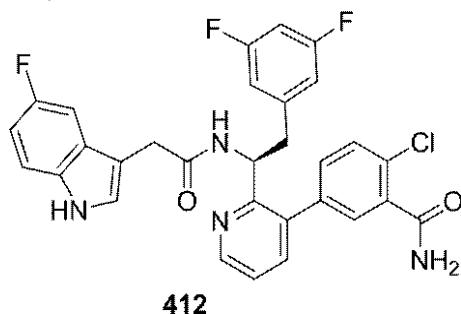
6.1 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A およびキノリン - 6 - ボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 608 [$M+H$]⁺。

【1795】

(実施例 412)

【1796】

【化546】



30

【1797】

(S) - 2 - クロロ - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (412) の合成 :

40

37 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、4 - クロロ - 3 - カルバモイルフェニルボロン酸を使用して調製した。

【1798】

【化546A】

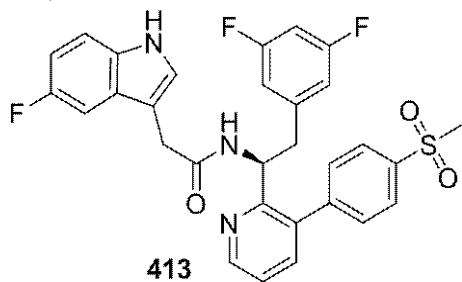
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 8.79 – 8.55 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (dd, 2H), 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.28 – 7.00 (m, 4H), 6.96 – 6.74 (m, 3H), 6.51 (d, 2H), 5.14 (q, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (d, 2H). MS (m/z) 563 [$M+H$]⁺.

(実施例 413)

【1799】

50

【化 5 4 7】



【1800】

10

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(413)の合成:

16.1 mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、4-(メチルスルホニル)ボロン酸および55Eを使用して調製した。MS(m/z)564[M+H]⁺。

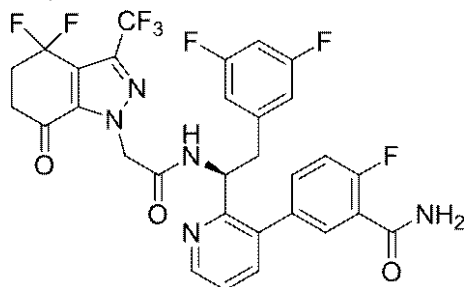
【1801】

(実施例414)

【1802】

【化 5 4 8】

20



【1803】

30

(S)-5-(2-(1-(2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4-ジフルオロ-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(414)の合成:

6 mgの表題化合物を、397と類似の方法によって、化合物102Dを使用して調製した。MS(m/z)652.4[M+H]⁺。

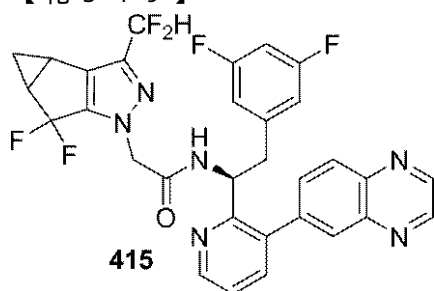
【1804】

(実施例415)

【1805】

【化 5 4 9】

40



【1806】

(S)-N-(1-(3-(キノキサリン-6-イル)-ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-4,5-(メタノ)-6,6-ジフルオロ-シクロペンタ[c]ピラゾール-

50

1 (4H) - イル) アセトアミド (415) の合成 :

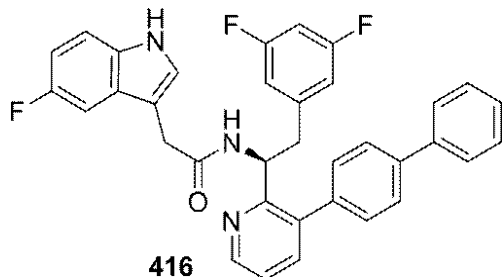
5.1 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) キノキサリンを使用して調製した。MS (m/z) 609 [M + H]⁺。

【1807】

(実施例 416)

【1808】

【化550】



10

【1809】

(S) - N - (1 - (3 - (ビフェニル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (416) の合成 :

20

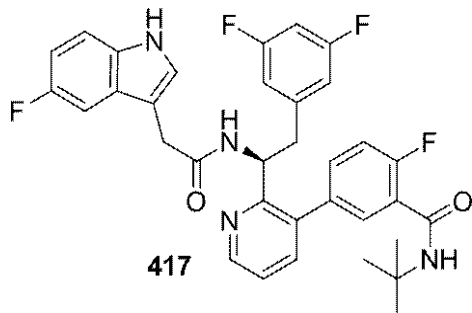
27 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、4 - フェニル - フェニルボロン酸および 55E を使用して調製した。MS (m/z) 562 [M + H]⁺。

【1810】

(実施例 417)

【1811】

【化551】



30

【1812】

(S) - N - tert - ブチル - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (417) の合成 :

34.9 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、3 - (tert - ブチルカルバモイル) - 4 - フルオロフェニルボロン酸および 55E を使用して調製した。MS (m/z) 603 [M + H]⁺。

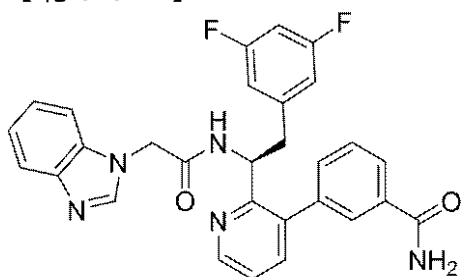
40

【1813】

(実施例 418)

【1814】

【化 5 5 2】



418

【 1 8 1 5 】

10

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (4 1 8) の合成 :

30 mg の表題化合物を、50 D と類似の方法によって、ベンゾイミダゾール - 1 - 酢酸および 50 C を使用して調製した。

【 1 8 1 6 】

【化 5 5 2 A】

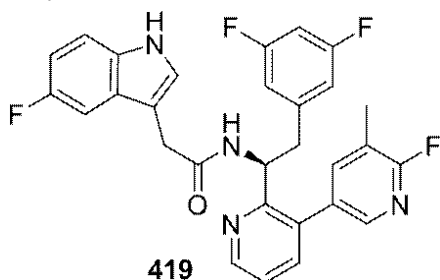
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.28 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.03 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.59 (m, 3H), 7.53 - 7.29 (m, 6H), 6.94 (t, 1H), 6.57 (d, 2H), 5.24 - 5.07 (m, 3H), 3.05 (ddd, 2H). MS (m/z) 512 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

20

(実施例 4 1 9)

【 1 8 1 7 】

【化 5 5 3】



419

【 1 8 1 8 】

((S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (6 ' - フルオロ - 5 ' - メチル - 3 , 3 ' - ピピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 1 9) の合成 :

26.7 mg の表題化合物を、55 F と類似の方法によって、2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 5 - ボロン酸および 55 E を使用して調製した。MS (m/z) 519 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

30

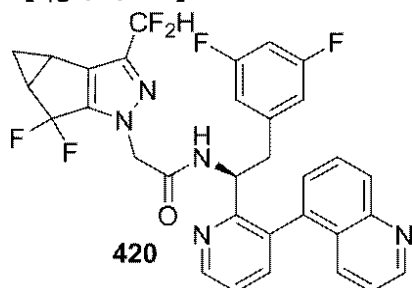
40

【 1 8 1 9 】

(実施例 4 2 0)

【 1 8 2 0 】

【化 5 5 4】



【 1 8 2 1】

10

(S) - N - (1 - (3 - (イソキノール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (4 2 0) の合成 :

17.4 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A およびイソキノリン - 5 - ボロン酸を使用して調製した。MS (m / z) 608 [M + H] ⁺。

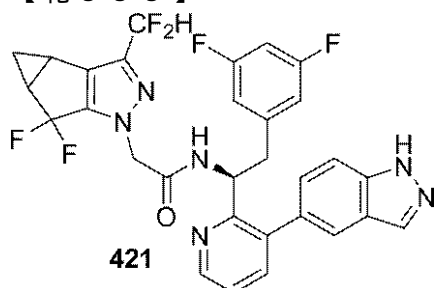
【 1 8 2 2】

(実施例 4 2 1)

【 1 8 2 3】

20

【化 5 5 5】



【 1 8 2 4】

30

(S) - N - (1 - (3 - (インダゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (4 2 1) の合成 :

3 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A およびインダゾール - 5 - ボロン酸を使用して調製した。MS (m / z) 597 [M + H] ⁺。

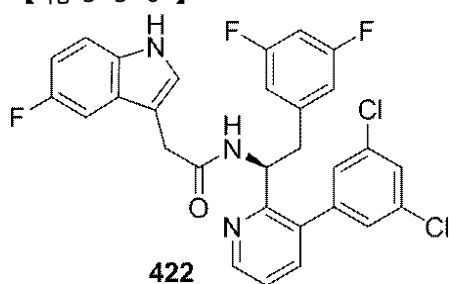
【 1 8 2 5】

(実施例 4 2 2)

【 1 8 2 6】

40

【化 5 5 6】



【 1 8 2 7】

((S) - N - (1 - (3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール -

50

3 - イル) アセトアミド (422) の合成 :

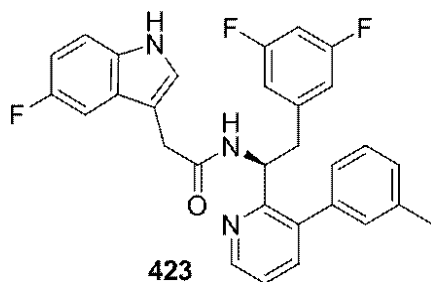
25.2 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、3, 5 - ジクロロ - フェニルボロン酸および55Eを使用して調製した。MS (m/z) 554 [$M+H$]⁺。

【1828】

(実施例423)

【1829】

【化557】



10

【1830】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - p - トリルピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (423) の合成 :

34 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、4 - メチル - フェニルボロン酸および55Eを使用して調製した。MS (m/z) 500 [$M+H$]⁺。

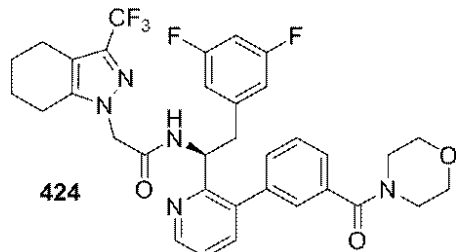
20

【1831】

(実施例424)

【1832】

【化558】



30

【1833】

(S) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (424) の合成 :

20.9 mg の表題化合物を、401C と類似の方法によって、401B およびモルホリンを使用して調製した。

【1834】

【化558A】

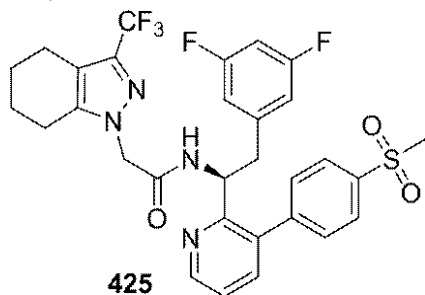
40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.26 (d, 2H), 5.52 (t, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.01 (dd, 2H), 2.89 (d, 5H), 2.55 (s, 2H), 2.42 (d, 2H), 1.76 (s, 4H). MS (m/z) 654 [$M+H$]⁺.

(実施例435)

【1835】

【化 5 5 9】



【 1 8 3 6】

10

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (4 2 5) の合成 :

11.9 mg の表題化合物を、化合物 5 7 B と類似の方法によって、5 7 A および 4 - メチルスルホニルフェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m / z) 6 1 9 [M + H] ⁺。

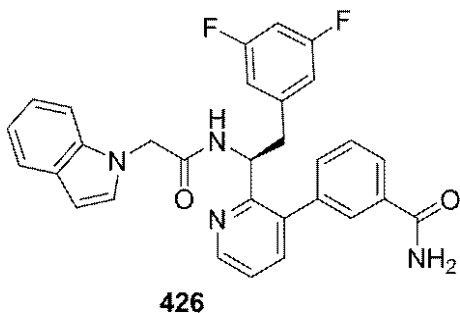
【 1 8 3 7】

(実施例 4 2 6)

20

【 1 8 3 8】

【化 5 6 0】



【 1 8 3 9】

30

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (4 2 6) の合成 :

35 mg の表題化合物を、5 0 D と類似の方法によって、インドール - 1 - 酢酸を使用して調製した。

【 1 8 4 0】

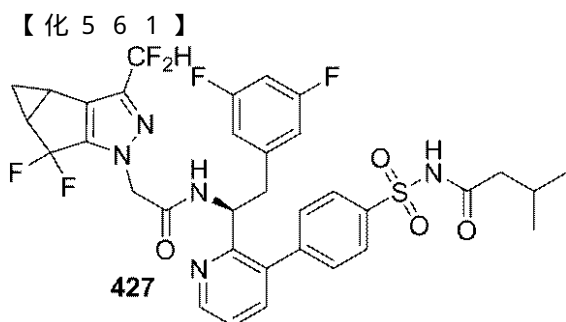
【化 5 6 0 A】

40

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.82 (s, 1H), 8.66 (dd, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 7.26 (dd, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.74 - 6.61 (m, 1H), 6.49 (d, 2H), 5.17 (dd, 3H), 4.70 - 4.65 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 2.95 (d, 2H). MS (m/z) 529 [M+H]⁺.

(実施例 4 2 7)

【 1 8 4 1】



【1842】

10

(S)-N-(1-(3-(4-(N-(3-メチルブタノイル)スルファモイル)フェニル)-ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-4,5-(メタノ)-6,6-ジフルオロ-シクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド(427)の合成:

11.6 mgの表題化合物を、68Bと類似の方法によって、68Aおよび4-(N-(3-メチルブタノイル)スルファモイル)フェニルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 720 [M+H]⁺。

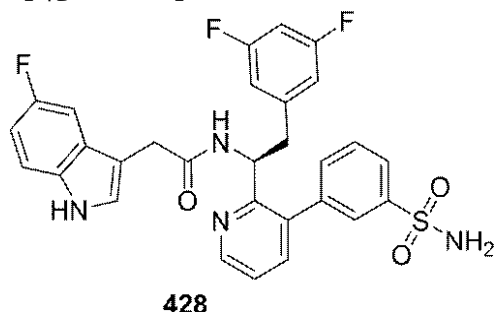
【1843】

(実施例428)

20

【1844】

【化562】



30

【1845】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(3-スルファモイルフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(428)の合成:

43 mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを使用して調製した。

【1846】

【化562A】

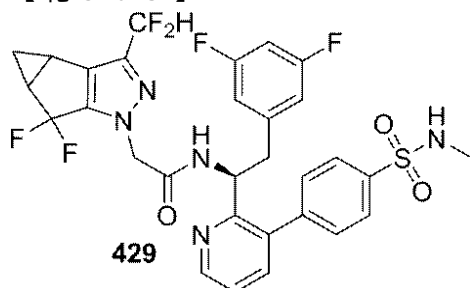
40

¹H NMR (400 MHz, D6-DMSO) δ 10.87 (s, 9H), 8.69 (dd, J=9.5, 4.9 Hz, 19H), 7.82 (d, J=7.7 Hz, 10H), 7.68 (s, 11H), 7.61–7.16 (m, 69H), 7.13–7.02 (m, 19H), 6.93–6.78 (m, 22H), 6.52 (d, J=6.4 Hz, 31H), 5.13 (dd, J=14.9, 7.9 Hz, 13H), 3.50–3.33 (m, 20H), 3.10–2.86 (m, 21H), 2.05 (s, 6H), 1.26–0.77 (m, 19H). MS (m/z) 565 [M+H]⁺.

(実施例429)

【1847】

【化 5 6 3】



【 1 8 4 8 】

10

(S) - N - (1 - (3 - (4 - (N - メチルスルファモイル) フェニル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド (4 2 9) の合成 :

17.3 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および 4 - (N - メチルスルファモイル) フェニルボロン酸ピナコールエステルを使用して調製した。MS (m / z) 650 [M + H] ⁺。

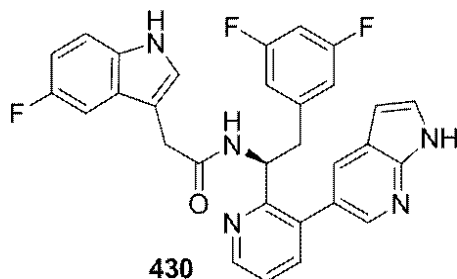
【 1 8 4 9 】

(実施例 4 3 0)

【 1 8 5 0 】

20

【化 5 6 4】



【 1 8 5 1 】

30

(S) - N - (1 - (3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 3 0) の合成 :

26.7 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンおよび 55E を使用して調製した。MS (m / z) 526 [M + H] ⁺。

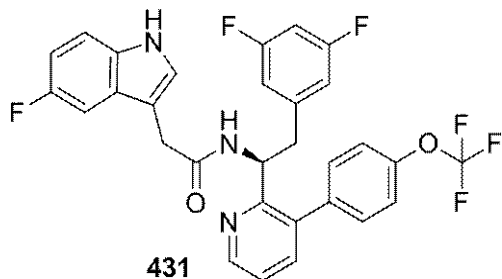
【 1 8 5 2 】

(実施例 4 3 1)

【 1 8 5 3 】

【化 5 6 5】

40



【 1 8 5 4 】

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (トリフルオ

50

ロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(431)の合成:

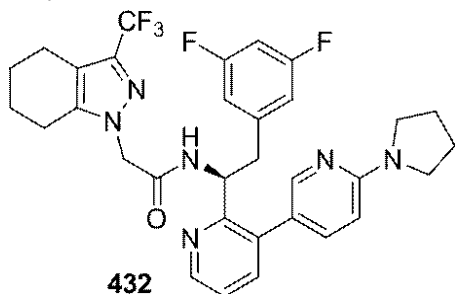
38mgの表題化合物を、55Fと類似の方法によって、3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸および55Eを使用して調製した。MS(m/z)570[M+H]⁺。

【1855】

(実施例432)

【1856】

【化566】



10

【1857】

(S)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(6'-(ピロリジン-1-イル)-3,3'-ビピリジン-2-イル)エチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド(432)の合成:

20

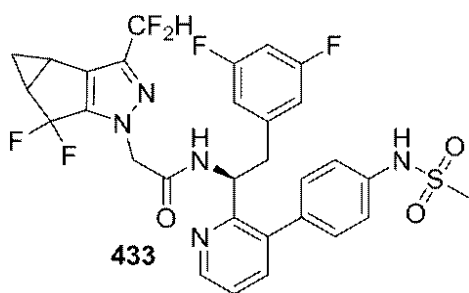
16.3mgの表題化合物を、化合物57Bと類似の方法によって、57Aおよび6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルボロン酸を使用して調製した。MS(m/z)611[M+H]⁺。

【1858】

(実施例433)

【1859】

【化567】



30

【1860】

(S)-N-(1-(3-(4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-4,5-(メタノ)-6,6-ジフルオロ-シクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド(433)の合成:

40

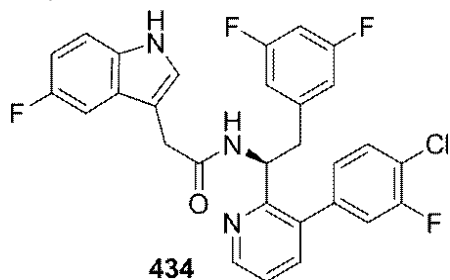
20.6mgの表題化合物を、68Bと類似の方法によって、68AおよびN-4-メタンサルホンアミドフェニルボロン酸を使用して調製した。MS(m/z)650[M+H]⁺。

【1861】

(実施例434)

【1862】

【化 5 6 8】



【 1 8 6 3】

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 3 4) の合成 :

1 . 5 m g の表題化合物を、5 5 F と類似の方法によって、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニルボロン酸および 5 5 E を使用して調製した。MS (m / z) 5 3 8 [M + H] ⁺。

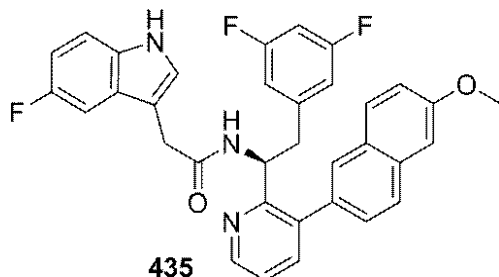
10

【 1 8 6 4】

(実施例 4 3 5)

【 1 8 6 5】

【化 5 6 9】



20

【 1 8 6 6】

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 3 5) の合成 :

3 7 . 1 m g の表題化合物を、5 5 F と類似の方法によって、6 - メトキシ - 2 - ナフタレンボロン酸および 5 5 E を使用して調製した。MS (m / z) 5 6 6 [M + H] ⁺。

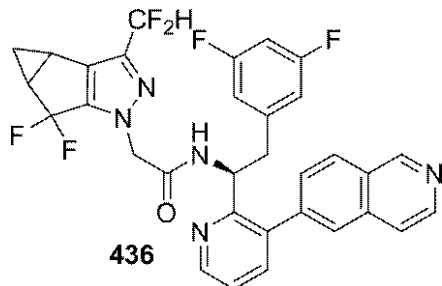
30

【 1 8 6 7】

(実施例 4 3 6)

【 1 8 6 8】

【化 5 7 0】



40

【 1 8 6 9】

(S) - N - (1 - (3 - (イソキノリン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 , 5 - (メタノ) - 6 , 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール -

50

1 (4H) - イル) アセトアミド (436) の合成 :

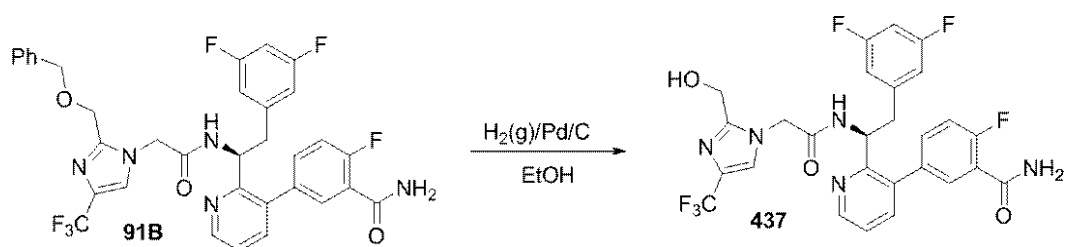
15.1 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A およびイソキノリン - 6 - イルボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 608 [M + H]⁺。

【1870】

(実施例 437)

【1871】

【化571】



【1872】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (437) の合成 :

21.8 mg の 91B を 1 ml の EtOH に溶解させた。10 mg の 10% Pd/C を添加した。1 気圧の H₂ 下室温で 72 時間攪拌した。反応物を濾過し、そしてその濾液を 0.1% / H₂O, 0.1% TFA - アセトニトリルの勾配を用いる C18 を使用する RP HPLC により精製して、10.8 mg の表題化合物を得た。MS (m/z) 578 [M + H]⁺。

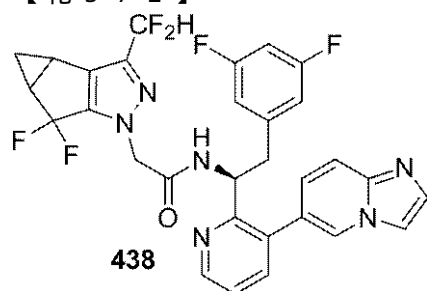
20

【1873】

(実施例 428)

【1874】

【化572】



【1875】

(S) - N - (1 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4, 5 - (メタノ) - 6, 6 - ジフルオロ - シクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4H) - イル) アセトアミド (438) の合成 :

40

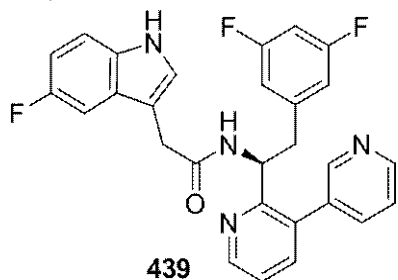
4.3 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A およびイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - ボロン酸を使用して調製した。MS (m/z) 597 [M + H]⁺。

【1876】

(実施例 439)

【1877】

【化 5 7 3】



【 1 8 7 8】

10

(S) - N - (1 - (3 , 3 ' - ビピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 3 9) の合成 :

20 . 8 m g の表題化合物を、5 5 F と類似の方法によって、(ピリジン - 3 - イル) ボロン酸および 5 5 E を使用して調製した。MS (m / z) 4 8 7 [M + H] ⁺。

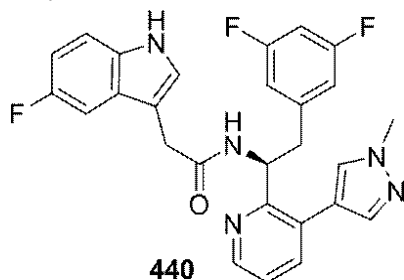
【 1 8 7 9】

(実施例 4 4 0)

【 1 8 8 0】

【化 5 7 4】

20



【 1 8 8 1】

30

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 4 0) の合成 :

8 . 9 m g の表題化合物を、5 5 F と類似の方法によって、1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールおよび 5 5 E を使用して調製した。MS (m / z) 4 9 0 [M + H] ⁺。

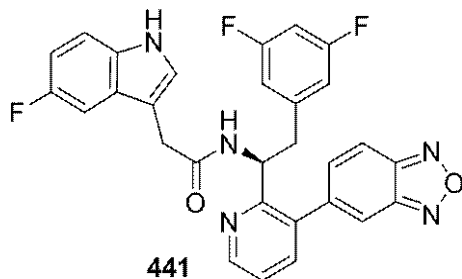
【 1 8 8 2】

(実施例 4 4 1)

【 1 8 8 3】

【化 5 7 5】

40



【 1 8 8 4】

50

(S) - N - (1 - (3 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 4 1) の合成 :

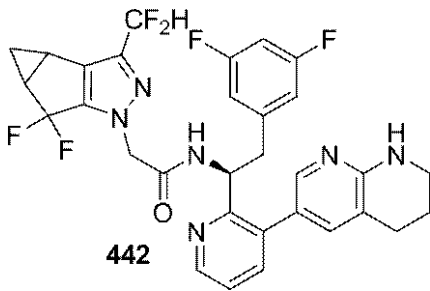
16 mg の表題化合物を、55F と類似の方法によって、ベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール-5-イルボロン酸および55E を使用して調製した。MS (m/z) 528 [$M+H$]⁺。

【1885】

(実施例442)

【1886】

【化576】



10

【1887】

(S)-N-(1-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-4,5-(メタノ)-6,6-ジフルオロ-シクロペンタ[*c*]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド(442)の合成：

20

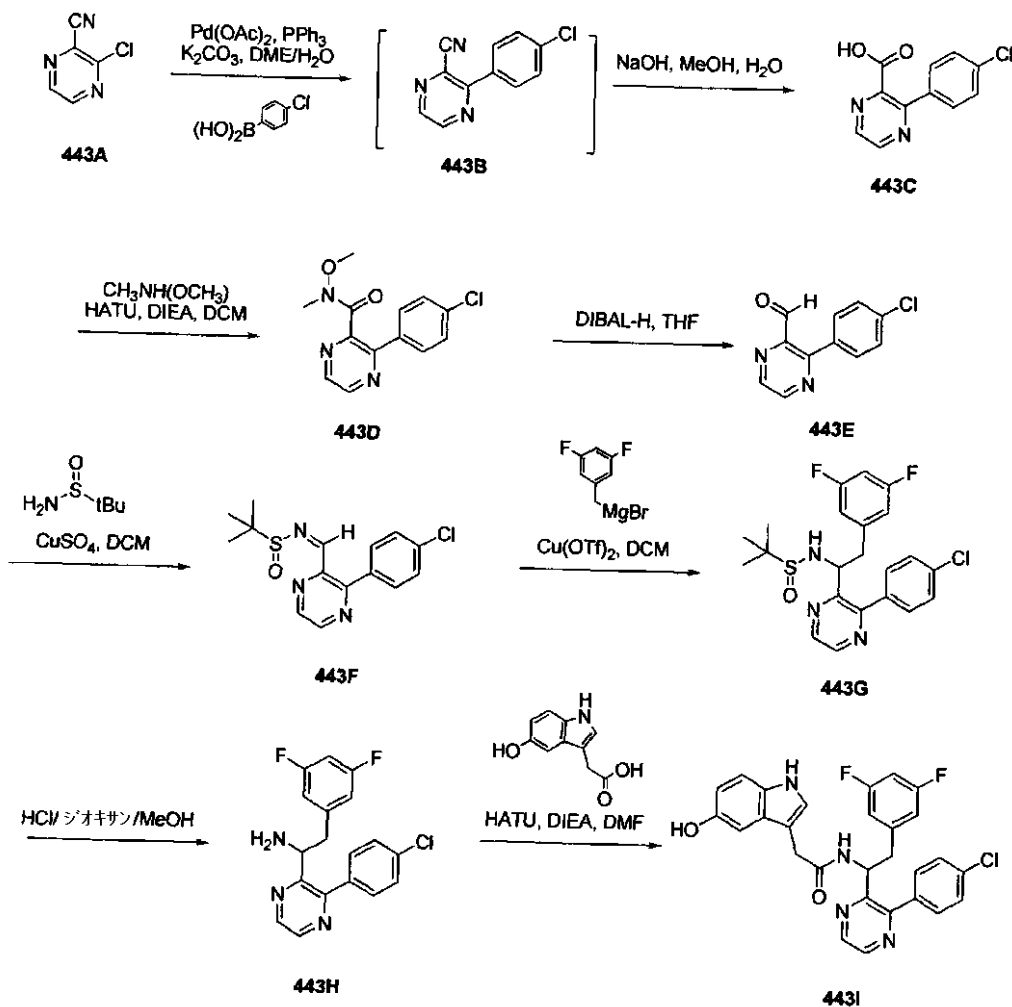
1.2 mg の表題化合物を、68B と類似の方法によって、68A および(8-ピバロイル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)ボロン酸ピナコールエステルを使用して調製した。MS (m/z) 613 [$M+H$]⁺。

【1888】

(実施例443)

【1889】

【化 5 7 7】



10

20

30

40

3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (4 4 3 C) の合成 :
 3 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリル (1 . 3 9 g , 1 0 m m o l) の、 D M E (3 0 m L) と H ₂ O (1 5 m L) との混合物中の溶液に、 4 - クロロフェニルボロン酸 (1 . 5 6 g , 1 0 m m o l) および K ₂ C O ₃ (4 . 1 3 g , 3 0 m m o l) 、 P d (O A c) ₂ (1 1 2 m g , 0 . 5 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (ポリマー結合 , 3 . 0 m m o l) を添加した。その反応チューブを密封し、そして 9 5 ° で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物を酢酸エチル中に注ぎ、そしてセライトのパッドで濾過した。その濾液を濃縮乾固させ、そして 5 0 m L の M e O H および 8 0 m L の 4 N の N a O H に溶解させた。この反応物を 8 0 ° で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物を濃 H C l で p H = 1 まで酸性化した。揮発性物質を除去した後に、その粗製物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【 1 8 9 0 】

3 - (4 - クロロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (4 4 3 D) の合成 :

実施例 4 4 3 D を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、粗製の 4 4 3 C および N , O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩を利用して調製して、 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミドを得た :

【 1 8 9 1 】

【化577A】

MS (m/z): 278.2 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.28 (s, 3H).

3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - カルバルデヒド (443E) の合成 :

3 - (4 - クロロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (670 mg, 2.4 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、DIBAL-H (1.0 M / トルエン, 4.8 mmol) を -10 で添加した。-10 で10分間撹拌した後に、この反応物を酢酸エチルおよび飽和 NH₄Cl 溶液に注いだ。その有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。揮発性物質を除去した後に、その粗製物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。MS (m/z) : 219.2 [M+H]⁺。

10

【1892】

N - ((3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (443F) の合成 :

3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - カルバルデヒド (上記反応からの粗製物) の DCM (5 mL) 中の溶液に、(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (320 mg, 2.64 mmol) および CuSO₄ (766 mg, 4.8 mmol) を室温で添加した。室温で3時間撹拌した後に、この反応物をセライトのパッドで濾過し、そしてDCMで洗浄した。その有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。揮発性物質を除去した後に、得られた残渣を EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、0.48 g の表題生成物を得た。MS (m/z) : 321.8 [M+H]⁺。

20

【1893】

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (443G) の合成 :

N - ((3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (480 mg, 1.5 mmol) および Cu(OTf) (27 mg, 0.075 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、(3, 5 - ジフルオロベンジル) マグネシウムプロミド (エーテル中 0.5 M, 3.0 mmol) を室温で添加した。室温で1時間撹拌した後に、この反応物を酢酸エチルおよび飽和 NH₄Cl 溶液に注いだ。その有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。揮発性物質を除去した後に、その粗製物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。MS (m/z) : 449.8 [M+H]⁺。

30

【1894】

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エタンアミン (443H) の合成 :

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (上記反応からの粗製物) の MeOH (5 mL) 中の溶液に、2 mL のジオキサン中 4 N の HCl を室温で添加した。室温で一晩撹拌した後に、揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。MS (m/z) : 346.1 [M+H]⁺。

40

【1895】

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (443I) の合成 :

実施例 443I を、実施例 13G の合成について提示された方法に従って、443H お

50

よび 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して (10 . 3 m g)、(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - プロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミドを得た : MS (m / z) : 520 . 0 [M + H] ⁺ ; 【 1 8 9 6 】 【 化 5 7 7 B 】

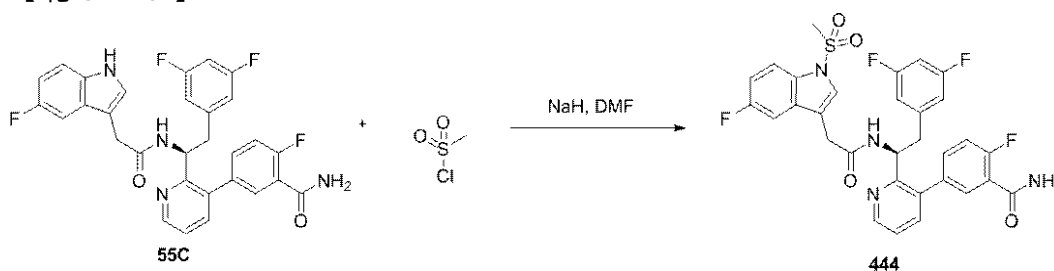
MS (m/z): 520.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.47 (s, 1H), 8.74 – 8.63 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.25 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.04 (dd, J = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 1H).

10

(実施例 4 4 4)

【 1 8 9 7 】

【 化 5 7 8 】



20

【 1 8 9 8 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 4 4) の合成 :

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (10 m g , 0 . 0 2 m m o l) の DMF (1 m L) 中の溶液に、NaH (1 . 6 m g , 0 . 0 4 m m o l) およびメチルスルホニルクロリド (23 m g , 0 . 2 m m o l) を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、アセトニトリル / 水で溶出する逆相 HPLC により精製して、1 . 0 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) : 625 . 1 [M + H] ⁺ ; HPLC 保持時間 3 . 7 4 分 (2 % から 9 8 % のアセトニトリル : 水 (0 . 0 5 % のトリフルオロ酢酸を含む))。

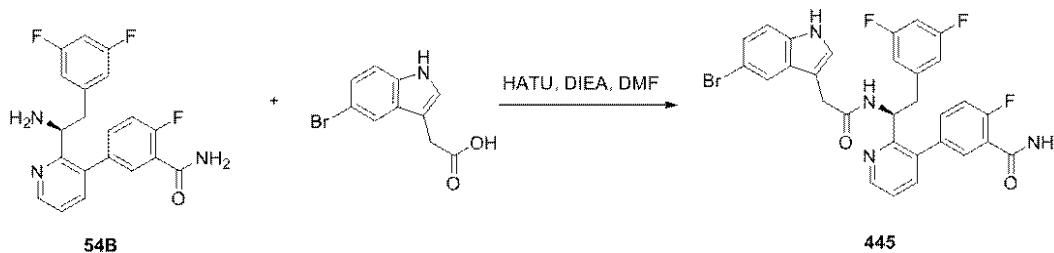
30

【 1 8 9 9 】

(実施例 4 4 5)

【 1 9 0 0 】

【 化 5 7 9 】



40

【 1 9 0 1 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - プロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フ

50

ルオロベンズアミド (445) の合成 :

実施例 445 を、実施例 13G の合成について提示された方法に従って、54B および 2 - (5 - ブロモ - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して (5.7 mg)、(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - ブロモ - 1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミドを得た : MS (m/z) : 607.2 [M+H]⁺; HPLC 保持時間 3.62 分 (2% から 98% のアセトニトリル : 水 (0.05% のトリフルオロ酢酸を含む))。

【1902】

【化579A】

10

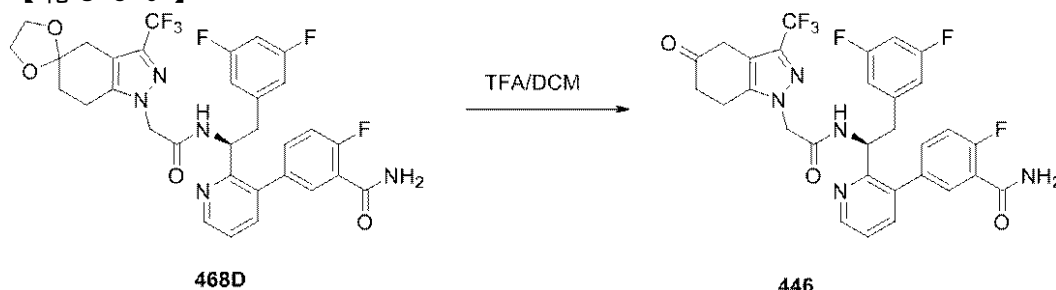
¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (t, J = 29.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 17.6, 9.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.11 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.33 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 22.0, 14.7 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H).

(実施例 446)

20

【1903】

【化580】



30

【1904】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インドゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (446) の合成 :

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3' - (トリフルオロメチル) - 6', 7' - ジヒドロスピロ[[1, 3]ジオキサラン - 2, 5' - インドゾール] - 1' (4' H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (320 mg, 0.48 mmol) の、3 mL の DCM および 1 mL の TFA 中の溶液を、室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去し、次いで、その残渣を、アセトニトリル / 水で溶出する逆相 HPLC により精製して、11.8 mg の表題化合物を得た : MS (m/z) : 616.7 [M+H]⁺; HPLC 保持時間 0.94 分 (2% から 98% のアセトニトリル : 水 (0.05% のトリフルオロ酢酸を含む))。

40

【1905】

【化 5 8 0 A】

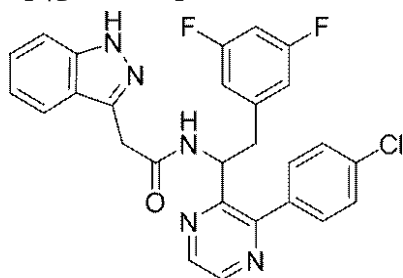
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.76 – 8.67 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.93 – 4.76 (m, 2H), 3.29 (dt, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 46.2$ Hz, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.42 (m, 2H), 1.98 (dt, $J = 31.8, 11.5$ Hz, 2H).

10

(実施例 4 4 7)

【 1 9 0 6 】

【 化 5 8 1 】



20

447

【 1 9 0 7 】

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミド (4 4 7) の合成 :

実施例 4 4 7 を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、4 4 3 H および 2 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して (5 . 4 m g)、N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミドを得た : M S (m / z) : 5 0 5 . 1 [M + H] $^+$;

30

【 1 9 0 8 】

【 化 5 8 1 A 】

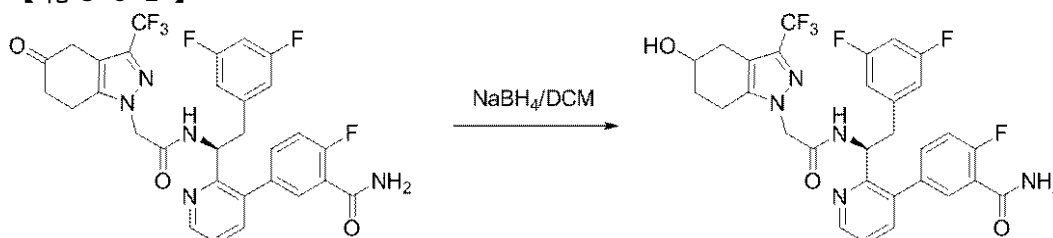
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 9.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 5H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J = 14.9, 7.8$ Hz, 3H), 6.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 3.15 – 2.93 (m, 2H).

(実施例 4 4 8)

40

【 1 9 0 9 】

【 化 5 8 2 】



446

448

50

【1910】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (448) の合成 :

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (24 mg , 0.04 mmol) の、1 mL の DCM 中の溶液に、NaBH₄ (200 mg , 5.3 mmol) を添加し、そして得られた溶液を室温で一晩攪拌した。この反応物を酢酸エチルに注ぎ、そして飽和 NH₄Cl 溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を、アセトニトリル / 水で溶出する逆相 HPLC により精製して、10.8 mg の表題化合物を得た : MS (m / z) : 618.3 [M + H]⁺ ; ジアステレオマーの混合物の ¹H NMR (400 MHz , cdcl₃)

10

【1911】

【化582A】

 δ 9.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H),

7.99 – 7.88 (m, 1H), 7.80 – 7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.61 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.57 – 5.40 (m, 1H), 4.89 – 4.61 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.88 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 38.9, 32.9 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 1H).

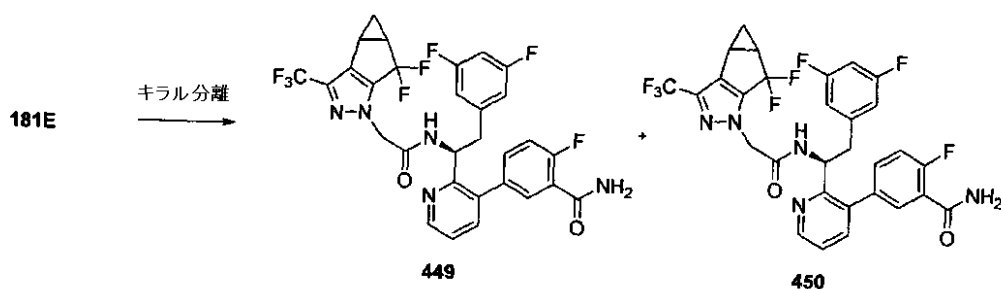
20

(実施例 449 および 450)

【1912】

【化583】

30



5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (5 , 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (449) および 5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (5 , 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (450) の合成 :

40

181E の 2 つのジアステレオマーをキラル HPLC (Chiralpak AD - H , ヘプタン : IPA 70 : 30) により分離して、449 (18 mg , 速く溶出するピーク) および 450 (18 mg , 遅く溶出するピーク) を得た。MS (m / z) : 636

50

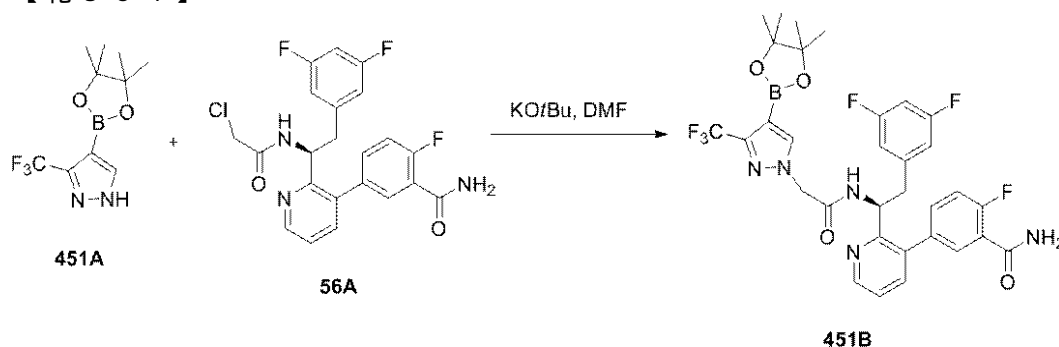
. 4 [M + H] ⁺ .

【 1 9 1 3 】

(実施例 4 5 1)

【 1 9 1 4 】

【 化 5 8 4 】



10

【 1 9 1 5 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 5 1 B) の合成 :

実施例 4 5 1 B を、実施例 5 8 D の合成について提示された方法に従って、5 6 A および 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) - 1 H - ピラゾールを利用して調製して (6 . 6 m g)、(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミドを得た :

20

【 1 9 1 6 】

【 化 5 8 4 A 】

MS (m/z): 674.1 [M + H] ⁺; ¹H NMR (400

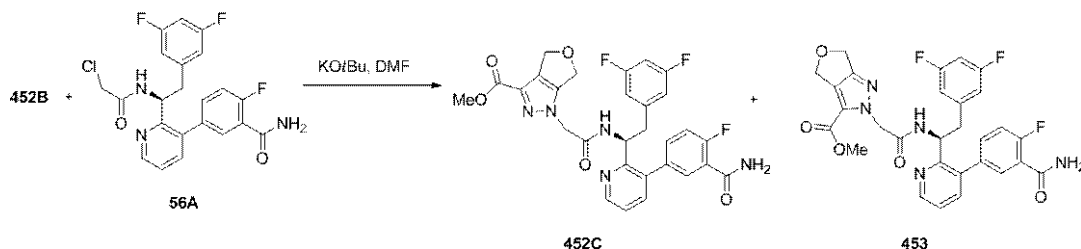
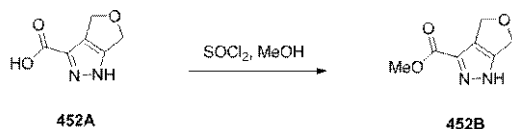
MHz, cdcl₃) δ 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.42 (dd, J = 14.3, 8.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 2H), 1.35 - 1.20 (m, 12H).

30

(実施例 4 5 2 および 4 5 3)

【 1 9 1 7 】

【化585】



10

【1918】

4,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸メチル(452Bの合成)：

実施例452Bを、実施例55Cの合成について提示された方法に従って、4,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸を利用して調製して、表題化合物を得た：MS (m/z)：169.1 [M+H]⁺。

【1919】

(S)-1-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸メチル(452C)および(S)-2-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4,6-ジヒドロ-2H-フロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸メチル(453)の合成：

実施例452C(2.4mg)および453(2.7mg)を、実施例58Dの合成について提示された方法に従って、56Aおよび4,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸メチルを利用して調製して、(S)-1-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-4,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸メチル：MS (m/z)：580.4 [M+H]⁺；

【1920】

【化585A】

¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 9.58 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.79–7.62 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.33–7.22 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.18 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.92–4.69 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.07–2.80 (m, 1H), 3.07–2.81 (m, 1H)

40

および(S)-2-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-4,6-ジヒドロ-2H-フロ[3,4-c]ピラゾール-3-カルボン酸メチル：MS (m/z)：580.7 [M+H]⁺を得た。

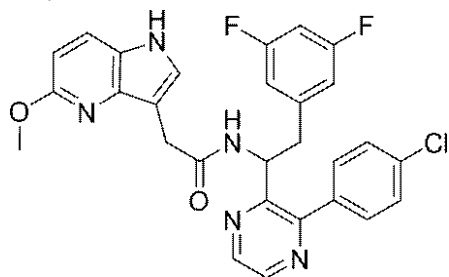
【1921】

(実施例454)

【1922】

50

【化 5 8 6】



454

10

【1923】

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド (4 5 4) の合成 :

実施例 4 5 4 を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、4 4 3 H および 2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して (4 . 2 m g)、N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アセトアミドを得た :

20

【1924】

【化 5 8 6 A】

MS (m/z): 535.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ

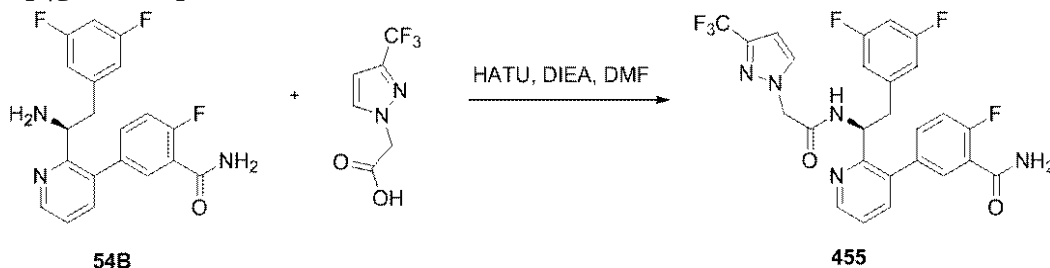
11.08 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.91 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58 – 3.31 (m, 2H), 2.97 (m, 2H).

(実施例 4 5 5)

【1925】

30

【化 5 8 7】



54B

455

【1926】

40

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 5 5) の合成 :

実施例 4 5 5 を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して (5 5 m g)、(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミドを得た : MS (m / z) : 5 4 8 . 1 [M + H] ⁺ ; H P L C 保持時間 3 . 5 6 分 (2 % から 9 8 % のアセトニトリル : 水 (0 . 0 5 % のトリフルオロ酢酸を含む)) 。

【1927】

50

【化 5 8 7 A】

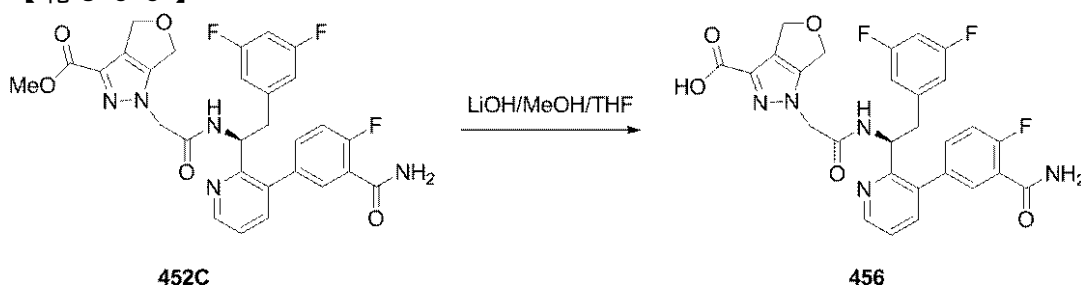
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cdCl_3) δ 9.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.93 – 7.70 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.62 – 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 19.8, 11.5$ Hz, 3H), 6.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.48 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.00 – 4.84 (m, 2H), 3.18 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 13.6, 9.0$ Hz, 1H).

(実施例 4 5 6)

10

【 1 9 2 8 】

【 化 5 8 8 】



20

【 1 9 2 9 】

(S) - 1 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (4 5 6) の合成 :

カルボン酸 4 5 6 を、実施例 6 0 G の合成について提示された方法に従って、4 5 2 C を出発物質としてを利用して調製して (4 . 6 m g)、(S) - 1 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 4 , 6 - ジヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸を得た :

30

【 1 9 3 0 】

【 化 5 8 8 A 】

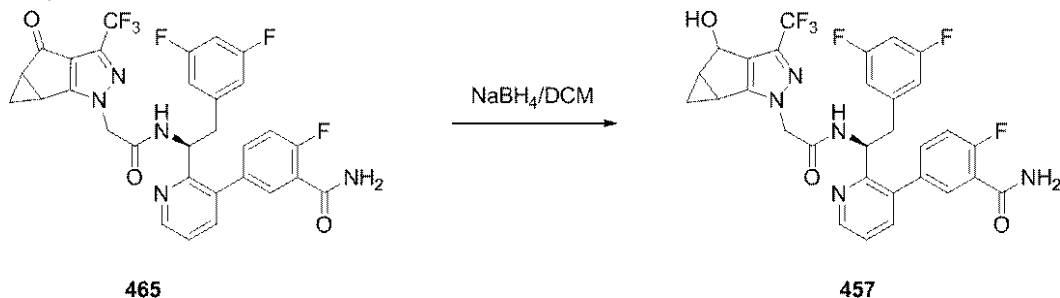
$\text{MS (m/z): } 566.3 [\text{M}+\text{H}]^+.$ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cdCl_3) δ 8.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 21.3, 15.7$ Hz, 1H), 7.60 – 7.58 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 5.45 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.13 (d, $J = 46.3$ Hz, 1H), 3.05 (m, 1H).

40

(実施例 4 5 7)

【 1 9 3 1 】

【化 5 8 9】



【 1 9 3 2】

10

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 4 a , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [4 , 5] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 5 7) の合成 :

実施例 4 5 7 を、実施例 4 4 8 の合成について提示された方法に従って、4 6 5 を出発物質としてを利用して調製した (2 . 6 m g) : M S (m / z) : 6 1 6 . 1 [M + H] ⁺。

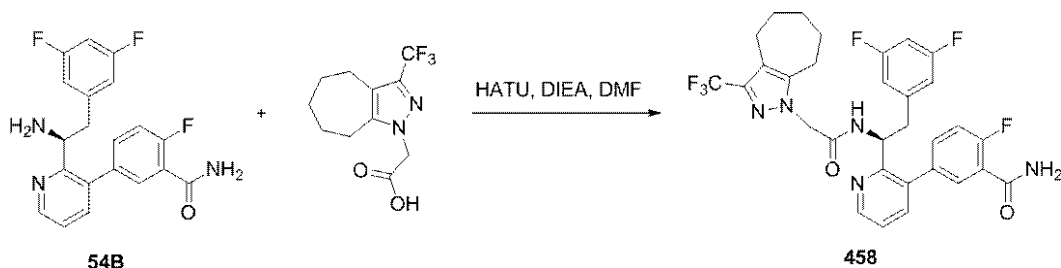
【 1 9 3 3】

(実施例 4 5 8)

20

【 1 9 3 4】

【化 5 9 0】



【 1 9 3 5】

30

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 5 8) の合成 :

実施例 4 5 8 を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸を利用して調製して (2 2 m g)、(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミドを得た : M S (m / z) : 6 1 6 . 6 [M + H] ⁺ ; H P L C 保持時間 1 . 3 1 分 (2 % から 9 8 % のアセトニトリル : 水 (0 . 0 5 % のトリフルオロ酢酸を含む)) 。

40

【 1 9 3 6】

【化 5 9 0 A】

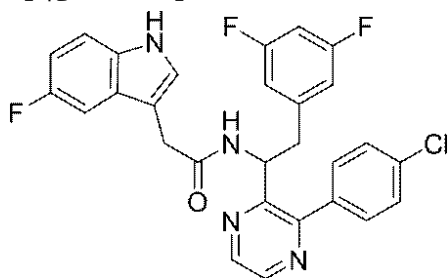
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cdCl_3) δ 9.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.79 – 8.70 (m, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.32 (m, 3H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.19 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.47 (dd, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 1H), 4.92 – 4.70 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 2.69 – 2.40 (m, 4H), 1.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.71 – 1.43 (m, 4H), 1.39 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H).

10

(実施例 4 5 9)

【 1 9 3 7 】

【 化 5 9 1 】



20

459

【 1 9 3 8 】

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 5 9) の合成 :

実施例 4 5 9 を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、4 4 3 H および 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して (1 1 . 3 m g)、N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミドを得た :

30

【 1 9 3 9 】

【 化 5 9 1 A 】

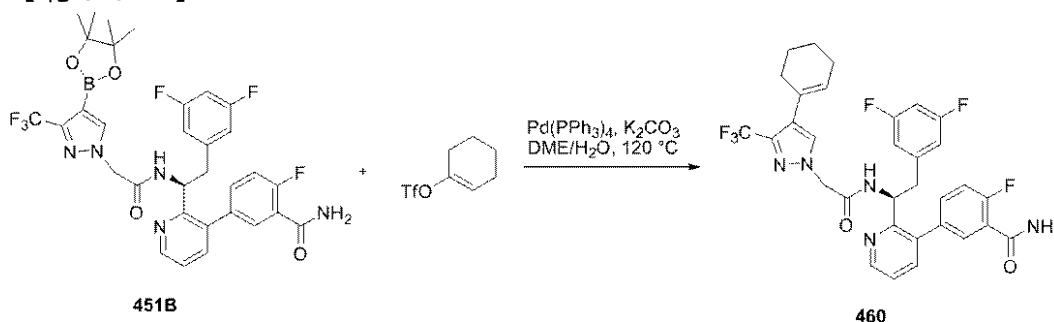
MS (m/z): 522.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 10.89 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.26 (dd, $J = 8.9, 4.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 6.88 (dt, $J = 17.2, 9.0$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.13 – 2.90 (m, 2H).

40

(実施例 4 6 0)

【 1 9 4 0 】

【化 5 9 2】



【 1 9 4 1】

(S)-5-(2-(1-(2-(4-シクロヘキセニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(460)の合成:

実施例460を、実施例55Fの合成について提示された方法に従って、451Bおよびトリフルオロメタンスルホン酸シクロヘキセニルを利用して調製して(4.9mg)、(S)-5-(2-(1-(2-(4-シクロヘキセニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミドを得た:MS(m/z):628.3[M+H]⁺;HPLC保持時間1.26分(2%から98%のアセトニトリル:水(0.05%のトリフルオロ酢酸を含む))。

【 1 9 4 2】

【化 5 9 2 A】

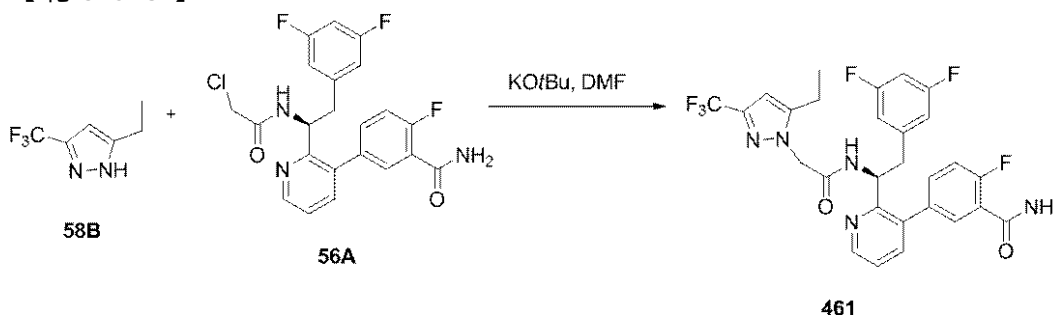
¹H NMR

(400 MHz, cdcl₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.51 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.66 – 6.63 (m, 1H), 6.59 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.88 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 1.73 – 1.58 (m, 4H).

(実 施 例 4 6 1)

【 1 9 4 3】

【化 5 9 3】



【 1 9 4 4】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-エチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(461)の合成:

実施例461を、実施例58Dの合成について提示された方法に従って、56Aおよび58Bを利用して調製して(24mg)、(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-エチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミドを得た:MS(m/z):576.2[M+H]⁺;

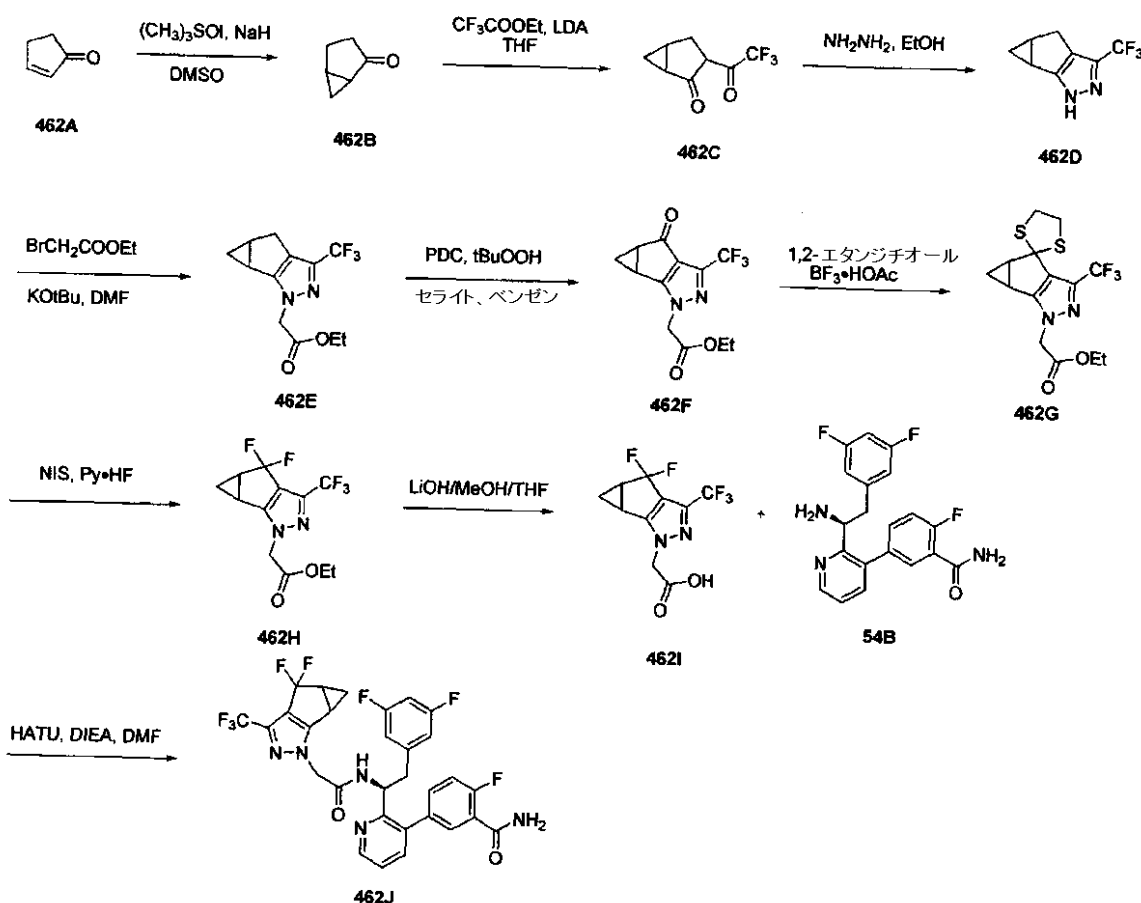
【 1 9 4 5 】
【 化 5 9 3 A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cdCl_3) δ 9.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.84 – 7.57 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.67 – 6.38 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 5.48 (dd, $J = 16.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.82 (q, $J = 16.7$ Hz, 2H), 3.23 – 3.02 (m, 1H), 3.02 – 2.78 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

10

(実 施 例 4 6 2)

【 1 9 4 6 】
【 化 5 9 4 】



20

30

ビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - オン (4 6 2 B) の 合 成 :

40

トリメチルスルホキソニウムヨード (1 2 . 1 g , 5 5 m m o l) の D M S O (5 0 m L) 中 の 溶 液 に 、 氷 水 浴 中 で N a H (2 . 2 g , 5 5 m m o l) を 添 加 し た 。 こ の 溶 液 を 室 温 で 1 0 分 間 攪 拌 し 、 次 い で シ ク ロ ペ ン タ - 2 - エ ノ ン (4 . 1 g , 5 0 m m o l) を 添 加 し た 。 こ の 反 応 物 を 室 温 で 1 時 間 攪 拌 し 、 次 い で エ ー テ ル に 注 い だ 。 そ の 有 機 物 を 5 % の L i C l で 洗 浄 し 、 そ し て 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 そ し て 濃 縮 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を 、 E t O A c / ヘ キ サ ン で 溶 出 す る シ リ カ ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し て 、 2 . 5 g の 表 題 生 成 物 を 得 た 。 R f = 0 . 1 5 (9 : 1 ヘ キ サ ン : E t O A c) 。

【 1 9 4 7 】

3 - (2 , 2 , 2 - ト リ フ ル オ ロ ア セ チ ル) ビ ス ク ロ [3 . 1 . 0] ヘ キ サ ン - 2 - オ

50

ン(462C)の合成:

実施例462Cを、実施例60Bの合成について提示された方法に従って、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンおよび酢酸トリフルオロエチルを利用して調製して、3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンを赤色油状物として得た:MS(m/z):196.0[M+H]⁺。

【1948】

3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール(462D)の合成:

実施例462Dを、実施例58Bの合成について提示された方法に従って、3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンおよびヒドラジン水和物を利用して調製して、表題化合物を得た:MS(m/z):189.1[M+H]⁺。

【1949】

2-(3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸エチル(462E)の合成:

実施例462Eを、実施例58Dの合成について提示された方法に従って、462Dおよび2-プロモ酢酸エチルを利用して調製して、表題化合物を得た:MS(m/z):275.1[M+H]⁺。

【1950】

2-(4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸エチル(462F)の合成:

実施例462Fを、実施例60Dの合成について提示された方法に従って、462Eを利用して調製して、表題化合物を得た:MS(m/z):275.1[M+H]⁺。

【1951】

2-(3-(トリフルオロメチル)-5,5a-ジヒドロスピロ[シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-4,2'-[1,3]ジチオラン]-1(4aH)-イル)酢酸エチル(462G)の合成:

実施例462Gを、実施例60Eの合成について提示された方法に従って、462Fを利用して調製して、表題化合物を得た:MS(m/z):364.1[M+H]⁺。

【1952】

2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸エチル(462H)の合成:

実施例462Hを、実施例60Fの合成について提示された方法に従って、462Gを利用して調製して、表題化合物を得た:MS(m/z):311.2[M+H]⁺。

【1953】

2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(462I)の合成:

実施例462Iを、実施例60Gの合成について提示された方法に従って、462Hを利用して調製して、表題化合物を得た:MS(m/z):283.0[M+H]⁺。

【1954】

5-(2-((1S)-1-(2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(462J)の合成:

実施例462Jを、実施例13Gの合成について提示された方法に従って、462Iおよび54Bを利用して調製して(7.9mg)、表題化合物を得た:MS(m/z):6

10

20

30

40

50

36.4 [M+H]⁺。ジアステレオマーの混合物の¹H NMR (400 MHz, cdcl₃)

【1955】

【化594A】

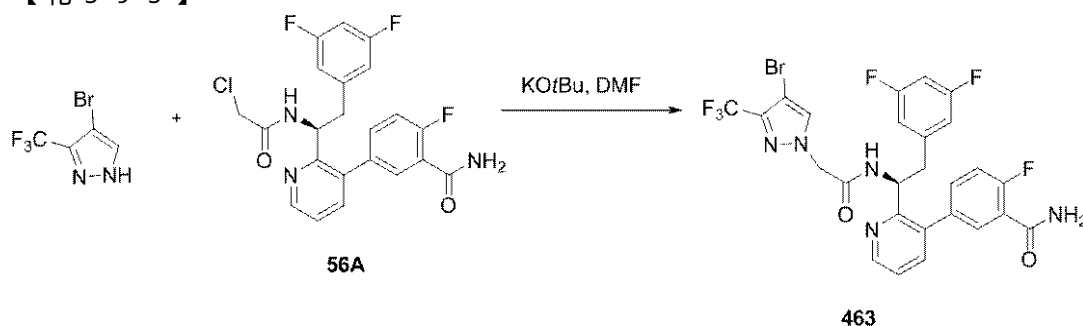
δ 10.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.93 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 45.4, 39.5 Hz, 4H), 7.60 (m, 2H), 7.32 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.80 – 6.60 (m, 4H), 6.15 (dd, J = 50.7, 43.2 Hz, 4H), 5.49 (dd, J = 15.6, 7.5 Hz, 2H), 4.95 – 4.72 (m, 4H), 3.31 – 3.13 (m, 2H), 3.13 – 2.94 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.37 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 2H).

10

(実施例463)

【1956】

【化595】



20

【1957】

(S)-5-(2-(1-(2-(4-プロモ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(463)の合成:

実施例463を、実施例58Dの合成について提示された方法に従って、56Aおよび4-プロモ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールを利用して調製して(5.2 mg)、(S)-5-(2-(1-(2-(4-プロモ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミドを得た:

30

【1958】

【化595A】

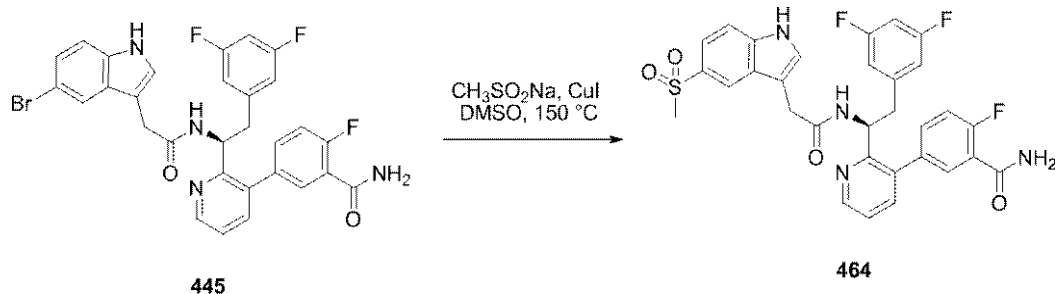
MS (m/z): 626.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 – 7.13 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.55 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 14.6, 7.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.88 (dd, J = 16.9, 9.0 Hz, 2H).

40

(実施例464)

【1959】

【化 5 9 6】



【 1 9 6 0】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(464)の合成:

(S)-5-(2-(1-(2-(5-プロモ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(30mg, 0.04mmol)、CuI(33mg, 0.17mmol)およびメタンスルフィン酸ナトリウム(17mg, 0.17mmol)のDMSO(1.5mL)中の溶液を、150 で30分間のマイクロ波加熱に供した。この反応混合物を、アセトニトリル/水で溶出する逆相HPLCにより精製して、2.7mgの表題化合物を得た: MS(m/z): 607.3 [M+H]⁺;

【 1 9 6 1】

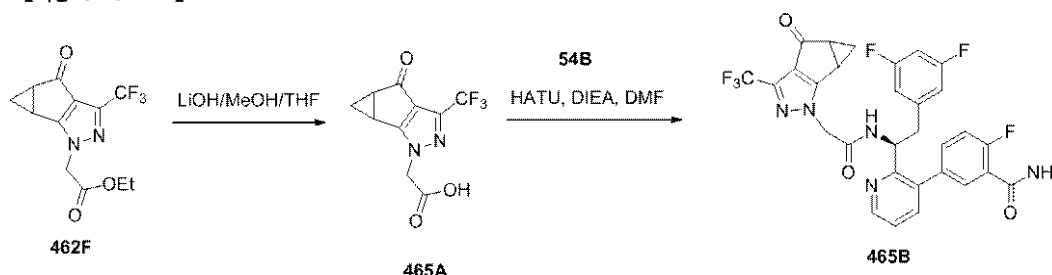
【化 5 9 6 A】

¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 27.6, 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.99-2.96 (m, 1H).

(実施例 4 6 5)

【 1 9 6 2】

【化 5 9 7】



【 1 9 6 3】

2-(4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(465A)の合成:

実施例465Aを、実施例60Gの合成について提示された方法に従って、462Fを利用して調製して、表題化合物を得た: MS(m/z): 259.0 [M-H]⁻。

【 1 9 6 4】

5-(2-(1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,4a,5,5a-テトラヒドロ-1H-シクロ

10

20

30

40

50

ロパ[4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(465B)の合成:

実施例465Bを、実施例13Gの合成について提示された方法に従って、465Aおよび54Bを利用して調製して(18.7mg)、表題化合物を得た:MS(m/z):614.4[M+H]⁺。ジアステレオマーの混合物の¹H NMR(400MHz, cdcl₃)

【1965】

【化597A】

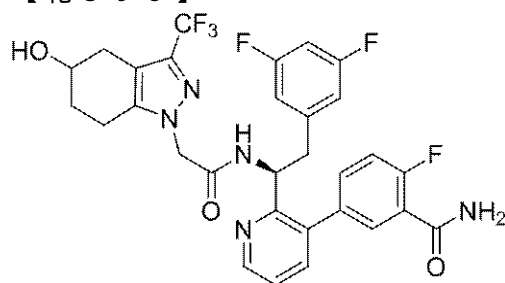
δ 10.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.11 – 8.00 (m, 2H), 7.90 – 7.77 (m, 4H), 7.63 (m, 2H), 7.32 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 6.94 – 6.67 (m, 4H), 6.63 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.24 (m, 4H), 5.51 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 2H), 5.01 – 4.79 (m, 4H), 3.32 – 3.15 (m, 2H), 3.15 – 2.97 (m, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.85 – 1.57 (m, 4H).

10

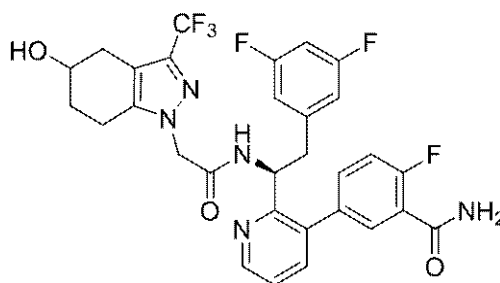
(実施例466および467)

【1966】

【化598】



466



467

20

【1967】

5-(2-((1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(466)および(467)の合成:

化合物448を、2つのジアステレオマーの混合物として合成した。448をキラルHPLC(Chiralpak IA, ヘプタン:エタノール80:20)により分離して、466(5mg, 速く溶出するピーク, MS(m/z):636.4[M+H]⁺)および467(7mg, 遅く溶出するピーク, MS(m/z):636.4[M+H]⁺)を得た。

30

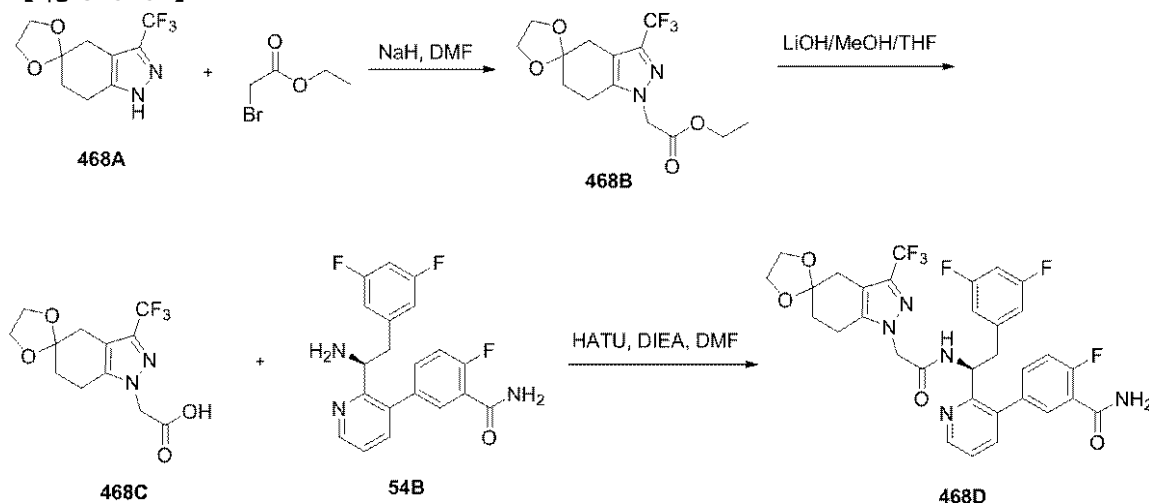
【1968】

(実施例468)

【1969】

40

【化 5 9 9】



10

【 1 9 7 0】

2 - (3 ' - (トリフルオロメチル) - 6 ' , 7 ' - ジヒドロスピロ [[1 , 3] ジオキソラン - 2 , 5 ' - インダゾール] - 1 ' (4 ' H) - イル) 酢酸エチル (4 6 8 B) の合成 :

3 ' - (トリフルオロメチル) - 1 ' , 4 ' , 6 ' , 7 ' - テトラヒドロスピロ [[1 , 3] ジオキソラン - 2 , 5 ' - インダゾール] (5 . 0 g , 2 0 m m o l) の DMF (1 0 0 m L) 中の溶液に、 Na H (5 2 8 m g , 2 2 m m o l) および 2 - ブロモ酢酸エチル (4 . 0 g , 2 4 m m o l) を添加した。この反応物を 8 0 ° で 2 時間攪拌し、次いで酢酸エチルに注ぎ、そして飽和 NH₄Cl 溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。MS (m / z) : 3 3 5 . 2 [M + H]⁺ ; H P L C 保持時間 2 . 5 6 分 (2 % から 9 8 % のアセトニトリル : 水 (0 . 0 5 % のトリフルオロ酢酸を含む)) 。

20

【 1 9 7 1】

2 - (3 ' - (トリフルオロメチル) - 6 ' , 7 ' - ジヒドロスピロ [[1 , 3] ジオキソラン - 2 , 5 ' - インダゾール] - 1 ' (4 ' H) - イル) 酢酸 (4 6 8 C) の合成 :

30

カルボン酸 4 6 8 C を、実施例 6 0 G の合成について提示された方法に従って、2 - (3 ' - (トリフルオロメチル) - 6 ' , 7 ' - ジヒドロスピロ [[1 , 3] ジオキソラン - 2 , 5 ' - インダゾール] - 1 ' (4 ' H) - イル) 酢酸エチルを利用して調製して、2 - (3 ' - (トリフルオロメチル) - 6 ' , 7 ' - ジヒドロスピロ [[1 , 3] ジオキソラン - 2 , 5 ' - インダゾール] - 1 ' (4 ' H) - イル) 酢酸を得た : MS (m / z) : 3 0 6 . 8 [M + H]⁺ ; H P L C 保持時間 2 . 2 0 分 (2 % から 9 8 % のアセトニトリル : 水 (0 . 0 5 % のトリフルオロ酢酸を含む)) 。

【 1 9 7 2】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 ' - (トリフルオロメチル) - 6 ' , 7 ' - ジヒドロスピロ [[1 , 3] ジオキソラン - 2 , 5 ' - インダゾール] - 1 ' (4 ' H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 6 8 D) の合成 :

40

実施例 4 6 8 D を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (3 ' - (トリフルオロメチル) - 6 ' , 7 ' - ジヒドロスピロ [[1 , 3] ジオキソラン - 2 , 5 ' - インダゾール] - 1 ' (4 ' H) - イル) 酢酸を利用して調製して (5 . 7 m g) 、表題化合物を得た : MS (m / z) : 6 6 0 . 3 [M + H]⁺ ; H P L C 保持時間 1 . 0 6 分 (2 % から 9 8 % のアセトニトリル : 水 (0 . 0 5 % のトリフルオロ酢酸を含む)) 。

【 1 9 7 3】

50

【化 5 9 9 A】

¹H NMR

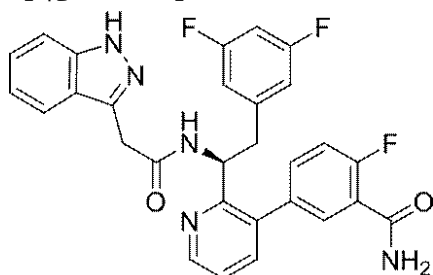
(400 MHz, cd₃od) δ 8.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 24.0, 13.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.41 – 5.31 (m, 1H), 4.85 – 4.76 (m, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 3.05 (dt, J = 19.7, 13.0 Hz, 2H), 2.82 – 2.68 (m, 2H), 2.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 3H).

10

(実施例 4 6 9)

【 1 9 7 4 】

【 化 6 0 0 】



20

469

【 1 9 7 5 】

5 - (2 - (1 - (2 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 6 9) の合成 :

実施例 4 6 9 を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、5 4 B および 2 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して (2 1 . 5 m g)、表題化合物を得た :

【 1 9 7 6 】

30

【 化 6 0 0 A 】

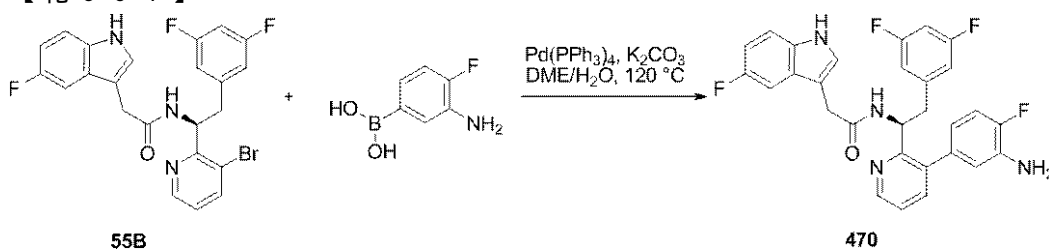
MS (m/z): 530.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, dms_o) δ 8.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 18.7, 9.7 Hz, 3H), 7.48 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 15.4, 8.1 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 14.6, 7.5 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.02 (m, 2H).

(実施例 4 7 0)

【 1 9 7 7 】

40

【 化 6 0 1 】



55B

470

【 1 9 7 8 】

(S) - N - (1 - (3 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル)

50

) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (470) の合成 :

(S) - N - (1 - (3 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (900 mg, 1.8 mmol) の、DME (6 mL) と H₂O (3 mL) との混合物中の溶液に、3 - アミノ - 4 - フルオロフェニルボロン酸 (370 mg, 2.4 mmol) および K₂CO₃ (552 mg, 4.0 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (115 mg, 0.1 mmol) を添加した。その反応チューブを密封し、そしてマイクロ波反応機中 120 で 30 分間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルに注ぎ、そして飽和 NH₄Cl 溶液で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を、EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、630 mg の表題生成物を得た。MS (m/z) : 519.1 [M + H]⁺ ; HPLC 保持時間 3.85 分 (2% から 98% のアセトニトリル : 水 (0.05% のトリフルオロ酢酸を含む)) 。

10

【1979】

【化601A】

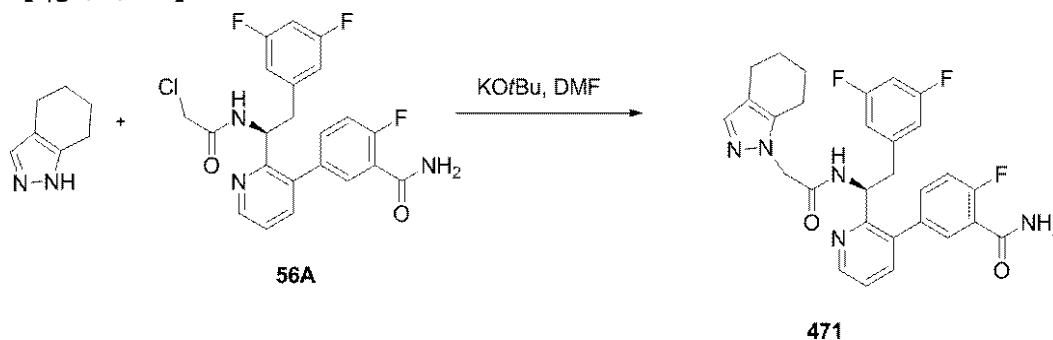
¹H NMR (400 MHz, cdCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 - 7.07 (m, 4H), 7.05 - 6.86 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 36.6, 27.7 Hz, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.62 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.86 (m, 1H).

20

(実施例 471)

【1980】

【化602】



30

【1981】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (471) の合成 :

実施例 471 を、実施例 58D の合成について提示された方法に従って、56A および 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール調製して (21 mg)、表題化合物を得た :

40

【1982】

【化602A】

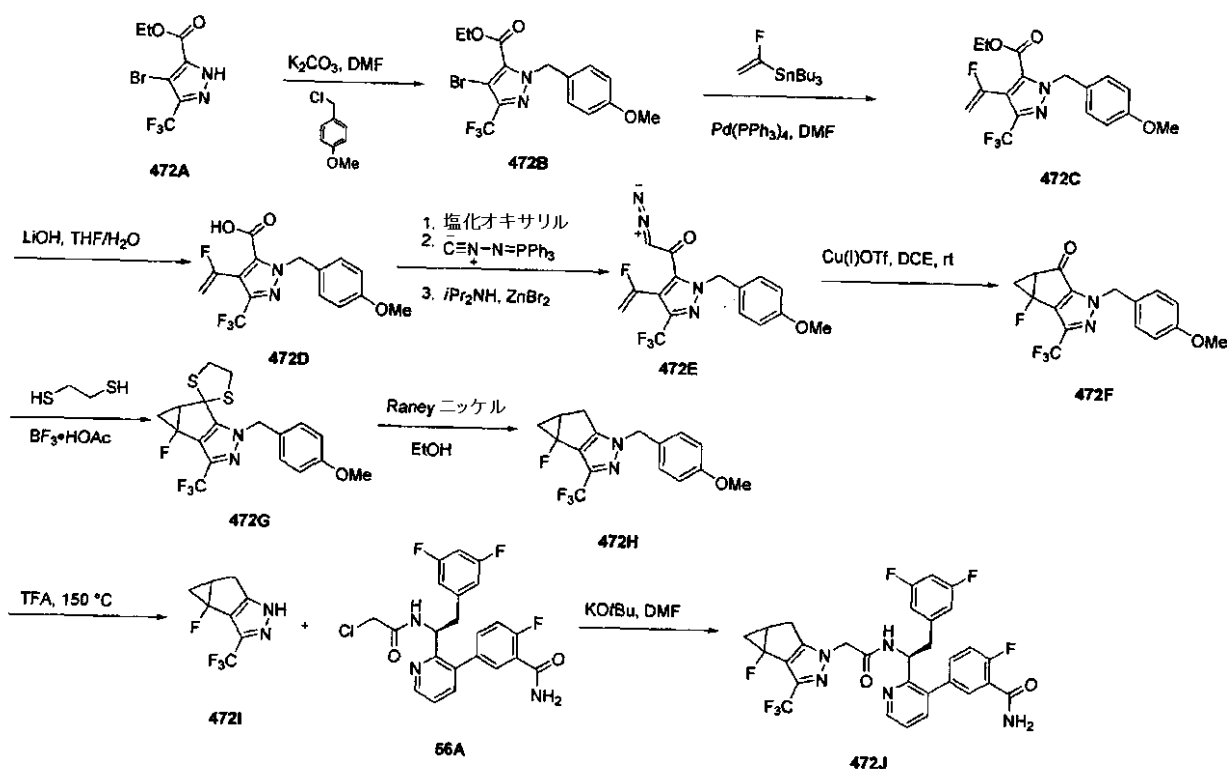
MS (m/z): 534.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) 9.51 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 28.6, 21.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.19 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.22 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 2H), 5.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (ddd, J = 41.3, 20.7, 13.7 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

10

(実施例472)

【1983】

【化603】



20

30

4 - プロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル (472 B) の合成 :

4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル (2.0 g , 7.0 mmol) の DMF (10 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (1.2 g , 8.4 mmol) および 1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (1.2 g , 7.7 mmol) を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌し、次いで酢酸エチルに注ぎ、そして飽和 NH₄Cl 溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を、EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2.5 g の表題生成物を得た。MS (m / z) : 406.6 [M + H] ⁺ ; HPLC 保持時間 1.60 分 (2 % から 98 % のアセトニトリル : 水 (0.05 % のトリフルオロ酢酸を含む)) 。

40

【1984】

4 - (1 - フルオロビニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル (472 C) の合成 :

4 - プロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピ

50

ラゾール - 5 - カルボン酸エチル (460 mg, 1.13 mmol) の DMF (6 mL) 中の溶液に、(1 - フルオロビニル) スズ酸トリブチル (492 mg, 1.4 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (130 mg, 0.12 mmol) を添加した。この反応物をアルゴンで脱気し、そして 100 で一晩加熱した。この混合物を室温まで冷却し、次いでセライトのバッドで濾過した。その濾液を酢酸エチルで希釈し、そして 5% の LiCl 溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を、EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、400 mg の表題生成物を得た。MS (m/z) : 373.3 [M + H]⁺; HPLC 保持時間 1.61 分 (2% から 98% のアセトニトリル : 水 (0.05% のトリフルオロ酢酸を含む))。

10

【1985】

4 - (1 - フルオロビニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (472D) の合成 :

カルボン酸 472D を、実施例 60G の合成について提示された方法に従って、4 - (1 - フルオロビニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチルを利用して調製して、4 - (1 - フルオロビニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を得た : MS (m/z) : 342.8 [M - H]⁻; HPLC 保持時間 1.30 分 (2% から 98% のアセトニトリル : 水 (0.05% のトリフルオロ酢酸を含む))。

20

【1986】

2 - ジアゾ - 1 - (4 - (1 - フルオロビニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) エタノン (472E) の合成 :

4 - (1 - フルオロビニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (34 mg, 0.1 mmol) のジクロロエタン (1 mL) 中の溶液に、DMF (0.01 mL) および塩化オキサリル (25 mg, 0.2 mmol) を添加した。この反応物を室温で 30 分間撹拌した。揮発性物質を減圧中で除去した後に、その残渣を 1 mL のジクロロエタンに溶解させた。この溶液をイソシアノイミノトリフェニルホスホラン (45 mg, 0.15 mmol) の 1 mL のジクロロエタン中の懸濁物に添加した。この反応物を室温で 1 時間撹拌し、そして水 (0.5 mL) を添加した。この混合物を一晩撹拌した。この反応物をジクロロメタンで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を、EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、30 mg の (E) - 2 - (4 - (1 - フルオロビニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソアセトヒドラゾノイルクロリドを得た : MS (m/z) : 405.3 [M + H]⁺; HPLC 保持時間 1.40 分 (2% から 98% のアセトニトリル : 水 (0.05% のトリフルオロ酢酸を含む))。先の工程から得られた生成物を 1 mL のジクロロエタンに溶解させた。この溶液に、ジイソプロピルアミン (10 mg, 0.096 mmol) および ZnBr₂ (3.3 mg, 0.015 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 3 日間撹拌した。揮発性物質を減圧中で除去した後に、得られた残渣を、アセトニトリル / 水で溶出する逆相 HPLC により精製して、10 mg の表題化合物を得た : MS (m/z) : 369.0 [M + H]⁺。

30

40

【1987】

3b - フルオロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 4a - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 5 (3bH) - オン (472F) の合成 :

2 - ジアゾ - 1 - (4 - (1 - フルオロビニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) エタノン (10 mg, 0.0

50

28 mmol) のジクロロエタン (1 mL) 中の溶液に、Cu (OTf) (10 mg, 0.034 mmol) を添加した。この反応物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去した後に、得られた残渣を、アセトニトリル/水で溶出する逆相 HPLC により精製して、5 mg の表題化合物を得た：MS (m/z) : 341.0 [M+H]⁺。

【1988】

3b-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1,3b,4,4a-テトラヒドロスピロ[シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-5,2'-[1,3]ジチオラン](472G)の合成：

実施例472Gを、実施例60Eの合成について提示された方法に従って、472Fを利用して調製して、表題化合物を得た：MS (m/z) : 417.1 [M+H]⁺。

10

【1989】

3b-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール(472H)の合成：

472G (40 mg, 0.096 mmol) のエタノール (2 mL) 中の溶液に、Raney ニッケル (1 mL のスラリー) を添加した。この反応物を室温で5分間攪拌した。不溶性の固体を、セライトのパッドでの濾過により除去した。揮発性物質を減圧中で除去した後に、得られた残渣を、アセトニトリル/水で溶出する逆相 HPLC により精製して、表題化合物を得た：MS (m/z) : 327.0 [M+H]⁺。

【1990】

20

3b-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール(472I)の合成：

472H (20 mg, 0.06 mmol) の TFA (1 mL) 中の溶液を、150 で10分間のマイクロ波加熱に供した。揮発性物質を減圧中で除去した後に、得られた粗製物をさらに精製せずに次の工程で使用した：MS (m/z) : 207.1 [M+H]⁺。

【1991】

5-(2-(1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3b-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(472J)の合成：

30

実施例472Jを、実施例13Gの合成について提示された方法に従って、472Iおよび54Bを利用して調製して(1.0 mg)、表題化合物を得た：MS (m/z) : 618.1 [M+H]⁺。ジアステレオマーの混合物の¹H NMR (400 MHz, cdCl₃)

【1992】

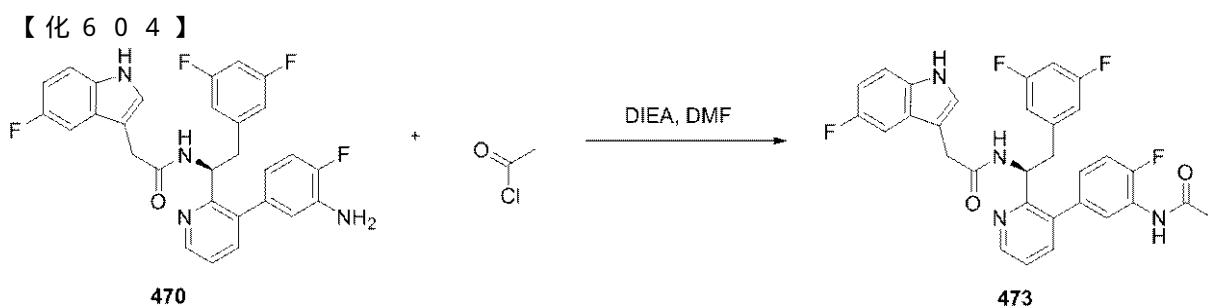
【化603A】

δ 9.45 (m, 1H), 9.30 (m, 1H), 8.74 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.24 (m, 4H), 6.89 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.19 (s, 4H), 5.48 (s, 2H), 4.82-4.56 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.47 (m, 6H), 1.77 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).

40

(実施例473)

【1993】



【 1 9 9 4 】

(S) - N - (1 - (3 - (3 - アセトアミド - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (4 7 3) の合成 :

(S) - N - (1 - (3 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (1 0 m g , 0 . 0 2 m m o l) の DMF (1 m L) 中の溶液に、塩化アセチル (2 . 4 m g , 0 . 0 3 m m o l) および DIEA (3 . 9 m g , 0 . 0 3 m m o l) を添加した。この反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、この反応混合物を、アセトニトリル / 水で溶出する逆相 H P L C により精製して、6 . 7 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) : 5 6 1 . 0 [M + H] ⁺ ; H P L C 保持時間 3 . 6 4 分 (2 % から 9 8 % のアセトニトリル : 水 (0 . 0 5 % のトリフルオロ酢酸を含む))

【 1 9 9 5 】

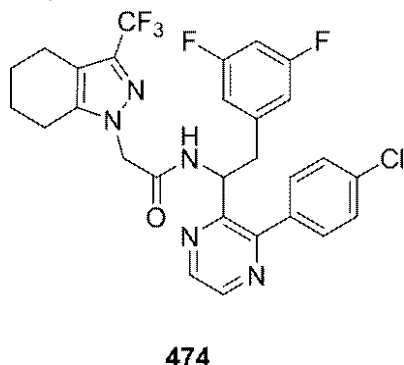
【化 6 0 4 A】

¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 31.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 21.1, 9.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 3.63 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)

(実施例 4 7 4)

【 1 9 9 6 】

【化 6 0 5】



【 1 9 9 7 】

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (4 7 4) の合成 :

実施例 4 7 4 を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、4 4 3 H および 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾ

ール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して (1 0 . 7 m g)、表題生成物を得た：

【 1 9 9 8 】

【 化 6 0 5 A 】

MS (m/z): 576.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, dms_o)

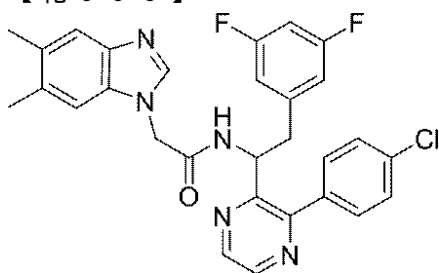
δ 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 24.0, 8.4 Hz, 4H), 6.98 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.00 (dd, J = 36.7, 29.6 Hz, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.63 (s, 4H).

10

(実 施 例 4 7 5)

【 1 9 9 9 】

【 化 6 0 6 】



20

475

【 2 0 0 0 】

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド (4 7 5) の合成：

実施例 4 7 5 を、実施例 1 3 G の合成について提示された方法に従って、4 4 3 H および 2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を利用して調製して (8 . 3 m g)、表題生成物を得た：

【 2 0 0 1 】

【 化 6 0 6 A 】

30

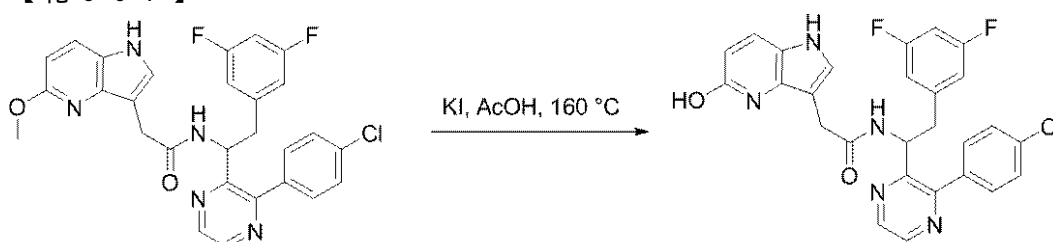
MS (m/z): 532.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, dms_o) δ 9.42 (d, J = 8.0

Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 21.2, 8.3 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.53 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.13 - 2.87 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

(実 施 例 4 7 6)

【 2 0 0 2 】

【 化 6 0 7 】



454

476

40

【 2 0 0 3 】

50

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド (4 7 6) の合成 :

密封チューブ中の、N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アセトアミド (4 . 2 m g , 0 . 0 0 8 m m o l) および K I (2 0 m g , 0 . 1 2 m m o l) の、1 m L の酢酸中の溶液を、1 6 0 で 1 0 分間のマイクロ波加熱に供した。揮発性物質を減圧中で除去した後に、その残渣をアセトニトリル / 水で溶出する逆相 H P L C により精製して、3 . 3 m g の表題化合物を得た。MS (m / z) : 5 2 0 . 1 [M + H] ⁺ ;

【 2 0 0 4 】

【 化 6 0 7 A 】

¹H

NMR (4 0 0 M H z , d m s o) δ 11.38 (s , 1 H) , 8.82 ~ 8.70 (m , 2 H) , 8.63 (s , 1 H) , 7.79 (d , J = 8.9 H z , 1 H) , 7.44 (d , J = 3.5 H z , 4 H) , 7.13 (s , 1 H) , 6.90 (s , 1 H) , 6.42 (d , J = 6.0 H z , 2 H) , 6.29 (d , J = 9.4 H z , 1 H) , 5.29 (d , J = 7.6 H z , 1 H) , 3.45 (d , J = 8.8 H z , 2 H) , 3.21 - 2.91 (m , 2 H) .

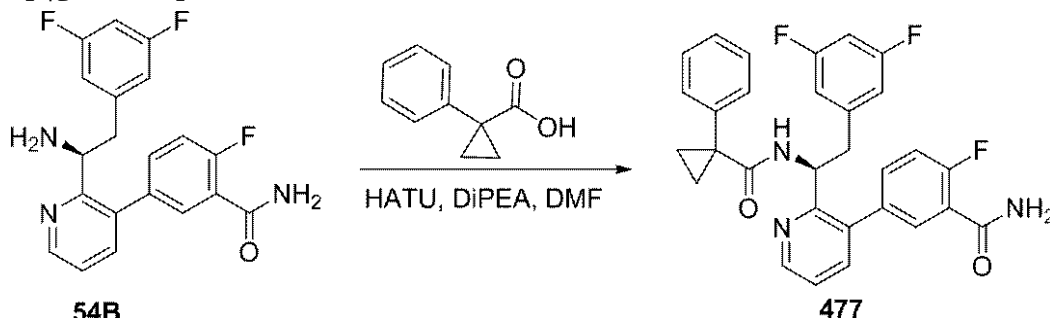
10

20

(実施例 4 7 7)

【 2 0 0 5 】

【 化 6 0 8 】



30

【 2 0 0 6 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (4 7 7) の合成 :

表題化合物を、3 4 E の合成において提示された方法に従って、1 - フェニルシクロプロパンカルボン酸を 3 4 D の代わりに用い、そして 5 4 B を (S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) ピラジン - 2 - イル) エタンアミンの代わりに用いて調製して、所望の化合物 (1 8 . 5 m g , 3 0 %) を得た :

【 2 0 0 7 】

【 化 6 0 8 A 】

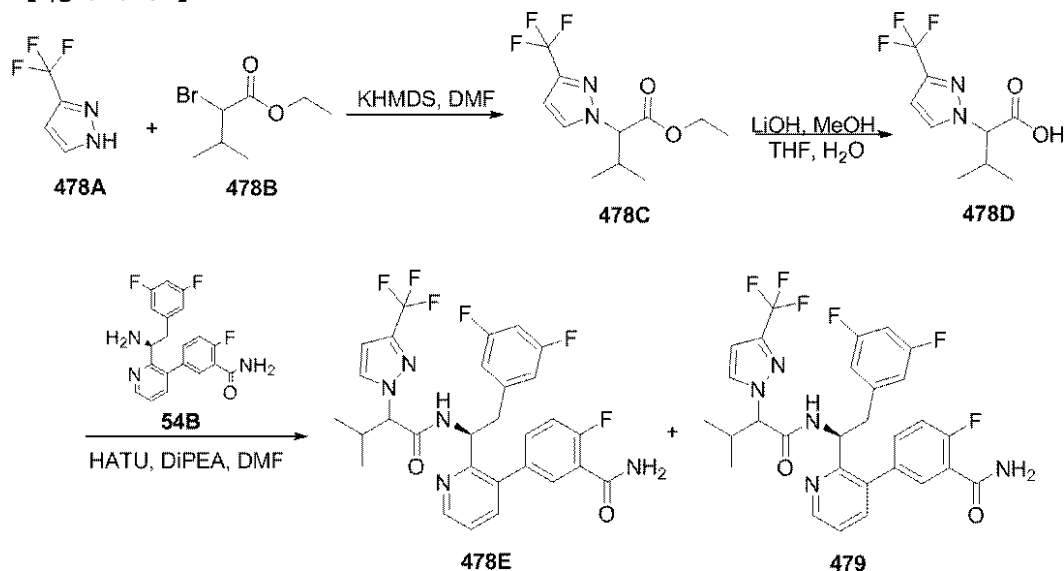
40

¹H NMR (4 0 0 M H z , d m s o) δ 8.45 (d d , 1 H) , 7.69 (d , 2 H) , 7.60 (d d , 1 H) , 7.54 - 7.48 (m , 1 H) , 7.42 (d , 1 H) , 7.34 (d d d , 5 H) , 7.23 (d d , 2 H) , 6.92 (t , 1 H) , 6.79 (d , 1 H) , 6.40 (d , 2 H) , 5.20 (d d , 1 H) , 2.80 (d d d , 2 H) , 1.17 (d , 2 H) , 0.91 (t , 2 H) ; MS (m / z) 516.3 [M + H] ⁺ .

(実施例 4 7 8 および 4 7 9)

【 2 0 0 8 】

【化609】



10

【2009】

3-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸エチル(478C)の合成:

2ドラムバイアルに3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(500mg, 3.8mmol)、DMF(5ml)、およびKHMDS(1.1g, 5.5mmol)を入れた。得られた混合物を10分間攪拌し、次いで2-プロモ-3-メチルブタン酸エチル(0.8ml, 5.3mmol)を添加した。LC/MSまたはTLCにより完了するまで室温で攪拌する。この反応物をH₂Oで希釈し、そしてEtOAcで2回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物(450mg, 46%)を得た: MS(m/z) 265.2 [M+H]⁺。

20

【2010】

3-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸(478D)の合成:

40mlのバイアルに、3-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸エチル(450mg, 1.7mmol)、MeOH(2ml)、THF(5ml)、H₂O(2ml)、およびLiOH(500mg, 2.1mmol)を入れた。LC/MSにより完了するまで室温で攪拌する。この反応物をH₂Oで希釈し、そしてEtOAcで抽出する。その水層を1NのHClで酸性化し、そしてEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そして粗製のまま次の反応で使用した: MS(m/z) 237.0 [M+H]⁺。

30

【2011】

5-(2-((1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(478Eおよび479)の合成:

40

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、3-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸を2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-イル)酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物(478E, HPLCからの最初のピーク2.2mg, 3%; 479, HPLCからの2番目のピーク, 2.6mg, 3%)を得た:

【2012】

【化609A】

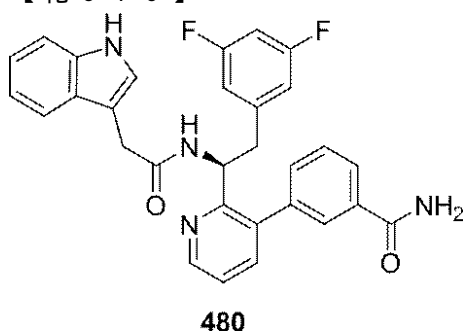
478E $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.63 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (d, 2H), 5.11 (d, 1H), 2.90 (d, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 1.44 (d, 6H). MS (m/z) 590.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **479** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.21 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (s, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.69 (d, 1H), 2.99 (d, 3H), 0.50 (t, 6H); MS (m/z) 591.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例480)

【2013】

【化610】



20

【2014】

(S)-3-(2-(1-(2-(1H-インドール-3-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(480)の合成:

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-(1H-インドール-3-イル)酢酸を利用して調製して、5.1mgの所望の化合物を12%の収率で得た:

30

【2015】

【化610A】

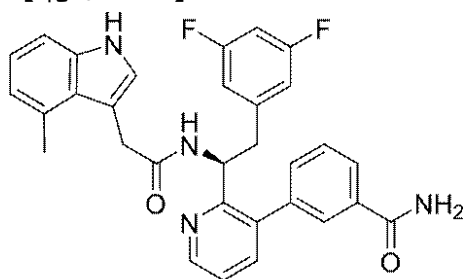
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 10.75 (s, 1H), 8.71 – 8.56 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 4H), 7.26 (dd, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 5.18 (dd, 1H), 3.45 (q, 2H), 2.95 (d, 2H); MS (m/z) 511.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

(実施例481)

【2016】

【化 6 1 1】



481

10

【2017】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(481)の合成:

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸を利用して調製して、17.6mgの所望の化合物を38%の収率で得た:

【2018】

【化 6 1 1 A】

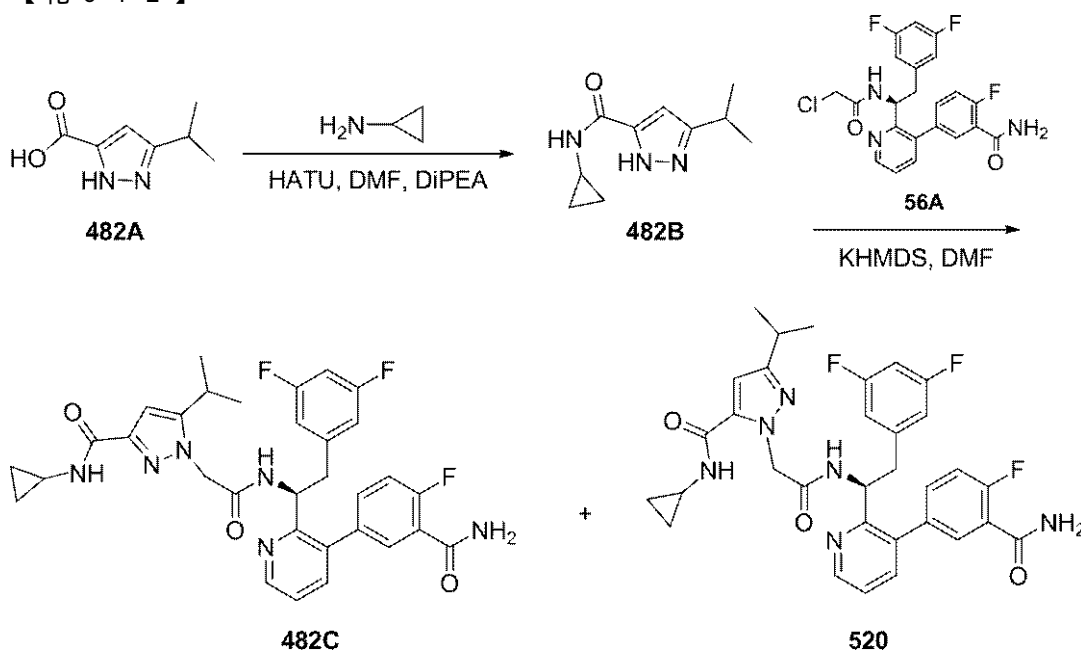
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 10.73 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 4H), 7.08 (d, 1H), 6.89 (ddd, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.46 (d, 2H), 5.21 (dd, 2H), 3.68–3.53 (m, 2H), 2.93 (d, 2H), 2.28 (s, 3H); MS (m/z) 525.3 [$M+H$] $^+$.

20

(実施例 482 および 420)

【2019】

【化 6 1 2】



30

40

【2020】

N-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(482B)の合成:

RBに、3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(500mg, 3.2

50

mmol)、DMF(10ml)、HATU(1.2g, 3.2mmol)、シクロプロパンアミン(0.45ml, 6.4mmol)、およびDiPEA(2.2ml, 13mmol)を入れた。LC/MSまたはTLCにより完了するまで室温で撹拌する。この反応物をH₂Oで希釈し、そしてEtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を濃縮し、そしてそのまま次の反応に使用した。MS(*m/z*) 193.0 [M+H]⁺。

【2021】

(S)-1-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-N-シクロプロピル-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(482C)および(S)-1-(2-(1-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-N-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(520)の合成:

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、N-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを1H-ベンゾ[g]インドルの代わりに用いて調製して、所望の化合物を(482C(482Cと520との1:1の混合物として), 3mg 7%; 520, 8mg, 20%)得た:

【2022】

【化612A】

482C MS(*m/z*) 605.5 [M+H]⁺. **520** ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.65 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.44 (d, 2H), 5.13 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.11 (d, 5H), 0.60 (d, 2H), 0.46 (s, 2H); MS(*m/z*) 605.4 [M+H]⁺.

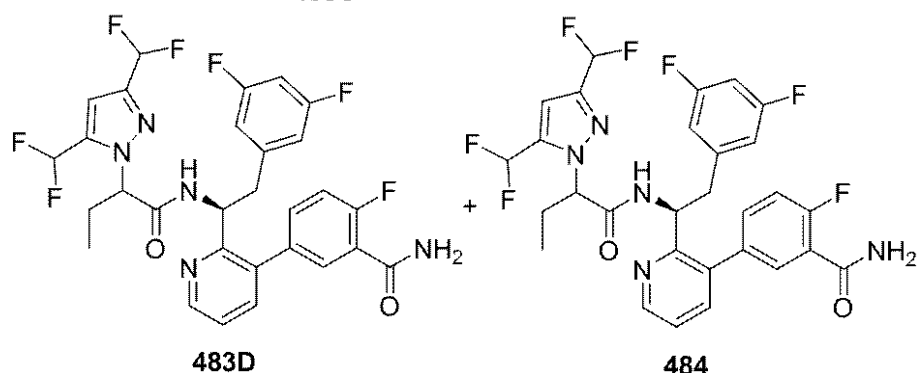
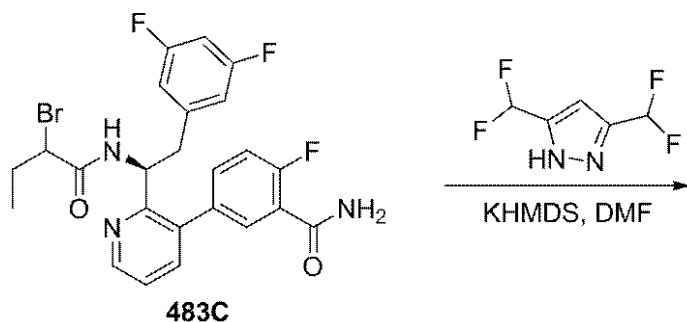
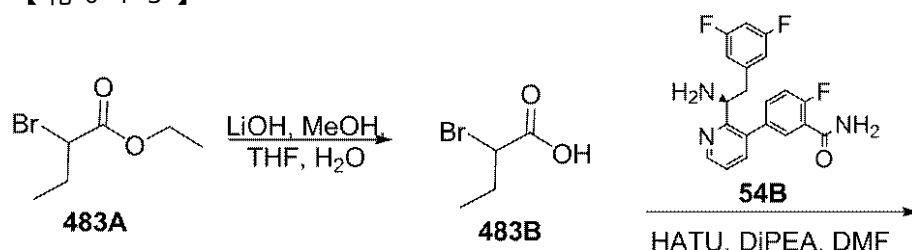
(実施例483および484)

【2023】

10

20

【化 6 1 3】



10

20

【2024】

2 - プロモブタン酸 (483B) の合成 :

40 ml のバイアルに、2 - プロモブタン酸エチル (0.7 ml, 5.1 mmol)、MeOH (2 ml)、THF (5 ml)、H₂O (2 ml)、および LiOH (1 g, 42 mmol) を入れた。室温で1時間攪拌する。この反応物を H₂O で希釈し、そして EtOAc で抽出する。その水層を 1 N の HCl で酸性化し、そして EtOAc で2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そして次の反応で粗製のまま使用した。

30

【2025】

5 - (2 - ((1S) - 1 - (2 - プロモブタンアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (483C) の合成 :

表題化合物を、実施例 54 に提示された方法に従って、2 - プロモブタン酸を 2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 522.0 [M + H]⁺。

40

【2026】

5 - (2 - ((1S) - 1 - (2 - (3, 5 - ビス(ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ブタンアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (483D および 484) の合成 :

表題化合物を、56B の合成において提示された方法に従って、3, 5 - ビス(ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾールを 1H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用い、そして 5 - (2 - ((1S) - 1 - (2 - プロモブタンアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミドを 56A の代わり

50

に用いて調製して、所望の化合物（483D，HPLCからの最初のピーク，3.7mg，6%；484，HPLCからの2番目のピーク，21mg，36%）を得た：

【2027】

【化613A】

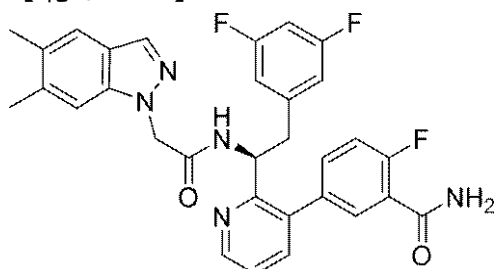
483D $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 8.81 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (d, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 1H), 2.96 (d, 2H), 1.96 (s, 2H), 0.64 (t, 3H); MS (m/z) 608.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **484** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 8.83 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 6.49 (d, 2H), 5.08 (d, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 0.68 (t, 3H); MS (m/z) 608.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例485)

【2028】

【化614】



20

485

【2029】

(5) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (485) の合成：

30

表題化合物を、実施例56に提示された方法に従って、5, 6 - ジメチル - 1H - インダゾールを1H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (13.6mg, 38%)：

【2030】

【化614A】

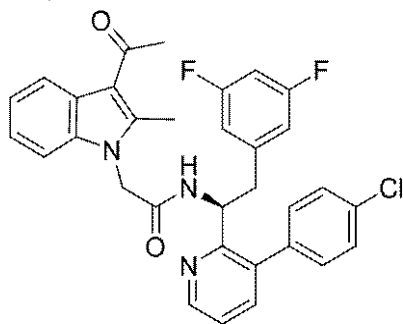
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 8.82 (d, , 1H), 8.71 – 8.65 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 3H), 7.41 (dd, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.52 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.25 (d, 6H); MS (m/z) 558.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

(実施例486)

【2031】

【化 6 1 5】



486

10

【 2 0 3 2】

(S)-2-(3-アセチル-2-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミド(486)の合成:

表題化合物を、36Fの合成において提示された方法に従って、36Eおよび2-(3-アセチル-2-メチル-1H-インドール-1-イル)酢酸を利用して調製して、19.5mgの所望の化合物を29%の収率で得た:

【 2 0 3 3】

【化 6 1 5 A】

20

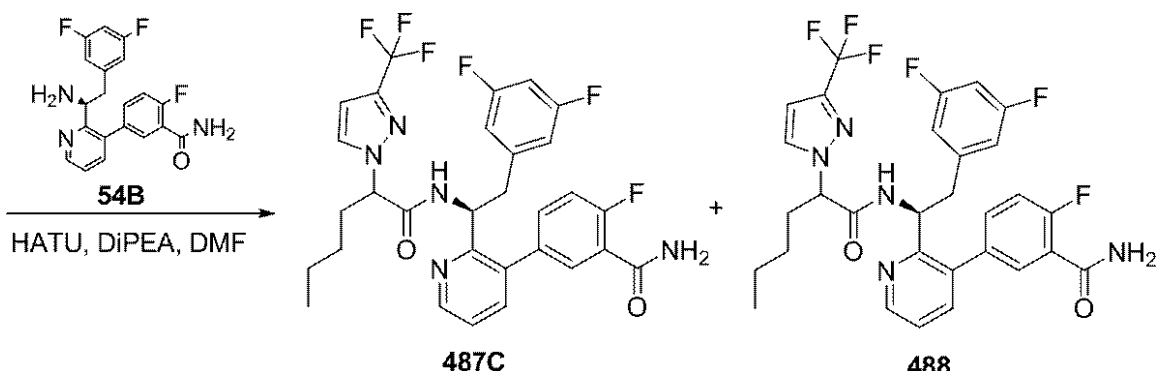
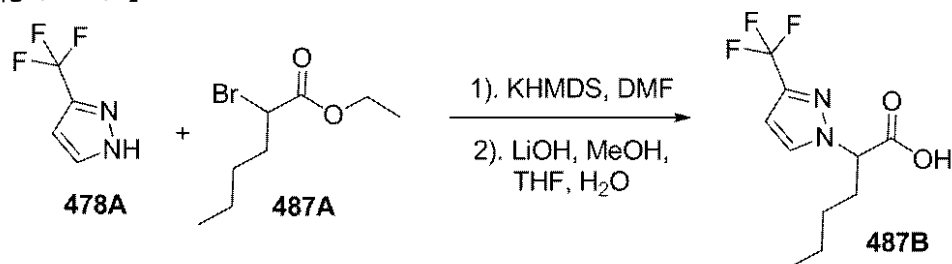
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dmso*) δ 9.12 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58–7.54 (m, 1H), 7.40 (dd, 3H), 7.24 (t, 3H), 7.15–7.05 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 5.15 (dd, 1H), 4.89 (d, 2H), 3.04–2.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); MS (*m/z*) 558.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 487 および 488)

【 2 0 3 4】

【化 6 1 6】

30



40

【 2 0 3 5】

2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキササン酸エチル

50

の合成：

表題化合物を、実施例 478 に提示された方法に従って、2-プロモヘキサン酸エチルを2-プロモ-3-メチルブタン酸エチルの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た：MS (m/z) 279.2 [M+H]⁺。

【2036】

2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキサン酸(487B)の合成：

表題化合物を、実施例 478 に提示された方法に従って、2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキサン酸エチルを2-プロモ-3-メチルブタン酸エチルの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た：MS (m/z) 251.0 [M+H]⁺。

10

【2037】

5-(2-((1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキサナムド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(487Cおよび488)の合成：

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ヘキサン酸を2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-イル)酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物(487C, HPLCからの最初のピーク, 6.5 mg, 8%; 488, HPLCからの2番目のピーク, 6.1 mg, 8%)を得た：

20

【2038】

【化616A】

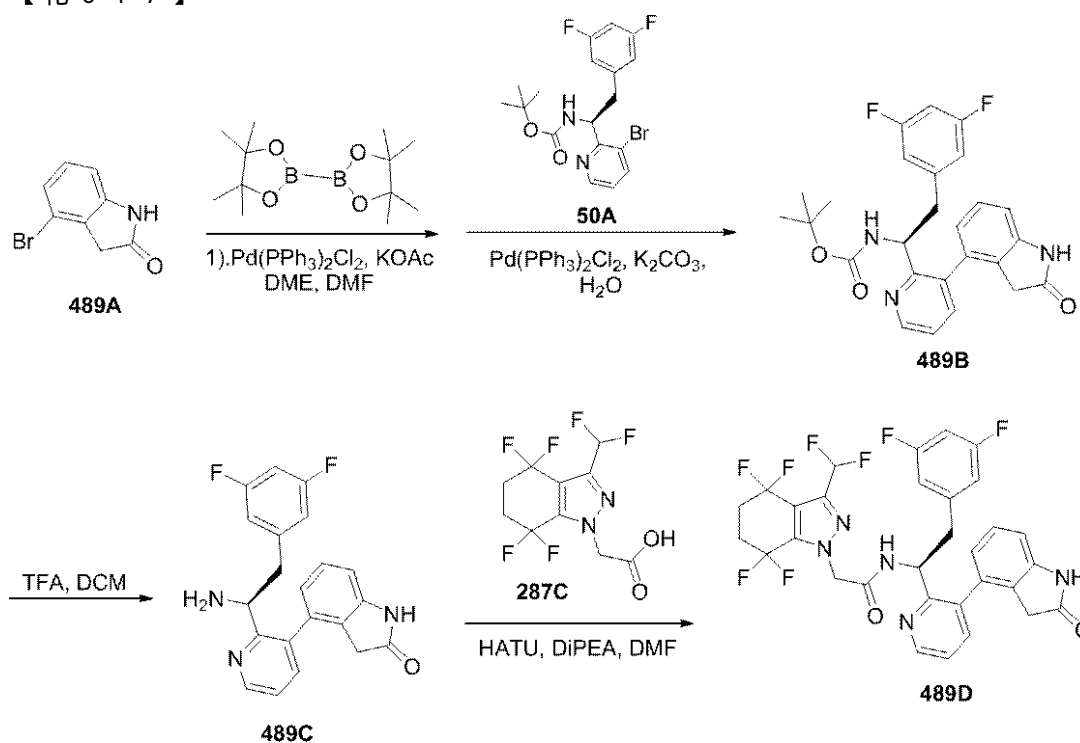
487C ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.11 (d, 1H), 8.65–8.59 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.35–7.27 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.00 (t, 1H), 3.00 (d, 2H), 1.78–1.67 (m, 2H), 1.15 (dd, 2H), 0.84 (s, 2H), 0.73 (t, 3H); MS (m/z) 605.0 [M+H]⁺. 488 ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.02 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67–7.57 (m, 3H), 7.47–7.36 (m, 3H), 7.35–7.27 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.45 (d, 2H), 5.14–4.97 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.17 (s, 2H), 0.98 (d, 2H), 0.73 (t, 3H); MS (m/z) 604.9 [M+H]⁺.

30

(実施例 489)

【2039】

【化 6 1 7】



10

20

【2040】

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(2-オキシインドリン-4-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル(489B)の合成:

マイクロ波バイアルに、4-プロモインドリン-2-オン(100mg, 0.5mmol)、DME:DMEF 4:1(1.5ml)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(179mg, 0.8mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (16mg, 0.02mmol)、および KOAc(92mg, 1mmol)を入れた。この混合物をマイクロ波中150で15分間加熱する。次いで、50A(200mg, 0.5mmol)、2Mのaq. K_2CO_3 (0.5ml)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (16mg, 0.02mmol)を添加する。この混合物をマイクロ波中150で20分間加熱する。この反応物を冷却し、次いで H_2O で希釈し、そして EtOAc で2回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルのプラグに通し、そして濃縮して、所望の化合物を得、これをそのまま次の反応で使用した: MS(m/z) 466.3 [M+H]⁺。

30

【2041】

(S)-4-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)インドリン-2-オン(489C)の合成:

表題化合物を、50Cの合成において提示された方法に従って、(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(2-オキシインドリン-4-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチルを50Bの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS(m/z) 366.4 [M+H]⁺。

40

【2042】

(S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4,7,7-テトラフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(2-オキシインドリン-4-イル)ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミド(489D)の合成:

表題化合物を、61Fの合成において提示された方法に従って、287Cを61Cの代わりに用い、そして489Cを61Eの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(

50

17 mg) :
 【2043】
 【化617A】

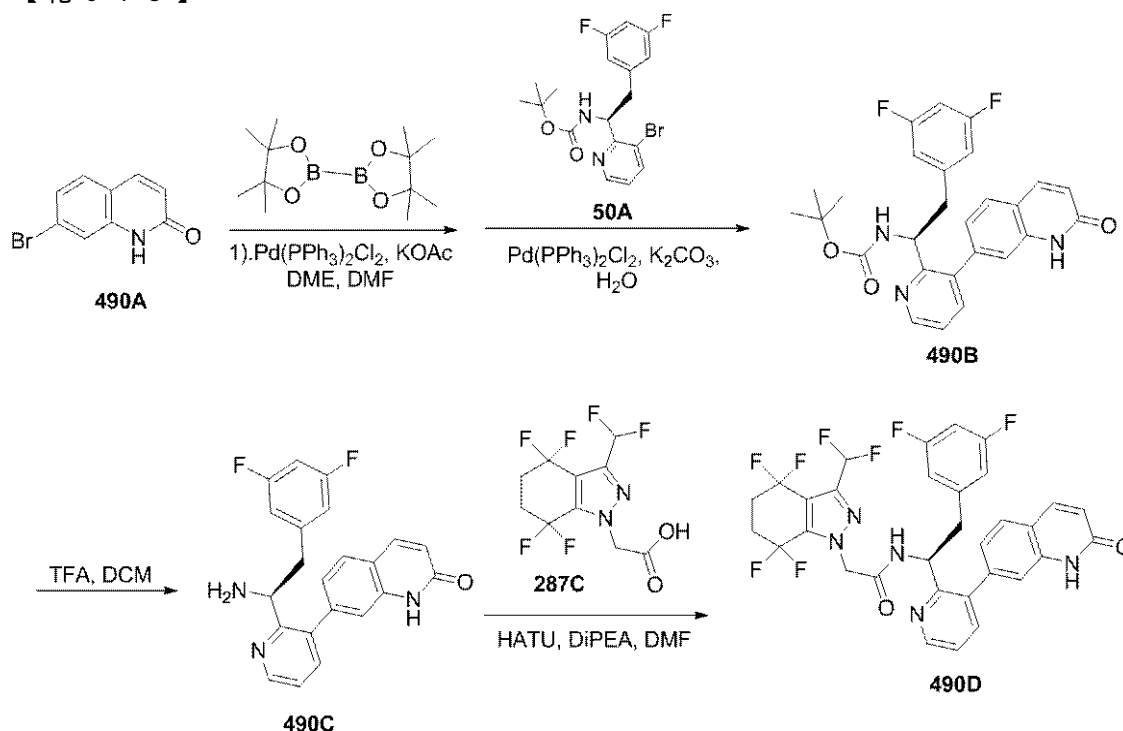
¹H

NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.70 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.05 (d, 3H), 3.17–3.04 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.51 (s, 4H); MS (*m/z*) 650.2 [M+H]⁺.

10

(実施例490)

【2044】
 【化618】



20

30

【2045】

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(490B)の合成:

表題化合物を、489Bの合成において提示された方法に従って、7-プロモキノリン-2(1H)-オンを489Aの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (*m/z*) 478.1 [M+H]⁺。

【2046】

(S)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン(490C)の合成:

表題化合物を、50Cの合成において提示された方法に従って、(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチルを50Bの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (*m/z*) 378.1 [M+H]⁺。

【2047】

(S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4,7,7-テトラフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)ピ

40

50

リジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (4 9 0 D) の合成 :

表題化合物を、 6 1 F の合成において提示された方法に従って、 2 8 7 C を 6 1 C の代わりに用い、そして 4 9 0 C を 6 1 E の代わりに用いて調製して、 所望の化合物を得た (1 7 m g) :

【 2 0 4 8 】

【 化 6 1 8 A 】

¹H

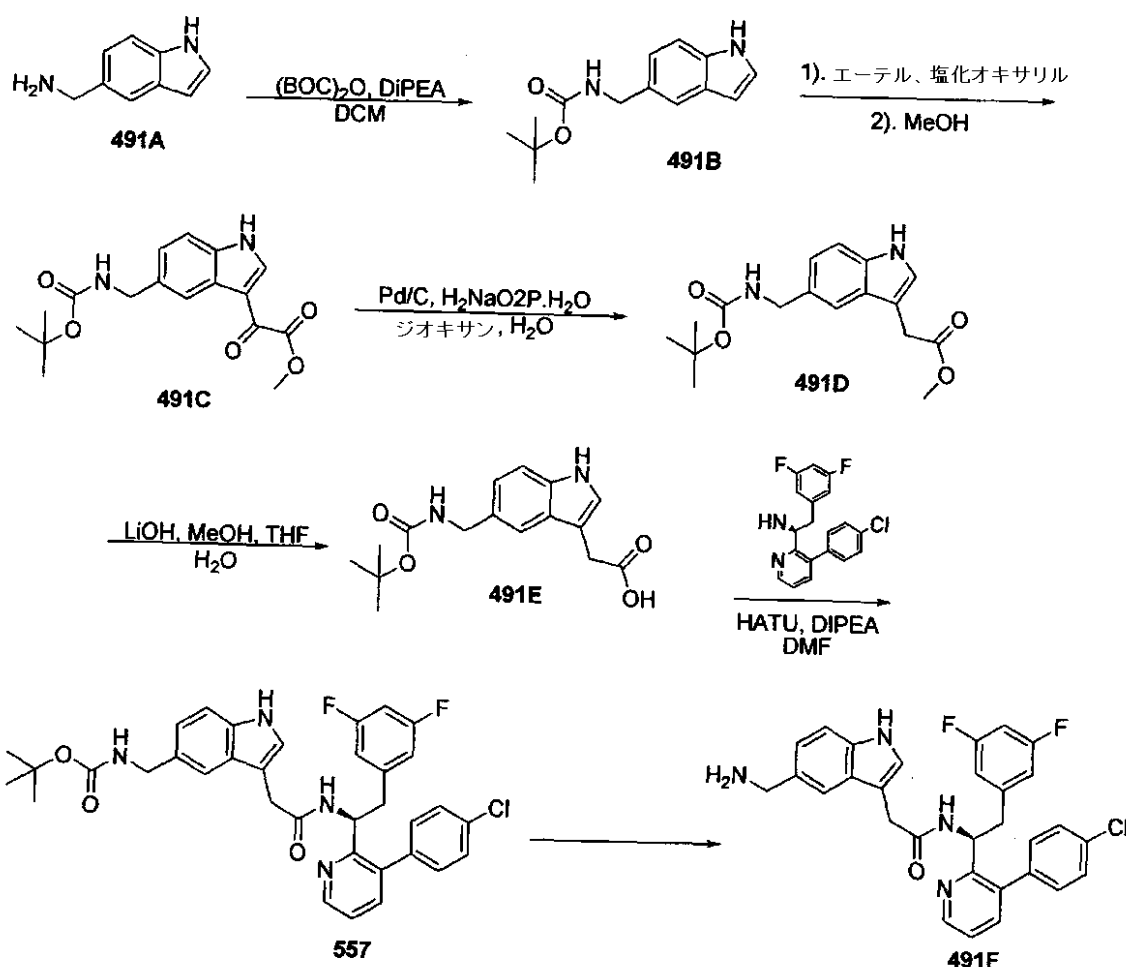
NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.74 – 8.66 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.65 (dd, 2H), 6.20 (d, 2H), 5.49 (t, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.62 – 2.42 (m, 4H); MS (m/z) 662.3 [M+H]⁺.

10

(実施例 4 9 1 および 5 5 7)

【 2 0 4 9 】

【 化 6 1 9 】



20

30

40

(1 H - インドール - 5 - イル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (4 9 1 B) の合成 :

丸底フラスコに、 (1 H - インドール - 5 - イル) メタンアミン (2 g , 1 4 m m o l)、 (B O C) ₂ O (3 g , 1 4 m m o l)、 D C M (1 0 0 m l)、および D i P E A (2 . 4 m l , 1 4 m m o l) を入れた。この反応物を、 L C / M S により完了するまで攪拌した。この反応物を H ₂ O で希釈し、そして D C M で 2 回、 E t O A c で 1 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして粗製のまま次

50

の反応で使用した。MS (m/z) 246.9 [M+H]⁺。

【2050】

2 - (5 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチル (491C) の合成：

丸底フラスコに、エーテル (20 ml) および (1H - インドール - 5 - イル)メチルカルバミン酸 tert - ブチル (3 g, 12 mmol) を入れ、その後、塩化オキサリル (1 ml, 11 mmol) をゆっくりと添加した。この反応物を色が変わるまで攪拌し、次いで濾過した。その固体を MeOH (5 ml) に溶解させ、次いでエーテルの添加により沈殿させた。この混合物を濾過し、そして減圧下で乾燥させて 1.4 g の所望の化合物をその HCl 塩としてを得、これをさらに精製せずに使用した。その収率は 36% であ

10

【2051】

2 - (5 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル)酢酸メチル (491D) の合成：

丸底フラスコに、2 - (5 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチル (1.4 g, 4 mmol)、ジオキサン (100 ml)、Pd/C (0.5 g)、H₂NaO₂P · H₂O (1 g, 9 mmol)、および H₂O (40 ml) を入れる。得られた混合物を LC/MS により完了が示されるまで 120 で攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルですすぎながらセライトのプラグで濾過した。その層を分配し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を油状物として得た (660 mg, 52%) : MS (m/z) 318.8 [M+H]⁺。

20

【2052】

2 - (5 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル)酢酸 (491E) の合成：

表題化合物を、実施例 478 に提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ヘキサノ酸エチルを 2 - (5 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル)酢酸メチルの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 305.1 [M+H]⁺。

30

【2053】

(S) - (3 - (2 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 1H - インドール - 5 - イル)メチルカルバミン酸 tert - ブチル (557) の合成：

表題化合物を、36F の合成において提示された方法に従って、36E および 2 - (5 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル)酢酸を利用して調製して、20 mg の所望の化合物を 29% の収率で得た：

【2054】

【化619A】

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.72 (s, 1H), 8.63

40

(d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (dd, 3H), 7.28 - 7.11 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.37 (d, 2H), 5.15 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.34 (s, 9H); MS (m/z) 631.5 [M+H]⁺。

(S) - 2 - (5 - (アミノメチル) - 1H - インドール - 3 - イル) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミド (491F) の合成：

丸底フラスコに、(S) - (3 - (2 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピリジン

50

- 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (18 mg, 0.3 mmol) および TFA : DCM 1 : 1 (1 ml) を入れた。この反応物を LC / MS により完了するまで室温で攪拌し、次いで DCM から 2 倍に濃縮し、次いで ACN / H₂O に溶解させ、そして凍結乾燥により乾燥させて、所望の化合物 (15 mg, 99%) を得た :

【2055】

【化619B】

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ

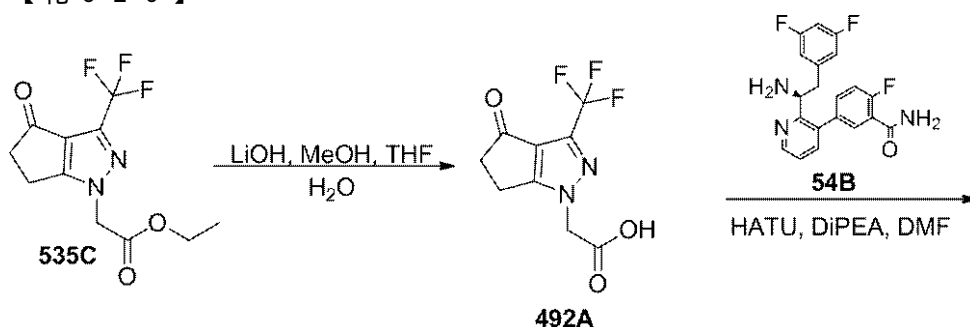
10.94 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.40 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.48 (dd, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 2H); MS (m/z) 531.4 [M+H]⁺.

10

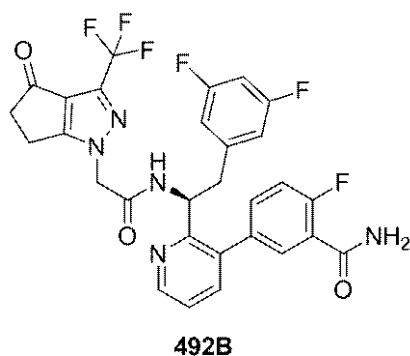
(実施例 492)

【2056】

【化620】



20



30

【2057】

2 - (4 - オキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸 (492A) の合成 :

表題化合物を、実施例 491 に提示された方法に従って、2 - (4 - オキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチルを 491 D の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 249.0 [M+H]⁺.

40

【2058】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - オキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (492B) の合成 :

表題化合物を、54G の合成において提示された方法に従って、54B および 2 - (4 - オキシ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール

50

ル - 1 (4 H) - イル) 酢酸を利用して調製して、 15.3 mg の所望の化合物を 19% の収率で得た :

【 2059 】

【 化 620A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ

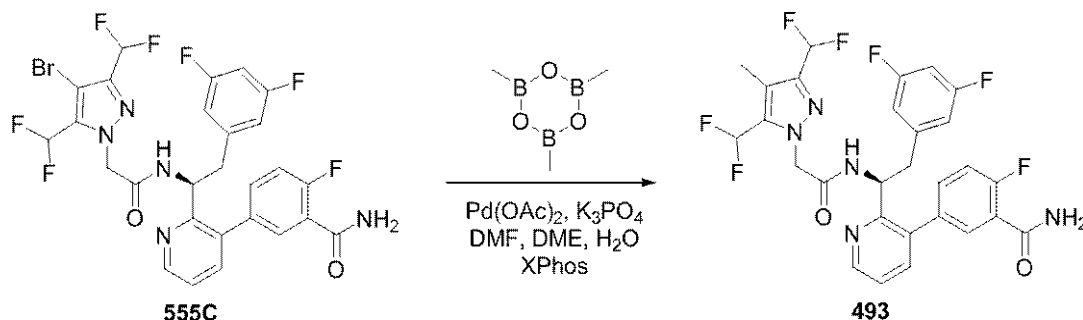
8.70 (d, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.33 (d, 2H), 5.36 (t, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.08 (dd, 4H), 2.96 (d, 2H); MS (m/z) 602.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例 493)

【 2060 】

【 化 621 】



20

【 2061 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (493) の合成 :

40 ml のバイアルに、 555C (100 mg , 0.15 mmol)、 DMF (1 ml)、 DME (4 ml)、 2,4,6 - トリメチル - 1,3,5,2,4,6 - トリオキサトリポリン (0.1 ml)、 Pd (OAc)₂ (10 mg , 0.01 mmol)、 XPhos (14 mg , 0.02 mmol) および 2 N の K₃PO₄ (0.6 ml) を入れた。この攪拌混合物を 86 で一晩加熱する。この反応物を冷却し、次いで H₂O で希釈し、そして EtOAc で 2 回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そして HPLC により精製して、 8 mg の所望の化合物を得た。その収率は 9% であった :

30

【 2062 】

【 化 621A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.73 – 8.67 (m,

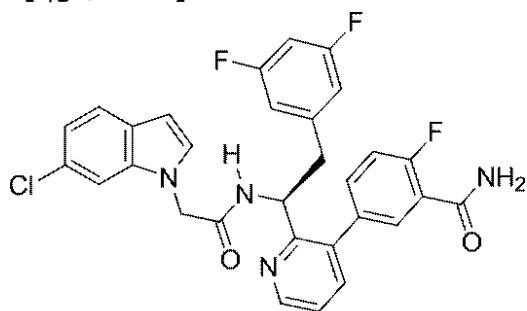
1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.09 – 6.68 (m, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.30 (d, 2H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); MS (m/z) 594.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

(実施例 494)

【 2063 】

【化 6 2 2】



494

10

【2064】

(S)-5-(2-(1-(2-(6-chloro-1H-indol-1-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)pyridin-3-yl)-2-fluorobenzamide (494) の合成:

表題化合物を、実施例 56 に提示された方法に従って、6-クロロ-1H-インドールを 1H-ベンゾ[g]インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (3 mg, 8%) :

【2065】

【化 6 2 2 A】

¹H

20

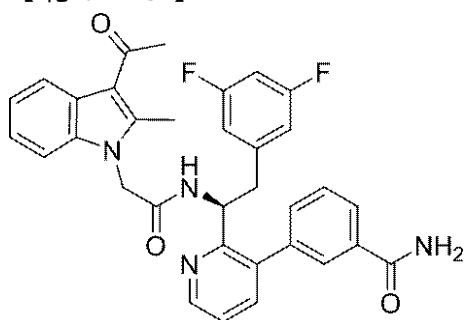
NMR (400 MHz, dmso) δ 8.98 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.00 (d, 2H); MS (*m/z*) 563.8 [M+H]⁺.

(実施例 495)

【2066】

【化 6 2 3】

30



495

40

【2067】

(S)-3-(2-(1-(2-(3-acetyl-2-methyl-1H-indol-1-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)pyridin-3-yl)benzamide (495) の合成:

表題化合物を、50D の合成において提示された方法に従って、50C および 2-(3-acetyl-2-methyl-1H-indol-1-yl)酢酸を利用して調製して、20 mg の所望の化合物を 32% の収率で得た:

【2068】

【化 6 2 3 A】

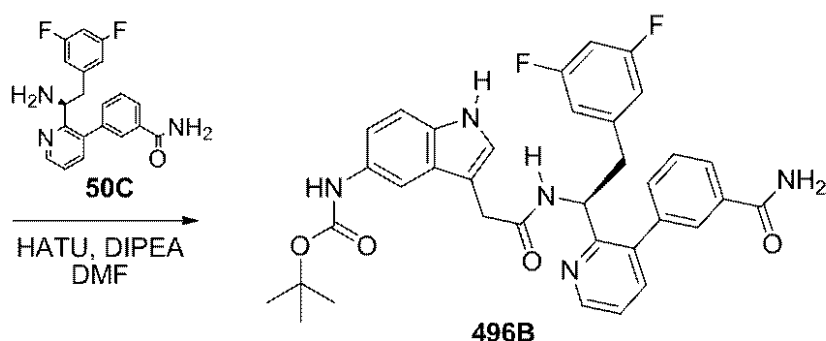
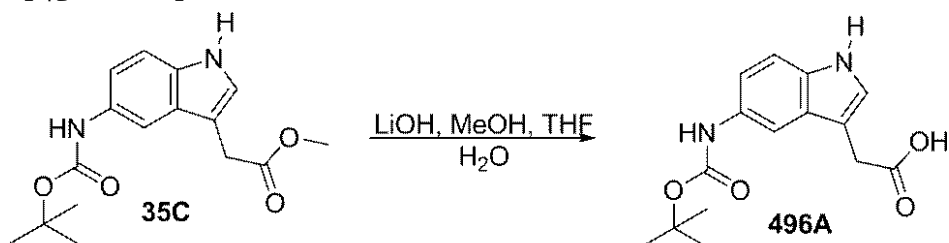
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dms**o*) δ 9.10 (d, 1H), 8.75 – 8.65 (m, 1H), 7.90 (dd, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.15 – 7.02 (m, 2H), 6.94 (t, 1H), 6.58 (d, 2H), 5.17 (d, 1H), 4.86 (d, 2H), 3.01 (d, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.46 (s, 2H); *MS* (*m/z*) 567.4 [*M*+*H*] $^+$.

(実施例 4 9 6)

【 2 0 6 9 】

10

【 化 6 2 4 】



20

【 2 0 7 0 】

2 - (5 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (4 9 6 A) の合成 :

30

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、3 5 C を 5 4 E の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : *MS* (*m/z*) 2 9 1 . 1 [*M*+*H*] $^+$.

【 2 0 7 1 】

(*S*) - 3 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 5 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチル (4 9 6 B) の合成 :

表題化合物を、5 0 D の合成において提示された方法に従って、5 0 C および 2 - (5 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、1 1 m g の所望の化合物を 1 6 % の収率で得た :

40

【 2 0 7 2 】

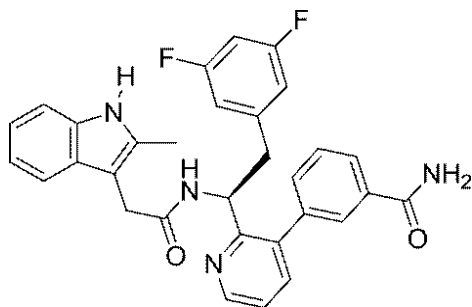
【 化 6 2 3 B 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dms**o*) δ 10.65 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.37 (t, 3H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.37 (d, 2H), 5.22 (d, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.94 (d, 2H), 1.42 (s, 9H); *MS* (*m/z*) 626.2 [*M*+*H*] $^+$.

(実施例 4 9 7)

50

【 2 0 7 3 】
【 化 6 2 4 C 】



10

497
【 2 0 7 4 】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (4 9 7) の合成 :

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸を利用して調製して、22mgの所望の化合物を37%の収率で得た :

【 2 0 7 5 】
【 化 6 2 4 A 】

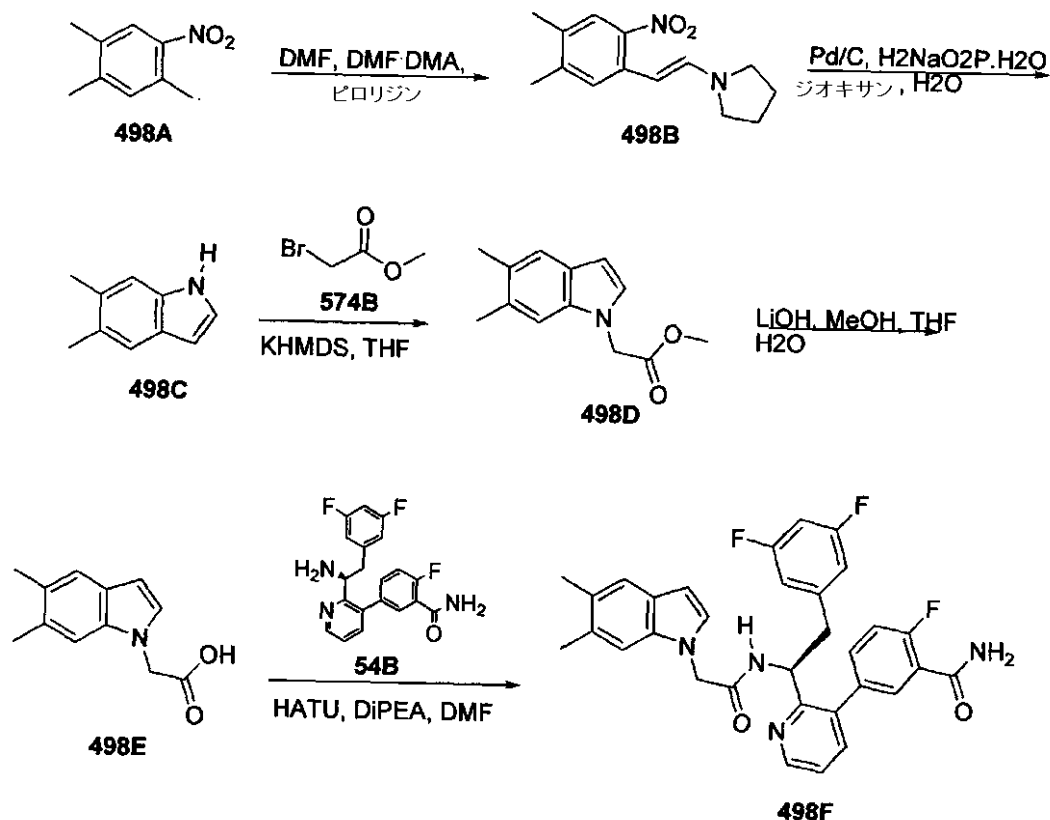
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 10.63 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 – 6.84 (m, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 3.39 (q, 2H), 2.93 (d, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (m/z) 525.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 4 9 8)

【 2 0 7 6 】

【化 6 2 5】



10

20

30

40

50

1 - (4, 5 - ジメチル - 2 - ニトロスチリル) ピロリジン (498B) の合成：
表題化合物を、実施例 536 に提示された方法に従って、1, 2, 4 - トリメチル - 5 - ニトロベンゼンを 536C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た。

【2077】

5, 6 - ジメチル - 1H - インドール (498C) の合成：
表題化合物を、実施例 536 に提示された方法に従って、1 - (4, 5 - ジメチル - 2 - ニトロスチリル) ピロリジンを 536D の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た：MS (m/z) 146.4 [M+H]⁺。

【2078】

2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (498D) の合成：

表題化合物を、実施例 478 に提示された方法に従って、2 - ブロモ酢酸メチルを 478B の代わりに用い、そして 5, 6 - ジメチル - 1H - インドールを 478A の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た：MS (m/z) 218.2 [M+H]⁺。

【2079】

2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (498E) の合成：
表題化合物を、実施例 478 に提示された方法に従って、2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - インドール - 1 - イル) 酢酸メチルを 478C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た：MS (m/z) 204.2 [M+H]⁺。

【2080】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (498F) の合成：

表題化合物を、54G の合成において提示された方法に従って、2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - インドール - 1 - イル) 酢酸を 54F の代わりに用いて調製して、所望の化合物 (5 mg, 9%) を得た：

【 2 0 8 1 】

【 化 6 2 5 A 】

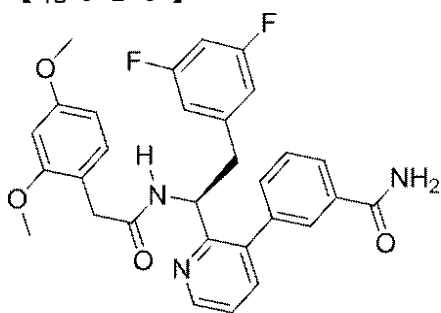
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.83 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.58 (d, 2H), 6.17 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.19 (d, 6H); MS (m/z) 557.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実 施 例 4 9 9)

10

【 2 0 8 2 】

【 化 6 2 6 】



499

20

【 2 0 8 3 】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (4 9 9) の合成 :

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-(2,4-ジメトキシフェニル)酢酸を利用して調製して、21mgの所望の化合物を40%の収率で得た :

【 2 0 8 4 】

30

【 化 6 2 6 A 】

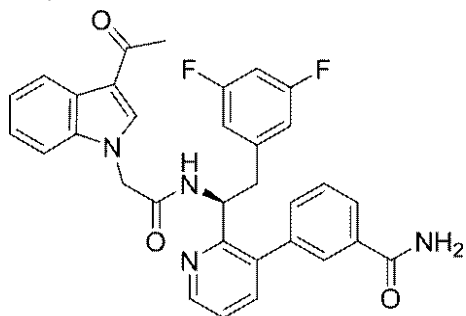
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.65 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 6.91 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.46 (d, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.92 (d, 2H); MS (m/z) 532.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実 施 例 5 0 0)

40

【 2 0 8 5 】

【化 6 2 7】



500

10

【 2 0 8 6】

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 0 0) の合成 :

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-(3-アセチル-1H-インドール-1-イル)酢酸を利用して調製して、22.6mgの所望の化合物を37%の収率で得た :

【 2 0 8 7】

【化 6 2 7 A】

20

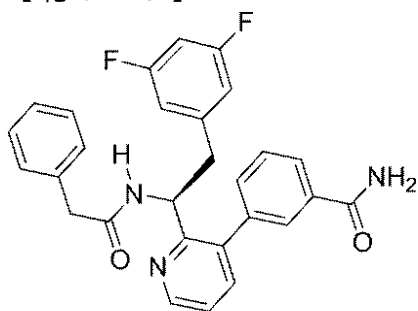
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.11 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 4H), 7.11 (td, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.60 (d, 2H), 5.18 (dd, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (m/z) 553.34 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 0 1)

【 2 0 8 8】

【化 6 2 8】

30



501

40

【 2 0 8 9】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - フェニルアセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 0 1) の合成 :

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-フェニル酢酸を利用して調製して、21mgの所望の化合物を40%の収率で得た :

【 2 0 9 0】

【化 6 2 8 A】

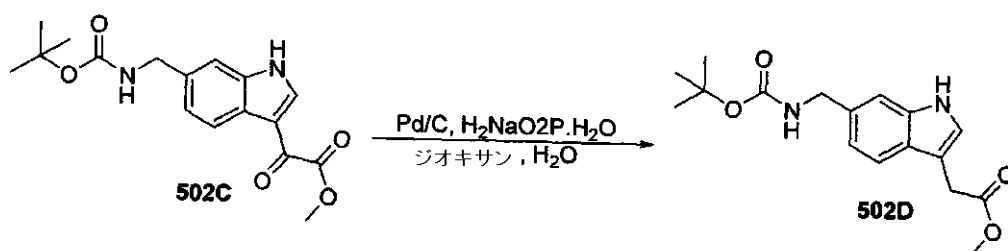
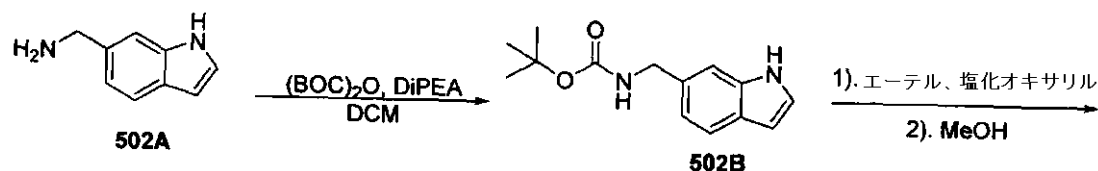
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.72 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (ddd, 4H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.51 (d, 2H), 5.15 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 2.96 (d, 2H); MS (m/z) 472.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 0 2)

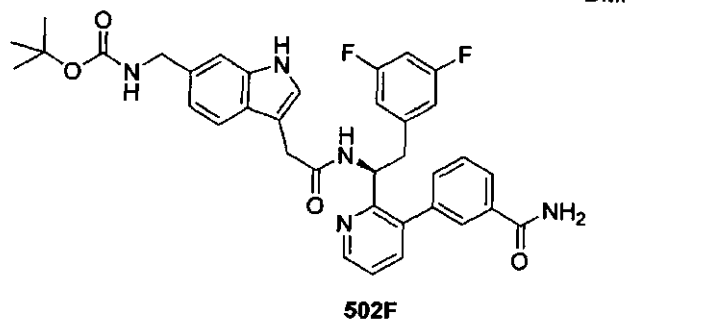
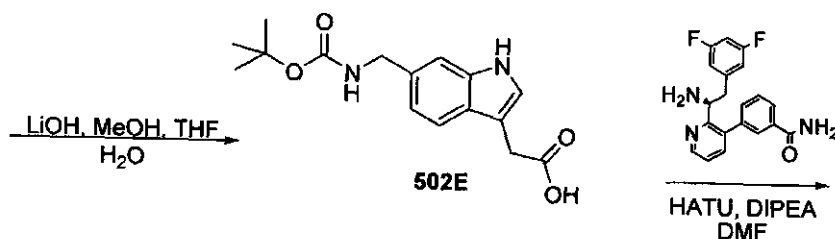
【 2 0 9 1 】

【 化 6 2 9 】

10



20



30

エチル *tert*-ブチル (1H-インドール-6-イル)メチルカルバメート (502B) の合成 :

40

表題化合物を、実施例 491 に提示された方法に従って、(1H-インドール-6-イル)メタンアミンをエチル 491 A の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 246.7 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 2 0 9 2 】

2-(6-((*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ酢酸メチル (502C) の合成 :

表題化合物を、実施例 491 に提示された方法に従って、(1H-インドール-6-イル)メチルカルバミン酸 *tert*-ブチルを 491 B の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 333.9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 2 0 9 3 】

2-(6-((*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-1H-インドール-

50

3 - イル) 酢酸メチル (502D) の合成 :

表題化合物を、実施例 491 に提示された方法に従って、2 - (6 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチルを 491C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 319 . 0 [M + H]⁺ .

【2094】

2 - (6 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (502E) の合成 :

表題化合物を、実施例 491 に提示された方法に従って、エチルメチル 2 - (6 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル) アセテートを 491D の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 304 . 9 [M + H]⁺ .

【2095】

(S) - (3 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイルフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 1H - インドール - 6 - イル)メチルカルバミン酸 tert - ブチル (502F) の合成 :

表題化合物を、50D の合成において提示された方法に従って、50C および 2 - (6 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、30mg の所望の化合物を 44% の収率で得た :

【2096】

【化629A】

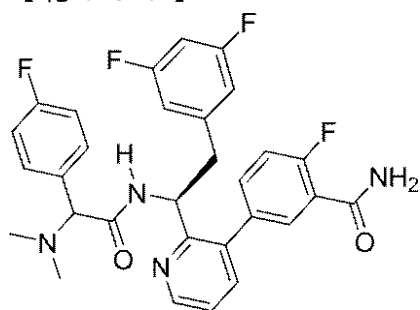
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.69 (s, 1H),

8.66 - 8.62 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.19 (d, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.44 (d, 2H), 2.94 (d, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (m/z) 640.2 [M+H]⁺.

(実施例 503)

【2097】

【化630】



503

【2098】

5 - (2 - ((1S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)アセトアミド)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (503) の合成 :

表題化合物を、54G の合成において提示された方法に従って、2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) 酢酸を 54F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (HPLC からの最初のピーク, 3mg, 4%) :

【2099】

10

20

30

40

50

【化630A】

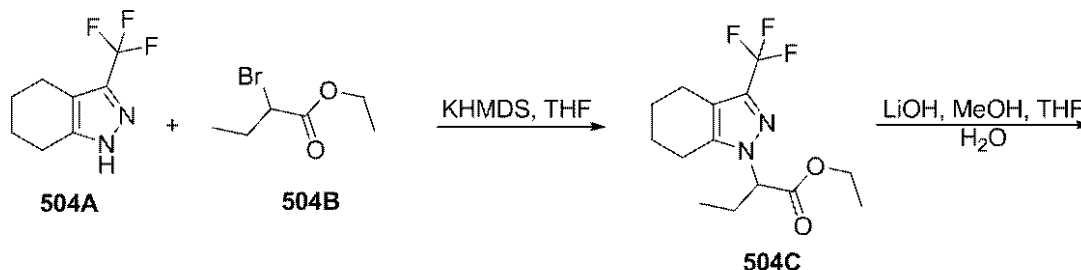
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 10.07 – 9.97 (m, 1H), 9.51 – 9.44 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 6H), 6.98 (s, 1H), 6.68 (d, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS (m/z) 551.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例504)

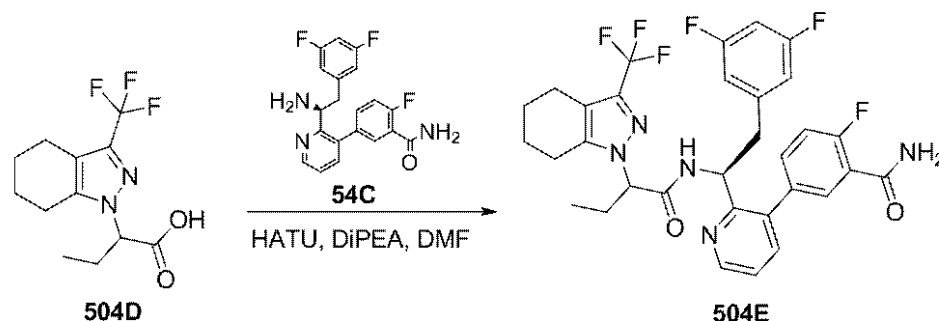
【2100】

10

【化631】



20



【2101】

30

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ブタン酸エチル (5 0 4 C) の合成 :

R B に、 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール (1 g , 5 m m o l)、 K H M D S (1 . 3 g , 7 m m o l)、 および T H F (5 m l) を入れた。得られた混合物を 1 0 分間攪拌し、次いで 2 - プロモブタン酸エチル (0 . 7 m g , 5 m m o l) を添加した。この混合物を、 L C / M S により完了するまで攪拌し、次いで H_2O で希釈し、そして E t O A c で 2 回抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮して、所望の化合物を得、これを粗製のまま次の工程で使用した ; M S (m/z) 3 0 5 . 3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【2102】

40

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ブタン酸 (5 0 4 D) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ブタン酸エチルを 5 4 E の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : M S (m/z) 2 7 7 . 3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【2103】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ブタンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 0 4 E)

50

の合成：

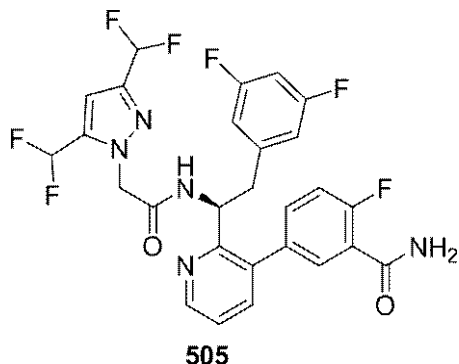
表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)ブタン酸を54Fの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(24mg, 28%)：MS (m/z) 631.3 [M+H]⁺。

【2104】

(実施例505)

【2105】

【化632】



10

【2106】

(S)-5-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(505)の合成：

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾールを1H-ベンゾ[g]インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(25mg, 62%)：

【2107】

【化632A】

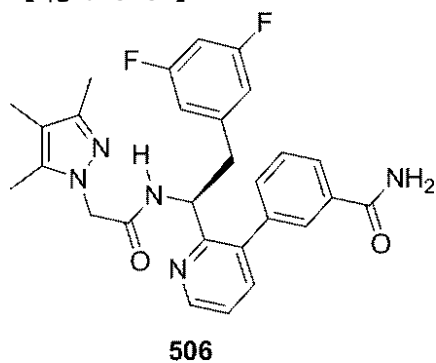
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.01 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.41 (dd, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.51 (d, 2H), 5.21 – 5.10 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.98 (dd, 2H); MS (m/z) 579.3 [M+H]⁺。

30

(実施例506)

【2108】

【化633】



40

【2109】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イ

50

ル) ベンズアミド (506) の合成 :

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を利用して調製して、21mgの所望の化合物を40%の収率で得た :

【2110】

【化633A】

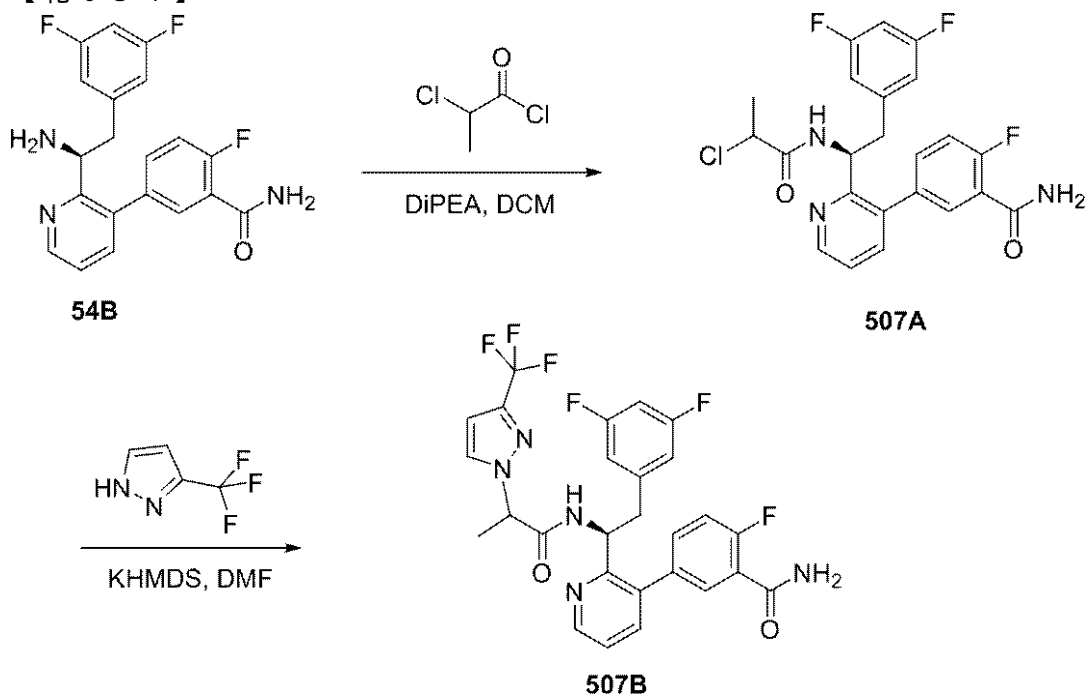
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.67 (dd, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 6.91 (t, 1H), 6.48 (d, 2H), 5.18 (dd, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.04 – 2.88 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (s, 3H); MS (m/z) 504.2 [M+H]⁺.

10

(実施例507)

【2111】

【化634】



20

30

【2112】

5-(2-(1S)-1-(2-クロロプロpanアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(507A)の合成 :

表題化合物を、実施例56に提示された方法に従って、2-クロロプロpanノイルクロリドを2-クロロアセチルクロリドの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 462.9 [M+H]⁺.

40

【2113】

5-(2-(1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロpanアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(507B)の合成 :

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールを1H-ベンゾ[g]インドールの代わりに用い、そして507Aを56Aの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (27mg, 80%) : MS (m/z) 562.3 [M+H]⁺.

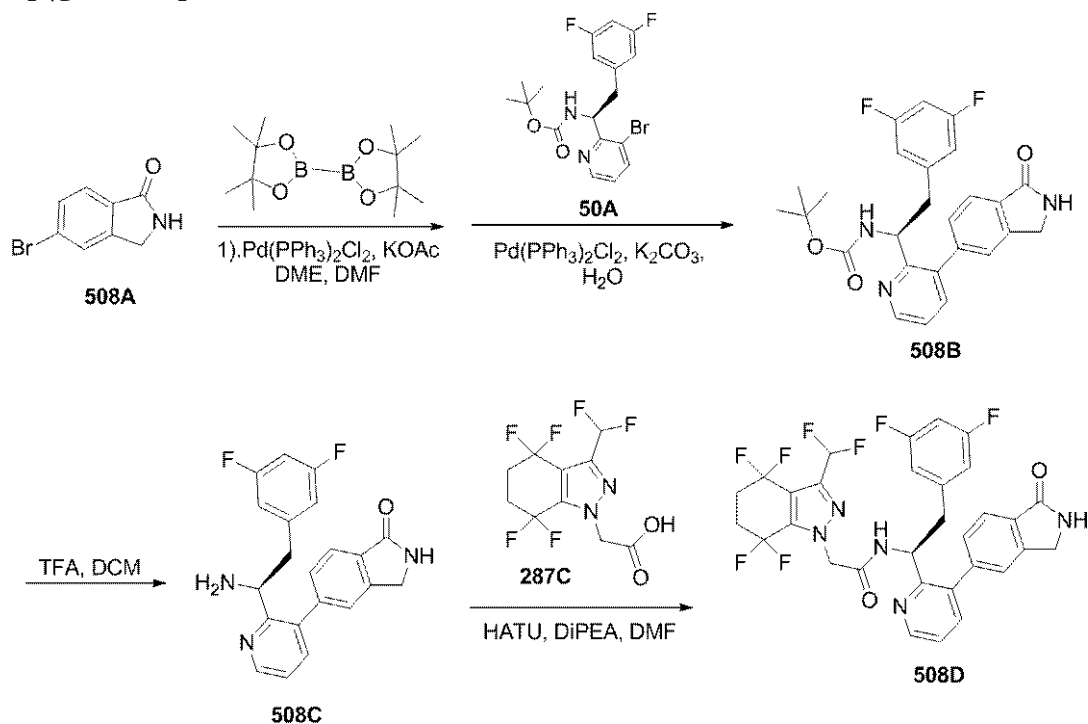
【2114】

50

(実施例 508)

【2115】

【化635】



10

20

【2116】

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(1-オキソイソインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル (508B) の合成:

表題化合物を、489Bの合成において提示された方法に従って、5-プロモイソインドリン-1-オンを489Aの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 466.2 [M+H]⁺。

【2117】

(S)-5-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン (508C) の合成:

表題化合物を、50Cの合成において提示された方法に従って、(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(1-オキソイソインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチルを50Bの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 366.1 [M+H]⁺。

【2118】

(S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4,7,7-テトラフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(1-オキソイソインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミド (508D) の合成:

表題化合物を、61Fの合成において提示された方法に従って、287Cを61Cの代わりに用い、そして508Cを61Eの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (34 mg):

【2119】

30

40

【化 6 3 5 A】

¹H

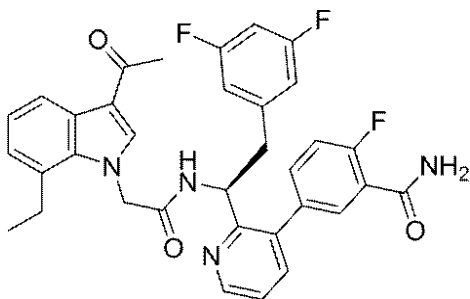
NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.78 – 8.68 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.75 – 6.63 (m, 1H), 6.26 (d, 2H), 5.43 – 5.32 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (q, 2H), 3.16 – 2.93 (m, 3H), 2.66 – 2.39 (m, 4H); MS (*m/z*) 650.4 [M+H]⁺.

(実施例 5 0 9)

【 2 1 2 0 】

10

【化 6 3 6】

**509**

20

【 2 1 2 1 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - アセチル - 7 - エチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 0 9) の合成 :

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、54Bおよび2-(3-アセチル-7-エチル-1H-インドール-1-イル)酢酸を利用して調製して、15mgの所望の化合物を18%の収率で得た :

【 2 1 2 2 】

【化 6 3 6 A】

30

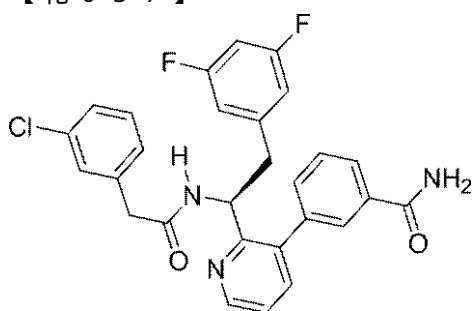
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.10 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.07 – 6.92 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.52 (dd, 3H), 2.33 (s, 3H); MS (*m/z*) 599.7 [M+H]⁺.

(実施例 5 1 0)

【 2 1 2 3 】

40

【化 6 3 7】

**510**

【 2 1 2 4 】

50

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (3 - クロロフェニル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (510) の合成 :

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2 - (3 - クロロフェニル) 酢酸を利用して調製して、18mgの所望の化合物を40%の収率で得た :

【2125】

【化637A】

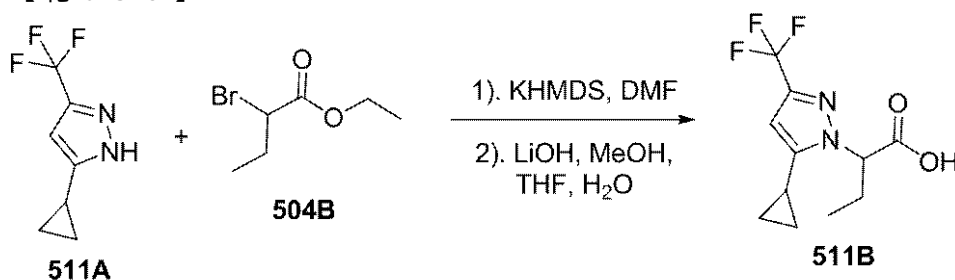
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.79 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.44 (ddd, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 5.15 (dd, 1H), 3.37 (dd, 2H), 2.96 (d, 2H); MS (m/z) 506.6 [$M+H$] $^+$.

10

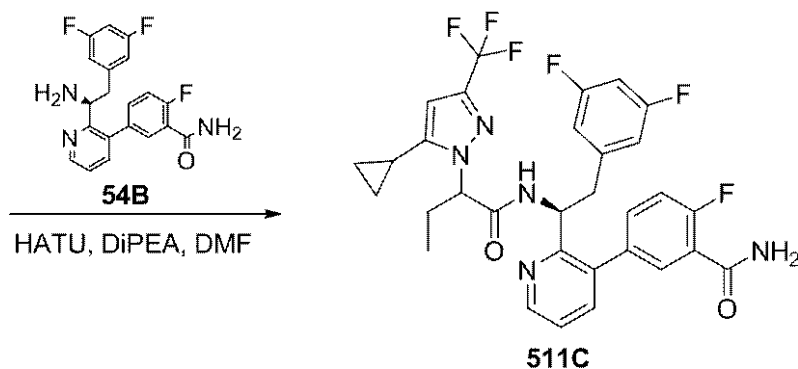
(実施例511)

【2126】

【化638】



20



30

【2127】

2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸エチルの合成 :

表題化合物を、実施例478に提示された方法に従って、504Bを478Bの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 291.1 [$M+H$] $^+$.

40

【2128】

2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸 (511B) の合成 :

表題化合物を、実施例478に提示された方法に従って、2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸エチルを478Cの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 263.1 [$M+H$] $^+$.

【2129】

5 - (2 - ((1S) - 1 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ブタンアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル

50

) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 1 1 C) の合成 :

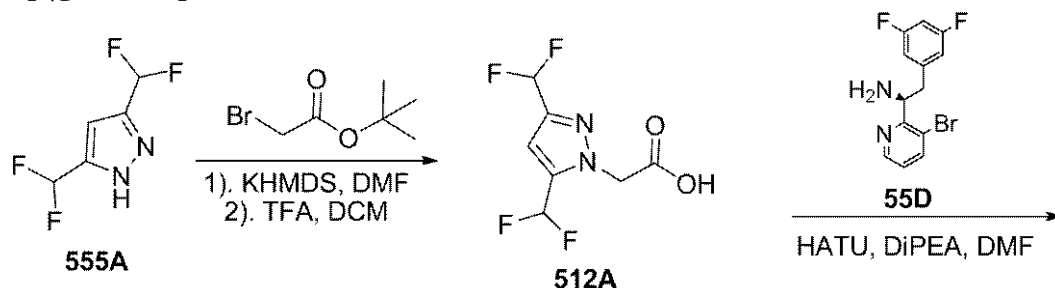
表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸を 2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (3 2 m g , 3 9 %) : M S (m / z) 6 1 6 . 4 [M + H] ⁺。

【 2 1 3 0 】

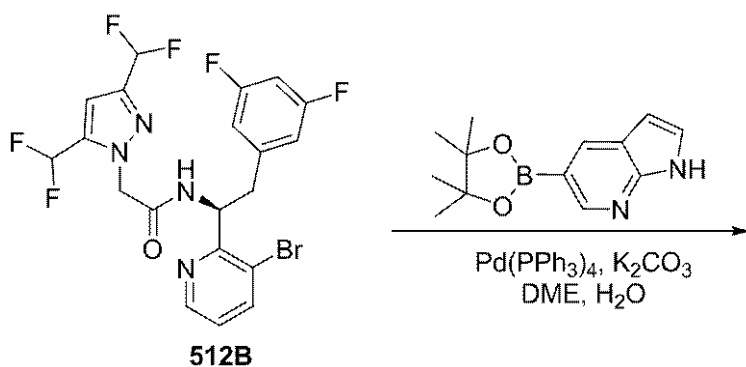
(実施例 5 1 2 および 5 2 8)

【 2 1 3 1 】

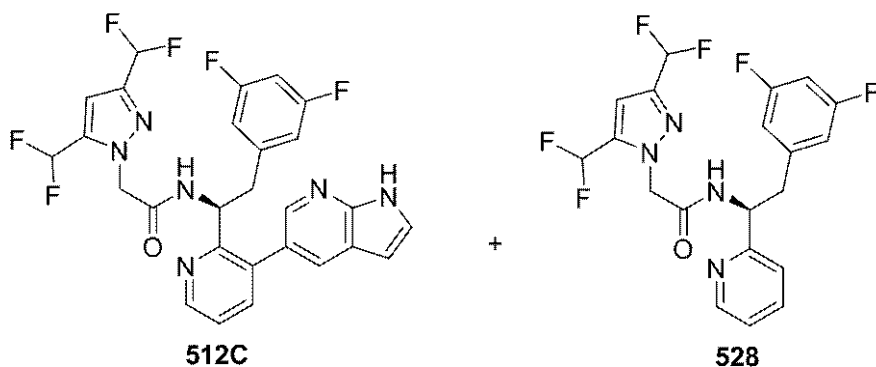
【 化 6 3 9 】



10



20



30

【 2 1 3 2 】

2 - (3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 tert - ブチルの合成 :

40

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - プロモ酢酸 tert - ブチルを 2 - プロモ - 3 - メチルブタン酸エチルの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : M S (m / z) 2 8 5 . 0 [M + H] ⁺。

【 2 1 3 3 】

2 - (3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (5 1 2 A) の合成 :

丸底フラスコに、2 - (3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 tert - ブチル (1 . 3 g , 4 . 6 m m o l) および T F A : D C M 1 : 1 (4 m l) を入れた。この反応物を LC / MS により完了するまで室温で攪拌し、次い

50

でDCMから2倍に濃縮した。この粗製混合物をそのまま次の反応で使用した。MS (m/z) 227.0 $[M+H]^+$ 。

【2134】

(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(3-プロモピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミド(512B)の合成:

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-イル)酢酸の代わりに用い、そして55Dを54Bの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 521.9 $[M+H]^+$ 。

10

【2135】

(S)-N-(1-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド(512C)および(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミド(528)の合成:

マイクロ波バイアルに、512B(100mg, 0.2mmol)、DMF(0.5ml)、DME(1.5ml)、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)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(51mg, 0.2mmol)、Pd(PPh₃)₄(11mg, 0.01mmol)および水(0.3ml)に溶解させたK₂CO₃(39mg, 0.3mmol)を入れた。この混合物に150で30分間マイクロ波を当てる。この反応物を冷却し、次いでH₂Oで希釈し、そしてEtOAcで2回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてHPLCにより精製して、所望の化合物(512C, 5mg, 5%)および(528, 5mg, 6%)を得た:

20

【2136】

【化639A】

512C ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.76 (s, 1H), 8.96 (s,

30

1H), 8.68 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46–7.37 (m, 1H), 7.11 (d, 1H),

6.97 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.41 (d, 3H), 5.19 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.05 (d, 1H), 2.97 (d, 1H);

MS (m/z) 559.1 $[M+H]^+$; 528 ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.89 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.76 (t,

1H), 7.37–7.28 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.07–6.92 (m, 2H), 6.84 (dd, 4H), 5.13 (d, 1H), 4.97 (q,

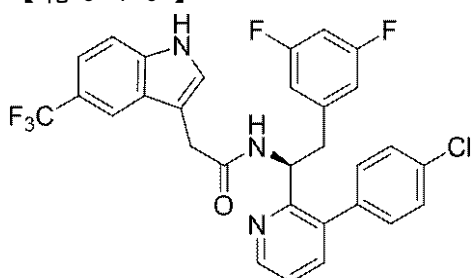
2H), 3.17 (dd, 1H), 3.07–2.95 (m, 1H); MS (m/z) 443.0 $[M+H]^+$ 。

(実施例513)

【2137】

40

【化640】



513

50

【 2 1 3 8 】

(S) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (5 1 3) の合成 :

表題化合物を、36Fの合成において提示された方法に従って、36Eおよび54Fを利用して調製して、17.8mgの所望の化合物を30%の収率で得た :

【 2 1 3 9 】

【 化 6 4 0 A 】

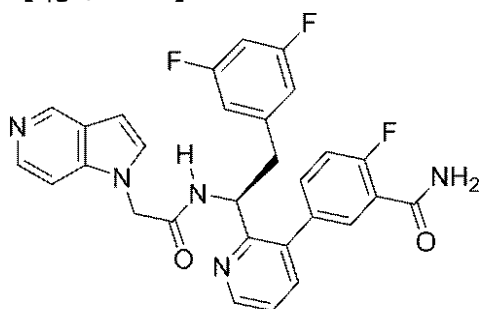
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.25 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.36 (dd, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.38 (d, 2H), 5.14 (q, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.91 (t, 2H); MS (*m/z*) 570.1 [M+H]⁺.

10

(実施例 5 1 4)

【 2 1 4 0 】

【 化 6 4 1 】



514

20

【 2 1 4 1 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 1 4) の合成 :

30

表題化合物を、実施例56に提示された方法に従って、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジンを1H-ベンゾ[g]インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (2 3 m g , 6 2 %) :

【 2 1 4 2 】

【 化 6 4 1 A 】

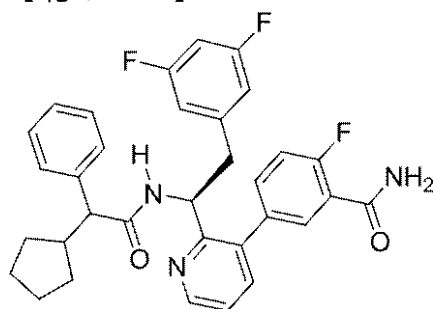
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.21 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (dd, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.55 (d, 2H), 5.15 (dd, 1H), 5.07 (d, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 2H); MS (*m/z*) 530.5 [M+H]⁺.

40

(実施例 5 1 5)

【 2 1 4 3 】

【化 6 4 2】



515

10

【 2 1 4 4】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 1 5) の合成 :

表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - シクロペンチル - 2 - フェニル酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (H P L C からの 2 番目のピーク , 1 2 m g , 1 6 %) :

【 2 1 4 5】

【化 6 4 2 A】

20

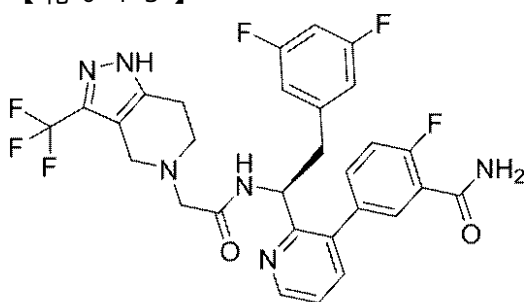
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dms**o*) δ 10.16 – 10.05 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.35 (d, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.58 (s, 4H), 2.33 (s, 4H); MS (*m/z*) 558.6 [M+H]⁺.

(実施例 5 1 6)

【 2 1 4 6】

【化 6 4 3】

30



516

【 2 1 4 7】

40

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 1 6) の合成 :

表題化合物を、5 6 B の合成において提示された方法に従って、3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジンを 1 H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (1 m g , 2 %) :

【 2 1 4 8】

【化 6 4 3 A】

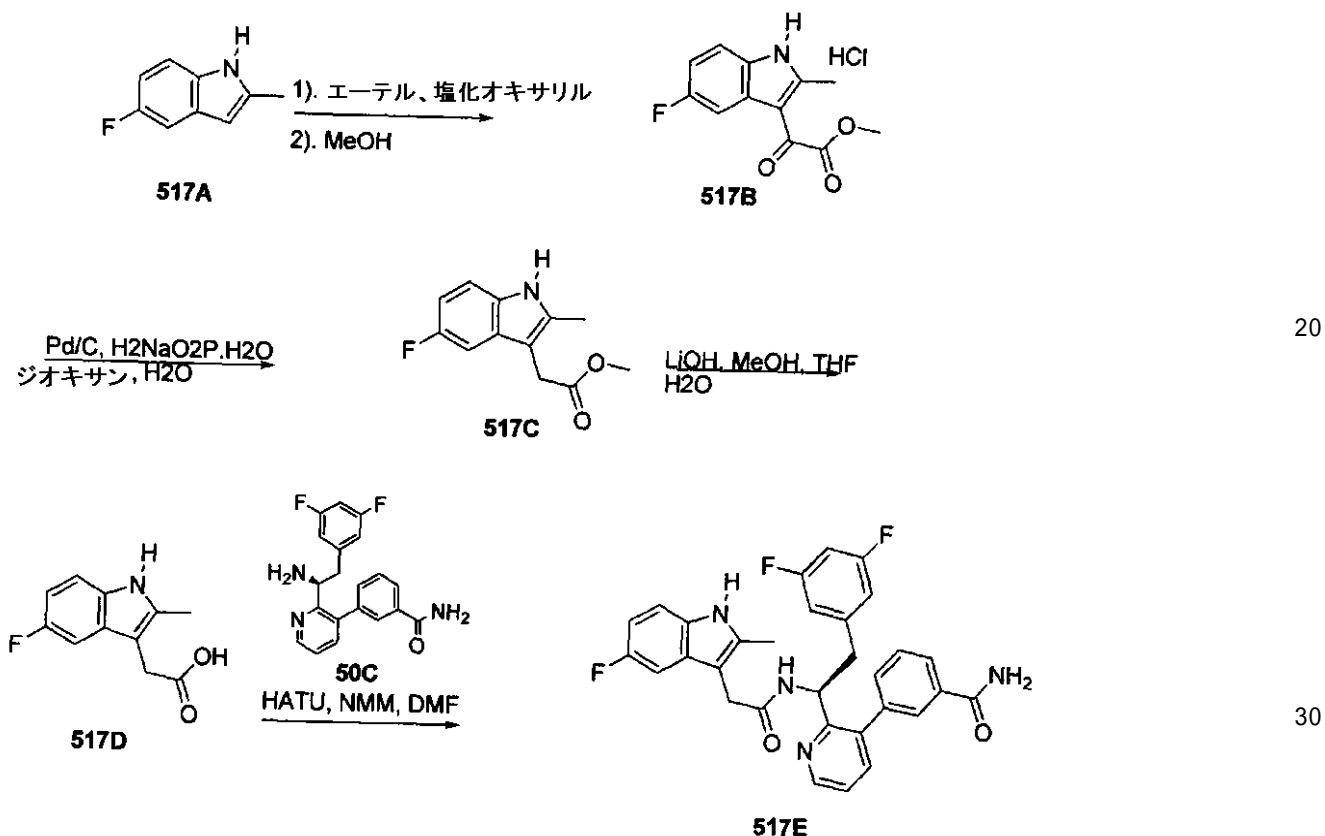
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.71 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.72 – 6.62 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.17 – 3.00 (m, 4H), 2.99 – 2.89 (m, 2H); MS (m/z) 603.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 5 1 7)

【 2 1 4 9 】

10

【化 6 4 4】



20

30

2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチル塩酸塩 (5 1 7 B) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドールを 5 4 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 236.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 2 1 5 0 】

40

2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (5 1 7 C) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチル塩酸塩を 5 4 D の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 222.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 2 1 5 1 】

2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (5 1 7 D) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチルを 5 4 E の代わりに用いて調製して、所望

50

の化合物を得た：MS (m/z) 208.2 [M+H]⁺。

【2152】

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(517E)の合成：

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-(5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸を利用して調製して、17mgの所望の化合物を27%の収率で得た：

【2153】

【化644A】

10

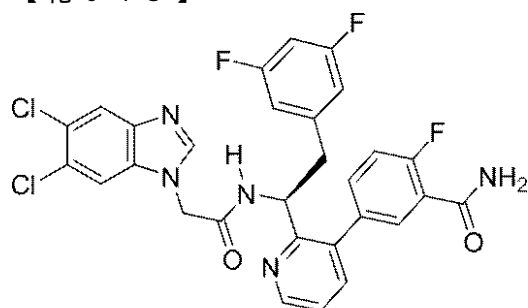
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10.75 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.76–6.65 (m, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.13 (t, 1H), 3.43–3.30 (m, 2H), 2.93 (d, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (m/z) 543.8 [M+H]⁺。

(実施例518)

【2154】

【化645】

20



518

【2155】

30

(S)-5-(2-(1-(2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(518)の合成：

表題化合物を、実施例56に提示された方法に従って、5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを1H-ベンゾ[g]インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(19mg, 45%)：

【2156】

【化645A】

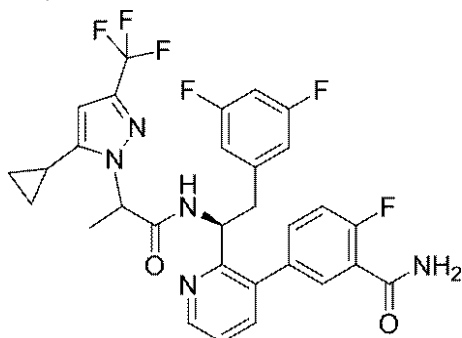
40

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.13 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (dd, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44–7.35 (m, 2H), 7.31–7.23 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.55 (d, 2H), 5.20–5.10 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.02 (d, 2H); MS (m/z) 599.3 [M+H]⁺。

(実施例519)

【2157】

【化 6 4 6】



519

10

【 2 1 5 8】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 1 9) の合成 :

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを1H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用い、そして507Aを56Aの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (23 mg , 64 %) : MS (m / z) 602 . 3 [M + H] ⁺ .

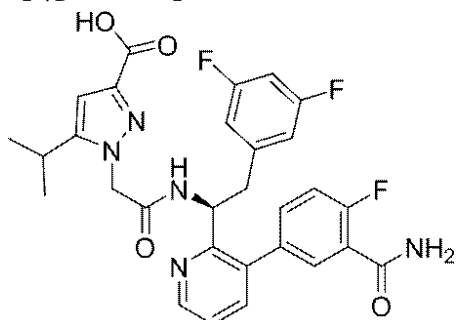
20

【 2 1 5 9】

(実施例 5 2 1)

【 2 1 6 0】

【化 6 4 7】



521

30

【 2 1 6 1】

(S) - 1 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (5 2 1) の合成 :

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を1H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (2 mg , 5 %) :

40

【 2 1 6 2】

【化 6 4 7 A】

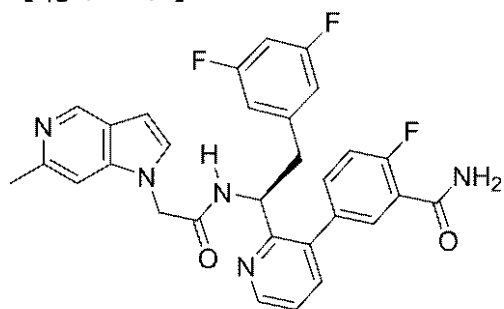
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.71 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.50 (d, 3H), 5.16 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 4H), 1.18 (d, 6H); MS (m / z) 566.4 [M + H] ⁺ .

(実施例 5 2 2)

【 2 1 6 3】

50

【化 6 4 8】



522

10

【 2 1 6 4】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 2 2) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 6 に提示された方法に従って、6 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン を 1 H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (9 m g , 2 4 %) :

【 2 1 6 5】

【化 6 4 8 A】

20

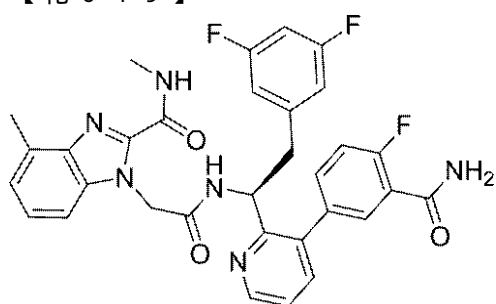
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.09 (d, 2H), 8.71 (d, 1H), 7.62 (dd, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.98 (d, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (m/z) 544.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 2 3)

【 2 1 6 6】

【化 6 4 9】

30



523

【 2 1 6 7】

(S) - 1 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - N , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - カルボキサミド (5 2 3) の合成 :

表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - (4 - メチル - 2 - (メチルカルバモイル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (2 4 m g , 3 7 %) :

【 2 1 6 8】

40

【化 6 4 9 A】

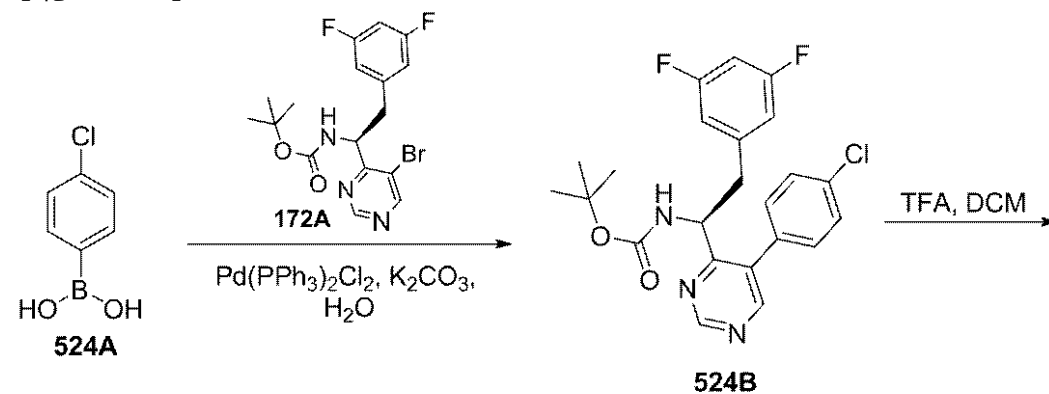
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dmso*) δ 9.29 (d, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.60 (d, 2H), 5.21 – 5.07 (m, 4H), 4.01 (q, 2H), 3.02 (dd, 2H), 2.58 (d, 3H); MS (*m/z*) 601.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 2 4)

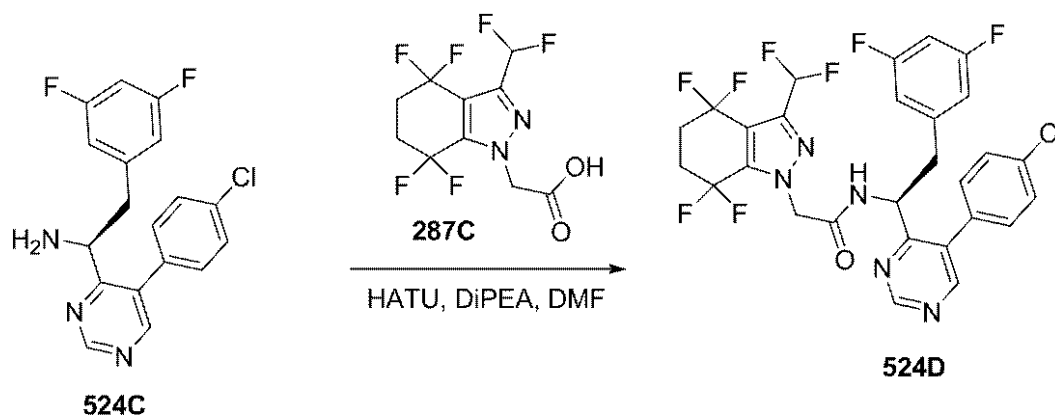
【 2 1 6 9 】

10

【 化 6 5 0 】



20



30

【 2 1 7 0 】

(S) - 1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチル (5 2 4 B) の合成 :

表題化合物を、489Bの合成において提示された方法に従って、工程2から開始し、4 - クロロフェニルボロン酸を489Aの代わりに用い、そして172Aを50Aの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (*m/z*) 446.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【 2 1 7 1 】

(S) - 1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エタンアミン (5 2 4 C) の合成 :

40

表題化合物を、50Cの合成において提示された方法に従って、(S) - 1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチルカルバミン酸 tert - ブチルを50Bの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (*m/z*) 346.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【 2 1 7 2 】

(S) - N - (1 - (5 - (4 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 , 4 , 7 , 7 - テトラフルオロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド (5 2 4 D) の合成 :

50

表題化合物を、61Fの合成において提示された方法に従って、287Cを61Cの代わりに用い、そして524Cを61Eの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(25mg) :

【2173】

【化650A】

¹H

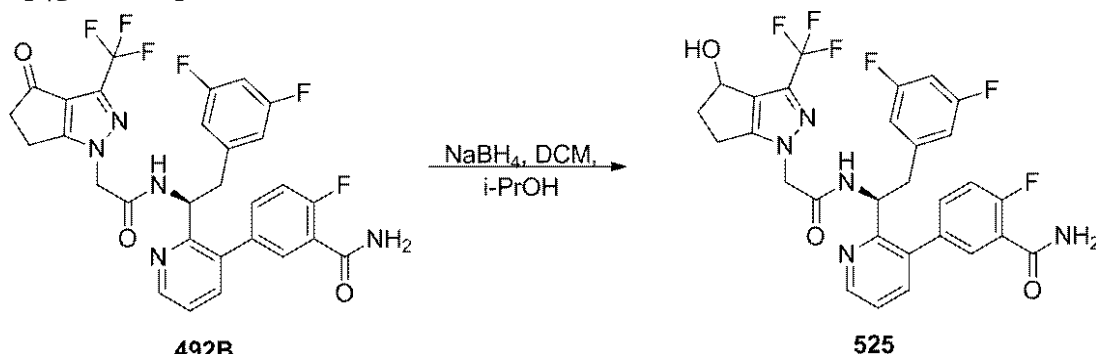
NMR (400 MHz, cd₃od) δ 9.21 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.94 – 6.61 (m, 2H), 6.34 (d, 2H), 5.41 (q, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.03 (d, 2H), 2.62 – 2.40 (m, 4H); MS (m/z) 630.7 [M+H]⁺.

10

(実施例525)

【2174】

【化651】



20

【2175】

5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(525)の合成:

丸底フラスコに、(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(10mg, 0.2mmol)、DCM(3ml)、i-PrOH(0.25ml)、およびNaBH₄(8mg, 0.2mmol)を入れた。この反応物をLC/MSにより完了するまで室温で攪拌し、次いで1NのHClでクエンチし、そして濃縮した。この混合物をDMFに溶解させ、濾過し、そしてHPLCにより精製して、所望の化合物を得た(7.8mg, 65%) :

30

【2176】

【化651A】

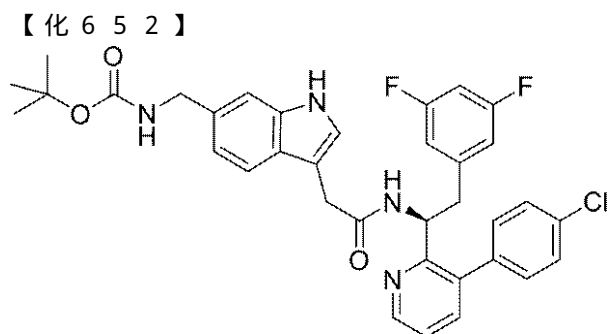
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (d, 1H), 7.60 (d,

40

1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.83 (d, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 1H); MS (m/z) 586.4 [M+H]⁺.

(実施例526)

【2177】



526

10

【 2 1 7 8 】

(S) - (3 - (2 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 1H - インドール - 6 - イル)メチルカルバミン酸 tert - ブチル (526) の合成 :

表題化合物を、36Fの合成において提示された方法に従って、36Eおよび2 - (6 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル) - 1H - インドール - 3 - イル)酢酸を利用して調製して、24mgの所望の化合物を33%の収率で得た :

【 2 1 7 9 】

【化 6 5 2 A】

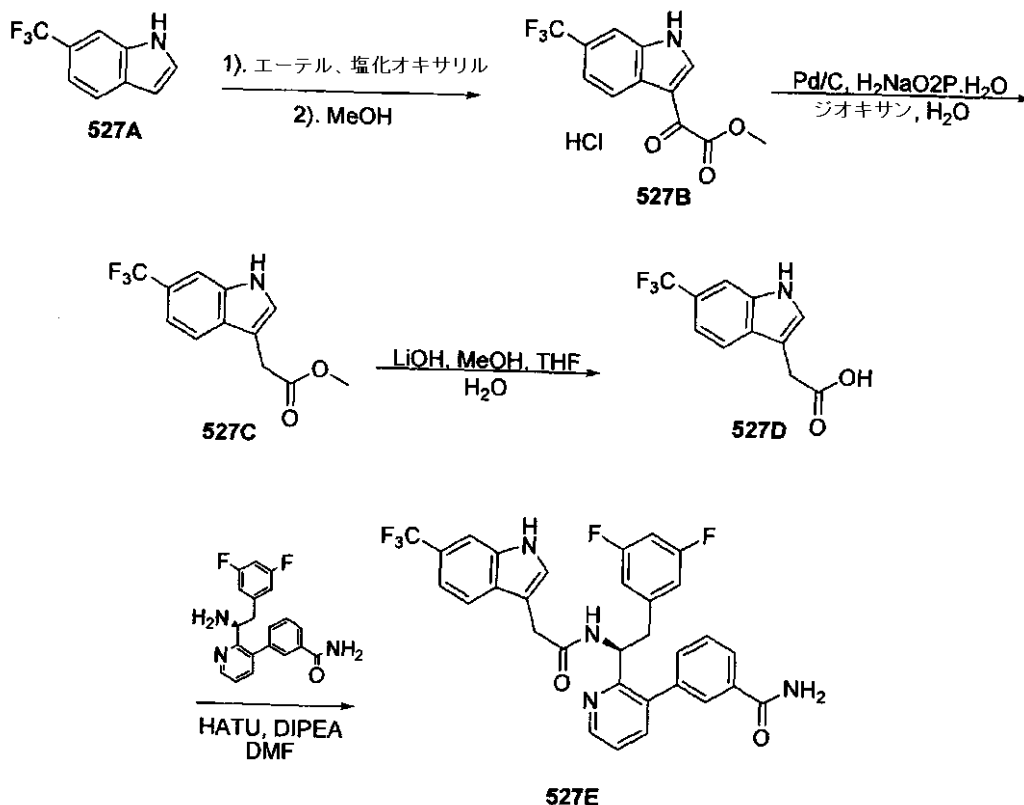
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 10.70 (s, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (dd, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.42 (d, 2H), 5.19 - 5.08 (m, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.44 (d, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (m/z) 631.7 [M+H] $^+$.

(実施例 5 2 7)

【 2 1 8 0 】

【化 6 5 3】



10

20

30

40

2 - オキソ - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル塩酸塩 (5 2 7 B) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドールを 5 4 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m / z) 2 7 1 . 9 [M + H] ⁺ .

【 2 1 8 1 】

2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (5 2 7 C) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、2 - オキソ - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル塩酸塩を 5 4 D の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m / z) 2 5 7 . 8 [M + H] ⁺ .

【 2 1 8 2 】

メチル 2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (5 2 7 D) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチルを 5 4 E の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m / z) 2 4 3 . 9 [M + H] ⁺ .

【 2 1 8 3 】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 2 7 E) の合成 :

表題化合物を、5 0 D の合成において提示された方法に従って、5 0 C および 2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を利用して調製して、2 7 . 2 m g の所望の化合物を 5 5 % の収率で得た :

【 2 1 8 4 】

【化 6 5 3 A】

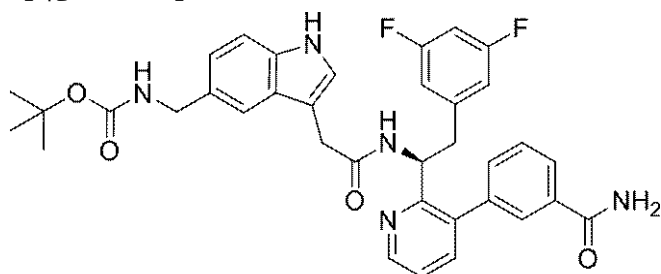
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 11.23 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.53 – 7.37 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.49 (d, 2H), 5.17 (dd, 2H), 3.50 (dd, 2H), 2.96 (d, 2H); MS (m/z) 579.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 2 9)

【 2 1 8 5 】

10

【 化 6 5 4 】



529

【 2 1 8 6 】

20

(S) - (3 - (2 - (1 - (3 - (3 - カルバモイルフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 1H - インドール - 5 - イル)メチルカルバミン酸 tert - ブチル (529) の合成:

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび491Eを利用して調製して、20mgの所望の化合物を27%の収率で得た:

【 2 1 8 7 】

【 化 6 5 4 A 】

 $^1\text{H NMR}$

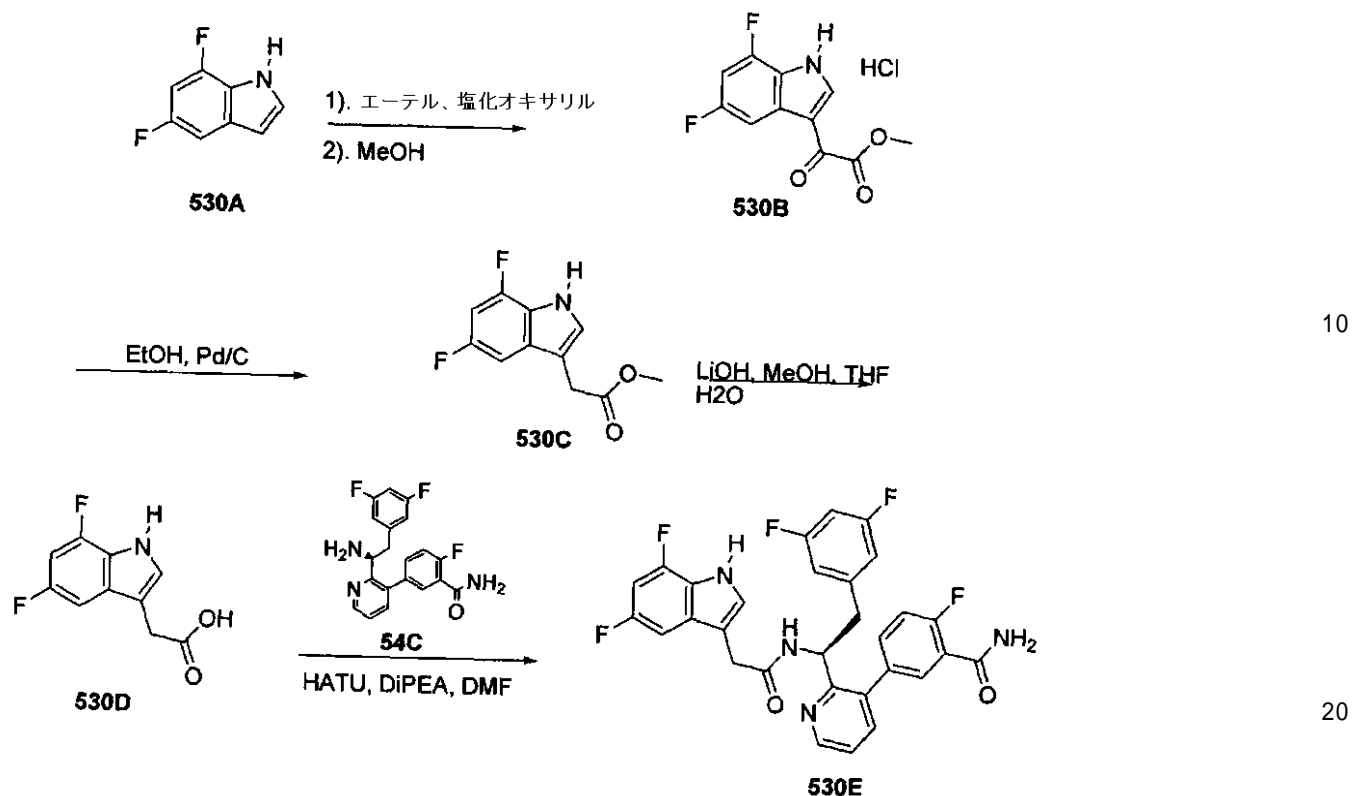
(400 MHz, dmsO) δ 10.71 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 4H), 7.27 – 7.14 (m, 3H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 6.41 (d, 2H), 5.22 (d, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.94 (d, 2H), 1.34 (s, 9H); MS (m/z) 640.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

30

(実施例 5 3 0)

【 2 1 8 8 】

【化 6 5 5】



10

20

2 - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチル塩酸塩 (5 3 0 B) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドールを 5 4 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m / z) 2 4 0 . 1 [M + H] ⁺ .

【 2 1 8 9 】

2 - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (5 3 0 C) の合成 :

フラスコに、2 - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチル塩酸塩 (7 5 0 m g , 2 . 7 m m o l) 、 Et OH (1 5 0 m l) 、 Et O A c (4 9 m l) 、 および Ac OH (1 m l) を入れる。この混合物を、10 % Pd / C カートリッジを取り付けた流動水素化装置に通した (0 . 8 m l / m i n , 4 0 b a r , 1 0 0) 。この混合物を、Na H C O ₃ を入れたフラスコに集めた。完了したら、この混合物を濾過し、そして濃縮する。この混合物を D C M に溶解させた。そして残りの出発物質を、ヘキサンの添加により沈殿させる。次いでその有機層を濃縮して、所望の化合物を得る (1 5 0 m g , 2 5 %) : MS (m / z) 2 2 6 . 1 [M + H] ⁺ .

【 2 1 9 0 】

2 - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (5 3 0 D) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、2 - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチルを 5 4 E の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m / z) 2 1 2 . 1 [M + H] ⁺ .

【 2 1 9 1 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 3 0 E) の合成 :

表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化

30

40

50

化合物を得た (33 mg , 41%) :

【 2192 】

【 化 655A 】

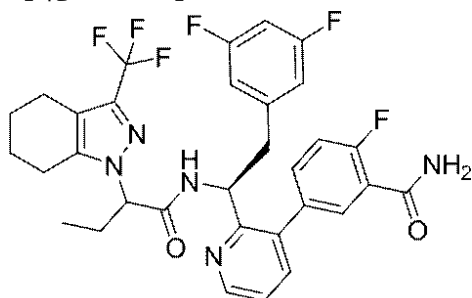
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 11.37 (s, 1H), 8.73 – 8.60 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.84 (t, 2H), 6.50 (d, 2H), 5.13 (dd, 1H), 3.51 – 3.35 (m, 2H), 2.96 (d, 2H); MS (m/z) 565.6 [M+H] $^+$.

10

(実施例 531)

【 2193 】

【 化 656 】



531

20

【 2194 】

5 - (2 - ((1S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) ブタンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (531) の合成 :

表題化合物を、504Eのジアステレオマー混合物から、Chiralcel AZ-Hカラムを取り付けてHep : IPAの70 : 30の混合物で流す半分取キラルHPLCにより分離して、所望の化合物を得た (RT 7.8分 , 4.9mg) :

30

【 2195 】

【 化 656A 】

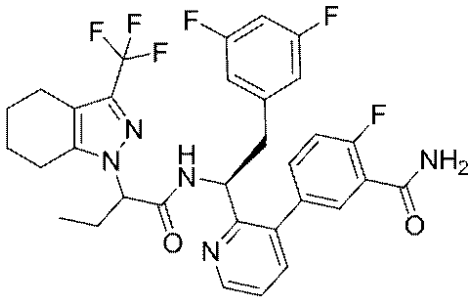
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.87 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.65 (d, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 0.68 (t, 3H); MS (m/z) 630.9 [M+H] $^+$.

(実施例 532)

40

【 2196 】

【化 6 5 7】



532

10

【 2 1 9 7】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ブタンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 3 2) の合成 :

表題化合物を、504Eのジアステレオマー混合物から、Chiralcel AZ-Hカラムを取り付けてHep : IPAの70 : 30の混合物で流す半分取キラルHPLCにより分離して、所望の化合物を得た (RT 10.1分 , 4.9mg) :

【 2 1 9 8】

【化 6 5 7 A】

20

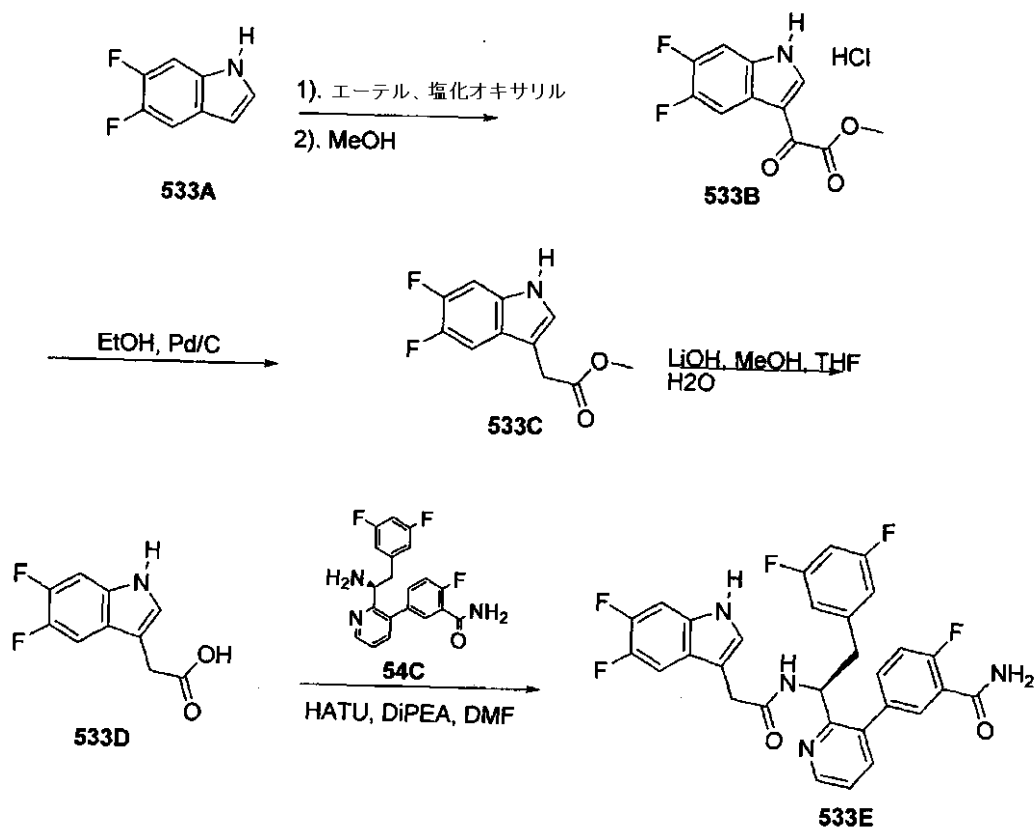
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.77 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.56 (d, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.96 (d, 2H), 2.62 – 2.44 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.60 (s, 3H), 0.63 (t, 3H); MS (m/z) 630.9 [M+H] $^+$.

(実施例 5 3 3)

【 2 1 9 9】

30

【化 6 5 8】



10

20

30

40

2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチル塩酸塩 (5 3 3 B) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドールを 5 4 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m / z) 2 4 0 . 1 [M + H] ⁺ .

【 2 2 0 0 】

2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチル (5 3 3 C) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 3 0 に提示された方法に従って、2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ酢酸メチル塩酸塩を 5 3 0 B の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m / z) 2 2 6 . 0 [M + H] ⁺ .

【 2 2 0 1 】

2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (5 3 3 D) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 4 に提示された方法に従って、2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸メチルを 5 4 E の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m / z) 2 1 2 . 1 [M + H] ⁺ .

【 2 2 0 2 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 3 3 E) の合成 :

表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (3 5 m g , 4 4 %) :

【 2 2 0 3 】

【化 6 5 8 A】

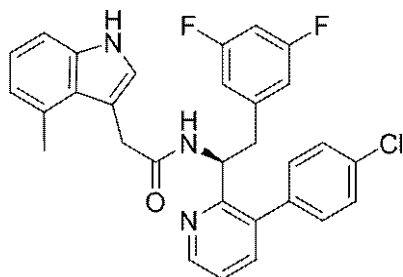
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 10.92 (s, 1H), 8.71 – 8.62 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 5.13 (dd, 1H), 3.49 – 3.34 (m, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 2H); MS (m/z) 565.8 [M+H] $^+$.

(実施例 5 3 4)

【 2 2 0 4 】

10

【化 6 5 9】



534

20

【 2 2 0 5 】

(S) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (4 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (5 3 4) の合成 :

表題化合物を、36Fの合成において提示された方法に従って、36Eおよび2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸を利用して調製して、17mgの所望の化合物を28%の収率で得た :

【 2 2 0 6 】

【化 6 5 9 A】

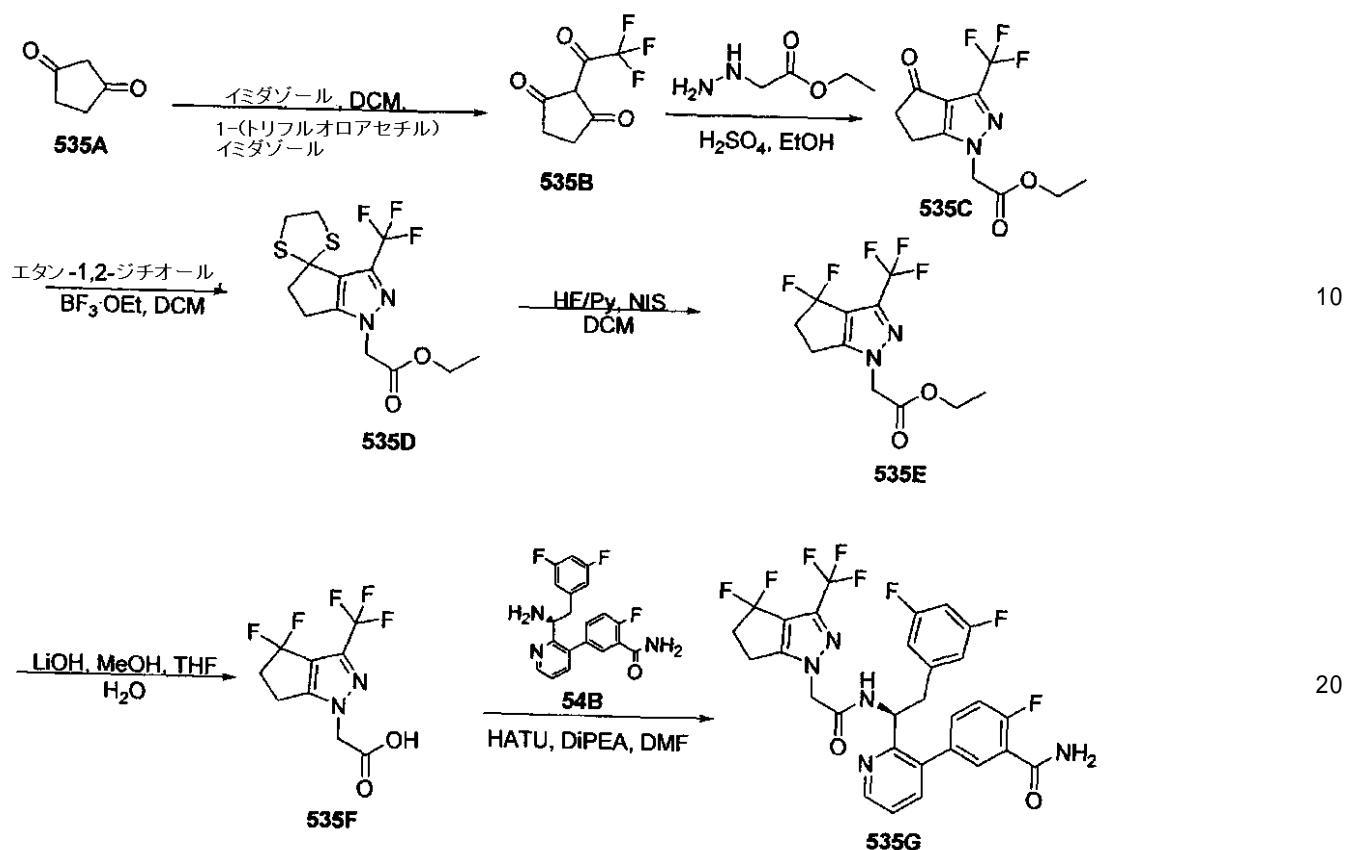
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 10.74 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.95 (dd, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.41 (d, 2H), 5.17 (dd, 1H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 2.92 (dd, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (m/z) 516.8 [M+H] $^+$.

(実施例 5 3 5)

【 2 2 0 7 】

【化 6 6 0】



2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) シクロペンタン - 1 , 3 - ジオン (5 3 5 B) の合成 :

丸底フラスコに、シクロペンタン - 1 , 3 - ジオン (2 g , 2 0 m m o l)、イミダゾール (1 . 4 g , 2 0 m m o l)、DCM (6 0 m l)、および 1 - (トリフルオロアセチル) イミダゾール (3 . 3 5 g , 2 0 m m o l) を入れる。得られた混合物を 3 時間攪拌し、そして 1 M の H C l でクエンチした。得られた混合物を D C M で 2 回抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてさらに精製せずに使用して、所望の化合物を得た (2 . 8 g , 7 0 %) : M S (m / z) 1 9 5 . 0 [M + H] ⁺。

30

【 2 2 0 8 】

2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (5 3 5 C) の合成 :

丸底フラスコに、2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) シクロペンタン - 1 , 3 - ジオン (2 . 8 g , 1 4 m m o l)、2 - ヒドラジニル酢酸エチル (1 . 9 g , 1 2 m m o l)、H ₂ S O ₄ (0 . 3 m l)、および E t O H (1 5 m l) を入れる。得られた混合物を一晩還流しながら攪拌した。この混合物を濃縮し、そして E t O A c および a q . N a H C O ₃ で希釈した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (2 . 6 g , 6 7 %) を得た : M S (m / z) 2 7 7 . 1 [M + H] ⁺。

40

【 2 2 0 9 】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - スピロ [シクロペンタ [c] ピラゾール - 4 , 2 ' - [1 , 3] ジチオラン] - 1 - イル) 酢酸エチル (5 3 5 D) の合成 :

丸底フラスコに、2 - (4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) 酢酸エチル (3 0 0 m g , 1 m m o

50

1)、DCM(2ml)、エタン-1,2-ジチオール(0.1ml, 1.2mmol)、三フッ化ホウ素エーテラート(0.13ml, 1.1mmol)、およびAcOH(1ml)を入れる。得られた混合物を一晩攪拌した。この混合物をH₂Oで希釈し、そしてDCMで2回抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてさらに精製せずに使用して、所望の化合物を得た(320mg, 91%): MS(m/z) 353.3 [M+H]⁺。

【2210】

2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)酢酸エチル(535E)の合成:

丸底フラスコに、2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-1H-スピロ[シクロペンタ[c]ピラゾール-4,2'-[1,3]ジチオラン]-1-イル)酢酸エチル(100mg, 0.3mmol)、DCM(1ml)、およびHF/Py(1ml)を入れる。得られた混合物を-45℃まで冷却し、次いで、NIS(158mg, 0.7mmol)とDCM(1ml)との混合物をこの反応物に添加した。この混合物を攪拌して、3時間かけて-30℃までゆっくりと温めた。この反応をaq. NaHCO₃でクエンチし、そしてDCMで抽出した。その有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た(35mg, 42%): MS(m/z) 299.1 [M+H]⁺。

【2211】

2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)酢酸(535F)の合成:

表題化合物を、実施例491に提示された方法に従って、2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)酢酸エチルを491Dの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS(m/z) 271.0 [M+H]⁺。

【2212】

(S)-5-(2-(1-(2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(535G)の合成:

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、54Bおよび2-(4,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)酢酸を利用して調製して、20mgの所望の化合物を24%の収率で得た:

【2213】

【化660A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.69 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.33–7.26 (m, 1H), 7.25–7.17 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (d, 2H), 5.39–5.31 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.05 (ddd, 5H), 2.87 (s, 2H); MS (m/z) 624.2 [M+H]⁺。

(実施例536)

【2214】

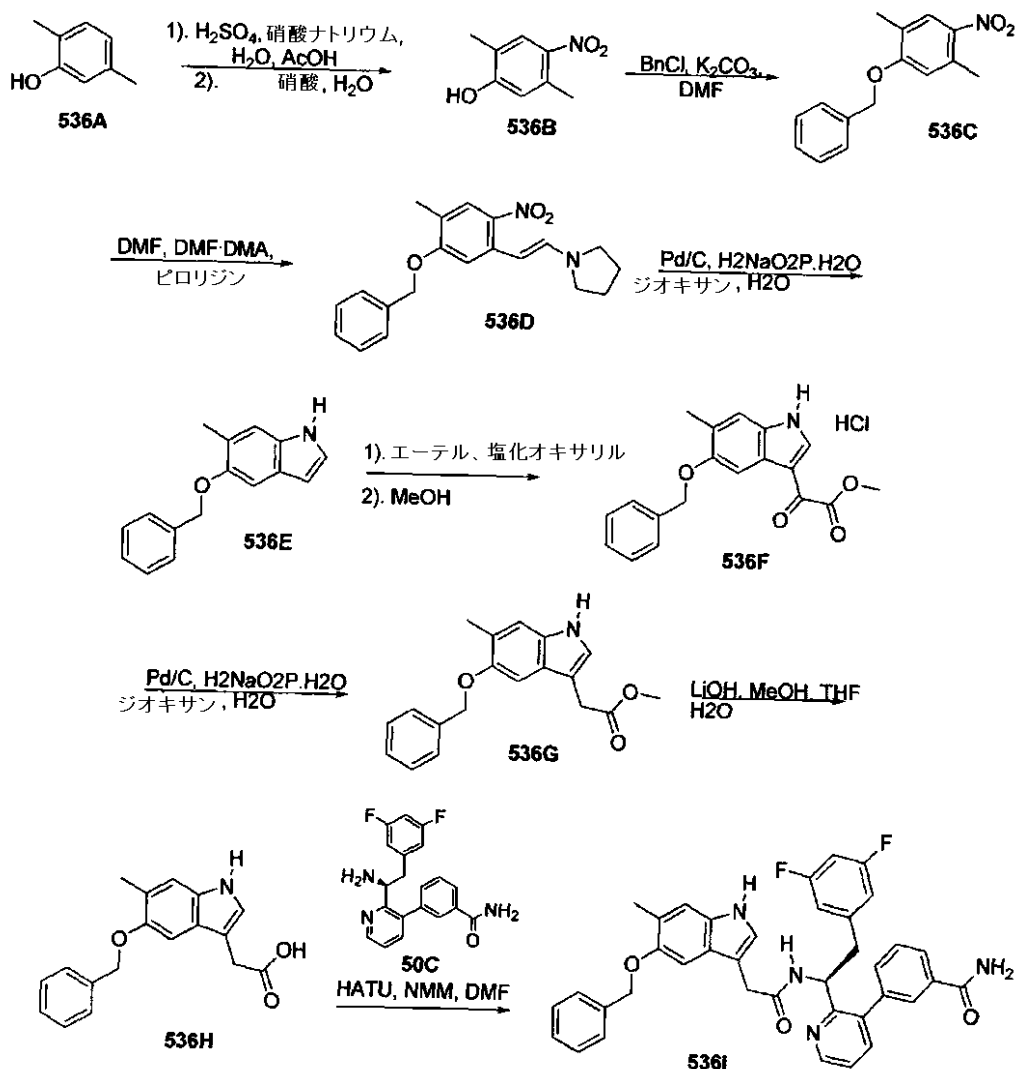
10

20

30

40

【化 6 6 1】



10

20

30

2,5-ジメチル-4-ニトロフェノール(536B)の合成:

丸底に、2,5-ジメチルフェノール(2g, 16.4mmol)、 H_2SO_4 (0.7ml)、 AcOH (5ml)を入れ、そしてこの反応物を0℃まで冷却する。この冷却した攪拌反応物に、その温度を8℃から10℃に維持しながら、 H_2O (3.3ml)に溶解させた硝酸ナトリウム(1.15g, 14mmol)をゆっくりと添加する。10分後、氷を添加し、そして固体を濾別する。この固体を30分間風乾し、その後、それを、70%の硝酸(1.65ml)と H_2O (5ml)との溶液を含むRBにゆっくりと添加し、50℃まで加熱した。この反応物を一晩攪拌した。水を添加し、そしてこの溶液を濾過した。そのケーキを水ですすぎ、次いでEtOAcに溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この混合物をDCMに溶解させ、その後、ヘキサンに溶解させて、固体を沈殿させ、濾過し、そして減圧下で乾燥させて、所望の化合物(1.5g, 56%)を得た： $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.92(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.26(s, 1H), 2.55(s, 3H), 2.25(s, 3H)。

40

【2215】

1-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-4-ニトロベンゼン(536C)の合成:

丸底に、2,5-ジメチル-4-ニトロフェノール(1.5g, 9mmol)、 DMF (11ml)、 K_2CO_3 (1.3g, 9.1mmol)、および BnCl (1.5ml

50

, 12 mmol)を入れた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この反応物をH₂Oで希釈し、そしてEtOAcで2回抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物(1.5 mg, 65%)を得た: MS (m/z) 258.0 [M+H]⁺。

【2216】

1-(5-(ベンジルオキシ)-4-メチル-2-ニトラスチリル)ピロリジン(536D)の合成:

丸底に、1-(5-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-4-ニトロベンゼン(1.5 g, 5.8 mmol)、DMF(5 ml)、DMF・DMA(1.2 ml, 9 mmol)およびピロリジン(0.73 ml, 9 mmol)を入れた。得られた混合物を110 で3時間加熱した。この混合物を1/3の体積まで濃縮し、次いでDCMで希釈し、次いで、所望の化合物を、ヘキサンの添加により沈殿させた。その固体を濾過し、そして減圧下で乾燥させて、所望の化合物(1.4 g, 71%)を得た。

【2217】

メチル5-(ベンジルオキシ)-6-メチル-1H-インドール(536E)の合成:

丸底に、1-(5-(ベンジルオキシ)-4-メチル-2-ニトラスチリル)ピロリジン(1.1 g, 3.4 mmol)、ジオキサン(38 ml)、Pd/C(400 mg)、H₂NaO₂P・H₂O(800 mg, 7.5 mmol)、およびH₂O(3.8 ml)を入れた。得られた混合物を、LC/MSにより完了が示されるまで65 で攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルですすぎながらセライトのプラグで濾過した。その層を分配し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を白色固体として得た(540 mg, 67%): MS (m/z) 238.0 [M+H]⁺。

【2218】

2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ酢酸メチル塩酸塩(536F)の合成:

表題化合物を、実施例54に提示された方法に従って、5-(ベンジルオキシ)-6-メチル-1H-インドールを54Cの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 323.9 [M+H]⁺。

【2219】

2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル(536G)の合成:

表題化合物を、実施例54に提示された方法に従って、2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ酢酸メチル塩酸塩を54Dの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 310.1 [M+H]⁺。

【2220】

2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸(536H)の合成:

表題化合物を、実施例54に提示された方法に従って、2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸メチルを54Eの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 296.0 [M+H]⁺。

【2221】

(5)-3-(2-(1-(2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)ベンズアミド(536I)の合成:

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-(5-(ベンジルオキシ)-6-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸を利用して調製して、35 mgの所望の化合物を40%の収率で得た:

【2222】

10

20

30

40

50

【化 6 6 1 A】

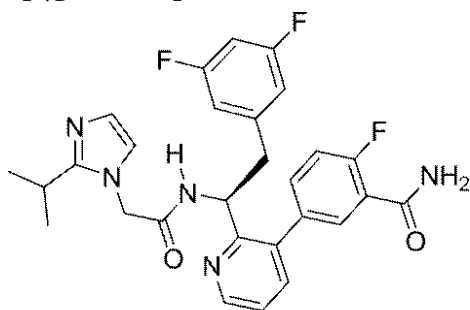
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 10.51 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (t, 3H), 7.40 – 7.33 (m, 5H), 7.29 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.39 (d, 2H), 5.23 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.22 (s, 3H); MS (m/z) 631.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 3 7)

【 2 2 2 3 】

10

【化 6 6 2】



537

20

【 2 2 2 4 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 3 7) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 6 に提示された方法に従って、2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾールを 1 H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (1 4 m g , 3 8 %) :

【 2 2 2 5 】

【化 6 6 2 A】

30

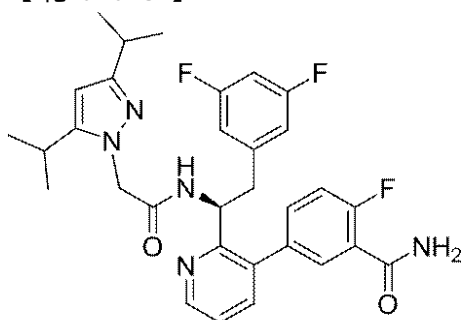
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.16 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.65 (dd, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.64 (d, 2H), 5.16 (d, 1H), 4.87 (q, 2H), 3.04 (dt, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 1.07 (dd, 6H); MS (m/z) 522.7 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 3 8)

【 2 2 2 6 】

40

【化 6 6 3】



538

【 2 2 2 7 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 , 5 - ジ

50

イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 3 8) の合成 :

表題化合物を、5 6 B の合成において提示された方法に従って、3 , 5 - ジイソプロピル - 1 H - ピラゾールを 1 H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (8 m g , 2 0 %) :

【 2 2 2 8 】

【 化 6 6 3 A 】

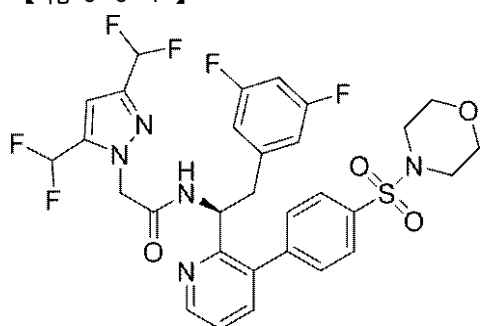
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 8.63 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.63 (dd, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.53 (d, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.96 (dd, 2H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 1.10 (d, 6H), 0.98 (d, 6H); MS (m/z) 564.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

(実施例 5 3 9)

【 2 2 2 9 】

【 化 6 6 4 】



539

20

【 2 2 3 0 】

(S) - 2 - (3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (5 3 9) の合成 :

30

表題化合物を、5 1 2 C の合成において提示された方法に従って、4 - (モルホリノスルホニル) フェニル硼酸を 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (2 1 m g , 1 7 %) :

【 2 2 3 1 】

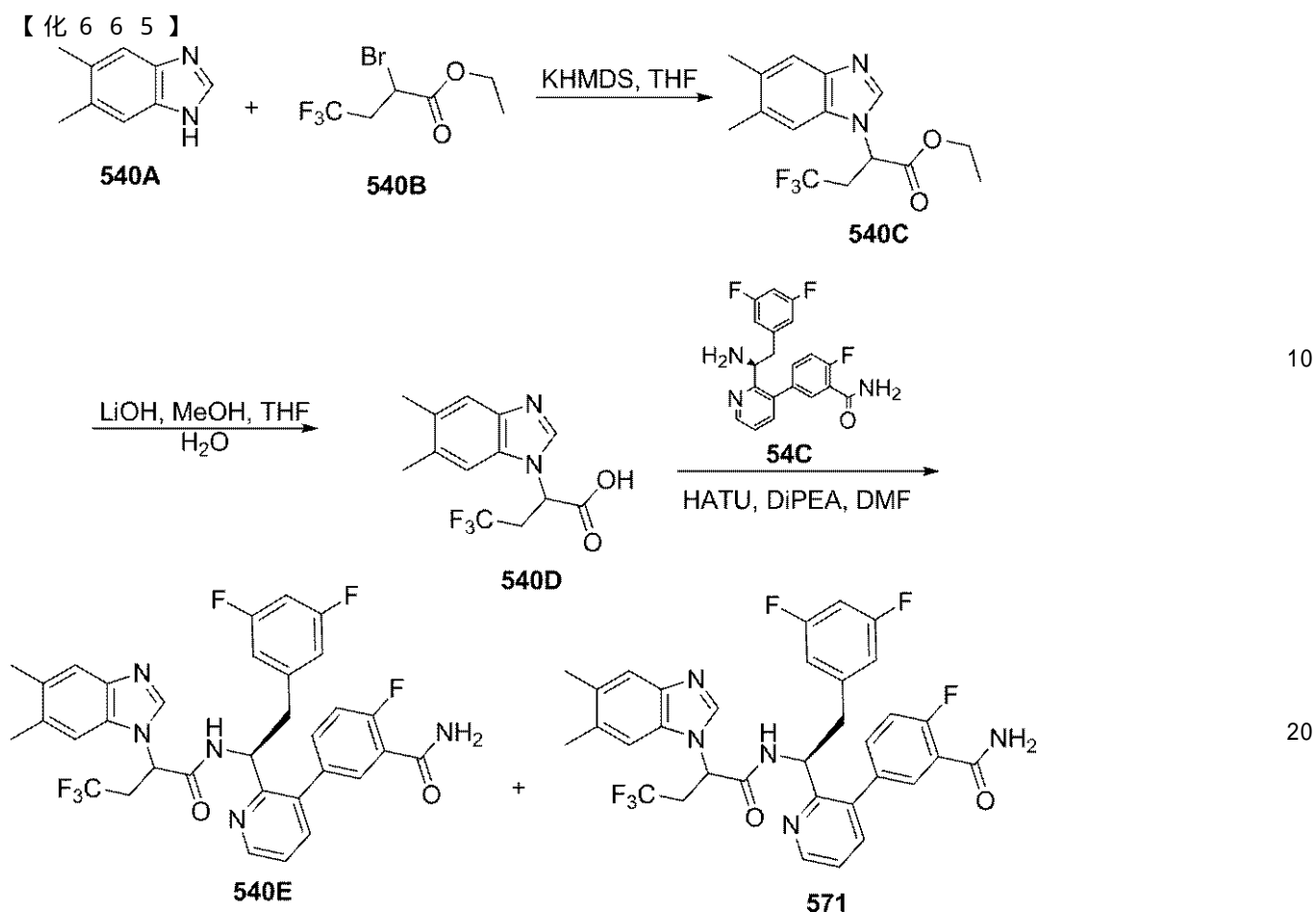
【 化 6 6 4 A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 9.09 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.08 – 6.80 (m, 4H), 6.34 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 4H), 2.95 (d, 2H), 2.88 (d, 4H); MS (m/z) 668.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

40

(実施例 5 4 0 および 5 7 1)

【 2 2 3 2 】



10

20

【 2 2 3 3 】

2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸エチル (5 4 0 C) の合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、5 4 0 A を 4 7 8 A の代わりに用い、そして 5 4 0 B を 4 7 8 B の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : M S (m / z) 3 1 5 . 5 [M + H] ⁺ .

30

【 2 2 3 4 】

2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸 (5 4 0 D) の合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸エチルを 4 7 8 C の代わりにして調製して、所望の化合物を得た : M S (m / z) 2 8 7 . 3 [M + H] ⁺ .

【 2 2 3 5 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 4 0 E および 5 7 1) の合成 :

40

表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸を 2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物 (5 4 0 E , H P L C から最初のピーク , 7 m g , 8 % ; 5 7 1 , H P L C から 2 番目のピーク , 1 2 m g , 1 4 %) を得た :

【 2 2 3 6 】

【化 6 6 5 A】

540E $^1\text{H NMR}$ (400

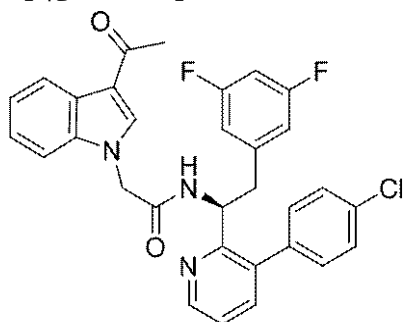
MHz, dmsO) δ 8.80 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.59 – 8.50 (m, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.28 (d, 2H), 5.83 – 5.73 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); MS (m/z) 640.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 571 MS (m/z) 640.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例 5 4 1)

【 2 2 3 7 】

【 化 6 6 6 】



541

20

【 2 2 3 8 】

(S) - 2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アセトアミド (5 4 1) の合成 :

表題化合物を、36Fの合成において提示された方法に従って、36Eおよび2-(3-アセチル-1H-インドール-1-イル)酢酸を利用して調製して、16.2mgの所望の化合物を25%の収率で得た :

【 2 2 3 9 】

30

【 化 6 6 6 A 】

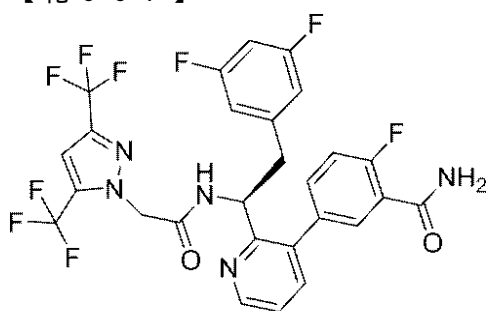
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.13 (d, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.40 (dd, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 3H), 6.99 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 5.21 – 5.10 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.36 (s, 3H); MS (m/z) 544.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 5 4 2)

【 2 2 4 0 】

40

【 化 6 6 7 】



542

50

【 2 2 4 1 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 4 2) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 6 に提示された方法に従って、3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを 1 H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用い、そして 9 5 まで加熱して調製して、所望の化合物を得た (4 m g , 1 0 %) :

【 2 2 4 2 】

【 化 6 6 7 A 】

10

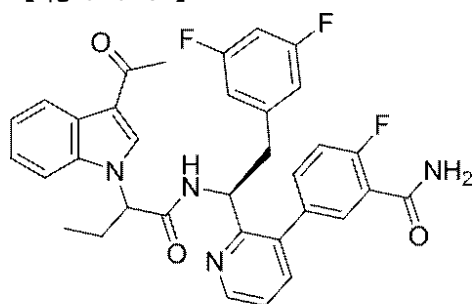
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.05 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.63 (dd, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.57 (d, 2H), 5.14 (d, 1H), 5.09 - 4.95 (m, 2H), 3.08 - 2.90 (m, 2H); MS (m/z) 616.5 [M+H] $^+$.

(実施例 5 4 3)

【 2 2 4 3 】

【 化 6 6 8 】

20



543

【 2 2 4 4 】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プタンアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 4 3) の合成 :

表題化合物を、5 5 4 のジアステレオマー混合物から、Chiralpak IA カラムを取り付けて H e p : I P A の 7 0 : 3 0 の混合物で流す半分取キラル H P L C により分離して、所望の化合物を得た (R T 6 . 4 分 , 1 1 m g) :

30

【 2 2 4 5 】

【 化 6 6 8 A 】

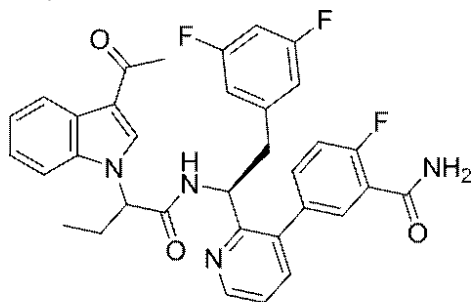
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.21 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51 (dd, 3H), 7.33 (dd, 2H), 7.16 (dt, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.65 (d, 2H), 5.14 (d, 1H), 5.04 (t, 1H), 3.04 (d, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 0.65 (t, 3H); MS (m/z) 599.6 [M+H] $^+$.

(実施例 5 4 4)

【 2 2 4 6 】

【化 6 6 9】



544

10

【 2 2 4 7】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) ブタンアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 4 4) の合成 :

表題化合物を、554のジアステレオマー混合物から、Chiralpak IAカラムを取り付けてHep : IPAの70 : 30の混合物で流す半分取キラルHPLCにより分離して、所望の化合物を得た (RT 9 . 5 分 , 1 2 m g) :

【 2 2 4 8】

【化 6 6 9 A】

20

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.24 (d, 1H), 8.69

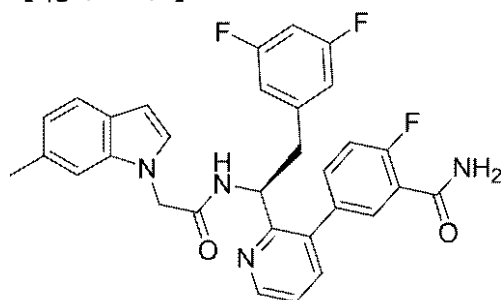
(s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (d, 3H), 7.56 – 7.37 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 0.75 (t, 3H); MS (m/z) 599.6 [M+H]⁺.

(実施例 5 4 5)

【 2 2 4 9】

【化 6 7 0】

30



545

40

【 2 2 5 0】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 4 5) の合成 :

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、6 - メチル - 1 H - インドールを1H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (7 m g , 1 8 %) :

【 2 2 5 1】

【化 6 7 0 A】

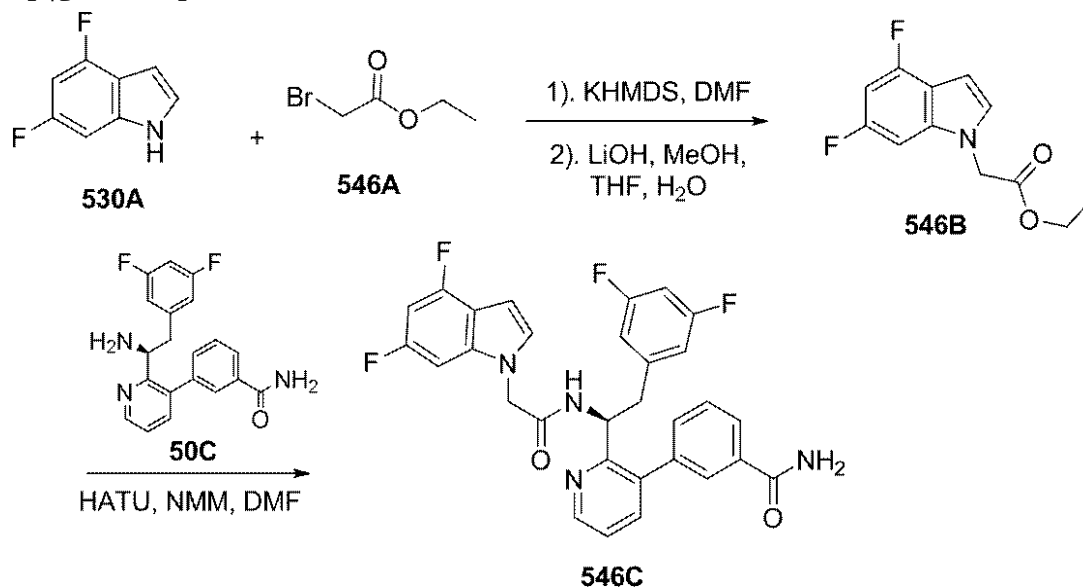
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.89 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.25 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.01 (d, 2H), 2.29 (s, 3H);
 MS (m/z) 543.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 4 6)

【 2 2 5 2 】

10

【 化 6 7 1 】



20

【 2 2 5 3 】

2 - (4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸エチルの合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - プロモ酢酸エチルを 4 7 8 B の代わりに用い、そして 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドールを 4 7 8 A の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た。

30

【 2 2 5 4 】

2 - (4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (5 4 6 B) の合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - (4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸エチルを 4 7 8 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 212.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【 2 2 5 5 】

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 4 6 C) の合成 :

40

表題化合物を、50C の合成において提示された方法に従って、2 - (4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (23 mg , 36%) :

【 2 2 5 6 】

【化 6 7 1 A】

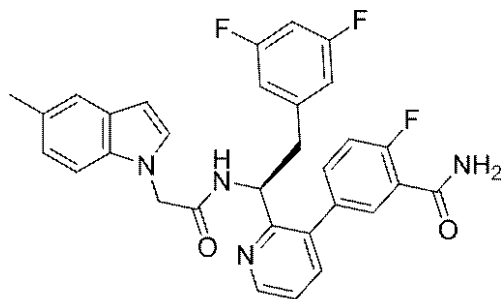
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.96 (d, 1H), 8.72 – 8.66 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 5.17 (dd, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.99 (d, 2H). MS (m/z) 547.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 5 4 7)

【 2 2 5 7 】

10

【化 6 7 2】



547

20

【 2 2 5 8 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 4 7) の合成 :

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、5 - メチル - 1 H - インドールを1H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (7 m g , 1 8 %) :

【 2 2 5 9 】

【化 6 7 2 A】

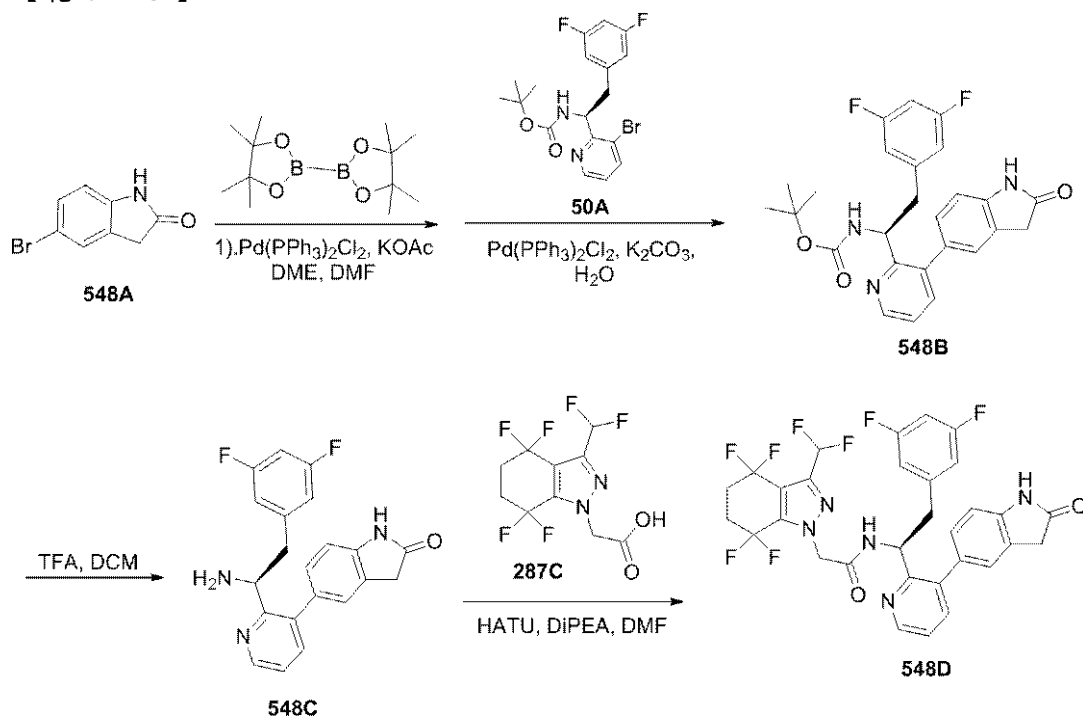
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.89 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.60 (dd, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.21 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.01 (d, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (m/z) 543.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 5 4 8)

【 2 2 6 0 】

【化 6 7 3】



10

20

【 2 2 6 1】

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(2-オキシインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル(548B)の合成:

表題化合物を、489Bの合成において提示された方法に従って、5-プロモインドリン-2-オンを489Aの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 466.3 [M+H]⁺。

【 2 2 6 2】

(S)-5-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)インドリン-2-オン(548C)の合成:

表題化合物を、50Cの合成において提示された方法に従って、(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(2-オキシインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチルを50Bの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 366.1 [M+H]⁺。

30

【 2 2 6 3】

(S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4,7,7-テトラフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(2-オキシインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミド(548D)の合成:

表題化合物を、61Fの合成において提示された方法に従って、287Cを61Cの代わりに用い、そして548Cを61Eの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(13mg):

40

【 2 2 6 4】

【化 6 7 3 A】

¹H

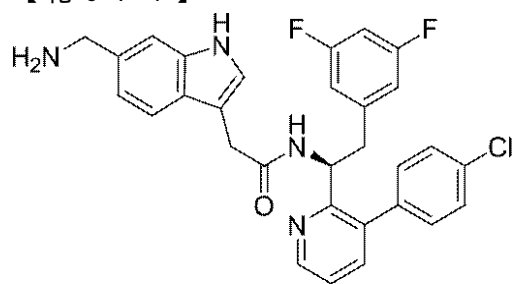
NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.64 (d, 1H), 7.63–7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74–6.63 (m, 1H), 6.28 (d, 2H), 5.55–5.44 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.49 (q, 3H), 3.02 (dd, 2H), 2.64–2.42 (m, 4H); MS (m/z) 650.4 [M+H]⁺。

50

(実施例 549)

【2265】

【化674】



549

10

【2266】

(S)-2-(6-(アミノメチル)-1H-インドール-3-イル)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミド(549)の合成:

表題化合物を、557の合成において提示された方法に従って、(S)-(3-(2-(1-(3-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-6-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチルを利用して調製して、18mgの所望の化合物を99%の収率で得た:

20

【2267】

【化674A】

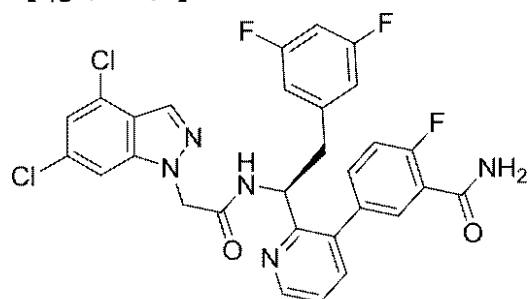
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 10.97 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.46–7.30 (m, 5H), 7.21 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (t, 2H), 6.44 (d, 2H), 5.13 (dd, 2H), 4.04 (d, 3H), 3.56–3.40 (m, 3H), 3.00–2.86 (m, 2H);
MS (m/z) 531.4 [M+H] $^+$.

30

(実施例 550)

【2268】

【化675】



550

40

【2269】

(S)-5-(2-(1-(2-(4,6-ジクロロ-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(550)の合成:

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、4,6-ジクロロ-1H-インダゾールを1H-ベンゾ[g]インドールの代わりに用いて調製して、所望の化

50

化合物を得た (4 m g , 1 0 %) :

【 2 2 7 0 】

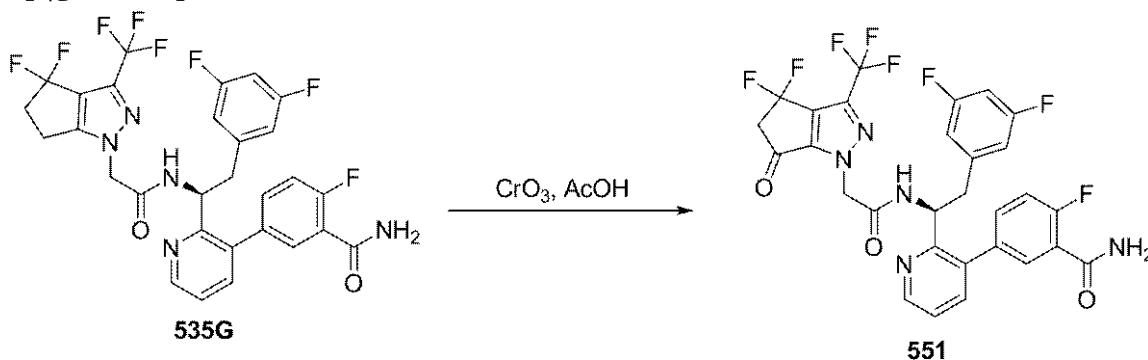
【 化 6 7 5 A 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.11 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 4H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.51 (d, 2H), 5.22 – 5.05 (m, 3H), 3.00 (d, 2H); MS (m/z) 598.6 [M+H] $^+$.

(実 施 例 5 5 1)

【 2 2 7 1 】

【 化 6 7 6 】



10

20

【 2 2 7 2 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロ - 6 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 5 1) の合成 :

丸底フラスコに、(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピラゾール - 1 (4 H) - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (9 m g , 0 . 1 4 m m o l)、AcOH (2 m l)、および CrO $_3$ (2 2 m g , 0 . 2 m m o l) を入れる。この混合物を 1 . 5 日間攪拌した。この反応物を濃縮し、次いで DMF、H $_2$ O、および TFA で希釈し、濾過し、そして HPLC により精製して、所望の化合物を得た (2 m g , 2 4 %) :

30

【 2 2 7 3 】

【 化 6 7 6 A 】

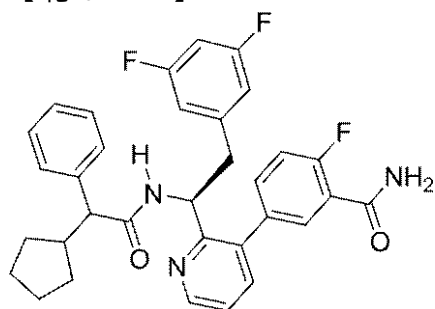
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd $_3$ od) δ 8.70 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.29 (d, 2H), 5.38 – 5.31 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.61 (td, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 3H); MS (m/z) 638.2 [M+H] $^+$.

40

(実 施 例 5 5 2)

【 2 2 7 4 】

【化 6 7 7】



552

10

【 2 2 7 5】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 5 2) の合成 :

表題化合物を、54 G の合成において提示された方法に従って、2 - シクロペンチル - 2 - フェニル酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (H P L C からの最初のピーク , 1 3 m g , 1 8 %) :

【 2 2 7 6】

【化 6 7 7 A】

20

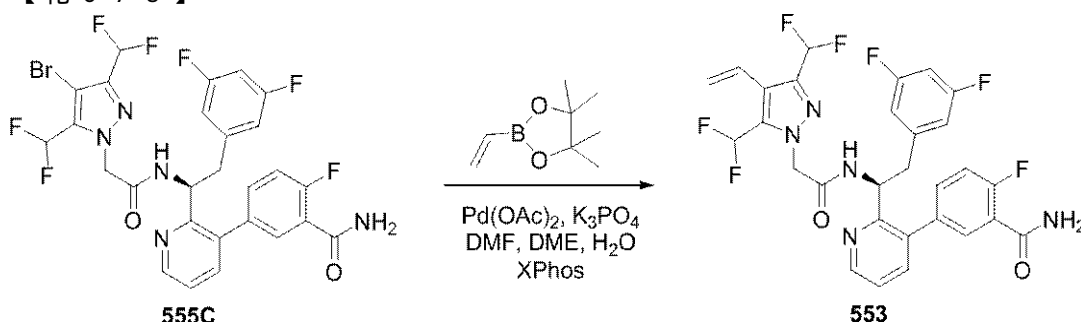
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.72 - 8.62 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (ddd, 5H), 6.77 (t, 1H), 6.43 (d, 2H), 4.97 (dd, 1H), 3.28 (d, 1H), 2.89 (dd, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.56 - 1.19 (m, 6H), 1.01 (s, 1H), 0.83 (d, 1H); MS (m/z) 558.6 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 5 3)

【 2 2 7 7】

【化 6 7 8】

30



555C

553

【 2 2 7 8】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 4 - ビニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 3 3) の合成 :

40

40 ml のバイアルに、555 C (100 mg , 0 . 15 mmol)、DMF (1 ml)、DME (4 ml)、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 1 ml)、Pd (OAc)₂ (10 mg , 0 . 01 mmol)、XPhos (14 mg , 0 . 02 mmol) および 2 N の K₃PO₄ (0 . 3 ml) を入れた。この攪拌混合物を 86 で一晩加熱する。この反応物を冷却し、次いで H₂O で希釈し、そして EtOAc で 2 回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そして HPLC により精製して、54 mg の所望の化合物を得た。その収率は 60 % であった :

50

【 2 2 7 9 】

【 化 6 7 8 A 】

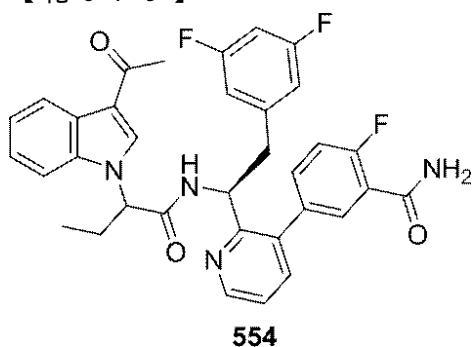
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.69 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.08 – 6.74 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.70 – 6.59 (m, 2H), 6.30 (d, 2H), 5.49 (dd, 2H), 5.38 – 5.29 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 1.21 (t, 2H); MS (m/z) 605.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実 施 例 5 5 4)

10

【 2 2 8 0 】

【 化 6 7 9 】



20

【 2 2 8 1 】

5 - (2 - ((1 S) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プタンアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 5 4) の合成 :

表題化合物を、54 G の合成において提示された方法に従って、2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プタン酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (4 7 m g , 5 6 %) : MS (m/z) 599.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

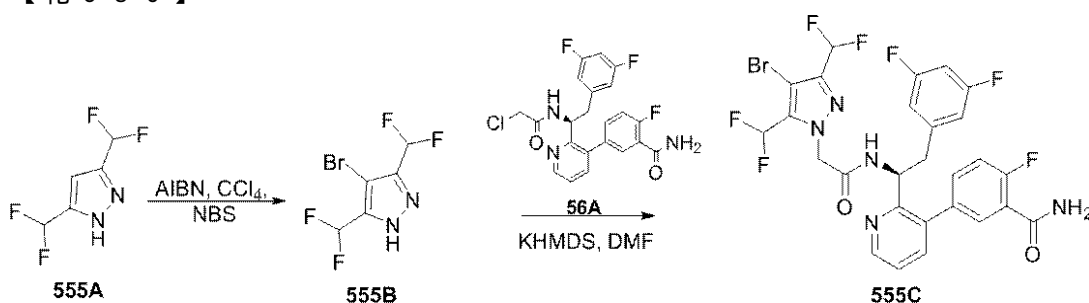
【 2 2 8 2 】

(実 施 例 5 5 5)

30

【 2 2 8 3 】

【 化 6 8 0 】



40

【 2 2 8 4 】

4 - プロモ - 3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (5 5 5 B) の合成 :

丸底フラスコに、3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (5 . 3 g , 3 1 m m o l) および CCl_4 (5 0 m l) 、 NBS (8 . 1 g , 4 7 m m o l) 、そして最後に AIBN (5 m g) を入れた。この混合物を 9 0 で一晩攪拌した。冷却後、この混合物を濾過し、そして濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3 . 3 g の所望の化合物を 4 3 % の収率でを得た。MS (m/z) 247.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 2 2 8 5 】

50

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - プロモ - 3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 5 5 C) の合成 :

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、4 - プロモ - 3 , 5 - ビス (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを1 H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (7 8 0 m g , 6 8 %) :

【 2 2 8 6 】

【 化 6 8 0 A 】

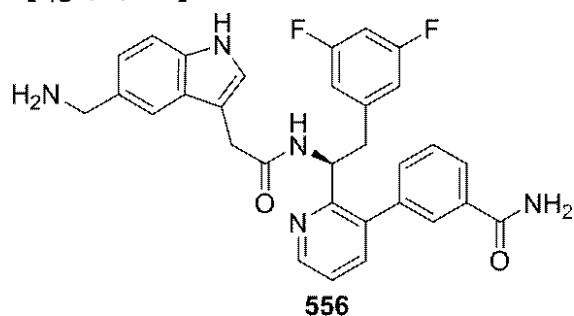
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.07 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 3H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.51 (d, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.98 (d, 2H); MS (m/z) 658.4 [M+H] $^+$.

10

(実施例 5 5 6)

【 2 2 8 7 】

【 化 6 8 1 】



20

【 2 2 8 8 】

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (5 - (アミノメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 5 6) の合成 :

表題化合物を、557の合成において提示された方法に従って、529を利用して調製して、14mgの所望の化合物を99%の収率で得た :

30

【 2 2 8 9 】

【 化 6 8 1 A 】

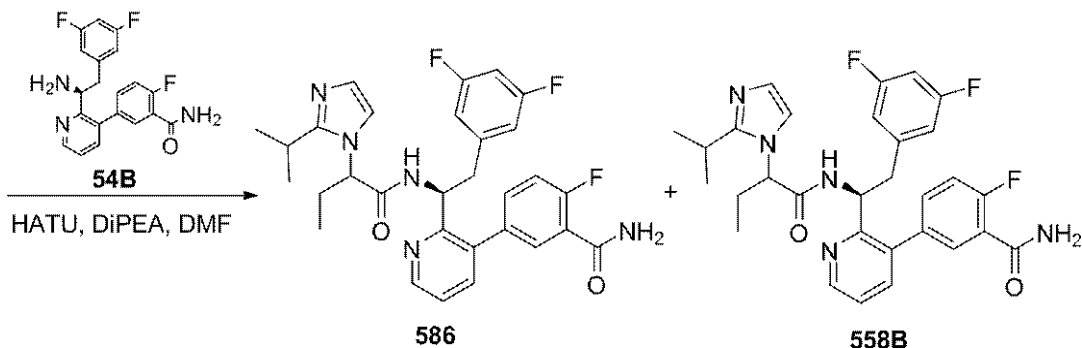
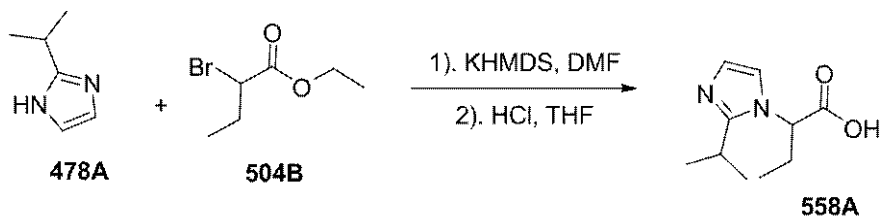
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 10.92 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 5H), 7.32 (d, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.46 (d, 2H), 5.25 - 5.13 (m, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.47 (d, 2H), 2.95 (d, 2H); MS (m/z) 540.1 [M+H] $^+$.

40

(実施例 5 5 8 および 5 8 6)

【 2 2 9 0 】

【化 6 8 2】



10

【 2 2 9 1】

2 - (2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸エチルの合成 :

20

表題化合物を、実施例 478 に提示された方法に従って、504B を 478B の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 225 . 2 [M + H]⁺。

【 2 2 9 2】

2 - (2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸 (558A) の合成 :

フラスコに、2 - (2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸エチル (1 g, 4.5 mmol)、THF (5 ml) および HCl (2 ml) を入れる。この反応物を還流しながら 2 時間攪拌した。この混合物を濃縮した。その残渣を EtOAc で希釈し、そして濃縮して、所望の化合物を得、これを粗製のまま次の反応で使用した : MS (m/z) 225 . 2 [M + H]⁺。

30

【 2 2 9 3】

5 - (2 - ((1S) - 2 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (586 および 558B) の合成 :

表題化合物を、54G の合成において提示された方法に従って、2 - (2 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸を 2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物 (586, HPLC からの最初のピーク, 4 mg, 5%; 558B, HPLC からの 2 番目のピーク, 6 mg, 8%) を得た :

【 2 2 9 4】

40

【化 6 8 2 A】

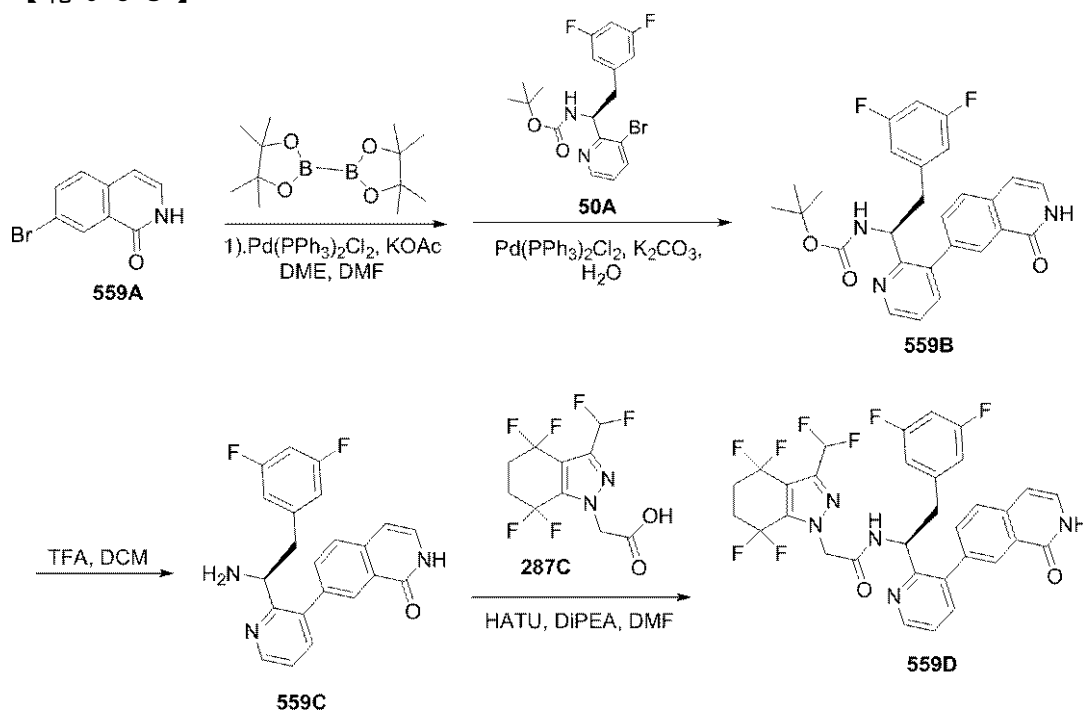
586 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.27 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.66 (dd, 3H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.42 (ddd, 4H), 6.91 (t, 1H), 6.58 (d, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.33 – 3.19 (m, 1H), 3.10 – 2.89 (m, 2H), 1.89 (dd, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 0.70 (t, 3H); MS (m/z) 550.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **558C** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.26 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.61 (ddd, 5H), 7.49 (d, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 6.98 (t, 1H), 6.62 (d, 2H), 5.13 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 3.02 (d, 2H), 1.89 (dd, 2H), 1.27 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.63 (t, 3H); MS (m/z) 550.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例 5 5 9)

【 2 2 9 5 】

【 化 6 8 3 】



20

30

【 2 2 9 6 】

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル (559B) の合成:

表題化合物を、489Bの合成において提示された方法に従って、7-プロモイソキノリン-1(2H)-オンを489Aの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 478.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【 2 2 9 7 】

(S)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン (559C):

表題化合物を、50Cの合成において提示された方法に従って、(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)ピリジン-2-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチルを50Bの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 378.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 2 2 9 8 】

(S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4,7,7-テトラフルオロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(2-(3,5-ジフ

50

ルオロフェニル) - 1 - (3 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 7 - イル)ピリジン - 2 - イル)エチル)アセトアミド(559D)の合成:

表題化合物を、61Fの合成において提示された方法に従って、287Cを61Cの代わりに用い、そして559Cを61Eの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(27mg):

【2299】

【化683A】

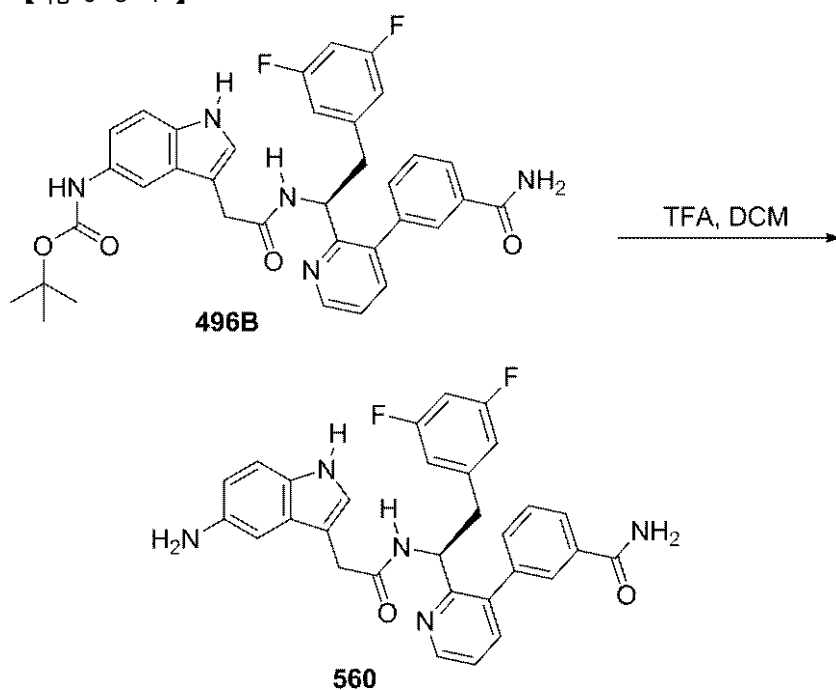
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.72 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (ddd, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73 - 6.55 (m, 2H), 6.23 (d, 2H), 5.41 (t, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.64 - 2.36 (m, 4H); MS (*m/z*) 662.6 [M+H]⁺.

10

(実施例560)

【2300】

【化684】



20

30

【2301】

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (5 - アミノ - 1H - インドール - 3 - イル)アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン - 3 - イル)ベンズアミド(560)の合成:

表題化合物を、491Fの合成において提示された方法に従って、496Bを利用して調製して、8mgの所望の化合物を80%の収率で得た:

40

【2302】

【化684A】

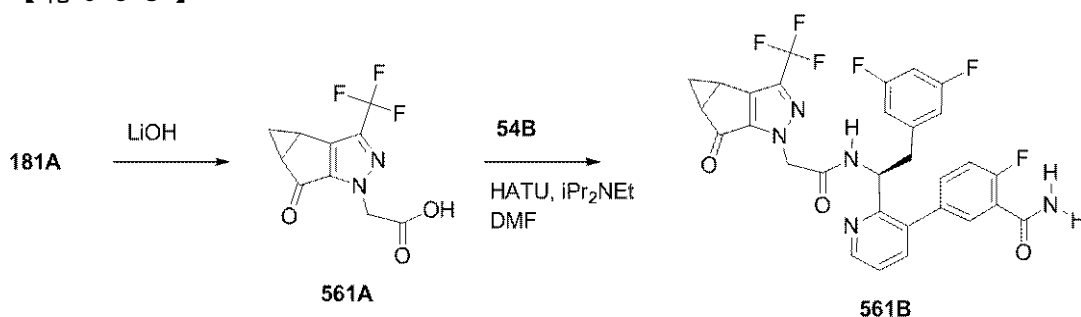
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 11.11 (s, 1H), 9.73 (s, 2H), 8.64 (dd, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (dt, 5H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.42 (d, 2H), 5.17 (d, 1H), 3.48 (dd, 3H), 2.95 (s, 2H); MS (*m/z*) 526.3 [M+H]⁺.

50

(実施例 561)

【2303】

【化685】



10

【2304】

2 - (5 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (561 A) の合成:

表題化合物を、122 F の合成において実施例 122 に提示された方法に従って、181 A を利用して調製した。

【2305】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b, 4, 4 a, 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (561 B) の合成:

20

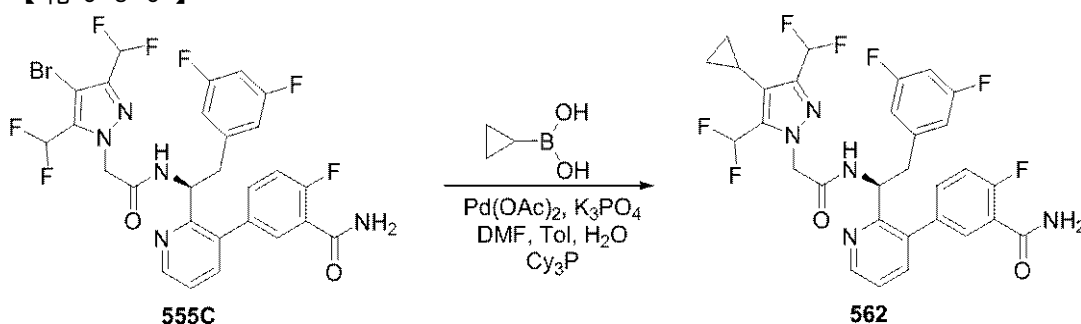
表題化合物を、実施例 54 の合成において提示された方法に従って、54 B および 561 A を利用して調製した。MS (m/z) 559.4 [M + H]⁺。MS (m/z) 614.8 [M + H]⁺。

【2306】

(実施例 562)

【2307】

【化686】



30

【2308】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (4 - シクロプロピル - 3, 5 - ビス(ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (562) の合成:

40

40 ml のバイアルに、555 C (100 mg, 0.15 mmol)、DMF (0.5 ml)、Tol (4 ml)、シクロプロピルボロン酸 (60 mg, 0.7 mmol)、Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.01 mmol)、Cy₃P (8 mg, 0.02 mmol)、および水 (0.2 ml) に溶解させた K₃PO₄ (50 mg, 0.3 mmol) を入れた。この攪拌混合物を 110 °C で一晩加熱する。この反応物を冷却し、次いで H₂O で希釈し、そして EtOAc で 2 回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そして HPLC により精製して、7 mg の所望の化合物を得た。その収率は 8 % であった:

【2309】

50

【化 6 8 6 A】

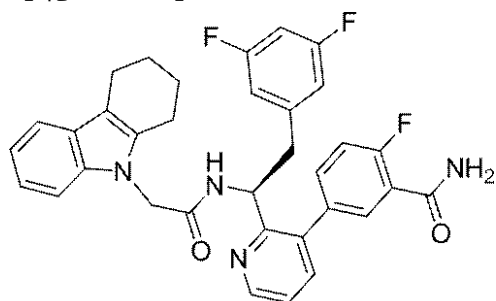
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.68 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.29 (d, 2H), 5.39 – 5.27 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.05 (dd, 3H), 1.69 (s, 1H), 0.92 (d, 2H), 0.63 (d, 2H); MS (*m/z*) 620.2 [M+H]⁺.

(実施例 5 6 3)

【 2 3 1 0 】

10

【 化 6 8 7 】



563

20

【 2 3 1 1 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - カルバゾール - 9 (2 H) - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 6 3) の合成 :

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、2-(3,4-ジヒドロ-1H-カルバゾール-9(2H)-イル)酢酸を54Fの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(36mg, 44%) :

【 2 3 1 2 】

【 化 6 8 7 A 】

30

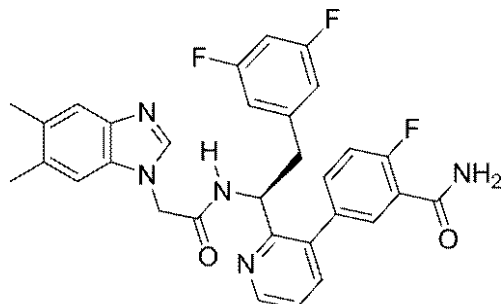
¹H NMR (400 MHz, dms_o) δ 10.86 (s, 1H), 8.69 (d, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 5H), 7.39 (t, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.93 – 6.75 (m, 2H), 6.48 (d, 2H), 5.10 (d, 1H), 3.80 – 3.50 (m, 6H), 3.43 (s, 2H), 2.96 (t, 3H); MS (*m/z*) 583.7 [M+H]⁺.

(実施例 5 6 4)

【 2 3 1 3 】

40

【 化 6 8 8 】



564

【 2 3 1 4 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン

50

- 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (564) の合成 :

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、2 - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を54Fの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (15 mg, 25%) :

【2315】

【化688A】

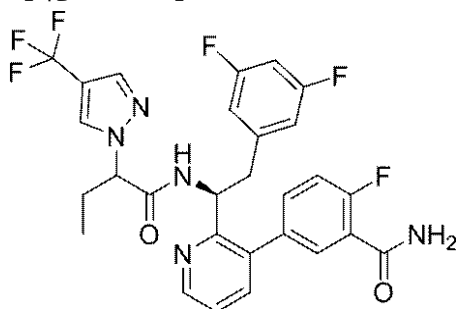
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dmso*) δ 9.28 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.63 (d, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.59 (d, 2H), 5.16 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (*m/z*) 558.7 [M+H] $^+$.

10

(実施例565)

【2316】

【化689】



20

565

【2317】

5 - (2 - ((1S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ブタンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (565) の合成 :

表題化合物を、483Dの合成において提示された方法に従って、483Cおよび4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾールを利用して調製した。16 mg (HPLCからの最初のピーク)の所望の化合物を29%の収率で得た :

30

【2318】

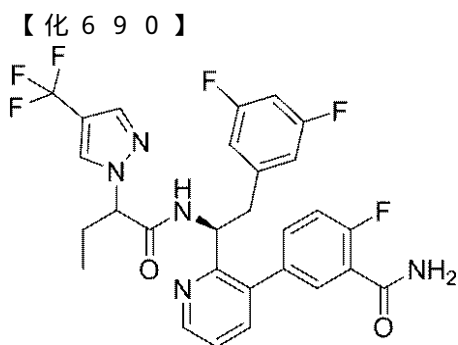
【化689A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *dmso*) δ 9.03 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.62 (d, 2H), 5.13 (d, 1H), 4.92 (t, 1H), 2.98 (d, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 0.57 (t, 3H); MS (*m/z*) 576.6 [M+H] $^+$.

40

(実施例566)

【2319】



566

10

【 2 3 2 0 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 6 6) の合成 :

表題化合物を、 4 8 3 D の合成において提示された方法に従って、 4 8 3 C および 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを利用して調製して、 2 2 m g (H P L C から 2 番目のピーク) の所望の化合物を 4 0 % の収率で得た :

【 2 3 2 1 】

【化 6 9 0 A】

20

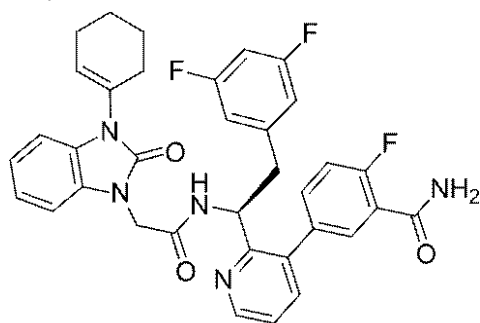
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.99 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.46 (d, 2H), 5.10 (d, 1H), 4.93 (t, 1H), 2.97 (d, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 0.67 (t, 3H); MS (m/z) 576.6 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 6 7)

【 2 3 2 2 】

【化 6 9 1】

30



567

40

【 2 3 2 3 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (3 - シクロヘキセニル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 6 7) の合成 :

表題化合物を、 5 4 G の合成において提示された方法に従って、 2 - (3 - シクロヘキセニル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (2 9 m g , 5 7 %) :

【 2 3 2 4 】

【化 6 9 1 A】

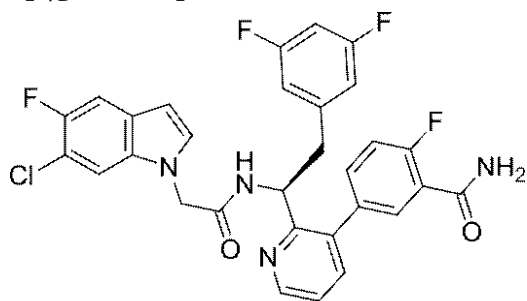
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.01 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 3H), 6.89 (dt, 1H), 6.60 (t, 3H), 5.80 (s, 1H), 5.16 (dd, 1H), 4.37 (dd, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.20 (d, 4H), 1.70 (d, 2H), 1.61 (d, 2H); MS (m/z) 626.7 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 6 8)

【 2 3 2 5 】

10

【化 6 9 2】



568

20

【 2 3 2 6 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 6 8) の合成 :

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、6-クロロ-5-フルオロ-1H-インドールを1H-ベンゾ[g]インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(7mg, 17%) :

【 2 3 2 7 】

【化 6 9 2 A】

30

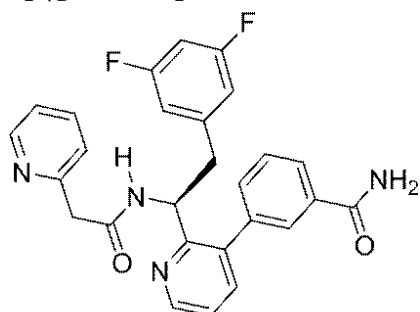
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.97 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 3H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (dd, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.00 (d, 2H); MS (m/z) 581.9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 6 9)

【 2 3 2 8 】

40

【化 6 9 3】



569

50

【 2 3 2 9 】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 6 9) の合成 :

表題化合物を、 5 0 D の合成において提示された方法に従って、 5 0 C および 2 - (ピリジン - 2 - イル) 酢酸を利用して調製して、 2 1 m g の所望の化合物を 4 0 % の収率で得た :

【 2 3 3 0 】

【 化 6 9 3 A 】

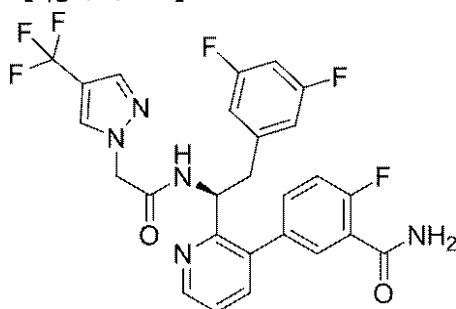
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.02 (d, 1H), 8.72 – 8.64 (m, 2H), 8.22 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70 (dd, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 4H), 6.89 (t, 1H), 6.48 (d, 2H), 5.19 (dd, 1H), 3.84 (q, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 2H); MS (m/z) 473.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

(実施例 5 7 0)

【 2 3 3 1 】

【 化 6 9 4 】



570

20

【 2 3 3 2 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 7 0) の合成 :

表題化合物を、 5 6 B の合成において提示された方法に従って、 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを 1 H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (3 0 m g , 7 8 %) :

30

【 2 3 3 3 】

【 化 6 9 4 A 】

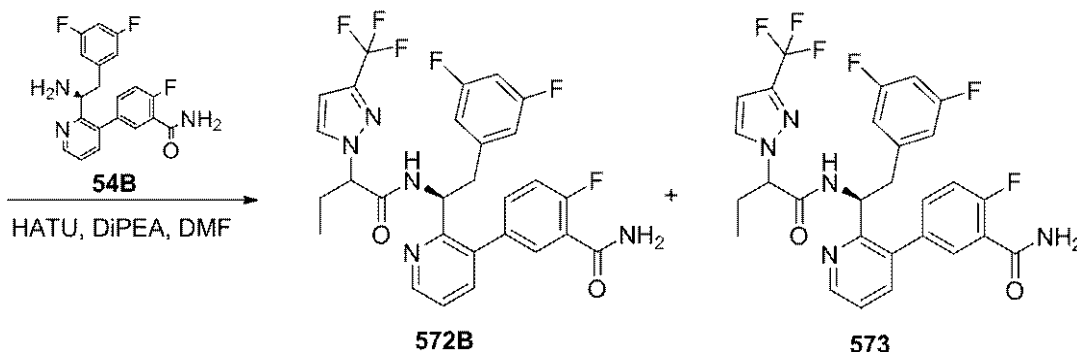
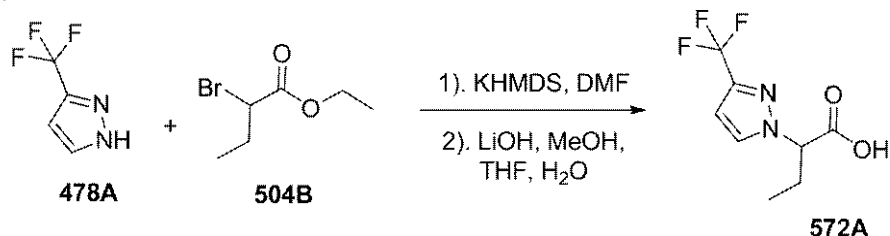
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.98 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.35 – 7.24 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.51 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.99 (d, 2H); MS (m/z) 548.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

40

(実施例 5 7 2 および 5 7 3)

【 2 3 3 4 】

【化 6 9 5】



10

【 2 3 3 5】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸エチルの合成 :

20

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、5 0 4 B を 4 7 8 B の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 2 5 1 . 2 [$M+H$] $^+$.

【 2 3 3 6】

2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸 (5 7 2 A) の合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸エチルを 4 7 8 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 2 2 3 . 0 [$M+H$] $^+$.

【 2 3 3 7】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 7 2 B および 5 7 3) の合成 :

30

表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸を 2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物 (5 7 2 B , HPLC からのピーク 1 , 8 mg , 1 0 % ; 5 7 3 , HPLC からのピーク 2 , 1 0 . 4 mg , 1 3 %) を得た :

【 2 3 3 8】

【化 6 9 5 A】

40

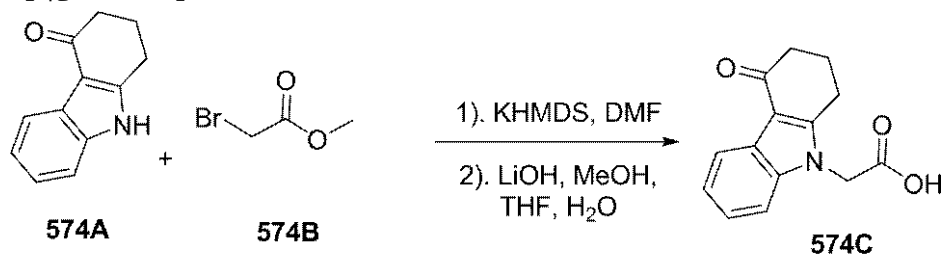
572B $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.08 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.63 (d, 3H), 5.13 (dd, 1H), 4.94 (t, 1H), 2.99 (dd, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 0.56 (t, 3H); MS (m/z) 577.1 [$M+H$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.03 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.45 (d, 2H), 5.17 – 5.05 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 2.97 (d, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 0.67 (t, 3H); MS (m/z) 577.1 [$M+H$] $^+$.

50

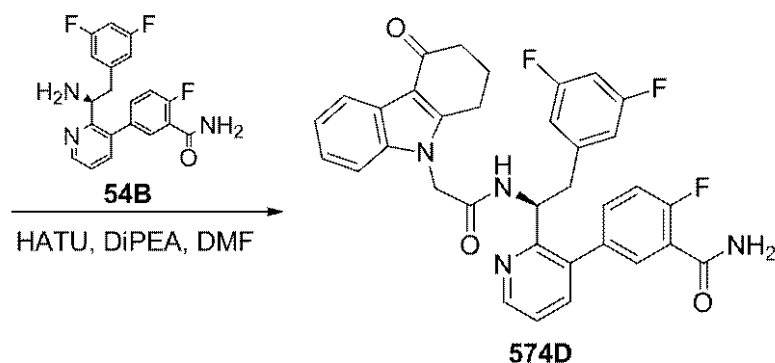
(実施例 574)

【2339】

【化696】



10



20

【2340】

2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-カルバゾール-9(2H)-イル)酢酸メチルの合成:

表題化合物を、実施例478に提示された方法に従って、2-プロモ酢酸メチルを478Bの代わりに用い、そして2,3-ジヒドロ-1H-カルバゾール-4(9H)-オンを478Aの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 258.4 [M+H]⁺。

【2341】

2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-カルバゾール-9(2H)-イル)酢酸(574C)の合成:

表題化合物を、実施例478に提示された方法に従って、2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-カルバゾール-9(2H)-イル)酢酸メチルを478Cの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 244.3 [M+H]⁺。

【2342】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-カルバゾール-9(2H)-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(574D)の合成:

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-カルバゾール-9(2H)-イル)酢酸を54Fの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(18mg, 28):

【2343】

30

40

【化 6 9 6 A】

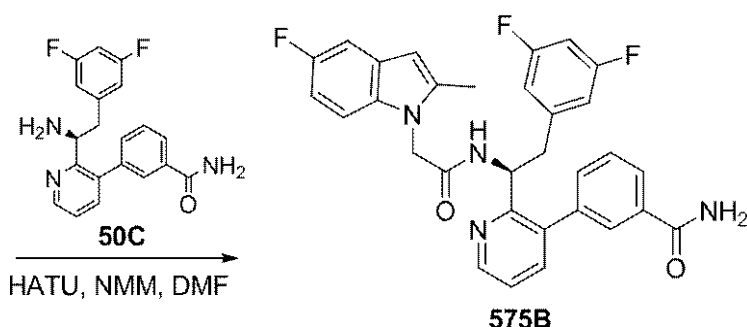
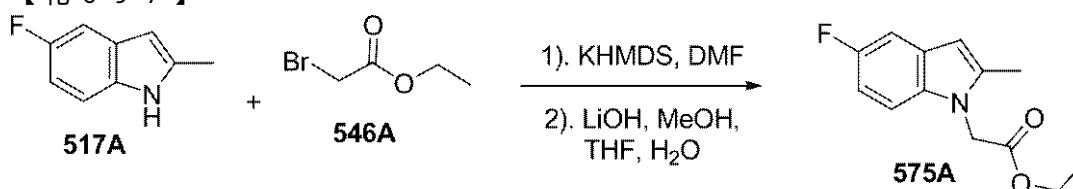
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.12 (d, 1H), 8.70 (dd, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.65 (d, 2H), 5.16 (dd, , 1H), 4.81 (s, 2H), 3.03 (d, 2H), 2.74 (d, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.34 (d, 2H), 2.00 (s, 2H); MS (m/z) 597.7 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 7 5)

10

【 2 3 4 4 】

【化 6 9 7】



20

【 2 3 4 5 】

2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸エチルの合成：
表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - プロモ酢酸エチルを 4 7 8 B の代わりに用い、そして 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドールを 4 7 8 A の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た。

30

【 2 3 4 6 】

2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (5 7 5 A) の合成：

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸エチルを 4 7 8 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た：MS (m/z) 208.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【 2 3 4 7 】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 7 5 B) の合成：

40

表題化合物を、5 0 C の合成において提示された方法に従って、2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (8 mg, 13%)

【 2 3 4 8 】

【化 6 9 7 A】

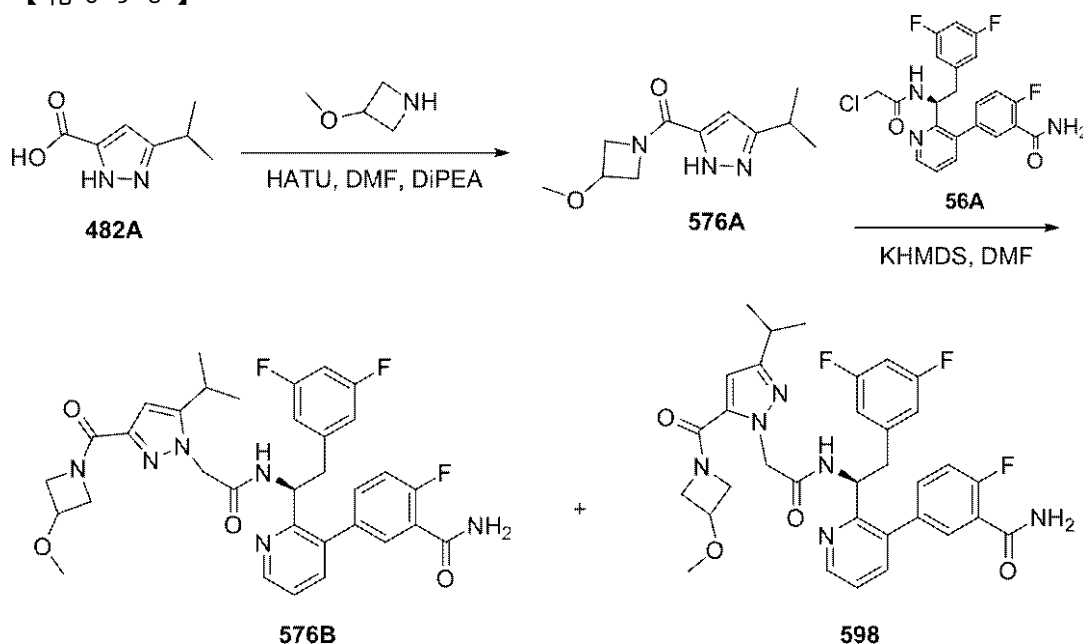
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmso) δ 8.91 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 4H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.16 (dd, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.13 (s, 3H); MS (m/z) 543.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 7 6 および 5 9 8)

10

【 2 3 4 9】

【化 6 9 8】



20

【 2 3 5 0】

30

(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(576A)の合成:

表題化合物を、実施例 4 8 2 に提示された方法に従って、3-メトキシアゼチジンをシクロプロパンアミンの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た: MS (m/z) 224.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【 2 3 5 1】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-イソプロピル-3-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(576B)および(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-イソプロピル-5-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(598):

40

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノンを1H-ベンゾ[g]インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物(576B, 7 mg, 16%; 598, 9 mg, 20%):

【 2 3 5 2】

【化 6 9 8 A】

576B

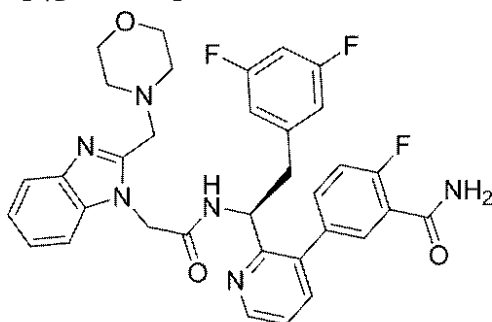
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.65 (s, 1H), 8.62 – 8.52 (m, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 3H), 7.39 (dd, 3H), 7.28 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.43 (d, 3H), 5.12 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.16 (s, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 1.13 (d, 6H); MS (m/z) 635.5 [M+H] $^+$. **598** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.79 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.58 (d, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.12 (d, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (d, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 1.00 (t, 6H); MS (m/z) 635.5 [M+H] $^+$.

10

(実施例 5 7 7)

【 2 3 5 3 】

【 化 6 9 9 】

**577**

20

【 2 3 5 4 】

(5) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - (モルホリノメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 7 7) の合成 :

30

表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - (2 - (モルホリノメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) 酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (2 9 m g , 4 3 %) :

【 2 3 5 5 】

【 化 6 9 9 A 】

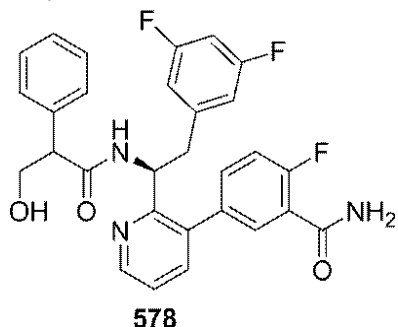
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 9.34 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.64 (d, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 6.64 (d, 2H), 5.15 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.05 (d, 6H); MS (m/z) 629.4 [M+H] $^+$.

40

(実施例 5 7 8)

【 2 3 5 6 】

【化700】



10

【2357】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - フェニルプロパンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (578) の合成 :

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、43 - ヒドロキシ - 2 - フェニルプロパン酸を2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (12 mg , 17%) : MS (m / z) 520 . 4 [M + H] ⁺ .

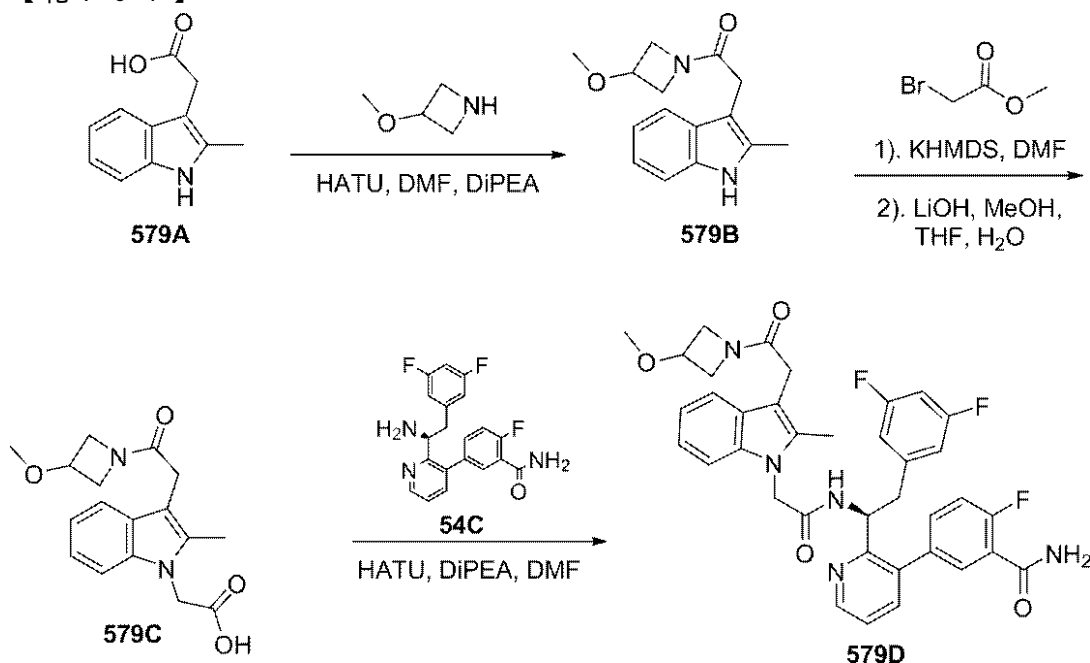
【2358】

(実施例 579)

20

【2359】

【化701】



30

【2360】

1 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノン (579B) の合成 :

表題化合物を、実施例482に提示された方法に従って、2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を482Aの代わりに用い、そして3 - メトキシアゼチジンをシクロプロパンアミンの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m / z) 259 . 4 [M + H] ⁺ .

【2361】

2 - (3 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸メチルの合成 :

表題化合物を、実施例478に提示された方法に従って、2 - プロモ酢酸メチルを47

50

8 B の代わりに用い、そして 1 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノンを 4 7 8 A の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 330 . 3 [M + H] ⁺ 。

【 2 3 6 2 】

2 - (3 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (5 7 9 C) の合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - (3 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸メチルを 4 7 8 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 317 . 9 [M + H] ⁺ 。

10

【 2 3 6 3 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 7 9 D) の合成 :

表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - (3 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (3 m g , 4 %) :

20

【 2 3 6 4 】

【 化 7 0 1 A 】

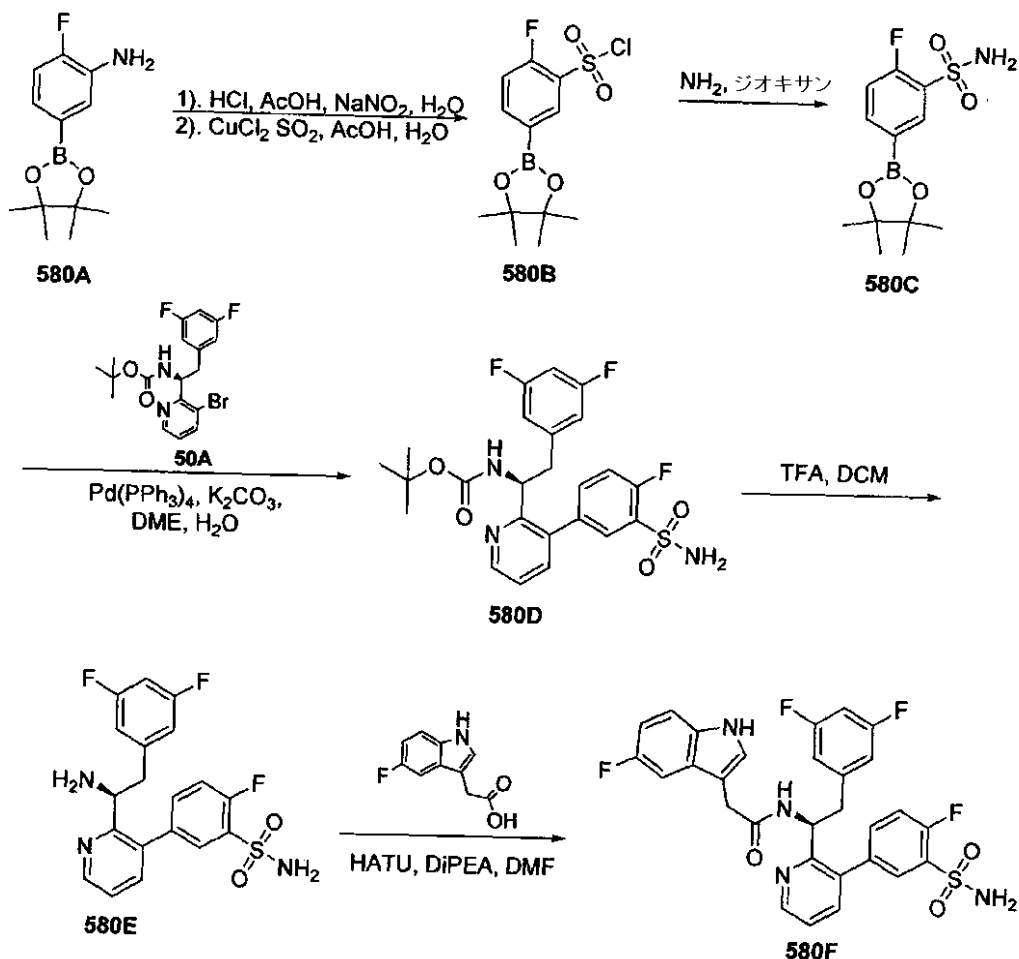
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.92 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.60 (s, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 3H), 6.60 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.00 (d, 2H), 2.10 (d, 3H); MS (m/z) 670.5 [M + H] ⁺ 。

(実施例 5 8 0)

30

【 2 3 6 5 】

【化 7 0 2】



10

20

30

40

50

2 - フルオロ - 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) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (5 8 0 B) の合成 :

丸底に、2 - フルオロ - 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) アニリン (1 g , 4 . 2 m m o l)、H C l (1 . 5 m l)、A c O H (4 . 4 m l) を入れ、そしてこの反応物を 0 まで冷却した。この冷却した攪拌反応物に、H₂O (0 . 7 m l) に溶解させた硝酸ナトリウム (3 1 8 m g , 4 . 6 m m o l) をゆっくりと添加する。その氷浴を除き、そして室温で 1 5 分間攪拌し、そして 0 まで冷却する。C u C l₂ (3 7 3 m g , 2 . 2 m m o l) と H₂O (0 . 4 4 m l) との混合物を作製し、そしてそれを、A c O H (3 . 7 m l) に飽和させた S O₂ の冷 (0) 混合物に添加する。次いで、この C u 混合物を上記アニリン混合物に添加し、そして 1 時間かけて室温まで温める。氷 / 水を添加し、そしてこの溶液を濾過した。そのケーキを減圧下で乾燥させて、所望の化合物 (1 g , 7 4 %) を得た。

【 2 3 6 6 】

2 - フルオロ - 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) ベンゼンスルホンアミド (5 8 0 C) の合成 :

丸底に、2 - フルオロ - 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) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1 g , 3 m m o l) およびジオキサソ中 4 N のアンモニア (5 m l) を入れた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、そして粗製のまま次の反応に使用した。

【 2 3 6 7 】

(S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - スルファモイルフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバミン酸 t e r t - プチル (5 8 0 D) の合成 :

表題化合物を、実施例 50 に提示された方法に従って、2 - フルオロ - 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) ベンゼンスルホンアミドを 3 - カルバモイルフェニルボロン酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た：MS (m/z) 508 . 1 [M + H] ⁺。

【 2 3 6 8 】

(S) - 5 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド (5 8 0 E) の合成：

表題化合物を、実施例 50 に提示された方法に従って、(S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - スルファモイルフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバミン酸 tert - ブチルを 50 B の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た：MS (m/z) 408 . 2 [M + H] ⁺。

【 2 3 6 9 】

(S) - N - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - スルファモイルフェニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (5 8 0 F) の合成：

表題化合物を、50 D の合成において提示された方法に従って、(S) - 5 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミドを 50 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (1 4 m g)：

【 2 3 7 0 】

【 化 7 0 2 A 】

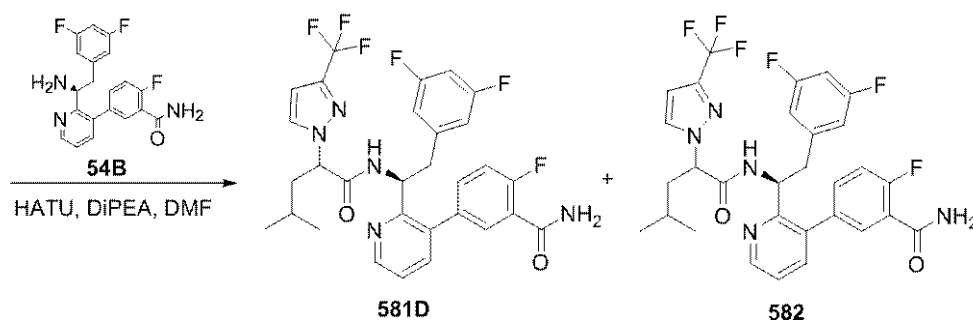
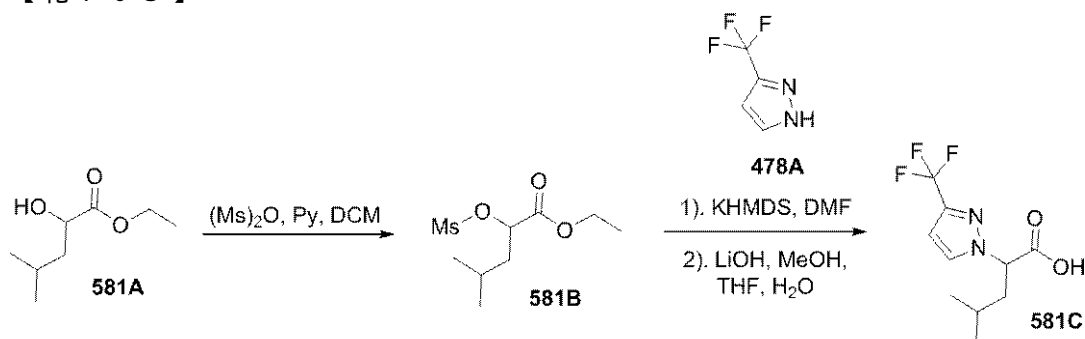
¹H NMR (400

MHz, dmso) δ 8.83 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.88 (dd, 2H), 6.63 (d, 2H), 5.15 (dd, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.99 (d, 2H); MS (m/z) 583.6 [M+H]⁺.

(実施例 5 8 1 および 5 8 2)

【 2 3 7 1 】

【 化 7 0 3 】



【 2 3 7 2 】

10

20

30

40

50

4 - メチル - 2 - (メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル (581B) の合成 :
 フラスコに、2 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン酸エチル (5 g, 31 mmol)、
 DCM (100 ml)、ピリジン (3 ml, 37 mmol)、およびメタンスルホン酸無
 水物 (6.5 g, 37 mmol) を入れる。この反応物を、TLCにより完了するまで攪
 拌した。この混合物を濾過して固体を除去した。その母液をH₂Oで希釈し、そしてDC
 Mで2回抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてフラッシュ
 クロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (5 g, 67%) を得た : MS (*m/z*)
 238.9 [M+H]⁺。

【2373】

4 - メチル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ペン
 タン酸エチルの合成 :

表題化合物を、実施例478に提示された方法に従って、4 - メチル - 2 - (メチルス
 ルホニルオキシ)ペンタン酸エチルを478Bの代わりに用いて調製して、所望の化合物
 を得た : MS (*m/z*) 279.2 [M+H]⁺。

【2374】

4 - メチル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ペン
 タン酸 (581C) の合成 :

表題化合物を、実施例478に提示された方法に従って、4 - メチル - 2 - (3 - (ト
 リフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ペンタン酸エチルを478Cの代わ
 りに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (*m/z*) 251.0 [M+H]⁺。

【2375】

5 - (2 - ((1S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - メチル - 2
 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ペンタンアミド)エチ
 ル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (581Dおよび582) の合成
 :

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、4 - メチル - 2 - (3
 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ペンタン酸を2 - (5 - (ト
 リフルオロメチル) - 1H - インドール - 3 - イル)酢酸の代わりに用いて調製して、所
 望の化合物 (581D, HPLCからのピーク1, 8 mg, 10%; 582, HPLCか
 らのピーク2, 12 mg, 15%) を得た :

【2376】

【化703A】

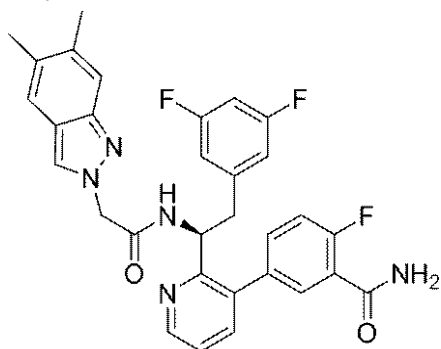
581D ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ

9.19 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.60 (dd, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H),
 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.19 - 5.02 (m, 2H), 3.00 (d, 2H),
 1.62 (s, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 1H), 0.92 (s, 1H), 0.73 (dd, 6H); MS (*m/z*) 605.0 [M+H]⁺. **582** ¹H
 NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.03 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.58 (d, 1H),
 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.44 (d, 2H), 5.12 (dd, 2H),
 2.97 (d, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.65 (d, 1H), 1.11 (s, 1H), 0.77 (d, 6H); MS (*m/z*) 605.3 [M+H]⁺.

(実施例583)

【2377】

【化 7 0 4】



583

10

【 2 3 7 8】

(S)-5-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5,6-ジメチル-2H-インダゾール-2-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)-2-フルオロベンズアミド(583)の合成:

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、5,6-ジメチル-1H-インダゾールを1H-ベンゾ[g]インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た(5.4mg, 15%):

【 2 3 7 9】

20

【化 7 0 4 A】

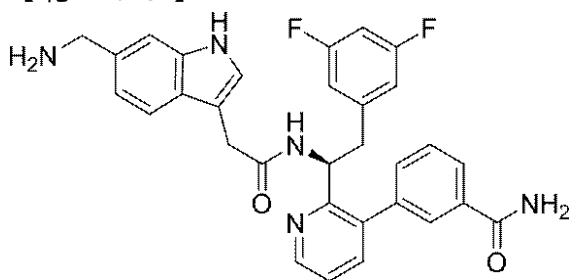
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.96 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66–7.54 (m, 3H), 7.39 (dd, 4H), 7.25 (t, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.49 (d, 2H), 5.14 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.24 (d, 6H); MS (m/z) 558.4 [M+H] $^+$.

(実 施 例 5 8 4)

【 2 3 8 0】

【化 7 0 5】

30



584

【 2 3 8 1】

(S)-3-(2-(1-(2-(6-(アミノメチル)-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(584)の合成:

表題化合物を、557の合成において提示された方法に従って、(S)-(3-(2-(1-(3-(3-カルバモイルフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-6-イル)メチルカルバミン酸 tert-ブチルを利用して調製して、22mgの所望の化合物を99%の収率で得た。

【 2 3 8 2】

40

【化 7 0 5 A】

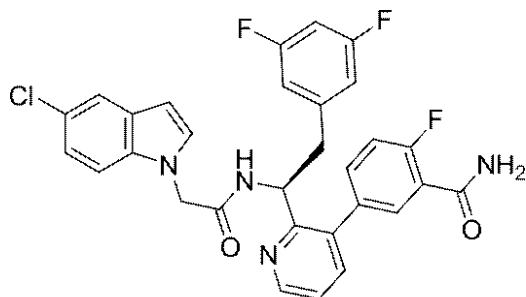
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 10.96 (s, 1H), 8.70 – 8.65 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.41 (ddd, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.50 (d, 2H), 5.18 (dd, , 2H), 4.03 (d, 2H), 3.47 (d, 2H), 2.95 (d, 2H); MS (m/z) 540.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 8 5)

【 2 3 8 3 】

10

【化 7 0 6】



585

20

【 2 3 8 4 】

(S) - 5 - (2 - (1 - (2 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 8 5) の合成 :

表題化合物を、56Bの合成において提示された方法に従って、5-クロロ-1H-インドールを1H-ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (2 4 m g , 6 1 %) :

【 2 3 8 5 】

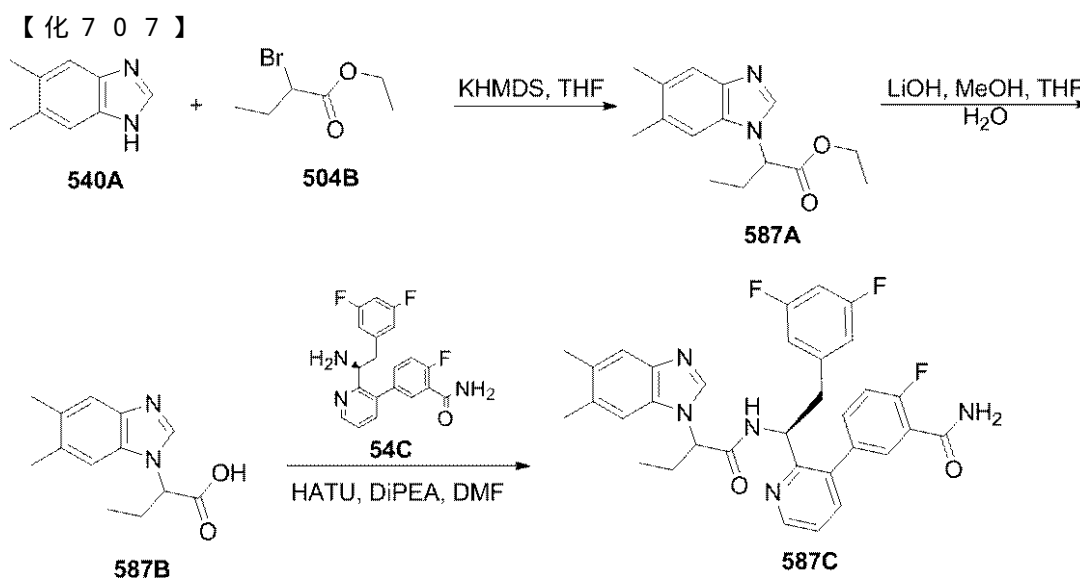
【化 7 0 6 A】

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.96 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 6.32 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.01 (d, 2H); MS (m/z) 563.9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 8 7)

【 2 3 8 6 】



10

20

30

40

50

【 2 3 8 7 】
2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸エチル (5 8 7 A) の合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、5 4 0 A を 4 7 8 A の代わりに用い、そして 5 0 4 B を 4 7 8 B の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : M S (m / z) 2 6 1 . 3 [M + H] ⁺ .

【 2 3 8 8 】

2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸 (5 8 7 B) の合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸エチルを 4 7 8 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : M S (m / z) 2 3 3 . 3 [M + H] ⁺ .

【 2 3 8 9 】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブタンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 8 7 C) の合成 :

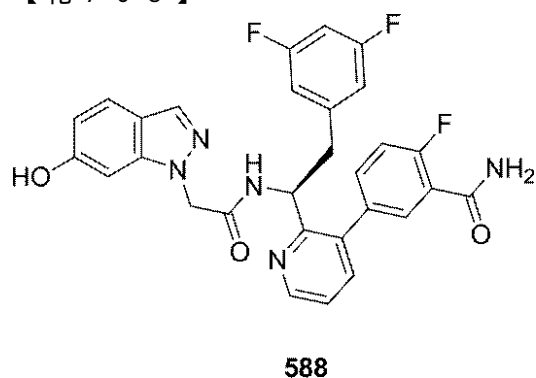
表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブタン酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (1 1 m g , 1 4 %) : M S (m / z) 5 8 6 . 5 [M + H] ⁺ .

【 2 3 9 0 】

(実施例 5 8 8)

【 2 3 9 1 】

【化 7 0 8】



【 2 3 9 2 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - ヒドロキシ - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (588) の合成:

表題化合物を、実施例 56 に提示された方法に従って、1H - インダゾール - 6 - オールを 1H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (10 mg, 16%) :

【2393】

【化708A】

¹H

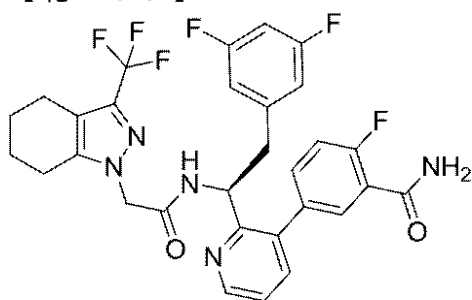
NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.70 – 8.63 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 6.85 (dd, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.49 (d, 2H), 5.22 (dd, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.09 – 2.91 (m, 3H); MS (*m/z*) 546.2 [M+H]⁺.

10

(実施例 589)

【2394】

【化709】



20

589

【2395】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (589) の合成:

30

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、54Bおよび2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸を利用して調製して、40mgの所望の化合物を50%の収率で得た:

【2396】

【化709A】

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.92 (d,

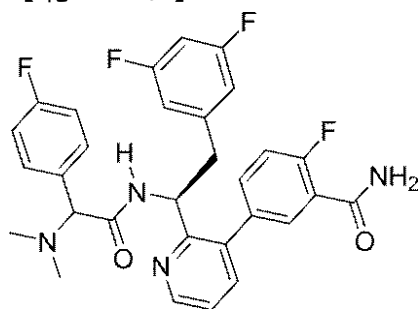
1H), 8.67 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.57 (d, 2H), 5.17 (dd, 1H), 4.70 (s, 3H), 3.07 – 2.94 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.32 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 1.59 (d, 4H); MS (*m/z*) 603.3 [M+H]⁺.

40

(実施例 590)

【2397】

【化 7 1 0】



590

10

【 2 3 9 8】

5 - (2 - ((1 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 9 0) の合成 :

表題化合物を、54 G の合成において提示された方法に従って、2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) 酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (H P L C からの 2 番目のピーク , 4 m g , 6 %) :

【 2 3 9 9】

【化 7 1 0 A】

20

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 10.15 – 10.06

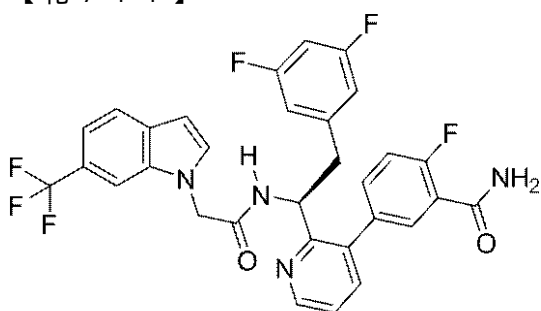
(m, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.35 (d, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.91 (d, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS (m/z) 551.3 [$M+H$]⁺.

(実施例 5 9 1)

【 2 4 0 0】

【化 7 1 1】

30



591

【 2 4 0 1】

40

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 9 1) の合成 :

表題化合物を、実施例 5 6 に提示された方法に従って、6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドールを 1 H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (1 5 m g , 3 6 %) :

【 2 4 0 2】

【化 7 1 1 A】

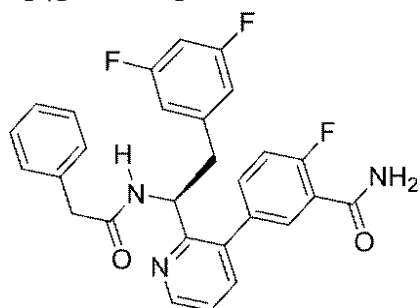
^1H NMR (400 MHz, dms o) δ 9.02 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (t, 3H), 7.24 (t, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.00 (d, 2H); MS (m/z) 598.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(実施例 5 9 2)

【 2 4 0 3 】

【 化 7 1 2 】

10



592

20

【 2 4 0 4 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (5 9 2) の合成 :

表題化合物を、5 4 G の合成において提示された方法に従って、2 - フェニル酢酸を 5 4 F の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (2 3 m g , 4 4 %) :

【 2 4 0 5 】

【 化 7 1 2 A 】

 ^1H

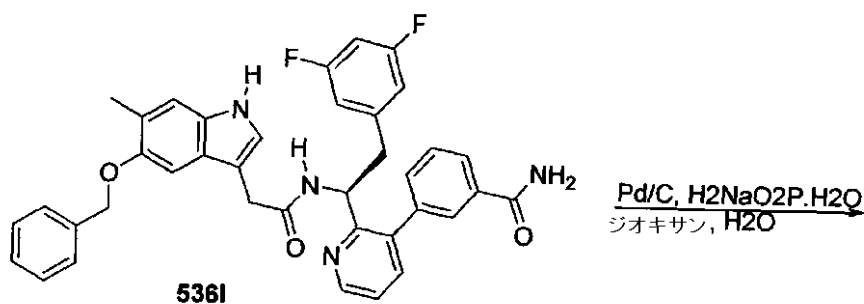
30

NMR (400 MHz, dms o) δ 8.73 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.14 (dq, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.56 (d, 2H), 5.10 (dd, 1H), 3.34 (dd, 2H), 2.98 (d, 2H); MS (m/z) 490.6 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

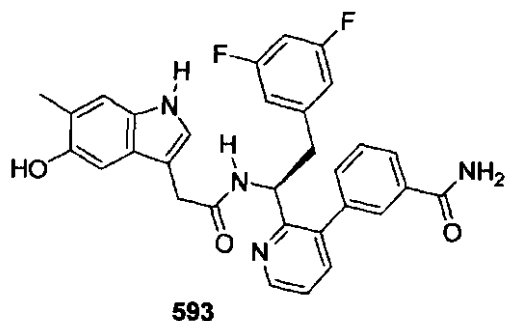
(実施例 5 9 3)

【 2 4 0 6 】

【化 7 1 3】



10



20

(S)-3-(2-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(5-ヒドロキシ-6-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド)エチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(593)の合成:

丸底に、536I(30mg, 0.05mmol)、ジオキサン(5ml)、Pd/C(10mg)、H₂NaO₂P·H₂O(60mg, 0.6mmol)、およびH₂O(1ml)を入れた。得られた混合物を、LC/MSにより完了が示されるまで95で撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルですすぎながらセライトのプラグで濾過した。その層を分配し、そしてその有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてHPLCにより精製して、所望の化合物を得た(16mg, 66%):

30

【2407】

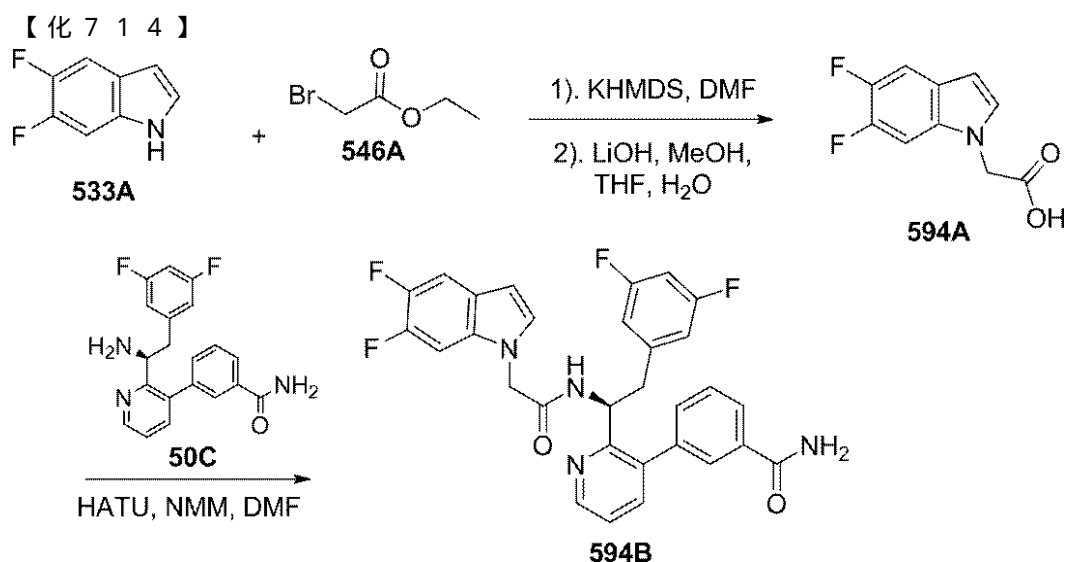
【化 7 1 3 A】

¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 10.32 (s, 1H), 8.66–8.57 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (dt, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.90–6.80 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.37 (d, 2H), 5.27–5.16 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.91 (d, 2H), 2.14 (s, 3H); MS (*m/z*) 541.2 [M+H]⁺.

(実施例 594)

40

【2408】



10

20

30

40

【 2 4 0 9 】

2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸エチルの合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - プロモ酢酸エチルを 4 7 8 B の代わりに用い、そして 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドールを 4 7 8 A の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た。

【 2 4 1 0 】

2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (5 9 4 A) の合成 :

表題化合物を、実施例 4 7 8 に提示された方法に従って、2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸エチルを 4 7 8 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た : MS (m/z) 212 . 2 [$M+H$] $^+$.

【 2 4 1 1 】

(S) - 3 - (2 - (1 - (2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 9 4 B) の合成 :

表題化合物を、5 0 D の合成において提示された方法に従って、2 - (5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸を 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (2 7 m g , 4 4 %) :

【 2 4 1 2 】

【化 7 1 4 A】

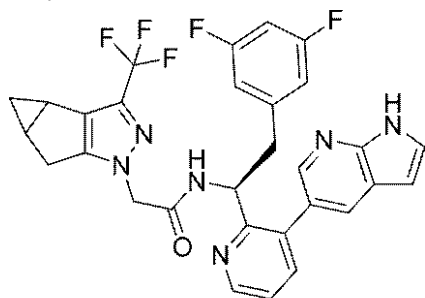
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.92 (d, 1H), 8.68

(d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 5H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.52 (d, 2H), 6.34 (d, 1H), 5.18 (dd, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H); MS (m/z) 547.6 [$M+H$] $^+$.

(実施例 5 9 5)

【 2 4 1 3 】

【化 7 1 5】



595

10

【2 4 1 4】

N - ((S) - 1 - (3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド (5 9 5) の合成 :

表題化合物を、6 1 F の合成において提示された方法に従って、1 2 2 E を 6 1 C の代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (1 8 m g , 1 7 %) :

【2 4 1 5】

【化 7 1 5 A】

¹H NMR (400 MHz,

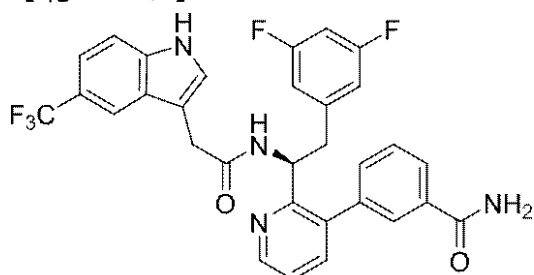
20

cd₃od) δ 8.47 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.01 (d, 2H), 5.15 – 5.02 (m, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 2.82 (d, 3H), 2.55 (d, 1H), 2.41 (dd, 1H), 1.82 (s, 2H), 0.83 (d, 2H); MS (*m/z*) 579.4 [M+H]⁺.

(実施例 5 9 6)

【2 4 1 6】

【化 7 1 6】



596

30

【2 4 1 7】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (5 9 6) の合成 :

40

表題化合物を、5 0 D の合成において提示された方法に従って、5 0 C および 5 4 F を利用して調製して、2 3 m g の所望の化合物を 3 5 % の収率で得た :

【2 4 1 8】

【化 7 1 6 A】

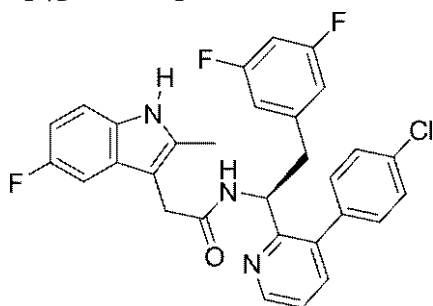
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 11.24 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 4H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.43 (d, 2H), 5.19 (dd, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.94 (d, 2H); MS (*m/z*) 579.2 [M+H]⁺.

(実施例 5 9 7)

【 2 4 1 9 】

10

【 化 7 1 7 】

**597**

20

【 2 4 2 0 】

(S) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド (5 9 7) の合成 :

表題化合物を、36Fの合成において提示された方法に従って、36Eおよび517Dを利用して調製して、13mgの所望の化合物を21%の収率で得た :

【 2 4 2 1 】

【 化 7 1 7 A 】

¹H NMR

30

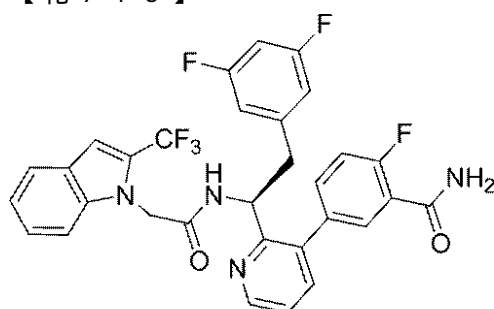
(400 MHz, dmsO) δ 10.76 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.23 (d, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.71 (td, 1H), 6.42 (d, 2H), 5.11 (dd, 1H), 3.45 – 3.29 (m, 2H), 3.00 – 2.82 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); MS (*m/z*) 534.6 [M+H]⁺.

(実施例 5 9 9)

【 2 4 2 2 】

【 化 7 1 8 】

40

**599**

【 2 4 2 3 】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - (トリ

50

フルオロメチル) - 1H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (599) の合成:

表題化合物を、実施例56に提示された方法に従って、2 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドールを1H - ベンゾ [g] インドールの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (14 mg, 34%) :

【2424】

【化718A】

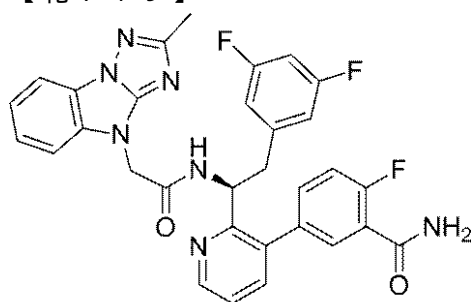
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 8.97 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.60 (dd, 4H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 7.10 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.58 (d, 2H), 5.13 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.00 (d, 2H); MS (m/z) 597.5 [M+H] $^+$.

10

(実施例600)

【2425】

【化719】



600

20

【2426】

(S) - 5 - (2 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (2 - メチル - 4H - ベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド (600) の合成:

30

表題化合物を、54Gの合成において提示された方法に従って、2 - (2 - メチル - 4H - ベンゾイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イル) 酢酸を54Fの代わりに用いて調製して、所望の化合物を得た (12 mg, 25%) :

【2427】

【化719A】

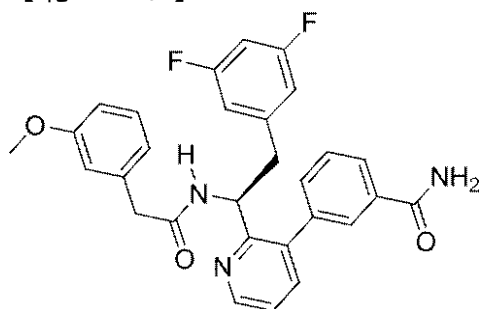
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO) δ 9.11 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.63 (dd, 4H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.58 (d, 2H), 5.15 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.03 (d, 2H), 2.32 (s, 3H); MS (m/z) 584.6 [M+H] $^+$.

40

(実施例601)

【2428】

【化 7 2 0】



601

10

【 2 4 2 9】

(S) - 3 - (2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - (3 - メトキシフェニル) アセトアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (6 0 1) の合成 :

表題化合物を、50Dの合成において提示された方法に従って、50Cおよび2-(3-メトキシフェニル)酢酸を利用して調製し、18mgの所望の化合物を40%の収率で得た :

【 2 4 3 0】

【化 7 2 0 A】

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dms o) δ 8.71 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.06 (t, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.48 (d, 2H), 5.16 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.32 (dd, 2H), 2.95 (d, 2H); MS (m/z) 502.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

実施例 6 0 2。以下は、ヒトにおける治療用途または予防用途のための、式 I の化合物 (「化合物 X」) を含有する、代表的な薬学的剤形を説明する。

【 2 4 3 1】

30

(i) 錠剤 1	mg / 錠剤
化合物 X =	100.0
ラクトース	77.5
ポビドン	15.0
クロスカルメロースナトリウム	12.0
微結晶性セルロース	92.5
ステアリン酸マグネシウム	3.0
	300.0。

【 2 4 3 2】

40

(i i) 錠剤 2	mg / 錠剤
化合物 X =	20.0
微結晶性セルロース	410.0
デンプン	50.0
グリコール酸デンプンナトリウム	15.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0
	500.0。

【 2 4 3 3】

(i i i) カプセル剤	mg / カプセル
化合物 X =	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	1.5

50

ラクトース	465.5
アルファ化デンプン	120.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>3.0</u>
	600.0。

【2434】

<u>(iv) 注射剤1 (1mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
化合物X = (遊離酸形態)	1.0
リン酸二ナトリウム	12.0
リン酸二水素ナトリウム	0.7
塩化ナトリウム	4.5
1.0N 水酸化ナトリウム溶液 (pH 7.0 ~ 7.5 に調整)	q.s.
注射用水	1mLまで適量を添加。

10

【2435】

<u>(v) 注射剤2 (10mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
化合物X = (遊離酸形態)	10.0
リン酸二水素ナトリウム	0.3
リン酸二ナトリウム	1.1
ポリエチレングリコール400	200.0
1.0 N 水酸化ナトリウム溶液 (pH 7.0 ~ 7.5 に調整)	q.s.
注射用水	1mLまで適量を添加。

20

【2436】

<u>(vi) エアロゾル</u>	<u>mg/缶</u>
化合物X =	20.0
オレイン酸	10.0
トリクロロモノフルオロメタン	5,000.0
ジクロロジフルオロメタン	10,000.0
ジクロロテトラフルオロエタン	5,000.0。

30

【2437】

上記処方物を、薬学分野で周知の従来の手順によって得ることができる。

【2438】

全ての刊行物、特許、および特許文献は、個別に参考として援用されるかのように本明細書中で参考として援用される。本発明は、種々の具体的且つ好ましい実施形態および技術を参照して記載されている。しかし、本発明の精神および範囲内でありながら多数の変形形態および修正形態を得ることができると理解すべきである。

【2439】

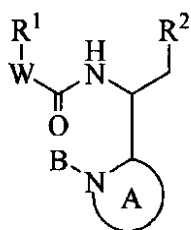
本発明の好ましい実施形態においては、例えば、以下が提供される。

(項1)

式I:

40

【化721】



I

50

の化合物またはその塩であって、式 I において：

A は、1 個または 2 個の窒素を含む 6 員ヘテロアリアルであり、ここで該 6 員ヘテロアリアルは、1 個の Z^1 基で置換されており、そして 1 個または 1 個より多い Z^2 基で必要に応じて置換されており；

B は存在しないか；または B は $-O^-$ であり、そして該 $-O^-$ 基が結合している窒素は N^+ であり；

W は、 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、もしくは $-OCR^{3a}R^{3b}-$ であるか、または存在せず；

R^1 は、アリアル、ヘテロアリアルまたは複素環であり、ここで R^1 の任意のアリアル、ヘテロアリアルまたは複素環は、1 個または 1 個より多い Z^3 基で必要に応じて置換されてお

10

り；
 R^2 は、6 員アリアル、5 員ヘテロアリアルまたは 6 員ヘテロアリアルであり、ここで R^2 の任意の 6 員アリアル、5 員ヘテロアリアルまたは 6 員ヘテロアリアルは、1 個または 1 個より多い Z^4 基で必要に応じて置換されており；

各 R^{3a} および各 R^{3b} は独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ヘテロアルキル、ヘテロアリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル -、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル -、 $-NR_aR_b$ 、および $-NR_cCOR_d$ から選択され、ここで R^{3a} および R^{3b} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個または 1 個より多い OH 基で必要に応じて置換されているか；あるいは R^{3a} および R^{3b} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環を形成し；

20

R^4 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環、アリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - およびヘテロアリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル - から選択され；

R_a および R_b は各々独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_a および R_b は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5 員、6 員または 7 員の複素環を形成し；

各 R_c は独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

30

各 R_d は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^1 は独立して、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環 および $-OR_{n1}$ から選択され、ここで Z^1 の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル および複素環は、1 個または 1 個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル および $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1 個または 1 個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されてお

40

り；
各 Z^{1a} は独立して、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n2}$ 、 $-OC(O)R_{p2}$ 、 $-OC(O)NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-SR_{n2}$ 、 $-S(O)R_{p2}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p2}$ 、 $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}COR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2OR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n2}$ 、 $-C(O)OR_{n2}$ 、 $-C(O)NR_{q2}R_{r2}$ および $-S(O)_2NR_{n2}COR_{p2}$ から選択され、

50

ここで Z^{1a} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1b} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルから選択され、ここで Z^{1b} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1c} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n3}$ 、 $-OC(O)R_{p3}$ 、 $-OC(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-SR_{n3}$ 、 $-S(O)R_{p3}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p3}$ 、 $-S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}COR_{p3}$ 、 $-NR_{n3}CO_2R_{p3}$ 、 $-NR_{n3}CONR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2R_{p3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2OR_{p3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n3}$ 、 $-C(O)OR_{n3}$ 、 $-C(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環および ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^{1d} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニルおよび ($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルから選択され；

各 R_{n1} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n1} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n1} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n2} は独立して、 H 、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p2} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{p2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

R_{q2} および R_{r2} は各々独立して、 H 、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{q2} または R_{r2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q2} または R_{r2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q2} および R_{r2} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここで該5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n3} は独立して、 H 、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび (C

10

20

30

40

50

$1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

各 R_{p3} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

R_{q3} および R_{r3} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_{q3} および R_{r3} は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し;

10

各 Z^2 は独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、ハロゲン、CN、OH および -O ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択され;

各 Z^3 は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n4}、-OC(O)R_{p4}、-OC(O)NR_{q4}R_{r4}、-SR_{n4}、-S(O)R_{p4}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p4}、-S(O)₂NR_{q4}R_{r4}、-NR_{q4}R_{r4}、-NR_{n4}COR_{p4}、-NR_{n4}CO₂R_{p4}、-NR_{n4}CONR_{q4}R_{r4}、-NR_{n4}S(O)₂R_{p4}、-NR_{n4}S(O)₂OR_{p4}、-NR_{n4}S(O)₂NR_{q4}R_{r4}、NO₂、-C(O)R_{n4}、-C(O)OR_{n4}、-C(O)NR_{q4}R_{r4} および -B(OR_{q4})(OR_{r4}) から選択され、ここで Z^3 の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^3 の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており;

20

各 Z^{3a} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n5}、-OC(O)R_{p5}、-OC(O)NR_{q5}R_{r5}、-SR_{n5}、-S(O)R_{p5}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p5}、-S(O)₂NR_{q5}R_{r5}、-NR_{q5}R_{r5}、-NR_{n5}COR_{p5}、-NR_{n5}CO₂R_{p5}、-NR_{n5}CONR_{q5}R_{r5}、-NR_{n5}S(O)₂R_{p5}、-NR_{n5}S(O)₂OR_{p5}、-NR_{n5}S(O)₂NR_{q5}R_{r5}、NO₂、-C(O)R_{n5}、-C(O)OR_{n5}、および -C(O)NR_{q5}R_{r5} から選択され、ここで Z^{3a} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており;

30

各 Z^{3b} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルから選択され、ここで Z^{3b} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており;

各 Z^{3c} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n6}、-OC(O)R_{p6}、-OC(O)NR_{q6}R_{r6}、-SR_{n6}、-S(O)R_{p6}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p6}、-S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、-NR_{q6}R_{r6}、-NR_{n6}COR_{p6}、-NR_{n6}CO₂R_{p6}、-NR_{n6}CONR_{q6}R_{r6}、-NR_{n6}S(O)₂R_{p6}、-NR_{n6}S(O)₂OR_{p6}、-NR_{n6}S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、NO₂、-C(O)R_{n6}、-C(O)OR_{n6}、-C(O)NR_{q6}R_{r6}、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環および($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され;

40

各 Z^{3d} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、および($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルから選択され;

各 R_{n4} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリール

50

から選択され、ここで R_{n4} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n4} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p4} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{p4} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーール、または複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p4} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており；

R_{q4} および R_{r4} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{q4} または R_{r4} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q4} または R_{r4} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3a} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q4} および R_{r4} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここで該5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n5} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{n5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p5} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{p5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており；

R_{q5} および R_{r5} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{q5} または R_{r5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q5} または R_{r5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q5} および R_{r5} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここで該5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n6} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、八口アリーール、八口ヘテロアリーール、八口複素環、($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

各 R_{p6} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

R_{q6} および R_{r6} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_{q6} および R_{r6} は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し；

10

各 Z^4 は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n8}、-OC(O)R_{p8}、-OC(O)NR_{q8}R_{r8}、-SR_{n8}、-S(O)R_{p8}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p8}、-S(O)₂NR_{q8}R_{r8}、-NR_{q8}R_{r8}、-NR_{n8}COR_{p8}、-NR_{n8}CO₂R_{p8}、-NR_{n8}CONR_{q8}R_{r8}、-NR_{n8}S(O)₂R_{p8}、-NR_{n8}S(O)₂OR_{p8}、-NR_{n8}S(O)₂NR_{q8}R_{r8}、NO₂、-C(O)R_{n8}、-C(O)OR_{n8}、および -C(O)NR_{q8}R_{r8} から選択され、ここで Z^4 の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^4^c 基または Z^4^d 基で必要に応じて置換されており、そして Z^4 の任意の($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^4^c 基で必要に応じて置換されており；

20

各 Z^4^c は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、-CN、-OR_{n9}、-OC(O)R_{p9}、-OC(O)NR_{q9}R_{r9}、-SR_{n9}、-S(O)R_{p9}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p9}、-S(O)₂NR_{q9}R_{r9}、-NR_{q9}R_{r9}、-NR_{n9}COR_{p9}、-NR_{n9}CO₂R_{p9}、-NR_{n9}CONR_{q9}R_{r9}、-NR_{n9}S(O)₂R_{p9}、-NR_{n9}S(O)₂OR_{p9}、-NR_{n9}S(O)₂NR_{q9}R_{r9}、NO₂、-C(O)R_{n9}、-C(O)OR_{n9}、-C(O)NR_{q9}R_{r9}、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環および($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

30

各 Z^4^d は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニルおよび($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルから選択され；

各 R_{n8} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n8} の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^4^c 基または Z^4^d 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n8} の任意の($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルまたは($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^4^c 基で必要に応じて置換されており；

40

各 R_{p8} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{p8} の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^4^c 基または Z^4^d 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p8} の任意の($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^4^c 基で必要に応じて置換されており；

R_{q8} および R_{r8} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{q8} または R_{r8} の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^4^c 基または Z

50

^{4 d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q 8} または R_{r 8} の任意の (C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニルおよび (C₂ ~ C₈) アルキニルは、1 個または 1 個より多い Z^{4 c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q 8} および R_{r 8} は、これらが結合している窒素と一緒に、5 員、6 員または 7 員の複素環を形成し、ここで該 5 員、6 員または 7 員の複素環は、1 個または 1 個より多い Z^{4 c} 基または Z^{4 d} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n 9} は独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、(C₁ ~ C₈) ハロアルキルおよび (C₁ ~ C₈) ヘテロアルキルから選択され；

各 R_{p 9} は独立して、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、(C₁ ~ C₈) ハロアルキルおよび (C₁ ~ C₈) ヘテロアルキルから選択され；そして

R_{q 9} および R_{r 9} は各々独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、(C₁ ~ C₈) ハロアルキルおよび (C₁ ~ C₈) ヘテロアルキルから選択されるか；あるいは R_{q 9} および R_{r 9} は、これらが結合している窒素と一緒に、5 員、6 員または 7 員の複素環を形成する、

化合物またはその塩。

(項 2)

W は、-C R^{3 a} R^{3 b}- もしくは -O C R^{3 a} R^{3 b}- であるか、または存在しない、上記項 1 に記載の化合物。

(項 3)

W は -C R^{3 a} R^{3 b}- である、上記項 1 に記載の化合物。

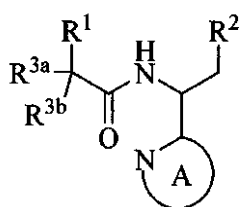
(項 4)

B は存在しない、上記項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 5)

式 I b b :

【化 7 2 2】



Ibb

の化合物である、上記項 1 に記載の化合物またはその塩。

(項 6)

式 I c c :

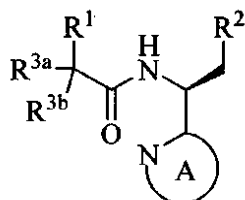
10

20

30

40

【化 7 2 3】



Icc

10

の化合物である、上記項 1 に記載の化合物またはその塩。

(項 7)

各 R^{3a} および各 R^{3b} は独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_1 \sim C_3$) ハロアルキルおよび $-NR_aR_b$ から選択され、ここで R^{3a} および R^{3b} の任意の ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個または 1 個より多い OH 基で必要に応じて置換されているか；あるいは R^{3a} および R^{3b} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、($C_3 \sim C_6$) 炭素環を形成する、上記項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 8)

各 R^{3a} および各 R^{3b} は独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ヘテロアルキル、($C_1 \sim C_3$) ハロアルキルおよびヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$) アルキル - から選択される、上記項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項 9)

各 R^{3a} および各 R^{3b} は H である、上記項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 10)

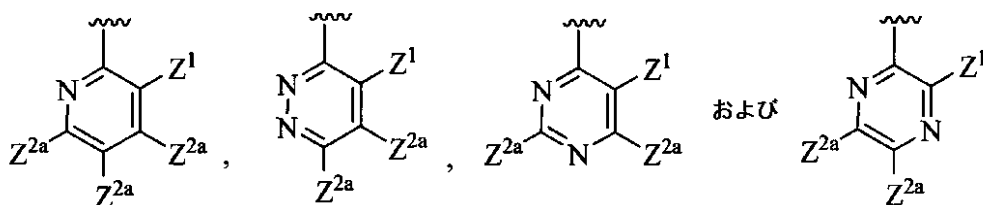
A は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニルであり、ここで A の任意のピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルは、1 個の Z^1 基で置換されており、そして 1 個または 1 個より多い Z^2 基で必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 11)

A は：

30

【化 7 2 4】



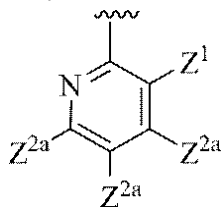
40

から選択され、ここで各 Z^{2a} は独立して、H および Z^2 から選択される、上記項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 12)

A は：

【化 7 2 5】

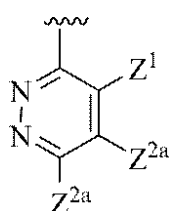


であり、ここで各 Z^{2a} は独立して、Hおよび Z^2 から選択される、上記項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。 10

(項 1 3)

A は :

【化 7 2 6】



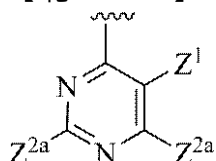
20

であり、ここで各 Z^{2a} は独立して、Hおよび Z^2 から選択される、上記項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 4)

A は :

【化 7 2 7】



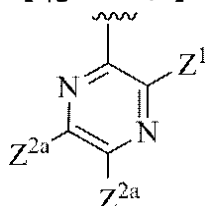
30

であり、ここで各 Z^{2a} は独立して、Hおよび Z^2 から選択される、上記項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 5)

A は :

【化 7 2 8】



40

であり、ここで各 Z^{2a} は独立して、Hおよび Z^2 から選択される、上記項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 6)

各 Z^{2a} はHである、上記項 1 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項 17)

各 Z^1 は独立して、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで Z^1 の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 18)

Z^1 は、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで Z^1 の任意のアリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項 19)

Z^1 は、アリール、ヘテロアリールおよび複素環から選択され、ここで Z^1 の任意のアリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 20)

各 Z^{1a} は独立して、アリール、ヘテロアリール、複素環、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n2}$ 、 $-S(O)_2R_{p2}$ 、 $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}COR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ 、 $-C(O)R_{n2}$ および $-C(O)NR_{q2}R_{r2}$ から選択され、ここで Z^{1a} の任意のアリール、ヘテロアリール、複素環および ($C_3 \sim C_7$) 炭素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており；そして各 Z^{1b} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルから選択され、ここで Z^{1b} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

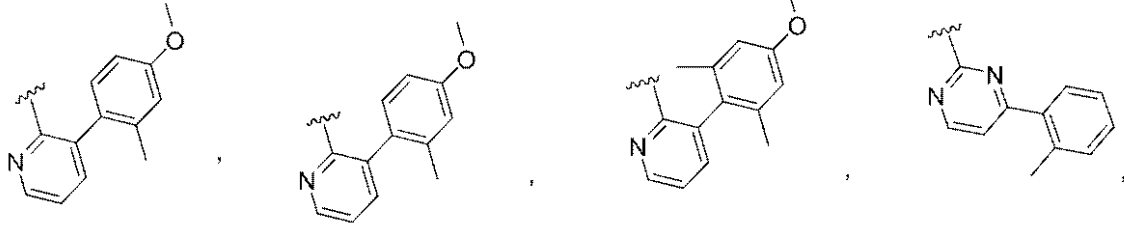
20

(項 21)

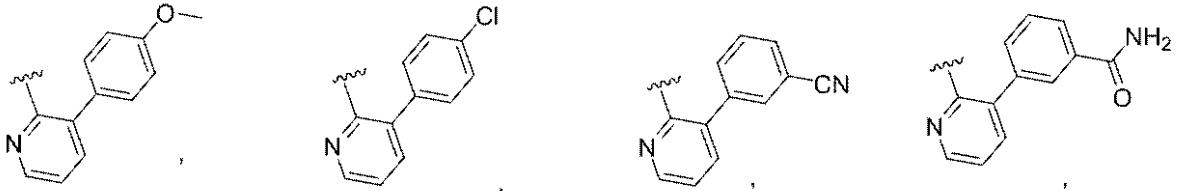
A は：

30

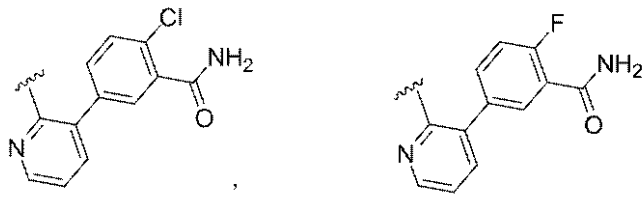
【化 7 2 9】



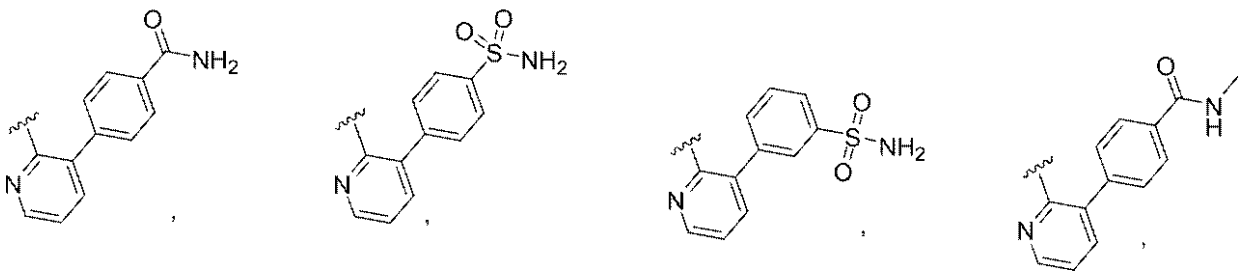
10



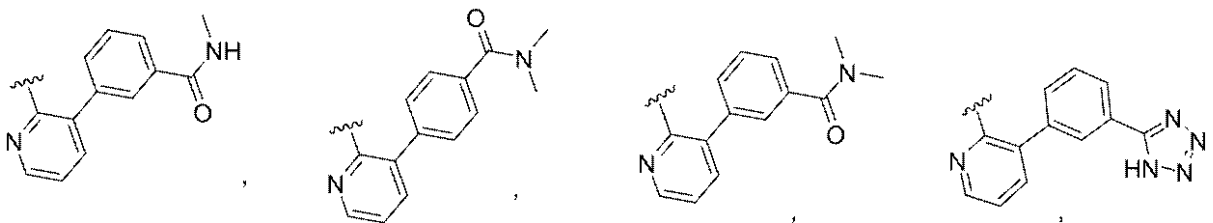
20



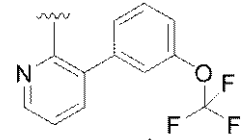
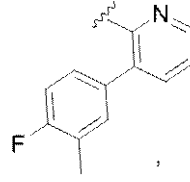
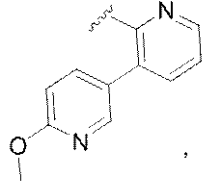
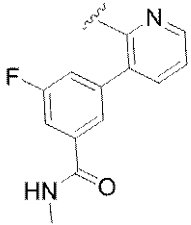
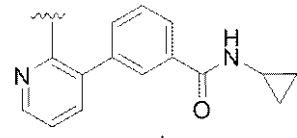
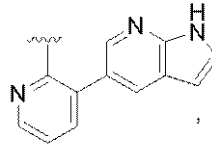
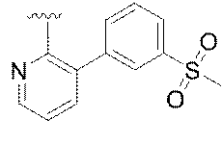
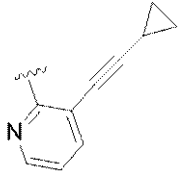
30



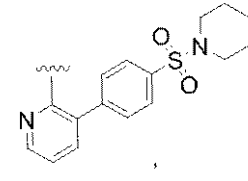
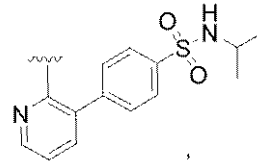
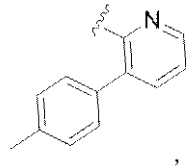
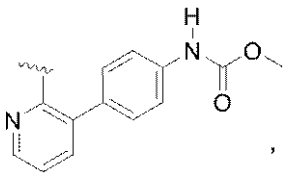
40



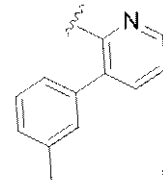
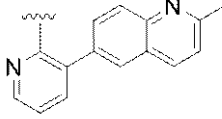
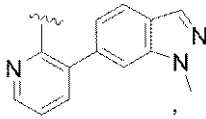
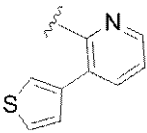
【化 7 3 0】



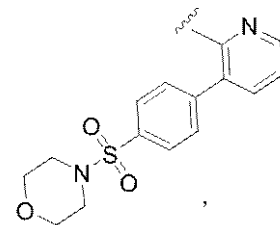
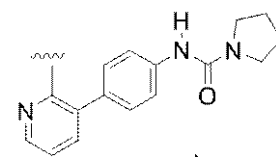
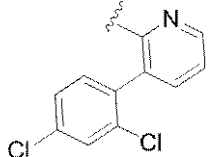
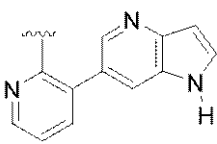
10



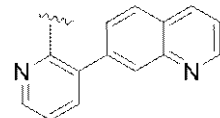
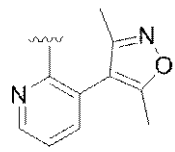
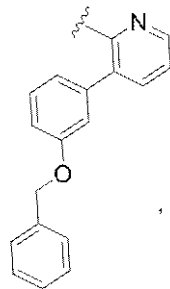
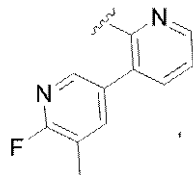
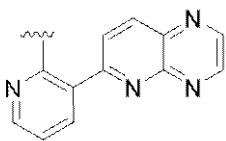
20



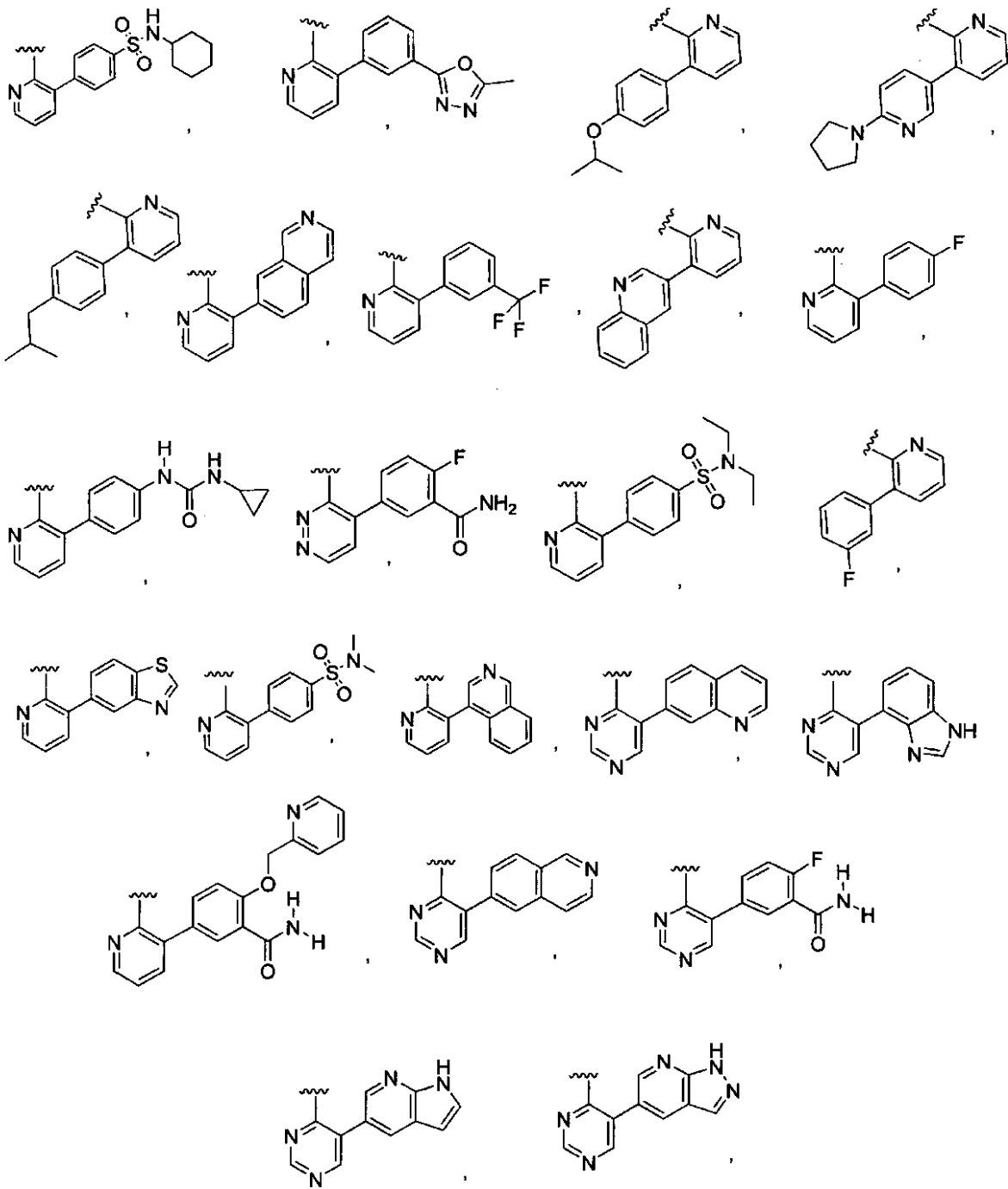
30



40



【化 7 3 1】



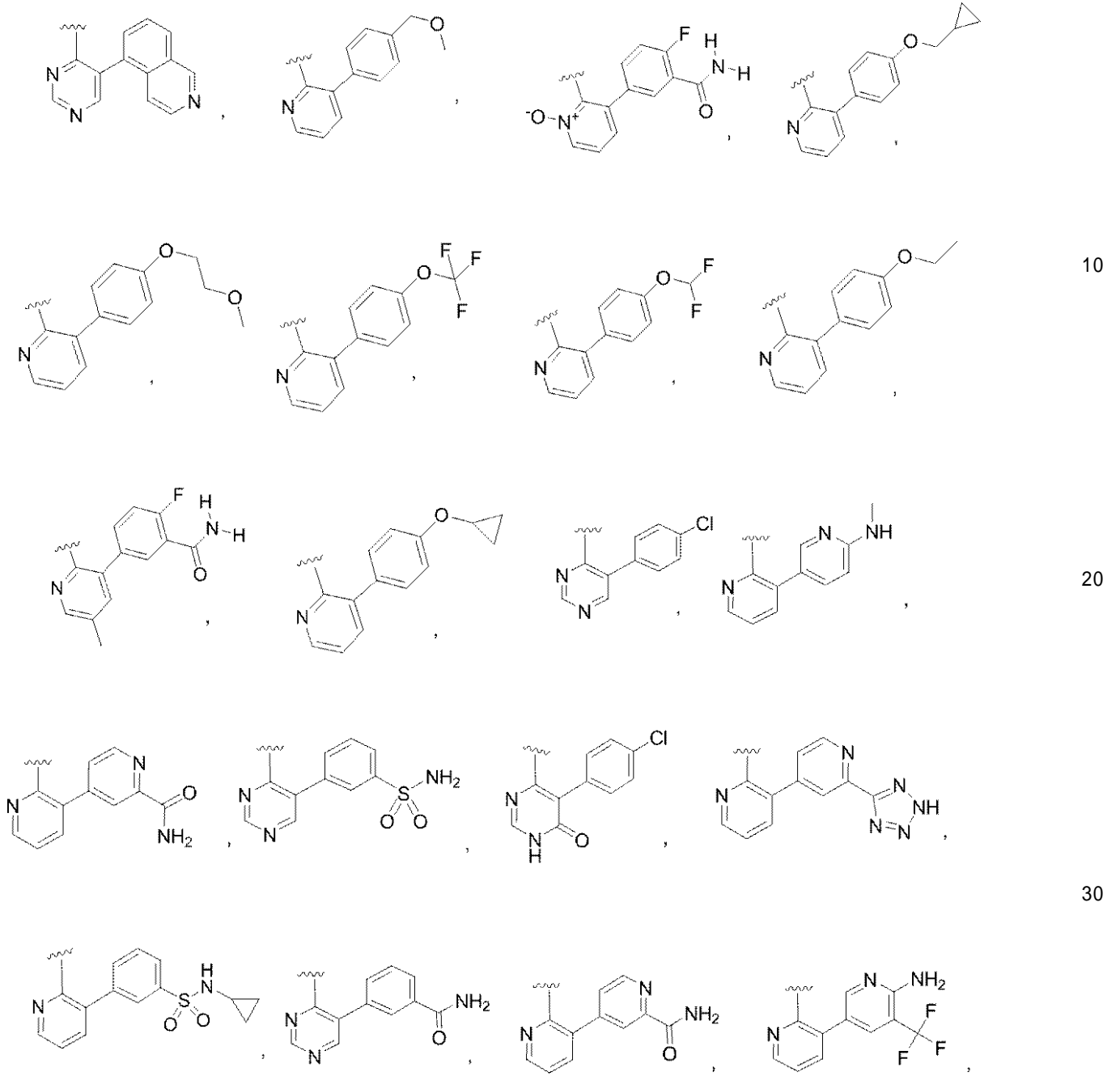
10

20

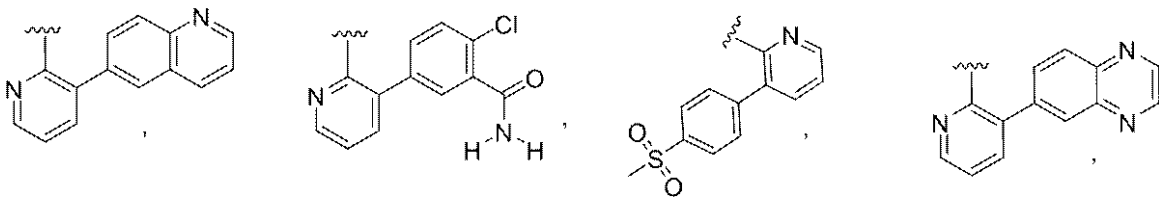
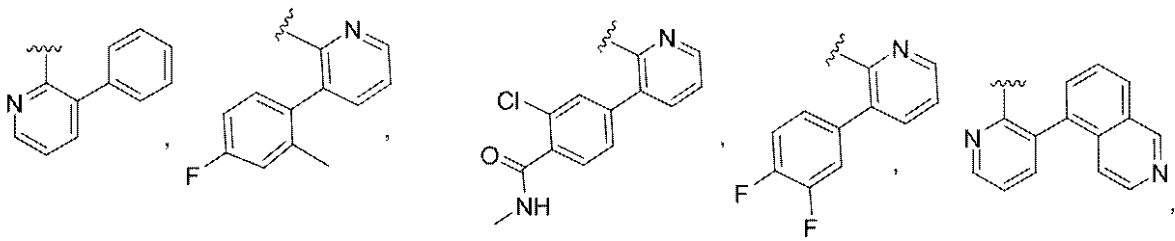
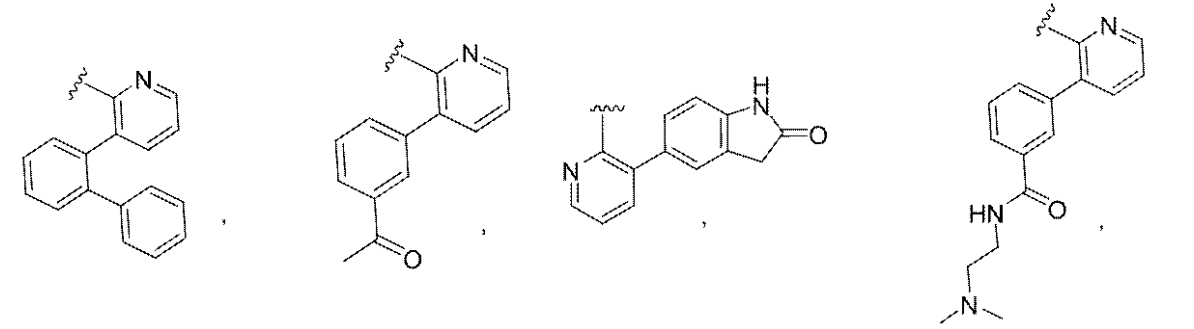
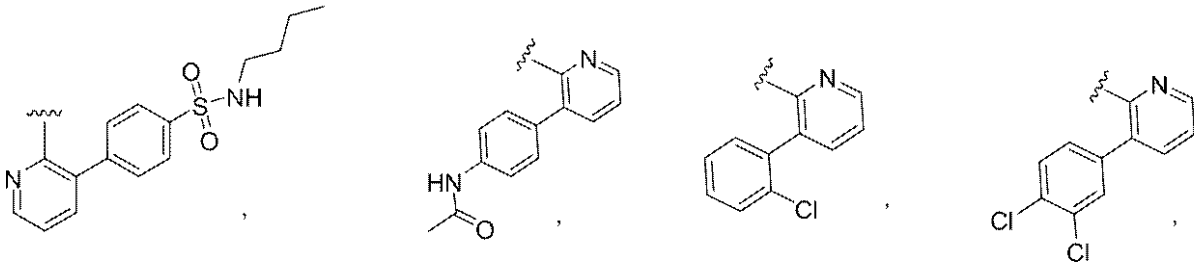
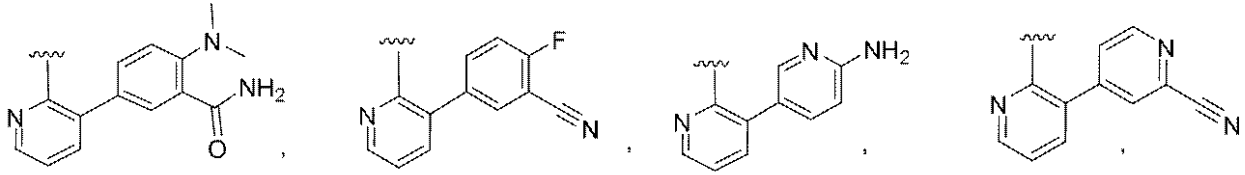
30

40

【化 7 3 2】



【化 7 3 3】



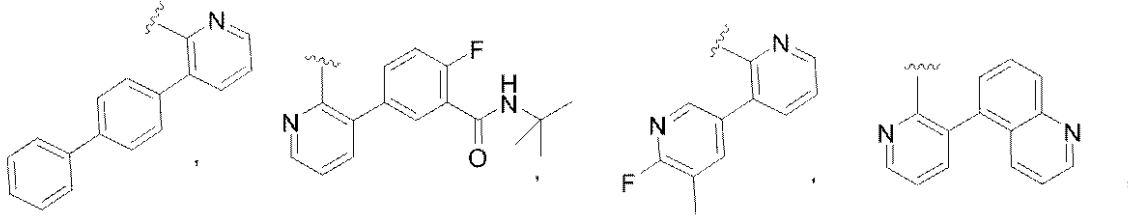
10

20

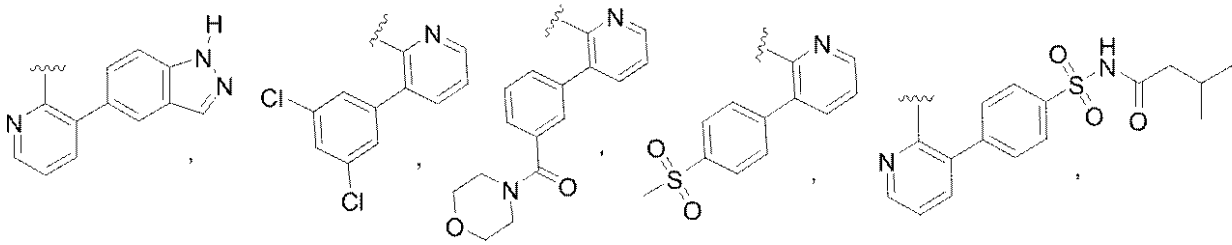
30

40

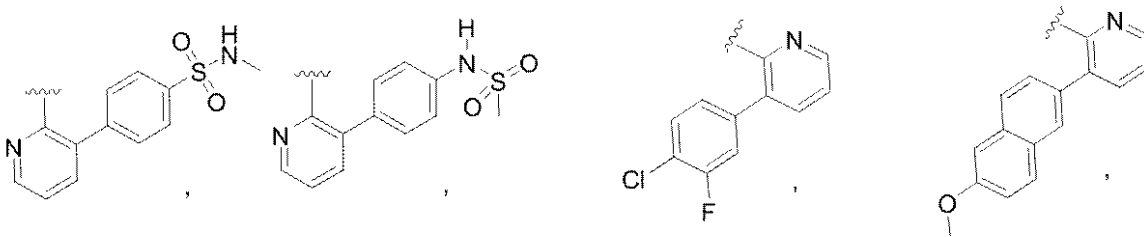
【化 7 3 4】



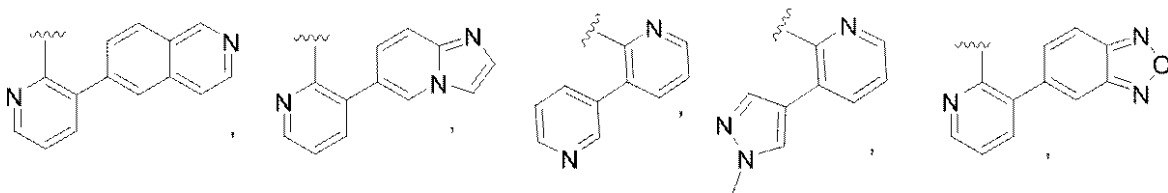
10



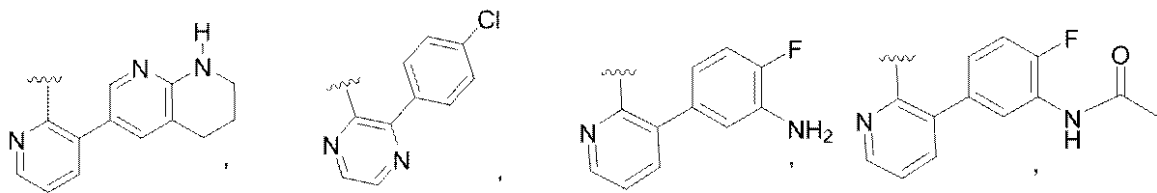
20



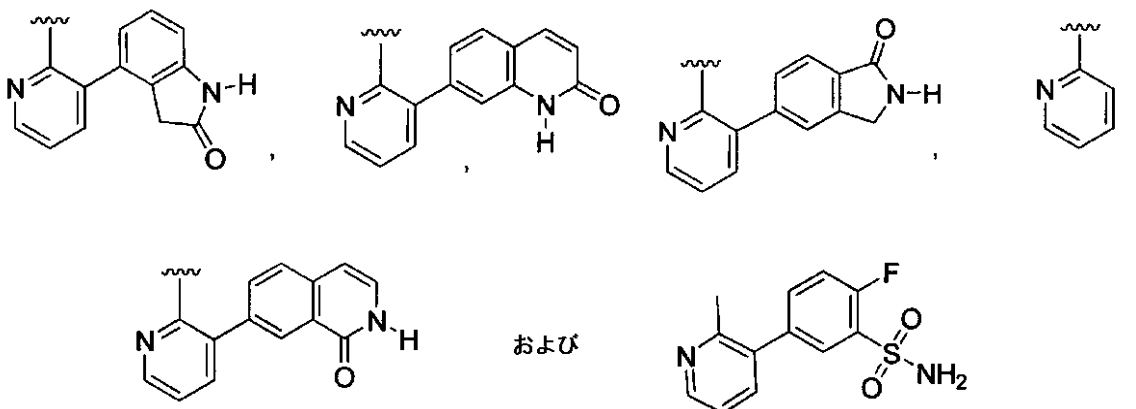
30



40



【化 7 3 5】



10

から選択される、上記項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 2)

R^2 は 6 員アリアルであり、ここで該 6 員アリアルは、1 個または 1 個より多い Z^4 基で必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 3)

各 Z^4 は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、ハロゲン、および OR_n から選択され、ここで Z^4 の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキルは、1 個または 1 個より多いハロゲンで必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項 2 4)

各 Z^4 は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、ハロゲン、メチルおよび -CN から選択される、上記項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

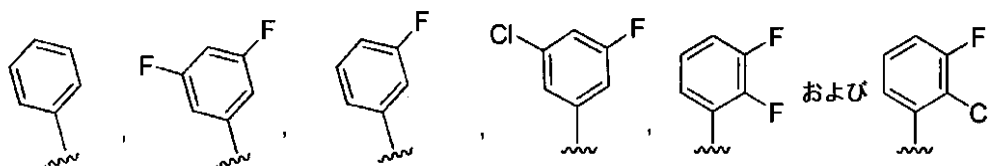
(項 2 5)

各 Z^4 はハロゲンである、上記項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 6)

R^2 は：

【化 7 3 6】



30

から選択される、上記項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 7)

R^1 は、ヘテロアリアルまたは複素環であり、ここで R^1 の任意のヘテロアリアルまたは複素環は、1 個または 1 個より多い Z^3 基で必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項 2 8)

R^1 は、二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環であり、ここで R^1 の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、1 個または 1 個より多い Z^3 基で必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 9)

R^1 は、三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環であり、ここで R^1 の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1 個または 1 個より多い Z^3 基で必要に応じて置換されている、上記項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項30)

R¹は、二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環であり、ここでR¹の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、少なくとも1個の部分不飽和環を含み、そしてR¹の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、1個または1個より多いZ³基で必要に応じて置換されている、上記項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

(項31)

R¹は、三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環であり、ここでR¹の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1個の芳香環、1個の部分不飽和環、および1個の完全飽和環を含み、そしてR¹の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1個または1個より多いZ³基で必要に応じて置換されている、上記項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項32)

R¹は、二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環であり、ここでR¹の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、5個または5個より多いハロゲン原子を含み、そしてR¹の任意の二環式ヘテロアリアル、三環式ヘテロアリアル、二環式複素環または三環式複素環は、1個または1個より多いZ³基で必要に応じてさらに置換されている、上記項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項33)

R¹は、三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環であり、ここでR¹の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、有橋二環式炭素環または有橋二環式複素環を含み、そしてR¹の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1個または1個より多いZ³基で必要に応じて置換されている、上記項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

(項34)

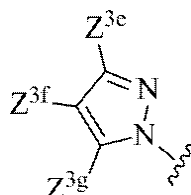
R¹は、三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環であり、ここでR¹の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、スピロ結合した二環式炭素環またはスピロ結合した二環式複素環を含み、そしてR¹の任意の三環式ヘテロアリアルまたは三環式複素環は、1個または1個より多いZ³基で必要に応じて置換されている、上記項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項35)

R¹は：

【化737】



40

であり、ここでZ^{3e}、Z^{3f}、およびZ^{3g}は各々独立して、HおよびZ³から選択されるか；あるいはZ^{3e}はHまたはZ³であり、そしてZ^{3f}およびZ^{3g}は、これらが結合している炭素と一緒にあって、5員、6員、もしくは7員の複素環、または5員、6員、もしくは7員の炭素環を形成し、該5員、6員、もしくは7員の複素環、または5員、6員、もしくは7員の炭素環は、1個または1個より多いZ³基で必要に応じて置換されている、上記項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

(項36)

各Z³は独立して、(C₁～C₈)アルキル、(C₂～C₈)アルケニル、(C₂～C

50

8) アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、アリール、ハロゲン、-CN、-OR_{n4}、-S(O)₂R_{p4}、-NR_{n4}CO₂R_{p4}、-NR_{n4}S(O)₂R_{p4}、-C(O)R_{n4}、-C(O)OR_{n4}、-C(O)NR_{q4}R_{r4} および -B(OR_{q4})(OR_{r4}) から選択され、ここでZ³の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環およびアリールは、1個または1個より多いZ^{3a}基またはZ^{3b}基で必要に応じて置換されており、そしてZ³の任意の(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニルおよび(C₂ ~ C₈)アルキニルは、1個または1個より多いZ^{3a}基で必要に応じて置換されている、上記項1 ~ 35のいずれか1項に記載の化合物。

(項37)

各Z³は独立して、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニル、(C₂ ~ C₈)アルキニル、(C₃ ~ C₇)炭素環、アリール、ハロゲン、-CN、-OR_{n4}、-S(O)₂R_{p4}、-NR_{n4}S(O)₂R_{p4}、-S(O)₂NR_{q4}R_{r4}、-NR_{q4}R_{r4}、-C(O)R_{n4}、-C(O)NR_{q4}R_{r4} および -NR_{n4}CO₂R_{q4} から選択され、ここでZ³の任意の(C₃ ~ C₇)炭素環およびアリールは、1個または1個より多いZ^{3a}基またはZ^{3b}基で必要に応じて置換されており、そしてZ³の任意の(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₂ ~ C₈)アルケニルおよび(C₂ ~ C₈)アルキニルは、1個または1個より多いZ^{3a}基で必要に応じて置換されている、上記項1 ~ 35のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項38)

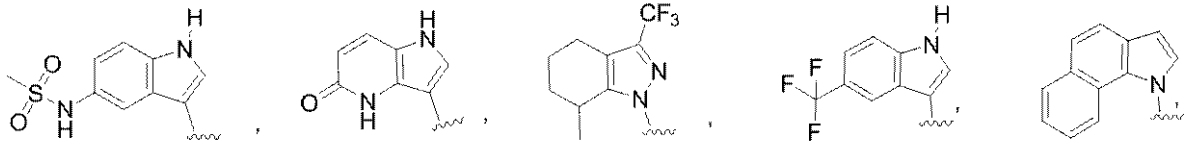
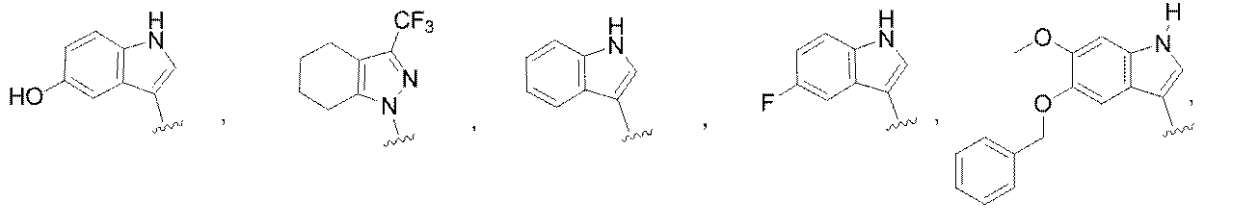
各Z³は独立して、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ベンジルオキシ、フルオロ、-NH₂SO₂CH₃、2-ヒドロキシプロパ-2-イル、ジフルオロメチルおよびアミノから選択される、上記項1 ~ 35のいずれか1項に記載の化合物。

20

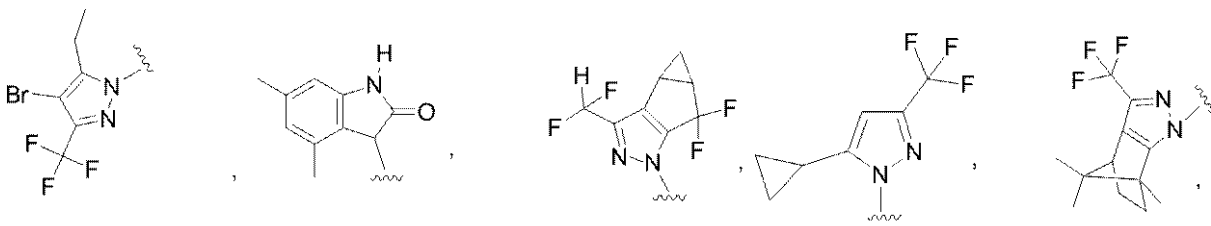
(項39)

R¹は：

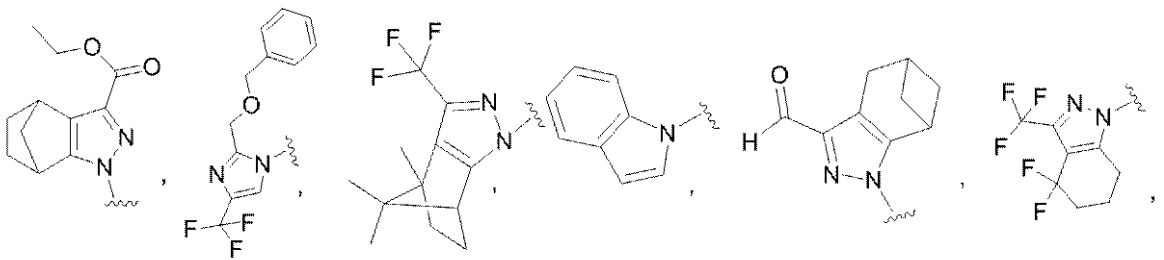
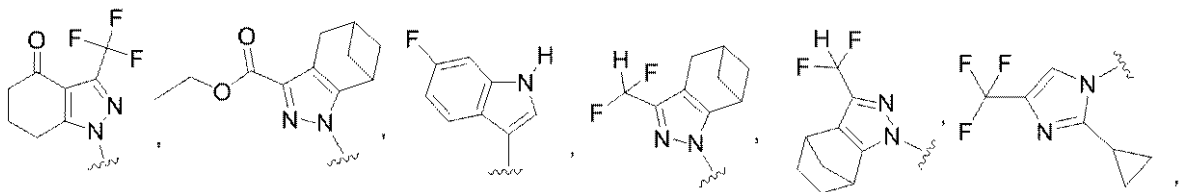
【化 7 3 8】



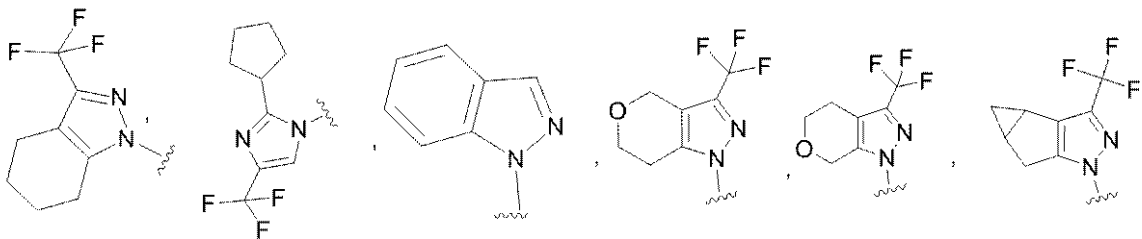
10



20

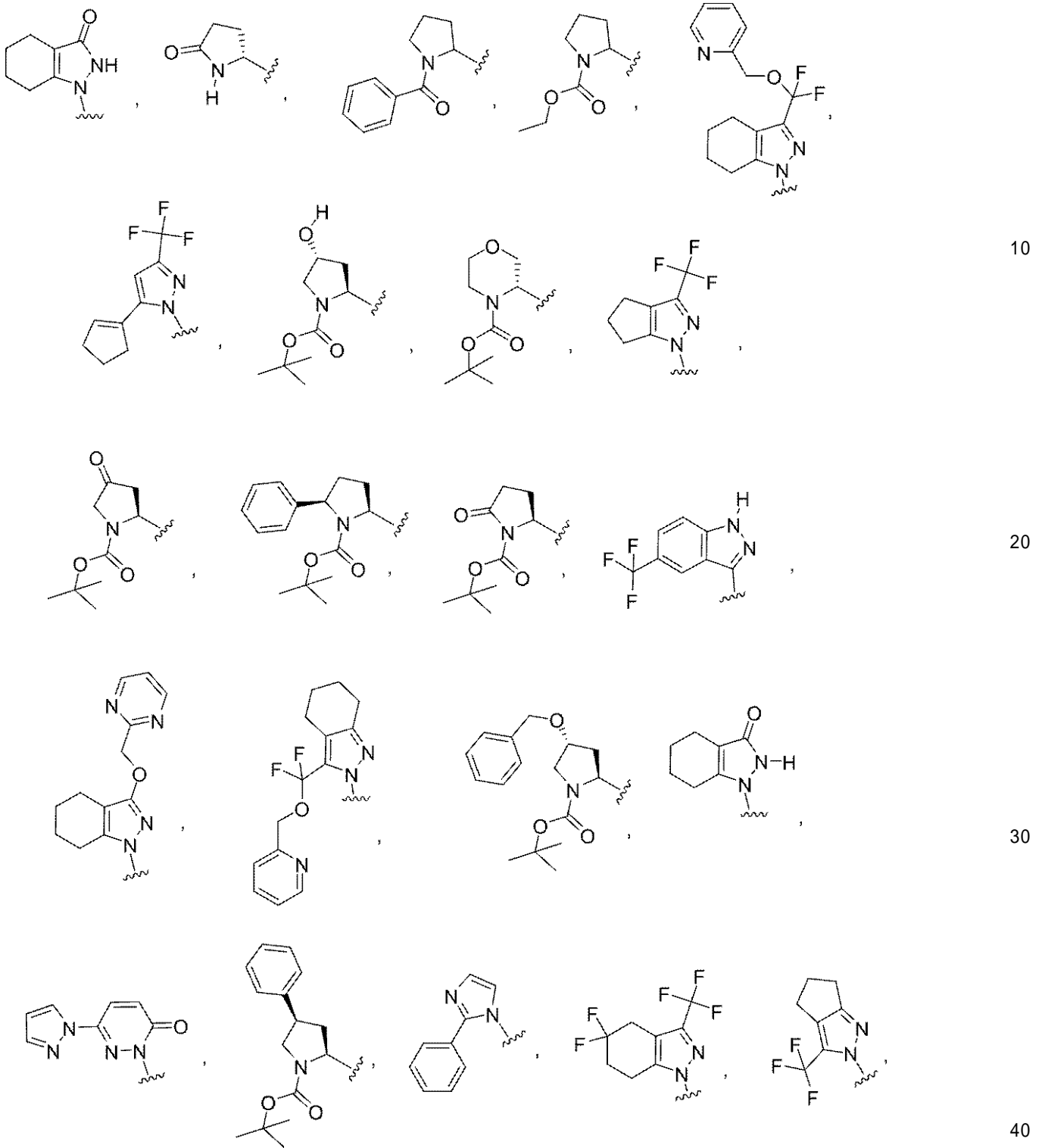


30

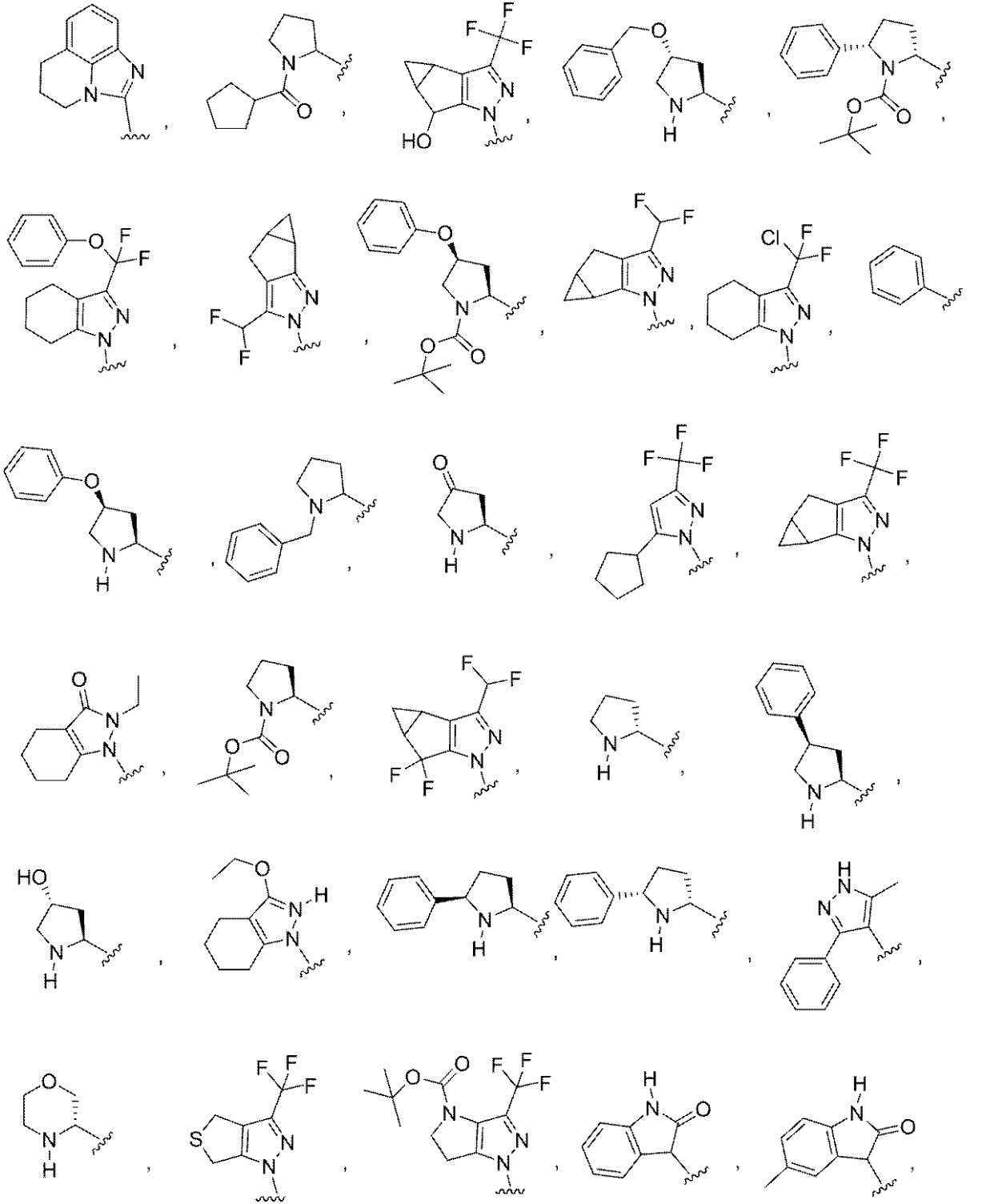


40

【化 7 3 9】



【化 7 4 0】



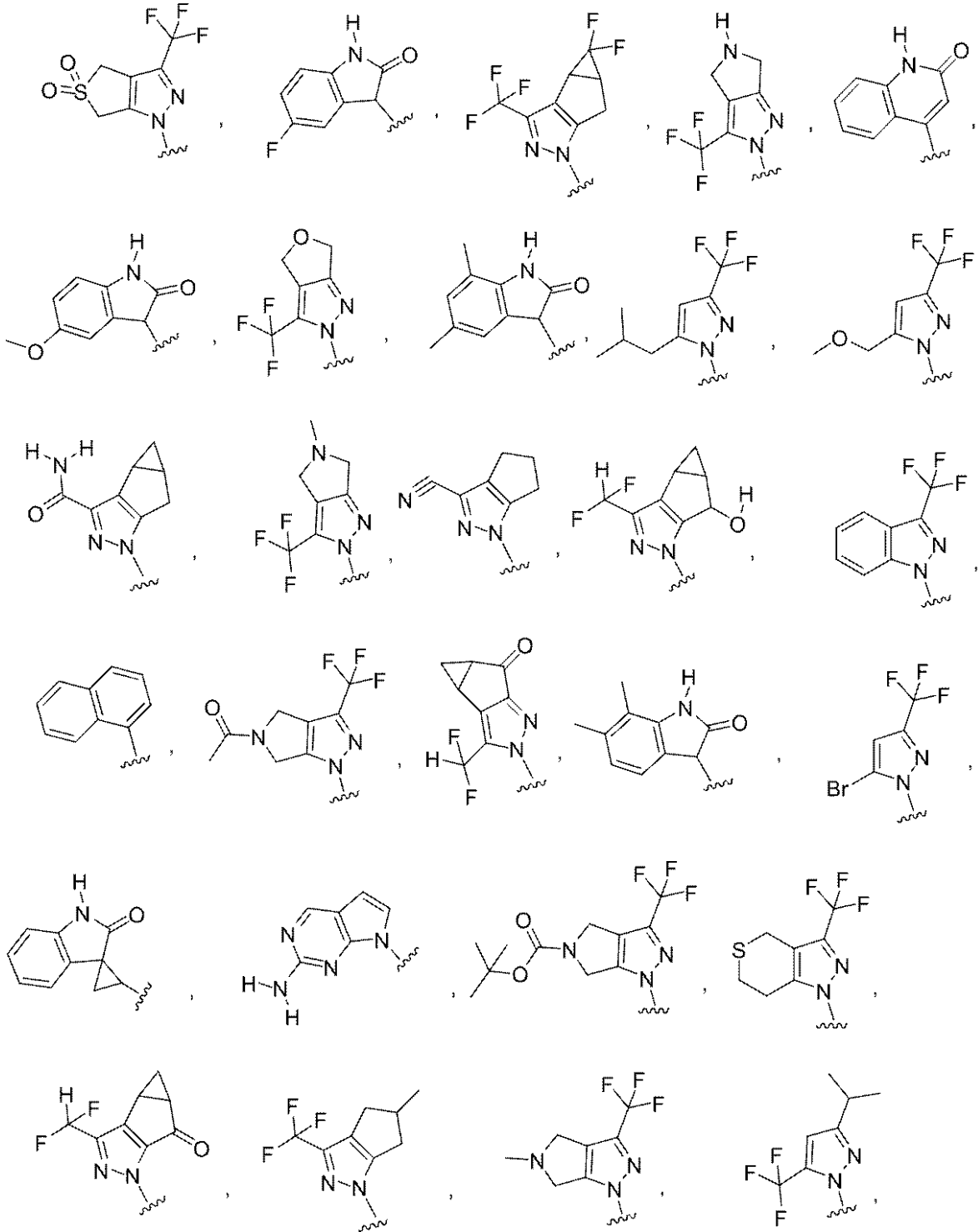
10

20

30

40

【化741】



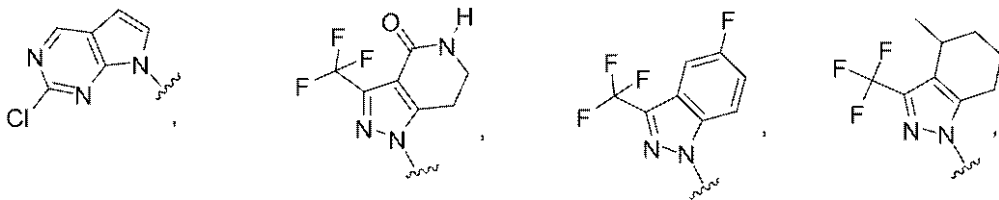
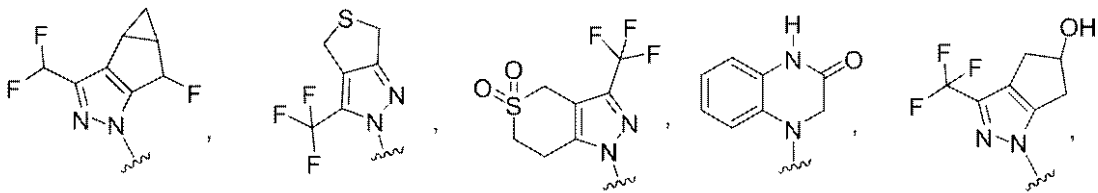
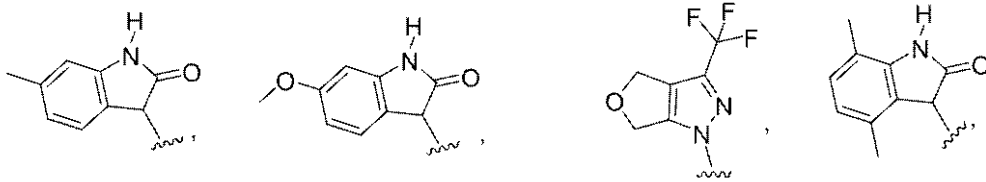
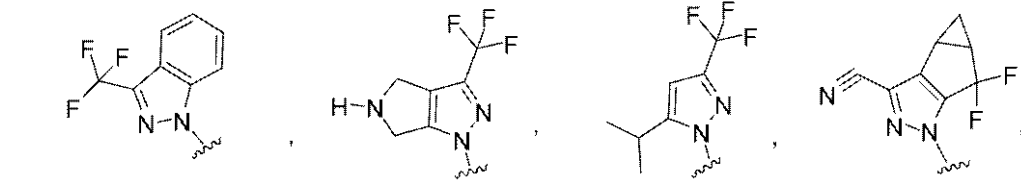
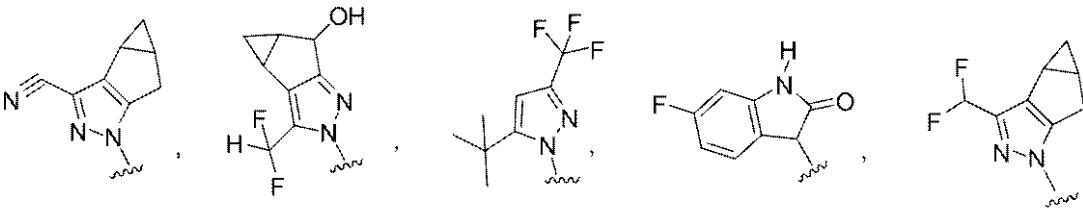
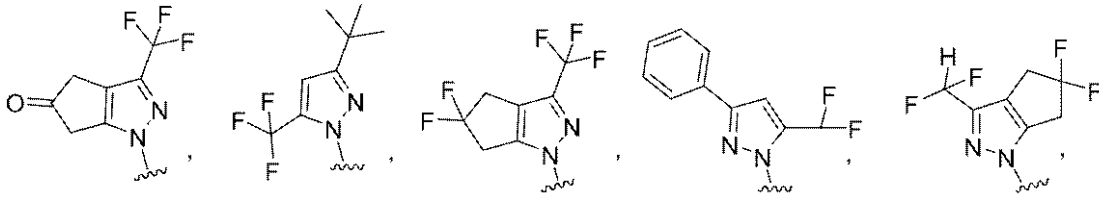
10

20

30

40

【化 7 4 2】



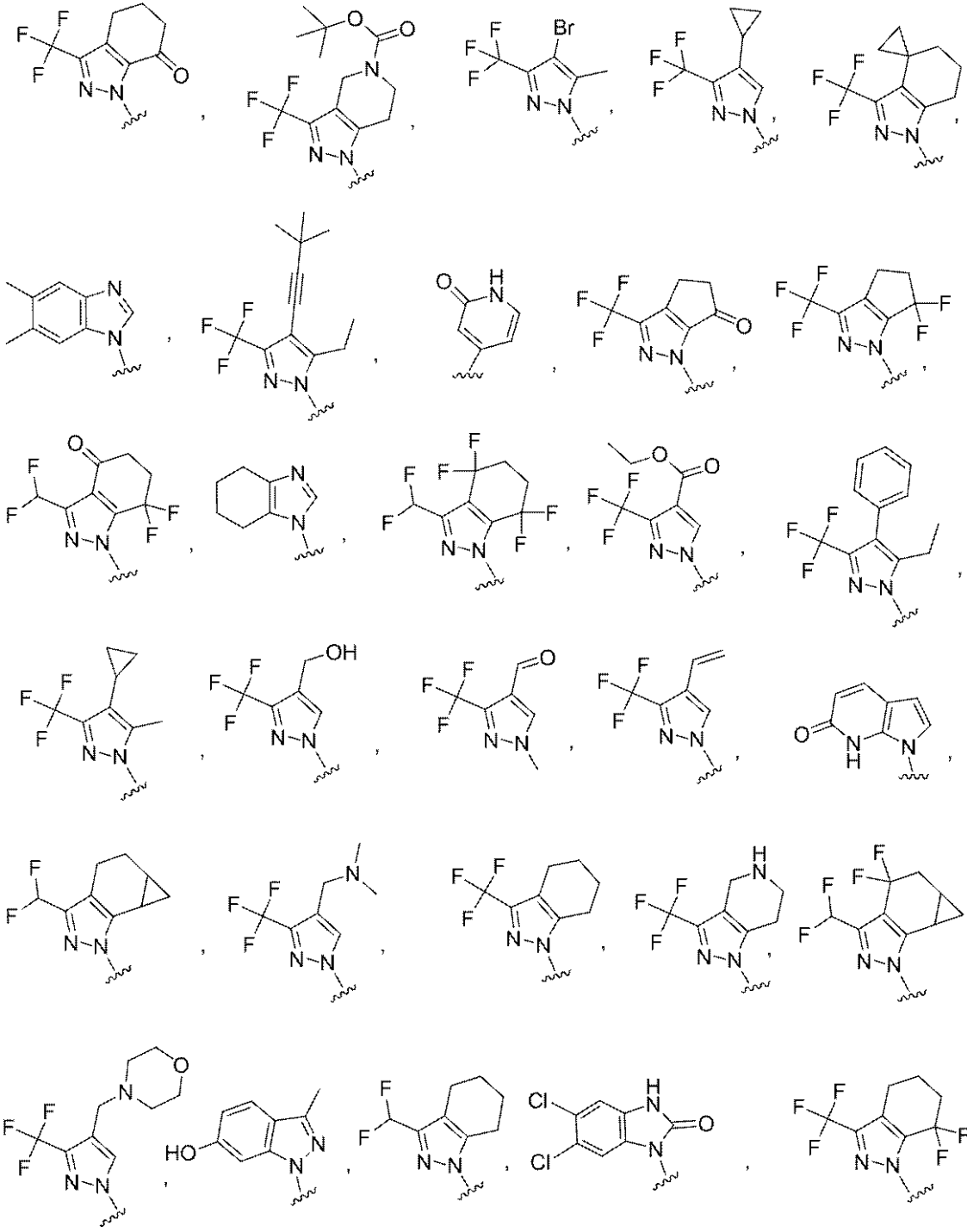
10

20

30

40

【化 7 4 3】



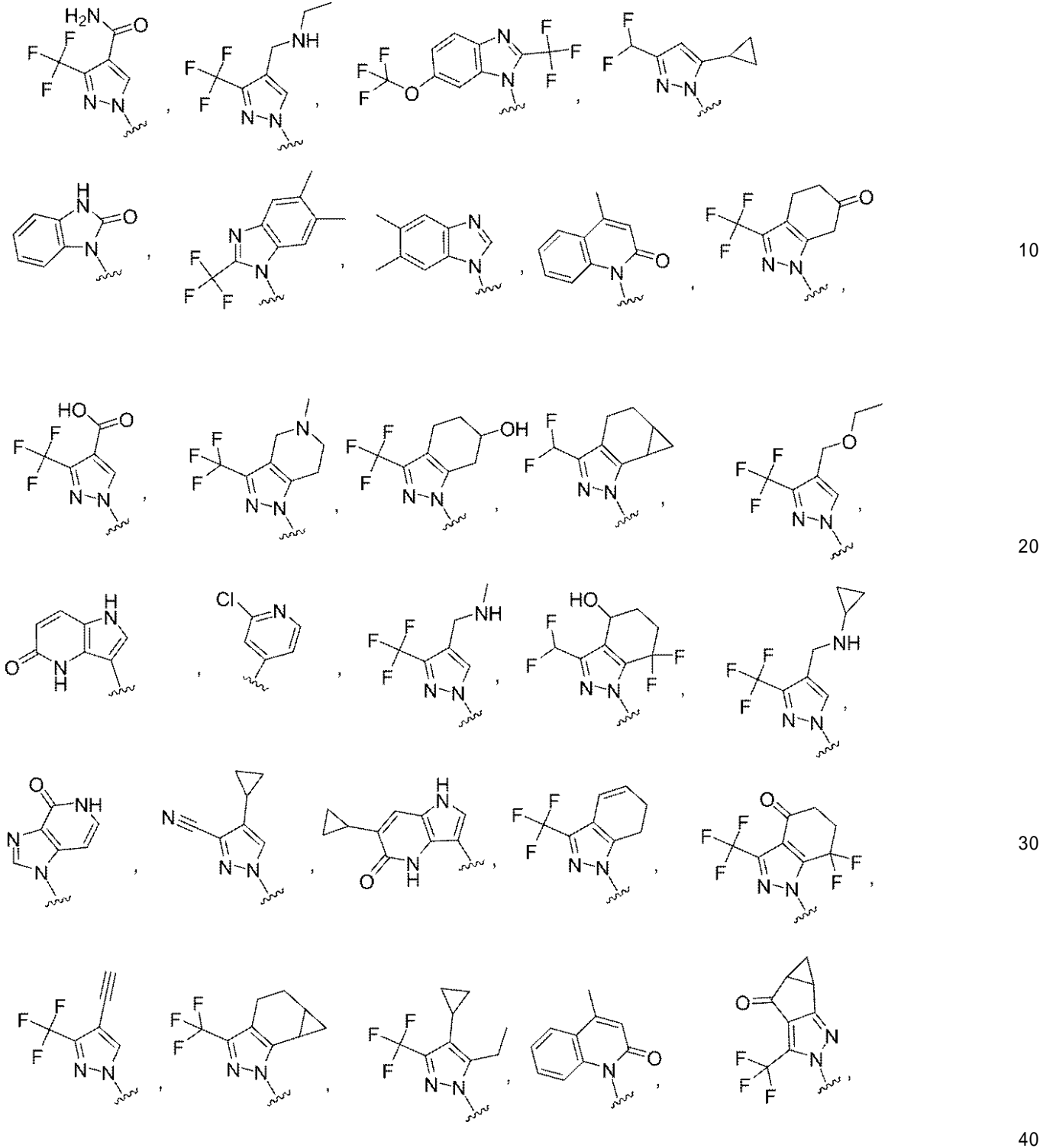
10

20

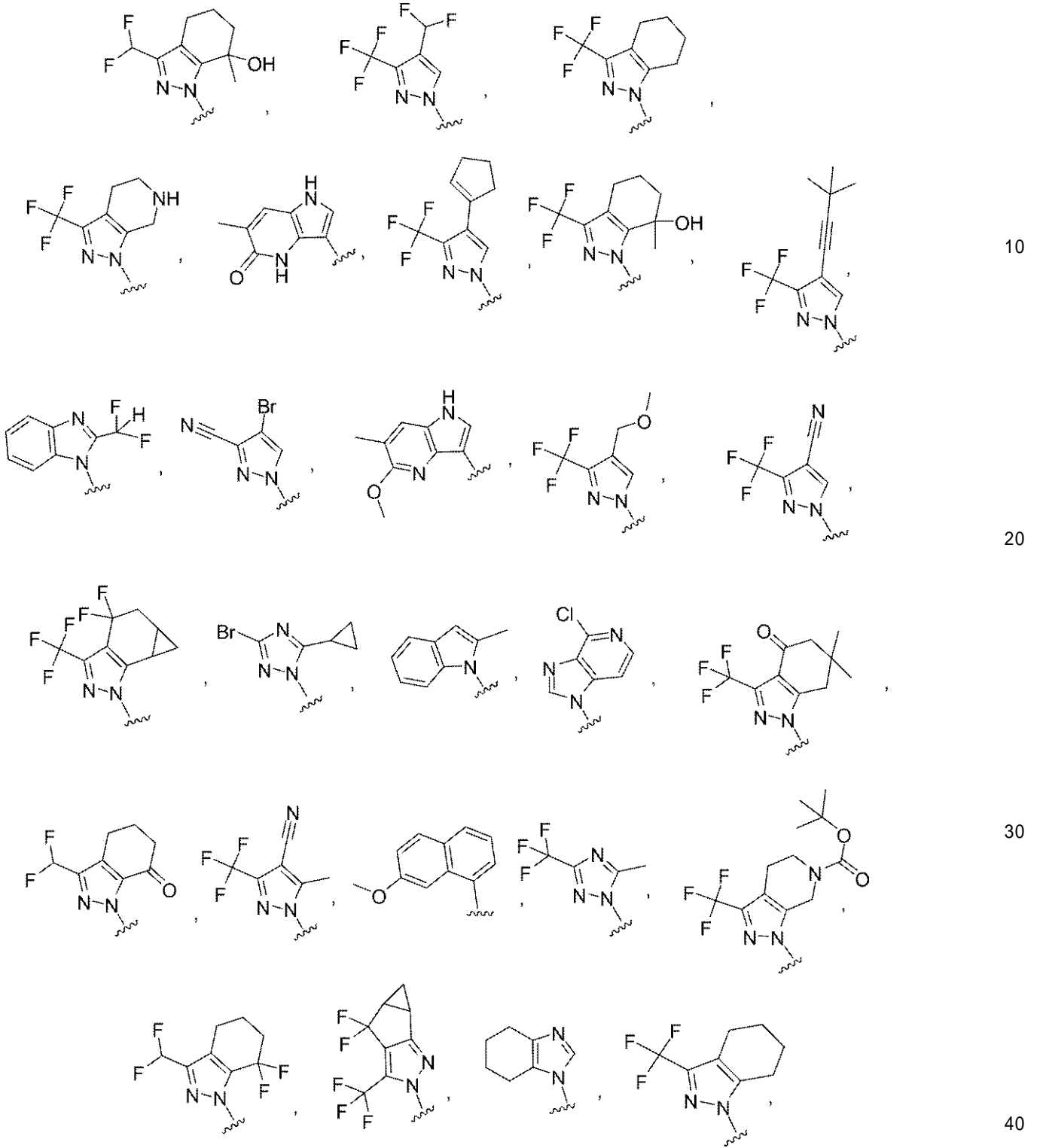
30

40

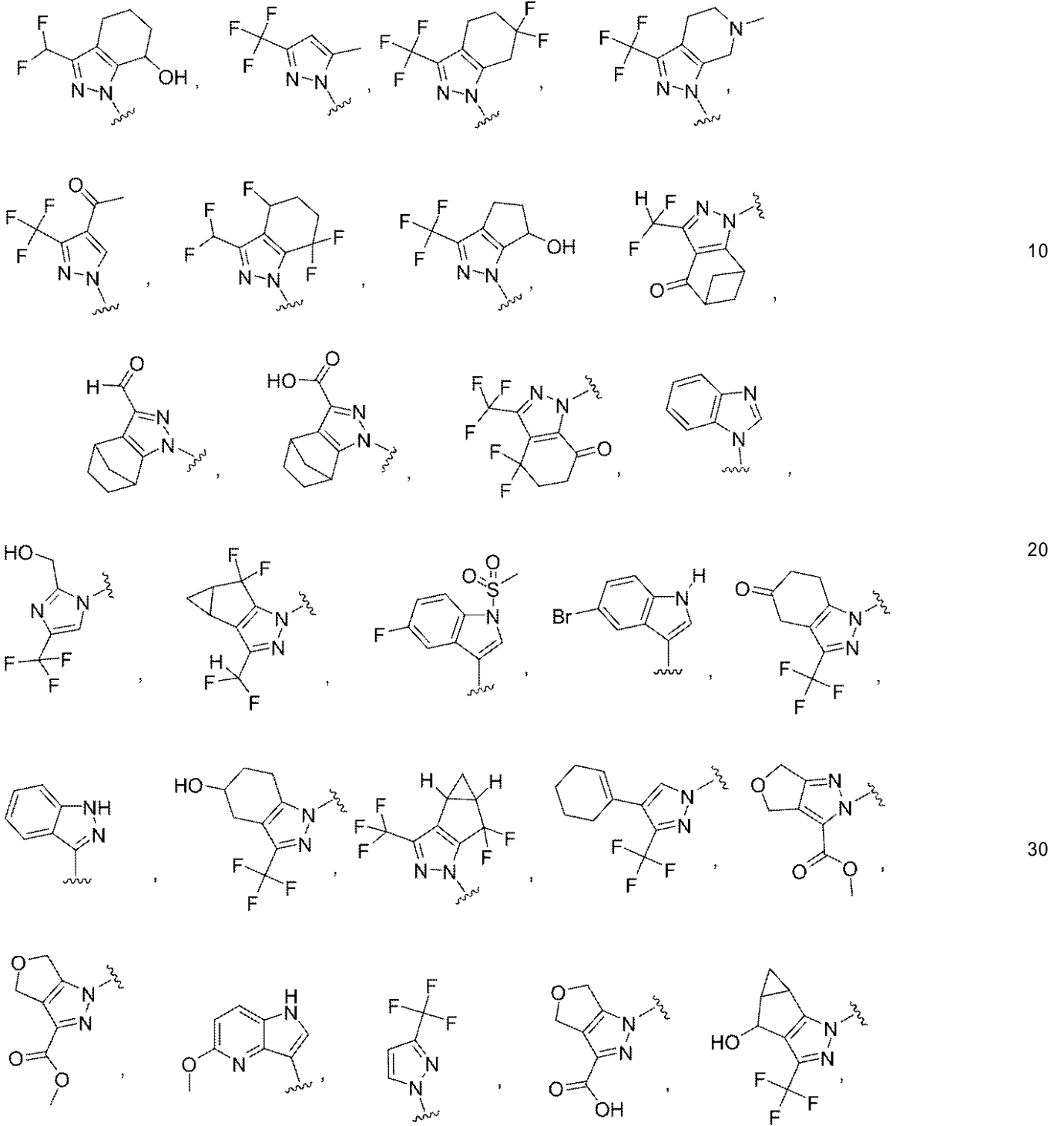
【化 7 4 4】



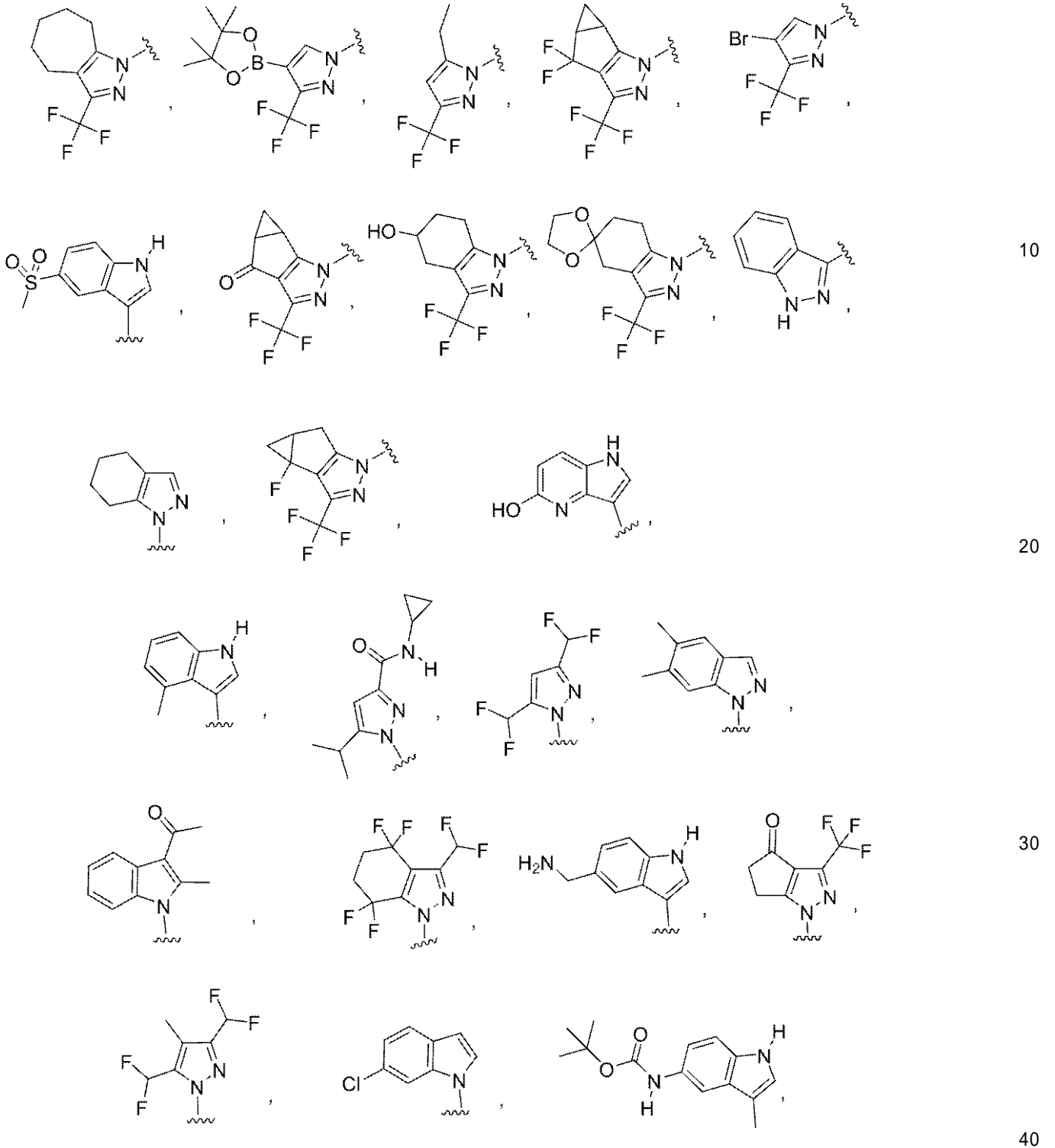
【化 7 4 5】



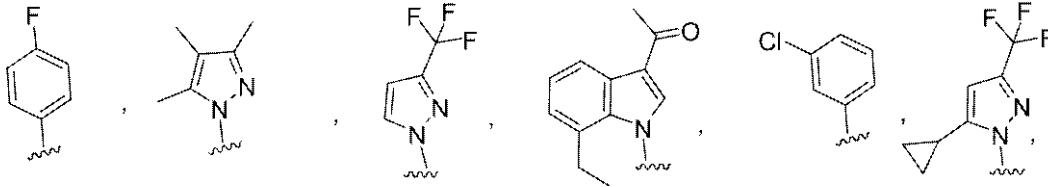
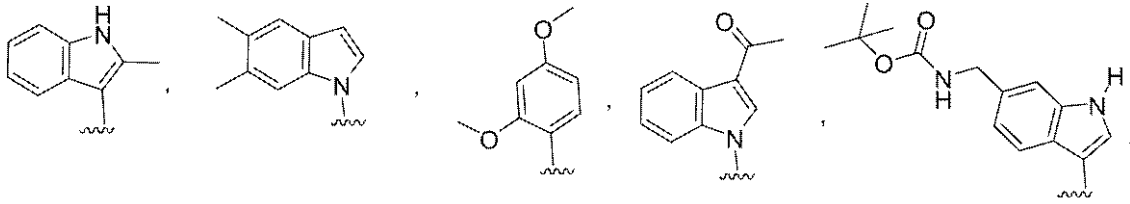
【化 7 4 6】



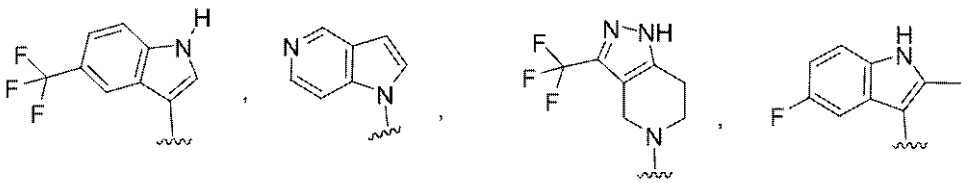
【化 7 4 7】



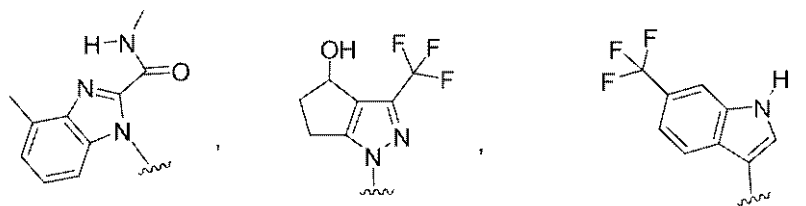
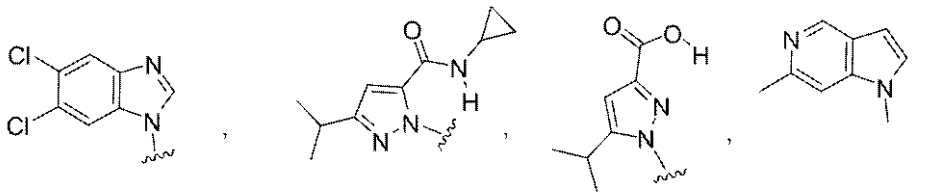
【化 7 4 8】



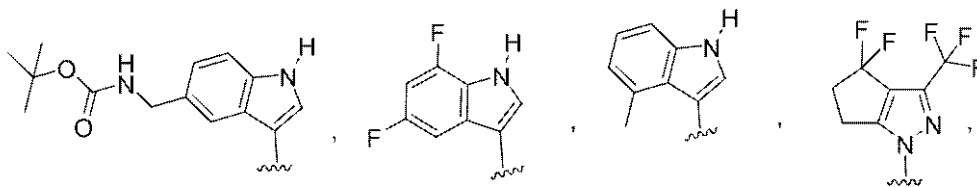
10



20

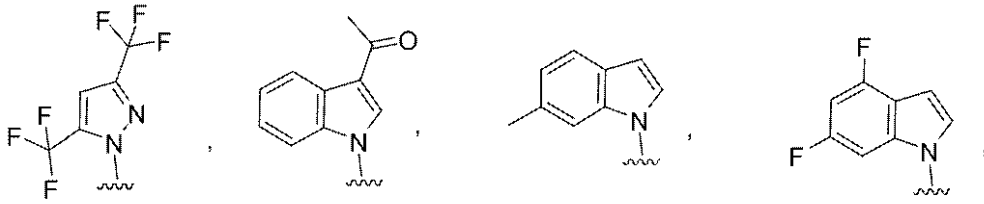
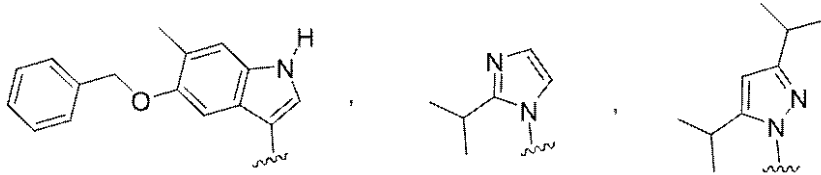


30

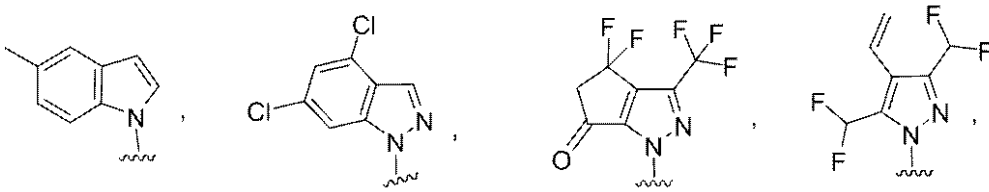


40

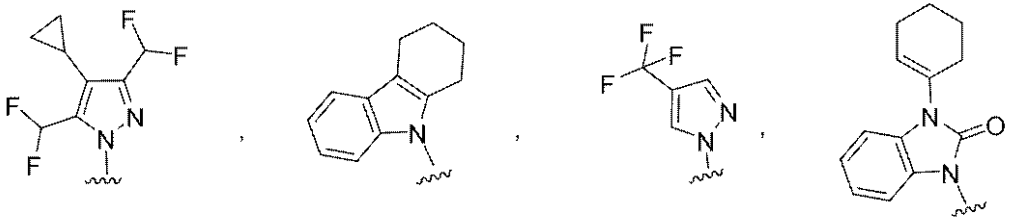
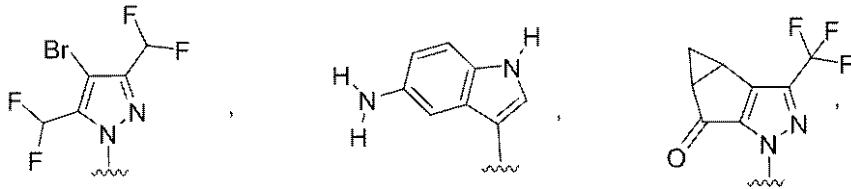
【化 7 4 9】



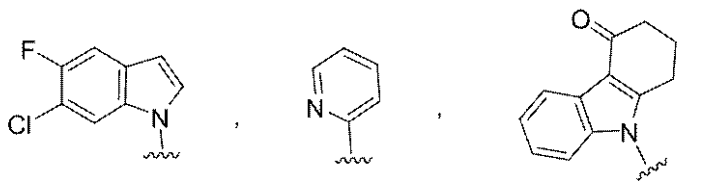
10



20

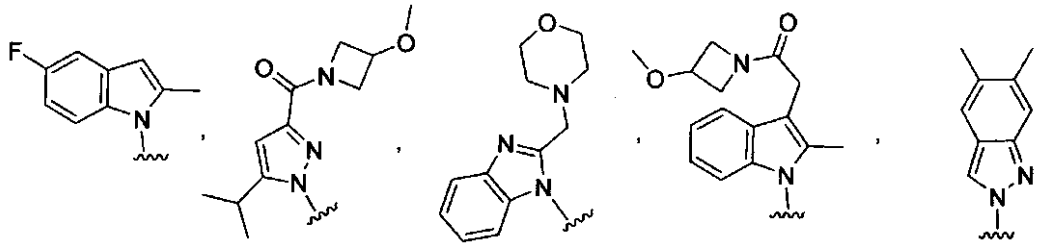


30

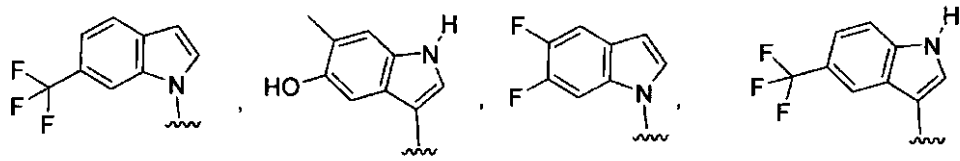
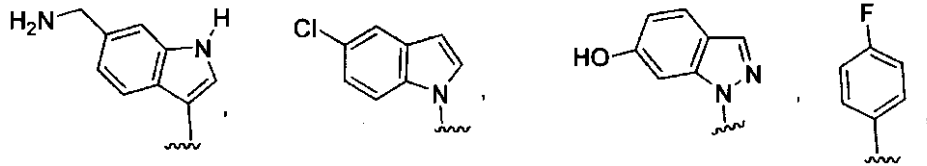


40

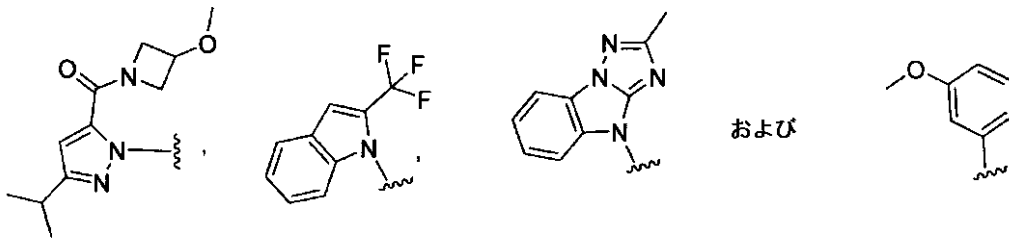
【化 7 5 0】



10



20

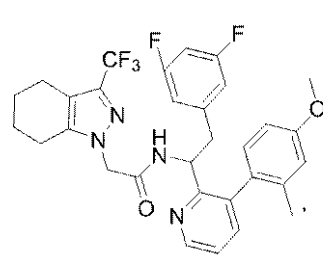
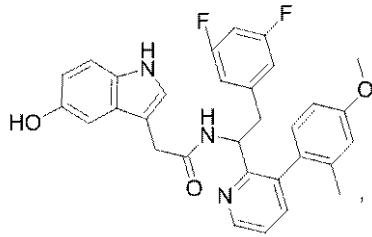
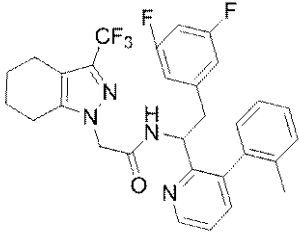
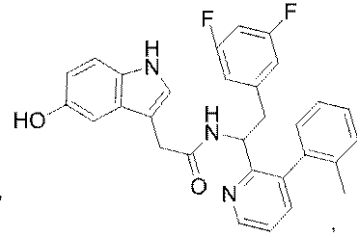
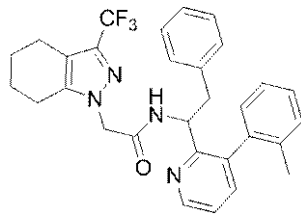
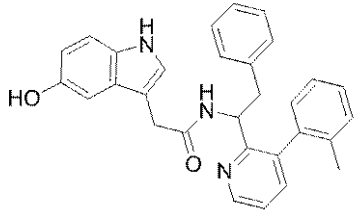


および

30

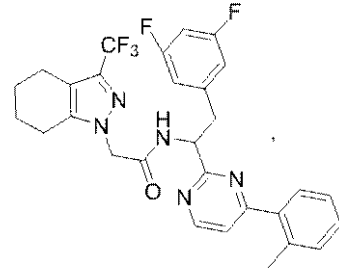
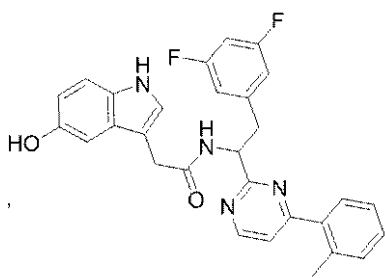
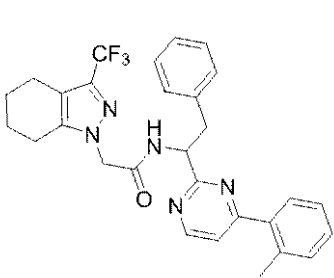
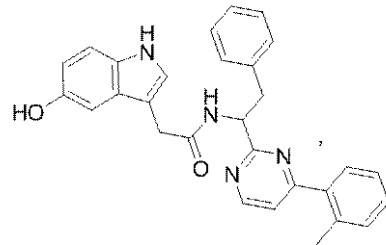
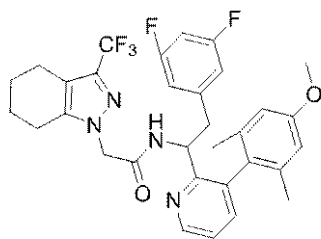
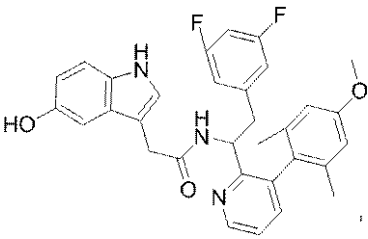
から選択される、上記項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。
(項 4 0)

【化 7 5 1】

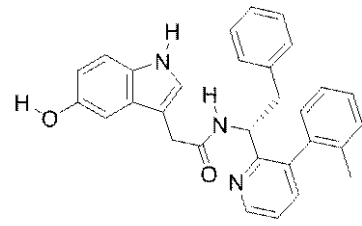
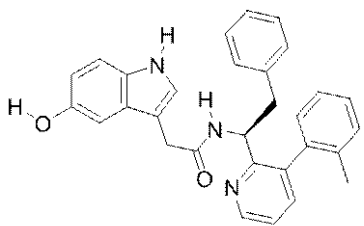
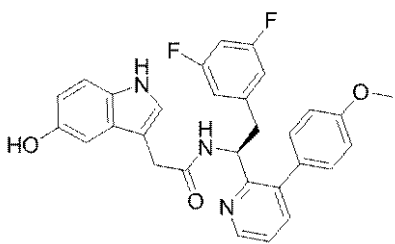


10

20

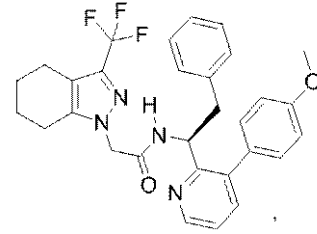
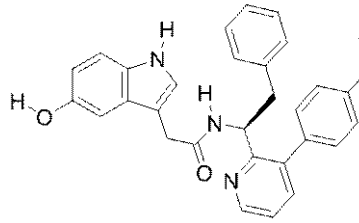
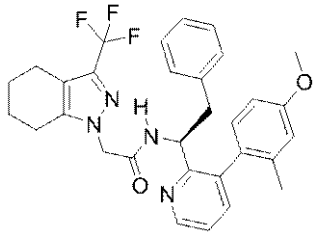
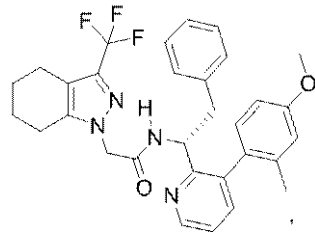
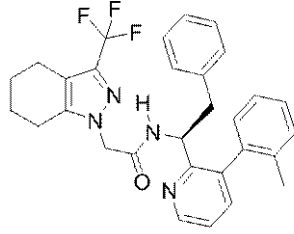
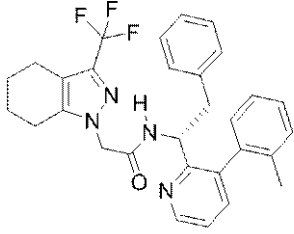


30

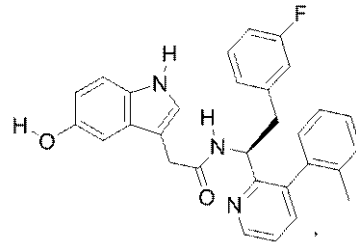
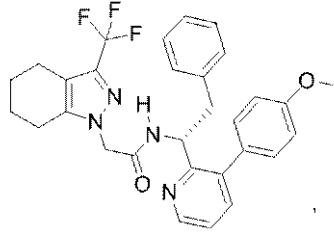
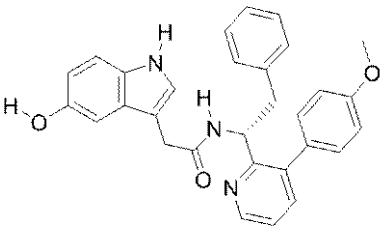


40

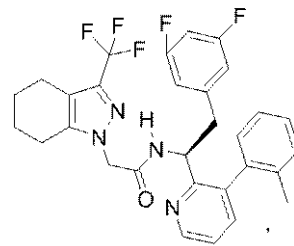
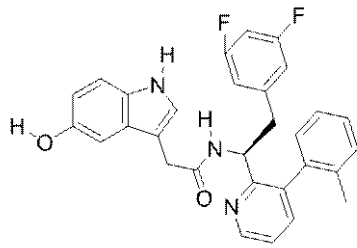
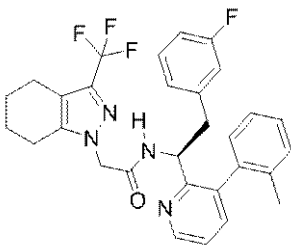
【化 7 5 2】



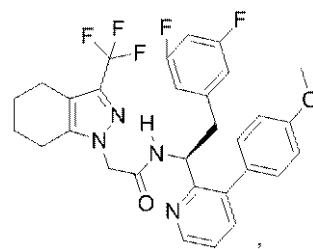
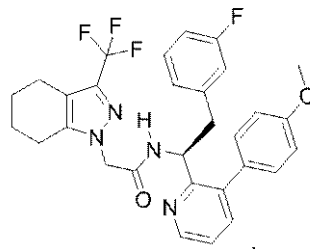
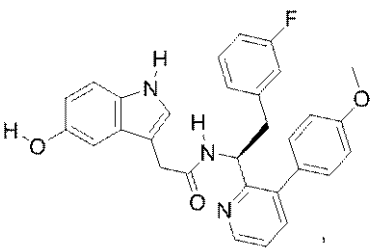
10



20

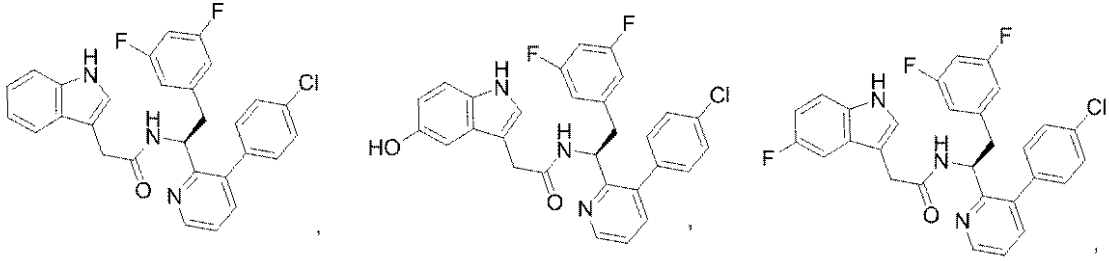


30

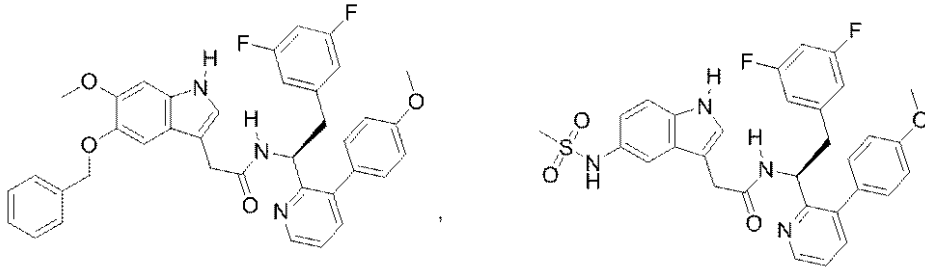


40

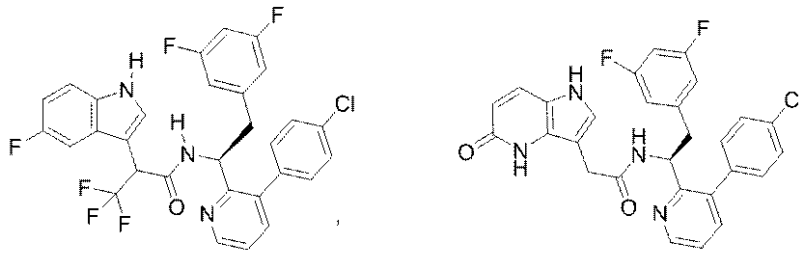
【化 7 5 3】



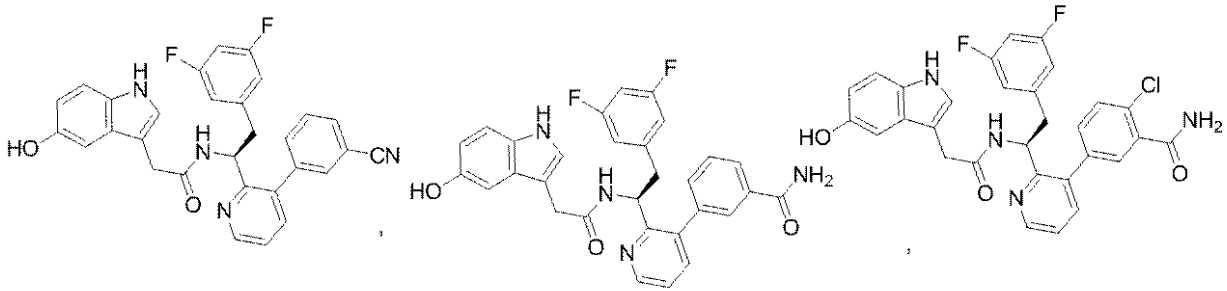
10



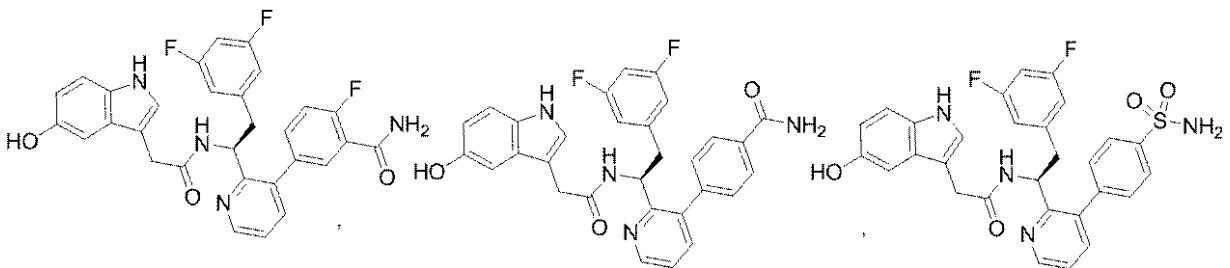
20



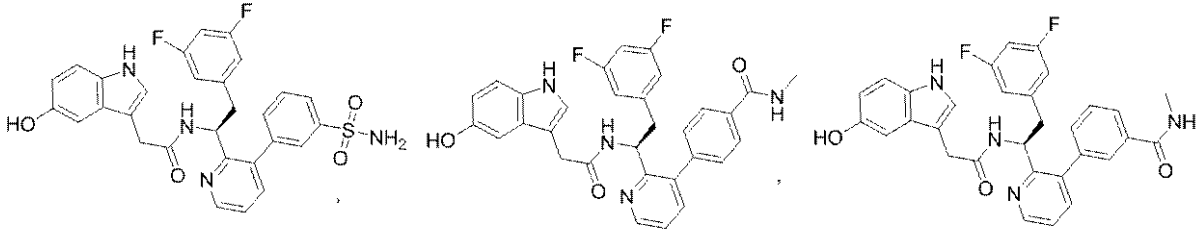
30



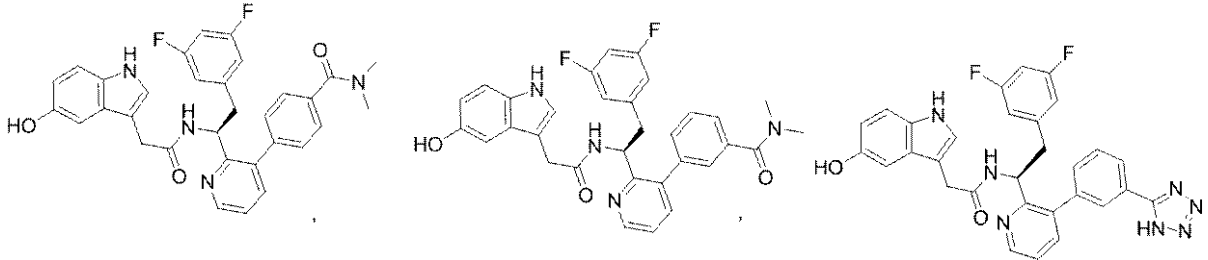
40



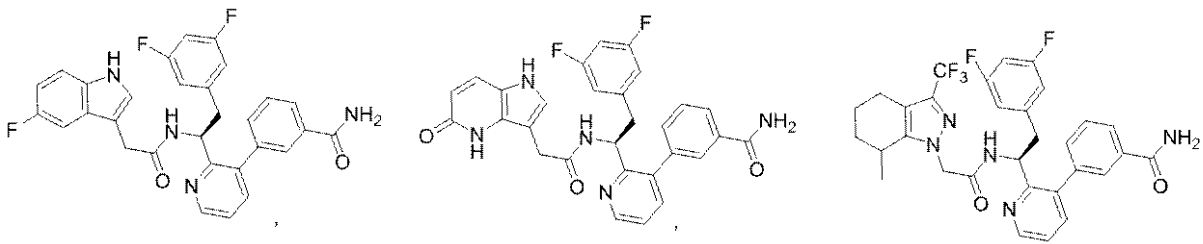
【化 7 5 4】



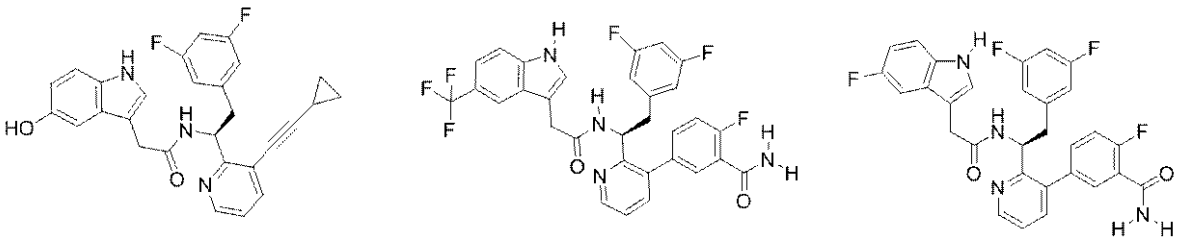
10



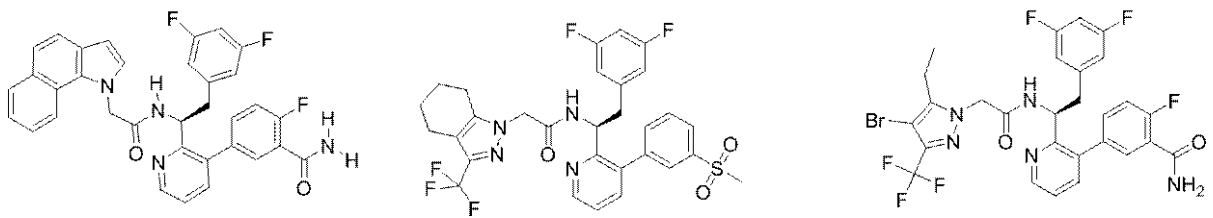
20



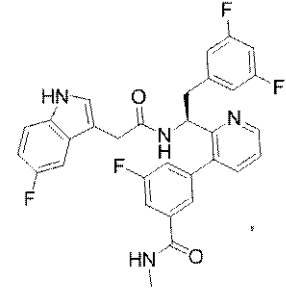
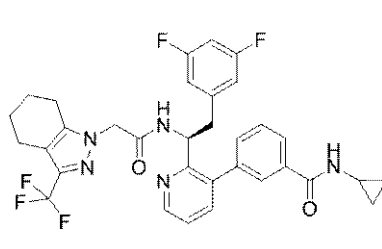
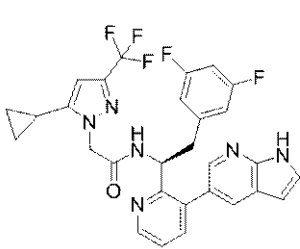
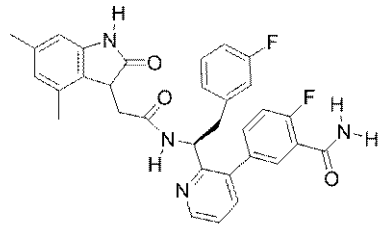
30



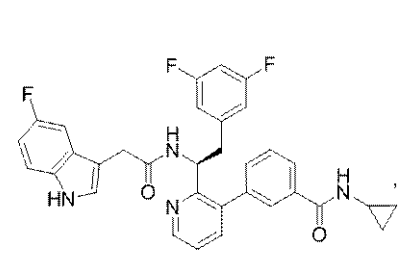
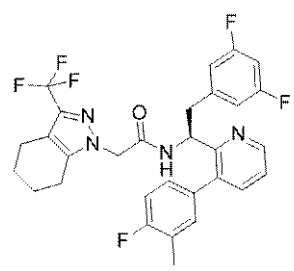
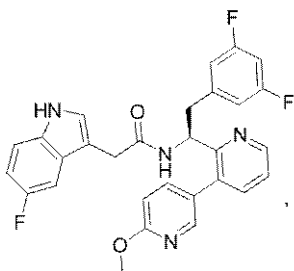
40



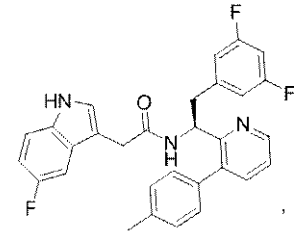
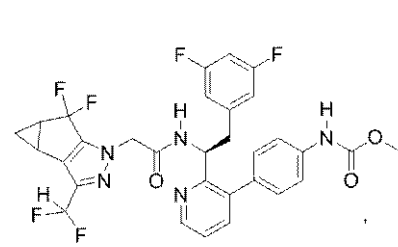
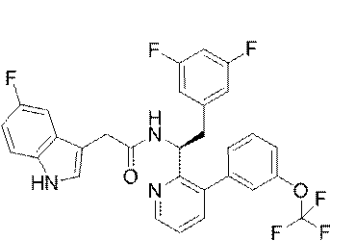
【化 7 5 5】



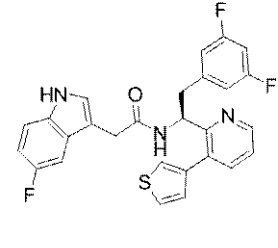
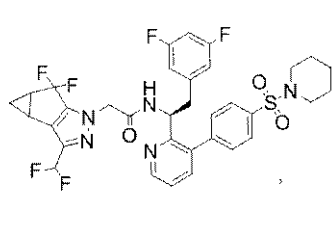
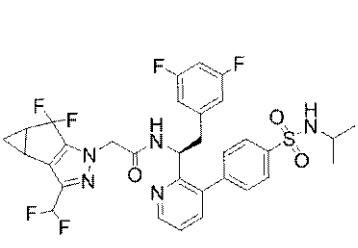
10



20

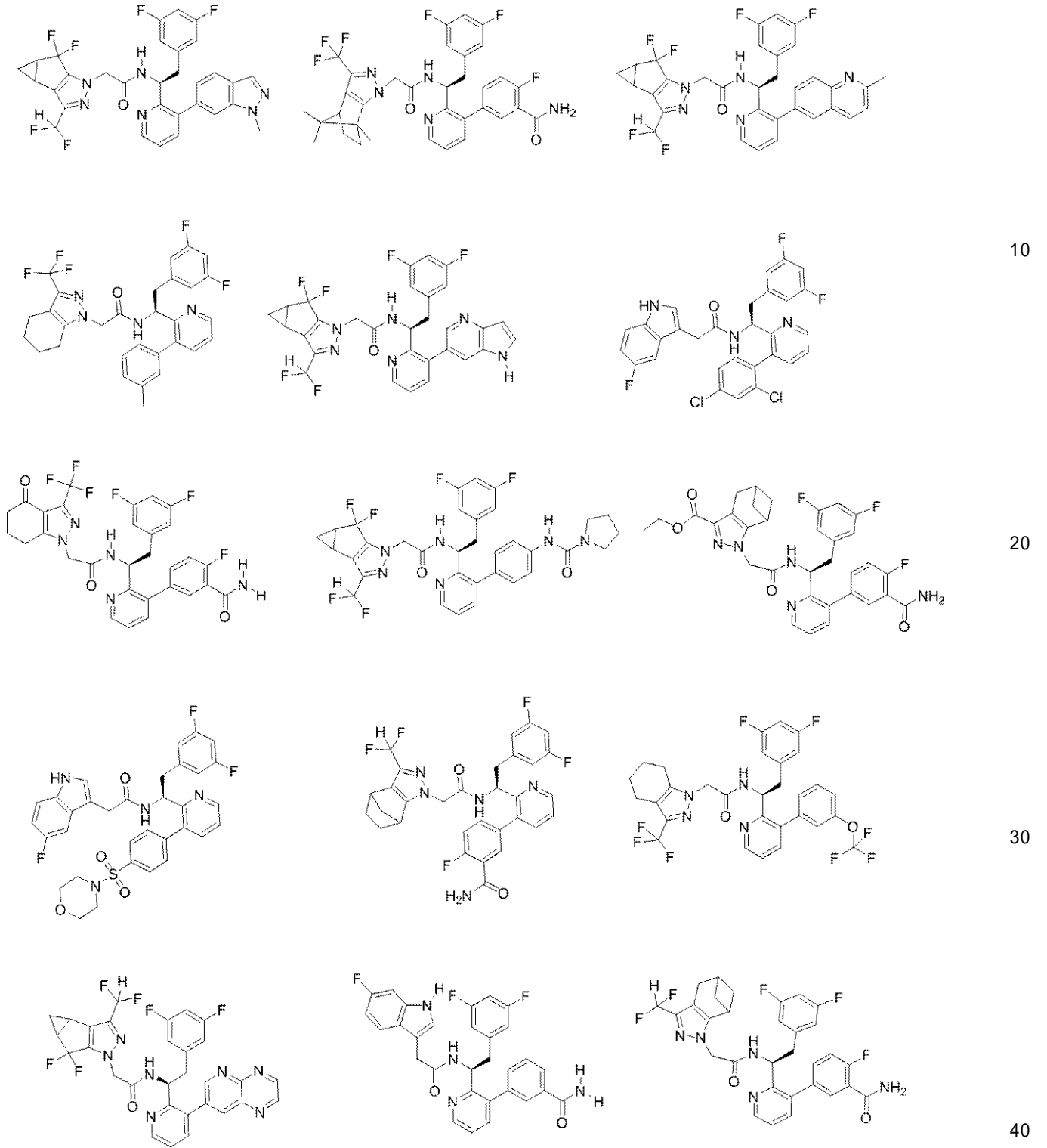


30

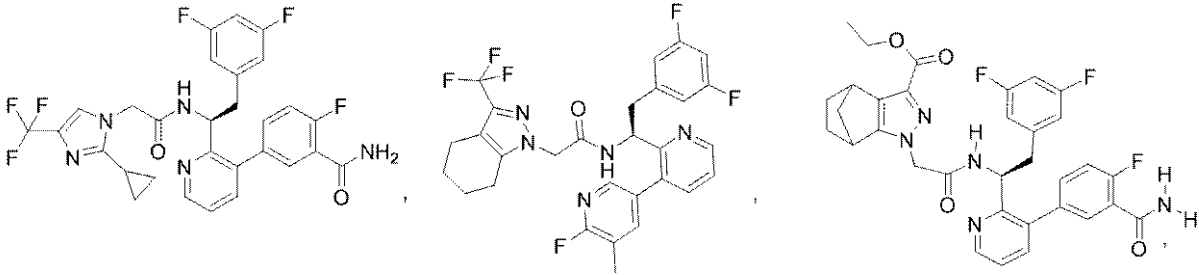


40

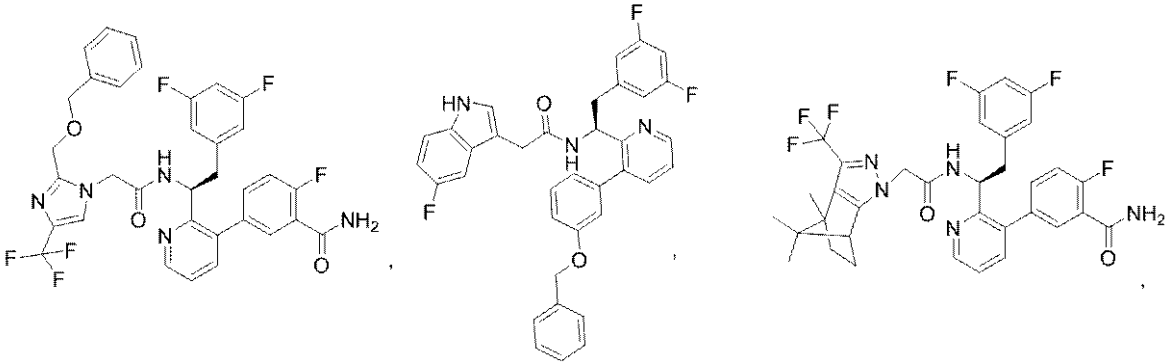
【化 7 5 6】



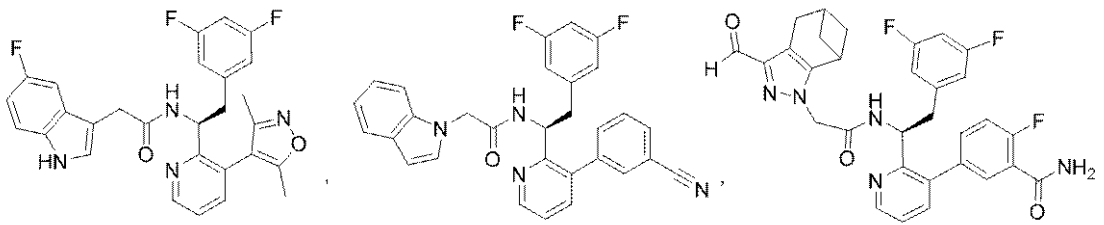
【化 7 5 7】



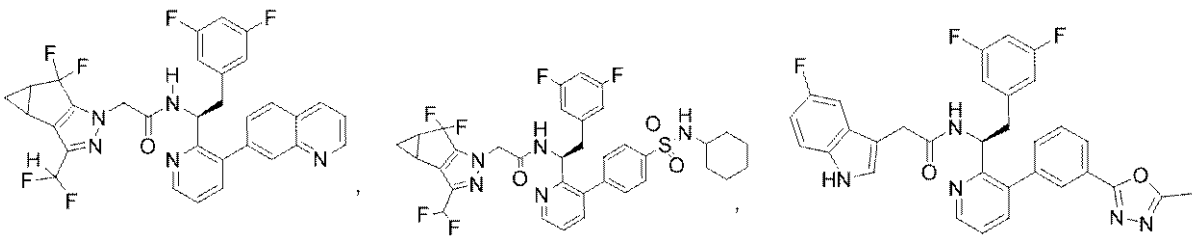
10



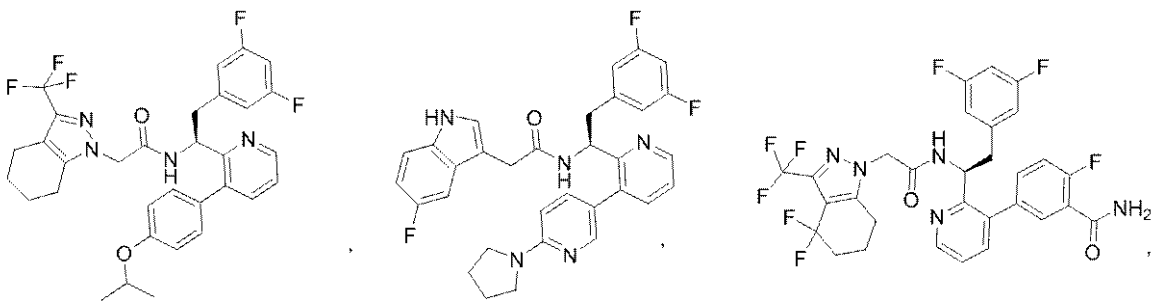
20



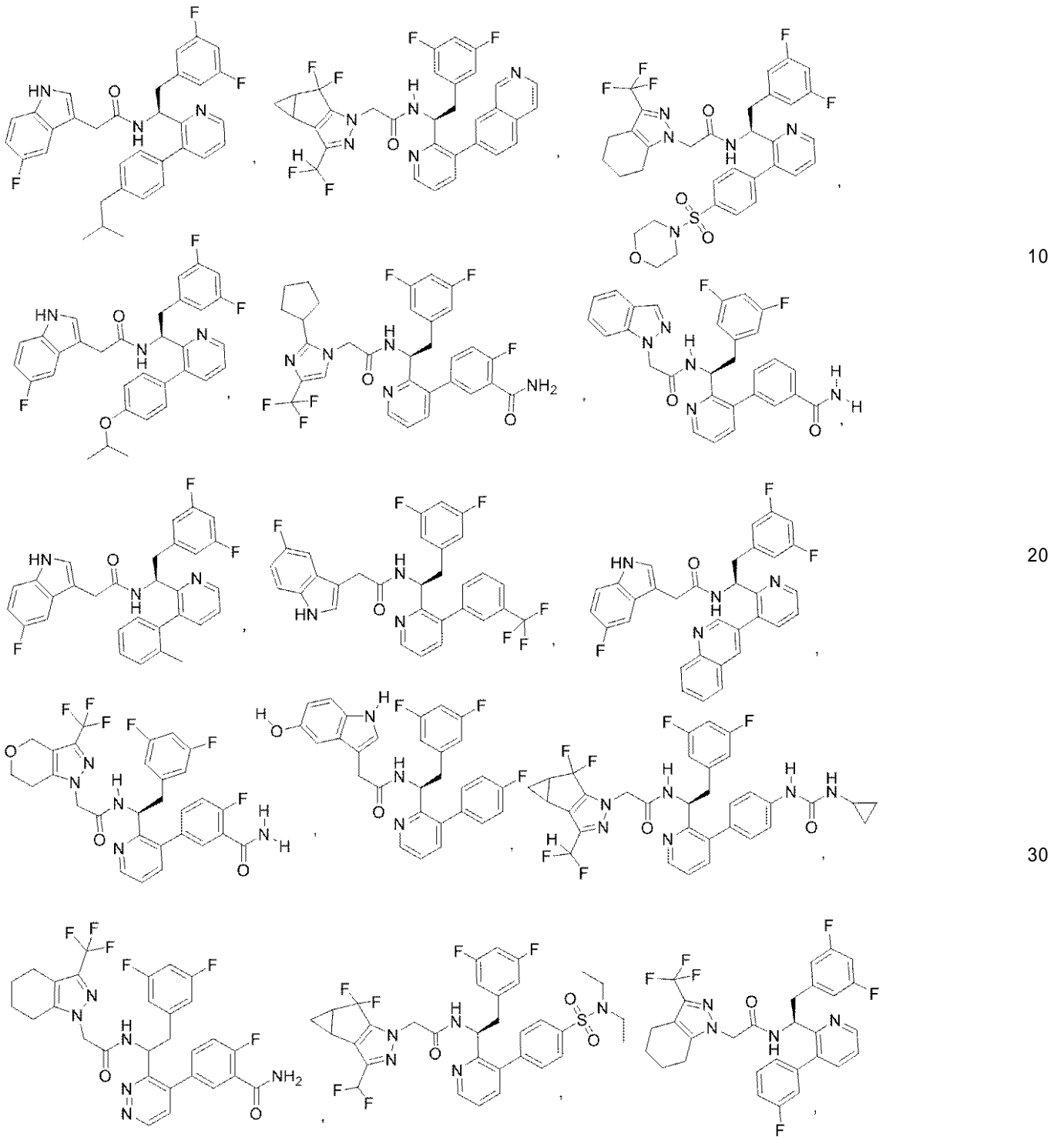
30



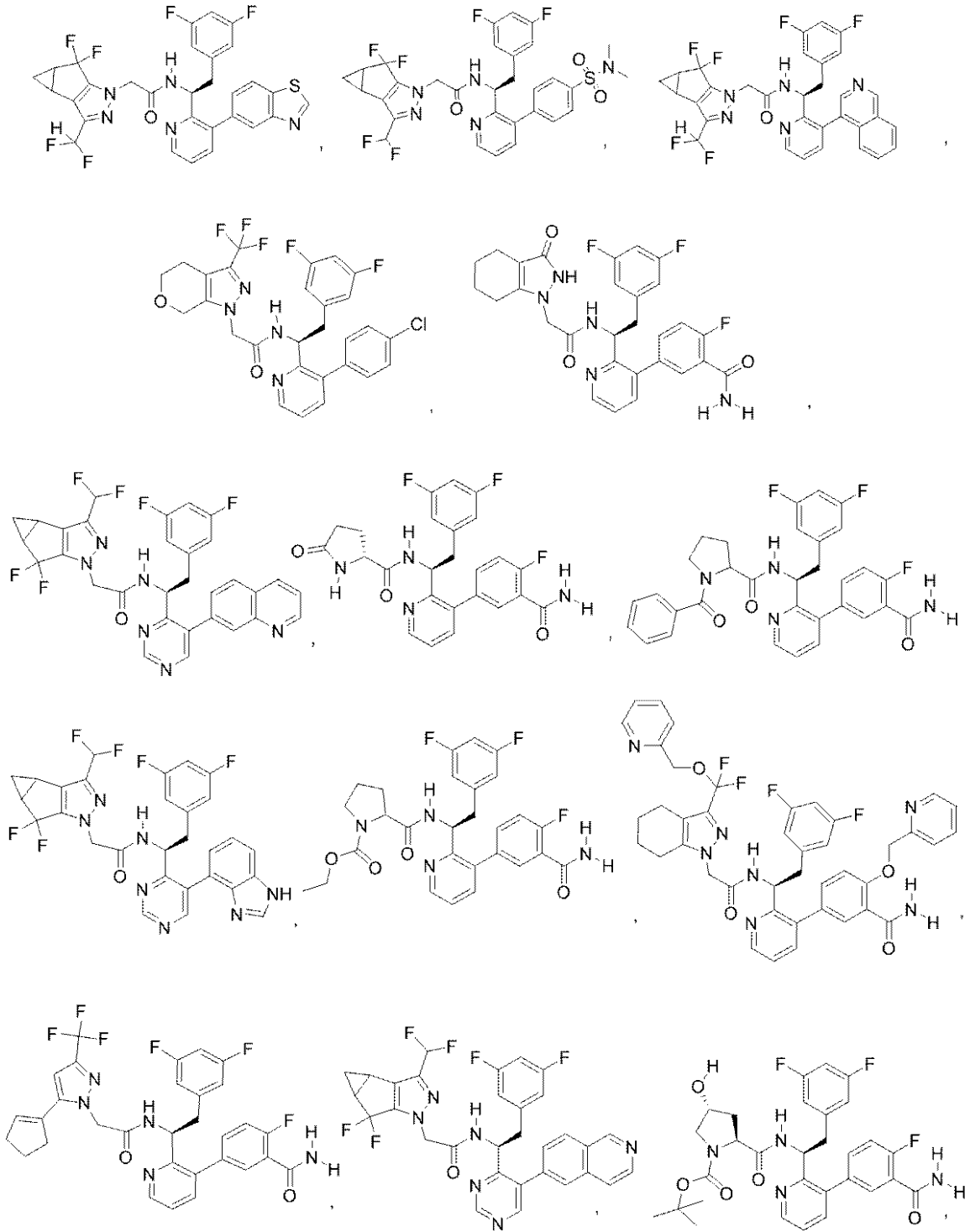
40



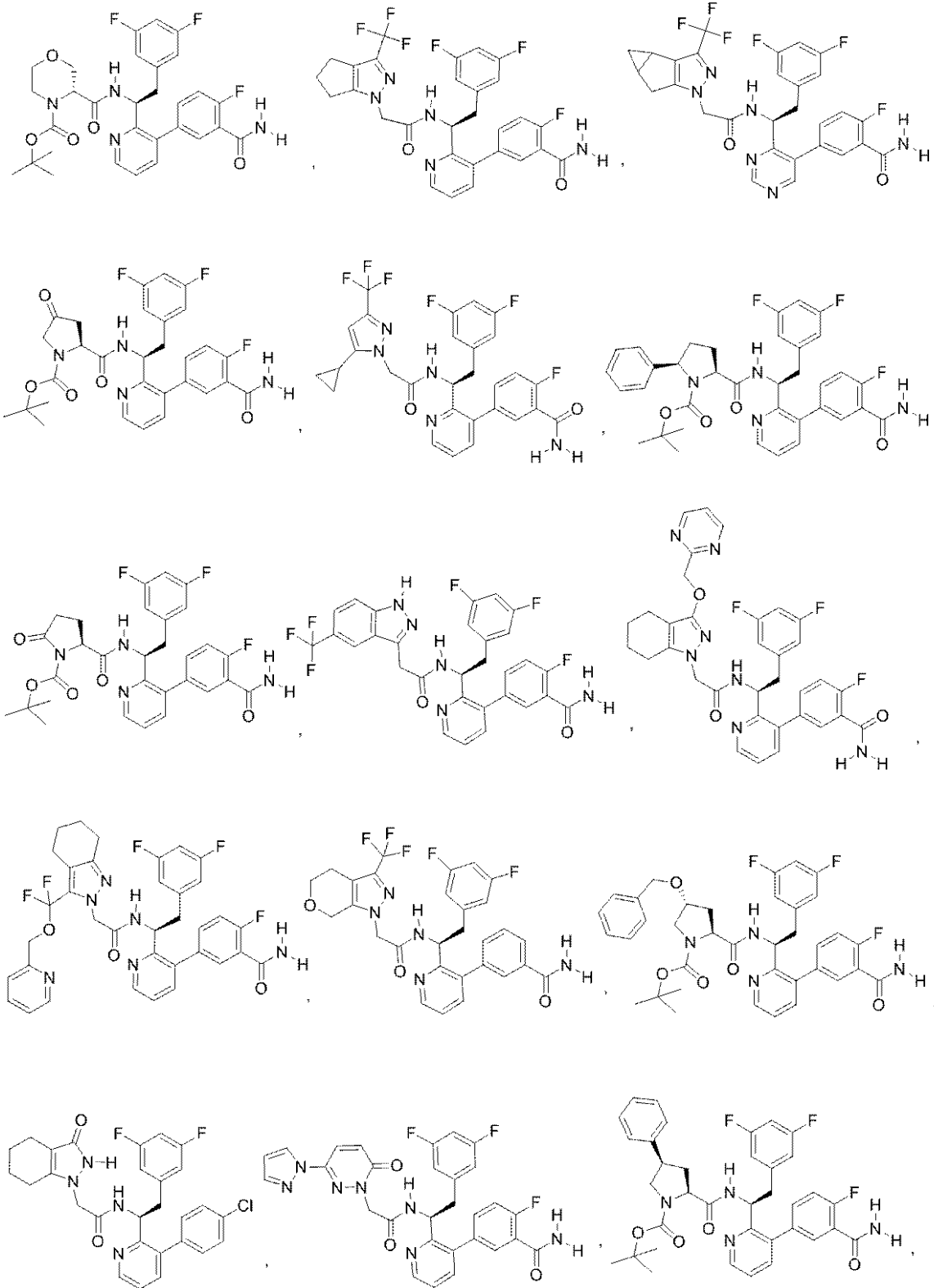
【化 7 5 8】



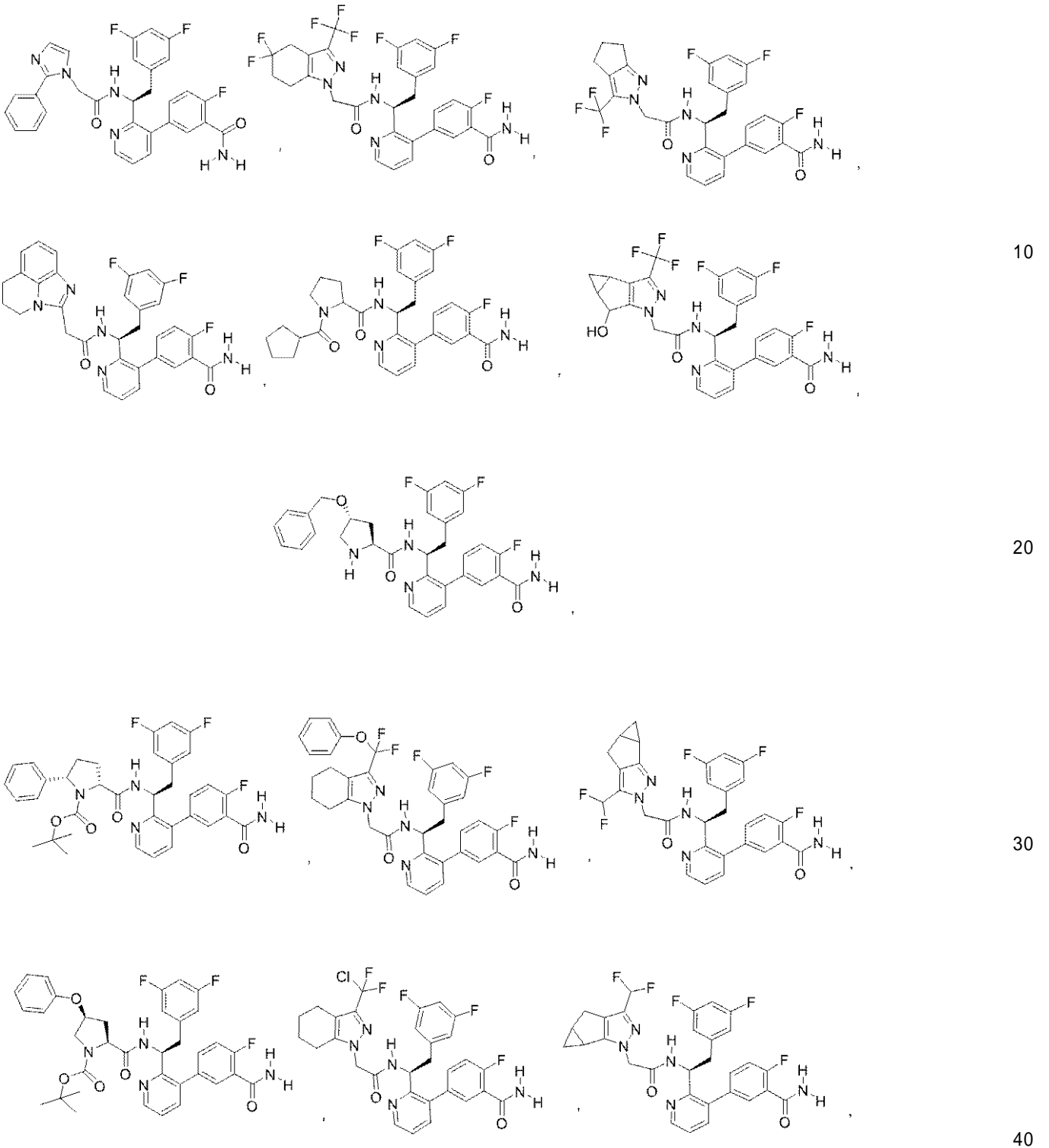
【化 7 5 9】



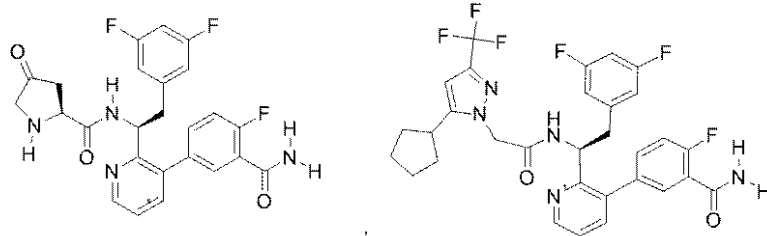
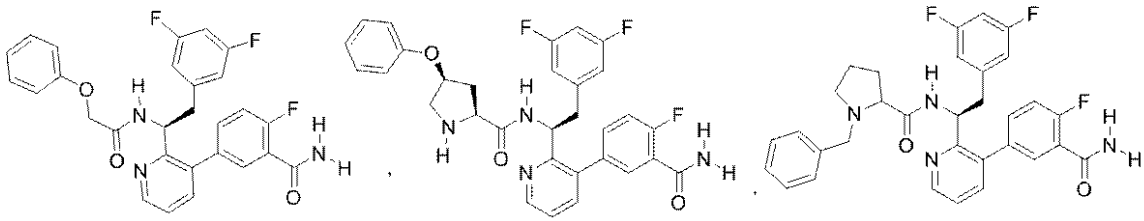
【化 7 6 0】



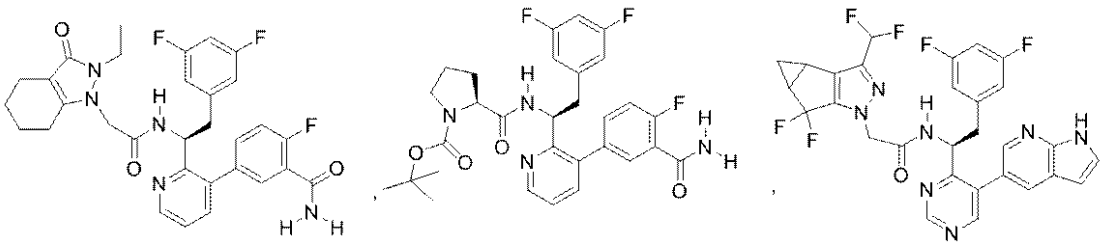
【化 7 6 1】



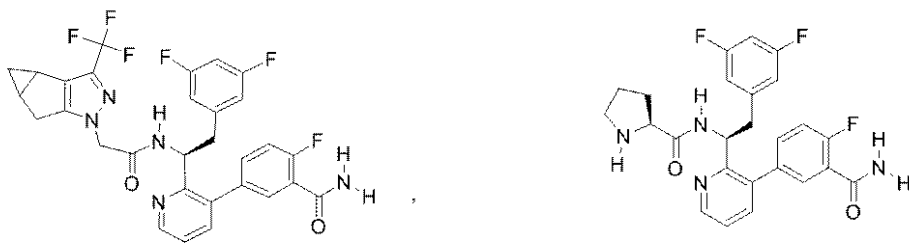
【化 7 6 2】



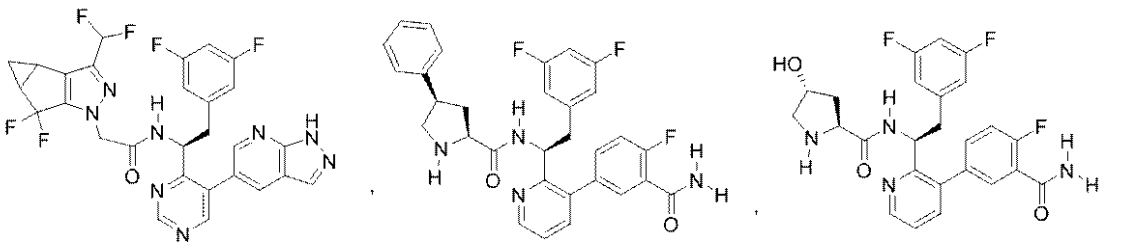
10



20

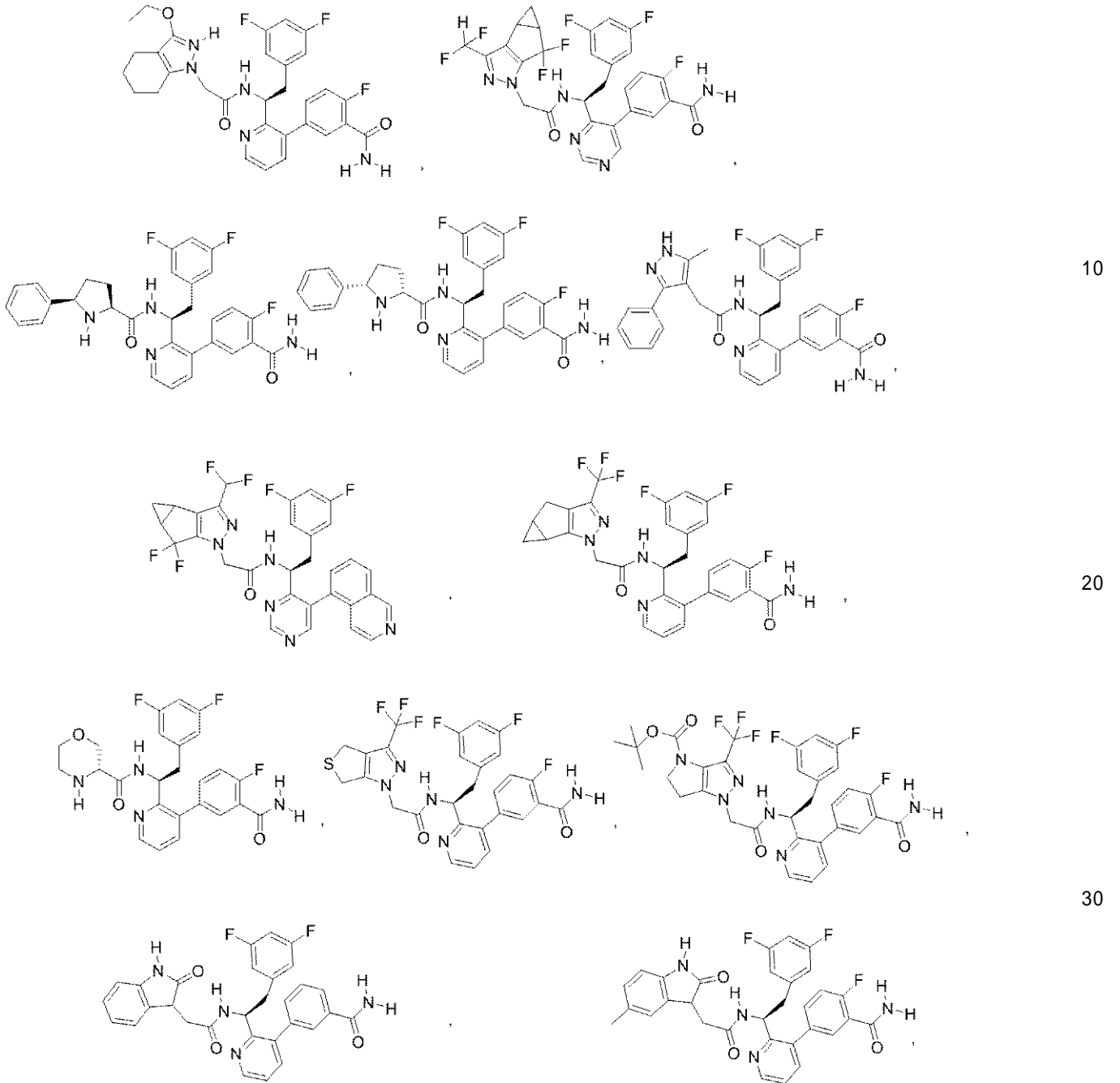


30

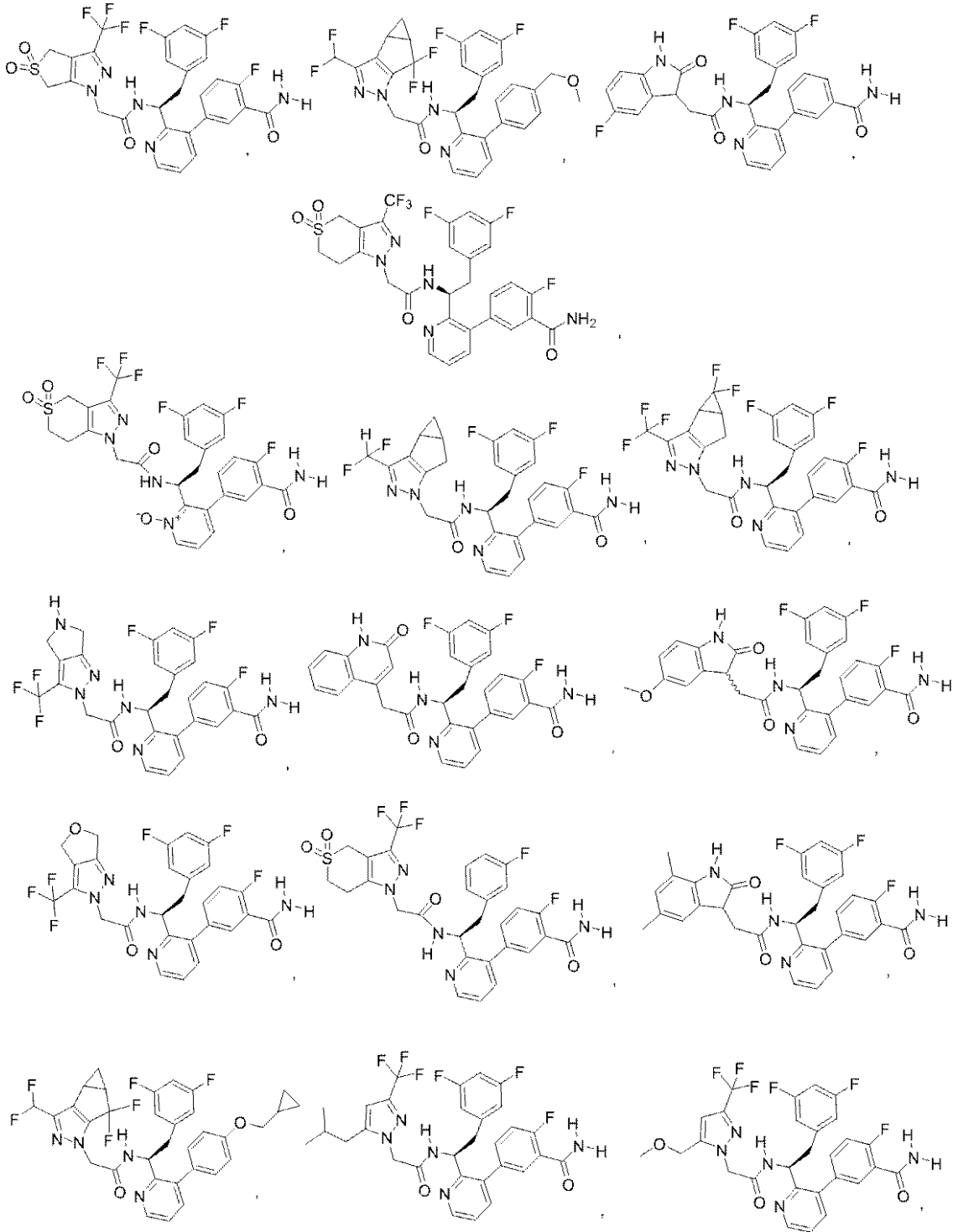


40

【化 7 6 3】



【化 7 6 4】



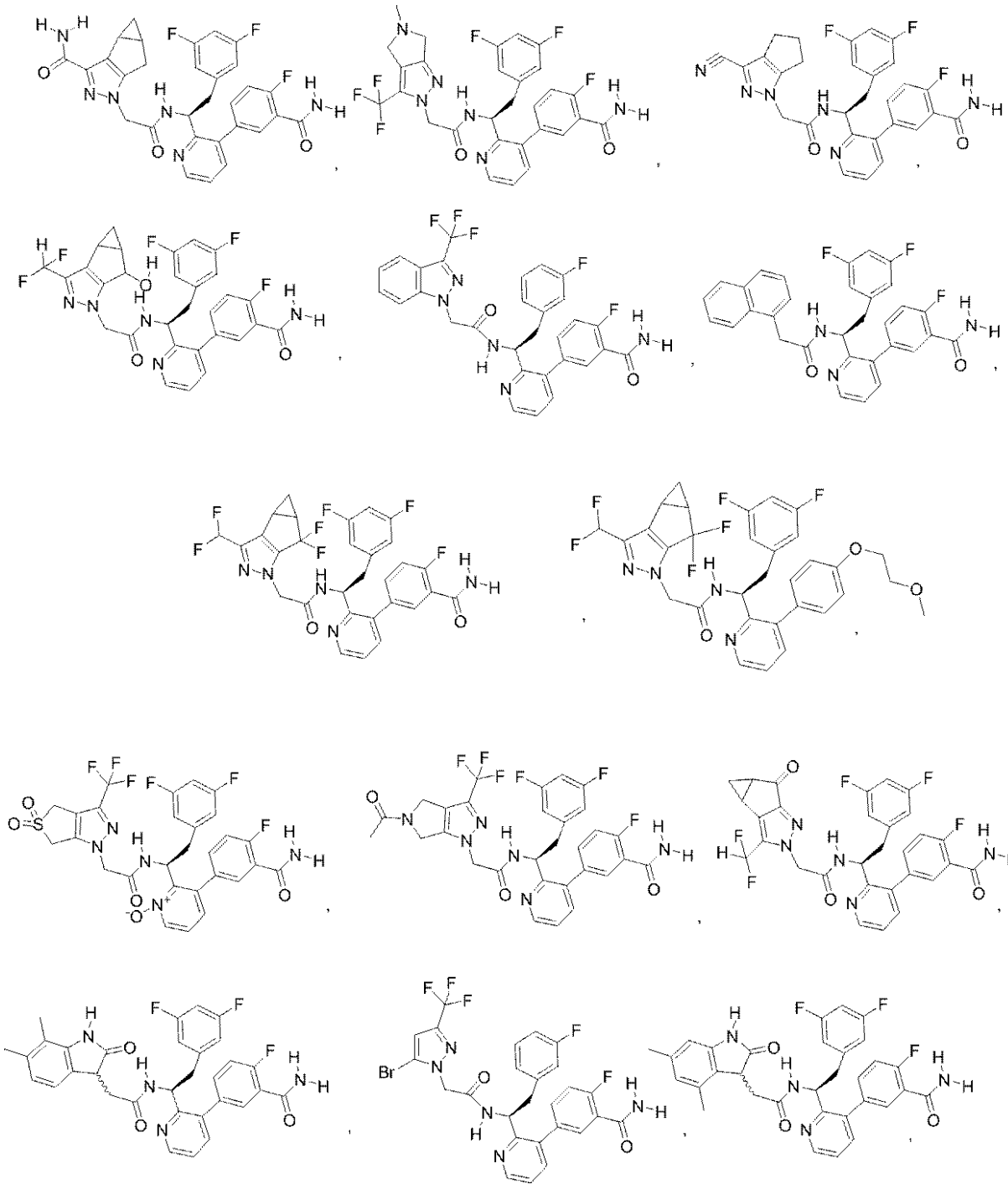
10

20

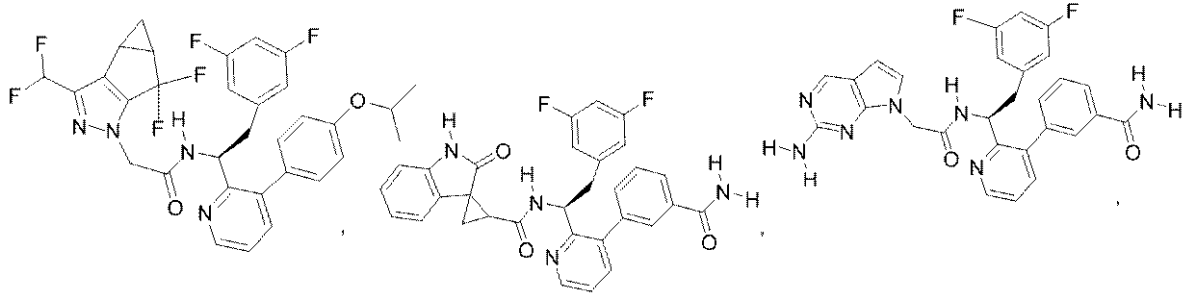
30

40

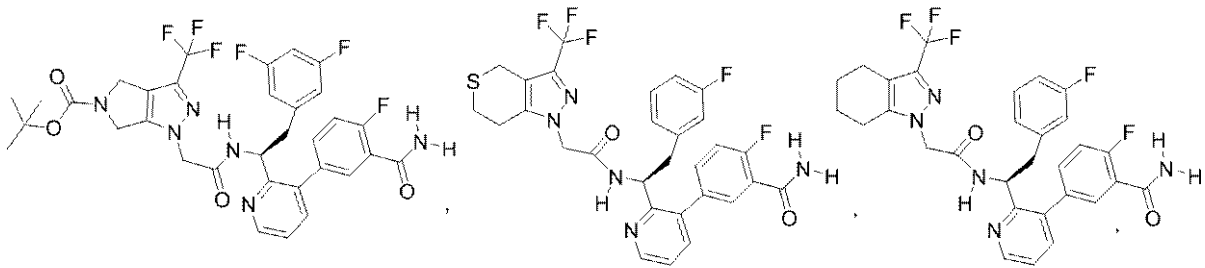
【化 7 6 5】



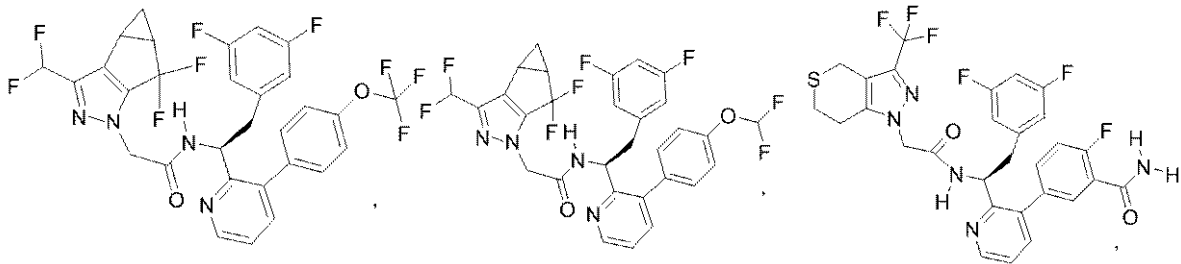
【化 7 6 6】



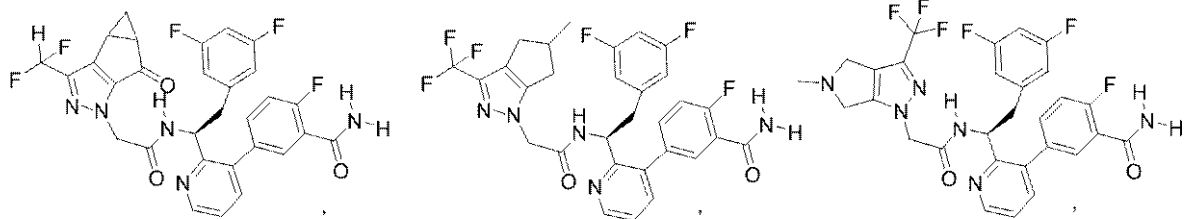
10



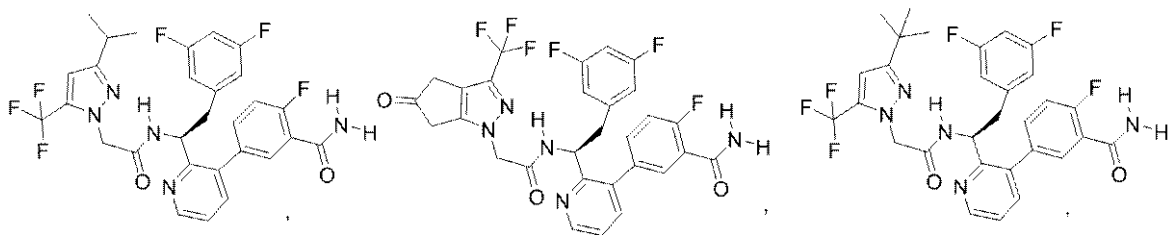
20



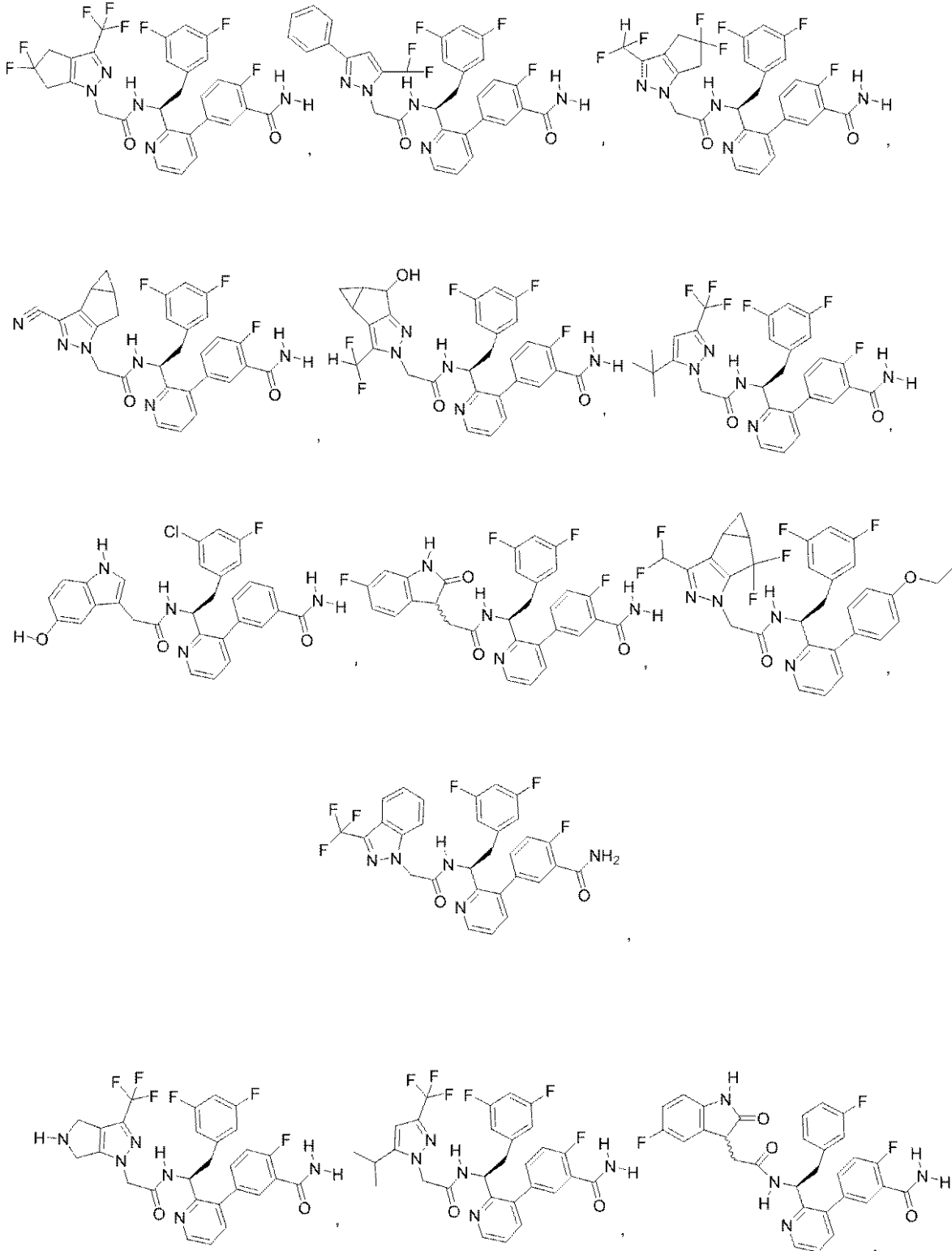
30



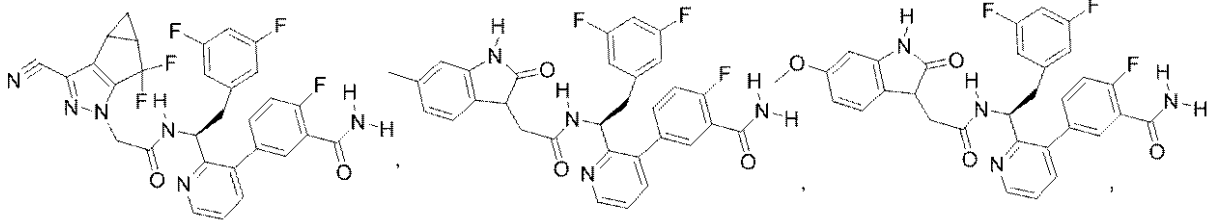
40



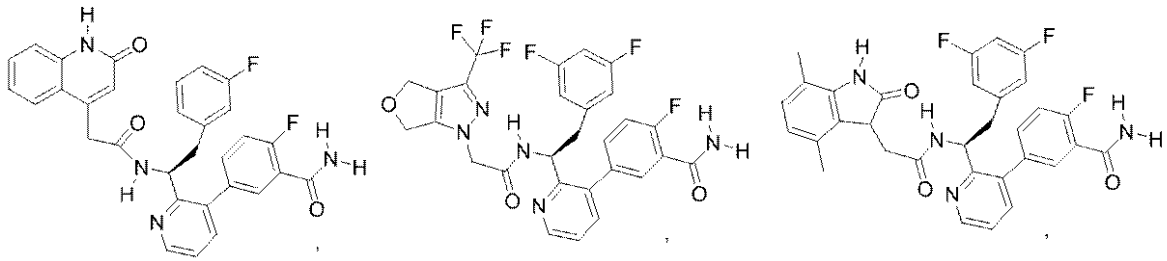
【化 7 6 7】



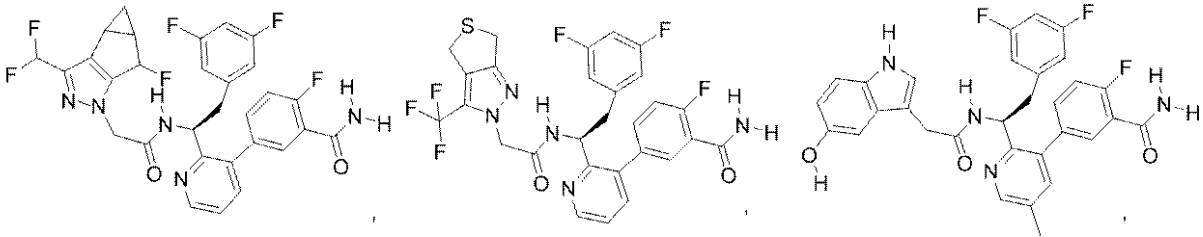
【化 7 6 8】



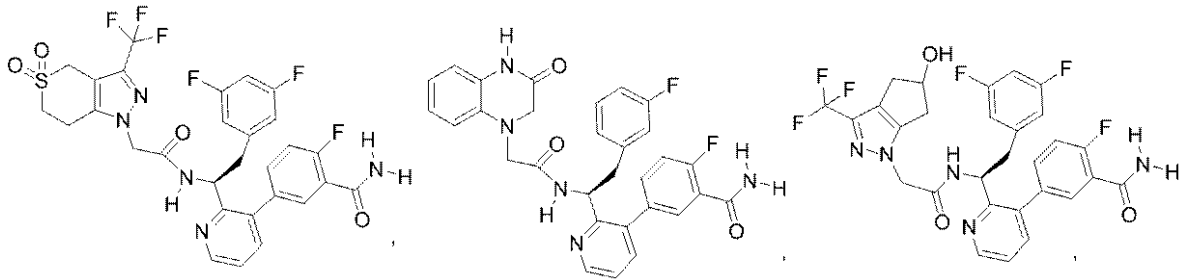
10



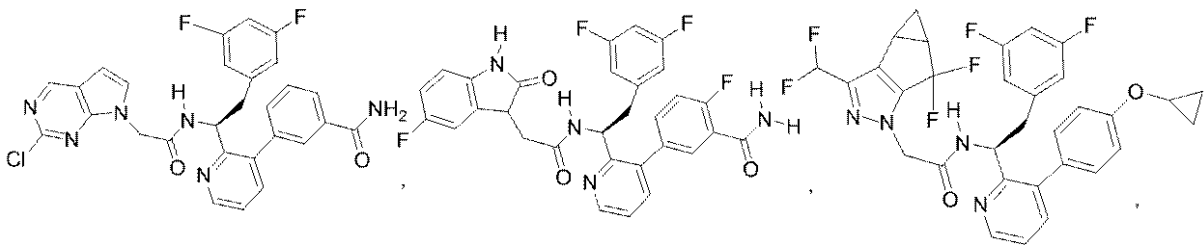
20



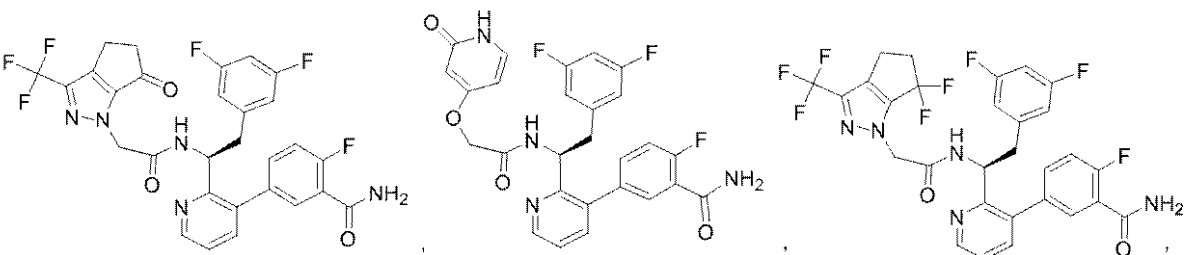
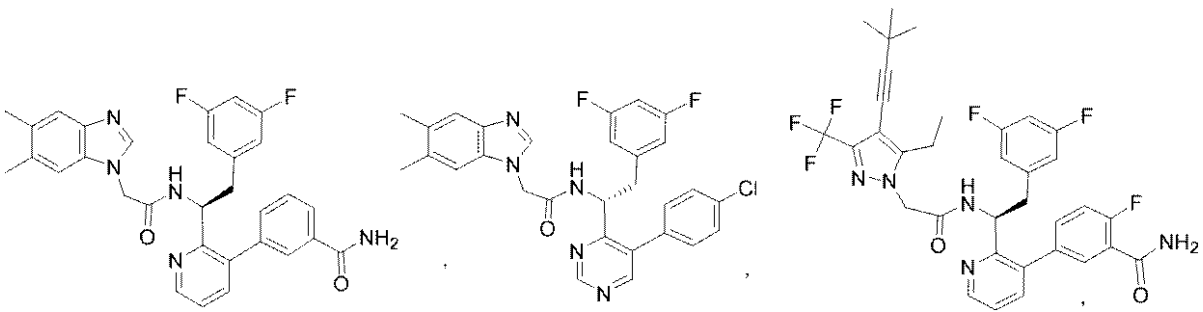
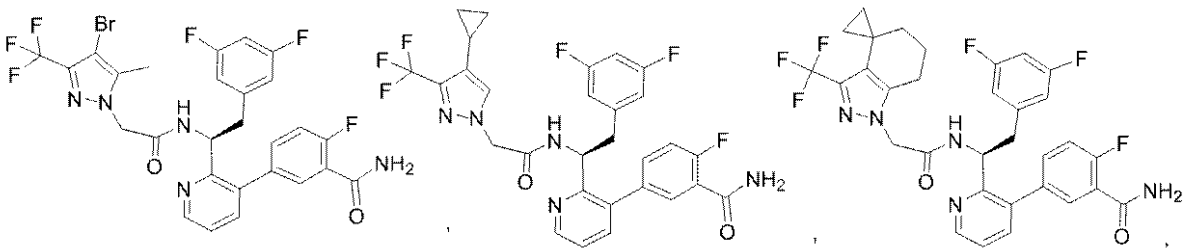
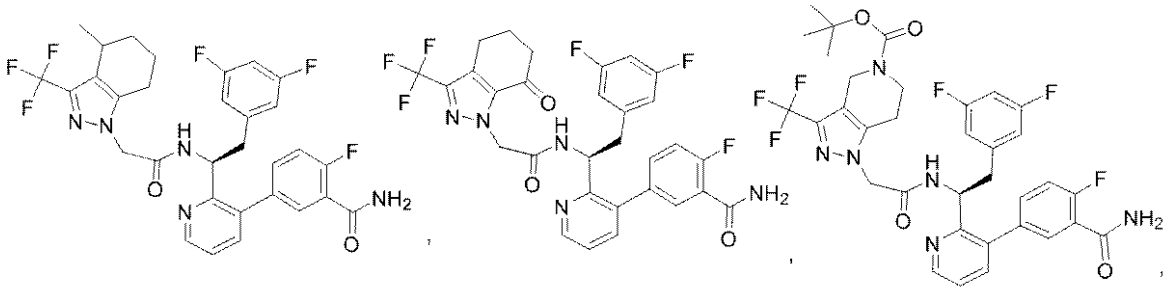
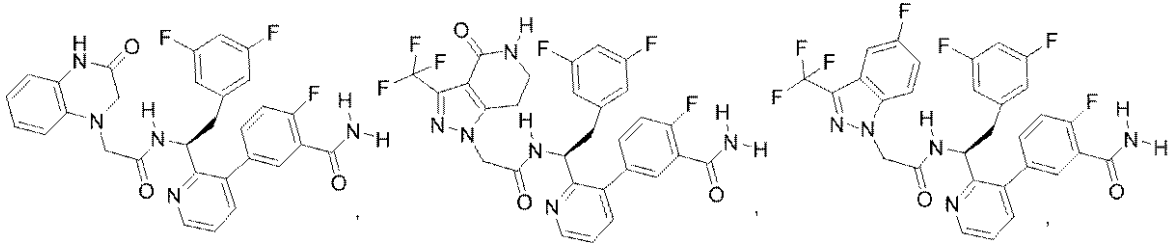
30



40



【化 7 6 9】



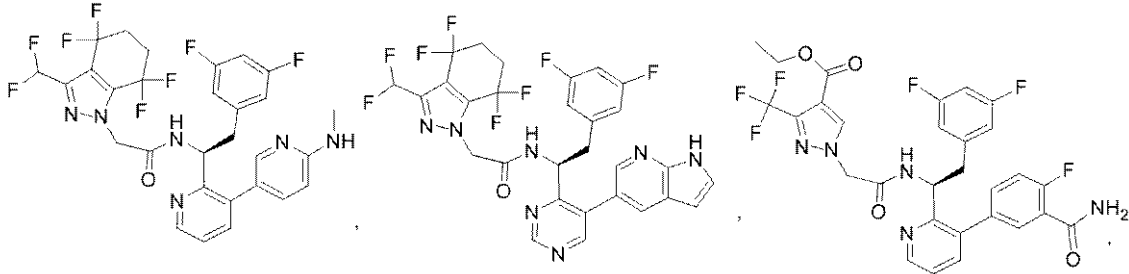
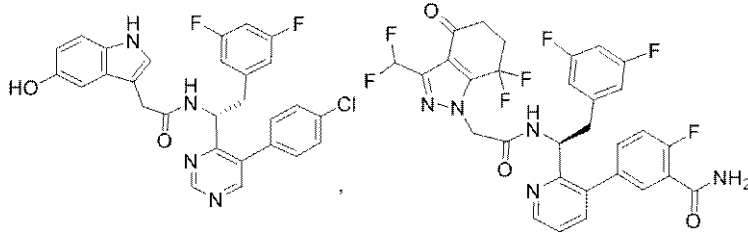
10

20

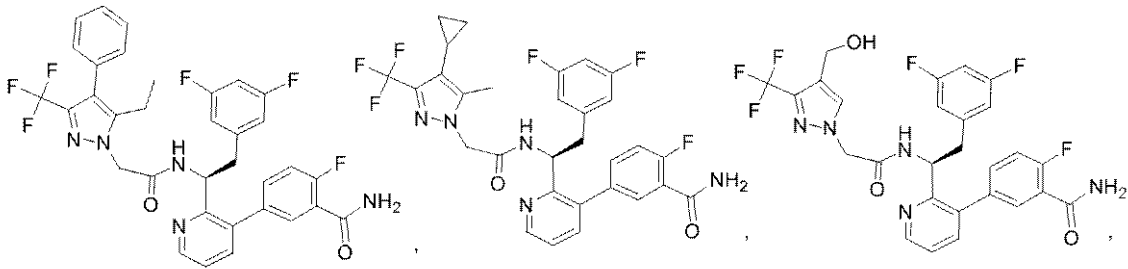
30

40

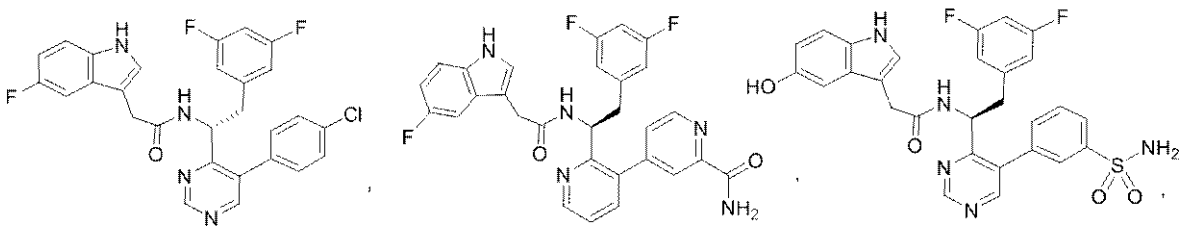
【化 770】



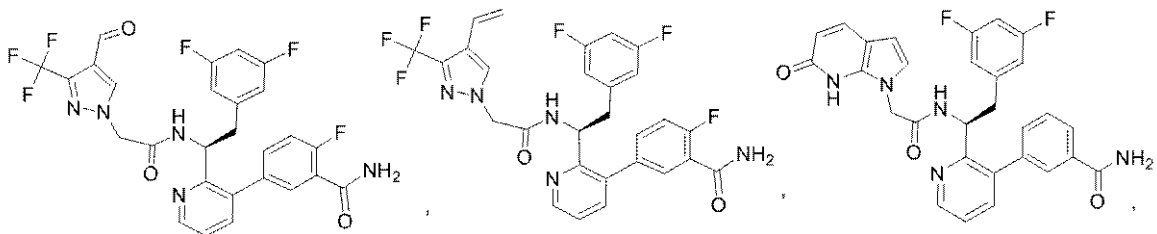
10



20

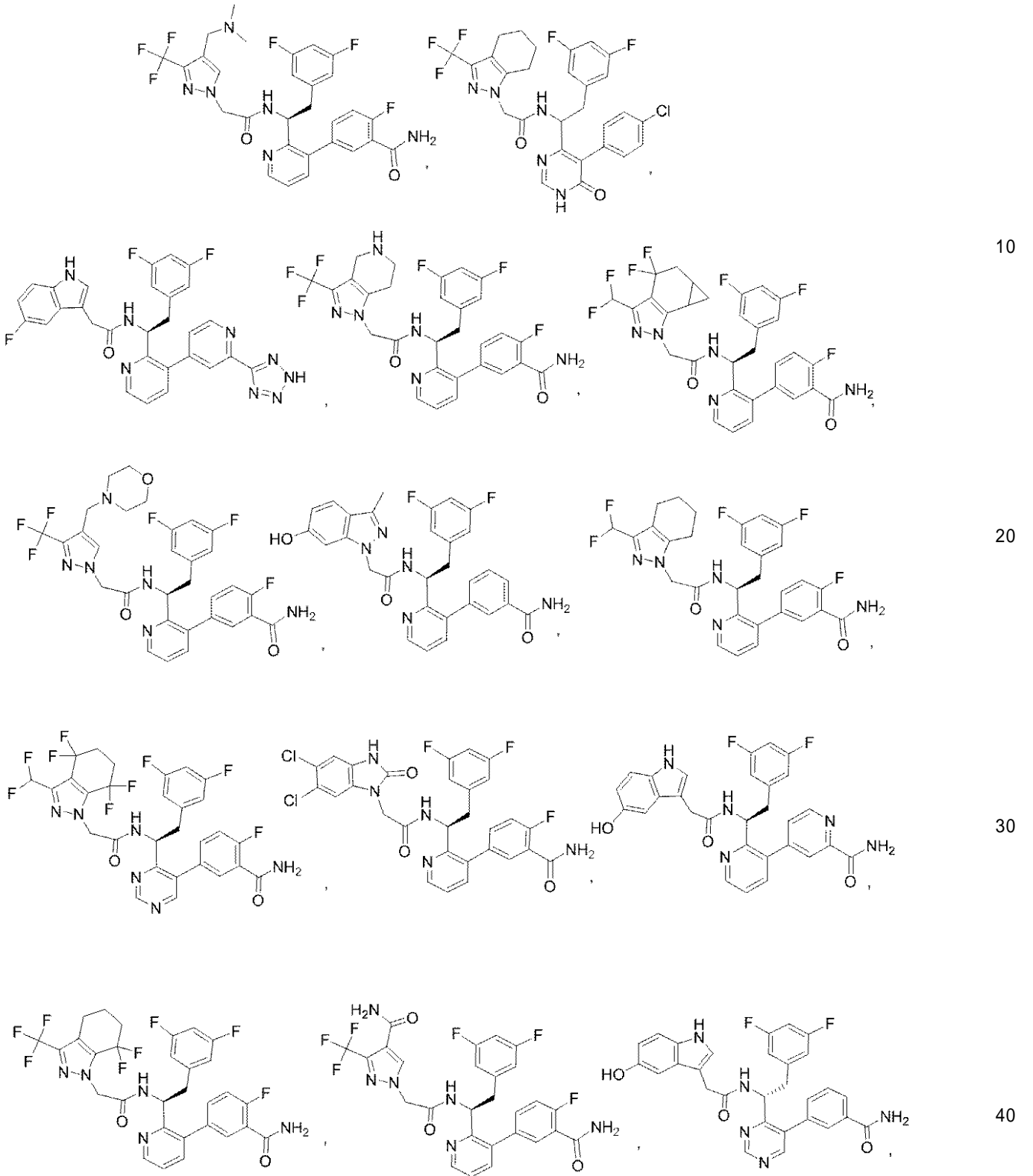


30

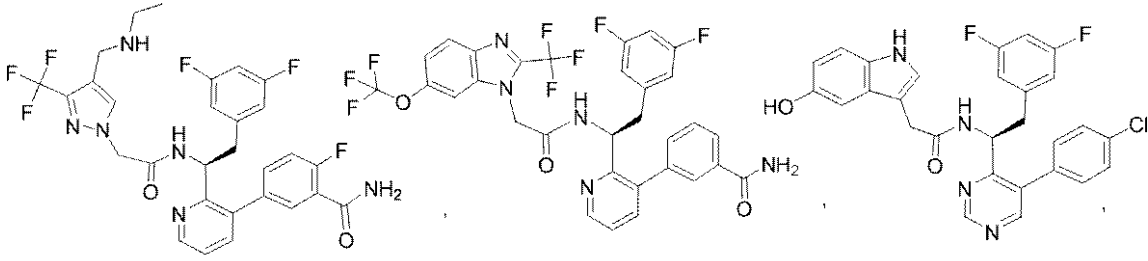


40

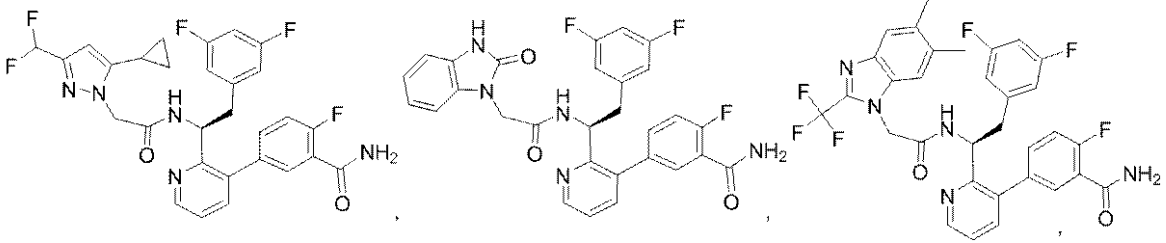
【化 7 7 1】



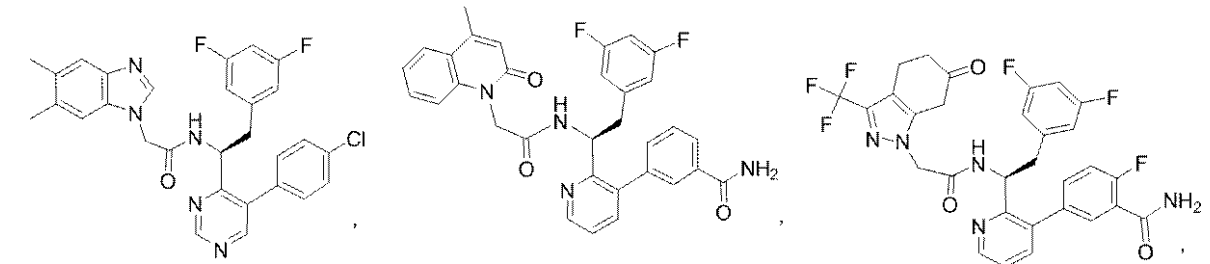
【化 7 7 2】



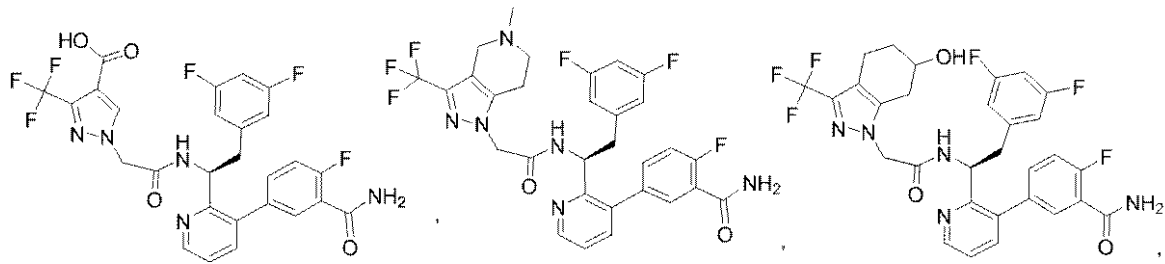
10



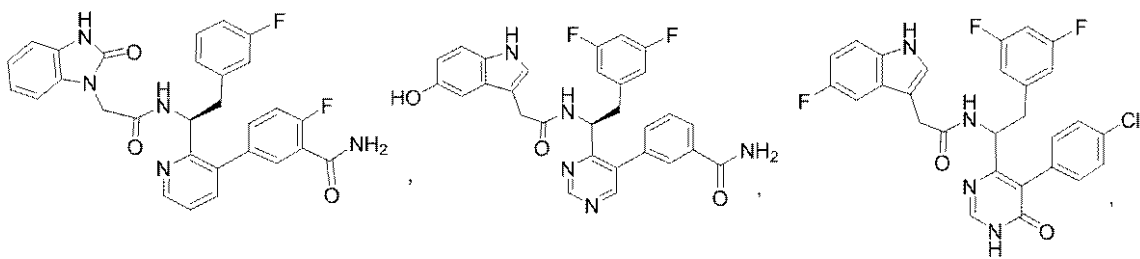
20



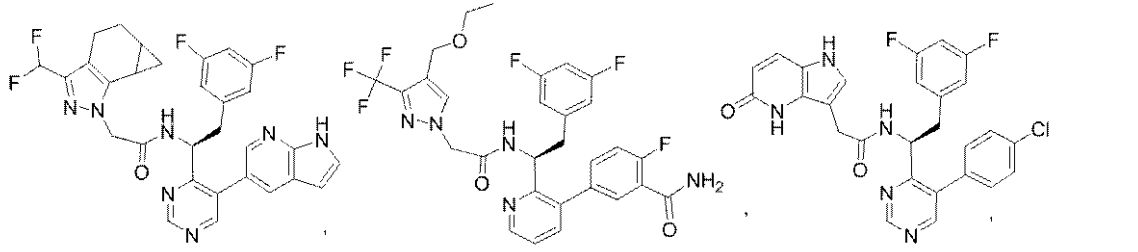
30



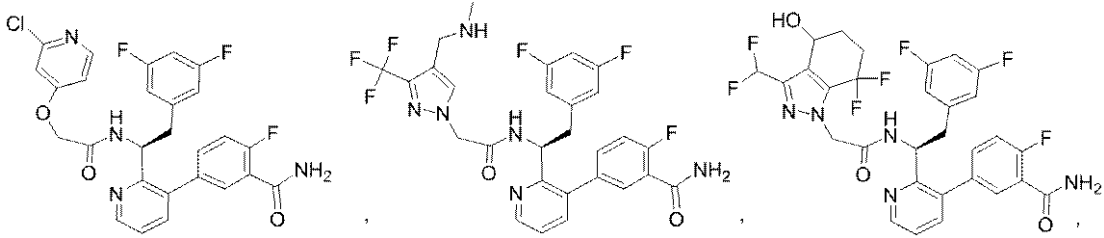
40



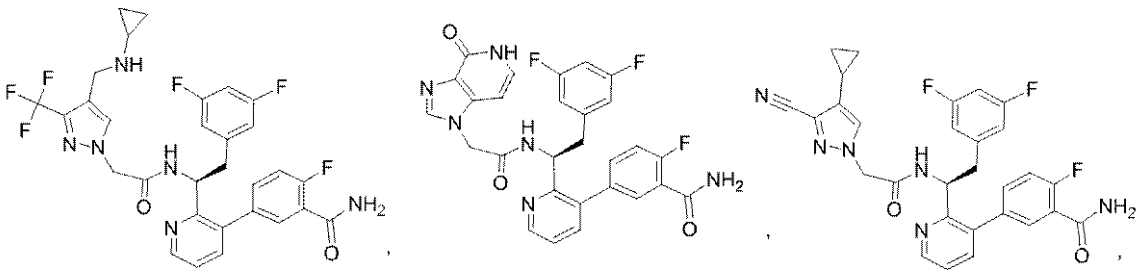
【化 7 7 3】



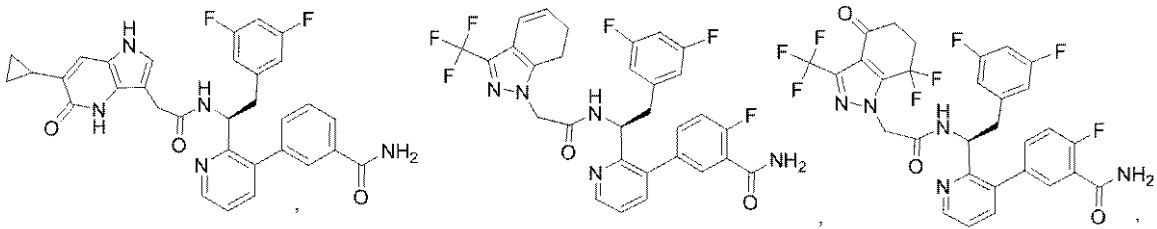
10



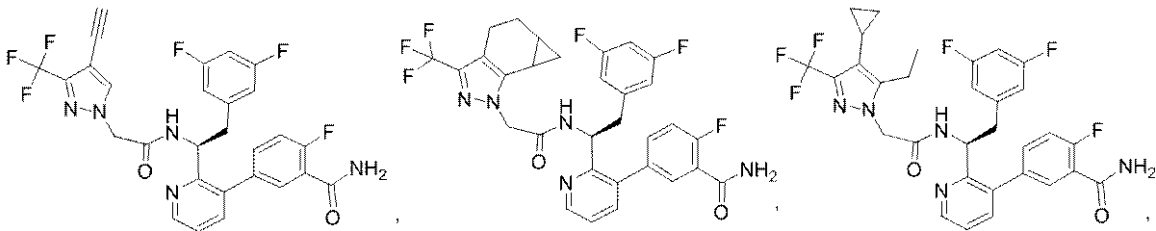
20



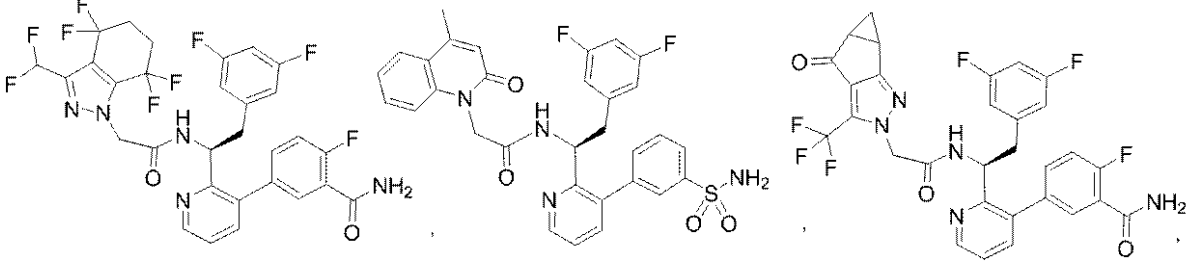
30



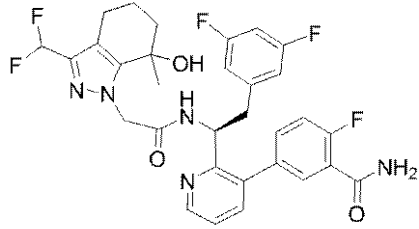
40



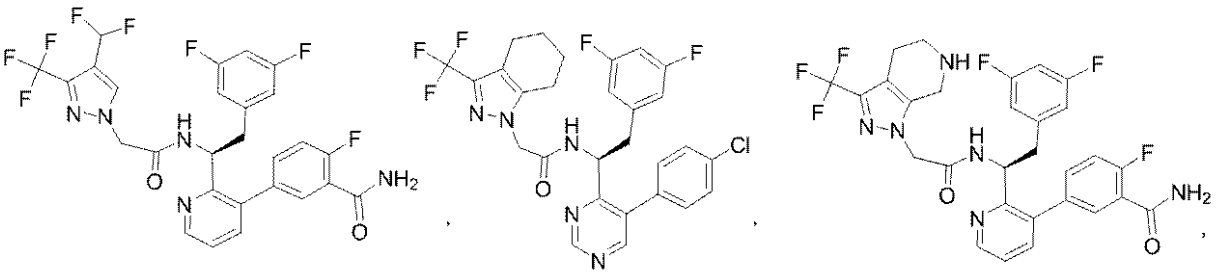
【化 774】



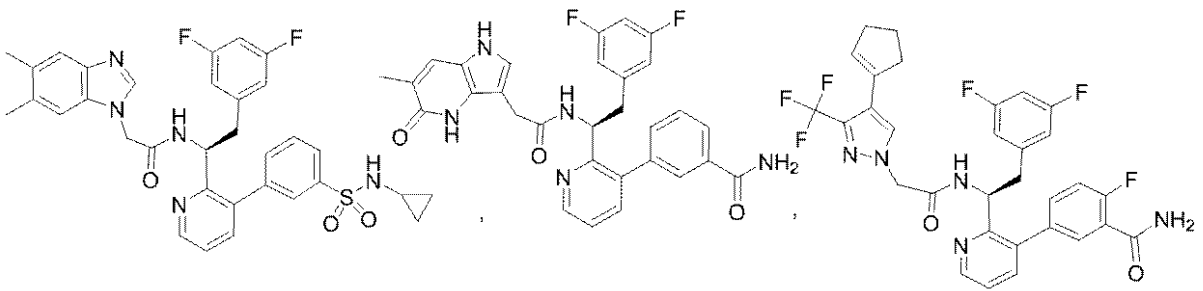
10



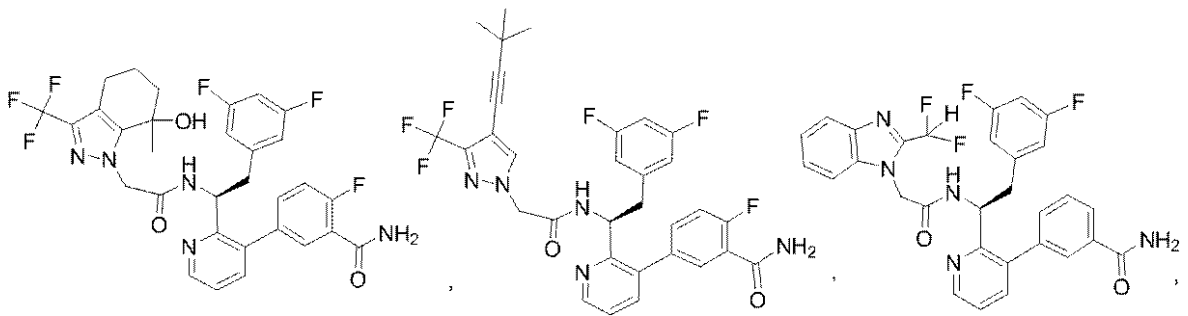
20



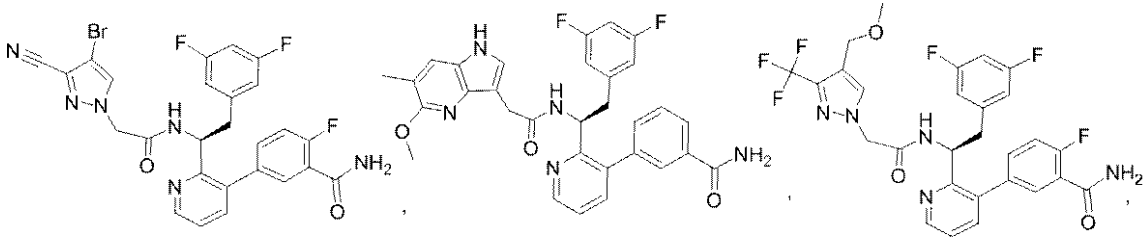
30



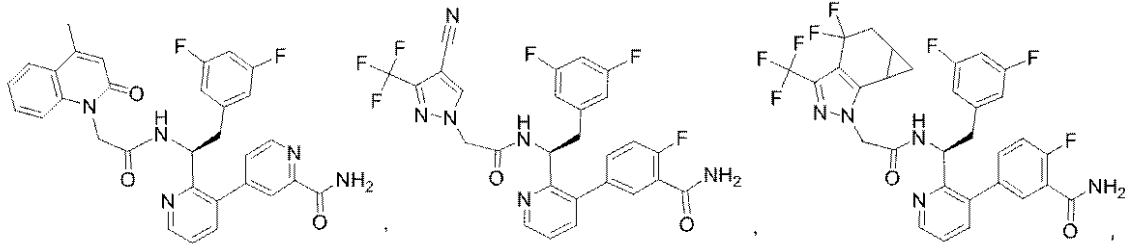
40



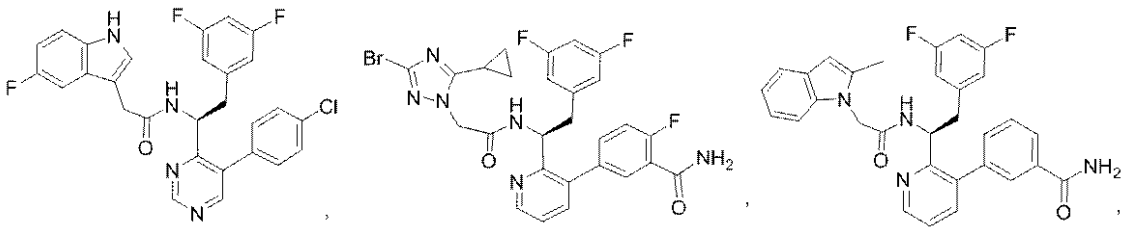
【化 775】



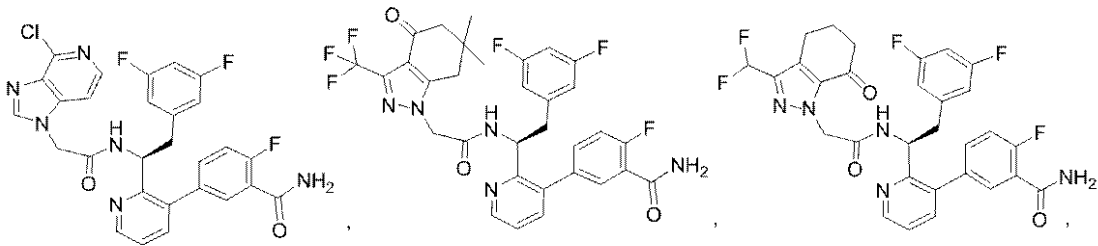
10



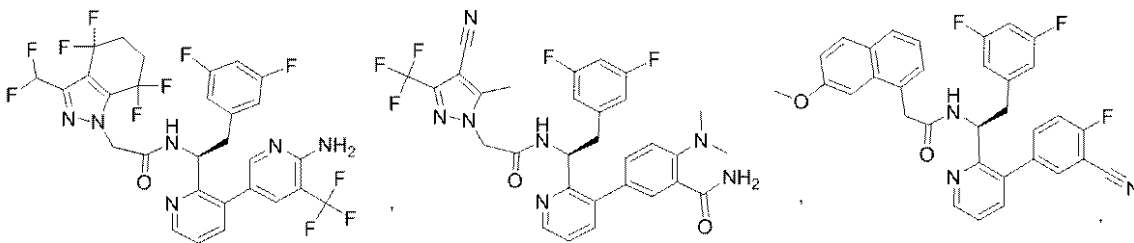
20



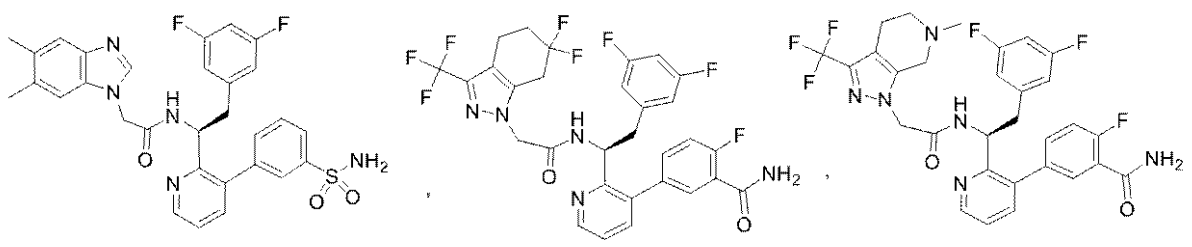
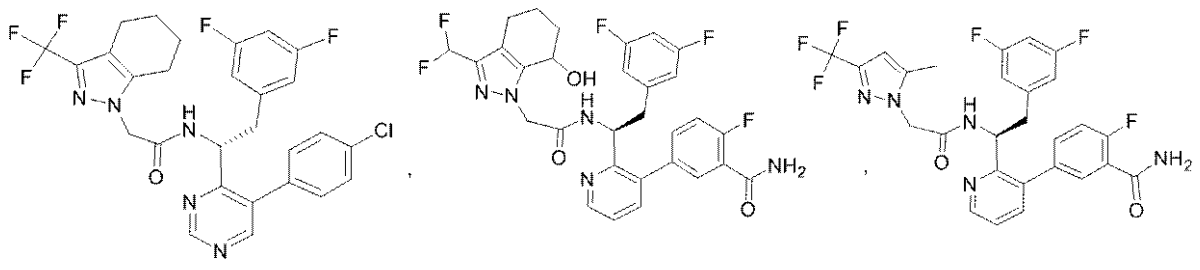
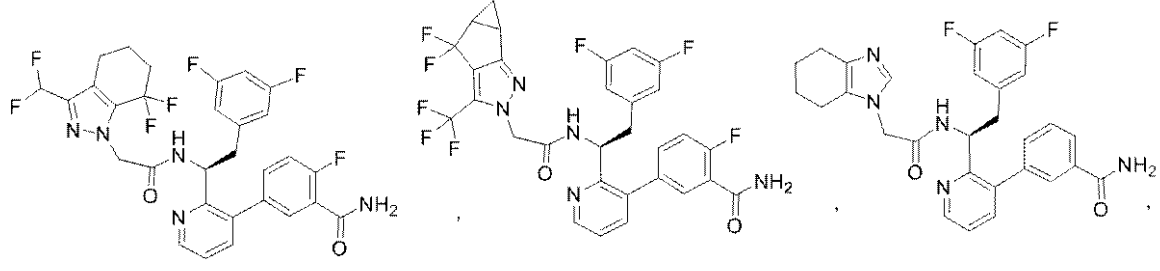
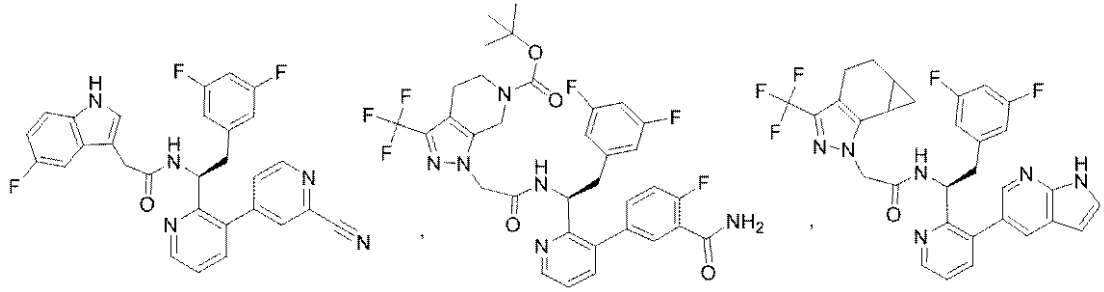
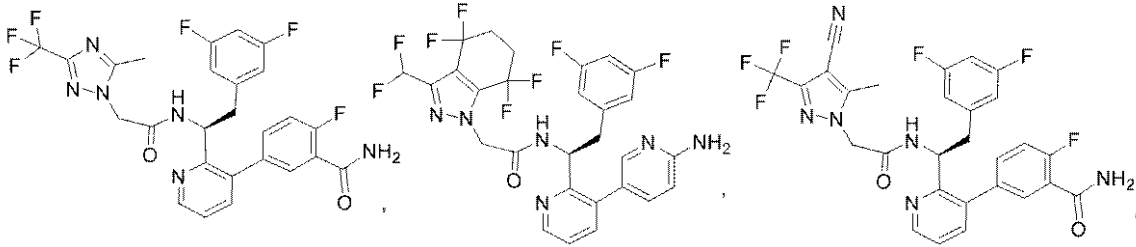
30



40



【化 776】



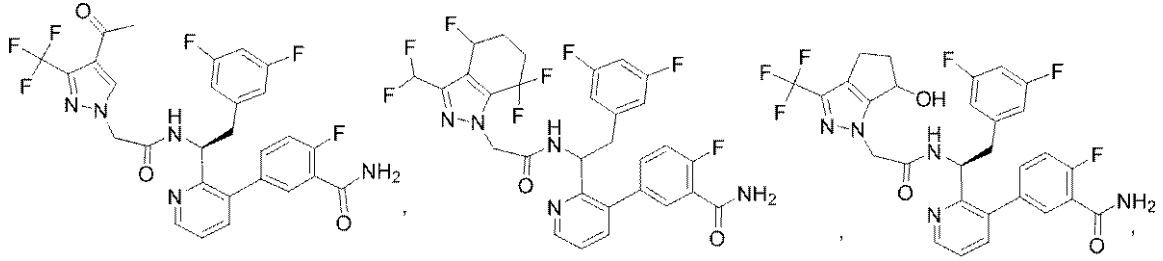
10

20

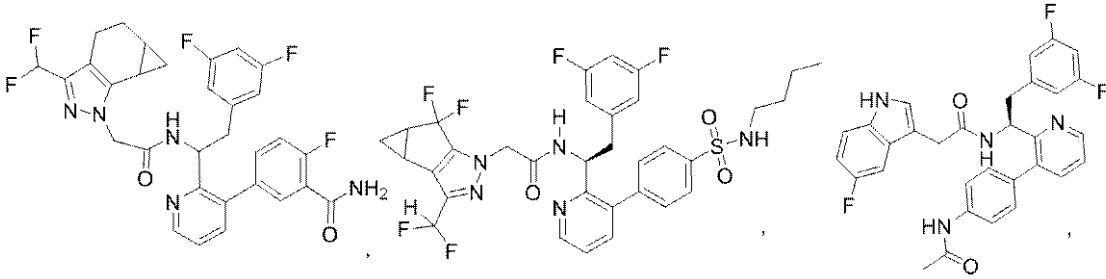
30

40

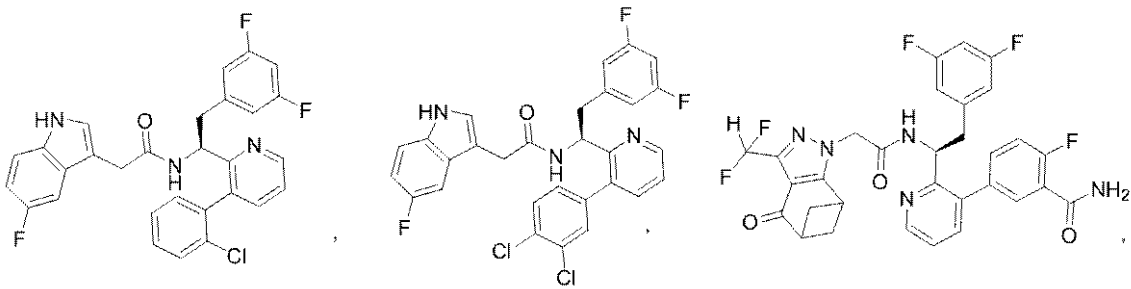
【化 777】



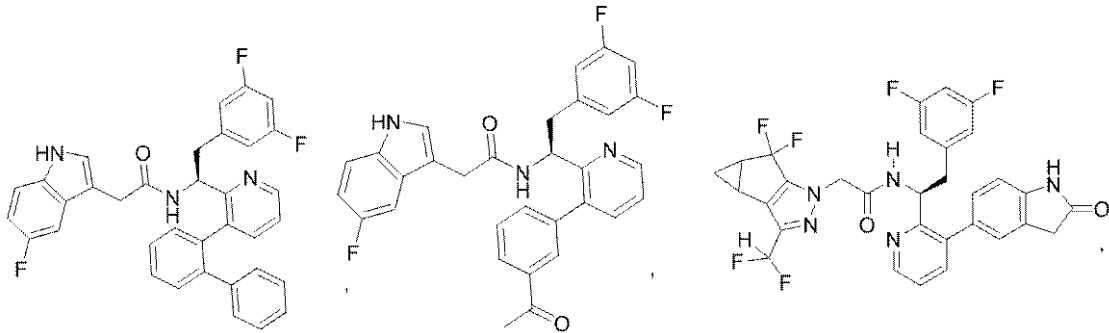
10



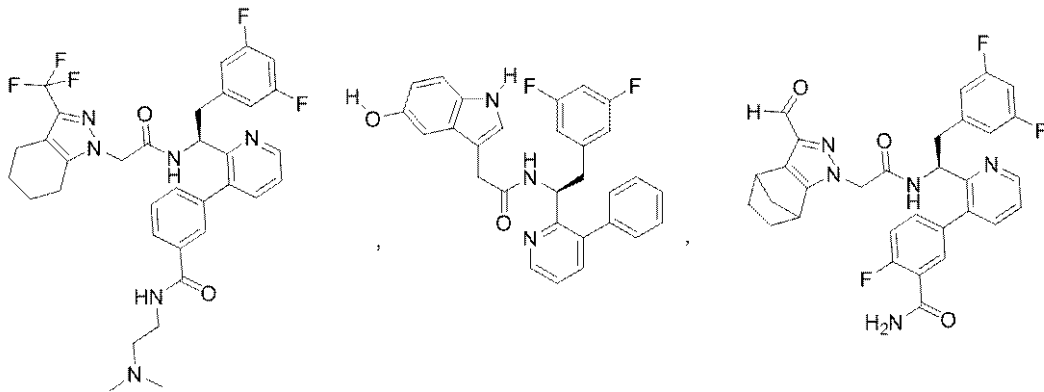
20



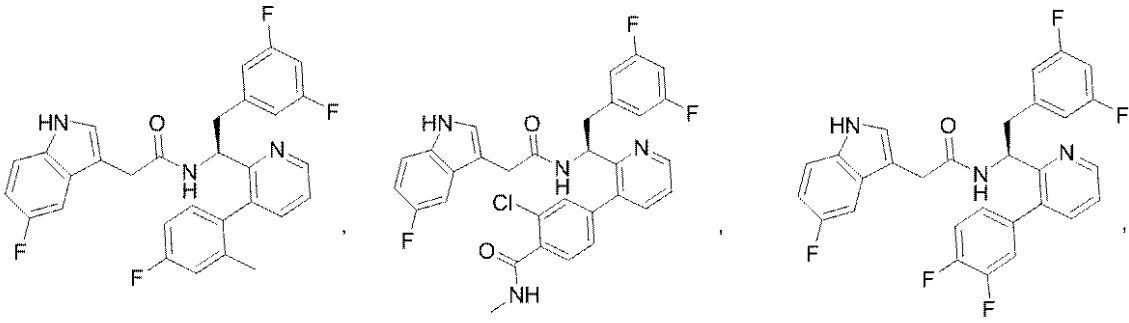
30



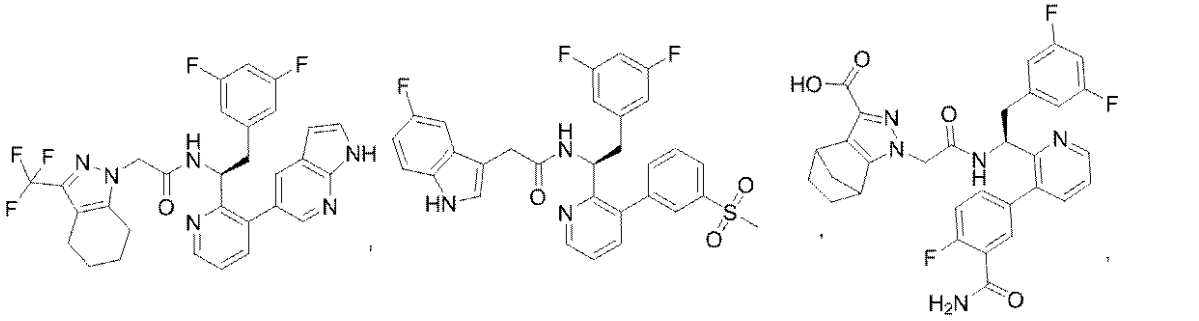
40



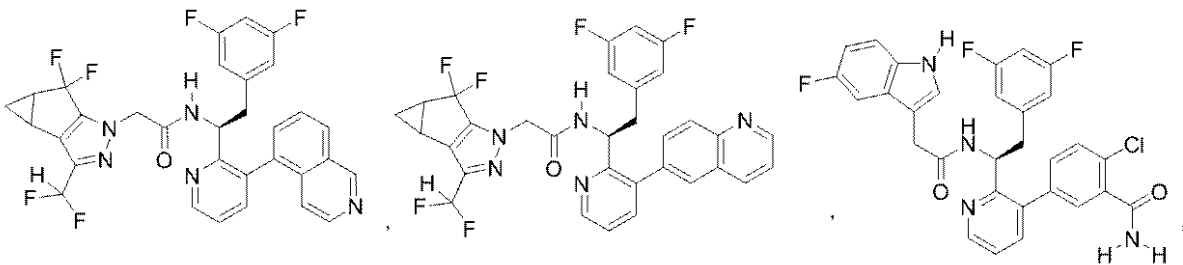
【化 778】



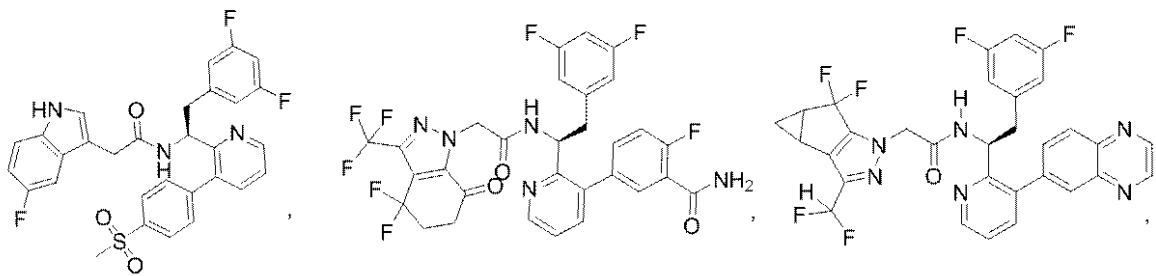
10



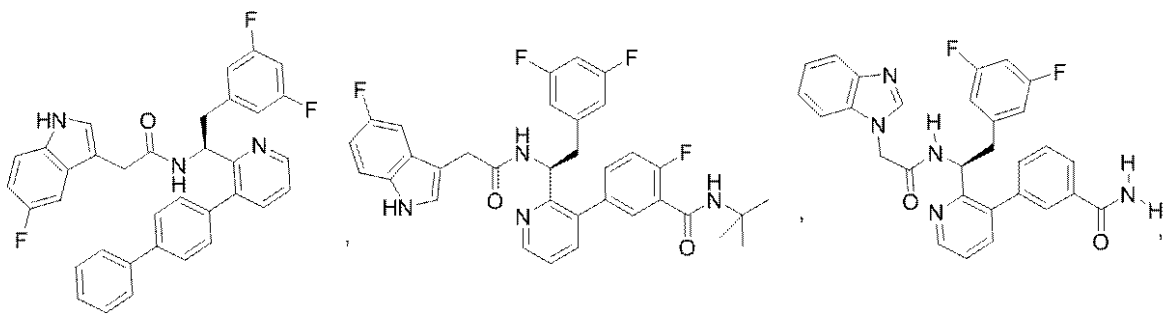
20



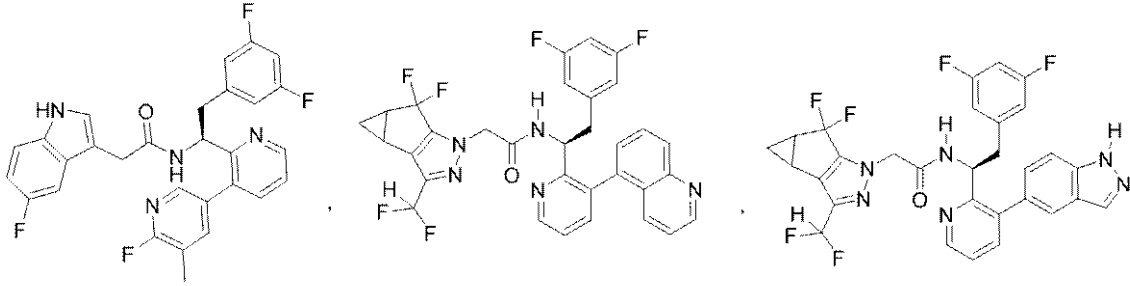
30



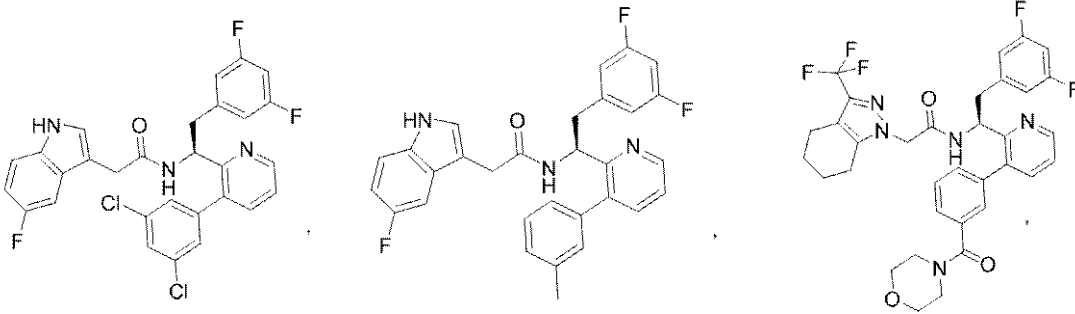
40



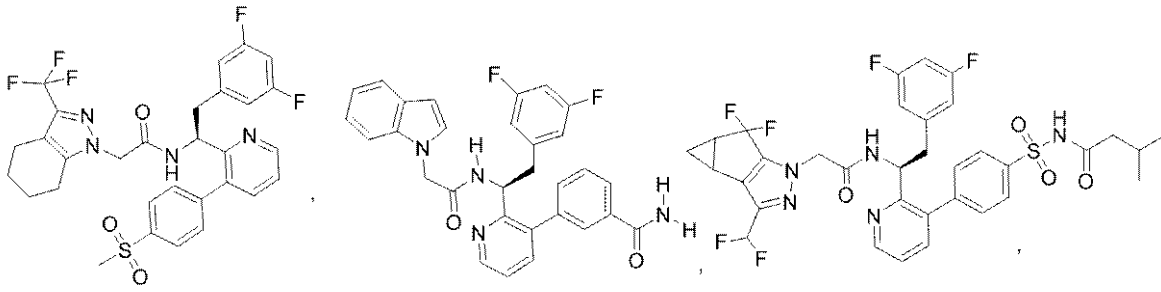
【化 779】



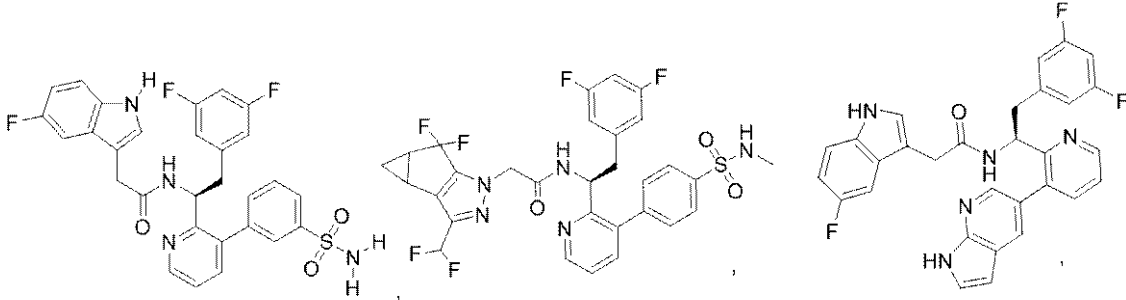
10



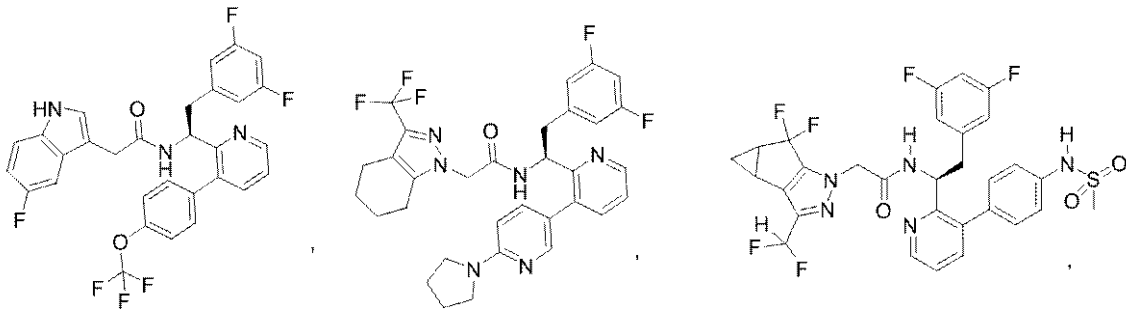
20



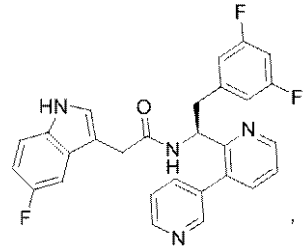
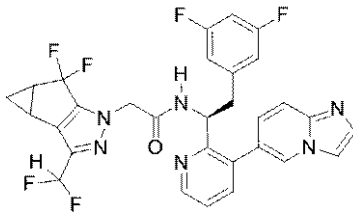
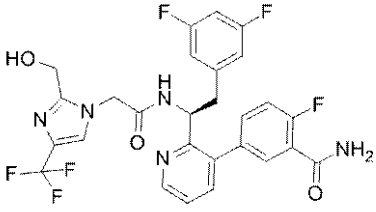
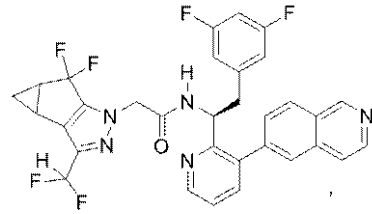
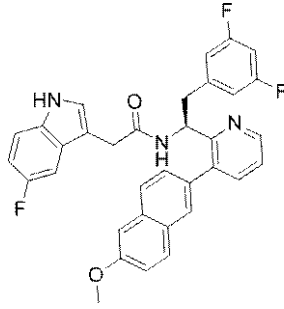
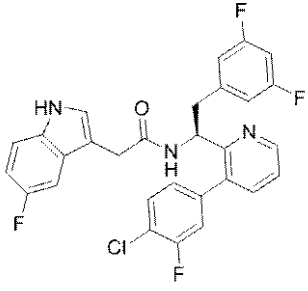
30



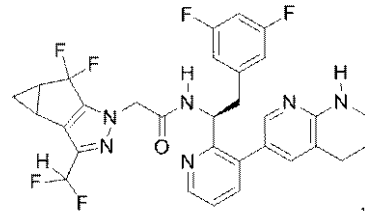
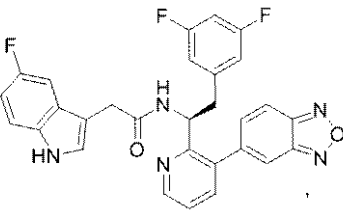
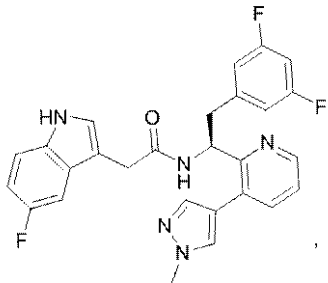
40



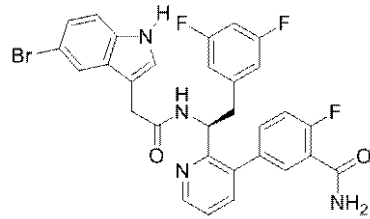
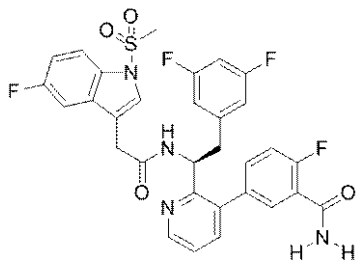
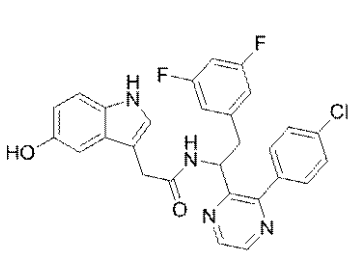
【化 7 8 0】



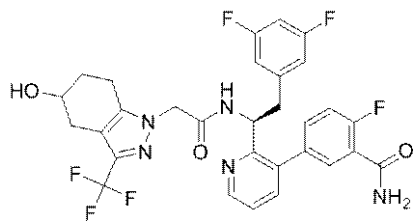
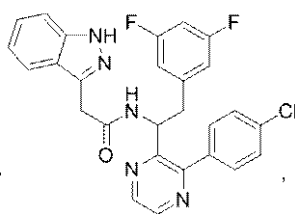
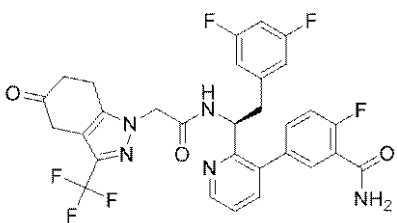
10



20

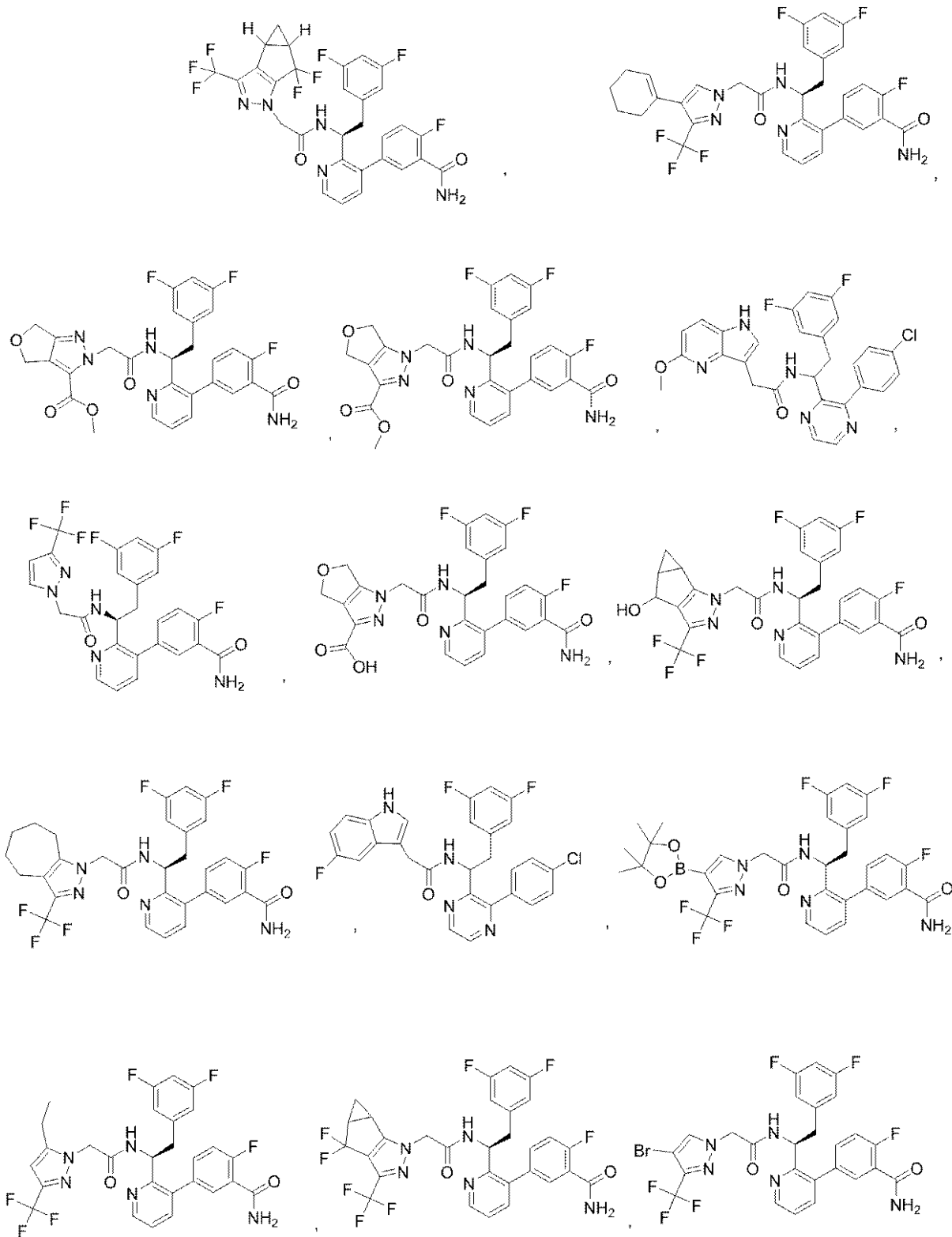


30

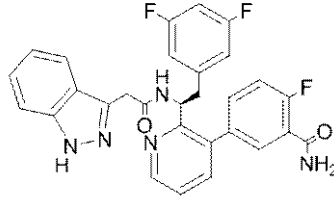
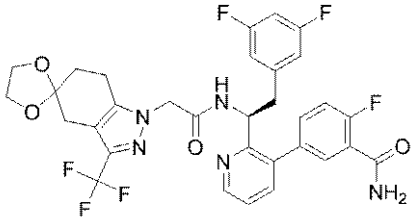
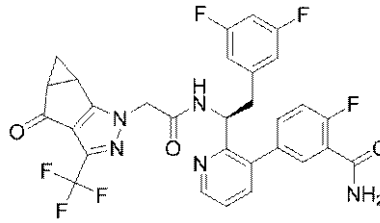
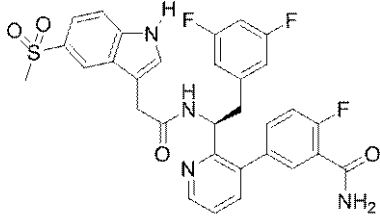


40

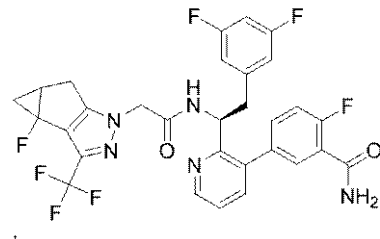
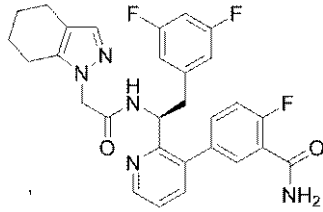
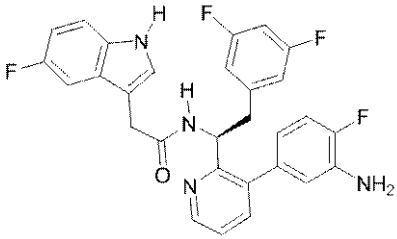
【化 7 8 1】



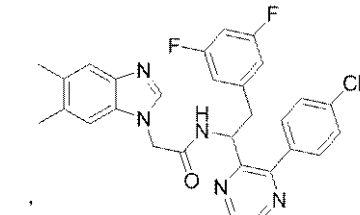
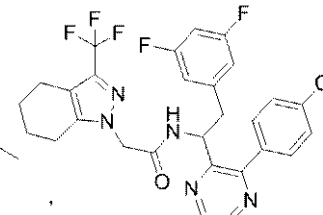
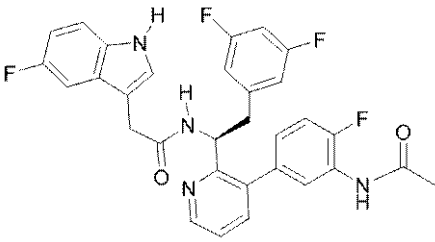
【化 7 8 2】



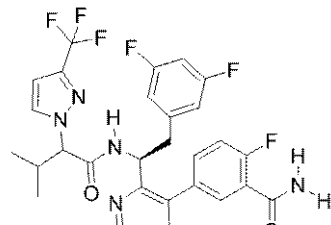
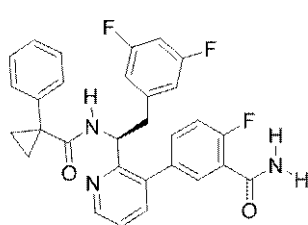
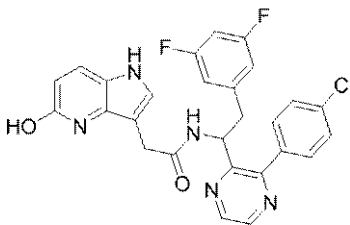
10



20

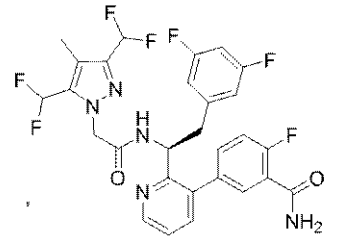
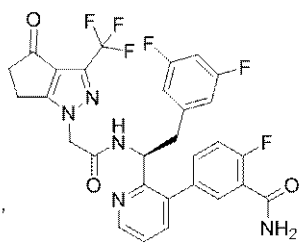
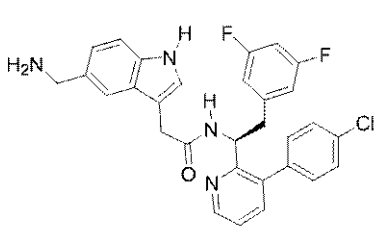
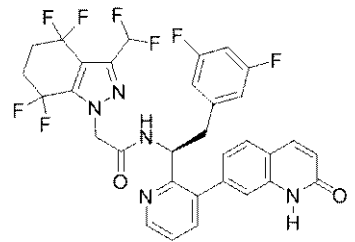
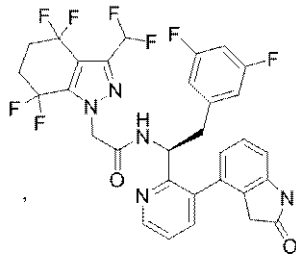
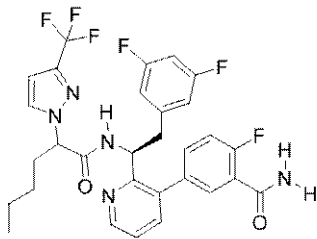
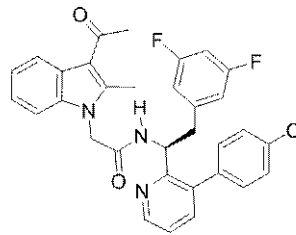
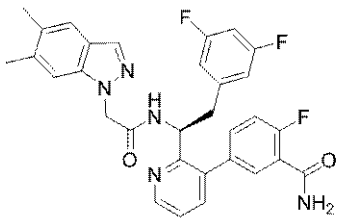
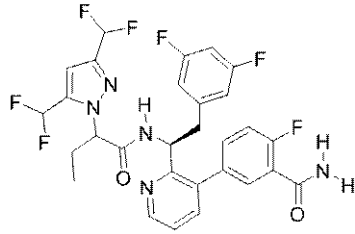
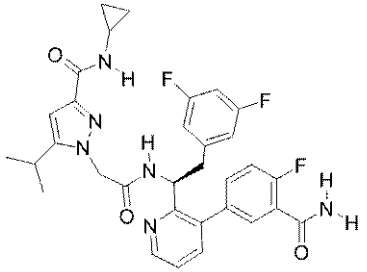
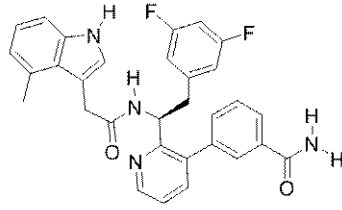
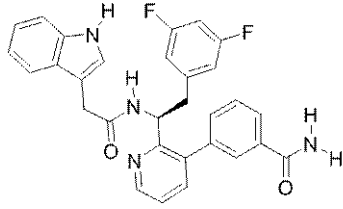


30



40

【化 7 8 3】



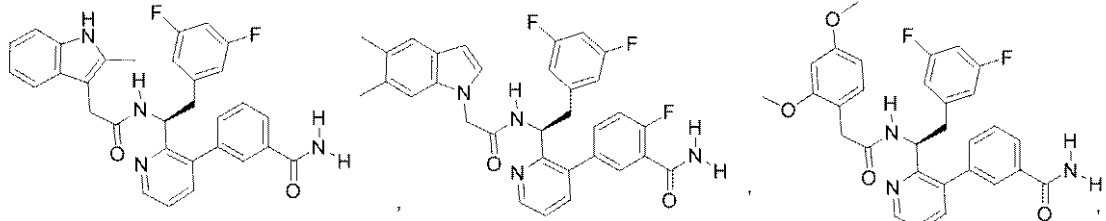
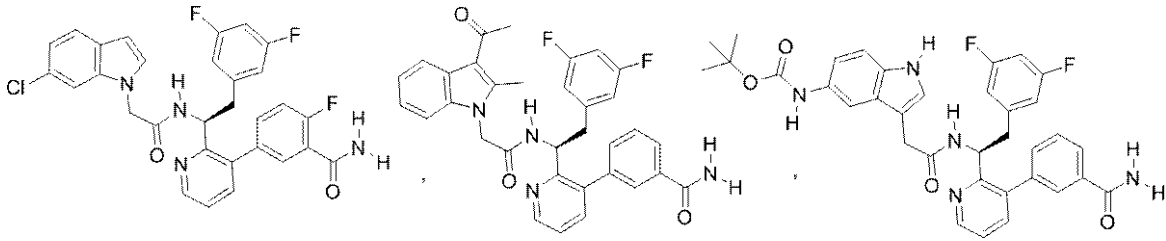
10

20

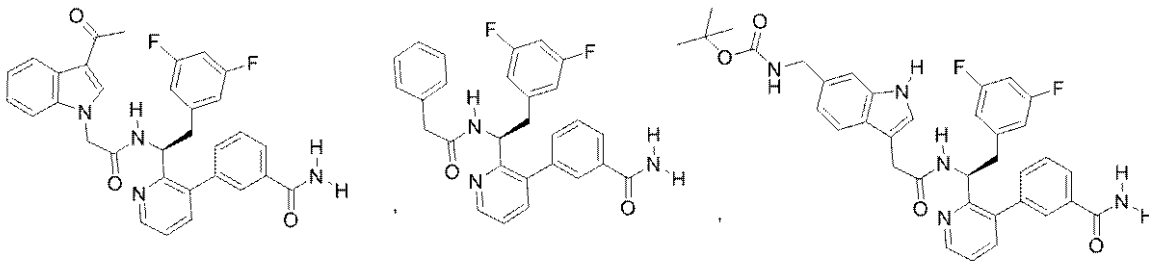
30

40

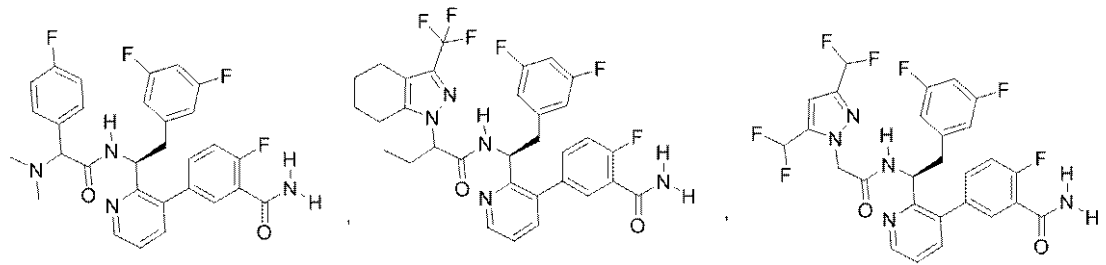
【化 7 8 4】



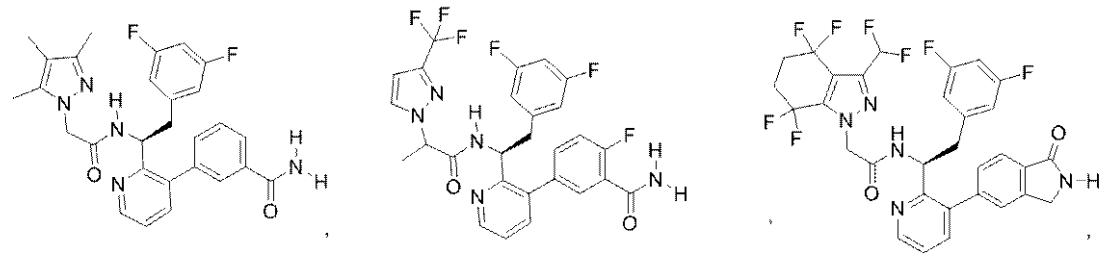
10



20

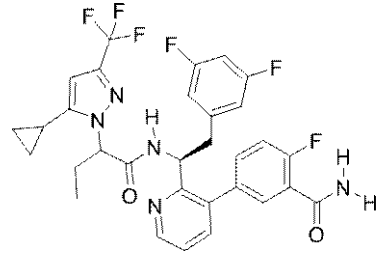
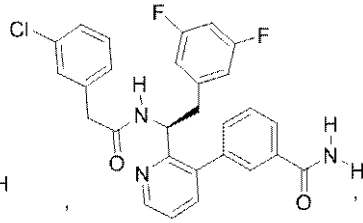
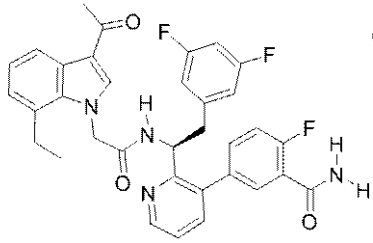


30

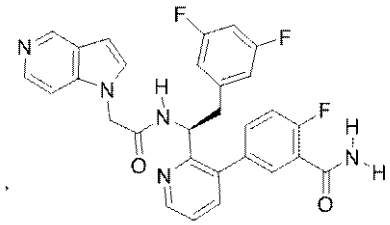
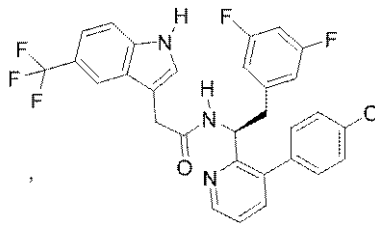
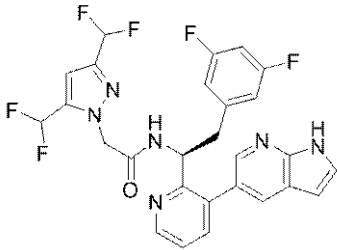


40

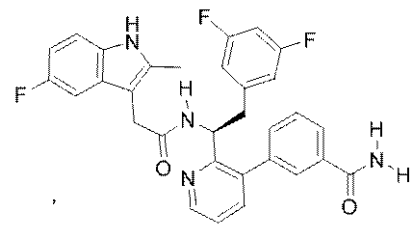
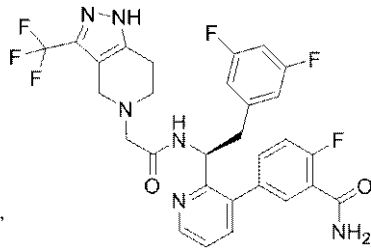
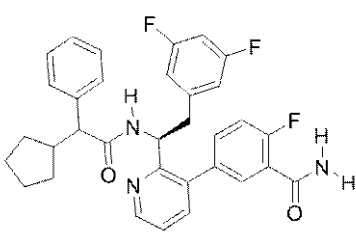
【化 7 8 5】



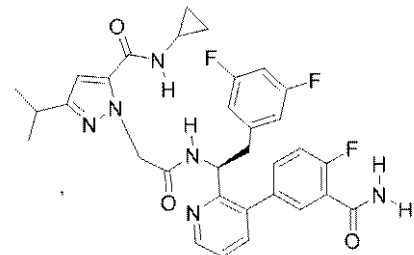
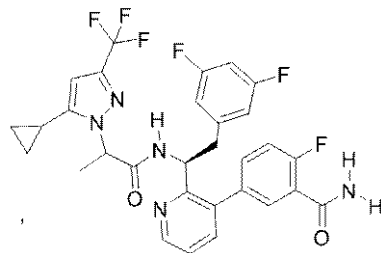
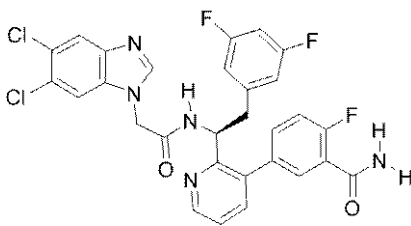
10



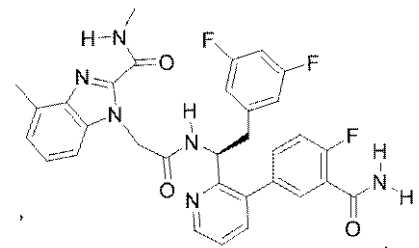
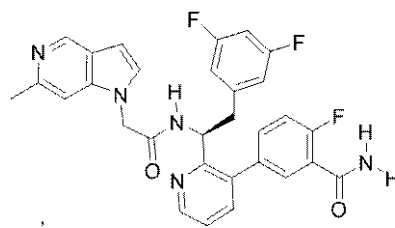
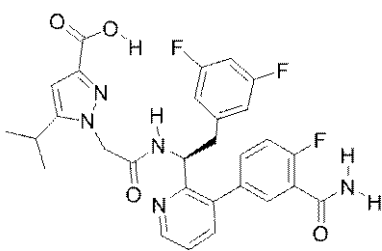
20



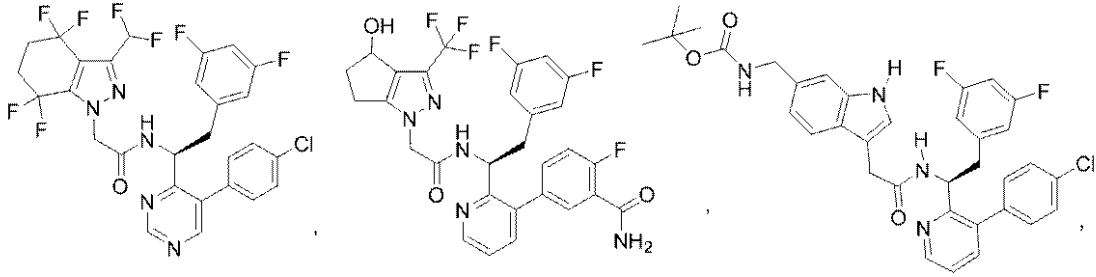
30



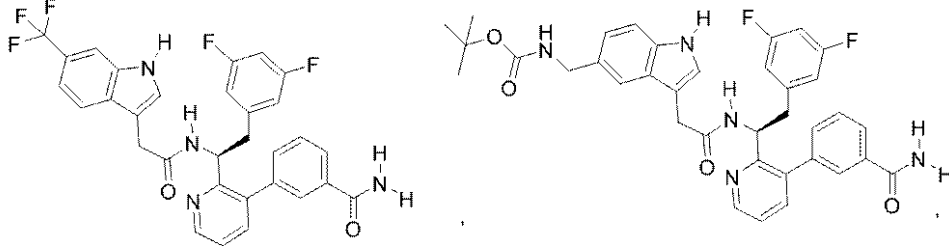
40



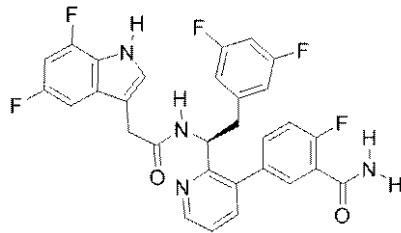
【化 7 8 6】



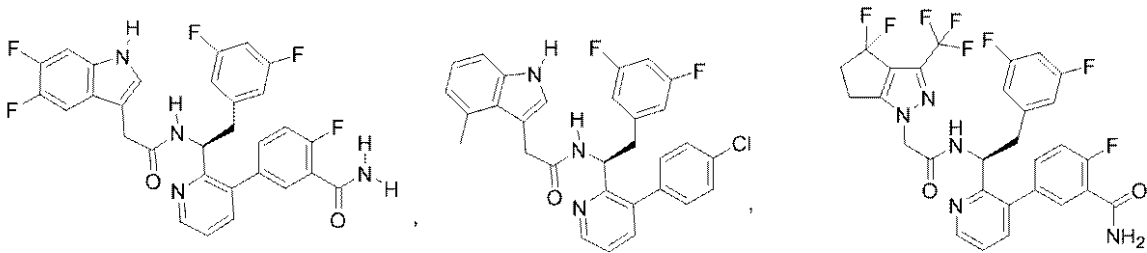
10



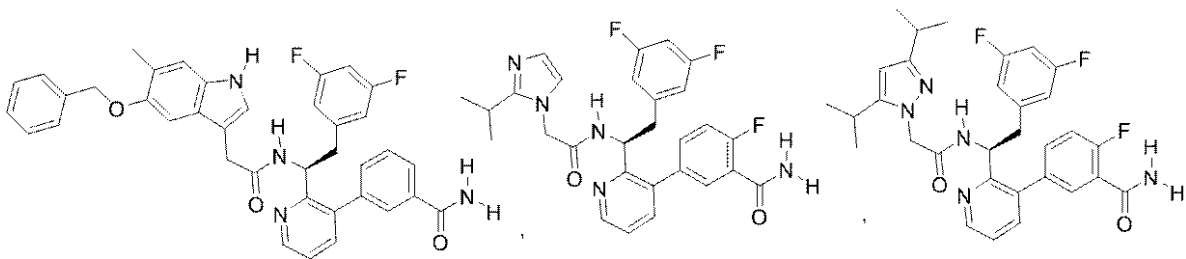
20



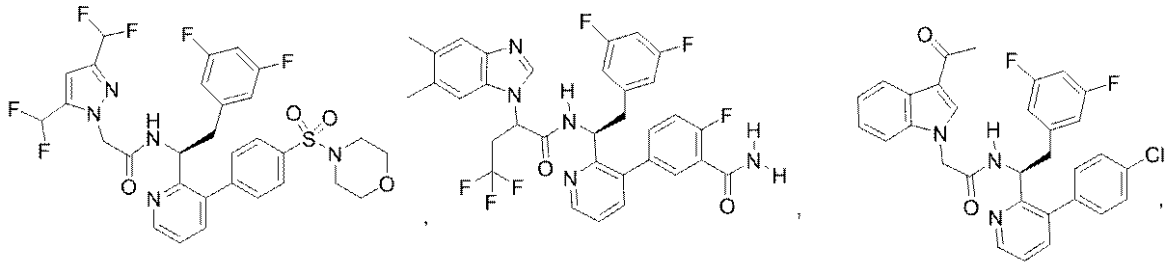
30



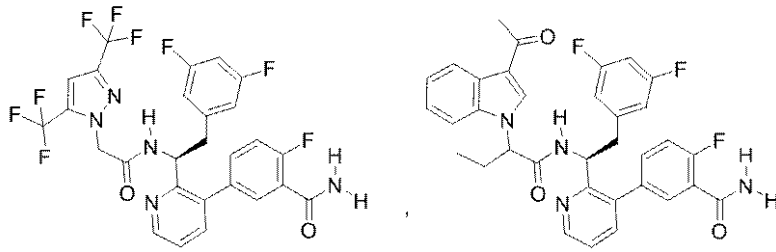
40



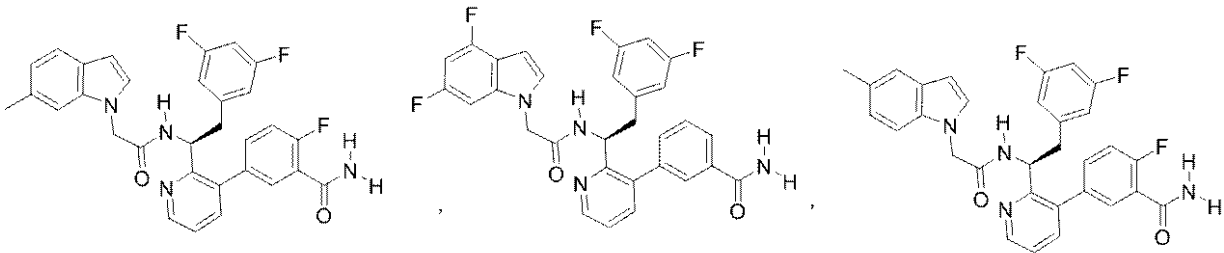
【化 7 8 7】



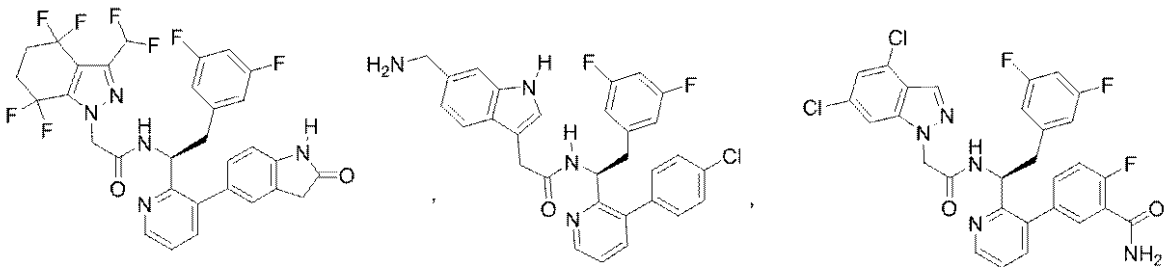
10



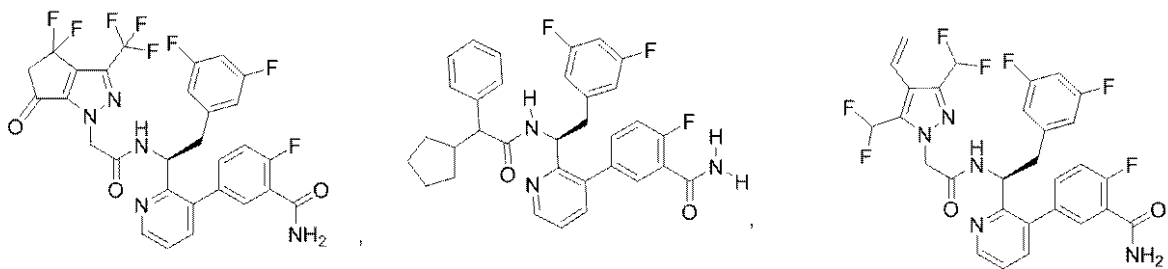
20



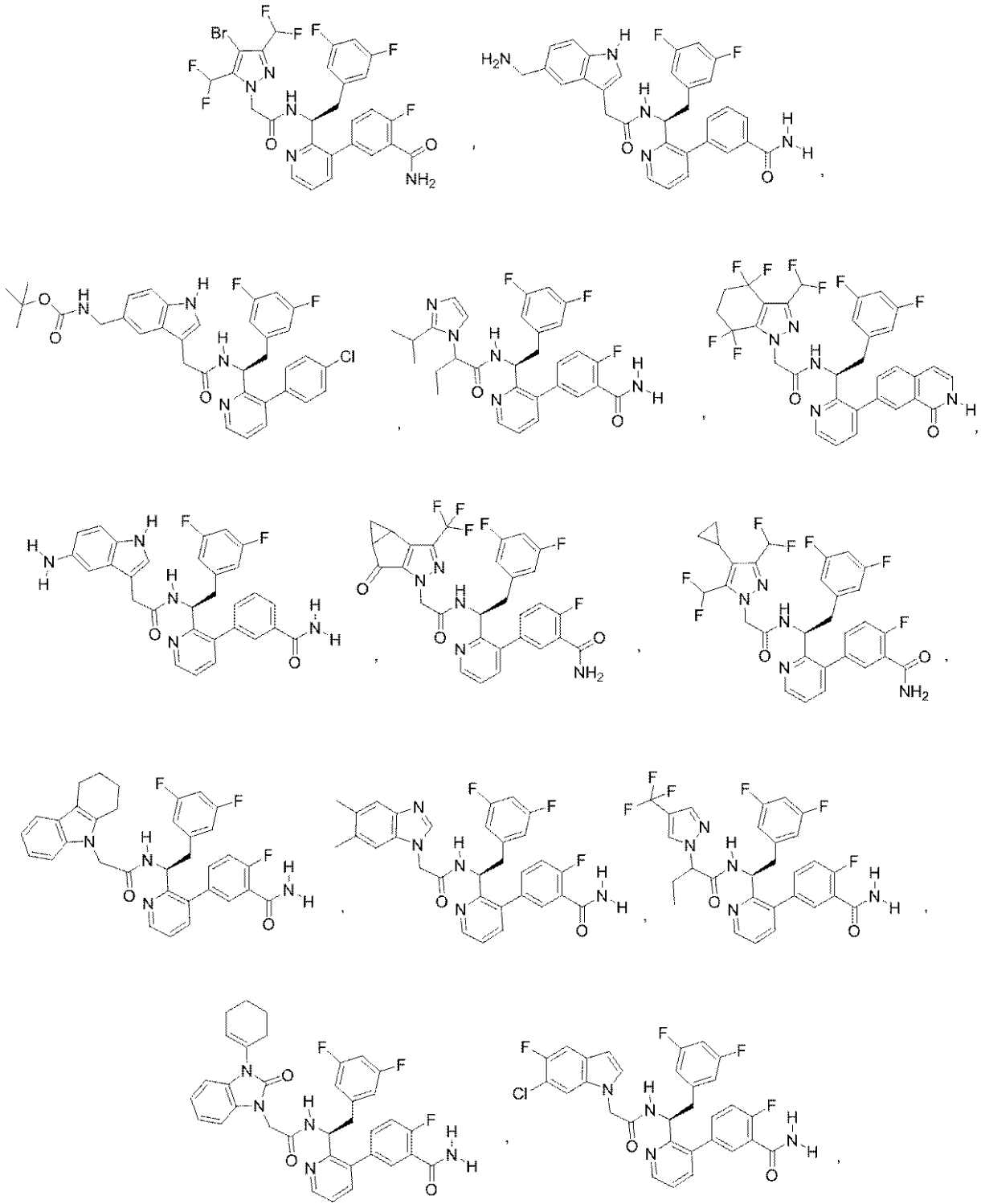
30



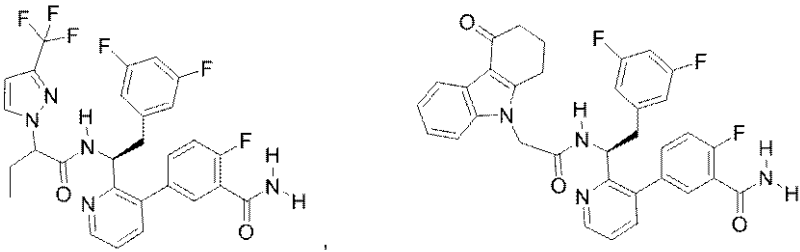
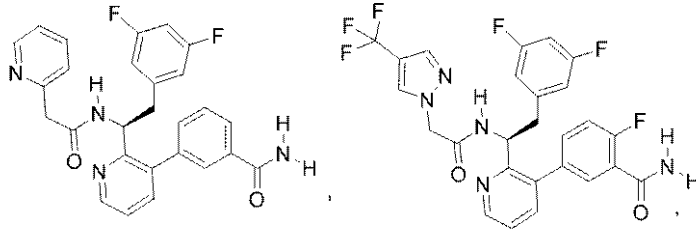
40



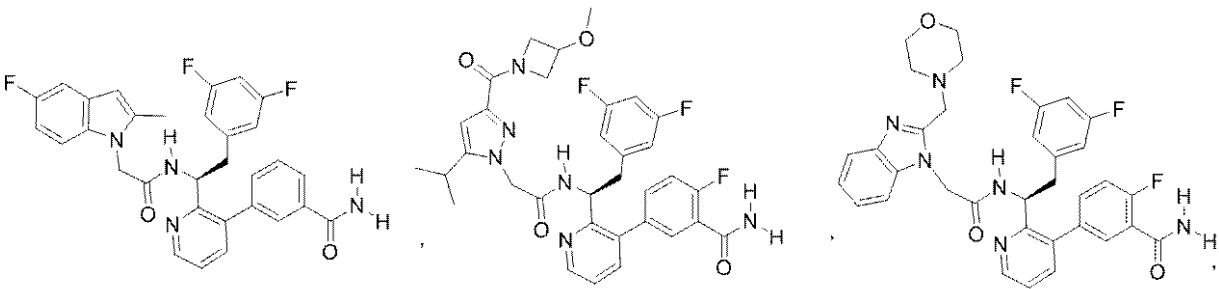
【化 7 8 8】



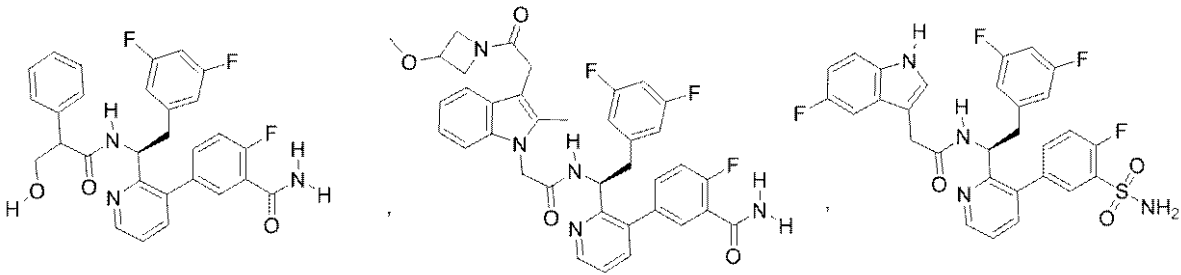
【化 7 8 9】



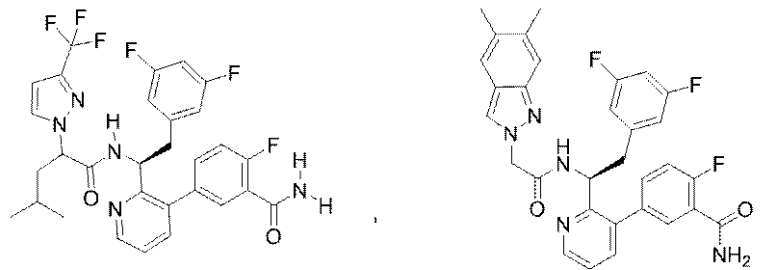
10



20

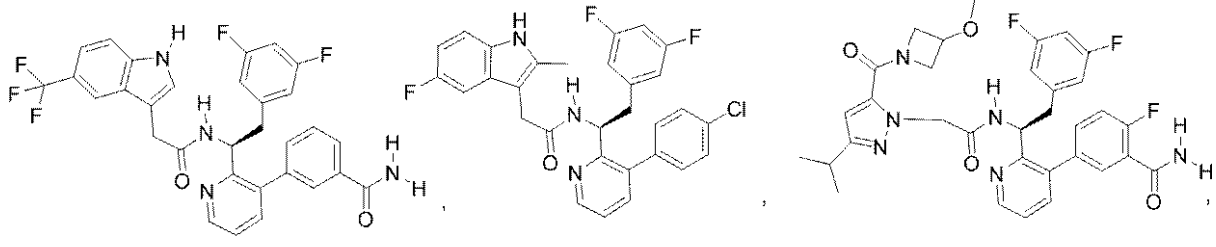
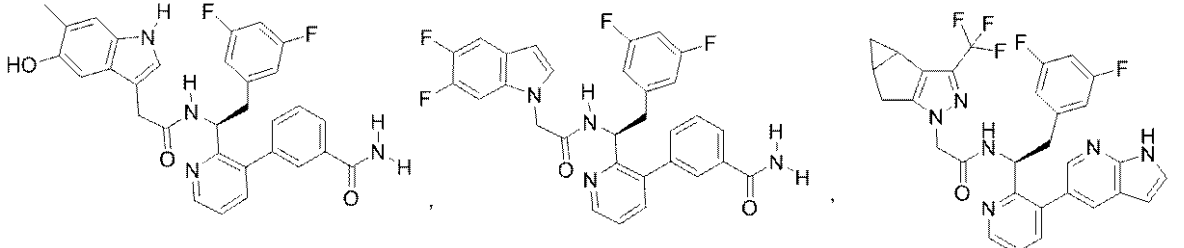
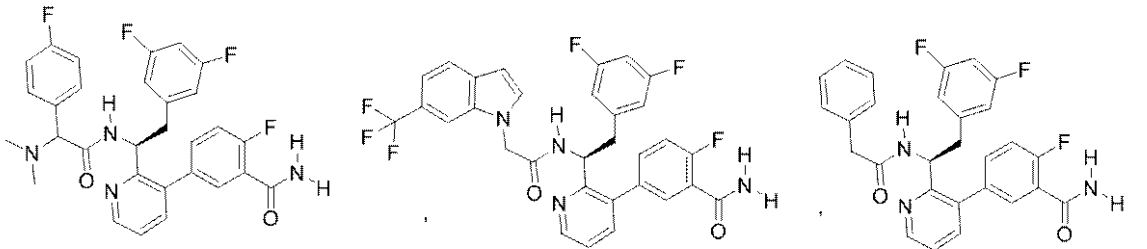
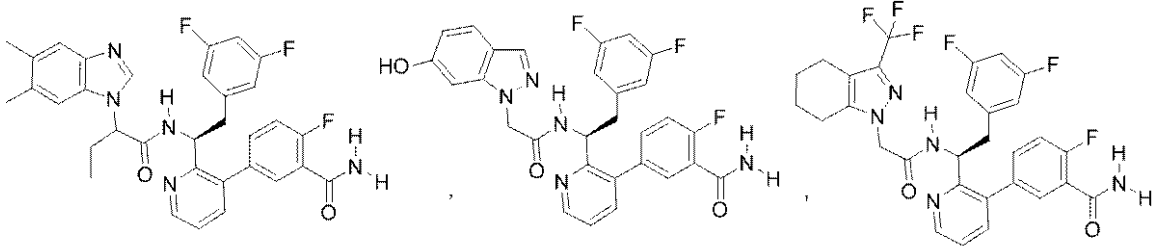
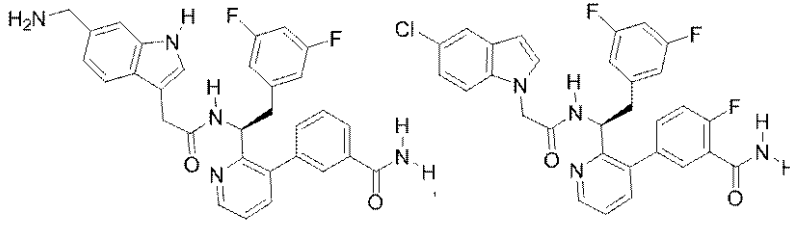


30



40

【化 7 9 0】



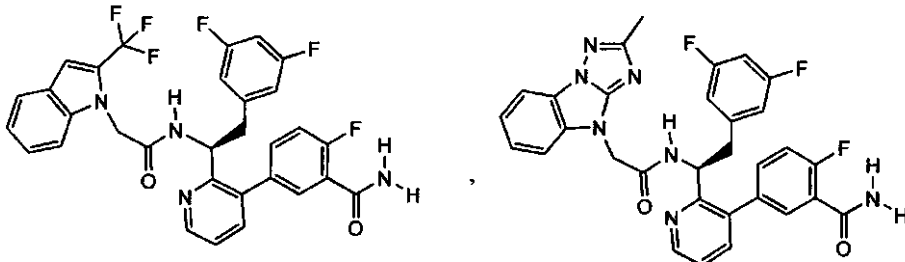
10

20

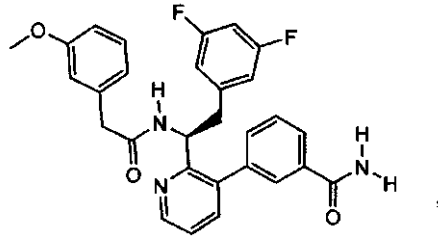
30

40

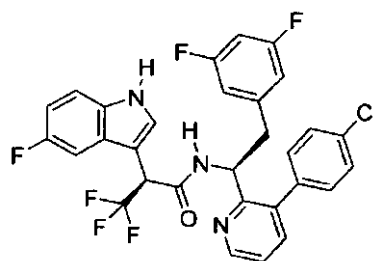
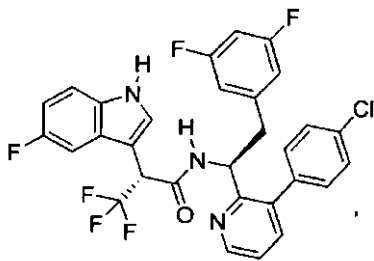
【化 7 9 1】



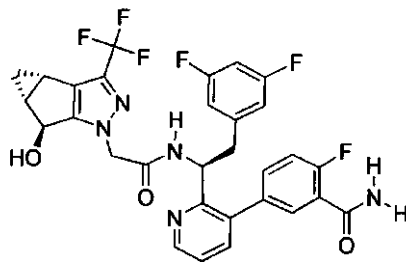
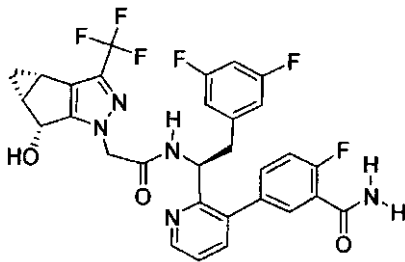
10



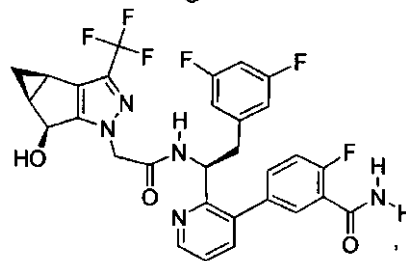
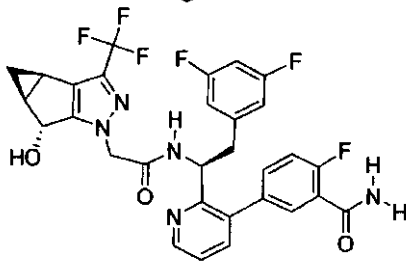
20



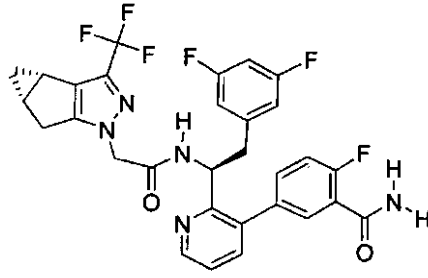
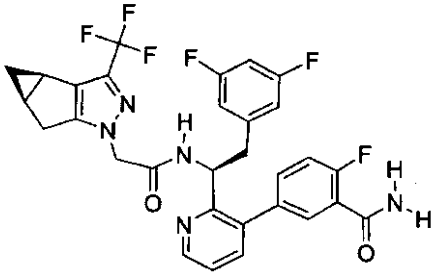
30



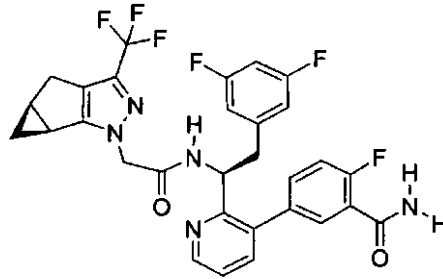
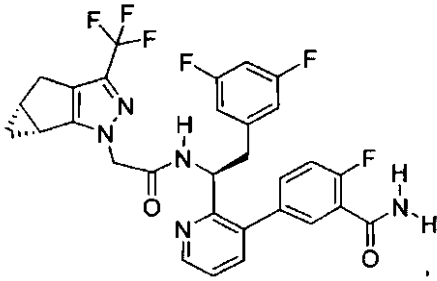
40



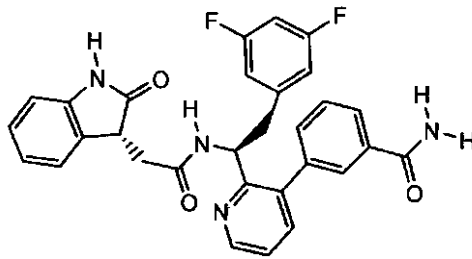
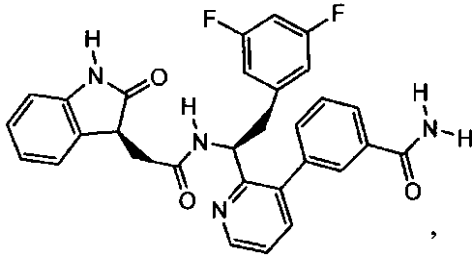
【化 7 9 2】



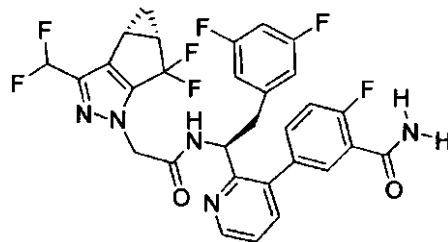
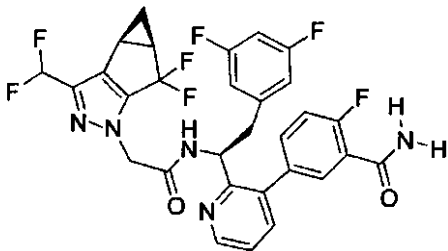
10



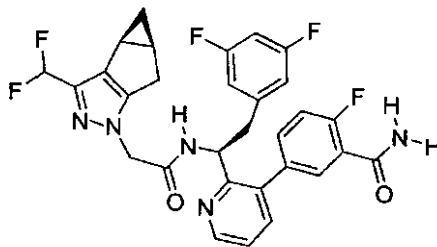
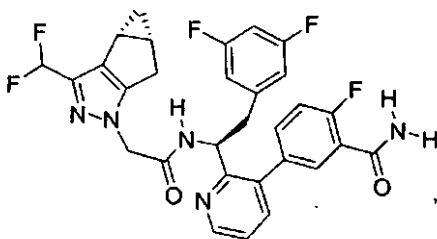
20



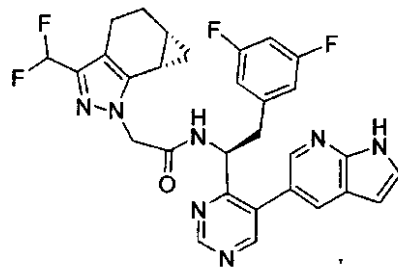
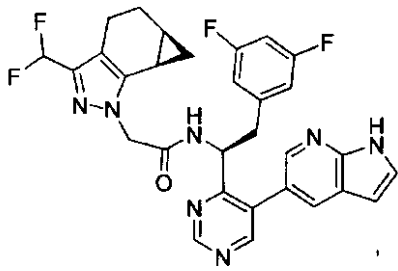
30



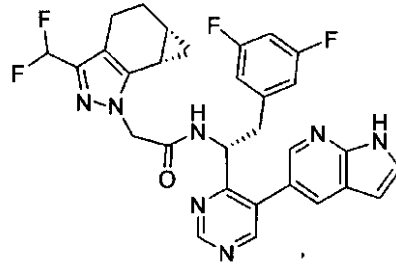
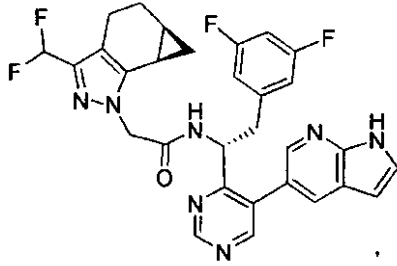
40



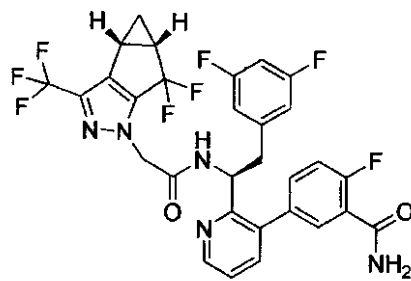
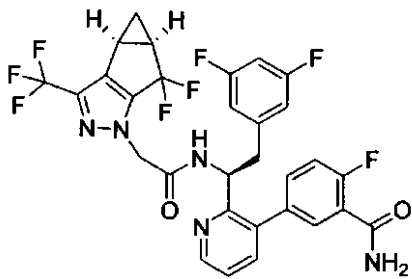
【化 7 9 3】



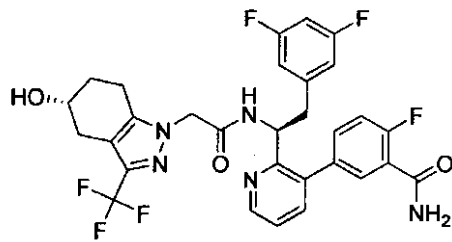
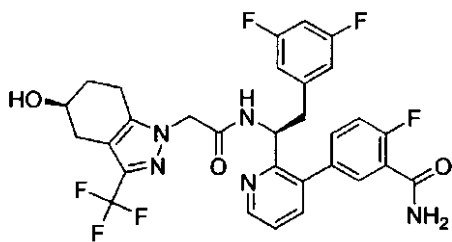
10



20

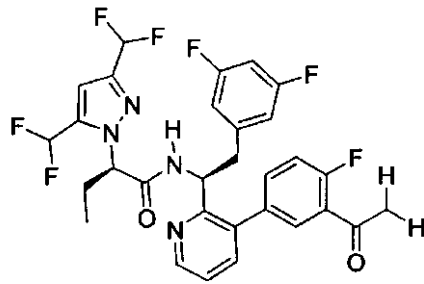
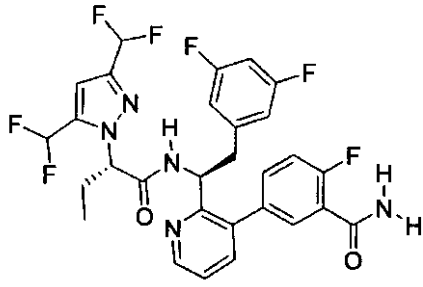


30

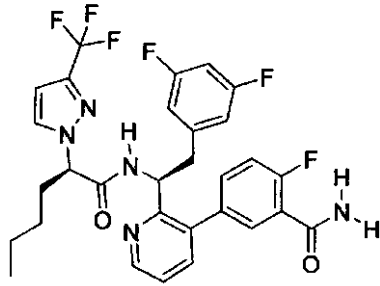
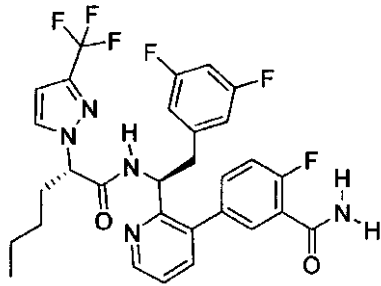


40

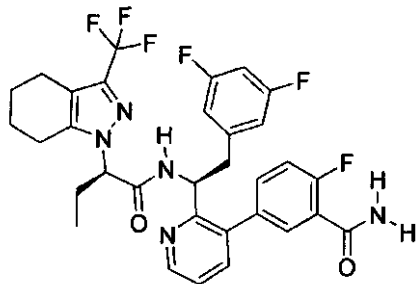
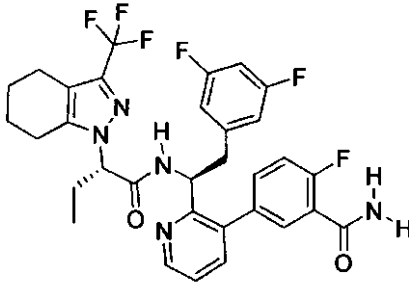
【化 7 9 4】



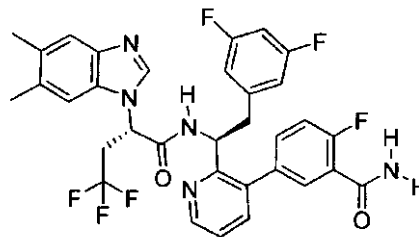
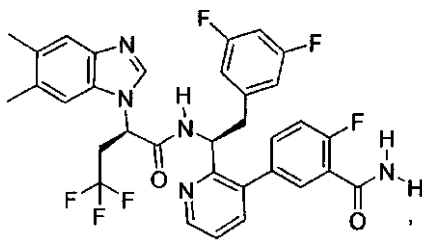
10



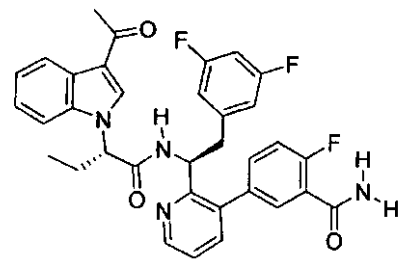
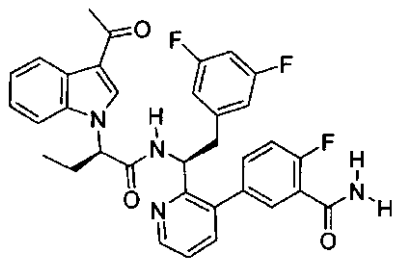
20



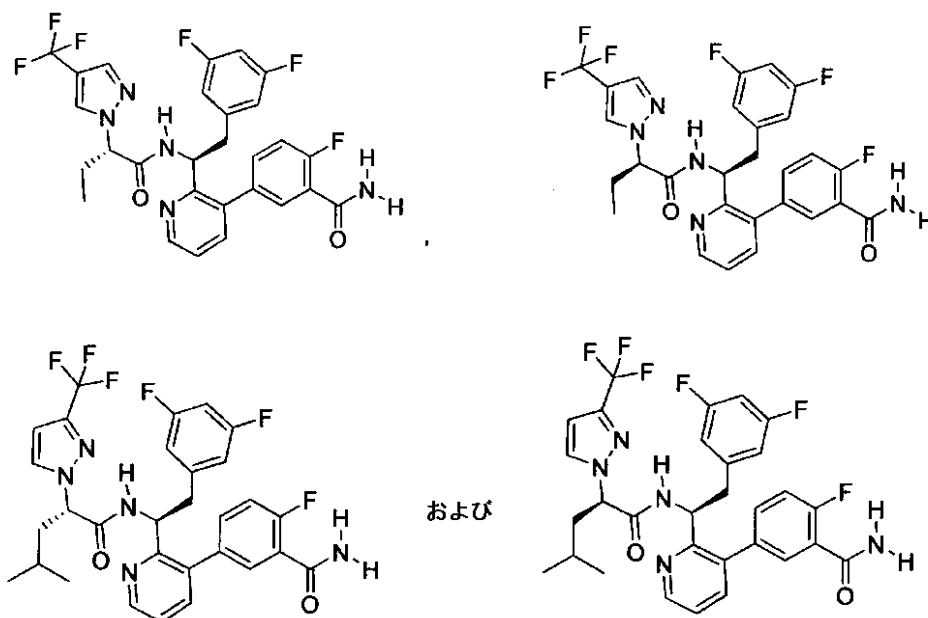
30



40



【化 7 9 5】



10

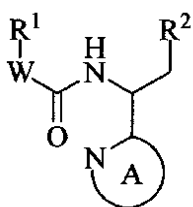
から選択される、上記項 1 に記載の化合物およびその塩。

20

(項 4 1)

式 I' :

【化 7 9 6】



I'

30

の化合物である、上記項 1 に記載の化合物またはその塩であって、式 I' において：

A は、1 個または 2 個の窒素を含む 6 員ヘテロアリアルであり、ここで該 6 員ヘテロアリアルは、1 個の Z¹ 基で置換されており、そして 1 個または 1 個より多い Z² 基で必要に応じて置換されており；

W は、C R^{3 a} R^{3 b}、O または N R⁴ であり；

R¹ は、アリール、ヘテロアリアルまたは複素環であり、ここで R¹ の任意のアリール、ヘテロアリアルまたは複素環は、1 個または 1 個より多い Z³ 基で必要に応じて置換されており；

40

R² は、6 員アリール、5 員ヘテロアリアルまたは 6 員ヘテロアリアルであり、ここで R² の任意の 6 員アリール、5 員ヘテロアリアルまたは 6 員ヘテロアリアルは、1 個または 1 個より多い Z⁴ 基で必要に応じて置換されており；

各 R^{3 a} および各 R^{3 b} は独立して、H、ハロゲン、(C₁ ~ C₃) アルキル、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) ヘテロアルキル、ヘテロアリアル (C₁ ~ C₆) アルキル -、ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキル -、- N R_a R_b、および - N R_c C O R_d から選択されるか；あるいは R^{3 a} および R^{3 b} は、これらが結合している炭素と一緒に、(C₃ ~ C₆) 炭素環を形成し；

R⁴ は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) 炭素環、アリール (C₁ ~ C₆) アルキルおよびヘテロアリアル (C₁ ~ C₆) アルキル - から選択され；

50

R_a および R_b は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_a および R_b は、これらが結合している窒素と一緒に、5員、6員または7員の複素環を形成し；

各 R_c は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

各 R_d は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^1 は独立して、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環および $-OR_{n1}$ から選択され、ここで Z^1 の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^1 の任意の($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1a} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n2}$ 、 $-OC(O)R_{p2}$ 、 $-OC(O)NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-SR_{n2}$ 、 $-S(O)R_{p2}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p2}$ 、 $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}COR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2OR_{p2}$ 、 $-NR_{n2}S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n2}$ 、 $-C(O)OR_{n2}$ 、および $-C(O)NR_{q2}R_{r2}$ から選択され、ここで Z^{1a} の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1b} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルから選択され、ここで Z^{1b} の任意の($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1c} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n3}$ 、 $-OC(O)R_{p3}$ 、 $-OC(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-SR_{n3}$ 、 $-S(O)R_{p3}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p3}$ 、 $-S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}COR_{p3}$ 、 $-NR_{n3}CO_2R_{p3}$ 、 $-NR_{n3}CONR_{q3}R_{r3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2R_{p3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2OR_{p3}$ 、 $-NR_{n3}S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n3}$ 、 $-C(O)OR_{n3}$ 、 $-C(O)NR_{q3}R_{r3}$ 、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環および($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^{1d} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニルおよび($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルから選択され；

各 R_{n1} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n1} の任意の($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1a} 基または Z^{1b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n1} の任意の($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n2} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリール、アリール、ハロアリール、ハロヘテロアリール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

$2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここで R_{n2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p2} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここで R_{p2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており；

R_{q2} および R_{r2} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここで R_{q2} または R_{r2} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q2} または R_{r2} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q2} および R_{r2} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここで該5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い Z^{1c} 基または Z^{1d} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n3} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、八口アリアル、八口ヘテロアリアル、八口複素環、($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

各 R_{p3} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、八口アリアル、八口ヘテロアリアル、八口複素環、($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

R_{q3} および R_{r3} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、八口アリアル、八口ヘテロアリアル、八口複素環、($C_1 \sim C_8$) 八口アルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_{q3} および R_{r3} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し；

各 Z^2 は独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) 八口アルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、八口ゲン、CN、OHおよび -O ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択され；

各 Z^3 は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、八口ゲン、-CN、-OR_{n4}、-OC(O)R_{p4}、-OC(O)NR_{q4}R_{r4}、-SR_{n4}、-S(O)R_{p4}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p4}、-S(O)₂NR_{q4}R_{r4}、-NR_{q4}R_{r4}、-NR_{n4}COR_{p4}、-NR_{n4}CO₂R_{p4}、-NR_{n4}CONR_{q4}R_{r4}、-NR_{n4}S(O)₂R_{p4}、-NR_{n4}S(O)₂OR_{p4}、-NR_{n4}S(O)₂NR_{q4}R_{r4}、NO₂、-C(O)R_{n4}、-C(O)OR_{n4}、および -C(O)NR_{q4}R_{r4} から選択され、ここで Z^3 の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^3 の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い

10

20

30

40

50

Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{3a} は独立して、(C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、八口ゲン、-CN、-OR_{n5}、-OC(O)R_{p5}、-OC(O)NR_{q5}R_{r5}、-SR_{n5}、-S(O)R_{p5}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p5}、-S(O)₂NR_{q5}R_{r5}、-NR_{q5}R_{r5}、-NR_{n5}COR_{p5}、-NR_{n5}CO₂R_{p5}、-NR_{n5}CONR_{q5}R_{r5}、-NR_{n5}S(O)₂R_{p5}、-NR_{n5}S(O)₂OR_{p5}、-NR_{n5}S(O)₂NR_{q5}R_{r5}、NO₂、-C(O)R_{n5}、-C(O)OR_{n5}、および -C(O)NR_{q5}R_{r5} から選択され、ここで Z^{3a} の任意の (C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており；

10

各 Z^{3b} は独立して、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニルおよび (C₂ ~ C₈) アルキニルから選択され、ここで Z^{3b} の任意の (C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニルおよび (C₂ ~ C₈) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{3c} は独立して、(C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、八口ゲン、-CN、-OR_{n6}、-OC(O)R_{p6}、-OC(O)NR_{q6}R_{r6}、-SR_{n6}、-S(O)R_{p6}、-S(O)₂OH、-S(O)₂R_{p6}、-S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、-NR_{q6}R_{r6}、-NR_{n6}COR_{p6}、-NR_{n6}CO₂R_{p6}、-NR_{n6}CONR_{q6}R_{r6}、-NR_{n6}S(O)₂R_{p6}、-NR_{n6}S(O)₂OR_{p6}、-NR_{n6}S(O)₂NR_{q6}R_{r6}、NO₂、-C(O)R_{n6}、-C(O)OR_{n6}、-C(O)NR_{q6}R_{r6}、八口アリール、八口ヘテロアリール、八口複素環および (C₁ ~ C₈) ヘテロアルキルから選択され；

20

各 Z^{3d} は独立して、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、および (C₁ ~ C₈) 八口アルキルから選択され；

各 R_{n4} は独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{n4} の任意の (C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n4} の任意の (C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニルおよび (C₂ ~ C₈) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており；

30

各 R_{p4} は独立して、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{p4} の任意の (C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p4} の任意の (C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニルまたは (C₂ ~ C₈) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3a} 基で必要に応じて置換されており；

R_{q4} および R_{r4} は各々独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリールから選択され、ここで R_{q4} または R_{r4} の任意の (C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q4} または R_{r4} の任意の (C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニルおよび (C₂ ~ C₈) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3a} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q4} および R_{r4} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここで該5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い Z^{3a} 基または Z^{3b} 基で必要に応じて置換されており；

40

各 R_{n5} は独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、複素環、ヘテロアリールおよびアリール

50

から選択され、ここで R_{n5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p5} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{p5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3c} 基で必要に応じて置換されており；

R_{q5} および R_{r5} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーールおよびアリーールから選択され、ここで R_{q5} または R_{r5} の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q5} または R_{r5} の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{3c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q5} および R_{r5} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここで該5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い Z^{3c} 基または Z^{3d} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n6} は独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

各 R_{p6} は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択され；

R_{q6} および R_{r6} は各々独立して、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、複素環、ヘテロアリーール、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロアリーール、ハロ複素環、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキルおよび ($C_1 \sim C_8$) ヘテロアルキルから選択されるか、あるいは R_{q6} および R_{r6} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し；

各 Z^4 は独立して、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n8}$ 、 $-OC(O)R_{p8}$ 、 $-OC(O)NR_{q8}R_{r8}$ 、 $-SR_{n8}$ 、 $-S(O)R_{p8}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p8}$ 、 $-S(O)_2NR_{q8}R_{r8}$ 、 $-NR_{q8}R_{r8}$ 、 $-NR_{n8}COR_{p8}$ 、 $-NR_{n8}CO_2R_{p8}$ 、 $-NR_{n8}CONR_{q8}R_{r8}$ 、 $-NR_{n8}S(O)_2R_{p8}$ 、 $-NR_{n8}S(O)_2OR_{p8}$ 、 $-NR_{n8}S(O)_2NR_{q8}R_{r8}$ 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n8}$ 、 $-C(O)OR_{n8}$ 、および $-C(O)NR_{q8}R_{r8}$ から選択され、ここで Z^4 の任意の ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており、そして Z^4 の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1個または1個より多い Z^{4c} 基で必要に応じて置換されており；

各 Z^{4c} は独立して、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、アリーール、ヘテロアリーール、複素環、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR_{n9}$ 、 $-OC(O)R_{p9}$ 、 $-OC(O)NR_{q9}R_{r9}$ 、 $-S$

10

20

30

40

50

R_{n9} 、 $-S(O)R_{p9}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R_{p9}$ 、 $-S(O)_2NR_{q9}$ 、 R_{r9} 、 $-NR_{q9}$ 、 R_{r9} 、 $-NR_{n9}COR_{p9}$ 、 $-NR_{n9}CO_2R_{p9}$ 、 $-NR_{n9}CONR_{q9}$ 、 R_{r9} 、 $-NR_{n9}S(O)_2R_{p9}$ 、 $-NR_{n9}S(O)_2OR_{p9}$ 、 $-NR_{n9}S(O)_2NR_{q9}$ 、 R_{r9} 、 NO_2 、 $-C(O)R_{n9}$ 、 $-C(O)OR_{n9}$ 、 $-C(O)NR_{q9}$ 、 R_{r9} 、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環および $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 Z^{4d} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルから選択され；

各 R_{n8} は独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここで R_{n8} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{n8} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い Z^{4c} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{p8} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここで R_{p8} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{p8} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い Z^{4c} 基で必要に応じて置換されており；

R_{q8} および R_{r8} は各々独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアルおよびアリアルから選択され、ここで R_{q8} または R_{r8} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環は、1個または1個より多い Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており、そして R_{q8} または R_{r8} の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルは、1個または1個より多い Z^{4c} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R_{q8} および R_{r8} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成し、ここで該5員、6員または7員の複素環は、1個または1個より多い Z^{4c} 基または Z^{4d} 基で必要に応じて置換されており；

各 R_{n9} は独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；

各 R_{p9} は独立して、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択され；そして

R_{q9} および R_{r9} は各々独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリアル、アリアル、ハロアリアル、ハロヘテロアリアル、ハロ複素環、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルから選択されるか；あるいは R_{q9} および R_{r9} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5員、6員または7員の複素環を形成する、

化合物またはその塩。

(項42)

上記項1~41のいずれか1項に記載されるような式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

10

20

30

40

50

(項 4 3)

哺乳動物においてレトロウイルス科ウイルス感染を処置する方法であって、治療有効量の上記項 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

(項 4 4)

前記ウイルス感染が HIV ウイルスによって引き起こされる、上記項 4 3 に記載の方法。

(項 4 5)

哺乳動物において HIV 感染を処置する方法であって、上記項 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載されるような式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

10

(項 4 6)

哺乳動物において HIV 感染を処置する方法であって、HIV 感染の処置を必要とする該哺乳動物に、治療有効量の上記項 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載されるような式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、治療有効量の 1 種または 1 種より多いさらなる治療剤と組み合わせて投与する工程を包含し、該さらなる治療剤は、HIV プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素の HIV ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素の HIV ヌクレオチドインヒビター、HIV インテグラーゼインヒビター、gp 41 インヒビター、CXCR 4 インヒビター、gp 120 インヒビター、CCR 5 インヒビター、キャプシド重合インヒビター、および HIV を処置するための他の薬物、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される、方法。

20

(項 4 7)

医学的治療において使用するための、上記項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載されるような式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項 4 8)

レトロウイルス科ウイルス感染または HIV ウイルス感染の予防処置または治療処置のための、上記項 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載されるような式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項 4 9)

哺乳動物においてレトロウイルス科ウイルス感染または HIV ウイルス感染を処置するための医薬の製造のための、上記項 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載されるような化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 6
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 471/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	C 0 7 D 471/06	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 3
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 1 1
C 0 7 D 213/69 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 213/68 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
C 0 7 D 213/56 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 H
	C 0 7 D 213/69	
	C 0 7 D 213/68	
	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
	A 6 1 K 31/497	
	C 0 7 D 491/107	
	C 0 7 D 213/56	
	C 0 7 D 487/04	1 3 9

(72)発明者 スティーブン エス. ボンディ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カリーナ イー. カニツァーロ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 チェン - ハン チョウ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

- イブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 ランダル エル. ハルコム
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
 イブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 ユンフェン エリック フー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
 イブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 ジョン オー. リンク
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
 イブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 リュ チー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
 イブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 スコット ディー. シュローダー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
 イブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 ウィンストン シー. ツェ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
 イブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 ジェニファー アール. ジャン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
 イブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 AA07 AA08 BB04 BB05 BB06 CC04 CC05 CC08
 CC16 CC17 CC18 EE02 EE03 EE04 FF01 FF02 FF03 GG01
 GG02 GG04 HH04
 4C055 AA01 BA02 BA06 BA28 BA34 BA39 BA42 BB02 BB08 BB10
 BB11 CA01 CA02 CA08 CA34 DA01 DA42 DB02 DB11 EA01
 FA11
 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB04 BB06 BB08 BB09 CC12 CC14
 CC22 CC25 CC28 CC29 CC34 CC41 CC47 CC51 CC54 CC58
 CC62 CC92 DD02 DD04 DD06 DD08 DD12 DD14 DD15 DD22
 DD26 EE01
 4C065 AA03 AA04 AA05 AA07 BB04 BB05 BB06 BB09 BB10 CC01
 CC09 DD02 DD03 EE02 HH01 HH02 HH06 HH09 JJ01 JJ03
 JJ04 KK01 KK03 KK06 LL01 PP02 PP03 PP04 PP09 PP12
 PP14 QQ05
 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 EE15 FF04 GG06 HH08 JJ01
 JJ05 KK14 LL01
 4C084 AA19 MA02 NA05 ZB331 ZC202 ZC412 ZC551 ZC552 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 BC30 BC37 BC38 BC41 BC42
 BC48 BC51 BC60 BC62 BC67 BC71 BC73 BC84 CB03 CB05
 CB09 CB22 CB27 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01
 MA02 MA04 MA13 MA17 MA35 MA37 MA52 MA55 MA66 NA05
 NA14 ZB33 ZC55 ZC75

【外国語明細書】

2016172756000001.pdf