

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7079794号

(P7079794)

(45)発行日 令和4年6月2日(2022.6.2)

(24)登録日 令和4年5月25日(2022.5.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/73 (2006.01)

C 0 7 D 213/73

C S P

C 0 7 D 217/22 (2006.01)

C 0 7 D 217/22

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

請求項の数 28 (全194頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-561849(P2019-561849)

(86)(22)出願日 平成30年5月10日(2018.5.10)

(65)公表番号 特表2020-519606(P2020-519606
A)

(43)公表日 令和2年7月2日(2020.7.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/032139

(87)国際公開番号 WO2018/209132

(87)国際公開日 平成30年11月15日(2018.11.15)

審査請求日 令和3年5月7日(2021.5.7)

(31)優先権主張番号 62/504,442

(32)優先日 平成29年5月10日(2017.5.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/504,480

(32)優先日 平成29年5月10日(2017.5.10)

最終頁に続く

(73)特許権者 517118205

コーテクシーミー, インコーポレイテ
ッドアメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
8 0, サウス サンフランシスコ, イ
ースト グランド アベニュー 2 6 9

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

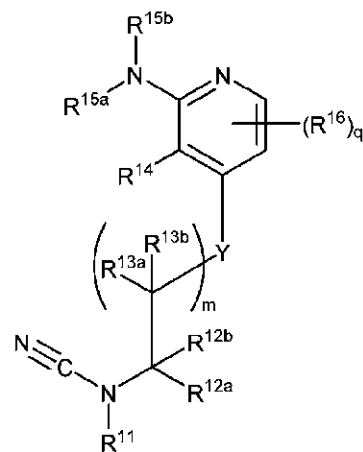
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミノピリジン化合物ならびにその調製および使用のための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I I :



による化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 I I I において：

R 1 1 は、C 1 ~ 6 アルキルおよび C 3 ~ 8 シクロアルキルからなる群より選択され；

R 1 2 a および R 1 2 b は独立して、H、C 1 ~ 6 アルキル、および C 6 ~ 1 0 アリー

ルからなる群より選択されるか、または

R^{12a}およびR^{12b}は一緒になって、C₃～6シクロアルキルを形成するか、または
R^{12a}およびR¹¹は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁷で必要に応じて置換された4員～10員のヘテロシクリルを形成し；

各R^{13a}および各R^{13b}は独立して、H、-OH、およびC₁～6アルキルからなる群より選択されるか、または

1個のR^{13a}およびR¹¹は一緒になって、4員～10員のヘテロシクリルを形成するか、または

1個のR^{13b}およびR^{12b}は一緒になって、5員もしくは6員の環を形成し；

R¹⁴は、Hおよびハロゲンからなる群より選択されるか、または

R¹⁴、R^{12a}、およびR^{12b}は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換された6員～8員の環を形成するか、または

R¹⁴および1個のR^{13a}は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換された5員～8員の環を形成するか、または

R¹⁴は、同じ炭素原子上の1個のR^{13a}および1個のR^{13b}と一緒に、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換された5員～8員の環を形成するか、または

R¹⁴、R¹¹、およびR^{12a}は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換された6員～10員の二環式環を形成し；

R^{15a}およびR^{15b}は独立して、HおよびC₁～6アルキルからなる群より選択され；

R¹⁶は独立して、C₁～6アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；

各R¹⁷は独立して、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、-OH、および-N(R^{17a})₂からなる群より選択され、ここで各R^{17a}は独立して、HおよびC₁～6アルキルからなる群より選択され；

各R¹⁸は独立して、C₁～6アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；

Yは、O、S、C(R^{19a})₂、およびNR^{19b}からなる群より選択され；

各R^{19a}は、HおよびC₁～6アルキルからなる群より選択されるか、または隣接原子上の1個のR^{19a}および1個のR^{13b}は一緒になって、二重結合を形成し；

R^{19b}は、HおよびC₁～6アルキルからなる群より選択されるか、または

R^{19b}およびR¹¹は一緒になって、4員～6員の環を形成し；

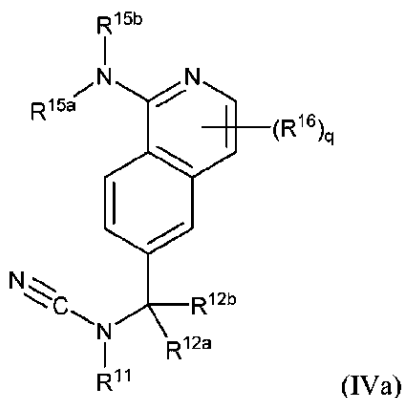
下付き添字mは、0、1、2、または3であり；そして

下付き添字qは、0または1である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式IVa：



による構造；

式IVb：

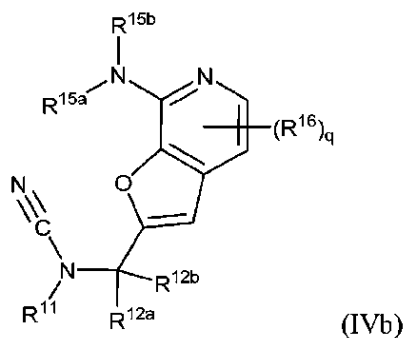
10

20

30

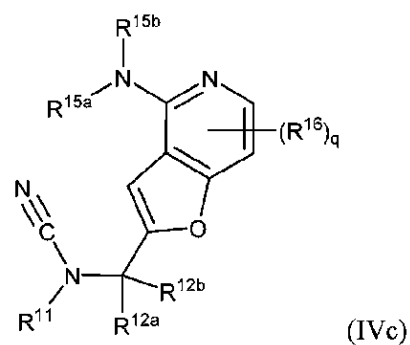
40

50



10

による構造；または
式 I V c：

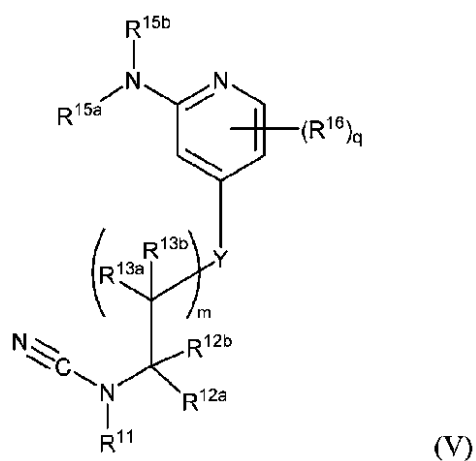


20

による構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 V：



30

40

による構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

Y が、O、S または CH₂ である、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

Y が CH(R^{19a}) であり、R^{19a} および R^{13b} が一緒になって、二重結合を形成し、そして下付き添字 m が 1 であるか、または
Y が NR^{19b} であり、そして R^{19b} および R¹¹ が一緒になって、5 員または 6 員の環を形成する、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 6】

R 1 2 a および R 1 1 が一緒になって、4員～10員のヘテロシクリルを形成する、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R 1 2 a が H であり、そして R 1 2 b が、H、C₁～6 アルキル、および C₆～10 アリールからなる群より選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

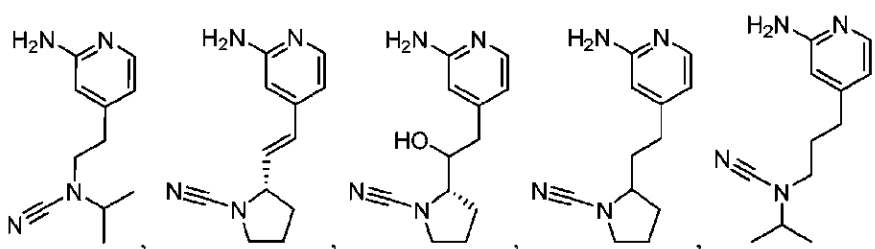
R 1 5 a および R 1 5 b が H である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 9】

下付き添字 q が 0 である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

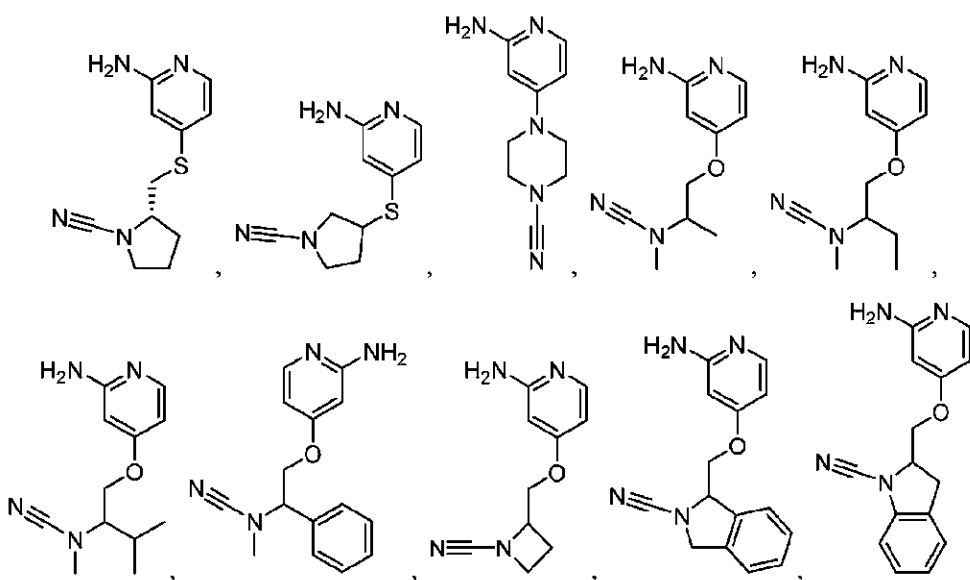
【請求項 10】



20

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

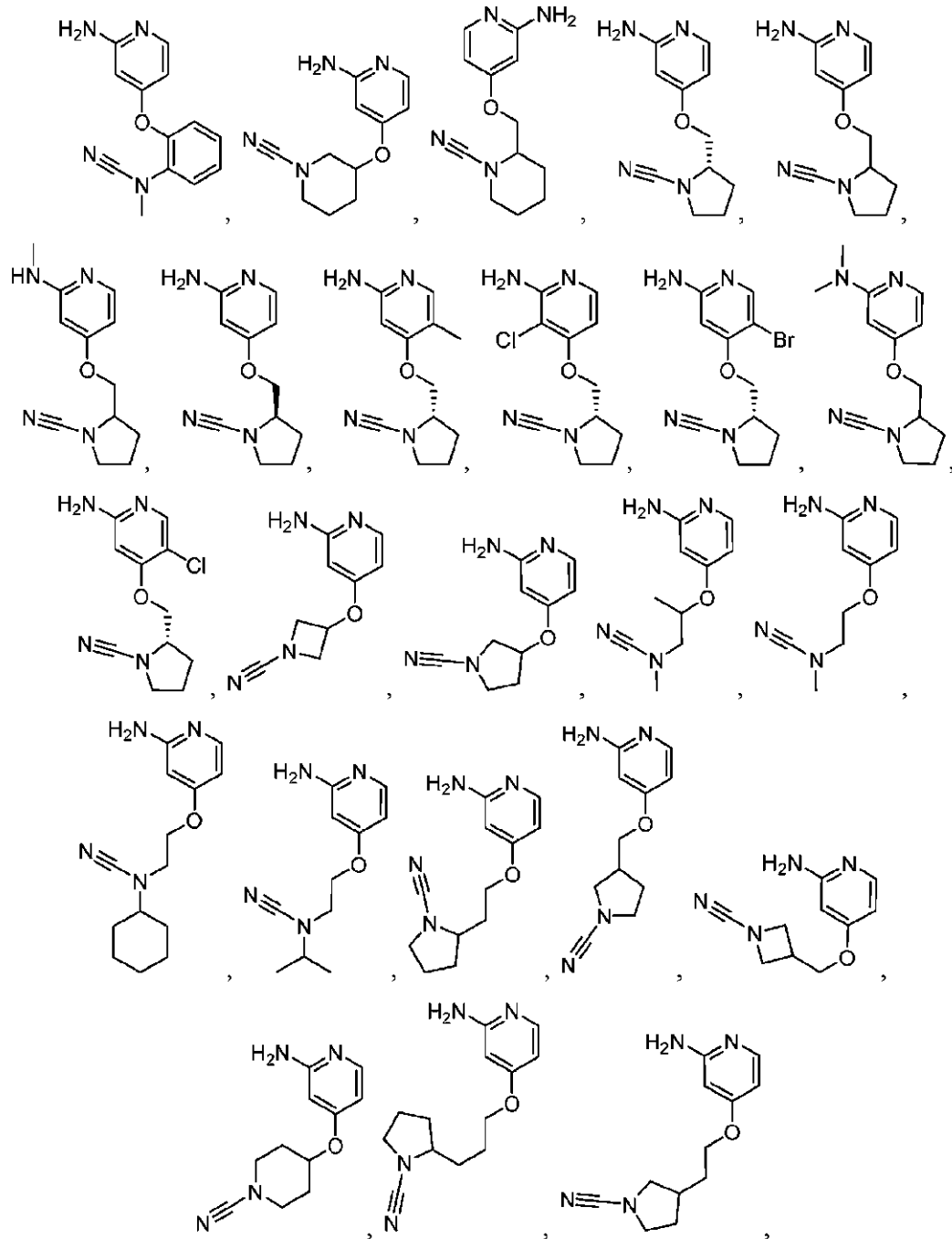
【請求項 11】



30

40

50



10

20

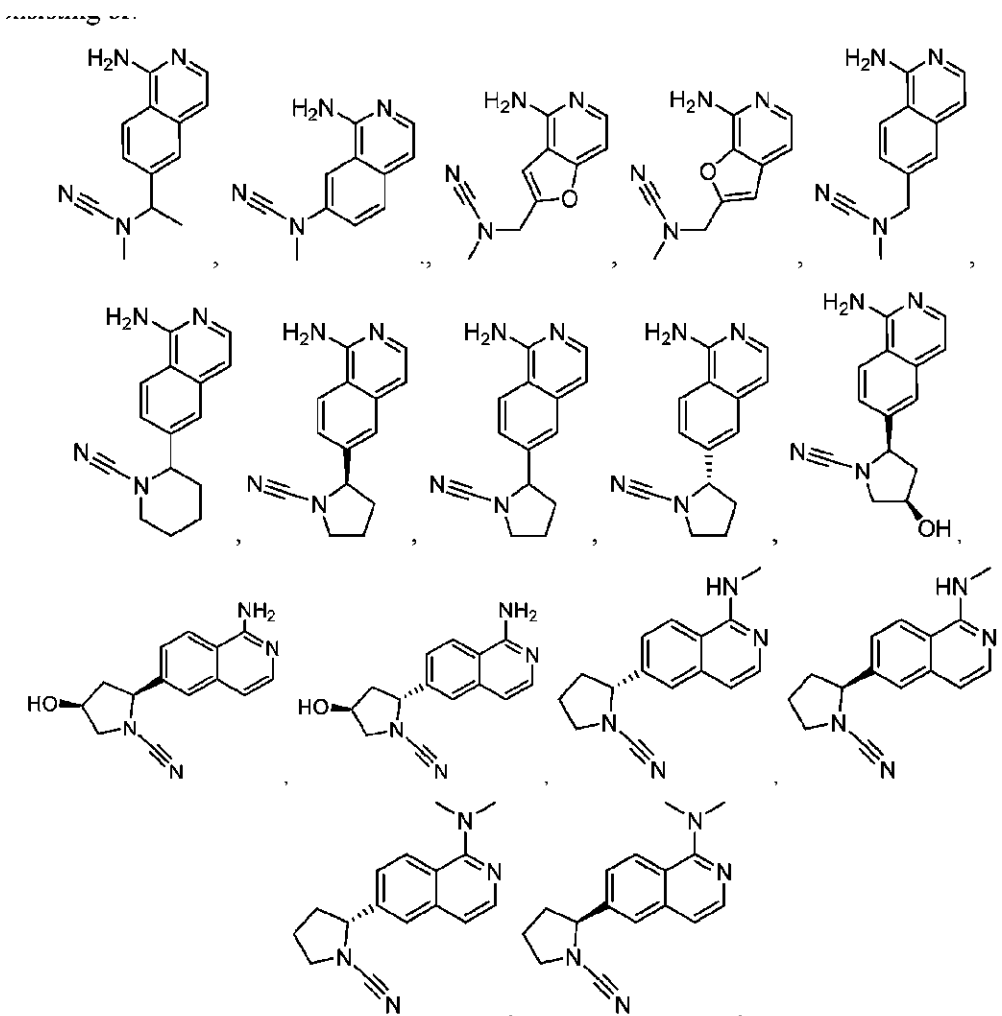
30

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

40

50



10

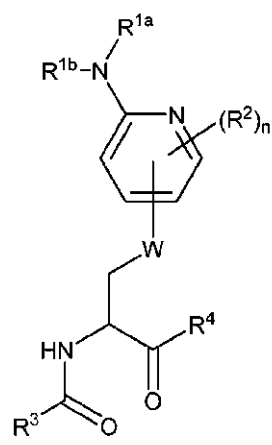
20

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 13】

式 I :



40

による化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式 I において、

W は、結合、CH₂、および O からなる群より選択され；

R^{1a} および R^{1b} は独立して、H および C₁ ~ 6 アルキルからなる群より選択され；

R² は、C₁ ~ 6 アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；

50

下付き添字 n は、0 または 1 であり；

R^3 は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、および $C_5 \sim 12$ ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで R^3 は、1 個またはそれより多くの R^{3a} 置換基で必要に応じて置換されており；

各 R^{3a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-N(R^c)_2$ 、 $-(CH_2)_k C(O)R^b$ 、 $-NR^c(CH_2)_u C(O)R^b$ 、 $-O(CH_2)_u C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_k CONR^c R^c$ 、 $-(CH_2)_k NR^c C(O)R^b$ 、 $-NR^c(CH_2)_u CONR^c R^c$ 、 $-NR^c(CH_2)_u NR^c C(O)R^b$ 、 $-O(CH_2)_u CONR^c R^c$ 、および $-O(CH_2)_u NR^c C(O)R^b$ 、ならびに必要に応じて置換されたトリアゾリルからなる群より選択され；

10

各 R^b は独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、および $C_1 \sim 4$ ジュウテロアルキルからなる群より選択され；

各 R^c は独立して、水素および $C_1 \sim 8$ アルキルからなる群より選択され；

各下付き添字 k は独立して、0、1、2、3、4、5、および 6 から選択され；

各下付き添字 u は独立して、1、2、3、4、5、および 6 から選択され；

R^4 は、 $-CH_2 R^{4a}$ および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群より選択され；

R^{4a} は、 $-O-R^5$ 、 $-S-R^6$ 、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-N(R^7)_2$ 、および $C_5 \sim 12$ ヘテロアリールからなる群より選択され；

20

R^5 は、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_5 \sim 12$ ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでフェニルは、1 個～5 個のハロゲンで置換されており、そして $C_5 \sim 12$ ヘテロアリールは、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルで必要に応じて置換されており；

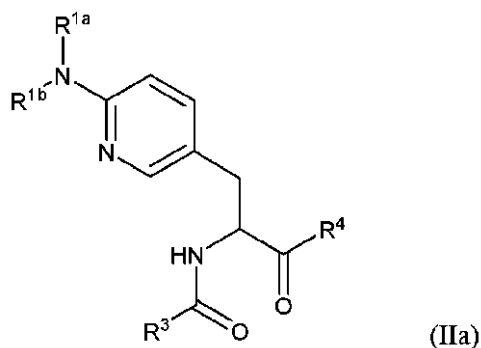
R^6 は、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_5 \sim 12$ ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでフェニルは、1 個～5 個のハロゲンで必要に応じて置換されており、そして $C_5 \sim 12$ ヘテロアリールは、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルで必要に応じて置換されており；そして

各 R^7 は、独立して選択される $C_1 \sim 6$ アルキルである、
化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

30

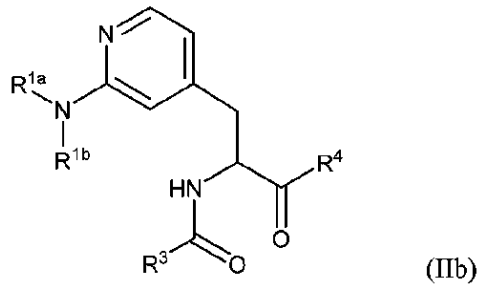
式 IIa：



40

による構造；または

式 IIb：



による構造を有する、請求項 1 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

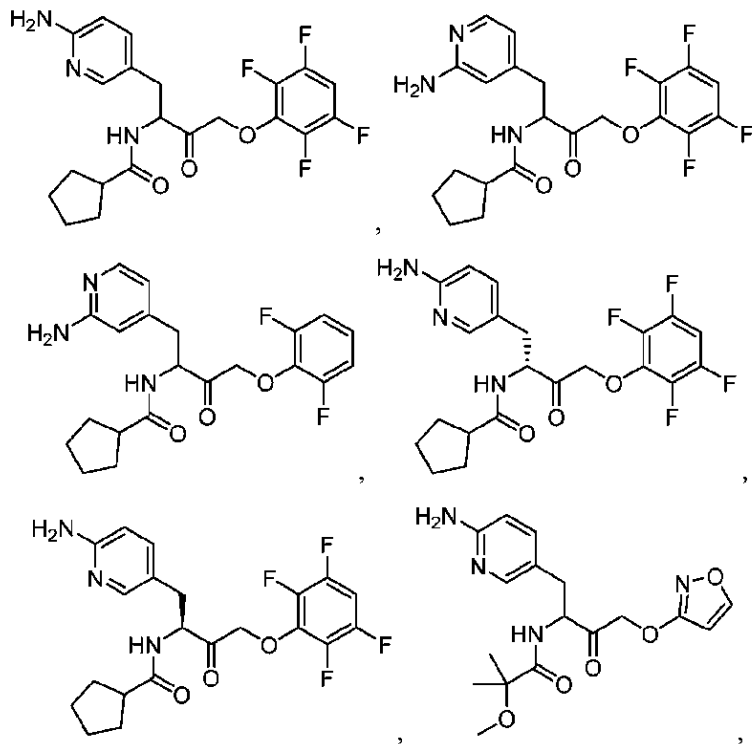
【請求項 1 5】

R³ が、C₃ ~ 8 シクロアルキルおよび C₃ ~ 8 アルキルからなる群より選択され、これらの各々は、1 個またはそれより多くの R^{3a} 置換基で必要に応じて置換されている、請求項 1 3 または 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

R⁴ が -CH₂-O-R⁵ であり、ここで R⁵ は、1 個 ~ 5 個のハロゲンで置換されたフェニルである、請求項 1 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

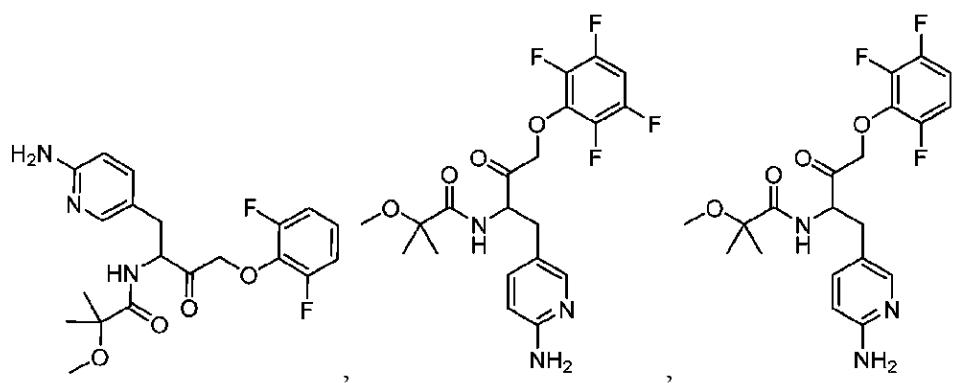


20

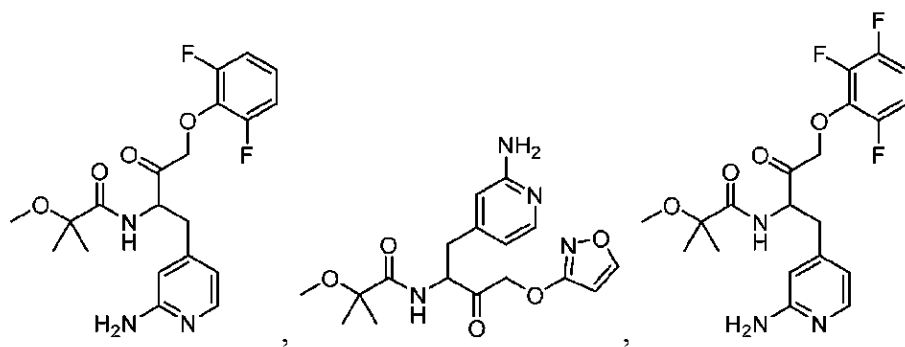
30

40

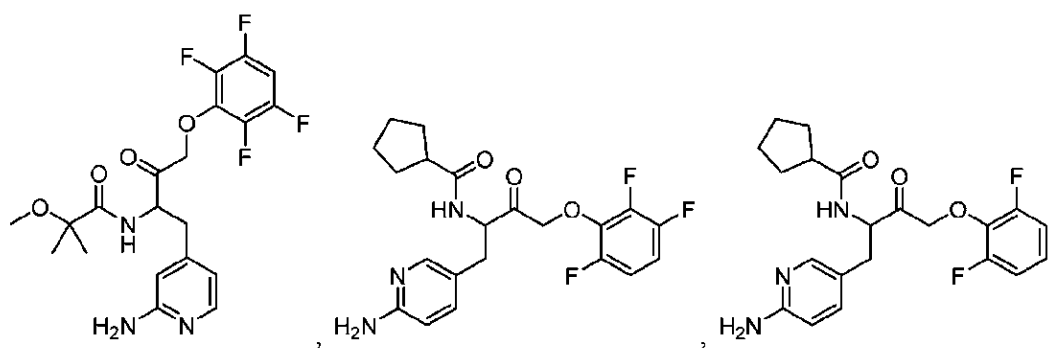
50



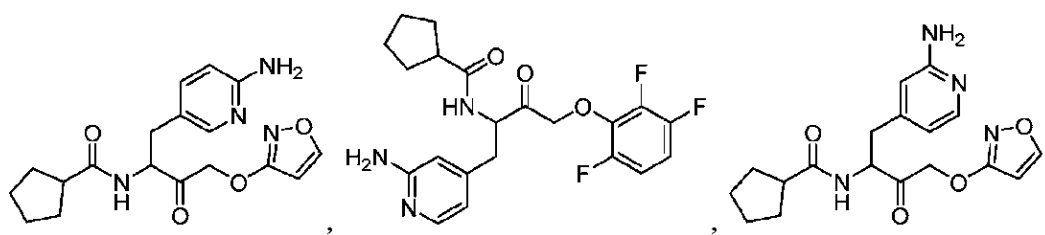
10



20

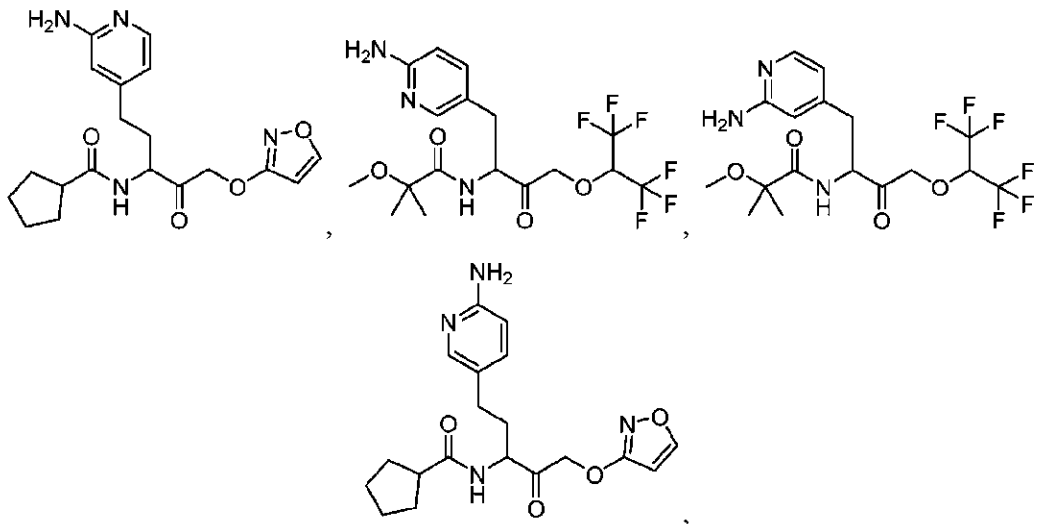


30



40

50



10

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1.3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 1.7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。

20

【請求項 19】

ジンジパインを阻害するための、請求項 1 ~ 1.7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬。

【請求項 20】

前記ジンジパインがアルギニンジンジパインである、請求項 1.9 に記載の医薬。

【請求項 21】

対象における *P. gingivalis* 感染に関連する疾患または状態を処置するための、請求項 1 ~ 1.7 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 1.8 に記載の組成物を含む、医薬。

30

【請求項 22】

前記疾患または状態が、脳障害、歯周病、糖尿病、心血管疾患、関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、感染性関節炎、乾癬性関節炎、早産のリスク上昇、肺炎、がん、腎臓疾患、肝疾患、網膜障害および緑内障からなる群より選択される、請求項 2.1 に記載の医薬。

【請求項 23】

前記疾患または状態が脳障害である、請求項 2.2 に記載の医薬。

【請求項 24】

前記脳障害が、アルツハイマー病、ダウン症候群、てんかん、自閉症、パーキンソン病、本態性振戦、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多発性硬化症、軽度認知障害、加齢関連性記憶障害、慢性外傷性脳症、脳卒中、脳血管疾患、レビー小体病、多系統萎縮症、統合失調症およびうつ病からなる群より選択される、請求項 2.3 に記載の医薬。

40

【請求項 25】

コリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンモジュレーター、NMDA モジュレーター、A 標的治療剤、ApoE 標的治療剤、ミクログリア標的治療剤、血液脳関門標的治療剤、タウ標的治療剤、補体標的治療剤および抗炎症剤からなる群より選択される 1 つまたはそれより多くの活性剤と組み合わせて用いられることを特徴とする、請求項 2.4 に記載の医薬。

【請求項 26】

前記疾患または状態が歯周病である、請求項 2.2 に記載の医薬。

【請求項 27】

50

前記化合物もしくはその薬学的に許容される塩または前記組成物が、少なくとも1カ月間、少なくとも1年間、または少なくとも10年間、前記対象に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項21～26のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項28】

前記対象が、ヒト、イヌまたはネコである、請求項21～27のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本出願は、2017年5月10日に出願された米国仮特許出願第62/504,442号および2017年5月10日に出願された米国仮特許出願第62/504,480号に対する優先権を主張し、これらの出願の全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【背景技術】

【0002】

背景

細菌の *Porphyromonas gingivalis* による感染は、歯周病、アルツハイマー病および他の脳障害、心血管疾患、糖尿病、がん、肝疾患、腎疾患、早産、関節炎、肺炎および他の障害の発症にリンクしている。*P. gingivalis* は、口腔に感染し、冠状動脈、大動脈、胎盤組織、脳、腎臓および肝臓に全身的に移動することが知られている非糖分解性嫌気性グラム陰性桿菌である。この細菌はまた、がん組織でも特定されており、ジンジパインが不死化および転移を引き起こすことができる機構が提唱されている。Gandhimadhiら、*Journal of Indian Society of Periodontology*, 2010年、14巻(2号): 114~120頁; Liaoら、*Med Hypotheses*, 2009年、72巻(6号): 732~5頁; Byrneら、*Oral Microbiol Immunol*, 2009年、24巻(6号): 469~77頁; Mahendraら、*J Maxillofac Oral Surg*, 2009年、8巻(2号): 108~13頁; Stelzelら、*J Periodontol*, 2002年、73巻(8号): 868~70頁; Katzら、*Journal of Dental Research*, 2009年、88巻(6号): 575~578頁; Pooleら、*J Alzheimers Dis*, 2015年、43巻(1号): 67~80頁; Ishikawara、*Biochim Biophys Acta*, 2013年、1832巻(12号): 2035~2043頁; Inabara、*Cellular Microbiology*, 2014年、16巻(1号): 131~145頁を参照されたい。

P. gingivalis は、アルギニンジンジパインA(RgpA)、アルギニンジンジパインB(RgpB)およびリシンジンジパイン(Kgp)を含めた、ジンジパインと呼ばれるプロテアーゼを産生する。ジンジパインは、その生存および毒性を含めた、生物の多くの機能に寄与している。ジンジパインは、分泌されて、*P. gingivalis* の外側膜表面に輸送され得るか、またはこの細菌により、外膜小胞中に放出され得る。ジンジパインは、幅広い範囲のタンパク質(例えば、免疫グロブリン、プロテイナーゼ阻害剤、アクチンおよびコラーゲン)を分解し、これは、多くのタイプの細胞中で細胞骨格の崩壊およびアポトーシスをもたらす。最近の研究は、ジンジパインの阻害が、*P. gingivalis* 誘導性細胞死を予防し得ることを示している。Travisら、*Adv Exp Med Biol*, 2000年、477巻: 455~65頁; Sheetsら、*Infect Immun*, 2005年、73巻(3号): 1543~52頁; Sheetsら、*Infect Immun*, 2006年、74巻(10号): 5667~78頁; Stathopoulouら、*BMC Microbiol*, 2009年、9巻: 107頁を参照されたい。ジンジパイン活性を阻害するため、ならびにジンジパイン活性および*P. gingivalis* 感染に関連する疾患を処置するための新規化合物が必要と

10

20

30

40

50

されている。本発明は、この必要性および他の必要性に対処するものである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【文献】Gandhimadhiら、Journal of Indian Society of Periodontology、2010年、14巻(2号):114~120頁
Liaoら、Med Hypotheses、2009年、72巻(6号):732~5頁
Byrneら、Oral Microbiol Immunol、2009年、24巻(6号):469~77頁

Mahindraら、J Maxillofac Oral Surg、2009年、8巻(2号):108~13頁

10

Stelzelら、J Periodontol、2002年、73巻(8号):868~70頁

Katzら、Journal of Dental Research、2009年、88巻(6号):575~578頁

Pooleら、J Alzheimers Dis、2015年、43巻(1号):67~80頁

Ishikawara、Biochim Biophys Acta、2013年、1832巻(12号):2035~2043頁

Inabara、Cellular Microbiology、2014年、16巻(1号):131~145頁

20

Travisら、Adv Exp Med Biol、2000年、477巻:455~65頁

Sheetsら、Infect Immun、2005年、73巻(3号):1543~52頁

Sheetsら、Infect Immun、2006年、74巻(10号):5667~78頁

Stathopoulouら、BMC Microbiol、2009年、9巻:107頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

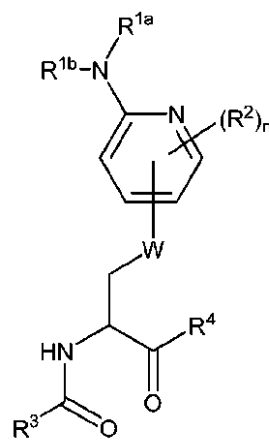
30

【0004】

発明の簡単な要旨

1つの実施形態において、本発明は、式I:

【化1】



40

による化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式Iにおいて、

Wは、結合、CH₂、およびOからなる群より選択され；

R^{1a}およびR^{1b}は独立して、HおよびC₁~6アルキルからなる群より選択され；

50

R² は、C₁ ~ 6 アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；

下付き添字 n は、0 または 1 であり；

R³ は、C₃ ~ 8 アルキル、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 12 ヘテロシクリル、C₆ ~ 10 アリール、および C₅ ~ 12 ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで R³ は、1 個またはそれより多くの R^{3a} 置換基で必要に応じて置換されており；

各 R^{3a} は独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-OH、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、-N(R^c)₂、-(CH₂)_kC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uC(O)R^b、-O(CH₂)_uC(O)R^b、-(CH₂)_kCONR^cR^c、-(CH₂)_kNR^cC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uCONR^cR^c、-NR^c(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、-O(CH₂)_uCONR^cR^c、および -O(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、ならびに必要に応じて置換されたトリアゾリルからなる群より選択され；

各 R^b は独立して、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、および C₁ ~ 4 ジュウテロアルキルからなる群より選択され；

各 R^c は独立して、水素および C₁ ~ 8 アルキルからなる群より選択され；

各下付き添字 k は独立して、0、1、2、3、4、5、および 6 から選択され；

各下付き添字 u は独立して、1、2、3、4、5、および 6 から選択され；

R⁴ は、-CH₂R^{4a} および C₁ ~ 6 ハロアルキルからなる群より選択され；

R^{4a} は、-O-R⁵、-S-R⁶、-SO-R⁶、-SO₂-R⁶、-N(R⁷)₂、および C₅ ~ 12 ヘテロアリールからなる群より選択され；

R⁵ は、フェニル、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、および C₅ ~ 12 ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでフェニルは、1 個 ~ 5 個のハロゲンで置換されており、そして C₅ ~ 12 ヘテロアリールは、ハロゲンまたは C₁ ~ 3 ハロアルキルで必要に応じて置換されており；

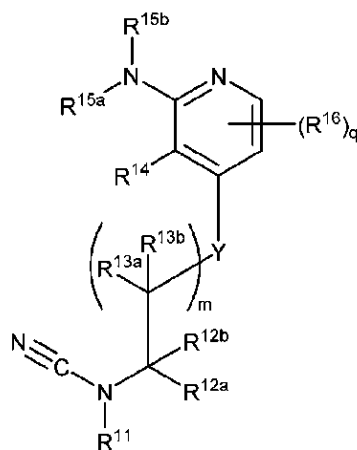
R⁶ は、フェニル、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、および C₅ ~ 12 ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでフェニルは、1 個 ~ 5 個のハロゲンで必要に応じて置換されており、そして C₅ ~ 12 ヘテロアリールは、ハロゲンまたは C₁ ~ 3 ハロアルキルで必要に応じて置換されており；そして

各 R⁷ は、独立して選択される C₁ ~ 6 アルキルである。

【0005】

1 つの実施形態において、本発明は、式 III :

【化 2】



(III)

による化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式 III において：

R¹¹ は、C₁ ~ 6 アルキルおよび C₃ ~ 8 シクロアルキルから選択され；

R^{12a} および R^{12b} は独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、および C₆ ~ 10 アリールから選択されるか、または

R^{12a} および R^{12b} は一緒になって、C₃ ~ 6 シクロアルキルを形成するか、または

R^{12a}およびR¹¹は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁷で必要に応じて置換された4員～10員のヘテロシクリルを形成し；

各R^{13a}および各R^{13b}は独立して、H、-OH、およびC₁～6アルキルから選択されるか、または

1個のR^{13a}およびR¹¹は一緒になって、4員～10員のヘテロシクリルを形成するか、または

1個のR^{13b}およびR^{12b}は一緒になって、5員もしくは6員の環を形成し；

R¹⁴は、Hおよびハロゲンから選択されるか、または

R¹⁴、R^{12a}、およびR^{12b}は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換された6員～8員の環を形成するか、または

R¹⁴および1個のR^{13a}は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換された5員～8員の環を形成するか、または

R¹⁴は、同じ炭素原子上の1個のR^{13a}および1個のR^{13b}と一緒に、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換された5員～8員の環を形成するか、または

R¹⁴、R¹¹、およびR^{12a}は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換された6員～10員の二環式環を形成し；

R^{15a}およびR^{15b}は独立して、HおよびC₁～6アルキルから選択され；

R¹⁶は独立して、C₁～6アルキルおよびハロゲンから選択され；

各R¹⁷は独立して、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、-OH、および-N(R^{17a})₂から選択され、ここで各R^{17a}は独立して、HおよびC₁～6アルキルから選択され；

各R¹⁸は独立して、C₁～6アルキルおよびハロゲンから選択され；

Yは、O、S、C(R^{19a})₂、およびNR^{19b}から選択され；

各R^{19a}は、HおよびC₁～6アルキルから選択されるか、または

隣接原子上の1個のR^{19a}および1個のR^{13b}は一緒になって、二重結合を形成し；

R^{19b}は、HおよびC₁～6アルキルから選択されるか、または

R^{19b}およびR¹¹は一緒になって、4員～6員の環を形成し；

下付き添字mは、0、1、2、または3であり；そして

下付き添字qは、0または1である。

【0006】

関連する実施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるような化合物、またはその薬学的に許容される塩、および1つまたはそれより多くの薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0007】

別の実施形態において、本発明は、ジンジパインを阻害する方法を提供する。この方法は、このジンジパインを、有効量の本明細書中に記載されるような化合物と接触させるステップを含む。

【0008】

別の実施形態において、本発明は、P. gingivalis 感染に関連する疾患または状態を処置する方法を提供する。この方法は、その必要がある対象に、本明細書中に記載されるような有効量の化合物または医薬組成物を投与するステップを含む。

[本発明1001]

式I：

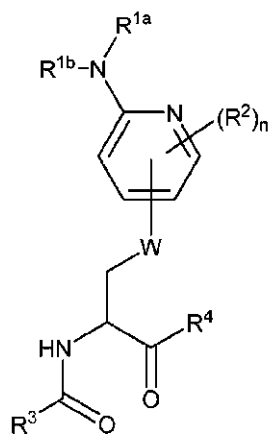
—[化91]

10

20

30

40



10

による化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式 I において、

W は、結合、CH₂、および O からなる群より選択され；

R^{1a} および R^{1b} は独立して、H および C₁ ~ 6 アルキルからなる群より選択され；

R² は、C₁ ~ 6 アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；

下付き添字 n は、0 または 1 であり；

R³ は、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 アルキル、C₃ ~ 12 ヘテロシクリル、C₆ ~ 10 アリール、および C₅ ~ 12 ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで R³ は、1 個またはそれより多くの R^{3a} 置換基で必要に応じて置換されており；

20

各 R^{3a} は独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-OH、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、-N(R^c)₂、-(CH₂)_kC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uC(O)R^b、-O(CH₂)_uC(O)R^b、-(CH₂)_kCONR^cR^c、-(CH₂)_kNR^cC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uCONR^cR^c、-NR^c(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、-O(CH₂)_uCONR^cR^c、および -O(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、ならびに必要に応じて置換されたトリアゾリルからなる群より選択され；

各 R^b は独立して、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、および C₁ ~ 4 ジュウテロアルキルからなる群より選択され；

30

各 R^c は独立して、水素および C₁ ~ 8 アルキルからなる群より選択され；

各下付き添字 k は独立して、0、1、2、3、4、5、および 6 から選択され；

各下付き添字 u は独立して、1、2、3、4、5、および 6 から選択され；

R⁴ は、-CH₂R^{4a} および C₁ ~ 6 ハロアルキルからなる群より選択され；

R^{4a} は、-O-R⁵、-S-R⁶、-SO-R⁶、-SO₂-R⁶、-N(R⁷)₂、および C₅ ~ 12 ヘテロアリールからなる群より選択され；

R⁵ は、フェニル、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、および C₅ ~ 12 ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでフェニルは、1 個 ~ 5 個のハロゲンで置換されており、そして C₅ ~ 12 ヘテロアリールは、ハロゲンまたは C₁ ~ 3 ハロアルキルで必要に応じて置換されており；

40

R⁶ は、フェニル、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、および C₅ ~ 12 ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでフェニルは、1 個 ~ 5 個のハロゲンで必要に応じて置換されており、そして C₅ ~ 12 ヘテロアリールは、ハロゲンまたは C₁ ~ 3 ハロアルキルで必要に応じて置換されており；そして

各 R⁷ は、独立して選択される C₁ ~ 6 アルキルである、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明 1002]

W が結合である、本発明 1001 の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明 1003]

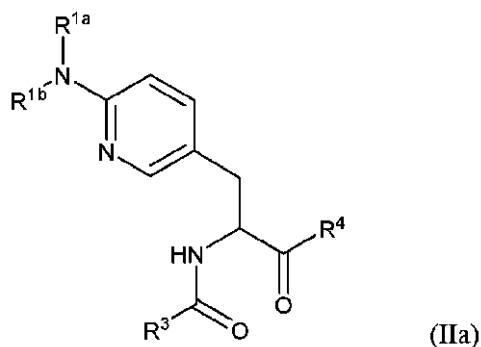
50

Wが、CH₂およびOからなる群より選択される、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1004]

式IIa:

[化92]



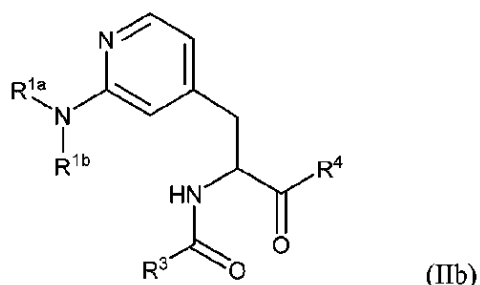
10

による構造を有する、本発明1001もしくは本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1005]

式IIb:

[化93]



20

による構造を有する、本発明1001もしくは本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1006]

R³が、C₃~8シクロアルキルおよびC₃~8アルキルからなる群より選択され、これらの各々は、1個またはそれより多くのR^{3a}置換基で必要に応じて置換されている、本発明1001~1005のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1007]

R³が、シクロペンチルおよびイソプロピルからなる群より選択される、本発明1001~1007のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1008]

R³が非置換シクロペンチルである、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1009]

R³が非置換シクロペンチルである、本発明1007の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1010]

R³がイソプロピルであり、そしてR^{3a}がメトキシである、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1011]

R³がイソプロピルであり、そしてR^{3a}がメトキシである、本発明1007の化合物、ま

30

40

50

たはその薬学的に許容される塩。

[本発明1012]

R^4 が $-CH_2-O-R^5$ であり、ここで R^5 は、1個～5個のハロゲンで置換されたフェニルである、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1013]

R^5 中の各ハロゲンがFである、本発明1012の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1014]

R^4 が $-CH_2-O-R^5$ であり、そして R^5 は、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパ - 2 - イル、イソオキサゾリル、およびフェニルからなる群より選択され、ここでフェニルは、1個～5個のハロゲンで置換されている、本発明1001～1011のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

[本発明1015]

R^5 が、1個～5個のハロゲンで置換されたフェニルである、本発明1014の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1016]

R^5 中の各ハロゲンが、FおよびClからなる群より選択される、本発明1015の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1017]

R^5 中の各ハロゲンがFである、本発明1016の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

[本発明1018]

R^5 が、2 - フルオロフェニル；3 - フルオロフェニル；4 - フルオロフェニル；2, 3 - ジフルオロフェニル；2, 4 - ジフルオロフェニル；2, 5 - ジフルオロフェニル；2, 6 - ジフルオロフェニル；3, 4 - ジフルオロフェニル；3, 5 - ジフルオロフェニル；2, 3, 4 - トリフルオロフェニル；3, 4, 5 - トリフルオロフェニル；2, 3, 6 - トリフルオロフェニル；2, 3, 5 - トリフルオロフェニル；および2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェニルからなる群より選択される、本発明1014～1017のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1019]

R^5 が、2, 6 - ジフルオロフェニル；2, 3, 6 - トリフルオロフェニル；および2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェニルからなる群より選択される、本発明1018の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

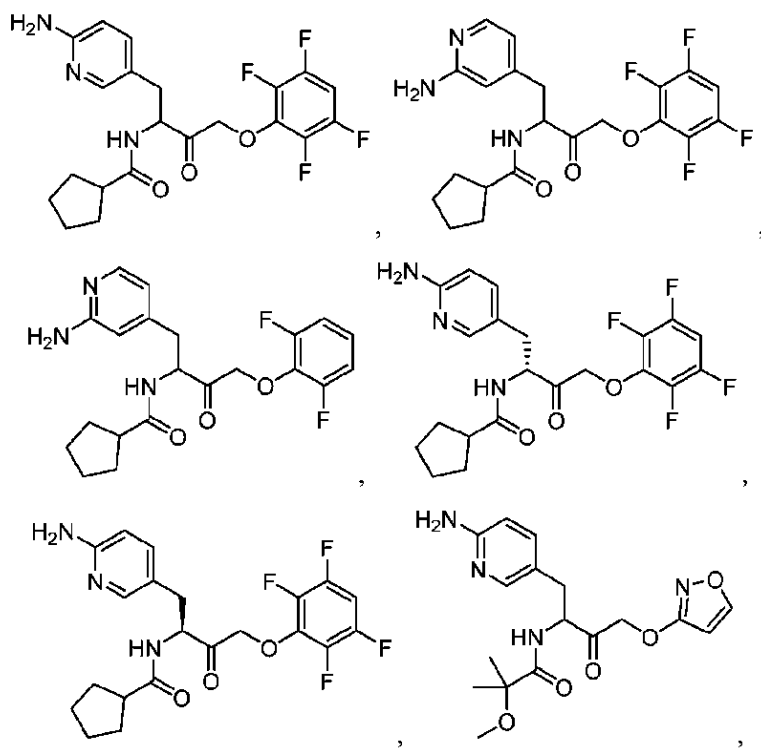
30

[本発明1020]

— [化94]

40

50



10

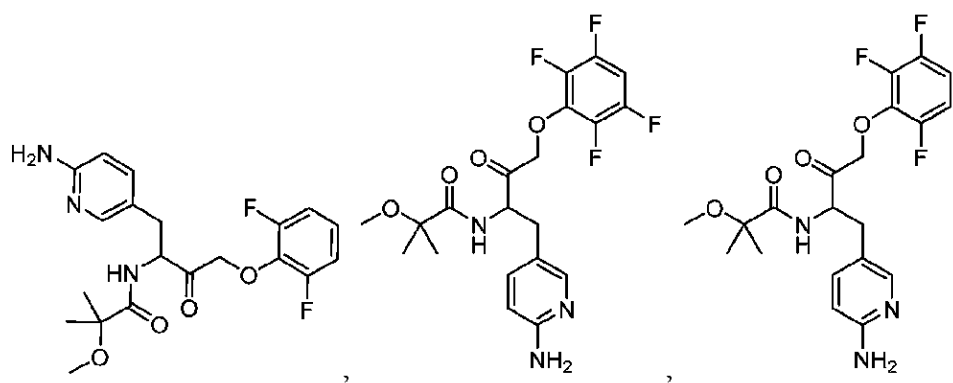
20

[化95]

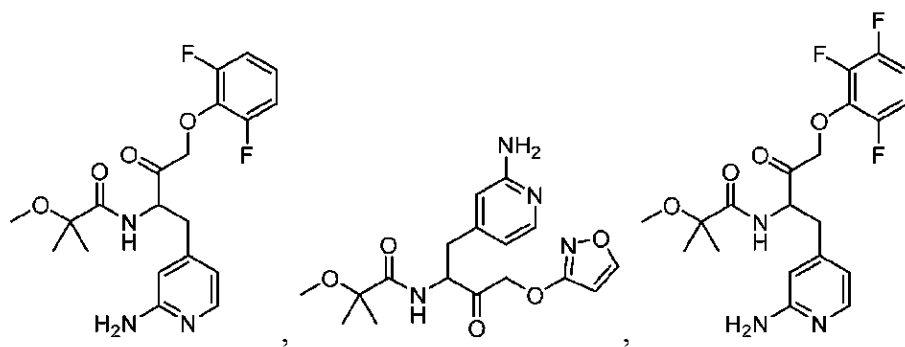
30

40

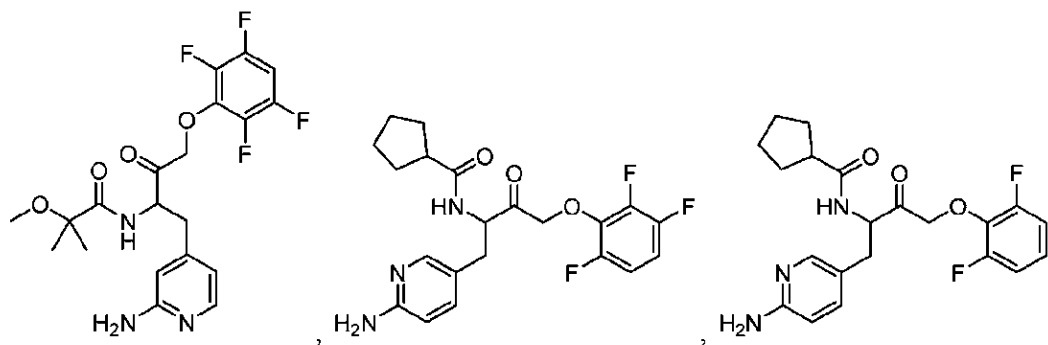
50



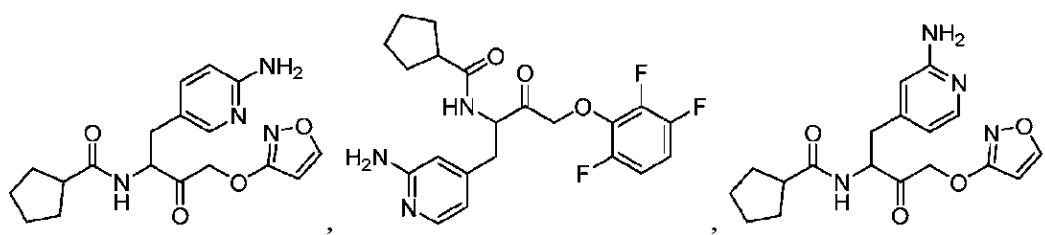
10



20



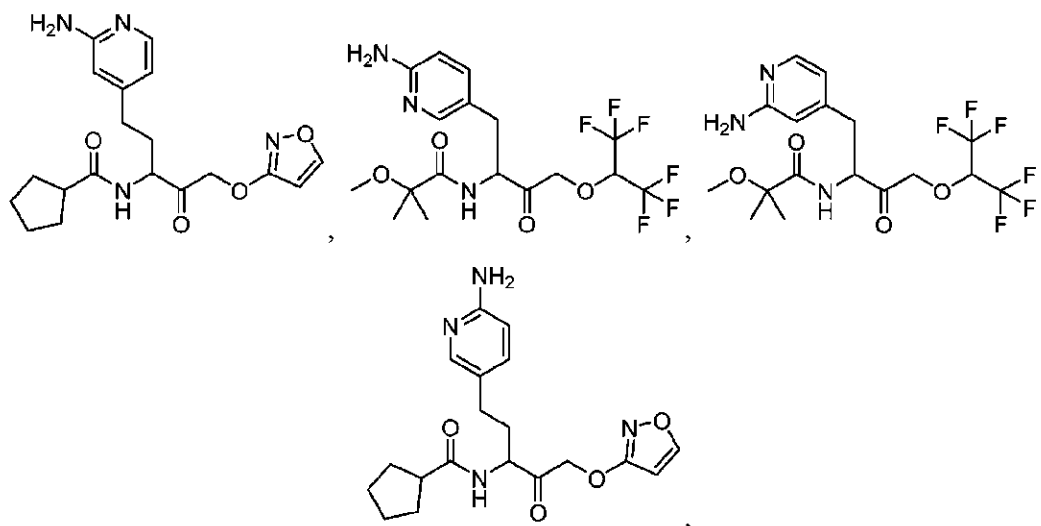
30



[化96]

40

50



10

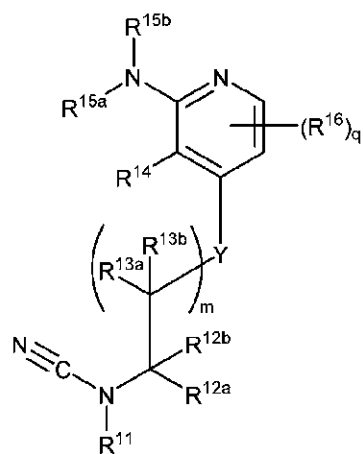
およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1021]

式 I I I :

[化97]

20



(III)

30

による化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 I I I において：

R¹¹は、C₁～6アルキルおよびC₃～8シクロアルキルからなる群より選択され；

R^{12a}およびR^{12b}は独立して、H、C₁～6アルキル、およびC₆～10アリールからなる群より選択されるか、または

R^{12a}およびR^{12b}は一緒になって、C₃～6シクロアルキルを形成するか、または

R^{12a}およびR¹¹は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁷で必要に応じて置換された4員～10員のヘテロシクリルを形成し；

40

各R^{13a}および各R^{13b}は独立して、H、-OH、およびC₁～6アルキルからなる群より選択されるか、または

1個のR^{13a}およびR¹¹は一緒になって、4員～10員のヘテロシクリルを形成するか、または

1個のR^{13b}およびR^{12b}は一緒になって、5員もしくは6員の環を形成し；

R¹⁴は、Hおよびハロゲンからなる群より選択されるか、または

R¹⁴、R^{12a}、およびR^{12b}は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に応じて置換された6員～8員の環を形成するか、または

R¹⁴および1個のR^{13a}は一緒になって、1個もしくはそれより多くのR¹⁸で必要に

50

じて置換された5員～8員の環を形成するか、または
 R^{14} は、同じ炭素原子上の1個の R^{13a} および1個の R^{13b} と一緒にあって、1個もしくはそれより多くの R^{18} で必要に応じて置換された5員～8員の環を形成するか、または
 R^{14} 、 R^{11} 、および R^{12a} は一緒にあって、1個もしくはそれより多くの R^{18} で必要に応じて置換された6員～10員の二環式環を形成し；
 R^{15a} および R^{15b} は独立して、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択され；
 R^{16} は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；
各 R^{17} は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、-OH、および-N(R^{17a})₂からなる群より選択され、ここで
各 R^{17a} は独立して、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択され；
各 R^{18} は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；
Yは、O、S、C(R^{19a})₂、およびNR^{19b}からなる群より選択され；
各 R^{19a} は、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択されるか、または
隣接原子上の1個の R^{19a} および1個の R^{13b} と一緒にあって、二重結合を形成し；
 R^{19b} は、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択されるか、または
 R^{19b} および R^{11} は一緒にあって、4員～6員の環を形成し；
下付き添字mは、0、1、2、または3であり；そして
下付き添字qは、0または1である、
化合物、またはその薬学的に許容される塩。

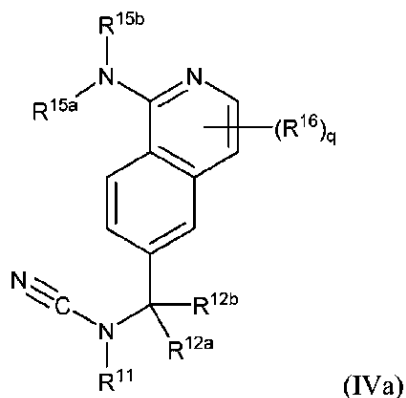
10

[本発明1022]

20

式IVa：

[化98]



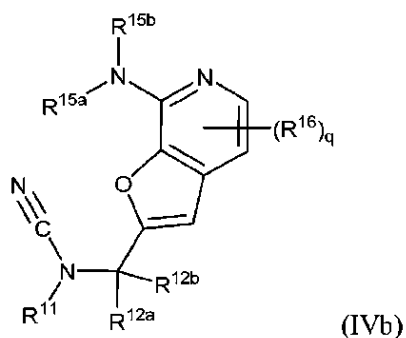
30

による構造を有する、本発明1021の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1023]

式IVb：

[化99]



40

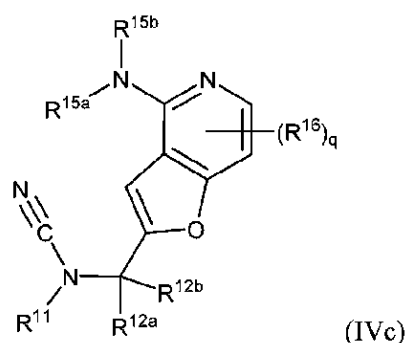
による構造を有する、本発明1021の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

[本発明1024]

式IVc:

[化100]



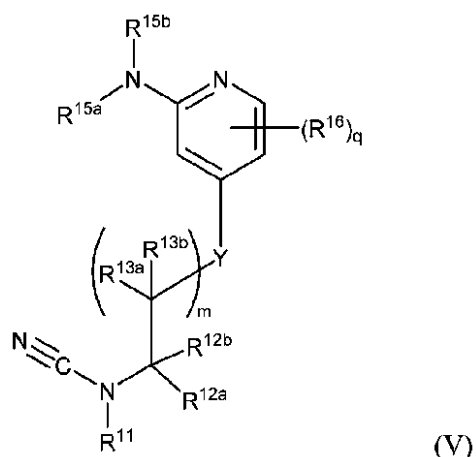
10

による構造を有する、本発明1021の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1025]

式V:

[化101]



20

による構造を有する、本発明1021の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1026]

Yが、OまたはSである、本発明1025の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1027]

YがCH₂である、本発明1025の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1028]

YがCH(R^{19a})であり、R^{19a}およびR^{13b}が一緒になって、二重結合を形成し、そして下付き添字mが1である、本発明1025の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

[本発明1029]

YがNR^{19b}であり、そしてR^{19b}およびR¹¹が一緒になって、5員または6員の環を形成する、本発明1025の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1030]

R^{12a}およびR¹¹が一緒になって、4員~10員のヘテロシクリルを形成する、本発明1021~1028のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1031]

R^{12a}およびR¹¹が一緒になって、アゼチジン-1,2-ジイル、ピロリジン-1,2-ジイル、ピペリジン-1,2-ジイル、インドリン-1,2-ジイル、またはイソインドリ

50

ン-1, 2-ジイルを形成する、本発明1030の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1032]

R_{12a}がHであり、そしてR_{12b}が、H、C₁~6アルキル、およびC₆~10アリールからなる群より選択される、本発明1021~1029のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1033]

R₁₁がC₁~6アルキルである、本発明1032の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1034]

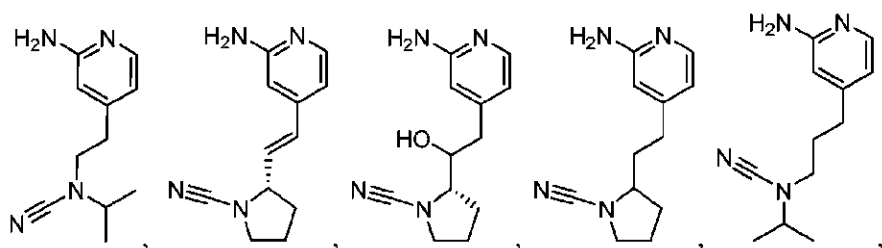
R_{15a}およびR_{15b}がHである、本発明1021~1033のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1035]

下付き添字qが0である、本発明1021~1033のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1036]

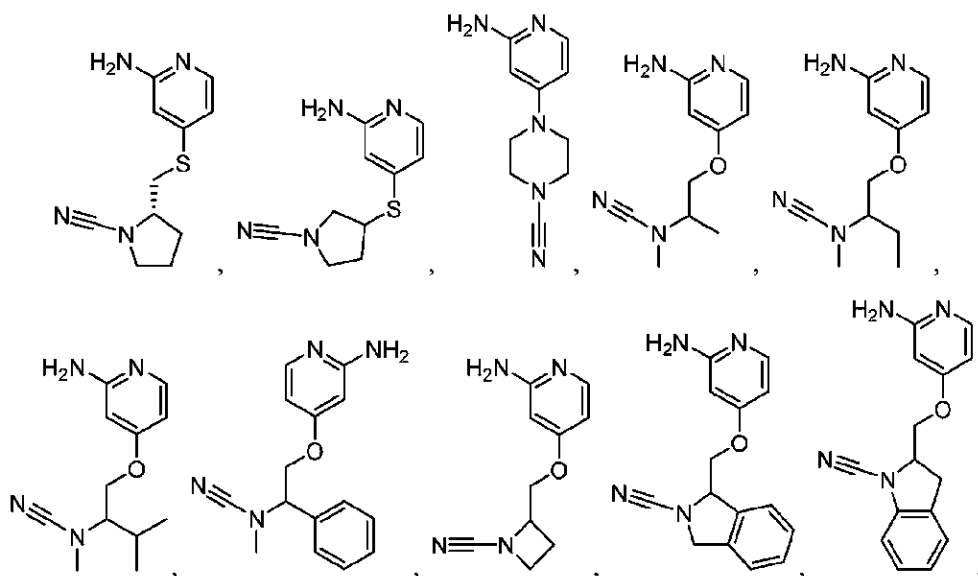
[化102]



およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、本発明1021の化合物。

[本発明1037]

[化103]



[化104]

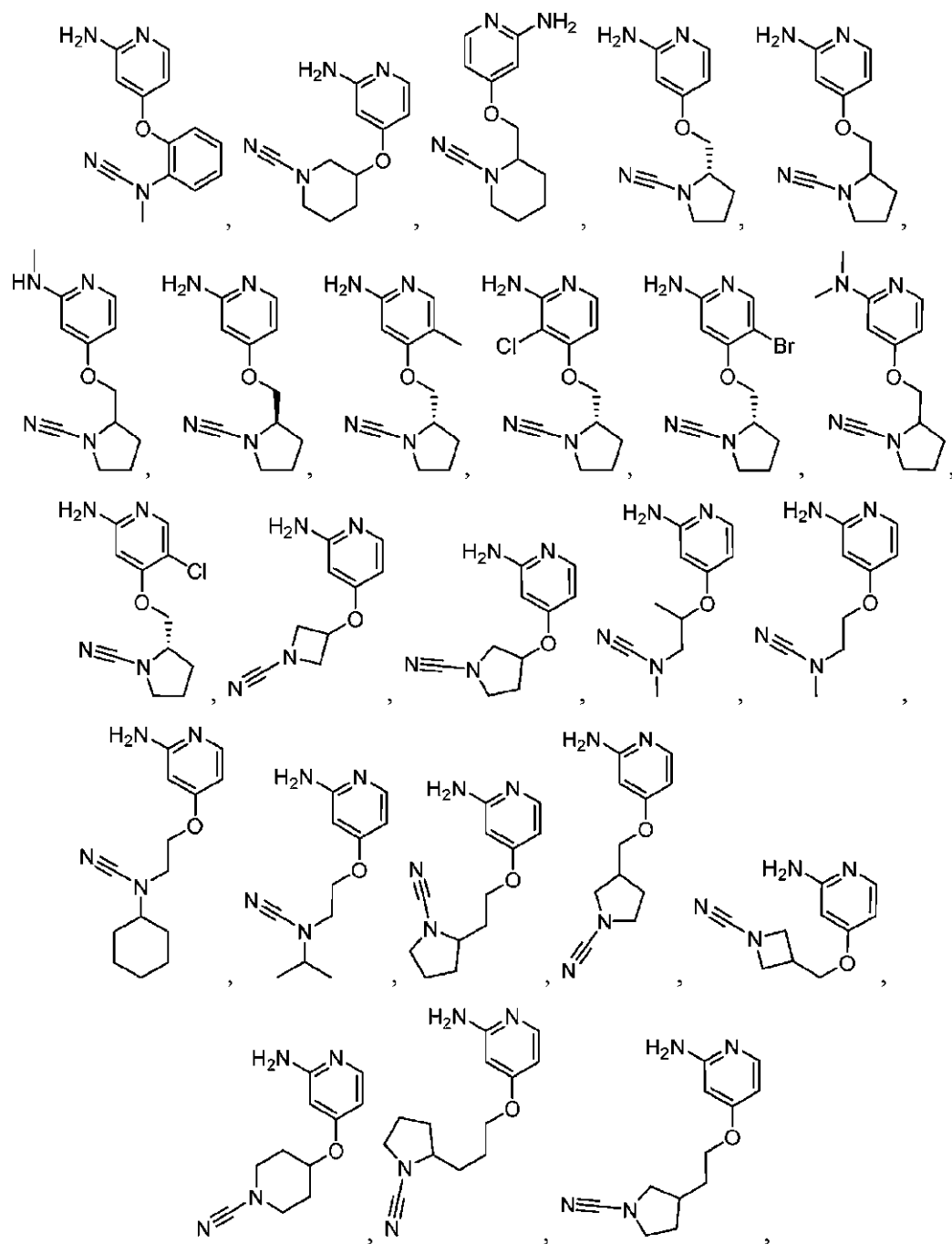
10

20

30

40

50



10

20

30

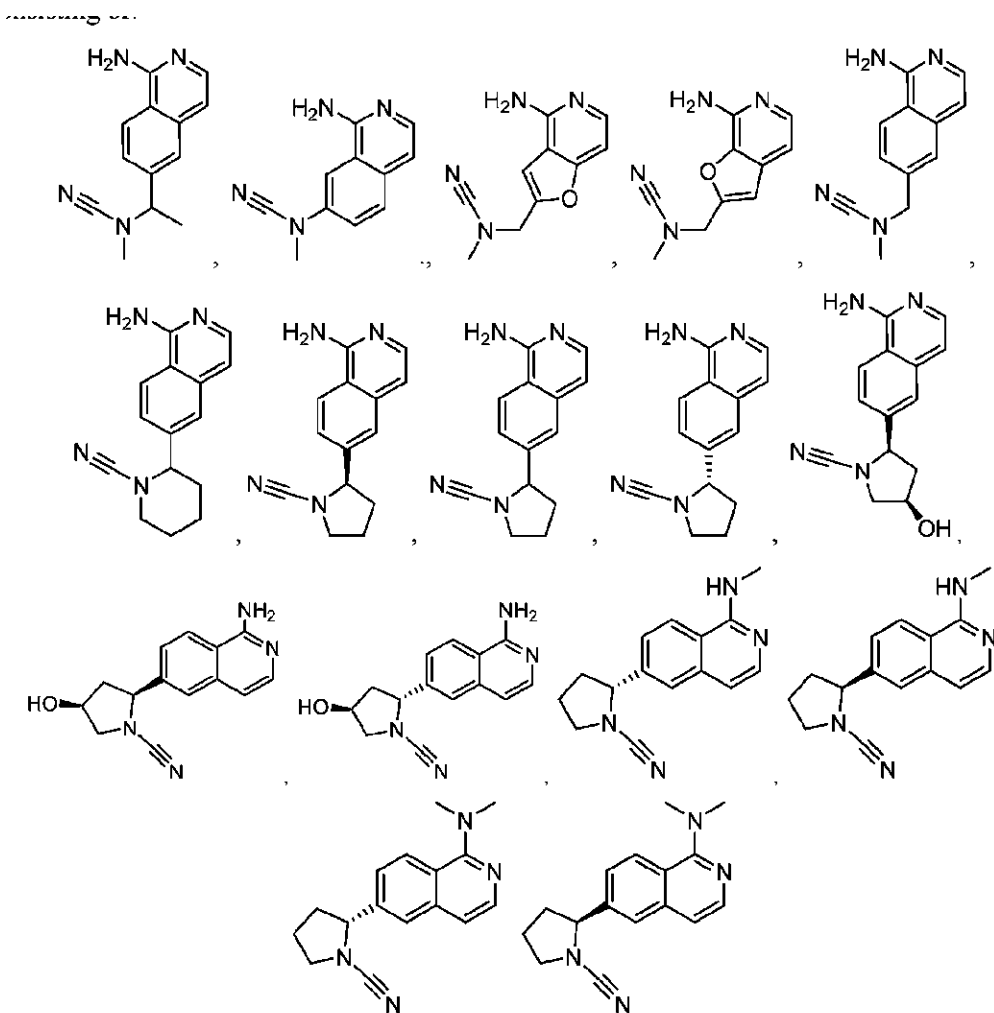
およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、本発明1021の化合物。

[本発明1038]

—[化105]

40

50



10

20

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、本発明1021の化合物。

[本発明1039]

30

本発明1001～1038のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。

[本発明1040]

ジンジパインを阻害する方法であって、該方法は、該ジンジパインを、有効量の本発明1001～1038のいずれかの化合物と接触させるステップを含む、方法。

[本発明1041]

前記ジンジパインがアルギニンジンジパインである、本発明1040の方法。

[本発明1042]

P. gingivalis感染に関連する疾患または状態を処置する方法であって、該方法は、それを必要とする対象に、有効量の本発明1001～1038のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または有効量の本発明1039の組成物を投与するステップを含む、方法。

40

[本発明1043]

前記疾患または状態が、脳障害、歯周病、糖尿病、心血管疾患、関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、感染性関節炎、乾癬性関節炎、早産のリスク上昇、肺炎、がん、腎臓疾患、肝疾患、網膜障害および緑内障からなる群より選択される、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記疾患または状態が脳障害である、本発明1043の方法。

[本発明1045]

前記脳障害が、アルツハイマー病、ダウン症候群、てんかん、自閉症、パーキンソン病

50

、本態性振戦、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多発性硬化症、軽度認知障害、加齢関連性記憶障害、慢性外傷性脳症、脳卒中、脳血管疾患、レビー小体病、多系統萎縮症、統合失調症およびうつ病からなる群より選択される、本発明1044の方法。

[本発明1046]

前記脳障害が、アルツハイマー病である、本発明1045の方法。

[本発明1047]

コリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンモジュレーター、NMDAモジュレーター、A標的治療剤、ApoE標的治療剤、ミクログリア標的治療剤、血液脳関門標的治療剤、タウ標的治療剤、補体標的治療剤および抗炎症剤からなる群より選択される1つまたはそれより多くの活性剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、本発明1046の方法。

10

[本発明1048]

前記疾患または状態が歯周病である、本発明1043の方法。

[本発明1049]

前記疾患または状態が肝疾患である、本発明1043の方法。

[本発明1050]

前記肝疾患が非アルコール性脂肪性肝炎である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記疾患または状態が網膜障害である、本発明1043の方法。

[本発明1052]

前記網膜障害が加齢黄斑変性である、本発明1051の方法。

20

[本発明1053]

前記疾患または状態ががんである、本発明1043の方法。

[本発明1054]

前記がんが、口腔がん、乳がん、膵臓がんおよび多型性神経膠芽腫からなる群より選択される、本発明1053の方法。

[本発明1055]

前記疾患または状態が、早産のリスクの上昇である、本発明1043の方法。

[本発明1056]

前記疾患または状態が関節炎である、本発明1043の方法。

30

[本発明1057]

前記関節炎が関節リウマチまたは骨関節炎である、本発明1056の方法。

[本発明1058]

前記疾患または状態が心血管疾患である、本発明1043の方法。

[本発明1059]

前記疾患または状態が糖尿病である、本発明1043の方法。

[本発明1060]

前記化合物が、少なくとも1カ月間、前記対象に投与される、本発明1042~1059のいずれかの方法。

[本発明1061]

前記化合物が、少なくとも1年間、前記対象に投与される、本発明1060の方法。

40

[本発明1062]

前記化合物が、少なくとも10年間、前記対象に投与される、本発明1060の方法。

[本発明1063]

前記化合物が、少なくとも60年間、前記対象に投与される、本発明1060の方法。

[本発明1064]

前記対象が、ヒト、イヌまたはネコである、本発明1042~1063のいずれかの方法。

【発明を実施するための形態】

【0009】

発明の詳細な説明

50

I . 一般

ジンジパインの阻害は、細胞を保護し、細菌の増殖を予防し、*P. gingivalis* の免疫系の監視を増大させ、そして細菌による感染に対して保護することが示されている。本発明は、アルギニンジンジパインの阻害のための強力な非ペプチド化合物を提供する。これらの化合物は、細胞死、炎症、および *P. gingivalis* 感染に関連する種々の疾患における他の病理（アルツハイマー病などの加齢関連状態が挙げられる）を予防するために使用され得る。

II . 定義

【0010】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、示されている数の炭素原子を有する、直鎖または分枝状の飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキルは、C₁ ~ 2、C₁ ~ 3、C₁ ~ 4、C₁ ~ 5、C₁ ~ 6、C₁ ~ 7、C₁ ~ 8、C₁ ~ 9、C₁ ~ 10、C₂ ~ 3、C₂ ~ 4、C₂ ~ 5、C₂ ~ 6、C₃ ~ 4、C₃ ~ 5、C₃ ~ 6、C₄ ~ 5、C₄ ~ 6 および C₅ ~ 6 などの、任意の数の炭素を含み得る。例えば、C₁ ~ 6 アルキルには、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどが含まれる。アルキルはまた、これらに限定されないが、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの、最大20個の炭素原子を有するアルキル基を指すことができる。アルキル基は、置換され得る、または無置換であり得る。例えば、「置換アルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択される1個またはそれより多くの基により置換され得る。

【0011】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、式 - OR を有する基を指し、R はアルキルである。

【0012】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、3 ~ 12 個の環原子、または示されている原子数を含有する、飽和または部分的に不飽和の、単環式、縮合二環式または架橋多環式環構成 (assembly) を指す。シクロアルキルは、C₃ ~ 6、C₄ ~ 6、C₅ ~ 6、C₃ ~ 8、C₄ ~ 8、C₅ ~ 8、C₆ ~ 8、C₃ ~ 9、C₃ ~ 10、C₃ ~ 11 および C₃ ~ 12 などの、任意の数の炭素を含み得る。飽和の単環式シクロアルキル環には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルが含まれる。飽和の二環式および多環式シクロアルキル環には、例えば、ノルボルナン、[2.2.2] ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレンおよびアダマンタンが含まれる。シクロアルキル基はまた、部分的に不飽和で、環中に1個またはそれより多くの二重または三重結合を有することもできる。部分的に不飽和である代表的なシクロアルキル基には、限定されないが、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン (1,3- および 1,4- 異性体)、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン (1,3-、1,4- および 1,5- 異性体)、ノルボルネンおよびノルボルナジエンが含まれる。シクロアルキルが飽和の単環式 C₃ ~ 8 シクロアルキルである場合、例示的な基には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。シクロアルキルが飽和の単環式 C₃ ~ 6 シクロアルキルである場合、例示的な基には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。シクロアルキル基は、置換され得る、または無置換であり得る。例えば、「置換シクロアルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択される1個またはそれより多くの基により置換され得る。

【0013】

本明細書で使用する場合、用語「アルキレン」とは、少なくとも2つの他の基を連結する、上で定義されている、アルキル基（すなわち、二価のアルキルラジカル）を指す。アル

10

20

30

40

50

キレン基に連結されている 2 つの部分は、アルキレン基の同一炭素原子または異なる炭素原子に連結され得る。

【 0 0 1 4 】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルチオ」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、式 - S R を有する基を指し、R はアルキルである。

【 0 0 1 5 】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアルキル」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、N、O および S などの、1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、任意の適切な長さのアルキル基を指す。例えば、ヘテロアルキルは、エーテル、チオエーテルおよびアルキル - アミンを含むことができる。これらに限定されないが、B、Al、Si および P を含めた、追加のヘテロ原子も有用であり得る。ヘテロ原子は、酸化されて、これらに限定されないが、- S (O) - および - S (O) ₂ - などの部分を形成することができる。ヘテロアルキルのヘテロ原子の部分はアルキル基の水素を置きかえて、ヒドロキシ、チオまたはアミノ基を形成することができる。あるいは、ヘテロ原子の部分は、結合する原子であり得るか、または 2 個の炭素原子間に挟まれ得る。

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を指す。

【 0 0 1 7 】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルキル」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、その水素原子のうちの一部またはすべてがハロゲン原子により置きかえられている、アルキル基を指す。アルキル基についてと同様に、ハロアルキル基は、C₁ ~ 6 などの任意の適切な数の炭素原子を有することができる。例えば、ハロアルキルには、トリフルオロメチル、フルオロメチルなどが含まれる。一部の例では、用語「パーフルオロ」とは、すべての水素がフッ素により置きかえられている、化合物またはラジカルを定義するために使用することができる。例えば、パーフルオロメチルとは、1, 1, 1 - トリフルオロメチルを指す。

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルコキシ」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、その水素原子のうちの一部またはすべてがハロゲン原子により置きかえられている、アルコキシ基を指す。

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用する場合、用語「ハロシクロアルキル」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、その水素原子のうちの一部またはすべてがハロゲン原子により置きかえられている、シクロアルキル基を指す。

【 0 0 2 0 】

本明細書中で使用される場合、用語「ジュウテロアルキル」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、その水素原子のうちの一部またはすべてがジュウテリウム原子で置き換えられている、アルキル基を指す。アルキル基についてと同様に、ジュウテロアルキル基は、C₁ ~ 6 などの任意の適切な数の炭素原子を有し得る。一部の例では、用語「パージュウテロ」が、すべての水素がジュウテリウムで置き換えられている化合物またはラジカルを定義するために使用され得る。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、任意の適切な数の炭素の環原子および任意の適切な数の環を有する、芳香族環系を指す。アリール基は、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅ または C₁₆、および C₆ ~ 10、C₆ ~ 12、または C₆ ~ 14 など、任意の適切な数の炭素の環原子を含み得る。アリール基は、単環式とすることができるか、縮合して二環式（例えば、ベンゾシクロヘキシル）もしくは三環式基を形成することができるか、または結合により連結されてビアリール基を形成することができる。代表的なアリー

10

20

30

40

50

ル基には、フェニル、ナフチルおよびビフェニルが含まれる。他のアリール基には、メチレン連結基を有するベンジルが含まれる。一部のアリール基は、フェニル、ナフチルまたはビフェニルなど、6～12個の環員を有する。他のアリール基は、フェニルまたはナフチルなど、6～10個の環員を有する。一部の他のアリール基は、フェニルなど、6個の環員を有する。アリール基は、置換され得るか、または無置換であり得る。例えば、「置換アリール」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択される1個またはそれより多くの基により置換され得る。

【0022】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、5～16個の環原子を含有する、単環式または縮合二環式もしくは三環式芳香族環構成であって、1～5個の環原子が、N、OまたはSなどのヘテロ原子であるものを指す。限定されないが、B、Al、SiおよびPを含めた、さらなるヘテロ原子も有用であり得る。ヘテロ原子は、酸化されて、限定されないが、-S(O)-および-S(O)₂-などの部分を形成することができる。ヘテロアリール基は、C₅～6、C₃～8、C₄～8、C₅～8、C₆～8、C₃～9、C₃～10、C₃～11、またはC₃～12など任意の数の環原子を含み得、ここでこれらの炭素原子のうちの少なくとも1個は、ヘテロ原子によって置き換えられている。ヘテロアリール基中には、1、2、3、4もしくは5個または1～2、1～3、1～4、1～5、2～3、2～4、2～5、3～4もしくは3～5個などの、任意の適切な数のヘテロ原子が含まれ得る。例えば、ヘテロアリール基は、1～4個の炭素の環原子がヘテロ原子により置き換えられているC₅～8ヘテロアリール、または1～3個の炭素の環原子がヘテロ原子により置き換えられているC₅～8ヘテロアリール、または1～4個の炭素の環原子がヘテロ原子により置き換えられているC₅～6ヘテロアリール、または1～3個の炭素の環原子がヘテロ原子により置き換えられているC₅～6ヘテロアリールとすることができる。ヘテロアリール基は、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1,2,3-, 1,2,4-および1,3,5-異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの基を含むことができる。ヘテロアリール基は、フェニル環などの芳香族環系に縮合して、限定されないが、インドールおよびイソインドールなどのベンゾピロール、キノリンおよびイソキノリンなどのベンゾピリジン、ベンゾピラジン(キノキサリン)、ベンゾピリミジン(キナゾリン)、フタラジンおよびシンノリンなどのベンゾピリダジン、ベンゾチオフェンならびにベンゾフランを含めた、メンバーを形成することもできる。他のヘテロアリール基は、ビピリジンなどの、結合によって連結されているヘテロアリール環を含む。ヘテロアリール基は、置換され得るか、または無置換であり得る。例えば、「置換ヘテロアリール」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択される1個またはそれより多くの基により置換され得る。

【0023】

ヘテロアリール基は、環上の任意の位置を介して連結され得る。例えば、ピロールには、1-, 2-および3-ピロールが含まれ、ピリジンには2-, 3-および4-ピリジンが含まれ、イミダゾールには1-, 2-, 4-および5-イミダゾールが含まれ、ピラゾールには1-, 3-, 4-および5-ピラゾールが含まれ、トリアゾールには1-, 4-および5-トリアゾールが含まれ、テトラゾールには1-および5-テトラゾールが含まれ、ピリミジンには2-, 4-, 5-および6-ピリミジンが含まれ、ピリダジンには3-および4-ピリダジンが含まれ、1,2,3-トリアジンには4-および5-トリアジンが含まれ、1,2,4-トリアジンには3-, 5-および6-トリアジンが含まれ、1,3,5-トリアジンには2-トリアジンが含まれ、チオフェンには2-および3-チオフェンが含まれ、フランには2-および3-フランが含まれ、チアゾールには2-, 4-および5-チアゾールが含まれ、イソチアゾールには3-, 4-および5-イソチアゾール

10

20

30

40

50

が含まれ、オキサゾールには 2 -、4 - および 5 - オキサゾールが含まれ、イソオキサゾールには 3 -、4 - および 5 - イソオキサゾールが含まれ、インドールには 1 -、2 - および 3 - インドールが含まれ、イソインドールには 1 - および 2 - イソインドールが含まれ、キノリンには 2 -、3 - および 4 - キノリンが含まれ、イソキノリンには 1 -、3 - および 4 - イソキノリンが含まれ、キナゾリンには 2 - および 4 - キナゾリンが含まれ、シンノリンには 3 - および 4 - シンノリンが含まれ、ベンゾチオフェンには 2 - および 3 - ベンゾチオフェンが含まれ、ベンゾフランには 2 - および 3 - ベンゾフランが含まれる。

【0024】

一部のヘテロアリアル基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および 1, 3, 5 - 異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェンおよびベンゾフランなどの、N、O または S を含めた、5 ~ 10 個の環員および 1 ~ 3 個の環原子を有するものが含まれる。他のヘテロアリアル基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および 1, 3, 5 - 異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの、5 ~ 8 個の環員および 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有するものが含まれる。一部の他のヘテロアリアル基には、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフランおよびビピリジンなどの、9 ~ 12 個の環員および 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有するものが含まれる。さらに他のヘテロアリアル基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの、N、O または S を含めた、5 ~ 6 個の環員および 1 ~ 2 個の環原子を有するものが含まれる。

【0025】

一部のヘテロアリアル基は、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および 1, 3, 5 - 異性体)、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリンなど、5 ~ 10 個の環員、および窒素ヘテロ原子のみを含む。他のヘテロアリアル基は、フランおよびベンゾフランなど、5 ~ 10 個の環員、および酸素ヘテロ原子のみを含む。一部の他のヘテロアリアル基は、チオフェンおよびベンゾチオフェンなど、5 ~ 10 個の環員、および硫黄ヘテロ原子のみを含む。さらに他のヘテロアリアル基は、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および 1, 3, 5 - 異性体)、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリンなど、5 ~ 10 個の環員、および少なくとも 2 個のヘテロ原子を含む。

【0026】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、3 ~ 12 個の環員ならびに N、O および S の 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する飽和の環系を指す。限定されないが、B、Al、Si および P を含めた、さらなるヘテロ原子も有用であり得る。ヘテロ原子は、酸化されて、限定されないが、-S(O)- および -S(O)₂- などの部分を形成することができる。ヘテロシクリル基は、C₃ ~ 6、C₄ ~ 6、C₅ ~ 6、C₃ ~ 8、C₄ ~ 8、C₅ ~ 8、C₆ ~ 8、C₃ ~ 9、C₃ ~ 10、C₃ ~ 11、または C₃ ~ 12 など、任意の数の環原子を含み得、ここでこれらの炭素原子のうちの少なくとも 1 個は、ヘテロ原子によって置き換えられている。ヘテロシクリル基中で、1、2、3 もしくは 4 個、または 1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、2 ~ 3、2 ~ 4 もしくは 3 ~ 4 個などの、任意の適切な数の炭素の環原子が、ヘテロ原子で置き換えられ得る

10

20

30

40

50

。ヘテロシクリル基は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、クヌクリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン（1，2 -、1，3 - および 1，4 - 異性体）、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサン（テトラヒドロピラン）、オキセパン、チイラン、チエタン、チオラン（テトラヒドロチオフェン）、チアン（テオラヒドロチオピラン）、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキサラン、ジチオラン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンまたはジチアンなどの基を含むことができる。ヘテロシクリル基は、芳香族または非芳香族環系に縮合して、限定されないが、インドリンを含めたメンバーを形成することもできる。ヘテロシクリル基は、無置換であり得るか、または置換され得る。例えば、「置換ヘテロシクリル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択される 1 個またはそれより多くの基により置換され得る。

10

【0027】

ヘテロシクリル基は、環上の任意の位置を介して連結され得る。例えば、アジリジンは 1 - または 2 - アジリジンとすることができ、アゼチジンは 1 - または 2 - アゼチジンとすることができ、ピロリジンは 1 -、2 - または 3 - ピロリジンとすることができ、ピペリジンは 1 -、2 -、3 - または 4 - ピペリジンとすることができ、ピラゾリジンは 1 -、2 -、3 - または 4 - ピラゾリジンとすることができ、イミダゾリジンは 1 -、2 -、3 - または 4 - イミダゾリジンとすることができ、ピペラジンは 1 -、2 -、3 - または 4 - ピペラジンとすることができ、テトラヒドロフランは 1 - または 2 - テトラヒドロフランとすることができ、オキサゾリジンは 2 -、3 -、4 - または 5 - オキサゾリジンとすることができ、イソオキサゾリジンは 2 -、3 -、4 - または 5 - イソオキサゾリジンとすることができ、チアゾリジンは 2 -、3 -、4 - または 5 - チアゾリジンとすることができ、イソチアゾリジンは 2 -、3 -、4 - または 5 - イソチアゾリジンとすることができ、モルホリンは 2 -、3 - または 4 - モルホリンとすることができる。

20

【0028】

ヘテロシクリルが、3 ~ 8 個の環員および 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む場合、代表的なメンバーには、限定されないが、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、オキサン、テトラヒドロチオフェン、チアン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンおよびジチアンが含まれる。ヘテロシクリルは、5 ~ 6 個の環員および 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する環を形成することもでき、代表的なメンバーには、限定されないが、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジンおよびモルホリンが含まれる。

30

【0029】

本明細書で使用する場合、用語「保護基」とは、官能基（例えば、アミノ基）を非反応性にするが、アミノ基を回復するよう除去可能でもある、化学部分を指す。保護基の例には、これらに限定されないが、ベンジルオキシカルボニル（Z または Cbz）、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、tert - ブチルオキシカルボニル（Boc）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、p - トルエンシルボニル（Tos）、2，2，5，7，8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホニル（Pmc）、2，2，4，6，7 - ペンタメチル - 2，3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - スルホニル（Pbf）、メシチル - 2 - スルホニル（Mts）、4 - メトキシ - 2，3，6 - トリメチルフェニルスルホニル（Mtr）、アセトアミド、フタルイミドなどが含まれる。他の保護基は、例えば、Green および Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis、第 4 版、2007 年、Wiley - Interscience、New York) によって記載されているものを含め、当業者に公知である。

40

【0030】

本明細書で使用する場合、用語「カルボニル」とは、単独でかまたは別の置換基の一部と

50

して、 $-C(O)-$ 、すなわち、酸素に二重結合しており、かつカルボニルを有する部分において2つの他の基に結合している炭素原子を指す。

【0031】

本明細書で使用する場合、用語「アミノ」とは、 $-NR_2$ 部分を指し、R基はそれぞれ、Hまたはアルキルである。アミノ部分がイオン化されて、対応するアンモニウム陽イオンを形成することができる。「ジアルキルアミノ」とは、R基がそれぞれアルキルである、アミノ部分を指す。

【0032】

本明細書で使用する場合、用語「スルホニル」とは、 $-SO_2R$ 部分を指し、R基は、アルキル、ハロアルキルまたはアリアルである。アミノ部分がイオン化されて、対応するアンモニウム陽イオンを形成することができる。「アルキルスルホニル」とは、R基がそれぞれアルキルである、アミノ部分を指す。

10

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ 部分を指す。

【0034】

本明細書で使用する場合、用語「シアノ」とは、窒素原子に三重結合している炭素原子（すなわち、 $-C\equiv N$ 部分）を指す。

【0035】

本明細書で使用する場合、用語「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$ 部分を指す。カルボキシ部分がイオン化されて、対応するカルボン酸陰イオンを形成することができる。

20

【0036】

本明細書で使用する場合、用語「アミド」とは、 $-NRC(O)R$ または $-C(O)NR_2$ 部分を指し、R基はそれぞれ、Hまたはアルキルである。

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「ニトロ」とは、 $-NO_2$ 部分を指す。

【0038】

本明細書で使用する場合、用語「オキシ」とは、化合物に二重結合している酸素原子（すなわち、 $O=$ ）を指す。

【0039】

一般に、用語「置換された」は、その前に用語「必要に応じて」があろうとなかろうと、指定される部分の1つまたはそれより多くの水素が適切な置換基で置き換えられていることを意味する。他に示されない限り、「必要に応じて置換された」基は、適切な置換基を、その基のそれぞれの置換可能な位置に有し得、そして任意の所与の構造中の1つより多い位置が、特定の群から選択される1つより多くの置換基で置換され得る場合、その置換基は、全ての位置で同じであっても、異なってもよい。置換基の組み合わせは一般に、安定な、または化学的に可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。用語「安定な」とは、本明細書中で使用される場合、化合物の生成、検出、ならびに特定の実施形態においては、回収、精製、および本明細書中に開示される目的のうちの1つまたはそれより多くのための使用を可能にする条件に供される場合に、実質的に変化しない化合物をいう。一般に、「置換された」は、本明細書中で使用される場合、分子を同定するための主要な官能基の置き換えおよび/または変更を包含しない。例えば、その結果、「置換された」官能基は、置換によって、異なる官能基になる。例えば、例えば、「置換されたフェニル」基は、依然としてフェニル部分を含まなければならない、この定義においては例えば、シクロヘキシル基になるような置換によって、修飾できない。

30

40

【0040】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基の例は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_0\sim 4R$ ； $-(CH_2)_0\sim 4OR$ ； $-O(CH_2)_0\sim 4R$ 、 $-O-(CH_2)_0\sim 4C(O)OR$ ； $-(CH_2)_0\sim 4CH(OR)_2$ ； $-(CH_2)_0\sim 4SR$ ； $-(CH_2)_0\sim 4Ph$ （ここでPhはRで置換され得るフェニルである）； $-(CH_2)_0\sim 4O(CH_2)_0\sim 1$ フェニル（このフェニ

50

ルはR で置換され得る) ; $-CH=CHPh$ (ここでPhはR で置換され得るフェニルである) ; $-(CH_2)_0 \sim 4 O(CH_2)_0 \sim 1 - Py$ (ここでPyはR で置換され得るピリジルである) ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R)_2$; $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R)C(O)R$; $-N(R)C(S)R$; $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R)C(O)NR_2$; $-N(R)C(S)NR_2$; $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R)C(O)OR$; $-N(R)N(R)C(O)R$; $-N(R)N(R)C(O)NR_2$; $-N(R)N(R)C(O)OR$; $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)R$; $-C(S)R$; $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)OR$; $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)SR$; $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)OSiR_3$; $-(CH_2)_0 \sim 4 O C(O)R$; $-OC(O)(CH_2)_0 \sim 4 SR - SC(S)SR$; $-(CH_2)_0 \sim 4 SC(O)R$; $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)NR_2$; $-C(S)NR_2$; $-C(S)SR$; $-SC(S)SR$; $-(CH_2)_0 \sim 4 OC(O)NR_2$; $-C(O)N(OR)R$; $-C(O)C(O)R$; $-C(O)CH_2C(O)R$; $-C(NOR)R$; $-(CH_2)_0 \sim 4 SSR$; $-(CH_2)_0 \sim 4 S(O)_2R$; $-(CH_2)_0 \sim 4 S(O)_2OR$; $-(CH_2)_0 \sim 4 OS(O)_2R$; $-S(O)_2NR_2$; $-(CH_2)_0 \sim 4 S(O)R$; $-N(R)S(O)_2NR_2$; $-N(R)S(O)_2R$; $-N(OR)R$; $-C(NH)NR_2$; $-P(O)_2R$; $-P(O)R_2$; $-OP(O)R_2$; $-OP(O)(OR)_2$; SiR_3 ; $-(C_1 \sim 4 \text{直鎖もしくは分枝鎖}) \text{アルキレン} - O - N(R)_2$; または $-(C_1 \sim 4 \text{直鎖もしくは分枝鎖}) \text{アルキレン} - C(O)O - N(R)_2$ である。各R は独立して、水素 ; $C_1 \sim 6$ アルキル ; $-CH_2Ph$; $-O(CH_2)_0 \sim 1 Ph$; $-CH_2 - (5 \text{員} \sim 6 \text{員ヘテロアリール})$; $C_3 \sim 8$ シクロアルキル ; $C_6 \sim 10$ アリール ; $4 \text{員} \sim 10 \text{員のヘテロシクリル}$; または $6 \text{員} \sim 10 \text{員のヘテロアリール}$ であり ; そして各R は、下記のようにさらに置換され得る。

【0041】

R 上の適切な一価置換基の例は独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_0 \sim 2 R$; $-(CH_2)_0 \sim 2 OH$; $-(CH_2)_0 \sim 2 OR$; $-(CH_2)_0 \sim 2 CH(OR)_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_0 \sim 2 C(O)R$; $-(CH_2)_0 \sim 2 C(O)OH$; $-(CH_2)_0 \sim 2 C(O)OR$; $-(CH_2)_0 \sim 2 SR$; $-(CH_2)_0 \sim 2 SH$; $-(CH_2)_0 \sim 2 NH_2$; $-(CH_2)_0 \sim 2 NHR$; $-(CH_2)_0 \sim 2 NR_2$; $-NO_2$; SiR_3 ; $-OSiR_3$; $-C(O)SR$; $-(C_1 \sim 4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキレン}) C(O)OR$; または $-SSR$ であり ; ここで各R は独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル ; $-CH_2Ph$; $-O(CH_2)_0 \sim 1 Ph$; $C_3 \sim 8$ シクロアルキル ; $C_6 \sim 10$ アリール ; $4 \text{員} \sim 10 \text{員のヘテロシクリル}$; または $6 \text{員} \sim 10 \text{員のヘテロアリール}$ から選択される。R の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、 $=O$ および $=S$ が挙げられる。

【0042】

「必要に応じて置換された」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基の例としては、以下のものが挙げられる : $=O$; $=S$; $=NNR_2$; $=NNHC(O)R$; $=NNHC(O)OR$; $=NNHS(O)_2R$; $=NR$; $=NOR$; $-O(C(R)_2)_2 \sim 3 O -$; または $-S(C(R)_2)_2 \sim 3 S -$ 。ここでR の各独立した存在は、水素 ; 下記で定義されるように置換され得る $C_1 \sim 6$ アルキル ; $C_3 \sim 8$ シクロアルキル ; $C_6 \sim 10$ アリール ; $4 \text{員} \sim 10 \text{員のヘテロシクリル}$; または $6 \text{員} \sim 10 \text{員のヘテロアリール}$ から選択される。「必要に応じて置換された」基の置換可能なビシナル炭素に結合する適切な二価置換基としては、 $-O(CR_2)_2 \sim 3 O -$ が挙げられ、ここでR の各独立した存在は、水素 ; 下記で定義されるように置換され得る $C_1 \sim 6$ アルキル ; $C_3 \sim 8$ シクロアルキル ; $C_6 \sim 10$ アリール ; $4 \text{員} \sim 10 \text{員のヘテロシクリル}$; または $6 \text{員} \sim 10 \text{員のヘテロアリール}$ から選択される。

【0043】

R のアルキル基上の適切な置換基の例としては、ハロゲン ; $-R$; $-OH$; $-OR$

10

20

30

40

50

; -CN; -C(O)OH; -C(O)OR; -NH₂; -NHR; -NR₂; または -NO₂ が挙げられ; ここで各 R は独立して、C₁~4 アルキル; -CH₂Ph; -O(CH₂)₀~1Ph; 4員~10員のヘテロシクリル; または 6員~10員のヘテロアリールである。

【0044】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基の例としては、-R; -NR₂; -C(O)R; -C(O)OR; -C(O)C(O)R; -C(O)CH₂C(O)R; -S(O)₂R; -S(O)₂NR₂; -C(S)NR₂; -C(NH)NR₂; または -N(R)S(O)₂R が挙げられ; ここで各 R は独立して、水素; 下記で定義されるように置換され得る C₁~6 アルキル; C₃~8 シクロアルキル; C₆~10 アリール; 4員~10員のヘテロシクリル; または 6員~10員のヘテロアリールである。

10

【0045】

R のアルキル基上の適切な置換基の例は独立して、ハロゲン; -R; -OH; -OR; -CN; -C(O)OH; -C(O)OR; -NH₂; -NHR; -NR₂; または -NO₂ であり; ここで各 R は独立して、C₁~4 アルキル; -CH₂Ph; -O(CH₂)₀~1Ph; C₆~10 アリール; 4員~10員のヘテロシクリル; または 6員~10員のヘテロアリールである。

【0046】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される添加剤」とは、対象への活性剤の投与を補助する物質を指す。「薬学的に許容される」とは、添加剤が製剤の他の成分と相溶性であること、およびそのレシピエントに有害ではないことを意味する。本発明において有用な医薬品用添加剤には、これらに限定されないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、コーティング剤、甘味剤、フレーバーおよび着色剤が含まれる。

20

【0047】

本明細書で使用する場合、用語「塩」とは、本発明の化合物の酸塩または塩基塩を指す。薬学的に許容される塩の例示的な例は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）の塩、および四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）の塩である。薬学的に許容される塩は非毒性であることが理解される。

30

【0048】

本発明の酸性化合物の薬学的に許容される塩は塩基と形成される塩、すなわち、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩（例えば、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム塩など）、ならびにアンモニウム塩（例えば、アンモニウム、トリメチル-アンモニウム、ジエチルアンモニウムおよびトリス-（ヒドロキシメチル）-メチル-アンモニウム塩など）などの陽イオン性塩である。

【0049】

同様に、ピリジルなどの塩基性基が構造の一部を構成するという条件で、例えば、塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸などの無機酸、有機カルボン酸および有機スルホン酸などの酸付加塩も可能である。

40

【0050】

本化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させて、従来の方法で親化合物を単離することによって再生成することができる。該化合物の親形態は、極性溶媒中への溶解度などのある種の物理特性において、様々な塩形態とは異なるが、他の面では、これらの塩は、本発明の目的では、該化合物の親形態と等価である。

【0051】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、生理的条件下で化学変化を容易に受けて、本発明の化合物をもたらす化合物である。さらに、プロドラッグは、ex vivo 環境において、化学的または生化学的方法によって、本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッ

50

グは、好適な酵素または化学試薬を含む経皮パッチレザー中に入れられると、本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。

【0052】

本明細書で使用する場合、用語「*Porphyromonas gingivalis*」および「*P. gingivalis*」とは、歯周炎および関連状態の病因における、重要な原因微生物と認識される、非糖分解性グラム陰性菌を指す。「*P. gingivalis* 感染」とは、歯肉または脳などの身体組織における *P. gingivalis* の侵入および定着を指す。*P. gingivalis* 感染は、後の組織傷害および疾患を特徴とすることが多い。

【0053】

本明細書で使用する場合、用語「ジンジパイン」とは、トリプシン様特異性を有する *P. gingivalis* によって発現される、システインプロテアーゼ（すなわち、*Lys-Xaa* および *Arg-Xaa*）を指す。ジンジパインは、*P. gingivalis* の主要な毒性因子として認識されており、細菌の付着および定着、栄養の獲得、宿主防御回避および組織侵入の一因となる。用語「アルギニンジンジパイン」および「*Rgp*」は、互換的に使用され、EC番号で EC 3.4.22.37 に分類される、*P. gingivalis* アルギニン特異的ジンジパイン *RgpA* および *RgpB* を指す。*rgpA* および *rgpB* 遺伝子翻訳産物である *RgpA* および *RgpB* は、カスパーゼ様プロテアーゼドメイン（*Arg-Xaa* ペプチド結合に特異的である）、および免疫グロブリン様ドメインを共有している。*RgpA* では、プロテアーゼおよび免疫グロブリン様ドメインの後、ヘマグルチニン接着ドメインを含有する大型C末端伸長が続く。

【0054】

本明細書中で使用される場合、用語「阻害する」とは、例えばインビトロアッセイまたは他の適切なアッセイを使用して評価され得る、ジンジパインなどの酵素の活性（例えば、タンパク質分解性活性）のレベルを低下させることをいう。特定の物質（例えば、本明細書中に記載されるようなジンジパイン阻害剤）によって引き起こされる酵素活性の阻害は、類似の条件下でこの物質の非存在下で測定された酵素活性の百分率として表され得る。特定の物質が酵素を阻害する能力は、*IC₅₀* 値、すなわち、酵素の活性をその最大活性の 50% まで低下させるために必要とされる化合物の濃度として表され得る。

【0055】

本明細書で使用する場合、用語「処置する」、「処置」および「処置すること」とは、軽減；寛解；症状の減少、または症状、損傷、病理もしくは状態を患者に一層耐容可能にすること；症状の進行速度の低減；症状または状態の頻度または期間を減少させること；あるいは一部の状況では、症状の発症を予防することなどの任意の客観的または主観的パラメータを含めた、損傷、病理、状態または症状（例えば、認識機能障害）の処置または改善に成功した任意の徴候を指す。症状の処置または改善は、例えば、身体的診察の結果を含めた、任意の客観的または主観的パラメータに基づくことができる。

【0056】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」および「治療有効量」とは、投与されるとジンジパインの活性粗阻害し、そして/または治療効果を生じる、*Rgp* 阻害剤などの化合物のある用量を指す。正確な用量は、処置目的に依存し、公知技法（例えば、*Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms* (1~3巻、1992年)；*Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999年)；*Pickar, Dosage Calculations* (1999年)；*Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*、第11版、2006年、Brunton編、McGraw-Hill；および *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*、第21版、2005年、Hendrickson編、Lippincott、Williams & Wilkins を参照されたい)を使用して当業者により確

10

20

30

40

50

認可能であろう。

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用する場合、用語「アルツハイマー病」とは、ヒトおよび他の哺乳動物における中枢神経系の進行性疾患を指す。アルツハイマー病は、認知症（とりわけ、高齢者において）、見当識喪失、記憶喪失、言語、計算または視覚空間能力の困難さおよび精神医学的徴候によって現れる。アルツハイマー病は、進行性神経変性および特徴的な病理、すなわち、ベータアミロイドプラークおよびタウのもつれに関連している。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用する場合、用語「骨関節炎」とは、関節軟骨、滑膜組織および下層骨の破壊に起因する慢性変性関節疾患を指す。

【 0 0 5 9 】

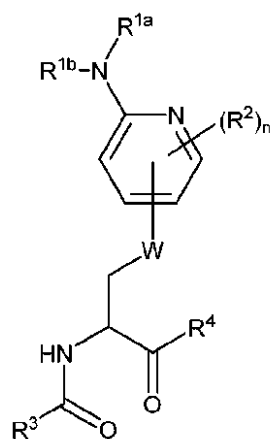
本明細書で使用する場合、用語「対象」とは、これらに限定されないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含めた、哺乳動物などの動物を指す。

ⅠⅠⅠ．ジンジパイン阻害剤

【 0 0 6 0 】

1つの実施形態において、本発明は、式Ⅰ：

【化3】



(I)

による化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式Ⅰにおいて、

Wは、結合、CH₂、およびOから選択され；

R^{1a}およびR^{1b}は独立して、HおよびC₁～6アルキルから選択され；

R²は、C₁～6アルキルおよびハロゲンから選択され；

下付き添字nは、0または1であり；

R³は、C₃～8アルキル、C₃～8シクロアルキル、C₃～12ヘテロシクリル、C₆～10アリール、およびC₅～12ヘテロアリールから選択され、ここでR³は、1個またはそれより多くのR^{3a}置換基で必要に応じて置換されており；

各R^{3a}は独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-OH、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、-N(R^c)₂、-(CH₂)_kC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uC(O)R^b、-O(CH₂)_uC(O)R^b、-(CH₂)_kCONR^cR^c、-(CH₂)_kNR^cC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uCONR^cR^c、-NR^c(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、-O(CH₂)_uCONR^cR^c、および-O(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、ならびに必要に応じて置換されたトリアゾリルから選択され；

各R^bは独立して、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、およびC₁～4ジユウテロアルキルから選択され；

各R^cは独立して、水素およびC₁～8アルキルから選択され；

各下付き添字kは独立して、0、1、2、3、4、5、および6から選択され；

各下付き添字 u は独立して、1、2、3、4、5、および6から選択され；

R^4 は、 $-CH_2R^4a$ および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され；

R^4a は、 $-O-R^5$ 、 $-S-R^6$ 、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-N(R^7)_2$ 、および $C_5 \sim 12$ ヘテロアリールから選択され；

R^5 は、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_5 \sim 12$ ヘテロアリールから選択され、

ここでフェニルは、1個～5個のハロゲンで置換されており、そして

$C_5 \sim 12$ ヘテロアリールは、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルで必要に応じて置換されており；

R^6 は、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、および $C_5 \sim 12$ ヘテロアリールから選択され、

ここでフェニルは、1個～5個のハロゲンで必要に応じて置換されており、そして

$C_5 \sim 12$ ヘテロアリールは、ハロゲンまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルで必要に応じて置換されており；そして

各 R^7 は、独立して選択される $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0061】

いくつかの実施形態において、 R^1a および R^1b の各々は独立して、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、分枝ペンチル、 n -ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^1a の各々はHであり、そして R^1b は、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、分枝ペンチル、 n -ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^1b は独立して、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、分枝ペンチル、 n -ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択され、そして R^1a はHである。いくつかの実施形態において、 R^1a および R^1b はHである。

【0062】

本発明の化合物は、保護形態（例えば、 R^1a および R^1b のうちの少なくとも1つが、アミン保護基である保護された化合物）で調製することができる。例えば、Green および Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*、第4版、2007年、Wiley-Interscience、New York) により記載されているようないくつかの好適な保護を使用することができる。一部の実施形態では、 R^1a はHであり、 R^1b は、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル、 $tert$ -ブチルオキシカルボニルおよびアリルオキシカルボニルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^1a および R^1b は、ベンジルオキシカルボニル；9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル； $tert$ -ブチルオキシカルボニル；およびアリルオキシカルボニルから選択される。一部の実施形態では、 R^1a はHであり、 R^1b は $tert$ -ブチルオキシカルボニルである。化合物はまた、アルキル化形態（すなわち、 R^1a および R^1b のうちの少なくとも1つが、アルキル基である化合物）で調製することもできる。 R^1a および R^1b の一方または両方が、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチルまたは t -ブチルであることができる。

【0063】

いくつかの実施形態において、下付き添字 n は0である。いくつかの実施形態において、下付き添字 p は1である。いくつかの実施形態において、下付き添字 n は1であり、そして R^2 は、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、分枝ペンチル、 n -ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択される。いくつかの実施形態において、下付き添字 n は1であり、そして R^2 は、フルオロ、クロロ、およびメチルが

10

20

30

40

50

ら選択される。いくつかの実施形態において、下付き添字 n は、2 または 3 である。

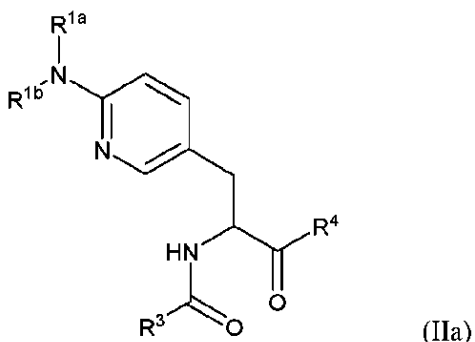
【0064】

いくつかの実施形態において、 W は結合である。いくつかの実施形態において、 W は、 C ₁ および O から選択される。

【0065】

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 IIa :

【化4】



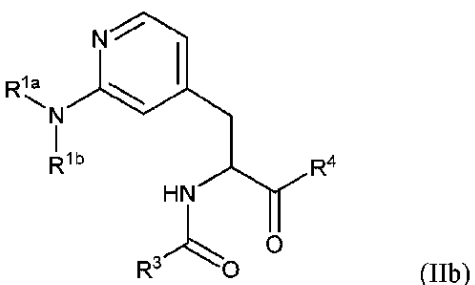
10

による構造を有する。

【0066】

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 IIb :

【化5】



20

による構造を有する。

【0067】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^3 が、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、および $C_3 \sim 12$ ヘテロシクリルから選択され、これらの各々は、1 個またはそれより多くの R^{3a} 置換基で必要に応じて置換されている、式 I 、式 IIa 、および / または式 IIb の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。例えば、 R^3 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルであり得る。いくつかの実施形態において、 R^3 は、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 は、フェニルおよびナフチルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 は、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、およびキノリニルから選択される。一部の実施形態では、 R^3 は、シクロペンチルおよびフェニルから選択され、それらはそれぞれ、1 個またはそれより多くの R^{3a} 置換基により必要に応じて置換されている。一部のこのような実施形態では、 R^{3a} はそれぞれ、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシおよび $-NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される。一部の実施形態では、 R^3 はシクロペンチルである。

30

40

【0068】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^3 が、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$

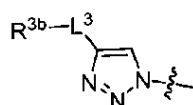
50

アリール、 $C_5 \sim 12$ ヘテロアリール、および $C_3 \sim 12$ ヘテロシクリルから選択され、これらの各々は、1個またはそれより多くの R^3a 置換基で必要に応じて置換されている、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかのこのような実施形態において、 R^3 は、シクロペンチルおよびフェニルから選択され、これらの各々は、1個またはそれより多くの R^3a 置換基で必要に応じて置換されている。いくつかのこのような実施形態において、各 R^3a は独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、および $-NR^cC(O)R^b$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 はシクロペンチルである。

【0069】

当業者は、アジド基を含有する化合物（例えば、 R^3a が $-N_3$ である化合物）は、アルキンを有する化合物またはホスフィン有する化合物などの相補性反応パートナーとの反応によって、さらなる官能基により修飾され得ることを理解する。一般に「クリック化学」と呼ばれる $[3+2]$ 環化付加によるアジドとアルキンの反応を使用して、本発明の化合物中に様々な置換トリアゾール基を導入することができる。したがって、本発明の一部の実施形態は、連結部分 R^3a が、式：

【化6】



（式中、 R^3b は官能部分であり、そして L^3 は連結部分である）による必要に応じて置換されているトリアゾリル部分である、化合物を提供する。

【0070】

いくつかの実施形態において、連結部分 L^3 は、構造 $-L^3a-L^3b-$ を有し、ここで L^3a および L^3b は独立して、結合、二価ポリマー部分、および直鎖または分枝鎖の飽和または不飽和の $C_1 \sim 30$ アルキルから選択され；ここで：

$C_1 \sim 30$ アルキルの中の1個またはそれより多くの炭素原子は、必要に応じて、独立して、O、S、 NR^a によって置き換えられており；

$C_1 \sim 30$ アルキル基の中の隣接炭素原子の2個またはそれより多くの団は、必要に応じて、独立して、 $-NR^a(CO)-$ または $-(CO)NR^a-$ によって置き換えられており；そして

$C_1 \sim 30$ アルキル基の中の隣接炭素原子の2個またはそれより多くの団は、必要に応じて、独立して、4員～8員の二価の炭素環、またはO、S、およびNから選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～8員の二価の複素環によって置き換えられており；そして

各 R^a は独立して、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

【0071】

いくつかの実施形態において、官能基 R^3b は、発色団、発蛍光団、ならびに結合部分（例えば、ピオチン、およびグルタチオンなど）から選択される。

【0072】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $C_3 \sim 8$ アルキルおよび $C_3 \sim 8$ シクロアルキルから選択され、これらの各々は、1個またはそれより多くの R^3a 置換基で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^3 は、シクロペンチルおよびイソプロピルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 は、非置換シクロペンチルである。いくつかの実施形態において、 R^3 はイソプロピルであり、そして R^3a はメトキシである。

【0073】

ある特定の実施形態では、 R^3 、および R^3 が結合しているカルボニルは、天然アミノ酸残基（Lアミノ酸残基）、または天然アミノ酸残基の異性体（Dアミノ酸残基）以外の部

分を形成する。一部の実施形態では、 R^3 、および R^3 が結合しているカルボニルは、アスパラギニル、置換アスパラギニル、グルタミニル（すなわち、グルタミン残基）、置換グルタミニル（すなわち、置換グルタミン残基）、グルタミル（すなわち、グルタミン酸残基）、置換グルタミル（すなわち、置換グルタミン酸残基）、イソロイシニル、置換イソロイシニル、ロイシニル、置換ロイシニル、リシニル、置換リシニル、メチオニニル、置換メチオニニル、プロリニル、置換プロリニル、トレオニニル、置換トレオニニル、バリニルまたは置換バリニル以外の部分を形成する。置換アミノ酸残基は、アミン結合により連結している2つまたはそれよりも多いアミノ酸残基を有する、より大きなペプチド基中に存在してもよい。

【0074】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が、 $-S-R^6$ 、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $C_5\sim 12$ ヘテロアリール、および $-N-R^7$ から選択される、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態において、 R^{4a} は、 $-O-R^5$ 、 $C_5\sim 12$ ヘテロアリール、および $-N-(R^7)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{4a} は、 $-O-R^5$ 、 $-S-R^6$ 、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、および $-N-(R^7)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{4a} は、 $-O-R^5$ 、 $-S-R^6$ 、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、および $C_5\sim 12$ ヘテロアリールから選択される。

【0075】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルチオ($C_1\sim 6$ haloalkylthio)、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1\sim 6$ ジアルキル)アミノ、 $C_5\sim 12$ ヘテロアリール、フェニルが1個~5個のハロゲンで置換されている $-O$ -フェニル、およびフェニルが1個~5個のハロゲンで必要に応じて置換されている $-S$ -フェニルから選択される、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

【0076】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1\sim 6$ ジアルキル)アミノ、 $C_5\sim 12$ ヘテロアリール、フェニルが1個~5個のハロゲンで置換されている $-O$ -フェニル、およびフェニルが1個~5個のハロゲンで必要に応じて置換されている $-S$ -フェニルから選択される、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

【0077】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1\sim 6$ ジアルキル)アミノ、 $C_5\sim 12$ ヘテロアリール、フェニルが1個~5個のハロゲンで置換されている $-O$ -フェニル、およびフェニルが1個~5個のハロゲンで必要に応じて置換されている $-S$ -フェニルから選択される、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

【0078】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1\sim 6$ ジアルキル)アミノ、 $C_5\sim 12$ ヘテロアリール、フェニルが1個~5個のハロゲンで置換されている $-O$ -フェニル、およびフェニルが1個~5個のハロゲンで必要に応じて置換されている $-S$ -フェニルから選択される、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

【0079】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルチオ、($C_1\sim 6$ ジアルキル

10

20

30

40

50

）アミノ、C₅～12ヘテロアリール、フェニルが1個～5個のハロゲンで置換されている-O-フェニル、およびフェニルが1個～5個のハロゲンで必要に応じて置換されている-S-フェニルから選択される、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

【0080】

いくつかの実施形態において、本発明は、R^{4a}が、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6ハロアルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₅～12ヘテロアリール、フェニルが1個～5個のハロゲンで置換されている-O-フェニル、およびフェニルが1個～5個のハロゲンで必要に応じて置換されている-S-フェニルから選択され、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0081】

いくつかの実施形態において、本発明は、R^{4a}が、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6ハロアルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、(C₁～6ジアルキル)アミノ、フェニルが1個～5個のハロゲンで置換されている-O-フェニル、およびフェニルが1個～5個のハロゲンで必要に応じて置換されている-S-フェニルから選択される、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

【0082】

いくつかの実施形態において、本発明は、R^{4a}が、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6ハロアルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、(C₁～6ジアルキル)アミノ、C₅～12ヘテロアリール、およびフェニルが1個～5個のハロゲンで必要に応じて置換されている-S-フェニルから選択される、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0083】

いくつかの実施形態において、本発明は、R^{4a}が、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6ハロアルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、(C₁～6ジアルキル)アミノ、C₅～12ヘテロアリール、およびフェニルが1個～5個のハロゲンで置換されている-O-フェニルから選択される、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0084】

いくつかの実施形態において、本発明は、R⁴が-CH₂-O-R⁵であり、そしてR⁵は、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパ-2-イル、イソオキサゾリル、およびフェニルから選択され、ここでフェニルは、1個～5個のハロゲンで置換されている、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

【0085】

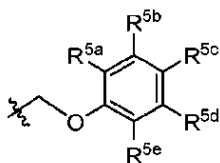
いくつかの実施形態において、本発明は、R⁵が、1個～5個のハロゲンで置換されたフェニルである、式I、式IIa、および/または式IIbの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態において、R⁵の中の各ハロゲンは、FおよびClから選択される。いくつかの実施形態において、R⁵の中の各ハロゲンはFである。

40

【0086】

いくつかの実施形態において、本発明は、R^{4a}が-OR⁵であり、その結果、R⁴は、構造：

【化 7】



を有する部分である、式 I、式 I I a、および / または式 I I b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供し、
ここで R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、および R^{5e} は独立して、水素およびハロゲンから選択され、そして波線は、化合物への結合点を表す。

10

【0087】

いくつかの実施形態において：

R^{5a} はハロゲンであり、R^{5b} は H であり、R^{5c} は H であり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} は H であり、R^{5b} はハロゲンであり、R^{5c} は H であり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} は H であり、R^{5b} は H であり、R^{5c} はハロゲンであり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} は H であり、R^{5b} は H であり、R^{5c} は H であり、R^{5d} はハロゲンであり、かつ R^{5e} は H であるか；または

20

R^{5a} は H であり、R^{5b} は H であり、R^{5c} は H であり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} はハロゲンであるか；または

R^{5a} はハロゲンであり、R^{5b} はハロゲンであり、R^{5c} は H であり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} はハロゲンであり、R^{5b} は H であり、R^{5c} はハロゲンであり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} はハロゲンであり、R^{5b} は H であり、R^{5c} は H であり、R^{5d} はハロゲンであり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} はハロゲンであり、R^{5b} は H であり、R^{5c} は H であり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} はハロゲンであるか；または

30

R^{5a} は H であり、R^{5b} はハロゲンであり、R^{5c} はハロゲンであり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} は H であり、R^{5b} はハロゲンであり、R^{5c} は H であり、R^{5d} はハロゲンであり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} は H であり、R^{5b} はハロゲンであり、R^{5c} は H であり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} はハロゲンであるか；または

R^{5a} は H であり、R^{5b} は H であり、R^{5c} はハロゲンであり、R^{5d} はハロゲンであり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} は H であり、R^{5b} は H であり、R^{5c} はハロゲンであり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} はハロゲンであるか；または

40

R^{5a} は H であり、R^{5b} は H であり、R^{5c} は H であり、R^{5d} はハロゲンであり、かつ R^{5e} はハロゲンであるか；または

R^{5a} はハロゲンであり、R^{5b} はハロゲンであり、R^{5c} はハロゲンであり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} はハロゲンであり、R^{5b} はハロゲンであり、R^{5c} は H であり、R^{5d} はハロゲンであり、かつ R^{5e} は H であるか；または

R^{5a} はハロゲンであり、R^{5b} はハロゲンであり、R^{5c} は H であり、R^{5d} は H であり、かつ R^{5e} はハロゲンであるか；または

R^{5a} はハロゲンであり、R^{5b} は H であり、R^{5c} はハロゲンであり、R^{5d} はハロゲ

50

20

いくつかの実施形態において：

50

[illegible]

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態において：

R 5 a は F であり、R 5 b は H であり、R 5 c は H であり、R 5 d は H であり、かつ R 5 e は H であるか；または
R 5 a は H であり、R 5 b は F であり、R 5 c は H であり、R 5 d は H であり、かつ R 5 e は H であるか；または
R 5 a は H であり、R 5 b は H であり、R 5 c は F であり、R 5 d は H であり、かつ R 5 e は H であるか；または
R 5 a は H であり、R 5 b は H であり、R 5 c は H であり、R 5 d は F であり、かつ R 5 e は H であるか；または
R 5 a は H であり、R 5 b は H であり、R 5 c は H であり、R 5 d は H であり、かつ R 5 e は F であるか；または
R 5 a は F であり、R 5 b は F であり、R 5 c は H であり、R 5 d は H であり、かつ R 5 e は H であるか；または
R 5 a は F であり、R 5 b は H であり、R 5 c は F であり、R 5 d は H であり、かつ R 5 e は H であるか；または

10

20

30

40

50

e は H であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は H であり、R 5 c は H であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は H であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は H であり、R 5 c は H であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は F であり、R 5 c は F であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は H であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は F であり、R 5 c は H であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は H であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は F であり、R 5 c は H であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は H であり、R 5 c は F であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は H であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は H であり、R 5 c は F であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は H であり、R 5 c は H であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は F であり、R 5 c は F であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は H であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は F であり、R 5 c は H であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は H であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は F であり、R 5 c は H であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は H であり、R 5 c は F であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は H であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は H であり、R 5 c は F であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は H であり、R 5 c は H であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は F であり、R 5 c は F であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は H であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は F であり、R 5 c は F であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は F であり、R 5 c は H であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は H であり、R 5 c は F であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は H であり、R 5 b は F であり、R 5 c は F であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は F であり、R 5 c は F であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は F であり、R 5 c は F であり、R 5 d は H であり、かつ R 5
 e は F であるか ; または
 R 5 a は F であり、R 5 b は F であり、R 5 c は H であり、R 5 d は F であり、かつ R 5
 e は F である。

【 0 0 9 0 】

特定の実施形態において、R 4 は、2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシメチルで
 はない。

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^5 が、2 - フルオロフェニル；3 - フルオロフェニル；4 - フルオロフェニル；2, 3 - ジフルオロフェニル；2, 4 - ジフルオロフェニル；2, 5 - ジフルオロフェニル；2, 6 - ジフルオロフェニル；3, 4 - ジフルオロフェニル；3, 5 - ジフルオロフェニル；2, 3, 4 - トリフルオロフェニル；3, 4, 5 - トリフルオロフェニル；2, 3, 6 - トリフルオロフェニル；2, 3, 5 - トリフルオロフェニル；および 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェニルから選択される、式 I、式 II a、および / または式 II b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^5 が、2, 6 - ジフルオロフェニル；2, 3, 6 - トリフルオロフェニル；および 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェニルから選択される、式 I、式 II a、および / または式 II b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が C_{5-12} ヘテロアリールである、式 I、式 II a、および / または式 II b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。 R^{4a} は、例えば、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、またはキノリニルであり得る。いくつかの実施形態において、 R^{4a} はイソオキサゾリルである。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が - O - R^5 であり、ここで R^5 は C_1-6 ハロアルキルである、式 I、式 II a、および / または式 II b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。このような実施形態において、 R^5 は、例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ペンタクロロエチル、ペンタフルオロエチル、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサクロロプロピル、または 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロピルなどであり得る。いくつかの実施形態において、 R^5 は 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパ-2-イルである。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が - S - R^6 および - SO₂ - R^6 から選択され、ここで R^6 は C_1-6 アルキルである、式 I、式 II a、および / または式 II b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。このような実施形態において、 R^6 は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec ブチル、tert ブチル、ペンチル、イソペンチル、またはヘキシルであり得る。

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{4a} が - N(R^7)₂ であり、ここで各 R^7 は、独立して選択される C_1-6 アルキルである、式 I、式 II a、および / または式 II b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。このような実施形態において、各 R^7 は独立して、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec ブチル、tert ブチル、ペンチル、イソペンチル、またはヘキシルであり得る。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^4 がハロアルキルである、式 I、式 II a、および / または式 II b の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を提供する。例えば、 R^5 は、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルであり得る。

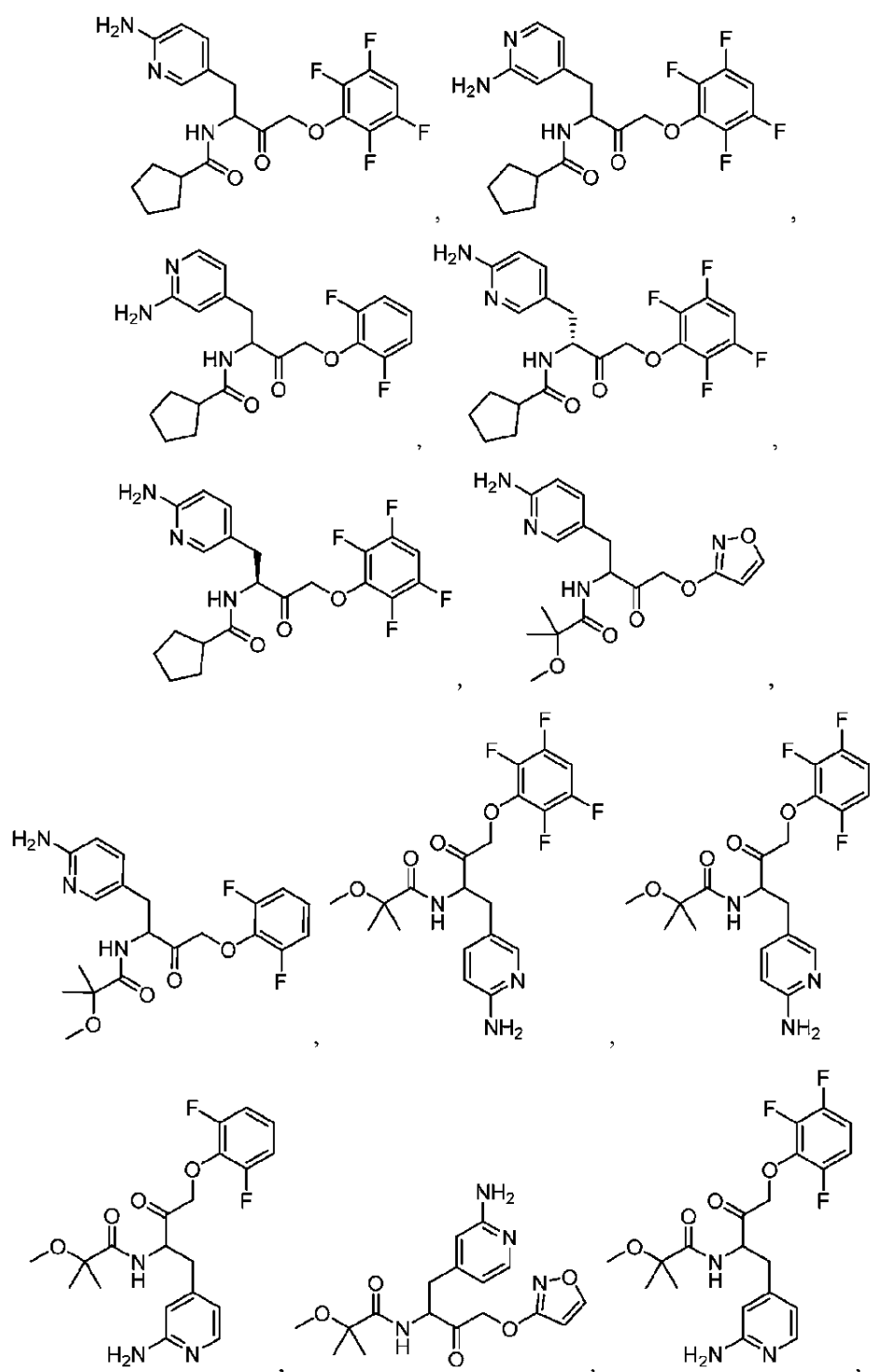
【 0 0 9 8 】

本発明の化合物は、さらに置換され得る。式 I による化合物は、例えば、必要に応じて置換された R^{1a} および / もしくは R^{1b} 基、1 個もしくはそれより多くの必要に応じて置換された R² 基、必要に応じて置換された R³ 基、ならびに / または必要に応じて置換された R⁴ 基 (必要に応じて置換された R⁵ 基、必要に応じて置換された R⁶ 基、および / もしくは 1 個もしくはそれより多くの必要に応じて置換された R⁷ 基が挙げられる) を含み得る。

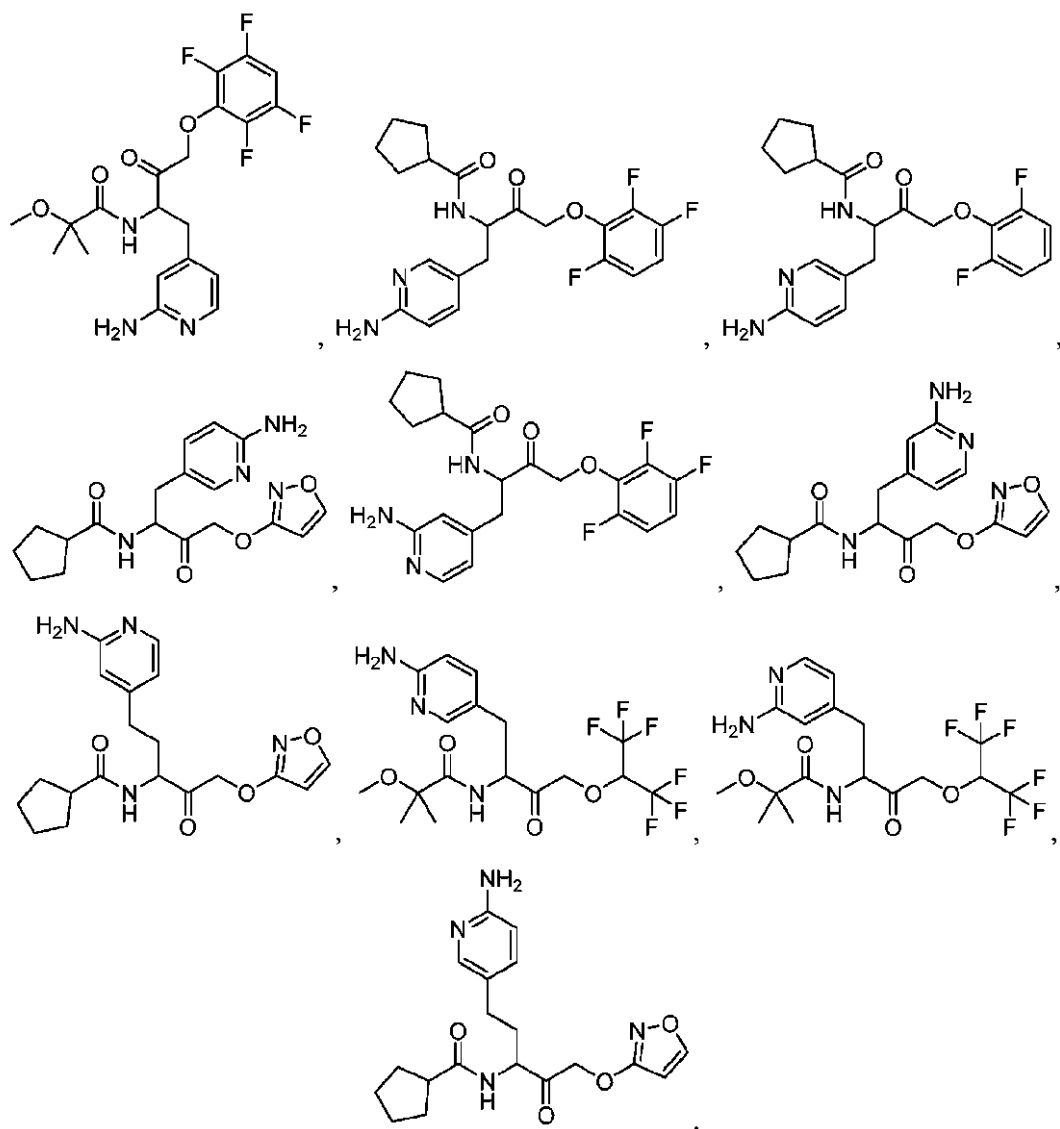
【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態において、上記アミノピリジルケトン化合物は：

【 化 8 】



【化 9】



10

20

30

およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【0100】

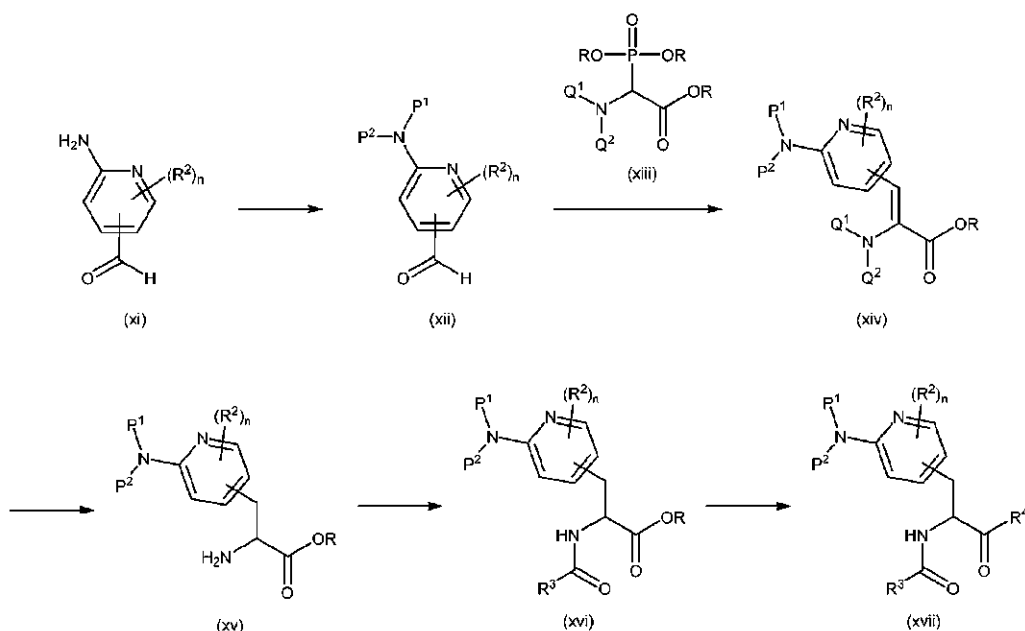
アミノピリジルケトン、スキーム 1 に要約され、下に記載される、下記のアプローチによって調製され得る。スキーム 1 に示されるように、アミノピリジン（例えば、2 - アミノ - 4 - ホルミルピリジンおよび 2 - アミノ - 5 - ホルミルピリジン（x i））を、適切な保護試薬（例えば、ジ炭酸ジ - t e r t - ブチル）と反応させて、対応するモノおよび / またはジ保護ホルミルピリジン（x i i）（ここで P¹ は、H または保護基であり、そして P² は保護基である）を調製し得る。これらのアルデヒド（x i i）のいずれかを、保護されたホスホネート（x i i i）（ここで Q¹ は、H または保護基であり；Q² は保護基であり；そして各 R は独立して、C₁ ~ C₆ アルキル；例えば、Z H N C H (C O₂ M e) P O₃ M e₂ である）および強塩基と反応させて、デヒドロ - アミノピリジルアラニンメチルエステル（x i v）を調製し得る。

40

スキーム 1

50

【化 10】



10

【0101】

20

Q¹ および/または Q² が Z 基 (または水素化により除去され得る別の保護基) である場合、デヒドロ - アミノピリジルアラニン (x i v) は、炭素担持パラジウムの存在下で水素化されて、オレフィンの飽和と - アミノ基の脱保護とを同時に行うことにより、アミノエステル (x v) を提供し得る。この遊離アミノ基を、カルボン酸 (R³ C (O) O H) および脱水剤と反応させて、アミドエステル (x v i) を形成し得る。この脱水剤は、H A T U、またはカルボキサミド形成のために適切な他の任意の多くの試薬であり得る。このアミドエステルを、種々の経路によって、保護された生成物 (x v i i) に変換し得る。1つの非限定的な例において、アミドエステルは、N a O H などの強塩基を使用して加水分解される。次いで、得られたカルボン酸を、C l C O₂ E t、第三級アミン、およびジアゾメタンと反応させて、ジアゾメチルケトン形成し、次いでこれを H B r で処理して、プロモメチルケトンを与え得る。別の手順において、メチルエステルを C l C H₂ I および L i N (i P r)₂ で処理して、クロロメチルケトンを経由して得ることができる。このプロモメチルケトンまたはクロロメチルケトンを経由して、置換フェノールおよび K F と一緒に D M F 中で加熱して、アリールオキシメチルケトンを経由して得ることができる。別の非限定的な例において、このプロモメチルケトンまたはクロロメチルケトンを経由して、イソオキサゾール - 5 - オンおよび K F で、D M F 中で処理して、イソオキサゾリルオキシメチルケトンを経由して得る。最後に、保護基 P¹ および P² (例えば、B o c 基) を、適切な条件下で (例えば、トリフルオロ酢酸での処理により) 除去して、所望の最終生成物を経由して得ることができる。

30

【0102】

40

本発明の化合物を調製する際に使用される出発物質および試薬は、商業的供給者から入手可能であるか、または当業者に公知である方法によって、参考文献 (例えば、F i e s e r and F i e s e r ' s R e a g e n t s for Organic Synthesis, 第 1 - 28 巻 (Wiley, 2016); March ' s Advanced Organic Chemistry, 第 7 版 (Wiley, 2013); および L a r o c k ' s Comprehensive Organic Transformations, 第 2 版 (Wiley, 1999)) に記載される手順に従って調製されるかの、いずれかである。この反応の出発物質および中間体は、所望であれば、従来の技術 (濾過、蒸留、結晶化、およびクロマトグラフィーなどが挙げられるが、これらに限定されない) を使用して、単離および精製され得る。このような物質は、従来の手段 (物理定数を測定する

50

こと、およびスペクトルデータを得ることが挙げられる)を使用して、特徴付けされ得る。

【0103】

そうではないことが特定されない限り、本明細書中に記載される反応は、大気圧で、約 -78 ~ 約 250 の温度範囲にわたって行われる。例えば、反応は、約 0 ~ 約 125 で、またはおよそ室温(すなわち周囲温度)、例えば約 20 で、行われ得る。いくつかの実施形態において、反応は、約 0、20、25、90、100、110、125、150、175、または 200 で行われる。いくつかの実施形態において、反応は、第一の温度(例えば、約 -78 または約 0)で開始し、そしてより高い第二の温度(例えば、約 20 または約 25)まで温めて、行われる。当業者は、本明細書中に記載される手順に対して種々の改変が行われ得ることを理解する。

10

【0104】

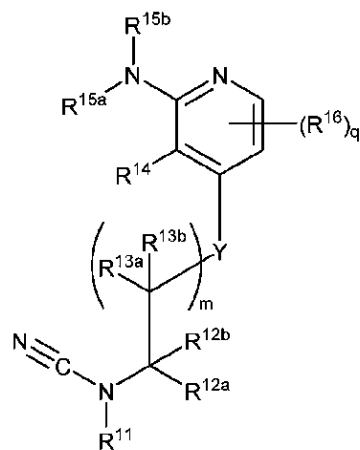
本発明は、種々のアミノピリジン部分(例えば、アミノピリジン(例えば、2-アミノピリジン)、アミノイソキノリン(例えば、1-アミノイソキノリンおよび1-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾ[g]イソキノリン)、アミノフロピリジン(例えば、7-アミノフロ[2,3-c]ピリジンおよび4-アミノフロ[3,2-c]ピリジン)、ならびにアミノナフチリジン(例えば、3-アミノ-1,7-ナフチリジンおよび8-アミノ-2,7-ナフチリジン))を有する、多数の有用なアミノピリジンシアナミド化合物を提供する。

【0105】

1つの実施形態において、本発明は、式 III :

20

【化11】



(III)

30

による化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式 III において :

R¹¹ は、C₁ ~ 6 アルキルおよび C₃ ~ 8 シクロアルキルから選択され ;

R^{12a} および R^{12b} は独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、および C₆ ~ 10 アリールから選択されるか、または

R^{12a} および R^{12b} は一緒になって、C₃ ~ 6 シクロアルキルを形成するか、または R^{12a} および R¹¹ は一緒になって、1個もしくはそれより多くの R¹⁷ で必要に応じて置換された 4員 ~ 10員のヘテロシクリルを形成し ;

40

各 R^{13a} および各 R^{13b} は独立して、H、-OH、および C₁ ~ 6 アルキルから選択されるか、または

1個の R^{13a} および R¹¹ は一緒になって、4員 ~ 10員のヘテロシクリルを形成するか、または 1個の R^{13b} および R^{12b} は一緒になって、5員もしくは6員の環を形成し ;

R¹⁴ は、Hおよびハロゲンから選択されるか、または

R¹⁴、R^{12a}、および R^{12b} は一緒になって、1個もしくはそれより多くの R¹⁸ で必要に応じて置換された 6員 ~ 8員の環を形成するか、または

R¹⁴ および 1個の R^{13a} は一緒になって、1個もしくはそれより多くの R¹⁸ で必要

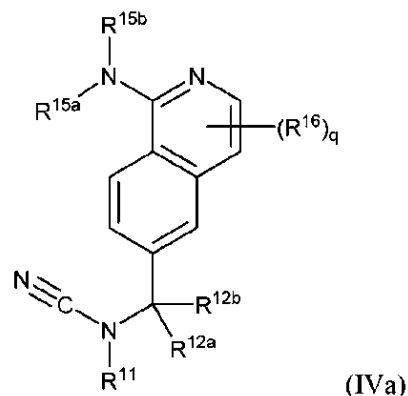
50

に応じて置換された 5 員 ~ 8 員の環を形成するか、または
 R^{14} は、同じ炭素原子上の 1 個の R^{13a} および 1 個の R^{13b} と一緒になって、1 個
 もしくはそれより多くの R^{18} で必要に応じて置換された 5 員 ~ 8 員の環を形成するか、
 または
 R^{14} 、 R^{11} 、および R^{12a} は一緒になって、1 個もしくはそれより多くの R^{18} で
 必要に応じて置換された 6 員 ~ 10 員の二環式環を形成し；
 R^{15a} および R^{15b} は独立して、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；
 R^{16} は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびハロゲンから選択され；
 各 R^{17} は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、
 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、-OH、および $-N(R^{17a})_2$ から選択され、ここで各 R^{17a} は独立して、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；
 各 R^{18} は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびハロゲンから選択され；
 Y は、O、S、 $C(R^{19a})_2$ 、および NR^{19b} から選択され；
 各 R^{19a} は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されるか、または
 隣接原子上の 1 個の R^{19a} および 1 個の R^{13b} は一緒になって、二重結合を形成し；
 R^{19b} は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されるか、または
 R^{19b} および R^{11} は一緒になって、4 員 ~ 6 員の環を形成し；
 下付き添字 m は、0、1、2、または 3 であり；そして
 下付き添字 q は、0 または 1 である。

【0106】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 IVa：

【化 12】

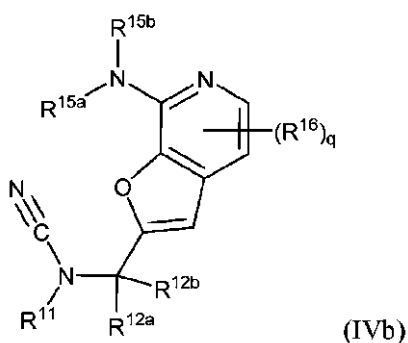


による化合物を提供する。

【0107】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 IVb：

【化 13】

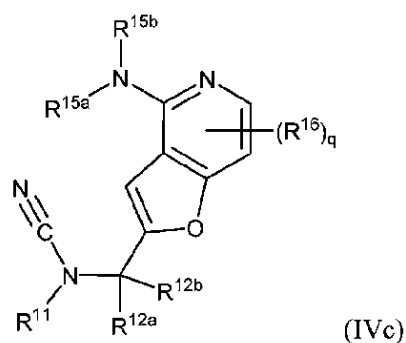


による化合物を提供する。

【0108】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I V c :

【化 1 4】



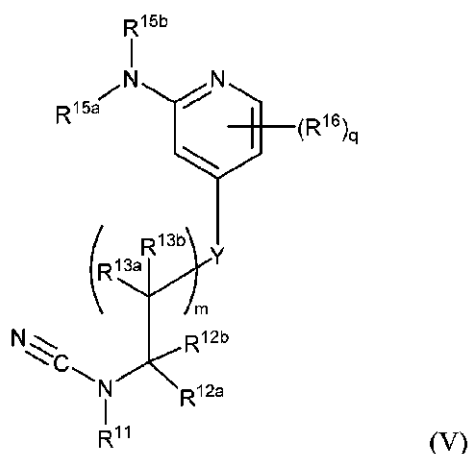
10

による化合物を提供する。

【 0 1 0 9】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 V :

【化 1 5】



20

による化合物を提供する。

【 0 1 1 0】

いくつかの実施形態において、本発明は、YがOまたはSである、式 I I Iまたは式 V による化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、YがCH₂である、式 I I Iまたは式 V による化合物を提供する。いくつかの実施形態において、Wは、O、S、およびCH₂から選択され、そして各R^{13a}および各R^{13b}は、HおよびC₁~6アルキルから選択される。

【 0 1 1 1】

いくつかの実施形態において、YはOであり、そして各R^{13a}および各R^{13b}は独立して、H、-OH、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、分枝ペンチル、n-ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択される。いくつかの実施形態において、YはSであり、そして各R^{13a}および各R^{13b}は独立して、H、-OH、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、分枝ペンチル、n-ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択される。いくつかの実施形態において、YはCH₂であり、そして各R^{13a}および各R^{13b}は独立して、H、-OH、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、分枝ペンチル、n-ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択される。

40

【 0 1 1 2】

いくつかの実施形態において、Yは、O、S、およびCH₂から選択され、そしてR¹³

50

a および R^{13b} のうちの 1 つは、H および -OH から選択され、そして残りの R^{13a} 基および R^{13b} 基は、H および C₁ ~ 6 アルキルから選択される。

【0113】

いくつかの実施形態において、Y は CH(R^{19a}) であり、そして R^{19a} および 1 個の R^{13b} は一緒になって、二重結合を形成する。いくつかの実施形態において、 $\text{H}(\text{R}^{19a})(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_m$ は、エタン - ジイル、プロパ - 1 - エン - 1, 3 - ジイル、およびブタ - 1 - エン - 1, 4 - ジイルから選択される。

【0114】

いくつかの実施形態において、Y は CH(R^{19a}) であり、下付き添字 m は 1 であり、そして R^{19a} および R^{13b} は一緒になって、二重結合を形成する。いくつかのこのような実施形態において、R^{13a} は、H、-OH、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、分枝ペンチル、n - ヘキシル、および分枝ヘキシル H から選択される。いくつかのこのような実施形態において、R¹³ は H である。

【0115】

いくつかの実施形態において、Y は NR^{19b} であり、そして R^{19b} および R¹¹ は一緒になって、5 員または 6 員の環を形成する。例えば、R^{19b} および R¹¹ は、イミダゾリジン - ジイルまたはピペラジン - ジイルを形成し得る。いくつかの実施形態において、R^{19b} および R¹¹ は一緒になって、1, 4 - ピペラジン - ジイルを形成する。

【0116】

いくつかの実施形態において、式 III、式 IV a、式 IV b、式 IV c、または式 V による化合物において、R^{12a} および R¹¹ は一緒になって、4 員 ~ 10 員のヘテロシクリルを形成する。例えば、R^{12a} および R¹¹ は一緒になって、アジリジン - ジイル、アゼチジン - ジイル、ジアゼチジン - ジイル、ピロリジン - ジイル、イミダゾリジン - ジイル、ピラゾリジン - ジイル、ピペリジン - ジイル、ピペラジン - ジイル、モルホリン - ジイル、アゼパン - ジイル、ジアゼパン - ジイル、アゾカン - ジイル、またはインドリン - ジイルを形成し得る。いくつかの実施形態において、R^{12a} および R¹¹ は一緒になって、アゼチジン - 1, 2 - ジイル、ピロリジン - 1, 2 - ジイル、ピペリジン - 1, 2 - ジイル、インドリン - 1, 2 - ジイル、またはイソインドリン - 1, 2 - ジイルを形成する。

【0117】

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 III、式 IV a、式 IV b、式 IV c、または式 V による構造を有し、そして R^{12a} および R¹¹ は一緒になって、ピロリジン - 1, 2 - ジイルまたはピペリジン - 1, 2 - ジイルを形成する。いくつかの実施形態において、このピロリジン - 1, 2 - ジイルまたはピペリジン - 1, 2 - ジイルは、1 個または 2 個の R¹⁷ で置換されている。いくつかの実施形態において、このピロリジン - 1, 2 - ジイルまたはピペリジン - 1, 2 - ジイルは、1 個の R¹⁷ で置換されている。いくつかの実施形態において、R¹⁷ は、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、-OH、および -N(R^{17a})₂ から選択される。いくつかの実施形態において、R¹⁷ は、-OH、-NH₂、メトキシ、およびジメチルアミノから選択される。

【0118】

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 V による構造を有し、そして R^{12a} および R¹¹ は一緒になって、アゼチジン - 1, 2 - ジイル、ピロリジン - 1, 2 - ジイル、ピペリジン - 1, 2 - ジイル、インドリン - 1, 2 - ジイル、またはイソインドリン - 1, 2 - ジイルを形成する。いくつかの実施形態において、このアゼチジン - 1, 2 - ジイル、ピロリジン - 1, 2 - ジイル、ピペリジン - 1, 2 - ジイル、インドリン - 1, 2 - ジイル、またはイソインドリン - 1, 2 - ジイルは、1 個または 2 個の R¹⁷ で置換されている。いくつかの実施形態において、このアゼチジン - 1, 2 - ジイル、ピロリジン - 1, 2 - ジイル、ピペリジン - 1, 2 - ジイル、インドリン - 1, 2 - ジイル、またはイソインドリン - 1, 2 - ジイルは、1 個の R¹⁷ で置換されている。いくつかの実施形態

において、 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、または $-N(R^{17a})_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^{17} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、メトキシ、およびジメチルアミノから選択される。

【0119】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{12a} がHであり、そして R^{12b} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_6 \sim 10$ アリールから選択される、式III、式IVa、式IVb、式IVc、および/または式Vによる化合物を提供する。例えば、 R^{12b} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、またはフェニルであり得る。

【0120】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{11} が $C_1 \sim 6$ アルキルである、式III、式IVa、式IVb、式IVc、および/または式Vによる化合物を提供する。例えば、 R^{11} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、分枝ペンチル、 n -ヘキシル、または分枝ヘキシルであり得る。いくつかの実施形態において、 R^{11} は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{11} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルである。いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{11} が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択される、上記のような式III、式IVa、式IVb、式IVc、または式Vの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態において、 R^{11} は、メチル、イソプロピル、およびシクロヘキシルから選択される。

【0121】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{15a} および R^{15b} の各々が独立して、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、分枝ペンチル、 n -ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択される、式III、式IVa、式IVb、式IVc、および/または式Vによる化合物を提供する。いくつかの実施形態において、 R^{15a} はHであり、そして R^{15b} は、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、分枝ペンチル、 n -ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^{15b} は、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、分枝ペンチル、 n -ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択され、そして R^{15a} はHである。いくつかの実施形態において、 R^{15a} および R^{15b} はHである。

【0122】

本発明のアミノピリジンシアナミド化合物は、保護形態（例えば、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{17a} 、および R^{19b} のうちの少なくとも1つがアミン保護基である、保護された化合物）で調製され得る。例えばGreenおよびWuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, 2007, Wiley-Interscience, New York) によって記載されるような多数の適切な保護基が使用され得る。いくつかの実施形態において、 R^{15a} はHであり、そして R^{15b} は、ベンジルオキシカルボニル；9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル； $tert$ -ブチルオキシカルボニル；およびアリルオキシカルボニルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^{15a} および R^{15b} は、ベンジルオキシカルボニル；9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル； $tert$ -ブチルオキシカルボニル；およびアリルオキシカルボニルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^{15a} はHであり、そして R^{15b} は $tert$ -ブチルオキシカルボニルである。化合物はまた、アルキル化形態（すなわち、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{17a} 、および R^{19b} のうちの少なくとも1つがアルキル基である化合物）で調製され得る。 R^{17a} および R^{19b} のうちの一方または両方は、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、ま

10

20

30

40

50

たは *t* - ブチルであり得る。

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態において、本発明は、下付き添字 *q* が 0 である、式 I I I、式 I V a、式 I V b、式 I V c、および / または式 V による化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、下付き添字 *q* が 1 である、式 I I I、式 I V a、式 I V b、式 I V c、および / または式 V による化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態において、下付き添字 *q* は 1 であり、そして R¹⁶ は、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、メチル、エチル、*n* - プロピル、イソプロピル、*n* - ブチル、*sec* - ブチル、イソブチル、*tert* - ブチル、*n* - ペンチル、分枝ペンチル、*n* - ヘキシル、および分枝ヘキシルから選択される。いくつかの実施形態において、下付き添字 *q* は 1 であり、そして R¹⁶ は、フルオロ、クロロ、およびメチルから選択される。いくつかの実施形態において、下付き添字 *q* は 2 である。

10

【 0 1 2 4 】

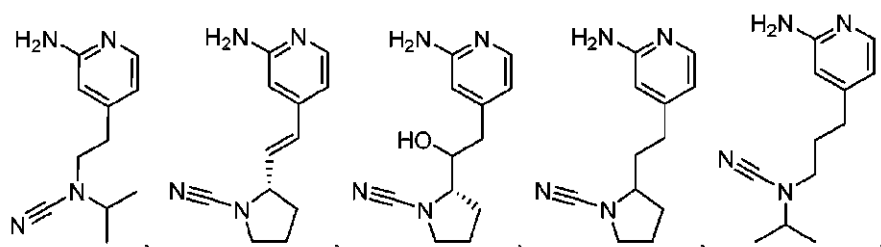
本発明の化合物は、さらに置換され得る。式 I I I による化合物は、例えば、必要に応じて置換された R¹¹ 基、必要に応じて置換された R^{12a} および / もしくは R^{12b} 基、1 個もしくはそれより多くの必要に応じて置換された R^{13a} および / もしくは R^{13b} 基、必要に応じて置換された R¹⁴ 基、必要に応じて置換された R^{15a} および / もしくは R^{15b} 基、1 個もしくはそれより多くの必要に応じて置換された R¹⁶ 基、1 個もしくはそれより多くの必要に応じて置換された R¹⁷ 基、1 個もしくはそれより多くの必要に応じて置換された R¹⁸ 基、1 個もしくはそれより多くの必要に応じて置換された R^{19a} 基、ならびに / または必要に応じて置換された R^{19b} 基を含み得る。

20

【 0 1 2 5 】

いくつかの実施形態において、アミノピリジンシアナミド化合物は：

【 化 1 6 】



30

およびその薬学的に許容される塩から選択される。

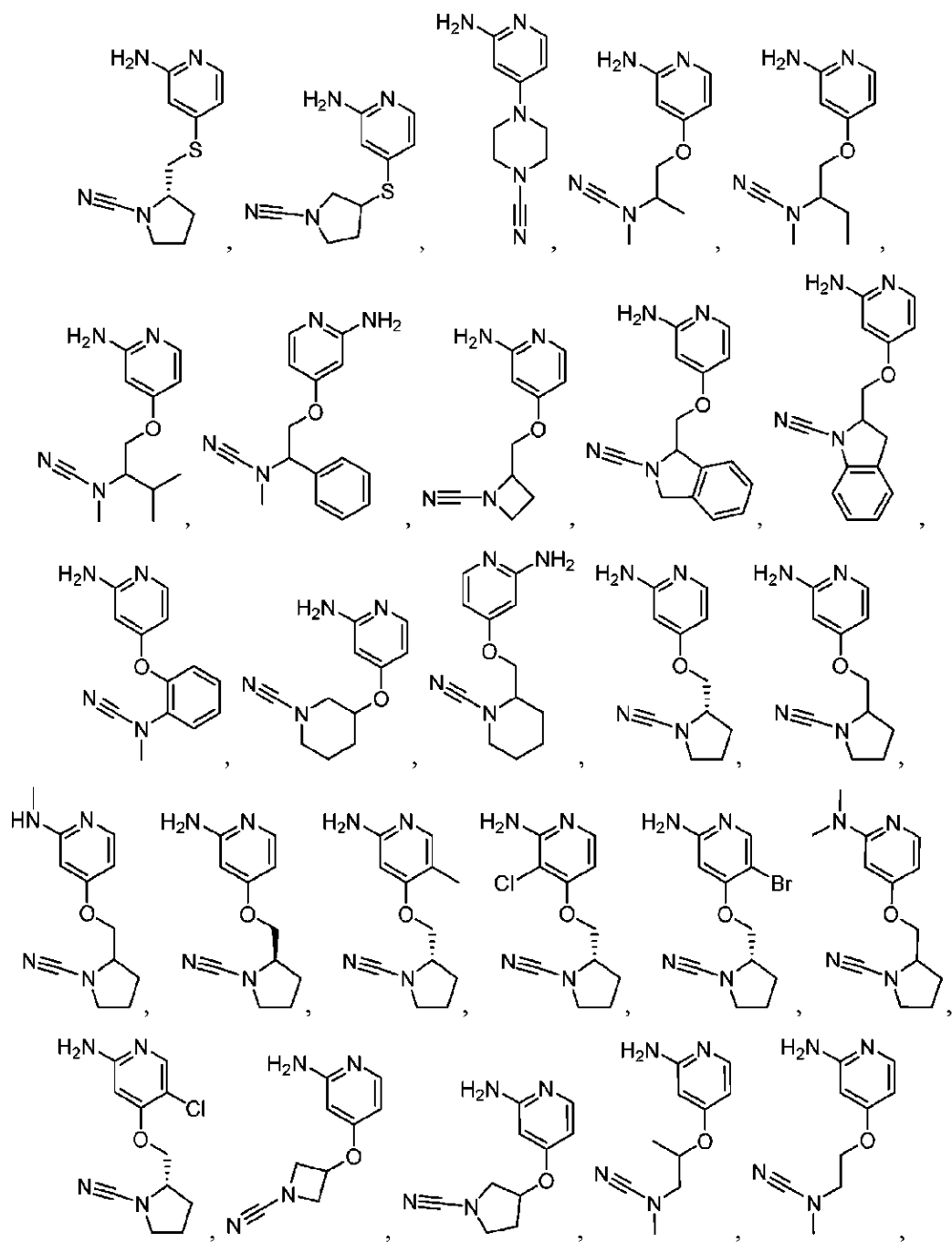
【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態において、アミノピリジンシアナミド化合物は：

40

50

【化 1 7】



10

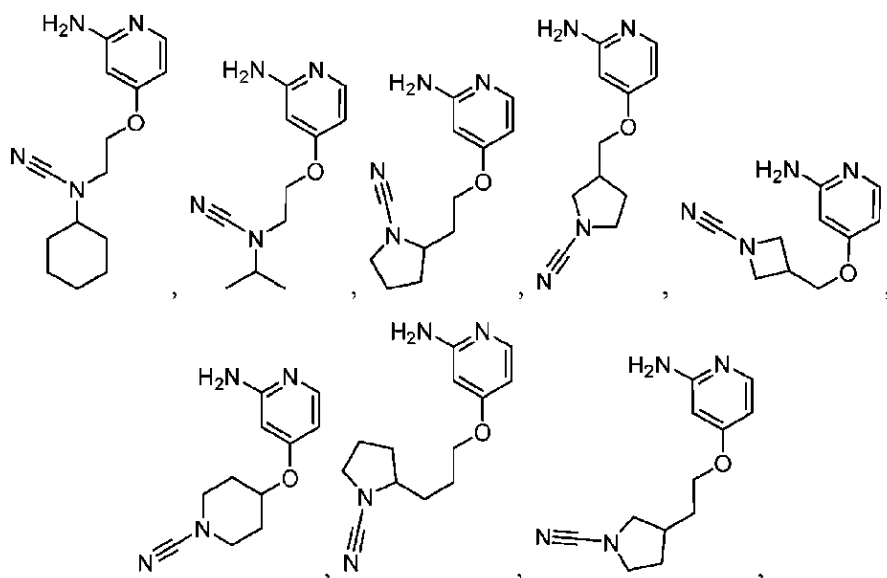
20

30

40

50

【化 1 8】



10

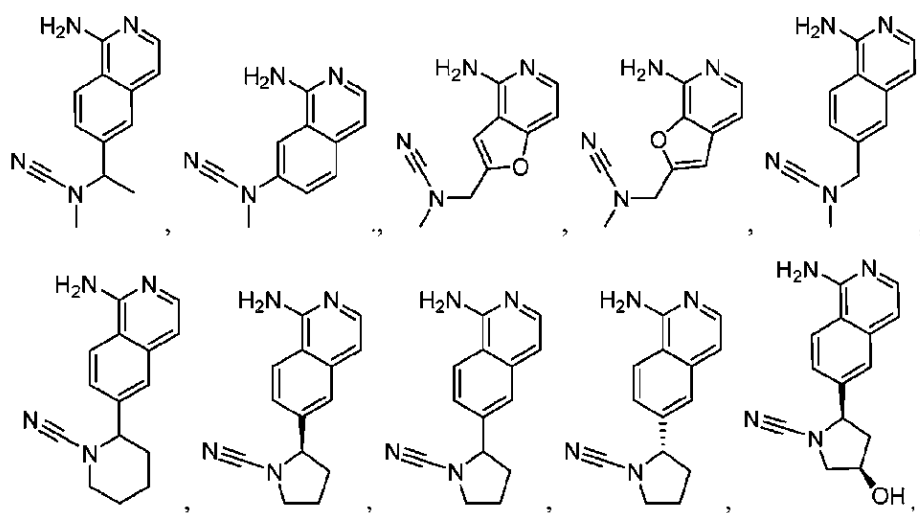
およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 1 2 7】

20

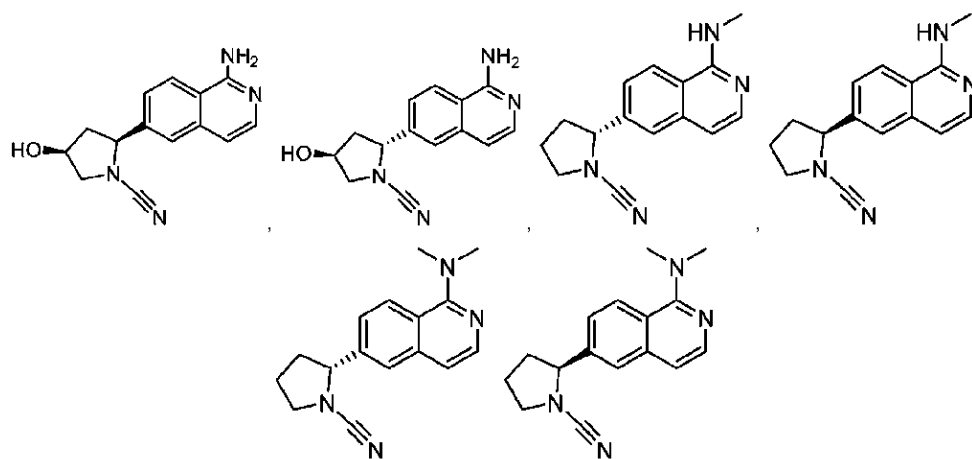
いくつかの実施形態において、アミノピリジンシアナミド化合物は：

【化 1 9】



30

【化 2 0】



40

50

およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【0128】

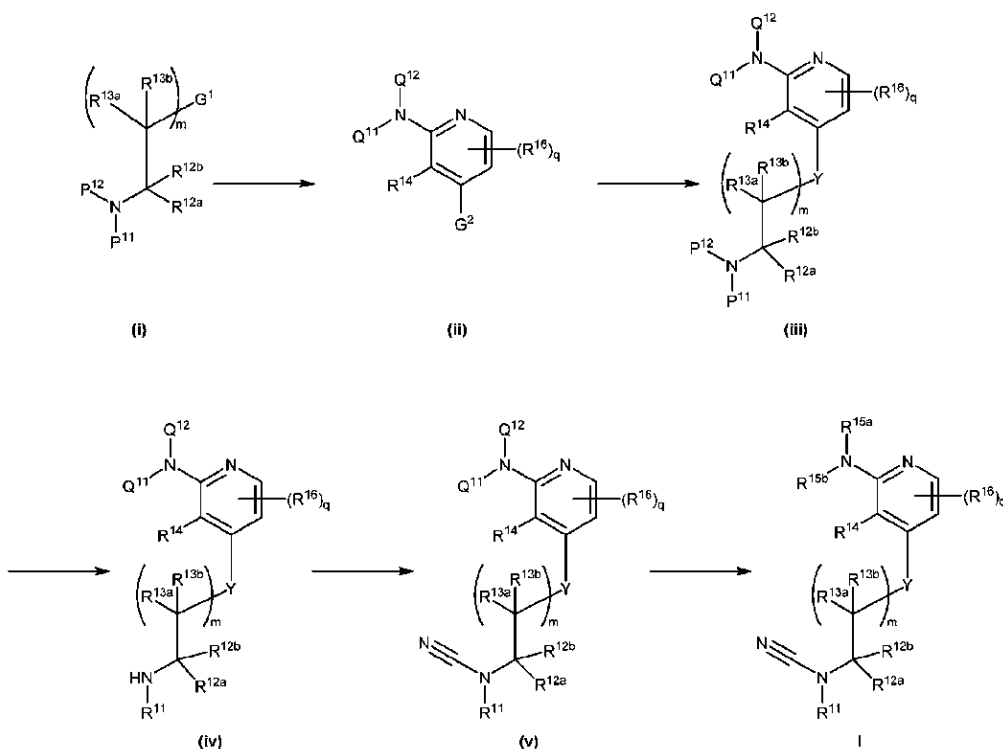
本発明のアミノピリジンシアナミド化合物は、スキーム2に要約され、下に記載されるアプローチによって、調製され得る。スキーム2に示されるように、反応性基G¹を有するアミン(i)は、反応性基G²を有するアミノ複素環(ii)と反応させられ得る。この反応は、反応性基G¹およびG²を転換させて、連結Yをアミンとアミノ複素環構造との間に含む中間体(iii)を形成することを包含する。この反応の前に、このアミンは通常、保護され、そしてこのアミノ複素環は、時々保護される。一般に、P¹¹は、上記のようなR¹¹、水素、および保護基から選択され、P¹²は、水素および保護基から選択され、そしてQ¹¹およびQ¹²は独立して、水素、上記のようなR^{15a}、上記のようなR^{15b}、および保護基から選択される。任意の適切な保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジロキシカルボニル(Z)、トリフルオロアセチル、または別の容易に除去される基)が、アミンおよびアミノ複素環を保護するために使用され得、そしてこれらの保護基は代表的に、いずれもが、他方を除去することなく除去され得るように、選択される。例えば、Bocは、トリフルオロ酢酸での処理により除去され得、これは、Zを除去しない。一方で、Zは、炭素担持パラジウムの存在下で加水分解によって除去され得、これはBocを除去しない。

【0129】

広範な種々の反応性基G¹およびG²が、連結Yをアミン構造とアミノ複素環構造との間に形成するために適切である。ハロゲン化物G¹基またはスルホン酸エステルG¹基は、アミノ複素環上のフェノールG²基またはチオフェノールG²基とのWilliamson反応を受けて、連結するエーテルまたはチオエーテルを形成し得る。ホスフィン(例えば、Ph₃P)およびアゾジカルボキシレート(例えば、DEAD)を共反応物質として使用すると、アルコールG¹基は、フェノールG²基またはチオフェノールG²基との Mitsunobu 反応を受けて、連結するエーテルまたはチオエーテルを形成し得る。

スキーム2

【化21】



保護されていない第一級アミンG¹基または保護されていない第二級アミンG¹基は、ハロゲン化物G²基とのUllmann反応を受けて、第二級または第三級の連結アミンを

形成し得る。このUllmann反応は、Buchwald、Hartwig、Fuらにより記載されるように、均一な銅またはパラジウム触媒で触媒され得る。

【0130】

オレフィンG¹基は、ハロゲン化物G²基とのHeck反応を受けて、連結するオレフィンを形成し得る。アルキンG¹基は、ハロゲン化物G²基とのSonagashira反応を受けて、連結するアルキンを形成し得る。ボロン酸G¹基は、ハロゲン化物G²基またはトリフレートG²基とのSuzuki反応を受けて、ビアリアル連結を形成し得る。スタンナンG¹基は、ハロゲン化物G²基またはトリフレートG²基とのStillle反応を受けて、ビアリアル連結を形成し得る。Heck、Sonagashira、Suzuki、またはStillle反応の後に、特定の間体(iii)(例えば、P¹¹およびR^{12a}が一緒になって、不飽和ヘテロシクリルを形成する間体)が水素化されて、部分的または完全な飽和を達成し得る。

10

【0131】

アミン上のアルデヒドG¹基は、アミノ複素環上の有機マグネシウムまたは有機リチウムG²基とのGrignardまたは「Grignard様」反応を受けて、第二級アルコールを有する連結を形成し得る。アミン上のカルボン酸G¹基は、アミノ複素環上のハロゲン化物G²基との脱カルボン酸光反応を受けて、炭素-炭素結合を、脱カルボン酸アミンとアミノ複素環との間に形成し得る。

【0132】

反応性基G¹およびG²が関与する反応、ならびにアミンとアミノ複素環との間での連結Yの形成の後に、アミン上の保護基が除去されて、アミン(iv)を与え得、そしてこのアミンが臭化シアンと反応させられてシアナミド(v)を形成し得る。このシアナミドの形成後、アミノ複素環上の任意の保護基が除去されて、式IIIによる生成物を提供し得る。

20

【0133】

他の方法もまた、対応するシアナミド(v)のためのアミン(iv)を調製するために使用され得る。いくつかの例において、アミン前駆体は、アミノ複素環上のケトンまたはアルデヒドの還元的アミノ化によって得られ得る。いくつかの例において、アミン前駆体は、アミノ複素環上のニトロ基の還元、およびその後の得られるアミノG²基のモノ-アルキル化によって得られ得る。いくつかの例において、アミン前駆体は、アミノ複素環上のシアノ基の還元、およびその後の得られるアミノG²基のモノアルキル化によって得られ得る。いくつかの例において、アミン前駆体は、アミノ複素環上のニトロ基とオレフィンとの同時の還元、およびその後の得られるアミノG²基のモノ-アルキル化によって得られ得る。いくつかの例において、アミン前駆体は、アミノ複素環上のシアノとオレフィンとの同時の還元、およびその後の得られるアミノG²基のモノ-アルキル化によって得られ得る。いくつかの例において、アミン前駆体は、アミノ複素環上のカルボン酸のSchmidt反応、およびその後の得られるアミノG²基のモノ-アルキル化によって得られ得る。

30

【0134】

本発明の化合物は、非常に活性なRgp阻害剤であり、代表的に、ナノモル濃度およびマイクロモル濃度の範囲内のRgp IC₅₀値を示す。

40

【0135】

用語「IC₅₀」とは、所与の生物学的プロセス(またはプロセスの構成要素、例えば、酵素、細胞、細胞受容体、もしくは微生物)を半分(50%)阻害するために、いかに多くの化合物が必要とされるかを示す。特定の試験化合物についてのIC₅₀値は、下記のように測定され得る。50マイクロリットル(μL)の酵素(例えば、RgpAまたはRgpB)(1%の[vol/vol]Triton X-100および5mMの2-メルカプトエタノールを含む50mMのピス-トリスプロパン[pH 8.0]中1nM)を、96ウェルプレートのカラム1~11に添加し、そして100μLをカラム12に添加する。2μLの試験化合物(100%のDMSO中100μL)をカラム12に添加し、そ

50

してそのサンプルを、ピペッティングによって3回混合する。次いで、2倍希釈物を、隣のウェル内への連続的な移動によって、このプレートの横方向に調製する。50 μ LのZ - Arg - 7 - アミド - 4 - メチルクマリニン (「Z - Arg - AMC」; バッファ中40 μ M) を全てのウェルに添加し、そしてその内容物を混合する。この反応を、AMC蛍光について25 で15分間監視し、そしてそのプログレス曲線を、Fluoroskan Ascentソフトウェアによって、速度に自動的に変換する。次いで、化合物のIC₅₀を、用量 - 応答曲線を構築し、そして酵素の活性を逆転させることに対する様々な濃度の化合物の影響を試験することによって決定し得る。この用量 - 応答曲線から、IC₅₀値が、所与の化合物について、酵素の最大生物学的応答の半分を阻害するために必要な濃度を決定することによって、計算され得る。

10

【0136】

この方法はまた、Kgp、トリプシン、およびカテプシンBを含めた酵素をアッセイするために使用され得る。Kgpについては、その基質はスクシニル - Ala - Phe - Lys - AMCであり得る。トリプシンについては、そのバッファは10 mMのTrisおよび10 mMのCaCl₂ (pH 8.0) を含有し得、そしてその基質はZ - Gly - Gly - Arg - AMCであり得る。カテプシンBについては、そのバッファは50 mMのリン酸ナトリウム、1 mMのEDTA、および10 mMの2 -メルカプトエタノール (pH 6.25) を含有し得、そしてその基質はZ - Arg - Arg - AMCであり得る。

【0137】

一般に、本発明の化合物についてのRgp IC₅₀値は、約0.01 nM ~ 約100 μ Mの範囲である。本発明の化合物についてのRgp IC₅₀値は、例えば、約0.01 nM ~ 約0.1 nM、または約0.1 nM ~ 約1 nM、または約1 nM ~ 約100 nM、または約100 nM ~ 約250 nM、または約250 nM ~ 約500 nM、または約500 nM ~ 約750 nM、または約750 nM ~ 約1 μ M、または約1 μ M ~ 約10 μ M、または約10 μ M ~ 約25 μ M、または約25 μ M ~ 約50 μ M、または約50 μ M ~ 約75 μ M、または約75 μ M ~ 約100 μ Mの範囲であり得る。本発明の化合物についてのRgp IC₅₀値は、約0.01 nM ~ 約1 nM、または約0.05 nM ~ 約0.75 nM、または約0.1 nM ~ 約0.5 nM、約1 nM ~ 約100 nM、または約20 nM ~ 約80 nM、または約40 nM ~ 約60 nM、または約1 μ M ~ 約100 μ M、または約20 μ M ~ 約80 μ M、または約40 μ M ~ 約60 μ Mの範囲であり得る。

20

30

【0138】

いくつかの実施形態において、本発明によるRgp阻害剤は、75 nMまたはそれ未満のRgpB IC₅₀を有する。いくつかの実施形態において、Rgp阻害剤は、50 nMまたはそれ未満のRgpB IC₅₀を有する。いくつかの実施形態において、Rgp阻害剤は、25 nMまたはそれ未満のRgpB IC₅₀を有する。いくつかの実施形態において、Rgp阻害剤は、10 nMまたはそれ未満のRgpB IC₅₀を有する。いくつかの実施形態において、Rgp阻害剤は、1 nMまたはそれ未満のRgpB IC₅₀を有する。

【0139】

特定の実施形態において、本発明によるRgp阻害剤は、Rgp選択的である。本明細書中で使用される場合、Rgp「選択的」阻害剤とは、P. gingivalis感染に関連する疾患または状態を処置するための治療有効用量で投与される場合に、RgpAおよびRgpB以外のプロテアーゼの活性に実質的に影響を与えない化合物である。代表的に、特定の化合物によって実質的に影響を受けないプロテアーゼは、この化合物の存在下で、生理学的条件下で、その通常の酵素活性の少なくとも90%を示す。選択的Rgp阻害剤としては、P. gingivalis感染に関連する脳障害、歯周病、糖尿病、心血管疾患、関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、感染性関節炎、乾癬性関節炎、早産のリスク上昇、肺炎、がん、腎臓疾患、肝疾患、網膜障害または緑内障を処置するための治療有効用量で投与される場合に、Rgp以外のプロテアーゼの活性に影響を与えない化合物が挙げられる。好ましくは選択的Rgp阻害剤は、治療有効レベルで投与される場合に、凝固力

40

50

スケードに有害な影響を与えない。

ⅠⅤ．ジンジパイン阻害剤の医薬組成物および投与

【0140】

関連する態様では、本発明は、式Ⅰ、式ⅠⅠa、式ⅠⅠb、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤa、式ⅠⅤb、式ⅠⅤc、または式Ⅴの化合物および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、製剤学および薬物送達の分野において周知の方法のいずれかによって調製することができる。一般に、組成物を調製する方法は、活性成分を1個またはそれより多くの補助成分を含有する担体と一緒にするステップを含む。医薬組成物は、通常、活性成分と、液体担体もしくは微粉碎固体担体またはそれらの両方とを均一かつ密に一緒にし、次に、必要な場合、この生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。本組成物は、単位剤形で都合よく調製および/または包装することができる。

10

【0141】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、経口使用向けに製剤化することができる。経口投与に適した組成物には、これらに限定されないが、錠剤、トローチ剤、ロセンジ剤、水性または油性懸濁液剤、分散性散剤または顆粒剤、エマルション剤、硬質または軟質カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、溶液剤、口内パッチ剤、経口ゲル剤、咀嚼ガム剤、咀嚼錠剤、起泡性散剤および起泡性錠剤が含まれる。経口投与用組成物は、当業者に公知の任意の方法によって製剤化することができる。このような組成物は、医薬として洗練され、かつ口当たりのよい調製剤をもたらすために、甘味剤、着香剤、着色剤、抗酸化剤および保存剤から選択される1種または複数種の作用剤を含有することができる。

20

【0142】

錠剤は、一般に、セルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウムなどの不活性賦形剤、トウモロコシデンプンおよびアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤、ポリビニルピロリドン(PVP)、セルロース、ポリエチレングリコール(PEG)、デンプン、ゼラチンおよびアカシアなどの結合剤、ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクなどの滑沢剤を含めた、非毒性の薬学的に許容される添加剤と混合された形で活性成分を含有する。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または腸溶性の、もしくは他の、胃腸管における崩壊および吸収を遅延させるための公知技法によりコーティングされ、これにより、より長い期間にわたる持続作用をもたらすことができる。例えば、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などの時間遅延物質を使用することができる。錠剤は、制御放出のための浸透ポンプ組成物を形成するために、公知の技法に従い、半透過膜および必要に応じてのポリマー状オスモジェント(osmogen)によりコーティングすることもできる。

30

【0143】

経口投与用の組成物は、活性成分が不活発な固体賦形剤(炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンなど)と混合されている、硬質ゼラチンカプセル剤として、あるいは活性成分が水または油性媒体(ピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油など)と混合されている、軟質ゼラチンカプセル剤として製剤化することができる。

【0144】

Rgp阻害剤は、溶液剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤または懸濁液剤として、および口腔洗液剤、点眼剤などで局所的に投与することもできる。さらに、Rgp阻害剤の経皮送達は、イオノフォレーシス(iontophoretic)パッチ剤などにより実現することができる。

40

【0145】

Rgp阻害剤を含有する医薬組成物は、滅菌の注射可能な水性または油性の溶液剤および懸濁液剤の形態とすることもできる。滅菌の注射可能な調製剤は、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液、および1,3-ブタンジオールなどの許容可能な溶媒を含めた、非毒性の非経口的に許容可能なビヒクルを使用して製剤化することができる。さらに、滅菌の不揮発性油を、溶媒または懸濁媒体として使用することができる。この目的のため

50

め、合成モノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドを含めた、任意の無刺激性の不揮発性油を使用することができる。

【0146】

一部の実施形態では、Rgp阻害剤は、Pluronic F127などのポリマーと共に製剤化され得、皮下に送達され得る。Pluronicは、体温で固化するヒドロゲルであり、数日間から数週間続く期間にわたって、薬物送達の延長を実現することができる。

【0147】

水性懸濁液剤は、これらに限定されないが、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、油性(oileagino)-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、トラガカントガムおよびアカシアガムなどの懸濁化剤、レシチン、ステアリン酸ポリオキシエチレンおよびポリエチレンソルビタンモノオレートなどの分散剤または湿潤剤、ならびに安息香酸エチル、安息香酸n-プロピルおよび安息香酸p-ヒドロキシなどの保存剤を含めた、添加剤と混合された形で、1つまたはそれより多くのRgp阻害剤を含有することができる。分散性の散剤および顆粒剤(水の添加により水性懸濁液剤を調製するのに適している)は、分散剤、湿潤剤、懸濁化剤またはそれらの組み合わせと混合された形で、1つまたはそれより多くのRgp阻害剤を含有することができる。油性(oily)懸濁液剤は、植物性油(例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油)中、または鉱物油(例えば、流動パラフィン)中にRgp阻害剤を懸濁させることにより製剤化することができる。油性懸濁液剤は、1種または複数種の増粘剤、例えばビーワックス、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存することができる。

【0148】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョン剤の形態とすることもできる。油性相は、植物性油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、または鉱物油、例えば流動パラフィン、またはこれらの混合物とすることができる。適切な乳化剤は、アカシアガムまたはトラガカントガムなどの天然由来のガム、ダイズレシチンなどの天然由来のリン脂質、モノオレイン酸ソルビタンなどの脂肪酸およびヘキシル無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、ならびにポリオキシエチレンソルビタンモノオレートなどの前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物とすることができる。

【0149】

能動的な輸送を促進するためのハイブリッド分子またはナノ粒子の使用は、ある特定の実施形態で、血液脳関門での輸送を高めるために使用することができる。脳への侵入を向上させるために、LPR-1受容体、トランスフェリン受容体、EGF様増殖因子またはグルタチオントランスポーターを含めた血液脳関門を越えてタンパク質を輸送する受容体に結合する、例えばリポソーム、タンパク質、工学操作されているペプチド化合物または抗体を使用することができる。浸透性開口部、超音波、レーザー、翼口蓋神経節の刺激、頭蓋内直接、くも膜下、またはポンプによる脳室内送達を含めた、物理的な技法を使用することができる。

【0150】

本発明による医薬組成物は、P.gingivalis感染に関連する状態の処置において有用な、1つまたはそれより多くの追加の活性剤も含むことができる。ある特定の実施形態では、本発明は、1つまたはそれより多くの本明細書に記載されているRgp阻害剤を、アルツハイマー病の処置のための1つまたはそれより多くの追加の活性剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。アルツハイマー病の処置のためのいくつかの治療薬が開発中および臨床使用中である。治療戦略には、-アミロイドおよびタウ(以下により詳細に記載されている)の循環レベルの低下、微小管の安定化、アテローム性プラークの除去、オートファジーのモジュレート、神経伝達物質レベルのモジュレートおよびGABA(A) 5受容体の阻害が含まれる。このような治療薬は、アルツハイマー病を有する対象における認知機能を維持および/または回復することができ、認知機能の後退を遅延さ

10

20

30

40

50

せることができ、脳の神経可塑性および回復を促進することができる。

【0151】

医薬組成物中のRgp阻害剤と一緒にすることができる活性剤には、これらに限定されないが、抗生物質（すなわち、殺菌性化合物および静菌性化合物）、コリンエステラーゼ阻害剤、アルファ-7ニコチン酸受容体モジュレーター、セロトニンモジュレーター、NMDAモジュレーター、A標的治療剤（therapy）、ApoE標的治療剤、ミクログリア標的治療剤、血液/脳関門標的治療剤、タウ標的治療剤、補体標的治療剤および抗炎症剤（anti-inflammatory）が含まれる。

【0152】

いかなる好適な抗生物質も、本発明の医薬組成物において1つまたはそれより多くのRgp阻害剤と一緒にすることができる。ある特定の実施形態では、本発明は、もう1つのRgp阻害剤、およびP.gingivalisに25μg/ml未満のMIC₅₀を有する抗生物質を含有する医薬組成物を提供する。例えば、抗生物質のP.gingivalisへのMIC₅₀は、20μg/ml未満、15μg/ml未満、10μg/ml未満、8μg/ml未満、6μg/ml未満または5μg/ml未満であり得る。一部の実施形態では、抗生物質のP.gingivalisへのMIC₅₀は、1μg/ml未満である。一部の実施形態では、抗生物質のP.gingivalisへのMIC₅₀は、0.2μg/ml未満である。

【0153】

殺菌性および静菌性化合物の例には、これらに限定されないが、キノロン系（例えば、モキシフロキサシン、ゲミフロキサシン、シプロフロキサシン、オフラキサシン、トロバフロキサシン、シタフロキサシンなど）、β-ラクタム系（例えば、アモキシシリン、アモキシシリン（amoxacilin）-クラブラン酸塩、ピペラシリン-タゾバクタム、ペニシリンGなどのペニシリン、およびセフトリアキソンなどのセファロsporin）、マクロライド系（例えば、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシンなど）、カルバペネム系（例えば、ドリペネム、イミペネム、メロペネム（meropinem）、エルタペネムなど）、チアゾリド系（例えば、チゾキサニジン（tizoxanidine）、ニタゾキサニジン（nitazoxanidine）、RM4807、RM4809など）、テトラサイクリン系（例えば、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、エラバサイクリンなど）、クリンダマイシン、メトロニダゾール、およびサトラニダゾールが含まれる。殺菌性および静菌性化合物には、嫌気性グラム陰性菌による生物膜の形成を阻害するか、または他の方法で、それを妨害する薬剤も含まれる。このような薬剤には、オキサニテル、モランテル、チアベンダゾールなどが含まれる。本発明の組成物は、1つまたはそれより多く（例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれより多く）の殺菌性/静菌性化合物と一緒に、1つまたはそれより多くのRgp阻害剤を含有することができる。殺菌性/静菌性化合物を含有する組成物は、さらに、クロルヘキシジン（例えば、クロルヘキシジンニグルコン酸塩）を単独で、または亜鉛化合物（例えば、酢酸亜鉛）と組み合わせて含有することができ、投与される抗生物質と組み合わせて使用することもできる。

【0154】

一部の実施形態では、ペニシリン（例えば、アモキシシリン）とメトロニダゾールとの組み合わせ、またはペニシリン（例えば、アモキシシリン）、メトロニダゾールおよびテトラサイクリンの組み合わせが使用される。一部の実施形態では、抗生物質は、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、メトロニダゾール、アモキシシリン、クリンダマイシン、オーグメンチン、サトラニダゾールおよびそれらの組み合わせから選択される。

【0155】

適切なコリンエステラーゼ阻害剤の例には、これらに限定されないが、ドネペジル、ドネペジル/メマンチン、ガラントミン、リバスチグミンおよびタクリン、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。適切なセロトニンモジュレーターの例には、これらに限定されないが、イダロピルジン、RVT-101、シタロプラム、エスシタロプラム、

10

20

30

40

50

フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。適切なアルファ - 7 ニコチン酸受容体モジュレーターの例には、これらに限定されないが、エンセニクリンおよび A P N 1 1 2 5 などのアルファ - 7 アゴニストが含まれる。適切な N M D A モジュレーターには、これらに限定されないが、メマンチンおよびその誘導体などの N M D A 受容体アンタゴニストが含まれる。

【 0 1 5 6 】

本発明の医薬組成物は、神経学的疾患に関連する生体分子標的を対象とする活性剤も含有することができる。このような標的には、ベータアミロイドペプチド（ベータアミロイド、a b e t a または A と呼ばれる）、アポリポタンパク質 E（A p o E と呼ばれる）、および微小管結合タウ（タウタンパク質または単にタウと呼ばれる）が含まれる。

10

【 0 1 5 7 】

A 標的治療剤には、とりわけ、A 産生の阻害剤（ベータ - セクレターゼ阻害剤、ガンマ - セクレターゼ阻害剤、アルファ - セクレターゼアクチベーターなど）、A 凝集阻害剤、A オリゴマー化阻害剤、および A クリアランスの上方調節剤が含まれる（例えば、J i a ら、B i o M e d R e s e a r c h I n t e r n a t i o n a l、2 0 1 4 年、論文 I D 8 3 7 1 5 7、doi: 10.1155/2014/837157 を参照されたい）。A 標的治療剤の例には、これらに限定されないが、抗体、ピオグリタゾン、ベガセスタット、アトルバスタチン、シンバスタチン、エタゾレートおよびトラミプロセート、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【 0 1 5 8 】

20

A p o E 標的治療剤の例には、これらに限定されないが、レチノイド X 受容体アゴニスト（C r a m e r ら、S c i e n c e 2 0 1 2 年、3 3 5 巻（6 0 7 5 号）、1 5 0 3 ~ 1 5 0 6 頁を参照されたい）および L i u ら（N a t R e v N e u r o l . 2 0 1 3 年、9 巻（2 号）：1 0 6 ~ 1 1 8 頁）により記載されている他のものが含まれる。タウ標的治療剤には、これらに限定されないが、メチルチオニウム、ロイコ - メチルチオニウム、抗体、および L e e ら（C o l d S p r i n g H a r b P e r s p e c t M e d 2 0 1 1 年；1 巻：a 0 0 6 4 3 7）により記載されたものが含まれる。

【 0 1 5 9 】

本発明の医薬組成物は、補体標的治療剤を含有することもできる。このような治療剤は、自然免疫応答に関与する補体系の構成成分を標的とする。補体標的治療剤には、これらに限定されないが、R i c k l i n および L a m b r i s（N a t . B i o t e c h n o l o g y 2 0 0 7 年、2 5 巻（1 1 号）：1 2 6 5 ~ 1 2 7 5 頁）により記載されたものが含まれる。

30

【 0 1 6 0 】

適切な抗炎症剤の例には、これらに限定されないが、アパゾン、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナブメトン、ナプロキセン、ピロキシカムおよびスリンダク、ならびにそれらの薬学的に許容される塩などの N S A I D が含まれる。V . ジンジバインを阻害する、および P . g i n g i v a l i s 感染に関連する状態を処置する方法

【 0 1 6 1 】

40

別の実施形態では、本発明は、ジンジバインを阻害する方法を提供する。本方法は、ジンジバインを有効量の本明細書に記載されている化合物と接触させるステップを含む。ある特定の実施形態では、ジンジバインは、アルギニンジンジバイン（例えば、R g p A、R g p B、または、1 つもしくは複数のアミノ酸の置換、欠失および / もしくは他のペプチド配列の改変を含む変異体）である。ジンジバインの阻害は、ジンジバインを、本化合物の非存在下におけるジンジバイン活性と比べて、ジンジバインの活性を低減するのに十分な量の化合物と接触させることを一般に含む。例えば、ジンジバインをジンジバイン阻害剤と接触させると、約 1 % ~ 約 9 9 % のジンジバイン阻害をもたらすことができる（すなわち、阻害されたジンジバインの活性は、本化合物の非存在下でのジンジバインの活性の 9 9 % ~ 1 % の範囲となる）。ジンジバイン阻害のレベルは、約 1 % ~ 約 1 0 %、または

50

約10%～約20%、または約20%～約30%、または約30%～約40%、または約40%～約50%、または約50%～約60%、または約60%～約70%、または約70%～約80%、または約80%～約90%、または約90%～約99%の範囲とすることができる。ジンジパイン阻害のレベルは、約5%～約95%、または約10%～約90%、または約20%～約80%、または約30%～約70%、または約40%～約60%の範囲とすることができる。一部の実施形態では、ジンジパインを本明細書に記載されている化合物と接触させると、完全な(すなわち、100%)ジンジパイン阻害がもたらされる。

【0162】

上記の通り、*P. gingivalis*による感染およびジンジパイン活性は、歯周病、アルツハイマー病および他の脳障害、心血管疾患、糖尿病、がん、肝疾患、腎疾患、早産、関節炎、肺炎および他の障害の発症にリンクしている。Bostanciら *FEMS Microbiol Lett*、2012年、333巻(1号):1~9頁; Ghizoniら *J Appl Oral Sci*、2012年、20巻(1号):104~12頁; Gatzら、*Alzheimers Dement*、2006年、2巻(2号):110~7頁; Steinら *J Am Dent Assoc*、2007年、138巻(10号):1314~22頁; quiz 1381~2頁; Nobleら *J Neurol Neurosurg Psychiatry*、2009年、80巻(11号):1206~11頁; Sparks Steinら *Alzheimers Dement*、2012年、8巻(3号):196~203頁; Velskoら *PLoS ONE*、2014年、9巻(5号):e97811; Demmerら、*J Dent Res*、2015年、94巻(9S号):201-S-11S; AtanasovaおよびYilmaz、*Molecular Oral Microbiology*、2014年、29巻(2号):55~66頁; Yonedaら *BMC Gastroenterol*、2012年、12巻:16頁を参照されたい。

【0163】

アルギニンジンジパインA(RgpA)、アルギニンジンジパインB(RgpB)およびリシンジンジパイン(Kgp)を含めた、*P. gingivalis*により産生される細胞外プロテアーゼは、結合組織および血漿中の幅広い範囲のタンパク質(例えば、コラーゲン、免疫グロブリンおよびプロテイナーゼ阻害剤など)も分解することができる。ジンジパインは、体循環ならびに/または滑膜細胞および軟骨細胞に進入することができ、それらはまた、カリクレイン-キニンカスケード、血液凝固および宿主防御システムへの破壊を引き起こすことができる。関節および循環系にジンジパインを有する患者は、骨関節炎の一因となる、滑膜細胞および/または軟骨細胞のジンジパイン誘導性死滅を受けることがある。

【0164】

RgpBおよびKgpは、ヒトおよびイヌの関節に浸潤することができ、骨関節炎の発症の一因となることが最近、発見された。*P. gingivalis*およびジンジパインは、いくつかの経路により、関節組織に浸潤できると考えられている。ジンジパインは、分泌されて、*P. gingivalis*の外側膜表面に輸送され得るか、またはこの細菌により、外膜小胞中に放出され得る。*P. gingivalis*は、歯周組織、冠動脈、大動脈、および最近では肝臓において既に同定されている。これらのニッチ(nich)のいずれかから体循環中への*P. gingivalis*および/またはジンジパインの放出により、*P. gingivalis*および/またはジンジパインの関節への移行がもたらされ得る。Travisら、*Adv Exp Med Biol*、2000年、477巻:455~65頁; Byrneら、*Oral Microbiol Immunol*、2009年、24巻(6号):469~77頁; Mahendraら、*J Maxillofac Oral Surg*、2009年、8巻(2号):108~113頁; Stelzel、*Periodontol*、2002年、73巻(8号):868~70頁; Ishikawaら、*Biochim Biophys Acta*、2013年、1832巻

10

20

30

40

50

(12号): 2035 ~ 2043 頁を参照されたい。

【0165】

P. gingivalis および / またはジンジパインは、血液 / 関節バリアを保護する内皮細胞を分解することにより、または半月板損傷などの関節への外傷事象によって関節に進入することもでき、これにより、関節組織の一体性が恒久的または一時的に低下する。外傷性関節損傷におけるこのような破壊は、例えば、感染している個体における、*P. gingivalis* および / またはジンジパインの浸潤、ならびにその後の慢性骨関節炎の発症の一因となる恐れがある。フットボールのような接触スポーツにおける運動選手を含めた、外傷性関節損傷の高いリスクにあるヒトを、ジンジパイン阻害剤により予防的に処置して、外傷関連骨関節炎のリスクを低減することができる。

10

【0166】

P. gingivalis およびジンジパインはまた、能動輸送、受動輸送またはマクロファージ送達を含めた他の機構により、関節に到達することもできる。これらの機構のいずれかに起因する骨関節炎は、単一の関節に限定され得るか、または複数の関節に存在し得る。

【0167】

ヒトと同様に、*P. gingivalis* 感染および歯周病は、成体のイヌおよびネコに影響を及ぼす、最も一般的な感染症の1つである。関節および循環系に *P. gingivalis* 感染およびジンジパインを有するイヌおよびネコは、ジンジパイン誘導性細胞死による、歯周病および骨関節炎を経験することがあり、これは、本発明の方法により処置または予防することができる。高齢のイヌは、前十字靱帯 (ACL) の変性に関連する一般的な炎症性膝関節炎を含めた骨関節炎の多くの特徴を自然に発症する。炎症性膝関節炎および ACL 変性を有するイヌの Muirらによる研究により、罹患しているイヌに由来する膝関節の37%において、幅広い範囲の細菌種に由来するDNAが検出された。Muirらは、細菌がイヌにおける炎症性関節炎の病因における重要な原因因子となり得ると仮説を立てた。Muirらの研究では、*P. gingivalis* に由来するDNAが、イヌの関節では検出されなかった。Muirら、*Microb Pathog*、2007年、42巻(2-3号): 47 ~ 55 頁を参照されたい。しかし、ヒトと同様に、*P. gingivalis* は、成体のイヌに影響を及ぼす一般的な経口病原体であり、菌血症の結果として、口腔から関節組織に移行する可能性があり得る。*P. gingivalis* は、インビトロで軟骨細胞に感染し、軟骨細胞のアポトーシスを引き起こすことが実証されており、イヌとヒトの両方の骨関節炎における軟骨損失の経路を示している。Rohnerら、*Calcif Tissue Int*、2010年、87巻(4号): 333 ~ 40 頁; Houleら、*FEMS Microbiol Lett*、2003年、221巻(2号): 181 ~ 5 頁; Kataokaら、*FASEB J*、2014年、28巻: 3564 ~ 3578 頁; Pischonら、*Ann Rheum Dis*、2009年、68巻(12号): 1902 ~ 7 頁を参照されたい。

20

30

【0168】

したがって、Rgp 阻害剤は、*P. gingivalis* によって引き起こされるか、または他の方法で *P. gingivalis* によって影響を受ける、脳障害などの疾患および状態を処置するために使用することができる。したがって、本発明の別の態様は、*P. gingivalis* 感染に関連する疾患または状態を処置する方法を提供する。本方法は、有効量の上記の本発明の化合物または組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。

40

【0169】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、哺乳動物、例えばヒトまたは動物(例えば、イヌ)の脳における活性Rgpを阻害し、細胞保護性または神経保護性である。「神経保護性」とは、化合物が、ニューロンへの異常な変化またはニューロンの死を予防することを意味する。したがって、本発明の化合物は、例えば、脳障害(例えば、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、ダウン症候群、てんかん、自閉症、パーキンソン病、本態

50

性振戦、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多発性硬化症、軽度認知障害、加齢関連性記憶障害、慢性外傷性脳症、脳卒中、脳血管疾患、レビー小体病、多系統萎縮症、統合失調症およびうつ病など）、糖尿病、心血管疾患、関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、感染性関節炎、乾癬性関節炎、網膜障害（例えば、加齢黄斑変性）および緑内障の処置に有用である。

【0170】

一部の実施形態では、疾患または状態は、脳障害、歯周病、糖尿病、心血管疾患、関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、早産、肺炎、がん、腎疾患、肝疾患、網膜障害および緑内障から選択される。

【0171】

一部の実施形態では、疾患または状態は、脳障害である。

【0172】

一部の実施形態では、脳障害は、アルツハイマー病、ダウン症候群、てんかん、自閉症、パーキンソン病、本態性振戦、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多発性硬化症、軽度認知障害、加齢関連性記憶障害、慢性外傷性脳症、脳卒中、脳血管疾患、レビー小体病、多系統萎縮症、統合失調症およびうつ病からなる群より選択される。

【0173】

一部の実施形態では、脳障害はアルツハイマー病である。

【0174】

一部の実施形態では、本方法は、コリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンモジュレーター、NMDAモジュレーター、A 標的治療剤、ApoE 標的治療剤、ミクログリア標的治療剤、血液脳関門標的治療剤、タウ標的治療剤、補体標的治療剤および抗炎症剤から選択される1つまたはそれより多くの活性剤を対象に投与するステップをさらに含む。

【0175】

一部の実施形態では、疾患または状態は、歯周病である。一部の実施形態では、疾患または状態は、肝疾患である。一部の実施形態では、肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎である。一部の実施形態では、疾患または状態は、網膜障害である。一部の実施形態では、網膜障害は加齢黄斑変性である。

【0176】

一部の実施形態では、疾患または状態はがんである。一部の実施形態では、がんは、乳がん、口腔がん、膵臓がんまたは多型性神経膠芽腫である。

【0177】

本明細書に記載されているRgp阻害剤は、本発明の方法における任意の適切な用量で投与することができる。一般に、Rgp阻害剤は、対象の体重1キログラムあたり、約0.1ミリグラム～約1000ミリグラムの範囲の用量（すなわち、約0.1～1000mg/kg）で投与される。Rgp阻害剤の用量は、例えば、約0.1～1000mg/kg、または約1～500mg/kg、または約25～250mg/kg、または約50～1000mg/kgであり得る。Rgp阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950または1000mg/kgであり得る。投与量は、患者の必要性、処置される障害の重症度および投与される特定の製剤に応じて変えることができる。患者に投与される用量は、患者において有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。用量のサイズは、特定の患者における薬物の投与に伴う、任意の有害な副作用の存在、性質および程度によっても決定されるであろう。特定の状況に対する適切な投与量の決定は、通常の医師の技量の範囲内にある。総投与量は分割して、疾患または状態を処置するのに適切な期間にわたり、小分けにして投与され得る。

【0178】

10

20

30

40

50

R g p 阻害剤は、特定の障害の性質、その重症度、および R g p 阻害剤が投与される対象の総合的な状態に応じて変わることになる期間、投与することができる。投与は、例えば、1 時間毎、2 時間毎、3 時間毎、4 時間毎、6 時間毎、8 時間毎、または 12 時間毎を含めた 1 日 2 回、またはそれらの間の任意の間の間隔で行うことができる。投与は、毎日 1 回、または 36 時間もしくは 48 時間に 1 回、または 1 か月もしくは数カ月に 1 回、行うことができる。処置後、対象は、対象の状態の変化、および障害の症状の緩和をモニタリングされ得る。R g p 阻害剤の投与量は、対象が特定の投与量レベルに有意に応答しない状況では、増加させることができるか、または障害の症状の軽減が観察される場合、もしくは障害が改善された場合、もしくは許容できない副作用が特定の投与量で認められる場合、その用量は低下させることができる。

10

【0179】

治療有効量の R g p 阻害剤は、投与の間に、少なくとも 1 時間、または 6 時間、または 12 時間、または 24 時間、または 36 時間、または 48 時間の間隔を含む処置レジメンで対象に投与することができる。投与は、少なくとも 72、96、120、144、168、192、216 または 240 時間（すなわち、3、4、5、6、7、8、9 または 10 日）の間隔で行うことができる。ある特定の実施形態では、1 つまたはそれより多くの R g p 阻害剤の投与は、数カ月から数年の範囲に及び期間にわたり長期的に行われる。したがって、本発明の一部の実施形態は、上記の P . g i n g i v a l i s 感染に関連する疾患または状態を処置する方法であって、化合物が少なくとも 1 年間、対象に投与される、方法を提供する。一部の実施形態では、本化合物は、少なくとも 10 年間、対象に投与される。一部の実施形態では、本化合物は、少なくとも 60 年間、対象に投与される。

20

【0180】

本発明の方法による R g p 阻害剤の投与により、通常、対象における活性 R g p の循環レベルの低下、および / または脳における活性 R g p の低下がもたらされる。ある特定の実施形態では、本発明の方法による R g p 阻害剤の投与により、活性 R g p の循環レベルが少なくとも 20 % 低下し、かつ / または脳における活性 R g p が少なくとも 20 % 低下する。例えば、R g p の循環レベルおよび / または脳における R g p のレベルは、R g p 阻害剤の最初の投与の 24 時間前の対応する R g p レベルと比べて、好ましくは約 25 % ~ 約 95 %、または約 35 % ~ 約 95 %、または約 40 % ~ 約 85 %、または約 40 % ~ 約 80 % 低下する。

30

【0181】

R g p 阻害剤は、単独で、または上記の 1 つもしくは複数の追加の治療活性剤と組み合わせて投与することができる。1 つまたはそれより多くの追加の治療上有効な薬剤には、例えば、(i) 哺乳動物における、R g p A、R g p B、および / もしくは K g p の産生、R g p A、R g p B および / もしくは K g p の体循環もしくは脳への移動、ならびに / または R g p A、R g p B および / もしくは K g p の病理学的作用（例えば、神経毒性作用）を阻害する、薬学的に許容される薬剤、(i i) P . g i n g i v a l i s に関して、静菌性または殺菌性である抗菌剤、(i i i) R g p A、R g p B および / または K g p に結合する 1 つまたはそれより多くの抗体（例えば、R g p B の免疫グロブリンドメインの最初の半分に結合する 18E6、K g p 触媒ドメイン内のエピトープを認識する、K g p 特異的モノクローナル抗体 7B9、上述のいずれかのヒト化変種である、R g p A 抗体である 61Bg 1.3 など）、(i v) R g p A、R g p B および / もしくは K g p、または P . g i n g i v a l i s により発現される他のタンパク質に結合する抗体のエピトープ、ならびに (v) 上述のいずれかの組み合わせが含まれる。

40

【0182】

追加の治療活性剤には、A ペプチドレベル低下剤、病原性レベルタウ低下剤、微小管安定剤、アテローム性プラークを除去することが可能な薬剤、 α -アミロイドおよびタウの循環レベルを低下させる薬剤、オートファジーのモジュレーター、神経伝達物質レベル調節剤、GABA (A) 5 受容体阻害剤、ならびにアルツハイマー病の認知機能および機能欠損を維持および / もしくは回復する、ならびに / またはアルツハイマー病における認

50

知機能の低下および機能欠損を遅延させる一助となる追加の薬剤も含まれる。

【0183】

本発明の医薬組成物は、生体利用率を向上し、血液脳関門の透過を増大させ得るリトナビル(RTV)と組み合わせ、本明細書に記載されている1つまたはそれより多くのRgp阻害剤を含有することができる。例えば、リトナビルは、P450 3A4酵素を阻害し、こうして初回通過代謝を低下させることにより、血漿中レベルを増加させる経口のペプチドHIVプロテアーゼ阻害剤と一緒にされる(Walmsleyら、N Engl J Med、2002年、346巻(26号):2039~46頁を参照されたい)。さらに、RTVは、血液脳関門を含めた、多くの組織中で見いだされる、膜貫通流出ポンプであるP-グリコタンパク質に結合し、これにより、共投与される化合物のより良好な脳への接近が可能になる(Marzoliniら、Mol Pharm、2013年、10巻(6号):2340~9頁を参照されたい)。したがって、ジンジパイン阻害剤の血漿中濃度および脳レベルを増加させるために、RTVおよびRgp阻害剤の組み合わせが使用され得る。米国特許出願第14/875,416号に記載されるように、Kgp阻害剤であるKyt-36の15分前にRTVを経口投与することにより、半減期が増加し、したがってRTVが他のジンジパイン阻害剤の半減期も増加させることが予想される。

10

【0184】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、ナツメグから単離されるメラバリコン(melabaron)Cを含めた、天然ジンジパイン阻害剤と一緒に投与され得るか、またはクランベリー、緑茶、リンゴ、およびホップなどの植物に由来するポリフェノール化合物が、脳障害の処置または予防のために一緒に投与され得る。-カゼインペプチド(109-137)34、ヒスタチン5およびCL(14-25)、CL(K25A)およびCL(R24A、K25A)を含めた、天然および非天然起源の抗微生物ペプチドも、本発明のRgp阻害剤と一緒に投与することができる(例えば、Taniguchiら、Biopolymers、2014年、102巻(5号):379~89頁を参照されたい)。

20

【0185】

本明細書に記載されているRgp阻害剤は、ジンジパインまたは他のP.gingivalisタンパク質を標的とする抗体と共に投与することができる。抗体は、脳に接近するために血液脳関門の損傷に、またはジンジパインおよびP.gingivalisの伝播による末梢の妨害に依存し得る。抗体はまた、細菌を追い払う際の免疫系の効力を刺激する一助となり得る。18E6および7B9を含む、RgpA、RgpBまたはKgpへの新規または既存の抗体を利用することができる。RgpA抗体である61BG 1.3は、以前に、歯周処置後のP.gingivalisによるコロニーの再形成の予防において、局所的な有効性を実証している。Boothら、Infect Immun、1996年、64巻(2号):422~7頁を参照されたい。抗体は、ヒトにおいて使用するために、好ましくはヒト化される。これらに限定されないが、静脈内送達、皮下送達、鼻腔内送達、くも膜下送達、関節内送達、ベクター輸送および直接的な脳送達を含めた、半減期および脳への透過を改善するための生物製剤の送達のための当業者に公知の方法を使用することができる。

30

40

【0186】

本発明の方法は、本明細書に記載されているRgp阻害剤と、以下の追加の治療活性剤またはそれらの薬学的に許容される塩:アルギニン誘導体、ヒスタチン5、バキュロウイルスp35、牛痘ウイルスサイトカイン応答修飾剤(CrmA(Asp>Lys))の単一点変異体、フェニルアラニル-ウレイド-シトルリニル-バリル-シクロアルギナル(FA-70C1)、(アシクロキシ)メチルケトン(Cbz-Phe-Lys-CH₂OCO-2,4,6-Me₃Ph)、ペプチジルクロロ-メチルケトン(例えば、アルギニンのクロロメチルケトン誘導体、リシンのクロロメチルケトン誘導体など)、フルオロ-メチルケトン、プロモ-メチルケトン、ケトペプチド、1-(3-フェニルプロピオニル)ピペリジン-3(R,S)-カルボン酸[4-アミノ-1(S)-(ベンゾチアゾール-

50

2 - カルボニル) ブチル] アミド (A 7 1 5 6 1)、アザペプチドフマルアミド、アザ - ペプチドマイケル受容体、ベンズアミジン化合物、アシクロメチルケトン、活性化因子 X 阻害剤 (例えば、D X - 9 0 6 5 a)、クランベリー非透析性画分、クランベリーポリフェノール画分、膵臓トリプシン阻害剤、C b z - P h e - L y s - C H ₂ O - C O - 2, 4, 6 - M e ₃ - P h、E - 6 4、クロルヘキシジン、亜鉛 (例えば、酢酸亜鉛) のうちの 1 つもしくは複数、または上述のいずれかのうちの 2 つ、3 つもしくはそれより多くとの組み合わせとの投与も包含する。これらの実施形態の一部では、Z n は、本発明の方法において使用される化合物 (例えば、クロルヘキシジン、ベンズアミジンなど) の効力および選択性を高めることができる。

【 0 1 8 7 】

本発明の R g p 阻害剤は、追加の治療活性剤と同じ組成物中で投与することができる。あるいは、追加の治療活性剤は、R g p 阻害剤の投与前、それと同時に、またはその後に個別に投与することができる。

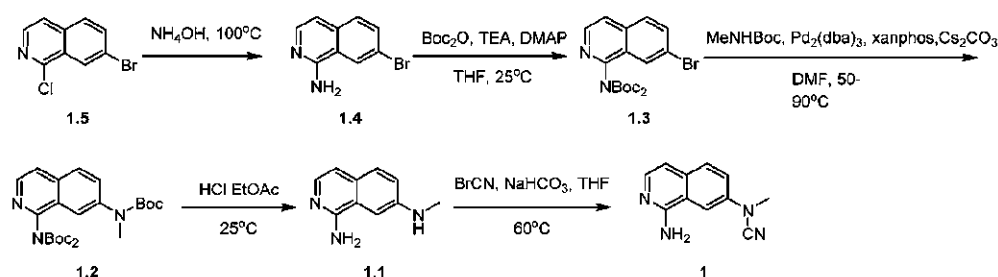
【実施例】

【 0 1 8 8 】

V I . 実施例

実施例 1。N - (1 - アミノイソキノリン - 7 - イル) - N - メチルシアナミド (1) の調製

【化 2 2】



化合物 1 . 5 (3 g、1 2 . 4 m m o l、1 当量) の N M P (3 0 m L) 中の溶液に、N H ₃ . H ₂ O (3 0 m L) を添加した。この混合物を 1 5 0 で 1 5 時間攪拌した。この反応混合物を、H ₂ O 1 0 0 m L の添加により 2 5 でクエンチし、次いで E t O A C (1 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (1 5 m L × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。化合物 1 . 4 (2 . 0 g、9 m m o l、収率 7 2 . 4 2 %) を褐色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₉H₇N₂Br:223; found 223; RT=1.049 min。

【 0 1 8 9 】

化合物 1 . 4 (1 . 9 0 g、8 . 5 2 m m o l、1 当量) の T H F (4 0 m L) 中の溶液に、T E A (3 . 4 5 g、3 4 . 0 8 m m o l、4 . 7 3 m L、4 当量) および B o c ₂ O (4 . 6 5 g、2 1 . 3 0 m m o l、4 . 8 9 m L、2 . 5 0 当量) および D M A P (3 1 2 . 1 8 m g、2 . 5 6 m m o l、0 . 3 0 当量) を添加した。この混合物を 2 5 で 1 5 時間攪拌した。この反応混合物を、H ₂ O 5 0 m L の添加により 2 5 でクエンチし、そして E t O A c (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (2 0 m L × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製した。化合物 1 . 3 (2 . 5 0 g、5 . 9 1 m m o l、収率 6 9 . 3 2 %) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.16 - 1.49 (m, 21 H) 7.89 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.92 - 8.03 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.42 (d, J=5.77 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/

z: [M + H] calcd for C₁₉H₂₃N₂BrO₄:423; found 423; RT=0.957 min.

【0190】

化合物 1.3 (1.50 g、3.54 mmol、1 当量) の DMF (30 mL) 中の溶液に、N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (557.21 mg、4.25 mmol、1.20 当量)、Cs₂CO₃ (3.46 g、10.62 mmol、3 当量)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (819.33 mg、1.42 mmol、0.40 当量) および Pd₂(dba)₃ (972.49 mg、1.06 mmol、0.30 当量) を添加した。この混合物を 80 °C で 2 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 50 mL の添加により 25 °C でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (15 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1) により精製した。化合物 1.2 (1.20 g、2.53 mmol、収率 71.58%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₅H₃₅N₃O₆:474; found 474; RT=0.936 min.

10

【0191】

化合物 1.2 (1.20 g、2.53 mmol、1 当量) の HCl / EtOAc (10 mL) 中の混合物を 25 °C で 15 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、化合物 1.1 (600 mg、2.12 mmol、収率 83.92%、3 HCl) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 重水) ppm 7.08 (d, J=7.06 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=6.84 Hz, 1 H) 7.59 - 7.69 (m, 2 H) 7.78 (d, J=8.60 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₀H₁₁N₃O₆:174; found 174; RT=0.236 min.

20

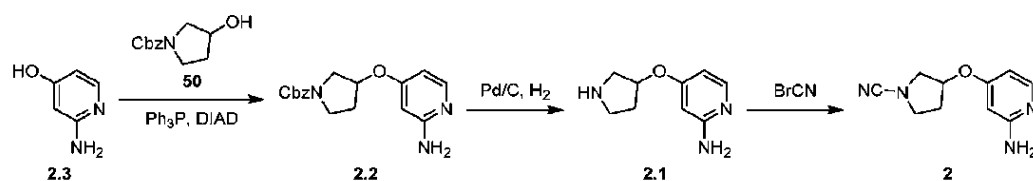
【0192】

化合物 1.1 (100 mg、406.27 μmol、1 当量、2 HCl) の DMSO (3 mL) 中の溶液に、NaHCO₃ (170.65 mg、2.03 mmol、79.01 μL、5 当量) および BrCN (43.03 mg、406.27 μmol、29.88 μL、1 当量) を添加した。この混合物を 60 °C で 0.5 時間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製した。生成物 1 (2 mg、8.07 μmol、収率 1.99%、純度 80%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.43 - 3.48 (m, 3 H) 6.78 - 6.84 (m, 2 H) 6.88 - 6.96 (m, 1 H) 6.89 - 6.92 (m, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 1 H) 7.71 (d, J=2.43 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=5.73 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₀N₄:199; found 199; RT=2.246 min.

30

実施例 2。3 - ((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニトリル (2) の調製

【化23】



40

【0193】

化合物 2.3 (800 mg、7.27 mmol、1 当量) の DCM (30 mL) 中の溶液に、化合物 50 (1.61 g、7.27 mmol、1 当量)、PPh₃ (2.86 g、10.91 mmol、1.50 当量) および DIAD (2.21 g、10.91 mmol、2.12 mL、1.50 当量) を 0 °C で N₂ 下で順番に添加した。得られた混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。この反応混合物に水 20 mL を添加し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で

50

乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1）により精製した。化合物 2 . 2 (750 mg、2 . 39 mmol、収率 32 . 92 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 3.51 - 3.74 (m, 4 H) 4.45 (s, 2 H) 4.90 (s, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 6.21 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 5 H) 7.91 (d, $J=6.4$ Hz, 1 H)。

【 0 1 9 4 】

H_2 を、化合物 2 . 2 (400 mg、1 . 28 mmol、1 当量) および Pd / C (40 mg) の MeOH (40 mL) 中の溶液に、25 で 50 psi で 16 時間吹き込んだ。この反応混合物を濾過し、そしてそのフィルターを減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。化合物 2 . 1 (200 mg、1 . 12 mmol、収率 87 . 18 %) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.93 - 1.97 (m, 2 H) 2.09 - 2.12 (m, 2 H) 2.88 - 3.09 (m, 4 H) 4.90 - 4.93 (m, 1 H) 6.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 6.20 (dd, $J=6.0$ Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=6.4$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} \cdot 2(\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)$: 166; found 166; RT=0.214 min。

【 0 1 9 5 】

化合物 2 . 1 (100 mg、557 . 97 μmol 、1 当量) の THF (5 mL) 中の溶液に、DIEA (144 . 22 mg、1 . 12 mmol、194 . 89 μL 、2 当量) および BrCN (59 . 10 mg、557 . 97 μmol 、41 . 04 μL 、1 当量) を 0 で N_2 下で順番に添加した。得られた混合物を 0 で 2 時間撹拌した。この反応混合物に水 10 mL を添加し、EtOAc (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を p - TLC (SiO_2 、酢酸エチル = 0 : 1) により精製した。生成物 2 (9 mg、44 . 07 μmol 、収率 7 . 90 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: 204; found 205; RT = 1.672 min。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.12 - 2.26 (m, 2 H) 3.59 - 3.69 (m, 4 H) 4.44 (s, 2 H) 4.92 (s, 1 H) 5.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 6.20 (dd, $J=6.4$ Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H)。

実施例 3。2 - (((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (3) の調製

【 0 1 9 6 】

化合物 3 . 5 (700 mg、3 . 48 mmol、1 当量) および 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (796 . 15 mg、4 . 18 mmol、1 . 20 当量) の DCM (15 mL) 中の混合物に、DMAP (68 . 02 mg、556 . 80 μmol 、0 . 16 当量) および TEA (528 . 21 mg、5 . 22 mmol、723 . 58 μL 、1 . 50 当量) を 0 で N_2 下で一度に添加した。次いで、この混合物を 25 まで加熱し、そして 10 時間撹拌した。この反応混合物を H_2O 20 mL で希釈し、そして EtOAc 45 mL (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 3 . 4 (1 . 30 g、粗製) を無色油状物として得た。

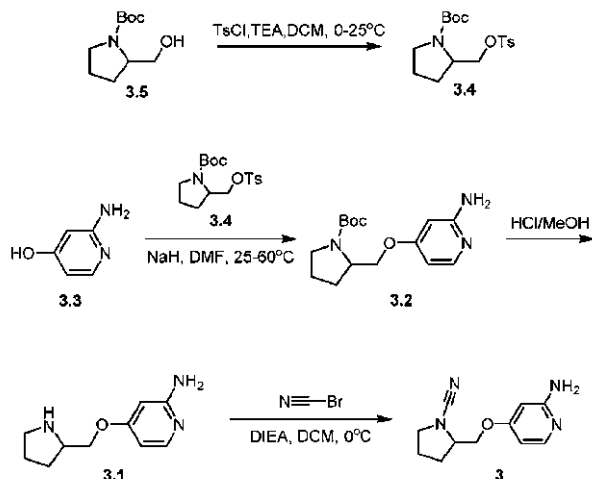
10

20

30

40

【化 2 4】



LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ calcd for $C_{17}H_{25}NSO_5$: 355; found 300; RT = 0.866 min.

【0197】

化合物 3.3 (443.30 mg、4.03 mmol、1.10 当量) の DMF (20 mL) 中の溶液に、NaH (131.76 mg、5.49 mmol、1.50 当量) を 25 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 25 で 30 分間攪拌し、次いで化合物 3.4 (1.30 g、3.66 mmol、1 当量) を添加した。この混合物を 60 まで加熱し、そして 9.5 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O 20 mL で希釈し、そして EtOAc 45 mL (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM:MeOH = 20:1) により精製して、化合物 3.2 (200 mg、681.76 μmol、収率 18.63%) を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ calcd for $C_{15}H_{23}N_3O_3$: 293; found 294; RT = 0.663 min.

【0198】

化合物 3.2 (200 mg、681.76 μmol、1 当量) を、HCl/MeOH の溶液 (5 mL) に添加した。この混合物を 25 で 15 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 3.1 (220 mg、粗製) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ calcd for $C_{10}H_{15}N_3O$: 193; found 194; RT = 0.161 min.

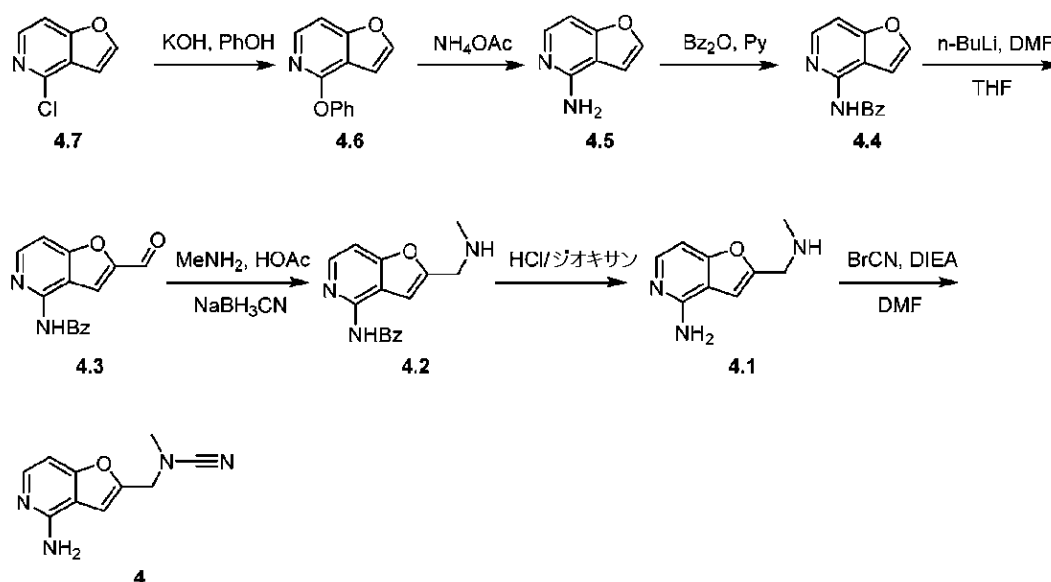
【0199】

化合物 3.1 (100 mg、517.46 μmol、1 当量) および DIEA (267.51 mg、2.07 mmol、361.50 μL、4 当量) の DCM (2 mL) 中の混合物に、臭化シアン (carbononitridic bromide) (54.81 mg、517.46 μmol、38.06 μL、1 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 30 分間攪拌した。この反応混合物を H₂O 3 mL で希釈し、そして DCM 9 mL (3 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 4 mL (4 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製して、生成物 3 (40 mg、183.28 μmol、収率 35.42%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ calcd for $C_{11}H_{14}N_4O$: 218; found 219; RT = 1.884 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 1.93 - 2.05 (m, 2 H) 2.07 - 2.18 (m, 1 H) 3.38 - 3.58 (m, 2 H) 3.89 - 4.06 (m, 3 H) 4.46 (br s, 2 H) 6 (d, J = 2.01 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J = 6.02, 2.01 Hz, 1 H) 7.90 (d, J = 5.52 Hz, 1 H)。

実施例 4。N - ((4 - アミノフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) メチル) - N -

メチルシアナミド (4) の調製

【化 2 5】



10

【 0 2 0 0】

20

化合物 4.7 (500 mg、3.26 mmol、1 当量) の PhOH (2.45 g、26.05 mmol、2.29 mL、8 当量) 中の溶液に、KOH (365.37 mg、6.51 mmol、2 当量) を 25 で N₂ 下で添加した。得られた混合物を 140 で 16 時間撹拌した。TLC (PE:EtOAc = 5:1、R_f = 0.49) は、この反応が成功したことを示した。この反応混合物に水 (10 mL) を添加し、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。その有機相を分離し、飽和 NaCl (15 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 4.6 の残渣 (0.5 g、粗製) を黄色油状物として得、これを第二のバッチと合わせると、合計 1.5 g になった。

【 0 2 0 1】

30

化合物 4.6 (1.5 g、7.10 mmol、1 当量) の NH₄OAc (12.50 g、162.20 mmol、22.84 当量) 中の混合物に、一度で N₂ 下で。この混合物を 140 で 12 時間撹拌し、次いで 180 まで加熱し、そして 12 時間撹拌した。この混合物を周囲温度まで放冷し、その後、3 N の水酸化ナトリウム (20 mL) を撹拌しながら添加した。このように得られた溶液を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出し、そして合わせた有機層を 2 N の塩酸 (20 mL) で抽出した。その後、その水層の pH を、2 N の水酸化ナトリウムで 12 に調整した。次いで、酢酸エチル (20 mL) での抽出により有機層を得、これをブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、化合物 4.5 (900 mg、6.71 mmol、収率 94.48%) を明黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₇H₆N₂O:135; found 135; RT=0.199 min。

40

【 0 2 0 2】

化合物 4.5 (900 mg、6.71 mmol、1 当量) および安息香酸ベンゾイル (3.04 g、13.42 mmol、2.53 mL、2 当量) の Py (10 mL) 中の混合物に、一度に N₂ 下で。この混合物を 150 で 8 時間撹拌した。この混合物を 500 mL の水に注いだ。生じた沈殿物を濾別し、水で洗浄し、そして乾燥させて、化合物 4.4 の粗生成物 (1.5 g、6.30 mmol、収率 93.84%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₁₀N₂O₂:239; found 239; RT=1.582 min。

【 0 2 0 3】

50

化合物 4 . 4 (5 0 0 m g 、 2 . 1 0 m m o l 、 1 当量) の T H F (3 m L) 中の混合物に、*n* - B u L i (2 . 5 M 、 2 . 1 0 m L 、 2 . 5 当量) を - 7 8 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、次いで D M F (6 1 3 . 5 8 m g 、 8 . 3 9 m m o l 、 6 4 5 . 8 7 μ L 、 4 当量) を滴下により添加し、そして - 7 8 で 1 時間攪拌した。T L C (P E : E t O A c = 3 : 1 、 R f = 0 . 4) は、この反応が成功したことを示した。この反応混合物を、H₂O (2 0 m L) の添加によりクエンチし、そして E t O A c (1 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (1 0 m L \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 4 . 3 の粗生成物 (0 . 2 4 g 、粗製) を白色固体として得た。

【 0 2 0 4 】

2 5 で 1 時間攪拌している化合物 4 . 3 (2 0 0 m g 、 7 5 1 . 1 7 μ m o l 、 1 当量) の M e N H 2 (1 1 6 . 6 5 m g 、 3 . 7 6 m m o l 、 5 当量) 中の混合物に、N a B H 3 C N (1 8 8 . 8 2 m g 、 3 m m o l 、 4 当量) を添加し、次いで A c O H (6 7 . 6 6 m g 、 1 . 1 3 m m o l 、 6 4 . 4 4 μ L 、 1 . 5 当量) を、p H = 0 . 3 になるまで添加した。この混合物を 2 5 で 1 1 時間攪拌した。T L C (P E : E t O A c = 1 : 1 、 R f = 0 . 3) は、この反応が成功したことを示した。その反応残渣を H₂O (2 0 m L) で希釈し、そして E t O A c (2 0 m L \times 3) で抽出した。その水層に 5 N の a q . N a O H を、P H = 1 1 になるまで添加し、そして E t O A c (2 0 m L \times 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン 2 0 m L (1 0 m L \times 2) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 4 . 2 の残渣 (1 0 0 m g 、粗製) を白色固体として得た。

【 0 2 0 5 】

化合物 4 . 2 (1 0 0 m g 、 3 5 5 . 4 8 μ m o l 、 1 当量) のジオキサン (0 . 5 m L) 中の混合物に、H C l (0 . 5 m L) を 8 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。この反応溶液を減圧中で濃縮して、化合物 4 . 1 (1 0 0 m g 、粗製) を黒褐色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₉H₁₁N₃O:178; found:178; RT=0.162 min.

【 0 2 0 6 】

化合物 4 . 1 (1 0 0 m g 、 3 9 9 . 8 0 μ m o l 、 1 当量、2 H C l) の D M F (2 m L) 中の混合物に、D I P E A (2 0 6 . 6 9 m g 、 1 . 6 0 m m o l 、 2 7 8 . 5 5 μ L 、 4 当量) を 2 5 で N₂ 下で一度に添加した。次いで、B r C N (4 6 . 5 8 m g 、 4 3 9 . 7 8 μ m o l 、 3 2 . 3 5 μ L 、 1 . 1 当量) を 0 で添加し、そして 0 で 2 0 分間攪拌した。その残渣を p r e p - H P L C (中性条件) により精製して、生成物 4 (1 . 9 5 m g 、 9 . 6 4 μ m o l 、 収率 2 . 4 1 %) を明黄色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール-d₄) ppm 7.76 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.83 (dd, J=6.11, 0.85 Hz, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 2.92 (s, 3 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₀H₁₀N₄O:203; found 203; RT=1.683 min.

実施例 5。N - (2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) エチル) - N - イソプロピルシアナミド (5) の調製

10

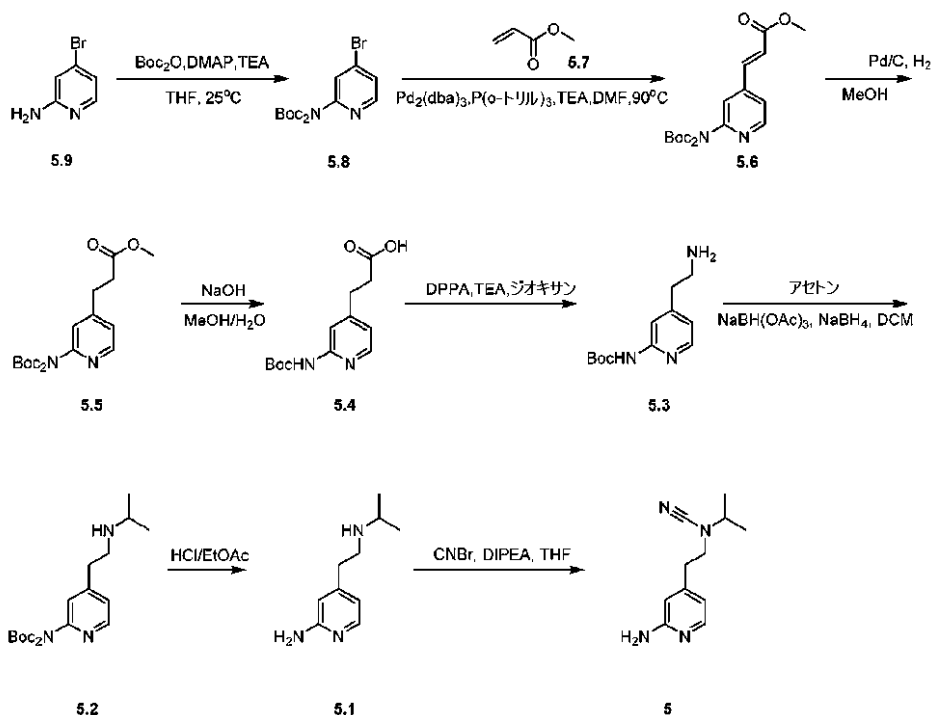
20

30

40

50

【化 2 6】



10

20

【0207】

化合物 5.9 (20 g、115.60 mmol、1 当量) の THF (400 mL) 中の溶液に、 Boc_2O (63.07 g、289 mmol、66.39 mL、2.50 当量)、DMAP (4.24 g、34.68 mmol、0.30 当量) および TEA (35.09 g、346.80 mmol、48.07 mL、3 当量) を 25°C で N_2 下で添加した。得られた混合物を 16 時間撹拌した。この反応混合物に水 100 mL を添加し、EtOAc (300 mL \times 3) で抽出した。その有機相を分離し、 NH_4Cl 100 mL で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製した。化合物 5.8 (27.70 g、74.21 mmol、収率 64.20%) を無色油状物として得た。

30

【0208】

化合物 5.8 (27.70 g、74.21 mmol、1 当量) の DMF (460 mL) 中の溶液に、TEA (15.02 g、148.43 mmol、20.57 mL、2 当量)、 $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (6.78 g、22.26 mmol、0.30 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.80 g、7.42 mmol、0.10 当量) およびプロパ-2-エン酸メチル 5.7 (25.56 g、296.86 mmol、26.62 mL、4 当量) を 25°C で N_2 下で順番に添加した。得られた混合物を 80°C で 13 時間撹拌した。この反応混合物に H_2O 500 mL を 25°C で添加し、EtOAc (500 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン 200 mL (200 mL \times 1) で洗浄し、乾燥 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製した。化合物 5.6 (24 g、63.42 mmol、収率 85.46%) を白色固体として得た。

40

【0209】

化合物 5.6 (24 g、63.42 mmol、1 当量) の MeOH (1.50 L) 中の溶液に、Pd-C を Ar_2 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H_2 でパージすることを数回行った。この混合物を H_2 下 (50 psi) で 25°C で 24 時間撹拌した。Pd/C を濾過により濾別した。その濾液を濃縮乾固させた。化合物 5.5 (22 g、5

50

7.83 mmol、収率91.19%)を白色固体として得た。

【0210】

化合物5.5(6g、15.77 mmol、1当量)のMeOH(60 mL)中の混合物に、NaOH(1.89g、47.31 mmol、3当量)を25 で一度に添加した。この混合物を25 で17時間撹拌した。そのpHを、クエン酸を次第に添加することにより、およそ4に調整した。すると、固体が析出し、濾過して、化合物5.4(4g、10.92 mmol、収率69.22%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M - H] calcd for C₁₃H₁₈N₂O₄: 266; found 265; RT=0.859 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.45 - 1.59 (m, 7 H) 2.56 - 2.70 (m, 2 H) 2.83 - 2.98 (m, 2 H) 6.91 (dd, J=5.18, 1.43 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=0.66 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.07 Hz, 1 H)。

10

【0211】

化合物5.4(2g、7.51 mmol、1当量)およびDPPA(2.48g、9.01 mmol、1.95 mL、1.20当量)のジオキサン(20 mL)中の混合物に、TEA(1.52g、15.02 mmol、2.08 mL、2当量)を25 でN₂下で一度に添加した。この混合物を25 で10分間撹拌し、次いで90 まで加熱し、そして2時間撹拌した。次いで、この混合物を、NaOH(1.20g、30.04 mmol、4当量)の溶液に滴下により添加し、そして25 で18時間撹拌した。そのpHを、1 MのHClを次第に添加することによりおよそ6に調整し、次いで、この混合物をEtOAc(30)と水(30)との間で分配した。合わせた有機層をブライン30 mL(30 mL × 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物5.3(800 mg、3.37 mmol、収率44.89%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₂H₁₉N₃O₂: 237; found 294; RT=1.547 min。

20

【0212】

化合物5.3(800 mg、3.37 mmol、1当量)のDCM(15 mL)中の溶液に、アセトン(195.80 mg、3.37 mmol、247.85 μL、1当量)を25 でN₂下で一度に添加した。次いで、そのpHを、氷酢酸を次第に添加することによりおよそ5に調整した。この混合物を25 で2時間撹拌した。次いで、この混合物に、NaBH(OAc)₃(1.81g、8.56 mmol、2.54当量)を0 でN₂下で一度に添加し、次いで25 まで加熱し、そして16時間撹拌した。この反応を、10 mLのH₂Oの添加によりクエンチし、透明な黄褐色の溶液が得られ、これをDCM(3 × 15 mL)により抽出した。その残渣をprep-HPLC(TFA条件)により精製して、化合物5.2(400 mg、1.43 mmol、収率42.43%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₂₅N₃O₂: 279; found 280; RT=1.473 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.33 (d, J=6.50, 1.21 Hz, 13 H) 1.55 (s, 9 H) 2.97 - 3.12 (m, 5 H) 3.35 - 3.45 (m, 3 H) 6.83 (dd, J=6.73, 1.65 Hz, 1 H) 6.90 (dd, J=1.54, 0.66 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=5.73, 1.54 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=0.66 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=6.84 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=5.95 Hz, 1 H)。

30

40

【0213】

化合物5.2(200 mg、715.87 μmol、1当量)を、HCl/EtOAcの溶液(5 mL)に添加した。この混合物を25 で14時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物5.1(180 mg、粗製)を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₀H₁₇N₃: 179; found 180; RT=0.250 min。

【0214】

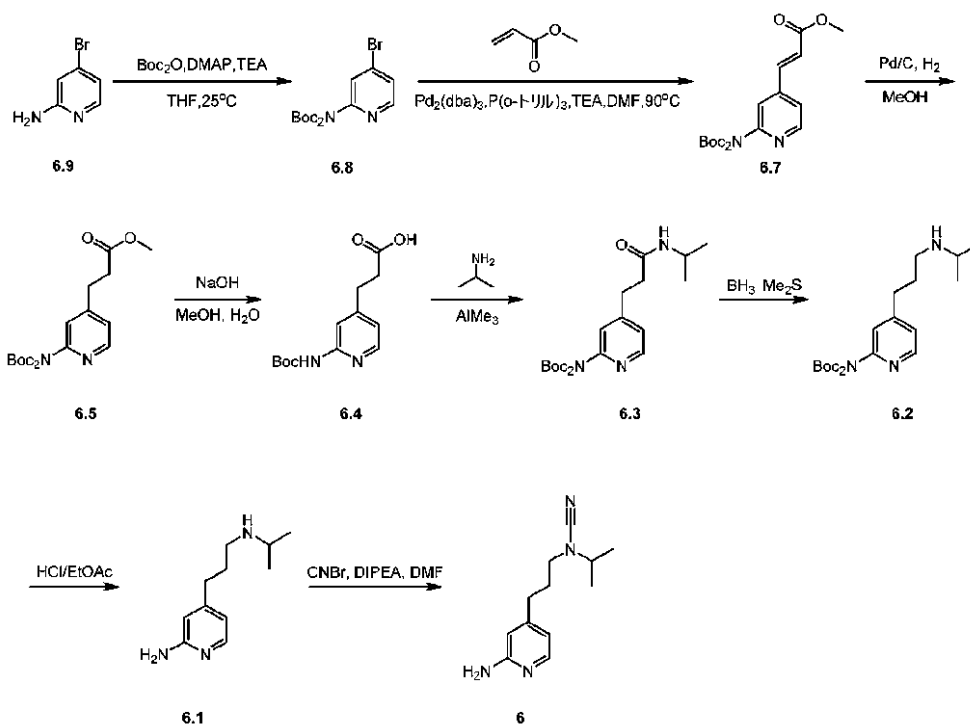
化合物5.1(110 mg、613.63 μmol、1当量)およびDIEA(317.22 mg、2.45 mmol、428.68 μL、4当量)のTHF(2 mL)中の混合物に、BrCN(65 mg、613.63 μmol、45.14 μL、1当量)のTHF(2 mL)中の溶液を滴下により添加し、そして0 で10分間撹拌した。この反応混合

50

物を EtOAc 2 mL と水 2 mL との間で分配した。その有機相を分離し、ブライン 2 mL (2 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を prep-TLC (SiO₂, CH₃CN : EtOAc = 3 : 1) により精製して、生成物 5 (11 mg、53.85 μmol、収率 8.78%) を明黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₆N₄: 204; found 205; RT=1.164 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.22 (d, J=6.62 Hz, 5 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 2.84 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 3.03 - 3.13 (m, 1 H) 3.20 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.53 (dd, J=5.51, 1.32 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=5.51 Hz, 1 H)。

実施例 6。N - (3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) プロピル) - N - イソプロピルシアナミド (6) の調製

【化 27】



【0215】

化合物 6.9 (20 g、115.60 mmol、1 当量) の THF (400 mL) 中の溶液に、Boc₂O (63.07 g、289 mmol、66.39 mL、2.50 当量)、DMAP (4.24 g、34.68 mmol、0.30 当量) および TEA (35.09 g、346.80 mmol、48.07 mL、3 当量) を 25 で N₂ 下で添加した。得られた混合物を 16 時間攪拌した。この反応混合物に水 100 mL を添加し、EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。その有機相を分離し、NH₄Cl 100 mL で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1) により精製した。化合物 6.8 (27.70 g、74.21 mmol、収率 64.20%) を無色油状物として得た。

【0216】

化合物 6.8 (27.70 g、74.21 mmol、1 当量) の DMF (460 mL) 中の溶液に、TEA (15.02 g、148.43 mmol、20.57 mL、2 当量)、P(o-tolyl)₃ (6.78 g、22.26 mmol、0.30 当量)、Pd₂(dba)₃ (6.80 g、7.42 mmol、0.10 当量) およびプロパ - 2 - エン酸メチル (25.56 g、296.86 mmol、26.62 mL、4 当量) を 25 で N₂ 下で順番に添加した。得られた混合物を 80 で 13 時間攪拌した。この反応混合物に H₂

O 500 mL を 25 で添加し、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン 200 mL (200 mL × 1) で洗浄し、乾燥 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製した。化合物 6.7 (24 g、63.42 mmol、収率 85.46%) を白色固体として得た。

【0217】

化合物 6.7 (24 g、63.42 mmol、1 当量) の MeOH (1.50 L) 中の溶液に、Pd-C を Ar₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H₂ でパージすることを数回行った。この混合物を H₂ 下 (50 psi) で 25 で 24 時間撹拌した。Pd/C を濾過により濾別した。その濾液を濃縮乾固させた。化合物 6.6 (22 g、57.83 mmol、収率 91.19%) を白色固体として得た。

10

【0218】

化合物 6.5 (6 g、15.77 mmol、1 当量) の MeOH (60 mL) 中の混合物に、NaOH (1.89 g、47.31 mmol、3 当量) を 25 で一度に添加した。この混合物を 25 で 17 時間撹拌した。その pH を、クエン酸を次第に添加することによりおよそ 4 に調整した。すると、固体が析出し、濾過して、化合物 6.4 (4 g、10.92 mmol、収率 69.22%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M - H] calcd for C₁₃H₁₈N₂O₄: 265; found 265; RT=0.859 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.45 - 1.59 (m, 7 H) 2.56 - 2.70 (m, 2 H) 2.83 - 2.98 (m, 2 H) 6.91 (dd, J=5.18, 1.43 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=0.66 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.07 Hz, 1 H)。

20

【0219】

化合物 6.4 (1 g、2.63 mmol、1 当量) の溶液を、i-PrNH₂ (6.90 g、116.73 mmol、10 mL、44.38 当量) に 25 で添加した。この混合物に、AlMe₃ (568.79 mg、7.89 mmol、3 mL、3 当量) を 25 で滴下により添加した。得られた混合物を 25 で 23 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 6.3 (677 mg、1.66 mmol、収率 63.17%) を得た。

【0220】

化合物 6.3 (670 mg、2.18 mmol、1 当量) の THF (10 mL) 中の溶液に、BH₃-Me₂S の溶液 (10 M、872 μL、4 当量) を、0 で 1 分間かけて N₂ 下で滴下により添加した。次いで、25 で 4 時間撹拌した。この反応を、6 mL のメタノールの添加によりクエンチし、次いで、この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この混合物を、pre-HPLC によりさらに精製して、化合物 6.2 (70 mg、238.58 μmol、収率 10.94%) (70 mg、238.58 μmol、収率 10.94%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M+H] calcd for C₁₆H₂₇N₃O₂: 294; found 294; RT=0.735 min。

30

【0221】

化合物 6.2 (70 mg、177.88 μmol、1 当量) の HCl/EtOAc (2 mL) 中の混合物に、25 で 13 時間。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 6.1 (65 mg、粗製) を明黄色油状物として得た。

40

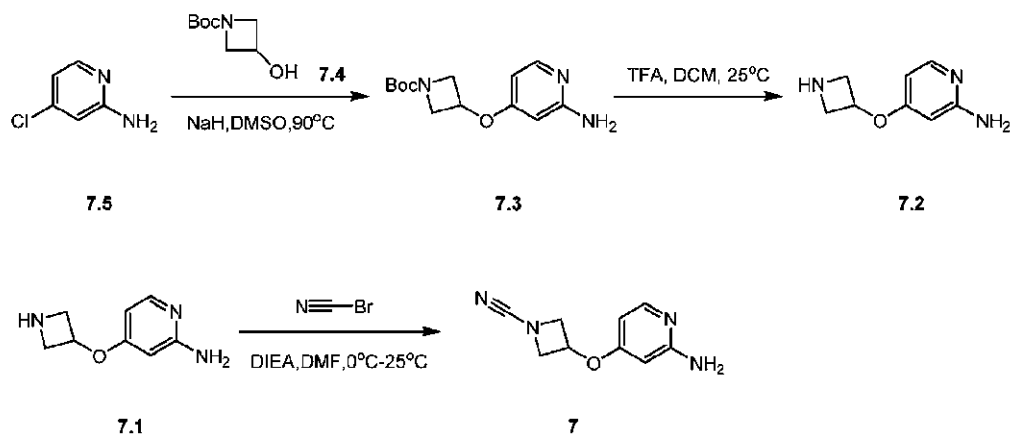
【0222】

化合物 6.1 (63 mg、236.66 μmol、1 当量) および BrCN (25.07 mg、236.66 μmol、17.41 μL、1 当量) の THF (3 mL) 中の混合物に、DIEA (122.34 mg、946.64 μmol、165.32 μL、4 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 10 分間撹拌した。その水相を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を pre-HPLC (中性条件) により精製して、6 (10 mg、45.81 μmol、収率 19.36%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for

50

C₁₂H₁₈N₄: 219; found 219; RT=2.279 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.25 - 1.28 (d, J=6.0 6 H) 1.90 - 2.10 (m, 2 H) 2.50 - 2.62 (m, 2 H) 2.96-2.99 (m, 2 H) 3.08-3.13 (m, 1 H) 4.37 (s, 2 H) 6.35(s, 1 H) 6.4 - 6.50(d, J=5.2 6 H) 7.98 - 7.99(d, J=5.2 1 H)。実施例 7。3 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニトリル (7) の調製

【化 2 8】



【 0 2 2 3】

化合物 7 . 4 (2 g、11.55 mmol、1 当量) の DMSO (40 mL) 中の混合物に、NaH (554.24 mg、23.09 mmol、2 当量) を 25 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 2 時間攪拌し、次いで化合物 7 . 5 (2.97 g、23.09 mmol、2 当量) をこの混合物に添加し、そして 90 まで加熱し、そして 15 時間攪拌した。この混合物を 25 まで冷却し、そして氷水 (50 mL) に注いだ。その水相を酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL × 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮して、粗生成物を褐色固体として得た。次いで、この粗生成物を、EtOAc : DCM = 1 : 1 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、化合物 7 . 2 (230 mg、90 %) を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.46 (s, 9 H) 4 (dd, J=9.79, 3.76 Hz, 2 H) 4.33 (dd, J=9.54, 6.53 Hz, 2 H) 4.91 (t, J=3.76 Hz, 1 H) 5.91 - 6.01 (m, 1 H) 6.18 (dd, J=6.02, 1.51 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=6.02 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₃H₁₉N₃O₃: 266; found 266; RT=1.547 min。

【 0 2 2 4】

化合物 7 . 2 (230 mg、866.91 μmol、1 当量) を、DCM (5 mL) および TFA (1 mL) に 25 で N₂ 下で溶解させた。この混合物を 25 で 15 時間攪拌した。この混合物に、少量の水およびアセトニトリルを添加し、次いでこれを凍結乾燥により後処理して、化合物 7 . 1 (300 mg、724.75 μmol、収率 83.60 %、純度 95 %、2 TFA) を褐色油状物として得た。この粗生成物を、精製せずに次の工程に直接使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 4.27 (dd, J=12.55, 4.52 Hz, 2 H) 4.63 (dd, J=12.80, 6.78 Hz, 2 H) 5.25 - 5.42 (m, 1 H) 6.27 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.58 (dd, J=7.28, 2.26 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=7.53 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₈H₁₁N₃O · 2(C₂HF₃O₂): 166; found 166; RT=0.214 min。

【 0 2 2 5】

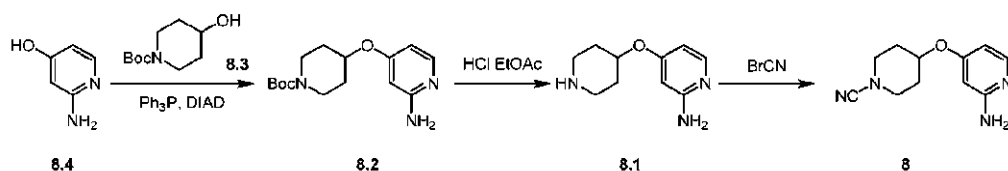
化合物 7 . 1 (50 mg、302.68 μmol、1 当量)、TEA (30.63 mg、302.68 μmol、41.96 μL、1 当量) および DIEA (117.36 mg、908.04 μmol、158.59 μL、3 当量) の DCM (5 mL) 中の混合物に、

BrCNの溶液(32.06 mg、302.68 μ mol、22.26 μ L、1当量)を滴下により添加した。この混合物を25℃で10分間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 5 mLの添加により25℃でクエンチし、次いでDCM(5 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(3 mL \times 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をprep-HPLC(TFA条件)により精製して、生成物7(13 mg、68.35 μ mol、収率22.58%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 4.27 (dd, J=8.82, 4.41 Hz, 2 H) 4.44 (br. s., 2 H) 4.48 - 4.59 (m, 2 H) 4.98 (br. s., 1 H) 5.77 (s, 1 H) 6.02 - 6.15 (m, 1 H) 7.94 (d, J=5.73 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₉H₁₀N₄O:191; found 191; RT=1.014 min.

10

実施例8。4 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル)オキシ)ピペリジン - 1 - カルボニトリル(8)の調製

【化29】



20

【0226】

化合物8.4(500 mg、4.54 mmol、1当量)のDCM(15 mL)中の溶液に、化合物8.3(913.90 mg、4.54 mmol、1当量)、PPh₃(1.79 g、6.81 mmol、1.50当量)およびDIAD(1.38 g、6.81 mmol、1.32 mL、1.50当量)を0℃でN₂下で順番に添加した。得られた混合物を25℃で3時間撹拌した。この反応混合物に水20 mLを添加し、EtOAc(20 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL \times 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)により精製した。化合物8.2(300 mg、1.02 mmol、収率22.52%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.47 (s, 9 H) 1.72 - 1.77 (m, 2 H) 1.88 - 1.93 (m, 2 H) 3.33 - 3.37 (m, 2 H) 3.64 - 3.68 (m, 2 H) 4.37 (s, 2 H) 4.47 - 4.51 (m, 1 H) 5.98 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 6.25 (d, J=6.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.90 (d, J= 6.0 Hz, 1 H)。

30

【0227】

化合物8.2(200 mg、681.76 μ mol、1当量)のEtOAc/HCl(10 mL)中の混合物を25℃で16時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そのケーキをEtOAc(10 mL)で洗浄した。その固体から溶媒を減圧下で除去した。化合物8.1(100 mg、435.33 μ mol、収率63.85%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, D₂O-d₄) ppm 2.02 - 2.13 (m, 4 H) 3.18 - 3.36 (m, 4 H) 4.84 - 4.85 (m, 1 H) 6.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 6.49 (dd, J=7.2 Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.69 (m, 1 H)。

40

【0228】

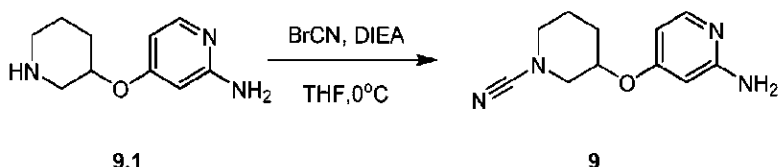
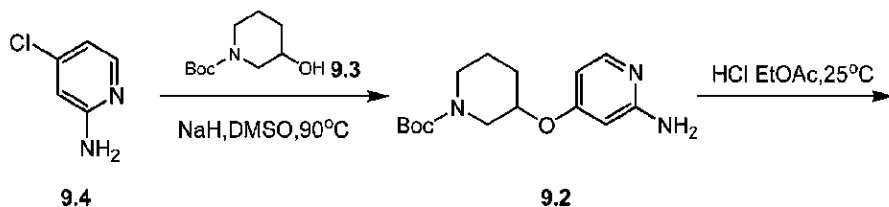
化合物8.1(50 mg、217.67 μ mol、1当量)のTHF(5 mL)中の溶液に、DIEA(28.13 mg、217.67 μ mol、38.02 μ L、1当量)およびBrCN(23.06 mg、217.67 μ mol、16.01 μ L、1当量)を0℃でN₂下で順番に添加した。得られた混合物を0℃で2.5時間撹拌した。この反応混合物に水5 mLを添加し、EtOAc(10 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5 mL \times 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をprep-HPLC(塩基性条件)により精製した。生成物

50

8 (6 . 5 0 m g 、 2 9 . 7 8 μ m o l 、 収率 1 3 . 6 8 %) を白色固体として得た。LC MS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₄N₄O:218; found 219; RT=1.9 34 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.95 - 2.03 (m, 4 H) 3.23 - 3.48 (m, 4 H) 4.38 (s, 2 H) 4.56 (m, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 6. 24 (s, 1 H) 7.93 (d, J=5.2 Hz, 1 H)。

実施例 9。3 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボニ トリル (9) の調製

【化 3 0】



【 0 2 2 9】

化合物 9 . 3 (2 g 、 9 . 9 4 m m o l 、 1 当量) の D M S O (4 0 m L) 中の混合物に、NaH (4 7 6 . 9 9 m g 、 1 9 . 8 8 m m o l 、 2 当量) を一度に添加した。この混合物を N₂ 下で 2 5 度で 2 時間攪拌し、次いで化合物 9 . 4 (2 . 5 6 g 、 1 9 . 8 8 m m o l 、 2 当量) をこの混合物に添加し、そして 9 0 度まで加熱し、そして 1 5 時間攪拌した。この混合物を 2 5 度まで冷却し、そして氷水 (5 0 m L) に注いだ。その水相を酢酸エチル (4 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 0 m L × 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮して、粗生成物を褐色固体として得た。次いで、この粗生成物を、(EtOAc : DCM = 1 : 1) 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、化合物 9 . 2 (1 3 0 m g 、 4 2 0 . 9 8 μ m o l 、 収率 4 . 2 4 % 、 純度 9 5 %) を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.17 - 1.49 (m, 9 H) 1.49 - 1.62 (m, 1 H) 1.74 - 2.06 (m, 3 H) 2.94 - 3.15 (m, 1 H) 3.32 - 4.14 (m, 3 H) 4.58 (br. s., 1 H) 6.32 (br. s., 1 H) 6.46 (d, J=5.29 Hz, 1 H) 7.59 - 7.81 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₂₃N₃O₃: 294; found 294; RT=1.046 min。

【 0 2 3 0】

化合物 9 . 2 (1 3 0 m g 、 4 4 3 . 1 4 μ m o l 、 1 当量) を、HCl / EtOAc (1 0 m L) および MeOH (5 m L) に、2 5 度で N₂ 下で溶解させた。この混合物を 2 5 度で 5 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、化合物 9 . 1 (8 0 m g 、 3 9 3 . 2 7 μ m o l 、 収率 8 8 . 7 5 % 、 純度 9 5 %) を黄色油状物として得た。この粗生成物を、精製せずに次の工程に直接使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.79 - 1.91 (m, 1 H) 1.94 - 2.15 (m, 3 H) 3.17 (br. s., 1 H) 3.33 (br. s., 1 H) 3.39 - 3.63 (m, 3 H) 5.03 (br. s., 1 H) 6.49 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 6.62 (dd, J=7.28, 2.43 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=7.06 Hz, 1 H)。

【 0 2 3 1】

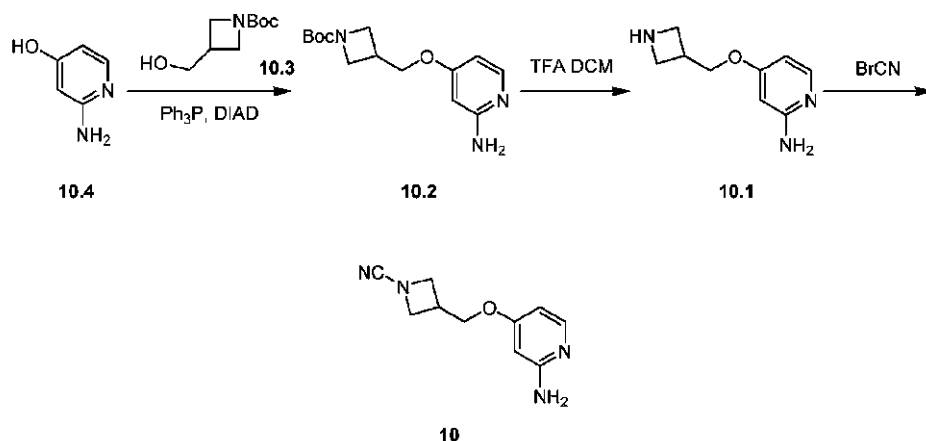
化合物 9 . 1 (8 0 m g 、 4 1 3 . 9 7 μ m o l 、 1 当量) の THF (3 m L) および TEA (1 2 5 . 6 7 m g 、 1 . 2 4 m m o l 、 1 7 2 . 1 5 μ L 、 3 当量) 中の溶液に、BrCN (4 3 . 8 5 m g 、 4 1 3 . 9 7 μ m o l 、 3 0 . 4 5 μ L 、 1 当量) の THF (3 m L) 中の溶液を 0 度で N₂ 下で滴下により添加した。この反応混合物を 0 度で 4 時

間攪拌した。この反応混合物に、4 mLの水を0 で添加した。その水相を酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL × 1) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をprep-TLC (中性条件) により精製して、生成物9 (12 mg、50.58 μmol、収率12.22%、純度92%) を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.59 - 1.72 (m, 1 H) 1.88 - 1.97 (m, 3 H) 3.34 - 3.41 (m, 1 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H) 4.62 - 4.72 (m, 1 H) 5.09 - 5.20 (m, 1 H) 6.22 - 6.32 (m, 1 H) 6.38 - 6.56 (m, 1 H) 7.65 - 7.80 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₄N₄O:219; found 219; RT=1.148 min.

10

実施例10。3 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボニトリル (10) の調製

【化31】



20

【0232】

化合物10.4 (1.50 g、13.62 mmol、1当量) のDCM (15 mL) 中の溶液に、化合物10.3 (2.55 g、13.62 mmol、1当量)、PPh₃ (5.36 g、20.43 mmol、1.50当量) およびDIAD (4.13 g、20.43 mmol、3.97 mL、1.50当量) を0 でN₂下で順番に添加した。得られた混合物を25 で10時間攪拌した。この反応混合物に水5 mLを添加し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) により精製した。化合物10.2 (800 mg、2.86 mmol、収率21.03%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.46 (s, 9 H) 2.92 - 3 (m, 1 H) 3.75 - 3.79 (m, 2 H) 4.06 - 4.09 (m, 4 H) 4.39 (s, 2 H) 5.98 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 6.26 (dd, J=6.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.90 (d, J= 5.6 Hz, 1 H)。

30

【0233】

化合物10.2 (300 mg、1.07 mmol、1当量) のDCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (1.54 g、13.50 mmol、1 mL、12.62当量) を25 でN₂下で添加した。得られた混合物を25 で16時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、そして凍結乾燥させた。化合物10.1 (500 mg、粗製) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O-d₄) ppm 3.36 - 3.43 (m, 1 H) 4.40 - 4.12 (m, 2 H) 4.22 - 4.31 (m, 4 H) 6.42 (d, J=2.8 Hz, 1 H) 6.62 (dd, J=7.6 Hz, 2.4 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=6.8 Hz, 1 H)。

40

【0234】

化合物10.1 (300 mg、736.61 μmol、1当量) のTHF (5 mL) 中の溶液に、DIEA (285.60 mg、2.21 mmol、385.94 μL、3当量)

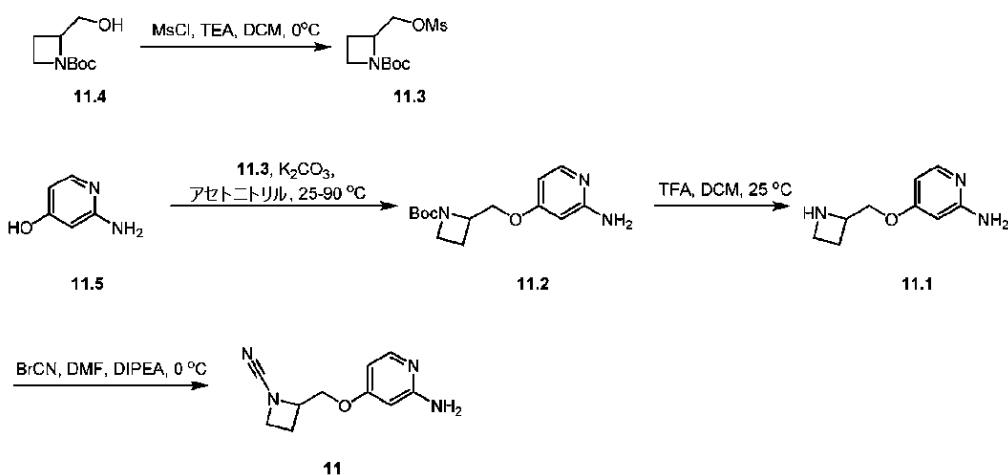
50

および BrCN (78.02 mg、736.61 μmol 、54.18 μL 、1当量) を 0 で N_2 下で順番に添加した。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌した。この反応混合物に水 10 mL を添加し、 EtOAc (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を $p\text{-TLC}$ (SiO_2 、酢酸エチル = 0 : 1) により精製した。生成物 10 (14 mg、68.55 μmol 、収率 9.31%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: 204; found 205; RT =1.750 min. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) ppm 3.13 - 3.19 (m, 1 H) 4.08 - 4.11 (m, 4 H) 4.31 - 4.35 (m, 2 H) 4.96 (s, 2 H) 6.05 (d, J =2.0 Hz, 1 H) 6.30 (dd, J =6.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.88 (d, J =6.0 Hz, 1 H)。

10

実施例 11。2 - (((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボニトリル (11) の調製

【化 3 2】



20

【 0 2 3 5 】

化合物 11.4 (500 mg、2.67 mmol、1当量) および TEA (540.35 mg、5.34 mmol、740.21 μL 、2当量) の DCM (10 mL) 中の混合物に、 MsCl (367.02 mg、3.20 mmol、247.99 μL 、1.20 当量) を 0 で N_2 下で滴下により添加した。この反応混合物を H_2O 10 mL で希釈し、そして DCM 10 mL (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 11.3 (850 mg、粗製) を黄色油状物として得た。(第二のバッチと合わせて、合計 1.3 g を得た)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NSO}_5$: 265; found 166, 210; RT =0.657, 0.693 min。

30

【 0 2 3 6 】

化合物 11.3 (1 g、3.77 mmol、1当量) および化合物 11.5 (414.9 mg、3.77 mmol、1当量) のアセトニトリル (15 mL) 中の混合物に、 K_2CO_3 (1.04 g、7.54 mmol、2当量) を 25 で N_2 下で一度に添加した。次いで 90 まで加熱し、そして 10 時間撹拌した。この反応混合物を H_2O 15 mL で希釈し、そして EA 10 mL (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、この残渣をカラム (SiO_2 、 DCM/MeOH = 10 : 1) により精製して、化合物 11.2 (200 mg、716 μmol 、収率 18.99%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) ppm 1.42 (s, 9 H) 1.45 (s, 18 H) 1.78 (br. s., 3 H) 2.17 - 2.41 (m, 6 H) 2.98 - 3.12 (m, 6 H) 3.73 - 3.93 (m, 6 H) 4.21 - 4.33 (m, 3 H) 4.35 -

40

50

4.63 (m, 6 H) 6.03 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 6.30 (dd, $J=6.02$, 2.01 Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=6.02$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $C_{14}H_{21}N_3O_3$: 279; found 187; RT=0.576, 0.630 min。

【0237】

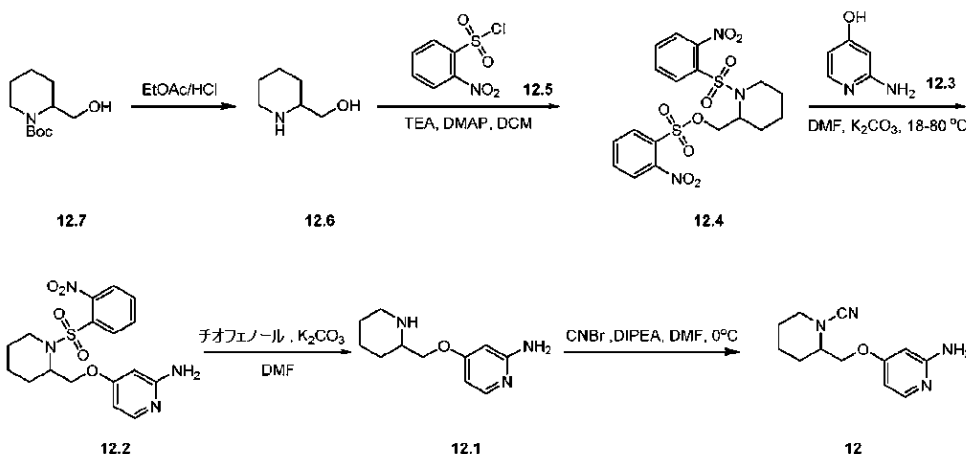
化合物 11.2 (200 mg、716 μmol 、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (1.54 g、13.51 mmol、1 mL、18.86 当量) を 25 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 11.1 (240 mg、粗製) を明黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $C_9H_{13}N_3O$: 179; found 180; RT=0.175, 0.240 min。

【0238】

化合物 11.1 (50 mg、278.99 μmol 、1 当量) および DIPEA (144.23 mg、1.12 mmol、194.91 μL 、4 当量) の DCM (2 mL) 中の混合物に、臭化シアン (29.55 mg、278.99 μmol 、20.52 μL 、1 当量) の、0.5 mL の DCM 中の溶液を 0 で N_2 下で滴下により添加した。この混合物を 0 で 30 分間撹拌した。この反応混合物を H_2O 2 mL で希釈し、そして DCM 2 mL (2 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 3 mL (3 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、その残渣を prep-HPLC (TFA 条件) により精製して、生成物 11 (10 mg、48.96 μmol 、収率 17.55%) を黄色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) ppm 2.32 - 2.43 (m, 1 H) 2.43 - 2.54 (m, 1 H) 4.06 - 4.25 (m, 3 H) 4.43 (br. s., 1 H) 4.64 - 4.77 (m, 1 H) 6.03 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 6.30 (dd, $J=5.52$, 2.01 Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=6.02$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $C_{10}H_{12}N_4O$: 204; found 205; RT=1.754 min。

実施例 12。2 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニトリル (12) の調製

【化33】



【0239】

化合物 12.7 (2 g、9.29 mmol、1 当量) を HCl / EtOAc (20 mL) に添加し、この反応物を 18 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 12.6 (2.10 g、粗製) を白色固体として得た。

【0240】

化合物 12.6 (2.10 g、11.16 mmol、1 当量、2 HCl) および TEA (3.39 g、33.48 mmol、4.64 mL、3 当量) の DCM (25 mL) 中の混合物に、化合物 12.5 (5.19 g、23.44 mmol、2.10 当量) を 0 で一度に添加した。次いで、この混合物を 18 まで加熱し、そして 15 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 20 mL の添加によりクエンチし、次いで DCM 10 mL で希釈

し、そしてDCM 20 mL (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 40 mL (40 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 12.4 (4.50 g、粗製) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M - H] calcd for C₁₈H₁₉N₃O₉S₂: 485; found 486; RT=0.869 min.

【0241】

化合物 12.4 (4.50 g、9.27 mmol、1 当量) および化合物 12.3 (1.22 g、11.12 mmol、1.20 当量) のDMF (50 mL) 中の混合物に、K₂CO₃ (2.56 g、18.54 mmol、2 当量) を18 でN₂ 下で一度に添加した。次いで80 まで加熱し、そして15時間撹拌した。この反応混合物をH₂O 50 mLで希釈し、そしてEtOAc 120 mL (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 80 mL (80 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をprep-TLC (SiO₂、DCM: MeOH = 10:1) により精製して、化合物 12.2 (260 mg、662.54 μmol、収率7.15%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M - H] calcd for C₁₇H₂₀N₄O₅S: 392; found 393; RT=0.714 min.

【0242】

化合物 12.2 (260 mg、662.54 μmol、1 当量) およびK₂CO₃ (366.28 mg、2.65 mmol、4 当量) のDMF (2 mL) 中の混合物に、チオフェノール (146 mg、1.33 mmol、135.18 μL、2 当量) を18 でN₂ 下で滴下により添加した。この混合物を18 で4時間撹拌した。その残渣をprep-HPLC (TFA 条件) により精製して、化合物 12.1 (80 mg、385.97 μmol、収率58.26%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M - H] calcd for C₁₁H₁₇N₃O: 207; found 208; RT=1.039 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.60 - 1.83 (m, 2 H) 1.91 - 2.10 (m, 2 H) 3.04 - 3.18 (m, 1 H) 3.49 (br d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.65 (td, J=7.37, 3.45 Hz, 1 H) 4.27 (dd, J=10.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.41 (dd, J=10.79, 3.39 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.62 (dd, J=7.28, 2.51 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=7.28 Hz, 1 H).

【0243】

化合物 12.1 (70 mg、337.72 μmol、1 当量) およびDIEA (174.59 mg、1.35 mmol、235.93 μL、4 当量) のDMF (3 mL) 中の混合物に、臭化シアン (35.77 mg、337.72 μmol、24.84 μL、1 当量) を0 でN₂ 下で一度に添加した。この混合物を0 で30分間撹拌した。この反応混合物をH₂O 3 mLで希釈し、そしてDCM 9 mL (3 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 4 mL (4 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をprep-HPLC (中性条件) により精製して、生成物 12 (15 mg、64.58 μmol、収率19.12%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M - H] calcd for C₁₂H₁₆N₄O: 232; found 233; RT= 1.970 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.48 (br d, J=8.03 Hz, 2 H) 1.60 (br s, 1 H) 1.74 (br d, J=6.65 Hz, 2 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 3.43 (br s, 1 H) 3.54 (br s, 1 H) 4.29 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 6.38 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 6.57 (dd, J=7.28, 2.51 Hz, 1 H) 7.83 (br s, 2 H) 7.87 (d, J=7.28 Hz, 1 H).

実施例 13。N - (2 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) エチル) - N - メチルシアナミド (13) の調製

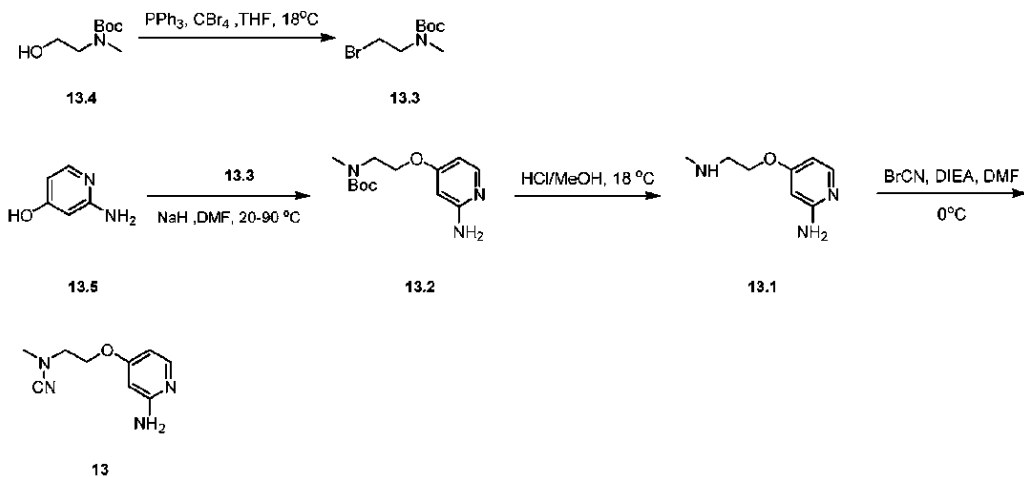
10

20

30

40

【化 3 4】



10

【0 2 4 4】

化合物 13.4 (2 g、11.41 mmol、1 当量) および CBr₄ (5.68 g、17.11 mmol、1.50 当量) の THF (20 mL) 中の混合物に、PPh₃ (4.49 g、17.11 mmol、1.50 当量) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM) により精製して、化合物 13.3 (1.80 g、7.56 mmol、収率 66.25%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.31 - 1.47 (m, 9 H) 2.80 - 2.91 (m, 3 H) 3.37 (br. s., 2 H) 3.46 - 3.59 (m, 2 H)。

20

【0 2 4 5】

化合物 13.5 (832.35 mg、7.56 mmol、1 当量) の DMF (2 mL) 中の溶液に、NaH (362.84 mg、15.12 mmol、2 当量) を 20 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 20 で 0.5 時間撹拌した。次いで、この混合物に化合物 13.3 (1.80 g、7.56 mmol、1 当量) を一度に添加し、そして 90 まで加熱し、14.5 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O 3 mL で希釈し、そして EA 2 mL (2 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 5 mL (5 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 13.2 (1 g、粗製) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.37 - 1.56 (m, 9 H) 2.86 (s, 4 H) 2.94 (br. s., 2 H) 2.99 (s, 5 H) 3.54 - 3.68 (m, 1 H) 4.01 - 4.16 (m, 2 H) 6.10 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 6.18 - 6.32 (m, 1 H) 7.70 (d, J=5.73 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₃H₂₁N₃O₃: 267; found 268; RT=0.631, 0.833 min。

30

【0 2 4 6】

化合物 13.2 (500 mg、1.87 mmol、1 当量) を、HCl / MeOH の溶液 (8 mL) に添加した。この混合物を 18 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 13.1 (300 mg、1.79 mmol、収率 95.94%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₈H₁₃N₃O: 167; found 168; RT=0.166, 0.258 min。

40

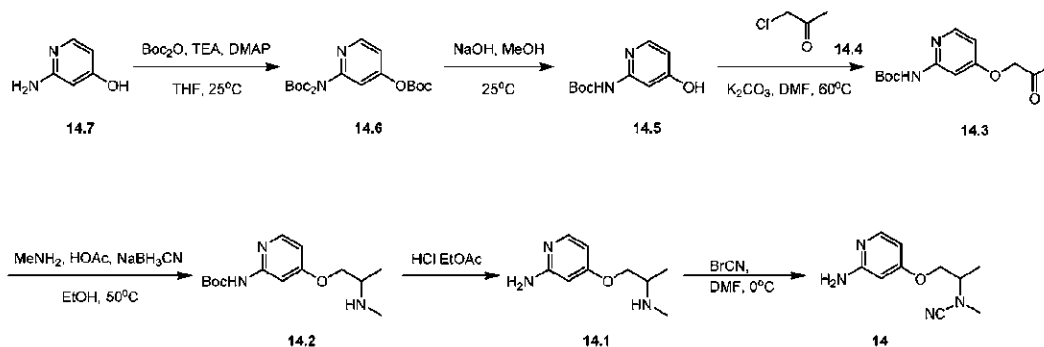
【0 2 4 7】

化合物 13.1 (150 mg、897.08 μmol、1 当量) および DIEA (463.75 mg、3.59 mmol、626.69 μL、4 当量) の DCM (3 mL) 中の混合物に、臭化シアン (95.02 mg、897.08 μmol、65.98 μL、1 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 30 分間撹拌した。この反応混合物を H₂O 3 mL で希釈し、そして DCM 3 mL (3 mL × 3) で抽出した。合わせ

50

た有機層をブライン 4 mL (4 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製して、生成物 13 (10 mg、52.02 μmol、収率 5.80%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.83 - 2.93 (m, 3 H) 3.37 (t, J=4.85 Hz, 2 H) 4.06 - 4.15 (m, 2 H) 5.90 (br. s., 2 H) 5.99 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 6.11 - 6.21 (m, 1 H) 7.74 (d, J=6.17 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₉H₁₄N₄O: 192; found 193; RT=0.508 min。

実施例 14。N - (1 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) - N - メチルシアナミド (14) の調製
【化 35】



【0248】

化合物 14.7 (1 g、9.08 mmol、1 当量) の THF (20 mL) 中の溶液に、Boc₂O (5.95 g、27.24 mmol、6.26 mL、3 当量)、TEA (3.68 g、36.32 mmol、5.03 mL、4 当量) および DMAP (332.79 mg、2.72 mmol、0.30 当量) を 25 で N₂ 下で添加した。得られた混合物を 25 で 16 時間撹拌した。この反応混合物に水 (30 mL) を添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。その有機相を分離し、飽和 NaCl (30 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1 ~ 3 : 1) により精製した。化合物 14.6 (1.50 g、3.65 mmol、収率 40.25%) を黄色固体として得た。

【0249】

化合物 14.6 (1.50 g、3.65 mmol、1 当量) の MeOH (20 mL) 中の溶液に、NaOH (438 mg、10.95 mmol、3 当量) を 25 で N₂ 下で添加した。得られた混合物を 25 で 16 時間撹拌した。この反応混合物に水 (30 mL) を添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。その有機相を分離し、飽和 NaCl (30 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1 ~ 3 : 1) により精製した。化合物 14.5 (550 mg、2.62 mmol、収率 71.68%) を白色固体として得た。

【0250】

化合物 14.5 (500 mg、2.38 mmol、1 当量) および化合物 14.4 (330.30 mg、3.57 mmol、1.50 当量) の DMSO (20 mL) 中の混合物に、K₂CO₃ (657.88 mg、4.76 mmol、2 当量) を 20 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 20 で 15 時間撹拌した。その水相を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。化合物 14.3 (900 mg、粗製) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.54 (s, 9 H), 2.29 (s, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 6.52 (dd, J=5.6 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7

10

20

30

40

50

.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H)。

【0251】

化合物14.3 (360 mg、1.35 mmol、1当量) およびメタンアミン (2 M、1.35 mL、2当量) の EtOH (2 mL) 中の混合物に、 CH_3COOH (40.59 mg、675.95 μmol 、38.66 μL 、0.50当量) および NaBH_3CN (212.38 mg、3.38 mmol、2.50当量) を20 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を20 で20時間撹拌した。この混合物を水 (5 mL) で希釈し、 CO_2 が発生しなくなるまで固体の NaHCO_3 で中和した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 0 : 1) により精製した。化合物14.2 (110 mg、390.97 μmol 、収率28.96%) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 1.53 (s, 9 H), 2.49 (s, 3 H), 3.03 - 3.06 (m, 1 H), 3.89 - 4.02 (m, 2 H), 6.53 (dd, $J=5.6$ Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H)。

10

【0252】

化合物14.2 (110 mg、390.97 μmol 、1当量) の HCl/EtOAc (20 mL) 中の溶液に、20 で N_2 下で。この混合物を20 で15時間撹拌した。濾過し、そして減圧中で濃縮した。濾過し、そして減圧中で濃縮した。化合物14.1 (110 mg、378.50 μmol 、収率96.81%、3 HCl) を黒褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.46 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 2.73 - 2.75 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 4.29 - 4.49 (m, 2 H), 6.46 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.63 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)。

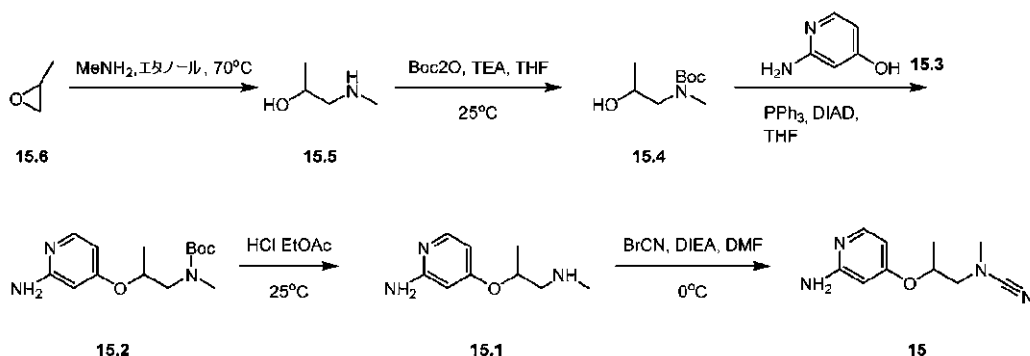
20

【0253】

化合物14.1 (80 mg、441.43 μmol 、1当量) および臭化シアン (46.76 mg、441.43 μmol 、32.47 μL 、1当量) の DMF (1 mL) 中の混合物に、DIEA (228.20 mg、1.77 mmol、308.38 μL 、4当量) を0 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を0 で10分間撹拌した。その残渣を *prep*-HPLC (塩基性条件) により精製した。生成物14 (10 mg、48.49 μmol 、収率10.98%) を黒褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.22 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.43 - 3.45 (m, 1 H), 3.89 - 4.02 (m, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 5.97 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.16 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: 207; found 207; RT=1.842 min。
実施例15。N-(2-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)プロピル)-N-メチルシアナミド (15) の調製

30

【化36】



40

【0254】

化合物15.6 (1 g、17.22 mmol、1.20 mL、1当量) の MeNH_2 (エ

50

タノール溶液) (534.80 mg、17.22 mmol、3 mL、1当量)中の溶液を70 で15時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。この粗生成物である化合物15.5 (1 g、11.22 mmol、収率65.15%)を、さらに精製せずに次の工程で使した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.05 - 1.16 (m, 3 H) 2.27 - 2.46 (m, 4 H) 2.57 (dd, J=12.13, 2.87 Hz, 1 H) 3.79 (d, J=6.17 Hz, 1 H)。

【0255】

化合物15.5 (1 g、11.22 mmol、1当量)のTHF (10 mL)中の溶液に、TEA (2.27 g、22.44 mmol、3.11 mL、2当量)およびBoc₂O (3.67 g、16.83 mmol、3.87 mL、1.50当量)を添加した。この混合物を25 で15時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 15 mLの添加により25 でクエンチし、そしてDCM (20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (15 mL × 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油: エーテル/酢酸エチル = 2: 1)により精製して、化合物15.4 (1.30 g、6.87 mmol、収率61.22%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.15 (d, J=6.17 Hz, 3 H) 1.36 - 1.54 (m, 9 H) 2.91 (s, 3 H) 3.03 - 3.43 (m, 2 H) 3.88 - 4.13 (m, 1 H)。

【0256】

化合物15.4 (1.20 g、6.34 mmol、1当量)および化合物15.3 (698.19 mg、6.34 mmol、1当量)のDCM (20 mL)中の溶液に、PPh₃ (2.49 g、9.51 mmol、1.50当量)およびDIAD (1.92 g、9.51 mmol、1.85 mL、1.50当量)を添加した。この混合物を25 で15時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 25 mLの添加により25 でクエンチし、そしてDCM (20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (15 mL × 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油: エーテル/酢酸エチル = 1: 1)により精製して、化合物15.2 (200 mg、粗製)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.21 - 1.31 (m, 4 H) 1.34 (d, J=6.02 Hz, 6 H) 1.46 (br. s., 10 H) 2.05 (s, 1 H) 2.75 - 3.05 (m, 3 H) 4.13 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 4.35 (br. s., 3 H) 4.50 - 4.77 (m, 2 H) 5.90 - 6.11 (m, 2 H) 6.24 (dd, J=6.02, 2.01 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=6.02 Hz, 2 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₂₃N₃O₃: 282; found 282; RT=0.705 min。

【0257】

化合物15.2 (200 mg、710.86 μmol、1当量)のHCl/EtOAc (5 mL)中の混合物を25 で1時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物である化合物15.1 (120 mg、粗製、2 HCl)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.24 (s, 2 H) 1.39 (d, J=6.02 Hz, 4 H) 1.45 (d, J=6.02 Hz, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 4.72 - 4.83 (m, 1 H) 4.99 - 5.11 (m, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 6.52 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.65 - 7.73 (m, 1 H) 7.78 (d, J=7.53 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₉H₁₅N₃O: 182; found 182; RT=0.092 min。

【0258】

化合物15.1 (120 mg、472.14 μmol、1当量、2 HCl)のDMF (1.50 mL)中の溶液に、DIEA (244.08 mg、1.89 mmol、329.84 μL、4当量)およびBrCN (50.01 mg、472.14 μmol、34.73 μL、1当量)を添加した。この混合物を0 で10分間撹拌した。その残渣をprep-HPLC (中性条件)により精製して、生成物15 (3 mg、14.55 μmol、収

10

20

30

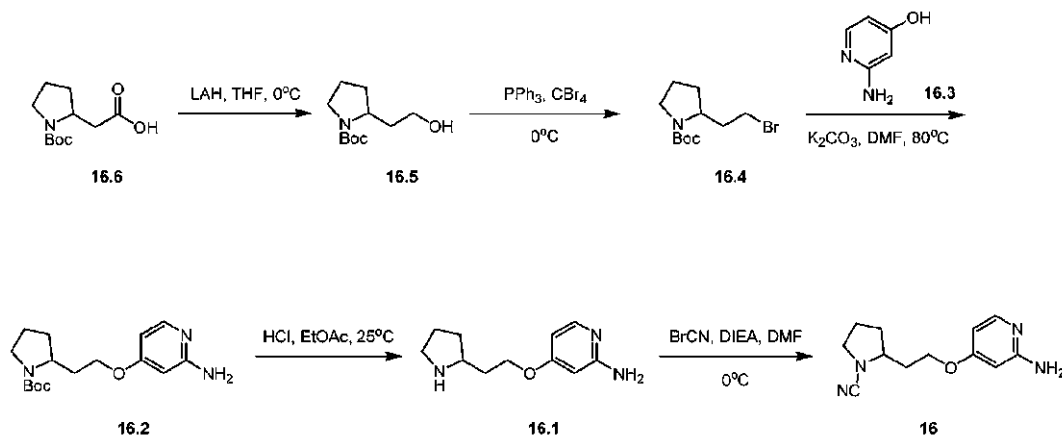
40

50

率 3.08%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.35 (d, $J=6.02$ Hz, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 3.23 - 3.32 (m, 2 H) 4.72 - 4.82 (m, 1 H) 6.16 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 6.30 (dd, $J=6.02$, 2.51 Hz, 1 H) 7.69 - 7.81 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: 207; found 207; RT=1.083 min。

実施例 16。2 - (2 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (16) の調製

【化 37】



【0259】

化合物 16.6 (2 g、8.72 mmol、1 当量) の THF (20 mL) 中の混合物に、LAH (661.85 mg、17.44 mmol、2 当量) を 0 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を 0 まで冷却した後に、この反応混合物を、5 mL の H_2O 、続いて 2 mL の 15% 水性 NaOH の添加によりクエンチした。室温で 10 分間撹拌した後に、その固体を濾過により除去した。その濾液を濃縮乾固させて、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 2:1) により精製した。化合物 16.5 (1.38 g、6.41 mmol、収率 73.51%) を無色油状物として得た。

【0260】

化合物 16.5 (800 mg、3.72 mmol、1 当量) および四臭化炭素 (1.85 g、5.58 mmol、1.50 当量) の THF (15 mL) 中の混合物に、 PPh_3 (1.46 g、5.58 mmol、1.50 当量) を 0 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 2 時間撹拌した。その水相を酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 5:1) により精製した。化合物 16.4 (640 mg、2.30 mmol、収率 61.84%) を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H} - 56]$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$: 222; found 222; RT=0.103 min。

【0261】

化合物 16.4 (300 mg、1.08 mmol、1 当量) および化合物 16.3 (118.92 mg、1.08 mmol、1 当量) の DMF (10 mL) 中の混合物に、 K_2CO_3 (298.53 mg、2.16 mmol、2 当量) を 15 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 80 で 2 時間撹拌した。その水相を酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。化合物 16.2 (70 mg、粗製) を黒褐色油状物として得た。これを第二のバッチと合わせると、合計 140 mg になった (粗製)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: 308; found 308; RT=0.689 min。

【0262】

10

20

30

40

50

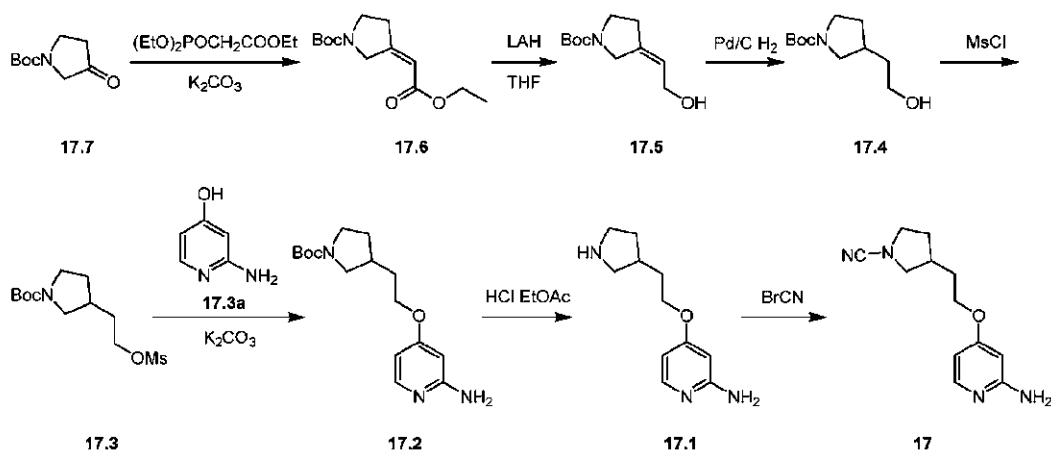
化合物 16.2 (140 mg、455.45 μmol 、1 当量) の $\text{HCl} / \text{EtOAc}$ (10 mL) 中の混合物を 15 で 15 時間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、粗生成物を得た。化合物 16.1 (75 mg、361.85 μmol 、収率 79.45%) を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ called for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: 208; found 208; $\text{RT}=0.102$ min.

【0263】

化合物 16.1 (75 mg、361.85 μmol 、1 当量) および DIEA (93.53 mg、723.69 μmol 、126.39 μL 、2 当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、臭化シアノ (38.33 mg、361.85 μmol 、26.62 μL 、1 当量) を 0 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 15 で 15 時間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (塩基性条件) により精製した。生成物 16 (2 mg、8.61 μmol 、収率 2.38%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 1.57 - 1.79 (m, 1 H) 1.84 - 2.29 (m, 5 H) 2.92 (br d, $J=13.23$ Hz, 1 H) 3.38 - 3.58 (m, 2 H) 3.83 (quin, $J=6.73$ Hz, 1 H) 4.02 - 4.26 (m, 2 H) 6.10 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 6.25 (dd, $J=6.06$, 2.32 Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=6.17$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ called for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: 233; found 233; $\text{RT}=0.983$ min.

実施例 17. 3 - (2 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (17) の調製

【化38】



【0264】

2 - ジエトキシホスホリル酢酸エチル (20 g、89.21 mmol、17.70 mL、1 当量) および K_2CO_3 (30.82 g、223.03 mmol、2.50 当量) の DMF (100 mL) 中の混合物に、化合物 17.7 (19.83 g、107.05 mmol、1.20 当量) を 20 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 50 で 15 時間撹拌した。その水相を EtOAc (50 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1) により精製した。化合物 17.6 (7 g、27.42 mmol、収率 30.73%) を無色油状物として得た。

【0265】

化合物 17.6 (3 g、11.75 mmol、1 当量) の THF (60 mL) 中の混合物に、LAH (2.23 g、58.75 mmol、5 当量) を 0 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を 0 まで冷却した後に、この反応混合物を、50 mL の H_2O の添加、その後、10 mL の 15% 水性 NaOH の添加によりクエンチした。室温で 10 分間撹拌した後に、その固体を濾過により除去した。その濾液を濃縮乾固させて、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (Si

O₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 4 : 1) により精製した。化合物 17.5 (1.07 g、5.02 mmol、収率 42.70%) を無色油状物として得た。

【0266】

化合物 17.5 (670 mg、3.14 mmol、1 当量) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、Pd/C (200 mg、純度 10%) を N₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H₂ でパージすることを数回行った。この混合物を H₂ 下 (15 psi) で 15 で 3 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてそのフィルターを濃縮した。化合物 17.4 (500 mg、2.32 mmol、収率 73.96%) を無色油状物として得た。

【0267】

化合物 17.4 (400 mg、1.86 mmol、1 当量) およびメタンスルホニルクロリド (319.24 mg、2.79 mmol、215.71 μ L、1.50 当量) の DCM (2 mL) 中の混合物に、TEA (376.01 mg、3.72 mmol、515.09 μ L、2 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 2 時間撹拌した。その水相を EtOAc (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。化合物 17.3 (400 mg、粗製) を無色油状物として得た。

【0268】

化合物 17.3a (149.75 mg、1.36 mmol、1 当量) の ACN (7 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (375.93 mg、2.72 mmol、2 当量) および化合物 17.3 (400 mg、1.36 mmol、1 当量) を 25 で N₂ 下で添加した。得られた混合物を 80 で 16 時間撹拌した。この反応混合物に水 (5 mL) を添加し、EtOAc (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL \times 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM : MeOH = 100 : 1 ~ 5 : 1) により精製した。化合物 17.2 (200 mg、650.64 μ mol、収率 47.84%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.47 - 1.58 (m, 11 H) 1.84 - 1.89 (m, 2 H) 2.04 - 2.06 (m, 1 H) 2.34 (m, 1 H) 2.93 - 2.98 (m, 1 H) 3.27 - 3.66 (m, 3 H) 3.97 - 4 (m, 2 H) 4.40 (s, 2 H) 5.97 (s, 1 H) 6.25 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=5.6 Hz, 1 H)。

【0269】

化合物 17.2 (200 mg、650.64 μ mol、1 当量) の HCl / EtOAc (5 mL) 中の溶液を 25 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 17.1 (90 mg、321.21 μ mol、収率 49.37%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.73 - 1.77 (m, 1 H) 2.02 - 2.03 (m, 2 H) 2.26 - 2.65 (m, 1 H) 2.52 - 2.54 (m, 1 H) 2.94 - 2.97 (m, 1 H) 3.42 - 3.61 (m, 4 H) 4.22 - 4.26 (m, 2 H) 6.41 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 6.54 (dd, J=7.2 Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=7.6 Hz, 1 H)。

【0270】

化合物 17.1 (90 mg、321.21 μ mol、1 当量) の DMF (3 mL) 中の溶液に、DIEA (166.05 mg、1.28 mmol、224.39 μ L、4 当量) および BrCN (34.02 mg、321.21 μ mol、23.63 μ L、1 当量) を 0 で N₂ 下で順番に添加した。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌した。この反応混合物に水 10 mL を添加し、EtOAc (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を prep-HPLC (塩基性条件) により精製した。生成物 17 (10 mg、43.05 μ mol、収率 13.40%) を白色固体として得た。LC MS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₂H₁₆N₄O: 232; found 233; RT=1.506 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.47 - 1.67 (m, 1 H)

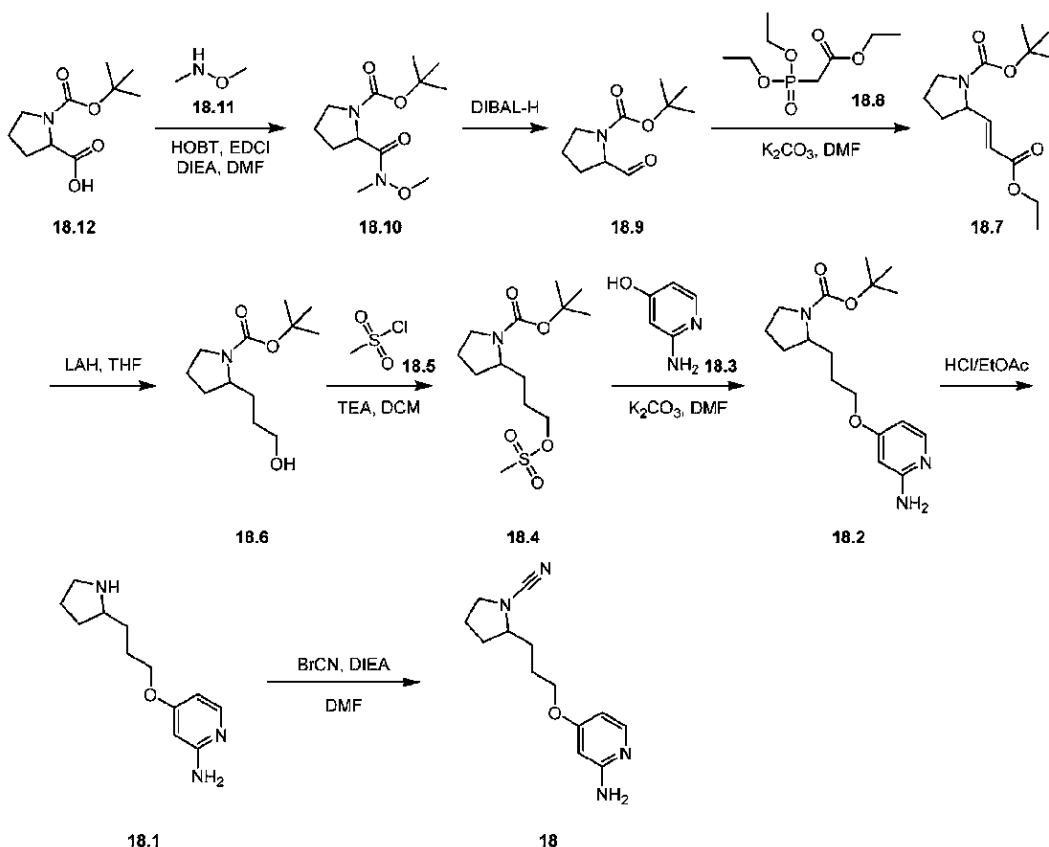
1.86 - 1.90 (m, 2 H) 2.11 - 2.13 (m, 1 H) 2.35 - 2.46 (m, 1 H) 3.10 - 3.12 (m, 1 H) 3.40 - 3.61 (m, 3 H) 3.97 - 4.01 (m, 2 H) 4.40 (s, 2 H) 5.95 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 6.23 (dd, J=6.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=5.6 Hz, 1 H)。

実施例 18。2 - (3 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) プロピル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (18) の調製

【0271】

化合物 18.12 (20 g、92.92 mmol、1 当量)、EDCI (17.81 g、92.92 mmol、1 当量) および HOBt (12.55 g、92.92 mmol、1 当量) の DMF (200 mL) 中の混合物に、DIEA (48 g、92.92 mmol、1 当量) および化合物 18.11 (9.06 g、92.92 mmol、1 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 2 時間撹拌した。その水相を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) により精製した。化合物 18.10 (19.60 g、75.88 mmol、収率 81.66%) を黒褐色油状物として得た。

【化39】



【0272】

化合物 18.10 (10 g、38.71 mmol、1 当量) の THF (200 mL) 中の溶液に、DIBAL-H (6.01 g、42.58 mmol、1.10 当量) を -78 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を -78 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を 0 まで冷却した後に、この反応混合物を、100 mL の H₂O の添加、続いて 15 mL の 15% 水性 NaOH の添加によりクエンチした。室温で 10 分間撹拌した後に、その固体を濾過により除去した。その濾液を濃縮乾固させて、粗生成物を得た。化合物 18.9 (6.70 g、粗製) を無色油状物として得た。

【0273】

化合物 18.8 (4.69 g、20.91 mmol、4.15 mL、1 当量) および K₂

CO₃ (7.23 g、52.27 mmol、2.50 当量) の DMF (100 mL) 中の混合物に、化合物 18.9 (5 g、25.09 mmol、1.20 当量) を 20 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 50 で 15 時間撹拌した。その水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1) により精製した。化合物 18.7 (3.20 g、11.88 mmol、収率 56.82%) を無色油状物として得た。

【0274】

化合物 18.7 (2 g、7.43 mmol、1 当量) の THF (30 mL) 中の溶液に、LAH (1.41 g、37.15 mmol、5 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 15 分間撹拌した。この反応混合物を 0 まで冷却した後に、この反応混合物を、5 mL の H₂O の添加、続いて 2 mL の 15% 水性 NaOH の添加によりクエンチした。室温で 10 分間撹拌した後に、その固体を濾過により除去した。その濾液を濃縮乾固させて、粗生成物を得た。この残渣を prep-TLC (SiO₂、PE: 酢酸エチル = 2 : 1) により精製した。化合物 18.6 (1.08 g、4.71 mmol、収率 63.39%) を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₂H₂₃NO₃: 230; found 230; RT=0.741 min.

【0275】

化合物 18.6 (300 mg、1.31 mmol、1 当量) および TEA (198.84 mg、1.96 mmol、272.38 μL、1.50 当量) の DCM (10 mL) 中の混合物に、化合物 18.5 (180.07 mg、1.57 mmol、121.67 μL、1.20 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 15 分間撹拌した。その水相を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。化合物 18.4 (600 mg、粗製) を明黄色油状物として得た。

【0276】

化合物 18.4 (600 mg、1.95 mmol、1 当量) および化合物 18.3 (214.91 mg、1.95 mmol、1 当量) の DMF (5 mL) 中の混合物に、K₂CO₃ (539.51 mg、3.90 mmol、2 当量) を 15 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 65 で 15 時間撹拌した。その水相を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。化合物 18.2 (50 mg、155.56 μmol、収率 7.98%) を無色油状物として得た。

【0277】

化合物 18.2 (50 mg、155.56 μmol、1 当量) の HCl / EtOAc (4 M、10 mL、257.14 当量) 中の混合物、この混合物を 15 で 15 時間撹拌した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮した。化合物 18.1 (50 mg、粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₂H₁₉N₃O: 220; found 220; RT=0.114 min.

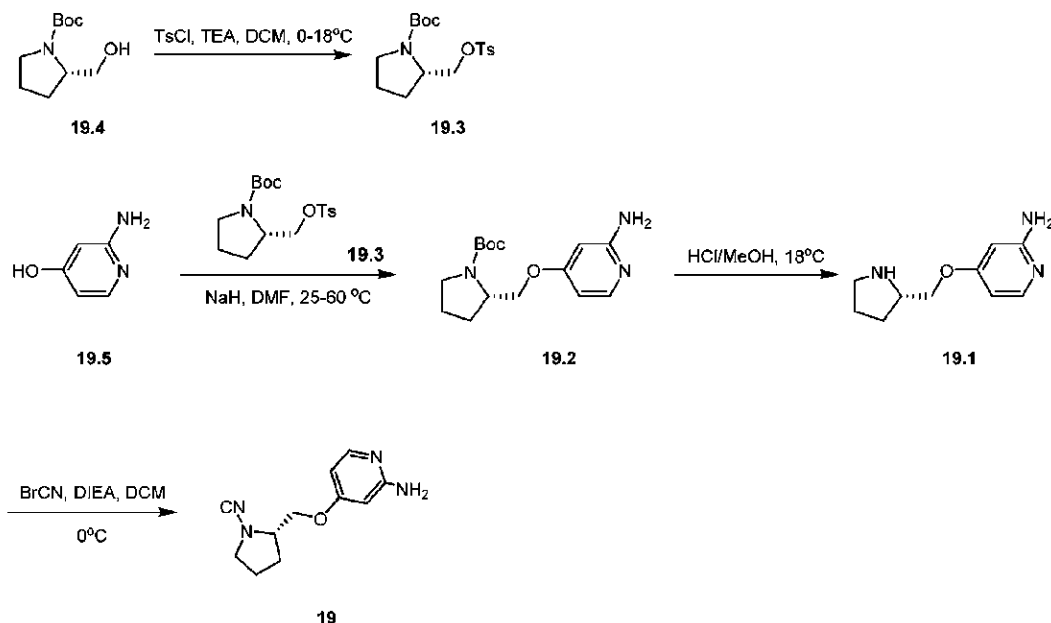
【0278】

化合物 18.1 (50 mg、225.94 μmol、1 当量) および DIEA (58.40 mg、451.88 μmol、78.92 μL、2 当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、臭化シアン (23.93 mg、225.94 μmol、16.62 μL、1 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 15 で 15 時間撹拌した。その水相を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この残渣を prep-HPLC (塩基性条件) により精製した。生成物 18 (1.20 mg、4.87 μmol、収率 2.16%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.35 - 1.75 (m, 5 H) 1.77 - 2.01 (m, 6 H) 2.02 - 2.21 (m, 2 H) 3.33 - 3.54 (m, 2 H) 3.62 (br d, J=6.15 Hz, 2 H) 3.88 - 4.10

(m, 2 H) 4.41 (br s, 2 H) 5.98 (s, 1 H) 6.14 - 6.37 (m, 1 H) 7.76 - 8.02 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₃H₁₈N₄O: 247; found 247; RT=1.044 min。

実施例 19。(S)-2-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボニトリル(19)の調製

【化 40】



【0279】

化合物 19.4 (1 g、4.97 mmol、1 当量) および 4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (1.14 g、5.96 mmol、1.20 当量) の DCM (15 mL) 中の混合物に、DMA P (97.12 mg、794.99 μmol、0.16 当量) および TEA (754.17 mg、7.45 mmol、1.03 mL、1.50 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。次いで、この混合物を 18 まで加熱し、そして 10 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O 20 mL で希釈し、そして EtOAc 45 mL (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 19.3 (1.70 g、粗製) を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₇H₂₅NSO₅: 355; found 300; RT=0.890 min。

【0280】

化合物 19.5 (579.28 mg、5.26 mmol、1.10 当量) の DMF (20 mL) 中の溶液に、NaH (172.18 mg、7.17 mmol、1.50 当量) を 25 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 25 で 30 分間撹拌し、次いで化合物 19.3 (1.70 g、4.78 mmol、1 当量) を添加した。この混合物を 60 まで加熱し、そして 9.5 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O 20 mL で希釈し、そして EtOAc 45 mL (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM:MeOH = 20:1) により精製して、化合物 19.2 (700 mg、2.39 mmol、収率 49.92%) を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₂₃N₃O₃: 293; found 294; RT=0.667 min。

【0281】

化合物 19.2 (700 mg、2.39 mmol、1 当量) を、HCl/MeOH (10 mL) の溶液に添加した。この混合物を 18 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を減

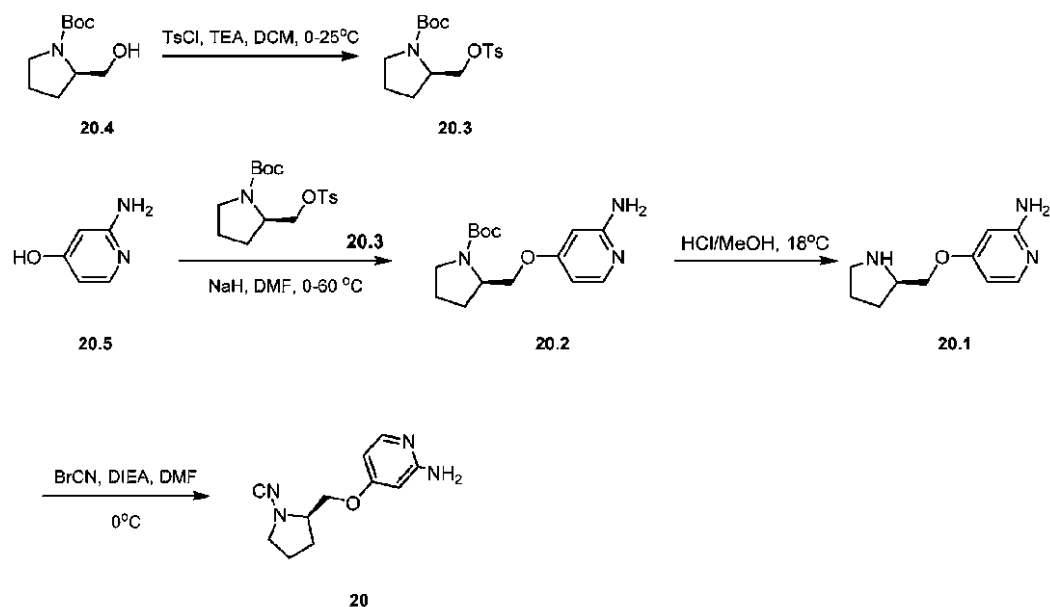
圧下で濃縮して、化合物 19.1 (550 mg、粗製) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.74 (dq, J=12.66, 8.20 Hz, 1 H) 1.83 - 2.05 (m, 2 H) 2.06 - 2.18 (m, 1 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.67 (br s, 1 H) 3.87 - 3.99 (m, 1 H) 4.40 (d, J=5.90 Hz, 2 H) 6.43 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.54 (dd, J=7.28, 2.51 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 8.04 (br s, 2 H)。

【0282】

化合物 19.1 (200 mg、1.03 mmol、1 当量) および DIEA (532.47 mg、4.12 mmol、719.55 μL、4 当量) の DCM (3 mL) 中の混合物に、臭化シアン (109.10 mg、1.03 mmol、75.76 μL、1 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 30 分間撹拌した。この反応混合物を H₂O 3 mL で希釈し、そして DCM 9 mL (3 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 4 mL (4 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製して、生成物 19 (30 mg、137.46 μmol、収率 13.35%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₄N₄O: 218; found 219; RT=1.953 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.72 (dq, J=12.27, 6.16 Hz, 1 H) 1.82 - 1.96 (m, 2 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 3.36 - 3.49 (m, 2 H) 3.89 - 4 (m, 2 H) 4 - 4.07 (m, 1 H) 5.81 (s, 2 H) 5.97 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 6.14 (dd, J=5.77, 2.26 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=5.77 Hz, 1 H)。

実施例 20。(R)-2-(((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボニトリル(20)の調製

【化 4 1】



【0283】

化合物 20.4 (1 g、4.97 mmol、1 当量) および 4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (1.14 g、5.96 mmol、1.20 当量) の DCM (15 mL) 中の混合物に、DMA P (97.12 mg、794.99 μmol、0.16 当量) および TEA (754.17 mg、7.45 mmol、1.03 mL、1.50 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。次いで、この混合物を 25 まで加熱し、そして 10 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O 20 mL で希釈し、そして EtOAc 15 mL (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 20.3 (1.90 g、

粗製)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.30 - 1.48 (m, 9 H) 1.71 - 2.02 (m, 4 H) 2.39 - 2.51 (m, 3 H) 3.21 - 3.42 (m, 2 H) 3.80 - 4.03 (m, 1 H) 4.09 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=4.77 Hz, 2 H) 7.78 (d, J=8.16 Hz, 2 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₇H₂₅NSO₅: 355; found 256,300; RT=1.119 min.

【0284】

化合物20.5 (647.43 mg、5.88 mmol、1.10 当量)のDMF (20 mL)中の溶液に、NaH (192.43 mg、8.02 mmol、1.50 当量)を0 でN₂下で少しずつ添加した。この混合物を0 で30分間攪拌し、次いで化合物20.3 (1.90 g、5.35 mmol、1 当量)を添加した。この混合物を60 まで加熱し、そして9.5時間攪拌した。この反応混合物をH₂O 20 mLで希釈し、そしてEtOAc 15 mL (15 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン20 mL (20 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、この残渣をカラム (SiO₂、DCM/MeOH = 10 : 1)により精製して、化合物20.2 (900 mg、3.07 mmol、収率57.34%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 1.95 - 2.08 (m, 3 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.90 - 4.02 (m, 1 H) 4.04 - 4.20 (m, 2 H) 6.12 (d, J=15.94 Hz, 1 H) 6.26 (dd, J=6.09, 2.32 Hz, 1 H) 7.64 - 7.76 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₂₃N₃O₃: 293; found 294; RT=0.671 min.

【0285】

化合物20.2 (900 mg、3.07 mmol、1 当量)を、HCl/MeOH (10 mL)の溶液に添加した。この混合物を18 で15時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物20.1 (900 mg、粗製)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.84 - 1.96 (m, 1 H) 1.98 - 2.20 (m, 2 H) 2.21 - 2.35 (m, 1 H) 3.27 (dt, J=3.20, 1.71 Hz, 1 H) 3.33 - 3.41 (m, 2 H) 4.28 - 4.41 (m, 1 H) 4.49 (dd, J=11.03, 3.53 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 6.58 (dd, J=7.28, 2.43 Hz, 1 H) 7.70 - 7.82 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₀H₁₅N₃O: 193; found 194; RT=0.086 min.

【0286】

化合物20.1 (200 mg、1.03 mmol、1 当量)およびDIEA (532.47 mg、4.12 mmol、719.55 μL、4 当量)のDCM (3 mL)中の混合物に、臭化シアン (109.10 mg、1.03 mmol、75.76 μL、1 当量)を0 でN₂下で一度に添加した。この混合物を0 で30分間攪拌した。この反応混合物をH₂O 3 mLで希釈し、そしてDCM 3 mL (3 mL × 3)抽出した。合わせた有機層をブライン4 mL (4 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をprep-HPLC (中性条件)により精製して、生成物20 (100 mg、458.19 μmol、収率44.48%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.71 (dq, J=12.23, 6.17 Hz, 1 H) 1.79 - 1.96 (m, 2 H) 1.97 - 2.11 (m, 1 H) 3.35 - 3.49 (m, 2 H) 3.89 - 4 (m, 2 H) 4 - 4.08 (m, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 5.99 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 6.11 - 6.20 (m, 1 H) 7.74 (d, J=6.02 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₄N₄O: 218; found 219; RT=1.981 min.

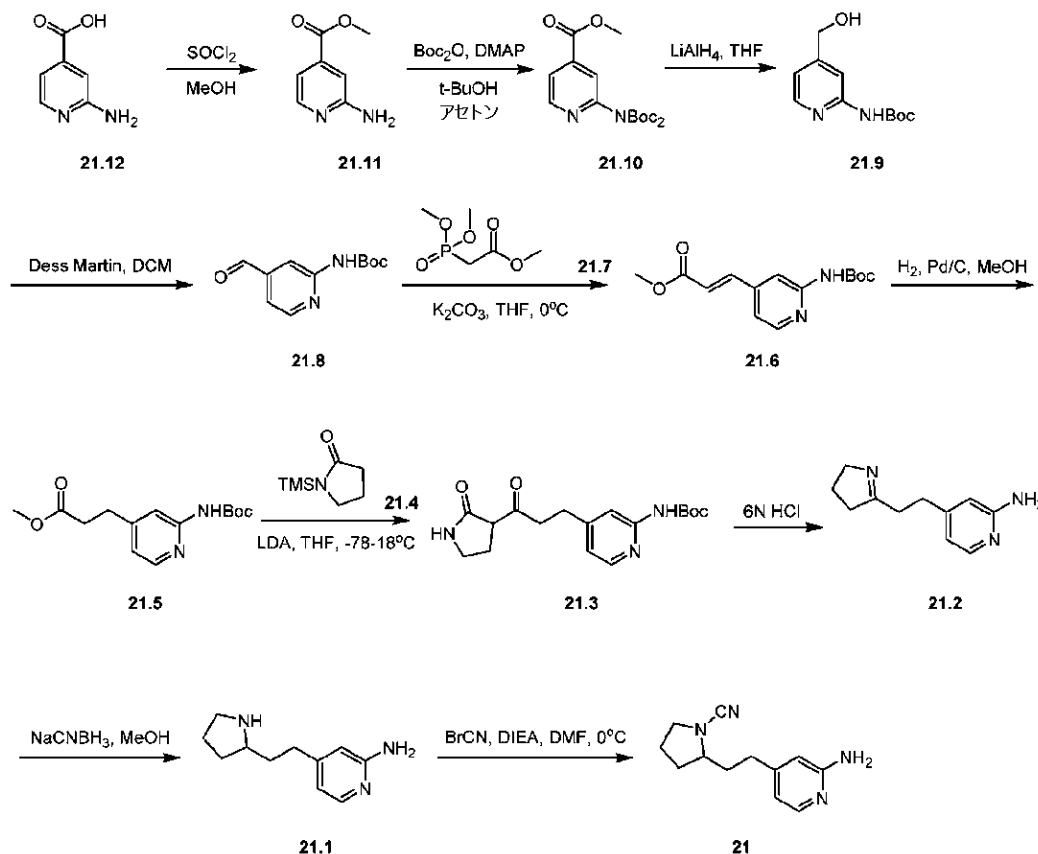
実施例21. 2 - (2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル)エチル)ピロリジン - 1 - カルボニトリル (21) の調製

【0287】

化合物21.12 (58 g、419.92 mmol、1 当量)のMeOH (600 mL)中の溶液に、SOCl₂ (99.92 g、839.84 mmol、60.93 mL、2 当

量)を0 でN₂下で滴下により添加した。この混合物を0 で30分間攪拌し、次いで18 まで加熱し、そして18 で14.5時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物21.11(65g、粗製)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₇H₁₈N₂O₂: 152; found 153; RT=0.100 min。

【化42】



10

20

【0288】

化合物21.11(65g、427.21mmol、1当量)およびDMAP(2.61g、21.36mmol、0.05当量)のt-BuOH(500mL)およびアセトン(150mL)中の混合物に、Boc₂O(279.72g、1.28mol、294.44mL、3当量)を18 でN₂下で滴下により添加した。この混合物を18 で15時間攪拌した。この溶液をペンタン(200mL)で希釈し、冷蔵庫内で3時間冷却し、そして濾過して、化合物21.10(110g、312.16mmol、収率73.07%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₇H₂₄N₂O₆: 352; found 353; RT=0.877 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.39 - 1.50 (m, 19 H) 3.97 (s, 3 H) 7.77 (dd, J=5.02, 1.38 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.62 (d, J=5.02 Hz, 1 H)。

30

40

【0289】

化合物21.10(60g、170.27mmol、1当量)のTHF(1L)中の溶液に、LiAlH₄(12.92g、340.54mmol、2当量)を0 でN₂下で少しずつ添加した。この混合物を0 で1時間攪拌し、次いで18 まで加熱し、そして18 で14時間攪拌した。この反応混合物を、8%のNaOH(15mL)の添加によりクエンチし、濾過し、次いでH₂O 1000mLで希釈し、そしてEtOAc 1500mL(500mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン1000mL(1000mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)により精製して、化合物21.9(15g、66.89mmol、収率39.2

50

8 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $C_{11}H_{16}N_2O_3$: 293; found 294; RT=0.313 min。

【0290】

化合物 21.9 (8 g、35.67 mmol、1 当量) の DCM (60 mL) 中の溶液に、Dess-Martin ペルヨージナン (18.16 g、42.81 mmol、1.3.25 mL、1.20 当量) を 18 で N_2 下で少しずつ添加した。この混合物を 18 で 2 時間攪拌した。この反応混合物を H_2O 60 mL で希釈し、そして DCM 150 mL (50 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 100 mL (100 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、化合物 21.8 (5.10 g、22.95 mmol、収率 64.33 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $C_{11}H_{14}N_2O_3$: 222; found 223; RT=0.313 min。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.59 (s, 9 H) 7.41 (dd, J=5.08, 1.32 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.52 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 8.83 (br s, 1 H)。

10

【0291】

化合物 21.8 (2.50 g、11.25 mmol、1 当量) および 2 - ジメトキシホスホリル酢酸メチル 21.7 (2.05 g、11.25 mmol、1.63 mL、1 当量) の THF (30 mL) 中の混合物に、 K_2CO_3 (3.11 g、22.50 mmol、2 当量) を 50 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 50 で 15 時間攪拌した。この反応混合物を H_2O 30 mL で希釈し、そして EtOAc 90 mL (30 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 50 mL (50 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、化合物 21.6 (2.40 g、8.62 mmol、収率 76.62 %) を白色固体として得た。

20

【0292】

LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $C_{14}H_{18}N_2O_4$: 278; found 279; RT=0.739 min。

【0293】

化合物 21.6 (1.40 g、5.03 mmol、1 当量) の MeOH (100 mL) 中の溶液に、Pd - C (10 %、0.2 g) を N_2 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H_2 でパージすることを数回行った。この混合物を H_2 下 (50 psi) で 20 で 15 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 21.5 (1.30 g、4.64 mmol、収率 92.20 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $C_{14}H_{20}N_2O_4$: 280; found 281; RT=0.617 min。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.47 (s, 9 H) 2.59 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 2.78 - 2.98 (m, 2 H) 3.50 - 3.71 (m, 3 H) 6.66 - 6.82 (m, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 8.13 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H)。

30

40

【0294】

DIPA (505.95 mg、5 mmol、702.71 μ L、2 当量) の THF (10 mL) 中の溶液に、n - BuLi (2.5 M、1.50 mL、1.50 当量) を - 78 で N_2 下で滴下により添加した。次いで、この混合物に化合物 21.4 (589.84 mg、3.75 mmol、601.88 μ L、1.50 当量) を - 78 で一度に添加し、この混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、次いで化合物 21.5 (700 mg、2.50 mmol、1 当量) を - 78 で一度に添加し、この混合物を 18 まで加熱し、そして 14.5 時間攪拌した。この反応混合物を、 H_2O 10 mL の添加によりクエンチし、次いで EtOAc 5 mL で希釈し、そして EtOAc 15 mL (5 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 10 mL (10 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥

50

させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を *prep*-TLC (SiO₂、PE:EA = 2:1) により精製して、化合物 21.3 (180 mg、539.92 μmol、収率 21.60%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): *m/z*: [M + H] calcd for C₁₇H₂₃N₃O₄: 333; found 334; RT=0.597 min.

【0295】

化合物 21.3 (180 mg、539.92 μmol、1 当量) を 6 N の HCl (5 mL) と混合し、100 で 15 時間加熱した。この混合物を減圧で濃縮してシロップにし、次いで 10% の KOH (10 mL) で塩基性にし、得られた二相混合物を EtOAc 15 mL (5 mL × 3) で抽出し、そしてその抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮して、化合物 21.2 (90 mg、粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI): *m/z*: [M + H] calcd for C₁₆H₂₃N₃O₂: 189; found 190; RT=0.097 min.

10

【0296】

化合物 21.2 (90 mg、475.54 μmol、1 当量) および NaBH₃CN (44.82 mg、713.30 μmol、1.50 当量) の MeOH (1 mL) 中の混合物に、HCl / MeOH (500 μL) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 4 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、次いでこれを H₂O 2 mL で希釈し、そして EtOAc 6 mL (2 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 5 mL (5 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 21.1 (90 mg、470.54 μmol、収率 98.95%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): *m/z*: [M + H] calcd for C₁₁H₁₇N₃: 191; found 192; RT=0.095 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.27 - 1.39 (m, 2 H) 1.64 - 1.85 (m, 4 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.43 - 2.59 (m, 2 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 2.93 - 3.04 (m, 2 H) 5.86 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 6.46 (dd, J=5.29, 1.32 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=5.07 Hz, 1 H)。

20

【0297】

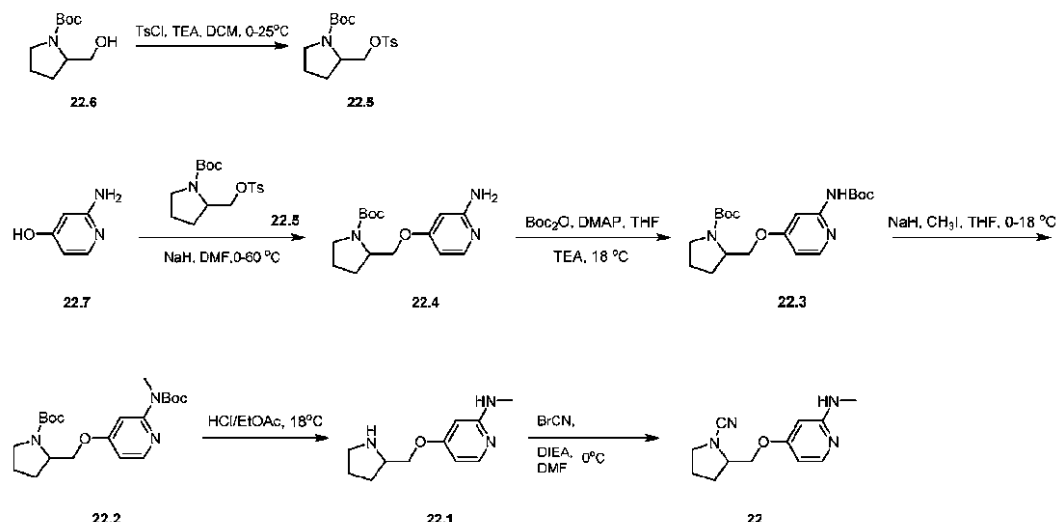
化合物 21.1 (40 mg、209.13 μmol、1 当量) および DIEA (108.11 mg、836.51 μmol、146.10 μL、4 当量) の DMF (1 mL) 中の混合物に、臭化シアン (22.15 mg、209.13 μmol、15.38 μL、1 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 30 分間撹拌した。その残渣を *prep*-HPLC (中性条件) により精製して、生成物 21 (5 mg、23.12 μmol、収率 11.05%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): *m/z*: [M + H] calcd for C₁₂H₁₆N₄: 216; found 217; RT=2.153 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.48 - 1.60 (m, 1 H) 1.60 - 1.70 (m, 1 H) 1.76 - 1.93 (m, 3 H) 1.94 - 2.04 (m, 1 H) 2.42 - 2.47 (m, 2 H) 3.35 - 3.44 (m, 2 H) 3.48 - 3.57 (m, 1 H) 5.77 (s, 2 H) 6.28 (s, 1 H) 6.33 - 6.40 (m, 1 H) 7.78 (d, J=5.15 Hz, 1 H)。

30

実施例 22. 2 - ((2 - (メチルアミノ)ピリジン - 4 - イル)オキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボニトリル (22) の調製

40

【化 4 3】



10

【 0 2 9 8】

化合物 22.6 (4.50 g、22.36 mmol、1 当量) および 4-メチルベンゼン
スルホニルクロリド (5.12 g、26.83 mmol、1.20 当量) の DCM (15
mL) 中の混合物に、DMAP (437.06 mg、3.58 mmol、0.16 当量)
および TEA (3.39 g、33.54 mmol、4.65 mL、1.50 当量) を 0
で N_2 下で一度に添加した。次いで、この混合物を 25 まで加熱し、そして 10 時間攪
拌した。この反応混合物を H_2O 20 mL で希釈し、そして EtOAc 15 mL (15
mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL \times 1) で洗浄し、
 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 22.5 (8 g、粗
製) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.2
0 - 1.52 (m, 9 H) 1.81 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 2 H) 2.39 - 2.54
(m, 3 H) 3.17 - 3.44 (m, 2 H) 3.80 - 4.04 (m, 1 H) 4.10 (d, $J=6.02$
Hz, 1 H) 7.30 - 7.42 (m, 2 H) 7.67 - 7.86 (m, 2 H)。

20

【 0 2 9 9】

化合物 22.7 (2.73 g、24.76 mmol、1.10 当量) の DMF (20 mL)
中の溶液に、NaH (810.24 mg、33.76 mmol、1.50 当量) を 0
で N_2 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで化合物 22.
5 (8 g、22.51 mmol、1 当量) を添加した。この混合物を 60 まで加熱し、
そして 9.5 時間攪拌した。この反応混合物を H_2O 20 mL で希釈し、そして EA 1
5 mL (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL \times 1
) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。
その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM: MeOH = 20:1) により
精製して、化合物 22.4 (4 g、13.64 mmol、収率 60.57%) を黄色油状
物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.40 - 1.57 (m,
9 H) 1.78 - 2.05 (m, 4 H) 3.37 (d, $J=19.07$ Hz, 2 H) 3.66 - 4 (m,
1 H) 4.12 (dd, $J=14.05$, 7.03 Hz, 2 H) 4.38 (br. s., 2 H) 5.89 - 6.1
5 (m, 1 H) 6.28 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H)。LCMS (ESI):
m/z: [M + H] calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: 293; found 294; RT=0.681 min。

30

40

【 0 3 0 0】

化合物 22.4 (800 mg、2.73 mmol、1 当量) および TEA (828.75
mg、8.19 mmol、1.14 mL、3 当量) の THF (10 mL) 中の混合物に、
 Boc_2O (714.99 mg、3.28 mmol、752.62 μL 、1.20 当量)
を 18 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 10 時間攪拌した。この反応
混合物を H_2O 10 mL で希釈し、そして EtOAc 10 mL (10 mL \times 3) で抽出

50

した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を prep-TLC (SiO₂、DCM:MeOH = 10:1) により精製して、化合物 22.3 (400 mg、1.02 mmol、収率 37.24%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.47 (s, 9 H) 1.53 (s, 9 H) 1.86 (br. s., 1 H) 2 (br. s., 3 H) 3.21 - 3.55 (m, 2 H) 3.83 - 4.05 (m, 1 H) 4.13 (q, J=7.03 Hz, 4 H) 6.55 (br. s., 1 H) 7.52 (br. s., 1 H) 7.72 - 7.92 (m, 1 H) 8.05 (d, J=6.02 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₀H₃₁N₃O₅: 393; found 394; RT=0.764 min.

【0301】

化合物 22.3 (210 mg、533.70 μmol、1 当量) の THF (5 mL) 中の溶液に、NaH (21.35 mg、533.70 μmol、純度 60%、1 当量) を 0 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いでこの混合物に、CH₃I (75.75 mg、533.70 μmol、33.22 μL、1 当量) を 0 で滴下により添加し、この混合物を 18 まで加熱し、そして 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O 2 mL で希釈し、そして EtOAc 2 mL (2 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 5 mL (5 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を prep-TLC (SiO₂、DCM:MeOH = 10:1) により精製して、化合物 22.2 (160 mg、392.64 μmol、収率 73.57%) を無色油状物として得、ET 6889-326 と ET 6889-329 とを合わせて、化合物 10 (210 mg) を得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₁H₃₃N₃O₅: 407; found 408; RT=0.777, 0.813 min.

【0302】

化合物 22.2 (210 mg、515.34 μmol、1 当量) を、HCl/EtOAc (5 mL) の溶液に添加した。この混合物を 18 で 15 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 22.1 (200 mg、粗製) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₇N₃O: 207; found 208; RT=0.093, 0.191 min.

【0303】

化合物 22.1 (100 mg、356.90 μmol、1 当量、2 HCl) および DIEA (184.50 mg、1.43 mmol、249.32 μL、4 当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、臭化シアン (30.24 mg、285.52 μmol、21 μL、0.80 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 30 分間攪拌した。この反応混合物を H₂O 3 mL で希釈し、そして DCM 3 mL (3 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 4 mL (4 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製して、生成物 22 (5 mg、21.53 μmol、収率 6.03%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.85 - 2.07 (m, 3 H) 2.08 - 2.20 (m, 1 H) 2.90 (d, J=5.27 Hz, 3 H) 3.40 - 3.51 (m, 1 H) 3.51 - 3.60 (m, 1 H) 3.93 - 4.02 (m, 1 H) 4.02 - 4.09 (m, 2 H) 5.78 - 5.93 (m, 1 H) 6.20 (dd, J=5.84, 2.07 Hz, 1 H) 7.87 - 8 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₂H₁₆N₄O: 232; found 233; RT=0.976 min.

実施例 23. 2 - ((2 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 4 - イル)オキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボニトリル (23) の調製

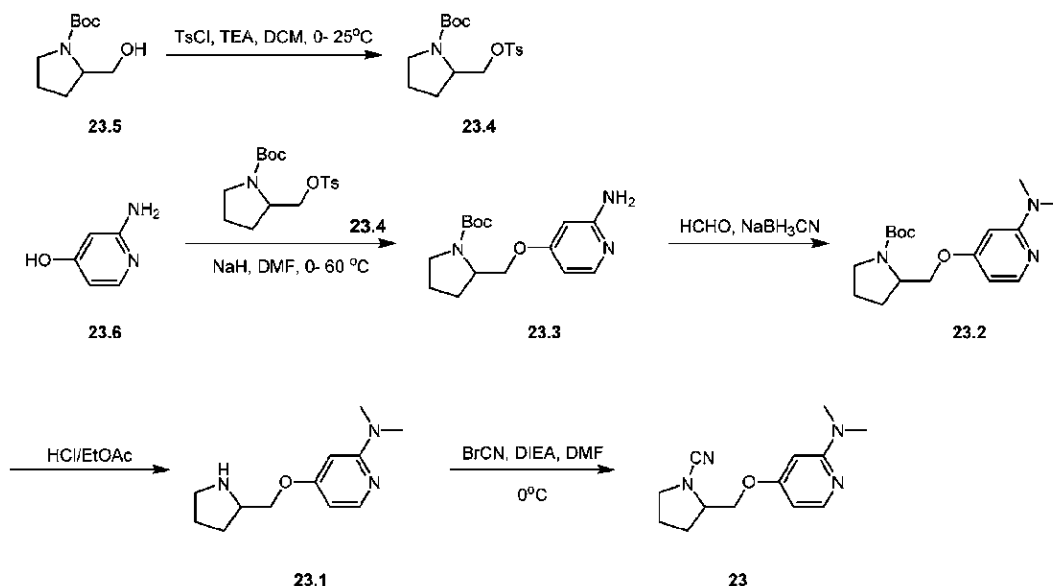
10

20

30

40

【化 4 4】



10

【0304】

化合物 23.5 (4.50 g、22.36 mmol、1 当量) および 4-メチルベンゼン
スルホニルクロリド (5.12 g、26.83 mmol、1.20 当量) の DCM (15
mL) 中の混合物に、DMA P (437.06 mg、3.58 mmol、0.16 当量)
および TEA (3.39 g、33.54 mmol、4.65 mL、1.50 当量) を 0
で N₂ 下で一度に添加した。次いで、この混合物を 25 まで加熱し、そして 10 時間攪
拌した。この反応混合物を H₂O 20 mL で希釈し、そして EtOAc 45 mL (15
mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL × 1) で洗浄し、
Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 23.4 (8 g、粗
製) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.2
0 - 1.52 (m, 9 H) 1.81 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 2 H) 2.39 - 2.54
(m, 3 H) 3.17 - 3.44 (m, 2 H) 3.80 - 4.04 (m, 1 H) 4.10 (d, J=6.02
Hz, 1 H) 7.30 - 7.42 (m, 2 H) 7.67 - 7.86 (m, 2 H)。

20

30

【0305】

化合物 23.4 (2.73 g、24.76 mmol、1.10 当量) の DMF (20 mL)
中の溶液に、NaH (810.24 mg、33.76 mmol、1.50 当量) を 0
で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで化合物 23.
6 (8 g、22.51 mmol、1 当量) を添加した。この混合物を 60 まで加熱し、
そして 9.5 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O 20 mL で希釈し、そして EtO
Ac 45 mL (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20
mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣
を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, DCM : MeOH = 20 : 1
) により精製して、化合物 23.3 (4 g、13.64 mmol、収率 60.57%) を
黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.40 -
1.57 (m, 9 H) 1.78 - 2.05 (m, 4 H) 3.37 (d, J=19.07 Hz, 2 H) 3.66
- 4 (m, 1 H) 4.12 (dd, J=14.05, 7.03 Hz, 2 H) 4.38 (br. s., 2 H) 5.
89 - 6.15 (m, 1 H) 6.28 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H)。LC
MS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₂₃N₃O₃: 293; found 294; RT=
0.681 min。

40

【0306】

化合物 23.3 (100 mg、340.88 μmol、1 当量) の H₂O (250 μL)
および アセトニトリル (1 mL) 中の溶液に、HCHO (327 mg、4.03 mmol

50

、300 μ L、純度37%、11.82当量)およびNaBH₃CN(64.26 mg、1.02 mmol、3当量)を0 でN₂下で一度に添加した。この混合物を0 で30分間攪拌し、次いでCH₃COOH(21 mg、349.71 μ mol、20 μ L、1.03当量)を0 で滴下により添加し、次いで18 まで加熱し、そして1.5時間攪拌した。この反応混合物を、H₂O 5 mLの添加によりクエンチし、次いでDCM 3 mLで希釈し、そしてDCM 3 mL(3 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン5 mL(5 mL \times 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をprep-TLC(SiO₂、DCM:MeOH=10:1)により精製して、化合物23.2(60 mg、186.68 μ mol、収率54.76%)を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₇H₂₇N₃O₃: 321; found 322; RT=0.712 min.

【0307】

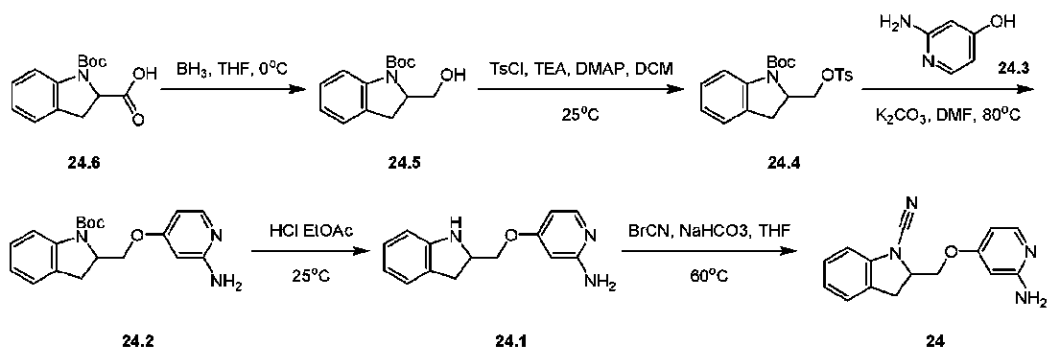
化合物23.2(60 mg、186.67 μ mol、1当量)を、HCl/EtOAc(3 mL)の溶液に添加した。この混合物を18 で1.5時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物23.1(60 mg、粗製)を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₂H₁₉N₃O: 221; found 222; RT=0.096 min.

【0308】

化合物23.1(60 mg、232.77 μ mol、1当量、HCl)およびDIEA(120.34 mg、931.08 μ mol、162.62 μ L、4当量)のDMF(2 mL)中の混合物に、臭化シアン(24.65 mg、232.77 μ mol、17.12 μ L、1当量)を0 でN₂下で一度に添加した。この混合物を0 で30分間攪拌した。その残渣をprep-HPLC(中性条件)により精製して、生成物23(10 mg、40.60 μ mol、収率17.44%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₃H₁₈N₄O: 246; found 247; RT=2.441 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.91 - 2.08 (m, 3 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 3.10 (s, 6 H) 3.45 - 3.52 (m, 1 H) 3.54 - 3.61 (m, 1 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 4.04 - 4.11 (m, 2 H) 5.99 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 6.19 (dd, J=5.77, 2.01 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=5.90 Hz, 1 H).

実施例24。2-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)メチル)インドリン-1-カルボニトリル(24)の調製

【化45】



【0309】

化合物24.6(950 mg、3.61 mmol、1当量)のTHF(15 mL)中の溶液に、BH₃-Me₂S(10 M、721.64 μ L、2当量)を0 で添加した。この混合物を25 で15時間攪拌した。この反応混合物を、H₂O 30 mLの添加により25 でクエンチし、そして酢酸エチル(15 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(5 mL \times 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物24.5(750 mg、3.01 mmol、収率83.34%)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd

for $C_{14}H_{19}NO_3$: 250; found 250; RT=0.800 min.

【0310】

化合物24.5 (750 mg、3.01 mmol、1当量)のDCM (20 mL)中の溶液に、TEA (1.52 g、15.04 mmol、2.09 mL、5当量)およびTosCl (1.72 g、9.03 mmol、3当量)およびDMAP (183.77 mg、1.50 mmol、0.50当量)を添加した。この混合物を25℃で15時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 50 mLの添加により25℃でクエンチし、そしてDCM (50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (15 mL × 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物24.4 (1.40 g、粗製)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for $C_{21}H_{25}NO_5S$: 404; found 404; RT=0.925 min.

10

【0311】

化合物24.4 (1.40 g、3.47 mmol、1当量)のDMF (30 mL)中の溶液に、K₂CO₃ (959.10 mg、6.94 mmol、2当量)および化合物24.3 (458.46 mg、4.16 mmol、1.20当量)を添加した。この混合物を80℃で15時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 50 mLの添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (15 mL × 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物24.2 (200 mg、585.82 μmol、収率16.88%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.59 (s, 9 H) 2.46 (s, 1 H) 3.01 - 3.13 (m, 1 H) 3.35 (dd, J=16.25, 9.72 Hz, 1 H) 3.90 (br s, 1 H) 4.22 (br s, 1 H) 4.38 - 4.61 (m, 2 H) 4.79 (br s, 1 H) 6 (br s, 1 H) 6.22 - 6.31 (m, 1 H) 6.93 - 7.03 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.87 (d, J=5.77 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for $C_{19}H_{23}N_3O_3$: 342; found 342; RT=0.759 min.

20

【0312】

化合物24.2 (50 mg、146.46 μmol、1当量)のHCl / EtOAc (5 mL)中の混合物を25℃で15時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物24.1 (45 mg、143.22 μmol、収率97.79%、2 HCl)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for $C_{14}H_{15}N_3O$: 242; found 242; RT=0.129 min.

30

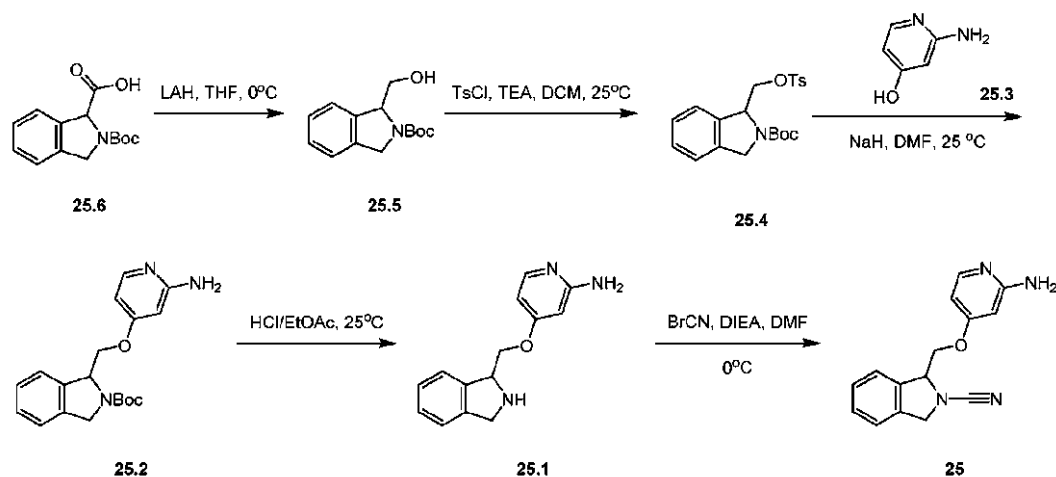
【0313】

化合物24.1 (40 mg、127.30 μmol、1当量、2 HCl)のDMSO (2 mL)中の溶液に、NaHCO₃ (53.47 mg、636.52 μmol、24.76 μL、5当量)およびBrCN (13.48 mg、127.30 μmol、9.36 μL、1当量)を添加した。この混合物を60℃で2時間撹拌した。その残渣をprep-HPLC (TFA条件)により精製した。生成物24 (1 mg、3.76 μmol、収率2.95%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 3.10 (dd, J=16.44, 5.90 Hz, 1 H) 3.51 (dd, J=16.44, 10.04 Hz, 1 H) 4.32 - 4.43 (m, 1 H) 4.45 - 4.54 (m, 1 H) 4.78 - 4.84 (m, 1 H) 6.39 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.53 (dd, J=7.28, 2.38 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.02 - 7.10 (m, 1 H) 7.26 (br d, J=7.15 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=7.28 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for $C_{15}H_{14}N_4O$: 267; found 267; RT=1.955 min.

40

実施例25。1 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル)オキシ)メチル)イソインドリン - 2 - カルボニトリル (25) の調製

【化 4 6】



【 0 3 1 4】

化合物 25.6 (800 mg、3.04 mmol、1 当量) の THF (8 mL) 中の溶液に、 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 M、608 μL 、2 当量) を 0 で添加した。この混合物を 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物 25.5 (600 mg、2.41 mmol、収率 79.17%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ called for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 250; found 250; $\text{RT}=0.752$ min.

【 0 3 1 5】

化合物 25.5 (100 mg、401.11 μmol 、1 当量) の DCM (2 mL) 中の溶液に、 TsCl (229.41 mg、1.20 mmol、3 当量) および TEA (202.94 mg、2.01 mmol、278 μL 、5 当量) および DMAP (14.70 mg、120.33 μmol 、0.30 当量) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 10 mL の添加により 25 でクエンチし、そして DCM (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (5 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物 25.4 (230 mg、粗製) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) ppm 1.07 - 1.21 (m, 1 H) 1.32 - 1.42 (m, 2 H) 1.32 - 1.42 (m, 1 H) 1.44 - 1.55 (m, 8 H) 2.26 - 2.50 (m, 5 H) 3.02 - 3.36 (m, 1 H) 3.02 - 3.36 (m, 5 H) 4.15 - 4.81 (m, 4 H) 6.64 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.41 (m, 8 H) 7.56 - 7.72 (m, 2 H) 7.83 (d, $J=8.16$ Hz, 1 H) 8.24 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ called for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$: 404; found 404; $\text{RT}=0.925$ min.

【 0 3 1 6】

化合物 25.4 (230 mg、570.03 μmol 、1 当量) の DMF (3 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (157.57 mg、1.14 mmol、2 当量) および化合物 25.3 (75.32 mg、684.04 μmol 、1.20 当量) を添加した。この混合物を 80 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 10 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (5 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM : $\text{MeOH} = 10 : 1$) により精製した。化合物 25.2 (50 mg、146.46 μmol 、収率 25.69%) を黒褐色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ called for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: 342; found 342; $\text{RT}=0.742$ min.

【 0 3 1 7 】

化合物 25.2 (50 mg、146.46 μmol 、1 当量) の HCl / EtOAc (5 mL) 中の混合物を 25 で 15 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 25.1 (30 mg、95.48 μmol 、収率 65.19%、2 HCl) を黒褐色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₄H₁₅N₃O: 242; found 242; RT=0.099 min.

【 0 3 1 8 】

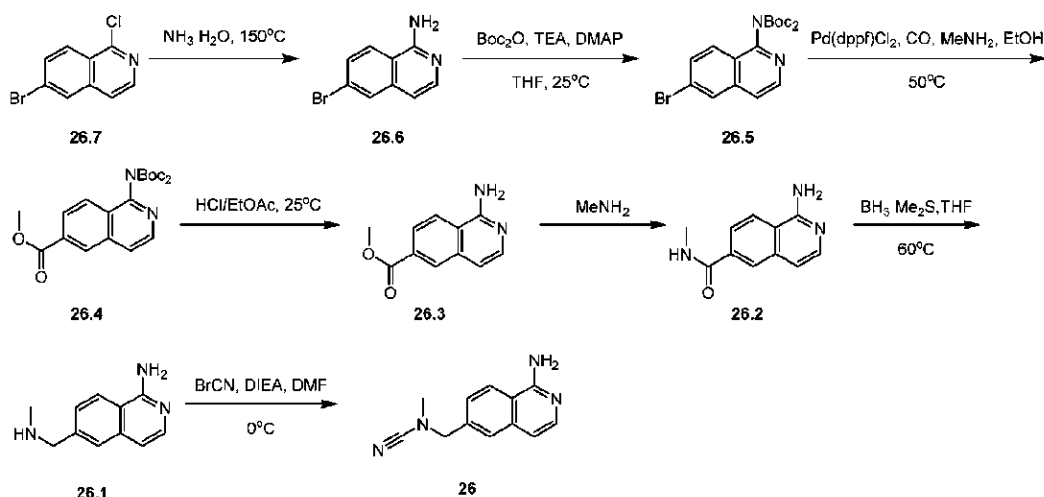
化合物 25.1 (30 mg、95.48 μmol 、1 当量、2 HCl) の DMF (1 mL) 中の溶液に、DIEA (49.36 mg、381.91 μmol 、66.70 μL 、4 当量) および BrCN (10.11 mg、95.48 μmol 、7.02 μL 、1 当量) を添加した。この混合物を 0 で 5 分間撹拌した。この残渣を prep-HPLC (塩基性条件) により精製した。生成物 25 (5 mg、18.78 μmol 、収率 19.66%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 4.25 (d, J=10.36, 5.95 Hz, 1 H) 4.47 (dd, J=10.36, 3.53 Hz, 1 H) 4.79 - 4.88 (m, 2 H) 5.29 - 5.41 (m, 1 H) 6.12 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=6.06, 2.32 Hz, 1 H) 7.30 - 7.49 (m, 4 H) 7.71 (d, J=6.17 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₅H₁₄N₄O: 267; found 267; RT=2.440 min.

実施例 26. N - ((1 - アミノイソキノリン - 6 - イル) メチル) - N - メチルシアナミド (26) の調製

【 0 3 1 9 】

化合物 26.7 (2 g、8.25 mmol、1 当量) の NMP (20 mL) 中の溶液に、NH₃ · H₂O (18.20 g、519.26 mmol、20 mL、62.94 当量) を添加した。この混合物を 150 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 50 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。

【 化 4 7 】



化合物 26.6 (5 g、粗製) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₉H₇N₂Br: 224; found 224; RT=0.589 min.

【 0 3 2 0 】

化合物 26.6 (2.50 g、11.21 mmol、1 当量) の THF (40 mL) 中の溶液に、TEA (4.54 g、44.83 mmol、6.21 mL、4 当量) および Boc₂O (6.11 g、28.02 mmol、6.44 mL、2.50 当量) および DMAP (410.76 mg、3.36 mmol、0.30 当量) を添加した。この混合物を 2

5 で15時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 50 mLの添加により25 でクエンチし、そして酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(20 mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣を、酢酸エチル(5 mL)からの再結晶により精製して、化合物26.5(3 g、7.09 mmol、収率63.22%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.19 - 1.45 (m, 19 H) 7.57 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J=8.97, 1.82 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.91 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=5.77 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₉H₂₃BrN₂O₄: 424; found 424; RT=0.896 min.

10

【0321】

化合物26.5(1.65 g、3.90 mmol、1当量)のトルエン(120 mL)およびMeOH(60 mL)中の溶液に、TEA(1.58 g、15.60 mmol、2.16 mL、4当量)およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(318.32 mg、390 μmol、0.10当量)をN₂下で添加した。この懸濁物を減圧下で脱気してCOでパージすることを数回行った。この混合物をCO下(50 psi)で50 で15時間撹拌した。この混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)により精製した。化合物26.4(1.20 g、2.98 mmol、収率76.46%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.07 - 1.58 (m, 20 H) 4.01 (s, 3 H) 7.99 - 8.04 (m, 1 H) 8.05 - 8.10 (m, 1 H) 8.29 (dd, J=8.82, 1.54 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=5.73 Hz, 1 H) 8.74 (d, J=1.32 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₂₁H₂₆N₂O₆: 403; found 403; RT=1.360 min.

20

【0322】

化合物26.4(100 mg、248.48 μmol、1当量)のHCl/EtOAc(20 mL)中の混合物を25 で15時間撹拌した。この混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物26.3(50 mg、209.49 μmol、収率84.31%、HCl)を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₁H₁₀N₂O₂: 203; found 203; RT=0.119 min。化合物26.3(50 mg、247.27 μmol、1当量)のMeNH₂(10 mL)中の混合物を80 で15時間撹拌した。この混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物26.2(65 mg、粗製)を褐色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₁H₁₁N₃O: 202; found 202; RT=1.093 min.

30

【0323】

化合物26.2(65 mg、323.01 μmol、1当量)のTHF(5 mL)中の溶液に、BH₃-Me₂S(10 M、323.01 μL、10当量)を0 で添加した。この混合物を70 で4時間撹拌した。この反応混合物を、MeOH 20 mLの添加により25 でクエンチし、次いで減圧下で濃縮して粗生成物を得、この粗生成物にHCl(15 mL)を添加し、この混合物を25 で2時間撹拌し、そしてDCM(25 mL×5)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(5 mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をprep-HPLC(中性条件)により精製した。化合物26.1(40 mg、213.63 μmol、収率66.14%)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₁H₁₃N₃: 188; found 188; RT=0.506 min.

40

【0324】

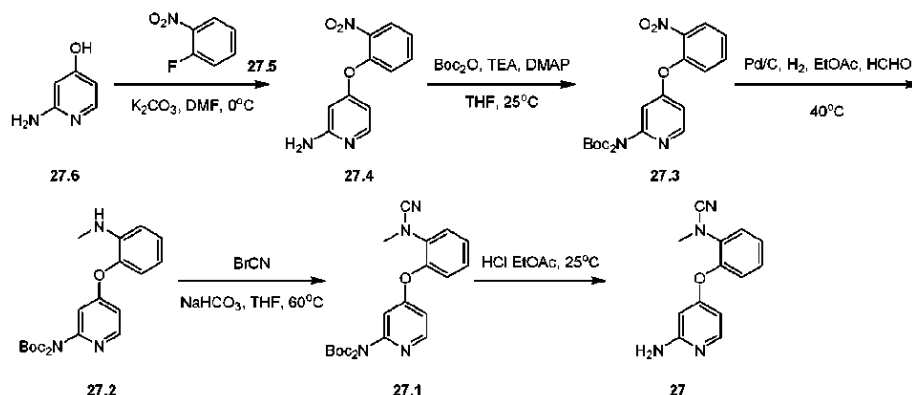
化合物26.1(10 mg、53.41 μmol、1当量)のDMF(1 mL)中の溶液に、DIEA(20.71 mg、160.23 μmol、27.98 μL、3当量)およびBrCN(5.66 mg、53.41 μmol、3.93 μL、1当量)を添加した。この混合物を0 で10分間撹拌した。その残渣をprep-HPLC(中性条件)によ

50

り精製した。生成物 26 (1 mg、4.71 μ mol、収率 8.82%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.85 (s, 3 H) 4.33 (s, 2 H) 7.06 (d, J=5.90 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.88 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=6.02 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₂H₁₂N₄: 213; found 213; RT=2.098 min.

実施例 27。N - (2 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - N - メチルシアナミド (27) の調製

【化 48】



【0325】

化合物 27.6 (3 g、27.25 mmol、1 当量) の DMF (100 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (7.53 g、54.50 mmol、2 当量) および化合物 27.5 (4.61 g、32.70 mmol、3.44 mL、1.20 当量) を添加した。この混合物を 50 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 100 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。化合物 27.4 (3.30 g、14.27 mmol、収率 52.38%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 6.06 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 6.32 (dd, J=5.84, 2.09 Hz, 1 H) 7.22 - 7.35 (m, 1 H) 7.42 (td, J=7.83, 1.10 Hz, 1 H) 7.69 (ddd, J=8.21, 7.44, 1.76 Hz, 1 H) 7.99 - 8.16 (m, 2 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₁H₉N₃O₃: 232; found 232; RT=0.522 min.

【0326】

化合物 27.4 (3.30 g、14.27 mmol、1 当量) の THF (50 mL) 中の溶液に、TEA (5.78 g、57.08 mmol、7.92 mL、4 当量) および Boc₂O (7.79 g、35.67 mmol、8.20 mL、2.50 当量) および DMAP (523.11 mg、4.28 mmol、0.30 当量) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 100 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製した。化合物 27.3 (3.20 g、7.42 mmol、収率 51.98%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₂₁H₂₅N₃O₇: 432; found 432; RT=0.904 min.

【0327】

化合物 27.3 (1.50 g、3.48 mmol、1 当量) の MeOH (150 mL) 中の溶液に、Pd - C (10%、150 mg) およびホルムアルデヒド (12 M、261 μ L、0.90 当量) を N₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H₂ でパージ

することを数回行った。この混合物を H_2 下(40 psi)で40 で3時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてそのフィルターを濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)により精製した。化合物27.2(900 mg、2.17 mmol、収率62.25%)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ called for $C_{22}H_{29}N_3O_5$: 416; found 416; $RT=0.926$ min。

【0328】

化合物27.2(100 mg、240.69 μ mol、1当量)のTHF(2 mL)中の溶液に、BrCN(43.34 mg、409.17 μ mol、30.10 μ L、1.70当量)および $NaHCO_3$ (60.66 mg、722.07 μ mol、28.08 μ L、3当量)を添加した。この混合物を60 で3時間撹拌した。この残渣をprep-TLC(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)により精製した。化合物27.1(35 mg、79.46 μ mol、収率33.01%)を黄色油状物として得た。これを第二のバッチと合わせると、合計55 mgになった。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)
ppm 1.46 (s, 18 H) 3.29 (s, 3 H) 6.75 (dd, $J=5.71$, 2.32 Hz, 1 H) 6.86 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 7.12 (dd, $J=7.59$, 1.95 Hz, 1 H) 7.30 (td, $J=5.21$, 2.51 Hz, 2 H) 7.37 - 7.41 (m, 1 H) 8.36 (d, $J=5.65$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ called for $C_{23}H_{28}N_4O_5$: 441; found 441; $RT=0.878$ min。

【0329】

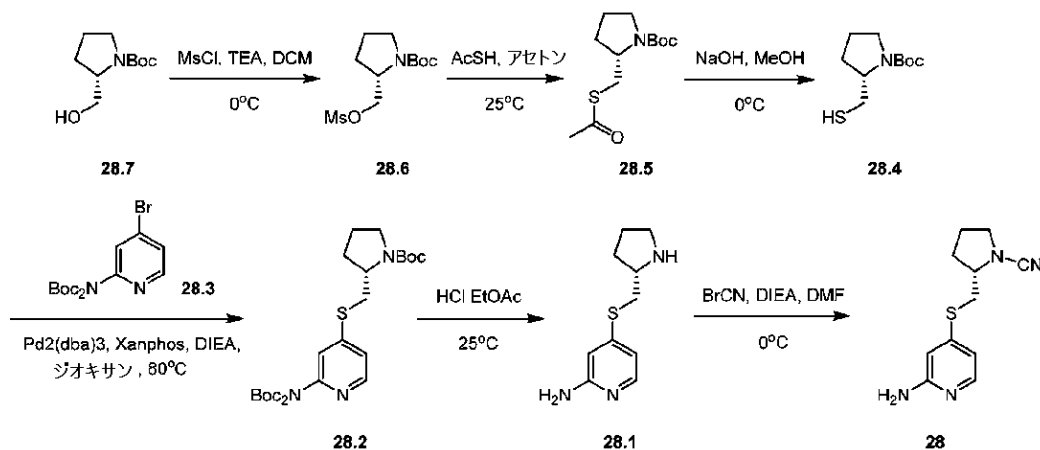
化合物27.1(55 mg、124.86 μ mol、1当量)のDCM(1 mL)およびTFA(200 μ L)中の混合物を25 で15時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をprep-HPLC(中性条件)により精製した。生成物27(2 mg、8.32 μ mol、収率6.67%)を白色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)
ppm 3.23 - 3.25 (m, 3 H) 5.82 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 5.97 (s, 2 H) 6.10 (dd, $J=5.73$, 2.43 Hz, 1 H) 7.17 - 7.23 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 2 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.80 (d, $J=5.73$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ called for $C_{13}H_{12}N_4O$: 241; found 241; $RT=2.348$ min。

実施例28。(S)-2-((2-アミノピリジン-4-イル)チオ)メチル)ピロリジン-1-カルボニトリル(28)の調製

【0330】

化合物28.7(1 g、4.97 mmol、1当量)およびTEA(1.51 g、14.91 mmol、2.07 mL、3当量)のDCM(20 mL)中の混合物に、メタンスルホニルクロリド(683.18 mg、5.96 mmol、461.61 μ L、1.20当量)を0 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を0 で0.5時間撹拌した。この反応をTLC(PE:EtOAc=2:1)により監視した。

【化49】



その水相をDCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物28.6 (1.80 g、粗製) を黒褐色油状物として得た。この粗製物を次の工程に直接使用した。しかし、これはうまくいかなかった。この粗製物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1) により精製して、純粋な化合物28.6 (1.67 g、収率59.87%) を得た。

【0331】

化合物28.6 (800 mg、2.86 mmol、1当量) のアセトン (20 mL) 中の混合物に、アセチルスルファニルカリウム (327.07 mg、2.86 mmol、1当量) を20 でN₂下で添加した。この混合物を50 で15時間撹拌した。濾過し、そして減圧中で濃縮した。その水相をEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1) により精製して、化合物28.5 (420 mg、1.62 mmol、収率56.62%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.49 (s, 9H), 1.76 - 2.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.96 - 3.42 (m, 4H), 3.88 - 3.94 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H - 56] calcd for C₁₂H₂₂NO₃S: 204; found 204; RT=0.859 min.

【0332】

化合物28.5 (200 mg、771.13 μmol、1当量) のMeOH (5 mL) 中の溶液に、NaOH (1M、925.36 μL、1.20当量) を20 でN₂下で一度に添加した。この混合物を20 で3時間撹拌した。その水相をEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物28.4 (100 mg、460.13 μmol、収率59.67%) を黒褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26 - 1.46 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.79 - 2 (m, 4H), 2.55 - 2.84 (m, 2H), 3.35 - 3.50 (m, 2 H) 3.82 - 3.88 (m, 1 H)。

【0333】

化合物28.4 (100 mg、460.13 μmol、1当量) および化合物28.3 (257.61 mg、690.20 μmol、1.50当量)、Xanphos (106.50 mg、184.05 μmol、0.40当量)、DIEA (237.87 mg、1.84 mmol、321.45 μL、4当量) の、1,4-ジオキサン (2 mL) 中の混合物に、Pd₂(dba)₃ (126.41 mg、138.04 μmol、0.30当量) を20 でN₂下で一度に添加した。この混合物を80 で15時間撹拌した。この反応をLCMSにより監視した。その水相をEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物28.2 (140 mg、粗製) を明黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 - 1.53 (m, 27H), 1.84 - 2.04 (m, 4H), 2.74 - 2.79 (m, 1H), 3.37 - 3.63 (m, 3H), 4.05 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 8.30 (m, 1H)。

【0334】

化合物28.2 (140 mg、粗製) のHCl / EtOAc (5 mL) 中の溶液をN₂下で20 で15時間撹拌した。この反応をTLC (SiO₂、PE : EtOAc = 1 : 1) により監視した。この反応が完了した後に、この溶液を減圧中で濃縮して、化合物28.1 (50 mg、156.89 μmol、収率79.96%、3 HCl) を明黄色固体として得た。

【0335】

化合物28.1 (50 mg、238.88 μmol、1当量) およびBrCN (25.30 mg、238.88 μmol、17.57 μL、1当量) のDMF (1 mL) 中の混合物に、DIEA (123.49 mg、955.52 μmol、166.88 μL、4当量

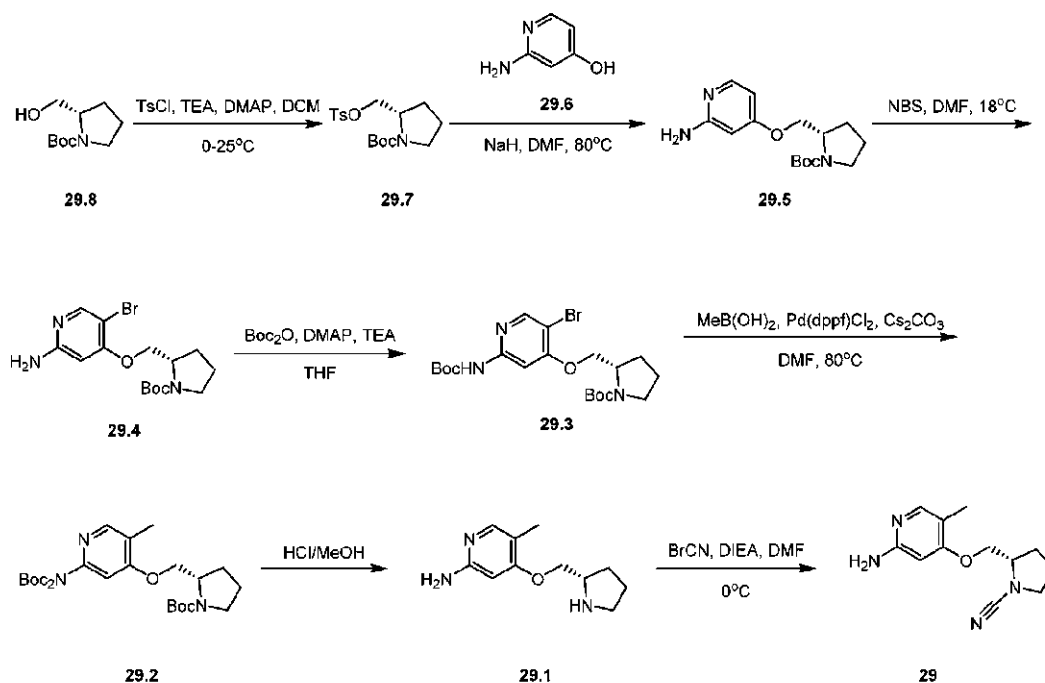
を0 でN₂下で一度に添加した。この混合物を0 で10分間撹拌した。この反応が完了するまで、この反応をLC-MSにより迅速に監視した。この粗製物をprep-HPLC(塩基性条件)により精製して、生成物28(10mg、42.68μmol、収率17.87%)を明黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.79 - 1.94 (m, 1 H), 1.94 - 1.98 (m, 2 H), 2.11 - 2.15 (m, 1 H), 2.88 - 2.94 (m, 1 H), 3.35 - 3.54 (m, 3 H), 3.84 - 3.85 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 6.54 (dd, J=1.6 Hz, J=5.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J= 5.6 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₄N₄S: 235; found 235; RT=2.209 min.

実施例29。(S)-2-((2-アミノ-5-メチルピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボニトリル(29)の調製

【0336】

化合物29.8(5g、24.84mmol、1当量)および4-メチルベンゼンスルホンクロリド(5.68g、29.81mmol、1.20当量)のDCM(50mL)中の混合物に、TEA(3.77g、37.26mmol、5.16mL、1.50当量)およびDMAP(485.62mg、3.97mmol、0.16当量)を0 でN₂下で一度に添加した。次いで、この混合物を25 まで加熱し、そして10時間撹拌した。この反応混合物をH₂O 50mLで希釈し、そしてDCM 30mL(30mL×3)で抽出した。

【化50】



合わせた有機層をブライン60mL(60mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物29.7(8.90g、粗製)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₇H₂₅NO₅S: 355; found 300,256; RT=0.890 min.

【0337】

化合物29.7(8.84g、24.87mmol、1当量)および化合物29.6(3.01g、27.36mmol、1.10当量)のDMF(100mL)中の混合物に、NaH(895.44mg、37.31mmol、1.50当量)を80 でN₂下で少しずつ添加した。この混合物を80 で10時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 100mLの添加によりクエンチし、次いでEtOAc 80mL(80mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン150mL(150mL×1)で洗浄し、Na₂SO

4で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物29.5(4.50g、15.34mmol、収率61.68%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.40 (s, 9 H) 1.71 - 1.95 (m, 4 H) 3.28 (br s, 2 H) 3.63 - 3.91 (m, 1 H) 3.97 - 4.15 (m, 1 H) 4.05 (br dd, J=14.18, 7.03 Hz, 1 H) 5.85 - 6.05 (m, 1 H) 6.22 (br d, J=4.39 Hz, 1 H) 7.81 (br d, J=5.14 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₂₃N₃O₂: 293; found 294; RT=0.692 min。

【0338】

化合物29.5(1g、3.41mmol、1当量)のDMF(15mL)中の混合物に、NBS(606.69mg、3.41mmol、1当量)を18でN₂下で一度に添加した。この混合物を18で3時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 15mLの添加によりクエンチし、そしてEtOAc 10mL(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン10mL(10mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物29.4(1g、2.69mmol、収率78.78%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.38 (br d, J=4.19 Hz, 9 H) 1.72 - 1.83 (m, 1 H) 1.93 (br s, 1 H) 1.98 - 2.17 (m, 2 H) 3.24 - 3.31 (m, 2 H) 3.94 - 4.10 (m, 4 H) 6.02 (s, 2 H) 6.10 (s, 1 H) 7.72 - 7.92 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₂₂N₃BrO₃: 372; found 372,374; RT=0.763 min。

【0339】

化合物29.4(800mg、2.15mmol、1当量)およびDMAP(42.01mg、344μmol、0.16当量)、TEA(869.84mg、8.60mmol、1.19mL、4当量)のTHF(15mL)中の混合物に、Boc₂O(1.17g、5.38mmol、1.23mL、2.50当量)を18でN₂下で一度に添加した。この混合物を18で10時間撹拌した。この反応混合物をH₂O 20mLで希釈し、そしてEtOAc 30mL(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン20mL(20mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)により精製して、化合物29.3(900mg、1.57mmol、収率73.02%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.40 (s, 27 H) 1.81 (br s, 1 H) 1.95 - 2.17 (m, 3 H) 3.28 - 3.48 (m, 2 H) 4.13 (br s, 3 H) 6.70 - 6.95 (m, 1 H) 8.33 (br s, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₅H₃₈N₃BrO₇: 572; found 574,572; RT=18 min。

【0340】

化合物29.3(750mg、1.59mmol、1当量)、Cs₂CO₃(2.07g、6.36mmol、4当量)およびメチルボロン酸(142.77mg、2.38mmol、1.50当量)のDMF(15mL)中の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(349.03mg、477μmol、0.30当量)を80でN₂下で一度に添加した。この混合物を80で10時間撹拌した。この反応混合物をH₂O 20mLで希釈し、そしてEA 30mL(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン30mL(30mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物29.2(800mg、粗製)を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₁H₃₃N₃O₅: 407; found 208; RT=0.150 min。

【0341】

化合物29.2(800mg、1.58mmol、1当量)を、HCl/MeOH(15mL)の溶液に添加した。この混合物を18で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をprep-HPLC(TFA条件)により精製して、化合物29.1(200mg、964.92μmol、収率61.07%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₇N₃O: 207; f

10

20

30

40

50

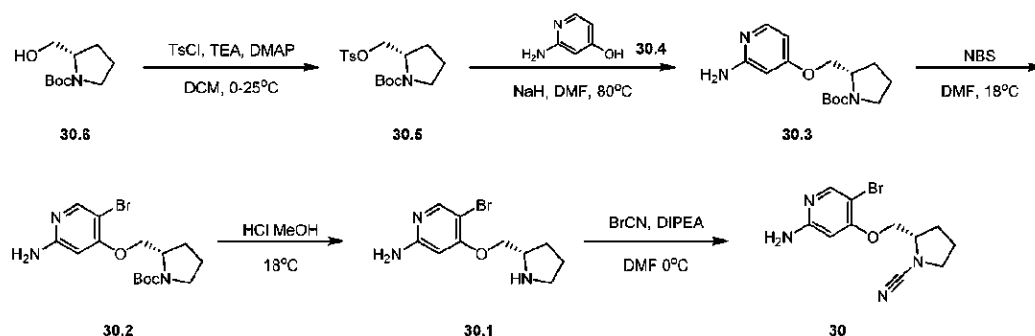
ound 208; RT=0.173 min.

【0342】

化合物29.1 (100 mg、482.46 μmol 、1当量)およびDIPEA (249.41 mg、1.93 mmol、337.05 μL 、4当量)のDMF (3 mL)中の混合物に、CNBr (56.21 mg、530.71 μmol 、39.04 μL 、1.10当量)を0 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を0 で10分間撹拌した。その残渣をprep-HPLC (中性条件)により精製して、生成物29 (10 mg、43.05 μmol 、収率8.92%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.87 - 2.04 (m, 4 H) 2.07 (s, 2 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 3.41 - 3.65 (m, 2 H) 3.91 - 4.12 (m, 2 H) 5.95 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: 232; found 233; RT=2.181 min.

実施例30。(S)-2-((2-アミノ-5-ブロモピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボニトリル(30)の調製

【化51】



【0343】

化合物30.6 (5 g、24.84 mmol、1当量)および4-メチルベンゼンスルホンクロリド (5.68 g、29.81 mmol、1.20当量)のDCM (50 mL)中の混合物に、TEA (3.77 g、37.26 mmol、5.16 mL、1.50当量)およびDMAP (485.62 mg、3.97 mmol、0.16当量)を0 で N_2 下で一度に添加した。次いで、この混合物を25 まで加熱し、そして10時間撹拌した。この反応混合物を H_2O 50 mLで希釈し、そしてDCM 90 mL (30 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン60 mL (60 mL \times 1)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物30.5 (8.90 g、粗製)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$: 356; found 300; RT=0.890 min.

【0344】

化合物30.5 (8.84 g、24.87 mmol、1当量)および化合物30.4 (3.01 g、27.36 mmol、1.10当量)のDMF (100 mL)中の混合物に、NaH (895.44 mg、37.31 mmol、1.50当量)を80 で N_2 下で少しずつ添加した。この混合物を80 で10時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 1000 mLの添加によりクエンチし、次いでEtOAc 240 mL (80 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン150 mL (150 mL \times 1)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM/MeOH = 10:1)により精製して、化合物30.3 (4.50 g、15.34 mmol、収率61.68%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: 294; found 294; RT=0.692 min.

【0345】

化合物30.3 (1 g、3.41 mmol、1当量)のDMF (15 mL)中の混合物に

、NBS (606.69 mg、3.41 mmol、1当量)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で3時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 15 mLの添加によりクエンチし、そしてEtOAc 30 mL (10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン10 mL (10 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル)により精製して、化合物30.2 (1 g、2.69 mmol、収率78.78%)を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₂₂BrN₃O₃: 372; found 372, 374; RT=0.763 min.

【0346】

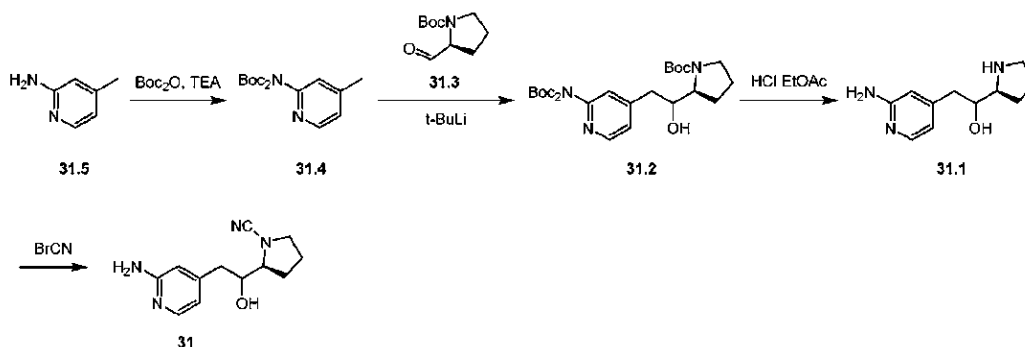
化合物30.2 (100 mg、268.63 μmol、1当量)を、HCl / MeOH (5 mL)の溶液に添加した。この混合物を18 で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物30.1 (120 mg、440.95 μmol、収率164.15%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₀H₁₄N₃OBr: 272; found 272, 274; RT=0.096 min.

【0347】

化合物30.1 (100 mg、367.46 μmol、1当量)およびDIPEA (189.96 mg、1.47 mmol、256.70 μL、4当量)のDMF (3 mL)中の混合物に、CNBr (42.81 mg、404.20 μmol、29.73 μL、1.10当量)を0 でN₂下で一度に添加した。この混合物を0 で10分間撹拌した。その残渣をprep-HPLC (TFA条件)により精製して、生成物30 (20 mg、67.31 μmol、収率18.32%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₃N₄O: 297; found 297, 299; RT=2.364 min.

実施例31。(2S)-2-(2-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボニトリル(31)の調製

【化52】



【0348】

化合物31.5 (1 g、9.25 mmol、1当量)のTHF (50 mL)中の溶液に、Boc₂O (6.06 g、27.75 mmol、6.38 mL、3当量)、TEA (3.74 g、37 mmol、5.13 mL、4当量)およびDMAP (339.02 mg、2.77 mmol、0.30当量)を25 でN₂下で添加した。得られた混合物を25 で16時間撹拌した。この反応混合物に水 (30 mL)を添加し、EtOAc (50 mL × 3)で抽出した。その有機相を分離し、飽和NaCl (20 mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~1:1)により精製した。化合物31.4 (1.50 g、4.86 mmol、収率52.59%)を黄色固体として得た。

【0349】

化合物31.4 (1.50 g、4.86 mmol、1当量)のTHF (20 mL)中の溶液に、t-BuLi (1.3 M、7.48 mL、2当量)を-78 でN₂下で滴下により添加した。この間、その温度を-78 未満に維持した。この反応混合物を-78 で

1時間撈拌した。次いで、化合物31.3 (969.21 mg、4.86 mmol、1当量)を上記混合物に添加した。得られた混合物を25℃で16時間撈拌した。この反応混合物に水(10 mL)を添加し、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。その有機相を分離し、飽和NaCl(10 mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~1:1)により精製した。化合物31.2(500 mg、984.99 μmol、収率20.27%)を黄色油状物として得た。

【0350】

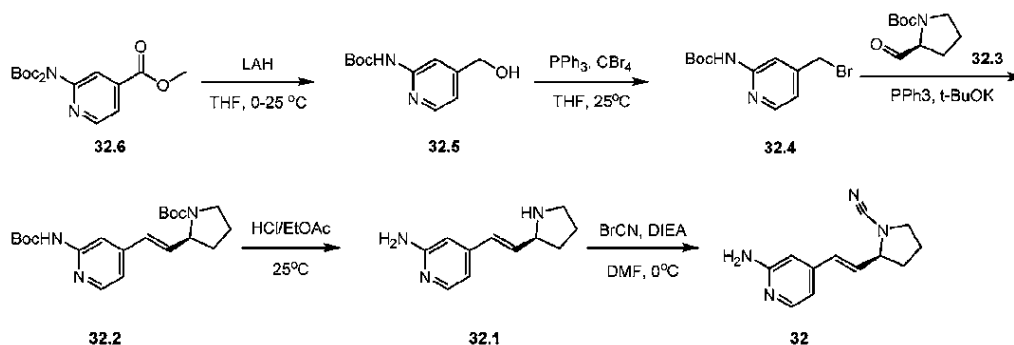
化合物31.2(500 mg、984.99 μmol、1当量)のHCl/EtOAc(10 mL)中の溶液を、25℃で16時間撈拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物31.1(400 mg、粗製)を黄色油状物として得た。

【0351】

化合物31.1(400 mg、1.43 mmol、1当量、2 HCl)のDMF(5 mL)中の溶液に、DIEA(553.51 mg、4.28 mmol、747.99 μL、3当量)およびBrCN(151.21 mg、1.43 mmol、105.01 μL、1当量)を25℃でN₂下で添加した。得られた混合物を25℃で2時間撈拌した。この反応混合物に水(10 mL)を添加し、EtOAc(10 mL×3)で抽出した。その有機相を分離し、飽和NaCl(10 mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をprep-HPLC(中性条件)により精製した。生成物30(15 mg、64.58 μmol、収率4.52%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₂H₁₆N₄O₂:232; found 233; RT=2.141, 2.394 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.70 - 2.12 (m, 4 H) 2.58 - 2.60 (m, 1 H) 2.91 - 2.98 (m, 1 H) 3.46 - 3.99 (m, 2 H) 4.13 - 4.16 (m, 1 H) 5.12 - 5.14 (m, 1 H) 6.48 - 6.58 (m, 2 H) 7.78 - 7.82 (m, 1 H)。

実施例32。(S,E)-2-(2-(2-アミノピリジン-4-イル)ビニル)ピロリジン-1-カルボニトリル(32)の調製

【化53】



【0352】

化合物32.6(5 g、14.19 mmol、1当量)のTHF(50 mL)中の溶液に、LAH(1.35 g、35.48 mmol、2.50当量)を0℃で添加し、そして1時間撈拌した。この混合物を次第に25℃まで温め、そして11時間撈拌した。この反応混合物を、8%のNaOH溶液2 mLの添加により25℃でクエンチし、次いでH₂O 20 mLで希釈し、そしてEtOAc 60 mL(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン20 mL(20 mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)により精製して、化合物32.5(1.50 g、6.69 mmol、収率47.14%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₆N₂O₃: 224; found 225; RT=0.404 min.

【0353】

化合物 32.5 (1.50 g、6.69 mmol、1 当量) の THF (15 mL) 中の溶液に、 CBr_4 (3.33 g、10.03 mmol、1.50 当量) および PPh_3 (2.63 g、10.03 mmol、1.50 当量) を添加した。この混合物を 25 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を H_2O 20 mL で希釈し、そして EtOAc 45 mL (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 20 mL (20 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 32.4 (1.10 g、3.83 mmol、収率 57.26%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) ppm 1.54 (s, 9 H) 4.36 (s, 2 H) 6.97 (dd, J =5.29, 1.54 Hz, 1 H) 7.94 - 8.08 (m, 1 H) 8.29 (d, J =5.29 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H)。

10

【0354】

化合物 32.4 (400 mg、1.39 mmol、1 当量) のトルエン (7 mL) 中の溶液に、 PPh_3 (401.04 mg、1.53 mmol、1.10 当量) を窒素下で添加し、そして 120 で 3 時間還流させた。25 まで冷却した後に、白色固体を濾別し、EtOAc で洗浄し、そして減圧下で乾燥させた。次いで、この混合物を THF (4 mL) 中で窒素下で撹拌し、そして $t\text{-BuOK}$ (171.57 mg、1.53 mmol、1.10 当量) を添加した。この混合物を 70 で 1 時間撹拌した。25 まで冷却した後に、THF (1 mL) 中の化合物 32.3 (415.44 mg、2.09 mmol、1.50 当量) をこの反応フラスコに添加し、そして 30 分間還流させた。この反応混合物を H_2O 15 mL で希釈し、そして EtOAc 45 mL (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 15 mL (15 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を prep-TLC (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 32.2 (200 mg、513.49 μmol 、収率 36.94%) を褐色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$: 389; found 390; RT=1.508 min。

20

【0355】

化合物 32.2 (180 mg、462.14 μmol 、1 当量) の HCl / EtOAc (5 mL) 中の溶液を、25 で 12 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去して、化合物 32.1 (150 mg、粗製) を褐色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$: 189; found 190; RT=0.382 min。

30

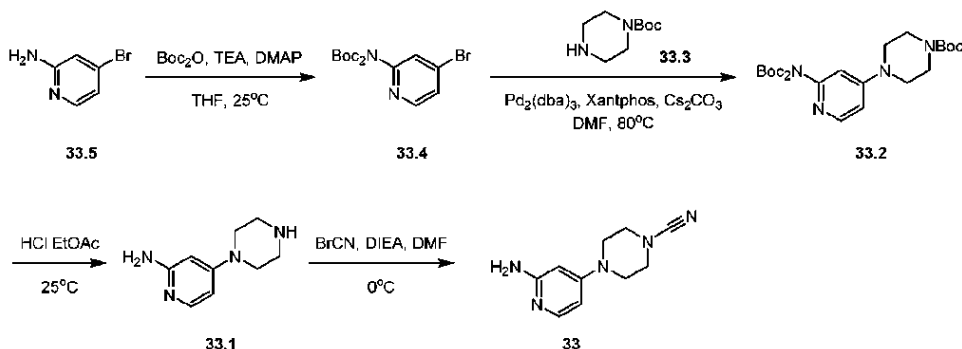
【0356】

化合物 32.1 (150 mg、792.56 μmol 、1 当量) の DMF (2 mL) 中の溶液に、DIEA (409.72 mg、3.17 mmol、553.68 μL 、4 当量) を 0 で添加した。その pH が 9 より高い場合、この混合物に BrCN (83.95 mg、792.56 μmol 、58.30 μL 、1 当量) を添加し、そして 0 で 10 分間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150 \times 30 5 μ ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B% : 10% ~ 30%、12 min) により精製して、生成物 32 (5 mg、23.34 μmol 、収率 2.94%) を褐色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : [M + H] calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4$: 214; found 215; RT=2.160 min。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 1.63 - 1.74 (m, 1 H) 1.78 - 2 (m, 3 H) 2.03 - 2.15 (m, 1 H) 3.33 - 3.54 (m, 2 H) 4.16 (q, J =7.01 Hz, 1 H) 6.22 - 6.30 (m, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 6.45 - 6.49 (m, 1 H) 6.62 (d, J =4.52 Hz, 1 H) 7.65 - 7.82 (m, 1 H)。

40

実施例 33。4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボニトリル (33) の調製

【化 5 4】



10

【 0 3 5 7】

化合物 33.5 (1 g、5.78 mmol、1 当量) の THF (20 mL) 中の溶液に、 Boc_2O (3.15 g、14.45 mmol、3.32 mL、2.50 当量)、TEA (2.34 g、23.12 mmol、3.21 mL、4 当量) および DMAP (211.84 mg、1.73 mmol、0.30 当量) を 25 で N_2 下で添加した。得られた混合物を 25 で 16 時間撹拌した。この反応混合物に水 (20 mL) を添加し、EtOAc (20 mL \times 3) で抽出した。その有機相を分離し、飽和 NaCl (10 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) により精製した。化合物 33.4 (1 g、2.68 mmol、収率 46.35%) を黄色固体として得た。

20

【 0 3 5 8】

化合物 33.4 (1 g、2.68 mmol、1 当量) の DMF (10 mL) 中の溶液に、化合物 33.3 (499.01 mg、2.68 mmol、1 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (245.34 mg、267.92 μmol 、0.10 当量) および Cs_2CO_3 (2.62 g、8.04 mmol、3 当量) を 25 で N_2 下で添加した。得られた混合物を 80 で 16 時間撹拌した。この反応混合物に水 (10 mL) を添加し、EtOAc (10 mL \times 3) で抽出した。その有機相を分離し、飽和 NaCl (10 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 33.2 (500 mg、1.04 mmol、収率 38.98%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ called for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$: 479; found 479; $\text{RT}=0.771$ min.

30

【 0 3 5 9】

化合物 33.2 (500 mg、1.04 mmol、1 当量) の HCl / EtOAc (5 mL) 中の溶液を、25 で 16 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 33.1 (100 mg、561.07 μmol 、収率 53.95%) を白色固体として得た。

【 0 3 6 0】

化合物 33.1 (100 mg、398.15 μmol 、1 当量、2 HCl) の DMF (3 mL) 中の溶液に、DIEA (205.83 mg、1.59 mmol、278.15 μL 、4 当量) および BrCN (42.17 mg、398.15 μmol 、29.28 μL 、1 当量) を添加した。この混合物を 0 で 10 分間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製した。生成物 33 (2 mg、9.84 μmol 、収率 2.47%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 3.33 - 3.38 (m, 4 H) 3.40 - 3.46 (m, 4 H) 6 (s, 1 H) 6.22 - 6.32 (m, 1 H) 7.62 (d, $J=6.39$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ called for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5$: 204; found 204; $\text{RT}=1.133$ min.

40

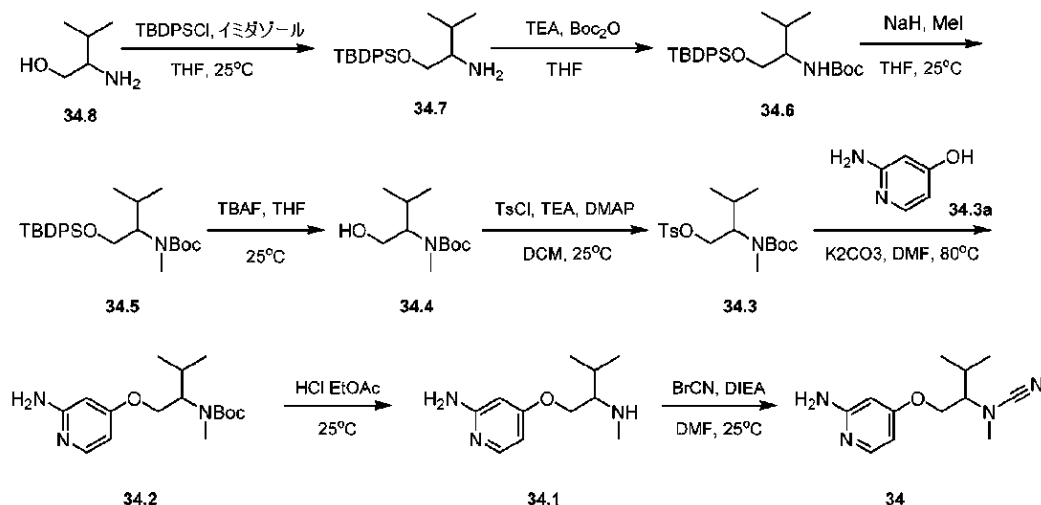
実施例 34。N - (1 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - N - メチルシアナミド (34) の調製

【 0 3 6 1】

50

化合物 34.8 (1 g、9.69 mmol、1.06 mL、1 当量) の THF (15 mL) 中の溶液に、イミダゾール (2.64 g、38.76 mmol、4 当量) および TBDPSCl (5.33 g、19.38 mmol、4.98 mL、2 当量) を添加した。この混合物を 25 で 14 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 50 mL の添加により 25 でクエンチし、そして EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。

【化 55】



合わせた有機層を飽和ブライン (25 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 34.7 (4 g、粗製) を黄色油状物として得、そしてこの粗生成物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0362】

化合物 34.7 (4 g、11.71 mmol、1 当量) の THF (30 mL) 中の溶液に、TEA (4.74 g、46.84 mmol、6.49 mL、4 当量) および Boc₂O (3.83 g、17.57 mmol、4.04 mL、1.50 当量) を添加した。この混合物を 25 で 14 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 50 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (25 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1) により精製した。化合物 34.6 (3 g、6.79 mmol、収率 93.69%) を無色油状物として得た。

【0363】

化合物 34.6 (1 g、2.26 mmol、1 当量) の THF (20 mL) 中の溶液に、NaH (108.48 mg、4.52 mmol、2 当量) を添加した。この混合物を 25 で 1 時間撹拌した。次いで、この混合物に、MeI (384.94 mg、2.71 mmol、168.83 μL、1.20 当量) を添加した。この混合物を 0 で 12 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製した。化合物 34.5 (600 mg、1.32 mmol、収率 58.41%) を黄色油状物として得た。

【0364】

化合物 34.5 (600 mg、1.32 mmol、1 当量) の THF (15 mL) 中の溶液に、TBAF (345.13 mg、1.32 mmol、1 当量) を添加した。この混合物を 25 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブ

ライン (20 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製した。化合物 34.4 (250 mg、1.15 mmol、収率 87.16%) を黄色油状物として得た。

【0365】

化合物 34.4 (250 mg、1.15 mmol、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TEA (349.11 mg、3.45 mmol、478.23 μL、3 当量) および DMA P (28.10 mg、230 μmol、0.20 当量) および TosCl (263.10 mg、1.38 mmol、1.20 当量) を添加した。この混合物を 25 °C で 2 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 20 mL の添加により 25 °C でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物 34.3 (500 mg、粗製) を黄色油状物として得た。

【0366】

化合物 34.3 (400 mg、1.08 mmol、1 当量) および化合物 34.3a (118.56 mg、1.08 mmol、1 当量) の DMF (10 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (595.27 mg、4.31 mmol、4 当量) を添加した。この混合物を 80 °C で 13 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 20 mL の添加により 25 °C でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM : MeOH = 10 : 1) により精製した。化合物 34.2 (200 mg、646.41 μmol、収率 60.03%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H]⁺ called for C₁₆H₂₇N₃O₃: 310; found 310; RT=0.591 min.

【0367】

化合物 34.2 (200 mg、646.41 μmol、1 当量) の HCl / EtOAc (15 mL) 中の混合物を 25 °C で 13 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 34.1 (170 mg、602.39 μmol、収率 93.19%、2 HCl) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H]⁺ called for C₁₁H₁₉N₃O: 210; found 210; RT=0.098 min.

【0368】

化合物 34.1 (170 mg、602.39 μmol、1 当量、2 HCl) の DMF (2 mL) 中の溶液に、DIEA (311.41 mg、2.41 mmol、420.83 μL、4 当量) および BrCN (63.80 mg、602.39 μmol、44.31 μL、1 当量) を添加した。この混合物を 0 °C で 10 分間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製した。生成物 34 (40 mg、170.72 μmol、収率 28.34%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 0.96 - 1.17 (m, 6 H) 1.87 - 2.19 (m, 1 H) 2.88 - 3.07 (m, 4 H) 4.02 - 4.35 (m, 2 H) 6.14 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.30 (dd, J=6.06, 1.87 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=5.95 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H]⁺ called for C₁₂H₁₈N₄O: 235; found 235; RT=2.295 min.

実施例 35。N - (1 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) ブタン - 2 - イル) - N - メチルシアナミド (35) の調製

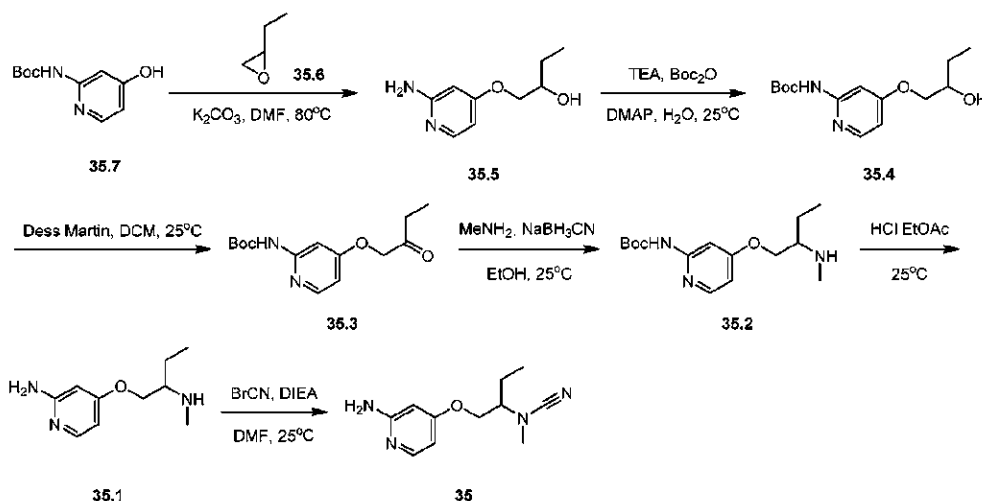
10

20

30

40

【化 5 6】



10

【 0 3 6 9】

化合物 35.7 (1 g、4.76 mmol、1 当量) および化合物 35.6 (342.9 mg、4.76 mmol、413.23 μ L、1 当量) の DMF (25 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (1.97 g、14.27 mmol、3 当量) を添加した。この混合物を 80 で 14 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物 35.5 (2.5 g、粗製) を黄色油状物として得た。これを、さらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【 0 3 7 0】

化合物 35.5 (2 g、3.29 mmol、1 当量) の THF (20 mL) および H_2O (30 mL) 中の溶液に、TEA (1.67 g、16.46 mmol、2.28 mL、5 当量) および Boc_2O (2.16 g、9.88 mmol、2.27 mL、3 当量) および DMAP (120.68 mg、987.82 μ mol、0.30 当量) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。化合物 35.4 (230 mg、814.65 μ mol、収率 24.74%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for $C_{14}H_{22}N_4O_2$: 283; found 283; RT=0.654 min.

30

【 0 3 7 1】

化合物 35.4 (230 mg、814.65 μ mol、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、Dess-Martin ペルヨージナン (691.05 mg、1.63 mmol、504.42 μ L、2 当量) を添加し、混合物を 25 で 14 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製した。化合物 35.3 (225 mg、802.65 μ mol、収率 98.53%) を黄色油状物として得た。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.13 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.48 - 1.59 (m, 1 H) 1.48 - 1.59 (m, 10 H) 2.63 (q, J=7.28 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 6.53 (dd, J=5.73, 2.43 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 8.07 - 8.22 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for $C_{14}H_{20}N_4O_2$: 281; found 281; RT=0.615 min.

40

50

【 0 3 7 2 】

化合物 35.3 (100 mg、356.74 μmol 、1 当量) の MeNH_2 (2 mL) 中の混合物を 0 で 1 時間撹拌した。この混合物に、 HOAc (32.13 mg、535.10 μmol 、30.60 μL 、1.50 当量) を添加して、この混合物を $\text{pH} = 4$ にし、次いで NaBH_3CN (89.67 mg、1.43 mmol、4 当量) を添加した。この混合物を 25 で 12 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和 NaHCO_3 20 mL の添加により 25 でクエンチし、 $\text{pH} > 7$ にし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{DCM}:\text{MeOH} = 10:1$) により精製した。化合物 35.2 (80 mg、270.84 μmol 、収率 75.92%) を黄色油状物として得た。これを第二のバッチと合わせると、合計 160 mg になった。LCMS (ESI): m/z : [M + H] called for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: 296; found 296; RT=0.520 min.

10

【 0 3 7 3 】

化合物 35.2 (160 mg、541.68 μmol 、1 当量) の HCl/EtOAc (5 mL) 中の混合物を 25 で 13 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 35.1 (140 mg、522.04 μmol 、収率 96.38%、2 HCl) を黄色油状物として得た。

【 0 3 7 4 】

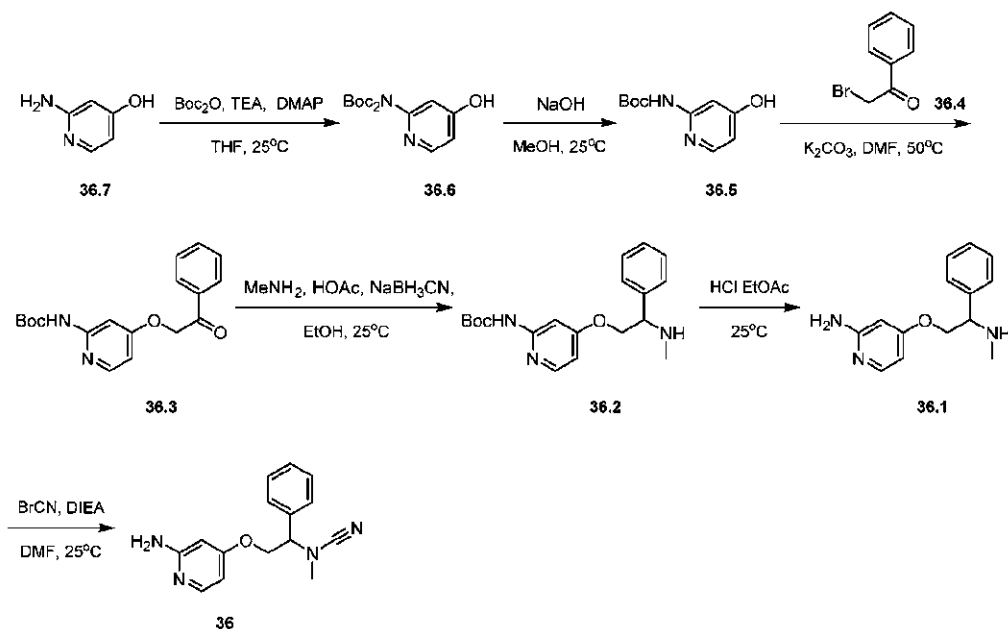
化合物 35.1 (140 mg、522.04 μmol 、1 当量、2 HCl) の DMF (2 mL) 中の溶液に、 DIEA (269.87 mg、2.09 mmol、364.69 μL 、4 当量) および BrCN (55.29 mg、522.04 μmol 、38.40 μL 、1 当量) を添加した。この混合物を 0 で 10 分間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製した。生成物 35 (40 mg、181.60 μmol 、収率 34.79%) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 1.07 (t, $J=7.39$ Hz, 3 H) 1.60 - 1.82 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.15 - 3.30 (m, 1 H) 3.97 - 4.19 (m, 2 H) 6.13 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 6.28 (dd, $J=6.17, 2.20$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=6.17$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : [M + H] called for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: 221; found 221; RT=2.115 min.

実施例 36。N - (2 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 - フェニルエチル) - N - メチルシアナミド (36) の調製

20

30

【 化 5 7 】



40

【 0 3 7 5 】

50

36.7 (5 g, 45.41 mmol, 1当量)のTHF (50 mL)中の溶液に、トリエチルアミン (18.38 g, 181.64 mmol, 25.18 mL, 4当量)およびBoc₂O (29.73 g, 136.23 mmol, 31.29 mL, 3当量)およびDMAc (1.66 g, 13.62 mmol, 0.30当量)を添加した。この混合物を25℃で16時間撹拌した。このレチルアセテートエクシオン (rethyl acetate) 混合物をH₂O 50 mLの添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (25 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この粗生成物である化合物36.6 (4 g, 9.75 mmol,)を、さらに精製せずに次の工程で使用した。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₀H₃₀N₂O₇: 311; found 411; RT= 0.941 min.

10

【0376】

化合物36.6 (3 g, 9.67 mmol, 1当量)のMeOH (40 mL)およびH₂O (4 mL)中の溶液に、NaOH (966.65 mg, 24.17 mmol, 2.50当量)を添加した。この混合物を25℃で16時間撹拌した。このレチルアセテートエクシオン混合物をH₂O 25 mLの添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (25 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル/酢酸エチル = 4/1) により精製して、化合物36.5 (1.50 g, 7.14 mmol, 収率73.79%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₀H₁₄O₃N₂: 211; found 211; RT= 0.352 min.

20

【0377】

化合物36.5 (500 mg, 2.38 mmol, 1当量)のDMF (30 mL)中の溶液に、K₂CO₃ (986.82 mg, 7.14 mmol, 3当量)および化合物36.4 (570 mg, 2.86 mmol, 1.2当量)を添加した。この混合物を25℃で14時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 20 mLの添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物36.3 (260 mg, 791.81 μmol, 粗製)を白色固体として得、この粗生成物をさらに精製しなかった。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₈H₂₀O₄N₂: 329; found 329; RT= 0.701 min.

30

【0378】

化合物36.3 (200 mg, 609.09 μmol, 1当量)のNH₂CH₃ (2 mL)中の溶液に、HOAc (54.86 mg, 913.63 μmol, 52.25 μL, 1.50当量)およびNaBH₃CN (153.10 mg, 2.44 mmol, 4当量)を添加した。この混合物を25℃で14時間撹拌した。このレチルアセテートエクシオン混合物をH₂O 50 mLの添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (25 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル/酢酸エチル = 2/1) により精製して、化合物36.2 (80 mg, 232.95 μmol, 収率38.25%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.50 (s, 9 H) 2.35 (s, 3 H) 3.95 - 4.06 (m, 2 H) 4.07 - 4.14 (m, 1 H) 6.49 (dd, J=5.70, 2.19 Hz, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 4 H) 7.50 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=5.70 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₉H₂₅O₃N₃: 343; found 343; RT= 0.587 min.

40

【0379】

化合物36.2 (80 mg, 232.95 μmol, 1当量)のHCl/EtOAc (15 mL)中の溶液に。この混合物を25℃で14時間撹拌した。このレチルアセテートエク

50

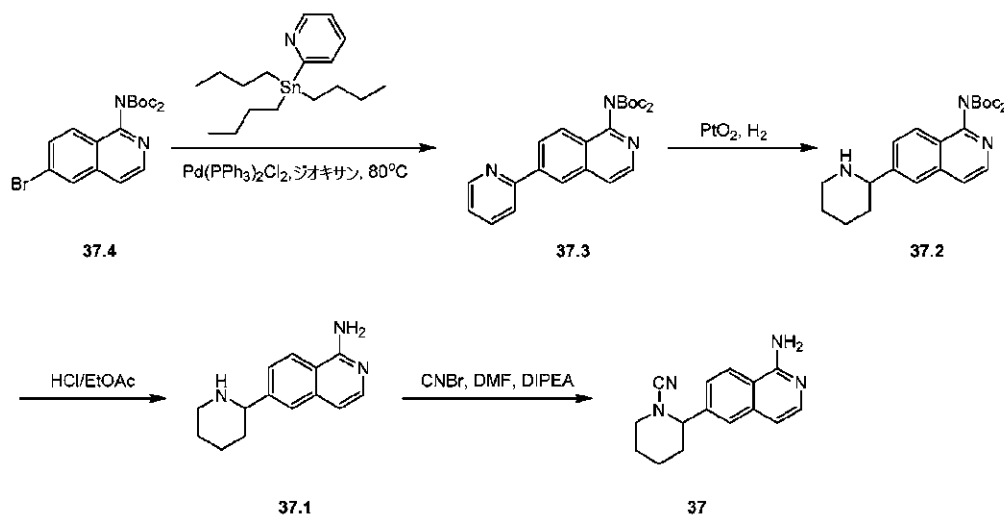
ション混合物を濾過し、そして濃縮して、化合物 36.1 (50 mg、205.51 μ mol、収率 88.22%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₁₇N₃O: 244; found 244; RT= 0.104 min。

【0380】

化合物 36.1 (50 mg、308.26 μ mol、1 当量) の DMF (5 mL) 中の溶液に、BrCN (32.65 mg、308.26 μ mol、22.67 μ L、1 当量) および酢酸ジエチル (159.36 mg、1.23 mmol、215.35 μ L、4 当量) を添加した。この混合物を 0 で 0.5 時間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製して、生成物 36 (25 mg、93.18 μ mol、収率 45.34%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.57 (s, 9 H) 2.87 (s, 3 H) 4.14 - 4.33 (m, 2 H) 4.33 - 4.55 (m, 3 H) 5.99 (d, J=1.98 Hz, 2 H) 6.27 (dd, J=5.95, 2.20 Hz, 1 H) 7.36 - 7.53 (m, 5 H) 7.90 (d, J=5.95 Hz, 2 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₁₆N₄O: 269; found 269; RT= 2.835 min。

実施例 37。2 - (1 - アミノイソキノリン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニトリル (37) の調製

【化58】



【0381】

化合物 37.4 (250 mg、590.60 μ mol、1 当量)、トリブチル (2 - ピリジル) スタンナン (434.86 mg、1.18 mmol、2 当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (41.45 mg、59.06 μ mol、0.10 当量) のジオキサン (2 mL) 中の混合物を脱気して N₂ でパージすることを 3 回行い、次いでこの混合物を N₂ 雰囲気下で 80 で 10 時間撹拌した。TLC (PE: EtOAc = 2:1、R_f = 0.45) は、この反応が完了したことを示した。この反応混合物を、H₂O 50 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 30/1 ~ 1:1) により精製して、化合物 37.3 (200 mg、474.51 μ mol、収率 80.34%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.28 - 1.40 (m, 19 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.70 - 7.98 (m, 3 H) 8.08 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.29 (dd, J=8.86, 1.16 Hz, 1 H) 8.43 - 8.57 (m, 2 H) 8.79 (d, J=4.77 Hz, 1 H)。

【0382】

化合物 37.3 (200 mg、474.51 μ mol、1 当量) の MeOH (5 mL) 中の溶液に、PtO₂ (21.55 mg、94.90 μ mol、0.20 当量) を添加した

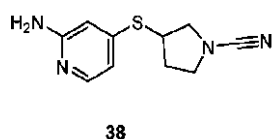
10

【 0 3 8 4 】

20

30

【化 5 9】



50

を0 でN₂下で一度に添加した。この混合物を0 で10分間撹拌した。その残渣をp
r e p - H P L C (塩基性条件)により精製して、生成物38 (4.40 mg、19.9
7 μmol、収率7.80%)を明黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M +
H] calcd for C₁₀H₁₂N₄S: 221; found 221; RT=0.943 min。1H NMR (40
0 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.46 (br s, 5 H) 1.90 - 2 (m, 1 H) 2.
24 - 2.36 (m, 1 H) 3.32 (dd, J=10.23, 4.71 Hz, 1 H) 3.46 (td, J=8.
63, 5.33 Hz, 1 H) 3.53 - 3.62 (m, 1 H) 3.77 (dd, J=10.29, 6.53 Hz,
1 H) 3.86 (quin, J=5.62 Hz, 1 H) 4.38 (br s, 2 H) 6.28 (d, J=1.13
Hz, 1 H) 6.44 (dd, J=5.52, 1.51 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=5.52 Hz, 1 H)。
実施例39および40。N - (2 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) エチル
) - N - イソプロピルシアナミド (39) およびN - (2 - ((2 - アミノピリジン - 4
- イル) オキシ) エチル) - N - シクロヘキシルシアナミド (40) の調製

10

【0387】

化合物39.5 (5 g、45.41 mmol、1当量) および化合物39.4 (10.1
8 g、45.41 mmol、1当量) のDMF (20 mL) 中の混合物に、NaH (2.
18 g、54.49 mmol、純度60%、1.20当量) を0 でN₂下で少しずつ添
加した。この混合物を15 で15時間撹拌した。この反応をLCMSにより監視した。
この反応が完了した後に、水 (120 mL) を0 で滴下により添加した。その水相をE
t O A c (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、
無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロ
マトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1) により精製
して、化合物39.3 (2.80 g、11.05 mmol、収率24.34%) を白色固
体として得た。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.45 (s, 9 H), 3.52
(d, J=5.2 Hz, 2H), 4 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.43 (br, 2H), 5.05 (br, 1 H),
5.96 (d, J=1.6, 1 H), 6.25 (dd, J=1.6 Hz, J=6.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=
6.0 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₂H₂₀N₃O₃: 254;
found 254; RT=0.585 min。

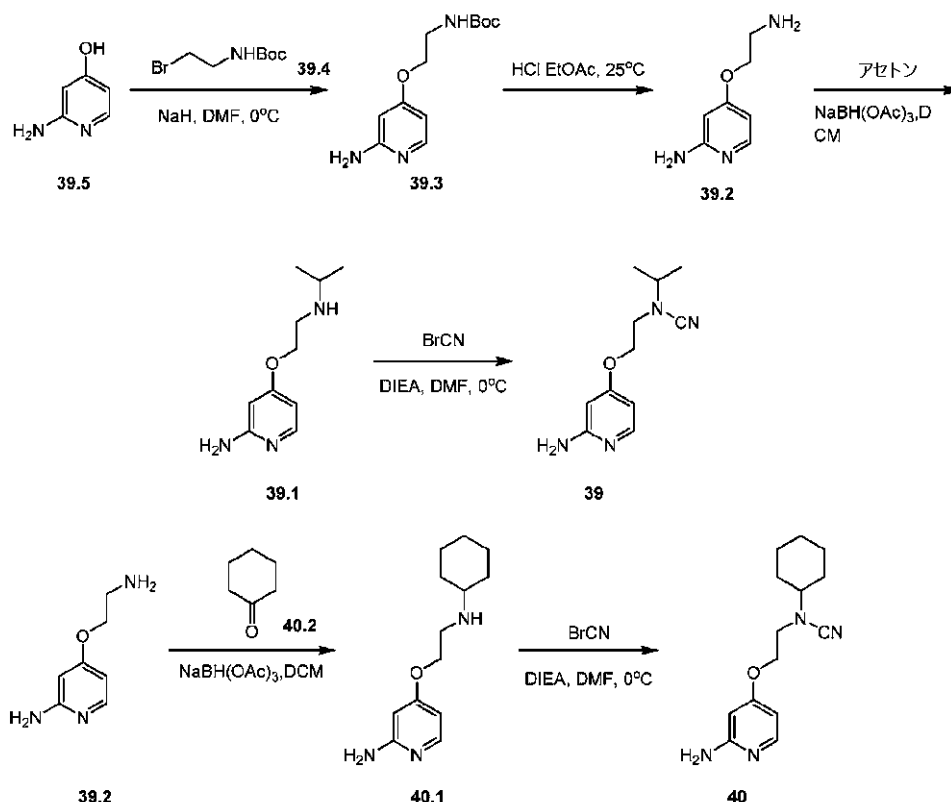
20

30

40

50

【化 6 0】



10

20

【 0 3 8 8】

化合物 39.3 (2.80 g、11.05 mmol、1 当量) の HCl / MeOH (40 mL) 中の溶液を N₂ 下で 15 で 2 時間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮して、化合物 39.2 (2.40 g、粗製、HCl 塩) を白色固体として得た。

【 0 3 8 9】

化合物 39.2 (400 mg、2.61 mmol、1 当量) およびアセトン (379.16 mg、6.53 mmol、479.95 μ L、2.50 当量) の CH₃CN (10 mL) 中の混合物に、NaBH(OAc)₃ (1.38 g、6.53 mmol、2.50 当量) を 0 で N₂ 下で添加した。この混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次いで CH₃COOH (31.36 mg、522 μ mol、29.87 μ L、0.20 当量) を 0 で添加し、そして 1 時間撹拌した。この反応を LCMS により監視した。濾過し、そして減圧中で濃縮した。化合物 39.1 (1.40 g、粗製) を黒褐色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₀H₁₉N₃O: 196; found 196; RT=0.528 min.

30

【 0 3 9 0】

化合物 39.1 (400 mg、粗製) および BrCN (216.98 mg、2.05 mmol、150.68 μ L、1 当量) の DMF (1 mL) 中の混合物に、DIEA (1.06 g、8.19 mmol、1.43 mL、4 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 5 分間撹拌した。この反応が完了するまで、この反応を LCMS により迅速に監視した。水 (50 mL) を添加した。その水相を EtOAc (30 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を prep-HPLC (塩基性条件) により精製して、生成物 39 (20 mg、45.40 μ mol、収率 2.21%、純度 50%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.30 (d, J=6.4, 6 H), 3.28 (m, 1 H), 3.42 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.16 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.68 (br, 2 H) 6.01 (d, J=2.4, 1 H), 6.27 (dd, J=2.4 Hz, J=6.0 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=6.0 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] cal

40

50

cd for C₁₁H₁₇N₄O: 221; found 221; RT=2.091 min.

【0391】

化合物39.2 (188 mg、831.49 μmol、1当量、2 HCl) およびシクロヘキサノン40.2 (244.81 mg、2.49 mmol、257.69 μL、3当量) のCH₃CN (5 mL) 中の混合物に、NaBH(OAc)₃ (528.68 mg、2.49 mmol、3当量) を0 でN₂ 下で一度に添加した。この混合物を0 で30分間攪拌し、次いでAcOH (9.99 mg、166.30 μmol、9.51 μL、0.20当量) を0 で添加し、そして1時間攪拌した。この反応をLCMSにより監視した。濾過し、そして減圧中で濃縮して、化合物40.1 (1.40 g、粗製) を黒褐色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₃H₂₂N₃O: 236; found 236; RT=1.159 min.

10

【0392】

化合物40.1 (180 mg、764.92 μmol、1当量) およびBrCN (81.02 mg、764.92 μmol、56.26 μL、1当量) のDMF (1 mL) 中の混合物に、DIEA (395.43 mg、3.06 mmol、534.37 μL、4当量) を0 でN₂ 下で一度に添加した。この混合物を0 で12分間攪拌した。この反応が完了するまで、この反応をLC-MSにより迅速に監視した。その残渣をprep-HPLC (塩基性条件) により精製して、生成物40 (10 mg、38.41 μmol、収率5.02%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18-1.30 (m, 3 H), 1.41-1.47 (m, 2 H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 1H), 3.44 (t, J=4.8 Hz, 2H), 4.14 (t, J=4.8 Hz, 2H), 4.42 (br. s, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 6.26 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=6.0 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₂₁N₄O: 261; found 261; RT=2.546 min.

20

実施例41および42。(S)-2-(((2-アミノ-5-クロロピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボニトリル(41)および(S)-2-(((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボニトリル(42)の調製

【0393】

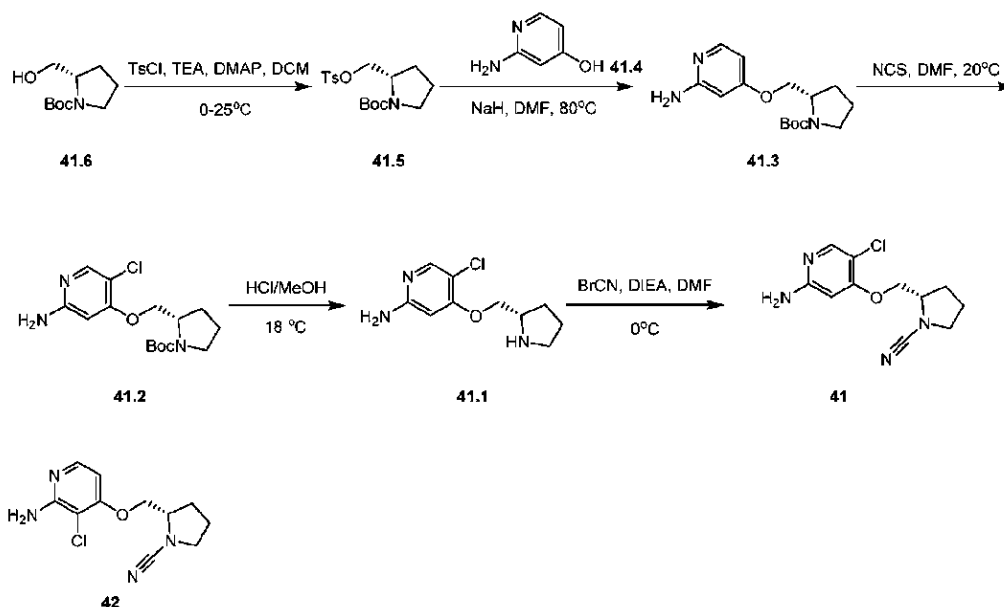
化合物41.6 (5 g、24.84 mmol、1当量) および4-メチルベンゼンスルホンクロリド (5.68 g、29.81 mmol、1.20当量) のDCM (50 mL) 中の混合物に、TEA (3.77 g、37.26 mmol、5.16 mL、1.50当量) およびDMA P (485.62 mg、3.97 mmol、0.16当量) を0 でN₂ 下で一度に添加した。次いで、この混合物を25 まで加熱し、そして10時間攪拌した。この反応混合物をH₂O 50 mLで希釈し、そしてDCM 90 mL (30 mL × 3) で抽出した。

30

40

50

【化 6 1】



合わせた有機層をブライン 60 mL (60 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 41.5 (8.90 g、粗製) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$: 356; found 300; $\text{RT}=0.890$ min。

【0394】

化合物 41.5 (8.84 g、24.87 mmol、1 当量) および化合物 41.4 (3.01 g、27.36 mmol、1.10 当量) の DMF (100 mL) 中の混合物に、 NaH (895.44 mg、37.31 mmol、1.50 当量) を 80 で N_2 下で少しずつ添加した。この混合物を 80 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 1000 mL の添加によりクエンチし、次いで EtOAc 240 mL (80 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 150 mL (150 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{DCM}/\text{MeOH}=10:1$) により精製して、化合物 41.3 (4.50 g、15.34 mmol、収率 61.68%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: 294; found 294; $\text{RT}=0.692$ min。

【0395】

化合物 41.3 (300 mg、1.02 mmol、1 当量) の DMF (5 mL) 中の混合物に、 NCS (136.20 mg、1.02 mmol、1 当量) を 20 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 20 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を H_2O 5 mL で希釈し、そして EtOAc 15 mL (5 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 10 mL (10 mL \times 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、酢酸エチル) により精製して、化合物 41.2 (100 mg、305.05 μmol 、収率 29.91%) を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 327; found 321; $\text{RT}=0.912$ min。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 1.45 (s, 9 H) 1.81 - 1.93 (m, 1 H) 2.02 - 2.22 (m, 4 H) 3.34 - 3.47 (m, 2 H) 4.13 - 4.23 (m, 2 H) 6.22 (br d, $J=17.42$ Hz, 1 H) 6.49 (br dd, $J=12.57, 5.51$ Hz, 1 H) 7.67 - 7.79 (m, 1 H)。

【0396】

化合物 41.2 (100 mg、305.05 μmol 、1 当量) を、 HCl/MeOH (5 mL) の溶液に添加した。この混合物を 18 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を

減圧下で濃縮して、化合物 4 1 . 1 (1 3 0 m g、粗製) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₀H₁₄CIN₃O: 227; found 228; RT=0.096 min.

【 0 3 9 7 】

化合物 4 1 . 1 (1 2 0 m g、5 2 7 . 0 3 μ m o l、1 当量) および D I P E A (2 7 2 . 4 5 m g、2 . 1 1 m m o l、3 6 8 . 1 8 μ L、4 当量) の D M F (3 m L) 中の混合物に、C N B r (6 1 . 4 1 m g、5 7 9 . 7 3 μ m o l、4 2 . 6 5 μ L、1 . 1 0 当量) を 0 ° で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 ° で 1 0 分間攪拌した。その残渣を p r e p - H P L C (中性条件) により精製して、生成物 4 1 (1 2 m g、4 7 . 4 9 μ m o l、収率 9 . 0 1 %) および生成物 4 2 (1 2 m g、4 7 . 4 9 μ m o l、収率 9 . 0 1 %) を黄色油状物として得た。

10

【 0 3 9 8 】

LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₃N₄OCl: 252; found 253; RT=2.314 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.90 - 2.09 (m, 2 H) 2.10 - 2.23 (m, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 1 H) 3.60 (dt, J=8.7 5, 6.23 Hz, 1 H) 3.98 - 4.08 (m, 2 H) 4.09 - 4.16 (m, 1 H) 4.49 (br s, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H)。

【 0 3 9 9 】

LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₃N₄OCl: 252; found 253; RT=2.226 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.90 - 2.09 (m, 2 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 3.42 - 3.54 (m, 1 H) 3.61 (dt, J=9, 6.16 Hz, 1 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 4.07 - 4.12 (m, 1 H) 4.13 - 4.20 (m, 1 H) 4.86 (br s, 2 H) 6.31 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=5.77 Hz, 1 H)。

20

実施例 4 3 および 4 4。(R) - 2 - (1 - アミノイソキノリン - 6 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (4 3) および (S) - 2 - (1 - アミノイソキノリン - 6 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (4 4) の調製

【 0 4 0 0 】

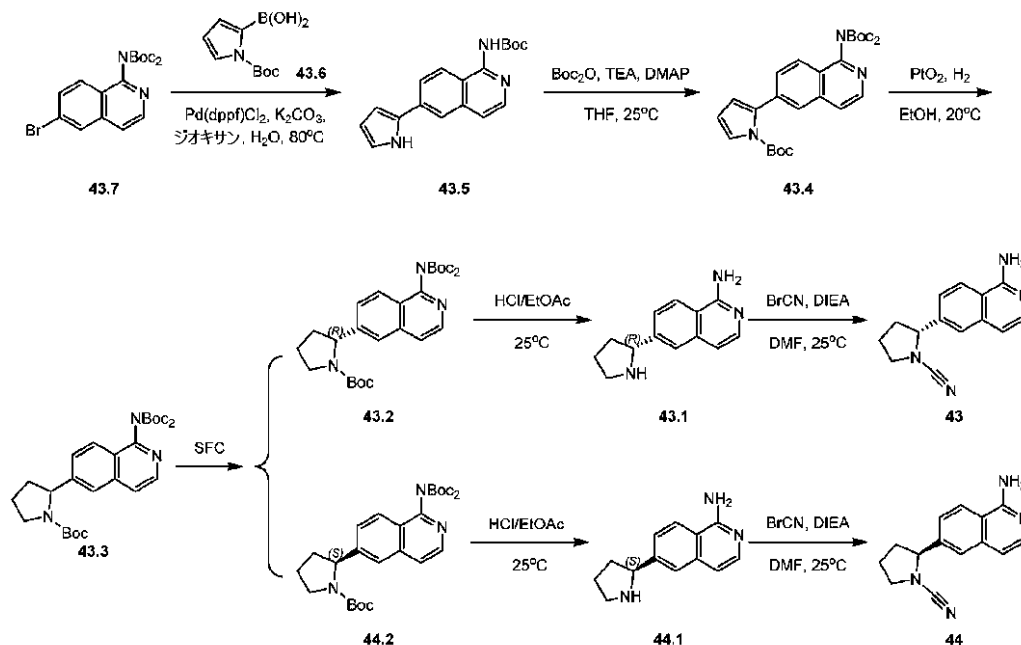
化合物 4 3 . 7 (2 g、4 . 7 2 m m o l、1 当量)、化合物 4 3 . 6 (9 9 6 . 0 1 m g、4 . 7 2 m m o l、1 当量)、K₂CO₃ (3 . 9 1 g、2 8 . 3 2 m m o l、6 当量) のジオキサン (4 0 m L) および H₂O (1 0 m L) 中の混合物に、P d (d p p f) Cl₂ (1 . 0 4 g、1 . 4 2 m m o l、0 . 3 0 当量) を 1 5 ° で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 8 0 ° で 8 時間攪拌した。この反応混合物を、H₂O 1 0 0 m L の添加により 2 5 ° でクエンチし、そして EtOAc (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (2 0 m L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1、3 / 1) により精製して、化合物 4 3 . 4 (6 6 0 m g、1 . 3 0 m m o l、収率 2 7 . 5 4 %) および化合物 4 3 . 5 (1 g、3 . 2 3 m m o l、収率 6 8 . 4 8 %) を褐色固体として得た。

30

40

50

【化 6 2】



10

LCMS (ESI): m/z : 化合物43.5: $[M + H]$ calcd for $C_{18}H_{19}N_3O_2$:310; found 310; $RT=1.775$ min; 化合物43.4: $[M + H]$ calcd for $C_{28}H_{35}N_3O_6$:510; found 510; $RT=3.724$ min.

20

【0401】

化合物43.5 (1 g、3.23 mmol、1当量)のTHF (10 mL)中の混合物に、 Boc_2O (3.53 g、16.16 mmol、3.71 mL、5当量)、TEA (1.31 g、12.93 mmol、1.79 mL、4当量)、DMAP (394.91 mg、3.23 mmol、1当量)を15 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を15 で12時間撹拌した。この反応混合物を H_2O 50 mLで希釈し、そしてEtOAc 120 mL (40 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン20 mL (10 mL \times 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1、3/1)により精製して、化合物43.4 (440 mg、863.44 μ mol、収率26.71%)を褐色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ calcd for $C_{28}H_{35}N_3O_6$:510; found 510; $RT=1.616$ min.

30

【0402】

化合物43.4 (1.10 g、2.16 mmol、1当量)のEtOH (30 mL)中の混合物に、 PtO_2 (490.17 mg、2.16 mmol、1当量)を15 で H_2 下で一度に添加した。この混合物を15 で、50 Psiで12時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1、3/1)により精製し、そしてSFCによりさらに精製して、化合物43.2 (300 mg、584.08 μ mol、収率27.04%)および化合物44.2 (300 mg、584.08 μ mol、収率27.04%)を明黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ calcd for $C_{28}H_{39}N_3O_6$:514; found 514; $RT=1.494$ min.

40

【0403】

HCl/EtOAc (4 M、5 mL)の混合物に、化合物43.2 (300 mg、584.08 μ mol、1当量)を一度に15 で。この混合物を15 で12時間撹拌した。この反応溶液を減圧中で濃縮して、化合物43.1 (180 mg、粗製、2 HCl)を明黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : $[M + H]$ calcd for $C_{13}H_{15}N_3$:214; found 214; $RT=0.177$ min.

50

【0404】

化合物43.1 (140 mg、489.17 μ mol、1当量、2 HCl) および DIPEA (252.88 mg、1.96 mmol、341.73 μ L、4当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、BrCN (56.99 mg、538.09 μ mol、39.58 μ L、1.10当量) を 0 で N₂ 下で添加した。この混合物を 0 で 10 分間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製して、生成物 4.3 (50 mg、209.83 μ mol、収率 42.90%) を明黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.97 (d, J=5.86 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.68 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=5.86 Hz, 1 H) 5.11 (br s, 2 H) 4.82 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 3.75 - 3.83 (m, 1 H) 3.62 - 3.69 (m, 1 H) 2.43 (dq, J=12.65, 6.45 Hz, 1 H) 2.07 (dt, J=14.27, 6.98 Hz, 2 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₁₄N₄:239; found 239; RT=2.035 min.

10

【0405】

化合物44.2 (300 mg、584.08 μ mol、1当量) の HCl / EtOAc (4 M、5 mL) 中の混合物に、一度に 15 で N₂ 下で。この混合物を 15 で 5 時間撹拌した。この反応溶液を減圧中で濃縮して、化合物44.1 (180 mg、粗製、2 HCl) を明黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₃H₁₅N 3:214; found 214; RT=10 min.

20

【0406】

化合物44.1 (140 mg、489.17 μ mol、1当量、2 HCl)、DIPEA (252.88 mg、1.96 mmol、341.73 μ L、4当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、一度に 0 で N₂ 下で。次いで、BrCN (56.99 mg、538.09 μ mol、39.58 μ L、1.10当量) を 0 で添加した。この混合物を 0 で 10 分間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (中性条件) により精製して、生成物 44 (40 mg、167.86 μ mol、収率 34.32%) を明黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (d, J=5.86 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.43 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=5.86 Hz, 1 H) 5.11 (br s, 2 H) 4.82 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 2.43 (dq, J=12.74, 6.42 Hz, 1 H) 2.03 - 2.13 (m, 2 H) 1.89 - 2 (m, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₁₄N₄:239; found 239; RT=2.050 min.

30

実施例45および46。2 - (1 - アミノイソキノリン - 6 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (45) および N - (1 - (1 - アミノイソキノリン - 6 - イル) エチル) - N - メチルシアナミド (46) の調製

【0407】

化合物45.7 (2.50 g、10.31 mmol、1当量) の NMP (20 mL) 中の溶液に、NH₃ · H₂O (22.74 g、648.87 mmol、24.99 mL、62.94当量) を添加した。この混合物を 150 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 50 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物45.6 (4 g、粗製) を黄色油状物として得た。これを、得られた第二のバッチと合わせて、8 g の粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 0 : 1) により精製した。精製した化合物 (2 g、11.20 mmol、収率 35.72%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 6.91 (d, J=6.14 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=8.77, 2.19 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=5.70 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=9.21 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₉H₇N₂Cl: 179; found 179; RT=0.557 min.

40

50

【0408】

化合物45.6 (2 g、8.97 mmol、1当量)のTHF (40 mL)中の溶液に、TEA (3.63 g、35.86 mmol、4当量)およびBoc₂O (4.89 g、22.41 mmol、5.15 mL、2.50当量)およびDMA P (328.61 mg、2.69 mmol、0.30当量)を添加した。この混合物を25℃で15時間攪拌した。この反応混合物を、H₂O 50 mLの添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣を、酢酸エチル (15 mL) からの再結晶により精製して、粗生成物である化合物45.5 (2.90 g、6.85 mmol、収率76.38%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.30 - 1.34 (m, 1 H) 1.32 (s, 17 H) 7.57 (d, J=5.70 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J=8.77, 1.75 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=5.70 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₉H₂₃BrN₂O₄: 424; found 424; RT=0.962 min.

10

【0409】

化合物45.5 (500 mg、1.18 mmol、1当量)および(1-tert-ブトキシカルボニルピロール-2-イル) ボロン酸 (249 mg、1.18 mmol、1当量)の、ジオキサン (20 mL) およびH₂O (5 mL)中の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (259.03 mg、354 μmol、0.30当量)およびK₂CO₃ (489.26 mg、3.54 mmol、3当量)を添加した。この混合物を80℃で14時間攪拌した。

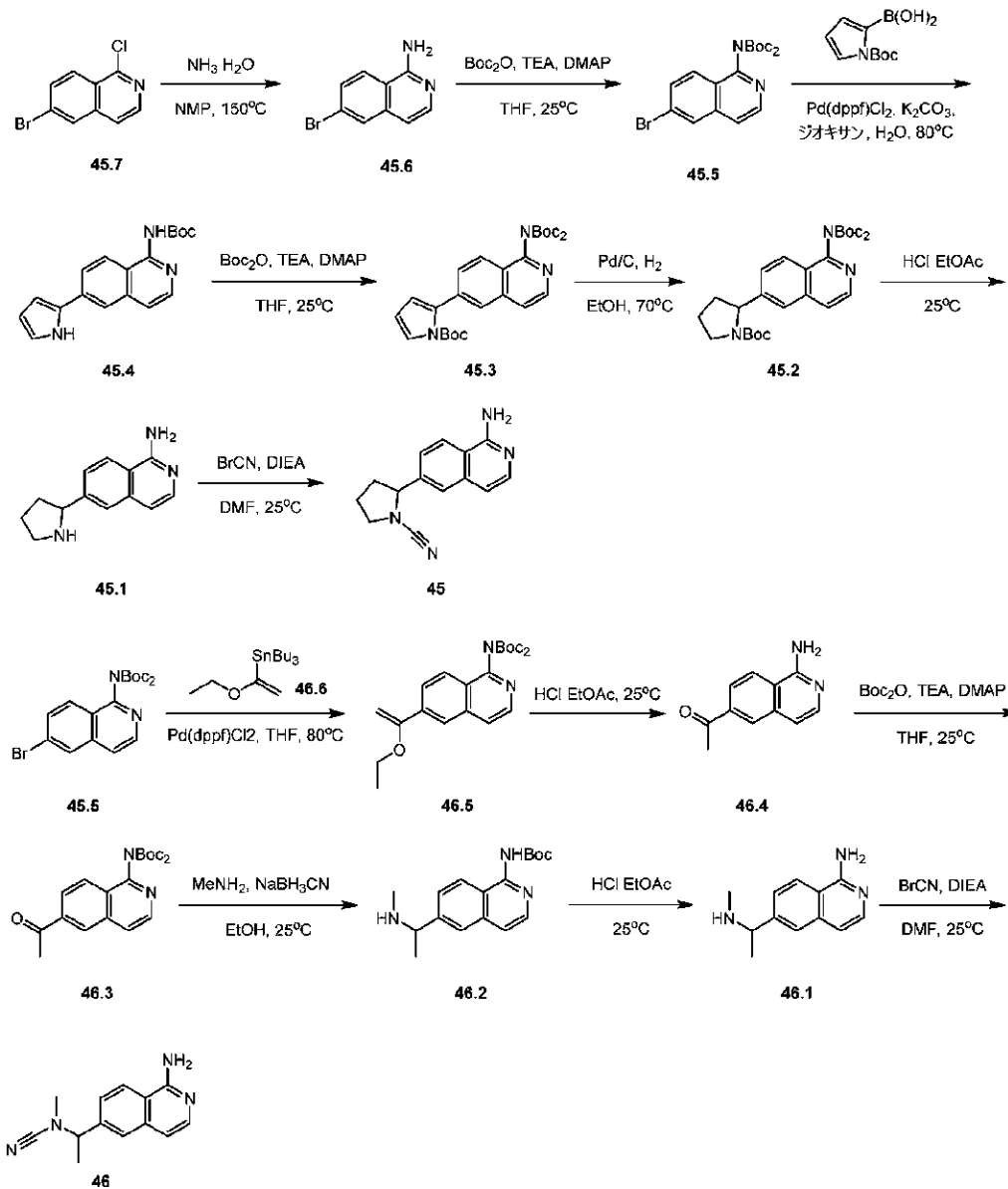
20

30

40

50

【化 6 3】



10

20

30

40

50

この反応混合物を、 H_2O 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製した。化合物 45.4 (100 mg、196.24 μmol 、収率 16.63%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ called for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 310; found 310; RT =0.734 min.

【0410】

化合物 45.4 (400 mg、1.29 mmol、1 当量) の THF (10 mL) 中の溶液に、TEA (522.14 mg、5.16 mmol、715.26 μL 、4 当量) および Boc_2O (703.86 mg、3.23 mmol、740.90 μL 、2.50 当量) および DMAP (47.28 mg、387 μmol 、0.30 当量) を添加した。この混合物を 25 で 14 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製した。化合物 45.3 (160 mg、

313.98 μmol 、収率24.34%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.34 (s, 19 H) 6.28 - 6.33 (m, 1 H) 6.37 (dd, $J=3.20$, 1.65 Hz, 1 H) 7.45 (dd, $J=3.20$, 1.65 Hz, 1 H) 7.58 - 7.68 (m, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.92 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=5.73$ Hz, 1 H)。

【0411】

化合物45.3 (160 mg、313.98 μmol 、1当量)のEtOH (5 mL)中の溶液に、 PtO_2 (11 mg)を N_2 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H_2 でパージすることを数回行った。この混合物を H_2 下 (50 psi)で25 で12時間攪拌した。この混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1)により精製した。化合物45.2 (150 mg、292.04 μmol 、収率93.01%)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z : [M + H] called for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$: 514; found 514; RT=1.672 min。

10

【0412】

化合物45.2 (150 mg、292.04 μmol 、1当量)のHCl/EtOAc (20 mL)中の混合物を25 で14時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物45.1 (80 mg、279.52 μmol 、収率95.71%、2 HCl)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : [M + H] called for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$: 214; found 214; RT=0.175 min。

【0413】

20

化合物45.1 (80 mg、279.52 μmol 、1当量、2 HCl)のDMF (2 mL)中の溶液に、DIEA (144.50 mg、1.12 mmol、195.27 μL 、4当量)およびBrCN (32.57 mg、307.47 μmol 、22.62 μL 、1.10当量)を添加した。この混合物を0 で10分間攪拌した。その残渣をprep-HPLC (中性条件)により精製した。生成物45 (20 mg、83.93 μmol 、収率30.03%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 1.84 - 2.02 (m, 1 H) 2.03 - 2.14 (m, 2 H) 2.44 (dq, $J=12.47$, 6.24 Hz, 1 H) 3.57 - 3.70 (m, 1 H) 3.80 (q, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7 (d, $J=5.99$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8.68$ Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.75 (d, $J=5.99$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=8.68$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : [M + H] called for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4$: 239; found 239; RT=2.277 min。

30

【0414】

化合物45.5 (500 mg、1.18 mmol、1当量)のジオキサン (15 mL)中の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (82.82 mg、118 μmol 、0.10当量)および化合物46.6 (852.31 mg、2.36 mmol、796.56 μL 、2当量)を添加した。この混合物を80 で14時間攪拌した。この反応混合物を、 H_2O 20 mLの添加により25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL \times 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1)により精製した。化合物46.5 (450 mg、1.09 mmol、収率92.01%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.21 - 1.37 (m, 20 H) 1.50 (br t, $J=7.02$ Hz, 3 H) 3.93 - 4.09 (m, 2 H) 4.43 (br s, 1 H) 4.89 (br s, 1 H) 7.67 (br d, $J=5.26$ Hz, 1 H) 7.88 (q, $J=8.77$ Hz, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.41 (br d, $J=5.70$ Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : [M + H] called for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$: 415; found 415; RT=0.979 min。

40

【0415】

化合物46.5 (450 mg、1.09 mmol、1当量)のHCl/EtOAc (10 mL)中の混合物を脱気して N_2 でパージすることを3回行い、次いでこの混合物を25 で15時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物46.4 (

50

230 mg、1.03 mmol、収率94.76%、HCl)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 2.75 (s, 3 H) 7.37 (d, J=7.06 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=7.06 Hz, 1 H) 8.25 (dd, J=8.82, 1.32 Hz, 1 H) 8.53 (br d, J=6.17 Hz, 2 H)。

【0416】

化合物46.4 (230 mg、1.24 mmol、1当量)のTHF (5 mL)中の溶液に、TEA (501.90 mg、4.96 mmol、687.54 μ L、4当量)およびBoc₂O (676.58 mg、3.10 mmol、712.18 μ L、2.50当量)およびDMAP (45.45 mg、372 μ mol、0.30当量)を添加した。この混合物を25℃で14時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 20 mLの添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)により精製した。化合物46.3 (200 mg、517.54 μ mol、収率41.74%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₂₁H₂₆N₂O₅: 387; found 287; RT=0.626 min。

【0417】

化合物46.3 (100 mg、258.77 μ mol、1当量)のMeNH₂ (2 mL)中の混合物を0℃で1時間撹拌した。この混合物に、NaBH₃CN (65.04 mg、1.04 mmol、4当量)を添加し、次いでHOAc (23.31 mg、388.16 μ mol、22.20 μ L、1.50当量)を添加して、この混合物をpH=4にした。この混合物を25℃で12時間撹拌した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃ 20 mLの添加により25℃でクエンチし、pH>7にし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM:MeOH=10:1)により精製した。化合物46.2 (50 mg、124.53 μ mol、収率48.12%)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₂₂H₃₁N₃O₄: 302; found 302; RT=0.565 min。

【0418】

化合物46.2 (50 mg、165.90 μ mol、1当量)のHCl/EtOAc (20 mL)中の混合物を25℃で13時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物46.1 (45 mg、164.12 μ mol、収率98.93%、2 HCl)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₂H₁₅N₃: 202; found 202; RT=0.116 min。

【0419】

化合物46.1 (45 mg、164.12 μ mol、1当量、2 HCl)のDMF (2 mL)中の溶液に、DIEA (84.84 mg、656.48 μ mol、114.65 μ L、4当量)およびBrCN (17.38 mg、164.12 μ mol、12.07 μ L、1当量)を添加した。この混合物を0℃で10分間撹拌した。その残渣をprep-HPLC (中性条件)により精製した。生成物46 (5 mg、22.10 μ mol、収率13.46%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.67 (d, J=7.06 Hz, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 4.33 (q, J=6.98 Hz, 1 H) 7 (d, J=5.95 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.76 (d, J=5.95 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=8.60 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₃H₁₄N₄: 227; found 227; RT=2.247 min。

実施例47. 3 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル)オキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボニトリル (47) の調製

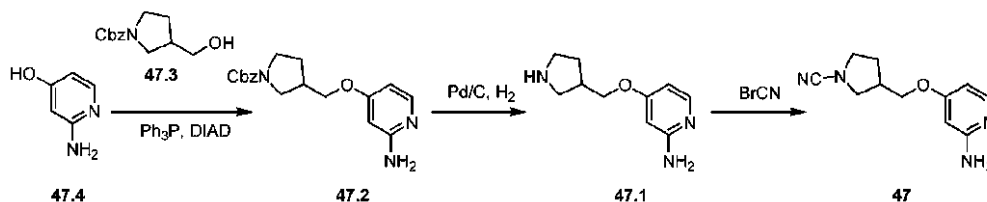
10

20

30

40

【化 6 4】



【 0 4 2 0】

化合物 47.4 (800 mg、7.27 mmol、1 当量) の DCM (40 mL) 中の溶液に、化合物 47.3 (1.71 g、7.27 mmol、1 当量)、PPh₃ (2.86 g、10.90 mmol、1.50 当量) および DIAD (2.20 g、10.90 mmol、2.12 mL、1.50 当量) を 0 で N₂ 下で順番に添加した。得られた混合物を 25 で 16 時間撹拌した。この反応混合物に水 20 mL を添加し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。化合物 47.2 (700 mg、2.14 mmol、収率 29.45%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.06 - 2.10 (m, 1 H) 2.66 - 2.72 (m, 1 H) 3.27 - 3.29 (m, 1 H) 3.46 - 3.68 (m, 3 H) 3.87 - 3.94 (m, 5 H) 4.43 (s, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 5.95 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 6.24 (dd, J=6.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 5 H) 7.89 (d, J=6.0 Hz, 1 H)。

【 0 4 2 1】

H₂ を、化合物 47.2 (400 mg、1.22 mmol、1 当量) および H₂ の MeOH (40 mL) 中の溶液に、25 で、50 psi で 10 時間吹き込んだ。この反応混合物を濾過し、そしてそのフィルターを減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。化合物 47.1 (200 mg、1.03 mmol、収率 84.83%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.58 - 1.63 (m, 1 H) 2.02 - 2.04 (m, 1 H) 2.60 - 2.79 (m, 2 H) 2.94 - 3.14 (m, 3 H) 3.91 - 3.98 (m, 2 H) 6.09 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 6.23 (dd, J=6.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=6.4 Hz, 1 H)。

【 0 4 2 2】

化合物 47.1 (100 mg、517.46 μmol、1 当量) の THF (5 mL) 中の溶液に、DIEA (133.75 mg、1.03 mmol、180.75 μL、2 当量) および BrCN (54.81 mg、517.46 μmol、38.06 μL、1 当量) を 0 で N₂ 下で順番に添加した。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌した。この反応混合物に水 10 mL を添加し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を p-TLC (SiO₂、酢酸エチル = 0 : 1) により精製した。生成物 47 (14 mg、64.15 μmol、収率 12.40%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₄N₄O:218; found 219; RT=2.522 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.85 - 1.88 (m, 1 H) 2.12 - 2.17 (m, 1 H) 2.73 - 2.75 (m, 1 H) 3.32 - 3.35 (m, 1 H) 3.50 - 3.63 (m, 3 H) 3.92 - 3.98 (m, 2 H) 5 (s, 2 H) 6.04 (s, 1 H) 6.27 (dd, J=6.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=6.0 Hz, 1 H)。実施例 48。N - ((7 - アミノフロ[2,3-c]ピリジン - 2 - イル)メチル) - N - メチルシアナミド (48) の調製

10

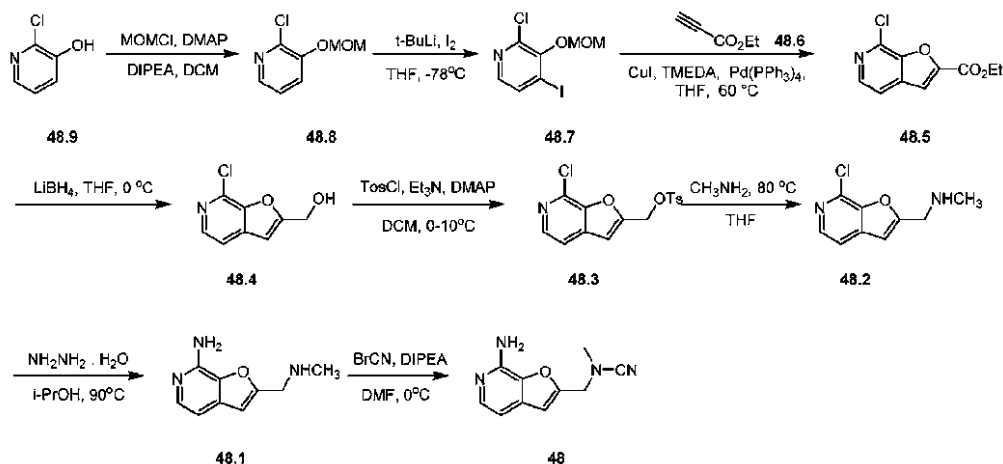
20

30

40

50

【化 6 5】



10

【 0 4 2 3】

化合物 48.9 (10 g、77.20 mmol、1 当量) の DCM (100 mL) 中の溶液に、クロロ(メトキシ)メタン(7.46 g、92.64 mmol、7.04 mL、1.20 当量)および DMAP (1.51 g、12.35 mmol、0.16 当量)および DIPEA (19.95 g、154.40 mmol、26.96 mL、2 当量)を 0 で添加した。この混合物を 10 で 12 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O 30 mL で希釈し、そして DCM 90 mL (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 30 mL (30 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 3:1) により精製して、化合物 48.8 (13.20 g、76.04 mmol、収率 98.50%) を無色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₇H₈ClNO₂: 173; found 174; RT=0.937 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.51 (s, 3 H) 5.23 - 5.30 (m, 2 H) 7.18 (dd, J=8.11, 4.60 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=8.11, 1.53 Hz, 1 H) 8.04 (dd, J=4.82, 1.32 Hz, 1 H)。

20

【 0 4 2 4】

化合物 48.8 (4.40 g、25.35 mmol、1 当量) の THF (130 mL) 中の溶液に、t-BuLi (1.3 M、48.74 mL、2.50 当量) を -78 で滴下により添加した。この混合物を -78 で 1 時間撹拌した。次いで、I₂ (11.58 g、45.62 mmol、9.19 mL、1.80 当量) を上記混合物に -78 で添加した。この混合物を 10 で 12 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 10 mL の添加により 0 でクエンチし、次いで H₂O 50 mL で希釈し、そして EtOAc 150 mL (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 50 mL (50 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 3:1) により精製して、化合物 48.7 (12.80 g、42.74 mmol、収率 56.21%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.68 - 3.82 (m, 3 H) 5.18 - 5.27 (m, 2 H) 7.70 (d, J=5.01 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=5.01 Hz, 1 H)。

30

40

【 0 4 2 5】

化合物 48.7 (3.90 g、13.02 mmol、1 当量) の THF (100 mL) 中の溶液に、エチル化合物 48.6 (1.53 g、15.63 mmol、1.53 mL、1.20 当量) および TMEDA (18.01 g、154.96 mmol、23.39 mL、11.90 当量) を添加した。この混合物を N₂ で 10 分間脱気した。次いで、この混合物に、CuI (496.01 mg、2.60 mmol、0.20 当量) および Pd(PPh₃)₄ (3.01 g、2.60 mmol、0.20 当量) を添加した。次いで、この

50

混合物を60℃で15時間撹拌した。この反応混合物をH₂O 40 mLで希釈し、そしてEtOAc 180 mL (60 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン60 mL (60 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 5:1)により精製して、化合物48.5 (940 mg、4.17 mmol、収率16.01%)を白色固体として得た。

【0426】

化合物48.5 (710 mg、3.15 mmol、1当量)のTHF (2 mL)中の溶液に、LiBH₄ (102.80 mg、4.72 mmol、1.50当量)を添加し、そして0℃で12時間撹拌した。この反応混合物をH₂O 15 mLで希釈し、そしてEtOAc 45 mL (15 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン15 mL (15 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2/1 ~ 1:1)により精製して、化合物48.4 (300 mg、1.63 mmol、収率51.88%)を無色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₈H₆ClNO₂:183; found 184; RT=0.593 min.

【0427】

化合物48.4 (150 mg、817.04 μmol、1当量)のDCM (2 mL)中の溶液に、TosCl (186.92 mg、980.45 μmol、1.20当量)、DMAP (19.96 mg、163.41 μmol、0.20当量)およびEt₃N (248.03 mg、2.45 mmol、339.76 μL、3当量)を0℃で添加した。この混合物を10℃で2時間撹拌した。この反応混合物をH₂O 10 mLで希釈し、そしてDCM 30 mL (10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン10 mL (10 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物48.3 (130 mg、粗製)を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₅H₁₂ClNO₄S:337; found 338; RT=0.842 min.

【0428】

化合物48.3 (130 mg、384.87 μmol、1当量)のTHF (2 mL)中の溶液に、MeNH₂ (11.95 mg、384.87 μmol、2 mL、1当量)を添加した。この混合物を80℃で12時間撹拌した。この反応混合物をH₂O 10 mLで希釈し、そしてEtOAc 30 mL (10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン10 mL (10 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物48.2 (50 mg、粗製)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₉H₉ClN₂O:196; found 197; RT=0.152 min.

【0429】

化合物48.2 (50 mg、254.28 μmol、1当量)のi-PrOH (7 mL)中の溶液に、NH₂NH₂・H₂O (2.40 g、48.01 mmol、2.33 mL、188.80当量)を添加した。この混合物を90℃で72時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去して、化合物48.1 (60 mg、粗製)を黄色油状物として得た。

【0430】

化合物48.1 (60 mg、338.60 μmol、1当量)のDMF (2 mL)中の溶液に、BrCN (35.86 mg、338.60 μmol、24.91 μL、1当量)およびDIPEA (131.28 mg、1.02 mmol、176.93 μL、3当量)を添加した。この混合物を0℃で0.2時間撹拌した。その残渣をprep-HPLCにより精製して、生成物48 (2 mg、9.89 μmol、収率2.92%)を無色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₀H₁₀N₄O:202; found 203; RT=2.484 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 2.95 (s, 3 H) 4.43 (s, 2 H) 6.75 - 6.98 (m, 2 H) 7.69 (d, J=5.62 Hz, 1 H)。実施例49。(2R, 4R)-2-(1-アミノイソキノリン-6-イル)-4-ヒドロ

10

20

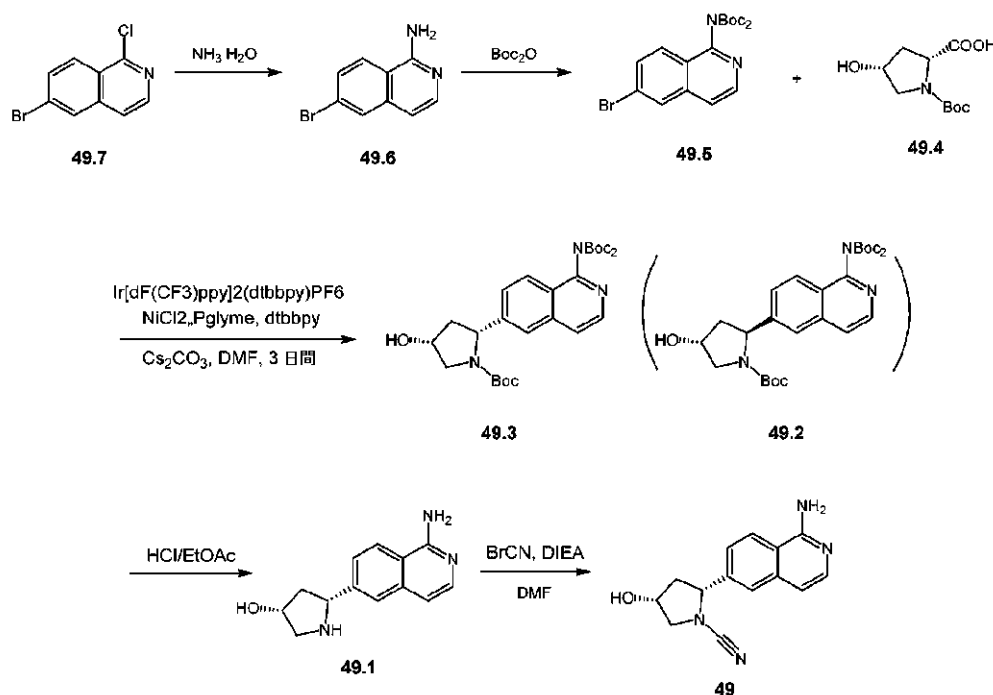
30

40

50

キシピロリジン - 1 - カルボニトリル (4 9) の調製

【化 6 6】



10

20

【 0 4 3 1】

化合物 4 9 . 7 (1 . 5 g、6 . 1 9 m m o l、1 当量) の N M P (1 5 m L) 中の溶液に、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 4 . 5 8 g、3 8 9 . 3 2 m m o l、1 5 m L、純度 2 5 %、6 2 . 9 4 当量) を添加した。この混合物を 1 5 0 で 1 5 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O (5 0 0 m L) の添加により 2 5 でクエンチし、そして EtOAc (5 0 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン 5 0 m L (5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{DCM} : \text{MeOH} = 1 0 : 1$) により精製して、化合物 4 9 . 6 (1 . 6 g、7 . 1 7 m m o l、収率 3 8 . 6 5 %) を黄色油状物として得た。

30

【 0 4 3 2】

化合物 4 9 . 6 (1 . 6 g、7 . 1 7 m m o l、1 当量) の T H F (2 0 m L) 中の溶液に、 Boc_2O (6 . 2 6 g、2 8 . 6 9 m m o l、6 . 5 9 m L、4 当量) を 1 8 で N_2 下で滴下により添加した。次いで、この混合物に、 TEA (3 . 6 3 g、3 5 . 8 6 m m o l、4 . 9 9 m L、5 当量) および DMAc (1 4 0 . 2 0 m g、1 . 1 5 m m o l、0 . 1 6 当量) を添加した。この混合物を 1 8 で 1 0 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 4 9 . 5 (1 . 1 g、2 . 6 0 m m o l、収率 3 6 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: 423; found 424; $\text{RT} = 1.501$ min.

40

【 0 4 3 3】

化合物 4 9 . 5 (1 . 1 g、2 . 6 0 m m o l、1 当量)、化合物 4 9 . 4 (9 0 1 . 3 8 m g、3 . 9 0 m m o l、1 . 5 当量)、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (2 . 8 1 m g、2 6 μmol 、0 . 0 1 当量)、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{Pglyme}$ (5 6 . 3 1 m g、2 5 9 . 8 6 μmol 、0 . 1 当量)、 dtbbpy (1 0 4 . 0 8 m g、3 8 9 . 7 9 μmol 、0 . 1 5 当量) の DMF (4 0 m L) 中の混合物に、 Cs_2CO_3 (1 . 2 7 g、3 . 9 0 m m o l、1 . 5 当量) をグローブボックス内で一度に添加した。次いで、この混合物を、2 個の 3 4 W の蛍光灯で 2 5 で 7 2 時間照射した。その残渣を prep-HPLC (T F A 条件) により精製して、化合物 4 9 . 2 (6 0

50

mg、113.3 μ mol、収率4.4%)および化合物49.3(100mg、188.8 μ mol、収率7.3%)を黄色固体として得た。

【0434】

化合物49.3(100mg、188.81 μ mol、1当量)をHCl/EtOAc(10mL)に溶解させ、この混合物を15で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物49.1(60mg、粗製)を白色固体として得た。

【0435】

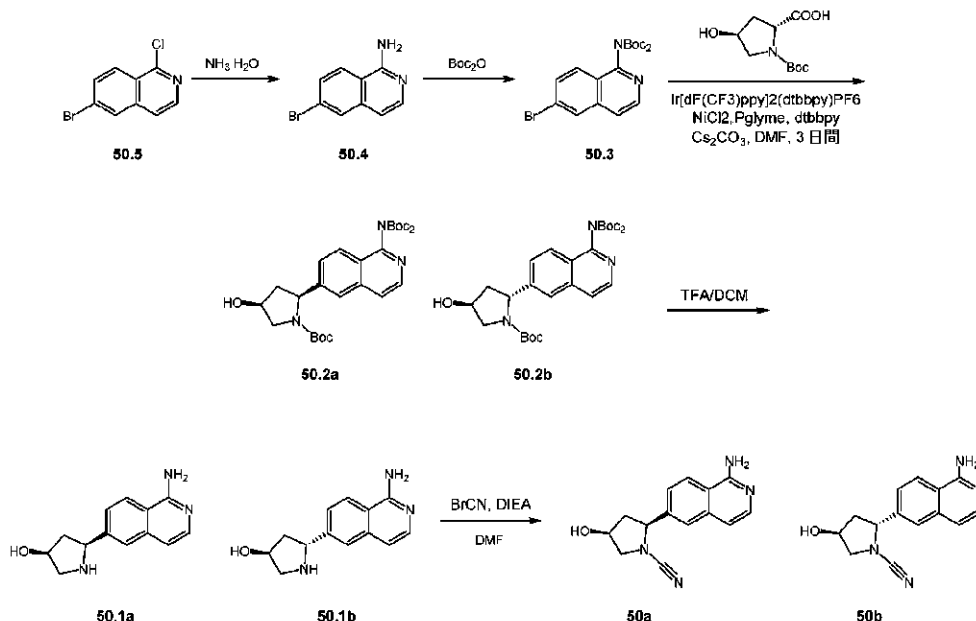
化合物49.1(60mg、261.7 μ mol、1当量)および臭化シアン(27.7mg、261.7 μ mol、19.25 μ L、1当量)のDMF(1mL)中の混合物に、DIPEA(101.5mg、785.5 μ mol、136.75 μ L、3当量)を0でN₂下で一度に添加した。この混合物を0で10分間撹拌した。その残渣をprep-HPLC(中性条件)により精製して、49(4mg、15.7 μ mol、収率6%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H] calcd. for C₁₄H₁₄N₄O: 254; found 255; RT=1.77 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 2.47 - 2.58 (m, 1 H), 3.57 (d, J=10.51 Hz, 1 H), 4 (dd, J=10.51, 3.91 Hz, 1 H), 4.52 (br s, 1 H), 5.59 (dd, J=10.09, 6.42 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=6.24 Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.82 (d, J=6.36 Hz, 2 H) and 8.12 (d, J=8.44 Hz, 1 H) ppm。

実施例50aおよび50b。(2S, 4S)-2-(1-アミノイソキノリン-6-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニトリル(50a)および(2R, 4S)-2-(1-アミノイソキノリン-6-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニトリル(50b)の調製

【0436】

化合物50.5(1.5g、6.19mmol、1当量)のNMP(15mL)中の溶液に、NH₃·H₂O(54.58g、389.32mmol、15mL、63当量)を添加した。この混合物を150で15時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O(500mL)の添加により25でクエンチし、そしてEtOAc(500mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。

【化67】



その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM:MeOH=10:1)により精製して、化合物50.4(1.6g、7.17mmol、収率39%)を黄色油状物と

して得た。

【0437】

化合物50.4 (1.6 g、7.17 mmol、1当量)のTHF (20 mL)中の溶液に、Boc₂O (6.26 g、28.69 mmol、6.59 mL、4当量)を18 でN₂下で滴下により添加した。次いで、この混合物に、TEA (3.63 g、35.86 mmol、4.99 mL、5当量)およびDMA P (140.2 mg、1.15 mmol、0.16当量)を添加し、そして18 で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1)により精製して、化合物50.3 (1.5 g)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H] calcd for C₇H₈N₂O₂: 423; found 424 ; RT=1.501 min.

10

【0438】

化合物50.3 (1.5 g、3.54 mmol、1当量)、(2R, 4S) - 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 (1.23 g、5.32 mmol、1.5当量)、Ir [dF (CF₃)ppy]₂ (dtbbpy)PF₆ (3.83 mg、35.44 μmol、0.01当量)、NiCl₂ · Pglyme (76.79 mg、354.36 μmol、0.1当量)、dtbbpy (141.92 mg、531.54 μmol、0.15当量)のDMF (40 mL)中の混合物に、Cs₂CO₃ (1.73 g、5.32 mmol、1.5当量)をグローブボックス内で一度に添加した。次いで、この混合物を、2個の34 Wの蛍光灯で25 で72時間照射した。その残渣をprep - HPLC (TFA条件)により精製して、化合物50.2a (100 mg、188.81 μmol、収率5%)および化合物50.2b (100 mg、188.81 μmol、収率5%)を黄色固体として得た。

20

【0439】

化合物50.2a (100 mg、188.81 μmol、1当量)のDCM (5 mL)中の溶液に、TFA (1 mL)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物50.1a (110 mg)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 2.41 - 2.62 (m, 2 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 2 H), 4.76 (br t, J=3.75 Hz, 1 H), 5.19 (br dd, J=11.91, 6.39 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=7.06 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.06 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=8.71, 1.65 Hz, 1 H), 8.02 - 8.10 (m, 1 H) and 8.54 (d, J=8.82 Hz, 1 H) ppm.

30

【0440】

化合物50.1a (110 mg、192.53 μmol、1当量)および臭化シアン (20.39 mg、192.53 μmol、14.16 μL、1当量)のDMF (1 mL)中の混合物に、DIPEA (74.65 mg、577.58 μmol、100.6 μL、3当量)を0 でN₂下で一度に添加した。この混合物を0 で10分間撹拌した。その残渣をprep - HPLC (中性条件)により精製して、50a (5 mg、19.66 μmol、収率10%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₁₅N₄O: 255; found 255; RT=1.787 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 2.38 (dd, J=13.59, 6.14 Hz, 1 H), 3.52 (d, J=10.52 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J=10.52, 3.51 Hz, 1 H), 4.52 (br s, 1 H), 5.06 (dd, J=10.52, 6.14 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.77, 1.75 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=3.73, 1.97 Hz, 2 H) and 8.17 (d, J=8.77 Hz, 1 H) ppm.

40

【0441】

化合物50.2b (100 mg、188.81 μmol、1当量)のDCM (5 mL)中の溶液に、TFA (1 mL)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物50.1b (110 mg、粗製)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 2.46 -

50

2.55 (m, 1 H), 2.58 - 2.68 (m, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 1 H), 3.68 (d, $J=12.24$, 3.86 Hz, 1 H), 4.79 (br t, $J=3.64$ Hz, 1 H), 5.66 (br dd, $J=11.69$, 6.39 Hz, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 7.84 - 7.93 (m, 1 H), 8.19 - 8.27 (m, 1 H) and 8.52 - 8.60 (m, 1 H) ppm.

【0442】

化合物50.1b (110 mg、192.53 μmol 、1当量、3 TFA) および臭化シアン (20.39 mg、192.53 μmol 、14.16 μL 、1当量) のDMF (1 mL) 中の混合物に、DIPEA (74.65 mg、577.58 μmol 、100.6 μL 、3当量) を18 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を18 で10分間撹拌した。その残渣を、半分取規模のHPLC (TFA条件) により精製して、50b (5 mg、19.7 μmol 、収率10%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : [M + H] calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$: 255; found 255; RT=1.779 min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.94 (ddd, $J=13.48$, 9.98, 4.17 Hz, 1 H), 2.53 (dd, $J=13.59$, 6.58 Hz, 1 H), 3.53 - 3.60 (m, 1 H), 4 (dd, $J=10.74$, 3.73 Hz, 1 H), 4.52 (br s, 1 H), 5.60 (dd, $J=10.09$, 6.58 Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=6.58$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.80 - 7.87 (m, 2 H) and 8.13 (d, $J=8.33$ Hz, 1 H) ppm.

実施例51aおよび51b。(S)-2-(1-(メチルアミノ)イソキノリン-6-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル(51a)および(R)-2-(1-(メチルアミノ)イソキノリン-6-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル(51b)の調製

【0443】

化合物51.8 (2.5 g、10.31 mmol、1当量) のNMP (30 mL) 中の溶液に、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 mL、33%水溶液) を150 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を150 で10時間撹拌した。この反応混合物を H_2O (500 mL) で希釈し、そしてEtOAc (500 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 2) により精製して、化合物51.7 (35 g、収率95%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : [M + H] calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_2$: 223; found 223; RT=0.761 min.

【0444】

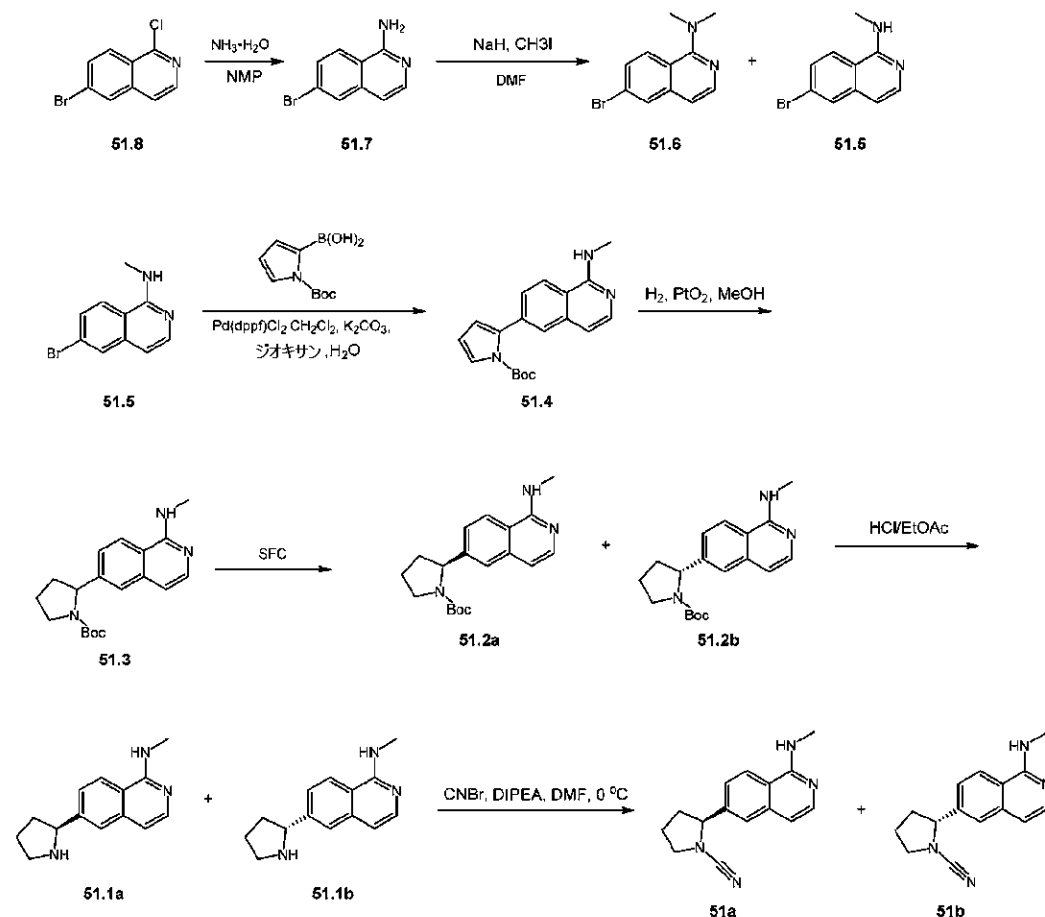
化合物51.7 (7 g、31.4 mmol、1当量) のDMF (70 mL) 中の溶液に、NaH (1.26 g、31.4 mmol、鉱油中60%の懸濁物、1当量) を0 で N_2 下で少しずつ添加した。この混合物を0 で30分間撹拌し、次いでこの混合物に、 CH_3I (6.68 g、47.1 mmol、2.93 mL、1.5当量) を一度に添加し、そして25 まで加熱し、そして1.5時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O (70 mL) の添加によりクエンチし、次いでEtOAc (70 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (70 mL \times 3) で洗浄し、次いでブライン (70 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この残渣を中圧液体クロマトグラフィー (MPLC) (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 0 : 1) により精製して、化合物51.5 (2.8 g、11.81 mmol、収率38%) を橙色固体として得、そして化合物51.6 (1.09 g、4.34 mmol、収率14%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) : 8.03 (d, $J=5.70$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J=1.75$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 6.82 (d, $J=5.70$ Hz, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 3.58 (s, 1 H) and 3.15 (d, $J=4.82$ Hz, 3 H) ppm.

【0445】

化合物51.5 (2.7 g、11.4 mmol、1当量)、N-(t-ブトキシカルボニル)ピロール)-2-ボロン酸 (2.64 g、12.53 mmol、1.1当量)、Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.79 g、3.42 mmol、0.3当量)、K

2 CO₃ (9.44 g, 68.33 mmol, 6 当量) の、ジオキサン (28 mL) および H₂O (7 mL) 中の混合物を脱気して N₂ でパージすることを 3 回行った。次いで、この混合物を N₂ 雰囲気下で 80 °C で 5 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O (15 mL) の添加によりクエンチし、次いで EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。

【化 68】



合わせた有機層を飽和ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を MPLC (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 : 1) により精製して、化合物 51.4 (3.6 g, 11.13 mmol, 収率 98%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₂₂N₃O₂: 324; found 324; RT=0.974 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 8.03 (d, J=5.95 Hz, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H), 7.37 - 7.49 (m, 1 H), 7.37 - 7.49 (m, 1 H), 7.37 - 7.49 (m, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 6.89 - 6.95 (m, 1 H), 6.92 (d, J=5.95 Hz, 1 H), 6.23 - 6.34 (m, 2 H), 5.27 (br s, 1 H), 3.18 (d, J=4.85 Hz, 3 H) and 1.34 (s, 9 H) ppm。

【0446】

化合物 51.4 (3.60 g, 11.13 mmol, 1 当量) の MeOH (400 mL) 中の溶液に、PtO₂ (252.79 mg, 1.11 mmol, 0.1 当量) を N₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して水素ガスでパージすることを数回行い、次いで H₂ 下 (50 psi) で 50 °C で 10 時間撹拌した。この反応混合物を濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を MPLC (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 : 1) により精製して、化合物 51.3 (1.8 g, 4.64 mmol, 収率 38%, 純度 84.4%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₂₆N₃O₂: 328; found 328; RT=0.899 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 8.02 (br d, J=5.38 Hz, 1 H), 7.69 (

br d, $J=8.56$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=1.34$ Hz, 1 H), 7.29 (br d, $J=1.22$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J=5.87$ Hz, 1 H), 5.31 (br s, 1 H), 4.79 - 5.12 (m, 1 H), 3.69 (br s, 2 H), 3.17 (br d, $J=4.28$ Hz, 3 H), 2.39 (br s, 1 H), 1.80 - 2 (m, 4 H) and 1.09 - 1.60 (m, 11 H) ppm.

【0447】

500 mg の化合物 51.3 を SFC (カラム: Chiral Pak IC-H 250 × 300 μ m; 移動相: [H₂O 中 0.1% NH₃ / EtOH]; B%: 40% ~ 40%、8 min) により精製して、化合物 51.2a (188 mg) および化合物 51.2b (229 mg) を白色固体として得た。

【0448】

化合物 51.2a (188 mg、574.18 μ mol、1 当量) に HCl / EtOAc (4 M、18.6 mL) を添加し、この反応混合物を 25 ° で 12 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 51.1a (180 mg) を塩酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) : 8.51 (d, $J=8.68$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 (br d, $J=8.44$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H), 3.45 - 3.66 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.63 (br d, $J=8.07$ Hz, 1 H) and 2.16 - 2.40 (m, 3 H) ppm.

【0449】

51.1a (30 mg、113.74 μ mol、1 当量) の DMF (1 mL) 中の溶液に、臭化シアン (12.05 mg、113.74 μ mol、8.37 μ L、1 当量) および DIPEA (29.4 mg、227.48 μ mol、39.62 μ L、2 当量) を添加した。この混合物を 0 ° で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過すると、その有機層が所望の化合物を有した。その残渣を、半分取規模の HPLC (カラム: Agela Durashell C18 150 × 250 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 20% ~ 60%、10 min) により精製して、51a (5 mg、19.4 μ mol、収率 17%、純度 97.9%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calcd for C₁₅H₁₇N₄:253; found 253; RT=2.357 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) : 8.10 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J=6.17$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=1.54$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J=8.60, 1.76$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=5.73$ Hz, 1 H), 4.83 - 4.88 (m, 1 H), 3.81 (dt, $J=8.93, 7.22$ Hz, 1 H), 3.65 (ddd, $J=8.93, 7.39, 5.73$ Hz, 1 H), 3.06 (s, 2 H), 2.45 (dq, $J=12.43, 6.29$ Hz, 1 H), 2.04 - 2.15 (m, 2 H) and 1.89 - 1.99 (m, 1 H) ppm.

【0450】

化合物 51.2b (229 mg、699.41 μ mol、1 当量) に、HCl / EtOAc (4 M、22.7 mL) を添加し、この反応混合物を 25 ° で 12 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 51.1b (289 mg) を塩酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) : 8.50 (d, $J=8.68$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J=8.68, 1.83$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=6.97$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=6.97$ Hz, 1 H), 3.44 - 3.62 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.58 - 2.67 (m, 1 H) and 2.21 - 2.37 (m, 3 H) ppm.

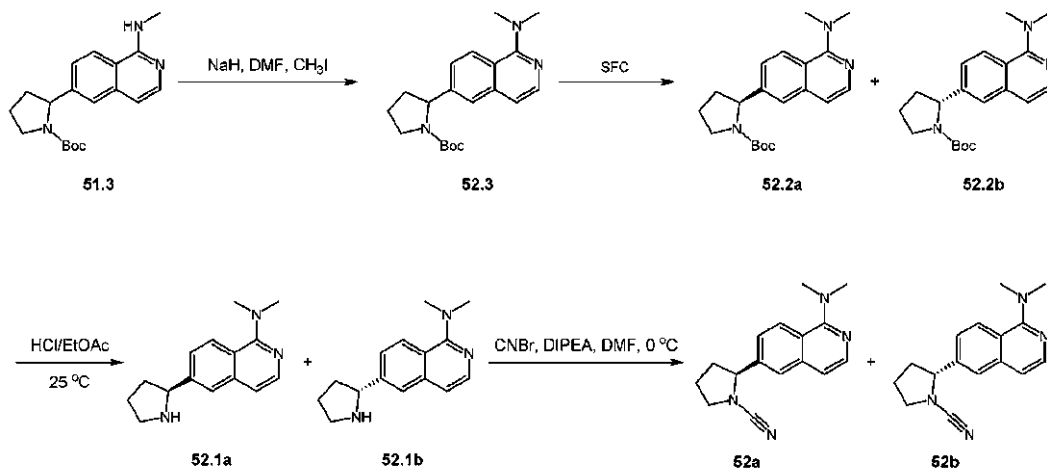
【0451】

化合物 51.1b (30 mg、113.74 μ mol、1 当量) の DMF (1 mL) 中の溶液に、臭化シアン (12.05 mg、113.74 μ mol、8.37 μ L、1 当量) および DIPEA (29.40 mg、227.48 μ mol、39.62 μ L、2 当量) を添加した。この混合物を 0 ° で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその有機層を濃縮した。その残渣を、半分取規模の HPLC (カラム: Agela Durashell C18 150 × 250 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 20% ~ 60%、10 min) により精製して、51b (5 mg、19.7 μ mol、収率 17%、純度 99.4%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) *m/z*:

z: [M + H] calcd for C₁₅H₁₇N₄: 253; found 253; RT=2.357 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 8.10 (d, J=8.77 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.75 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=8.77, 1.75 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 4.82 - 4.87 (m, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 3.60 - 3.71 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 2.38 - 2.50 (m, 1 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H) and 1.89 - 1.99 (m, 1 H) ppm.

実施例 5 2 a および 5 2 b。(S)-2-(1-(ジメチルアミノ)イソキノリン-6-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル(5 2 a) および (R)-2-(1-(ジメチルアミノ)イソキノリン-6-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル(5 2 b) の調製【化 6 9】

10



20

【 0 4 5 2 】

化合物 5 1 . 3 (8 0 0 m g 、 2 . 4 4 m m o l 、 1 当量) の D M F (8 m L) 中の溶液に、NaH (1 3 4 . 9 7 m g 、 3 . 3 7 m m o l 、 純度 6 0 % 、 1 . 3 8 当量) を 0 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、次いでこの混合物に、CH₃I (4 7 8 . 5 9 m g 、 3 . 3 7 m m o l 、 2 0 9 . 9 1 μ L 、 1 . 3 8 当量) を一度に添加し、そしてこの混合物を 2 5 まで加熱し、そして 1 5 . 5 時間攪拌した。この反応混合物を、H₂O (1 0 m L) の添加によりクエンチし、そして EtOAc (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (1 0 m L × 3) で洗浄し、そして合わせた有機層を飽和ブライン (1 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を MPLC (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 1 : 1) により精製して、化合物 5 2 . 3 (4 8 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l 、 収率 5 4 % 、 純度 9 4 . 4 %) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H] calcd for C₂₀H₂₈N₃O₂: 342; found 342; RT=1.170 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 8.06 (br d, J=8.60 Hz, 3 H), 7.46 (s, 1 H), 7.30 (br d, J=8.82 Hz, 2 H), 7.10 (d, J=5.73 Hz, 2 H), 4.91 (br s, 1 H), 3.68 (br s, 3 H), 3.09 (br s, 9 H), 2.38 (br s, 2 H), 1.91 (br t, J=6.06 Hz, 5 H), 1.46 (br s, 5 H) and 1.13 (br s, 9 H) ppm.

30

40

【 0 4 5 3 】

化合物 5 2 . 3 を S F C (カラム : C h i r a l P a k A Y - H 2 5 0 × 3 0 5 μ ; 移動相、A : I P A 中 0 . 1 % の N H₃ H₂O ; B : 3 0 % ~ 3 0 % 、 5 m i n) により精製して、化合物 5 2 . 2 a (1 8 0 m g) および化合物 5 2 . 2 b (2 0 0 m g) を白色固体として得た。

【 0 4 5 4 】

化合物 5 2 . 2 a (1 8 0 m g 、 5 2 7 . 1 7 μ m o l 、 1 当量) に H C l / E t O A c (4 M 、 6 m L) を添加した。この反応混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 5 2 . 1 a (1 8 9 m g) を塩酸塩として得た。¹H N

50

MR (400 MHz, メタノール- d_4) : 8.62 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H), 7.91 (dd, $J=8.86$, 1.77 Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H), 3.60 (s, 6 H), 3.33 (dt, $J=3.24$, 1.68 Hz, 2 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 2.24 - 2.45 (m, 3 H) and 2.04 (s, 1 H) ppm.

【0455】

化合物 52.1a (30 mg、108 μ mol、1当量、HCl) の DMF (1 mL) 中の溶液に、臭化シアン (11.44 mg、108 μ mol、7.94 μ L、1当量) および DIPEA (27.91 mg、215.99 μ mol、37.62 μ L、2当量) を添加した。この混合物を 0 で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその有機層を濃縮した。その残渣を、半分取規模の HPLC (カラム: Agela Durashell C18 150 \times 25 μ ; 移動相 A: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 25% ~ 65%、10 min) により精製して、52a (7 mg、25.4 μ mol、収率 24%、純度 96.7%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : [M + H] calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4$: 267; found 267; RT=2.628 min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 8.21 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=5.95$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=1.54$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.82$, 1.76 Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=5.73$ Hz, 1 H), 4.87 - 4.90 (m, 1 H), 3.81 (dt, $J=8.82$, 7.28 Hz, 1 H), 3.65 (ddd, $J=9.04$, 7.28, 5.73 Hz, 1 H), 3.10 (s, 5 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.39 - 2.50 (m, 1 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H) and 1.94 (dq, $J=12.49$, 7.60 Hz, 1 H) ppm.

【0456】

化合物 52.2b (200 mg、585.7 μ mol、1当量) に HCl / EtOAc (4 M、6 mL) を添加した。この反応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 52.1b (203 mg) を塩酸塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 8.57 - 8.62 (m, 1 H), 8.10 - 8.13 (m, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 3.57 (s, 6 H), 3.34 (s, 1 H), 2.56 - 2.74 (m, 1 H) and 2.18 - 2.42 (m, 3 H) ppm.

【0457】

化合物 52.1b (30 mg、108 μ mol、1当量) の DMF (1 mL) 中の溶液に、臭化シアン (11.44 mg、108 μ mol、7.94 μ L、1当量) および DIPEA (27.91 mg、216 μ mol、37.62 μ L、2当量) を添加した。この混合物を 0 で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその有機層を濃縮して、残渣を得た。この残渣を、半分取規模の HPLC (カラム: Agela Durashell C18 150 \times 25 μ ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 25% ~ 65%、10 min) により精製して、52b (7 mg、26 μ mol、収率 24%、純度 99.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : [M + H] calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4$: 267; found 267; RT=2.621 min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 8.22 (d, $J=8.77$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=5.70$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.55$, 1.97 Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=6.14$ Hz, 1 H), 4.90 (br s, 1 H), 3.78 - 3.86 (m, 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.10 (s, 6 H), 2.42 - 2.49 (m, 1 H), 2.05 - 2.15 (m, 1 H) and 1.92 - 2 (m, 1 H) ppm.

実施例 53。N - (1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 4 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ) ブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (53) の調製

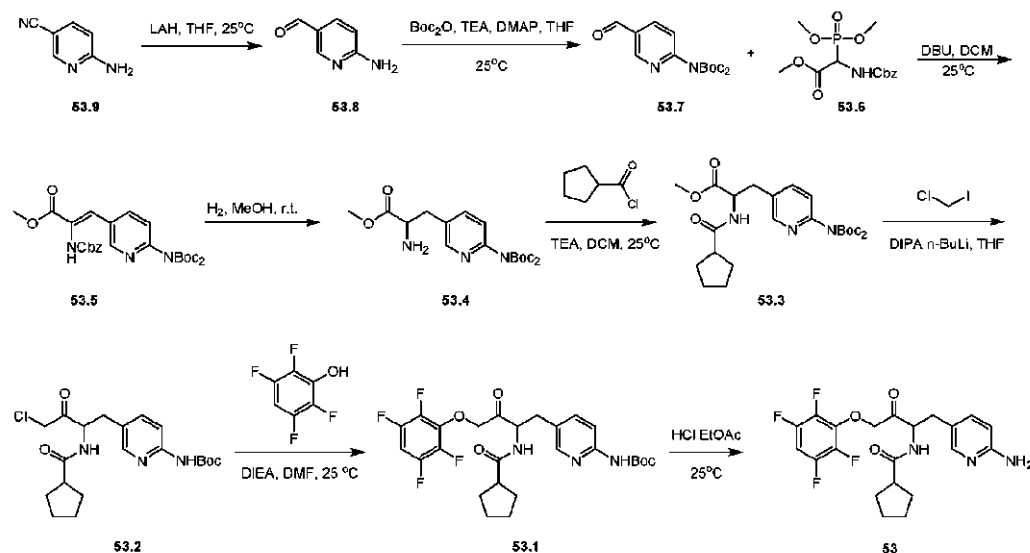
10

20

30

40

【化 7 0】



10

【 0 4 5 8】

化合物 53.9 (10 g、83.95 mmol、1 当量) の THF (150 mL) 中の溶液に、LAH (6.37 g、167.90 mmol、2 当量) を 0 で添加した。この混合物を 0 で 1.5 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和硫酸ナトリウムの添加により 0 でクエンチし、そして 100 mL H₂O を添加し、次いで酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (30 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物である化合物 53.8 (7.50 g、61.42 mmol、収率 73.16%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₆H₆N₂O: 123; found 123; RT=0.099 min.

20

【 0 4 5 9】

化合物 53.8 (7.50 g、61.42 mmol、1 当量) の THF (100 mL) 中の溶液に、TEA (24.86 g、245.68 mmol、34.05 mL、4 当量)、Boc₂O (40.21 g、184.26 mmol、42.33 mL、3 当量) および DMAP (1.50 g、12.28 mmol、0.20 当量) を添加した。この混合物を 25 で 1.5 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 100 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (50 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製した。化合物 53.7 (1.2 g、3.72 mmol、収率 6.06%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.42 - 1.61 (m, 21 H) 7.66 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J=8.60, 2.21 Hz, 1 H) 8.87 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 9.98 - 10.13 (m, 1 H)。

30

【 0 4 6 0】

化合物 53.7 (1.03 g、3.10 mmol、1 当量) の DCM (20 mL) 中の溶液に、DBU (708.40 mg、4.65 mmol、701.39 μL、1.50 当量) を添加した。この混合物を 25 で 0.5 時間撹拌した。次いで、この混合物に化合物 53.6 (1 g、3.10 mmol、1 当量) を添加し、この混合物を 25 で 0.5 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。化合物 53.5 (1 g、1.90 mmol、収率 61.15%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₂₇H₃₃N₃O₈: 528; found 528; RT=0.917 min.

40

【 0 4 6 1】

化合物 53.5 (1 g、1.90 mmol、1 当量) の MeOH (10 mL) 中の溶液に

50

、Pd-C (10%、0.3 g) をN₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気してH₂ でパージすることを数回行った。この混合物をH₂ 下 (50 psi) で25 で15時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてそのフィルターを濃縮した。化合物53.4 (1 g、粗製) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.35 - 1.54 (m, 23 H) 2.83 - 3.13 (m, 2 H) 3.70 - 3.77 (m, 4 H) 7.19 (d, J=8.16 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=8.16, 2.43 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=2.21 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₁₉H₂₉N₃O₆: 396; found 396; RT=0.701 min。

【0462】

化合物53.4 (600 mg、1.52 mmol、1当量) のDCM (10 mL) 中の溶液に、TEA (307.06 mg、3.03 mmol、420.63 μ L、2当量) およびシクロペンタンカルボニルクロリド (241.41 mg、1.82 mmol、221.48 μ L、1.20当量) を添加した。この混合物を25 で5分間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。化合物53.3 (650 mg、1.32 mmol、収率86.99%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₂₅H₃₇N₃O₇: 492; found 492; RT=0.866min。

【0463】

DIPA (349.94 mg、3.46 mmol、486.03 μ L、5当量) のTHF (5 mL) 中の溶液に、n-BuLi (2.5 M、1.38 mL、5当量) を添加した。この混合物をN₂ 下で0 で0.5時間撹拌した。次いで、この混合物を、化合物53.3 (340 mg、691.0 μ mol、1当量) およびクロロヨードメタン (609.96 mg、3.46 mmol、251.01 μ L、5当量) のTHF (5 mL) 中の溶液に添加し、-78 で0.5時間撹拌した。この反応混合物を、飽和NH₄Cl (20 mL) の添加により25 でクエンチし、そして酢酸エチル (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和Na₂SO₃ (10 mL) および飽和NaHCO₃ (10 mL) および飽和ブライン (10 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。化合物53.2 (500 mg、粗製) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₂₀H₂₈N₃O₄Cl: 410; found 410; RT=0.805min。

【0464】

化合物53.2 (500 mg、1.22 mmol、1当量) のDMF (5 mL) 中の溶液に、DIEA (472.93 mg、3.66 mmol、639.10 μ L、3当量) および2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノール (303.85 mg、1.83 mmol、1.50当量) を添加した。この混合物を25 で15時間撹拌した。この反応混合物を、飽和NaHCO₃ 20 mLの添加により25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL \times 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をprep-HPLC (TFA条件) により精製した。化合物53.1 (50 mg、74.14 μ mol、収率6.08%、純度80%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] called for C₂₆H₂₉N₃O₅F₄: 540; found 540; RT=1.310min。

【0465】

化合物53.1 (50 mg、92.67 μ mol、1当量) のHCl/EtOAc (2 mL) 中の溶液を25 で15時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をprep-HPLC (TFA条件) により精製した。生成物53 (5 mg、11.38 μ mol、収率12.28%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31 - 1.77 (m, 8 H) 2.34 (dt, J=3.69, 1.79 Hz, 1 H) 2.67 - 2.71 (m, 1 H) 3.01 (dd, J=14.11, 4.41 Hz, 1 H) 4.60 (ddd, J=10.20, 8.10, 4.63 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=2.21 Hz, 2 H) 6.89 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.61 (tt, J=10.91, 7.28 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=1.54 Hz,

1 H) 7.79 (br d, J=9.04 Hz, 2 H) 8.27 (d, J=8.16 Hz, 1 H)。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₁H₂₁N₃O₃F₄: 440; found 440; RT=2.662 min。

実施例 54。N - (1 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 4 - (2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロフェノキシ) ブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (54) の調製

【 0 4 6 6 】

化合物 54 . 12 (58 g、419 . 92 mmol、1 当量) の MeOH (600 mL) 中の溶液に、SOCl₂ (99 . 92 g、839 . 84 mmol、60 . 93 mL、2 当量) を 0 で N₂ 下で滴下により添加した。この混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで 18 まで加熱し、そして 18 で 14 . 5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 54 . 11 (65 g、粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁H₈N₂O₂: 152; found 153; RT=0.100 min。

【 0 4 6 7 】

メチル化合物 54 . 11 (65 g、427 . 21 mmol、1 当量) および DMAP (2 . 61 g、21 . 36 mmol、0 . 05 当量) の、t - BuOH (500 mL) および アセトン (150 mL) 中の混合物に、Boc₂O (279 . 72 g、1 . 28 mol、294 . 44 mL、3 当量) を 18 で N₂ 下で滴下により添加した。この混合物を 18 で 15 時間攪拌した。この溶液をペンタン (200 mL) で希釈し、冷蔵庫内で 3 時間冷却し、そして濾過して、化合物 54 . 10 (110 g、312 . 16 mmol、収率 73 . 07 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₇H₂₄N₂O₆: 352; found 353; RT=0.877 min。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.39 - 1.50 (m, 19 H) 3.97 (s, 3 H) 7.77 (dd, J=5.02, 1.38 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.62 (d, J=5.02 Hz, 1 H)。

【 0 4 6 8 】

化合物 54 . 10 (60 g、170 . 27 mmol、1 当量) の THF (1 L) 中の溶液に、LiAlH₄ (12 . 92 g、340 . 54 mmol、2 当量) を 0 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次いで 18 まで加熱し、そして 18 で 14 時間攪拌した。この反応混合物を、8 % の NaOH (15 mL) の添加によりクエンチし、濾過し、次いで H₂O 1000 mL で希釈し、そして EtOAc 1500 mL (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 1000 mL (1000 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 54 . 9 (15 g、66 . 89 mmol、収率 39 . 28 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₆N₂O₃: 293; found 294; RT=0.313 min。

10

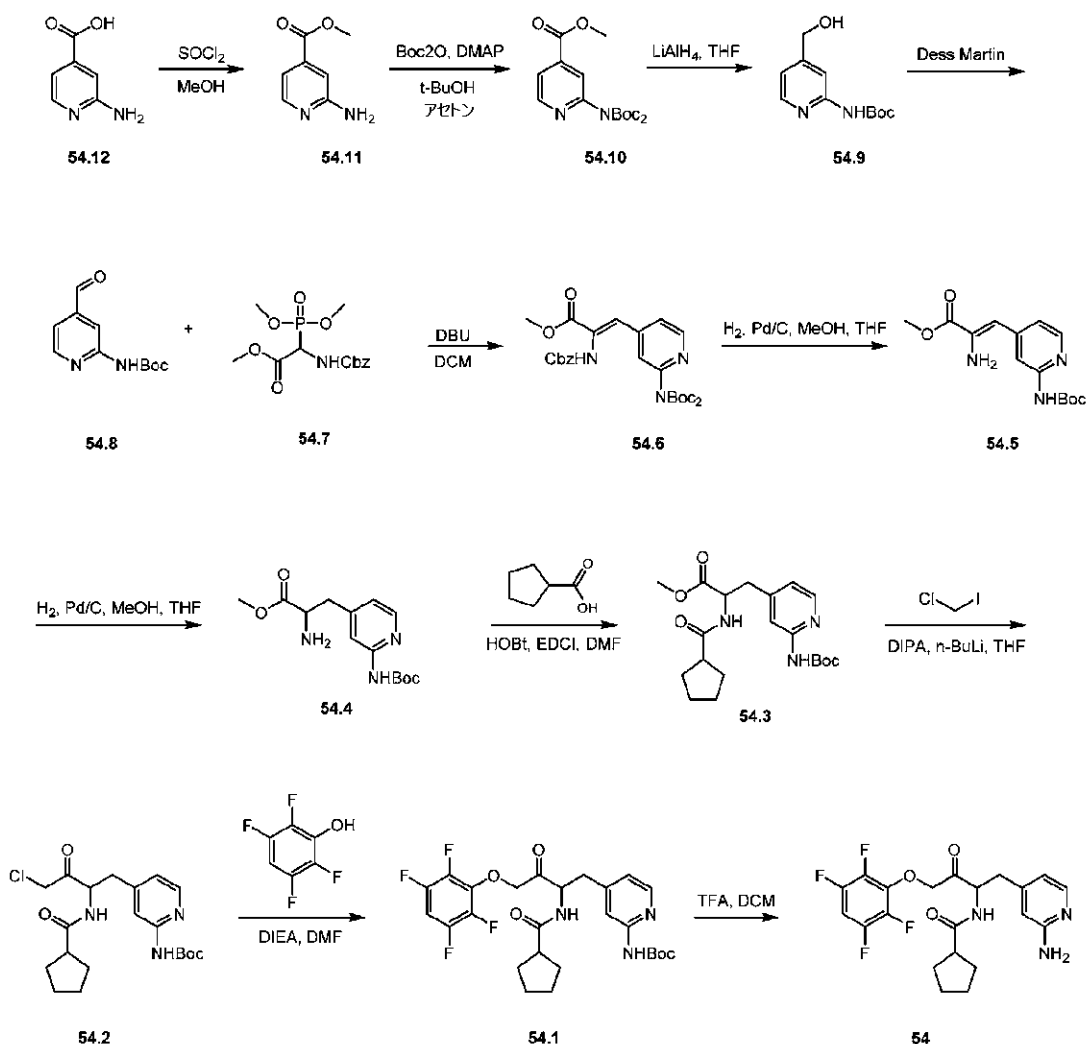
20

30

40

50

【化 7 1】



【0 4 6 9】

化合物 54.9 (8 g、35.67 mmol、1 当量) の DCM (60 mL) 中の溶液に、Dess-Martin ペルヨージナン (18.16 g、42.81 mmol、1.3.25 mL、1.20 当量) を 18 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 18 で 2 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O 60 mL で希釈し、そして DCM 150 mL (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 100 mL (100 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、化合物 54.8 (5.10 g、22.95 mmol、収率 64.33%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.59 (s, 9 H) 7.41 (dd, J=5.08, 1.32 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.52 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 8.83 (br s, 1 H)。

【0 4 7 0】

化合物 54.7 (1.49 g、4.50 mmol、1 当量) の DCM (15 mL) 中の溶液に、DBU (1.03 g、6.75 mmol、1.02 mL、1.50 当量) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 0.5 時間攪拌し、次いでこの混合物に、化合物 54.8 (1 g、4.50 mmol、1 当量) を 18 で一度に添加し、次いで 18 で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 54.6 (1.90 g、4.44 mmol、収率 98.78%) を白

色固体として得た。

【0471】

化合物54.6 (1 g、2.34 mmol、1当量)のMeOH (50 mL)およびTHF (50 mL)中の溶液に、Pd-C (10%、100 mg)をN₂下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気してH₂でパージすることを数回行った。この混合物をH₂下 (50 psi)で20 で15時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物54.5 (700 mg、粗製)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₁₉N₃O₄: 293; found 294; RT=0.638 min.

【0472】

化合物54.5 (600 mg、2.05 mmol、1当量)のMeOH (50 mL)およびTHF (50 mL)中の溶液に、Pd-C (10%、100 mg)をN₂下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気してH₂でパージすることを数回行った。この混合物をH₂下 (50 psi)で20 で15時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物54.4 (600 mg、粗製)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₂₁N₃O₄: 295; found 296; RT=0.239 min.

【0473】

シクロペンタンカルボン酸 (193.24 mg、1.69 mmol、184.04 μ L、1当量)およびEDCI (357.01 mg、1.86 mmol、1.10当量)のDMF (10 mL)中の混合物に、HOBt (251.64 mg、1.86 mmol、1.10当量)を0 でN₂下で一度に添加した。この混合物を0 で1時間撹拌し、次いで、この混合物に、化合物54.4 (500 mg、1.69 mmol、1当量)のDMF (5 mL)中の溶液を滴下により添加し、次いで、この混合物に、DIPEA (656.42 mg、5.08 mmol、887.05 μ L、3当量)を滴下により添加し、そして0 で1時間撹拌した。この反応混合物をH₂O 10 mLで希釈し、そしてEtOAc 15 mL (5 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン15 mL (15 mL \times 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1)により精製して、化合物54.3 (600 mg、1.53 mmol、収率90.69%)を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₀H₂₉N₃O₅: 391; found 392; RT=0.681 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.43 - 1.62 (m, 9 H) 1.66 - 1.93 (m, 5 H) 2.49 - 2.62 (m, 1 H) 3.02 - 3.12 (m, 1 H) 3.14 - 3.25 (m, 1 H) 3.71 - 3.87 (m, 2 H) 4.86 - 5 (m, 1 H) 5.96 (br d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8 (s, 1 H) 8.16 (d, J=5.02 Hz, 1 H)。

【0474】

DIPEA (426.51 mg、4.21 mmol、592.38 μ L、5.50当量)のTHF (6 mL)中の溶液に、n-BuLi (2.5 M、1.69 mL、5.50当量)を0 で添加し、この混合物を0 で30分間撹拌した。この混合物を、化合物54.3 (300 mg、766.36 μ mol、1当量)およびクロロヨードメタン (675.85 mg、3.83 mmol、278.13 μ L、5当量)のTHF (6 mL)中の溶液に -78 で添加した。この混合物を -78 で30分間撹拌した。この反応混合物を、飽和水性NH₄Cl 5 mLの添加によりクエンチし、次いでEtOAc 15 mL (5 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性Na₂SO₃ 10 mL (10 mL \times 1)およびブライン10 mL (10 mL \times 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物54.2 (400 mg、粗製)を白色固体として得た。

【0475】

化合物54.2 (400 mg、975.82 μ mol、1当量)および2,3,5,6-テトラフルオロフェノール (243.08 mg、1.46 mmol、1.50当量)のDMF (5 mL)中の混合物に、DIEA (504.46 mg、3.90 mmol、681.70 μ L、4当量)を20 でN₂下で一度に添加した。この混合物を20 で1

10

20

30

40

50

0 時間撈拌した。その残渣を p r e p - H P L C (中性条件) により精製して、化合物 5 4 . 1 (6 0 m g 、 1 1 1 . 2 1 μ m o l 、 収率 1 1 . 4 0 %) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₆H₂₉N₃O₅F₄: 539; found 540; RT=1.306 min.

【 0 4 7 6 】

化合物 5 4 . 1 (6 0 m g 、 1 1 1 . 2 1 μ m o l 、 1 当量) の D C M (1 0 m L) 中の溶液に、T F A (3 . 0 8 g 、 2 7 . 0 1 m m o l 、 2 m L 、 2 4 2 . 9 0 当量) を 1 8 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 1 8 で 1 5 時間撈拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を p r e p - H P L C (T F A 条件) により精製して、生成物 5 4 (1 0 m g 、 2 2 . 7 6 μ m o l 、 収率 2 0 . 4 6 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₁H₂₁N₃O₃F₄: 439; found 440; RT=2.383 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.40 - 1.52 (m, 3 H) 1.57 (br d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.63 - 1.76 (m, 2 H) 2.78 (dd, J=13.61, 10.60 Hz, 1 H) 3.13 (dd, J=13.61, 4.33 Hz, 1 H) 4.65 - 4.74 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 6.71 (s, 1 H) 6.75 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 7.54 - 7.70 (m, 1 H) 7.88 (br s, 3 H) 8.34 (d, J=8.03 Hz, 1 H)。実施例 5 5。N - (1 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (5 5) の調製

【 0 4 7 7 】

化合物 5 5 . 1 2 (5 8 g 、 4 1 9 . 9 2 m m o l 、 1 当量) の M e O H (6 0 0 m L) 中の溶液に、S O C l₂ (9 9 . 9 2 g 、 8 3 9 . 8 4 m m o l 、 6 0 . 9 3 m L 、 2 当量) を 0 で N₂ 下で滴下により添加した。この混合物を 0 で 3 0 分間撈拌し、次いで 1 8 まで加熱し、そして 1 8 で 1 4 . 5 時間撈拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 5 5 . 1 1 (6 5 g 、 粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₇H₈N₂O₂: 152; found 153; RT=0.100 min.

【 0 4 7 8 】

化合物 5 5 . 1 1 (6 5 g 、 4 2 7 . 2 1 m m o l 、 1 当量) および D M A P (2 . 6 1 g 、 2 1 . 3 6 m m o l 、 0 . 0 5 当量) の、t - B u O H (5 0 0 m L) およびアセトン (1 5 0 m L) 中の混合物に、B o c₂O (2 7 9 . 7 2 g 、 1 . 2 8 m o l 、 2 9 4 . 4 4 m L 、 3 当量) を 1 8 で N₂ 下で滴下により添加した。この混合物を 1 8 で 1 5 時間撈拌した。この溶液をペンタン (2 0 0 m L) で希釈し、冷蔵庫内で 3 時間冷却し、そして濾過して、化合物 5 5 . 1 0 (1 1 0 g 、 3 1 2 . 1 6 m m o l 、 収率 7 3 . 0 7 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₇H₂₄N₂O₆: 352; found 353; RT=0.877 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.39 - 1.50 (m, 19 H) 3.97 (s, 3 H) 7.77 (dd, J=5.02, 1.38 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.62 (d, J=5.02 Hz, 1 H)。

【 0 4 7 9 】

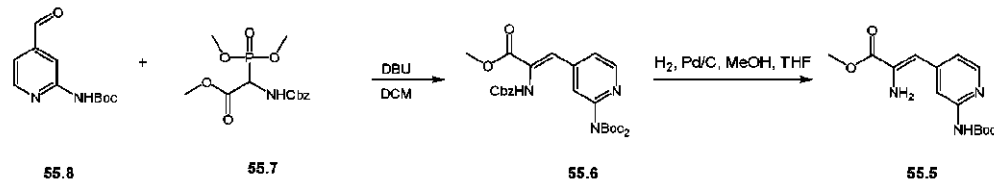
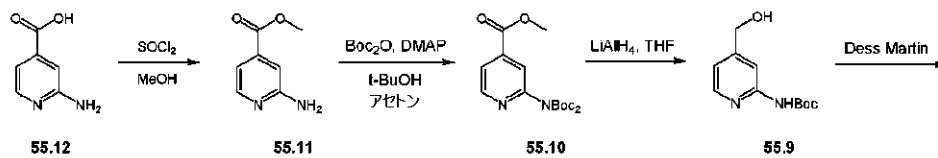
化合物 5 5 . 1 0 (6 0 g 、 1 7 0 . 2 7 m m o l 、 1 当量) の T H F (1 L) 中の溶液に、L i A l H₄ (1 2 . 9 2 g 、 3 4 0 . 5 4 m m o l 、 2 当量) を 0 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 で 1 時間撈拌し、次いで 1 8 まで加熱し、そして 1 8 で 1 4 時間撈拌した。この反応混合物を、8 % の N a O H (1 5 m L) の添加によりクエンチし、濾過し、次いで H₂O 1 0 0 0 m L で希釈し、そして E t O A c 1 5 0 0 m L (5 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 1 0 0 0 m L (1 0 0 0 m L × 1) で洗浄し、N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O₂ 、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 5 5 . 9 (1 5 g 、 6 6 . 8 9 m m o l 、 収率 3 9 . 2 8 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₁H₁₆N₂O₃: 293; found 294; RT=0.313 min.

【 0 4 8 0 】

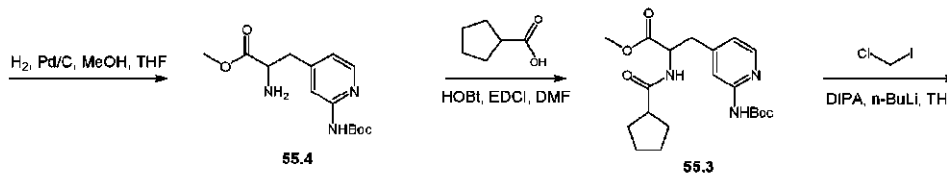
化合物 55.9 (8 g、35.67 mmol、1 当量) の DCM (60 mL) 中の溶液に、Dess-Martin ペルヨージナン (18.16 g、42.81 mmol、1.325 mL、1.20 当量) を 18 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 18 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O 60 mL で希釈し、そして DCM 150 mL (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 100 mL (100 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、化合物 55.8 (5.10 g、22.95 mmol、収率 64.33%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.59 (s, 9 H) 7.41 (dd, J=5.08, 1.32 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.52 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 8.83 (br s, 1 H)。

10

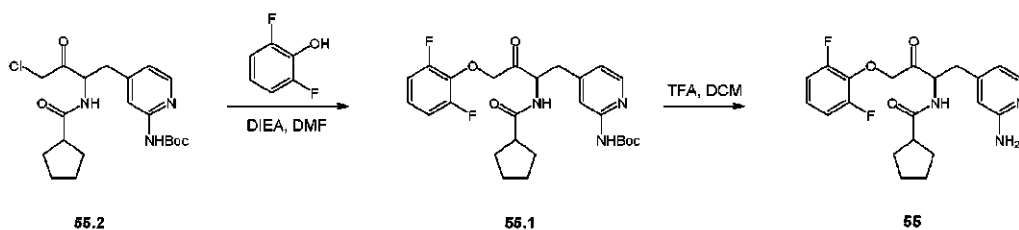
【化 7 2】



20



30



【0 4 8 1】

40

化合物 55.7 (1.49 g、4.50 mmol、1 当量) の DCM (15 mL) 中の溶液に、DBU (1.03 g、6.75 mmol、1.02 mL、1.50 当量) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 0.5 時間撹拌し、次いでこの混合物に、化合物 55.8 (1 g、4.50 mmol、1 当量) を 18 で一度に添加し、次いで 18 で 0.5 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 55.6 (1.90 g、4.44 mmol、収率 98.78%) を白色固体として得た。

【0 4 8 2】

化合物 55.6 (1 g、2.34 mmol、1 当量) の MeOH (50 mL) および THF

50

F (5 0 m L) 中の溶液に、P d - C (1 0 % 、 1 0 0 m g) を N ₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H ₂ でパージすることを数回行った。この混合物を H ₂ 下 (5 0 p s i) で 2 0 分で 1 5 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 5 5 . 5 (7 0 0 m g 、 粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₁₉N₃O₄: 293; found 294; RT=0.638 min.

【 0 4 8 3 】

化合物 5 5 . 5 (6 0 0 m g 、 2 . 0 5 m m o l 、 1 当量) の M e O H (5 0 m L) および T H F (5 0 m L) 中の溶液に、P d - C (1 0 % 、 1 0 0 m g) を N ₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H ₂ でパージすることを数回行った。この混合物を H ₂ 下 (5 0 p s i) で 2 0 分で 1 5 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 5 5 . 4 (6 0 0 m g 、 粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₁₄H₂₁N₃O₄: 295; found 296; RT=0.239 min.

【 0 4 8 4 】

シクロペンタンカルボン酸 (1 9 3 . 2 4 m g 、 1 . 6 9 m m o l 、 1 8 4 . 0 4 μ L 、 1 当量) および E D C I (3 5 7 . 0 1 m g 、 1 . 8 6 m m o l 、 1 . 1 0 当量) の D M F (1 0 m L) 中の混合物に、H O B t (2 5 1 . 6 4 m g 、 1 . 8 6 m m o l 、 1 . 1 0 当量) を 0 分で N ₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 分で 1 時間撹拌し、次いで、この混合物を、化合物 5 5 . 4 (5 0 0 m g 、 1 . 6 9 m m o l 、 1 当量) の D M F (5 m L) 中の溶液に滴下により添加し、次いで、この混合物を、D I P E A (6 5 6 . 4 2 m g 、 5 . 0 8 m m o l 、 8 8 7 . 0 5 μ L 、 3 当量) に滴下により添加し、そして 0 分で 1 時間撹拌した。この反応混合物を H ₂ O 1 0 m L で希釈し、そして E t O A c 1 5 m L (5 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 1 5 m L (1 5 m L × 1) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 5 5 . 3 (6 0 0 m g 、 1 . 5 3 m m o l 、 収率 9 0 . 6 9 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₀H₂₉N₃O₅: 391; found 392; RT=0.681 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.43 - 1.62 (m, 9 H) 1.66 - 1.93 (m, 5 H) 2.49 - 2.62 (m, 1 H) 3.02 - 3.12 (m, 1 H) 3.14 - 3.25 (m, 1 H) 3.71 - 3.87 (m, 2 H) 4.86 - 5 (m, 1 H) 5.96 (br d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8 (s, 1 H) 8.16 (d, J=5.02 Hz, 1 H)。

【 0 4 8 5 】

D I P A (4 2 6 . 5 1 m g 、 4 . 2 1 m m o l 、 5 9 2 . 3 8 μ L 、 5 . 5 0 当量) の T H F (1 0 m L) 中の溶液に、n - B u L i (2 7 0 . 0 1 m g 、 4 . 2 1 m m o l 、 5 . 5 0 当量) を 0 分で添加し、この混合物を 0 分で 3 0 分間撹拌した。この混合物を、化合物 5 5 . 3 (3 0 0 m g 、 7 6 6 . 3 6 μ m o l 、 1 当量) およびクロロ (ヨード) メタン (6 7 5 . 8 5 m g 、 3 . 8 3 m m o l 、 2 7 8 . 1 3 μ L 、 5 当量) の T H F (1 0 m L) 中の溶液に、 - 7 8 で添加した。この混合物を - 7 8 で 3 0 分間撹拌した。この反応混合物を、飽和水性 N H ₄ C l 5 m L の添加によりクエンチし、次いで E t O A c 1 5 m L (5 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 N a ₂ S O ₃ 1 0 m L (1 0 m L × 1) およびブライン 1 0 m L (1 0 m L × 1) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 5 5 . 2 (4 0 0 m g 、 粗製) を白色固体として得た。

【 0 4 8 6 】

化合物 5 5 . 2 (4 0 0 m g 、 9 7 5 . 8 2 μ m o l 、 1 当量) および 2 , 6 - ジフルオロフェノール (1 2 6 . 9 5 m g 、 9 7 5 . 8 2 μ m o l 、 1 当量) の D M F (5 m L) 中の混合物に、D I E A (5 0 4 . 4 6 m g 、 3 . 9 0 m m o l 、 6 8 1 . 7 0 μ L 、 4 当量) を 2 0 分で N ₂ 下で一度に添加した。この混合物を 2 0 分で 1 0 時間撹拌した。その残渣を p r e p - H P L C (中性条件) により精製して、化合物 5 5 . 1 (6 0 m g 、 1 1 9 . 1 6 μ m o l 、 収率 1 2 . 2 1 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z:

[M + H] calcd for C₂₆H₃₁N₃O₅F₂: 503; found 504; RT=0.804 min.

【0487】

化合物55・1 (60 mg、119.16 μmol、1当量) のDCM (3 mL) 中の溶液に、TFA (1.54 g、13.51 mmol、1 mL、113.35当量) を18でN₂下で一度に添加した。この混合物を18で15時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をprep-HPLC (TFA条件) およびSFC (条件: 中性条件) により精製して、生成物55 (10 mg、24.79 μmol、収率25%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H] calcd for C₂₁H₂₃N₃O₃F₂: 403; found 404; RT=2.518 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.46 - 1.58 (m, 3 H) 1.58 - 1.71 (m, 3 H) 1.71 - 1.85 (m, 2 H) 2.56 - 2.65 (m, 1 H) 2.71 - 2.80 (m, 1 H) 3.14 (dd, J=14, 5.40 Hz, 1 H) 4.85 - 5.02 (m, 2 H) 6.41 - 6.55 (m, 2 H) 6.93 - 7.03 (m, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.69 - 7.79 (m, 1 H)。

10

実施例56、57、および58。(S)-N-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-オキソ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)ブタン-2-イル)シクロペンタンカルボキサミド(56); (R)-N-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-オキソ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)ブタン-2-イル)シクロペンタンカルボキサミド(57); およびN-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-3-オキソブタン-2-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパンアミド(58)

20

【0488】

化合物56、57、および58を、上に記載した方法に従って調製した。

【化73】

化合物番号	構造
56	
57	

30

【化74】

40

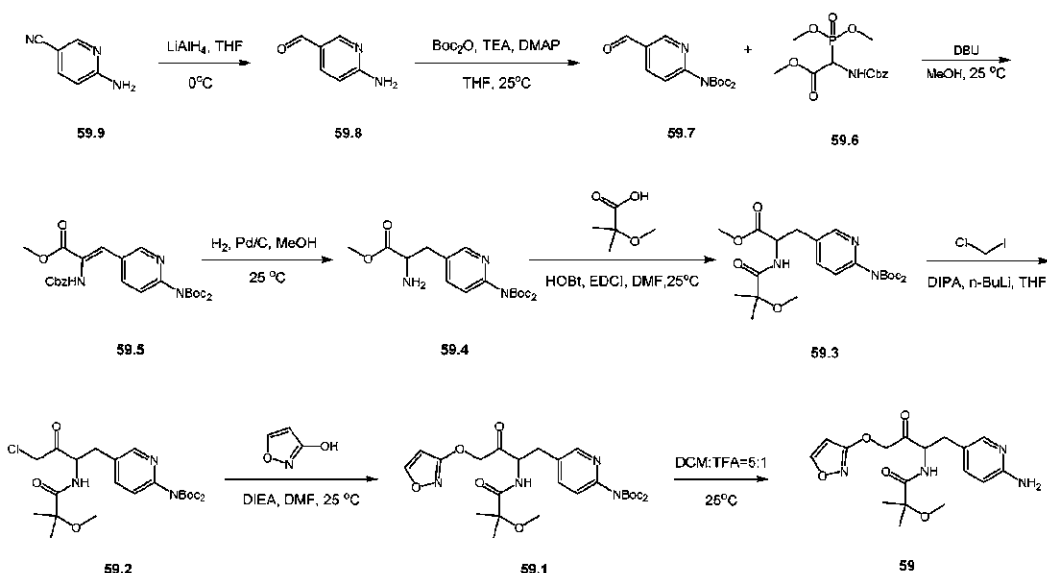
58	
----	--

実施例59。N-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-(イソオキサゾール-

50

3 - イルオキシ) - 3 - オキシブタン - 2 - イル) - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン
アミド (5 9) の調製

【化 7 5】



10

【 0 4 8 9】

20

化合物 5 9 . 9 (2 0 g、1 6 7 . 8 9 m m o l、1 当量) の T H F (5 0 0 m L) 中の溶液に、L i A l H 4 (1 2 . 7 4 g、3 3 5 . 7 8 m m o l、2 当量) を 0 で N 2 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を、N a 2 S O 4 . 1 0 H 2 O (3 0 g) の添加によりクエンチし、次いで濾過した。その濾液を H 2 O (2 0 0 m L) で希釈し、そして E t O A c (2 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 0 m L) で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O 2、石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 5 9 . 8 (1 0 g、8 1 . 8 8 m m o l、収率 4 9 %) を黄色固体として得た。

【 0 4 9 0】

30

化合物 5 9 . 8 (1 0 g、8 1 . 8 8 m m o l、1 当量) および T E A (3 3 . 1 4 g、3 2 7 . 5 3 m m o l、4 5 . 5 9 m L、4 当量) の T H F (1 5 0 m L) 中の混合物に、B o c 2 O (5 3 . 6 1 g、2 4 5 . 6 5 m m o l、5 6 . 4 3 m L、3 当量) および D M A P (1 . 6 0 g、1 3 . 1 0 m m o l、0 . 1 6 当量) を 2 5 で N 2 下で一度に添加した。この混合物を 2 5 で 1 0 時間撹拌した。この反応混合物を、N a 2 S O 4 . 1 0 H 2 O (3 0 g) の添加によりクエンチし、次いで濾過した。その濾液を H 2 O (2 0 0 m L) で希釈し、そして E t O A c (2 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 0 m L) で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O 2、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 5 9 . 7 (1 1 g、3 4 . 1 2 m m o l、収率 4 2 %) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H] + calcd for C 1 6 H 2 3 N 2 O 5: 3 2 3; found 3 2 3; RT=1.537min. ¹H NMR (4 0 0 M H z, クロロホルム-d) : 1.50 (s, 1 8 H), 7.65 (d, J=8.33 H z, 1 H), 8.18 (dd, J=8.7 7, 2.19 H z, 1 H), 8.86 (d, J=2.19 H z, 1 H), 10.02 - 10.10 (m, 1 H) ppm.

40

【 0 4 9 1】

化合物 5 9 . 7 (9 . 5 g、2 9 . 4 7 m m o l、1 当量) および 5 9 . 6 (9 . 7 6 g、2 9 . 4 7 m m o l、1 当量) の D C M (6 0 m L) 中の混合物に、D B U (8 . 9 7 g、5 8 . 9 4 m m o l、8 . 8 8 m L、2 当量) を 2 5 で N 2 下で一度に添加した。この混合物を 2 5 で 1 0 時間撹拌した。この反応混合物を、N a 2 S O 4 . 1 0 H 2 O (3 0 g) の添加によりクエンチし、次いで濾過し、次いでその濾液を H 2 O (2 0 0 m

50

L)で希釈し、そしてEtOAc(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)により精製して、化合物59.5(7 g、13.27 mmol、収率45%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₇H₃₄N₃O₈: 528; found 528; RT=1.60 min.

【0492】

化合物59.5(7 g、13.27 mmol、1当量)のMeOH(200 mL)中の溶液に、10%の炭素担持Pd触媒(800 mg)をN₂下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気してH₂でパージすることを数回行った。この混合物をH₂下(50 psi)で25℃で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3:1)により精製して、化合物59.4(2.8 g、7.08 mmol、収率53%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₃₀N₆O₃: 396; found 396; RT=1.029 min.

【0493】

化合物59.4(836.43 mg、7.08 mmol、1当量)およびEDCI(1.63 g、8.50 mmol、1.2当量)のDMF(30 mL)中の混合物に、HOBt(1.15 g、8.50 mmol、1.2当量)を0℃でN₂下で一度に添加した。この混合物を0℃で60分間撹拌し、次いでこの混合物に、2-メトキシ-2-メチルプロパン酸(2.8 g、7.08 mmol、1当量)およびDIPEA(2.75 g、21.24 mmol、3.70 mL、3当量)を添加し、次いでこの混合物を0℃で60分間撹拌した。その残渣をH₂O(50 mL)で希釈し、そしてEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(50 mL×3)で洗浄し、合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3:1)により精製して、化合物59.3(3 g、6.05 mmol、収率86%)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H -Boc] calcd for C₁₉H₃₀N₃O₆: 496; found 496; RT=1.516 min.

【0494】

DIPEA(1.80 g、17.76 mmol、2.51 mL、5.5当量)のTHF(50 mL)中の溶液に、n-BuLi(2.5 M、7.10 mL、5.5当量)を0℃で添加し、この混合物を0℃で30分間撹拌した。この混合物に、化合物59.3(1.6 g、3.23 mmol、1当量)およびクロロヨードメタン(3.13 g、17.76 mmol、1.29 mL、5.5当量)のTHF(50 mL)中の溶液を-78℃で添加し、次いでDIPEA(1.80 g、17.76 mmol、2.51 mL、5.5当量)を-78℃で添加した。この混合物を-78℃で3時間撹拌した。その残渣をH₂O(50 mL)で希釈し、そしてEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(50 mL×3)で洗浄し、合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3:1)により精製して、化合物59.2(100 mg、194.55 μmol、収率6%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₃₇N₃O₇ Cl: 514; found 514; RT=1.414 min.

【0495】

化合物59.2(100 mg、194.55 μmol、1当量)およびイソオキサゾール-3-オール(16.55 mg、194.55 μmol、1当量)のDMF(2 mL)中の混合物に、DIPEA(75.43 mg、583.65 μmol、101.66 μL、3当量)を25℃でN₂下で一度に添加した。この混合物を25℃で10時間撹拌した。その残渣をH₂O(50 mL)で希釈し、そしてEtOAc(50 mL×3)で抽出した

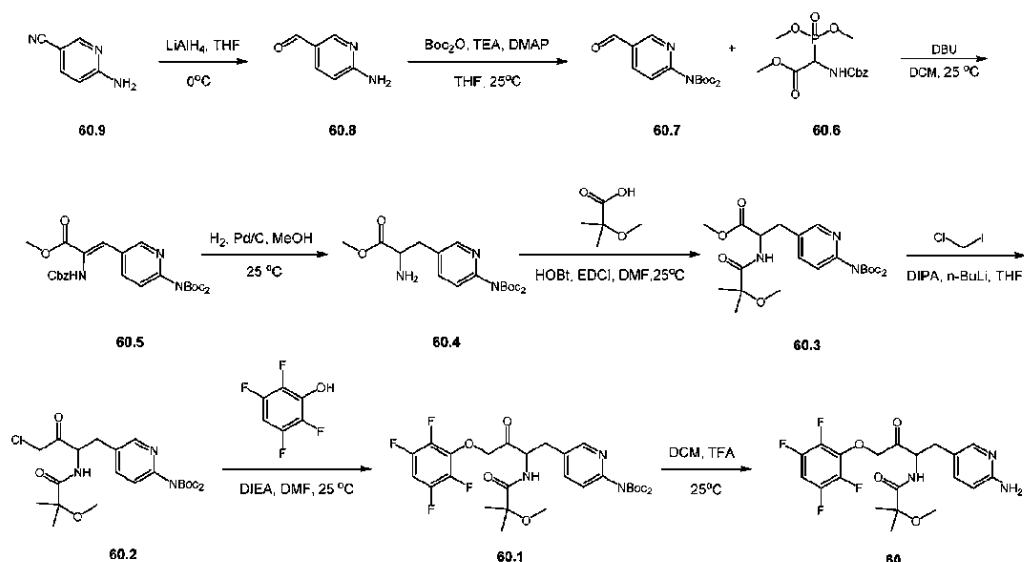
。合わせた有機層をH₂O (50 mL × 3) で洗浄し、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 59.1 (150 mg) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H-Boc] called for C₂₂H₃₁N₄O₇: 563; found 463; RT= 0.937min。

【0496】

化合物 59.1 (300 mg、533.23 μmol、1当量) のDCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (533.23 μmol、40 μL、1当量) を25 °C でN₂下で一度に添加した。この混合物を25 °C で30分間撹拌した。その残渣をH₂O (50 mL) で希釈し、そしてEtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をH₂O (50 mL × 3) で洗浄し、次いでブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、59 (20 mg) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₂₃N₄O₅: 363; found 363; RT=2.357 min。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.23 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 2.84 (dd, J=14.55, 9.66 Hz, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 4 H), 4.83 - 4.83 (m, 1 H), 5.06 (d, J=1.22 Hz, 2 H), 6.18 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 6.92 - 6.98 (m, 1 H), 7.67 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=9.17, 2.08 Hz, 1 H) and 8.39 (d, J=1.83 Hz, 1 H) ppm。

実施例 60。N - (1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 4 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ) ブタン - 2 - イル) - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンアミド (60) の調製

【化76】



【0497】

化合物 60.9 (10 g、83.95 mmol、1当量) のTHF (300 mL) 中の溶液に、LAH (6.37 g、167.9 mmol、2当量) を0 °C で添加した。この混合物を0 °C で1.5時間撹拌した。この反応混合物を、飽和硫酸ナトリウムの添加により0 °C でクエンチし、そして300 mLのH₂Oを添加し、次いで酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 60.8 (10 g、粗製) を黄色固体として得た。

【0498】

化合物 60.8 (10 g、81.9 mmol、1当量) のTHF (200 mL) 中の溶液

に、TEA (33.14 g、327.6 mmol、45.4 mL、4 当量)、Boc₂O (53.62 g、245.67 mmol、56.44 mL、3 当量) およびDMA P (2 g、16.38 mmol、0.2 当量) を添加した。この混合物を25℃で15時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O (300 mL) の添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物60.7 (4 g、12.41 mmol、収率15%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₂₂N₂O₅: 323; found 167; RT=1.537 min.

10

【0499】

化合物60.7 (1 g、3.1 mmol、1 当量) のDCM (30 mL) 中の溶液に、DBU (944.53 mg、6.20 mmol、935.18 μL、2 当量) および化合物60.6 (1.03 g、3.1 mmol、1 当量) を添加した。この混合物を25℃で1時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O (100 mL) の添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物60.5 (2.6 g、4.9 mmol、収率79%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₇H₃₃N₃O₈: 528; found 528; RT=1.612 min.

20

【0500】

化合物60.5 (2.6 g、4.93 mmol、1 当量) のMeOH (200 mL) 中の溶液に、10%の炭素担持パラジウム (1 g) をN₂下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気してH₂でパージすることを数回行った。この混合物をH₂下 (50 psi) で25℃で15時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてそのフィルターを濃縮して、化合物60.4 (900 mg、2.28 mmol、収率46%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₂₉N₃O₆: 396; found 396; RT=1.161 min.

【0501】

30

2-メトキシ-2-メチルプロパン酸 (268.85 mg、2.28 mmol、1 当量) のDMF (15 mL) 中の溶液に、HOBt (338.3 mg、2.5 mmol、1.1 当量) およびEDCI (479.9 mg、2.5 mmol、1.1 当量) を添加した。この混合物を25℃で1時間撹拌した。この混合物に、化合物60.4 (900 mg、2.28 mmol、1 当量) およびDIPEA (1.18 g、9.1 mmol、1.6 mL、4 当量) を添加した。この混合物を25℃で14時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O (30 mL) の添加により25℃でクエンチし、そして酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物60.3 (960 mg、1.94 mmol、収率85%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₃₇N₃O₈: 496; found 496; RT=1.487 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.35 (d, J=8.38 Hz, 6 H), 1.43 (s, 19 H), 3.06 - 3.31 (m, 5 H), 3.74 (s, 3 H), 4.72 - 4.97 (m, 1 H), 7.09 - 7.21 (m, 2 H), 7.53 (dd, J=8.16, 2.21 Hz, 1 H) and 8.24 (d, J=2.20 Hz, 1 H) ppm.

40

【0502】

DIPEA (842.3 mg、8.32 mmol、1.18 mL、5.5 当量) のTHF (5 mL) 中の溶液に、n-BuLi (2.5 M、3.33 mL、5.5 当量) を添加し、次いでN₂下で0℃で0.5時間撹拌した。次いで、この混合物を、化合物60.3 (7

50

50 mg、1.51 mmol、1当量) およびクロロヨードメタン (1.47 g、8.32 mmol、604.19 μ L、5.5当量) のTHF (15 mL) 中の溶液に添加し、-78 で2.5時間撹拌した。この反応混合物を、飽和NH₄Cl (20 mL) の添加により25 でクエンチし、そして酢酸エチル (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和Na₂SO₃ (10 mL) および飽和NaHCO₃ (10 mL) および飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物60.2 (50 mg、97.3 μ mol、収率6%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₃₆N₃O₇Cl: 514; found 414; RT=1.253 min.

10

【0503】

化合物60.2 (40 mg、77.8 μ mol、1当量) のDMF (2 mL) 中の溶液に、DIEA (30.17 mg、233.5 μ mol、40.7 μ L、3当量) および2,3,5,6-テトラフルオロフェノール (19.4 mg、116.73 μ mol、1.5当量) を添加した。この混合物を25 で12時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O (10) mLの添加により25 でクエンチし、そして酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物60.1 (20 mg、31.07 μ mol、収率40%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₃₀H₃₇N₃O₈F₄: 644; found 544; RT=1.402 min.

20

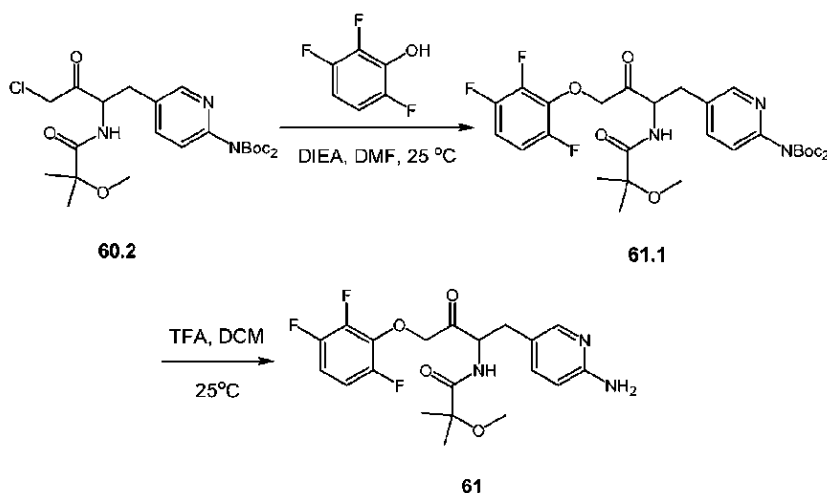
【0504】

化合物60.1 (20 mg、31.07 μ mol、1当量) の、TFA (1 mL) およびDCM (5 mL) 中の混合物を25 で15時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をprep-HPLC (中性条件) により精製して、60 (10 mg、22.55 μ mol、収率73%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₁N₃O₄F₄: 444; found 444; RT=1.68 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.15 - 1.33 (m, 6 H), 2.72 - 2.90 (m, 1 H), 3.04 - 3.23 (m, 4 H), 4.94 - 5 (m, 1 H), 5.02 - 5.25 (m, 2 H), 6.53 (br d, J=8.16 Hz, 1 H), 7.12 (br s, 1 H), 7.37 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) and 7.65 - 7.78 (m, 1 H) ppm.

30

実施例61。N-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-オキソ-4-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)ブタン-2-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパンアミド(61)の調製

【化77】



40

【0505】

50

化合物 60.2 (50 mg、97.3 μmol 、1 当量) の DMF (3 mL) 中の溶液に、DIEA (37.72 mg、291.82 μmol 、50.83 μL 、3 当量) および 2,3,6-トリフルオロフェノール (28.81 mg、194.55 μmol 、2 当量) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O (10 mL) の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 61.1 (15 mg、24 μmol 、収率 25%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calcd for C₃₀H₃₈N₃O₈F₈: 626; found 526; RT=1.389 min.

10

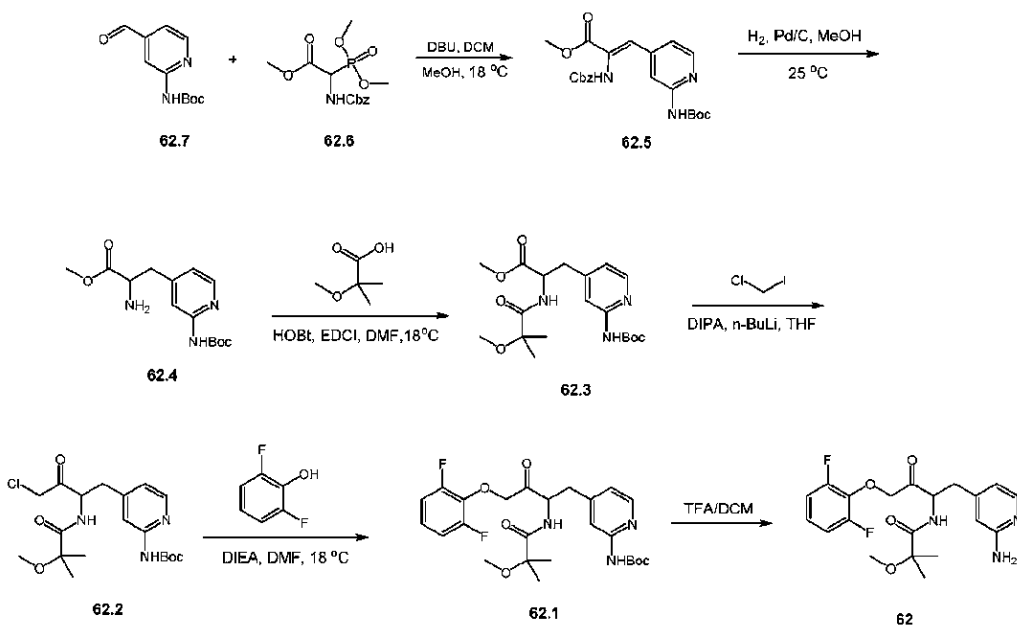
【0506】

化合物 61.1 (40 mg、63.94 μmol 、1 当量) の TFA (1 mL) および DCM (5 mL) 中の混合物を 25 で 1 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を、半分取規模の HPLC (TFA 条件) により精製して、61 (3 mg、7.1 μmol 、収率 11%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₂N₃O₄F₃: 426; found 426; RT=1.664 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.10 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 2.69 - 2.79 (m, 1 H), 2.94 (br dd, J=14.06, 4.16 Hz, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 4.47 - 4.65 (m, 1 H), 4.98 - 5.30 (m, 2 H), 5.70 (s, 2 H), 6.32 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.19 (td, J=9.35, 6.72 Hz, 3 H), 7.71 (s, 1 H) and 8.07 (br d, J=8.31 Hz, 1 H) ppm.

20

実施例 62. N-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-オキソ-4-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)ブタン-2-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパンアミド(62)の調製

【化78】



30

40

【0507】

化合物 62.7 (1.4 g、6.3 mmol、1 当量) および化合物 62.6 (2.09 g、6.3 mmol、1 当量) の DCM (30 mL) 中の混合物に、DBU (1.92 g、12.6 mmol、1.9 mL、2 当量) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 62.5 (1.2 g、2.81 mmol、収率 44.6%) を白色固体として得た。

50

【0508】

化合物62.5 (1 g、2.34 mmol、1当量)のMeOH (20 mL)中の溶液に、Pd-C (10%の炭素担持パラジウム、100 mg)をN₂下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気してH₂でパージすることを数回行った。この混合物をH₂下 (50 psi)で25 で10時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル)により精製して、化合物62.4 (270 mg、914.2 μmol、収率39.1%)を白色固体として得た。

【0509】

2-メトキシ-2-メチルプロパン酸 (129.6 mg、1.1 mmol、1.2当量) およびEDCI (210.31 mg、1.1 mmol、1.2当量)のDMF (5 mL)中の混合物に、HOBt (148.24 mg、1.1 mmol、1.2当量)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で30分間撹拌し、次いで化合物62.4 (270 mg、914.22 μmol、1当量)およびDIPEA (354.47 mg、2.74 mmol、477.7 μL、3当量)を一度に添加し、この混合物を18 で30分間撹拌した。この反応混合物をH₂O (5 mL)で希釈し、そしてEtOAc (3 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2:1)により精製して、化合物62.3 (250 mg、632.2 μmol、収率69.2%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd. for C₁₉H₂₉N₃O₆: 395; found 396; RT=0.88 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.12 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 3.05 (s, 3 H), 3.06 - 3.15 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 4.49 - 4.61 (m, 1 H), 6.90 (dd, J=5.07, 1.28 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.02 - 8.16 (m, 2 H) and 9.68 (s, 1 H) ppm.

【0510】

DIPEA (351.8 mg、3.5 mmol、491.4 μL、5.5当量)のTHF (5 mL)中の溶液に、n-BuLi (2.5 M、1.4 mL、5.5当量)を0 で添加し、この混合物を0 で30分間撹拌した。この混合物に、化合物62.3 (250 mg、632.2 μmol、1当量)およびクロロヨードメタン (613.3 mg、3.48 mmol、252.4 μL、5.5当量)のTHF (5 mL)中の溶液を-78 で添加した。この混合物を-78 で30分間撹拌した。この反応混合物を、飽和水性NH₄Cl (5 mL)の添加によりクエンチし、そしてEtOAc (2 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性Na₂SO₃ (3 mL)およびブライン (5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物62.2 (400 mg、粗製)を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd. for C₁₉H₂₈N₃O₅Cl: 413; found 414; RT=1.2 min.

【0511】

化合物62.2 (400 mg、966.4 μmol、1当量)および2,6-ジフルオロフェノール (125.7 mg、966.4 μmol、1当量)のDMF (2 mL)中の混合物に、DIEA (374.71 mg、2.9 mmol、505 μL、3当量)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で10時間撹拌した。その残渣をprep-HPLC (中性条件)により精製して、化合物62.1 (20 mg、39.4 μmol、収率4.1%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₃₁N₃O₆F₂: 507; found 508; RT=1.076 min.

【0512】

化合物62.1 (20 mg、39.41 μmol、1当量)のDCM (5 mL)中の溶液に、TFA (1 mL)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、62 (8 mg、19.6 μmol、収率50%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd. for C₂₀H

10

20

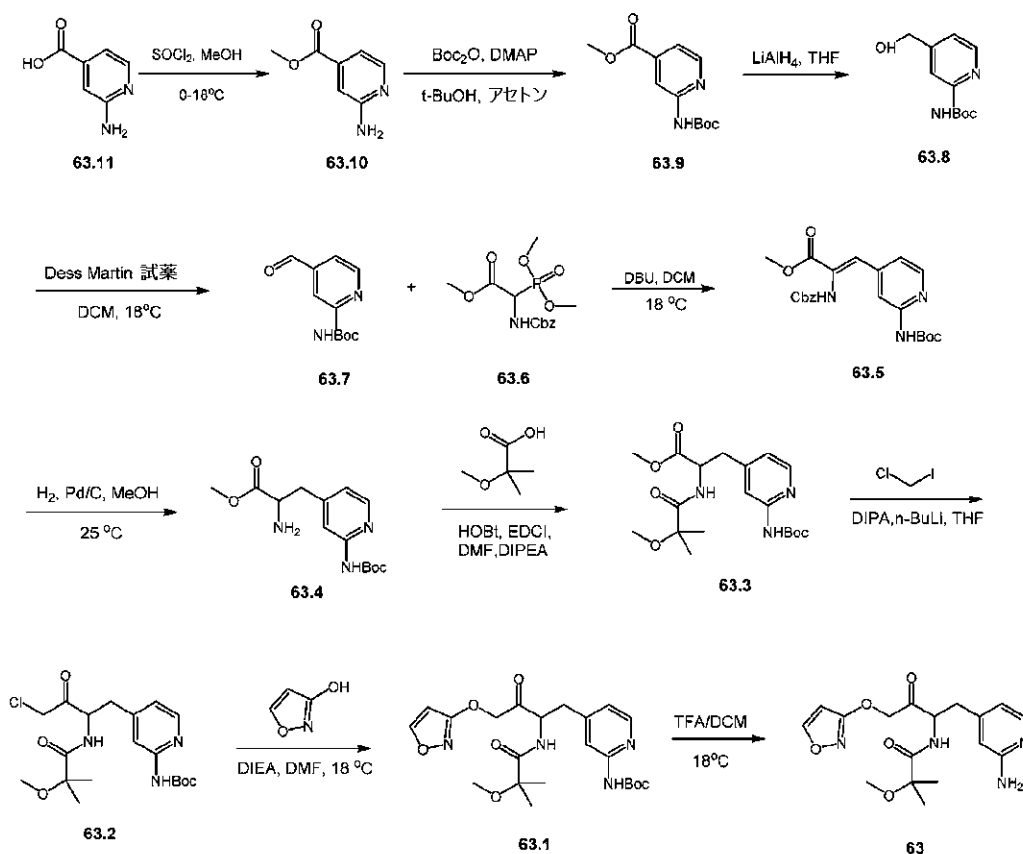
30

40

50

$^{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2$: 407; found 408; RT=2.41 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.11 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 2.84 - 2.94 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.16 - 3.24 (m, 1 H), 4.75 - 4.85 (m, 1 H), 4.97 - 5.16 (m, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 6.79 (d, $J=6.58$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.18 (m, 3 H), 7.85 (d, $J=6.58$ Hz, 1 H), 8.04 (br s, 2 H) and 8.35 (d, $J=8.77$ Hz, 1 H) ppm.
 実施例 63。N - (1 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (イソオキサゾール - 3 - イルオキシ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンアミド (63) の調製

【化 79】



【 0 5 1 3 】

化合物 63 . 11 (30 g、217 . 2 mmol、1 当量) の MeOH (500 mL) 中の溶液に、 SOCl_2 (103 . 4 g、868 . 8 mmol、63 mL、4 当量) を 0 で N_2 下で滴下により添加し、次いでこれを 18 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 63 . 10 (33 g、粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$: 153; found 153; RT=0.3 min.

【 0 5 1 4 】

化合物 63 . 10 (10 g、65 . 72 mmol、1 当量) および DMAP (401 . 48 mg、3 . 29 mmol、0 . 05 当量) の、 t -BuOH (500 mL) およびアセトン (150 mL) 中の混合物に、 Boc_2O (43 g、197 . 2 mmol、45 . 30 mL、3 当量) を 18 で N_2 下で滴下により添加した。この混合物を 18 で 15 時間撹拌した。この溶液をペンタン (200 mL) で希釈し、冷蔵庫内で 3 時間冷却し、次いで濾過して、化合物 63 . 9 (25 g、99 . 1 mmol、収率 50 . 3 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.48 (s, 9 H), 3.80 - 3.96 (m, 3 H), 7.44 (dd, $J=5.07$, 1.41 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.43 (d, $J=5.01$ Hz, 1 H) and 10.11 (s, 1 H) ppm.

【 0 5 1 5 】

化合物 63.9 (25 g、99.1 mmol、1 当量) の THF (500 mL) 中の溶液に、LiAlH₄ (7.52 g、198.2 mmol、2 当量) を 0 ° で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 ° で 1 時間攪拌し、次いでこれを 18 ° で 14 時間攪拌した。この反応混合物を、8 % の NaOH (15 mL) の添加によりクエンチし、濾過し、次いで H₂O (1000 mL) で希釈し、そして EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1000 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 63.8 (7 g、31.21 mmol、収率 31.5 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.47 (s, 8 H), 4.50 (d, J=5.73 Hz, 2 H), 5.40 (t, J=5.73 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J=5.07, 0.66 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.15 (d, J=5.07 Hz, 1 H) and 9.70 (br s, 1 H) ppm。

【0516】

化合物 63.8 (7 g、31.2 mmol、1 当量) の DCM (60 mL) 中の溶液に、Desse-Martin ベルヨージナン (19.9 g、46.8 mmol、14.5 mL、1.5 当量) を N₂ 下で 18 ° で少しずつ添加し、次いでこの混合物を 18 ° で 2 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O (60 mL) で希釈し、そして DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、化合物 63.7 (5.8 g、26.1 mmol、収率 83.6 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.49 (s, 9 H), 7.42 (dd, J=4.96, 0.99 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.50 (d, J=4.85 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H) and 10.12 (s, 1 H) ppm。

【0517】

化合物 63.7 (5.8 g、26.1 mmol、1 当量) および化合物 63.6 (8.65 g、26.1 mmol、1 当量) の DCM (60 mL) 中の混合物に、DBU (7.95 g、52.2 mmol、7.87 mL、2 当量) を 18 ° で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 ° で 10 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、次いでこれをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 63.5 (3 g、7 mmol、収率 27 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₂H₂₆N₃O₆: 428; found 428; RT=1.34 min。

【0518】

化合物 63.5 (3 g、7 mmol、1 当量) の MeOH (20 mL) 中の溶液に、Pd-C (10 % の炭素担持パラジウム、100 mg) を N₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H₂ でパージすることを数回行った。この混合物を H₂ 下 (50 psi) で 25 ° で 10 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル) により精製して、化合物 63.4 (1.32 g、4.47 mmol、収率 64 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₂N₃O₄: 296; found 296; RT=0.694 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.46 (s, 9 H), 2.69 - 2.79 (m, 1 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 4 H), 6.85 (d, J=4.82 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.10 (d, J=4.82 Hz, 1 H) and 9.71 (s, 1 H) ppm。

【0519】

2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン酸 (633.6 mg、5.36 mmol、1.2 当量) および EDCI (1.03 g、5.36 mmol、1.2 当量) の DMF (15 mL) 中の混合物に、HOBt (724.72 mg、5.36 mmol、1.2 当量) を 18 ° で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 ° で 30 分間攪拌し、次いで化合物 63.4

(1.32 g、4.47 mmol、1当量)およびDIPEA(1.73 g、13.41 mmol、2.34 mL、3当量)を一度に添加し、この混合物を18 で30分間撹拌した。この反応混合物をH₂O(10 mL)で希釈し、そしてEtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)により精製して、化合物63.3(1.5 g、3.79 mmol、収率85%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₃₀N₃O₆: 396; found 396; RT=0.892 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.31 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.56 - 1.64 (m, 9 H), 3.16 (dd, J=13.89, 9.26 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.34 (dd, J=13.89, 4.85 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.82 (dd, J=9.15, 4.96 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J=5.07, 1.32 Hz, 1 H), 7.78 - 7.89 (m, 1 H) and 8.18 (d, J=5.07 Hz, 1 H) ppm.

【0520】

DIPEA(281.48 mg、2.78 mmol、393.12 μL、5.5当量)のTHF(5 mL)中の溶液に、n-BuLi(2.5 M、1.11 mL、5.5当量)を0 で添加し、この混合物を0 で30分間撹拌した。この混合物に、化合物63.3(0.2 g、505.75 μmol、1当量)およびクロロヨードメタン(490.64 mg、2.78 mmol、201.9 μL、5.5当量)のTHF(5 mL)中の溶液を-78 で添加した。この混合物を-78 で30分間撹拌した。この反応混合物を、飽和水性NH₄Cl(5 mL)の添加によりクエンチし、次いでEtOAc(5 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性Na₂SO₃(10 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物63.2(200 mg、粗製)を黄色油状物として得た。

【0521】

化合物63.2(100 mg、241.6 μmol、1当量)およびイソオキサゾール-3-オール(20.55 mg、241.6 μmol、1当量)のDMF(2 mL)中の混合物に、DIEA(93.7 mg、724.8 μmol、126.25 μL、3当量)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で10時間撹拌した。この反応混合物をH₂O(2 mL)で希釈し、そしてEtOAc(2 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)により精製して、化合物63.1(20 mg、43.24 μmol、収率18%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₂H₃₁N₄O₇: 463; found 463; RT=1.203 min.

【0522】

化合物63.1(20 mg、43.24 μmol、1当量)のDCM(5 mL)中の溶液に、TFA(1 mL)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で10分間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をprep-HPLC(TFA条件)により精製して、63(5 mg、13.8 μmol、収率32%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₂₃N₄O₅: 363; found 363; RT=2.688 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.24 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 2.96 (dd, J=14.11, 10.14 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.37 (dd, J=14.11, 4.63 Hz, 1 H), 4.95 (dd, J=9.92, 4.63 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 6.18 (d, J=1.54 Hz, 1 H), 6.82 - 6.86 (m, 2 H), 7.74 (d, J=7.06 Hz, 1 H) and 8.39 (d, J=1.76 Hz, 1 H) ppm.
実施例64。N-(1-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-オキソ-4-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)ブタン-2-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパンアミド(64)の調製

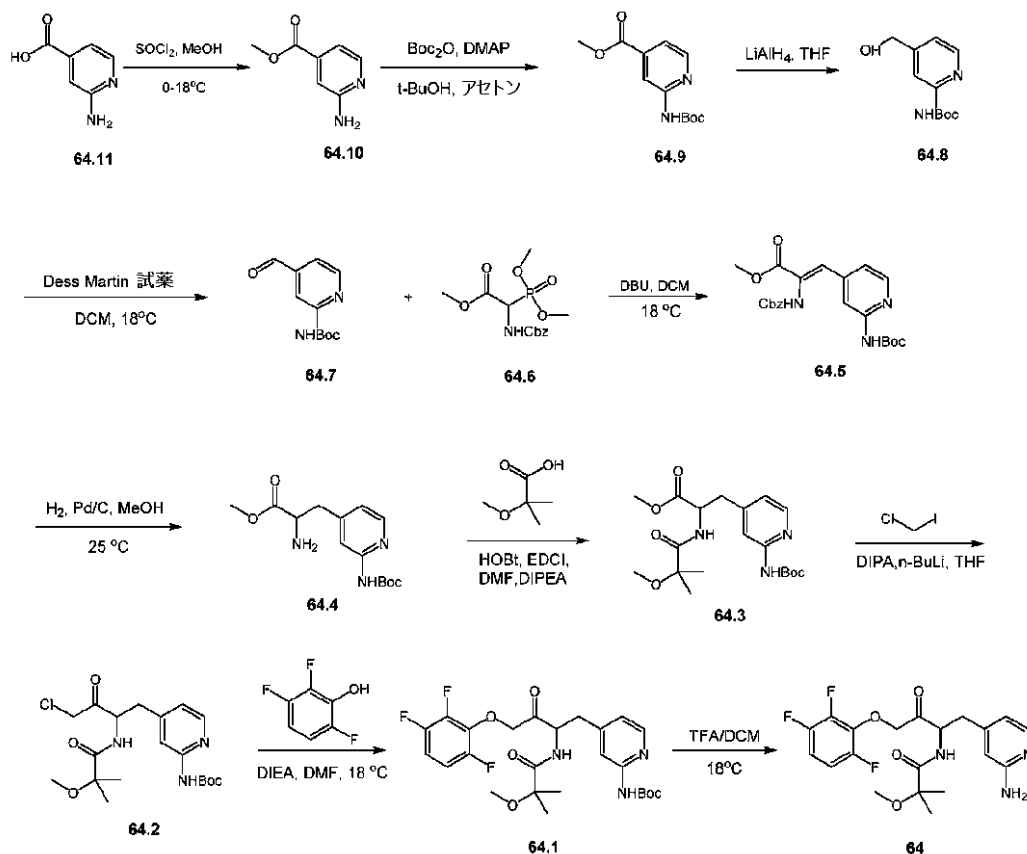
10

20

30

40

【化 8 0】



10

20

【 0 5 2 3】

化合物 64.11 (30 g、217.2 mmol、1 当量) の MeOH (500 mL) 中の溶液に、SOCl₂ (103.4 g、868.8 mmol、63 mL、4 当量) を 0 で N₂ 下で滴下により添加し、次いで 18 まで加熱し、そして 10 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 64.10 (33 g、粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI): m/z: [M + H]⁺ calcd for C₇H₉N₂O₂: 153; found 153; RT=0.3 min.

30

【 0 5 2 4】

化合物 64.10 (10 g、65.72 mmol、1 当量) および DMAP (401.48 mg、3.29 mmol、0.05 当量) の、t-BuOH (500 mL) およびアセトン (150 mL) 中の混合物に、Boc₂O (43.03 g、197.17 mmol、45.3 mL、3 当量) を 18 で N₂ 下で滴下により添加した。この混合物を 18 で 15 時間撹拌した。この溶液をペンタン (200 mL) で希釈し、冷蔵庫内で 3 時間冷却し、そして濾過して、化合物 64.9 (25 g、99.1 mmol、収率 50%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.48 (s, 9 H), 3.80 - 3.96 (m, 3 H), 7.44 (dd, J=5.07, 1.41 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.43 (d, J=5.01 Hz, 1 H) and 10.11 (s, 1 H) ppm.

40

【 0 5 2 5】

化合物 64.9 (25 g、99.1 mmol、1 当量) の THF (500 mL) 中の溶液に、LiAlH₄ (7.52 g、198.2 mmol、2 当量) を 0 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 で 1 時間撹拌し、次いで 18 まで加熱し、そして 18 で 14 時間撹拌した。この反応混合物を、8% の NaOH (15 mL) の添加によりクエンチし、濾過し、次いで H₂O (1000 mL) で希釈し、そして EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1000 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 64.8 (7

50

g、31.21 mmol、収率32%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.47 (s, 8 H), 4.50 (d, J=5.73 Hz, 2 H), 5.40 (t, J=5.73 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J=5.07, 0.66 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.15 (d, J=5.07 Hz, 1 H) and 9.70 (br s, 1 H) ppm.

【0526】

化合物64.8 (7 g、31.21 mmol、1当量)のDCM (60 mL)中の溶液に、Dess-Martinペルヨージナン (19.9 g、46.8 mmol、14.5 mL、1.5当量)を18 でN₂下で少しずつ添加した。この混合物を18 で2時間撹拌した。この反応混合物をH₂O (60 mL)で希釈し、そしてDCM (50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1)により精製して、化合物64.7 (5.8 g、26.1 mmol、収率84%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.49 (s, 9 H), 7.42 (dd, J=4.96, 0.99 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.50 (d, J=4.85 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H) and 10.12 (s, 1 H) ppm.

【0527】

化合物64.7 (5.8 g、26.1 mmol、1当量)および化合物64.6 (8.65 g、26.1 mmol、1当量)のDCM (60 mL)中の混合物に、DBU (7.95 g、52.20 mmol、7.87 mL、2当量)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1)により精製して、化合物64.5 (3 g、7.02 mmol、収率27%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₂H₂₆N₃O₆: 428; found 428; RT=1.343 min.

【0528】

化合物64.5 (3 g、7.02 mmol、1当量)のMeOH (20 mL)中の溶液に、10%の炭素担持パラジウム触媒 (100 mg)をN₂下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気してH₂でパージすることを数回行った。この混合物をH₂下 (50 psi)で25 で10時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル)により精製して、化合物64.4 (1.32 g、4.47 mmol、収率64%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₂N₃O₄: 296; found 296; RT=0.694 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.46 (s, 9 H), 2.69 - 2.79 (m, 1 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 4 H), 6.85 (d, J=4.82 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.10 (d, J=4.82 Hz, 1 H) and 9.71 (s, 1 H) ppm.

【0529】

2-メトキシ-2-メチルプロパン酸 (633.59 mg、5.36 mmol、1.2当量)およびEDCI (1.03 g、5.36 mmol、1.2当量)のDMF (15 mL)中の混合物に、HOBt (724.72 mg、5.36 mmol、1.2当量)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で30分間撹拌し、次いで化合物64.4 (1.32 g、4.47 mmol、1当量)およびDIPEA (1.73 g、13.41 mmol、2.34 mL、3当量)を一度に添加し、この混合物を18 で30分間撹拌した。この反応混合物をH₂O (10 mL)で希釈し、そしてEtOAc (10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1)により精製して、化合物64.3 (1.5 g、3.8 mmol、収率85%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₃₀N₃O₆: 396; found 396; RT=0.892 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.31 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.5

6 - 1.64 (m, 9 H), 3.16 (dd, J=13.89, 9.26 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.34 (dd, J=13.89, 4.85 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.82 (dd, J=9.15, 4.96 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J=5.07, 1.32 Hz, 1 H), 7.78 - 7.89 (m, 1 H) and 8.18 (d, J=5.07 Hz, 1 H) ppm.

【0530】

DIPA (1.41 g, 13.91 mmol, 1.97 mL, 5.5 当量) の THF (20 mL) 中の溶液に、n-BuLi (2.5 M, 5.56 mL, 5.5 当量) を 0 で添加し、この混合物を 0 で 30 分間撹拌した。この混合物に、化合物 64.3 (1 g, 2.53 mmol, 1 当量) およびクロロヨードメタン (2.45 g, 13.91 mmol, 1.01 mL, 5.5 当量) の THF (20 mL) 中の溶液を -78 で添加した。この混合物を -78 で 30 分間撹拌した。この反応混合物を、飽和水性 NH₄Cl (20 mL) の添加によりクエンチし、次いで EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 Na₂SO₃ (30 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 64.2 (2 g) を黄色油状物として得た。

10

【0531】

化合物 64.2 (650 mg, 1.57 mmol, 1 当量) および 2, 3, 6 - トリフルオロフェノール (232.49 mg, 1.57 mmol, 1 当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、DIEA (608.89 mg, 4.71 mmol, 820.61 μL, 3 当量) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 10 時間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (TFA 条件) により精製して、化合物 64.1 (30 mg, 57.1 μmol, 収率 4%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₃₁N₃O₆F₃: 526; found 526; RT=1.353 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.22 (s, 3 H), 1.31 (s, 2 H), 1.56 - 1.61 (m, 9 H), 3.06 (dd, J=14.11, 9.92 Hz, 1 H), 3.20 (s, 2 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 5 - 5.13 (m, 2 H), 6.94 - 7.07 (m, 3 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H) and 8.11 - 8.20 (m, 1 H) ppm.

20

【0532】

化合物 64.1 (30 mg, 57.1 μmol, 1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (1 mL) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 10 分間撹拌した。その残渣を prep-HPLC (TFA 条件) により精製して、64 (10 mg, 23.51 μmol, 収率 41%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₃N₃O₄F₃: 426; found 426; RT=2.646 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.15 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 2.91 (dd, J=14, 10.03 Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.19 (dd, J=14, 4.30 Hz, 1 H), 4.77 (td, J=9.32, 4.52 Hz, 1 H), 5.09 (q, J=17.35 Hz, 2 H), 6.71 (br d, J=4.19 Hz, 2 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.78 - 7.82 (m, 1 H) and 8.07 (br d, J=8.82 Hz, 1 H) ppm.

30

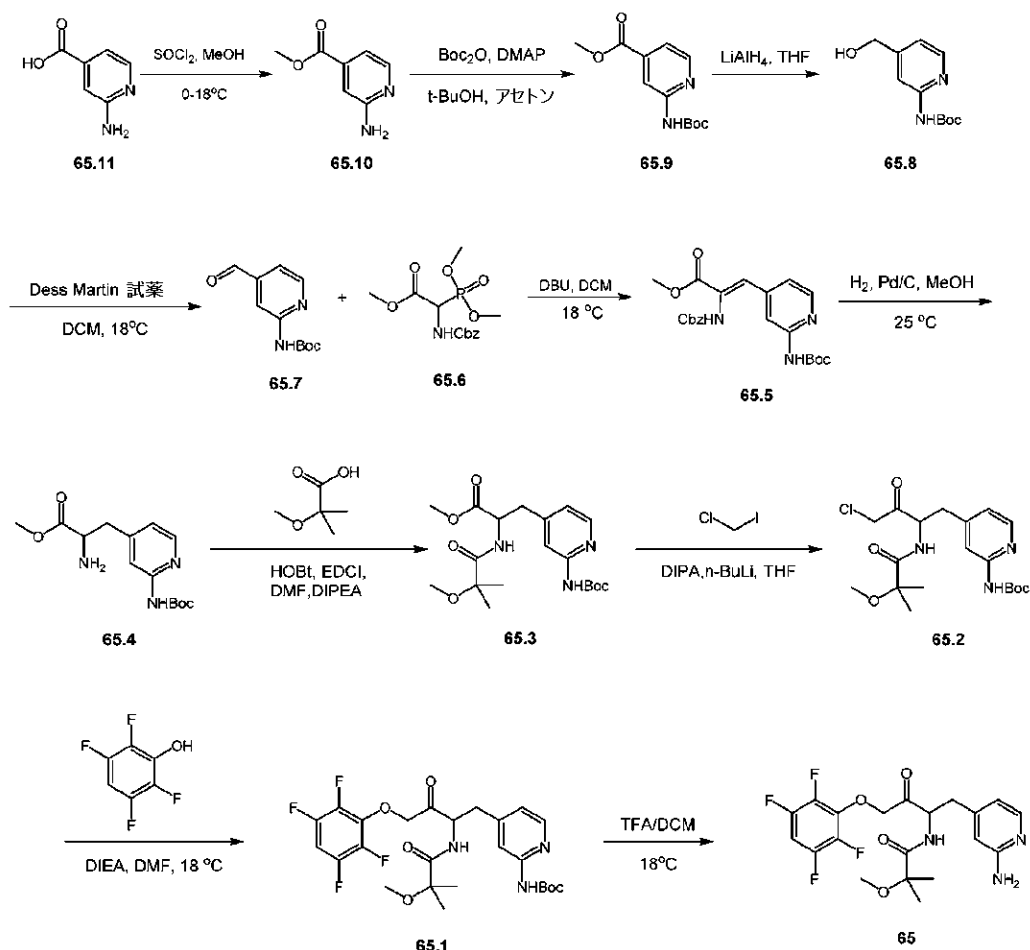
実施例 65。N - (1 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 4 - (2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシ) ブタン - 2 - イル) - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンアミド (65) の調製

40

【0533】

化合物 65.11 (30 g, 217.2 mmol, 1 当量) の MeOH (500 mL) 中の溶液に、SOCl₂ (103.36 g, 868.8 mmol, 63.02 mL, 4 当量) を 0 で N₂ 下で滴下により添加し、次いで 18 まで加熱し、そして 10 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 65.10 (33 g, 粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₇H₉N₂O₂: 153; found 153; RT=0.298 min.

【化 8 1】



10

20

【0534】

化合物 65.10 (10 g、65.7 mmol、1 当量) および DMAP (401.5 mg、3.29 mmol、0.05 当量) の、*t*-BuOH (500 mL) およびアセトン (150 mL) 中の混合物に、Boc₂O (43.03 g、197.17 mmol、45.3 mL、3 当量) を 18 で N₂ 下で滴下により添加した。この混合物を 18 で 15 時間攪拌した。この溶液をペンタン (200 mL) で希釈し、冷蔵庫内で 3 時間冷却し、そして濾過して、化合物 65.9 (25 g、99.1 mmol、収率 50%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.48 (s, 9 H), 3.80 - 3.96 (m, 3 H), 7.44 (dd, *J*=5.07, 1.41 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.43 (d, *J*=5.01 Hz, 1 H) and 10.11 (s, 1 H) ppm.

30

【0535】

化合物 65.9 (25 g、99.1 mmol、1 当量) の THF (500 mL) 中の溶液に、LiAlH₄ (7.52 g、198.2 mmol、2 当量) を 0 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで 18 まで加熱し、そして 18 で 14 時間攪拌した。この反応混合物を、8% の NaOH (15 mL) の添加によりクエンチし、濾過し、次いで H₂O (1000 mL) で希釈し、そして EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1000 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 65.8 (7 g、31.2 mmol、収率 32%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.47 (s, 8 H), 4.50 (d, *J*=5.73 Hz, 2 H), 5.40 (t, *J*=5.73 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.07, 0.66 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.15 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) and 9.70 (br s, 1 H) ppm.

40

50

【0536】

化合物65.8 (7 g, 31.21 mmol, 1当量)のDCM (60 mL)中の溶液に、Desse-Martinペルヨージナン (19.86 g, 46.82 mmol, 14.50 mL, 1.5当量)を18 でN₂下で少しずつ添加した。この混合物を18 で2時間撹拌した。この反応混合物をH₂O (60 mL)で希釈し、そしてDCM (50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1)により精製して、化合物65.7 (5.8 g, 26.1 mmol, 収率84%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.49 (s, 9 H), 7.42 (dd, J=4.96, 0.99 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.50 (d, J=4.85 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H) and 10.12 (s, 1 H) ppm.

10

【0537】

化合物65.7 (5.8 g, 26.1 mmol, 1当量)および化合物65.6 (8.65 g, 26.1 mmol, 1当量)のDCM (60 mL)中の混合物に、DBU (7.95 g, 52.2 mmol, 7.87 mL, 2当量)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で10時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1)により精製して、化合物65.5 (3 g, 7.02 mmol, 収率27%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₂H₂₆N₃O₆: 428; found 428; RT=1.343 min.

20

【0538】

化合物65.5 (3 g, 7.02 mmol, 1当量)のMeOH (20 mL)中の溶液に、10%の炭素担持パラジウム触媒 (100 mg)をN₂下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気してH₂でパージすることを数回行った。この混合物をH₂下 (50 psi)で25 で10時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル)により精製して、化合物65.4 (1.32 g, 4.47 mmol, 収率64%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₂N₃O₄: 296; found 296; RT=0.694 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.46 (s, 9 H), 2.69 - 2.79 (m, 1 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 4 H), 6.85 (d, J=4.82 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.10 (d, J=4.82 Hz, 1 H) and 9.71 (s, 1 H) ppm.

30

【0539】

2-メトキシ-2-メチルプロパン酸 (633.59 mg, 5.36 mmol, 1.2当量)およびEDCI (1.03 g, 5.36 mmol, 1.2当量)のDMF (15 mL)中の混合物に、HOBt (724.7 mg, 5.36 mmol, 1.2当量)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を18 で30分間撹拌し、次いで化合物65.4 (1.32 g, 4.47 mmol, 1当量)およびDIPEA (1.73 g, 13.41 mmol, 2.34 mL, 3当量)を一度に添加し、この混合物を18 で30分間撹拌した。この反応混合物をH₂O (10 mL)で希釈し、そしてEtOAc (10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1)により精製して、化合物65.3 (1.5 g, 3.79 mmol, 収率85%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₃₀N₃O₆: 396; found 396; RT=0.892 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.31 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.56 - 1.64 (m, 9 H), 3.16 (dd, J=13.89, 9.26 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.34 (dd, J=13.89, 4.85 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.82 (dd, J=9.15, 4.96 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J=5.07, 1.32 Hz, 1 H), 7.78 - 7.89 (m, 1 H) and 8.18

40

50

(d, J=5.07 Hz, 1 H) ppm。

【0540】

DIPA (281.48 mg、2.78 mmol、393.12 μ L、5.5 当量) の THF (10 mL) 中の溶液に、n-BuLi (2.5 M、1.11 mL、5.5 当量) を 0 で添加し、この混合物を 0 で 30 分間撹拌した。この混合物に、化合物 65.3 (200 mg、505.75 μ mol、1 当量) およびクロロヨードメタン (490.64 mg、2.78 mmol、201.91 μ L、5.5 当量) の THF (10 mL) 中の溶液を -78 で添加した。この混合物を -78 で 30 分間撹拌した。この反応混合物を、飽和水性 NH₄Cl (20 mL) の添加によりクエンチし、次いで EtOAc (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 Na₂SO₃ (30 mL) およびブライ 10
ン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 65.2 (300 mg、粗製) を黄色油状物として得た。

【0541】

化合物 65.2 (300 mg、724.8 μ mol、1 当量) および 2,3,5,6-テトラフルオロフェノール (120.37 mg、724.8 μ mol、1 当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、DIEA (281.03 mg、2.17 mmol、378.74 μ L、3 当量) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O (4 mL) で希釈し、そして EtOAc (4 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾 20
過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 65.1 (20 mg、36.8 μ mol、収率 5%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₃₀N₃O₆F₄: 544; found 544; RT=1.366 min。

【0542】

化合物 65.1 (20 mg、36.80 μ mol、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (1 mL) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 10 分 30
間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を prep-HPLC (塩基性条件) により精製して、65 (4 mg、9 μ mol、収率 25%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₂N₃O₄F₄: 444; found 444; RT=2.460 min。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.02 - 1.35 (m, 6 H), 2.84 (br dd, J=13.89, 10.58 Hz, 1 H), 3.06 - 3.26 (m, 4 H), 4.61 (br d, J=9.04 Hz, 1 H), 5.04 - 5.23 (m, 2 H), 6.41 - 6.47 (m, 1 H), 6.48 - 6.55 (m, 1 H), 7.07 - 7.21 (m, 1 H) and 7.70 - 7.80 (m, 1 H) ppm。

実施例 66。N - (1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 4 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ) ブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (66) の調製

10

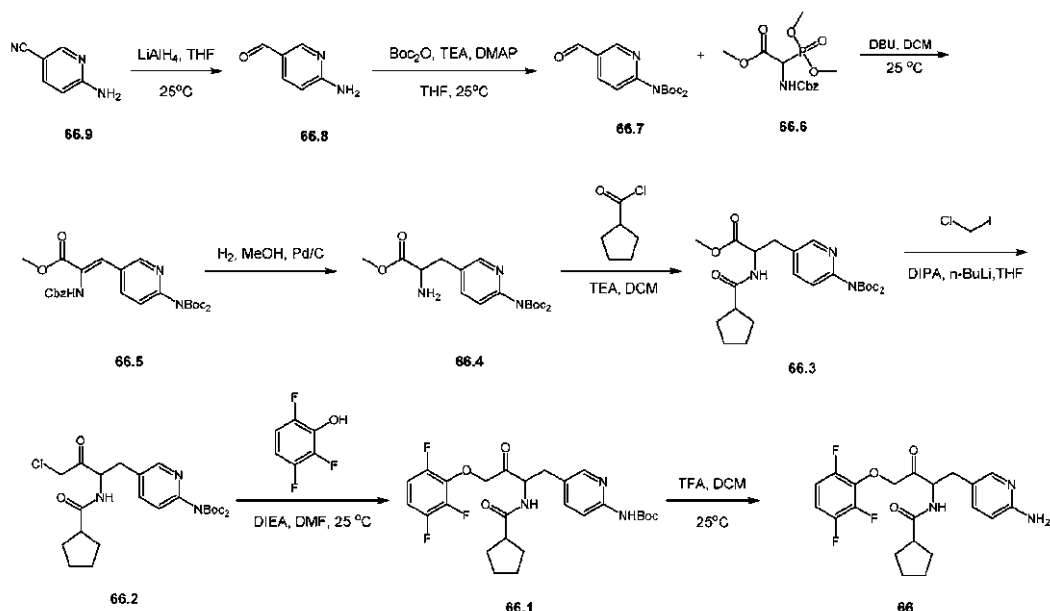
20

30

40

50

【化 8 2】



10

【 0 5 4 3】

化合物 66.9 (20 g、167.9 mmol、1 当量) の THF (250 mL) 中の溶液に、LiAlH₄ (12.74 g、335.8 mmol、2 当量) を 0 で添加した。この混合物を 0 で 1.5 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和硫酸ナトリウムの添加により 0 でクエンチし、そして H₂O (200 mL) を添加し、次いで酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 66.8 (15 g、粗製) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₆H₇N₂O: 123; found 123; RT=0.21 min.

20

【 0 5 4 4】

化合物 66.8 (15 g、122 mmol、1 当量) の THF (100 mL) 中の溶液に、TEA (50 g、591 mmol、6.8 mL、4 当量)、Boc₂O (80.4 g、368 mmol、85 mL、3 当量) および DMAP (3 g、24.5 mmol、0.2 当量) を添加した。この混合物を 25 で 12 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O 200 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 66.7 (8 g、24.82 mmol、収率 20%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₂₃N₂O₅: 323; found 323; RT=1.572 min.

30

【 0 5 4 5】

化合物 66.7 (4 g、12.4 mmol、1 当量) の DCM (100 mL) 中の溶液に、DBU (3.8 g、24.8 mmol、3.8 mL、2 当量) および化合物 66.6 (4.1 g、12.4 mmol、1 当量) を添加した。この混合物を 25 で 0.5 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O (100 mL) の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 66.5 (6 g、11.37 mmol、収率 92%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₇H₃₄N₃O₈: 528; found 528; RT=1.613 min.

40

【 0 5 4 6】

50

化合物 66.5 (6 g、11.37 mmol、1 当量) の MeOH (400 mL) 中の溶液に、10% の炭素担持パラジウム (1 g) を N₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H₂ でパージすることを数回行った。この混合物を H₂ 下 (50 psi) で 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてそのフィルターを濃縮して、化合物 66.4 (3.3 g、粗製) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₃₀N₃O₆: 396; found 396; RT=1.1445 min. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.44 (s, 25 H), 2.83 - 2.97 (m, 1 H), 3.07 (dd, J=13.89, 5.51 Hz, 1 H), 3.68 - 3.78 (m, 4 H), 7.18 (d, J=8.16 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.16, 2.20 Hz, 1 H) and 8.32 (d, J=1.98 Hz, 1 H) ppm.

10

【0547】

化合物 66.4 (2 g、5.06 mmol、1 当量) の DCM (30 mL) 中の溶液に、TEA (1.02 g、10.12 mmol、1.4 mL、2 当量) およびシクロペンタンカルボニルクロリド (804.68 mg、6.07 mmol、738.24 μL、1.20 当量) を添加した。この混合物を 25 で 5 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 66.3 (1.8 g、3.66 mmol、収率 72%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₃₈N₃O₇: 492; found 492; RT=1.552 min.

20

【0548】

DIPA (1.03 g、10.17 mmol、1.43 mL、5 当量) の THF (10 mL) 中の溶液に、n-BuLi (2.5 M、4.07 mL、5 当量) を添加した。この混合物を N₂ 下で 0 で 0.5 時間撹拌した。次いで、この混合物を、化合物 66.3 (1 g、2.03 mmol、1 当量) およびクロロヨードメタン (1.79 g、10.17 mmol、738.3 μL、5 当量) の THF (10 mL) 中の溶液に添加し、-78 で 2.5 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和 NH₄Cl (20 mL) の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na₂SO₃ (10 mL) および飽和 NaHCO₃ (10 mL) および飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 66.2 (1.6 g) を黄色油状物として得た。

30

【0549】

化合物 66.2 (500 mg、1.22 mmol、1 当量) の DMF (5 mL) 中の溶液に、DIEA (472.93 mg、3.66 mmol、637.37 μL、3 当量) および 2,3,6-トリフルオロフェノール (271 mg、1.83 mmol、1.5 当量) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 66.1 (30 mg、57.52 μmol、収率 5%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₃₁N₃O₅F₃: 522; found 522; RT=1.175 min.

40

【0550】

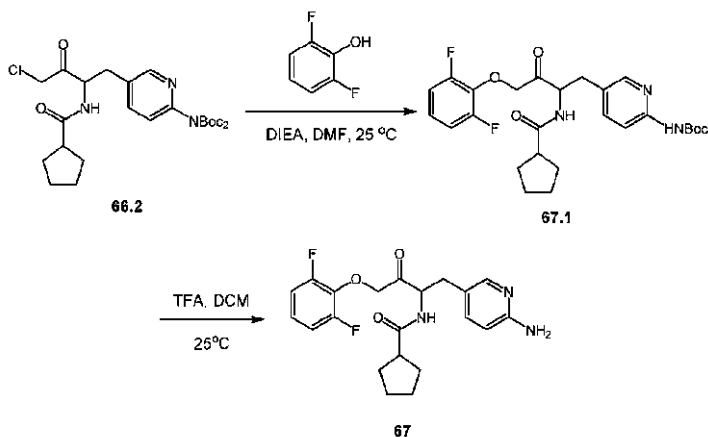
化合物 66.1 (30 mg、57.52 μmol、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和 NaHCO₃ (20 mL) の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣を prep-HPLC (TFA 条件) により精製して、66 (4 mg、9.5 μmol、収率 17%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd

50

for $C_{21}H_{23}N_3O_3F_3$: 422; found 422; RT=1.472 min. 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.41 - 1.90 (m, 8 H), 2.63 (quin, $J=7.66$ Hz, 1 H), 2.77 (dd, $J=14.33$, 9.70 Hz, 1 H), 3.11 - 3.24 (m, 1 H), 4.86 (br s, 1 H), 4.97 - 5.14 (m, 2 H), 6.87 - 7.06 (m, 3 H), 7.66 (s, 1 H) and 7.85 (dd, $J=9.15$, 1.87 Hz, 1 H) ppm.

実施例 67。N - (1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (67) の調製

【化 8 3】



【 0 5 5 1】

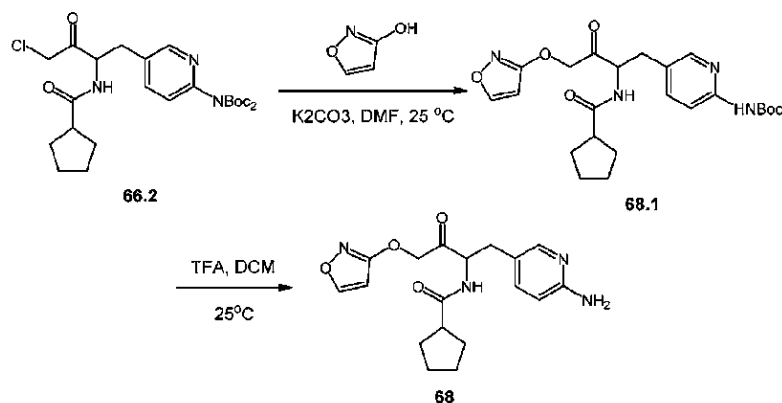
化合物 66 . 2 (5 0 0 mg、1 . 2 2 mmol、1 当量) の DMF (5 mL) 中の溶液に、DIEA (4 7 2 . 9 3 mg、3 . 6 6 mmol、6 3 7 . 3 7 μ L、3 当量) および 2 , 6 - ジフルオロフェノール (2 3 8 . 0 7 mg、1 . 8 3 mmol、1 . 5 当量) を添加した。この混合物を 2 5 $^\circ\text{C}$ で 1 5 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和 NaHCO_3 (2 0 mL) の添加により 2 5 $^\circ\text{C}$ でクエンチし、そして酢酸エチル (2 0 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (1 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 67 . 1 (3 0 mg、5 9 . 6 μ mol、収率 5 %) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{26}H_{32}N_3O_5F_2$: 504; found 504; RT=1.112 min.

【 0 5 5 2】

化合物 67 . 1 (3 0 mg、5 9 . 5 8 μ mol、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。この混合物を 2 5 $^\circ\text{C}$ で 1 5 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和 NaHCO_3 (2 0 mL) の添加により 2 5 $^\circ\text{C}$ でクエンチし、そして酢酸エチル (2 0 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (1 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣を prep - HPLC (TFA 条件) により精製して、67 (4 mg、9 . 9 2 μ mol、収率 1 7 %) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{21}H_{24}N_3O_3F_2$: 404; found 404; RT=1.422 min. 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.42 - 1.94 (m, 8 H), 2.52 - 2.69 (m, 1 H), 2.76 (dd, $J=14.44$, 9.81 Hz, 1 H), 3.09 - 3.25 (m, 1 H), 4.90 - 5.04 (m, 3 H), 6.87 - 7.13 (m, 4 H), 7.65 (s, 1 H) and 7.85 (dd, $J=9.26$, 1.98 Hz, 1 H) ppm.

実施例 68。N - (1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 4 - (イソオキサゾール - 3 - イルオキシ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (68) の調製

【化 8 4】



10

【0553】

化合物 66.2 (400 mg、975.83 μmol 、1 当量) の DMF (5 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (404.6 mg、2.93 mmol、3 当量) およびイソオキサゾール-3-オール (124.51 mg、1.46 mmol、1.5 当量) を添加した。この混合物を 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和 NaHCO_3 20 mL の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 68.1 (50 mg) を黄色油状物として得た。

20

【0554】

化合物 68.1 (100 mg、65.43 μmol 、1 当量) の、TFA (1 mL) および DCM (5 mL) 中の混合物を 25 で 12 時間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を分取規模の HPLC (TFA 条件) により精製して、68 (2 mg、5.58 μmol 、収率 9%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$: 359; found 359; RT=1.169 min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.43 - 1.91 (m, 10 H), 2.56 - 2.72 (m, 1 H), 2.79 (dd, $J=14.44$, 9.37 Hz, 1 H), 3.09 - 3.23 (m, 1 H), 4.81 (dd, $J=9.37$, 5.40 Hz, 1 H), 5.05 (d, $J=2.43$ Hz, 2 H), 6.17 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=9.04$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.84 (dd, $J=9.15$, 1.87 Hz, 1 H) and 8.39 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) ppm。

30

実施例 69。N - (1 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 4 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ) ブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (69) の調製

【0555】

化合物 69.11 (50 g、362 mmol、1 当量) の MeOH (600 mL) 中の溶液に、 SOCl_2 (172.27 g、1.45 mol、105.04 mL、4 当量) を 0 で N_2 下で滴下により添加し、次いで 18 まで加熱し、そして 10 時間撹拌した。

40

69.11 $\xrightarrow[0-18^\circ\text{C}]{\text{SOCl}_2, \text{MeOH}}$ 69.10 $\xrightarrow[t\text{-BuOH, アセトン}]{\text{Boc}_2\text{O, DMAP}}$ 69.9 $\xrightarrow{\text{LiAlH}_4, \text{THF}}$ 69.8

69.8 $\xrightarrow[\text{DCM, } 18^\circ\text{C}]{\text{Dess Martin 試薬}}$ 69.7 + 69.6 $\xrightarrow[18^\circ\text{C}]{\text{DBU, DCM}}$ 69.5 $\xrightarrow[25^\circ\text{C}]{\text{H}_2, \text{MeOH, Pd/C}}$

69.5 $\xrightarrow{\text{DIPA, } n\text{-BuLi, THF}}$ 69.4 $\xrightarrow[0^\circ\text{C}]{\text{HOBT, EDCI, DMF}}$ 69.3 $\xrightarrow{\text{TFA/DCM}}$ 69.2 $\xrightarrow{\text{DIPA, DMF}}$ 69.1 $\xrightarrow{\text{TFA/DCM}}$ 69

30

40

50

トグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 69.8 (15 g、67 mmol、収率 40%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.47 (s, 9 H), 4.50 (d, J=5.70 Hz, 2 H), 5.40 (t, J=5.92 Hz, 1 H), 6.89 - 6.99 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.14 (d, J=5.70 Hz, 1 H) and 9.71 (s, 1 H) ppm。

【0558】

化合物 69.8 (15 g、67 mmol、1 当量) の DCM (150 mL) 中の溶液に、Desse-Martin ペルヨージナン (42.55 g、100.33 mmol、31.06 mL、1.5 当量) を 18 で N₂ 下で少しずつ添加した。この混合物を 18 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O (60 mL) で希釈し、そして DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、化合物 69.7 (9 g、40.5 mmol、収率 60%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.55 - 1.62 (m, 9 H), 7.40 (dd, J=5.26, 1.32 Hz, 1 H), 8.44 - 8.57 (m, 2 H), 9.38 (s, 1 H) and 10.01 - 10.11 (m, 1 H) ppm。

【0559】

化合物 69.7 (5 g、22.5 mmol、1 当量) および化合物 69.6 (7.45 g、22.5 mmol、1 当量) の DCM (60 mL) 中の混合物に、2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロピリミド [1, 2 - a] アゼピン (DBU) (6.85 g、45 mmol、6.78 mL、2 当量) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 69.5 (5.7 g、13.33 mmol、収率 59%) を白色固体として得た。

【0560】

化合物 69.5 (5.7 g、13.33 mmol、1 当量) の MeOH (20 mL) 中の溶液に、10% の炭素担持パラジウム触媒 (100 mg) を N₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H₂ でパージすることを数回行った。この混合物を H₂ 下 (50 psi) で 25 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル) により精製して、化合物 69.4 (2.8 g、9.48 mmol、収率 71%) を白色固体として得た。

【0561】

シクロペンタンカルボン酸 (680.21 mg、5.96 mmol、647.82 μL、1 当量) および EDCI (1.26 g、6.56 mmol、1.1 当量) の DMF (20 mL) 中の混合物に、HOBt (885.75 mg、6.56 mmol、1.1 当量) を 0 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 1 時間撹拌し、次いで、この混合物を、化合物 69.4 (1.76 g、5.96 mmol、1 当量) の DMF (5 mL) 中の溶液に滴下により添加し、次いで、この混合物を、DIPEA (2.31 g、17.88 mmol、3.12 mL、3 当量) に滴下により添加し、そして 0 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、そして EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 69.3 (1.8 g、4.6 mmol、収率 77%) を白色固体として得た。

【0562】

DIPA (1.42 g、14.05 mmol、1.99 mL、5.5 当量) の THF (40 mL) 中の溶液に、n-BuLi (2.5 M、5.62 mL、5.5 当量) を 0 で添

10

20

30

40

50

加し、この混合物を 0 で 30 分間撹拌した。この混合物に、化合物 69.3 (1 g、2.55 mmol、1 当量) およびクロロヨードメタン (2.48 g、14.05 mmol、1.02 mL、5.5 当量) の THF (40 mL) 中の溶液を -78 で添加した。この混合物を -78 で 30 分間撹拌した。この反応混合物を、飽和水性 NH₄Cl (40 mL) の添加によりクエンチし、次いで EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 Na₂SO₃ (80 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 69.2 (1.4 g) を黄色油状物として得た。

【0563】

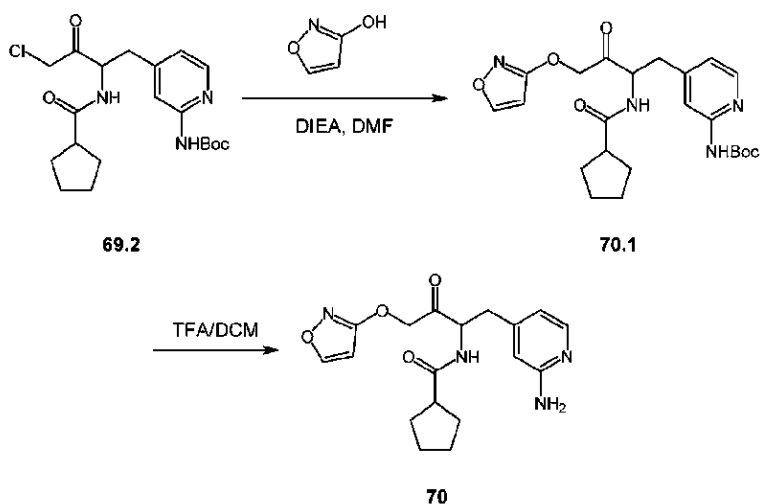
化合物 69.2 (300 mg、731.87 μmol、1 当量) および 2,3,6-トリフルオロフェノール (108.38 mg、731.87 μmol、1 当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、DIEA (283.76 mg、2.2 mmol、382.43 μL、3 当量) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 10 時間撹拌した。この混合物を半分取 HPLC (TFA 条件) により精製して、化合物 69.1 (80 mg、153.4 μmol、収率 21%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₃₀N₃O₅F₃: 522; found 522; RT=1.366 min.

【0564】

化合物 69.1 (80 mg、153.4 μmol、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (1 mL) を 18 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を半分取 HPLC (TFA 条件) により精製して、69 (40 mg、95 μmol、収率 62%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₃N₃O₃F₃: 442; found 442; RT=1.581 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.34 - 1.49 (m, 3 H), 1.49 - 1.59 (m, 3 H), 1.60 - 1.73 (m, 2 H), 2.51 (br s, 1 H), 2.75 (dd, J=13.67, 10.58 Hz, 1 H), 3.10 (br dd, J=13.78, 4.08 Hz, 1 H), 4.61 - 4.74 (m, 1 H), 5.11 (d, J=1.54 Hz, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.74 (d, J=6.61 Hz, 1 H), 7.08 - 7.26 (m, 2 H), 7.84 (d, J=6.62 Hz, 1 H), 7.96 (br s, 2 H) and 8.32 (d, J=8.16 Hz, 1 H) ppm.

実施例 70。N - (1 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (イソオキサゾール - 3 - イルオキシ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (70) の調製

【化 86】



【0565】

化合物 69.2 (300 mg、732 μmol、1 当量) およびイソオキサゾール - 3 - オール (62.25 mg、732 μmol、1 当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、

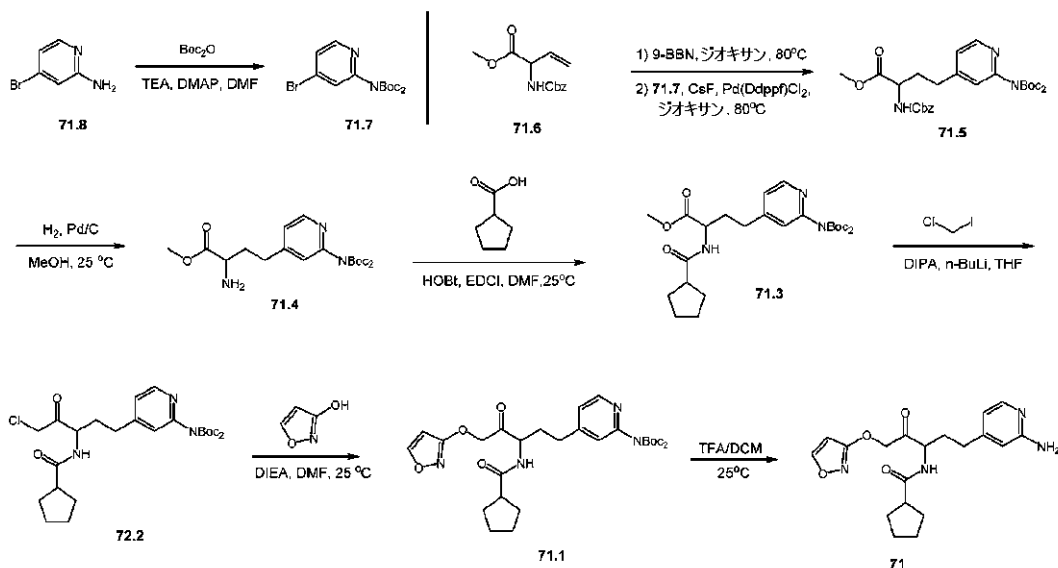
DIEA (378.35 mg、2.93 mmol、510 μ L、4 当量) を 18 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 10 時間撹拌した。この混合物を半分取規模の HPLC (TFA 条件) により精製して、化合物 70.1 (50 mg、109 μ mol、収率 15%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{23}H_{31}N_4O_6$: 459; found 459; RT=1.233 min。

【0566】

化合物 70.1 (50 mg、109 μ mol、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (1 mL) を 18 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 18 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を、半分取規模の HPLC (TFA 条件) により精製して、70 (15 mg、41.85 μ mol、収率 38%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{18}H_{23}N_4O_4$: 359; found 359; RT=1.765 min。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.52 - 1.62 (m, 2 H), 1.63 - 1.77 (m, 2 H), 2.53 - 2.59 (m, 1 H), 2.78 (br dd, $J=13.56, 10.47$ Hz, 1 H), 3.15 (br dd, $J=13.89, 3.97$ Hz, 1 H), 4.66 - 4.76 (m, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 6.38 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.78 (d, $J=6.61$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=6.61$ Hz, 1 H), 7.89 (br s, 1 H), 8.36 (br d, $J=8.38$ Hz, 1 H) and 8.68 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) ppm。

実施例 71。N - (5 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 1 - (イソオキサゾール - 3 - イルオキシ) - 2 - オキソペンタン - 3 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (71) の調製

【化 87】



【0567】

化合物 71.8 (5 g、28.9 mmol、1 当量) および Boc_2O (25.23 g、115.6 mmol、26.6 mL、4 当量) の DMF (50 mL) 中の混合物に、TEA (14.62 g、144.5 mmol、20.1 mL、5 当量) および DMAP (353.1 mg、2.89 mmol、0.1 当量) を 25 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を H_2O (50 mL) で希釈し、そして EtOAc (50 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 71.7 (2.7 g、7.23 mmol、収率 25%) を白色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.41 (d, $J=8.93$ Hz, 1 H), 8.12 (dd, $J=8.56, 2.45$ Hz, 1 H), 8.59 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) and 1.39

(s, 17 H) ppm.

【0568】

化合物71.6のジオキサン(20 mL)中の溶液に、9-BBN(0.5 M、15.9 mL、2.2当量)を80 でN₂下で一度に添加した。この混合物を80 で2時間攪拌し、次いでこの混合物に、Pd(dppf)Cl₂(264.20 mg、361.07 μmol、0.1当量)、CsF(1.65 g、10.83 mmol、399.36 μL、3当量)および化合物71.7(1.62 g、4.33 mmol、1.2当量)を添加した。これを80 で8時間攪拌した。この反応混合物をH₂O(20 mL)で希釈し、そしてEtOAc(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)により精製して、化合物71.5(1 g、1.84 mmol、収率51%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₈H₃₈N₃O₈: 544; found 544; RT=1.615 min.

10

【0569】

化合物71.5(1 g、1.84 mmol、1当量)のMeOH(50 mL)中の溶液に、10%の炭素担持Pd触媒(100 mg)をN₂下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気してH₂でパージすることを数回行った。この混合物をH₂雰囲気下(50 psi)で25 で10時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル)により精製して、化合物71.4(400 mg、977 μmol、収率53%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 0.99 (s, 18 H), 1.44 - 1.56 (m, 1 H), 1.58 - 1.70 (m, 1 H), 2.38 (t, J=7.95 Hz, 2 H), 2.87 - 2.94 (m, 2 H), 2.89 - 2.92 (m, 1 H), 3.03 (dd, J=7.21, 5.75 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=8.19 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=8.19, 2.45 Hz, 1 H) and 7.92 (d, J=2.08 Hz, 1 H) ppm.

20

【0570】

シクロペンタンカルボン酸(111.50 mg、0.977 μmol、106.2 μL、1当量)およびEDCI(224.72 mg、1.17 mmol、1.2当量)のDMF(10 mL)中の混合物に、HOBt(158.39 mg、1.17 mmol、1.2当量)を18 でN₂下で一度に添加した。この混合物を25 で30分間攪拌し、次いで化合物71.4(400 mg、976.86 μmol、1当量)およびDIPEA(378.76 mg、2.93 mmol、510.45 μL、3当量)を一度に添加した。この混合物を25 で30分間攪拌した。この反応物をH₂O(10 mL)で希釈し、そしてEtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)により精製して、化合物71.3(600 mg)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₄₀O₇N₃: 506; found 506; RT=1.316 min.

30

【0571】

DIPEA(600.41 mg、5.93 mmol、838.6 μL、5当量)のTHF(10 mL)中の溶液に、n-BuLi(2.5 M、2.37 mL、5当量)を0 で添加した。この混合物を0 で30分間攪拌した。この混合物に、クロロヨードメタン(1.05 g、5.93 mmol、430.69 μL、5当量)および化合物71.3(600 mg、1.19 mmol、1当量)のTHF(10 mL)中の溶液を-78 で添加した。これを-78 で30分間攪拌した。この反応混合物を、飽和水性NH₄Cl(20 mL)の添加によりクエンチし、次いでEtOAc(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性Na₂SO₃(30 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を、半分取規模のHPLC(TFA条件)により精製して、化合物71.2(100 mg、190.8 μmol

40

50

、収率 16%) を白色固体として得た。

【0572】

化合物 71.2 (70 mg、133.6 μmol 、1 当量) およびイソキサゾール - 3 - オール (11.36 mg、133.6 μmol 、1 当量) の DMF (2 mL) 中の混合物に、DIEA (17.26 mg、133.6 μmol 、23.3 μL 、1 当量) を 25 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、そして EtOAc (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物 71.1 (80 mg) を黄色油状物として得た。

【0573】

化合物 71.1 (79.73 mg、139.2 μmol 、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (139.2 μmol 、10.31 μL 、1 当量) を 25 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、半分取規模の HPLC (中性条件) により精製して、71 (2 mg、5.13 μmol 、収率 4%、純度 95.5%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$: 373; found 373; RT=5.70 min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 1.72 (m, 2 H), 1.74 (m, 4 H), 1.87 (m, 3 H), 2.10 (m, 1 H), 2.53 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 4.46 (dd, $J=9.60$, 4.40 Hz, 1 H), 4.97-5.07 (m, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 6.57 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J=8.40$, 2.45 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H) and 8.36 (dd, $J=5.20$, 1.60 Hz, 1 H) ppm。

実施例 72。N - (1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 4 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパンアミド (72) の調製

【0574】

化合物 72.9 (10 g、83.9 mmol、1 当量) の THF (250 mL) 中の溶液に、LAH (6.37 g、167.9 mmol、2 当量) を 0 で添加した。この混合物を 0 で 1.5 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和硫酸ナトリウムの添加により 0 でクエンチし、そして H_2O (200 mL) を添加した。次いで、これを酢酸エチル (200 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、生成物である化合物 72.8 (6 g、粗製) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}$: 123; found 123; RT=0.276 min。

【0575】

化合物 72.8 (6 g、49.14 mmol、1 当量) の THF (100 mL) 中の溶液に、TEA (19.89 g、196.53 mmol、4 当量)、 Boc_2O (32.16 g、147.39 mmol、3 当量) および DMA P (1.2 g、9.9 mmol、0.2 当量) を添加した。

10

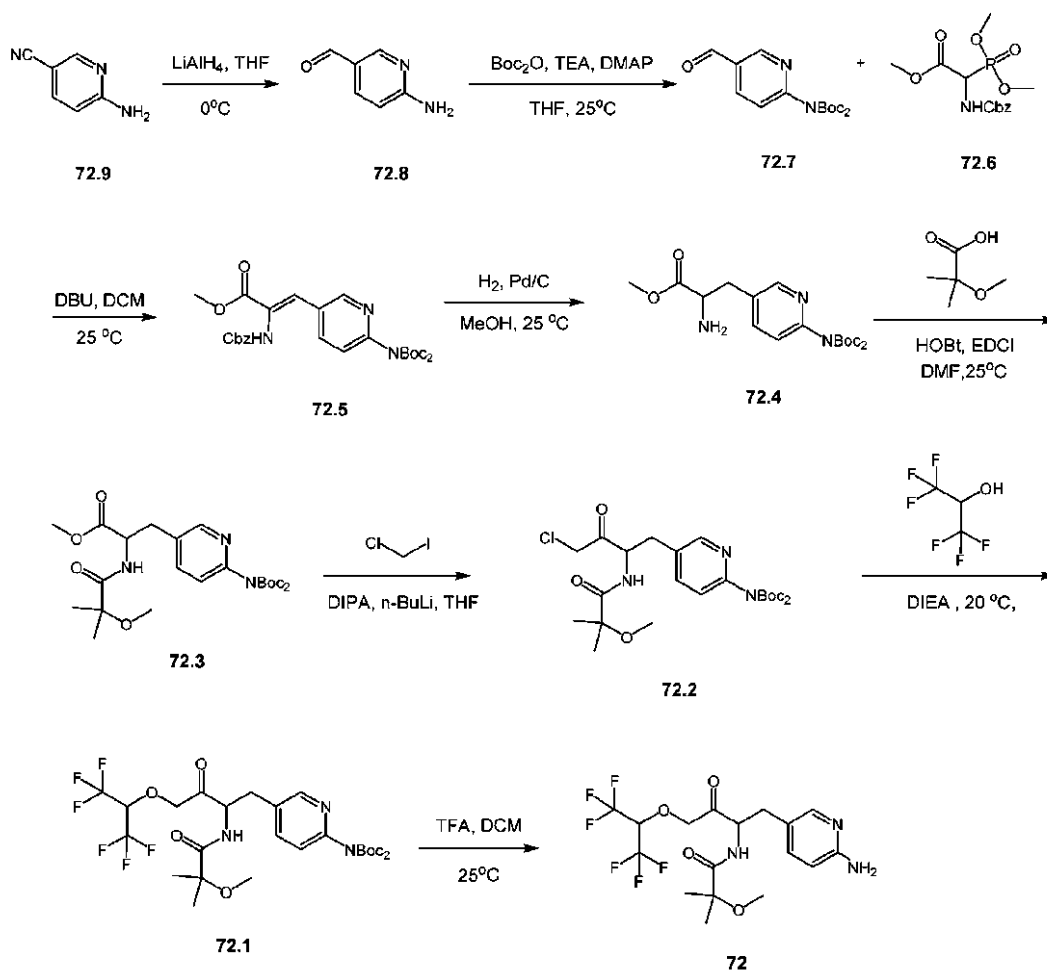
20

30

40

50

【化 8 8】



10

20

この混合物を 25 で 12 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O (200 mL) の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (200 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 72.7 (5 g、15.51 mmol、収率 32%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 323; found 323; RT =1.532 min. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) : 1.52 (br d, J =3.97 Hz, 28 H), 7.59 - 7.74 (m, 1 H), 8.10 - 8.28 (m, 1 H), 8.87 (br s, 1 H), 10.07 (br d, J =3.97 Hz, 1 H) ppm.

30

【0576】

化合物 72.7 (5 g、15.5 mmol、1 当量) の DCM (60 mL) 中の溶液に、DBU (4.7 g、30.4 mmol、2 当量) および化合物 72.6 (5.1 g、15.5 mmol、1 当量) を添加した。この混合物を 25 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O (100 mL) の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 72.5 (3 g、5.7 mmol、収率 37%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_8$: 528; found 528; RT =1.604 min.

40

【0577】

50

化合物 72.5 (3 g、5.69 mmol、1 当量) の MeOH (400 mL) 中の溶液に、10% の炭素担持 Pd 触媒 (1 g) を N₂ 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H₂ でバージすることを数回行った。この混合物を H₂ 下 (50 psi) で 25 で 15 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮した。化合物 76.4 (1.5 g) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₃₀N₃O₆: 396; found 396; RT=1.084 min.

【0578】

2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン酸 (448.09 mg、3.79 mmol、1 当量) の DMF (20 mL) 中の溶液に、HOBt (563.78 mg、4.17 mmol、1.1 当量) および EDCI (799.86 mg、4.17 mmol、1.1 当量) を添加した。この混合物を 25 で 1 時間撹拌した。この混合物に、化合物 72.4 (1.5 g、3.79 mmol、1 当量) および DIPEA (1.96 g、15.17 mmol、2.64 mL、4 当量) を添加した。この混合物を 25 で 14 時間撹拌した。この反応混合物を、H₂O (30 mL) の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 72.3 (1.25 g、2.52 mmol、収率 67%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₃₈N₃O₈: 496; found 496; RT=1.260 min.

【0579】

DIPEA (1.40 g、13.87 mmol、1.96 mL、5.5 当量) の THF (10 mL) 中の溶液に、n-BuLi (2.5 M、5.55 mL、5.5 当量) を添加した。この混合物を N₂ 下で 0 で 0.5 時間撹拌した。この混合物を、THF (10 mL) 中の化合物 72.3 (1.25 g、2.52 mmol、1 当量) およびクロロヨードメタン (2.45 g、13.87 mmol、1.01 mL、5.5 当量) に添加し、-78 で 2.5 時間撹拌した。この反応混合物を、飽和 NH₄Cl (20 mL) の添加により 25 でクエンチし、そして酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na₂SO₃ (10 mL) および飽和 NaHCO₃ (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 0 : 1) により精製して、化合物 72.2 (100 mg、194.55 μmol、収率 8%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₃₇N₃O₇Cl: 514; found 514; RT=0.971 min.

【0580】

化合物 72.2 (40 mg、77.82 μmol、1 当量) の 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (800 mg、4.76 mmol、100 μL、61.18 当量) 中の溶液に、DIEA (60.35 mg、466.92 μmol、81.33 μL、6 当量) を添加した。この混合物を 25 で 12 時間撹拌した。この反応混合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 72.1 (20 mg、31 μmol、収率 40%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₂H₃₀N₃O₆F₆: 646; found 546; RT=1.301 min.

【0581】

化合物 72.1 を DCM (5 mL) および TFA (1 mL) 中に添加し、この混合物を 25 で 1 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を、半分取規模の HPLC (TFA 条件) により精製して、72 (2 mg、3.58 μmol、収率 12%、TFA) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₂₂N₃O₇F₆: 446; found 446; RT=0.925 min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.34 (d, J=9.54 Hz, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 3.32 - 3.34 (m, 3 H), 4.91 - 4.95 (m, 3 H), 5.17 (dq, J=11.95, 6.04 Hz, 1 H),

6.92 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H) and 7.69 (dd, $J=9.23$, 2.02 Hz, 1 H) ppm.

実施例 73. N-(1-(2-アミノピリジン-4-イル)-4-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-3-オキソブタン-2-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパンアミド(73)の調製

【0582】

化合物 73.11 (50 g, 362 mmol, 1 当量) の MeOH (600 mL) 中の溶液に、 SOCl_2 (172.27 g, 1.45 mol, 105.04 mL, 4 当量) を 0 で N_2 下で滴下により添加し、次いで 18 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 73.10 (60 g、粗製) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$: 153; found 153; $\text{RT}=0.214$ min.

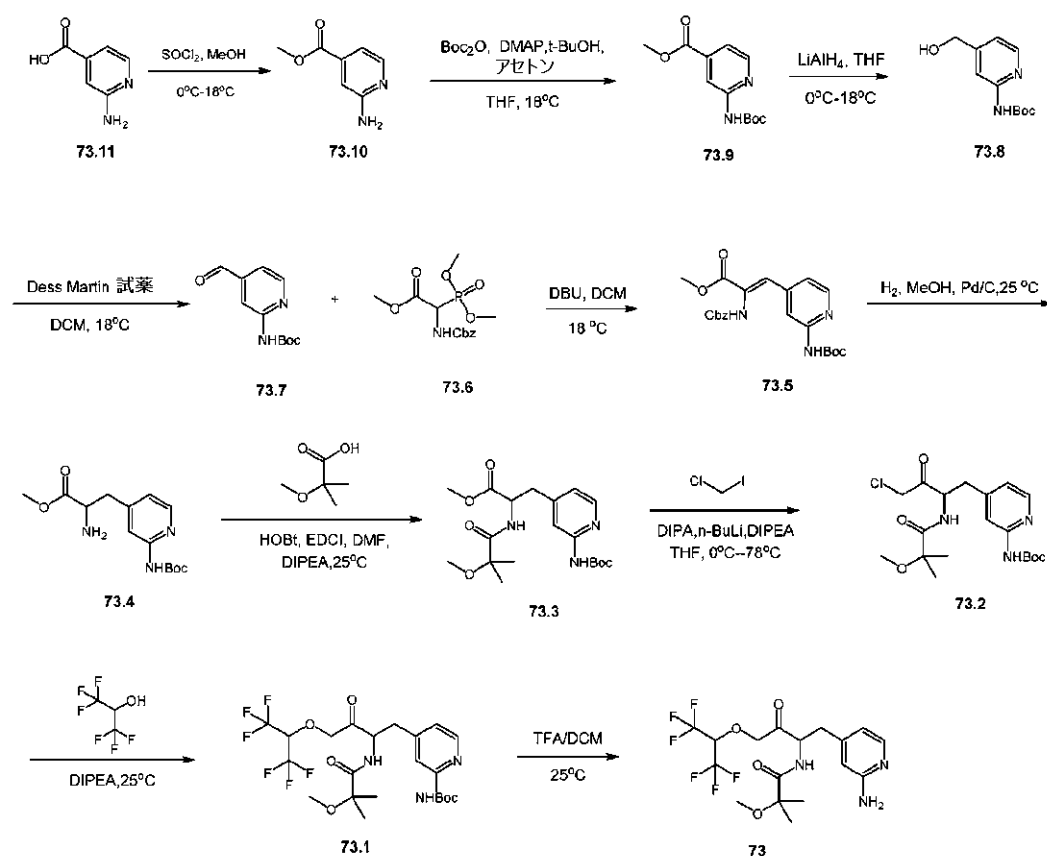
【0583】

化合物 73.10 (60 g, 394.35 mmol, 1 当量) および DMAP (2.41 g, 19.72 mmol, 0.05 当量) の、 $t\text{-BuOH}$ (600 mL) および アセトン (200 mL) 中の混合物に、 Boc_2O (344.26 g, 1.58 mol, 362.38 mL, 4 当量) を滴下により添加した。この混合物を 15 時間撹拌した。この溶液をペンタン (200 mL) で希釈し、冷蔵庫内で 3 時間冷却し、次いで濾過して、化合物 73.9 (42 g, 166.49 mmol, 収率 42%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$: 253; found 253; $\text{RT}=1.562$ min.

【0584】

化合物 73.9 (42 g, 166.49 mmol, 1 当量) の THF (800 mL) 中の溶液に、 LiAlH_4 (12.64 g, 332.98 mmol, 2 当量) を 0 で N_2 下で少しずつ添加した。

【化 89】



この混合物を 0 で 1 時間撹拌し、次いで 14 時間撹拌した。この反応混合物を、8% の NaOH (15 mL) の添加によりクエンチし、濾過し、次いで H_2O (1000 mL) で希釈し、そして EtOAc (500 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン

(1000 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 73.8 (15 g、66.89 mmol、収率 40%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$: 225; found 225; RT=0.833min.

【0585】

化合物 73.8 (15 g、66.89 mmol、1 当量) の DCM (150 mL) 中の溶液に、Desse-Martin ペルヨージナン (42.55 g、100.33 mmol、31.06 mL、1.5 当量) を 18 で N_2 下で少しずつ添加した。この混合物を 2 時間撹拌した。この反応混合物を H_2O (60 mL) で希釈し、そして DCM 150 mL (50 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、化合物 73.7 (9 g、40.5 mmol、収率 61%) を白色固体として得た。

【0586】

化合物 5 (2 g、9 mmol、1 当量) および化合物 73.6 (2.98 g、9 mmol、1 当量) の DCM (20 mL) 中の混合物に、DBU (2.74 g、18 mmol、2.71 mL、2 当量) を一度に添加した。この混合物を 18 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を MPLC (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 0 : 1) により精製して、化合物 73.5 (3 g、7.02 mmol、収率 78%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 8.41 - 8.47 (m, 1 H), 8.39 - 8.49 (m, 1 H), 8.26 - 8.33 (m, 1 H), 8.25 - 8.33 (m, 1 H), 8.10 (br d, $J=14.77$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.14 (m, 1 H), 7.32 - 7.50 (m, 5 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 7 (d, $J=5.29$ Hz, 1 H), 6.97 - 7.10 (m, 1 H), 6.85 (br d, $J=4.41$ Hz, 1 H), 6.76 - 6.91 (m, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 1.59 (s, 5 H) and 1.61 (s, 3 H) ppm.

【0587】

化合物 73.5 (3 g、7.02 mmol、1 当量) の MeOH (300 mL) 中の溶液に、10% の炭素担持パラジウム触媒 Pd/C (300 mg) を N_2 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H_2 でパージすることを数回行った。この混合物を H_2 下 (50 psi) で 25 で 20 時間振盪した。この反応混合物を濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を MPLC (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 : 1) により精製して、化合物 73.4 (1.4 g、4.74 mmol、収率 68%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$: 296; found 296; RT=0.654 min.

【0588】

2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン酸 (560 mg、4.74 mmol、1 当量) および HOBt (704.6 mg、5.21 mmol、1.1 当量) の DMF (20 mL) 中の混合物に、EDCI (999.6 mg、5.21 mmol、1.1 当量) を 25 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 1 時間撹拌し、次いでこの混合物に、化合物 73.4 (1.4 g、4.74 mmol、1 当量) および DIPEA (1.84 g、14.22 mmol、2.48 mL、3 当量) を一度に添加し、そして 25 で 9 時間撹拌した。この反応混合物を、 H_2O (20 mL) の添加によりクエンチし、次いで EtOAc 60 mL (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (20 mL \times 3) およびブライン (20 mL) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を MPLC (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 0 : 1) により精製して、化合物 73.3 (1.2 g、3.03 mmol、収率 64%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 8.57 (s, 1 H), 8.18 (

d, $J=5.14$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.09 (br d, $J=8.19$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J=5.26$, 1.47 Hz, 1 H), 4.83 - 4.90 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 3.17 (d, $J=5.38$ Hz, 1 H), 3.01 - 3.09 (m, 1 H), 1.52 (s, 9 H), 1.34 (s, 3 H) and 1.31 (s, 3 H) ppm.

【0589】

DIPA (633.32 mg, 6.26 mmol, 884.52 μ L, 5.5 当量) の THF (20 mL) 中の溶液に、n-BuLi (2.5 M, 2.5 mL, 5.5 当量) を 0 で添加し、この混合物を 0 で 30 分間撹拌した。この混合物に、化合物 73.3 (0.45 g, 1.14 mmol, 1 当量) およびクロロヨードメタン (1.10 g, 6.26 mmol, 454.29 μ L, 5.5 当量) の THF (20 mL) 中の溶液を -78 で添加した。この混合物を -78 で 1.5 時間撹拌した。この反応混合物を、NH₄Cl (20 mL) の添加によりクエンチし、そして EtOAc (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 73.2 (100 mg, 241.61 μ mol, 収率 21%) を白色固体として得た。

10

【0590】

化合物 73.2 (40 mg, 96.64 μ mol, 1 当量) の 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (64.96 mg, 386.57 μ mol, 100 μ L, 4 当量) 中の溶液に、DIPEA (0.5 M, 193.29 μ L, 1 当量) を 25 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 20 分間撹拌した。その残渣を、半分取規模の HPLC (TFA 条件) により精製して、化合物 73.1 (5 mg, 9.17 μ mol, 収率 10%) を白色固体として得た。

20

【0591】

化合物 73.1 (5 mg, 9.17 μ mol, 1 当量) の DCM (2 mL) 中の溶液に、TFA (0.5 mL) を 25 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 1 分間撹拌した。次いで、この反応混合物を減圧下で濃縮して、73 (2 mg, 4.49 μ mol, 収率 50%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₂₂F₆N₃O₄: 446; found 446; RT=2.635min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.24 - 1.45 (m, 6 H), 2.29 (s, 2 H), 3.31 - 3.32 (m, 3 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 5.14 - 5.25 (m, 1 H), 6.71 (dd, $J=6.72$, 1.71 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H) and 7.77 (d, $J=6.72$ Hz, 1 H) ppm.

30

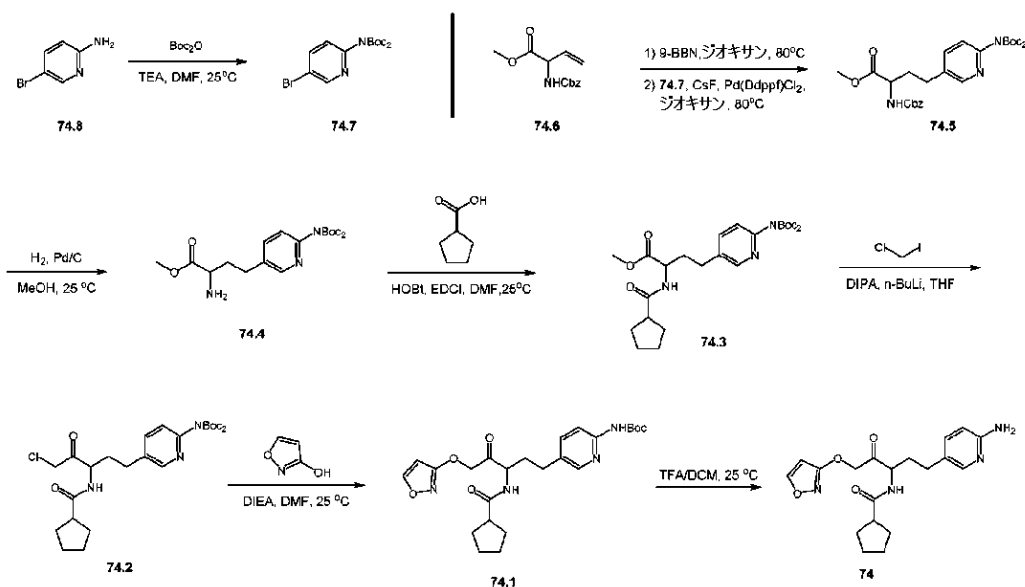
実施例 74。N - (5 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソオキサゾール - 3 - イルオキシ) - 2 - オキソペンタン - 3 - イル) シクロペンタンカルボキサミド (74) の調製

【0592】

化合物 74.8 (5 g, 28.9 mmol, 1 当量) および TEA (11.7 g, 115.6 mmol, 16.09 mL, 4 当量) の DMF (100 mL) 中の混合物に、Boc₂O (18.92 g, 86.7 mmol, 19.92 mL, 3 当量) を 25 で N₂ 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 10 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O (100 mL) で希釈し、次いで EtOAc (100 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残った残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、化合物 74.7 (20 g, 53.58 mmol, 収率 46%) を白色固体として得た。

40

【化 9 0】



10

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.45 (s, 20 H), 7.18 (d, $J=8.44$ Hz, 1 H), 7.81 - 7.91 (m, 1 H), 7.81 - 7.91 (m, 1 H) and 8.54 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) ppm.

20

【 0 5 9 3】

化合物 74.6 (3 g、12.04 mmol、1 当量) のジオキサン (30 mL) 中の溶液に、9-BBN (0.5 M、53 mL、2.2 当量) を 80 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 80 で 30 分間攪拌し、次いでこれに、CsF (5.48 g、36.11 mmol、1.33 mL、3 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (880.65 mg、1.2 mmol、0.1 当量) および化合物 74.7 (5.39 g、14.44 mmol、1.2 当量) を添加した。この混合物を 80 で 9.5 時間攪拌した。次いで、この反応物を H_2O (20 mL) で希釈し、そして EtOAc (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 74.5 (4 g、7.36 mmol、収率 61%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.44 (s, 18 H), 1.90 - 2.03 (m, 2 H), 2.11 - 2.26 (m, 1 H), 2.55 - 2.76 (m, 3 H), 3.66 - 3.80 (m, 4 H), 4.37 - 4.50 (m, 1 H), 5.08 - 5.18 (m, 2 H), 5.36 - 5.49 (m, 1 H), 7.14 (d, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 6 H), 7.55 (br d, $J=8.33$ Hz, 1 H) and 8.30 (s, 1 H) ppm.

30

【 0 5 9 4】

化合物 74.5 (3.8 g、6.99 mmol、1 当量) の MeOH (100 mL) 中の溶液に、10% の炭素担持 Pd 触媒 (400 mg) を N_2 下で添加した。この懸濁物を、減圧下で脱気して H_2 でパージすることを数回行った。この混合物を H_2 雰囲気下 (50 psi) で 25 で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を N_2 ガスでパージし、セライト (登録商標) パッドで濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) により精製して、化合物 74.4 (2 g、4.88 mmol、収率 70%) を黄色固体として得た。

40

【 0 5 9 5】

シクロペンタンカルボン酸 (111.5 mg、976.86 μmol 、106.19 μL 、1 当量) および EDCI (206 mg、1.07 mmol、1.1 当量) の DMF (25 mL) 中の混合物に、HOBT (145.19 mg、1.07 mmol、1.1 当量) を 0 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 0 で 1 時間攪拌した。この時間の後に

50

、この混合物に、化合物 74.4 (400 mg、976.86 μmol 、1 当量) の DMF (5 mL) 中の溶液を滴下により添加し、次いでこれに、DIPEA (378.75 mg、2.93 mmol、510.44 μL 、3 当量) を滴下により添加した。これを 0 で 1 時間撹拌した。次いで、この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、そして EtOAc (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 74.3 (2 g、3.96 mmol、収率 81%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.44 (s, 15 H), 1.59 (br d, $J=6.11$ Hz, 2 H), 1.67 - 2 (m, 8 H), 2.12 - 2.28 (m, 1 H), 2.50 - 2.77 (m, 3 H), 3.66 - 3.82 (m, 3 H), 4.63 - 4.75 (m, 1 H), 6 - 6.12 (m, 1 H), 7.15 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H) and 8.29 (s, 1 H) ppm.

【0596】

DIPEA (2.20 g、21.76 mmol、3.07 mL、5.5 当量) の THF (10 mL) 中の溶液に、*n*-BuLi (2.5 M、8.70 mL、5.5 当量) を 0 で添加し、この混合物を 0 で 30 分間撹拌した。この混合物に、クロロヨードメタン (3.84 g、21.76 mmol、1.58 mL、5.5 当量) および化合物 74.3 (2 g、3.96 mmol、1 当量) の THF (10 mL) 中の溶液を -78 で添加した。この混合物を -78 で 30 分間撹拌した。この反応混合物を、 NH_4Cl (20 mL) の添加によりクエンチし、次いで EtOAc 60 mL (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 Na_2SO_3 (30 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、化合物 74.2 (500 mg、954.11 μmol 、収率 24%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$: 525; found 525; RT=1.33 min.

【0597】

化合物 74.2 (500 mg、954.11 μmol 、1 当量) およびイソオキサゾール-3-オール (81.16 mg、954.11 μmol 、1 当量) の DMF (4 mL) 中の混合物に、DIEA (369.93 mg、2.86 mmol、498.56 μL 、3 当量) を 25 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 10 時間撹拌した。この反応物を prep-HPLC (TFA 条件) により精製して、化合物 74.1 (100 mg、211.63 μmol 、収率 22%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.56 (s, 10 H), 1.62 (br s, 2 H), 1.70 - 1.83 (m, 4 H), 1.85 - 1.97 (m, 3 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.70 (br t, $J=7.95$ Hz, 2 H), 4.82 - 4.89 (m, 1 H), 4.92 - 5.07 (m, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 6.22 (br d, $J=7.70$ Hz, 1 H), 7.92 (br d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H) and 8.35 (d, $J=8.68$ Hz, 1 H) ppm.

【0598】

化合物 74.1 (100 mg、211.63 μmol 、1 当量) の DCM (5 mL) 中の溶液に、TFA (211.63 μmol 、15.67 μL 、1 当量) を 25 で N_2 下で一度に添加した。この混合物を 25 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を、半分取規模の HPLC (TFA 条件) により精製して、74 (40 mg、107.41 μmol 、収率 51%) を無色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$: 373; found 373; RT=2.046 min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 1.56 - 1.67 (m, 2 H), 1.69 - 1.81 (m, 4 H), 1.84 - 1.97 (m, 3 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 2.53 - 2.81 (m, 3 H), 4.49 (dd, $J=9.17$, 4.77 Hz, 1 H), 4.95 - 5.11 (m, 2 H), 6.15 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H), 7.65 (

d, $J=1.34$ Hz, 1 H), 7.88 (dd, $J=9.17$, 2.20 Hz, 1 H) and 8.37 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) ppm。

実施例 75。本発明のアミノピリジンシアナミド化合物によるアルギニンジンジパインの阻害。

【0599】

RgpBの活性を阻害する本発明の化合物の能力を、Barret、Biochemical Journal. 1980年、187巻(3号)、909頁に記載されているものと類似のフルオロジェニックアッセイで測定した。具体的なアッセイ条件は、以下の通りであった。緩衝剤：pH=7.5、100mM Tris-HCl、75mM NaCl、2.5mM CaCl₂、10mMシステイン、すべてを添加した後に1%DMSO。タンパク質：Pikeら、J. Biol. Chem. 1994年、269巻(1号)、406頁ならびにPotempaおよびNguyen、Current Protocols in Protein Scienc. 2007年、21.20.1~21.20.27に記載されている通り、Porphyromonas gingivalisの培養物から単離した0.02nM RgpB。フルオロジェニック基質：10μMのBoc-Phe-Ser-Arg-MCA。時間=90分間。温度=37。各化合物：100μMまたは100nMのいずれかで開始し、それより低い濃度は段階的3倍希釈により生成された、10通りの濃度。各化合物に関する濃度範囲を試験することにより、RgpBの活性を50%阻害するのに必要な濃度(「IC₅₀」)を決定した。RgpB阻害活性を、以下の表に要約する。

10

20

30

40

50

【表 1】

番号	活性	番号	活性	番号	活性
1	+	27	+	51b	++
2	++++	28	+++	52a	>1 μM^a
3	++++	29	++	52b	>1 μM^a
4	++	30	++	53	+++++
5	++	31	+	54	+++++
6	++	32	++++	55	+++++
7	+	33	+++	56	+++++
8	+	34	+++	57	+++++
9	++++	35	+++	58	++++
10	+	36	+++	59	++++
11	+	37	++++	60	+++++
12	++++	38	++	61	+++++
13	++++	39	++	62	++++
14	++++	40	++	63	+++
15	++++	41	++	64	++++
16	++	42	++	65	+++++
17	+++	43	+++++	66	+++++
18	++	44	++++	67	+++++
19	+++++	45	+++++	68	+++++
20	+++	46	+++	69	+++++
21	++++	47	+++	70	++++
22	++++	48	++++	71	++++
23	++	49	+++++	72	>1 μM^a
24	++	50a	+++++	73	>1 μM^a
25	++++	50b	+++++	74	+++++
26	++++	51a	++		

+++++ : RgpB IC₅₀ < 100 nm++++ : 100 nM ≤ RgpB IC₅₀ < 1 μM +++ : 1 μM ≤ RgpB IC₅₀ < 10 μM ++ : 10 μM ≤ RgpB IC₅₀ < 100 μM + : 100 μM ≤ RgpB IC₅₀^a 1 μM より高い化合物は試験しなかった

【 0 6 0 0 】

上述は、明確さおよび理解を目的として、例示および実施例によってある程度詳細に記載されたものであるが、当業者は、添付の特許請求の範囲内で、ある種の変更および修正を行うことができることを認識するであろう。さらに、本明細書において提示されているそれぞれの参考文献は、それぞれの参考文献が個々に参照により組み込まれているのと同じ程度に、その全体が参照により組み込まれている。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	491/048 (2006.01)	C 0 7 D	491/048	
A 6 1 K	31/4355(2006.01)	A 6 1 K	31/4355	
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/4427(2006.01)	A 6 1 K	31/4427	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/472 (2006.01)	A 6 1 K	31/472	
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 リンチ, キャシー シー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, イースト グランド
アベニュー 2 6 9, コーテクシーミー, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 コンラディ, アンドレイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, イースト グランド
アベニュー 2 6 9, コーテクシーミー, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ガレモ, ロバート エー. ジュニア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, イースト グランド
アベニュー 2 6 9, コーテクシーミー, インコーポレイテッド 気付

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 2 3 8 2 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 6 / 0 5 7 4 1 3 (W O , A 2)
国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 6 5 3 0 (W O , A 1)
(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)