

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2024-513988  
(P2024-513988A)

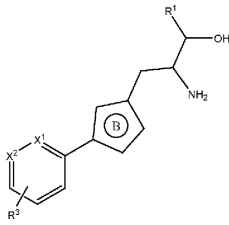
(43)公表日 令和6年3月27日(2024.3.27)

| (51)国際特許分類        |                               | F I     |                         | テーマコード (参考) |                    |
|-------------------|-------------------------------|---------|-------------------------|-------------|--------------------|
| C 0 7 D           | 257/04 (2006.01)              | C 0 7 D | 257/04                  | C           | 4 C 0 5 0          |
| A 6 1 P           | 43/00 (2006.01)               | A 6 1 P | 43/00                   | 1 1 1       | 4 C 0 6 3          |
| A 6 1 P           | 29/00 (2006.01)               | A 6 1 P | 43/00                   | 1 2 1       | 4 C 0 8 4          |
| A 6 1 P           | 37/08 (2006.01)               | A 6 1 P | 29/00                   |             | 4 C 0 8 6          |
| A 6 1 P           | 17/00 (2006.01)               | A 6 1 P | 37/08                   |             |                    |
|                   |                               | 審査請求    | 未請求                     | 予備審査請求      | 未請求 (全169頁) 最終頁に続く |
| (21)出願番号          | 特願2023-562998(P2023-562998)   | (71)出願人 | 504389991               |             |                    |
| (86)(22)出願日       | 令和4年4月13日(2022.4.13)          |         | ノバルティス アーゲー             |             |                    |
| (85)翻訳文提出日        | 令和5年11月15日(2023.11.15)        |         | スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ     |             |                    |
| (86)国際出願番号        | PCT/IB2022/053454             |         | 3 5                     |             |                    |
| (87)国際公開番号        | WO2022/219546                 | (74)代理人 | 100092783               |             |                    |
| (87)国際公開日         | 令和4年10月20日(2022.10.20)        |         | 弁理士 小林 浩                |             |                    |
| (31)優先権主張番号       | PCT/CN2021/087655             | (74)代理人 | 100095360               |             |                    |
| (32)優先日           | 令和3年4月16日(2021.4.16)          |         | 弁理士 片山 英二               |             |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 中国(CN)                        | (74)代理人 | 100120134               |             |                    |
|                   |                               |         | 弁理士 大森 規雄               |             |                    |
| (31)優先権主張番号       | 63/311,231                    | (74)代理人 | 100227008               |             |                    |
| (32)優先日           | 令和4年2月17日(2022.2.17)          |         | 弁理士 大賀 沙央里              |             |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                        | (72)発明者 | コルディコウスキー, アンドレアス       |             |                    |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA |         | スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストフ |             |                    |
|                   | 最終頁に続く                        |         | アッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー   |             |                    |
|                   |                               |         | 最終頁に続く                  |             |                    |

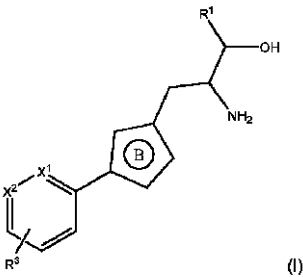
(54)【発明の名称】 L T A 4 Hの阻害剤としてのヘテロアリールアミノプロパノール誘導体

(57)【要約】

本願は、種々の障害の治療に使用するための、式 (I)  
【化1】



(I)



(II)

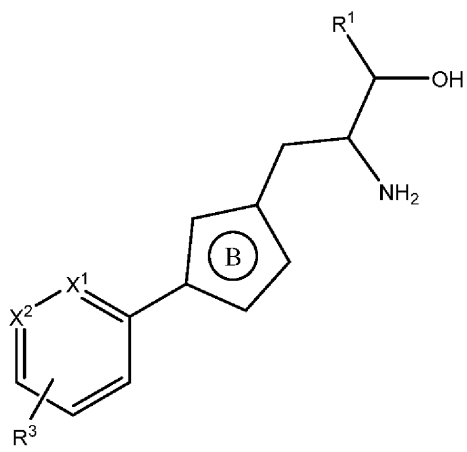
のロイコトリエンA 4ヒドロラーゼ (L T A 4 H) 阻害  
剤に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

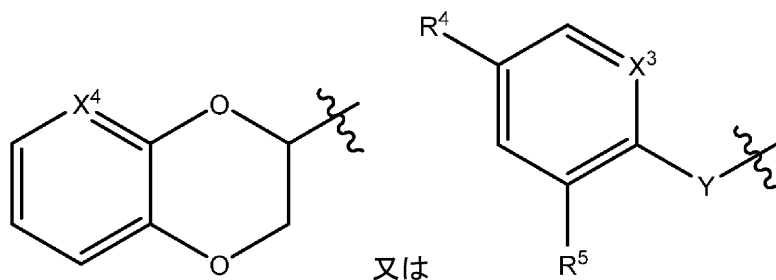
(式中、

環 B は、5 員環ヘテロアリアルであり；

20

 $R^1$  は、H 又は  $C_1 \sim 4$  アルキルであり； $X^1$  は、N 又は CH であり； $X^2$  は、N 又は  $CR^2$  であり、 $R^2$  は、H 又は  $C_1 \sim 4$  アルキルであり； $R^3$  は、

## 【化 2】



30

であり；

 $X^3$  は、N 又は CH であり； $X^4$  は、N 又は CH であり；Y は、O、 $NR^a$  又は  $CH_2$  であり；及び  $R^a$  は、H 又は  $C_1 \sim 4$  アルキルであり；

$R^4$  は、ハロ、ハロ  $C_1 \sim 4$  アルコキシ、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  アルキル、5 員ヘテロアリアル及び  $C_1 \sim 5$  シクロアルキルからなる群から選択され；及び

40

 $R^5$  は、H 又はハロである）

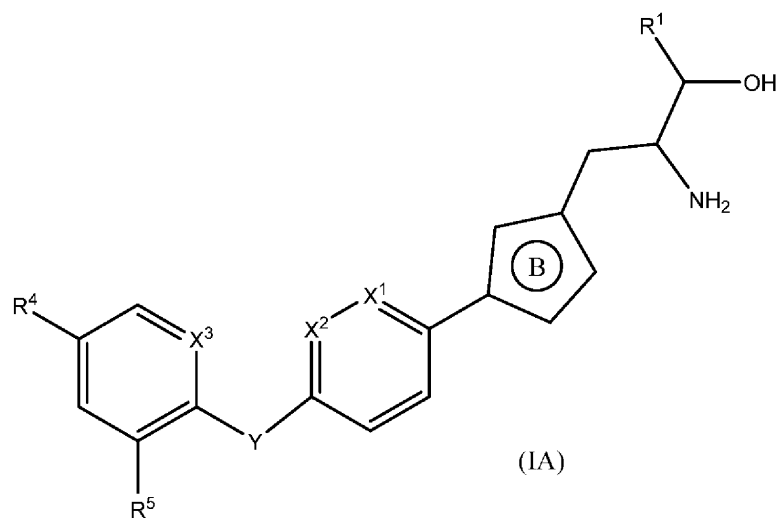
の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 2】

式 (IA) :

50

【化 3】



10

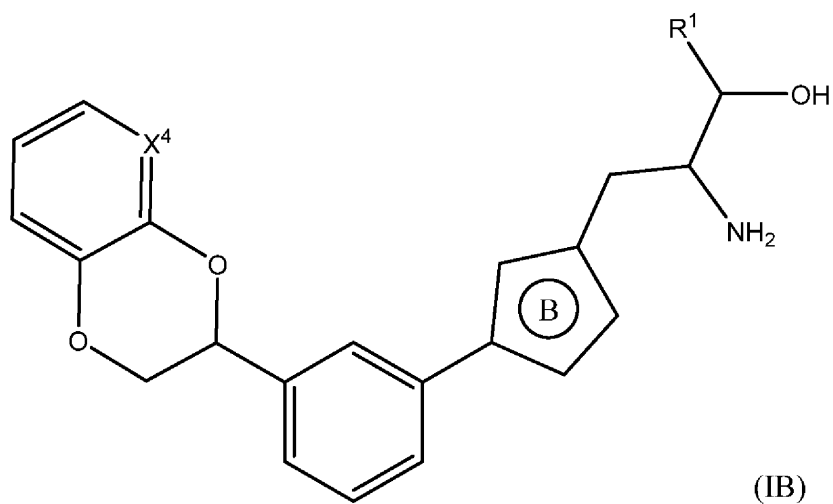
を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

式 (I B) :

【化 4】

20



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

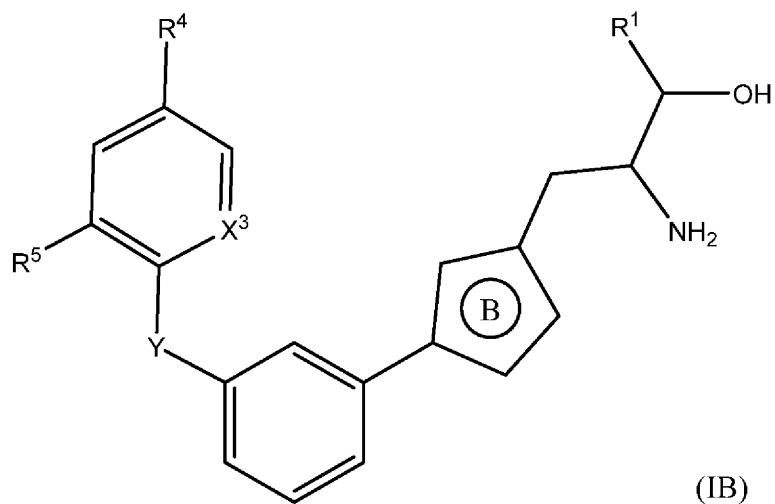
【請求項 4】

式 (I C) :

40

50

【化 5】



10

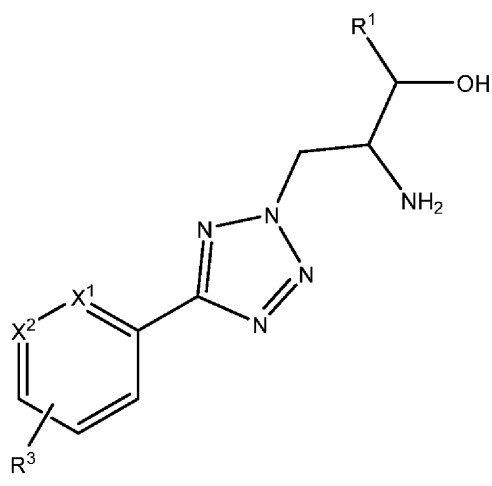
を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 5】

式 (I I) :

【化 6】

20



30

を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

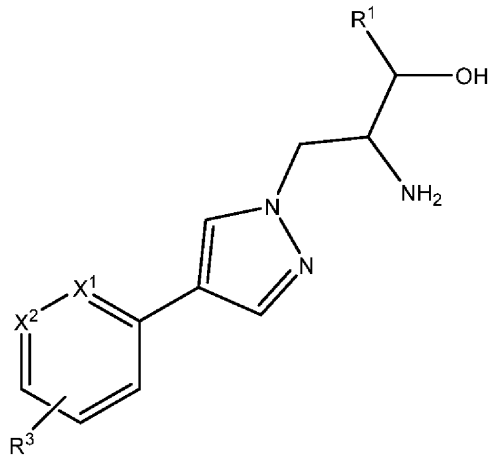
【請求項 6】

式 (I I I) :

40

50

【化 7】



10

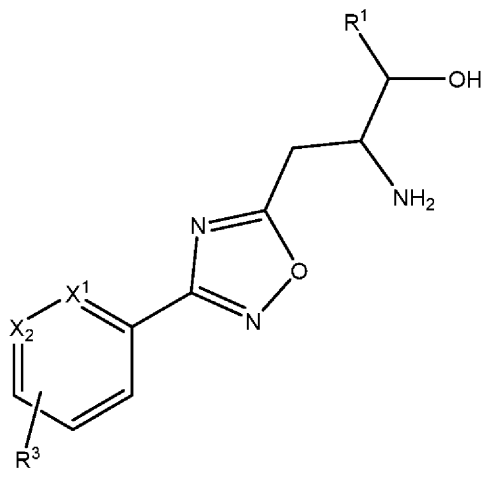
(III)

を有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 7】

式 (I V) :

【化 8】



20

(IV)

30

を有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

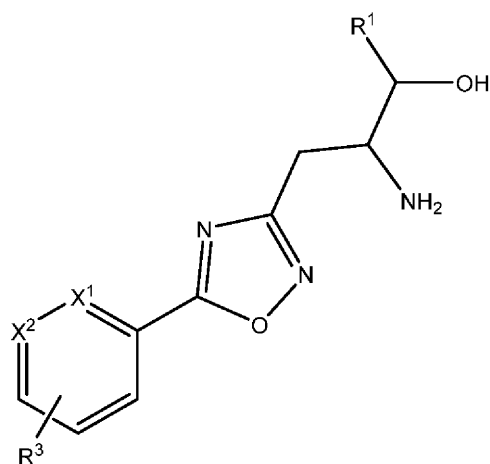
【請求項 8】

式 (V) :

40

50

【化 9】



(V)

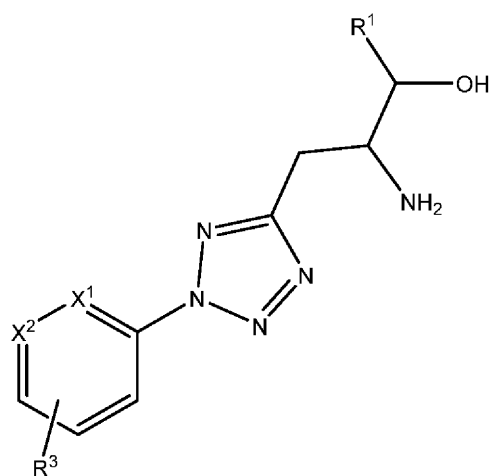
10

を有する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

式 (VI) :

【化 10】



(VI)

20

30

を有する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 10】

X<sup>1</sup> は、CH である、請求項 1、2 若しくは 5～9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 11】

R<sup>1</sup> は、H である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

40

【請求項 12】

X<sup>3</sup> は、N であり、及び Y は、O である、請求項 1、2 若しくは 4～11 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 13】

R<sup>5</sup> は、H 又はハロであり、及び R<sup>4</sup> は、ハロ、ハロ C<sub>1</sub>～4 アルコキシ、C<sub>1</sub>～4 アルコキシ、ハロ C<sub>1</sub>～4 アルキル、C<sub>1</sub>～4 アルキル、5 員ヘテロアリール及び C<sub>3</sub>～5 シクロアルキルから選択される、請求項 1、2 若しくは 4～12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 14】

R<sup>4</sup> は、シクロプロピル、Cl、Br、-OCH<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ピラゾリ

50

ル、オキサゾリルから選択され、及び R<sup>5</sup> は、H 又は F である、請求項 13 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 15】

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

エチル (S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) プロパノアート；

tert - ブチル ((2S) - 1 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバマート；

(R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

tert - ブチル (S) - (1 - (3 - (3 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバマート；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 3 - (3 - (4 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (3 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシノ - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((R) - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート；

10

20

30

40

50

オキシ) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロパン-1-オール ;

(3S) - 3-アミノ-4-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ブタン-2-オール ;

(R) - 3-(5-(4-(5-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) - 2-アミノプロパン-1-オール ;

(R) - 3-(5-(4-(5-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) - 2-アミノプロパン-1-オール ;

10

(S) - 2-アミノ-3-(3-(5-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(5-(5-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(3-(5-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オール ; (S) - 2-アミノ-3-(3-(3-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オール ;

20

(S) - 2-アミノ-3-(4-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(5-(4-(4-クロロフェノキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(5-(4-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

30

(R) - 2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

(R) - 2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(5-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(5-(4-(5-ブロモピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

40

(S) - 2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(5-(6-(4-クロロフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール ;

(S) - 3-(3-(4-(5-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - 2-アミノプロパン-1-オール ;

(S) - 2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オール ;

50

(2S) - 2 - アミノ - 3 - [5 - (4 - [ [3 - フルオロ - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] オキシ] フェニル) - 2H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 1 - オール;

(S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - (4 - (5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール;

(R) - 2 - アミノ - 3 - (2 - (4 - (5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール; 及び

(2S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール

から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

10

#### 【請求項 16】

治療上有効な量の、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物及び 1 種以上の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

#### 【請求項 17】

治療上有効な量の、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩及び 1 種以上の治療活性がある共薬剤を含む組み合わせ。

#### 【請求項 18】

医薬品として使用するための、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

20

#### 【請求項 19】

LTA4H 阻害によって媒介される疾患及び／又は障害の治療に使用するための、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

#### 【請求項 20】

対象における LTA4H 活性によって媒介される疾患及び／又は障害の治療の方法であって、前記対象に、治療上有効な量の、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

#### 【請求項 21】

前記疾患及び／又は障害は、急性又は慢性炎症、アナフィラキシー反応、アレルギー反応、アトピー性皮膚炎、乾癬、急性呼吸窮迫症候群、免疫複合体媒介性肺創傷及び慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病及び手術後外傷を含む）、消化管潰瘍、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、好中球性皮膚症（非限定的に、壊疽性膿皮症、スウィート症候群、ざ瘡及び好中球性蕁麻疹を含む）、免疫複合体媒介性糸球体腎炎、化膿性汗腺炎、自己免疫疾患（インスリン依存性糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、変形性関節症及び全身性エリテマトーデスを含む）、血管炎（非限定的に、皮膚血管炎、ベーチェット病及びヘノッホ・シェンライン紫斑病を含む）、心血管障害（非限定的に、高血圧、アテローム性動脈硬化、動脈瘤、重症下肢虚血、末梢動脈閉塞性疾患、肺動脈高血圧及びレイノー症候群を含む）、敗血症、関節痛を含む炎症性及び神経因性疼痛、歯肉炎を含む歯周病、耳感染、片頭痛、良性前立腺肥大症、シェーグレン・ラルソン症候群並びに癌（非限定的に、白血病及びリンパ腫、前立腺癌、乳癌、肺癌、悪性メラノーマ、腎癌腫、頭頸部腫瘍及び大腸癌を含む）から選択される、請求項 19 に記載の使用のための化合物又は請求項 20 に記載の治療の方法。

30

40

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩及び LTA4H を阻害することにおけるその使用に関する。そのため、本発明の化合物は、LTA4H に関連する疾患及び／又は障害の治療に有用であり得る。そのような疾患及び／又は障害は、例えば、炎症性及び自己免疫疾患並びに肺及び気道の炎症を含む。本発明は、前記式 (I) の新規

50

なヘテロアリールアミノプロパノール誘導体を含む医薬組成物、種々の疾患及び障害の治療において前記化合物を使用する方法並びに前記新規化合物を調製するプロセスにさらに関する。

【背景技術】

【0002】

ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ（LTA4H）は、LTA4の加水分解によるLTB4の生成を触媒する。LTB4は、例えば、白血球走化性又はサイトカイン放出が関与し得る多くの炎症性反応を刺激する。LTA4Hの阻害は、慢性炎症の消散を促進することができる、抗炎症性で炎症収束性のリポキシンA4の生合成をさらに上昇させる。したがって、LTA4H阻害は、慢性の非消散性炎症が病状の重大な構成要素であり得、且つ広

10

【発明の概要】

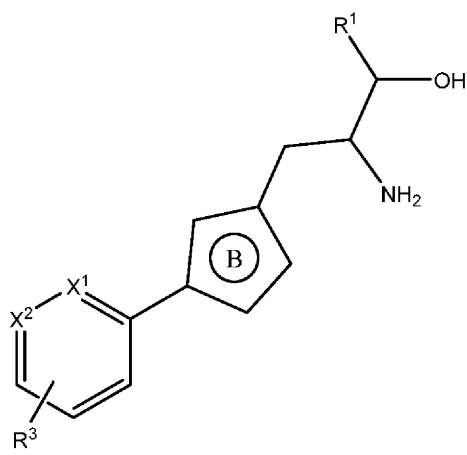
【0003】

本発明は、LTA4H阻害剤である化合物、その薬学的に許容できる塩、その医薬組成物及びそれらの組み合わせを提供する。本発明は、LTA4Hによって媒介される疾患及び／又は障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に有効量のLTA4H阻害剤を投与することを含む方法をさらに提供する。

【0004】

本発明の種々の実施形態が本明細書に記載される。特定の態様内において、式（I）：

20



30

（式中、

環Bは、5員環ヘテロアリールであり；

R<sup>1</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～4アルキルであり；

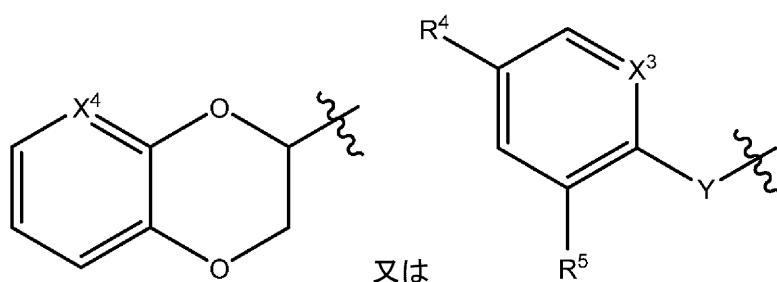
X<sup>1</sup>は、N又はCHであり；

X<sup>2</sup>は、N又はCR<sup>2</sup>であり、R<sup>2</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～4アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、

40

【化2】



50

であり；

$X^3$  は、N 又は CH であり；

$X^4$  は、N 又は CH であり；

Y は、O、 $NR^a$  又は  $CH_2$  であり；及び  $R^a$  は、H 又は  $C_{1\sim4}$  アルキルであり；

$R^4$  は、ハロ、ハロ  $C_{1\sim4}$  アルコキシ、 $C_{1\sim4}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  アルキル、5 員ヘテロアリール及び  $C_{1\sim5}$  シクロアルキルからなる群から選択され；及び

$R^5$  は、H 又はハロである）

の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、又はその薬学的に許容できる塩が本明細書で提供される。

10

【0005】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物及び1種以上の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。

【0006】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物及び1種以上の治療活性がある薬剤を含む組み合わせ、とりわけ医薬組み合わせを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1A】図1Aは、本明細書で形態Cとして示される実施例41の化合物の例示的なXRPDスペクトルを提供する。

20

【図1B】図1Bは、本明細書で形態Cとして示される実施例41の化合物の例示的なDSCを提供する。

【図1C】図1Cは、本明細書で形態Cとして示される実施例41の化合物の例示的なTGAを提供する。

【図2A】図2Aは、本明細書で形態Dとして示される実施例42の化合物の例示的なXRPDスペクトルを提供する。

【図2B】図2Bは、本明細書で形態Dとして示される実施例42の化合物の例示的なDSCを提供する。

【図2C】図2Cは、本明細書で形態Dとして示される実施例42の化合物の例示的なTGAを提供する。

30

【図3A】図3Aは、本明細書で形態Eとして示される実施例43の化合物の例示的なXRPDスペクトルを提供する。

【図3B】図3Bは、本明細書で形態Eとして示される実施例43の化合物の例示的なDSCを提供する。

【図3C】図3Cは、本明細書で形態Eとして示される実施例43の化合物の例示的なTGAを提供する。

【図4A】図4Aは、本明細書で形態Bとして示される実施例44の化合物の例示的なXRPDスペクトルを提供する。

【図4B】図4Bは、本明細書で形態Bとして示される実施例44の化合物の例示的なDSCを提供する。

40

【図4C】図4Cは、本明細書で形態Bとして示される実施例44の化合物の例示的なTGAを提供する。

【図5A】図5Aは、本明細書で形態Aとして示される実施例45の化合物の例示的なXRPDスペクトルを提供する。

【図5B】図5Bは、本明細書で形態Aとして示される実施例45の化合物の例示的なDSCを提供する。

【図5C】図5Cは、本明細書で形態Aとして示される実施例45の化合物の例示的なTGAを提供する。

【図6A】図6Aは、本明細書で形態Fとして示される実施例46の化合物の例示的なXRPDスペクトルを提供する。

50

【図 6 B】図 6 B は、本明細書で形態 F として示される実施例 4 6 の化合物の例示的な DSC を提供する。

【図 6 C】図 6 C は、本明細書で形態 F として示される実施例 4 6 の化合物の例示的な TGA を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0008】

形態 A ~ F のいずれか 1 つの XRPD ピークのより詳細な一覧が以下の表に示され、ここでは、相対強度の % ( $I / I_0 \times 100$ ) も提供される。X 線粉末回折スペクトル又はパターンにおいて、例えば機器の変動（機器間の差異を含む）の結果として、 $2\theta$  度 ( $^\circ$   $2\theta$ ) で測定された値の固有の変動性があることが理解されるべきである。したがって、XRPD ピーク測定値に  $\pm 0.2^\circ 2\theta$  までの変動性があり、それでも、そのようなピーク値は、本明細書に記載される結晶性材料の特定の固体状態形態を表すものであると考えられるであろうことが理解されるべきである。相対強度及び含水量など、XRPD 実験及び DSC / TGA 実験からの他の測定値は、例えば、試料の調製及び／若しくは保存並びに／又は環境条件の結果として変動し得、それでも、測定値は、本明細書に記載される結晶性材料の特定の固体状態形態を表すものであると考えられるであろうことも理解されるべきである。

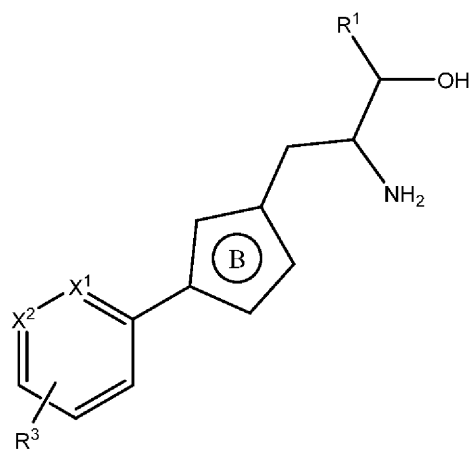
10

【0009】

したがって、本発明は、式 (I) :

20

【化 3】



30

(式中、

環 B は、5 員環ヘテロアリールであり；

$R^1$  は、H 又は  $C_1 \sim 4$  アルキルであり；

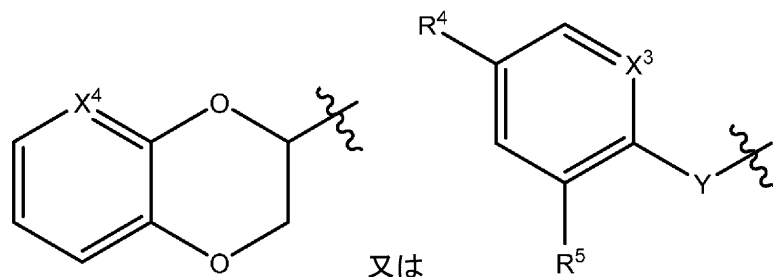
$X^1$  は、N 又は CH であり；

$X^2$  は、N 又は  $CR^2$  であり、 $R^2$  は、H 又は  $C_1 \sim 4$  アルキルであり；

$R^3$  は、

【化 4】

40



であり；

50

X<sup>3</sup> は、N 又は CH であり；

X<sup>4</sup> は、N 又は CH であり；

Y は、O、NR<sup>a</sup> 又は CH<sub>2</sub> であり；及び R<sup>a</sup> は、H 又は C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>4</sup> は、ハロ、ハロ C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルコキシ、ハロ C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキル、5 員ヘテロアリール及び C<sub>1</sub>～<sub>5</sub> シクロアルキルからなる群から選択され；及び

R<sup>5</sup> は、H 又はハロである）

の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0010】

特記されない限り、用語 1 種又は複数の「本発明の化合物」は、式 (I) 及びその下位式（すなわち式 (IA)、(IB)、(II)～(V)）の化合物、並びに例示された化合物及びその塩、並びにすべての立体異性体（ジアステレオ異性体及びエナンチオマーを含む）、回転異性体、互変異性体及び同位体標識化合物（重水素置換を含む）、並びに本質的に形成される部分を指す。

10

【0011】

定義

本明細書で使用される通り、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル」は、4 つまでの炭素原子を有する完全飽和の分岐又は非分岐の炭化水素部分を指す。別途規定されない限り、それは、1～4 つの炭素原子を有する炭化水素部分を指す。アルキルの代表例としては、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチルなどがあるが、これらに限定されない。

20

【0012】

本明細書で使用される通り、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルコキシ」は、アルキルが本明細書で上記に定義されるアルキル-O-を指す。アルコキシの代表例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどがあるが、これらに限定されない。典型的には、アルコキシ基は、約 1～4 つの炭素原子又は 1～2 つの炭素原子を有する。

【0013】

本明細書で使用される通り、用語「ハロ C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル」は、1 つ以上のハロゲンにより置換されている、上記で定義された C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキルを指す。例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル及び 1-ブロモメチル-2-ブロモエチルがあるが、これらに限定されない。

30

【0014】

本明細書で使用される通り、用語「ハロ C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルコキシ」は、1 つ以上のハロゲンにより置換されている、上記で定義された C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルコキシを指す。

【0015】

本明細書で使用される通り、用語「C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub> シクロアルキル」は、3～5 つの炭素原子の飽和単環式炭化水素基を指す。シクロアルキルは、炭素環と称され得、逆も同様であり、存在する炭素原子の数を追加的に示す。別途規定されない限り、シクロアルキルは、3～5 つの環炭素原子又は 3～4 つの環炭素原子を有する環式炭化水素基を指す。例示的な単環式炭化水素基としては、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロペンチルがあるが、これらに限定されない。

40

【0016】

本明細書で使用される通り、用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを指す。

【0017】

本明細書で使用される通り、用語「5 員ヘテロアリール」は、O、N 又は S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を有する 5 員単環式芳香環系を指す。典型的なヘテロアリール

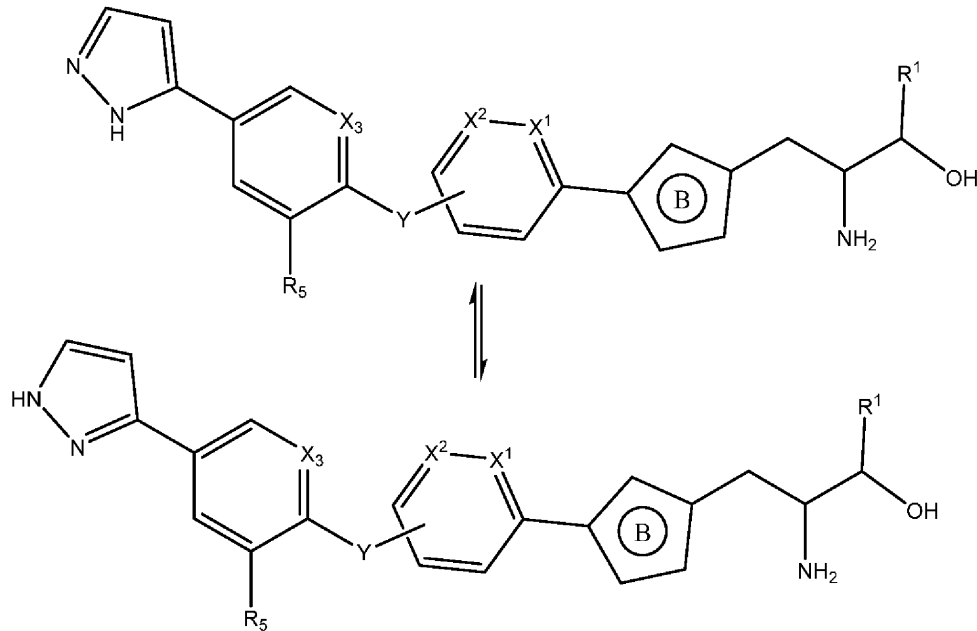
50

基としては、例えば、２－、４－若しくは５－イミダゾリル；３－、４－若しくは５－ピラゾリル；２－、４－若しくは５－チアゾリル；３－、４－若しくは５－イソチアゾリル；２－、４－若しくは５－オキサゾリル又は３－、４－若しくは５－イソオキサゾリルがある。

【００１８】

本明細書で使用される通り、用語「互変異性体」は、分子式が同じであるが、連結性が異なり、迅速な平衡で相互転換し得る２つの分子を示すために使用される。例えば、特定のヘテロアリアル基は、種々の互変異性形態で存在する。互変異性体の代表例は、 $R^3$ がピラゾリル基である式（Ⅰ）の化合物である。

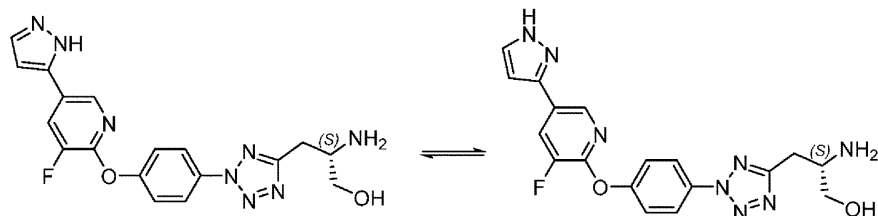
【化５】



【００１９】

互変異性体の他の具体例は、下記の通りである。

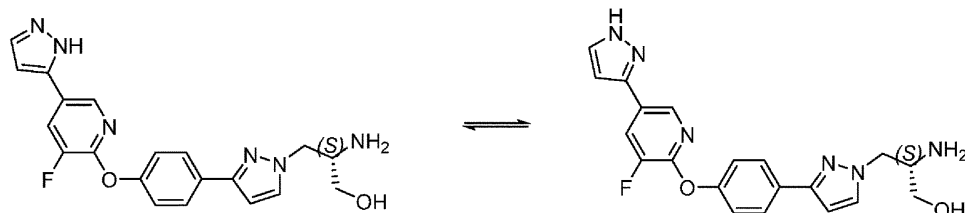
## 【化 6】



(S)-2-アミノ-3-(2-(4-((3-フルオロ-5-(1H-  
テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-  
5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-  
テトラゾール-5-イル)プロパン-1-オール

(S)-2-アミノ-3-(2-(4-((3-フルオロ-5-(1-  
テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-  
3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-  
テトラゾール-5-イル)プロパン-1-オール ;

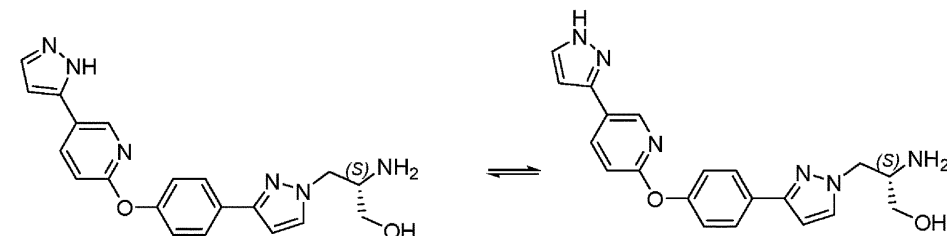
10



(S)-2-アミノ-3-(3-(4-((3-フルオロ-5-(1H-  
ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-  
1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール

(S)-2-アミノ-3-(3-(4-((3-フルオロ-5-(1H-  
ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-  
1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール ;

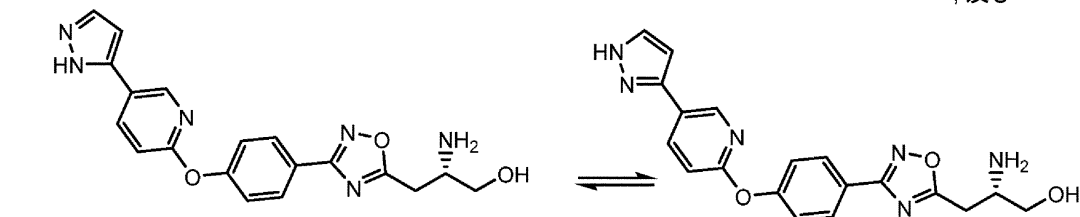
20



(S)-3-(3-(4-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-  
2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-  
アミノプロパン-1-オール

(S)-3-(3-(4-((5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-  
2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-  
アミノプロパン-1-オール ; 及び

30



(S)-3-(3-(4-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-  
2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-  
2-アミノプロパン-1-オール

(S)-3-(3-(4-((5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-  
2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-  
2-アミノプロパン-1-オール

40

## 【0020】

本明細書で使用される通り、用語「約」及び「実質的に」は、吸熱、吸熱ピーク、発熱、ベースラインシフトなどの特徴に関して、それらの値が変わり得ることを示す。X線回折ピーク位置に関して、「約」又は「実質的に」は、典型的なピーク位置及び強度変動性が考慮に入れられることを意味する。例えば、当業者は、ピーク位置（ $2\theta$ ）が、典型的には、 $0.2^\circ$ ものいくつかの装置間変動性を示すことを認識するであろう。ときに、変動性は、装置校正の差異に応じて $0.2^\circ$ より高くなり得る。さらに、当業者は、相対ピーク強度が装置間変動性並びに結晶化度、好ましい配向、調製された試料表面及び当業者に公知の他の因子による変動性を示し、定性的尺度としてのみ受け取られるべきであるこ

50

とを認識するであろう。DSCに関して、観察された温度の変動は、温度変化の速度並びに試料調製技法及び利用される特定の機器に依存する。そのため、DSC/TGAサーモグラムに関連する、本明細書で報告される吸熱／融点値は、 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 変動し得る（それでも本明細書に記載される特定の結晶形態の特徴を示すと考えられる）。例えば、重量パーセント（重量％）、反応温度などの他の特徴に関連して使用される場合、用語「約」は、 $\pm 5\%$ の変位量を示す。

【0021】

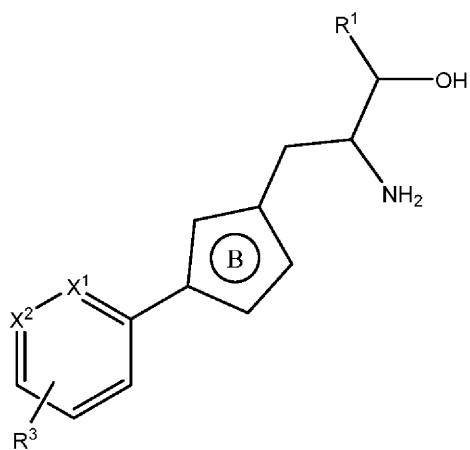
本発明の種々の列挙される実施形態が本明細書に記載される。各実施形態で明示される特徴が他の明示される特徴と組み合わせられて、本発明のさらなる実施形態を提供し得ることが認識されるであろう。

10

【0022】

実施形態1において、本発明は、式(I)：

【化7】



20

(式中、

環Bは、5員環ヘテロアリアルであり；

$R^1$ は、H又は $C_1\sim 4$ アルキルであり；

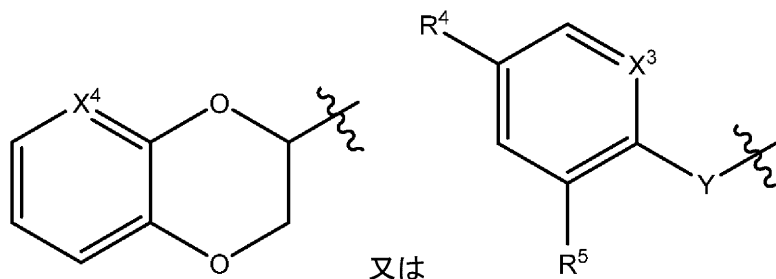
$X^1$ は、N又はCHであり；

30

$X^2$ は、N又は $CR^2$ であり、 $R^2$ は、H又は $C_1\sim 4$ アルキルであり；

$R^3$ は、

【化8】



40

であり；

$X^3$ は、N又はCHであり；

$X^4$ は、N又はCHであり；

Yは、O、 $NR^a$ 又は $CH_2$ であり；及び $R^a$ は、H又は $C_1\sim 4$ アルキルであり；

$R^4$ は、ハロ、ハロ $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルキル、5員ヘテロアリアル及び $C_1\sim 5$ シクロアルキルからなる群から選択され；及び

$R^5$ は、H又はハロである)

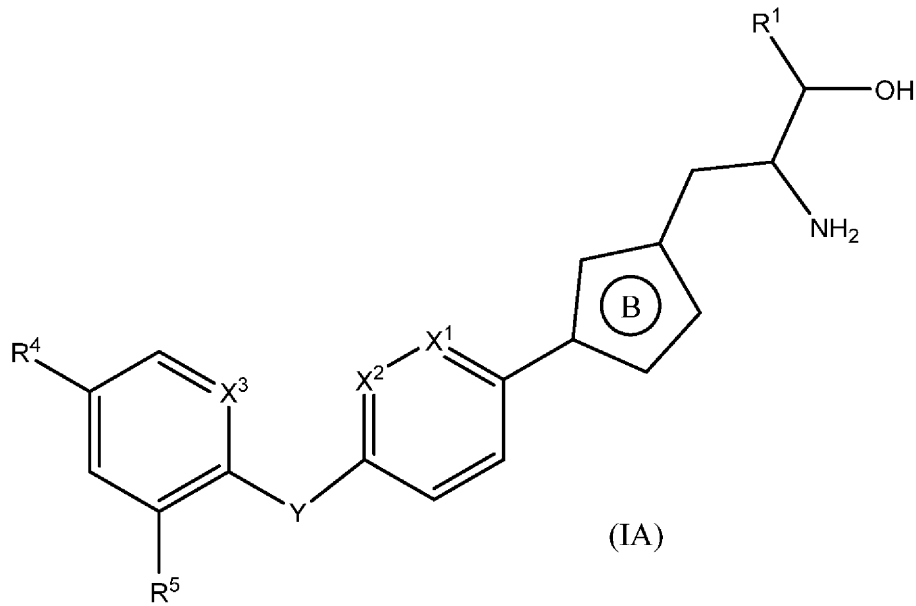
50

の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。この実施形態の一態様において、 $R^3$ は、環Bへの結合点からメタ又はパラ位で結合している。

【0023】

実施形態2において、本発明は、式(IA)：

【化9】

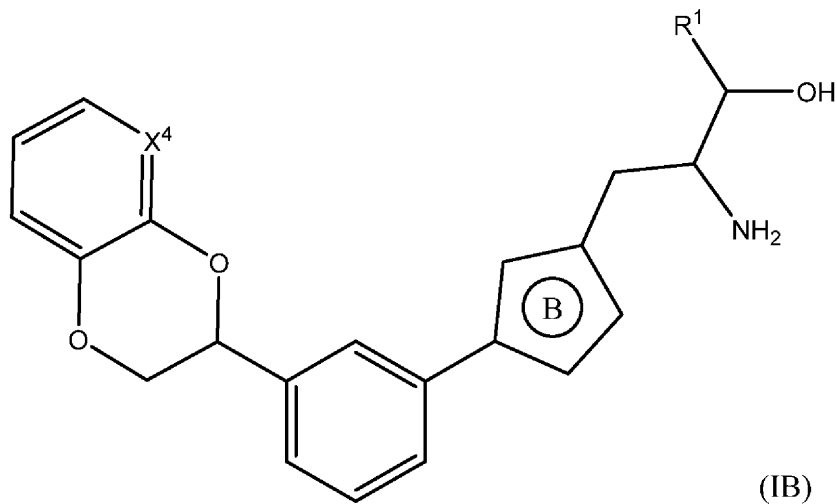


を有する、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関し、式中、 $R^1$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、Y、 $R^4$ 及び $R^5$ は、先に定義された通りである。

【0024】

実施形態3において、本発明は、式(IB)：

【化10】



を有する、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関し、式中、環B、 $R^1$ 及び $X^4$ は、先に定義された通りである。この実施形態の一態様において、 $X^4$ は、Nである。この実施形態の別の態様において、 $X^4$ は、CHである。

【0025】

実施形態4において、本発明は、式(IC)：

10

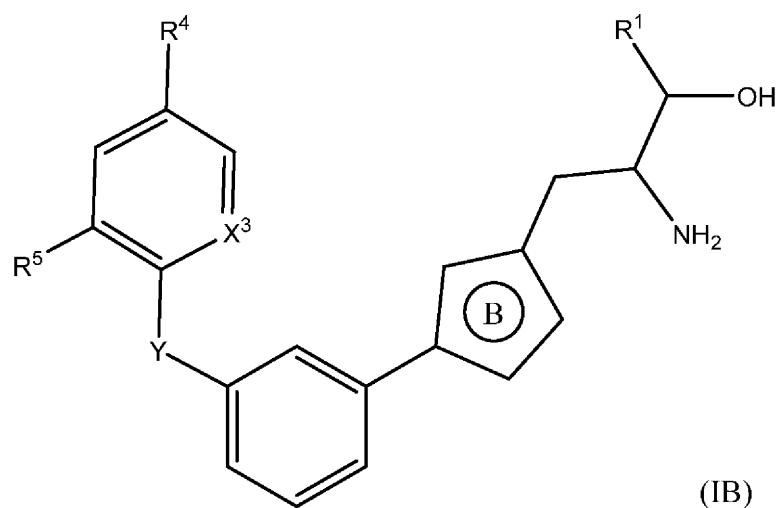
20

30

40

50

【化 1 1】



10

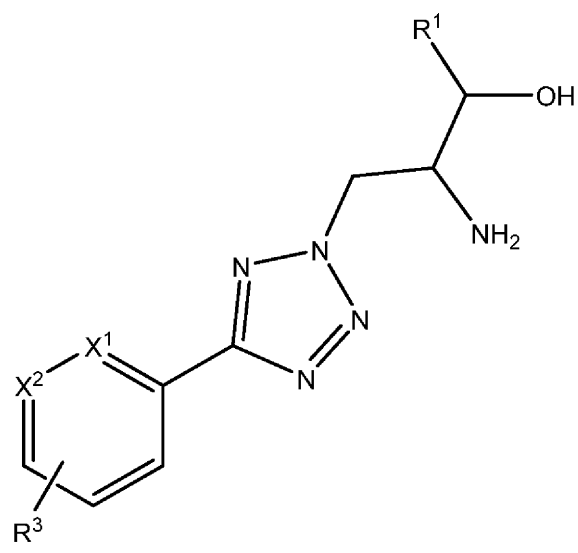
を有する、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関し、式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $X^3$ 、 $Y$  は、先に定義された通りである。

【0026】

実施形態 5 において、本発明は、式 (II) :

20

【化 1 2】



30

を有する、実施形態 1、2、3 若しくは 4 による式 (I)、(IA)、(IB) 若しくは (IC) の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関し、式中、すべての可変要素は、実施形態 1、2、3 又は 4 において先に定義された通りである。

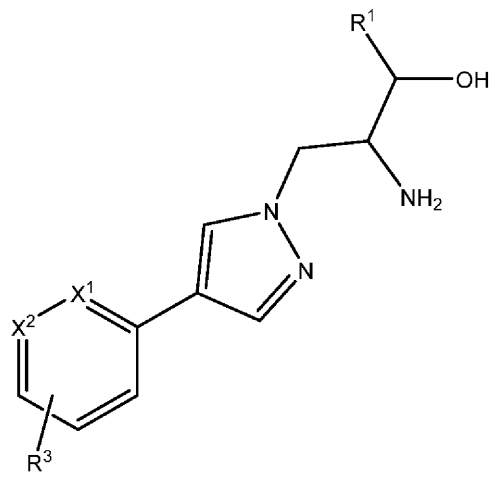
40

【0027】

実施形態 6 において、本発明は、式 (III) :

50

【化 1 3】



(III)

10

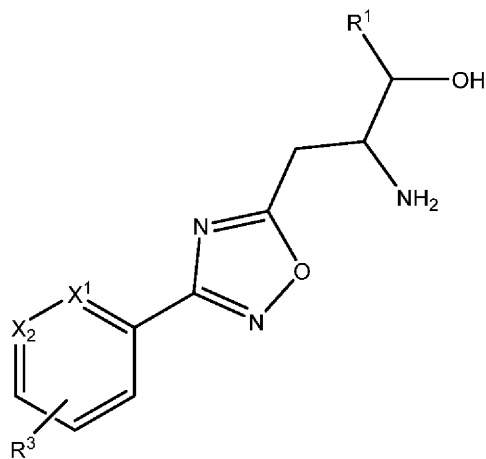
を有する、実施形態 1、2、3 若しくは 4 による式 (I)、(IA)、(IB) の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関し、式中、すべての可変要素は、実施形態 1、2 又は 3 において先に定義された通りである。

【0028】

実施形態 7 において、本発明は、式 (IV)：

20

【化 1 4】



式 (IV)

30

を有する、実施形態 1、2、3 若しくは 4 による式 (I)、(IA)、(IB) 若しくは (IC) の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関し、式中、すべての可変要素は、実施形態 1、2、3 又は 4 において先に定義された通りである。

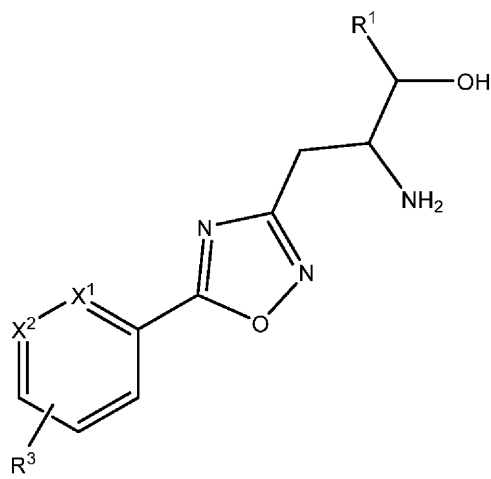
【0029】

実施形態 8 において、本発明は、式 (V)：

40

50

## 【化 1 5】



10

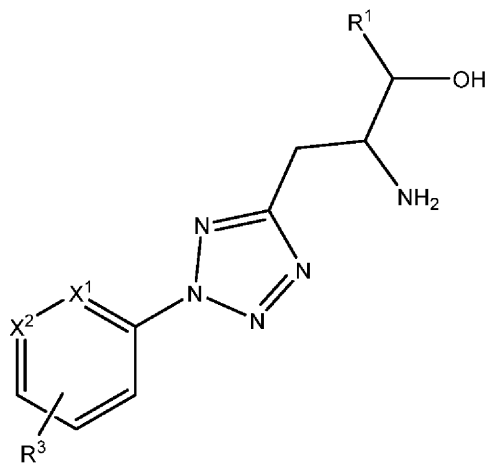
を有する、実施形態 1、2、3 若しくは 4 による式 (I)、(IA)、(IB) 若しくは (IC) の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関し、式中、すべての可変要素は、実施形態 1、2、3 又は 4 において先に定義された通りである。

## 【0030】

実施形態 9 において、本発明は、式 (VI)：

20

## 【化 1 6】



30

を有する、実施形態 1、2、3 若しくは 4 による式 (I)、(IA)、(IB) 若しくは (IC) の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関し、式中、すべての可変要素は、実施形態 1、2、3 又は 4 において先に定義された通りである。

## 【0031】

実施形態 10 において、本発明は、 $X^1$  が  $CH$  である、実施形態 1、2 及び 5～9 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。この実施形態の一態様において、 $X^2$  は、 $N$  である。この実施形態の別の態様において、 $X^2$  は、 $CH$  又は  $C-C_1 \sim 4$  アルキル、好ましくは  $CH$  又は  $C-CH_3$  である。

40

## 【0032】

実施形態 10a において、本発明は、 $X^1$  が  $N$  であり、及び  $X^2$  が  $CH$  である、実施形態 1、2 及び 5～9 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

## 【0033】

実施形態 11 において、本発明は、 $R^1$  が  $H$  である、実施形態 1、2～10 及び 10a のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

## 【0034】

50

実施形態 11 a において、本発明は、 $R^1$  がメチルである、実施形態 1 ～ 10 及び 10 a のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0035】

実施形態 12 において、本発明は、 $X^3$  が N であり、及び Y が O である、実施形態 1、2、4 ～ 11、11 a のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0036】

実施形態 12 a において、本発明は、 $X^3$  が CH であり、及び Y が O である、実施形態 1、2、4 ～ 11、11 a のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0037】

実施形態 13 において、本発明は、 $R^5$  が H 又はハロであり、及び  $R^4$  がハロ、ハロ  $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、5 員ヘテロアリール及び  $C_{3 \sim 5}$  シクロアルキルから選択される、実施形態 1、2、4 ～ 11、11 a、12 及び 12 a のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0038】

実施形態 14 において、本発明は、 $R^4$  がシクロプロピル、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $CF_3$ 、ピラゾリル、オキサゾリルから選択され、及び  $R^5$  が H 又は F である、実施形態 13 による化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0039】

実施形態 15 において、本発明は、下記から選択される、実施形態 1 による化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する：

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

エチル (S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) プロパノアート；

tert - ブチル ((2S) - 1 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバマート；

(R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

tert - ブチル (S) - (1 - (3 - (3 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバマート；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 -

10

20

30

40

50

オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 3 - (3 - (4 - ((5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (3 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシノ - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((R) - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール；

(3S) - 3 - アミノ - 4 - (3 - (4 - ((5 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ブタン - 2 - オール；

(R) - 3 - (5 - (4 - ((5 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール；

(R) - 3 - (5 - (4 - ((5 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (5 - ((3 - フルオロ - 5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (5 - ((3 - フルオロ - 5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (5 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール； (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール；

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール；

10

20

30

40

50

(R) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール ;

(R) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (6 - (4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール ;

(S) - 3 - (3 - (4 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール ;

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - [5 - (4 - [[3 - フルオロ - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] オキシ] フェニル) - 2 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール ;

(R) - 2 - アミノ - 3 - (2 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール ; 及び  
(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール。

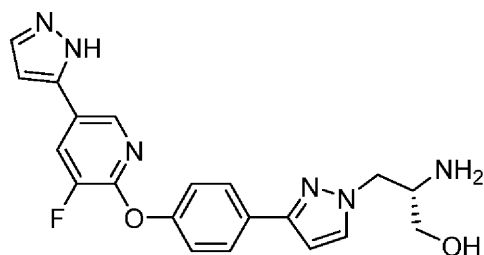
【0040】

実施形態 15 a において、本発明は、2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール ; (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール 及び (R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール 又はその互変異性体及び／若しくはその薬学的に許容できる塩から選択される、実施形態 13 による式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0041】

実施形態 15 b において、本発明は、

【化 17】



10

20

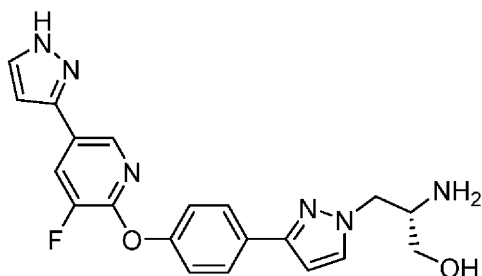
30

40

50

としても表される (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール又はその薬学的に許容できる塩である、実施形態 13 による式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。先に述べられた通り、実施形態 15 b の化合物は、その互変異性形態：

【化 18】



10

((S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール) としても存在する。

【0042】

実施形態 15 c において、本発明は、(R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール、(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール、(S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (3 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール及び (S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オールから選択される、実施形態 13 による式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

20

30

【0043】

本発明の別の態様において、前述の実施形態のいずれか 1 つによる式 (I) 又は本明細書に記載される任意の下位式の化合物は、有機アニオントランスポーター OAT3 の基質ではない。

【0044】

出発材料及び手順の選択に依存して、化合物は、あり得る立体異性体の 1 つの形態において又はそれらの混合物、例えば純粋な光学異性体又は不斉炭素原子の数に依存してラセミ化合物及びジアステレオ異性体混合物などの立体異性体の混合物として存在することができる。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオ異性体混合物及び光学的に純粋な形態を含む、そのようなあり得る立体異性体のすべてを含むものとする。光学活性な (R) - 及び (S) - 立体異性体は、キラルシントロン又はキラル試薬を使用して調製するか、又は従来技術を使用して分離することができる。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、E 又は Z 配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、シス又はトランス配置を有し得る。すべての互変異性型も含まれるものとする。

40

【0045】

本明細書で使用する場合、「塩」又は「複数の塩」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。「複数の塩」には、特に「薬学的に許容できる塩」が含まれる。「薬学的に許容できる塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的な効果及び性質を保持する塩を指し、それは、通常、生物学的又は他において望ましくないものではない

50

い。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基及び／若しくはカルボキシル基又はそれらに類似の基が存在するため、酸性塩及び／又は塩基性塩を形成することができる。塩基性基と酸基との両方が同じ分子中に存在する場合、本発明の化合物は、内部塩、例えば双性イオン分子も形成し得る。

【0046】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機酸及び有機酸を用いて形成され得る。

【0047】

塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸などが含まれる。

【0048】

塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸及びスルホサリチル酸などが含まれる。

【0049】

薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基を用いて形成され得る。

【0050】

塩を誘導することができる無機塩基には、例えば、アンモニウム塩及び周期表の縦列Ⅰ～ⅩⅠⅠの金属が含まれる。特定の実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛及び銅から誘導され、特に適切な塩には、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が含まれる。

【0051】

塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、第一級、第二級及び第三級アミン、自然発生の置換アミン、環状アミン及び塩基イオン交換樹脂などを含む置換アミンが含まれる。特定の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが含まれる。

【0052】

別の態様において、本発明は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、ブロミド／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、クロリド／塩酸塩、クロルテオフィロネート、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨージド、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩又はキシナホ酸塩形態の本発明の化合物を提供する。

【0053】

一実施形態において、本発明は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、ブロミド／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、クロリド／塩酸塩、クロルテオフィロネート、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨージド、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカ

10

20

30

40

50

ン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩又はキシナホ酸塩から選択される塩形態である、実施形態1～15のいずれか1つによる式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

#### 【0054】

別の態様において、本発明は、フマル酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、グルタミン酸塩及び馬尿酸塩形態の本発明の化合物を提供する。

#### 【0055】

一実施形態において、本発明は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、プロミド／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、クロリド／塩酸塩、クロルテオフィロネート、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨージド、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩又はキシナホ酸塩形態の(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オールを提供する。

#### 【0056】

別の実施形態において、本発明は、フマル酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、グルタミン酸塩及び馬尿酸塩形態の(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オールを提供する。

#### 【0057】

さらに別の実施形態において、本発明は、馬尿酸塩形態の(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オールを提供する。

#### 【0058】

本明細書に記載されるいずれの式も、化合物の非標識形態及び同位体標識形態も表すものとする。同位体標識化合物は、1つ又は複数の原子が、選択された原子質量又は質量数を有する原子によって置換されていること以外は、本明細書に記載される式によって表される構造を有する。本発明の化合物中に組み込むことができる同位体には、例えば水素の同位体が含まれる。

#### 【0059】

専門家は、最低でも、特定された開発化合物に近い比較的狭い亜属を提供し、一般構造中の少なくとも1つの部位(より好ましくは複数の部位)が重水素原子であり得ることを示すべきである。それが推奨したものの例は、下記の通りである。

#### 【0060】

さらに、特定の同位体、特に重水素(すなわち $^2\text{H}$ 又はD)の組み込みは、より大きい代謝安定性、例えばインビボ半減期の延長若しくは必要投与量の減少又は治療指数若しくは忍容性の改善に起因するある治療上の利点をもたらす。当然のことながら、この内容における重水素は、本発明の化合物の置換基とみなされる。重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義することができる。「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書で使

10

20

30

40

50

用する場合、特定の同位体の、同位体存在度と天然存在度との間の比を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素であると示されている場合、そのような化合物は、指定された各重水素原子について、少なくとも3500（指定された各重水素原子について52.5%の重水素の組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素の組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素の組み込み）、少なくとも5000（75%の重水素の組み込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素の組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素の組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素の組み込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素の組み込み）、少なくとも6600（99%の重水素の組み込み）又は少なくとも6633.3（99.5%の重水素の組み込み）の同位体濃縮係数を有する。当然のことながら、「同位体濃縮係数」という用語は、重水素について記載されている場合と同様に、任意の同位体に適用することができる。

10

#### 【0061】

本発明の化合物中に組み込むことができる同位体の他の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えばそれぞれ $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ が含まれる。したがって、当然のことながら、本発明は、例えば、 $^3\text{H}$ 及び $^{14}\text{C}$ などの放射性同位体を含む上記の同位体のいずれかの1つ又は複数を組み込んだ化合物又は $^2\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$ などの非放射性同位体の中に存在する化合物を含む。そのような同位体標識化合物は、代謝試験（ $^{14}\text{C}$ を用いる）、反応速度論試験（例えば $^2\text{H}$ 又は $^3\text{H}$ を用いる）、検出又は撮像技術、例えば薬物又は基質の組織内分布アッセイを含む、陽電子放出断層撮影法（PET）若しくは単一光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）又は患者の放射性治療において有用である。特に、 $^{18}\text{F}$ 又は標識化合物は、PET又はSPECT試験に特に望ましい場合がある。本発明の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来技術又は過去に使用されていた非標識試薬に代わって適切な同位体標識試薬を使用する添付の実施例及び調製に記載されているものと類似のプロセスによって調製することができる。

20

#### 【0062】

さらなる定義

本明細書で使用する場合、「医薬組成物」という用語は、少なくとも1つの薬学的に許容できる担体と一緒に、経口投与又は非経口投与に適した形態になっている本発明の化合物又はその薬学的に許容できる塩を指す。

30

#### 【0063】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容できる担体」という用語は、医薬組成物の調製又は使用に有用な物質を指し、例えば当業者に公知であろう通り、適切な希釈剤、溶媒、分散媒、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、乳化剤、吸収遅延剤、塩、薬物安定化剤、結合剤、添加剤、崩壊剤、滑沢剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤、染料及びそれらの組み合わせを含む（例えば、Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070を参照されたい）。

#### 【0064】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的又は医学的応答（例えば、酵素若しくはタンパク質の活性の低減若しくは阻害又は症状の改善、病態の緩和、疾患進行の緩慢化若しくは遅延又は疾患の予防など）を引き出す本発明の化合物の量を指す。一実施形態において、「治療有効量」という用語は、対象に投与される場合、（1）（i）LTA4Hによって媒介されるか、若しくは（ii）LTA4H活性に関連するか、若しくは（iii）LTA4Hの活性（正常又は異常）を特徴とする病態若しくは障害若しくは疾患を少なくとも部分的に緩和、予防及び／又は改善するか、又は（2）LTA4Hの活性を低減若しくは阻害するために有効である、本発明の化合物の量を指す。別の実施形態において、「治療有効量」という用語は、細胞若しくは組織又は非細胞の生物学的材料若しくは媒体に投与される場合、LTA4Hの活性を少なくとも部分的に低減又は阻

40

50

害することに対して有効である、本発明の化合物の量を指す。

【0065】

本明細書で使用する場合、「対象」という用語は、霊長類（例えば、ヒト、男性又は女性）、イヌ、ウサギ、モルモット、ブタ、ラット及びマウスを指す。特定の実施形態では、対象は霊長類である。さらに他の実施形態では、対象はヒトである。

【0066】

本明細書で使用する場合、「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」という用語は、所定の病態、症状若しくは障害若しくは疾患の軽減若しくは抑制又は生物学的な活性若しくはプロセスのベースライン活性の有意な低減を指す。

【0067】

本明細書で使用する場合、任意の疾患又は障害を「治療する」、「治療すること」又はそれらの「治療」という用語は、疾患若しくは障害を緩和若しくは改善すること（すなわち疾患又はその臨床症候の少なくとも1つの発症を緩慢にするか又は阻止すること）又は疾患若しくは障害に関連する少なくとも1つの身体的パラメーター若しくはバイオマーカー（患者に識別可能でない場合があるものを含む）を緩和若しくは改善することを指す。

【0068】

本明細書で使用する場合、任意の疾患又は障害を「予防する」、「予防すること」又はそれらの「予防」という用語は、疾患若しくは障害の予防処置又は疾患若しくは障害の発現若しくは進行の遅延を指す。

【0069】

本明細書で使用する場合、対象が生物学的に、医学的に又は生活の質において治療から利益を得る場合、そのような対象は、そのような治療を「必要とする」。

【0070】

本明細書で使用する場合、本発明の内容において（特に特許請求の範囲との関連で）使用される「1つの（a）」「1つの（an）」、「その」という用語及び類似の用語は、本明細書で別段の指示がない限り又は文脈上明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を包含すると解釈されるべきである。

【0071】

本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書で別段の指示がない限り又は文脈上明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実行することができる。本明細書に記載されるあらゆる例又は例示を表す用語（例えば「など」）の使用は、単に本発明をよりよく理解するためのものであり、他に特許請求される本発明の範囲に限定を課すものではない。

【0072】

本発明の化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミで又は片方の鏡像異性体に富んだ状態において、例えば（R）配置、（S）配置又は（R，S）配置で存在することができる。特定の実施形態では、各不斉原子は、（R）配置又は（S）配置において、少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率又は少なくとも99%の鏡像体過剰率を有する。不飽和の二重結合を有する原子での置換基は、可能な場合、シス（Z）又はトランス（E）形態で存在し得る。

【0073】

したがって、本明細書で使用される通り、本発明の化合物は、例えば、実質的に純粋な幾何（シス又はトランス）立体異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体又はそれらの混合物として、可能性があるその立体異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体又は混合物の1つの形態であり得る。

【0074】

得られた任意の立体異性体の混合物は、構成要素の物理化学的な違いに基づいて、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別結晶により、純粋な又は実質的に純粋な幾何異性体又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物に分離することができる。

10

20

30

40

50

## 【0075】

本発明の化合物又は中間体の得られた任意のラセミ化合物は、既知の方法により、例えば光学活性な酸又は塩基を用いて得られたそれらのジアステレオマー塩を分離して、光学活性な酸性の又は塩基性の化合物を遊離させることによって光学対掌体に分離することができる。したがって、特に例えば光学活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファー-10-スルホン酸を用いて形成された塩の分別結晶により、塩基性部分を使用して本発明の化合物を光学対掌体に分離することができる。本発明のラセミ化合物又はラセミ中間体は、キラルクロマトグラフィー、例えばキラル吸着剤を使用する高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）によっても分割され得る。

10

## 【0076】

その塩、水和物及び溶媒和物を含む本発明の化合物は、適切な条件下で1種以上の結晶形態に単離され得る。

## 【0077】

一実施形態において、本発明は、図1A、1B及び1C並びに実施例41に特性化されるその遊離塩基の(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール

の結晶形態Cを提供する。結晶形態Cは、以下の特性の1つ以上を特徴とする：

20

(i) 約25℃の温度及び1.5406 ÅのX線波長λで測定された、 $11.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及び $28.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ の2θの点で代表的なピークを含むX線粉末回折パターン；

(ii) 約25℃の温度及び1.5406 ÅのX線波長λで測定された、 $11.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及び $28.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ からなる群から選択される4つ以上の2θ値を含むX線粉末回折パターン；

30

(iii) 約25℃の温度及び1.5406 ÅのX線波長λで測定された、 $11.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及び $28.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ からなる群から選択される5つ以上の2θ値を含むX線粉末回折パターン；

iv) 図1Aに示されるX線粉末回折スペクトルと実質的に同じX線回折スペクトル；  
v) 図1Bに示されるものと実質的に同じ、すなわち10 K/分の速度で30～300℃で加熱される場合、19 J/gのエンタルピーを有する約45℃での脱水吸熱と、それに続く小さい融解吸熱及びごく近い約110℃での発熱再結晶化事象を有する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラム；

vi) 図1Cに示されるものと実質的に同じ、すなわち10 K/分の速度で30～300℃で加熱される場合、約1.4%の乾燥減量を有する熱重量分析（TGA）ダイアグラム。

40

## 【0078】

一実施形態において、本発明は、図2A、2B及び2C並びに実施例42に特性化されるその遊離塩基の(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール

の結晶形態Dを提供する。結晶形態Dは、以下の特性の1つ以上を特徴とする：

(i) 約25℃の温度及び1.5406 ÅのX線波長λで測定された、 $11.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及び $28.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ での2θの点で代表的なピークを含むX線粉末回折パターン；

50

(ii) 約25℃の温度及び1.5406 ÅのX線波長λで測定された、 $11.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及び $28.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ からなる群から選択される4つ以上の2θ値を含むX線粉末回折パターン；

$2^{\circ}2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $18.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $21.6 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  及び  $28.6 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  からなる群から選択される4つ以上の $2\theta$ 値を含むX線粉末回折パターン；

(i i i) 約 $25^{\circ}\text{C}$ の温度及び $1.5406 \text{ \AA}$ のX線波長 $\lambda$ で測定された、 $11.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $18.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $21.6 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  及び  $28.6 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  からなる群から選択される5つ以上の $2\theta$ 値を含むX線粉末回折パターン；

i v) 図2Aに示されるX線粉末回折スペクトルと実質的に同じX線回折スペクトル；

v) 図2Bに示されるものと実質的に同じ、すなわち $10 \text{ K/分}$ の速度で $30 \sim 300^{\circ}\text{C}$ で加熱される場合、約 $121 \text{ J/g}$ のエンタルピーを有する約 $146^{\circ}\text{C}$ での融解吸熱を有する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラム；

v i) 図2Cに示されるものと実質的に同じ、すなわち $10 \text{ K/分}$ の速度で $30 \sim 300^{\circ}\text{C}$ で加熱される場合、約 $140^{\circ}\text{C}$ で約 $0.15\%$ の乾燥減量を有する熱重量分析(TGA)ダイアグラム。

【0079】

別の実施形態において、本発明は、図5A、5B及び5C並びに実施例45に特性化される(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール馬尿酸塩の結晶形態Aを提供する。(i) 約 $25^{\circ}\text{C}$ の温度及び $1.5406 \text{ \AA}$ のX線波長 $\lambda$ で測定された、 $8.1 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  及び  $23.1 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  の点で代表的なピークを含むX線粉末回折パターン；

(i i) 約 $25^{\circ}\text{C}$ の温度及び $1.5406 \text{ \AA}$ のX線波長 $\lambda$ で測定された、 $8.1 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $11.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $12.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $18.8 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $19.7 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $22.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $22.6 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  及び  $23.1 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  からなる群から選択される4つ以上の $2\theta$ 値を含むX線粉末回折パターン；

(i i i) 約 $25^{\circ}\text{C}$ の温度及び $1.5406 \text{ \AA}$ のX線波長 $\lambda$ で測定された、 $8.1 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $11.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $12.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $18.8 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $19.7 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $22.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $22.6 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  及び  $23.1 \pm 0.2^{\circ}2\theta$  からなる群から選択される5つ以上の $2\theta$ 値を含むX線粉末回折パターン；

i v) 図5Aに示されるX線粉末回折スペクトルと実質的に同じX線回折スペクトル；

v) 図5Bに示されるものと実質的に同じ、すなわち $10 \text{ K/分}$ の速度で $30 \sim 300^{\circ}\text{C}$ で加熱される場合、約 $106 \text{ J/g}$ のエンタルピーを有する約 $172^{\circ}\text{C}$ での融解吸熱を有する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラム；

v i) 図5Cに示されるものと実質的に同じ、すなわち $10 \text{ K/分}$ の速度で $30 \sim 300^{\circ}\text{C}$ で加熱される場合、約 $170^{\circ}\text{C}$ での約 $0.2\%$ の乾燥減量を有する熱重量分析(TGA)ダイアグラム。

【0080】

別の実施形態において、本発明は、図4A、4B及び4C並びに実施例44に特性化される(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール馬尿酸塩の結晶形態Bを提供する。結晶形態Bは、以下の特性の1つ以上を特徴とする：

(i) 約 $25^{\circ}\text{C}$ の温度及び $1.5406 \text{ \AA}$ のX線波長 $\lambda$ で測定された、 $13.0 \pm 0.2$

10

20

30

40

50

° 2 θ、17.1 ± 0.2 ° 2 θ、18.0 ± 0.2 ° 2 θ、18.8 ± 0.2 ° 2 θ 及び 23.5 ± 0.2 ° 2 θ の 2 θ の点で代表的なピークを含む X 線粉末回折パターン；  
 (i i) 約 25 °C の温度及び 1.5406 Å の X 線波長 λ で測定された、9.3 ± 0.2 ° 2 θ、11.1 ± 0.2 ° 2 θ、13.0 ± 0.2 ° 2 θ、17.1 ± 0.2 ° 2 θ、18.0 ± 0.2 ° 2 θ、18.8 ± 0.2 ° 2 θ、23.5 ± 0.2 ° 2 θ 及び 24.2 ± 0.2 ° 2 θ からなる群から選択される 4 つ以上の 2 θ 値を含む X 線粉末回折パターン；

(i i i) 約 25 °C の温度及び 1.5406 Å の X 線波長 λ で測定された、9.3 ± 0.2 ° 2 θ、11.1 ± 0.2 ° 2 θ、13.0 ± 0.2 ° 2 θ、17.1 ± 0.2 ° 2 θ、18.0 ± 0.2 ° 2 θ、18.8 ± 0.2 ° 2 θ、23.5 ± 0.2 ° 2 θ 及び 24.2 ± 0.2 ° 2 θ からなる群から選択される 5 つ以上の 2 θ 値を含む X 線粉末回折パターン；

10

i v) 図 4 A に示される X 線粉末回折スペクトルと実質的に同じ X 線回折スペクトル；  
 v) 図 4 B に示されるものと実質的に同じ、すなわち 10 K / 分の速度で 30 ~ 300 °C で加熱される場合、約 134 J / g のエンタルピーを有する約 180 °C での融解吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラム；  
 v i) 図 4 C に示されるものと実質的に同じ、すなわち 10 K / 分の速度で 30 ~ 300 °C で加熱される場合、約 170 °C での約 0.3 % の乾燥減量を有する熱重量分析 (TGA) ダイアグラム。

20

【0081】

別の実施形態において、本発明は、図 3 A、3 B 及び 3 C 並びに実施例 43 に特性化される (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール塩酸塩の結晶形態 E を提供する。結晶形態 E は、以下の特性の 1 つ以上を特徴とする：

(i) 約 25 °C の温度及び 1.5406 Å の X 線波長 λ で測定された、15.8 ± 0.2 ° 2 θ、16.4 ± 0.2 ° 2 θ、21.0 ± 0.2 ° 2 θ、22.0 ± 0.2 ° 2 θ、22.0 ± 0.2 ° 2 θ 及び 27.6 ± 0.2 ° 2 θ の 2 θ の点で代表的なピークを含む X 線粉末回折パターン；

(i i) 約 25 °C の温度及び 1.5406 Å の X 線波長 λ で測定された、15.8 ± 0.2 ° 2 θ、16.4 ± 0.2 ° 2 θ、18.3 ± 0.2 ° 2 θ、19.3 ± 0.2 ° 2 θ、21.0 ± 0.2 ° 2 θ、22.0 ± 0.2 ° 2 θ、22.4 ± 0.2 ° 2 θ、23.8 ± 0.2 ° 2 θ、26.2 ± 0.2 ° 2 θ 及び 27.6 ± 0.2 ° 2 θ からなる群から選択される 4 つ以上の 2 θ 値を含む X 線粉末回折パターン；

30

(i i i) 約 25 °C の温度及び 1.5406 Å の X 線波長 λ で測定された、15.8 ± 0.2 ° 2 θ、16.4 ± 0.2 ° 2 θ、18.3 ± 0.2 ° 2 θ、19.3 ± 0.2 ° 2 θ、21.0 ± 0.2 ° 2 θ、22.0 ± 0.2 ° 2 θ、22.4 ± 0.2 ° 2 θ、23.8 ± 0.2 ° 2 θ、26.2 ± 0.2 ° 2 θ 及び 27.6 ± 0.2 ° 2 θ からなる群から選択される 5 つ以上の 2 θ 値を含む X 線粉末回折パターン；

i v) 図 3 A に示される X 線粉末回折スペクトルと実質的に同じ X 線回折スペクトル；  
 v) 図 3 B に示されるものと実質的に同じ、すなわち 10 K / 分の速度で 30 ~ 300 °C で加熱される場合、約 127 J / g のエンタルピーを有する約 236 °C での融解吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラム；

40

v i) 図 3 C に示されるものと実質的に同じ、すなわち 10 K / 分の速度で 30 ~ 300 °C で加熱される場合、約 230 °C で約 0.5 % の乾燥減量を有する熱重量分析 (TGA) ダイアグラム。

【0082】

さらに別の実施形態において、本発明は、図 6 A、6 B 及び 6 C 並びに実施例 46 に特性化される (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 -

50

イル) プロパン-1-オール塩酸塩の結晶形態 F を提供する。結晶形態 F は、以下の特性の1つ以上を特徴とする：

(i) 約25℃の温度及び1.5406 ÅのX線波長λで測定された、 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 及び $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ での2θの点で代表的なピークを含むX線粉末回折パターン；

(ii) 約25℃の温度及び1.5406 ÅのX線波長λで測定された、 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 及び $26.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ からなる群から選択される4つ以上の2θ値を含むX線粉末回折パターン；

(iii) 約25℃の温度及び1.5406 ÅのX線波長λで測定された、 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ 及び $26.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $2\theta$ からなる群から選択される5つ以上の2θ値を含むX線粉末回折パターン；

iv) 図6Aに示されるX線粉末回折スペクトルと実質的に同じX線回折スペクトル；

v) 図6Bに示されるものと実質的に同じ、すなわち10K/分の速度で30～300℃で加熱される場合、分解を伴うエンタルピーを有する約215℃での融解を有する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラム；

vi) 図6Cに示されるものと実質的に同じ、すなわち10K/分の速度で30～300℃で加熱される場合、約195℃での約0.4%の乾燥減量を有する熱重量分析(TGA)ダイアグラム。

#### 【0083】

水素結合のドナー及び／又はアクセプターとして作用することが可能な基を含む本発明の化合物、すなわち式(I)の化合物は、好適な共結晶形成剤と共結晶を形成することが可能であり得る。これらの共結晶は、式(I)、(IA)、(IB)又は(IC)及び式(II)～(VI)のいずれかの化合物から、公知の共結晶形成手順により調製され得る。そのような手順には、粉碎、加熱、共昇華、共融解又は溶解状態で式(I)の化合物を共結晶形成剤と結晶化条件下で接触させること及びそれにより形成された共結晶を単離することがある。好適な共結晶形成剤としては、国際公開第2004/078163号パンフレットに記載されているものがある。そのため、本発明は、式(I)、(IA)、(IB)、(IC)及び式(II)～(VI)のいずれか1つの化合物を含む共結晶をさらに提供する。

#### 【0084】

さらに、それらの塩を含む本発明の化合物は、それらの水和物の形態で得ることもできるか、又はそれらの結晶化に使用される他の溶媒を含み得る。本発明の化合物は、本質的に又は意図されて、薬学的に許容できる溶媒(水を含む)と共に溶媒和物を形成し得る。したがって、本発明が、溶媒和された形態と溶媒和されていない形態の両方を包含することが意図される。用語「溶媒和物」は、本発明の化合物(その薬学的に許容できる塩を含む)と1つ以上の溶媒分子との分子錯体を指す。そのような溶媒分子は製薬分野で通常使用されるものであり、それらは、受容者にとって無害であると知られており、例えば、水、エタノールなどである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である錯体を指す。

#### 【0085】

合成スキーム

式(II)の化合物は、一般スキームA又はBに従って調製できる。

10

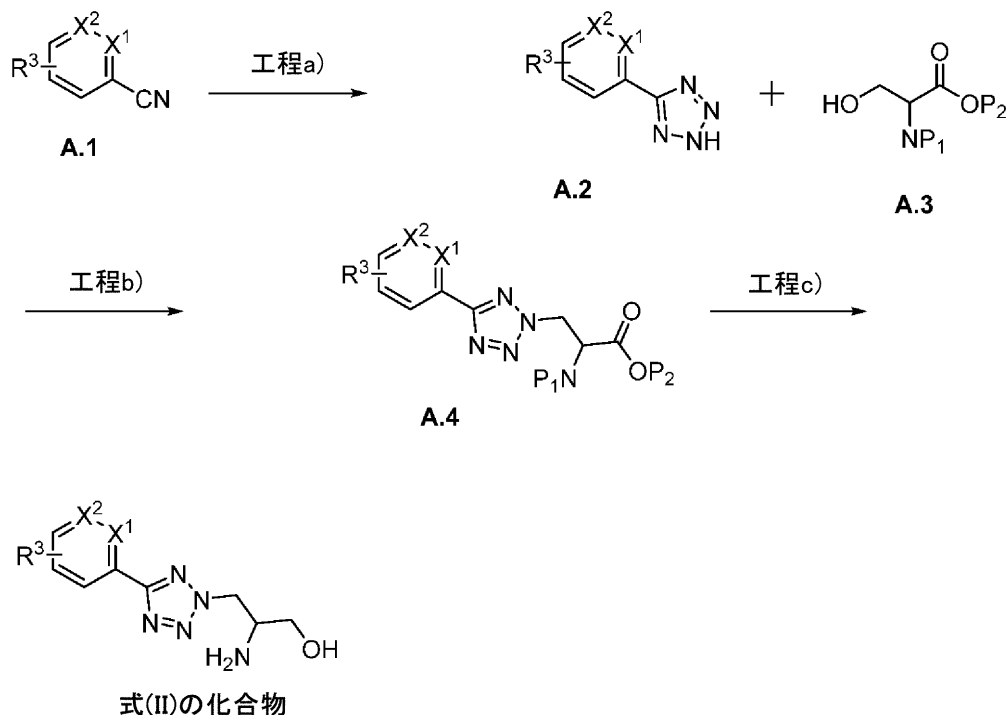
20

30

40

50

## 【化 19】



10

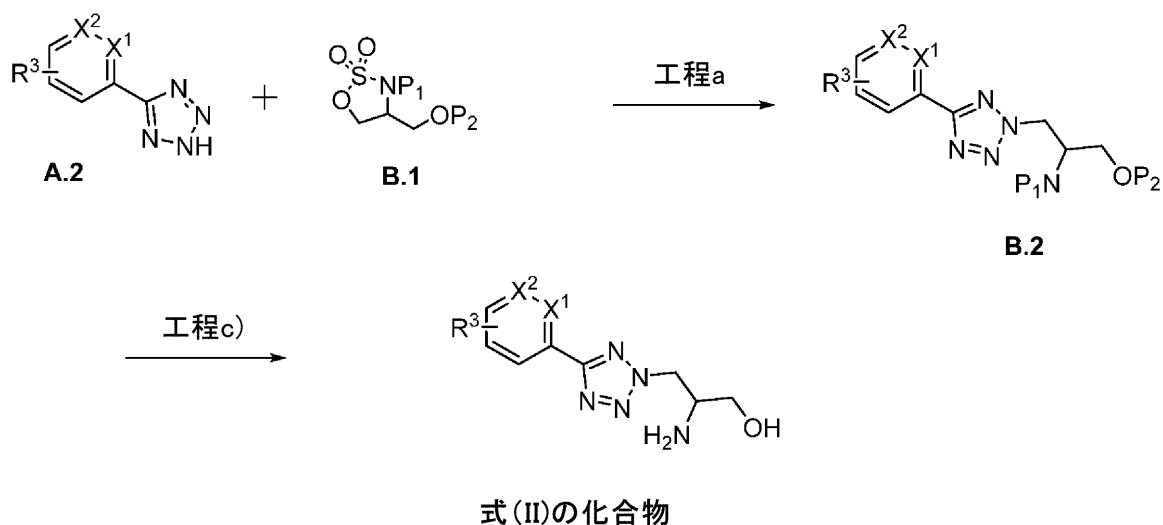
20

スキームA

## 【0086】

適したビルディングブロック A. 1 のシアノ基は、アジドにより、有機スズオキシドの存在下で処理されて、テトラゾール A. 2 をもたらすことができ、それは保護されたセリン誘導体 A. 3 と反応して、中間体 A. 4 を与えることができる。連続的な又は同時の脱保護により、式 (II) の化合物を与えることができる。

## 【化 20】



30

40

スキームB

## 【0087】

代わりに、テトラゾール A. 2 は、保護された 4- (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3- オキサチアゾリジン 2, 2- ジオキシド B. 1 と塩基の存在下で反応して、中間体 B. 2 をもたらすことができ、それは、脱保護されて式 (II) の化合物を与えることができ

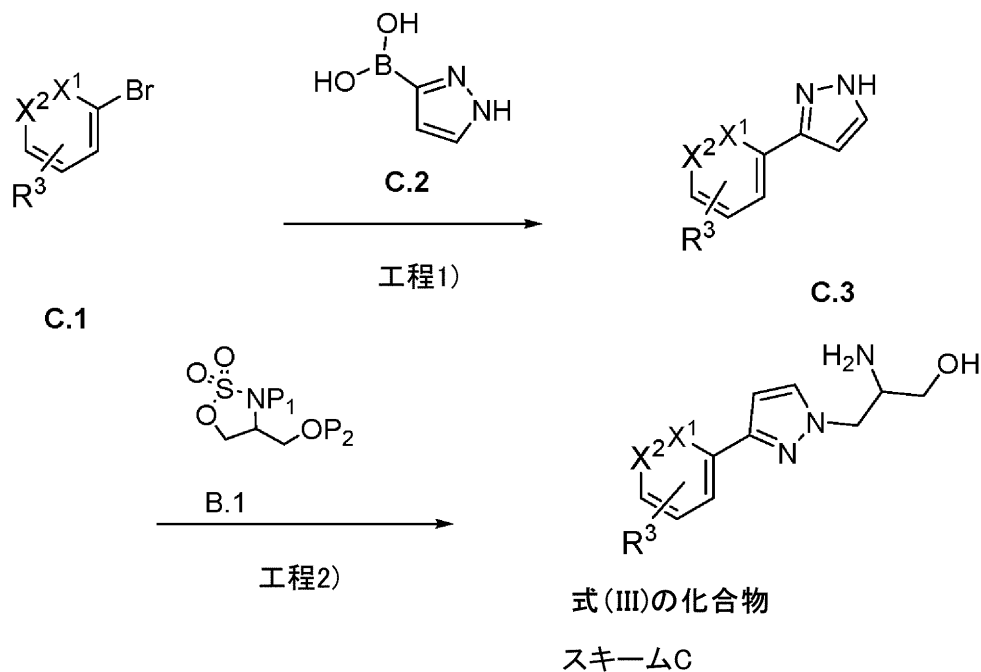
50

る。

【0088】

式(III)の化合物は、一般スキームCに従って調製できる。

【化21】



10

20

【0089】

適したビルディングブロックC.1は、触媒の存在下において、保護されていなくてもよいホウ素試薬C.2と反応して、中間体C.3をもたらすことができる。代わりに、対応するボロン酸エステルを酸の代わりに使用することができる。保護されたビルディングB.1による処理及びその後の保護基の除去により、式(III)の化合物を与えることができる。

【0090】

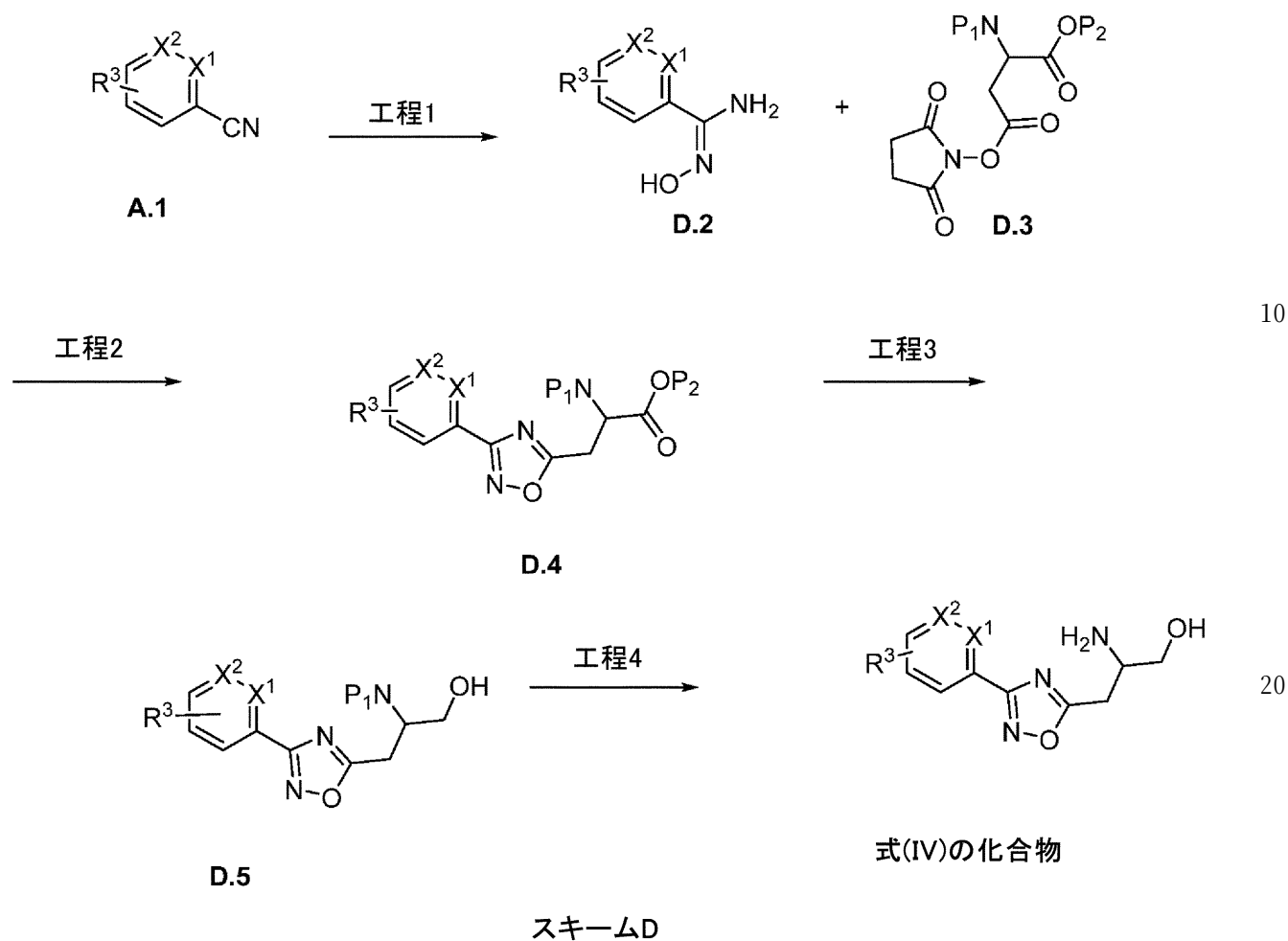
式(IV)の化合物は、一般的スキームDに従って調製できる。

30

40

50

## 【化 2 2】



10

20

## 【0091】

塩基の存在下でのニトリル A. 1 のヒドロキシシルアミンによる処理は、中間体 D. 2 をもたらすことができ、それを保護された活性エステル D. 3 と反応させて、中間体 D. 4 を与えることができる。ボロヒドリド試薬による還元によりアルコール D. 5 をもたらすことができる。脱保護により式 (IV) の化合物を与えることができる。

30

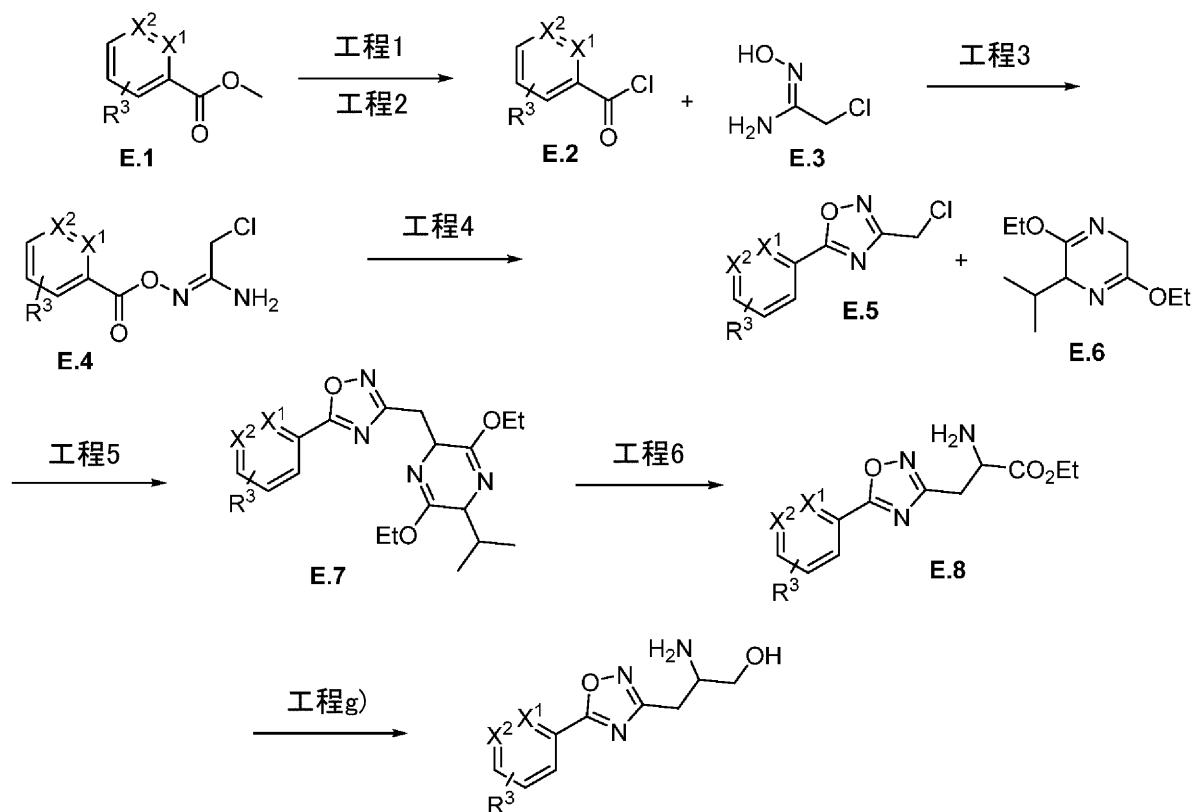
## 【0092】

式 (V) の化合物は、スキーム E に従って調製できる。

40

50

## 【化 2 3】



10

20

## 【0093】

エステル E. 4 を鹼化して、酸クロリド E. 2 に転化できる。DMAP 及び塩基の存在下でのヒドロキシアセトイミドアミド E. 3 による処理は、中間体 E. 4 の形成をもたらすことができる。不活性溶媒中での E. 4 の加熱は、オキサジアゾール E. 5 を与えることができる。低温での有機リチウム試薬による E. 6 の処理と、それに続く E. 5 の付加により中間体 E. 7 をもたらすことができ、それは、酸の存在下で中間体 E. 8 に変換され得る。酸の還元により、式 (V) の化合物を与えることができる。

30

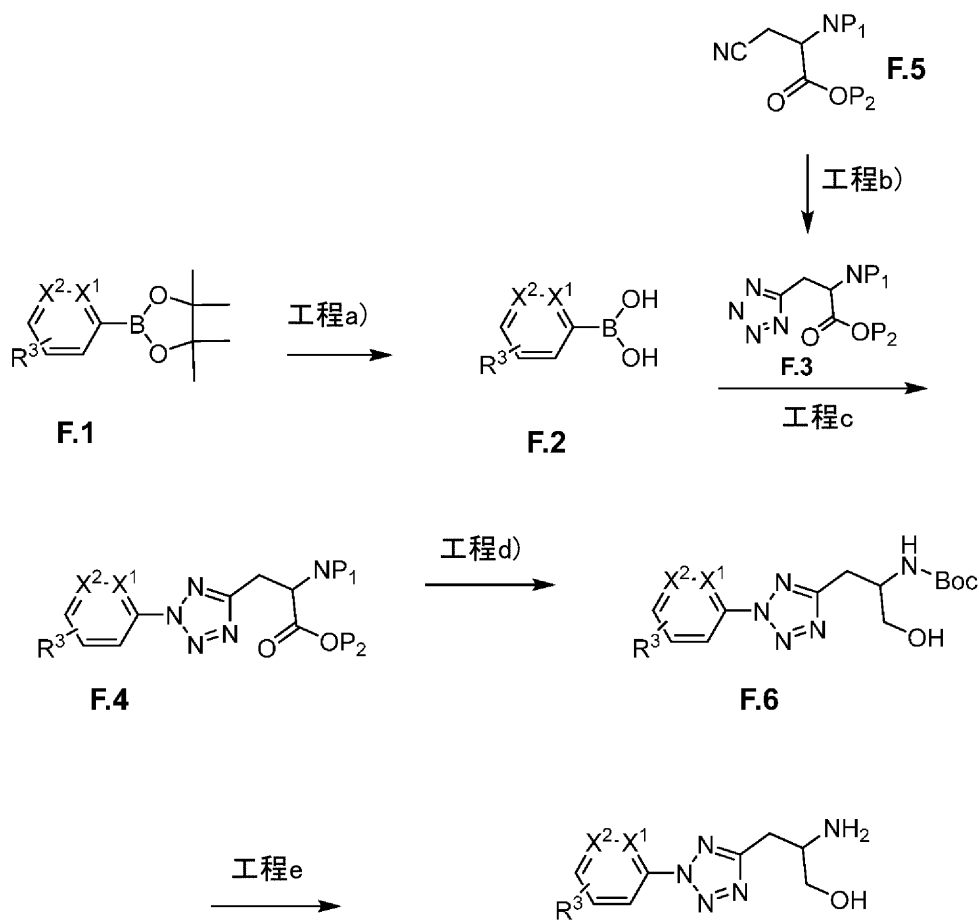
## 【0094】

式 (V I) の化合物は、一般的スキーム F に従って調製できる。

40

50

## 【化 2 4】



10

20

30

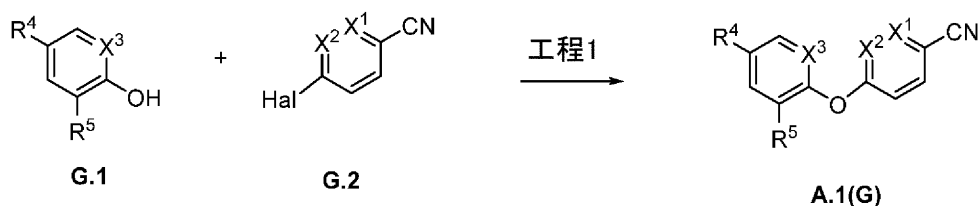
## 【0095】

ジオキサボロラン F. 1 は  $\text{NaIO}_4$  により処理されて、ボロン酸 F. 2 をもたらすことができる。Cu 触媒、 $\text{O}_2$  及び塩基の存在下でのテトラゾール F. 3 との反応は、中間体 F. 6 をもたらすことができる。テトラゾール F. 3 は、保護されたニトリル F. 5 から、アジドとの反応により調製できる。ボロヒドリド試薬による還元により、アルコール F. 6 をもたらすことができる。脱保護により、式 (VI) の化合物をもたらすことができる。

## 【0096】

スキーム A 及び D 中の中間体 A. 1 の合成のための追加のスキーム G - I。

## 【化 2 5】



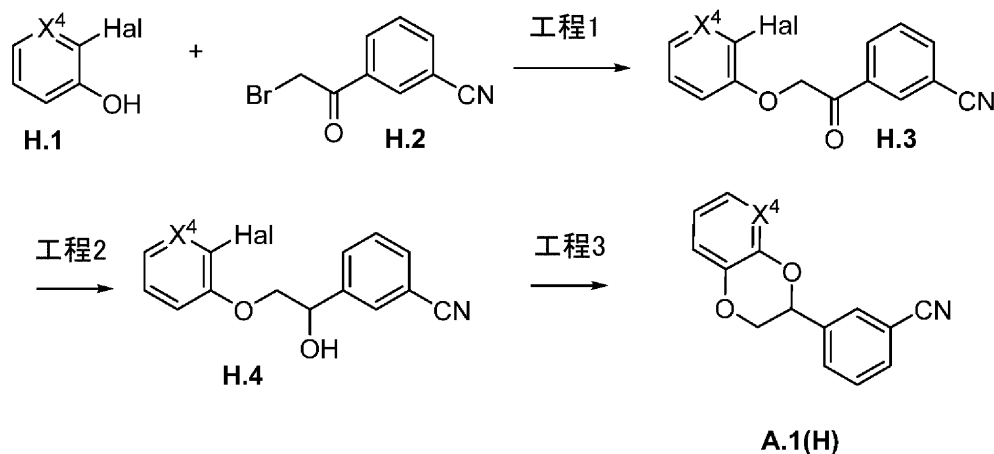
40

## 【0097】

50

塩基の存在下での G . 1 と芳香族ハライド G . 2 との反応は、中間体 A . 1 ( G ) をもたらすことができる。

【化 2 6】



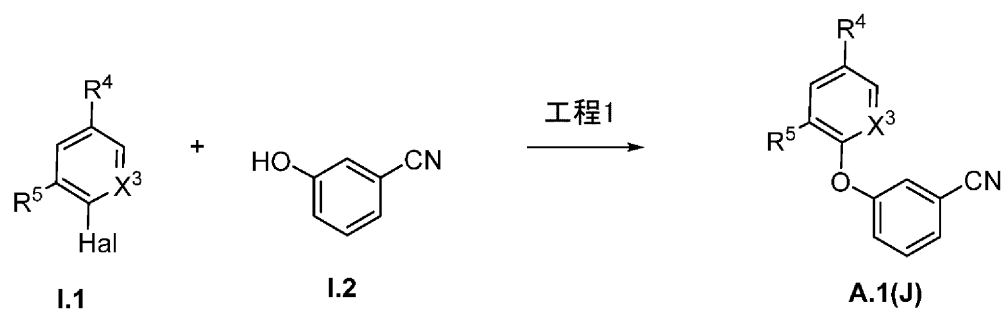
10

【0098】

塩基の存在下での化合物 H . 1 とブロミド H . 2 との反応は、化合物 H . 3 をもたらすことができる。Rh 触媒による還元は、H . 4 をもたらすことができる。キラルリガンドの存在下において、エナンチオマー的に純粋な H . 4 を得ることができる。高温での Cu 触媒による処理により、化合物 A . 1 ( H ) をもたらすことができる。

20

【化 2 7】



30

【0099】

塩基の存在下でのハライド I . 1 とフェノール I . 2 との反応により、中間体 A . 1 ( I ) をもたらすことができる。

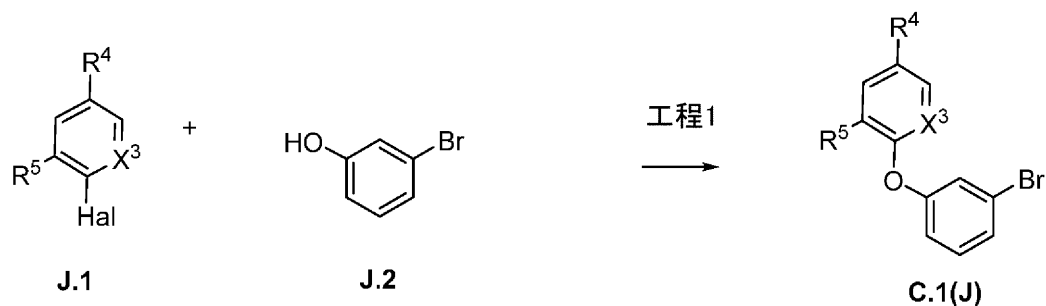
【0100】

スキーム C 中の中間体 C . 1 の合成のための追加のスキーム J ~ L :

40

50

## 【化 2 8】



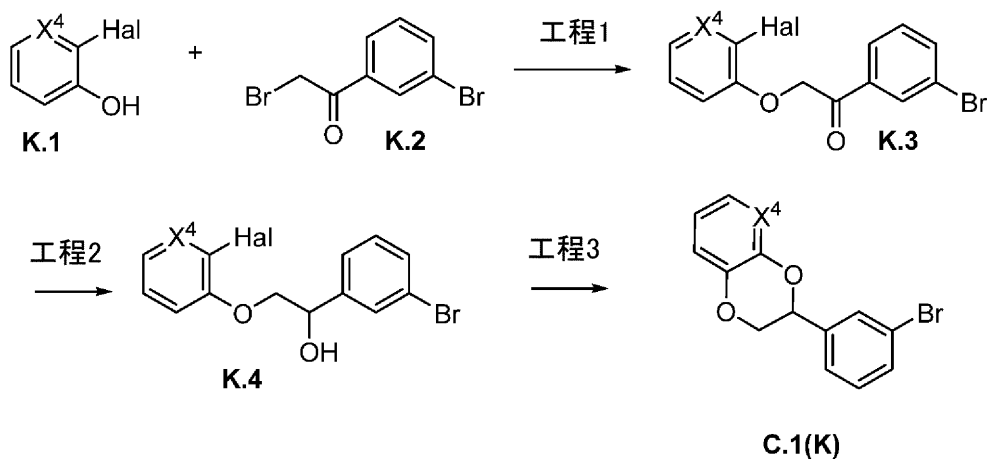
スキームJ

10

## 【0101】

塩基の存在下でのハライド J . 1 とフェノール J . 2 との反応により、中間体 C . 1 ( J ) をもたすことができる。

## 【化 2 9】



スキームK

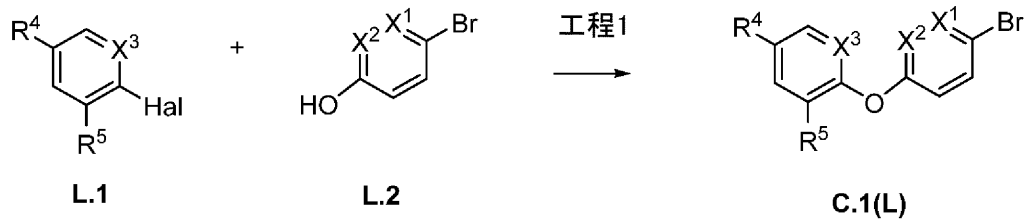
20

30

## 【0102】

塩基の存在下での化合物 K . 1 とプロミド K . 2 との反応により、化合物 K . 3 をもたすことができる。Rh 触媒による還元により、K . 4 を与えることができる。キラルリガンドの存在下において、エナンチオマー的に純粋な K . 4 を得ることができる。高温での Cu 触媒による処理により、化合物 C . 1 ( K ) をもたすことができる。

## 【化 3 0】



スキームL

40

## 【0103】

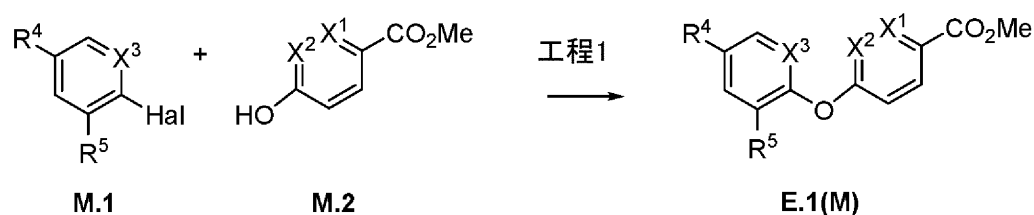
塩基の存在下でのハライド L . 1 とフェノール L . 2 との反応により、中間体 C . 1 ( L ) をもたすことができる。

## 【0104】

50

スキーム E のための中間体 E . 1 の合成のための追加のスキーム M ~ O

【化 3 1】



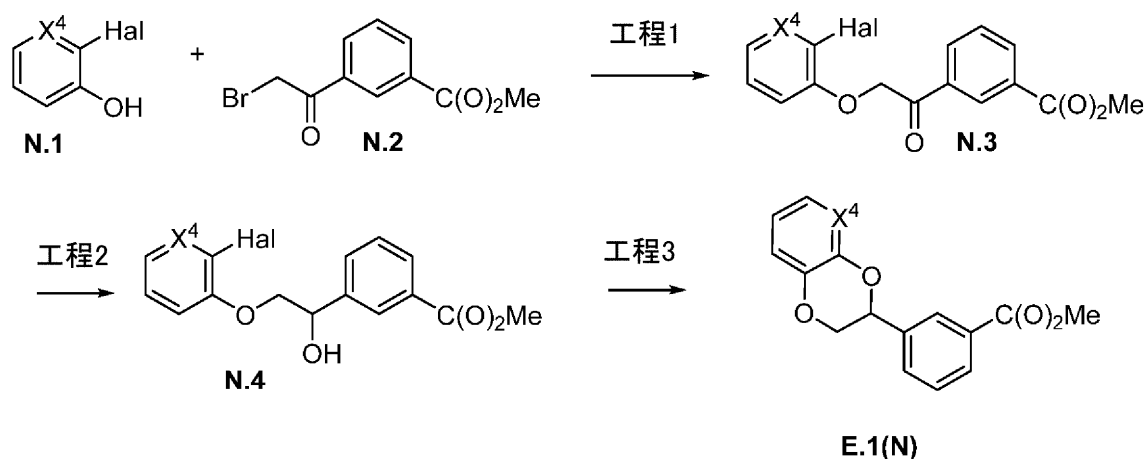
スキームM

10

【 0 1 0 5】

塩基の存在下でのハライド M . 1 とフェノール M . 2 との反応により、中間体 E . 1 ( M ) をもたらしすることができる。

【化 3 2】



スキームN

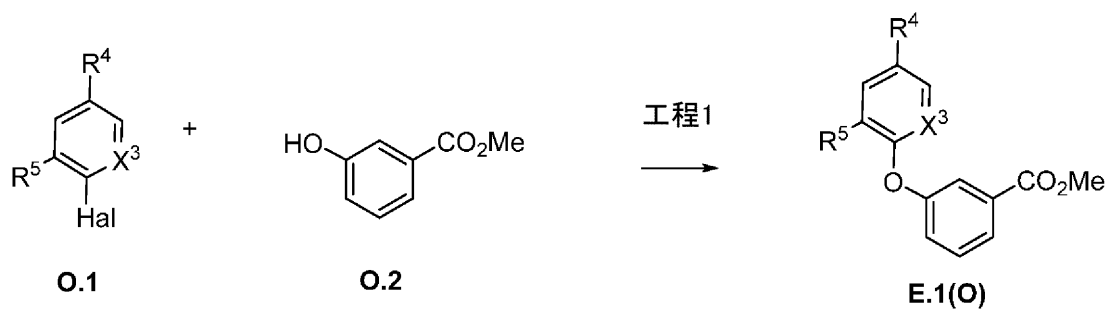
20

30

【 0 1 0 6】

塩基の存在下での化合物 N . 1 とブロミド N . 2 との反応により、化合物 N . 3 をもたらしすることができる。Rh 触媒による還元により、N . 4 を与えることができる。キラルリガンドの存在下において、エナンチオマー的に純粋な N . 4 を得ることができる。高温での Cu 触媒による処理により、化合物 E . 1 ( N ) をもたらしすることができる。

【化 3 3】



スキームO

40

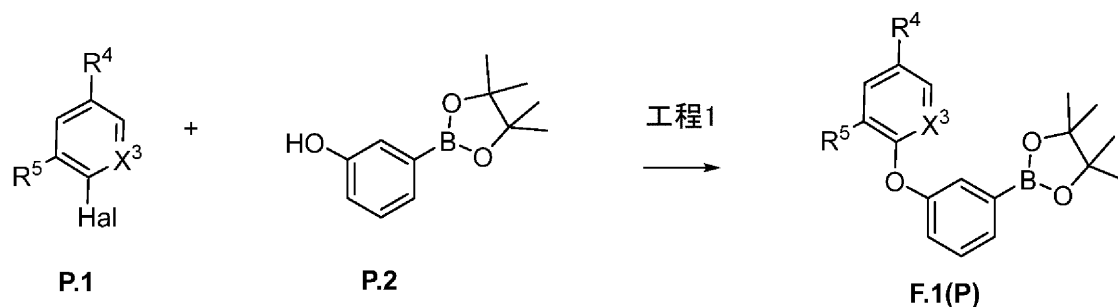
【 0 1 0 7】

塩基の存在下でのハライド O . 1 とフェノール O . 2 との反応により、中間体 E . 1 ( O ) をもたらしすることができる。

【 0 1 0 8】

50

スキーム F 中の中間体 F . 1 の合成のための追加のスキーム P ~ R  
【化 3 4】

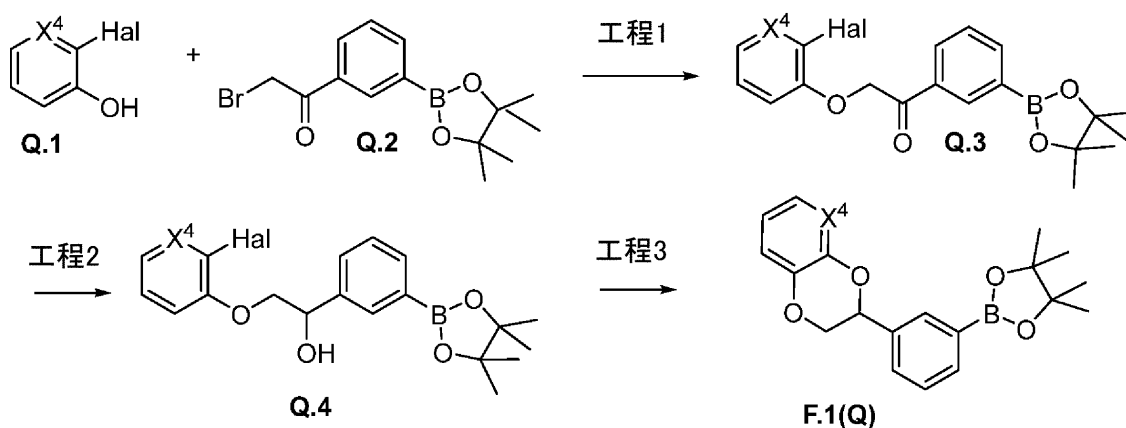


10

【0109】

塩基の存在下でのハライド P . 1 とフェノール P . 2 との反応により、中間体 F . 1 ( P ) をもたらしすることができる。

【化 3 5】



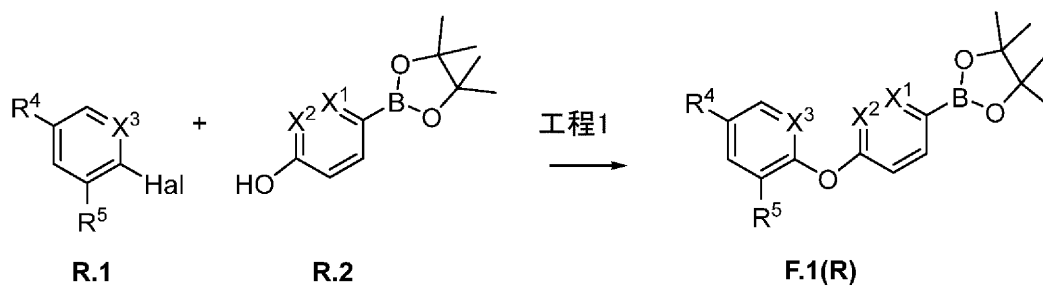
20

30

【0110】

塩基の存在下での化合物 Q . 1 とブロミド Q . 2 との反応により、化合物 Q . 3 をもたらしすることができる。Rh 触媒による還元により、Q . 4 を与えることができる。キラルリガンドの存在下において、エナンチオマー的に純粋な Q . 4 を得ることができる。高温での Cu 触媒による処理により、化合物 F . 1 ( Q ) をもたらしすることができる。

【化 3 6】



40

【0111】

塩基の存在下でのハライド R . 1 とフェノール R . 2 との反応により、中間体 F . 1 ( R ) をもたらしすることができる。

50

## 【0112】

本発明は、プロセスのいずれかの段階で取得可能な中間体が出発材料として使用され、残りの工程が行われる本発明のプロセス、又は出発材料が反応条件下においてインサイチューで形成される本発明のプロセス、又は反応成分がその塩若しくは光学的に純粋な材料の形態で使用される本発明のプロセスの任意の変形をさらに含む。本発明の化合物及び中間体は、一般に当業者に知られている方法に従って互いに変換することもできる。

## 【0113】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物を提供する。さらなる実施形態では、組成物は、本明細書に記載されているものなど、少なくとも2種の薬学的に許容できる担体を含む。医薬組成物は、経口投与、非経口投与（例えば、注射、注入、経皮又は局所投与による）及び経直腸投与などの特定の投与経路用に製剤化することができる。局所投与は、吸入又は鼻腔内適用にも関連し得る。本発明の医薬組成物は、固体形態（カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤又は坐剤を含むが、限定されない）又は液体形態（液剤、懸濁剤又は乳剤を含むが、限定されない）に仕上げるることができる。錠剤は、当技術分野において公知の方法によるフィルムコーティング又は腸溶性コーティングのいずれでもあり得る。典型的には、医薬組成物は、活性成分を、

- a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン、
- b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウム塩若しくはカルシウム塩及び／又はポリエチレングリコール（錠剤にはこれらも）、
- c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン（必要に応じて）、
- d) 崩壊剤、例えばデンプン、カンテン、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩又は発泡性の混合物、及び
- e) 吸収剤、着色剤、香味剤及び甘味剤

の1つ又は複数と共に含む錠剤又はゼラチンカプセル剤である。

## 【0114】

遊離型又は薬学的に許容できる塩型の本発明の化合物は、有用な薬理学的性質、例えば次のセクションで提供されるインビトロ及びインビボ試験において示される通り、例えばLTA4H調節性を示し、したがって、療法のための又は研究化学物質、例えばツール化合物としての使用に適応される。

## 【0115】

本発明の化合物は、下記から選択される適応症の治療に有用であり得る：急性又は慢性炎症、アナフィラキシー反応、アレルギー反応、アトピー性皮膚炎、乾癬、急性呼吸窮迫症候群、免疫複合体媒介性肺損傷及び慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病及び手術後外傷を含む）、消化管潰瘍、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、好中球性皮膚症（非限定的に、壊疽性膿皮症、スウィート症候群、ざ瘡及び好中球性蕁麻疹を含む）、免疫複合体媒介性糸球体腎炎、化膿性汗腺炎、自己免疫疾患（インスリン依存性糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、変形性関節症及び全身性エリテマトーデスを含む）、血管炎（非限定的に、皮膚血管炎、ベーチェット病及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病を含む）、心血管障害（非限定的に、高血圧、アテローム性動脈硬化、動脈瘤、重症下肢虚血、末梢動脈閉塞性疾患、肺動脈高血圧及びレイノー症候群を含む）、敗血症、関節痛を含む炎症性及び神経因性疼痛、歯肉炎を含む歯周病、耳感染、片頭痛、良性前立腺肥大症、シェーグレン・ラルソン症候群並びに癌（非限定的に、白血病及びリンパ腫、前立腺癌、乳癌、肺癌、悪性メラノーマ、腎癌腫、頭頸部腫瘍及び大腸癌を含む）。

## 【0116】

そのため、さらなる態様として、本発明は、療法における、式（I）～（V）のいずれ

かの化合物若しくはその薬学的に許容できる塩の使用又は実施例 1～46 のいずれかの化合物の使用を提供する。さらなる実施形態において、療法は、LTA4H 活性の阻害により治療され得る疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上述のリストから、好適には潰瘍性大腸炎、ざ瘡、化膿性汗腺炎、喘息、例えば好中球性喘息、乾癬並びに非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの好中球性炎症性病態から選択される。

#### 【0117】

さらなる態様として、本発明は、療法に使用するための、2-アミノ-3-（3-（4-（（3-フルオロ-5-（1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパン-1-オール；（S）-2-アミノ-3-（3-（4-（（3-フルオロ-5-（1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパン-1-オール及び（R）-2-アミノ-3-（3-（4-（（3-フルオロ-5-（1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパン-1-オールから選択される式（I）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。この実施形態のさらなる態様において、療法は、LTA4H の阻害により治療され得る疾患から選択される。この実施形態の別の態様において、疾患は、上述のリストから、好適には潰瘍性大腸炎、ざ瘡、化膿性汗腺炎、喘息、例えば好中球性喘息、乾癬並びに非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの好中球性炎症性病態から選択される。

10

20

#### 【0118】

そのため、さらなる態様として、本発明は、療法に使用するための（S）-2-アミノ-3-（3-（4-（（3-フルオロ-5-（1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパン-1-オールである式（I）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。この実施形態のさらなる態様において、療法は、LTA4H の阻害により治療され得る疾患から選択される。この実施形態の別の態様において、疾患は、上述のリストから、好適には潰瘍性大腸炎、ざ瘡、化膿性汗腺炎、喘息、例えば好中球性喘息、乾癬並びに非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの好中球性炎症性病態から選択される。

30

#### 【0119】

さらなる態様として、本発明は、療法に使用するための、（R）-2-アミノ-3-（3-（4-（（5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）プロパン-1-オール、（S）-2-アミノ-3-（3-（3-（（R）-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-3-イル）フェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）プロパン-1-オール、（S）-2-アミノ-3-（5-（3-（（R）-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-3-イル）フェニル）-2H-テトラゾール-2-イル）プロパン-1-オール及び（S）-2-アミノ-3-（5-（4-（（3-フルオロ-5-（1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-2H-テトラゾール-2-イル）プロパン-1-オールから選択される式（I）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。この実施形態のさらなる態様において、療法は、LTA4H の阻害により治療され得る疾患から選択される。この実施形態の別の態様において、疾患は、上述のリストから、好適には潰瘍性大腸炎、ざ瘡、化膿性汗腺炎、喘息、例えば好中球性喘息、乾癬並びに非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの好中球性炎症性病態から選択される。

40

#### 【0120】

別の態様において、本発明は、LTA4H の阻害により治療される疾患を治療する方法であって、治療上許容できる量の本発明の化合物（例えば、式（I）～（V）のいずれかの化合物又は実施例 1～46 の具体的化合物のいずれか又はその薬学的に許容できる塩）

50

の投与を含む方法を提供する。さらなる実施形態において、疾患は、上述のリストから、好適には潰瘍性大腸炎、ざ瘡、化膿性汗腺炎、喘息、例えば好中球性喘息、乾癬並びに非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの好中球性炎症性病態から選択される。

【0121】

そのため、さらなる態様として、本発明は、医薬品の製造のための、本発明の化合物（例えば、式（I）～（V）のいずれかの化合物又は実施例1～46の具体的化合物のいずれか又はその薬学的に許容できる塩）の使用を提供する。さらなる実施形態において、医薬品は、LTA4Hの阻害により治療され得る疾患の治療のためのものである。別の実施形態において、疾患は、上述のリストから、好適には潰瘍性大腸炎、ざ瘡、化膿性汗腺炎、喘息、例えば好中球性喘息、乾癬並びに非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの好中球性炎症性病態から選択される。

10

【0122】

本発明の医薬組成物又は組み合わせは、例えば、約50～70kgの対象に対して約1～1000mgの有効成分の単位用量であり得る。

【0123】

組み合わせ：

「組み合わせ」とは、1つの単位剤形中の配合剤又は組み合わせ投与のいずれかを指し、組み合わせ投与の場合、本発明の化合物と組み合わせ相手（例えば下に説明される別の薬物で、「治療剤」又は「共薬剤」とも呼ばれる）とが、独立して同時に又は時間間隔内に別々に（特にこの時間間隔により、組み合わせ相手が協同効果、例えば相乗効果を示すことが可能になる）投与され得る。単一の各構成成分がキット内に又は別々にパッケージされる。構成成分（例えば、散剤又は液剤）の1つ又は両方を投与前に再構成するか、又は希釈して所望の用量にし得る。本明細書で使用される「併用投与」又は「組み合わせ投与」などの用語は、投与を必要とする単一の対象（例えば患者）への、選択された組み合わせ相手の投与を包含するものとし、その薬剤が必ずしも同じ投与経路で又は同時に投与されるわけではない処置計画を含むものとする。「医薬の組み合わせ」という用語は、本明細書で使用する場合、2つ以上の治療剤を混合して又は組み合わせ得られる製品を意味し、治療剤の配合剤及び非配合剤の両方を含む。「配合剤」という用語は、治療剤、例えば本発明の化合物及び組み合わせ相手の両方が、単一の实体又は単一投与の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「非配合剤」という用語は、治療剤、例えば本発明の化合物及び組み合わせ相手の両方が、別々の实体として、同時に（*simultaneously*）、同時に（*concurrently*）又は具体的な時間制限を設けず逐次的のいずれかで患者に投与され、そのような投与が患者の体内で2種の化合物の治療有効レベルを提供するものを意味する。後者は、カクテル治療、例えば3種以上の治療剤の投与にも適用される。

20

30

【0124】

「組み合わせ」とは、1つの用量単位形態の固定された組み合わせか、本発明の化合物及び組み合わせパートナーが、独立に、同時に又は特に組み合わせパートナーが協同効果、例えば相乗効果を示すことが可能な時間間隔内で別々に投与され得る組み合わせた投与のいずれかを意味する。単一成分は、共にキット中に又は別々に包装され得る。成分（例えば、粉末又は液体）の一方又は両方は、投与前に所望の投与量に再構成又は希釈され得る。

40

【0125】

「医薬組み合わせ」という用語は、本明細書で使用する場合、1つの単位剤形中の配合剤又は組み合わせ投与用の非配合剤若しくはキットオブパーツのいずれかを指し、組み合わせ投与の場合、2種以上の治療剤が、独立して同時に又は時間間隔内に別々に（特にこの時間間隔により、組み合わせ相手が協同効果、例えば相乗効果を示すことが可能になる）投与され得る。

【0126】

50

「組み合わせ治療」という用語は、本開示に記載の治療すべき病態又は障害を処置するための２種以上の治療剤の投与を指す。そのような投与は、一定比の活性成分を有する単一のカプセル剤などで、実質的に同時にこれらの治療剤を併用投与することを包含する。代替として、そのような投与は、各活性成分について複数の又は別個の入れ物（例えば、錠剤、カプセル剤、散剤及び液剤）に入れて併用投与することを包含する。散剤及び／又は液剤を投与前に再構成するか、又は希釈して所望の用量にし得る。加えて、そのような投与は、各々の種類の治療剤をほぼ同時に又は異なる時間のいずれかで逐次的に使用することも包含する。いずれの場合にも、処置計画は、本明細書に記載の病態又は障害の処置において、薬物の組み合わせの有益な効果を提供することになる。

【０１２７】

本発明の化合物は、１つ又は複数の他の治療剤と共に、同時に又はその前後のいずれかに投与することができる。本発明の化合物は、同じ又は異なる投与経路によって別々に又は他の薬剤と同じ医薬組成物中で一緒に投与され得る。治療剤は、例えば、本発明の化合物と組み合わせられて患者に投与される場合、治療活性のある又は治療活性を増強する化合物、ペプチド、抗体、抗体断片又は核酸である。

【０１２８】

一実施形態において、本発明は、療法における同時の、別々の又は連続的な使用のための組み合わせた調合物として、本発明の化合物及び少なくとも１種の他の治療剤を含む製品を提供する。一実施形態において、療法は、[L T A 4 Hによって媒介される疾患又は病態の治療である。組み合わせた調合物として提供される製品としては、本発明の化合物及び他の治療剤を同じ医薬組成物中に共に含む組成物又は本発明の化合物及び他の治療剤を別の形態、例えばキットの形態で含む組成物がある。

【０１２９】

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。任意選択で、医薬組成物は、上述の薬学的に許容できる担体を含み得る。

【０１３０】

一実施形態において、本発明は、２種以上の別の医薬組成物であって、その少なくとも１つが本発明の化合物を含有する、２種以上の別の医薬組成物を含むキットを提供する。一実施形態では、キットは、前記組成物を別々に保持するための手段、例えば容器、分かれた瓶又は分かれたホイルパッケージなどを含む。そのようなキットの例は、錠剤及びカプセル剤などのパッケージングに通常使用されるようなブリスターパックである。

【０１３１】

本発明のキットは、異なる剤形、例えば経口及び非経口の剤形を投与するか、別々の組成物を異なる投与間隔で投与するか、又は別々の組成物を互いに対して用量調整するために使用することができる。コンプライアンスを補助するため、本発明のキットは、典型的には、投与の説明書を含む。

【０１３２】

本発明の組み合わせ治療において、本発明の化合物及び他の治療剤は、同じ又は異なる製造業者によって製造及び／又は製剤化され得る。さらに、本発明の化合物及び他の治療剤は、(i) 組み合わせ製品が医師に届く前に（例えば、本発明の化合物及び他の治療剤を含むキットの場合）、(ii) 医師自身によって（又は医師の指導下で）投与の直前に、(iii) 患者自身で例えば本発明の化合物及び他の治療剤の逐次投与中に一緒に組み合わせ治療にすることができる。

【０１３３】

したがって、本発明は、医薬品が別の治療剤との投与のために調製される場合の、L T A 4 Hによって媒介される疾患又は病態を治療するための本発明の化合物の使用を提供する。本発明は、医薬品が本発明の化合物と共に投与される場合の、L T A 4 Hによって媒介される疾患又は病態を治療するための別の治療剤の使用も提供する。

【０１３４】

本発明は、本発明の化合物が別の治療剤との投与のために調製される場合の、L T A 4

10

20

30

40

50

Hによって媒介される疾患又は病態を治療する方法における使用のための本発明の化合物も提供する。本発明は、他の治療剤が本発明の化合物との投与のために調製される場合の、L T A 4 Hによって媒介される疾患又は病態を治療する方法に使用するための別の治療剤も提供する。本発明は、本発明の化合物が別の治療剤と共に投与される場合の、L T 1 4 Hによって媒介される疾患又は病態を治療する方法に使用するための本発明の化合物も提供する。本発明は、他の治療剤が本発明の化合物と共に投与される場合の、L T A 4 Hによって媒介される疾患又は病態を治療する方法に使用するための別の治療剤も提供する。

#### 【0135】

本発明は、患者が以前に（例えば24時間以内）別の治療剤により治療された場合の、L T A 4 Hによって媒介される疾患又は病態を治療するための本発明の化合物の使用も提供する。本発明は、患者が以前に（例えば24時間以内）本発明の化合物により治療された場合の、L T A 4 Hによって媒介される疾患又は病態を治療するための別の治療剤の使用も提供する。

10

#### 【0136】

一実施形態において、他の治療剤は、C O X阻害剤、システイニル-ロイコトリエン受容体アンタゴニスト（モンテルカスト、プラナルカスト、ザフィルルカストを含む）、ロイコトリエンC 4シンターゼ（L T C 4 S）阻害剤、N L R P 3阻害剤、スタチン、スルファサラジン、メサラミン、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリンA又はF K 506；m T O R阻害剤、例えば、ラパマイシン、40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシン、バイオリムス-7又はバイオリムス-9；免疫抑制性を有するアスコマイシン、例えば、A B T-281、A S M 981；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオブレン；メトトレキサート；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノール酸又は塩；ミコフェノール酸モフェチル；I L-1β阻害剤から選択される。

20

#### 【0137】

特定の治療利益を与え得る具体的な個別の組み合わせは、N L R P 3阻害剤又はL T C 4 S阻害剤を含む。

#### 【0138】

一実施形態において、本発明は、式（I）～（V）のいずれか1つによる化合物又はその薬学的に許容できる塩とN L R P 3阻害剤の組み合わせに関する。

30

#### 【0139】

前記組み合わせに使用するためのN L R P 3阻害剤の例は、P C T特許出願：国際公開第2020/234715号パンフレット、国際公開第2020/021447号パンフレット、国際公開第2017/184624号パンフレット、国際公開第2017/184623号パンフレット、国際公開第2017/184604号パンフレット、国際公開第2019/023147号パンフレット、国際公開第2019/023145号パンフレット、国際公開第2020/010140号パンフレット、国際公開第2019/079119号パンフレット、国際公開第2020/010143号パンフレット、国際公開第2020/102096号パンフレット、国際公開第2020/010118号パンフレット、国際公開第2020/086732号パンフレット、国際公開第2020/086728号パンフレット、国際公開第2020/102576号パンフレット、国際公開第2020/102574号パンフレット、国際公開第2020/102100号パンフレット、国際公開第2020/102098号パンフレット、国際公開第2020/154321及び国際公開第2020/154499号パンフレットに記載されているものである。

40

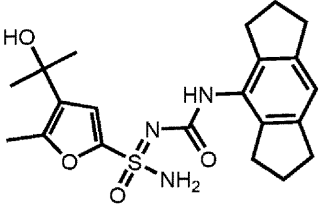
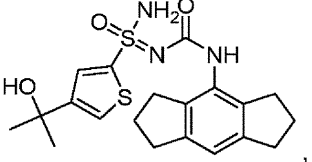
#### 【0140】

より詳細には、前記組み合わせに使用するためのN L R P 3阻害剤は、下記又はその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される。

#### 【0141】

50

【表 1】

|                                                                                   |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  |
|  |  |

10

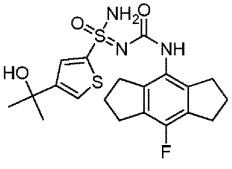
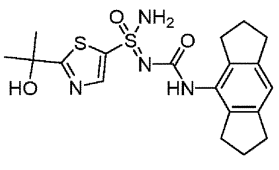
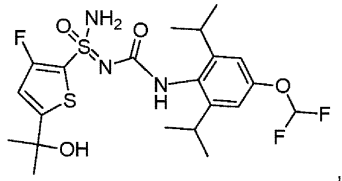
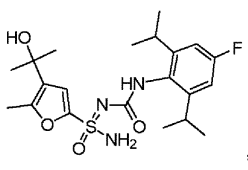
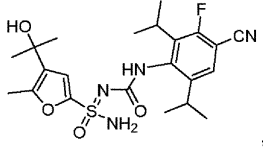
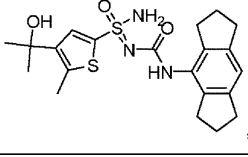
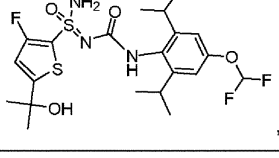
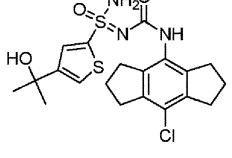
20

30

40

50

【表 2】

|                                                                                     |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    | , |
|    | , |
|    | , |
|    | , |
|   | , |
|  | , |
|  | , |
|  | , |

10

20

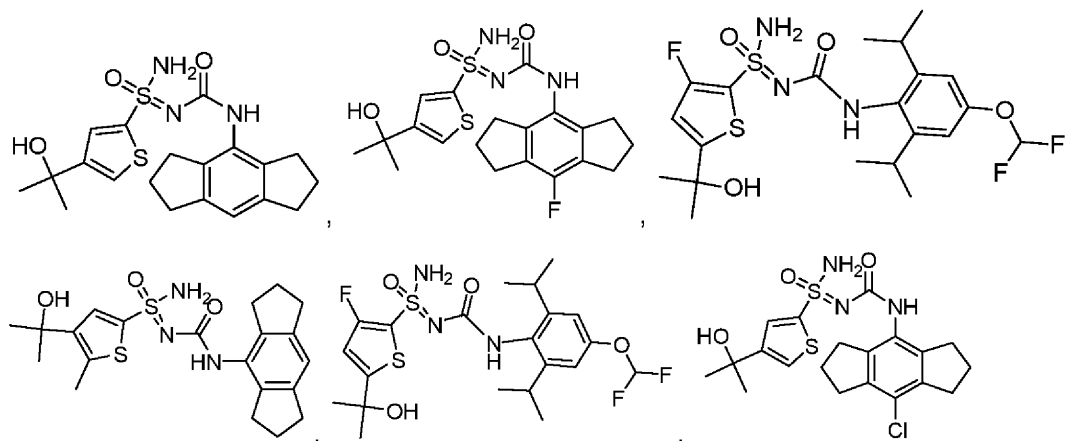
30

40

【0143】

前記組み合わせに使用するためのNLRP3阻害剤は、好ましくは、

## 【化 3 7】



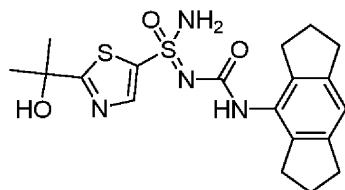
10

又はその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される。

## 【0144】

より詳細には、前記組み合わせに使用するための NLRP3 阻害剤は、

## 【化 3 8】



20

又はその薬学的に許容できる塩である。

## 【0145】

別の実施形態において、前記組み合わせに使用するための NLRP3 阻害剤は、国際公開第 2020/234715 号パンフレットに具体的に開示される化合物から選択される。この実施形態の一態様において、NLRP3 阻害剤は、3-メチル-2-(5-メチル-6-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、(S)-3-メチル-2-(5-メチル-6-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール及び (R)-3-メチル-2-(5-メチル-6-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール又はその薬学的に許容できる塩、好ましくは (R)-3-メチル-2-(5-メチル-6-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール又はその薬学的に許容できる塩から選択される。この実施形態の別の態様において、国際公開第 2020/234715 号パンフレットに開示される NLRP3 阻害剤は、2-(4-メチル-6-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、(S)-2-(4-メチル-6-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール及び (R)-2-(4-メチル-6-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール又はその薬学的に許容できる塩、好ましくは (R)-2-(4-メチル-6-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール又はその薬学的に許容できる塩から選択される。この実施形態のさらに別の態様において、国際公開第 2020/234715 号パンフレットに開示される NLRP3 阻害剤は、2-(6-((3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリダジン-3-イル)-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェ

30

40

50

ノール、2-（6-（（（1S，3R）-3-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリダジン-3-イル）-3-メチル-5-（トリフルオロメチル）フェノール、2-（6-（（（1R，3R）-3-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリダジン-3-イル）-3-メチル-5-（トリフルオロメチル）フェノール、2-（6-（（（1S，3S）-3-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリダジン-3-イル）-3-メチル-5-（トリフルオロメチル）フェノール又はその薬学的に許容できる塩から選択され、好ましくは、化合物は、2-（6-（（（1R，3S）-3-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリダジン-3-イル）-3-メチル-5-（トリフルオロメチル）フェノール又はその薬学的に許容できる塩である。

【0146】

一実施形態において、本発明は、HS又はNASHの治療に使用するための、式（I）～（V）のいずれか1つによる化合物又はその薬学的に許容できる塩と上述のNLRP3阻害剤の組み合わせに関する。

【0147】

一実施形態において、本発明は、式（I）～（V）の化合物のいずれか1つ又はその薬学的に許容できる塩とLTC4S阻害剤の組み合わせに関する。

【0148】

前記組み合わせに使用するためのLTC4S阻害剤の例は、参照により本明細書に組み込まれるPCT特許出願国際公開第2022/034529号パンフレットに記載される実施例1～120の1つである。

【0149】

より詳細には、前記組み合わせに使用するためのLTC4S阻害剤は、1-（3，4-ジフルオロフェニル）-9-（6-（2，2，2-トリフルオロエトキシ）ピリミジン-4-イル）-1，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン；9-（2-アミノ-6-（4-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル）-1-（3，4-ジフルオロフェニル）-1，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン；（R）-9-（2-アミノ-6-（（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）ピリミジン-4-イル）-1-（3，4-ジフルオロフェニル）-3-オキサ-1，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン；（S）-9-（2-アミノ-6-（（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）ピリミジン-4-イル）-1-（3，4-ジフルオロフェニル）-3-オキサ-1，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン；9-（2-アミノ-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1-（3，4-ジフルオロフェニル）-1，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン及び9-（2-アミノ-6-（1，1-ジフルオロエチル）ピリミジン-4-イル）-1-（3，4-ジフルオロフェニル）-1，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン又はその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される。

【0150】

一実施形態において、本発明は、喘息又はアトピー性皮膚炎の治療に使用するための、式（I）～（V）の化合物のいずれか1つ又はその薬学的に許容できる塩とLTC4S阻害剤の組み合わせに関する。

【0151】

本発明の一実施形態において、療法における同時の、別々の又は連続的な使用のための組み合わせた調合物としての、（S）-2-アミノ-3-（3-（4-（（3-フルオロ-5-（1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパン-1-オール又はその薬学的に許容できる塩及び上記で定義されたNLRP3阻害剤を含む製品が提供される。

【0152】

本発明の別の実施形態において、療法における同時の、別々の又は連続的な使用のための組み合わせた調合物としての、（S）-2-アミノ-3-（3-（4-（（3-フルオ

10

20

30

40

50

ロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール又はその薬学的に許容できる塩及び上記で定義されたLTC4S阻害剤を含む製品が提供される。

【0153】

本発明の一実施形態において、(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール又はその薬学的に許容できる塩、上記で定義されたNLRP3阻害剤及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

【0154】

本発明のさらなる実施形態において、(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール又はその薬学的に許容できる塩、LTC4S阻害剤及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

【0155】

生物学的アッセイ及びデータ

式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩は、有益な薬理学的性質、例えば、次項に提供される試験に示される通り、例えば、LTA4Hに影響を受けやすい性質を示し、したがって、LTA4Hに関連する療法に適応される。

【0156】

a) ヒトLTA4H酵素アッセイ:

ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ(LTA4H)は、エポキシド、ロイコトリエンA4(LTA4)の、炎症誘発性メディエーターLTB4へのビニル基類縁体加水分解を触媒する。LTA4Hは、ジ-及びトリペプチド基質並びにアミノ酸の発色性7-アミノ-4-メチルクマリン(AMC)誘導体の加水分解を触媒することが可能である。アルギニンのAMC誘導体(Arg-AMC)は、LTA4Hのサロゲート基質として使用でき、AMC放出時に蛍光強度をモニターすることにより、酵素活性及び化合物IC50値の測定を可能にする。

【0157】

化合物試験では、化合物は、マトリックスチューブ中90%DMSO(10%水)中10mMストック溶液として送達される。これから、1:5希釈系列が、10mMの出発濃度で、0.64µMまで調製される。酵素アッセイでは、0.5µLの化合物溶液が各ウェルに移され、24.5µLのアッセイバッファ(50mMTrisバッファ、pH7.5、150mMNaCl、10mMCaCl2)がウェルに加えられ、それに続いて25µLの酵素溶液(アッセイバッファ中36nMヒトLTA4H)が加えられる。酵素化合物混合物は、室温で15分間インキュベートされてから、50µL基質溶液が加えられる。9nMの最終酵素濃度でArg-AMCのKM値に近い600µM最終基質濃度が選択される。基質の添加と同時に、プレートが直ちに蛍光リーダー中に配置され、フィルター設定λ励起=380nm及びλ発光=460nmを使用して、蛍光が10分ごとに60分間測定される。アッセイバッファ中の様々な濃度(0.00128~100µM)のAMCが標準曲線として使用される。生データは、AMC標準から計算されたAMC校正曲線を使用して速度(モル毎秒)に変換される。データは、GraphPadPrism(GraphPadsoftwareInc.)で非線形回帰を使用して分析され、LTA4H阻害剤のIC50値が決定される。

【0158】

アッセイ設定により、化合物の最高に検出可能な効力はおおよそ2~3nMである。したがって、2nMより低いIC50値を理論的にもたらし得る効力を有する化合物は2nM(=アッセイの低いカットオフ)とされる。試験される化合物の効力は表1に示される(少なくとも3回の測定の平均値が与えられた)。

【0159】

10

20

30

40

50

## b) ヒト全血アッセイ：

化合物はヒト全血アッセイ (hWB) で試験され、ヒト細胞系中でLTB<sub>4</sub>生合成を阻害するその能力が試験される。この目的のために、新鮮血が、ボランティアから静脈穿刺によりヘパリン処理されたバキュテナー中に収集される。血液は、1：3でRPMI (Roswell Park Memorial Institute) 培地により希釈され、200  $\mu$ Lのアリコートが96ウェル丸底細胞培養プレートに移される。化合物試験では、化合物が、マトリックスチューブ中90% DMSO中の10 mMストック溶液として送達される。これから、4倍段階希釈が、250  $\mu$ Mの出発濃度で2.45  $\mu$ Mまで調製される。4  $\mu$ Lの化合物希釈液又はビヒクルが200  $\mu$ Lの血液に加えられ、4時間37℃で、加湿インキュベーター中でインキュベートされる。次いで、血液は10  $\mu$ g/mLカルシウムイオノフォアA23187 (Sigma) 又は等体積のDMSO (対照) により刺激され、さらに15分間37℃で、加湿インキュベーター中でインキュベートされる。インキュベーションは、300 gで10分間22℃での遠心分離により停止される。血漿上清が採取され、アッセイバッファへの1：20希釈の後、製造業者によるプロトコルに準拠するELISA (Assay designs) によるエイコサノイド測定のために、96ウェルプレートに移される。データは、非線形回帰を使用してGraphPad Prism (GraphPad software Inc.) で分析されて、LTA<sub>4</sub>H阻害剤のIC<sub>50</sub>値が測定される。試験された化合物の効力は表1に示される。

【0160】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 1

|        | ArgAMC<br>IC <sub>50</sub> (nM) | hWB IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|--------|---------------------------------|------------------------------|
|        | nM                              | nM                           |
| 実施例 01 | 0.6                             | 91                           |
| 実施例 02 | 2.1                             | 72                           |
| 実施例 03 | 1.5                             | 100                          |
| 実施例 04 | 11.8                            | 327                          |
| 実施例 05 | 28.3                            | 1850                         |
| 実施例 06 | 9.4                             | 510                          |
| 実施例 07 | 1.8                             | 117                          |
| 実施例 08 | 1.4                             | 54                           |
| 実施例 09 | 2.5                             | 74                           |
| 実施例 10 | 6.3                             | 141                          |
| 実施例 11 | 1.0                             | 44                           |
| 実施例 12 | 3.6                             | 115                          |
| 実施例 13 | 2.5                             | 51                           |
| 実施例 14 | 2.3                             | 39                           |
| 実施例 15 | 2.9                             | 79                           |
| 実施例 16 | 2.4                             | 229                          |
| 実施例 17 | 16.7                            | 297                          |
| 実施例 18 | 6.1                             | 343                          |
| 実施例 19 | 4.9                             | 65                           |

【 0 1 6 1 】

10

20

30

40

50

【表 4】

|        |       |      |
|--------|-------|------|
| 実施例 20 | 3.2   | 75   |
| 実施例 21 | 3.1   | 123  |
| 実施例 22 | 2.7   | 89   |
| 実施例 23 | 37.6  | 753  |
| 実施例 24 | 2.0   | 379  |
| 実施例 25 | 160.2 | 試験せず |
| 実施例 26 | 2.6   | 89   |
| 実施例 27 | 3.3   | 214  |
| 実施例 28 | 6.2   | 504  |
| 実施例 29 | 1.5   | 162  |
| 実施例 30 | 1.3   | 69   |
| 実施例 31 | 4.5   | 179  |
| 実施例 32 | 2.9   | 45   |
| 実施例 33 | 2.4   | 290  |
| 実施例 34 | 4.0   | 800  |
| 実施例 35 | 15.8  | 試験せず |
| 実施例 36 | 2.9   | 60   |
| 実施例 37 | 2.6   | 47   |
| 実施例 38 | 7.4   | 515  |
| 実施例 39 | 2.2   | 63   |
| 実施例 40 | 2.6   | 62   |

10

20

30

【0162】

化合物の調製

本発明の化合物は、以下の実施例に記載の通り調製できる。

40

略語：

- Boc：tert-ブチルオキシカルボニル
- CAN：硝酸アンモニウムセリウム
- DCM：ジクロロメタン
- DIAD：(E)-tert-ブチルジアゼン-1,2-ジカルボキシラート
- DMAP：4-(ジメチルアミノ)-ピリジン
- DMF：ジメチルホルムアミド
- DMSO：ジメチルスルホキシド
- Hal：ハロゲン
- HPLC：高速液体クロマトグラフィー

50

MTBE：メチル *tert*-ブチルエーテル

NMR：核磁気共鳴

PdCl<sub>2</sub> (dtbpf)：1, 1'-ビス (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド

rt：室温

SFC：超臨界流体クロマトグラフィー

TBDMSCl：*tert*-ブチルジメチルシリルクロリド

THF：テトラヒドロフラン

TMEDA：テトラメチルエチレンジアミン

TMS：トリメチルシリル

UPLC：超高速液体クロマトグラフィー

【0163】

分析詳細

NMR分光法

NMRスペクトルは、Bruker Ultrashield (商標) 400 (400 MHz) 分光計を使用して得た。全 <sup>1</sup>H NMRスペクトルはδ単位 (ppm) で報告し、例えば、CDCl<sub>3</sub>、DMSO-d<sub>6</sub>又はCD<sub>3</sub>OD中で記録し、溶媒ピークを基準とした。

【0164】

分析液体クロマトグラフィー

バイナリーソルベントマネジャー、サンプルマネジャー、カラムマネジャー、フォトダイオードアレイ検出器 (PDA) 及びWaters ZQ2000 MS検出器を備えたWaters Acquity UPLC/MSシステム (Waters、Milford、MA)。UV吸収は、λ=210~450 nmでモニターした。MS検出器は、連続的ポジティブ/ネガティブESI交互モードで、0.3秒で120~1200 Daのフルスキャンで操作した。質量スペクトルを、セントロイドモードで得て保存した。分子量のMSに基づく確認は、ポジティブモードでの擬分子イオン [M+H]<sup>+</sup>の形成に基づいていた。

【0165】

方法A：カラム：60℃でAcquity UPLC HSS T3、1.8 μm、2.1×50 mm、溶離液A：H<sub>2</sub>O+0.05% HCOOH+3.75 mM酢酸アンモニウム、B：ACN+0.04% HCOOH、勾配：1.4分で5→98% B、0.4分間98% B、0.1分で98→5% B、0.1分間5% B；流量：1.0 mL/分。

【0166】

方法B：カラム：60℃でAcquity UPLC HSS T3、1.8 μm、2.1×50 mm、溶離液A：H<sub>2</sub>O+0.05% HCOOH+3.75 mM酢酸アンモニウム、B：ACN+0.04% HCOOH、勾配：9.4分で5~98% B、0.4分間98% B、0.1分で98→5% B、0.1分間5% B；流量：1.0 mL/分。

【0167】

方法C：カラム：80℃でAcquity CORTECS C18+、2.7 μm、2.1×50 mm、溶離液A：H<sub>2</sub>O+0.05% HCOOH+4.76% iPrOH+3.75 mM酢酸アンモニウム、B：iPrOH+0.05% HCOOH、勾配：初期1% B、1.4分で1→50% B、0.3分で50→98% B；0.1分98% B；流量：1.0 mL/分。

【0168】

分取方法：

フラッシュクロマトグラフィー：Teledyne ISCO、CombiFlash Rf。カラム：充填済みRediSep Rfカートリッジ。試料は、典型的には、ISOLUTE (商標) に吸着された。

【0169】

10

20

30

40

50

SFC: Waters Preparative SFC-100-MS; 検出: Waters 2998 フォトダイオードアレイ検出器及び Waters MS シングル四重極検出; モディファイアー: メタノール; ABPR: 120 バール; カラム温度: 40℃; 流量: 100 g/分。

【0170】

分取 HPLC: Waters Autopurification-MS System; 検出: Waters 2998 フォトダイオードアレイ検出器及び Waters MS シングル四重極検出; カラム温度: 室温; 溶離液 A: 水; 溶離液 B: アセトニトリル、両方とも 0.1% TFA 又は 0.1% NH<sub>4</sub>OH を含む。

【0171】

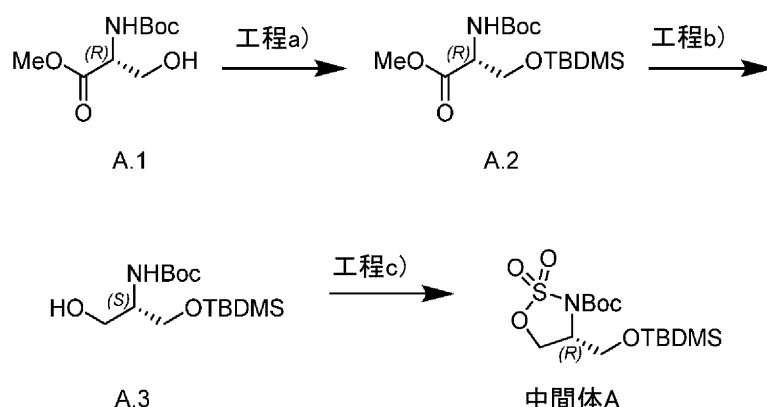
これらの実施例に利用した全試薬、出発物質及び中間体は、商業的供給源から利用可能であったか、又は当業者に公知の方法により容易に調製した。

【0172】

中間体の合成:

中間体 A

【化39】



工程 a) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-D-セリナート (A.2)。A.1 (5.0 g、22.8 mmol) 及び イミダゾール (2.33 g、34.2 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) 溶液に、TBDMSCl (4.70 g、29.6 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) 溶液を、20 分以内に、氷冷しながらアルゴン下に加えた。生じた無色懸濁液を氷冷しながらさらに 40 分間攪拌した。依然として冷たい反応混合物を水により希釈し、MTBE で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。蒸発により、化合物 A.2 を帯黄色の油として得て (8.44 g、定量的)、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。TLC: R<sub>f</sub> = 0.73 (シクロヘキサン/酢酸エチル 7:3、KMnO<sub>4</sub>-染色); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.31 (1H, br d), 4.33 (1H, ddd), 4.02 (1H, dd), 3.80 (1H, dd), 3.72 (3H, s), 1.44 (9H, s), 0.84 (9H, s), 0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s)。

【0173】

工程 b) tert-ブチル (S)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバマート (A.3)。A.2 (7.16 g、21.5 mmol) の THF (70 mL) 溶液に、LiBH<sub>4</sub> (0.94 g、42.9 mmol) を氷冷しながらアルゴン下に加えた。添加の間、弱い発泡が観察できた。攪拌を 25℃で一晩続けた。次いで、反応混合物を、半飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (250 mL) に注ぎ、MTBE で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。蒸発乾固により化合物 A.3 を無色の油として得て (6.30 g、96%)、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。TLC: R<sub>f</sub> = 0.17 (シクロヘキサン/

酢酸エチル 8 : 2、 $\text{KMnO}_4$  - 染色) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5.06$  (1H, br s),  $3.70 - 3.89$  (3H, m),  $3.49 - 3.65$  (2H, m),  $1.38$  (9H, s),  $0.82$  (9H, s),  $0.02$  (3H, s),  $0.00$  (3H, s) .

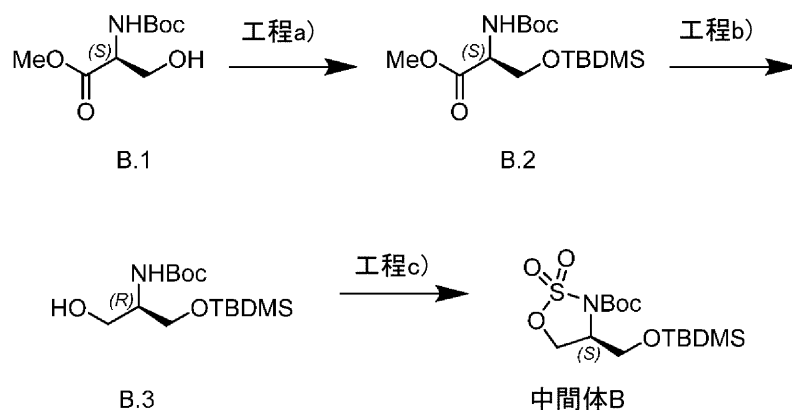
【0174】

工程c) tert-ブチル (R) - 4 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート 2, 2 - ジオキシド (A) 。アルゴン下でイミダゾール (8.42 g、124 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) に懸濁させ、 $0^\circ\text{C}$  に冷却した。10 分以内に、 $\text{SOCl}_2$  (2.70 mL、37.1 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) 溶液を、内部温度を  $5^\circ\text{C}$  未満に保ちながら加えた。形成された粘度の高い無色懸濁液を1時間  $25^\circ\text{C}$  で攪拌した。次いで、内部温度を  $-10^\circ\text{C}$  に下げ、A. 3 (6.30 g、20.6 mmol) の溶液を10分で滴加した。冷浴を外し、攪拌を1.5時間継続した。次いで、水 (150 mL) を加え、混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機抽出物を10%クエン酸水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を除去し、帯黄色の油 (6.82 g、94%、ジアステレオ異性のスルホキシド - 混合物) をアセトニトリル (150 mL) に吸収させた。次いで、 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (93 mg、0.4 mmol、2 mol%) を加え、それに続いて、氷冷して内部温度を  $5^\circ\text{C}$  未満に保ちながら  $\text{NaIO}_4$  (6.62 g、30.1 mmol) の水 (75 mL) 溶液を滴加した。 $0^\circ\text{C}$  でさらに45分間攪拌した後、酢酸エチル (150 mL) 及び Hyflow (25 g) を、黄褐色の懸濁液に加えた。全固形物を濾去し、濾液の水層を、酢酸エチル / MTBE 3 : 1 (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液で、再びブライン洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  による乾燥及び溶媒の蒸発により、固体が混じった帯黄色の油を得た。固体は、シクロヘキサンによるトリチュレーションにより除去できた。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル) により、化合物 A を無色の油として得て、それは静置すると凝固した (3.88 g、51%) 。TLC :  $R_f = 0.41$  (シクロヘキサン / 酢酸エチル 85 : 15、 $\text{KMnO}_4$  - 染色) ;  $[\alpha]_D^{23} : -25^\circ$  ( $c = 1$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.47 - 4.57$  (2H, m),  $4.18$  (1H, m),  $3.78$  (1H, dd),  $3.69$  (1H, t),  $1.47$  (9H, s),  $0.81$  (9H, s),  $0.01$  (3H, s),  $0.00$  (3H, s) .

【0175】

中間体 B

【化40】



中間体 B は、中間体 A の合成に使用された類似の手順により、A. 1 をその S - エナンチオマー B. 1 に替えることにより調製した。  $[\alpha]_D^{23} : +20.2^\circ$  ( $c = 1$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.48 - 4.58$  (2H, m),  $4.18$  (1H, m),  $3.78$  (1H, dd),  $3.69$  (1H, t),  $1.47$  (9H, s),  $0.81$  (9H, s),  $0.01$  (3H, s),  $0.00$  (3H, s) .

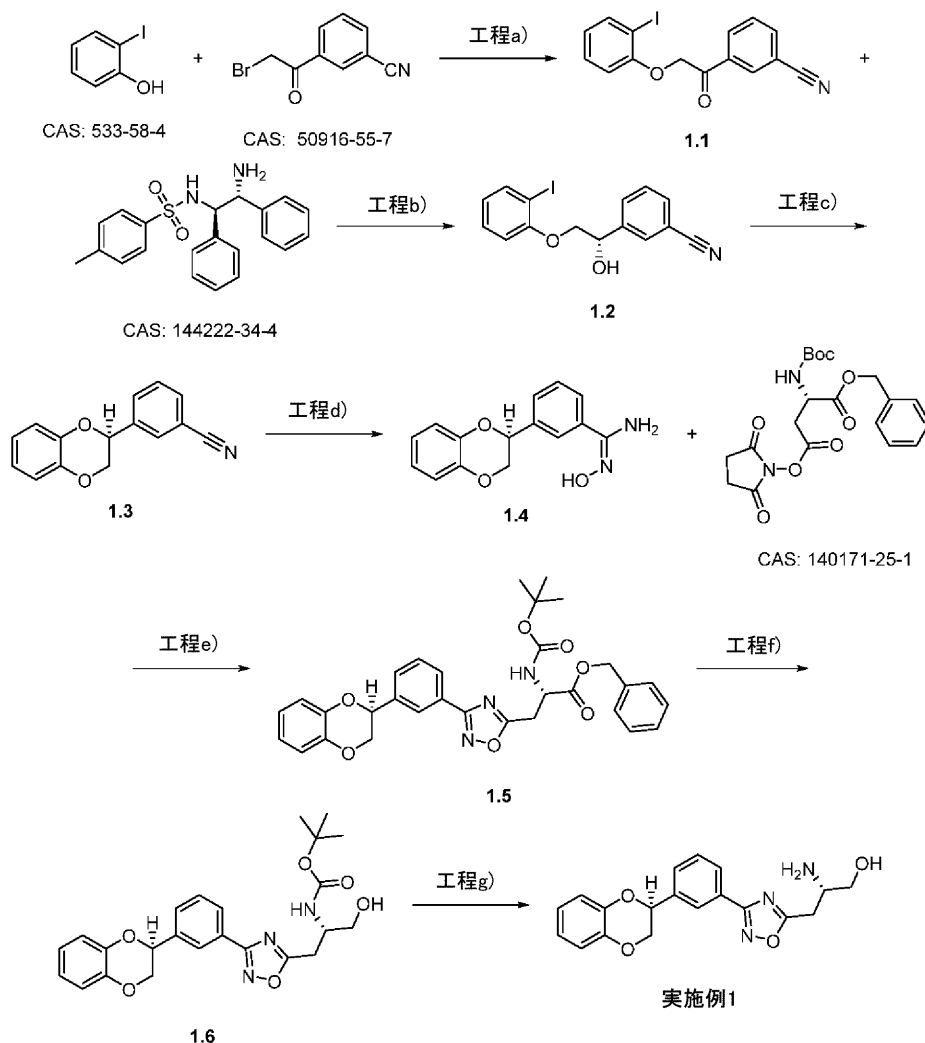
, s), 0.81 (9H, s), 0.00 (6H, s).

【0176】

実施例の合成：

実施例1 (S)-2-アミノ-3-(3-(3-((S)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

【化41】



工程 a) 3-(2-(2-ヨードフェノキシ)アセチル)ベンゾニトリル (1.1)。国際公開第2013/134226号パンフレットに準拠する。磁気攪拌子を備えた250mL一口フラスコに、2-ヨードフェノール (10.51g、46.8mmol)、アセトニトリル (16.5mL) 及び炭酸カリウム (7.12g、51.5mmol) を加えた。ピンクの懸濁液を1.5時間室温で攪拌した。アセトニトリル (33mL) に溶解させた3-(2-ブロモアセチル)ベンゾニトリル (12.15g、51.5mmol) を10分かけて滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。追加の炭酸カリウム (380mg) 及び3-(2-ブロモアセチル)ベンゾニトリル (600mg) を加えた。2時間後、反応混合物を15℃に冷却し、2M塩化水素酸 (30mL) によりクエンチした。水 (100mL) を加え、反応混合物を酢酸エチル (200mL) で抽出した。有機層を水 (2×100mL) 及びブライン (100mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると (1.1) を薄茶色の樹脂として得た (19.24g、定量的)。UPLC 保持時間 1.15 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 5.71 (s, 2H), 6.77 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.19 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.64 Hz, 1H), 7.76–7.8

6 (m, 2H), 8.17 (d,  $J=7.70$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J=7.95$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H). MS/ESI+364.3 [M+H]<sup>+</sup>. 381.1 [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]<sup>+</sup>.

【0177】

工程b) (S)-3-(1-ヒドロキシ-2-(2-ヨードフェノキシ)エチル)ベンゾニトリル(1.2)。国際公開第2013/134226号パンフレット、79ページA-8に準拠する。磁気攪拌子及び温度計を備えた500mL三口フラスコに、3-(2-(2-ヨードフェノキシ)アセチル)ベンゾニトリル(1.1)(19.2g、46.5mmol)を加え、それに続いてアセトニトリル(86mL)を加えた。アルゴンをわずかに濁った混合物に5分間バブリングした。N-((1R, 2R)-2-アミノ-1, 2-ジフェニルエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(0.239g、0.651mmol)、Cp\*RhCl<sub>2</sub>ダイマー(CAS:12354-85-7)(0.173g、0.279mmol)及びトリエチルアミン(15.48mL、112mmol)を室温に加え、1.5時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、ギ酸(6.25mL、163mmol)を15℃未満で10分かけて滴加した。10℃で30分後、反応混合物を0℃に冷却し、強く攪拌しながら水(200mL)によりクエンチした。混合物を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、(1.2)を得た(19.76g粗製)。シリカのクロマトグラフィー(勾配：ヘプタン/酢酸エチル)により、(1.2)を無色の樹脂として得た(13.86g、77%)。UPLC保持時間1.08分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta=4.09$  (dd,  $J=9.78, 5.50$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J=9.66, 5.75$  Hz, 1H), 5.03 (t,  $J=5.20$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H) 6.73 (t,  $J=7.46$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J=8.31$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J=7.76$  Hz, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.87 (d,  $J=7.70$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H). MS/ESI+383.1 [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]<sup>+</sup>.

10

20

【0178】

工程c) (S)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)ベンゾニトリル(1.3)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた500mL二口フラスコに、(S)-3-(1-ヒドロキシ-2-(2-ヨードフェノキシ)エチル)ベンゾニトリル(1.2)(8.76g、21.59mmol)を加え、それに続いてDMF(72mL)を加えた。炭酸セシウム(14.07g、43.2mmol)、ヨウ化Cu(I)(0.411g、2.159mmol)及びN,N-ジメチルグリシン塩酸塩を加え、混合物を、135℃で、4時間アルゴン下で攪拌した。冷たい反応混合物を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄した。水相を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、(1.3)を得た(6.28g粗製)。シリカのクロマトグラフィー(勾配：ヘプタン/酢酸エチル)により、(1.3)を乳白色樹脂として得た(3.55g、66%)。UPLC保持時間1.13分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta=4.15$  (dd,  $J=11.49, 8.07$  Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J=11.49, 2.20$  Hz, 1H), 5.31-5.40 (m, 1H), 6.85-6.97 (m, 3H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.88 (d,  $J=7.70$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J=8.07$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H). MS/ESI+255.2 [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]<sup>+</sup>, MS/ESI-236.3 [M-H]<sup>-</sup>.

30

40

【0179】

工程d) (S,E)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(1.4)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた100mL二口フラスコに、(S)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)ベンゾニトリル(1.3)(1.2g、5.06mmol

50

）及びエタノール（17 mL）を加えた。50%ヒドロキシルアミン水溶液（1.19 mL、20.23 mmol）を滴加し、反応混合物を1時間還流すると、透明な溶液を得た。混合物を真空中で濃縮して、粗製物（1.4）を得て（1.39 g、99%）、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。少量のプロープ（60 mg）をジクロロメタン／ペンタン中でトリチュレートして、38 mgの白色粉末を得た。UPLC保持時間0.79分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ = 4.11（dd, J = 11.43, 8.38 Hz, 1H）, 4.45（dd, J = 11.49, 2.45 Hz, 1H）, 5.27（dd, J = 8.31, 2.20 Hz, 1H）, 5.84（s, 2H）, 6.85–7.02（m, 3H）, 7.40–7.52（m, 2H）, 7.69（d, J = 7.70 Hz, 1H）, 7.80（s, 1H）, 9.66（s, 1H）。MS/E SI + 271.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0180】

工程e）ベンジル（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（3-（3-（（S）-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-2-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）プロパノアート（1.5）。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた100 mL二口フラスコに、（S,E）-3-（2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-2-イル）-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド（1.4）（505 mg、1.87 mmol）及び2-Me-THF（18.7 mL）を入れ、それに続いてBoc-Asp(OSu)-OBzl [CAS 140171-25-1]（1179 mg、2.81 mmol Bachem製）を入れた。反応混合物を87℃で4日間攪拌した。溶媒をロータバップで蒸発させ、2.05 gの粗生成物を得た。シリカのクロマトグラフィー（勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル）により、（1.5）を得た（1122 mg、100%）。UPLC保持時間1.38分（方法A）。H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ = ppm 1.27–1.37（m, 9H）, 3.43（dd, J = 15.71, 8.74 Hz, 1H）, 3.55（dd, J = 15.65, 5.99 Hz, 1H）, 4.12（dd, J = 11.49, 8.31 Hz, 1H）, 4.50（dd, J = 11.55, 2.38 Hz, 1H）, 4.67（d, J = 6.11 Hz, 1H）, 5.16（s, 2H）, 5.40（dd, J = 8.19, 2.08 Hz, 1H）, 6.87–6.97（m, 3H）, 6.99–7.04（m, 1H）, 7.27–7.38（m, 5H）, 7.57–7.67（m, 2H）, 7.69–7.74（m, 1H）, 8.00（d, J = 7.70 Hz, 1H）, 8.11（s, 1H）。MS/E SI + 558.3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

【0181】

工程f）tert-ブチル（（S）-1-（3-（3-（（S）-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-2-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）-3-ヒドロキシプロパン-2-イル）カルバマート（1.6）。磁気攪拌子を備えた100 mL一口フラスコに、ベンジル（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（3-（3-（（S）-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-2-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）プロパノアート（1.5）（723 mg、1.206 mmol）及びTHF（16 mL）を入れた。0℃で、水素化ホウ素リチウム（105 mg、4.82 mmol）を加え、冷却浴を10分後に外した。3さじのIsolute HM-N（Biota 9800-1000）を30分後に加えて、反応混合物をクエンチした。溶媒をロータバップで蒸発させ、Isoluteに吸着した残存生成物を、水／アセトニトリル勾配を適用してRedisep RP-C18（86 g）カラムを使用して精製して、tert-ブチル（（S）-1-（3-（3-（（S）-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-2-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）-3-ヒドロキシプロパン-2-イル）カルバマート（1.6）を得た（303 mg、54.3%）。UPLC保持時間1.17分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ = ppm 1.29（s, 9H）, 2.99（dd, J = 14.79, 9.17 Hz, 1H）, 3.

40

50

2.7 (dd,  $J=14.79, 4.52$  Hz, 1H), 3.33–3.53 (m, 2H), 3.92 (br. s., 1H), 4.11 (dd,  $J=11.49, 8.31$  Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J=11.49, 2.45$  Hz, 1H), 4.92 (t,  $J=5.62$  Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J=8.19, 2.08$  Hz, 1H), 6.81–7.06 (m, 5H), 7.63 (t,  $J=7.64$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=7.83$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J=7.70$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H). MS/ESI+454.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0182】

工程 g) (S)-2-アミノ-3-(3-(3-((S)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-2-イル) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) プロパン-1-オール (実施例 1)。磁気攪拌子を備えた 100 mL 口フラスコに、tert-ブチル ((S)-1-(3-(3-((S)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-2-イル) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバマート (1.6) (275 mg、0.606 mmol) 及びジクロロメタン (6 mL) を入れた。TFA (0.934 mL、12.13 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残った油を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、少量の水及びブラインで 3 回洗浄した。粗生成物 (245 mg) を、水/アセトニトリル勾配を適用して Redi sep RP-C18 (43 g) カラムを使用して精製して、70 mg を得た。粘着性の固体を凍結乾燥させ、最後にイソプロピルエーテルによりトリチュレートして、(S)-2-アミノ-3-(3-(3-((S)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-2-イル) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) プロパン-1-オール (実施例 1) を白色の粉として得た (56 mg、26%)。UPLC 保持時間 0.77 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = ppm 2.09 (br. s., 3H), 3.06–3.28 (m, 2H), 3.57–3.68 (m, 2H), 3.75–3.82 (m, 1H), 4.07 (dd,  $J=11.43, 8.86$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J=11.43, 2.38$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J=8.86, 2.14$  Hz, 1H), 6.89–7.06 (m, 4H), 7.52–7.65 (m, 2H), 8.10 (d,  $J=7.46$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H). MS/ESI+354.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0183】

実施例 2 (S)-2-アミノ-3-(3-(3-((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) プロパン-1-オール

10

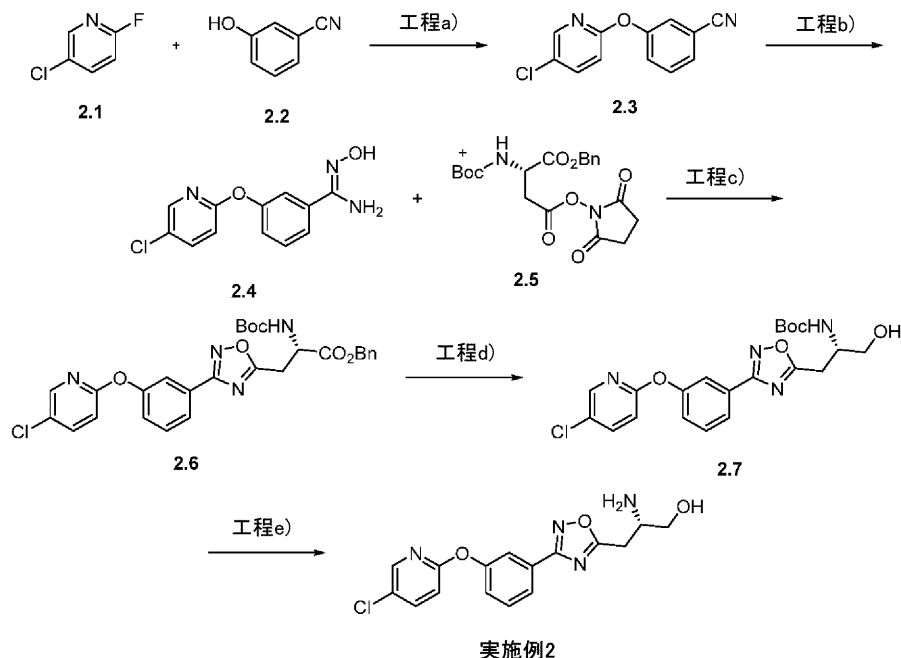
20

30

40

50

## 【化 4 2】



実施例2

工程 a) 3 - ( ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンゾニトリル ( 2 . 3 ) 。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた 1 0 0 m L 一口丸底フラスコに、3 - シアノフェノール ( S i g m a - A l d r i c h ) ( 2 . 2 ) ( 1 . 0 3 6 g 、 8 . 7 0 m m o l ) 、5 - クロロ - 2 - フルオロピリジン ( A p o l l o S c i e n t i f i c L t d . ) ( 2 . 1 ) ( 1 . 0 4 g 、 7 . 9 1 m m o l ) 、 $K_2CO_3$  ( 3 . 2 8 g 、 2 3 . 7 2 m m o l ) 及び DMF ( 4 0 . 0 m l ) を加えた。懸濁液を 1 1 3 時間 1 0 0 °C で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 / E t O A c を加えた。水相を E t O A c で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。真空中での濃縮により茶色の油を得た。カラムクロマトグラフィー ( I S C O C o m b i F l a s h R f 、シリカゲル上に吸収された、0 ~ 1 0 % シクロヘキサン中 E t O A c ) による精製により、3 - ( ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンゾニトリル ( 2 . 3 ) を白色の固体として得た ( 1 . 5 5 g 、 8 5 % ) 。UPLC 保持時間 1 . 0 7 分 ( 方法 A ) 。 $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  )  $\delta$  = p p m 8 . 1 1 ( d ,  $J$  = 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 7 1 ( d d ,  $J$  = 8 . 7 , 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 5 4 - 7 . 4 7 ( m , 2 H ) , 7 . 4 5 ( s , 1 H ) , 7 . 4 2 - 7 . 3 6 ( m , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d ,  $J$  = 8 . 7 H z , 1 H ) . MS / ESI + 2 3 1 . 2 [ M + H ]  $^+$  .

【 0 1 8 4 】

工程 b) ( Z ) - 3 - ( ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N ' - ヒドロキシベンズイミドアミド ( 2 . 4 ) 。磁気攪拌子を備えた 5 0 m L 一口梨型フラスコに、3 - ( ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンゾニトリル ( 2 . 3 ) ( 1 . 0 0 g 、 4 . 3 4 m m o l ) 、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 1 . 5 0 6 g 、 2 1 . 6 8 m m o l ) 、 $NaHCO_3$  ( 1 . 8 2 1 g 、 2 1 . 6 8 m m o l ) 及びエタノール ( 2 0 . 0 m l ) / 水 ( 1 0 . 0 m l ) を加えた。白色懸濁液を 8 5 °C に加熱し、6 5 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。E t O H を真空中で除去した。残った白色懸濁液に水及び E t O A c を加えた。水相を E t O A c で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。LC - MS 及び  $^1H$  NMR による分析は、後処理生成物 ( Z ) - 3 - ( ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N ' - ヒドロキシベンズイミドアミド ( 2 . 4 ) ( 1 . 1 g 、 9 5 % ) の高純度を明らかにした。

【 0 1 8 5 】

UPLC 保持時間 0 . 7 1 分 ( 方法 A ) 。 $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $DMSO-d_6$  )

6)  $\delta = \text{ppm}$  9.68 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.97 (dd,  $J = 8.8, 2.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.8, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.82 (s, 2H). MS/ESI+264.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0186】

工程c) ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(2.6)。磁気攪拌子を備えた20mLマイクロ波バイアルに、生成物(Z)-3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(2.4)(450mg、1.707mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl[CAS 140171-25-1](2.5)(789mg、1.877mmol)及びTHF(10.0mL)を加えた。無色溶液を120℃に加熱し、19時間攪拌した。黄色溶液を得た。THFを真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカ上に吸収された、0~18%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(2.6)を得た(871mg、93%)。UPLC保持時間1.41分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = \text{ppm}$  8.11 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J = 8.7, 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.49 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.28–7.24 (m, 6H), 6.93 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H), 5.54 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 5.23–5.11 (m, 2H), 4.90–4.83 (m, 1H), 3.49 (qd,  $J = 16.1, 4.9 \text{ Hz}$ , 2H), 1.42 (s, 9H). MS/ESI+551.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0187】

工程d) tert-ブチル(S)-(1-(3-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(2.7)。磁気攪拌子、ゴム製セプタム及びガス入口を備えた25mL二口丸底フラスコに、ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(2.6)(506mg、0.918mmol)を加えた。フラスコを、5回、排気してArで満たした。無水THF(体積:10.0mL)を加え、無色溶液を0℃に冷却した。LiBH<sub>4</sub>(100mg、4.59mmol)を一度に加え、反応混合物を70分間攪拌した。

【0188】

反応物をMeOH(3mL)によりクエンチした。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液及びEtOAcを加えた。水相をEtOAcで2回抽出し、有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、20~50%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、tert-ブチル(S)-(1-(3-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(2.7)を得た(317mg、77%)。UPLC保持時間1.13分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = \text{ppm}$  8.08 (d,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.81–7.77 (m, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.47 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.28–7.21 (m, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H), 5.37 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.14 (s, 1H), 3.78–3.64 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.22 (d,  $J =$

5.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). MS/ESI+ 447.3 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0189】

工程e) (S)-2-アミノ-3-(3-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(実施例2)。磁気攪拌子を備えた25mL-口丸底フラスコに、tert-ブチル(S)-(1-(3-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(2.7)(316mg、0.707mmol)、ジオキサン(4.0mL)及びHCl水溶液(4.0mL、8.00mmol)を加えた。濁った溶液を5日間室温で攪拌した。溶媒を真空中で除去した。およそ0.2MのNaOH水溶液(10mL)を加え、白色固体が沈殿した。EtOAcを加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(ISCO CombiFlash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~8.5%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中MeOH)による精製により、軽い白色結晶(S)-2-アミノ-3-(3-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(実施例2)を得た(202mg、82%)。UPLC保持時間0.71分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=ppm 8.11(d, J=2.6Hz, 1H), 7.92(d, J=7.8Hz, 1H), 7.85-7.80(m, 1H), 7.66(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.50(t, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.23(m, 1H), 6.92(d, J=8.7Hz, 1H), 3.67(dd, J=10.6, 4.4Hz, 1H), 3.53(dd, J=10.6, 6.2Hz, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.11(dd, J=15.6, 4.7Hz, 1H), 2.97(dd, J=15.6, 8.2Hz, 1H), 2.07(s br, 3H). MS/ESI+ 347.3 [M+H]<sup>+</sup>.

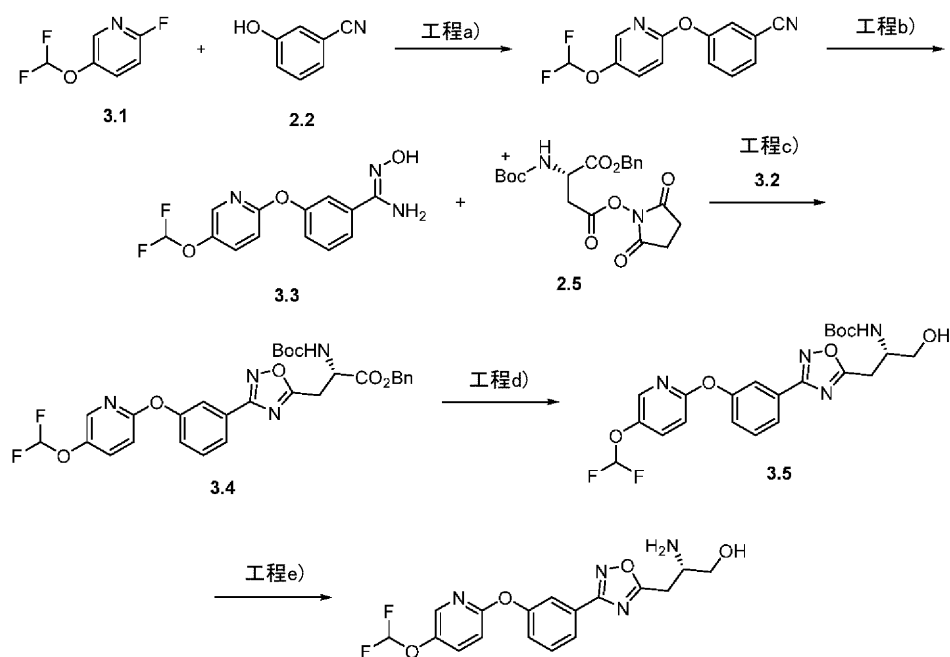
10

20

【0190】

実施例3 (S)-2-アミノ-3-(3-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

【化43】



実施例3

30

40

50

工程 a) 3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (3.2)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた100mL一口梨型フラスコに、5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロピリジン (3.1) (0.938g、5.75mmol)、3-シアノフェノール (Sigma-Aldrich) (2.2) (0.754g、6.33mmol)、炭酸カリウム (2.385g、17.25mmol) 及びDMF (30.0mL) を加えた。次いで、懸濁液を7日間90℃で攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。水/EtOAcを加え、水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~16% シクロヘキサン中EtOAc) による精製により、3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (3.2) を無色の油として得た (1.02g、67.6%)。UPLC 保持時間 1.04 分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 72.6 Hz, 1H)。MS/ESI+ 263.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0191】

工程 b) (Z)-3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (3.3)。磁気攪拌子及び冷却器 (空気) を備えた50mL一口丸底フラスコに、3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (3.2) (545mg、2.078mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (722mg、10.39mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (873mg、10.39mmol) 及びエタノール (6.0mL) / 水 (3.0mL) を加えた。懸濁液を1時間85℃で攪拌した。EtOHを真空中で除去した。EtOAc及び水を加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、20~45% シクロヘキサン中EtOAc) による精製により、(Z)-3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (3.3) を得た (564mg、92%)。UPLC 保持時間 0.69 分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.22 (s br, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 7.7, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H)。MS/ESI+ 296.5 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

【0192】

工程 c) ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (3.4)。磁気攪拌子を備えた20mLマイクロ波バイアルに、THF (10mL) 中の (Z)-3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (3.3) (546mg、1.849mmol) 及び Boc-Asp (OSu)-OBzl [CAS 140171-25-1] (2.5) (855mg、2.034mmol) を加えた。バイアルを密閉し、無色溶液を66時間100℃で攪拌した。溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~20% シクロヘキサン中EtOAc) による精製により、無色で粘着性の油ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (3.4) を得た (94

40

50

5 mg、88%)。UPLC保持時間1.35分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31–7.22 (m, 6H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.23–5.10 (m, 2H), 4.86 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.49 (qd, J = 16.1, 4.9 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。MS/ESI+ 583.5 [M+H]<sup>+</sup>。

【0193】

工程d) tert-ブチル(S)-(1-(3-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(3.5)。磁気攪拌子、ガス入口及びゴム製セブタムを備えた25 mLニ口丸底フラスコに、ベンジル(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(3-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(3.4)(514 mg、0.882 mmol)を加えた。フラスコを、4回、排気してArで満たした。無水THF(9.0 mL)を加え、無色溶液を0℃に冷却した。次いで、LiBH<sub>4</sub>(96 mg、4.41 mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。MeOHを加え、揮発性物質を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、20~50%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、tert-ブチル(S)-(1-(3-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(3.5)(292 mg、69.2%)を得た。UPLC保持時間1.09分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57–7.49 (m, 2H), 7.32–7.27 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 5.19 (s br, 1H), 4.22–4.14 (m, 1H), 3.85–3.73 (m, 2H), 3.28 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。MS/ESI+ 479.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0194】

工程e) (S)-2-アミノ-3-(3-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(実施例3)。磁気攪拌子を備えた25 mL一口梨型フラスコに、tert-ブチル(S)-(1-(3-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(3.5)(283 mg、0.591 mmol)、ジオキサン(6.0 mL)及びHCl水溶液(6.0 mL、12.00 mmol)を加えた。濁った溶液を2日間室温で攪拌した。2M NaOH水溶液(6.0 mL)を加え、揮発性物質を真空中で除去した。得られた懸濁液に、EtOAc及び約0.1M NaOH水溶液を加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~8%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中MeOH)による精製により、(S)-2-アミノ-3-(3-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(実施例3)を、薄黄色の透明で粘性がある油として得た(182 mg、79%)。UPLC保持時間0.69分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83–7.79 (m, 1H), 7.55–7.44 (m, 2

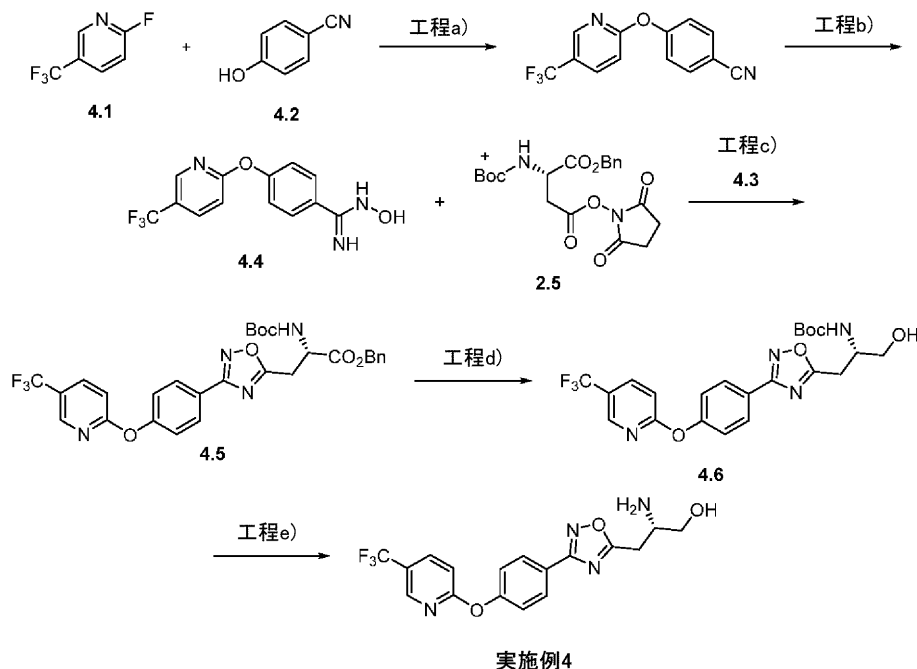
H), 7.25 (dd,  $J=7.8, 1.6$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 6.47 (t,  $J=72.9$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J=10.7, 4.4$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J=10.7, 6.1$  Hz, 1H), 3.46–3.38 (m, 1H), 3.09 (dd,  $J=15.6, 4.7$  Hz, 1H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.34 (s br, 3H). MS/ESI+379.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0195】

実施例4 (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

10

【化44】



20

30

工程a) 4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (4.3)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた100mL一口丸底フラスコに、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (4.1) (0.990 g、6.00 mmol)、4-シアノフェノール (4.2) (0.786 g、6.60 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.486 g、17.99 mmol) 及びDMF (30.0 mL) を加えた。次いで、反応混合物を65℃で16時間攪拌した。水及びEtOAcを加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~7%シクロヘキサン中EtOAc、数フラクション) による精製により、4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (4.3) を得た (1.51 g、95%)。UPLC保持時間1.10分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.44 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J=8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H)。MS/ESI+265.3 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0196】

工程b) N-ヒドロキシ-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド (4.4)。磁気攪拌子及び冷却器 (空気) を備えた50 mL一口梨型フラスコに、4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (4.3) (0.794 g、3.01 mmol)、ヒドロキシルアミ

50

ン塩酸塩 (1.044 g、15.03 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (1.262 g、15.03 mmol) 及びエタノール (15.0 mL) / 水 (5.0 mL) を加えた。白色懸濁液を2時間85℃で攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。EtOHを真空中で除去した。水及びEtOAcを加えた。水相をEtOAcで2回抽出し、有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、20~40%シクロヘキサン中EtOAc) による精製により、N-ヒドロキシ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド (4.4) 白色結晶を得た (828 mg、93%)。UPLC保持時間0.75分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.47-8.43 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H)。MS / ESI + 298.2 [M+H]<sup>+</sup>。所望の生成物と一致する。

10

【0197】

工程c) ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (4.5)。磁気攪拌子を備えた20 mLマイクロ波バイアルに、N-ヒドロキシ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド (4.4) (726 mg、2.443 mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl [CAS 140171-25-1] (2.5) (1130 mg、2.69 mmol) 及びTHF (13.0 mL) を加えた。無色溶液を17時間110℃で攪拌した。溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~18%シクロヘキサン中EtOAc) による精製により、ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (4.5) を得た (1.41 g、99%)。UPLC保持時間1.42分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.46 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.24-5.16 (m, 2H), 4.94-4.86 (m, 1H), 3.52 (qd, J = 16.2, 4.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。MS / ESI + 585.4 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

【0198】

工程d) tert-ブチル (S)-((1-ヒドロキシ-3-(3-(4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル)カルバマート (4.6)。磁気攪拌子、ガス入口及びゴム製セブタムを備えた25 mL二口丸底フラスコに、ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (4.5) (737 mg、1.261 mmol) を加えた。フラスコを、5回、排気してArで満たした。次いで、無水THF (10 mL) を加え、無色溶液を0℃に冷却した。LiBH<sub>4</sub> (51.9 mg、2.383 mmol) を一度に加えた。反応混合物を75分間攪拌した。50分後、さらなるLiBH<sub>4</sub> (27.5 mg、1.26 mmol、1.00当量) を加えた。黄色の懸濁液を、MeOHによりクエンチした。混合物を週末にかけて冷凍庫に保存した。揮発性物質を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、20~40%シクロヘキサン中EtOAc) による精製により、粘着性の無色油 tert-ブチル (S)-((1-ヒドロキシ-3-(3-(4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル)カルバマート (4.6) を得た (1.41 g、99%)。UPLC保持時間1.42分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.46 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.24-5.16 (m, 2H), 4.94-4.86 (m, 1H), 3.52 (qd, J = 16.2, 4.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。MS / ESI + 585.4 [M+H]<sup>+</sup>。

40

50

）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）プロパン-2-イル）カルバマート（4.6）を得た（399mg、65.9%）。UPLC保持時間1.17分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ =ppm 8.45（s, 1H）, 8.14（d, J=8.6Hz, 2H）, 7.94（dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H）, 7.29-7.26（m, 2H）, 7.08（d, J=8.6Hz, 1H）, 5.23（s, 1H）, 4.20（s, 1H）, 3.80（dq, J=11.3, 5.9, 4.7Hz, 2H）, 3.30（d, J=5.9Hz, 2H）, 1.44（s, 9H）。<sup>19</sup>F NMR（376MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ =61.73. MS/ESI+481.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0199】

工程e）（S）-2-アミノ-3-（3-（4-（（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）プロパン-1-オール（実施例4）。磁気攪拌子を備えた25mL一口梨型フラスコに、tert-ブチル（S）-（1-ヒドロキシ-3-（3-（4-（（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）プロパン-2-イル）カルバマート（4.6）（393mg、0.818mmol）、ジオキサン（8.0mL）及びHCl水溶液（8.0mL、16.00mmol）を加えた。濁った溶液を40時間室温で攪拌した。白色懸濁液を得た。溶媒を真空中で除去した。2M NaOH水溶液（10mL）を加えた。次いで、EtOAc及び約0.2M NaOH水溶液を加え、水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。薄黄色（ほとんど白色）固体を得た。カラムクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~10%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中MeOH）による精製により、白色固体（S）-2-アミノ-3-（3-（4-（（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）プロパン-1-オール（実施例4）を得た（212mg、68.1%）。UPLC保持時間0.75分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ =ppm 8.45（s, 1H）, 8.15（d, J=8.7Hz, 2H）, 7.94（dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H）, 7.28（d, J=8.7Hz, 3H）, 7.08（d, J=8.6Hz, 1H）, 3.71（dd, J=10.5, 4.3Hz, 1H）, 3.56（dd, J=10.5, 6.3Hz, 1H）, 3.54-3.46（m, 1H）, 3.15（dd, J=15.5, 4.7Hz, 1H）, 3.01（dd, J=15.5, 8.1Hz, 1H）, 1.72（s br, 3H）。<sup>19</sup>F NMR（376MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ =61.73. MS/ESI+381.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0200】

実施例5（S）-2-アミノ-3-（3-（4-（（5-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）プロパン-1-オール

10

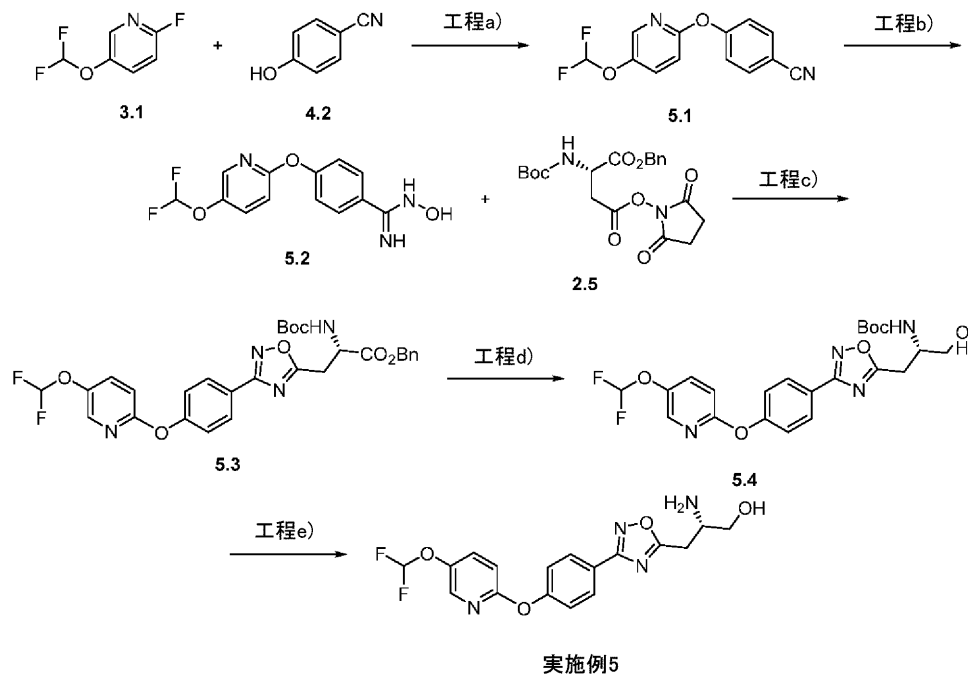
20

30

40

50

## 【化 4 5】



工程 a) 4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (5.1)。磁気攪拌子を備えた 10 mL マイクロ波バイアルに、5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロピリジン (0.186 g、1.140 mmol、Enamine Ltd.) (3.1)、4-シアノフェノール (0.177 g、1.483 mmol、Sigma-Aldrich) (4.2)、 $K_2CO_3$  (0.473 g、3.42 mmol) 及び DMF (体積: 4.0 mL) を加えた。バイアルを密閉した後、白色懸濁液を 110 °C に加熱し、5 日間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。水/EtOAc を加え、水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO CombiFlash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~25% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、無色の油 4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-ベンゾニトリル (5.1) を得た (0.25 g、84%)。UPLC 保持時間 1.04 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = ppm 8.06 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.71–7.67 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J$  = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (t,  $J$  = 72.6 Hz, 1H)。MS/E SI + 263.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0201】

工程 b) (Z)-4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (5.2)。

磁気攪拌子及び冷却器 (空気) を備えた 25 mL 一口梨型フラスコに、 $NaHCO_3$  (400 mg、4.77 mmol)、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 (331 mg、4.77 mmol) 及び水 (2.0 mL) を加えた。白色懸濁液 (注意: ガス形成) を 5 分間室温で攪拌した。EtOH (5.0 mL) 中の 4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-ベンゾニトリル (5.1) (250 mg、0.953 mmol) をその後に加え、反応混合物を 85 °C に加熱し、80 分間攪拌した。無色溶液を約 15 分以内に得た。30 分後の LC-MS は、出発物質のほとんど完全な消費を明らかにした。EtOH を真空中で除去した。水/EtOAc を加え、水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO CombiFlash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~65

%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、濁った油(Z)-4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(0.248 g、88%) (5.2)を得たが、それはゆっくりと結晶化した。UPLC保持時間0.65分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.17–7.11 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 72.8 Hz, 1H) (NH<sub>2</sub>及びNOHピークは、CDCl<sub>3</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>ではない)を溶媒として使用したために観察されなかった!)。MS/ESI + 296.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### [0202]

工程c) ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(5.3)。磁気攪拌子を備えたmLマイクロ波バイアルに、(Z)-4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(5.2) (0.239 g、0.810 mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl(2.5) (0.374 g、0.890 mmol)及び3.0 mLを加えた。無色溶液を100分間室温で攪拌した。LC-MSは、90分以内の完全な消費を明らかにした。次いで、反応混合物を120℃に加熱し、3時間攪拌した。EtOAcを無色溶液に加え、混合物を、週末にかけて冷凍庫に保存した。溶媒を真空中で除去した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びシリカゲルを加えた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~25%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(0.443 g、94%) (5.3)を得た。UPLC保持時間1.34分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 5H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.93–4.85 (m, 1H), 3.51 (qd, J = 16.2, 5.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。MS/ESI + 583.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### [0203]

工程d) tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(5.4)。磁気攪拌子、ゴム製セプタム及びガス入口を備えた10 mL二口コニカルフラスコに、ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(5.3) (0.220 g、0.378 mmol)を加えた。バイアルを、3回、排気してArで満たした。乾燥THF(2.0 mL)を加え、溶液を0℃に冷却した。次いで、LiBH<sub>4</sub>(0.041 g、1.888 mmol)を一度に加え、懸濁液を70分間攪拌した。反応物をMeOHによりクエンチした。溶媒を真空中で除去した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びシリカゲルを加えた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~55%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-((5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(0.100 g、55.3%) (5.4)を得た。UPLC保持時間1.07分(方法A)。<sup>1</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = ppm 8.13 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.10 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J$  = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.52 (t,  $J$  = 72.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.84 (p,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 3.32 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). MS/ESI + 479.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0204】

工程 e) (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール (実施例 5)。磁気攪拌子を備えた 10 mL 一口梨型フラスコに、tert-ブチル (S)-(1-(3-(4-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート (5.4) (0.100 g、0.209 mmol)、ジクロロメタン (2.0 mL) 及び TFA (0.081 mL、1.045 mmol) を加えた。溶液を 3 日間室温で攪拌した。溶媒及び酸を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~10%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 MeOH) による精製により、(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール (82 mg、99%) (実施例 5) を白色 (薄黄色) の泡として得た。UPLC 保持時間 0.70 分 (方法 A)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = ppm 8.02-7.89 (m, 3H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.47 (t,  $J$  = 72.8 Hz, 1H), 4.01-3.72 (m, 3H), 3.42-3.20 (m, 2H). MS/ESI + 379.3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

【0205】

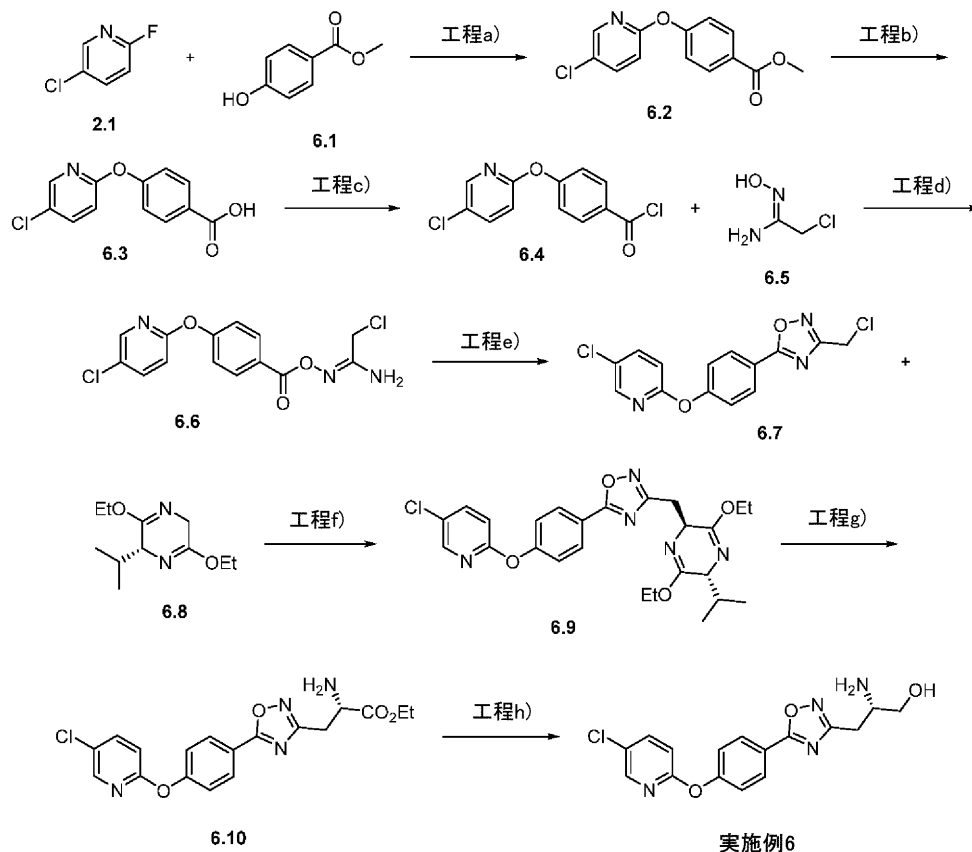
実施例 6 エチル (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパノアート

30

40

50

## 【化 4 6】



10

20

実施例6

工程 a) メチル 4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾアート (6.2)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた 250 mL 一口梨型フラスコに、5-クロロ-2-フルオロピリジン (2.1) (2.31 g、17.56 mmol)、メチル 4-ヒドロキシベンゾアート (6.1) (2.94 g、19.32 mmol)、 $K_2CO_3$  (4.85 g、35.1 mmol) 及び DMF (100 mL) を加えた。白色懸濁液を 100℃ に加熱し、19 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。水及び EtOAc を加えた。水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~7% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、メチル 4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾアート (3.18 g、68.7%) (6.2) を白色の固体結晶として得た。UPLC 保持時間 1.14 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = ppm 8.14 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.11–8.05 (m, 2H), 7.69 (dd,  $J$  = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.20–7.14 (m, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。MS/ESI+ 264.2, 266.2。

30

40

## 【0206】

工程 b) 4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸 (6.3)。磁気攪拌子及び冷却器 (空気) を備えた 250 mL 一口梨型フラスコに、メチル 4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾアート (6.2) (3.09 g、11.72 mmol)、MeOH (50.0 mL) / THF (50.0 mL) 及び  $LiOH \cdot 1H_2O$  (2.459 g、58.6 mmol) を加えた。懸濁液を 2 時間 45℃ で攪拌した。混合物を室温に冷却し、週末にかけて (4 日間) 攪拌した。揮発性物質を真空中で除去した。得られた白色固体に、水、2 M HCl 水溶液 (40 mL、80 mmol) 及び EtOAc を加えた。水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。真空中での濃縮により、4-((5-クロロピリジン-2

50

ーイル) オキシ) 安息香酸 (2.93 g、100%) (6.3) を白色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.92 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.10–7.88 (m, 3H), 7.64–7.53 (m, 1H), 7.09–6.97 (m, 2H), 6.89–6.78 (m, 1H)。MS/ESI+ 250.1, 252.1。

【0207】

工程 c) 4-((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) ベンゾイルクロリド (6.4)。磁気攪拌子、ゴム製セブタム及びガス入口を備えた 50 mL 二口丸底フラスコに、4-((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) 安息香酸 (6.3) (1.3 g、5.21 mmol) を加えた。フラスコを、3 回、排気して注意深く Ar で満たした。無水ジクロロメタン (7.0 mL) を加え、白色懸濁液を 0 °C に冷却した。塩化オキサリル (1.0 mL、11.42 mmol) を一度に加えた。2 滴の DMF を加えた後、ガス形成が観察され、反応混合物はゆっくりと薄黄色になった。それを 19.5 時間 0 °C で攪拌した。1 時間 35 分後：さらなる塩化オキサリル (0.50 mL、5.71 mmol) の添加。19 時間後：さらなる塩化オキサリル (0.20 mL、2.29 mmol) 及び 4 滴の DMF の添加。ジクロロメタンを反応混合物に加えた。それを濾過し、残渣をさらなるジクロロメタンで洗浄した。白色固体を得て、それを高真空下で乾燥させた。4-((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) ベンゾイルクロリド (770 mg、55.2%) (6.4)。中間体アシルクロリドの特性化はしない。しかし、LC-MS は、MeOH の存在下でメチルエステルの形成 (R<sub>t</sub> = 1.15) を示した！

【0208】

工程 d) (E)-2-クロロ-N'-((4-((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) ベンゾイル) オキシ) アセトイミドアミド (6.6)。磁気攪拌子を備えた 50 mL 一口梨型フラスコに、4-((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) ベンゾイルクロリド (6.4) (1.25 g、4.66 mmol)、(Z)-2-クロロ-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド (6.5) (国際公開第 2004/14370A 2 号パンフレット (2004) ; Page / Page カラム 44) (0.557 g、5.13 mmol)、DMAP (0.057 g、0.466 mmol) 及び DCM (30 mL) を加えた。懸濁液を 1 時間室温で攪拌した。30 分後、DIPEA (0.814 mL、4.66 mmol) を加えた。揮発性物質を真空中で除去した。EtOAc 及び飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を残渣に加えた。水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、23~38% から 43% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、(E)-2-クロロ-N'-((4-((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) ベンゾイル) オキシ) アセトイミドアミド (1.05 g、66.2%) (6.6) を白色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.97 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (s br, 2H), 4.17 (s, 2H)。MS/ESI+ 342.1, 340.1。

【0209】

工程 e) 3-(クロロメチル)-5-(4-((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール (6.7)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた 250 mL 一口梨型フラスコに、(E)-2-クロロ-N'-((4-((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) ベンゾイル) オキシ) アセトイミドアミド (6.6) (1.05 g、3.09 mmol) 及びトルエン (50.0 mL) を加えた。次いで、溶液を 17.5 時間 130 °C で攪拌し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~12% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、3-(クロロメチル)-5-(4-((5

ークロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(463mg、46.6%) (6.7)を白色の固体として得た。UPLC保持時間1.23分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.22-8.17(m, 2H), 8.16(d, J=2.5Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 6.99(d, J=8.7Hz, 1H), 4.67(s, 2H). MS/ESI+ 322.1, 324.1.

【0210】

工程f) 5-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-3-((2S, 5R)-3,6-ジエトキシ-5-イソプロピル-2,5-ジヒドロピラジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール(6.9)。磁気攪拌子、ガス入口及びゴム製セブタムを備えた10mL二口コニカルフラスコを、3回、真空中で加熱しArで戻した。Schoellkopf Auxiliary [CAS:110117-71-0] (6.8) (0.50mL、1.369mmol)及び無水THF(体積:5.0mL、比:1.667)を加え、茶色の透明な溶液を-69℃(イソプロピルエーテル/ドライアイス)に冷却した。ヘキサン中のnBuLi(0.95mL、2.375mmol)を滴加し、茶褐色溶液を30分間攪拌した。茶褐色溶液を得た。次いで、無水THF(3.0mL)中の3-(クロロメチル)-5-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(6.7) (441mg、1.369mmol)を滴加した。それを16時間攪拌した。その間、それを放置して室温に温めた。薄茶色溶液を得た。反応物を、数滴の飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液によりクエンチした。さらなる飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液及びEtOAcを加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、黄色の油を得た。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~9.1%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、5-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-3-((2S, 5R)-3,6-ジエトキシ-5-イソプロピル-2,5-ジヒドロピラジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール(368mg、54%) (6.9)を黄色の油として得た。UPLC保持時間1.60分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.17-8.12(m, 3H), 7.70(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.25(dd, J=9.0, 2.4Hz, 2H), 6.97(d, J=8.7Hz, 1H), 4.48(ddd, J=7.4, 5.0, 3.7Hz, 1H), 4.24-3.93(m, 4H), 3.88(t, J=3.5Hz, 1H), 3.37-3.28(m, 1H), 3.12(dd, J=14.5, 7.3Hz, 1H), 2.24(ddt, J=10.2, 6.8, 3.4Hz, 1H), 1.28-1.24(m, 3H), 1.23-1.18(m, 3H), 1.04(dd, J=13.7, 6.9Hz, 3H), 0.70(dd, J=15.4, 6.8Hz, 3H). MS/ESI+ 498.3, 500.3.

【0211】

工程g) エチル(S)-2-アミノ-3-(5-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパノアート(6.10)。磁気攪拌子を備えた25mL一口丸底フラスコに、5-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-3-((2S, 5R)-3,6-ジエトキシ-5-イソプロピル-2,5-ジヒドロピラジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール(6.9) (368mg、0.739mmol)及び) 8.0mL)を加えた。HCl水溶液(2.0mL、4.00mmol)を山吹色の溶液に加えた後、それは直ちに薄橙色になり、時間がたつと再び黄色になった。反応混合物を90分間室温で攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液によりクエンチした。EtOAcを加え、水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。真空中での濃縮により、黄色の油を得た。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~2.3%CH

2 Cl<sub>2</sub> 中 MeOH) による精製により、エチル (S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) プロパノアート (272 mg、95%) (6.10) を無色の油として得て、それはゆっくりと室温で結晶化した。UPLC 保持時間 0.82 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.18 - 8.11 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (qq, J = 7.1, 3.6 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 15.1, 4.7 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 15.1, 8.0 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS/ESI + 389.2, 391.2.

10

#### 【0212】

工程 h) エチル (S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) プロパノアート (実施例 6)。磁気攪拌子、ゴム製セプタム及びガス入口を備えた 25 mL ニ口梨型フラスコに、エチル (S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) プロパノアート (6.10) (272 mg、0.700 mmol) を加えた。フラスコを、5 回、排気して Ar で満たした。無水 THF (5.00 mL) を加え、溶液を 0℃ に冷却した。THF 中の LiAlH<sub>4</sub> (2M) (0.350 mL、0.700 mmol) の添加の後 (ガス形成が観察された)、反応混合物を 65 分間 0℃ で攪拌した。反応物を MeOH によりクエンチし (依然として 0℃ で冷却している)、次いで水によりクエンチした。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液及び EtOAc を加えた。水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0 ~ 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 MeOH) による精製により、エチル (S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) プロパノアート (64.6 mg、26.4%) (実施例 6) を薄茶色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.70 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.13 (dd, J = 5.9, 2.9 Hz, 3H), 7.70 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1H), 3.40 (dq, J = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14.9, 4.7 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 14.9, 8.2 Hz, 1H), 2.57 (s br, 3H). MS/ESI + 347.2, 349.2.

20

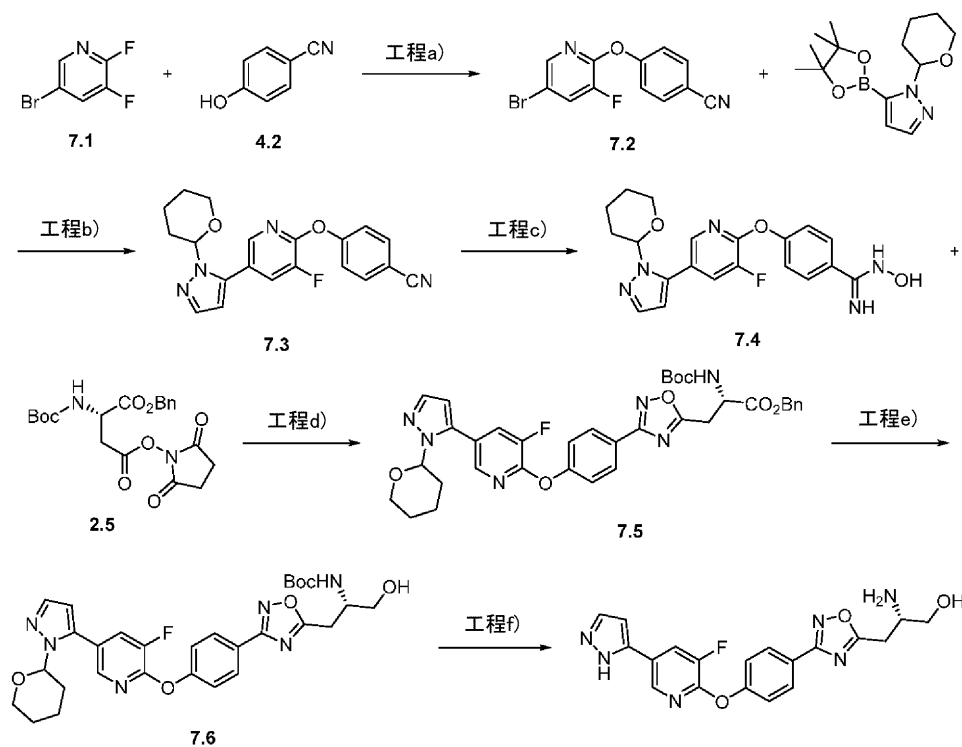
30

#### 【0213】

実施例 7 tert-ブチル ((2S) - 1 - (3 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバマート

40

## 【化 4 7】



実施例7

工程 a) 4-(5-(3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (7.2)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた 100 mL 一口丸底フラスコに、5-ブロモ-2,3-ジフルオロピリジン (7.1) (3.0 g、15.47 mmol)、4-シアノフェノール (4.2) (2.395 g、20.11 mmol)、 $K_2CO_3$  (6.41 g、46.4 mmol) 及び DMF (50.0 mL) を加えた。懸濁液を 110 °C に加熱し、17 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。水/EtOAc を加え、黄色の水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。真空中での濃縮により、強い橙色の油を得た。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~10 % 次いで 20 % シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、4-(5-(3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (2.97 g、64.9 %) (7.2) を白色の固体として得た。UPLC 保持時間 1.14 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = ppm 8.37 (dd,  $J$  = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H)。 $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 132.46 (d,  $J$  = 8.4 Hz)。MS/ESI+ 293.0, 295.0 (弱)。

## 【0214】

工程 b) 4-(5-(3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (7.3)。磁気攪拌子、ガス入口及びゴム製セプタムを備えた 50 mL 二口丸底フラスコに、4-(5-(3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (7.2) (0.786 g、2.68 mmol)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール [CAS: 903550-26-5] (1.000 g、3.49 mmol)、 $K_3PO_4$  (1.708 g、8.05 mmol)、 $[Pd(PPh_3)_4]$  (0.155 g、0.134 mmol) 及びトルエン (15.0 mL) を加えた。フラスコ

を、3回、注意深く排気してArで満たした。次いで、反応混合物を10分間Arで置換した。ゴム製セブタムを除去し、還流冷却器（あらかじめArを流してある）を取り付けた（ゴム製セブタムにより且つArバルーンを上につける）。次いで、薄黄色の懸濁液を3時間110℃で攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。水/EtOAcを加え、黄色の水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。真空中での濃縮により、暗い橙色の油を得た。粗製の混合物を、コラムクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、両方の場合に0～30%シクロヘキサン中EtOAc）により2回精製して、4-（（3-フルオロ-5-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）ベンゾニトリル（0.628g、64.3%）（7.3）を白色の固体として得た。UPLC保持時間1.06分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ =ppm 8.10（d, J=1.9Hz, 1H）, 7.79（dd, J=10.3, 2.0Hz, 1H）, 7.76-7.72（m, 2H）, 7.62（d, J=1.7Hz, 1H）, 7.37-7.32（m, 2H）, 6.39（d, J=1.8Hz, 1H）, 5.15（dd, J=9.9, 2.5Hz, 1H）, 4.18-4.06（m, 1H）, 3.62（td, J=11.5, 2.3Hz, 1H）, 2.64-2.52（m, 1H）, 2.17-2.07（m, 1H）, 1.95-1.87（m, 1H）, 1.79-1.69（m, 1H）, 1.63-1.56（m, 2H）。MS/ESI+イオン化なし、R<sub>f</sub>（シクロヘキサン/EtOAc、3:1）=0.26。

10

20

## 【0215】

工程c) 4-（（3-フルオロ-5-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）-N-ヒドロキシベンズイミドアミド（7.4）。磁気攪拌子を備えた50mL一口梨型フラスコに、ヒドロキシルアミン塩酸塩（0.599g、8.62mmol）、NaHCO<sub>3</sub>（0.724g、8.62mmol）及び水（4.0mL）を加えた。白色懸濁液（注意：ガス形成）を5分間室温で攪拌した。次いで、4-（（3-フルオロ-5-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）ベンゾニトリル（7.3）（0.628g、1.724mmol）及びEtOH（10mL）を加え、反応混合物を85℃に加熱し、110分間攪拌した。室温への冷却後、EtOHを真空中で除去した。水/EtOAcを加えて、水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0～66%シクロヘキサン中EtOAc）による精製により、4-（（3-フルオロ-5-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）-N-ヒドロキシベンズイミドアミド（0.570g、83%）（7.4）を白色の泡として得た。UPLC保持時間0.80分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ =ppm 8.08（d, J=1.9Hz, 1H）, 7.77-7.70（m, 3H）, 7.62（d, J=1.6Hz, 1H）, 7.29-7.25（m, 2H）, 6.38（d, J=1.7Hz, 1H）, 5.15（dd, J=10.0, 2.4Hz, 1H）, 4.87（s br, 2H）, 4.17-4.05（m, 1H）, 3.62（td, J=11.5, 2.2Hz, 1H）, 2.66-2.49（m, 1H）, 2.15-2.06（m, 1H）, 1.90（d, J=13.5Hz, 1H）, 1.82-1.68（m, 1H）, 1.67-1.53（m, 2H）。MS/ESI+398.3 [M+H]<sup>+</sup>。R<sub>f</sub>（シクロヘキサン/EtOAc、1:2）=0.33。

30

40

## 【0216】

工程d) ベンジル（2S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（3-（4-（（3-フルオロ-5-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）プロパノアート（7.5）。磁気攪拌子を備えた20m

50

Lマイクロ波バイアルに、4-((3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド(7.4)(0.563g、1.417mmol)、Boc-Asp(OSu)-Obz(2.5)(0.655g、1.558mmol)及びTHF(7.0mL)を加えた。バイアルを密閉し、無色溶液を1時間室温で攪拌した。次いで、反応混合物を120℃に加熱し、140分間攪拌した。溶液を室温に冷却した。溶媒を真空中で除去した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びシリカゲルを加えた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~35%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、ベンジル(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(270mg、わずか67%の純度!)(7.5)を得た。UPLC保持時間1.40分(方法A)。MS/ESI+685.4[M+H]<sup>+</sup>。R<sub>f</sub>(シクロヘキサン/EtOAc、1:2)=0.43。

10

【0217】

工程e)tert-ブチル((2S)-1-(3-(4-((3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(7.6)。磁気攪拌子、ゴム製セプタム及びガス入口を備えた10mL二口コニカルフラスコに、ベンジル(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(7.5)(0.134g、0.196mmol)を加えた(留意されたい：出発物質は純粋でなく約67%の純度である)。バイアルを、3回、排気してArで満たした。THF(1mL)を加え、無色溶液を0℃に冷却した。LiBH<sub>4</sub>(0.021g、0.979mmol)を一度に加え、懸濁液を45分間攪拌した。反応混合物をMeOHによりクエンチし、溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~65%シクロヘキサン中EtOAc)による精製。カラムクロマトグラフィー(勾配：20~55%シクロヘキサン中EtOAc)による第2の精製は、純度をわずかにのみ改善した。tert-ブチル((2S)-1-(3-(4-((3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(48.9mg、43%)(7.6)。

20

30

【0218】

UPLC保持時間1.16分(方法A)。MS/ESI+581.4[M+H]<sup>+</sup>。R<sub>f</sub>(シクロヘキサン/EtOAc、1:2)=0.48。

【0219】

40

工程e)tert-ブチル((2S)-1-(3-(4-((3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(実施例7)。磁気攪拌子を備えた10mL一口梨型フラスコに、tert-ブチル((2S)-1-(3-(4-((3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(7.6)(48.9mg、0.084mmol)、DCM(0.800mL)及びTFA(33μL、0.428mmol)を加えた。無色溶液を5日間攪拌した。LC-MS分析は、出発物質の迅速な消費を

50

明らかにした。T H P エーテルの切断は速かった。しかし、B o c - 脱保護は、予測通り遅かった。4 日後に平衡に達した。溶媒及び酸を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー（I S C O C o m b i F l a s h R f、シリカゲル上に吸収された、0 ~ 1 0 ~ 1 5 % C H 2 C l 2 中 M e O H）による精製により、t e r t - ブチル（（2 S）- 1 - （3 - （4 - （（3 - フルオロ - 5 - （1 - （テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル）- 1 H - ピラゾール - 5 - イル）ピリジン - 2 - イル）オキシ）フェニル）- 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル）- 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル）カルバマート（1 0 . 9 m g、2 4 %）（実施例 7）を濁った油として得た。U P L C 保持時間 0 . 6 5 分（方法 A）。<sup>1</sup> H N M R（4 0 0 M H z, C D C l 3） $\delta$  = p p m 8 . 2 8（d, J = 1 . 8 H z, 1 H）, 8 . 0 5（d, J = 8 . 7 H z, 2 H）, 7 . 9 0（d d, J = 1 0 . 5, 1 . 8 H z, 1 H）, 7 . 5 7（d, J = 2 . 1 H z, 1 H）, 7 . 2 4（d, J = 8 . 7 H z, 2 H）, 6 . 5 4（d, J = 1 . 9 H z, 1 H）, 3 . 9 0（d d, J = 1 1 . 9, 3 . 3 H z, 1 H）, 3 . 8 7 - 3 . 7 8（m, 1 H）, 3 . 7 3（d d, J = 1 2 . 0, 5 . 7 H z, 1 H）, 3 . 3 2（d d, J = 6 . 7, 4 . 5 H z, 2 H）。M S / E S I + 3 9 7 . 2 [M + H]<sup>+</sup>。

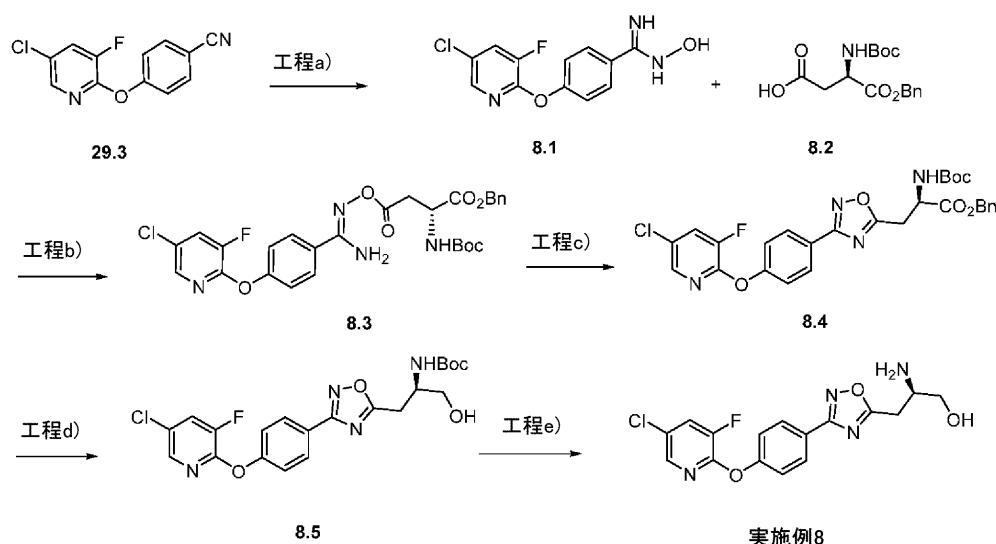
10

【0 2 2 0】

実施例 8（R）- 2 - アミノ - 3 - （3 - （4 - （（5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル）オキシ）フェニル）- 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル）プロパン - 1 - オール

20

【化 4 8】



30

工程 a) 4 - （（5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル）オキシ）- N - ヒドロキシベンズイミドアミド（8 . 1）。磁気攪拌子及び冷却器（空気）を備えた 1 0 0 m L - 口梨型フラスコに、4 - （（5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル）オキシ）ベンゾニトリル（2 9 . 3）（2 . 8 2 g、1 1 . 3 4 m m o l）、N a H C O 3（4 . 7 6 g、5 6 . 7 m m o l）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（3 . 9 4 g、5 6 . 7 m m o l）、エタノール（4 0 m l）及び水（1 5 m l）を加えた（注意：ガス形成）。白色懸濁液を 8 5 ° C に加熱し、1 0 0 分間攪拌した。次いで、それを室温に冷却した。E t O H を真空中で除去した。水 / E t O A c を加え、水相を E t O A c で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、N a 2 S O 4 で乾燥させた。L C - M S 及び <sup>1</sup> H N M R 分析は、得られた白色固体 4 - （（5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル）オキシ）- N - ヒドロキシベンズイミドアミド（3 . 1 8 g、9 7 %）（8 . 1）の高純度を明らかにした。したがって、さらなる精製は必要なかった。U P L C 保持時間 0 . 7 3 分（方法 A）。<sup>1</sup> H N M R（4 0 0 M H z, D M S O - d 6） $\delta$  = p p m 9 . 6 2（s, 1 H）, 8 . 2 3（d d, J = 9 . 9, 1 . 9 H z, 1 H）, 8 . 0 6（d, J = 2 . 0 H z, 1 H）, 7 . 7 1（d, J = 8 . 7 H z, 2 H）, 7 . 2 0（d, J = 8 .

40

50

6 H z , 2 H ) , 5 . 8 2 ( s , 2 H ) . M S / E S I + 2 8 2 . 2 , 2 8 4 . 2 .

【0221】

工程b) ベンジル ( R , Z ) - 4 - ( ( ( アミノ ( 4 - ( ( 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) メチレン ) - アミノ ) オキシ ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 4 - オキソブタノアート ( 8 . 3 ) 。磁気攪拌子を備えた 5 0 m L - 口丸底フラスコに、4 - ( ( 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ヒドロキシベンズイミドアミド ( 8 . 1 ) ( 0 . 6 0 0 g 、 2 . 1 3 0 m m o l ) 、 B o c - D - A s p - O B z l ( 8 . 2 ) ( 1 . 0 3 3 g 、 3 . 2 0 m m o l 、 [ C A S : 9 2 8 2 8 - 6 4 - 3 ] ) 、 H A T U ( 1 . 2 1 5 g 、 3 . 2 0 m m o l ) 、 T H F ( 1 0 . 0 m l ) 及び D M F ( 5 . 0 m l ) を加えた。D I P E A ( 0 . 5 5 8 m l 、 3 . 2 0 m m o l ) の白色懸濁液への添加の後、それは直ちに黄色になり、粒子がゆっくりと溶解した。黄色の溶液を 1 7 . 5 時間室温で攪拌した。T H F を真空中で除去した。飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液及び E t O A c を加え、水相を E t O A c で 2 回抽出した。有機層を約 0 . 1 M H C l 水溶液、ブラインで洗浄し、合わせて、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー ( I S C O C o m b i F l a s h R f 、シリカゲル上に吸収された、1 5 ~ 4 0 % シクロヘキサン中 E t O A c ) による精製により、ベンジル ( R , Z ) - 4 - ( ( ( アミノ ( 4 - ( ( 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - メチレン ) - アミノ ) オキシ ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 4 - オキソブタノアート ( 1 . 3 5 g 、 9 7 % ) ( 8 . 3 ) を白色の固体として得た。U P L C 保持時間 1 . 2 5 分 ( 方法 A ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ = p p m 7 . 9 2 ( d , J = 2 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 7 5 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 5 6 ( d d , J = 9 . 0 , 2 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 3 6 ( s , 5 H ) , 7 . 2 2 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 5 . 2 3 ( d , J = 2 . 0 H z , 2 H ) , 4 . 8 2 - 4 . 7 4 ( m , 1 H ) , 3 . 1 6 ( q d , J = 1 7 . 0 , 4 . 9 H z , 2 H ) , 1 . 4 5 ( s , 9 H ) . M S / E S I + 5 8 7 . 4 , 5 8 9 . 4 . R <sub>f</sub> ( シクロヘキサン / E t O A c , 2 : 1 ) = 0 . 2 3 .

10

20

【0222】

工程c) ベンジル ( R ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 3 - ( 3 - ( 4 - ( ( 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) プロパノアート ( 8 . 4 ) 。磁気攪拌子を備えた 2 0 m L マイクロ波バイアルに、ベンジル ( R , Z ) - 4 - ( ( ( アミノ ( 4 - ( ( 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - メチレン ) - アミノ ) オキシ ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 4 - オキソブタノアート ( 8 . 3 ) ( 1 . 3 4 g 、 2 . 0 5 5 m m o l ) 及び T H F ( 1 3 . 0 m l ) を加えた。バイアルを密閉し、反応混合物を 2 . 5 日間 1 0 0 ° C で攪拌した。得られた橙色の溶液を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー ( I S C O C o m b i F l a s h R f 、シリカゲル上に吸収された、0 ~ 1 8 % シクロヘキサン中 E t O A c ) による精製により、ベンジル ( R ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 3 - ( 3 - ( 4 - ( ( 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) プロパノアート ( 0 . 8 0 6 g 、 6 8 . 9 % ) ( 8 . 4 ) を、無色の粘性がある油として得た。U P L C 保持時間 1 . 4 0 分 ( 方法 A ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ = p p m 8 . 0 5 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 9 3 ( d , J = 2 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 5 5 ( d d , J = 9 . 0 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 2 8 ( s , 5 H ) , 7 . 2 5 ( d , J = 8 . 4 H z , 2 H ) , 5 . 5 8 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 5 . 2 5 - 5 . 1 3 ( m , 2 H ) , 4 . 9 0 ( d , J = 7 . 3 H z , 1 H ) , 3 . 5 1 ( q d , J = 1 6 . 2 , 5 . 0 H z , 2 H ) , 1 . 4 4 ( s , 9 H ) . M S / E S I + 5 6 9 . 3 , 5 7 1 . 3 . R <sub>f</sub> ( シクロヘキサン / E t O A c , 5 : 1 ) = 0 . 3 3 .

30

40

【0223】

工程d) t e r t - ブチル ( R ) - ( 1 - ( 3 - ( 4 - ( ( 5 - クロロ - 3 - フルオロ

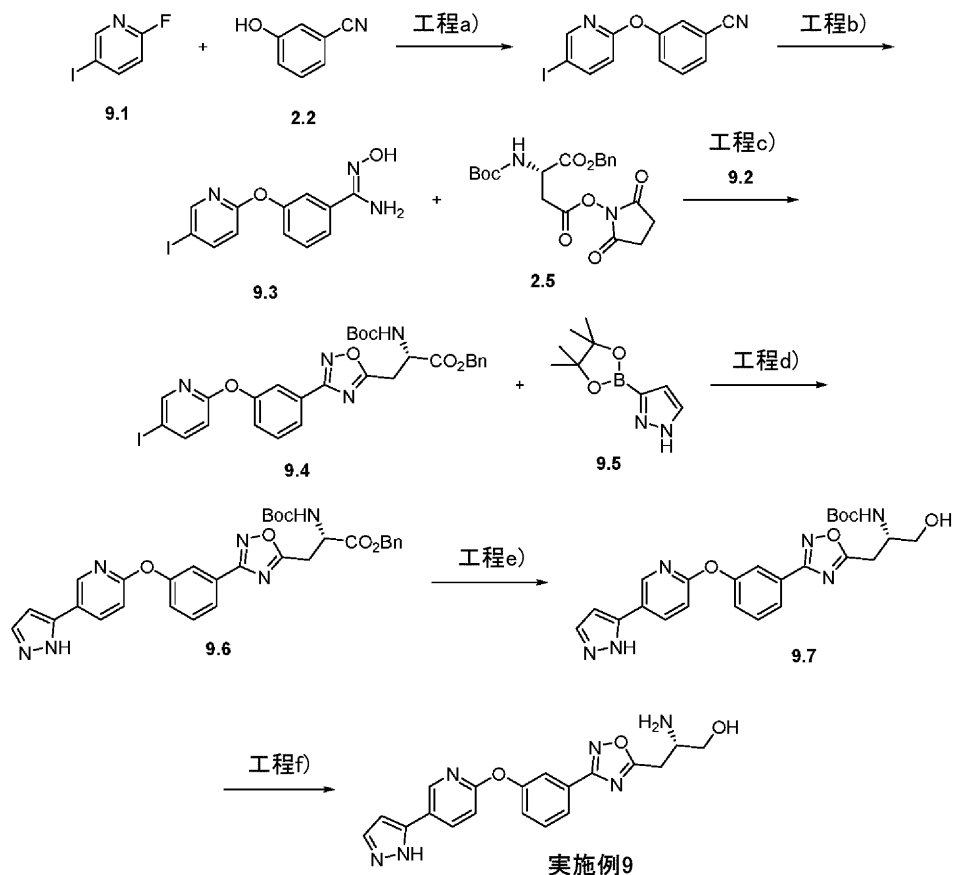
50

ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(8.5)。磁気攪拌子、ゴム製セブタム及びガス入口を備えた25mL二口丸底フラスコに、ベンジル(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(8.4)(489mg、0.859mmol)を加えた。フラスコを、4回、排気してArで満たした。THF(8.0mL)を加え、無色溶液を0℃に冷却した。LiBH<sub>4</sub>(94mg、4.30mmol)の添加後、懸濁液を90分間0℃で攪拌した。1時間以内の出発物質の完全な転化。反応物をMeOHによりクエンチした。次いで、溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、20~46%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、tert-ブチル(R)-(1-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(0.240g、60.1%)(8.5)を、無色で粘性がある油として得た。UPLC保持時間1.17分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.12(d, J=8.8Hz, 2H), 7.93(d, J=2.2Hz, 1H), 7.55(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.27(d, J=8.7Hz, 2H), 5.21(s, 1H), 4.24-4.16(s, 1H), 3.81(hept, J=5.7, 5.1Hz, 2H), 3.30(d, J=5.9Hz, 2H), 1.44(s, 9H)。MS/ESI+ 465.3, 467.3。R<sub>f</sub>(シクロヘキサン/EtOAc、1:1)=0.43。  
【0224】

工程e)(R)-2-アミノ-3-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(実施例8)。磁気攪拌子を備えた50mL一口丸底フラスコに、tert-ブチル(R)-(1-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(8.5)(227mg、0.488mmol)、ジオキサン(5.0mL)及びHCl水溶液(5.0mL、10.00mmol)を加えた。濁った溶液を18時間室温で攪拌した。2M NaOH水溶液(5.0mL、10.0mmol、20.48当量)を加え、ジオキサンを真空中で除去した。得られた透明な水相を、さらなる2M NaOH水溶液で塩基性化した(pH最終>10)。白色固体が沈殿した。EtOAcを加え、水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~10%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中MeOH)による精製により、(R)-2-アミノ-3-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(131mg、72.1%)(実施例8)を無色の油として得て、それを冷凍庫内で一晚結晶化させた。UPLC保持時間0.76分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.13(d, J=8.7Hz, 2H), 7.93(d, J=2.2Hz, 1H), 7.55(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.27(d, J=8.6Hz, 2H), 3.71(dd, J=10.5, 4.3Hz, 1H), 3.56(dd, J=10.6, 6.2Hz, 1H), 3.53-3.45(m, 1H), 3.14(dd, J=15.6, 4.7Hz, 1H), 3.00(dd, J=15.6, 8.1Hz, 1H)。MS/ESI+ 365.3, 367.3。  
【0225】

実施例9 tert-ブチル(S)-(1-(3-(3-(5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート

## 【化 4 9】



工程 a) 3-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (9.2)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた 250 mL 一口梨型フラスコに、2-フルオロ-5-ヨードピリジン (9.1) (1.47 g、6.59 mmol)、3-シアノフェノール (2.2) (0.864 g、7.25 mmol)、 $K_2CO_3$  (1.822 g、13.18 mmol) 及び DMF (50.0 mL) を加えた。懸濁液を 15 時間 100℃ で攪拌した。茶色の懸濁液を得た。水及び EtOAc を加えた。水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。真空中での濃縮により薄茶色の油を得て、それは室温でゆっくりと結晶化した。カラムクロマトグラフィー (ISCO CombiFlash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~6% から 7.7% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、3-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (1.95 g、92%) (9.2) を白色の固体として得た。UPLC 保持時間 1.15 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = ppm 8.35 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.38 (td,  $J$  = 4.7, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H)。MS/ESI+ 323.1  $[M+H]^+$ 。

## 【0226】

工程 b) (Z)-N'-ヒドロキシ-3-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド (9.3)。磁気攪拌子を備えた 50 mL 一口梨型フラスコに、3-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (9.2) (1.95 g、6.05 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.103 g、30.3 mmol)、 $NaHCO_3$  (2.54 g、30.3 mmol) 及びエタノール (20.0 mL) / 水 (10.0 mL) を加えた。白色懸濁液を 85℃ に加熱し、90 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。EtOH を真空中で除去した。水及び EtOAc を加え、水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥さ

せた。真空中での濃縮により、(Z)-N'-ヒドロキシ-3-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド (1.87 g、86%) (9.3) を白色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.77 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 9.67 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H). MS/ESI + 356.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0227】

工程 c) ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (9.4)。磁気攪拌子を備えた 20 mL マイクロ波バイアルに、(Z)-N'-ヒドロキシ-3-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド (9.3) (0.852 g、2.375 mmol)、Boc-Asp(Su)-OBzl (2.5) (1.048 g、2.494 mmol) 及び THF (13.0 mL) を加えた。無色溶液を 3 日間 100 °C で攪拌した。揮発性物質を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~15.9% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (1.44 g、93%) (9.4) を得た。UPLC 保持時間 1.44 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 6H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 4.91-4.83 (m, 1H), 3.50 (qd, J = 16.2, 5.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H). MS/ESI + 643.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0228】

工程 d) ベンジル (S)-3-(3-(3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート (9.6)。磁気攪拌子、ガス入口及びゴム製セプタムを備えた 100 mL ニ口丸底フラスコに、ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (9.4) (1.41 g、2.195 mmol)、ジオキサン (20.0 mL) / 水 (10.0 mL)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.398 g、6.58 mmol) 及び 4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (9.5) (0.459 g、2.247 mmol、[CAS: 844501-71-9]) を加えた。懸濁液を Ar で 10 分間置換した。次いで、Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (0.143 g、0.219 mmol) を加え、反応混合物を 25 分間 70 °C で攪拌した。LC-MS 分析は 25 分以内の出発物質の完全な転化を明らかにしたが、生成物はほとんど鹸化されていた。反応混合物を室温に放冷した。揮発性物質を真空中で除去した。EtOAc、水及び 2 M HCl 水溶液 (10 mL) を加えた。水相を EtOAc で 2 回抽出した。次いで、有機層を約 0.1 M NaOH 水溶液及びブラインで洗浄し、合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、20~50% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、ベンジル (S)-3-(3-(3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート (325.4 mg、25.4%) (9.6) を得た。UPLC

C 保持時間 1.22 分 (方法 A)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = \text{ppm}$  8.59 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.16 (dd,  $J = 8.5, 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.89–7.81 (m, 2H), 7.64 (d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.35–7.30 (m, 1H), 7.27 (s, 5H), 7.03 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.60 (d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 5.57 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.24–5.11 (m, 2H), 4.91–4.83 (m, 1H), 3.50 (qd,  $J = 16.2, 4.7 \text{ Hz}$ , 2H), 1.42 (s, 9H). MS/ESI+ 583.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0229】

工程 e) tert-ブチル (S) – (1 – (3 – (3 – ( (5 – (1H-ピラゾール – 5 – イル) ピリジン – 2 – イル) オキシ) フェニル) – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 5 – イル) – 3 – ヒドロキシプロパン – 2 – イル) カルバマート (9.7)。磁気攪拌子、ガス入口及びゴム製セブタムを備えた 25 mL ニ口梨型フラスコに、ベンジル (S) – 3 – (3 – (3 – ( (5 – (1H-ピラゾール – 5 – イル) ピリジン – 2 – イル) オキシ) フェニル) – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 5 – イル) – 2 – ( (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノアート (9.6) (229 mg、0.393 mmol) を加えた。フラスコを、5 回、排気して Ar で満たした。無水 THF (4.0 mL) を加え、無色溶液を 0°C に冷却した。次いで、 $\text{LiBH}_4$  (42.6 mg、1.956 mmol) を一度に加え、反応混合物を 90 分間攪拌した。氷浴を外し、懸濁液をさらに 30 分間攪拌した。反応物を MeOH によりクエンチした。反応混合物 (rm) を冷凍庫内で一晩保存した。揮発性物質を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、40~70~80~85% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製。不純物のため、生成物を、再びカラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、55~68~70% シクロヘキサン中 EtOAc) により精製して、tert-ブチル (S) – (1 – (3 – (3 – ( (5 – (1H-ピラゾール – 5 – イル) ピリジン – 2 – イル) オキシ) フェニル) – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 5 – イル) – 3 – ヒドロキシプロパン – 2 – イル) カルバマート (86.3 mg、44.5%) (9.7) を無色の油として得た。UPLC 保持時間 0.92 分 (方法 A)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = \text{ppm}$  8.58 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.15 (dd,  $J = 8.5, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.8, 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.60 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.22 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.22–4.15 (m, 1H), 3.84–3.74 (m, 2H), 3.28 (d,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ , 2H), 1.42 (s, 9H). MS/ESI+ 479.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0230】

工程 f) (S) – 3 – (3 – (3 – ( (5 – (1H-ピラゾール – 5 – イル) ピリジン – 2 – イル) オキシ) フェニル) – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 5 – イル) – 2 – アミノプロパン – 1 – オール (実施例 9)。磁気攪拌子を備えた 12 mL ニ口梨型フラスコに、tert-ブチル (S) – (1 – (3 – (3 – ( (5 – (1H-ピラゾール – 5 – イル) ピリジン – 2 – イル) オキシ) フェニル) – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 5 – イル) – 3 – ヒドロキシプロパン – 2 – イル) カルバマート (9.7) (86.3 mg、0.180 mmol) 及びジオキサン (2.0 mL) を室温に加えた。ジオキサン中の HCl (4 M 溶液) (0.451 mL、1.804 mmol) の添加の後、反応混合物は直ちに白色懸濁液になった。それを 17.5 時間室温で攪拌した。溶媒を真空中で除去した。EtOAc 及び 2 M NaOH 水溶液を加えた (pH > 10 まで)。水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。RPC18 カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、液体注入、

10～35%水中MeCN、フラクション21～27)による精製。フラクションを合わせ、MeCNを真空中で除去した。2M NaOH水溶液(約5mL)を加え、水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。真空中での濃縮により、(S)-3-(3-(3-(5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-アミノプロパン-1-オール(50.1mg、72.7%)(実施例9)を白色の泡として得た。UPLC保持時間0.60分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.59(d, J=2.3Hz, 1H), 8.14(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.93(d, J=7.8Hz, 1H), 7.90-7.87(m, 1H), 7.62(d, J=2.4Hz, 1H), 7.52(t, J=8.0Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.02(d, J=8.5Hz, 1H), 6.59(d, J=2.4Hz, 1H), 3.70(dd, J=10.6, 4.3Hz, 1H), 3.55(dd, J=10.6, 6.3Hz, 1H), 3.48(dd, J=10.8, 7.2, 4.5Hz, 1H), 3.13(dd, J=15.6, 4.7Hz, 1H), 2.99(dd, J=15.6, 8.1Hz, 1H). MS/ESI+379.3[M+H]<sup>+</sup>.

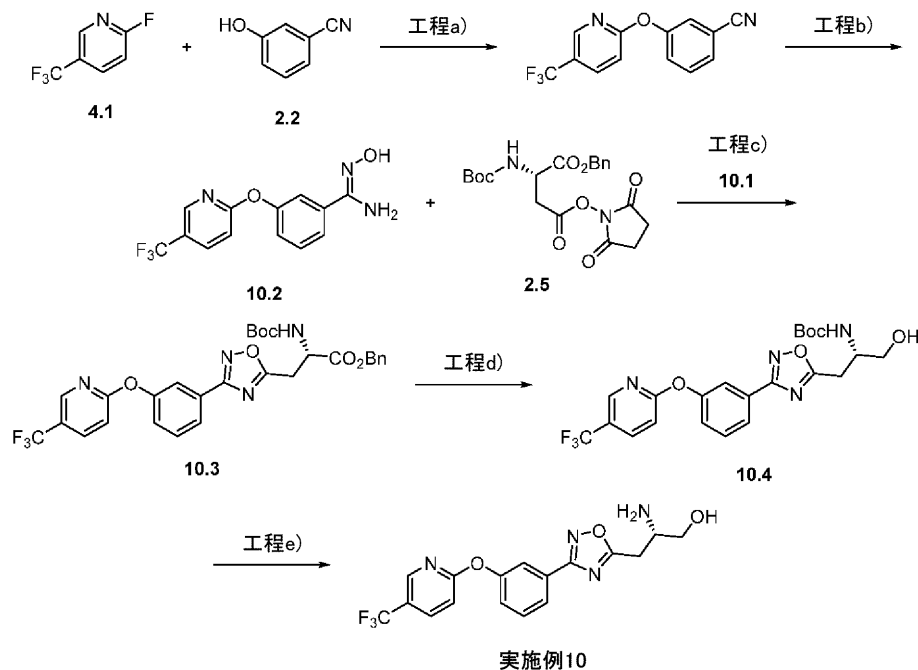
10

## 【0231】

実施例10 (S)-2-アミノ-3-(3-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

20

## 【化50】



30

工程a) 3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル(10.1)。磁気攪拌子及び冷却器(空気)を備えた250mL一口梨型フラスコに、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(4.1)(1.30g、7.87mmol)、3-シアノフェノール(2.2)(1.032g、8.66mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.177g、15.75mmol)及びDMF(30.0mL)を加えた。懸濁液を65℃に加熱し、19時間攪拌した。水/EtOAcを加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0～10%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル(1.97g

40

50

、95%) (10.1)を得た。UPLC保持時間1.11分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.44–8.41 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.57–7.53 (m, 2H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.43 (tq, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H). MS/ESI + 265.0 [M+H]<sup>+</sup>.

【0232】

工程b) (Z)-N'-ヒドロキシ-3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド(10.2)。磁気攪拌子及び冷却器(空気)を備えた100mL一口梨型フラスコに、3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル(10.1)(1.93g、7.30mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.54g、36.5mmol)、NaHCO<sub>3</sub>(3.07g、36.5mmol)及びエタノール(30.0mL)/水(10.0mL)を加えた。白色懸濁液を80分間85℃で攪拌した。反応混合物を、週末にかけて冷凍庫に保存した。EtOHを真空中で除去した。EtOAc及び水を加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。真空中での濃縮及び高真空下での乾燥により、(Z)-N'-ヒドロキシ-3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド(2.25g、100%) (10.2)を茶色の粘着性の泡として得た。UPLC保持時間0.80分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = ppm 9.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H). MS/ESI + 298.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0233】

工程c) ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(10.3)。磁気攪拌子を備えた20mLマイクロ波バイアルに、(Z)-N'-ヒドロキシ-3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド(10.2)(758mg、2.55mmol)、Boc-Asp(Su)-OBzl(2.5)(1179mg、2.81mmol)及び)13.0mL)を加えた。薄茶色溶液を室温で10分間攪拌し、次いで17.5時間110℃で攪拌した。溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン及びシリカゲルを加えた。コルムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~18%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(1.40g、94%) (10.3)を、無色の粘性が高い油として得た。UPLC保持時間1.41分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.45–8.42 (m, 1H), 7.96–7.89 (m, 2H), 7.83–7.80 (m, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dddd, J = 8.2, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 7.29–7.26 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.25–5.11 (m, 2H), 4.92–4.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.51 (qd, J = 16.2, 5.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). MS/ESI + 585.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0234】

工程d) tert-ブチル(S)-((1-ヒドロキシ-3-(3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(10.4)。磁気攪拌子、ゴム製セプタム及びガス入口を備えた25mL二口丸底フラスコに、ベンジル(S)-2-

(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(10.3)(550mg、0.941mmol)を加えた。フラスコを、5回、排気してArで満たした。THF(6.0ml)を加え、無色溶液を0℃に冷却した。次いで、LiBH<sub>4</sub>(41.0mg、1.882mmol)を加え、反応混合物を80分間攪拌した。さらなるLiBH<sub>4</sub>(20.5mg、0.941mmol)を50分後に加えた。黄色の懸濁液をMeOHによりクエンチした。次いで、揮発性物質を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、25~50%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、tert-ブチル(S)-(1-ヒドロキシ-3-(3-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(298mg、65.9%)(10.4)を得た。粘着性の無色の油である。UPLC保持時間1.17分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.44-8.41(m, 1H), 7.96(d, J=7.8Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.88-7.82(m, 1H), 7.54(t, J=8.0Hz, 1H), 7.30(ddd, J=8.1, 2.3, 0.8Hz, 1H), 7.06(d, J=8.7Hz, 1H), 5.28(d, J=7.7Hz, 1H), 4.23-4.12(m, 1H), 3.76(q, J=6.5, 5.2Hz, 2H), 3.27(d, J=5.9Hz, 2H), 1.40(s, 9H). MS/ESI+481.2[M+H]<sup>+</sup>.

10

20

[0235]

工程e)(S)-2-アミノ-3-(3-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(実施例10)。磁気攪拌子を備えた25mL一口梨型フラスコに、tert-ブチル(S)-(1-ヒドロキシ-3-(3-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(10.4)(297mg、0.618mmol)、ジオキサン(6.0ml)及びHCl水溶液(6.0ml、12.00mmol)を加えた。濁った溶液を4日間室温で攪拌した。その間、無色の透明溶液を得た。2M NaOH水溶液(6.0ml、12.00mmol)を加えた。ジオキサンを真空中で除去した。EtOAc及びおよそ0.2MのNaOH水溶液を加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~7.7%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中MeOH)による精製により、(S)-2-アミノ-3-(3-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(184mg、78%)(実施例10)を無色の油として得て、それは室温で結晶化して白色固体になった。UPLC保持時間0.78分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = ppm 8.37(s, 1H), 7.91(t, J=7.6Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.51(t, J=7.9Hz, 1H), 7.27(d, J=7.4Hz, 1H), 7.03(d, J=8.6Hz, 1H), 3.70(d, J=8.3Hz, 1H), 3.59-3.45(m, 2H), 3.16-3.09(m, 2H). MS/ESI+381.2[M+H]<sup>+</sup>.

30

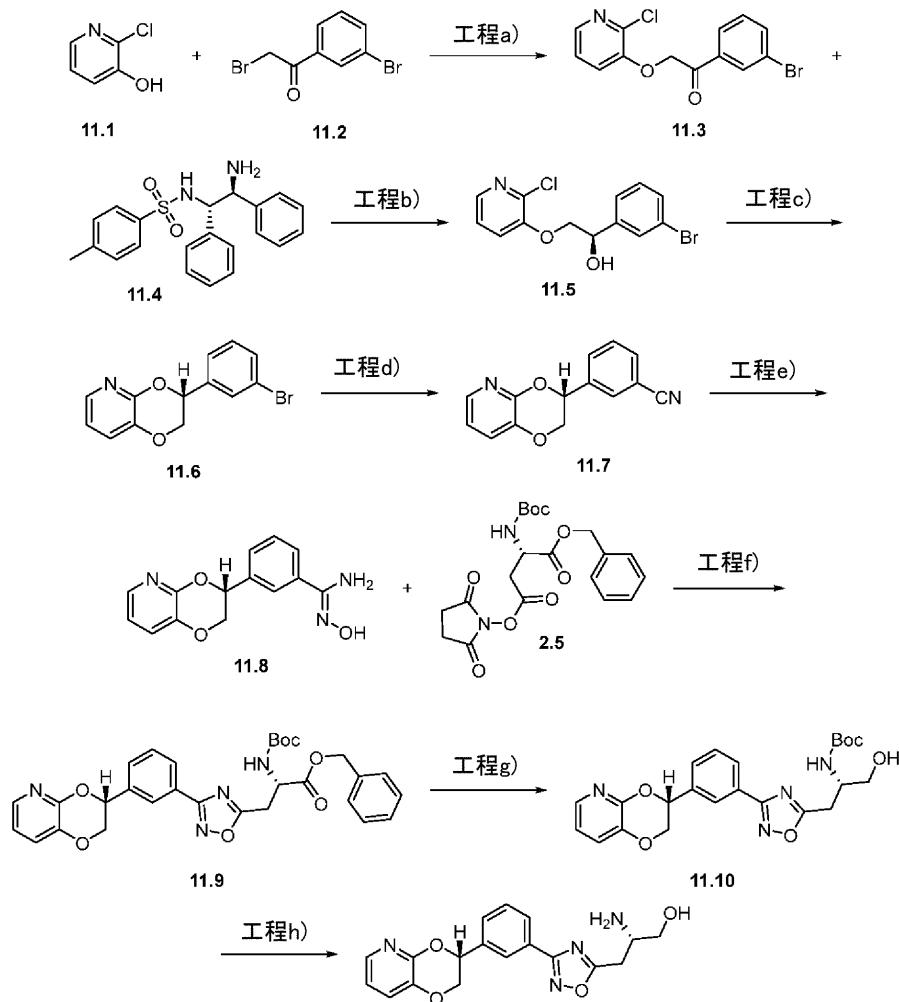
40

[0236]

実施例11(S)-2-アミノ-3-(3-(3-(R)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

50

## 【化 5 1】



## 実施例11

工程 a) 1-(3-ブロモフェニル)-2-((2-ヨードピリジン-3-イル)オキシ)エタン-1-オン (11.3)。磁気攪拌子を備えた 1000 mL-口フラスコに、2-クロロピリジン-3-オール (10.90 g、82 mmol)、2-ブromo-1-(3-ブロモフェニル)エタノン (23.38 g、82 mmol)、アセトン (330 mL) 及び炭酸セシウム (32.2 g、99 mmol) を加えた。橙色の懸濁液を 16 時間室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを冷アセトンで洗浄した。濾液を真空中で濃縮すると、33.31 g の粗製物質を得た。これを酢酸エチルに吸収させ、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、29.8 g の茶色の粘着性の塊を得た。シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル) により、1-(3-ブロモフェニル)-2-((2-ヨードピリジン-3-イル)オキシ)エタン-1-オン (9.1 g、23%) (11.3) を得た。UPLC 保持時間 1.07 分 (方法 A)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  = ppm 5.34 (s, 2H) 7.14–7.21 (m, 2H), 7.41 (t,  $J$  = 7.85 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 7.73 Hz, 1H), 7.95 (dt,  $J$  = 7.82, 1.28 Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J$  = 4.28, 1.96 Hz, 1H), 8.16 (t,  $J$  = 1.71 Hz, 1H)。MS/ESI+ 326, 328, 330。

## 【0237】

工程 b) (R)-1-(3-ブロモフェニル)-2-((2-ヨードピリジン-3-イル)オキシ)エタン-1-オール (11.5)。磁気攪拌子及び温度計を備えた 1000

mLニ口フラスコに、1-(3-ブロモフェニル)-2-((2-ヨードピリジン-3-イル)オキシ)エタン-1-オン(11.3)(5.22g、15.18mmol)を加え、それに続いてDMF(67.3mL)を加えた。N-((1S,2S)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(11.4)(0.170g、0.456mmol、[CAS:167316-27-0]、Strem Chemicals)及びCp\*RhCl<sub>2</sub>ダイマー(CAS:12354-85-7)(0.094g、0.152mmol)を加えた。反応混合物を、0℃で20分間アルゴンにより脱気した。ギ酸-トリエチルアミン錯体5:2(4.66mL、11.16mmol、CAS:115077-13-1)を0℃で15分かけて加えた。攪拌を0℃で50分間続けた。次いで、反応混合物を水(230mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(R)-1-(3-ブロモフェニル)-2-((2-ヨードピリジン-3-イル)オキシ)エタン-1-オール(5.45g、100%)(11.5)を得た。この物質をさらに精製せずに次の工程で使用した。UPLC保持時間0.99分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,クロロホルム-d) $\delta$ =ppm ppm 4.06(dd,J=9.29,8.31Hz,1H),4.19(dd,J=9.41,3.42Hz,1H),5.18(dd,J=8.25,3.36Hz,1H),7.17-7.26(m,2H),7.28-7.31(m,1H),7.41(d,J=7.70Hz,1H),7.49(d,J=7.95Hz,1H),7.66(s,1H),7.99-8.11(m,1H).MS/ESI+328,330,332.

10

20

#### [0238]

工程c)(R)-3-(3-ブロモフェニル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(11.6)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた500mLニ口フラスコに、(R)-1-(3-ブロモフェニル)-2-((2-ヨードピリジン-3-イル)オキシ)エタン-1-オール(11.5)(5.45g、15.76mmol)を加え、それに続いてDME(197mL)を加えた。THF中1MのKHMDs(15.95mL、15.95mmol、[CAS:40949-94-8])を、60℃で、アルゴン下で滴加した。反応混合物をこの温度で1.5時間攪拌した。追加のTHF中1MのKHMDs(3mL)を60℃に加え、攪拌をさらに60分間続けた。反応混合物を、水(100mL)により室温でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液及びブラインにより完全に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカエルのクロマトグラフィー(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)により、(R)-3-(3-ブロモフェニル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(2.95g、42.2%)(11.6)を得た。UPLC保持時間1.06分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ =ppm ppm 4.16(dd,J=11.62,8.19Hz,1H),4.49(dd,J=11.55,2.51Hz,1H),5.49(dd,J=8.01,2.26Hz,1H),7.00(dd,J=7.82,4.77Hz,1H),7.37(d,J=7.63Hz,1H),7.42(t,J=7.95Hz,1H),7.52(d,J=7.70Hz,1H),7.61(d,J=8.07Hz,1H),7.72(s,1H),7.81(dd,J=4.77,1.34Hz,1H).MS/ESI+292,294.

30

40

#### [0239]

工程d)(R)-3-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(11.7)。磁気攪拌子及び還流冷却器を備えた100mLニ口フラスコに、(R)-3-(3-ブロモフェニル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(11.6)(1.158g、3.96mmol)を加え、それに続いてDMF(21mL)を加えた。シアン化亜鉛(1.862g、15.86mmol)、1,1'-ビス(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン(1.758g、3.17mmol、[CAS:12150-46-8])及びPd<sub>2</sub>(dba)

50

3 (0.726 g、0.793 mmol) を加え、反応混合物をアルゴンで脱気した。混合物を、80℃で20時間、アルゴン下で撹拌した。冷たい反応混合物を酢酸エチル (250 ml) により希釈し、5%炭酸水素ナトリウム溶液、水及びブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー (勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル) により、(R)-3-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (750 mg、79%) (11.7) を得た。UPLC保持時間0.86分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = ppm 4.19 (dd, J=11.55, 8.13 Hz, 1H), 4.52 (dd, J=11.55, 2.51 Hz, 1H), 5.56 (dd, J=8.07, 2.20 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.82, 4.77 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.89, 1.53 Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.48 Hz, 1H), 7.81-7.91 (m, 3H), 7.98 (s, 1H). MS/ESI+239 [M+H]<sup>+</sup>.

[0240]

工程 e) (R,Z)-3-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (11.8)。磁気撹拌子及び還流冷却器を備えた50 mL二口フラスコに、(R)-3-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (11.7) (380 mg、1.59 mmol) 及びエタノール (7 ml) を加えた。50%ヒドロキシルアミン水溶液 (0.376 ml、6.38 mmol) を滴加し、反応混合物を3.5時間還流して、透明な溶液を得た。混合物をジクロロメタンで2回抽出し、真空中で濃縮して、粗製の(R,Z)-3-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (477 mg、85%) (11.8) を得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。少量のプロープ (51 mg) をSFCにより精製して、38 mgの薄茶色の泡を得た。UPLC保持時間0.54分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = ppm 2.30 (br s, 4H), 4.02 (dd, J=11.68, 8.86 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=11.62, 2.45 Hz, 1H), 5.09 (br s, 2H), 5.36 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=7.82, 4.77 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.68 (d, J=7.70 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (dd, J=4.71, 1.53 Hz, 1H). MS/ESI+272 [M+H]<sup>+</sup>.

[0241]

工程 f) ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-((R)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (11.9)。磁気撹拌子及び還流冷却器を備えた50 mL二口フラスコに、(R,Z)-3-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (11.8) (477 mg、1.35 mmol) 及び2-Me-THF (13.5 ml) を入れ、それに続いてBoc-Asp(OSu)-OBzl (2.5) [CAS 140171-25-1] (655 mg、1.55 mmol, Bachem製) を入れた。反応混合物を2日間還流した。溶媒をロータバップで蒸発させて、1.30 gの粗生成物を得た。シリカゲルのクロマトグラフィー (勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル) により、ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-((R)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (374 mg、45.5%) (11.9) を得た。UPLC保持時間1.27分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = ppm 1.27 (s, 2H), 1.44 (s, 11H), 1.60 (br s, 3H), 3.51 (br d, J=4.89 Hz, 2H), 4.06 (dd, J=11.68, 8

. 86 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=11.61, 2.32 Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 5.14–5.27 (m, 3H), 5.36–5.44 (m, 1H), 5.47–5.63 (m, 1H), 6.95 (dd, J=7.89, 4.83 Hz, 1H), 7.29 (br s, 3H), 7.35 (s, 2H), 7.55 (t, J=7.76 Hz, 1H), 7.66 (br d, J=7.70 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=4.77, 1.34 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.70 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H). MS/ESI+ 559 [M+H]<sup>+</sup>.

[0242]

工程 g) tert-ブチル((S)-1-(3-(3-((R)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(11.10)。磁気攪拌子を備えた100mL一口フラスコに、ベンジル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-3-(3-(3-((R)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(11.9)(350mg、0.627mmol)及びTHF(8.3mL)を入れた。0℃で、水素化ホウ素リチウム(54.6mg、2.506mmol)を加え、冷却浴を10分後に外した。室温での7時間の攪拌後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー(勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル)により、tert-ブチル((S)-1-(3-(3-((R)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(63mg、22%)(11.10)を得た。UPLC保持時間0.96分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ = ppm 1.44 (s, 9H), 3.31 (br d, J=6.11 Hz, 2H), 3.83 (t, J=4.22 Hz, 2H), 4.07 (dd, J=11.68, 8.86 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.45 (dd, J=11.68, 2.51 Hz, 1H), 5.13–5.27 (m, 1H), 5.42 (dd, J=8.80, 2.32 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=7.89, 4.83 Hz, 1H), 7.28–7.30 (m, 1H), 7.56 (t, J=7.76 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.82 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=4.77, 1.59 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.70 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H). MS/ESI+ 455 [M+H]<sup>+</sup>.

[0243]

工程 h) (S)-2-アミノ-3-(3-(3-((R)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(実施例11)磁気攪拌子を備えた25mL一口フラスコに、tert-ブチル((S)-1-(3-(3-((R)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(11.10)(46mg、0.101mmol)及びジオキサン(1mL)を入れた。ジオキサン中の2M HCl(0.506mL、1.012mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残った白色固体をジクロロメタンで2回トリチュレートし、蒸発させた。粗製の白色粉末を超音波浴中においてエチルエーテルで2回トリチュレートし、デカンテーションして、(S)-2-アミノ-3-(3-(3-((R)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オールの塩酸塩(38mg、99%)(実施例11)を白色の粉として得た。UPLC保持時間0.59分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = ppm 3.29–3.47 (m, 2H), 3.59–3.79 (m, 3H), 4.17 (dd, J=

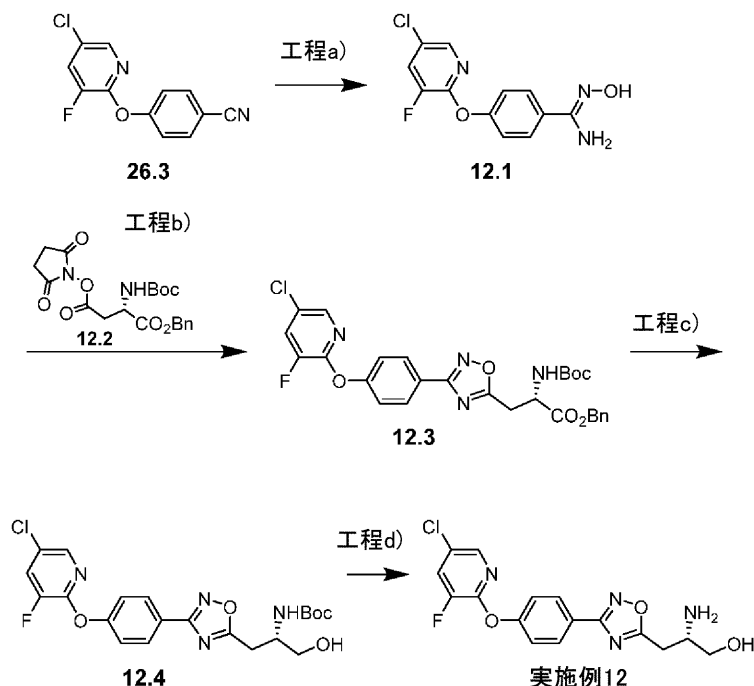
11.55, 8.25 Hz, 1H), 4.55 (br dd,  $J=11.61, 2.45$  Hz, 2H), 5.62 (dd,  $J=8.13, 2.14$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J=7.82, 4.77$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J=7.82, 1.59$  Hz, 1H), 7.64–7.76 (m, 2H), 7.83 (dd,  $J=4.77, 1.47$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=7.70$  Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.29 (br s, 3H). MS/ESI 355 [M+H]<sup>+</sup>.

【0244】

実施例12 (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

10

【化52】



20

30

工程a) (Z)-4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (12.1)。磁気攪拌子及び冷却器(空気)を備えた100mL一口フラスコに、26.3 (2.82 g、11.34 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (4.76 g、56.7 mmol)、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 (3.94 g、56.7 mmol)、エタノール (40 mL) 及び水 (15 mL) を加えた(注意: ガス形成)。白色懸濁液を85℃に加熱し、100分間攪拌した。次いで、それを25℃に冷却した。エタノールを真空中で除去した。水及び酢酸エチルを加え、水相を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を除去すると、12.1を無色の固体として得た (3.18 g、97%)。UPLC保持時間0.73分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = ppm 9.62 (1H, s), 8.23 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 7.71 (2H, d), 7.20 (2H, d), 5.82 (2H, s). MS/ESI 282.2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0245】

工程b) (S)-ベンジル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (12.3)。磁気攪拌子を備えた20mLマイクロ波バイアルに、12.1 (0.60 g、2.066 mmol)、12.2 (0.985 g、2.343 mmol) 及びTHF (13 mL) を入れた。無色溶液を、30分間25℃で攪拌した。次いで、それを110℃に加熱し、15時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。シリカのクロマトグラフィー(勾配: シクロヘキサン/酢酸

50

エチル)により、12.3を無色の油として得た(829mg、71%)。UPLC保持時間1.41分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = ppm 8.05(2H, d), 7.93(1H, d), 7.55(1H, dd), 7.28(5H, s), 7.25(2H, s), 5.58(1H, d), 5.25–5.13(2H, m), 4.90(1H, d), 3.51(2H, dq), 1.44(9H, s)。MS/ESI 569.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0246】

工程c) (S)-tert-ブチル(1-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(12.4)。磁気攪拌子、ガス入口及びゴム製セブタムを備えた25mL二口丸底フラスコに、12.3(474mg、0.833mmol)を加えた。フラスコを、3回、排気してアルゴンで満たした。乾燥THF(8.0mL)を加え、溶液を0℃に冷却した。LiBH<sub>4</sub>(91mg、4.17mmol)を一度に加え、懸濁液を1.5時間攪拌した。反応混合物をメタノールによりクエンチした。溶媒を除去し、粗生成物をジクロロメタンに溶解させ、シリカに吸着させた。シリカのクロマトグラフィー(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)により、12.4を粘性の無色油として得た(229mg、58%)。UPLC保持時間1.17分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = ppm 8.12(2H, d), 7.93(1H, d), 7.55(1H, dd), 7.27(2H, d), 5.21(1H, s), 4.24–4.16(1H, s, br), 3.81(2H, m), 3.30(2H, d), 1.44(9H, s)。MS/ESI 465.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0247】

工程d) (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール(実施例12)。磁気攪拌子を備えた25mL梨型フラスコに、12.4(225mg、0.484mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.0mL)及びTFA(0.186mL、2.42mmol)を加えた。無色溶液を65時間25℃で攪拌した。溶媒及び酸を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解させた。NaOH水溶液(0.1M)及び酢酸エチルを加え、水相を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカ上の精製(勾配:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)により、生成物実施例12を無色の油として得て、それは25℃でゆっくりと凝固した(64mg、36%)。UPLC保持時間0.74分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = ppm 8.13(2H, d), 7.93(1H, d), 7.55(1H, dd), 7.27(2H, d), 3.71(1H, dd), 3.56(1H, dd), 3.53–3.45(1H, d), 3.14(1H, dd), 3.00(1H, dd), OH及びNH<sub>2</sub>は観察されなかった。ES/ESI 365.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0248】

実施例13 (S)-3-(3-(4-(5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-アミノプロパン-1-オール

10

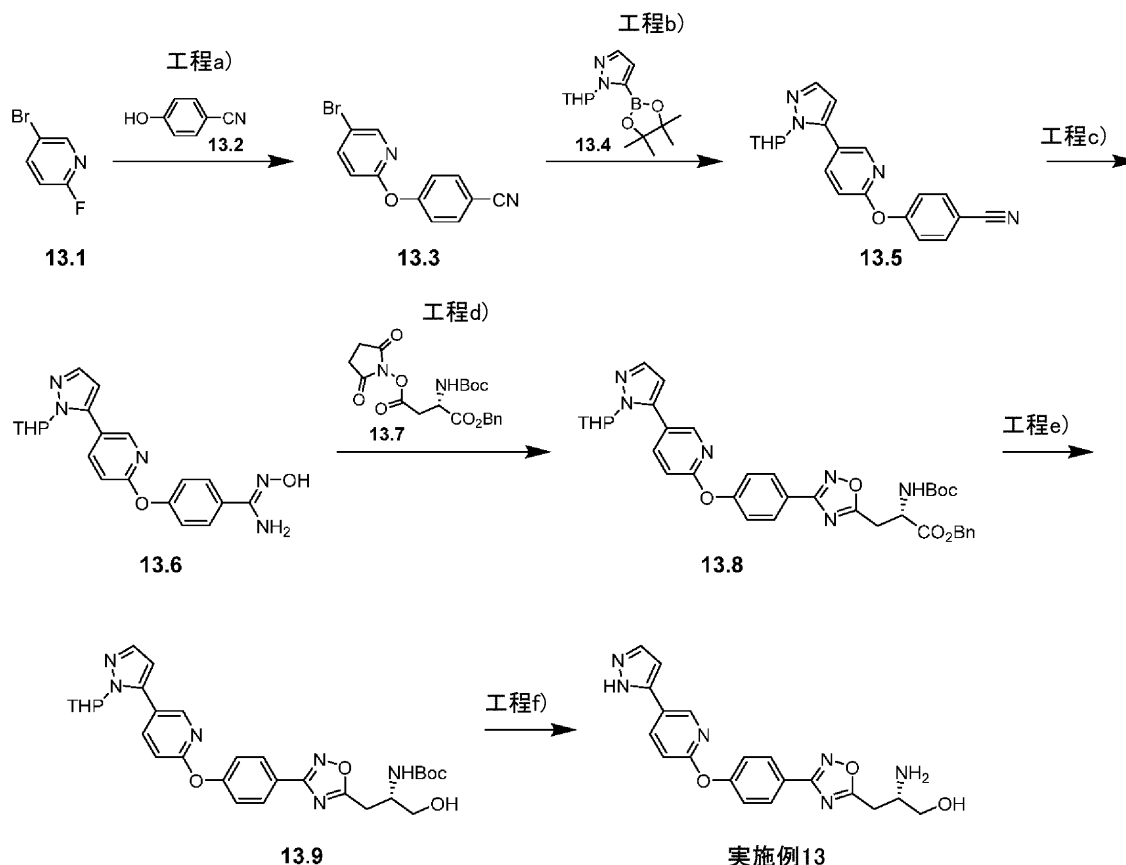
20

30

40

50

## 【化 5 3】



10

20

工程 a) 4-((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (13.3)。DMF (70 mL) 中の 13.1 (2.5 g、14.2 mmol)、13.2 (1.86 g、15.6 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (5.9 g、42.6 mmol) の懸濁液を 110℃ に 18 時間加熱した。反応混合物を 25℃ に冷却した。水及び酢酸エチルを加え、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。残渣をシリカ上で精製して (勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル)、化合物 13.3 を無色の固体として得た (3.30 g、84%)。UPLC 保持時間 1.10 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = ppm 8.23 (1 H, d), 7.85 (1 H, dd), 7.72–7.67 (2 H, m), 7.25–7.20 (2 H, m), 6.94 (1 H, d)。MS/ESI 275.1  $[M+H]^+$ 。

30

【0249】

工程 b) 4-((5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (13.5)。磁気攪拌子、ゴム製セプタム及びガス入口を備えた 250 mL 二口丸底フラスコに、13.3 (3.23 g、11.74 mmol)、 $K_3PO_4$  (7.48 g、35.2 mmol)、13.4 (3.92 g、14.1 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$  (0.678 g、0.587 mmol) 及びトルエン (70 mL) を加えた。懸濁液を 15 分間アルゴンで置換した。ガス入口を還流冷却器に替え、反応混合物を 110℃ に加熱し、2 時間攪拌した。懸濁液を 25℃ に冷却し、次いで 16 時間冷凍庫内で保存した。水及び酢酸エチルを加え、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。シリカのクロマトグラフィー (勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル) 及び酢酸エチルからの結晶化により、化合物 13.5 を無色の固体として得た (1.54 g、38%)。UPLC 保持時間 1.09 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = ppm 8.33 (1 H, d), 7.94 (1 H, dd), 7.75–7.69 (2 H, m), 7.62 (1 H, d), 7.34–7.28 (2 H, m), 7.11

40

50

(1H, d), 6.36 (1H, d), 5.14 (1H, dd), 4.16–4.05 (1H, m), 3.59 (1H, dt), 2.58 (1H, ddt), 2.14–2.05 (1H, m), 1.95–1.85 (1H, m), 1.82–1.68 (1H, m), 1.62–1.51 (2H, m). MS/ESI 347.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0250】

工程c) (Z)-N'-ヒドロキシ-4-((5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド(13.6)。磁気攪拌子を備えた100mL一口フラスコに、ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.54g、22.1mmol)、NaHCO<sub>3</sub>(1.86g、22.1mmol)及び水(10mL)を加えた。無色懸濁液(注意:ガス形成)を5分間25℃で攪拌した。化合物13.5(1.53g、4.42mmol)及びエタノール(25mL)を加え、反応混合物を90分間85℃で攪拌した。エタノールを除去し、水及び酢酸エチルを加えた。水相を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を除去し、残渣をシリカ上で精製して(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)、化合物13.6を無色の固体として得た(1.62g、97%)。UPLC保持時間0.71分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = ppm 8.33 (1H, d), 7.89 (1H, dd), 7.74–7.68 (m, 2H), 7.62 (1H, d), 7.25–7.20 (2H, m), 7.04 (1H, d), 6.35 (1H, d), 5.14 (1H, dd), 4.87 (s, 2H), 4.09 (1H, dd), 3.59 (1H, td), 2.65–2.51 (1H, m), 1.88 (1H, d), 1.82–1.68 (1H, m), 1.65–1.52 (2H, m). MS/ESI 380.4 [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

【0251】

工程d) (2S)-ベンジル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート(13.8)。磁気攪拌子、還流冷却器及びゴム製セプタムを備えた50mL二口丸底フラスコに、13.6(1.31g、3.45mmol)、13.7(1.60g、3.80mmol)及びTHF(20mL)を加えた。無色溶液を30分間25℃で攪拌し、次いで90℃に7日間加熱した。溶媒を除去し、残渣をシリカ上で精製して(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)、13.8をエピマーの混合物として得て(1.68g、73%)、それを次の工程に使用した。UPLC保持時間1.39分(方法A)。MS/ESI 667.4 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0252】

工程e) tert-ブチル((2S)-1-ヒドロキシ-3-(3-(4-((5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(13.9)。磁気攪拌子、ガス入口及びゴム製セプタムを備えた25mL二口丸底フラスコに、13.8(634mg、0.951mmol)を加えた。フラスコを、3回、排気してアルゴンで満たした。乾燥THF(5.0mL)を加え、無色溶液を0℃に冷却した。水素化ホウ素リチウム(104mg、4.75mmol)を加え、懸濁液を1時間攪拌した。反応混合物をメタノールによりクエンチした。溶媒を除去し、粗生成物をジクロロメタンに溶解させ、シリカ上で精製して(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)、13.9(白色固体)をエピマーの混合物として得て(276mg、52%)、それを次の工程に使用した。UPLC保持時間1.14分(方法A)。MS/ESI 563.4 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0253】

工程f) (S)-3-(3-(4-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-アミノプロパン-1-オール(実施例13)。磁気攪拌子を備えた25mL一口丸底フラス

50

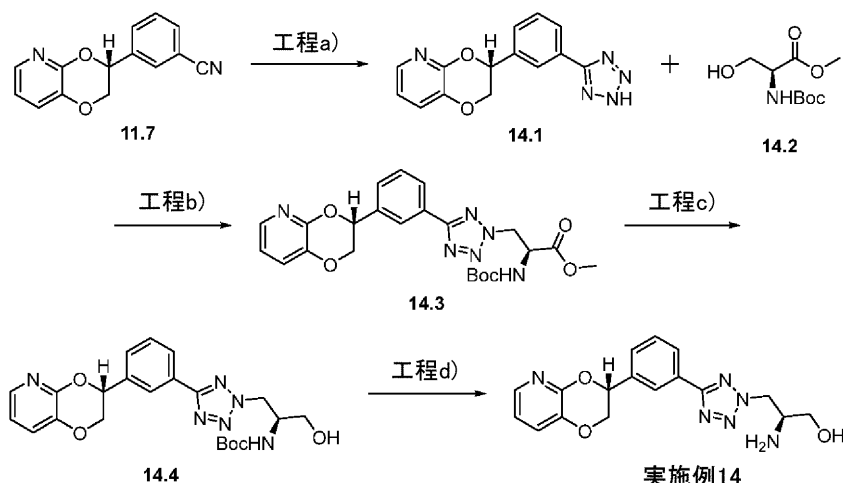
コに、13.9 (276 mg、0.491 mmol)、ジオキサン (5.0 mL) 及び HCl 水溶液 (5.0 mL、10.00 mmol、2 M 溶液) を加えた。濁った溶液を 18 時間 25 °C で攪拌した。ジオキサン及び水を除去し、残渣を RP C18 カラムクロマトグラフィーにより精製した (ISCO Combiflash Rf、液体注入、10 ~ 35 % 水中 MeCN)。アセトニトリルを除去し、水相を 2 M NaOH 水溶液により塩基性化した。酢酸エチルを加え、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、実施例 13 を無色の固体として得た (112 mg、60%)。UPLC 保持時間 0.59 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = ppm 13.00 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.07 (2H, d), 7.83 (1H, s, br), 7.35 (2H, d), 7.20 (1H, d), 6.79 (1H, s), 4.80 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.15 (1H, dd), 2.88 (1H, dd), 1.75 (2H, m)。MS/EI 379.4 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0254】

実施例 14 (S)-2-アミノ-3-(5-(3-((R)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロ-2-イル)プロパン-1-オール

【化54】



20

30

工程 a) (R)-3-(3-(2-ヒドロ-2-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン (14.1)。トルエン (11.70 mL) 中の (R)-3-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (11.7) (500 mg、2.099 mmol)、ジブチルスズオキシド (104 mg、0.42 mmol、[CAS: 818-08-6]) 及び TMS-アジド (509 mg、4.2 mmol、[CAS: 4648-54-8]) の懸濁液を 100 °C に 21.5 時間加熱した。冷たい反応混合物をメタノール (50 mL) により希釈し、真空中で濃縮した。粗生成物を、少量のメタノールを足したジエチルエーテル/ジクロロメタン (1:1) によりトリチュレートし、濾過した。固体を、ジエチルエーテル/ジクロロメタン (1:1) で洗浄し、乾燥させて、(R)-3-(3-(2-ヒドロ-2-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン (386 mg、65.4%) (14.1) を薄茶色粉末として得た。UPLC 保持時間 0.70 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = ppm 2.99-3.66 (m, 4H), 4.17 (dd, J=11.62, 8.31 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=11.62, 2.45 Hz, 1H), 5.61 (dd, J=8.19, 2.20 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.95, 4.77 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.82, 1.47 Hz, 1H), 7.64-7.76 (m, 2H), 7.84 (dd, J=4.65, 1.47 Hz, 1H)

40

50

, 8.06 (d,  $J=7.21$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H). MS/ESI<sup>+</sup> 82 [M+H]<sup>+</sup>.

【0255】

工程b) メチル (S) - 2 - ( (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (5 - (3 - ( (R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパノアート (14.3). (R) - 3 - (3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン (14.1) (336 mg、0.729 mmol) の THF (14.6 mL) 溶液に、窒素下において 0℃ で DIAD (419 g、1.822 mmol)、PPh<sub>3</sub> (478 mg、1.822 mmol、2.50) 及び Boc-L-Ser-OMe (14.2) (420 mg、1.822 mmol) を加えた。生じた混合物を 4.5 時間室温で攪拌した。Isolute を加え、混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲル上で精製して (酢酸エチル/シクロヘキサン)、メチル (S) - 2 - ( (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (5 - (3 - ( (R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパノアート (490 mg、98%) (14.3) を得た。UPLC 保持時間 1.09 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  = ppm 1.44 (s, 9H), 3.80 (s, 7H), 3.95 (dd,  $J=11.43$ , 3.73 Hz, 4H), 4.04 - 4.17 (m, 2H), 4.34 - 4.49 (m, 1H), 4.91 (br s, 1H), 5.05 - 5.22 (m, 1H), 5.27 - 5.50 (m, 4H), 6.95 (dd,  $J=7.89$ , 4.83 Hz, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.52 - 7.65 (m, 2H), 7.91 (dd,  $J=4.77$ , 1.59 Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=7.58$  Hz, 1H), 8.24 (s, 1H). MS/ESI<sup>+</sup> 483 [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

【0256】

工程c) tert-ブチル ( (S) - 1 - (5 - (3 - ( (R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバマート (14.4)。0℃ で、LiBH<sub>4</sub> (3.54 mL 2 モル濃度の THF 溶液、7.09 mmol) を、メチル (S) - 2 - ( (tert-ブトキシカルボニル) - アミノ) - 3 - (5 - (3 - ( (R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパノアート (14.3) (950 mg、1.772 mmol) の THF (17.7 mL) 溶液に滴加し、混合物を 0℃ で一晩攪拌した。混合物を 0℃ に冷却し、水及び 1 M 塩化水素酸によりクエンチして、pH を約 7 にした。混合物をジクロロメタンにより希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上で精製して (酢酸エチル/シクロヘキサン)、tert-ブチル ( (S) - 1 - (5 - (3 - ( (R) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバマート (264 mg、32%) (14.4) を得た。UPLC 保持時間 0.94 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  = ppm 1.42 (s, 10H), 3.75 (t,  $J=4.95$  Hz, 2H), 4.08 (dd,  $J=11.61$ , 8.80 Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.46 (dd,  $J=11.62$ , 2.45 Hz, 1H), 4.91 (br d,  $J=5.87$  Hz, 2H), 5.08 - 5.20 (m, 1H), 5.43 (dd,  $J=8.86$ , 2.26 Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J=7.82$ , 4.77 Hz, 1H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.53 - 7.63 (m, 2H), 7.90 (dd,  $J=4.83$ , 1.53 Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=7.46$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H). MS/ESI<sup>+</sup> 455 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

【0257】

50

工程 d) (S)-2-アミノ-3-(5-(3-((R)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール (実施例 14)。tert-ブチル((S)-1-(5-(3-((R)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート (14.4) (230 mg、0.506 mmol) のジオキサン (5.06 mL) 溶液に、ジオキサン中の塩化水素酸 (1.265 mL、5.06 mmol、4 M 溶液) を窒素下において 0 °C で加えた。反応混合物を週末にかけて室温で攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた固体を、ジエチルエーテルにより 3 回トリチュレートし、水／アセトニトリルから凍結乾燥させて、(S)-2-アミノ-3-(5-(3-((R)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール (206 mg、100%) (実施例 14) を HCl 塩として得た。UPLC 保持時間 0.58 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = ppm 3.60–3.68 (m, 1H), 3.70–3.76 (m, 2H), 4.12–4.23 (m, 2H), 4.56 (br d, J = 11.74 Hz, 1H), 4.91–5.14 (m, 2H), 5.63 (br d, J = 7.95 Hz, 1H), 6.96–7.07 (m, 1H), 7.40 (br d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.64–7.74 (m, 2H), 7.83 (br d, J = 3.55 Hz, 1H), 8.12 (br d, J = 6.97 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.34 (br s, 3H)。MS/ESI<sup>+</sup> 355 [M + H]<sup>+</sup>。

10

20

【0258】

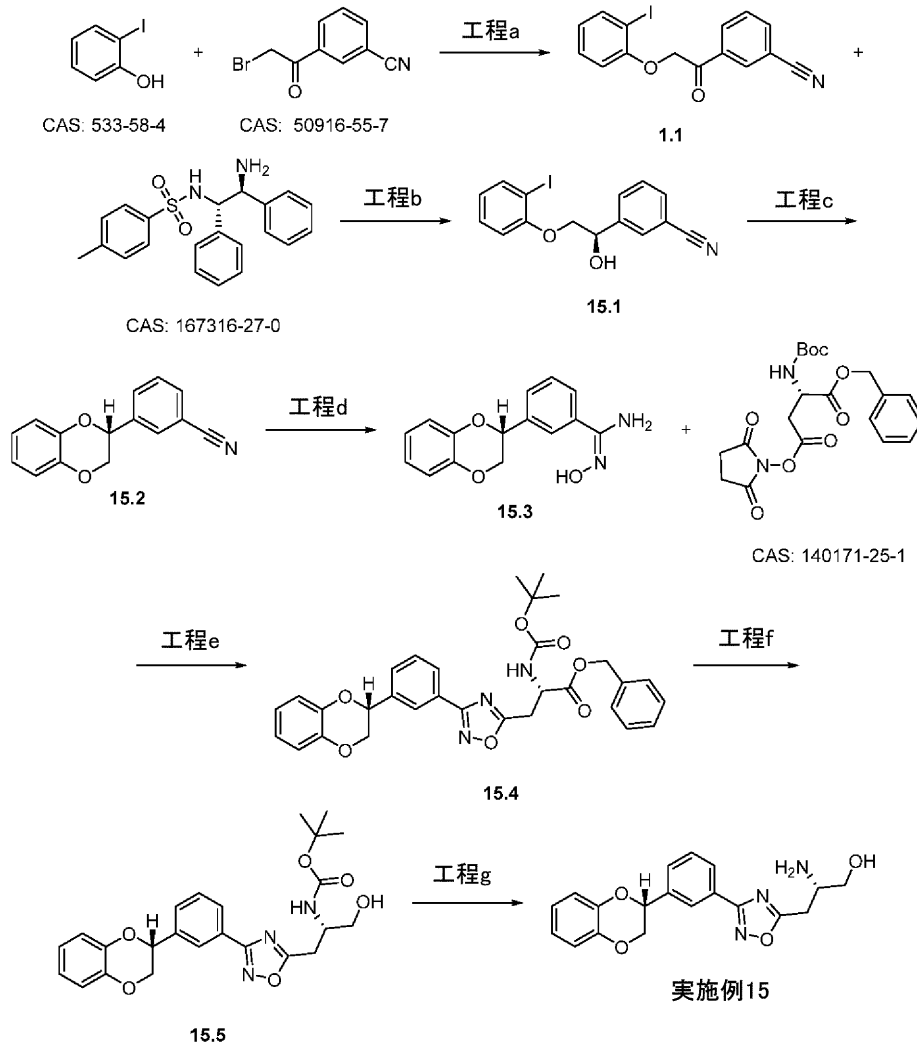
実施例 15 (S)-2-アミノ-3-(3-(3-((R)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシ-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

30

40

50

## 【化 5 5】



(S)-2-amino-3-(3-(3-((R)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール (実施例 15) を、実施例 1 の合成に使用された類似の手順により、キラルスルホンアミドを、その S, S-エナンチオマー [CAS: 167316-27-7] に替えて調製した。実施例 15 を遊離塩基として単離した。UPLC 保持時間 0.76 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = ppm ppm 1.82 (br. s., 3H), 3.02 (dd, J = 15.59, 8.01 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 15.53, 4.65 Hz, 1H), 3.47-3.61 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 10.45, 4.22 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 11.49, 8.93 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 11.49, 2.45 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 8.86, 2.26 Hz, 1H), 6.88-7.06 (m, 4H), 7.53-7.64 (m, 2H), 8.07-8.19 (m, 2H). MS/ESI<sup>+</sup> 354 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0259】

実施例 16 (S)-2-amino-3-(3-(4-((5-chloropyridin-2-yl)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

10

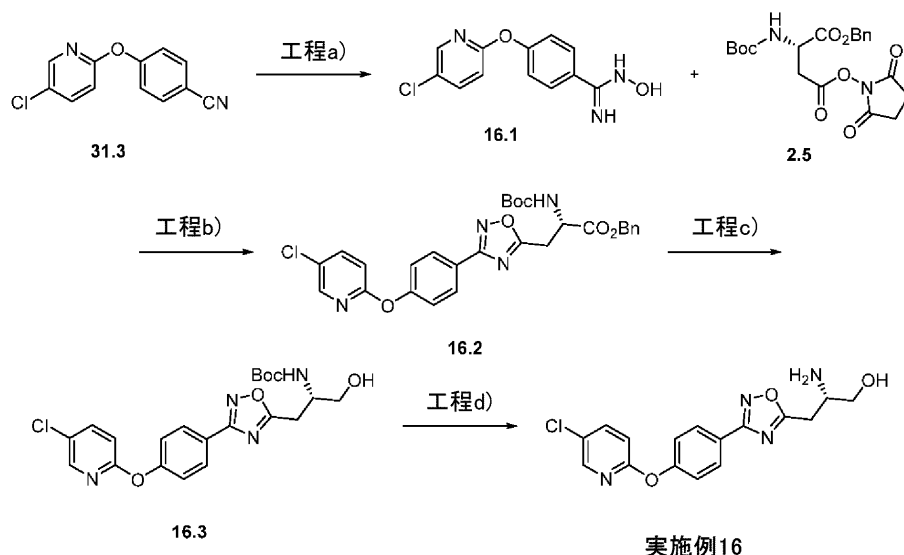
20

30

40

50

## 【化 5 6】



工程 a) 4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド (16.1)。磁気攪拌子及び冷却器 (普通の空気) を備えた 100 mL 一口丸底フラスコに、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.89 g、55.9 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (4.70 g、55.9 mmol) 及び水 (8 mL) を加えた。白色懸濁液 (注意: ガス形成) を約 10 分間攪拌した。4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)ベンズニトリル (31.3) (2.58 g、11.19 mmol) 及び EtOH (30 mL) を加え、反応混合物を 85℃ に加熱し、90 分間攪拌した。LC-MS 分析は、70 分以内の完全な転化を明らかにした。反応混合物を室温に冷却し、冷凍庫内で 2 日間保存した。EtOH を真空中で除去し、水/EtOAc を白色固体に加えた。水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。真空中での濃縮により、4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド (2.91 g、99%) (16.1) を白色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.65 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.60 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H)。MS/ESI<sup>+</sup> 264.1, 266.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0260】

工程 b) ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (16.2)。磁気攪拌子を備えた 20 mL マイクロ波バイアルに、4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド (16.1) (1.45 g、5.50 mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl (2.5) (2.54 g、6.05 mmol) 及び THF (15 mL) を加えた。バイアルを密閉し、無色溶液を 7 時間室温で攪拌した。6 時間以内のエステルへの完全な転化。反応混合物を冷凍庫内で一晩保存した。次いで、それを 120℃ に加熱し、5 時間攪拌した。得られた黄色の溶液を室温に冷却し、THF を真空中で除去して、黄色の油を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル上に吸収された、0~25% シクロヘキサン中 EtOAc) により、ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (2.94 g、97%) (16.2) を薄黄色の粘着性の泡として得た。UPLC 保持時間 1.39 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.15 (d, J = 2.4 Hz

z, 1 H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.30–7.28 (m, 5 H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.20 (d, J = 2.7 Hz, 2 H), 4.93–4.86 (m, 1 H), 3.51 (qd, J = 16.2, 5.0 Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H). MS/ESI<sup>+</sup> 551.2, 553.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0261】

工程 c) tert-ブチル (S) - (1 - (3 - (4 - ((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 3-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバマート (16.3)。磁気攪拌子を備えた 25 mL ニ口丸底フラスコに、ベンジル (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - ((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロパノアート (16.2) (0.681 g、1.236 mmol) を加えた。フラスコを、3 回、排気して Ar で満たした。乾燥 THF (5.0 mL) を加え、溶液を 0℃ に冷却した。LiBH<sub>4</sub> (0.081 g、3.71 mmol) を反応混合物に加え、それを 45 分間攪拌した。懸濁液を濾過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えた。それを冷凍庫内で一晩保存した。シリカゲルを加えた (注意: ガス形成)。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、0~50% シクロヘキサン中 EtOAc) により、tert-ブチル (S) - (1 - (3 - (4 - ((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 3-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバマート (0.272 g、49.2%) (16.3) を白色の泡として得た。UPLC 保持時間 1.11 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.15 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.23 (s br, 1 H), 4.23–4.15 (m, 1 H), 3.80 (dq, J = 11.2, 5.8, 4.7 Hz, 2 H), 3.29 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.01 (s br, 1 H), 1.43 (s, 9 H). MS/ESI<sup>+</sup> 447.3, 449.3 [M+H]<sup>+</sup>.

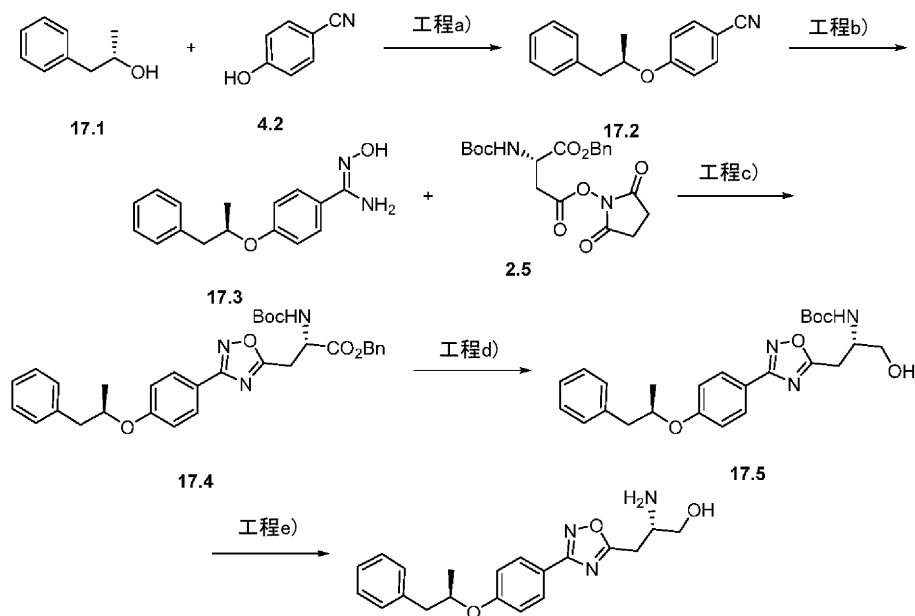
【0262】

工程 d) (S) - 2-アミノ-3 - (3 - (4 - ((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロパン-1-オール (実施例 16)。磁気攪拌子を備えた 50 mL ニ口丸底フラスコに、tert-ブチル (S) - (1 - (3 - (4 - ((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 3-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバマート (16.3) (0.270 g、0.604 mmol)、ジクロロメタン (8 mL) 及び TFA (0.233 mL、3.02 mmol) を加えた。無色溶液を 6 日間室温で攪拌した。遅い反応: 2 日以内に完全な転化がない。また、副生成物の形成である。シリカゲル及びさらなるジクロロメタンを加えた。次いで、溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 MeOH) による精製により、(S) - 2-アミノ-3 - (3 - (4 - ((5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロパン-1-オール (0.147 g、70.2%) (実施例 16) を白色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.73 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 8.03 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.51 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 3.76–3.59 (dq, J = 31.2, 6.0 Hz, 3 H), 3.44–3.25 (m, 2 H). MS/ESI<sup>+</sup> 347.1, 349.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0263】

実施例17 (S)-2-アミノ-3-(3-(4-((R)-1-フェニルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール

## 【化57】



実施例17

工程 a) (R)-4-((1-フェニルプロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (17.2)。磁気攪拌子を備えた50mL一口丸底フラスコに、(S)-1-フェニルプロパン-2-オール (17.1) (0.999mL、7.26mmol、ABC R G mb H)、4-シアノフェノール (4.2) (0.865g、7.26mmol)、PPh<sub>3</sub> (2.476g、9.44mmol) 及びTHF (25.0mL)を加えた。全固体の完全な溶解の後、DIAD (1.836mL、9.44mmol)を加えた。黄色の溶液 (注意：非常に温くなる)を3.5時間室温で攪拌した。次いで、それを週末にかけて冷凍庫内で保存した。溶媒を真空中で除去した。ジイソプロピルエーテル及びシクロヘキサンを加え、黄色の溶液をシリカパッドで濾過した (いくつかのPPh<sub>3</sub>POを除去するため)。溶液を真空中で濃縮して、強い黄色の油を得た。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~5%シクロヘキサン中EtOAc、数フラクション)による精製により、(R)-4-((1-フェニルプロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (0.954g、55.4%) (17.2)を得た。UPLC保持時間1.24分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.57-7.52 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 2H), 4.65 (h, J = 6.1Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.8, 6.2Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.8, 6.3Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.1Hz, 3H)。MS/ESI イオン化は観察されなかった [M+H]<sup>+</sup>。TLC R<sub>f</sub> = 0.32 (シクロヘキサン/酢酸エチル10:1、シリカゲル)。

## 【0264】

工程 b) (R, Z)-N'-ヒドロキシ-4-((1-フェニルプロパン-2-イル)オキシ)ベンズイミドアミド (17.3)。磁気攪拌子及び冷却器 (空気)を備えた50mL一口丸底フラスコに、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.397g、20.10mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (1.689g、20.10mmol) 及び水 (5.0mL)を加えた。懸濁液 (注意：ガス形成)を10分間室温で攪拌した。その後に、EtOH (15m

l) 中の (R) - 4 - ( (1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) ベンゾニトリル (17.2) (0.954 g、4.02 mmol) を加え、反応混合物を 85℃ に加熱した。それを 100 分間攪拌した。次いで、白色懸濁液を冷凍庫内で一晩保存した。EtOH を真空中で除去し、水/EtOAc を加えた。水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。真空中での濃縮により、薄黄色の油を得た。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~50% シクロヘキサン中 EtOAc、数フラクション) による精製により、(R, Z) - N' - ヒドロキシ - 4 - ( (1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) ベンズイミドアミド (0.976 g、90%) (17.3) を濁った油として得た。UPLC 保持時間 0.81 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 5H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.63 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。MS/E SI + 271.2 [M + H]<sup>+</sup>。

10

## 【0265】

工程 c) ベンジル (S) - 2 - ( (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - ( (R) - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパノアート (17.4)。磁気攪拌子を備えた 20 mL マイクロ波バイアルに、(R, Z) - N' - ヒドロキシ - 4 - ( (1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) ベンズイミドアミド (17.3) (0.487 g、1.802 mmol)、Boc - Asp (OSu) - Obzl (2.5) (0.833 g、1.982 mmol) 及び THF (6.0 mL) を加えた。無色溶液を 2 時間室温で攪拌した。LC - MS 分析による 105 分以内の完全な消費。次いで、反応混合物を 120℃ に加熱し、3 時間攪拌した。次いで、EtOA を薄黄色の溶液に加え、混合物を週末にかけて冷凍庫に保存した。溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン及びシリカゲルを加えた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~15% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、ベンジル (S) - 2 - ( (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - ( (R) - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパノアート (0.814 g、81%) (17.4) を「灰色の」油として得た。UPLC 保持時間 1.48 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 10H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 5.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.25 - 5.12 (m, 2H), 4.95 - 4.83 (m, 1H), 4.68 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 3.12 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。MS/E SI + 558.4 [M + H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【0266】

工程 d) ベンジル (S) - 2 - ( (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - ( (R) - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパノアート (17.5)。磁気攪拌子、ゴム製セブタム及びガス入口を備えた 10 mL ニ口コニカルフラスコに、ベンジル (S) - 2 - ( (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - ( (R) - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロパノアート (17.4) (0.443 g、0.794 mmol) を加えた。バイアルを、3 回、排気して Ar で満たした。乾燥 THF (3.0 mL) を加え、溶液を 0℃ に冷却した。次いで、LiBH<sub>4</sub> (0.087 g、3.97 mmol) を一度に加え、懸濁液を 45 分間攪拌した。反応物を MeOH によりクエンチした。溶媒を真空中で除去し

40

50

た。ジクロロメタン及びシリカゲルを加えた。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~50%及び0~50%シクロヘキサン中EtOAc) により2回精製して、ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((R)-1-フェニルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (0.168 g、46.6%) (17.5) を得た。UPLC保持時間1.24分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34-7.20 (m, 5H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.67 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.34-3.19 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3H). MS/ESI<sup>+</sup> 454.3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0267】

工程e) (S)-2-アミノ-3-(3-(4-((R)-1-フェニルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール (実施例17)。磁気攪拌子を備えた10mL一口梨型フラスコに、ベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(4-((R)-1-フェニルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノアート (17.5) (0.168 g、0.370 mmol)、DCM (4.0 mL) 及びTFA (0.143 mL、1.852 mmol) を加えた。無色溶液を3日間室温で攪拌した。その間、溶液は橙色に変わった。溶媒及び酸を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~10%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中MeOH) による精製。生成物を再び同一条件で精製して、(S)-2-アミノ-3-(3-(4-((R)-1-フェニルプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-1-オール (0.108 g、78%) (実施例17) を無色の油として得た。UPLC保持時間0.84分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.19 (m, 5H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.61 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 11.7, 6.5 Hz, 1H), 3.37-3.14 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS/ESI<sup>+</sup> 354.3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

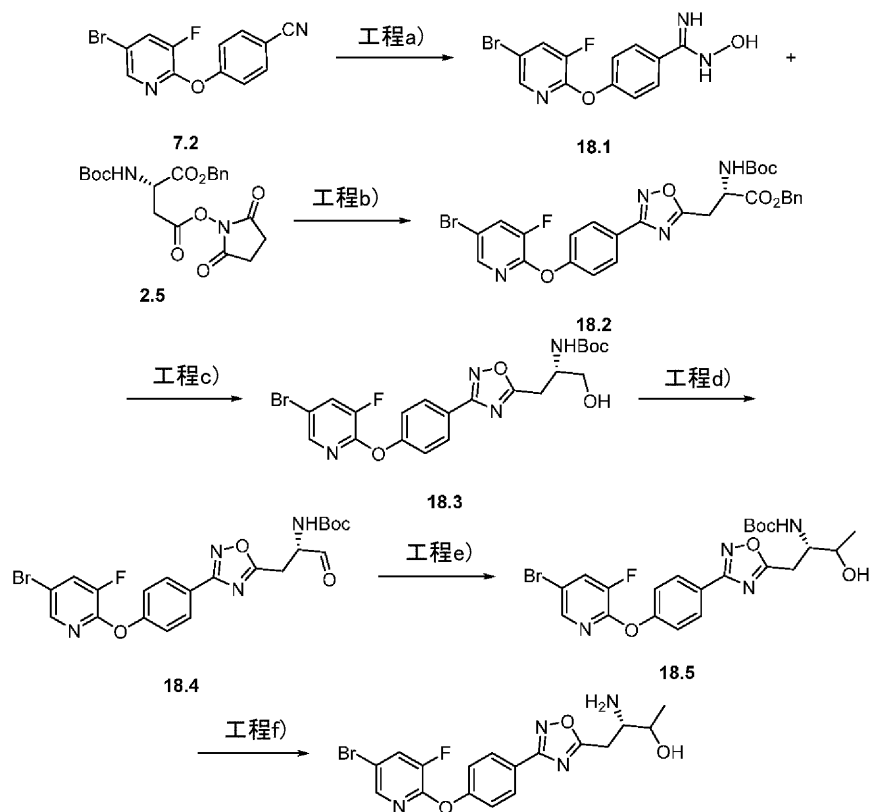
【0268】

実施例18 (3S)-3-アミノ-4-(3-(4-((5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン-2-オール

40

50

## 【化 5 8】



## 実施例18

工程 a) 4-((5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド (18.1)。磁気攪拌子及び冷却器(空気)を備えた50 mL-口梨型フラスコに、4-((5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (7.2) (763 mg、2.60 mmol)、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 (905 mg、13.02 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (1093 mg、13.02 mmol) 及び EtOH (15.0) / 水 (5.0 mL) を加えた。白色懸濁液を80分間85℃で攪拌した。EtOHを真空中で除去した。水及び EtOAc を加えた。水相を EtOAc で2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。真空中での濃縮により、4-((5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド (0.849 g、98%) (18.1) を白色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.75 分 (方法 A)。MS / ESI<sup>+</sup> 326.2, 328.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0269】

工程 b) ベンジル (S)-3-(3-(4-((5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート (18.2)。磁気攪拌子を備えた20 mL マイクロ波バイアルに、4-((5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド (18.1) (470 mg、1.441 mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl (2.5) (666 mg、1.585 mmol) 及び THF (13.0 mL) を加えた。溶液を16時間110℃で攪拌した。懸濁液を得た。揮発性物質を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~16% シクロヘキサン中 EtOAc) による精製により、ベンジル (S)-3-(3-(4-((5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート (4

33 mg、49%) (18.2)を得た。UPLC保持時間1.44分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.05–8.01 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 7H), 5.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.23–5.12 (m, 2H), 4.91–4.83 (m, 1H), 3.49 (qd, J = 16.3, 5.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = –132.98. MS/ESI<sup>+</sup> 613.3, 615.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0270】

工程c) tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(18.3)。磁気攪拌子、ゴム製セブタム及びガス入口を備えた25 mL二口丸底フラスコに、ベンジル(S)-3-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート(18.2)(433 mg、0.706 mmol)を加えた。フラスコを、5回、排気してArで満たした。無水THF(8.0 mL)を加え、透明な溶液を0℃に冷却した。LiBH<sub>4</sub>(61.5 mg、2.82 mmol)の添加の後、反応混合物を2.5時間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、20~45%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(217 mg、60.4%) (18.3)を無色の粘着性の油として得た。UPLC保持時間1.18分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.12 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 5.22 (s br, 1H), 4.24–4.15 (m, 1H), 3.86–3.76 (m, 2H), 3.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = –132.96. MS/ESI<sup>+</sup> 509.2, 511.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0271】

工程d) tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバマート(18.4)。磁気攪拌子を備えた12 mL一口梨型フラスコに、tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(18.3)(217 mg、0.426 mmol)、DCM(5.0 mL)及びDMP(208 mg、0.490 mmol)を加えた。白色懸濁液を28分間室温で攪拌した。数滴の飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液を加え、二相系を2時間室温で攪拌した。その間に両相が透明になった。水及びジクロロメタンを加えた。水相を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で1回、EtOAcで1回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、20~26.5%から34.3%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバマート(177 mg、82%) (18.4)を硬い白色の泡として得た。UPLC保持時間1.22分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.75 (s, 1H), 8.12–8.07 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz

, 1 H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 5.67 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.69–4.56 (m, 1 H), 3.50 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 1.46 (s, 9 H). MS/ESI<sup>+</sup> 507.1, 509.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0272】

工程 e) tert-ブチル((2S)-1-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)カルバマート(18.5)。磁気攪拌子、ゴム製セブタム及びガス入口を備えた10mL二口コニカルフラスコに、tert-ブチル((S)-1-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバマート(18.4)(91.3mg、0.180mmol)を加えた。フラスコを、5回、排気してArで満たした。無水THF(1.00mL)を加え、無色溶液を0℃に冷却した。次いで、THF中のMeMgBr(0.25mL、0.750mmol)を注意深く加え(添加の間のガス形成)、反応混合物を2.5時間攪拌した(氷浴を2時間後外した)。反応物を、数滴のMeOHにより、次いで飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液によりクエンチした。それを冷凍庫内で一晩保存した。EtOAc及び水を加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、15~27.5%から40%シクロヘキサン中EtOAc)による精製により、tert-ブチル((2S)-1-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)カルバマート(60.2mg、63.9%)(18.5)を得た。UPLC保持時間1.22分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.12 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 2 H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 3 H), 5.14 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.07–3.93 (m, 2 H), 3.38–3.18 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.26 (d, J = 2.3 Hz, 3 H). <sup>19</sup>F NMR(376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -132.99. MS/ESI<sup>+</sup> 523.3, 525.3 [M+H]<sup>+</sup>.

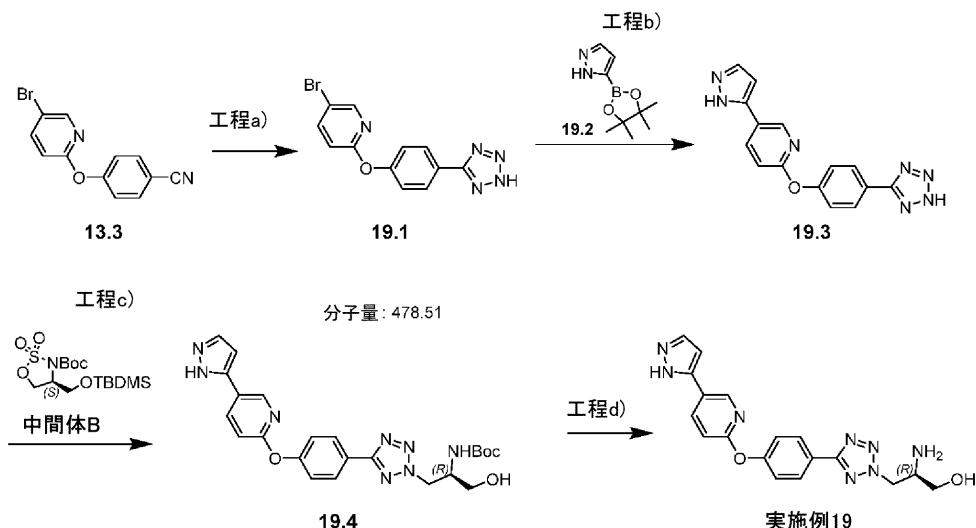
【0273】

工程 f) (3S)-3-アミノ-4-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン-2-オール(実施例18)。磁気攪拌子を備えた12mL一口梨型フラスコに、tert-ブチル((2S)-1-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)カルバマート(18.5)(60.2mg、0.115mmol)、ジオキサン(1.00mL)及びHCl水溶液(1.00mL、2.000mmol)を加えた。濁った溶液を4日間室温で攪拌した。水、2M NaOH水溶液(5.0mL)及びEtOAcを加えた。水相をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー(ISCO Combiflash Rf、シリカゲル上に吸収された、0~5%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中MeOH)による精製により、(3S)-3-アミノ-4-(3-(4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン-2-オール(33.9mg、67.5%)(実施例18)を、無色の油として及び78:22ジアステレオマー混合物として得た。UPLC保持時間0.79分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.16–8.09 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 3 H), 3.71–3.61 (m, 1 H), 3.22–3.12 (m, 2 H), 3.02–2.92 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3 H). MS/ESI<sup>+</sup> 423.2, 425.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0274】

実施例19 (R)-3-(5-(4-((5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-2-アミノプロパン-1-オール

## 【化59】



10

20

工程a) 2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-5-ブロモピリジン(19.1)。室温で、 $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (0.204 g、0.818 mmol)を、13.3 (1.5 g、5.45 mmol) 及びトリメチルシリルアジド (1.447 mL、10.91 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に加えた。反応混合物 (黄色の溶液) を16時間100℃で攪拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をジエチルエーテルによりトリチュレートし、19.1 (1.28 g、70%) を白色の固体として濾去した。UPLC保持時間0.86分 (方法A)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 16.82$  (s, br, 1H), 8.33 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.24–8.00 (m, 3H), 7.51–7.29 (m, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H)。MS/ESI 318.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

## 【0275】

工程b) 2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン(19.3)。化合物19.1 (1.2 g、3.77 mmol) 及び19.2 (0.732 g、3.77 mmol) を、ジオキサン (15 mL) 及び水 (15 mL) に溶解させた。次いで、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2.402 g、11.32 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dtpf})$  (0.246 g、0.377 mmol) をアルゴン下に加え、反応混合物を16時間120℃で攪拌した。反応混合物をIsoluteに吸収させ、ロータバップで乾燥まで乾燥させた。反応混合物をシリカ上で精製して (勾配: 酢酸エチル/MeOH)、化合物19.3 (1.41 g、純度81%) を得た。UPLC保持時間0.67分 (方法A)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 12.97$  (s, br, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.78 (s, br, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.76 (s, 1H)、テトラゾールHは観察されなかった。MS/ESI 306.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

## 【0276】

工程c) tert-ブチル(R)-(1-(5-(4-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバマート(19.4)。室温で、中間体B (166 mg、0.452 mmol) を、DMA (4 mL) 中の19.3 (115 mg、0.377 mmol) 及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (368 mg

50

、1.13 mmol)の混合物に加えた。反応混合物を16時間70℃で撹拌した。ブライン及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加え、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(3×)。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカ上で精製して(勾配：酢酸エチル／MeOH)、19.4を白色の固体として得た(30mg、純度83%)。UPLC保持時間0.89分(方法A)。MS／ESI 479.4 [M+H]<sup>+</sup>。

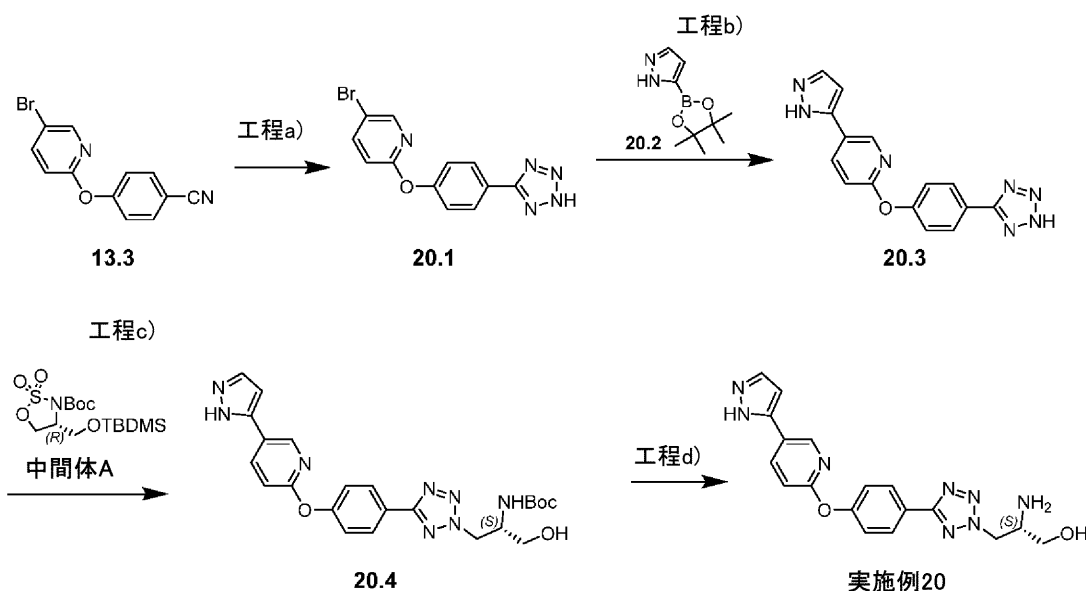
【0277】

工程d) (R)-3-(5-(4-((5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-2-アミノプロパン-1-オール(実施例19)。HClの4Mジオキサン溶液(0.157mL、0.627mmol)を、19.4(30mg、0.063mmol)のジオキサン(0.5mL)溶液に加えた。生じた懸濁液を1時間室温で撹拌し、ジエチルエーテルにより希釈した。無色固体を濾去し、SFCにより精製して、実施例19を無色粉末として得た(10mg、39%)。UPLC保持時間0.56分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.64(1H, d), 8.31(1H, dd), 8.13(3H, m), 7.86(2H, d), 7.43(2H, d), 7.23(1H, d), 6.78(1H, d), 5.50(1H, m), 4.78(1H, dd), 4.63(1H, dd), 3.85(1H, m), 3.65(1H, dd), 3.55(1H, dd), ピラゾールNHは観察されなかった。MS／ESI 379.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0278】

実施例20 (S)-3-(5-(4-((5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-2-アミノプロパン-1-オール

【化60】

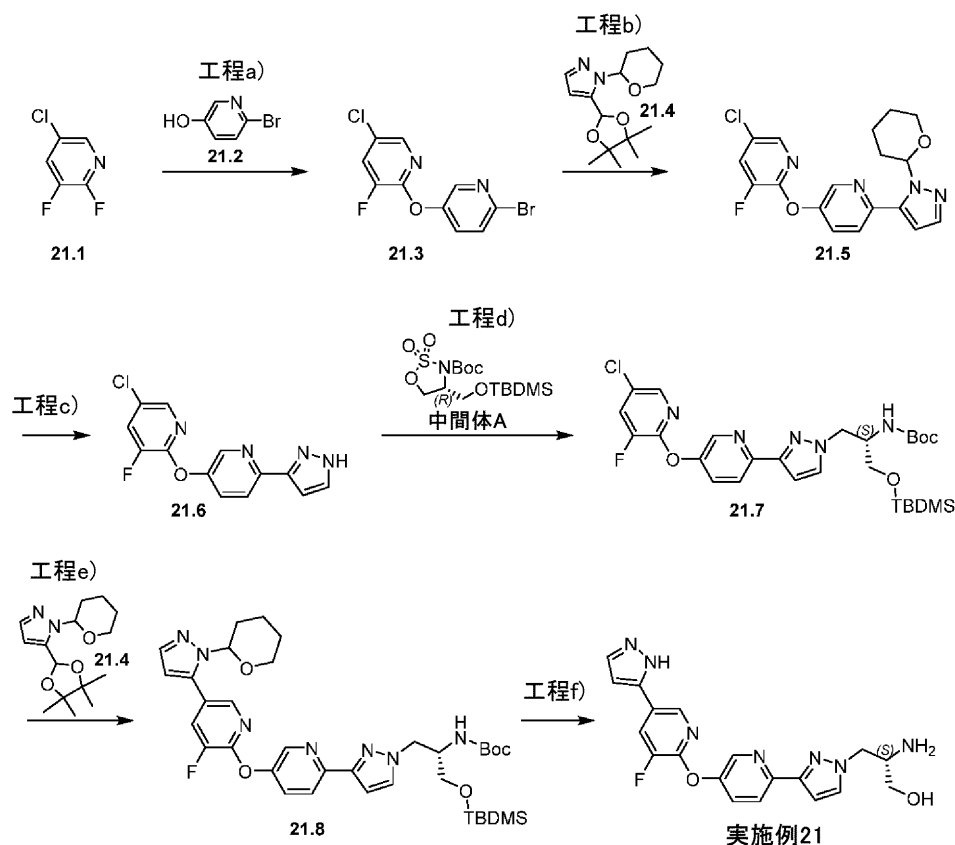


実施例20を、実施例19の合成に使用された類似の手順により、中間体BをそのR-エナンチオマー中間体Aに替えて調製した。実施例20を塩酸塩として単離した。UPLC保持時間0.58分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.64(1H, d), 8.38(3H, m), 8.30(1H, dd), 8.14(2H, d), 7.80(1H, m), 7.37(2H, d), 7.20(1H, d), 6.78(1H, d), 5.05(1H, dd), 5.00(1H, dd), 3.84(1H, m), 3.75(1H, dd), 3.67(1H, dd), OH及びピラゾールNHは観察されなかった。MS／ESI 379.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0279】

実施例21 (S)-2-アミノ-3-(3-(5-((3-フルオロ-5-(1H-ピラ

ゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール  
【化61】



10

20

工程a) 2-((6-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン(21.3)。DMF(1.5mL)中の21.1(189mg、1.264mmol)、21.2(200mg、1.149mmol)及び $K_2CO_3$ (318mg、2.299mmol)の混合物を5時間80℃で攪拌した。混合物を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して(勾配：シクロヘキサン/酢酸エチル)、21.3(271mg、73%)を得た。UPLC保持時間1.10分(方法A)。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.41(1H, s), 8.27(1H, dd), 8.07(1H, d), 7.75(2H, s)。MS/ESI 303.0  $[M+H]^+$ 。

30

【0280】

工程b) 5-クロロ-3-フルオロ-2-((6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン(21.5)。ジオキサン(15mL)と水(5mL)の混合物中の21.3(1350mg、4.45mmol)、21.4(1299mg、4.67mmol)、 $K_3PO_4$ (1888mg、8.90mmol)及び $PdCl_2(dtbpf)$ (145mg、0.222mmol)の懸濁液を、アルゴン下において15分間25℃で攪拌した。混合物を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して(勾配：シクロヘキサン/酢酸エチル)、21.5(1390mg、73%)を得た。UPLC保持時間1.16分(方法A)。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.65(1H, d), 8.29(1H, dd), 8.10(1H, d), 7.83-7.89(2H, m), 7.60(1H, d), 6.81(1H, d), 6.25(1H, dd), 3.86(1H, d), 3.46-3.56(1H, m), 2.33-2.46(1H, m), 1.88-2.06(2H, m), 1.48-1.71(3H, m)。MS/ESI 375.1  $[M+H]^+$ 。

40

50

## 【0281】

工程c) 2-((6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン(21.6)。21.5(1380mg、3.68mmol)のメタノール(12mL)溶液に、2N HCl(11.05mL、22.1mmol)を加え、混合物を1時間25℃で攪拌した。懸濁液が形成した。濾過により無色の固体を得て、それをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)に溶解させた。水を加え、2N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の添加によりpHを10に調整した。層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、21.6(960mg、89%)を得た。UPLC保持時間0.89分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=13.50及び13.05(1H, 2s), 8.52(1H, s br), 8.27(1H, dd), 7.95-8.10(2H, m), 7.83(1H, s br), 7.71-7.80(1H, m), 6.83(1H, s br), 互変異性体の混合物。MS/ESI 291.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0282】

工程d) (S)-tert-ブチル(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(3-(5-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(21.7)。DMF(11mL)中の21.6(900mg、3.10mmol)、中間体A(1366mg、3.72mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1284mg、9.29mmol)の混合物をアルゴン下において70時間25℃で攪拌した。混合物を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。ブラインを加え、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)、21.7(518mg、28%)を得た。UPLC保持時間1.54分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.50(1H, d), 8.26(1H, dd), 8.06(1H, d), 7.97(1H, d), 7.74(1H, dd), 7.71(1H, d), 6.83(1H, d br), 6.77(1H, d), 4.30(1H, dd), 4.13(1H, dd br), 3.93(1H, d br), 3.46-3.62(2H, m), 1.32(9H, s), 0.85-0.89(9H, m), 0.02-0.06(6H, m)。MS/ESI 578.3 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【0283】

工程e) tert-ブチル((2S)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(3-(5-(3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(21.8)。ジオキサン(2.5mL)と水(1mL)の混合物中の21.7(250mg、0.432mmol)、21.4(241mg、0.865mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(275mg、1.297mmol)及びPdCl<sub>2</sub>(dtbpf)(145mg、0.222mmol)の懸濁液をアルゴン下において15分間90℃で攪拌した。混合物を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)、21.8(180mg、60%)を得た。UPLC保持時間1.55分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.55(1H, d), 8.10(1H, s), 8.02-8.08(1H, m), 8.00(1H, d), 7.79(1H, dd), 7.73(1H, d), 7.61(1H, s), 6.84(1H, d br), 6.79(1H, d), 6.59(1H, d), 5.29(1H, dd), 4.31(1H, dd), 4.14(1H, dd br), 3.94(2H, d br), 3.53-3.59(3H, m), 2.28-2.44(1H, m), 1.90-2.02(1H, m), 1.77-1.88(1H, m), 1.50-1.55(3H, m), 1.33(9H, s), 0.89(9H, s), 0.05(6H, s)。MS/ESI 694.5 [M+H]<sup>+</sup>。

40

50

## 【0284】

工程f) (S)-2-アミノ-3-(3-(5-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール(実施例21)。HClの4Mジオキサン溶液(0.612mL、2.45mmol)を、21.8(170mg、0.245mmol)のアセトン(2.5mL)溶液に加えた。生じた懸濁液を16時間室温で攪拌した。無色固体を濾去し、アセトンで洗浄し、SFC及びシリカのクロマトグラフィー(勾配:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)により精製して、実施例21を無色粉末として得た(12mg、12%)。UPLC保持時間0.55分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13.07(1H, s, br), 8.52(1H, d), 8.41(1H, s), 8.25(1H, d, br), 7.98(1H, d), 7.76-7.85(2H, m), 7.74(1H, dd), 6.81(2H, dd), 4.71(1H, t), 4.22(1H, dd), 3.99(1H, dd), 3.25-3.30(2H, m), 3.08-3.16(1H, m), 1.58(2H, s, br)。MS/ESI 396.2[M+H]<sup>+</sup>。

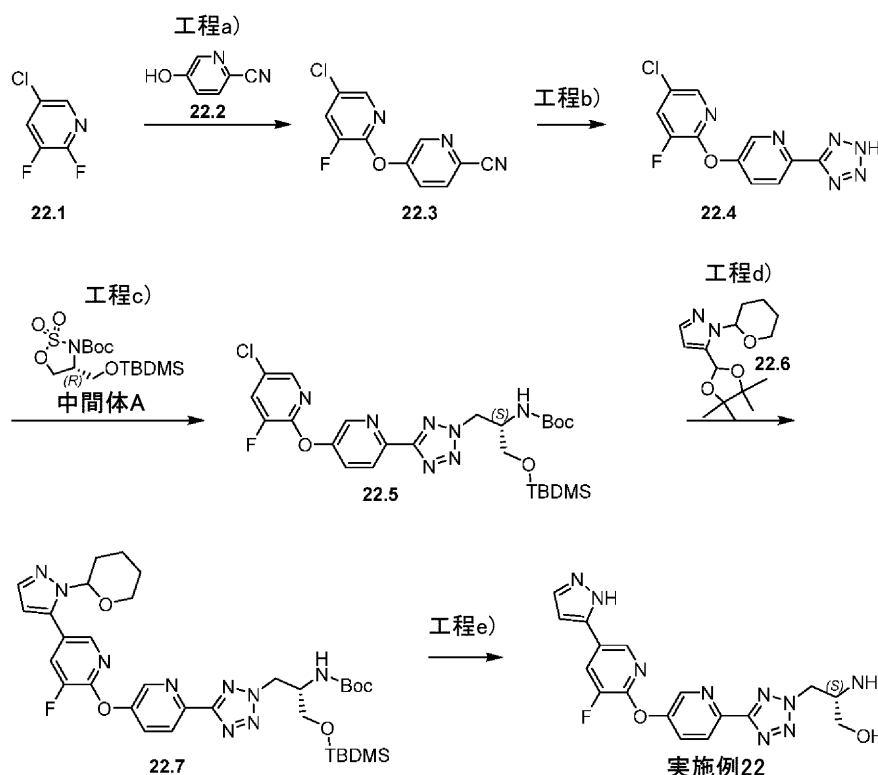
10

## 【0285】

実施例22 (S)-2-アミノ-3-(5-(5-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール

20

## 【化62】



30

40

工程a) 5-(5-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ピコリノニトリル(22.3)。DMF(10mL)中の22.1(1245mg、8.33mmol)、22.2(1000mg、8.33mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2301mg、16.65mmol)の混合物を、アルゴン下において16時間80℃で攪拌した。混合物を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して(勾配:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)、22.3(1181mg、54%)を得た。UPLC保持時間1.01分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.77(1H, d), 8.34(1H, dd), 8.18(1H, d), 8.13(1H, s), 8.03(1H, dd)。MS/ESI

50

250.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0286】

工程b) 2-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ-5-クロロ-3-フルオロピリジン(22.4)。アルゴン下において、22.3(1120mg、4.49mmol)、Bu<sub>2</sub>SnO(112mg、0.449mmol)及びTMSN<sub>3</sub>(1034mg、8.97mmol)の乾燥トルエン(8mL)溶液を、密閉したチューブ中、90℃において18時間加熱ブロック上で加熱した。追加のBu<sub>2</sub>SnO及びTMSN<sub>3</sub>を加え、加熱を3時間続けた。室温に冷却後、MeOH(2mL)を加え、混合物を濃縮した。残渣をシリカ上で精製して(勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>／MeOH)、29.4を無色粉末として得た(960mg、73%)。UPLC保持時間0.85分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.79(1H, d), 8.28-8.35(2H, m), 8.11(1H, d), 8.02(1H, dd), テトラゾールNHは観察されなかった。MS/ESI 293.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0287】

工程c) (S)-tert-ブチル(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(5-(5-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(22.5)。DMF(17mL)中の22.4(950mg、2.60mmol)、中間体A(1145mg、3.12mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1077mg、7.79mmol)の混合物をアルゴン下において1.5時間25℃で攪拌した。混合物を水により希釈し、シクロヘキサン／酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して(勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル)、22.5(773mg、51%)を得た。UPLC保持時間1.50分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.69(1H, d), 8.32-8.36(2H, m), 8.11(1H, d), 8.04(1H, dd), 6.83(1H, d), 5.08-5.23(1H, m), 4.61-4.75(1H, m), 3.90-4.01(1H, m), 3.62-3.68(2H, m), 1.21(9H, s), 0.84(9H, s), 0.02-0.06(6H, m)。MS/ESI 580.2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0288】

工程d) tert-ブチル((2S)-1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(5-(5-(3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(22.7)。ジオキサン(3.5mL)と水(1.17mL)の混合物中の22.5(330mg、0.569mmol)、22.6(264mg、0.948mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(302mg、1.423mmol)及びPdCl<sub>2</sub>(dtbpf)(30.9mg、0.047mmol)の懸濁液をアルゴン下において1.25時間90℃で攪拌した。混合物を水により希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して(勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル)、22.7(118mg、30%)を得た。UPLC保持時間1.52分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.76(1H, d), 8.23(1H, d), 8.13(1H, s), 8.09(1H, d), 7.99(1H, dd), 7.60-7.68(m, 1H, m), 6.96(1H, d br), 6.61(1H, d), 5.30(1H, dd), 4.91(1H, dd), 4.70(1H, dd br), 3.91-4.12(2H, m), 3.53-3.70(3H, m), 2.26-2.48(1H, m), 1.92-2.01(1H, m), 1.77-1.89(1H, m), 1.50-1.68(3H, m), 1.02-1.28(9H, m), 0.88(9H, s), 0.07(6H, s)。MS/ESI 696.3 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0289】

50

工程 e) (S)-2-アミノ-3-(5-(5-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール (実施例 22)。HCl の 4 M ジオキサン溶液 (0.284 mL、1.15 mmol) を、22.7 (80 mg、0.115 mmol) のアセトン (1 mL) 溶液に加えた。生じた懸濁液を 4 時間室温で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えた。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液により pH を 9 に調整し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/イソプロパノール (3:1) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して (勾配: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)、実施例 22 (15 mg、31%) を無色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.52 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13.09 (1H, s, br), 8.72 (1H, s, br), 8.45 (1H, s, br), 8.28 (1H, d, br), 8.23 (1H, d, br), 7.94 (1H, d, br), 7.85 (1H, s, br), 6.84 (1H, s, br), 4.86 (1H, s, br), 4.71-4.83 (1H, m), 4.50-4.71 (1H, m), 3.39 (2H, m), 3.35 (1H, m), 1.70 (2H, s, br). MS/ESI 398.1 [M+H]<sup>+</sup>.

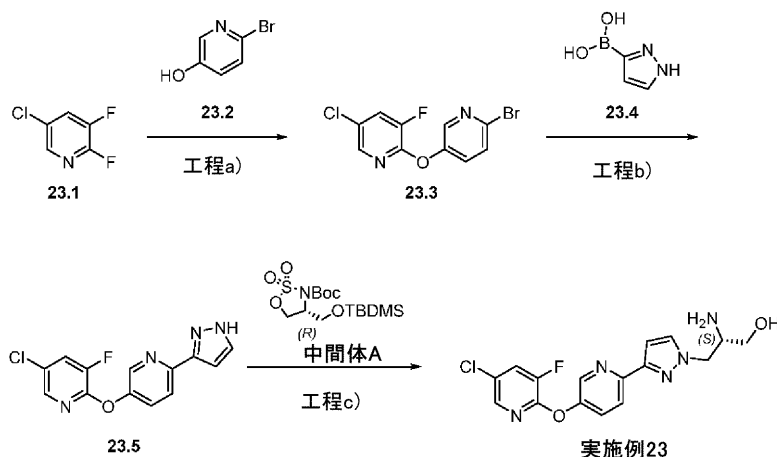
10

【0290】

実施例 23 (S)-2-アミノ-3-(3-(5-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール

20

【化 63】



30

工程 a) 2-(6-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (23.3)。アルゴン下で炭酸カリウム (1.33 g、9.63 mmol) を 23.1 (1.00 g、6.42 mmol) 及び 23.2 (1.11 g、6.42 mmol) の DMA (5 mL) 溶液に加えた。生じた懸濁液を 18 時間 80 °C で攪拌した。冷却後、反応混合物を水 (40 mL) 及び MTBE (20 mL) に注ぎ、10 分間激しく攪拌した。次いで、水層を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。蒸発により、粗生成物を黄色の油として得た。シクロヘキサン (4 mL) からの結晶化により、化合物 23.3 を灰白色固体として得た (1.57 g、81%)。UPLC 保持時間 1.15 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.42 (1H, s), 8.29 (1H, dd), 8.08 (1H, d), 7.76 (2H, s). MS/ESI: m/z = 303.0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0291】

工程 b) 2-(5-(5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (23.5)。ジオキサン (22.6 mL) 中の 23.3 (686 mg、2.26 mmol) 及び 23.4 (582 mg、5.20 mmol) の懸濁液に、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (2.26 mL、4.52 mmol) 及びテト

50

ラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（0）（313mg、0.271mmol）を加えた。アルゴンで置換した後、反応混合物を、20時間85℃で、密閉したチューブ中で攪拌した。冷却後、懸濁液を、酢酸エチル（50mL）と水（75mL）の間で分配した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液及び半飽和ブラインで洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>での乾燥及び蒸発により、黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー（勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル）により薄黄色油を得た。残渣をEtOH／Et<sub>2</sub>Oから結晶化して、純粋な化合物23.5を白色の固体として得た（353mg、48%）。UPLC保持時間0.95分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 10.61（br s），8.57（d，1H），8.29（d，1H），8.08（s），8.07（d），7.86（dd，1H），7.80（s，1H），6.89（s，1H）。MS／ESI：m／z = 291.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0292】

工程c）（S）－2－アミノ－3－（3－（5－（（5－クロロ－3－フルオロピリジン－2－イル）オキシ）ピリジン－2－イル）－1H－ピラゾール－1－イル）プロパン－1－オール（23.6、実施例23）。23.5（117mg、0.40mmol）及び中間体A（177mg、0.482mmol）のDMA（4.5mL）溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（392mg、1.204mmol）を加えた。懸濁液を、1.5時間0℃で、アルゴン下で攪拌し、さらに2時間室温で、それに続いて45℃で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（50mL）と水（25mL）の混合物に注いだ。水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相をブラインで4回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の蒸発により黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー（勾配：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>／MeOH／NH<sub>3</sub>）による分離により、純粋な化合物である実施例23を無色の油として得た（89mg、55%）。UPLC保持時間0.71分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ = 8.55（1H，d），8.29（1H，d），8.21（3H，br s），8.08（1H，d），8.05（1H，dm），7.90（1H，d），7.80（1H，d），6.87（1H，d），4.52－4.37（2H，m），3.68－3.55（2H，m），3.54－3.45（1H，m）。MS／ESI：m／z = 364.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0293】

物質は、アセトン中の溶液（5mL）を、MeOH中1.25M HCl（0.6mL）により処理し、それに続く蒸発及びEt<sub>2</sub>Oによるトリチュレーションにより、その塩酸塩に転化した。形成した沈殿物を濾去し、80℃で真空乾燥させて、生成物を無色結晶性固体として得た（81.2mg）。さらに、位置異性体の生成物（S）－2－アミノ－3－（5－（5－（（5－クロロ－3－フルオロピリジン－2－イル）オキシ）ピリジン－2－イル）－1H－ピラゾール－1－イル）プロパン－1－オール23'を単離できた。Et<sub>2</sub>Oからの再結晶化により、無色結晶性固体を得た（17.2mg、12%）。UPLC保持時間0.67分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ = 8.63（1H，d），8.29（1H，dd），8.11（1H，d），7.92－7.82（2H，m），7.54（1H，d），6.78（1H，d），4.62－4.51（2H，m），4.43（1H，dd），3.29－3.07（3H，m），1.50（2H，br s）。MS／ESI：m／z = 364.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

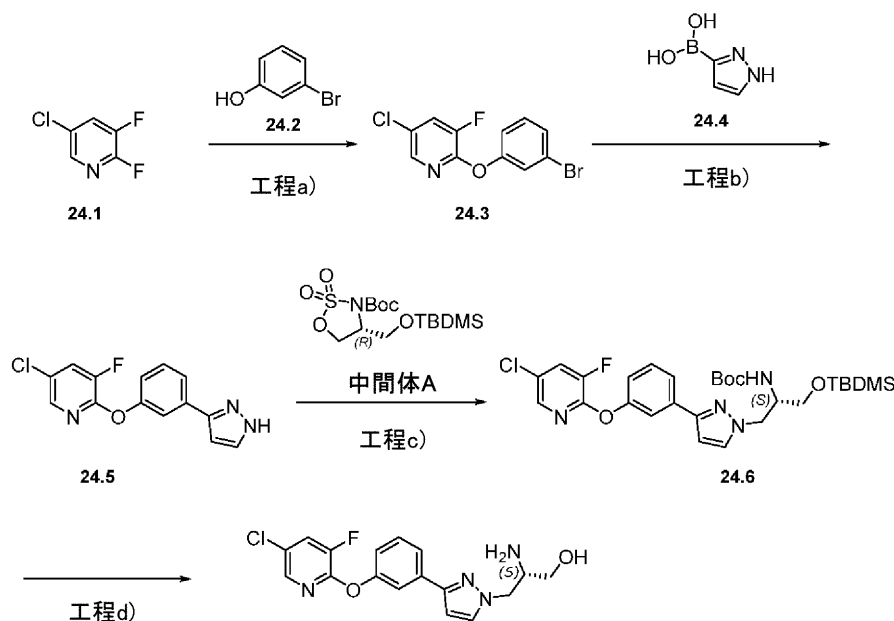
40

## 【0294】

実施例24（S）－2－アミノ－3－（3－（3－（（5－クロロ－3－フルオロピリジン－2－イル）オキシ）フェニル）－1H－ピラゾール－1－イル）プロパン－1－オール

50

## 【化 6 4】



実施例24

10

20

工程 a) 2-(3-ブロモフェノキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (24.3)。アルゴン下で炭酸カリウム (3.99 g、28.9 mmol) を 24.1 (3.00 g、19.26 mmol) 及び 24.2 (3.33 g、19.26 mmol) の DMA (10 mL) 溶液に加えた。生じた懸濁液を 18 時間 80 °C で攪拌した。冷却後、反応混合物を水 (120 mL) 及び MTBE (60 mL) に注いだ。水層を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を、10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O 及びブラインで洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。蒸発により、粗生成物を黄色の油として得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / DCM) により精製して、化合物 24.3 を無色の油として得た (5.06 g、87%)。UPLC 保持時間 1.31 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.25 (1H, dd), 8.09 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.41 (1H, "t"), 7.25 (1H, dd)。MS / ESI : m / z = 302.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0295】

工程 b) 2-(3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェノキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (24.5)。DMA (15 mL) 中の 24.3 (1.5 g、4.96 mmol) 及び 24.4 (1.11 g、9.92 mmol) の懸濁液に、KHCO<sub>3</sub> (0.993 g、9.91 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (286 mg、0.248 mmol) を加えた。アルゴンで置換した後、反応混合物を、24 時間 93 °C で、密閉したチューブ中で攪拌した。冷却後、懸濁液を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) の間で分配した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を、1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液及び半飽和ブラインで洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> での乾燥及び蒸発により黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (勾配 : シクロヘキサン / 酢酸エチル) により、純粋な化合物 24.5 を無色の油として得た (547 mg、38%)。UPLC 保持時間 1.04 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.96 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 8.23 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 7.95 (1H, br s), 7.51 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.40 (1H, "t"), 7.00 (dd, 1H)。MS / ESI : m / z = 290.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0296】

工程 c) tert-ブチル (S)-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキ

50

シ) - 3 - (3 - (3 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバマート (24.6)。24.5 (523 mg、1.805 mmol) 及び中間体 A (796 mg、2.166 mmol) の DMA (12 mL) 溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.765 g、5.42 mmol) を加えた。懸濁液を 4 時間室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (60 mL) と水 (30 mL) の混合物に注いだ。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで 4 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の蒸発により黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (勾配: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc) による分離により、純粋な化合物 24.6 の無色油を得た (917 mg、88%)。UPLC 保持時間 1.63 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.23 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 7.46 (1H, "t"), 7.12 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 4.16 - 4.05 (1H, m), 3.94 - 3.82 (1H, m), 3.61 - 3.45 (2H, m), 1.32 (9H, s), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。MS / ESI: m / z = 577.3 [M + H]<sup>+</sup>。

10

【0297】

工程 d) (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (3 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (実施例 24)。化合物 24.6 (917 mg、1.589 mmol) をアセトン (10 mL) に溶解させ、ジオキサン中の 4 M の HCl (3.97 mL、15.89 mmol) を加えた。直ちに気体の発生を観察でき、粘度の高い懸濁液が 15 分以内に形成した。混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。反応物を蒸発させると、粘着性の残渣が残った。化合物をフラッシュクロマトグラフィー (勾配: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH - 32% NH<sub>3</sub> 水溶液) により精製して、実施例 24 を無色の油として得たが、それは静置すると結晶化した (531 mg、92%)。UPLC 保持時間 0.76 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.23 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.59 (1H, "t"), 7.45 (1H, "t"), 7.11 (1H, dd), 6.73 (1H, d), 4.67 (1H, t), 4.17 (1H, dd), 3.94 (1H, dd), 3.31 - 3.21 (2H, m), 3.14 - 3.02 (1H, m), 1.48 (2H, br s)。MS / ESI: m / z = 363.1 [M + H]<sup>+</sup>。

20

30

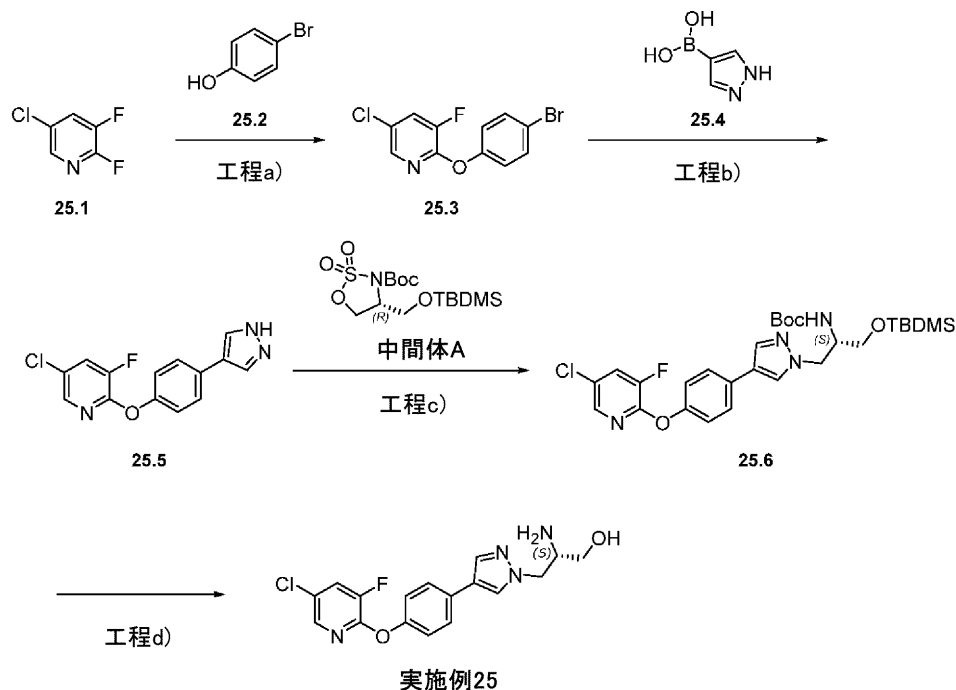
【0298】

実施例 25 (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール

40

50

## 【化 6 5】



10

20

工程 a) 2-(4-ブロモフェキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (25.3)。アルゴン下で炭酸カリウム (3.99 g、28.9 mmol) を 25.1 (3.00 g、19.26 mmol) 及び 25.2 (3.33 g、19.26 mmol) の DMA (10 mL) 溶液に加えた。生じた懸濁液を 18 時間 80 °C で攪拌した。冷却後、反応混合物を、水 (120 mL) 及び MTBE (60 mL) に注いだ。水層を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を、10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O 及びブラインで洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。蒸発により、粗生成物を黄色の油として得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / DCM) により精製して、化合物 25.3 を無色の油として得た (5.16 g、89%)。UPLC 保持時間 1.31 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.24 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 7.62 (2H, “d”), 7.21 (2H, “d”)。MS / ESI : m / z = 301.9 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0299】

工程 b) 2-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (25.5)。DMA (15 mL) 中に 25.3 (1.5 g、4.96 mmol) 及び 25.4 (1.11 g、9.92 mmol) の懸濁液に、KHCO<sub>3</sub> (0.993 g、9.91 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (286 mg、0.248 mmol) を加えた。アルゴンで置換した後、反応混合物を、48 時間 90 °C で、密閉したチューブ中で攪拌した。冷却後、懸濁液を、酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) の間で分配した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液及び半飽和ブラインで洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させると、黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (勾配 : シクロヘキサン / 酢酸エチル) により粘着性の油を得た。残渣をシクロヘキサン / Et<sub>2</sub>O (2 : 1) で結晶化し、純粋な化合物 25.5 を白色の固体として得た (472 mg、27%)。UPLC 保持時間 0.99 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.93 (1H, br s), 8.21 (1H, dd), 8.18 (1H, br s), 8.06 (1H, d), 7.92 (1H, br s), 7.65 (2H, “d”), 7.19 (2H, “d”)。MS / ESI : m / z = 290.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0300】

工程 c) tert-ブチル (S)-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキ

50

シ) - 3 - (4 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバマート (25.6)。25.5 (196 mg、0.676 mmol) 及び中間体 A (323 mg、0.878 mmol) の DMA (5.5 mL) 溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (660 mg、2.027 mmol) を加えた。懸濁液を 28 時間室温で攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (60 mL) と水 (30 mL) の混合物に注いだ。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで 4 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の蒸発により黄色の油が生じた。フラッシュクロマトグラフィー (勾配: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc) による分離により、純粋な化合物 25.6 無色油を得たが、静置すると結晶化した (399 mg、86%)。UPLC 保持時間 1.60 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.22 (1H, dd), 8.09-8.01 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.59 (2H, "d"), 7.20 (2H, "d"), 6.78 (1H, br d), 4.25 (1H, dd), 4.15-4.06 (1H, m), 3.98-3.86 (1H, m), 3.60-3.46 (2H, m), 1.33 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.05 (6H, s)。MS/ESI: m/z = 577.4 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0301】

工程 d) (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (実施例 25)。化合物 25.6 (388 mg、0.672 mmol) をアセトン (5 mL) に溶解させ、ジオキサン中の 4 M の HCl (1.68 mL、6.72 mmol) を加えた。直ちに気体の発生が観察でき、粘度の高い懸濁液が 15 分以内に形成した。混合物を 40 °C で 2.5 時間攪拌した。次いで追加のジオキサン中の 4 M の HCl (0.84 mL、3.36 mmol) を加え、攪拌を 4 時間 40 °C で継続した。透明な溶液を蒸発させると、粘着性の残渣が残った。化合物をフラッシュクロマトグラフィー (勾配: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH - 32% NH<sub>3</sub> 水溶液) により精製すると、固体を得た。イソプロパノールによるトリチュレーションにより、60 °C での真空乾燥の後、実施例 25 を白色の固体として得た (157 mg、64%)。UPLC 保持時間 0.76 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (1H, dd), 8.14 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.62 (2H, "d"), 7.19 (2H, "d"), 4.68 (1H, t), 4.17 (1H, dd), 3.94 (1H, dd), 3.33-3.21 (2H, m), 3.15-3.03 (1H, m), 1.49 (2H, br s)。MS/ESI: m/z = 363.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

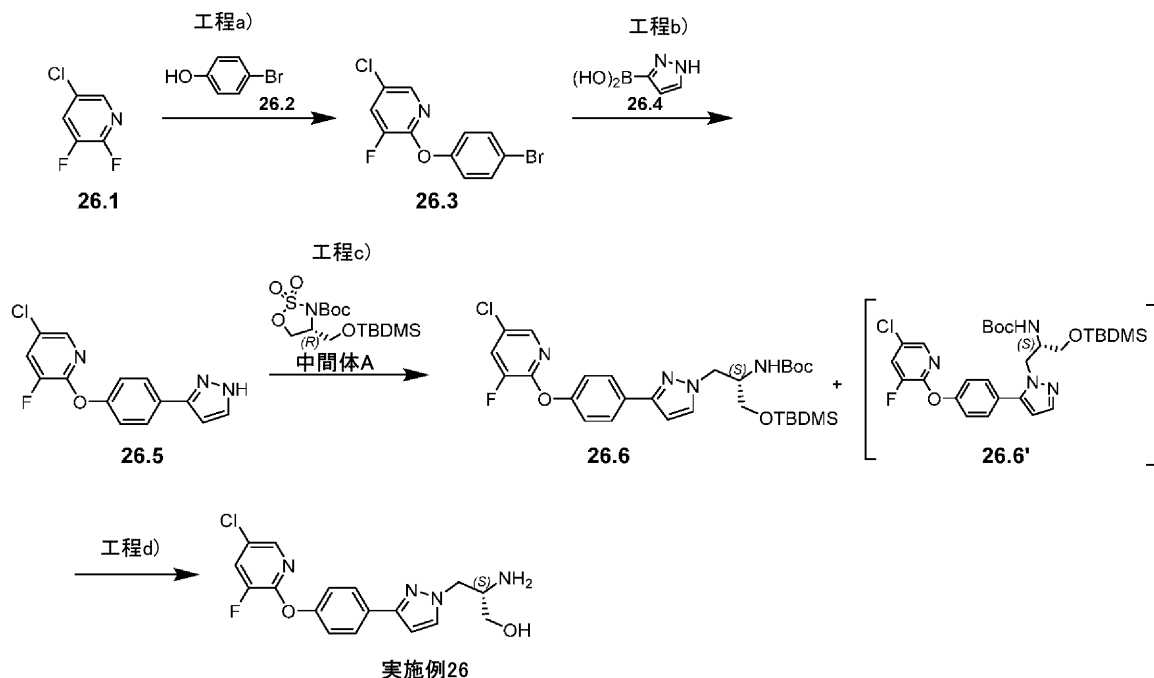
【0302】

実施例 26 (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール

40

50

## 【化 6 6】



10

20

工程 a) 2-(4-ブロモフェキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (26.3)。アルゴン下で炭酸カリウム (1.33 g、9.63 mmol) を 26.1 (1.00 g、6.42 mmol) 及び 26.2 (1.11 g、6.42 mmol) の DMA (5 mL) 溶液に加えた。生じた懸濁液を 18 時間 80 °C で攪拌した。冷却後、反応混合物を水 (40 mL) 及び MTBE (20 mL) に注ぎ、10 分間激しく攪拌した。次いで、水層を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を、10 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液、半飽和ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。蒸発により、粗生成物を無色の油として得た。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (勾配：シクロヘキサン / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により、化合物 26.3 を無色の固体として得た (1.75 g、90%)。UPLC 保持時間 1.31 分 (方法 A)。TLC : R<sub>f</sub> = 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / シクロヘキサン 1 : 4)、<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.24 (1H, dd), 8.06 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.21 (2H, d)。MS / ESI : m / z = 302.0 [M + H]<sup>+</sup>。

30

【0303】

工程 b) 2-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (26.5)。ジオキサン (14 mL) 中の 26.3 (1.00 g、3.31 mmol) 及び 26.4 (1.11 g、9.92 mmol) の懸濁液に、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (1.65 mL、3.30 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) -パラジウム (0) (0.31 g、0.2 mmol) を加えた。アルゴンで置換した後、反応混合物を、40 時間 75 °C で、密閉したチューブ中で攪拌した。冷却後、懸濁液を、酢酸エチル (50 mL) と水 (75 mL) との間で分配した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を、1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液及び半飽和ブラインで洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> での乾燥及び蒸発により黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル) により、純粋な化合物 26.5 を無色の油として得た (0.27 g、28%)。UPLC 保持時間 1.01 分 (方法 A)。TLC : R<sub>f</sub> = 0.35 (酢酸エチル / シクロヘキサン 1 : 1)、<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.24 (1H, dd), 8.08 (1H, d), 7.86 (2H, d), 7.79 (1H, d), 7.22 (2H, d), 6.72 (1H, d)。MS / ESI : m / z = 290.1 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0304】

50

工程 c) tert-ブチル (S) - (1 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - (3 - (4 - ((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) カルバマート (26.6)。26.5 (261 mg、0.90 mmol) 及び中間体 A (398 mg、1.08 mmol) の DMA (10 mL) 溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (880 mg、2.70 mmol) を加えた。無色懸濁液を、2.5 時間 25℃で、アルゴン下で攪拌して、次いで酢酸エチル (75 mL) と水 (30 mL) の混合物に注いだ。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで 4 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の蒸発により、14:1 の比で 2 種の可能性のある位置異性体のアルキル化生成物を含む無色油を得た。(UPLC、UV 215 nm)。フラッシュクロマトグラフィー (勾配: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 酢酸エチル) による分離により、所望の位置異性体 26.6 を無色の油として得た (370 mg、71%)。UPLC 保持時間 7.63 分 (方法 B)。TLC: R<sub>f</sub> = 0.64 (酢酸エチル / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1)、<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.23 (1H, dd), 8.08 (1H, d), 7.82 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.22 (2H, d), 6.80 (1H, br d), 6.69 (1H, d), 4.39 (1H, dd), 4.11 (1H, dd), 3.94 (1H, m), 3.55 (2H, m), 1.38 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.02 (3H, s), 0.02 (3H, s)。MS / ESI: m / z = 577.4 [M+H]<sup>+</sup>。望ましくないピラゾール位置異性体 26.6' も無色の油として得た (42 mg、8%)。UPLC 保持時間 7.53 分 (方法 B)。TLC: R<sub>f</sub> = 0.27 (酢酸エチル / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1)、<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.26 (1H, dd), 8.09 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.53 (1H, d), 7.30 (2H, d), 6.57 (1H, br d), 6.49 (1H, d), 4.29 (1H, dd), 4.10 (1H, dd), 3.94 (1H, m), 3.40 (2H, m), 1.33 (9H, s), 0.79 (9H, s), -0.04 (3H, s), -0.05 (3H, s)。MS / ESI: m / z = 577.4 [M+H]<sup>+</sup>。

10

20

【0305】

工程 d) (S) - 2-アミノ-3 - (3 - (4 - ((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オール (実施例 26)。化合物 26.6 (362 mg、0.627 mmol) をジオキサン (1.5 mL) 中の 4 M の HCl に溶解させた。直ちに発泡を観察でき、粘度の高い懸濁液が 15 分以内に形成した。アセトン (4.5 mL) を加え、25℃での攪拌をさらに 1.5 時間続けた。反応物を蒸発させると、粘着性の残渣が残った。フラッシュクロマトグラフィー (勾配: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH - 32% NH<sub>3</sub> 水溶液) 及びエチルエーテル / n-ペンタンからの再結晶化により、実施例 26 を無色粉末として得た (166 mg、73%)。UPLC 保持時間 0.76 分 (方法 A)。TLC: R<sub>f</sub> = 0.19 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / 25% NH<sub>3</sub> 水溶液 90:9:1)、<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.23 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 7.84 (2H, d), 7.76 (1H, d), 7.22 (2H, d), 6.69 (1H, d), 4.68 (1H, t, OH), 4.19 (1H, dd), 3.96 (1H, dd), 3.32-3.25 (3H, m), 3.11 (1H, m), 1.51 (2H, br s, NH<sub>2</sub>)。MS / ESI: m / z = 363.2 [M+H]<sup>+</sup>。

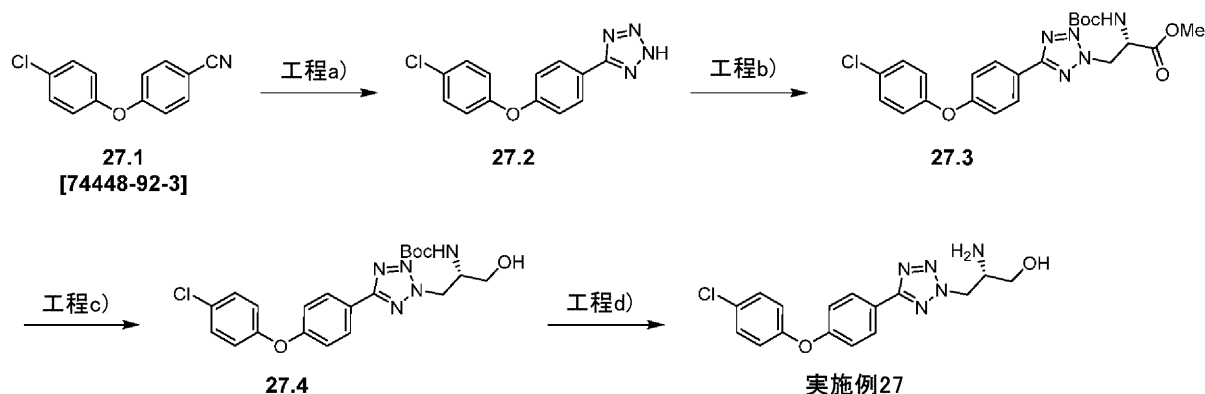
30

40

【0306】

実施例 27 (S) - 2-アミノ-3 - (5 - (4 - (4-クロロフェノキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-1-オール

## 【化 6 7】



10

工程 a) 5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール(26.3)。ニトリル 27.1 (1.43 g、6.23 mmol) の乾燥トルエン (9 mL) 溶液に、ジブチルスタナノン (155 mg、0.623 mmol) 及びアジドトリメチルシラン (1.7 mL、12.4 mmol) を加えた。反応混合物を、密閉したバイアル中で 100 °C に 17 時間加熱した。室温に冷却した後、全揮発性物質を真空中で除去し、粗製物を MeOH (6 mL) によりトリチュレートし、再び濃縮した。物質を MeCN (6 mL) に懸濁させ、濾過した。固体を MeCN (2 × 3 mL) で洗浄して、真空中で乾燥させて、テトラゾール 27.2 を無色粉末として得た (1.49 g、86%)。UPLC 保持時間 0.99 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 16.82 (s, br, 1H), 8.09–8.02 (m, 2H), 7.55–7.46 (m, 2H), 7.27–7.12 (m, 4H)。MS/ESI: m/z = 273.0 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0307】

工程 b) メチル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパノート (27.3)。27.2 (1.2 g、4.40 mmol) 及び PPh<sub>3</sub> (2.89 g、11.0 mmol) の 60 mL) 溶液に、THF (20 mL) 中のアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (2.53 g、11.00 mmol) 及び Boc-Ser-OMe (2.41 g、11.0 mmol) を加えた。室温で 19 時間攪拌した後、全揮発性物質を真空中で除去し、粗製物を isolute (商標) に吸着させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (80 g SiO<sub>2</sub>、ヘプタンから EtOAc) による精製により、標記化合物 27.3 及び相当量の BocNH-NHBoc を含む無色固体 (4.1 g) を得た。物質をさらに精製せずに先に進めた。UPLC 保持時間 1.34 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.15–8.07 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.14–7.06 (m, 2H), 7.06–6.98 (m, 2H), 5.14 (qd, 2H), 4.90 (dt, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。MS/ESI: m/z = 474.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

【0308】

工程 c) tert-ブチル(S)-(1-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート (27.4)。27.3 (414 mg、0.874 mmol) の 10 mL) 溶液を、THF 中 2N LiBH<sub>4</sub> (1.75 mL、3.5 mmol) により 0 °C で処理した。30 分後、反応混合物を isolute (商標) に吸着させ、真空中で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (43 g RP18 シリカ、水中 0.1% TFA: MeCN 19:1 ~ 0:1) により、アルコール 27.4 (173 mg、44%) を無色の固体として得た。UPLC 保持時間 1.22 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz

50

z, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 8.09–8.02 (m, 2H), 7.54–7.45 (m, 2H), 7.23–7.11 (m, 4H), 6.88 (d, 1H, –NH), 5.03 (t, 1H, –OH), 4.89 (dd, 1H), 4.61 (dd, 1H), 3.99 (s, br, 1H), 3.48 (d, br, 2H), 1.25 (s, 9H). MS (ESI+) :  $m/z$  = 446.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0309】

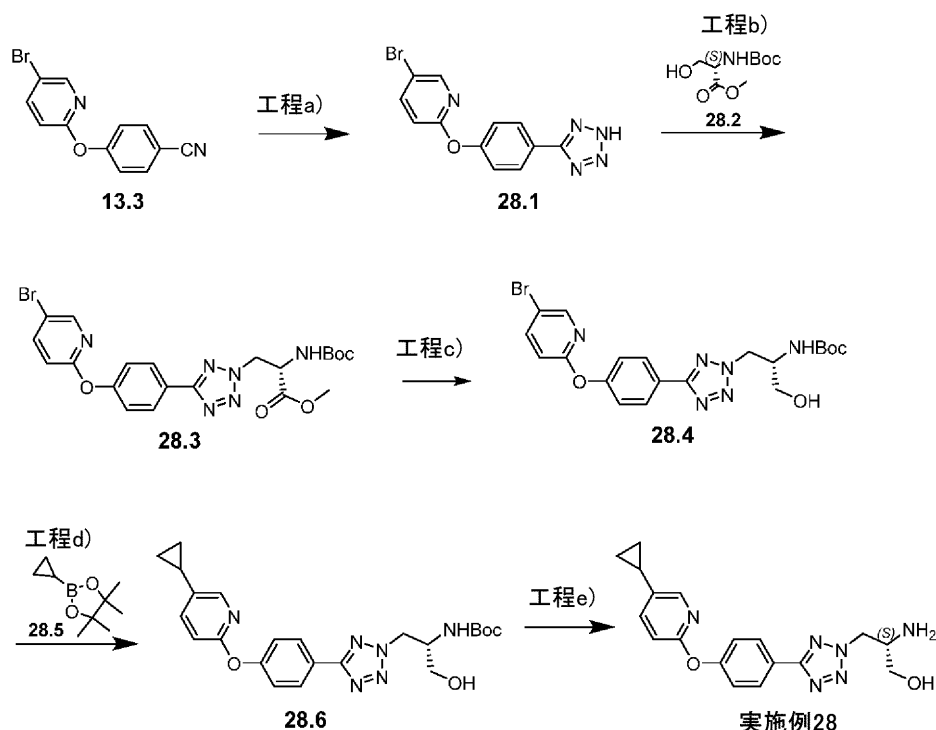
工程d) (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール(実施例27)。27.4(88mg、0.197mmol)のDCM(4mL)溶液をTFA(2mL)により処理し、1時間室温に保った。反応混合物を真空中で濃縮し、isolute(商標)に吸着させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(43g RP18シリカ、水中0.1% TFA:MeCN 19:1~0:1)と、それに続くHCl含有水溶液からの凍結乾燥により、実施例27の塩酸塩(71mg、92%)を無色粉末として得た。UPLC保持時間0.81分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 8.24 (s, br, 3H, –NH<sub>3</sub>), 8.12–8.06 (m, 2H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.25–7.12 (m, 4H), 5.56 (t, 1H, –OH), 5.04 (dd, 1H), 4.96 (dd, 1H), 3.81 (dq, 1H), 3.72 (dt, 1H), 3.63 (dt, 1H). MS (ESI+) :  $m/z$  = 346.0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

【0310】

実施例28 (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール【化68】



30

40

工程a) 2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-5-ブロモピリジン(28.1)。アルゴン下において、13.3(2.95g、10.72mmol)、Bu<sub>2</sub>SnO(0.267g、1.073mmol)及びTMSN<sub>3</sub>(2.47g、21.45mmol)の乾燥トルエン(10.5mL)溶液をそれぞれ含む2つのバイアルを密閉し、加熱ブロック上で、100℃で8時間攪拌した。不均一な混合物を合わせ、MeOHにより処理し、減圧下で濃縮した。固形残渣をMeOHから結晶化させると、28.1を無色の固体として得た(2.60g、42%)。UPLC保持時間0.86分(方

50

法A)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 16.5$  (1H, s, br), 8.32 (1H, d), 8.11 (1H, dd), 8.04–8.09 (2H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 7.14 (1H, d). MS/ESI 318.1 [M+H] $^+$ .  
【0311】

工程b) (S)-メチル3-(5-(4-(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート(28.3)。28.1 (2.60 g、8.17 mmol)、トリフェニルホスフィン(3.22 g、12.26 mmol)、DIAD(2.82 g、12.26 mmol)及び28.2 (2.69 g、12.26 mmol)のTHF(60 mL)溶液を、1.5時間25℃で撹拌した。Isoluteを加え、混合物を真空中で乾燥させた。シリカのクロマトグラフィー(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)により、約10%トリフェニルホスフィンオキシドを含む28.3(5.65 g)を無色の固体として得て、それを次の工程に使用した。少量をSFCによりさらに精製して、分析試料を得た。UPLC保持時間1.25分(方法A)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.33$  (1H, d), 8.12 (1H, dd), 8.08 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.34 (2H, d), 5.11 (1H, dd), 5.01 (1H, dd), 4.71 (1H, m), 3.70 (3H, s), 1.32 (9H, s). MS/ESI 519.1 [M+H] $^+$ .  
【0312】

工程c) (S)-tert-ブチル(1-ヒドロキシ-3-(5-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(28.4)。0℃で、LiBH<sub>4</sub>(2N THF溶液、10.28 mL、20.56 mmol)を、28.3(2.67 g、5.14 mmol)のTHF(50 mL)溶液に滴加し、混合物を45分間0℃で撹拌した。混合物をHCl(1N水溶液)により中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加え、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を除去した。シリカのクロマトグラフィー(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)により、化合物28.4を無色の固体として得た(553 mg、21%)。UPLC保持時間1.11分(方法A)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.33$  (1H, d), 8.12 (1H, dd), 8.08 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.24 (1H, d), 6.88 (1H, d), 5.03 (1H, t, br), 4.91 (1H, dd), 4.63 (1H, dd), 4.02 (1H, m), 3.48 (2H, m), 1.27 (9H, s). MS/ESI 491.2 [M+H] $^+$ .  
【0313】

工程d) (S)-tert-ブチル(1-(5-(4-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(28.6)。ジオキサン(7.5 mL)と水(3.75 mL)の混合物中の28.4(400 mg、0.814 mmol)、28.5(164 mg、0.977 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(518 mg、2.442 mmol)及びPdCl<sub>2</sub>(dtbpf)(53.1 mg、0.081 mmol)の懸濁液をアルゴン下において2時間85℃で撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカ上で精製して(勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル)、28.6(80 mg、21%)を得た。UPLC保持時間1.11分(方法A)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.05$  (3H, m), 7.57 (1H, dd), 7.25 (2H, d), 7.02 (1H, d), 6.88 (1H, d), 5.02 (1H, t, br), 4.90 (1H, dd), 4.62 (1H, dd), 4.02 (1H, m), 3.47 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.25 (9H, s), 0.96 (2H, m), 0.71 (2H, m). MS/ESI 453.4 [M+H] $^+$ .  
【0314】

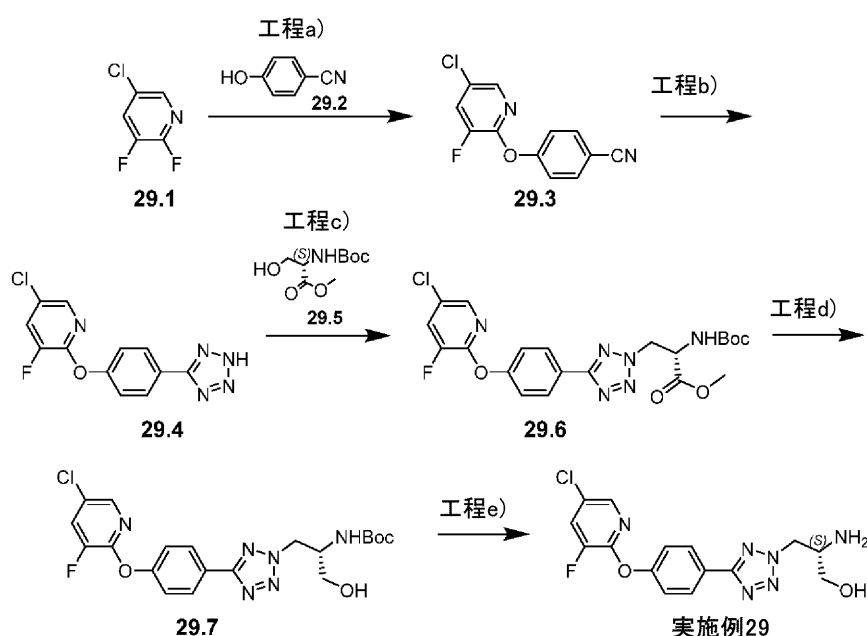
工程e) (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール(

実施例 28)。28.6 (77 mg、0.170 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.7 mL) 溶液に、 $\text{HCl}$  (4 N ジオキサン溶液、0.638 mL、2.55 mmol) を加え、混合物を 1.5 時間 25 °C で攪拌した。濾過により、実施例 28 の塩酸塩を無色の固体として得た (60 mg、89%)。UPLC 保持時間 0.72 分 (方法 A)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta = 8.42$  (3H, s, br), 8.12 (2H, d), 8.04 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 7.28 (2H, d), 7.02 (1H, d), 5.56 (1H, s, br), 5.08–4.94 (2H, m), 3.81 (1H, m), 3.72 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 1.95 (1H, m), 0.96 (2H, m), 0.71 (2H, m)。MS/ESI 353.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0315】

実施例 29 (S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オール

【化 69】



工程 a) 4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンゾニトリル (29.3)。DMF (40 mL) 中の 29.1 (23.6 g、158 mmol)、29.2 (17.9 g、150 mmol) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (24.9 g、180 mmol) の懸濁液を 100 °C に 3 時間加熱した。反応混合物をヘプタン - 酢酸エチル (2 : 1、500 mL) と水 (250 mL) の間に分配した。有機層を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それを、ヘキサン / 酢酸エチルから再結晶化した。純粋な生成物 29.3 を無色の固体として得た (20.5 g、53%)。UPLC 保持時間 1.10 分 (方法 A)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta = 8.30$  (1H, dd), 8.13 (1H, dd), 7.93 (2H, d), 7.43 (2H, d)。MS/ESI 249.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0316】

工程 b) 2 - (4 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン (29.4)。アルゴン下において、29.3 (2.24 g、9.00 mmol)、 $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (0.224 g、0.900 mmol) 及び  $\text{TMSN}_3$  (2.39 mL、18.0 mmol) の乾燥トルエン (9 mL) 溶液をそれぞれ含む 9 つのバイアルを密閉し、加熱ブロック上で、90 °C で 18 時間攪拌した。不均一な混合物を濃縮し、合わせた粗製物を MeOH (100 mL) により処理し、減圧下でさらに 1 回濃縮して、薄茶色 - 橙色の固体を得た。固形残渣を MeOH (100 mL) に懸濁させ、20 分

間攪拌し、濾過した。固体をヘプタンで洗浄し、乾燥させて、化合物 29.4 を無色粉末として得た (18.5 g、77%)。UPLC 保持時間 0.89 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 16.8 (1H, s, br), 8.28 (1H, dd), 8.08–8.13 (3H, m), 7.43 (2H, d)。MS/ESI 292.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0317】

工程 c) (S)-メチル 2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパノアート (29.6)。0℃で、PPh<sub>3</sub> (29.5 g、112.5 mmol)、DIAD (25.9 g、112.5 mmol) 及び 29.5 (24.6 g、112.5 mmol) を、29.4 (13.1 g、45.0 mmol) の THF (150 mL) 溶液に加えた。生じた混合物を 4 時間 25℃で攪拌した。反応混合物を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカのクロマトグラフィー (石油エーテル中 15% 酢酸エチル) により、化合物 29.6 を無色の固体として得た (13.7 g、62%)。UPLC 保持時間 1.26 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.28 (1H, dd), 8.10 (3H, m), 7.49 (1H, d), 7.41 (2H, d), 5.13 (1H, dd), 5.01 (1H, dd), 4.72 (1H, m), 3.70 (3H, s), 1.31 (9H, s)。MS/ESI 493.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0318】

工程 d) (S)-tert-ブチル (1-(5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート (29.7)。0℃で、LiBH<sub>4</sub> (2N THF 溶液、2.94 mL、5.88 mmol) を、29.6 (724 mg、1.47 mmol) の THF (15 mL) 溶液に滴加し、混合物を 1 時間 0℃で攪拌した。混合物を HCl (1N 水溶液) で中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加え、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を除去した。シリカのクロマトグラフィー (勾配：シクロヘキサン/酢酸エチル) により、化合物 29.7 を無色の油として得た (555 mg、72%)。UPLC 保持時間 1.13 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.28 (1H, dd), 8.10 (3H, m), 7.40 (2H, d), 6.88 (1H, d), 5.03 (1H, t, br), 4.91 (1H, dd), 4.63 (1H, dd), 4.01 (1H, m), 3.48 (2H, m), 1.25 (9H, s)。MS/ESI 465.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0319】

工程 e) (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール (実施例 29)。29.7 (172 mg、0.37 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) 溶液に、HCl (4N ジオキサン溶液、1.4 mL、5.6 mmol) を加え、混合物を 1 時間 25℃で攪拌した。濾過により、実施例 29 の塩酸塩を無色の固体として得た (93 mg、62%)。UPLC 保持時間 0.74 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.42 (3H, s, br), 8.29 (1H, dd), 8.15 (2H, d), 8.11 (1H, d), 7.42 (2H, d), 5.56 (1H, s, br), 5.08–4.94 (2H, m), 3.81 (1H, m), 3.77–3.60 (2H, m)。MS/ESI 365.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0320】

実施例 30 (R)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール

10

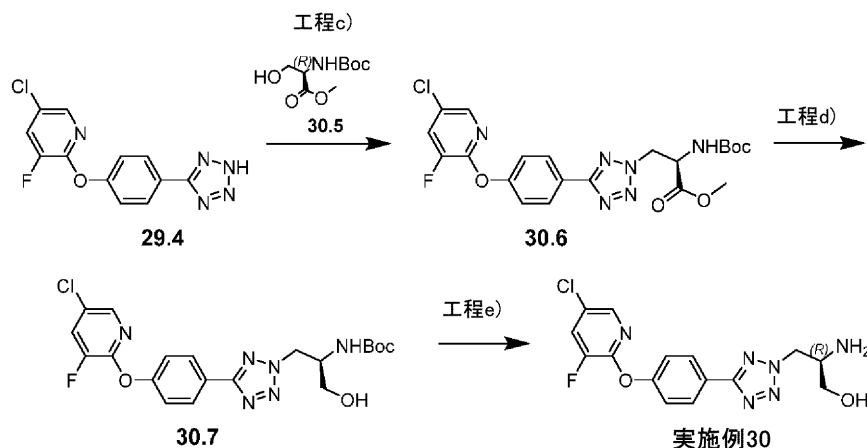
20

30

40

50

## 【化 7 0】



10

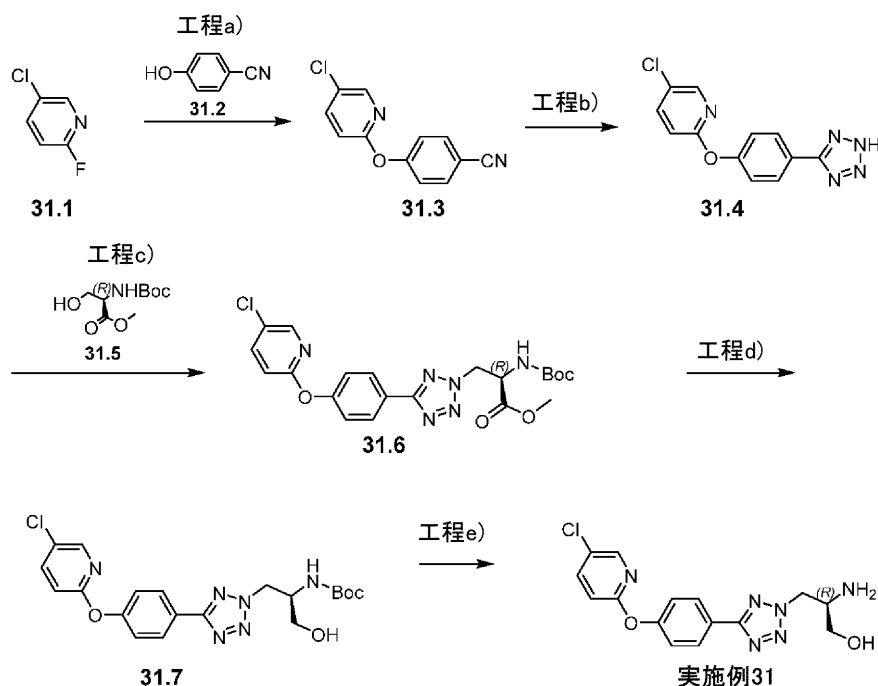
(R)-2-アミノ-3-((5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール (実施例30) の塩酸塩を、実施例29の合成に使用した類似の手順により、29.5をそのR-エナンチオマー30.5に替えて調製した。UPLC保持時間0.74分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.37(3H, s, br), 8.29(1H, dd), 8.15(2H, m), 8.11(1H, d), 7.42(2H, m), 5.57(1H, t), 5.08-4.94(2H, m), 3.82(1H, m), 3.77-3.62(2H, m)。MS/ESI 365.2 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0321】

実施例31 (R)-2-アミノ-3-((5-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール

## 【化 7 1】



30

40

工程a) 4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル(31.3)。化合物31.1(19.7g、150mmol)を、DMF(体積:30mL)中の31.2(16.99g、143mmol)及び粉末化K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(23.66g、171mmol)の懸濁液に室温で滴加した。反応混合物は懸濁液のままであり、温度変化は観察されなかった。混合物を140℃に24時間加熱した。反応混合物を約80℃に冷却

50

すると、非常に粘度の高い黄色の懸濁液が生じた。酢酸エチル（100 mL）及び水（100 mL）を加えると、透明な2層が生じた。室温に冷却すると、上の有機層中で生成物の結晶化が始まった。無色の微細な針状物を濾過により回収し、MeOH（3×30 mL）で洗浄し、気流中で乾燥させると、31.3を得た（17.5 g、収率52%）。濾液を、追加の水（200 mL）及び酢酸エチル／ヘプタン（1：2）（300 mL）により希釈した。相を分離し、有機層を、水（2×100 mL）、NaHCO<sub>3</sub>（100 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色固体を得て、それをMeOH（約50 mL）に懸濁させた。31.3の第2のバッチを濾過により回収し、MeOH（2×30 mL）で洗浄し、気流中で乾燥させて、（11.4 g、収率34%）を得た。UPLC保持時間1.06分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ=8.27（1H, d），8.04（1H, dd），7.91（2H, m），7.36（2H, m），7.24，（1H, d）。MS/ESI 230.9 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0322】

工程b) 2-（4-（2H-テトラゾール-5-イル）フェノキシ）-5-クロロピリジン（31.4）。乾燥トルエン（9 mL）中の31.3（1.442 g、6.25 mmol）、Bu<sub>2</sub>SnO（0.156 g、0.625 mmol）及びTMS-アジド（1.659 mL、12.50 mmol）の5つの溶液をアルゴン下で調製した。バイアルを密閉し、混合物を、加熱ブロック上で、100℃で65時間攪拌した。混合物を合わせ、MeOH（50 mL）により処理すると、反応混合物が懸濁液になった。全溶媒を減圧下で除去した。固体残渣をMeCN（70 mL）に懸濁させ、濾過した。無色粉末をMeCN（2×25 mL）及びペンタンで洗浄し、乾燥させて、31.4（7.66 g、収率88%）を無色粉末として得た。UPLC保持時間2.81分（方法B）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ=16.7（1H, s br），8.27（1H, d），8.04（1H, dd），7.91（2H, m），7.36（2H, m），7.24，（1H, d）。MS/ESI 274.0 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0323】

工程c) (R)-メチル2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（5-（4-（（5-クロロピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-2H-テトラゾール-2-イル）プロパノアート（31.6）。THF（65 mL）中のトリフェニルホスフィン（2.396 g、9.13 mmol）、DIAD（2.103 g、9.13 mmol）及び31.4（1.00 g、3.65 mmol）及び31.5（2.003 g、9.13 mmol）の混合物を1時間25℃で攪拌した。Isoluteを加え、混合物を真空中で乾燥させた。シリカのクロマトグラフィー（勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル）により、31.6（1.57 g、89%）を無色の固体として得た。UPLC保持時間1.33分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ=8.25（1H, d），8.09（2H, d），8.01（1H, d），7.49（1H, d），7.34（2H, d），7.20（1H, d），5.11（1H, dd），5.01（1H, dd），4.72（1H, m），3.71（3H, s），1.25-1.40（9H, m）。MS/ESI 475.3 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

【0324】

工程d) (R)-tert-ブチル（1-（5-（4-（（5-クロロピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-2H-テトラゾール-2-イル）-3-ヒドロキシプロパン-2-イル）カルバマート（31.7）。0℃で、LiBH<sub>4</sub>（2N THF溶液、2.106 mL、4.21 mmol）を、31.6（500 mg、1.053 mmol）のTHF（10 mL）溶液に滴加し、混合物を1時間0℃で攪拌した。混合物をHCl（1N水溶液）により中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加え、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を除去した。シリカのクロマトグラフィー（勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル）により、化合物31.7を無色の油として得た（555 mg、72%）。UPLC保持時間1.10分（方法A）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ=8.27（1H, dd

50

), 8.09 (2H, d), 8.03, (1H, d), 7.34 (2H, d), 7.20 (1H, d), 6.88 (1H, d), 5.03 (1H, t, br), 4.91 (1H, dd), 4.63 (2H, dd), 4.00 (1H, m), 3.40–3.51 (2H, m), 1.25 (9H, s). MS/ESI 447.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0325】

工程d) (R)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール(実施例31)。31.7 (275mg、0.615mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6mL)溶液に、HCl (4Nジオキサン溶液、2.308mL、9.23mmol)を加え、混合物を2時間25℃で撹拌した。濾過により、第1バッチの実施例31の塩酸塩を無色の固体として得た(40mg、18%)。濾液を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製した。TFA塩を遊離塩基に転化し、それをシリカ上でさらに精製して(勾配:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)、実施例31を得た(37mg、15%)。UPLC保持時間0.70分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.26 (1H, d), 8.10 (2H, d), 8.02 (1H, dd), 7.34 (2H, d), 7.00, (1H, d), 4.85 (1H, t, br), 4.77 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 3.33–3.45 (2H, m), 3.25–3.30 (1H, m), 1.60 (2H, s br). MS/ESI 347.1 [M+H]<sup>+</sup>.

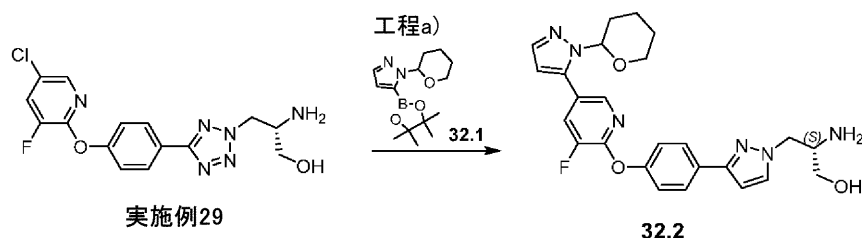
10

【0326】

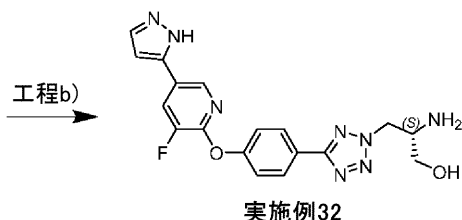
実施例32 (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール

20

【化72】



30



実施例32

工程a) (2S)-2-アミノ-3-(5-(4-(3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール(32.2)。ジオキサン(20mL)と水(6.3mL)の混合物中の実施例29(2000mg、5.48mmol)、32.1(2050mg、10.97mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(2328mg、10.97mmol)及びPdCl<sub>2</sub>(dtbpf)(357mg、0.548mmol)の懸濁液をアルゴン下において1.5分間120℃で撹拌した。追加の32.1及びPdCl<sub>2</sub>(dtbpf)のジオキサン(5mL)溶液を加え、120℃での加熱を1時間継続した。混合物を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して(勾配:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)、32.2を得た(1127mg、42%)。物質をTHF(70mL)に溶解させ、SiliaMetS DMTを加え、この混合物を16時間50℃

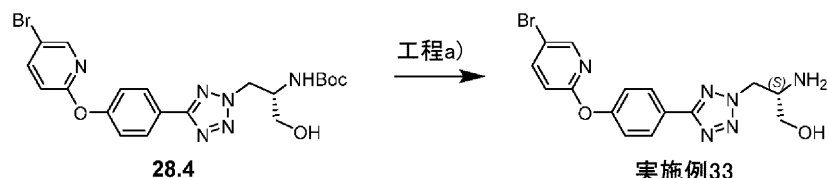
40

50

で攪拌した。スカベンジャーを濾去し、残渣をTHFで洗浄し、濃縮して固体を得て、それを次の工程に使用した。UPLC保持時間0.78分(方法A)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.12-8.17$  (3H, m), 8.06 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.45 (2H, d), 6.61 (1H, d), 5.31 (1H, dd), 4.83-4.91 (1H, m), 4.77 (1H, dd), 4.56 (1H, dd), 3.95 (1H, d br), 3.53-3.62 (1H, m), 3.25-3.45 (3H, m), 2.33-2.44 (1H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 1.85 (1H, d br), 1.49-1.72 (m, 5H). MS/ESI 481.2 [M+H] $^+$   
【0327】

工程b) (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール(実施例32)。32.2(1125mg、2.341mmol)のTHF(15mL)溶液に2N HCl(2.0mL)を加え、混合物を1.5時間25℃で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカ上で精製して(勾配:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)、実施例32を得た(421mg、41%)。UPLC保持時間0.63分(方法A)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.54$  (3H, s br), 8.48 (1H, d), 8.28, (1H, dd), 8.15 (2H, d), 7.83 (1H, d), 7.41 (2H, d), 6.85 (1H, d), 5.00-5.10 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.67-3.76 (2H, m), OH及びピラゾールNHは観察されなかった。MS/ESI 397.2 [M+H] $^+$   
【0328】

実施例33 (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール  
【化73】



工程a) (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール(実施例33)。28.4(139mg、0.283mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.8mL)溶液にHCl(4Nジオキサン溶液、1.061mL、4.24mmol)を加え、混合物を2時間25℃で攪拌した。濾過により実施例33の塩酸塩を無色の固体として得た(100mg、83%)。UPLC保持時間0.73分(方法A)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.41$  (2H, s br), 8.33 (1H, d), 8.10-8.17 (3H, m), 7.37 (2H, d), 7.17 (1H, d), 4.95-5.10 (2H, m), 3.82 (1H, m), 3.72 (1H, dd), 3.65 (1H, dd). MS/ESI 391.1 [M+H] $^+$ .  
【0329】

実施例34 (S)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール

10

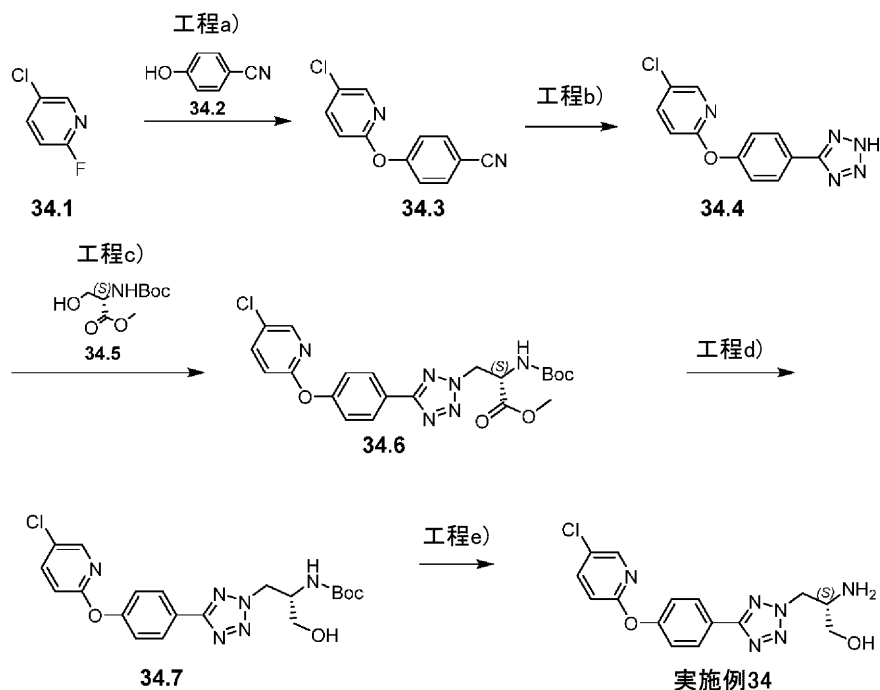
20

30

40

50

## 【化 7 4】



10

20

(S)-2-アミノ-3-(5-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール(実施例34)を、実施例31の合成に使用した類似の手順により、31.5をそのS-エナンチオマー34.5に替えて、塩酸塩として調製した。UPLC保持時間0.68分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.43(3H, s br), 8.27(1H, d), 8.14(2H, m), 8.03(1H, dd), 7.36(2H, m), 7.21(1H, d), 5.57(1H, t), 4.95-5.10(2H, m), 3.82(1H, m), 3.73(1H, dd), 3.65(1H, dd), OHは観察されなかった。MS/ESI 347.2[M+H]<sup>+</sup>。

30

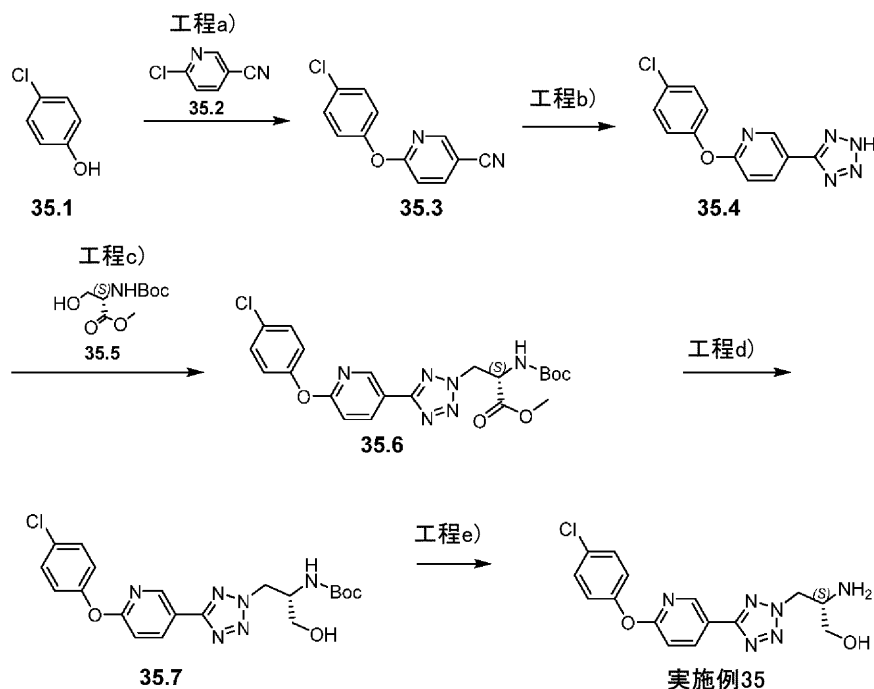
## 【0330】

実施例35 S)-2-アミノ-3-(5-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール

40

50

## 【化 7 5】



10

20

工程 a) 6-(4-クロロフェノキシ)ニコチノニトリル (35.3)。DMF (6 mL) 中の 35.1 (1.948 g、15.16 mmol)、35.2 6-クロロニコチノニトリル (2 g、14.43 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (2.394 g、17.32 mmol) の混合物を 120℃ で 3 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル／ヘプタン (1:1) (150 mL) により希釈することにより反応物をクエンチした。相を分離し、有機相を、水 (100 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で約 40 mL に濃縮すると、結晶化が始まった。固体を濾過により回収し、ヘプタン (3×10 mL) で洗浄し、気流中で乾燥させた。化合物 35.3 (2.15 g、9.14 mmol、収率 63.3%) を無色粉末として得た。UPLC 保持時間 1.10 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR ( $DMF-d_6$ ):  $\delta$  = 8.65 (1H, d), 8.34 (1H, dd), 7.49–7.53 (2H, m), 7.26–7.29 (3H, m)。MS/ESI 231.0  $[M+H]^+$ 。

30

## 【0331】

工程 b) 2-(4-クロロフェノキシ)-5-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン (35.4)。トルエン (8 mL) 中の 35.3 (1.50 g、6.50 mmol) 及び  $Bu_2SnO$  (0.162 g、0.650 mmol) の混合物に、 $TMSN_3$  (1.726 mL、13.01 mmol) を Ar 下で加えた。反応混合物を 16 時間 100℃ に加熱した。室温への冷却後、生じた懸濁液を MeOH (50 mL) に溶解させ、真空中で濃縮した。残渣を MeCN (30 mL) に懸濁させ、濾過し、数回分の MeCN (3×10 mL) 及びヘプタン (3×20 mL) で洗浄した。生成物を気流中で乾燥させて、35.4 (990 mg、3.29 mmol、収率 50.5%) を無色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.86 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR ( $DMF-d_6$ ):  $\delta$  = 17.1 (1H, s br), 8.77 (1H, d), 8.43 (1H, dd), 7.49–7.53 (2H, m), 7.29 (1H, d), 7.24–7.28 (2H, m)。MS/ESI 274.2  $[M+H]^+$ 。

40

## 【0332】

工程 c) (S)-メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパノアート (35.6)。THF (25 mL) 中のトリフェニルホスフィン (5

50

75 mg、2.192 mmol)、DIAD (505 mg、2.192 mmol) 及び 35.4 (400 mg、1.462 mmol) 及び 35.5 (481 mg、2.192 mmol) の混合物を 1.5 時間 25℃ で攪拌した。Isolute を加え、混合物を真空中で乾燥させた。シリカのクロマトグラフィー (勾配: シクロヘキサン/酢酸エチル) により、35.6 (1.57 g、89%) を無色の固体として得た。UPLC 保持時間 1.25 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.79 (1H, d), 8.43 (1H, dd), 7.47–7.54 (3H, m), 7.44–7.30 (3H, m), 5.12 (1H, dd), 5.02 (1H, dd), 4.72 (1H, m), 3.71 (3H, s), 1.30 (9H, s). MS/ESI 475.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0333】

10

工程 d) (S)-tert-ブチル (1-(5-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート (35.7)。0℃ で、LiBH<sub>4</sub> (2N THF 溶液、1.722 mL、3.44 mmol) を、35.6 (409 mg、0.861 mmol) の THF (5 mL) の溶液に滴加し、混合物を 1 時間 0℃ で攪拌した。混合物を HCl (1N 水溶液) により中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加え、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を除去した。シリカのクロマトグラフィー (勾配: シクロヘキサン/酢酸エチル) により、化合物 35.7 を無色の固体として得た (197 mg、51%)。UPLC 保持時間 1.13 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.79 (1H, d), 8.43 (1H, dd), 7.48–7.54 (2H, m), 7.25–7.29 (3H, m), 6.88 (1H, d), 5.03 (1H, t), 4.93 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 4.00 (1H, m), 3.43–3.54 (2H, m), 1.25 (9H, s). MS/ESI 447.1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0334】

工程 d) (S)-2-アミノ-3-(5-(6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-1-オール (実施例 35)。35.7 (182 mg、0.407 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 溶液に HCl (4N ジオキサン溶液、1.527 mL、6.11 mmol) を加え、混合物を 2 時間 25℃ で攪拌した。濾過により、実施例 35 の塩酸塩を無色の固体として得た (151 mg、97%)。UPLC 保持時間 0.72 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.83 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 8.42 (3H, s br), 7.50–7.54 (2H, m), 7.25–7.30 (3H, m), 4.97–5.11 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.72 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), OH は観察されなかった。MS/ESI 347.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

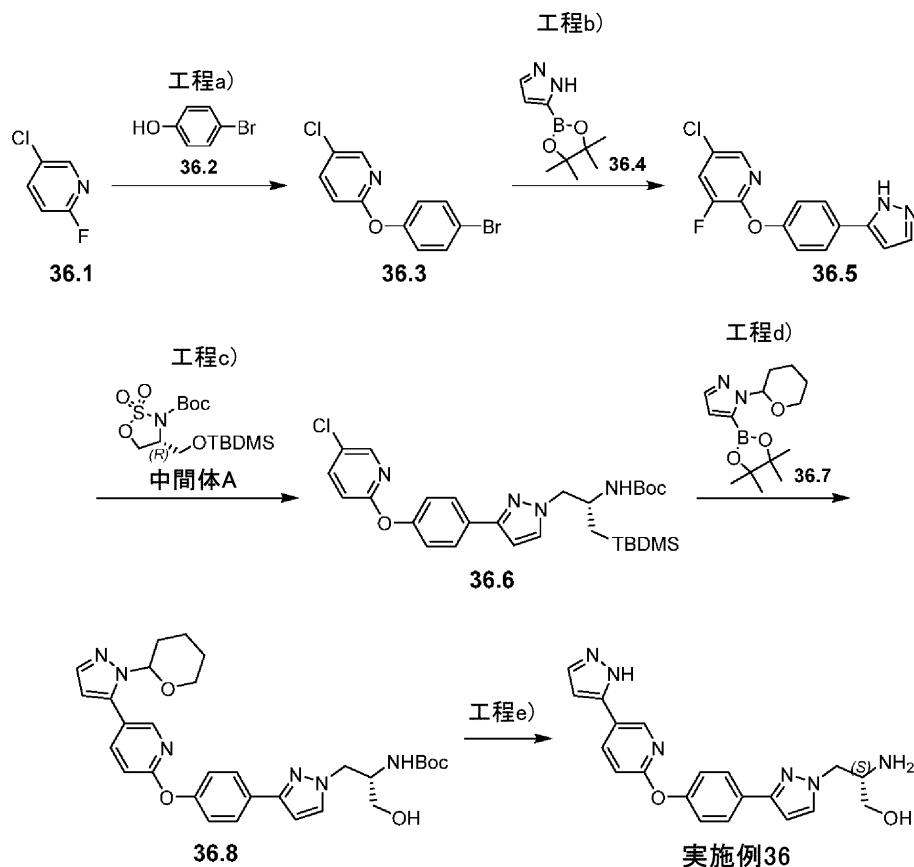
【0335】

実施例 36 (S)-3-(3-(4-(5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-アミノプロパン-1-オール

40

50

## 【化 7 6】



10

20

工程 a) 2-(4-ブロモフェキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (36.3)。DMF (50 mL) 中の化合物 36.1 (5.00 g、33.4 mmol)、36.2 (6.36 g、36.8 mmol)、 $K_2CO_3$  (6.93 g、50.2 mmol) の混合物を、3回、脱気して  $N_2$  で置換し、次いで、混合物を、80℃で4時間、 $N_2$  雰囲気下で攪拌した。混合物を酢酸エチル (100 mL) により希釈し、次いでブライン (3×100 mL) 及び  $H_2O$  (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカ上で精製して (勾配 石油エーテル/酢酸エチル)、化合物 36.3 を (8.20 g、80%) 白色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.81 (1H, d), 7.45 (3H, m), 6.92–7.06 (2H, m). MS/ESI 301.9  $[M+H]^+$ .

30

## 【0336】

工程 b) 2-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン (36.5)。 $H_2O$  (20 mL) 及びジオキサン (100 mL) 中の 36.3 (7.0 g、23.1 mmol)、化合物 36.4 (13.5 g、69.4 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$  (1.34 g、1.16 mmol)、 $Na_2CO_3$  (3.84 g、36.2 mmol) の混合物を、3回、脱気して  $N_2$  で置換し、次いで、混合物を、75℃で24時間、 $N_2$  雰囲気下で攪拌した。混合物を  $H_2O$  (100 mL) により希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した (3×100 mL)。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を得て、それをシリカ上で精製して (勾配 石油エーテル/酢酸エチル)、36.5 (3.0 g、10.2 mmol、44%) を白色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 12.90 (1H, s br), 8.24 (br d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69–7.95 (m, 3H), 7.17–7.34 (m, 2H), 6.75–6.85 (m, 1H), 互変異性体の混合物。MS/ESI 289.9  $[M+H]^+$ .

40

## 【0337】

50

工程 c) *tert*-ブチル (S) - (1 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - (3 - (4 - ((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) カルバマート (36.6)。DMF (40 mL) 中の 36.5 (2.5 g、8.53 mmol)、中間体 A (3.76 g、10.2 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.34 g、25.6 mmol) の混合物を、3 回、脱気して N<sub>2</sub> で置換し、次いで、混合物を、20 °C で 2 時間、N<sub>2</sub> 雰囲気下で攪拌した。混合物を酢酸エチル (100 mL) 及び水 (50 mL) に注いだ。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで 4 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の蒸発により残渣を得て、それをシリカ上で精製して (勾配 石油エーテル/酢酸エチル)、36.6 (2.3 g、38%) を無色のゴムとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.23 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 7.82 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.16-7.28 (2H, m), 6.84 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 4.01-4.13 (m, 1H), 3.88-3.95 (1H, m), 3.50-3.63 (2H, m), 1.20-1.35 (m, 9H), 0.88 (9H, s), 0.04 (s, 6H)。MS/ESI 577.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0338】

工程 d) *tert*-ブチル ((2*S*) - 1 - (3 - (4 - ((3-フルオロ-5 - (1 - (テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル) - 1*H*-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル) - 3-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバマート (36.8)。NMP (10 mL) 及び H<sub>2</sub>O (1 mL) 中の 36.6 (1.01 g、1.65 mmol)、36.7 (682 mg、2.47 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (29.2 mg、0.165 mmol)、P(c-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub> (138 mg、0.494 mmol) 及び CsF (500 mg、3.29 mmol) の混合物を脱気して N<sub>2</sub> で置換し、次いで、混合物を、100 °C で 12 時間、N<sub>2</sub> 雰囲気下で攪拌した。混合物を酢酸エチル (50 mL) により希釈し、H<sub>2</sub>O (3×30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、36.8 (1.1 g、粗製物) を薄黄色のゴムとして得て、それをさらに精製せずに工程 e) に使用した。MS/ESI 579.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0339】

工程 e) (S) - 2-アミノ-3 - (3 - (4 - ((3-フルオロ-5 - (1*H*-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オール (実施例 36)。HCl/酢酸エチル (20 mL、4 M) 中の 36.8 (1.1 g 工程 d の粗製物) の混合物を、20 °C で 0.5 時間、N<sub>2</sub> 雰囲気下で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 250×50 mm、10 μm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B% : 5 ACN% ~ 35 ACN%、35 分、80% 分) により精製して、実施例 36 の塩酸塩を (317 mg、44%) 薄黄色の固体として得た。UPLC 保持時間 0.52 分 (方法 C)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.75 (1H, s br), 8.47-8.54 (1H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.99 (2H, d), 7.78 (1H, m), 7.32 (2H, d), 7.23 (1H, d), 6.98-7.02 (1H, m), 6.78 (1H, d), 4.42-4.60 (2H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 3.55-3.61 (1H, m)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.60 (1H, d), 8.28 (3H, s br), 8.25 (1H, dd), 7.84-7.89 (3H, m), 7.77 (1H, d), 7.16-7.21 (2H, m), 7.10 (1H, d), 6.76 (1H, m), 4.35-4.46 (2H, m), 3.56-3.68 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), ピラゾール-NH 及び OH は観察されなかった。MS/ESI 377.3 [M+H]<sup>+</sup>。

30

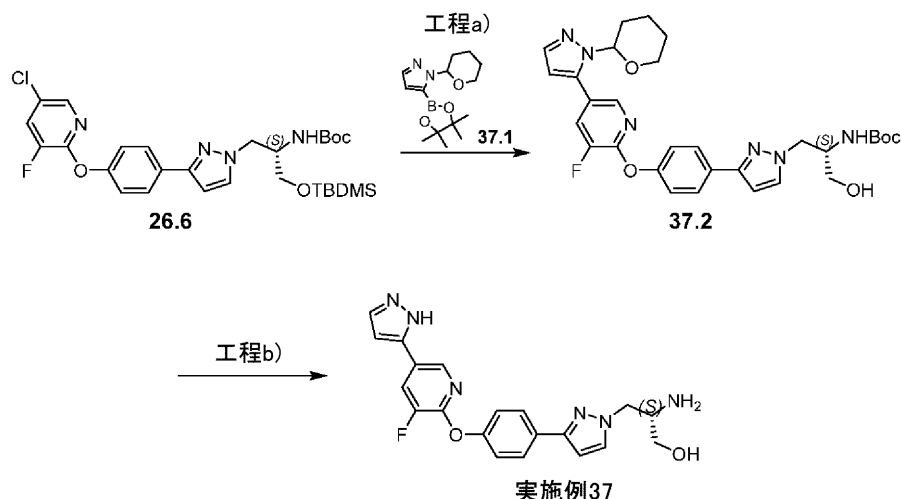
40

【0340】

実施例 37 (S) - 2-アミノ-3 - (3 - (4 - ((3-フルオロ-5 - (1*H*-ピラ

50

ゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール  
【化77】



工程a) tert-ブチル((2S)-1-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート(37.2)。NMP(10mL)及びH<sub>2</sub>O(1mL)中の26.6(1.01g、1.65mmol)、37.1(682mg、2.47mmol)、PdCl<sub>2</sub>(29.2mg、0.165mmol)、P(c-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>(138mg、0.494mmol)及びCsF(500mg、3.29mmol)の混合物を脱気して、窒素下において100℃で12時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(50mL)により希釈し、ブライン(3×30mL)及びH<sub>2</sub>O(30mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、37.2(1.1g、粗製物)を薄黄色のゴムとして得て、それをさらに精製せずに工程b)に使用した。MS/E SI 579.1 [M+H]<sup>+</sup>。

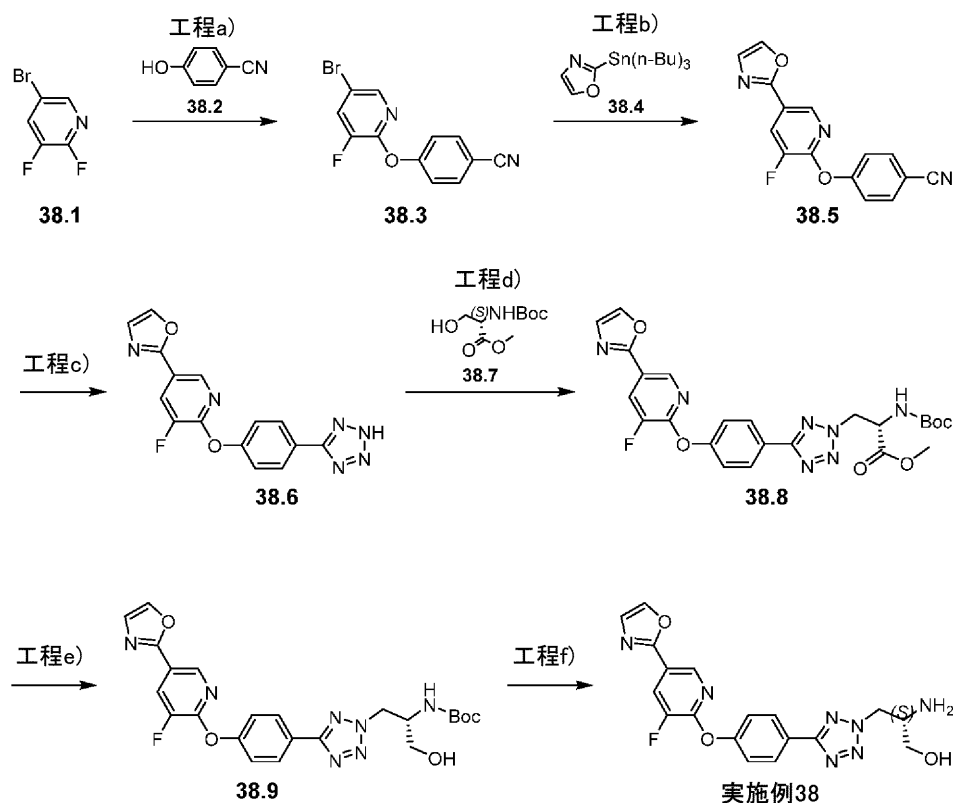
【0341】

工程b) (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール(実施例37)。HCl/酢酸エチル(20mL、4M)中の化合物37.2(1.1g)の混合物を脱気して、20℃で0.5時間、窒素下で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250×50mm×10μm; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 5ACN%-35ACN%、35分、80%分)により精製して、実施例37の塩酸塩(317mg、2工程で44%)を薄黄色の固体として得た。UPLC保持時間0.60分(方法C)。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ=8.38(1H, d), 8.13(1H, dd), 7.90-7.95(2H, m), 7.84-7.87(1H, m), 7.74(1H, d), 7.22-7.26(2H, m), 6.83-6.86(1H, m), 6.75(1H, d), 4.43-4.56(2H, m), 3.78-3.85(2H, m), 3.65-3.71(1H, m)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.42(1H, d), 8.16-8.28(4H, m), 7.84-7.89(3H, m), 7.80(1H, d), 7.22-7.26(2H, m), 6.82(1H, d), 6.77(1H, d), 4.35-4.48(2H, m), 3.56-3.68(2H, m), 3.45-3.52(1H, m), ピラゾール-NH及びOHは観察されなかった。MS/E SI 395.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0342】

実施例38 (2S)-2-アミノ-3-[5-(4-[3-フルオロ-5-(1, 3-

オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]オキシ]フェニル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル]プロパン-1-オール  
【化78】



工程 a) 4-[(5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]ベンゾニトリル (38.3)。DMF (80 mL) 中の 38.1 (8 g、41.24 mmol)、4-ヒドロキシベンゾニトリル (5.43 g、45.58 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (6.3 g、45.25 mmol) の混合物をアルゴン下において 120 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、 $H_2O$  (300 mL) により希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 100 mL)。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、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して (酢酸エチル/石油エーテル; 12:88)、38.3 (7.00 g、58%) を無色の固体として得た。

【0343】

工程 b) 4-[[3-フルオロ-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]オキシ]ベンゾニトリル (38.5)。窒素下において、 $CH_3CN$  (150 mL) 中の 38.3 (5.00 g、17.06 mmol)、38.4 (18.33 g、51.19 mmol) 及び  $Pd(PPh_3)_4$  (2.00 g、1.73 mmol) の混合物を還流させながら 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣をシリカ上で精製して (酢酸エチル/石油エーテル; 25:75)、38.5 (4.00 g、83%) を無色の固体として得た。MS/EI 282.0  $[M+H]^+$ 。

【0344】

工程 c) 3-フルオロ-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-2-[4-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]ピリジン (38.6)。窒素下において、トルエン (40 mL) 中の 38.5 (4.00 g、14.22 mmol)、 $Bu_2SnO$  (350 mg、1.41) 及び  $TMSN_3$  (5.00 g、43.40 mmol) の混合物を還流させながら 3 時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカ上で精製して (酢酸エチル/石油エーテル 70:30)、38.6 (3.5 g、76%) を無色の固体として得た。

【0345】

10

20

30

40

50

工程 d) メチル (S) - 2 - ( (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (5 - (4 - (3-フルオロ-5 - (オキサゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル) プロパノアート (38.8)。38.6 (3.50 g、10.79 mmol) の THF (100 mL) 溶液に窒素下において 0℃で DIAD (6.20 g、26.96 mmol)、PPh<sub>3</sub> (7.10 g、27.07 mmol、2.50) 及び 38.7 (6.00 g、27.37 mmol) を加えた。生じた混合物を、16 時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をシリカ上で精製して (酢酸エチル / 石油エーテル; 45 : 55)、38.8 (3.20 g、56%) を無色の固体として得た。MS / ESI 526.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0346】

工程 e) tert-ブチル N - [ (2S) - 1 - [5 - (4 - [ [3-フルオロ-5 - (1, 3-オキサゾール-2-イル) ピリジン-2-イル] オキシ] フェニル) - 2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-2-イル] - 3-ヒドロキシプロパン-2-イル] カルバマート (38.9)。0℃で、LiBH<sub>4</sub> (7.6 mL 2 モル濃度の THF 溶液) を、38.8 の THF (40 mL) 溶液に滴加し、混合物を 2 時間 0 ~ 10℃で攪拌した。混合物を 0℃に冷却し、AcOH (920 mg、15.6 mmol) を加えた。混合物を H<sub>2</sub>O (150 mL) により希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 50 mL)。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して (酢酸エチル / 石油エーテル: 60 / 40)、38.9 (800 mg、42%) を無色の固体として得た。MS / ESI 498.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0347】

工程 f) (2S) - 2-アミノ-3 - [5 - (4 - [ [3-フルオロ-5 - (1, 3-オキサゾール-2-イル) ピリジン-2-イル] オキシ] フェニル) - 2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-2-イル] プロパン-1-オール (実施例 38)。38.9 (800 mg、1.61 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 及び MeOH (10 mL) 中の溶液に窒素下において 0℃で HCl (8 mL ジオキサン中 4 M) を加え、混合物を 16 時間室温で攪拌した。溶液をエーテル (50 mL) により希釈し、固体を濾過により回収した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、実施例 38 (280 mg、44%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.57 (1H, d), 8.38 (1H, dd), 8.30 (1H, s), 8.14 (2H, d), 7.41-7.50 (3H, m), 4.85 (1H, s br), 4.78 (1H, dd), 4.56 (1H, dd), 3.35-3.50 (3H, m), 1.75 (2H, s br)。MS / ESI 398.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0348】

実施例 39 2-アミノ-3 - (2 - (4 - (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) オキシ) フェニル) - 2H-テトラゾール-5-イル) プロパン-1-オール

10

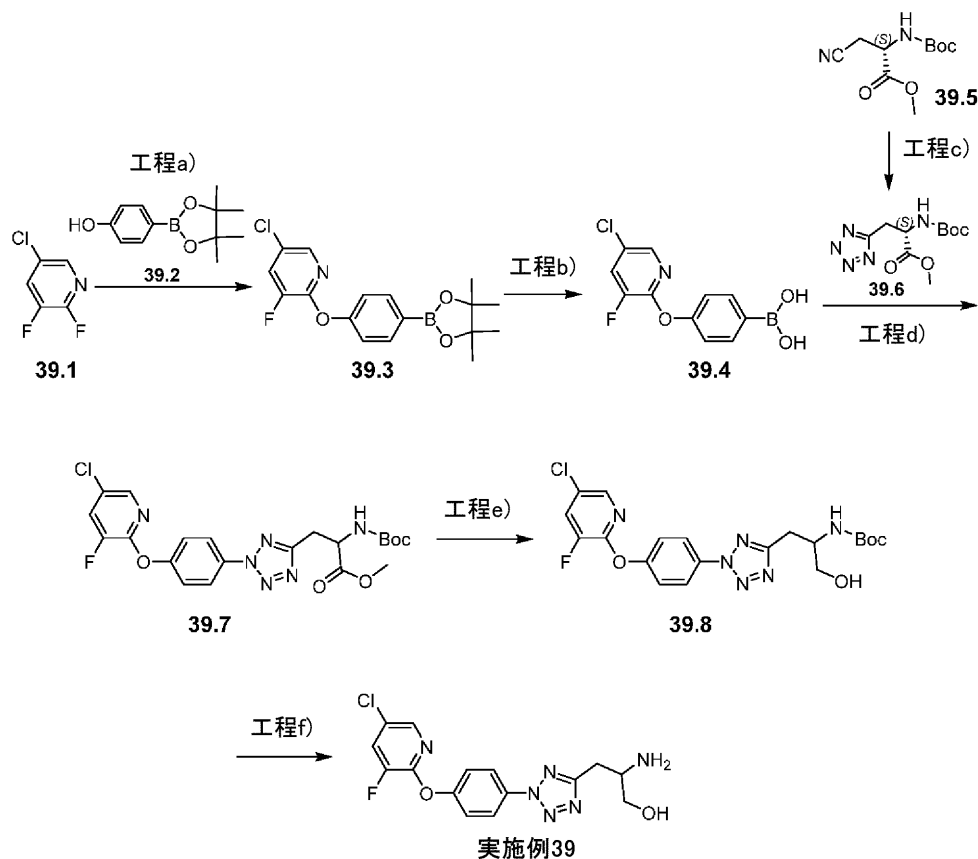
20

30

40

50

## 【化 7 9】



10

20

30

40

50

工程 a) 5-クロロ-3-フルオロ-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ピリジン (39.3)。39.1 (6.73 g、45.0 mmol)、39.2 (9.00 g、40.9 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (11.30 g、82.0 mmol) の DMF (45 mL) 溶液を 80℃ で 5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルにより希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、残った水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカ上で精製して、39.3 を得た (11.23 g、76%)。UPLC 保持時間 1.47 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 8.24 (1H, dd), 8.08 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.19 (2H, d), 1.31 (12H, s)。MS/ESI 350.2  $[M+H]^+$ 。

## 【0349】

工程 b) (4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニルボロン酸 (39.4)。THF (90 mL) 及び水 (90 mL) 中の 39.3 (11.20 g、32.0 mmol) の溶液に  $NaIO_4$  (20.56 g、96 mmol) を加え、混合物を 25℃ で 72 時間攪拌した。HCl (1N、22.43 mL) を加え、攪拌を 1 時間続けた。混合物を酢酸エチルにより希釈し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシクロヘキサンによりトリチュレートし、生じた固体を濾去し、シクロヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、39.4 (7.02 g、78%) を固体として得た。UPLC 保持時間 0.91 分 (方法 A)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 8.22 (1H, dd), 8.04-8.09 (3H, m), 7.84 (2H, d), 7.14 (2H, d)。MS/ESI 268.2  $[M+H]^+$ 。

## 【0350】

工程 c) (S)-メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパノアート (39.6)。39.5 (900 mg、3

．94 mmol) のDMF (9 mL) 溶液に、NaN<sub>3</sub> (769 mg、11.83 mmol) 及びNEt<sub>3</sub>・HCl (1628 mg、11.83 mmol) を加え、混合物をマイクロ波オープン中において130℃で2時間加熱した。混合物を濾過し、残渣を酢酸エチルで洗浄した。有機層をHCl水溶液 (pH1) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して (勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル)、39.6 (480 mg、44%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 16.13 (1H, s br), 7.39 (1H, d br), 4.46–4.54 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.39–3.18 (2H, m), 1.35 (9H, s). MS/ESI 272.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0351】

工程d) メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-(4-((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロパノアート (39.7)。35.6 (400 mg、1.475 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) 溶液に25℃でアルゴン下において39.4 (631 mg、2.359 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (224 mg、1.622 mmol) 及び[Cu(OH)(TMEDA)]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg、0.177 mmol) を加えた。青い混合物を、25℃で72時間、酸素の雰囲気 (バルーン) 下で攪拌した。混合物をhyfloにより濾過し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄し、合わせた溶液を濃縮した。残渣をシリカ上で精製して (勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル)、39.7 (375 mg、48%) を得た。物質をSFCによりさらに精製した。UPLC保持時間1.28分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.29 (1H, dd), 8.08–8.14 (3H, m), 7.52 (2H, d), 7.27–7.49 (1H, m), 4.58 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.33–3.55 (2H, m), 1.34 (9H, s). MS/ESI 493.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0352】

工程e) tert-ブチル(1-(2-(4-((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマート (39.8)。0℃で、LiBH<sub>4</sub> (2N THF溶液、0.651 mL、1.302 mmol) を、39.7 (107 mg、0.217 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に滴加し、混合物を2時間0℃で攪拌した。混合物をHCl (1N水溶液) により中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加え、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を除去した。シリカのクロマトグラフィー (勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル) により、化合物39.8 (63 mg、63%) を得た。UPLC保持時間1.13分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.29 (1H, dd), 8.00–8.21 (3H, m), 7.37–7.61 (2H, m), 6.71 (1H, d br), 4.84 (1H, t br), 3.79–3.96 (1H, m), 3.33–3.51 (2H, m), 3.28 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 1.12–1.31 (m, 9H). MS/ESI 465.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0353】

工程f) 2-アミノ-3-(2-(4-((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-オール (実施例39)。39.8 (63 mg、0.137 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) 溶液に、HCl (4Nジオキサン溶液、0.515 mL、2.059 mmol) を加え、混合物を2時間25℃で攪拌した。懸濁液をアルゴン流中で一部濃縮した。濾過により実施例39の塩酸塩を無色の固体として得た (50 mg、92%)。UPLC保持時間0.76分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.30 (1H, dd), 8.12–8.23 (6H, m), 7.54 (2H, d), 5.47 (1H, t br), 3.65–3.78 (1H, m), 3.50–3.64 (2H, m), 3.25–3.33 (2H, m). MS/ESI 365.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0354】

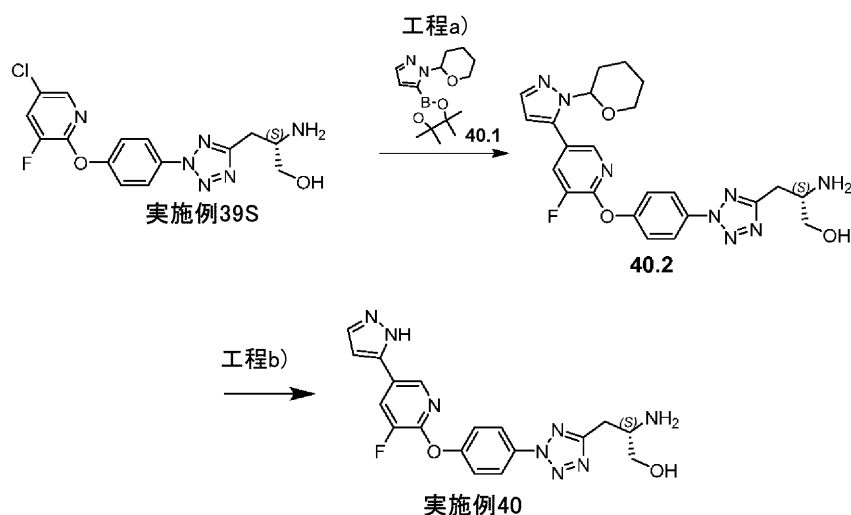
実施例 39 は、実施例 39 R（保持時間：9.98 分）と実施例 39 S（保持時間：11.48 分）のラセミ混合物であることが分かった（Chiralpak IA KLO 34、5  $\mu$ m、250  $\times$  4.6 mm；ヘプタン／酢酸エチル／MeOH／ジエチルアミン 40：30：30：0.05、1 ml／分、254 nm）。(S)-2-アミノ-3-(2-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-オール（実施例 39 S）は、ラセミ体から、キラル SFC（AD、5  $\mu$ m、250  $\times$  50 mm；移動相：EtOH 中 0.1%  $\text{NH}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ 、40%）により得た。

【0355】

実施例 40 (2S)-2-アミノ-3-(2-(4-(3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-オール（塩酸塩）

10

【化 80】



20

工程 a) (2S)-2-アミノ-3-(2-(4-(3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-オール（実施例 40）。ジオキサン（9.5 mL）と水（3.166 mL）の混合物中の実施例 39 S（950 mg、2.60 mmol）、40.1（1449 mg、5.21 mmol）、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ （1106 mg、5.21 mmol）及び  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ （136 mg、0.208 mmol）の懸濁液をアルゴン下において 1.5 時間、90  $^\circ\text{C}$  で撹拌した。追加の 40.1 及び  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$  を加え、加熱を 1 時間継続した。混合物を水により希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ上で精製して（勾配：シクロヘキサン／酢酸エチル）、40.2（518 mg、49%）を得た。物質を DMF（20 mL）に溶解させ、Silia Met S DMT を加え、この混合物を 16 時間 50  $^\circ\text{C}$  で撹拌した。スカベンジャーを濾去し、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ／MeOH で洗浄し、濃縮して固体を得て、それを次の工程に使用した。UPLC 保持時間 0.78 分（方法 A）。 $^1\text{H}$  NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta$  = 8.10–8.20（3H, m），8.07（1H, dd），7.62（1H, d），7.56（2H, d），6.61（1H, d），5.31（1H, dd），4.73（1H, s br），3.95（1H, d br），3.50–3.66（1H, m），3.37（2H, m），3.08–3.35（2H），2.83（1H, dd），2.25–2.45（1H, m），1.95–2.05（1H, m），1.83–1.93（1H, m），1.50–1.72（5H, m）。MS／ESI 481.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

40

【0356】

50

工程 b) (S)-2-アミノ-3-(2-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-オール (実施例 40)。40.2 (510 mg、1.061 mmol) の THF (7 mL) 溶液に HCl (2 mL 2 N) を加え、混合物を 25℃ で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカ上で精製して (勾配: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)、実施例 40 の塩酸塩 (289 mg、61%) を得た。UPLC 保持時間 0.65 分 (方法 A)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.47 (1H, d), 8.23-8.33 (4H, m), 8.07-8.23 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.47-7.59 (2H, m), 6.85 (1H, d), 5.82 (1H, m), 3.59-3.76 (3H, m), 3.26-3.43 (2H, m)。MS/ESI 397.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0357】

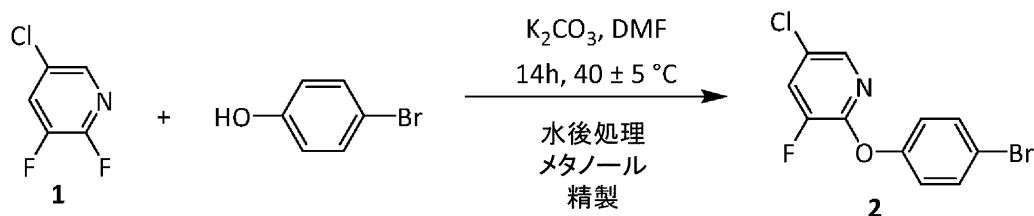
実施例 41: 遊離塩基タイプ 1 形態 C の (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール / (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール

工程 1: 2-(4-ブロモフェノキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジンの合成:

反応スキーム

【化 81】

20



合成手順:

洗浄した丸底 (RB) フラスコに、DMF、炭酸カリウム (69.32 g、0.5016 mol、1.50 当量)、2,3-ジフルオロ-5-クロロピリジン (50 g、0.3344 mol、1.0 当量)、4-ブロモフェノール (57.85 g、0.3344 mol、1.0 当量) を入れ、混合物を 40 ± 5 °C の温度で攪拌した。反応塊を冷却し、精製水をゆっくりと入れた。生成物を濾過し、精製水で洗浄し、それに続いて物質を乾燥させて、2-(4-ブロモフェノキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジンを得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 7.20 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 10, 2.4 Hz, 1H), HPLC 純度: > 98% 面積、RT: 21.73 分

【0358】

40

【表 5】

|      |                                                                 |            |            |
|------|-----------------------------------------------------------------|------------|------------|
| 詳細   | 化学純度                                                            |            |            |
| システム | HPLC                                                            |            |            |
| 移動相  | A: 水中 0.1% v/v 過塩素酸<br>B: メタノール                                 |            |            |
| 勾配   | 時間(分)                                                           | 移動相Aの<br>% | 移動相Bの<br>% |
|      | 0                                                               | 80         | 20         |
|      | 5                                                               | 50         | 50         |
|      | 10                                                              | 40         | 60         |
|      | 15                                                              | 20         | 80         |
|      | 25                                                              | 20         | 80         |
|      | 30                                                              | 10         | 90         |
|      | 40                                                              | 10         | 90         |
|      | 40.1                                                            | 80         | 20         |
|      | 45                                                              | 80         | 20         |
| カラム  | Eclipse XDB C18(150x4.6) mm, 3.5 μm                             |            |            |
| 保持時間 | 2,3-ジフルオロ-5-クロロピリジン: 16.8 分<br>4-ブロモフェノール: 19.1 分<br>Rt: 21.7 分 |            |            |

10

20

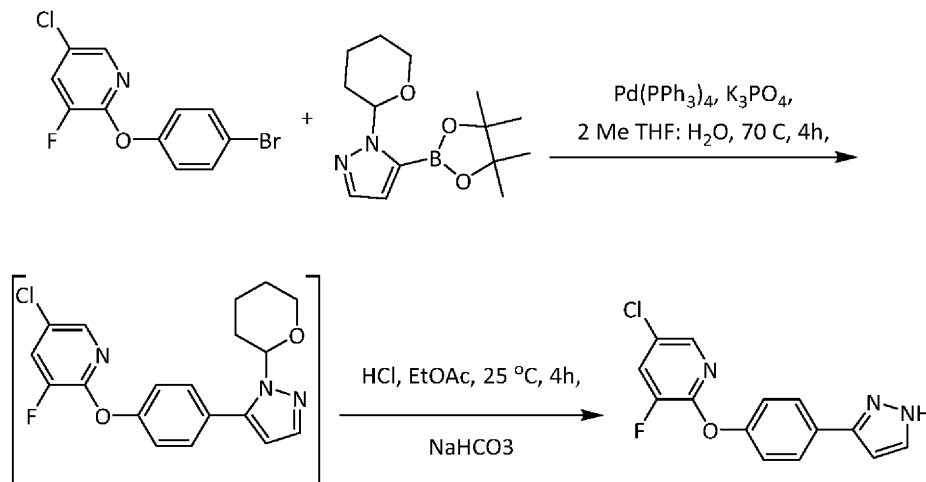
## 【0359】

工程 2 及び工程 3：2-（4-（1H-ピラゾール-3-イル）フェノキシ）-5-クロロ-3-フルオロピリジンの合成

反応スキーム

## 【化 8 2】

30



40

## 【0360】

A 1 の実験手順：

丸底フラスコに、2-メチルテトラヒドロフラン-c o m、精製水、1H-ピラゾール、1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-（119.52 g、0.4 モル、1.

50

30当量)、リン酸カリウム三塩基性(210.50g、1モル、3当量)、A1-2(100g、0.3モル、1.0当量)を入れた。反応塊を窒素下で置換した。トリフェニルホスフィンパラジウム(0)(19.09g、0.016モル、5モル%)を置換しながら入れた。塊温度を70±5℃に3時間加熱した。塊温度を冷却し、精製水を入れた。生成物を酢酸エチルに抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を、精製水で、それに続いてブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム-Comで乾燥させ、有機層を45℃未満で真空下においておよそ約5.0w/vまで濃縮した。酢酸エチル中4M塩化水素酸を反応塊に入れ、3時間25±5℃で撹拌した。生成物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。精製水及び湿った物質をRBフラスコに、酢酸エチルを入れた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を使用してpHを7~8に調整した。有機層を分離し、有機層をブライン溶液で洗浄し、それに続いて硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濃縮し、n-ヘプタンにより結晶化して、2-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェノキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジンを得た。

10

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=6.72(dd, J=5.2, 3.2Hz, 1H), 7.22(m, 2H), 7.79(m, 1H), 7.86(m, 2H), 8.07(d, J=2Hz, 1H), 8.23(dd, J=4.8Hz, 2.4Hz, 1H), 13.08(bs, 1H), HPLC純度:>97%面積、HPLC RT: 17.27分、MS/ESI+290.20。HPLC RT: 17.27分

【0361】

【表6】

20

| パラメーター | 化学純度                                      |         |         |
|--------|-------------------------------------------|---------|---------|
| システム   | HPLC                                      |         |         |
| 移動相    | 移動相 A: 水中 10mM 炭酸水素アンモニウム<br>移動相 B: メタノール |         |         |
| 勾配     | 時間(分)                                     | 移動相Aの % | 移動相Bの % |
|        | 0                                         | 80      | 20      |
|        | 5                                         | 50      | 50      |
|        | 10                                        | 40      | 60      |
|        | 15                                        | 20      | 80      |
|        | 25                                        | 20      | 80      |
|        | 30                                        | 10      | 90      |
|        | 40                                        | 10      | 90      |
|        | 40.1                                      | 80      | 20      |
|        | 45                                        | 80      | 20      |
| カラム    | Eclipse XDB C18(150x4.6) mm, 3.5 μm       |         |         |

30

40

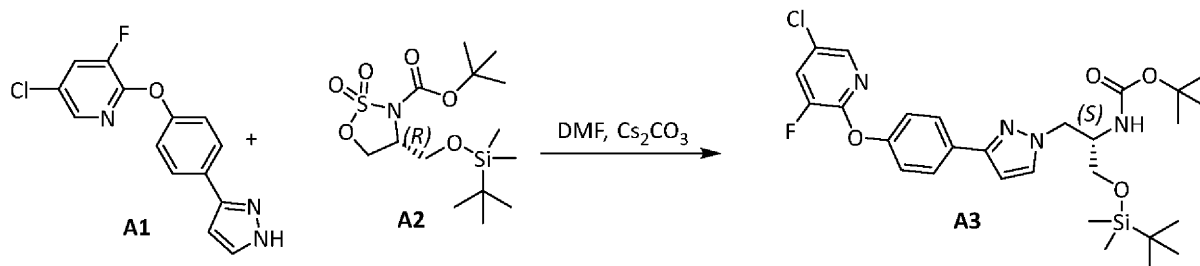
【0362】

工程4: tert-ブチル(S)-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(3-(4-((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(A3)の合成

反応スキーム

50

## 【化 8 3】



10

## 実験手順：

洗浄したRBフラスコに、DMF、A1（50 g、0.1725モル、1.0当量）及び炭酸セシウム（112.4 g、0.345モル及び2.0当量）を入れた。別の容器でA2（69.80 g、0.1898モル及び1.10当量）をDMF中に調製した。A2溶液を、A1を含む反応塊にゆっくりと加え、反応塊を4時間維持した。反応塊を冷却し、精製水をゆっくりと加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで再抽出した。その合わせた有機層に、精製水を入れ、1%クエン酸溶液を使用してpHを調整し、それに続いて有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、精製水及びブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機層を50℃未満で真空下において濃縮した。粗生成物を、*n*-ヘプタン中0～40%酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋なフラクションを収集し、真空下で濃縮して、tert-ブチル（S）-（1-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-3-（3-（4-（（5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパン-2-イル）カルバマートを粘性のシロップとして得た。

20

$^1\text{H}$  NMR（DMSO- $d_6$ ，400 MHz）： $\delta$  = 0.046（s，6H），0.0850（s，9H），1.1372（s，9H），3.54（m，2H），3.943－3.909（m，1H），4.38（m，1H），4.28（m，1H），6.68（d， $J$  = 2.4 Hz，1H），6.82（d， $J$  = 8.4 Hz，1H），7.22（d， $J$  = 8 Hz，2H），7.68（d， $J$  = 2 Hz，1H），7.82（d， $J$  = 8.8，2H），8.06（d， $J$  = 2 Hz，1H），8.22（dd， $J$  = 10 Hz，2.4 Hz，1H）及び追加の試薬及び溶媒シグナルが観察された、HPLC純度： $>95\%$ 面積

30

【0363】

クロマトグラフィー条件：

【0364】

40

50

【表 7】

| パラメーター | 化学純度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | キラル純度                                              |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|---------|---|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|----|-------------------|
| システム   | HPLC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | HPLC                                               |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 移動相    | A: 水<br>B: 70:30 の比のアセトニトリル及びメタノール                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 90:10 の比の n-ヘキサン及び IPA                             |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 勾配     | <table border="1"> <thead> <tr> <th>時間(分)</th><th>移動相Aの %</th><th>移動相Bの %</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>80</td><td>20</td></tr> <tr><td>5</td><td>50</td><td>50</td></tr> <tr><td>10</td><td>40</td><td>60</td></tr> <tr><td>15</td><td>20</td><td>80</td></tr> <tr><td>20</td><td>20</td><td>80</td></tr> <tr><td>30</td><td>10</td><td>90</td></tr> <tr><td>50</td><td>10</td><td>90</td></tr> <tr><td>50.1</td><td>80</td><td>20</td></tr> <tr><td>55</td><td>80</td><td>20</td></tr> </tbody> </table> | 時間(分)                                              | 移動相Aの % | 移動相Bの % | 0 | 80 | 20 | 5 | 50 | 50 | 10 | 40 | 60 | 15 | 20 | 80 | 20 | 20 | 80 | 30 | 10 | 90 | 50 | 10 | 90 | 50.1 | 80 | 20 | 55 | 80 | 20 | 勾配なし、流量: 1.0 mL/分 |
| 時間(分)  | 移動相Aの %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 移動相Bの %                                            |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 0      | 80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 20                                                 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 5      | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 50                                                 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 10     | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 60                                                 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 15     | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 80                                                 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 20     | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 80                                                 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 30     | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 90                                                 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 50     | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 90                                                 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 50.1   | 80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 20                                                 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 55     | 80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 20                                                 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| カラム    | ACE 3 C18-PFP (150x4.6) mm, 3.0 $\mu$ m                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | CHIRALPAK AD-H (250*4.6) mm*5.0 $\mu$ m            |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |
| 保持時間   | A1: 14.03 分<br>A3 位置異性体: 25.05 分<br>A3: 26.57 分                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | A3 (S-エナンチオマー): 6.226 分<br>A3 (R-エナンチオマー): 7.312 分 |         |         |   |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |                   |

10

20

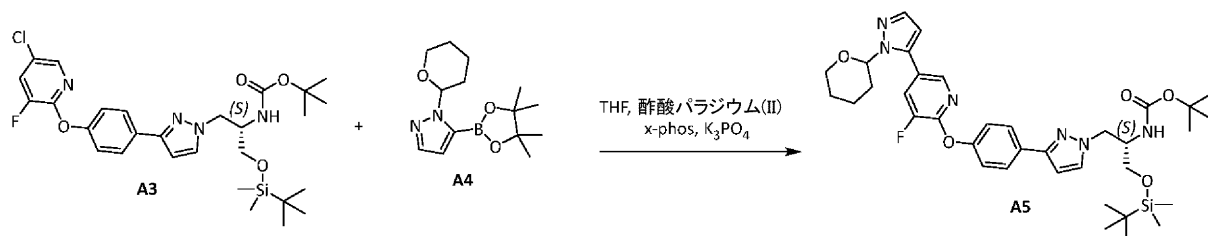
## 【0365】

工程 5: tert-ブチル((2S)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(3-(4-((3-フルオロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(A5)の合成

30

反応スキーム

## 【化 8 4】



40

## 実験手順:

RBフラスコに、THF、A3(90g、0.1559モル、1.0当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(99.26g、0.4676モル、3.0当量)、XPHOS(4.45g、0.009モル、0.06当量)を入れ、それに続いて精製水を入れた。反応塊を窒素により置換した。並行して、THF中の溶液A4を調製した。Pd(OAc)<sub>2</sub>(2.09g、0.009モル、0.06当量)を入れ、反応塊を50±5℃に加熱した。A4溶液を50±5℃でゆっくりと加えた。添加の完了後、反応塊を2~3時間50±5℃で維持した。反応塊を冷却し、精製水をゆっくりと加え、それに続いて酢酸エチルを加えた。反応塊を

50

セライト床により濾過し、セライト床を酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を10%ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機層を真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル、EtOAc(10%)及びn-ヘプタン(90%)を溶離液として使用して、カラムクロマトグラフィーにより精製した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0.04 (s, 6H), 0.09 (s, 9H), 1.134 (s, 9H), 1.53 (m, 4H), 1.87 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.94 (m, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.02 (dd,  $J$  = 11.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), HPLC 純度: > 97% 面積

備考: NMR シグナルには、追加の試薬及び溶媒シグナルが観察された。

【0366】

【表8】

|        |                                                                                     |            |            |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| パラメーター | 化学純度                                                                                |            |            |
| システム   | HPLC                                                                                |            |            |
| 移動相    | A: 水<br>B: 70:30 の比のアセトニトリル及びメタノール                                                  |            |            |
| 勾配     | 時間(分)                                                                               | 移動相Aの<br>% | 移動相Bの<br>% |
|        | 0                                                                                   | 80         | 20         |
|        | 5                                                                                   | 50         | 50         |
|        | 10                                                                                  | 40         | 60         |
|        | 15                                                                                  | 20         | 80         |
|        | 20                                                                                  | 20         | 80         |
|        | 30                                                                                  | 10         | 90         |
|        | 50                                                                                  | 10         | 90         |
|        | 50.1                                                                                | 80         | 20         |
|        | 55                                                                                  | 80         | 20         |
| カラム    | ACE 3 C18-PFP (150x4.6) mm, 3.0 μm                                                  |            |            |
| 保持時間   | A1: 14.03 分<br>A5 位置異性体: 24.13 分<br>A3 位置異性体: 25.05 分<br>A5: 25.68 分<br>A3: 26.57 分 |            |            |

【0367】

工程6 (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (4 - ((3 - フルオロ - 5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (A6) の合成

反応スキーム

10

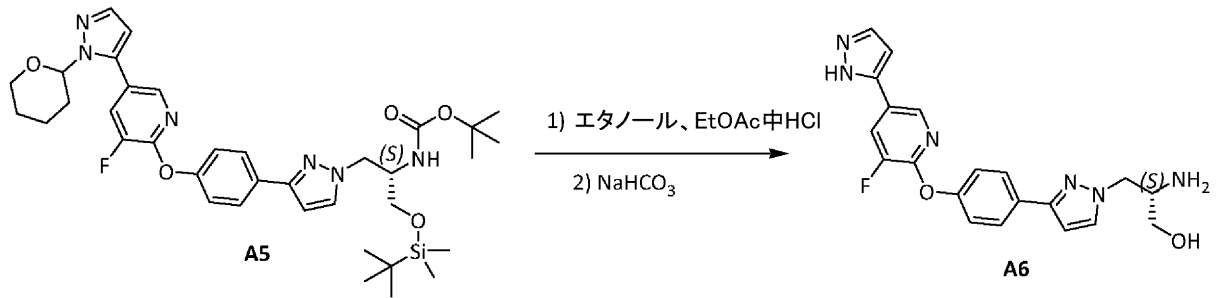
20

30

40

50

## 【化 8 5】



10

## 実験手順：

洗浄したRBフラスコに、A5及び無水アルコールを入れた。0～5℃に冷却し、EtOAc中4M HClをゆっくりと加えた。反応塊温度を25±5℃に12時間上げた。反応塊を真空下において50℃未満で1～2体積まで濃縮した。無水アルコールを入れ、反応塊温度を50±5℃に上げ、1時間維持した。反応塊を冷却し、塊を濾過した。無水アルコールで洗浄し、物質を、飽和NaHCO<sub>3</sub>で塩基性化し、生成物を濾過し、洗浄した。生成物を精製水中に60±5℃で1時間懸濁させる。塊を冷却し、生成物を濾過した。物質をVTD中で8時間55±5℃において真空下で乾燥させた。物質をTHFに溶解させ、シリア結合チオールにより処理して、残存金属を除去した。THFを濃縮し、生成物をメタノールに溶解させ、濾過して(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール(A6)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ = 1.55 (bs, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.71 (t, 1H), 6.69 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (dd, J = 11.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H) HPLC 純度 : > 99% 面積、HPLC RT : 10.03分、MS / ESI + 395.10

30

## 【0368】

40

50

【表 9】

|      |                                                                   |       |            |            |
|------|-------------------------------------------------------------------|-------|------------|------------|
|      | 化学純度                                                              |       |            |            |
| システム | UPLC                                                              |       |            |            |
| 移動相  | A: 移動相-A (水中 0.1%トリフルオロ酢酸)<br>B: アセトニトリル: THF: 移動相 A (850:100:50) |       |            |            |
| 勾配   |                                                                   | 時間(分) | 移動相Aの<br>% | 移動相Bの<br>% |
|      |                                                                   | 0     | 95         | 5          |
|      |                                                                   | 1     | 95         | 5          |
|      |                                                                   | 17    | 70         | 30         |
|      |                                                                   | 27    | 50         | 50         |
|      |                                                                   | 29    | 10         | 90         |
|      |                                                                   | 39    | 10         | 90         |
|      |                                                                   | 39.1  | 95         | 5          |
|      |                                                                   | 45    | 95         | 5          |
| カラム  | ACQUITY UPLC BEH Shield RP18 C18 (100 x 2.1) mm,<br>1.7μm         |       |            |            |
| 保持時間 | A6: 16.810 分<br>位置異性体 A6: 17.103 分<br>A5: 31.890 分                |       |            |            |

10

20

## 【0369】

単離された物質を種々の方法により特性化して、その物理化学的特性を決定した。単離された物質は、針状及び板状粒子からなる結晶性の高い粉末であった。単離された物質を、XRPD、DSC及びTGAにより分析した（それぞれ、図1A、1B及び1C）。物質は高純度であり、19 J/gのエンタルピーを有する約45℃での脱水吸熱を示し、それに続いて小さい融解吸熱があり、ごく近い約110℃での発熱再結晶化事象があった。最後に、121 J/gのエンタルピーを有する約146℃での融点を見ることができる。乾燥減量はTGAにより1.4%であると確認し、それは、カールフィッシャー滴定により裏付けられた。

30

## 【0370】

40

50

## 【表 10】

表 1: XRPD ピーク 実施例 41 (遊離塩基タイプ 1 形態 C)

| 角度   | d 値   | 正味の強度 | 相対強度 |
|------|-------|-------|------|
| 11.4 | 7.787 | 12564 | 100% |
| 15.2 | 5.824 | 11252 | 90%  |
| 15.9 | 5.567 | 1379  | 11%  |
| 16.2 | 5.483 | 786   | 6%   |
| 16.9 | 5.257 | 916   | 7%   |
| 17.4 | 5.079 | 441   | 4%   |
| 18.3 | 4.846 | 1135  | 9%   |
| 21.1 | 4.210 | 744   | 6%   |
| 21.6 | 4.103 | 779   | 6%   |
| 22.8 | 3.897 | 3981  | 32%  |
| 24.6 | 3.616 | 808   | 6%   |
| 27.8 | 3.211 | 355   | 3%   |
| 28.6 | 3.118 | 3532  | 28%  |
| 37.0 | 2.425 | 476   | 4%   |
| 40.7 | 2.215 | 325   | 3%   |

10

20

## 【0371】

実施例 42: (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール / (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オールの遊離塩基タイプ 2 形態 D

バイアル中で 300 mg の実施例 41 を 5 mL のエタノールに加えた。試料を、50 °C で、500 rpm で攪拌した。懸濁液を定期的にボルテックスにかけて、時間とともに形成する塊を崩した。4 時間後、懸濁液を、室温で、500 rpm で一晩攪拌した。固体を遠心濾過により回収し、50 °C で真空乾燥させた。単離した物質を、XRPD、DSC 及び TGA により分析した（それぞれ、図 2A、2B 及び 2C）。

30

## 【0372】

結晶形態遊離塩基タイプ 2（形態 D）は約 146 °C で融解し、融解した試料を再加熱した後、52 °C でガラス転移を示した。

## 【0373】

結晶形態遊離塩基タイプ 2（形態 D）には、TGA により約 0.15 % の乾燥減量があった。

## 【0374】

結晶形態遊離塩基タイプ 2（形態 D）は DVS により吸湿性であることが示され、70 % RH 超で可逆的に 3 % の水分を吸収して、水和形態に変換した。

40

## 【0375】

50

## 【表 1 1】

表 2: XRPD ピーク - 実施例 42

| 角度   | d 値   | 正味の   | 相対   |
|------|-------|-------|------|
|      |       | 強度    | 強度   |
| 11.3 | 7.809 | 5736  | 55%  |
| 15.2 | 5.836 | 10359 | 100% |
| 17.8 | 4.977 | 634   | 6%   |
| 18.3 | 4.857 | 2919  | 28%  |
| 19.2 | 4.627 | 1106  | 11%  |
| 20.3 | 4.373 | 1194  | 12%  |
| 21.6 | 4.109 | 1329  | 13%  |
| 22.8 | 3.902 | 3875  | 37%  |
| 23.6 | 3.764 | 555   | 5%   |
| 24.2 | 3.668 | 1351  | 13%  |
| 26.3 | 3.391 | 568   | 5%   |
| 28.6 | 3.122 | 1512  | 15%  |
| 29.3 | 3.042 | 789   | 8%   |

10

20

## 【0 3 7 6】

## 【表 1 2】

30

表 3 実施例 42 の特性化

| パラメーター       | 方法                  | 結果         |
|--------------|---------------------|------------|
| 融解オンセット(°C)  | DSC, 10 K/分         | 146.7      |
| 結晶性          | XRPD, 2-40° (2 シータ) | 高結晶性       |
| 乾燥減量(% @ °C) | TGA, 10 K/分         | 140 で 0.15 |
| 含水量(%)       | カールフィッシャー滴定         | 実施せず       |
| 吸湿性(% @ %RH) | DVS                 | 95 で 2.97  |
| モルホロジー       | SEM                 | 板状粒子       |

40

## 【0 3 7 7】

実施例 43: (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール / (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オールの塩酸塩 (形態 E)

50

バイアル中で 300 mg の実施例 41 を 70  $\mu$ L の 12 N 塩化水素酸と 3 mL エタノールとの混合物に加えた。試料を、50  $^{\circ}$ C で、500 rpm で攪拌した。追加の 2 mL のエタノールを加えて、懸濁液を希釈して、混合物を 3 時間攪拌した。その後、懸濁液を、室温で一晩、300 rpm で攪拌した。固体を遠心濾過により単離し、50  $^{\circ}$ C で一晩真空乾燥させた。単離した物質を、XRPD、DSC 及び TGA により分析した（それぞれ、図 3A、3B 及び 3C）。

【0378】

塩酸塩（形態 E）は、約 236  $^{\circ}$ C で融解し、91  $^{\circ}$ C で対応したガラス転移があった。

【0379】

塩酸塩（形態 E）は、TGA により約 0.5 % の乾燥減量を示した。

10

【0380】

塩酸塩（形態 E）はわずかに吸湿性であり、95 % RH でわずか 0.6 % の水蒸気を吸収した。

【0381】

【表 13】

表 4: XRPD ピーク: 実施例 43

| 角度   | d 値   | 正味の強度 | 相対強度 |
|------|-------|-------|------|
| 15.8 | 5.601 | 1711  | 43%  |
| 16.4 | 5.385 | 2495  | 63%  |
| 17.5 | 5.056 | 455   | 12%  |
| 18.3 | 4.836 | 884   | 22%  |
| 19.3 | 4.592 | 817   | 21%  |
| 21.0 | 4.236 | 1911  | 48%  |
| 22.0 | 4.039 | 3955  | 100% |
| 22.4 | 3.959 | 3001  | 76%  |
| 23.8 | 3.740 | 712   | 18%  |
| 24.9 | 3.576 | 489   | 12%  |
| 25.2 | 3.532 | 437   | 11%  |
| 26.2 | 3.395 | 756   | 19%  |
| 27.6 | 3.231 | 1364  | 34%  |
| 29.6 | 3.019 | 400   | 10%  |
| 33.6 | 2.668 | 338   | 9%   |

20

30

40

【0382】

実施例 44: (S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール馬尿酸塩（形態 B）

300 mg の実施例 41、150 mg 馬尿酸及び 3 mL エタノールをバイアルに加えた。試料を、50  $^{\circ}$ C で、500 rpm で攪拌した。追加の 2 mL のエタノールを加えて懸濁液を希釈し、混合物を短時間超音波処理した。3 時間後、懸濁液を、室温で一晩、300

50

r p mで攪拌した。固体を、特性化のために遠心濾過により単離した。単離された物質を、XRPD、DSC及びTGAにより特性化した（それぞれ、図4A、4B及び4C）。馬尿酸塩（形態B）は結晶性の高い形態であり、融点はおよそ180℃で、融解エンタルピーは134 J/gである。それは、TGAにより、170℃で約0.3%重量減少を示した。変更形態Bはごくわずかに吸湿性であり、95%RHで約0.3%の水分を吸収する。

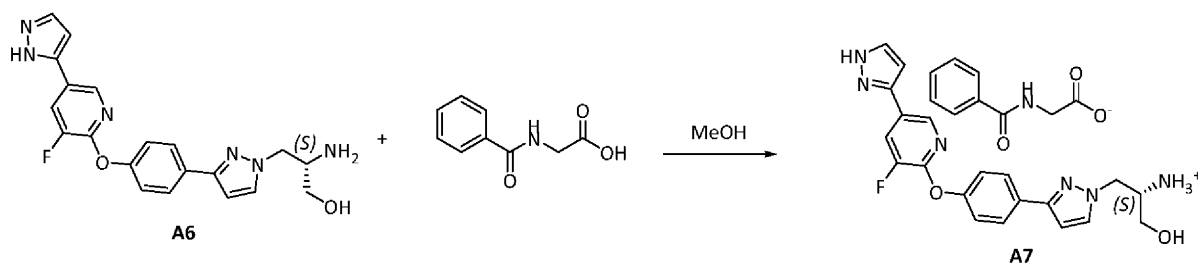
#### 【0383】

（S）-2-アミノ-3-（3-（4-（（3-フルオロ-5-（1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパン-1-オール馬尿酸塩（A7-形態B）の代替合成

10

反応スキーム

#### 【化86】



20

実験手順：

洗浄したRBフラスコに、メタノール及びA6（実施例41）（80g、0.202モル、1.0当量）を入れた。反応塊を55±5℃に加熱して透明溶液を得た。メタノールに事前溶解させた馬尿酸（40g、0.2244モル、1.1当量）をゆっくりと加えた。0.08重量%のA7種晶物質を55±5℃で加え、6時間維持した。塊を攪拌可能な体積まで濃縮し、濾過した。生成物を濾過し、生成物をメタノールで洗浄して、（S）-2-アミノ-3-（3-（4-（（3-フルオロ-5-（1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）プロパン-1-オール馬尿酸塩（A7）を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz）：δ=3.31（m, 4H）, 3.84（d, J=6Hz, 2H）, 4.06（m, 1H）, 4.25（m, 1H）, 6.72（d, J=2.4Hz, 1H）, 6.83（d, J=2.4Hz, 1H）, 7.24（m, 2H）, 7.51（m, 3H）, 7.83（m, 6H）, 8.23（dd, J=11.2Hz, 1.6Hz, 1H）, 8.43（d, J=2Hz, 1H）, 8.61（t, 1H）, HPLC化学純度：>99%、キラル純度：>99%面積。

#### 【0384】

40

50

【表 1 4】

| パラメーター | 化学純度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | キラル純度                                            |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|------------|---|----|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|----|---|----|----|---|--------------------|
| システム   | UPLC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | HPLC                                             |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 移動相    | A: 水中 0.1%トリフルオロ酢酸<br>B: アセトニトリル: THF: 移動相<br>A(850:100:50)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 30:50:20の比のn-ヘキサン、<br>エタノール及びメタノール中の0.05%<br>DEA |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 勾配     | <table border="1"> <thead> <tr> <th>時間(分)</th><th>移動相Aの<br/>%</th><th>移動相Bの<br/>%</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>1</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>17</td><td>70</td><td>30</td></tr> <tr><td>27</td><td>50</td><td>50</td></tr> <tr><td>29</td><td>10</td><td>90</td></tr> <tr><td>39</td><td>10</td><td>90</td></tr> <tr><td>39.1</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr><td>45</td><td>95</td><td>5</td></tr> </tbody> </table> | 時間(分)                                            | 移動相Aの<br>% | 移動相Bの<br>% | 0 | 95 | 5 | 1 | 95 | 5 | 17 | 70 | 30 | 27 | 50 | 50 | 29 | 10 | 90 | 39 | 10 | 90 | 39.1 | 95 | 5 | 45 | 95 | 5 | 勾配なし, 流量: 2.0 mL/分 |
| 時間(分)  | 移動相Aの<br>%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 移動相Bの<br>%                                       |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 0      | 95                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5                                                |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 1      | 95                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5                                                |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 17     | 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 30                                               |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 27     | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 50                                               |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 29     | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 90                                               |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 39     | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 90                                               |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 39.1   | 95                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5                                                |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 45     | 95                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5                                                |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| カラム    | ACQUITY UPLC BEH<br>Shield RP18 C18 (100 x 2.1) mm, 1.7μm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CHIRALPAK IA3 (150 x 4.6) mm<br>x 3.0 μm         |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |
| 保持時間   | 馬尿酸: 3.903分<br>A7 位置異性体: 16.810分<br>A7: 17.103分<br>A5: 31.890                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A7 S-異性体: 6.181分<br>A7 R-異性体: 9.488 分            |            |            |   |    |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |   |    |    |   |                    |

【 0 3 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 5: XRPD ピーク: 実施例 44:  
馬尿酸塩, 変更形態 B)

| 角度   | d 値    | 正味の強度 | 相対強度 |
|------|--------|-------|------|
| 6.8  | 12.986 | 415   | 3%   |
| 9.3  | 9.475  | 1010  | 8%   |
| 11.1 | 7.983  | 1089  | 8%   |
| 13.0 | 6.819  | 1505  | 11%  |
| 15.0 | 5.907  | 713   | 5%   |
| 17.1 | 5.196  | 4803  | 36%  |
| 18.0 | 4.919  | 13263 | 100% |
| 18.8 | 4.728  | 1950  | 15%  |
| 23.5 | 3.779  | 1844  | 14%  |
| 24.2 | 3.677  | 741   | 6%   |
| 25.7 | 3.462  | 528   | 4%   |
| 28.0 | 3.189  | 726   | 5%   |

10

20

【 0 3 8 6】

【表 1 6】

表 6 実施例 44 変更形態 B の基本的特性化

30

| パラメーター      | 方法            | 結果            |
|-------------|---------------|---------------|
| 純度          | HPLC          | 99.65%        |
| DSC 融解オンセット | DSC, 10 K/分   | 180.3°C       |
| X 線回折       | 2-40° (2 シータ) | 高結晶性(変更形態 B)  |
| 熱重量分析       | TGA, 10 K/分   | 170°C で 0.34% |
| 含水量         | カールフィッシャー滴定   | 0.33%         |
| 吸湿性         | DVS           | 95%RH で 0.32% |
| モルホロジー      | SEM           | 針状            |

40

【 0 3 8 7】

実施例 4 5 : ( S ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - ( 4 - ( ( 3 - フルオロ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン - 1 - オール / ( S ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - ( 4 - ( ( 3 - フルオロ - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン - 1 - オールの馬尿酸塩形態 A

50

馬尿酸塩（形態 A）は、テトラヒドロフラン／水（95：5）から酢酸エチルへの逆貧溶媒沈殿により得た。単離された物質を、XRPD、DSC及びTGAにより特性化した（それぞれ、図5A、5B及び5C）。それは、約106 J/gの融解エンタルピーを有するおよそ172℃の融点を示した。変更形態 A は、ごくわずかに吸湿性でもあり、95%RHで約0.5%の水分を吸収した。馬尿酸塩（形態 A）は、約172℃で融解し、それぞれ77℃の対応するガラス転移を有した。馬尿酸塩（形態 A）は、TGAにより、0.2%の乾燥減量を示した。馬尿酸塩（形態 A）は、わずかに吸湿性であり、95%RHでわずか0.5%の水蒸気を吸収した。

【0388】

【表17】

10

表 7: 実施例 45 の XRPD ピーク

(馬尿酸塩、変更形態 A)

| 角度   | d 値    | 正味の強度 | 相対強度 |
|------|--------|-------|------|
| 8.1  | 10.854 | 728   | 21%  |
| 11.2 | 7.905  | 424   | 12%  |
| 12.2 | 7.238  | 396   | 12%  |
| 16.2 | 5.459  | 3242  | 95%  |
| 16.3 | 5.431  | 3403  | 100% |
| 17.8 | 4.969  | 244   | 7%   |
| 18.2 | 4.874  | 210   | 6%   |
| 18.4 | 4.806  | 326   | 10%  |
| 18.8 | 4.728  | 429   | 13%  |
| 19.7 | 4.511  | 483   | 14%  |
| 20.4 | 4.341  | 3323  | 98%  |
| 21.0 | 4.224  | 1154  | 34%  |
| 21.6 | 4.115  | 208   | 6%   |
| 22.3 | 3.983  | 428   | 13%  |
| 22.6 | 3.934  | 459   | 13%  |
| 23.1 | 3.855  | 827   | 24%  |
| 25.4 | 3.501  | 353   | 10%  |
| 26.5 | 3.362  | 311   | 9%   |

20

30

40

【0389】

実施例 46：(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール／(S)-2-アミノ-3-(3-(4-(3-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1

50

H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オールのL-酒石酸塩(形態F)(2:1比酒石酸:化合物)

300mgの実施例41、57mgのL-酒石酸及び5mLのエタノールをバイアルに加えた。混合物を、50℃で、500rpmで4時間攪拌し、定期的にボルテックスにかけて、時間と共に形成する塊を崩した。その後、懸濁液を、室温で一晩、500rpmで攪拌した。固体を遠心濾過により単離し、50℃で真空乾燥させた。単離された物質を、XRPD、DSC及びTGAにより特性化した(それぞれ、図6A、6B及び6C)。(2:1)L-酒石酸塩は、215℃で分解しながら融解した。

【0390】

【表18】

10

表 8: XRPD ピーク 実施例 46 (酒石酸塩)

| 角度   | d 値    | 正味の強度 | 相対強度 |
|------|--------|-------|------|
| 5.3  | 16.745 | 573   | 46%  |
| 12.4 | 7.151  | 119   | 10%  |
| 15.9 | 5.556  | 1080  | 87%  |
| 16.8 | 5.266  | 842   | 68%  |
| 17.2 | 5.141  | 238   | 19%  |
| 17.7 | 5.004  | 798   | 64%  |
| 18.0 | 4.927  | 318   | 26%  |
| 21.0 | 4.221  | 1243  | 100% |
| 21.3 | 4.175  | 870   | 70%  |
| 22.3 | 3.989  | 841   | 68%  |
| 23.7 | 3.752  | 543   | 44%  |
| 26.8 | 3.324  | 244   | 20%  |

20

30

【0391】

結晶形態特性化に使用した方法のまとめ:

粉末X線回折

X線粉末回折(XRPD)パターンを、Bruker D8 Advanceを反射配置で使用して得た。粉末を、ゼロバックグラウンドSi-ウエハー試料ホルダーを使用して分析した。放射線は、Cu K $\alpha$  ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ )であった。パターンを、3°~45° 2 $\theta$ で測定した。

40

【0392】

DSC:

示差走査熱量測定を、各結晶形態で、TA Instrument (Q2000)を使用して実施した。各分析では、0.5~2mgの試料をアルミニウムパン(TI20608)内に配置した。加熱速度は、30~300℃の温度範囲で10℃毎秒であった。温度をセルシウス度(℃)で報告し、エンタルピーをジュール毎秒(J/g)で報告する。プロットは、吸熱ピークを下向きに示している。吸熱性溶解ピーク(融点)を補外開始温度で評価した。この方法による測定された試料温度の正確度は約±1℃以内であり、融解熱は約±5%の相対誤差以内で測定できる。

50

## 【0393】

熱重量分析 (TGA) :

TGA 曲線は、T A - I n s t r u m e n t Q 5 0 0 0 を使用して得た。0.5 ~ 2 mg の試料をオープンアルミニウムパン内に配置した。TGA 曲線を、30 ~ 300 °C で、10 °C / 分で測定した。L o D (乾燥減量) を、30 °C ~ 100 °C 又は 150 °C で計算した。重量減少を、測定された試料温度に対してプロットする。温度をセルシウス度 (°C) で、重量減少を % で報告する。

## 【0394】

## 【表 19】

表 9: 形態 D、B、E 及び F の形態性質のまとめ

| パラメーター                                          | 物理的形態      |            |            |               |
|-------------------------------------------------|------------|------------|------------|---------------|
|                                                 | 実施例 42     | 実施例 43     | 実施例 44     | 実施例 46        |
| XRPD による特定                                      |            |            |            |               |
| 形態の結晶性                                          | 高い         | 中度         | 中度         | 中度            |
| DSC による融点 (加熱速度 10 K/分)                         |            |            |            |               |
| オンセット及び<br>エンタルピー<br>(°C, J/g)                  | 146.7, 120 | 235.7, 128 | 171.7, 106 | 215.3<br>(分解) |
| 加熱及び冷却後の DSC によるガラス転移                           |            |            |            |               |
| T <sub>g</sub> & Δc <sub>p</sub><br>(°C, J/g/K) | 52, 0.47   | 91, 0.45   | 77, 0.61   |               |
| TGA による乾燥減量(加熱速度 10 K/分)                        |            |            |            |               |
| そのまま<br>(% @ °C)                                | 140 で 0.15 | 230 で 0.53 | 170 で 0.24 | 195 で 0.37    |
| 92 %RH で<br>1 日後<br>(% @ °C)                    | 100 で 2.46 | 230 で 0.30 | 170 で 0.21 | 195 で 0.96    |

10

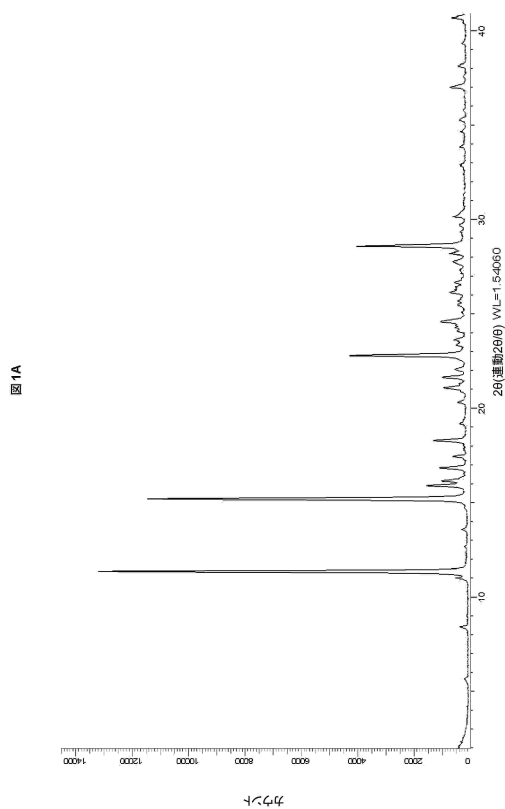
20

30

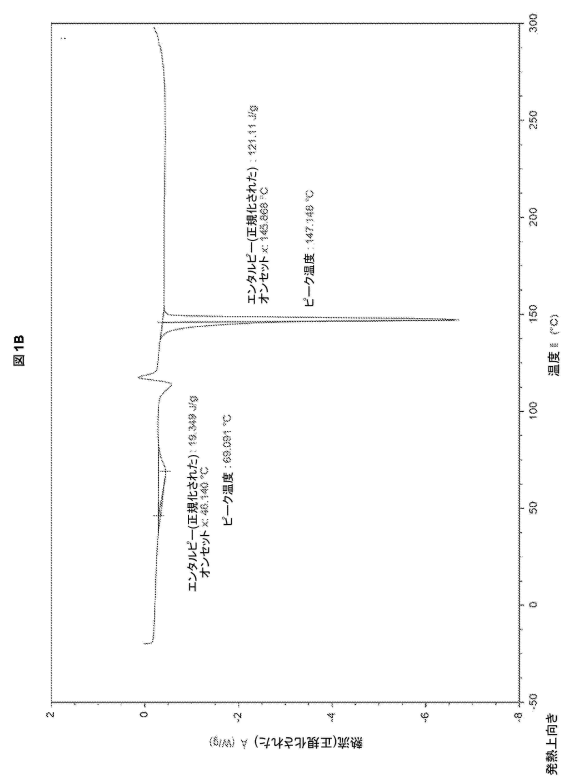
40

50

【図面】  
【図 1 A】



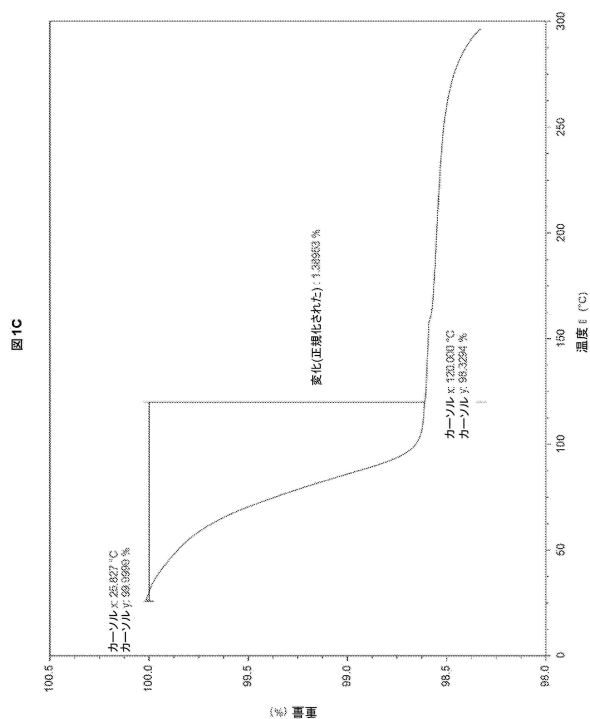
【図 1 B】



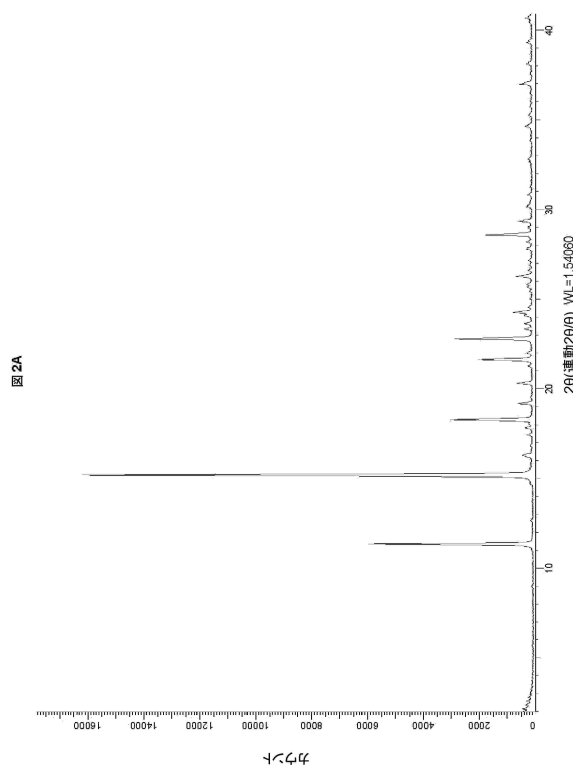
10

20

【図 1 C】



【図 2 A】

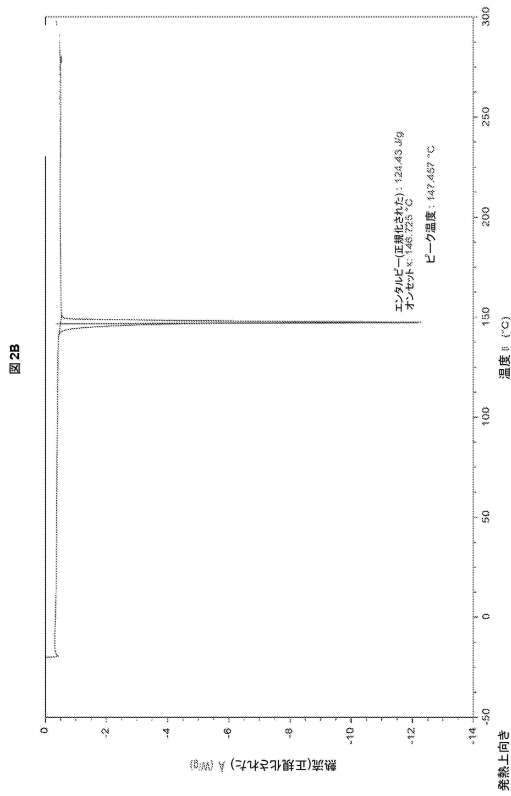


30

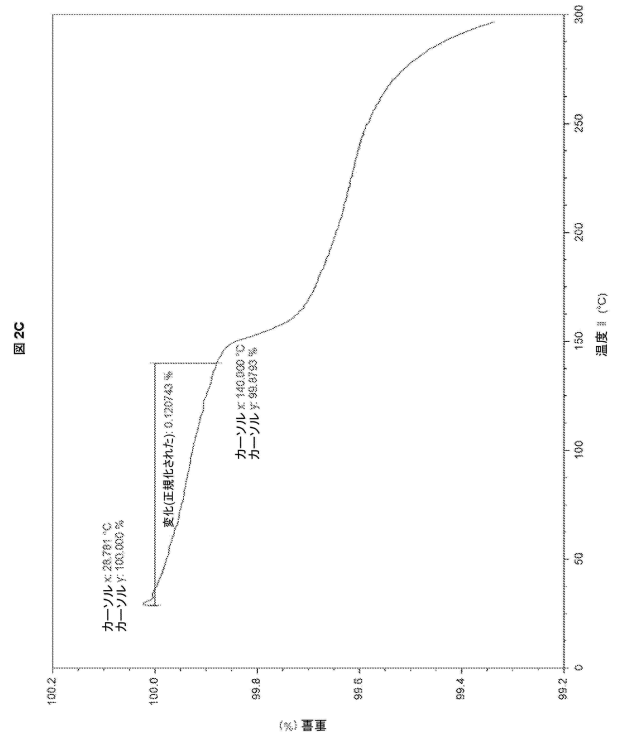
40

50

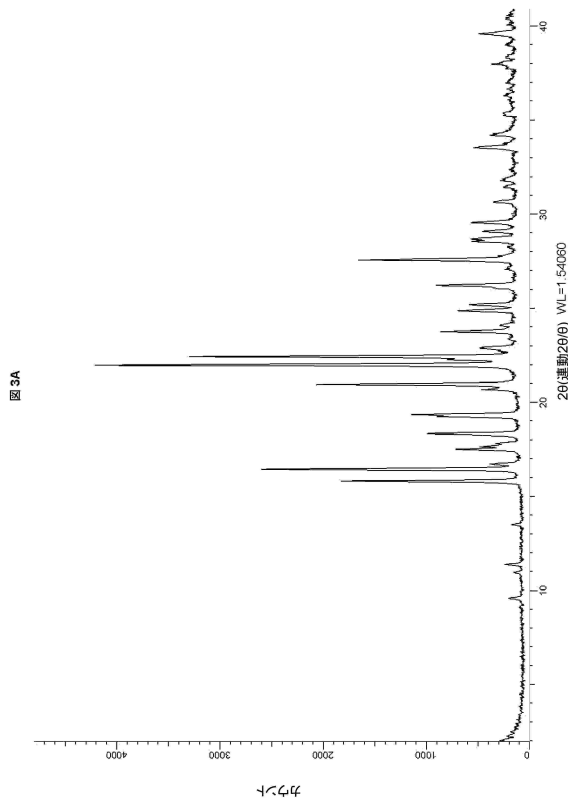
【図 2 B】



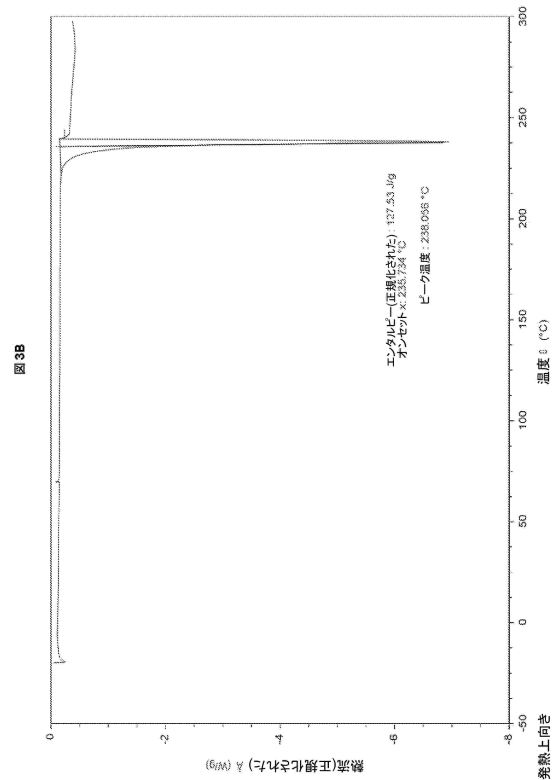
【図 2 C】



【図 3 A】



【図 3 B】



10

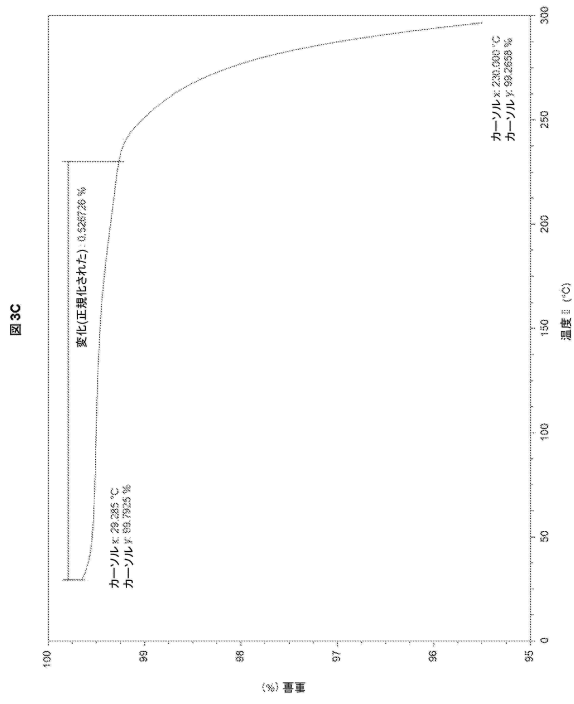
20

30

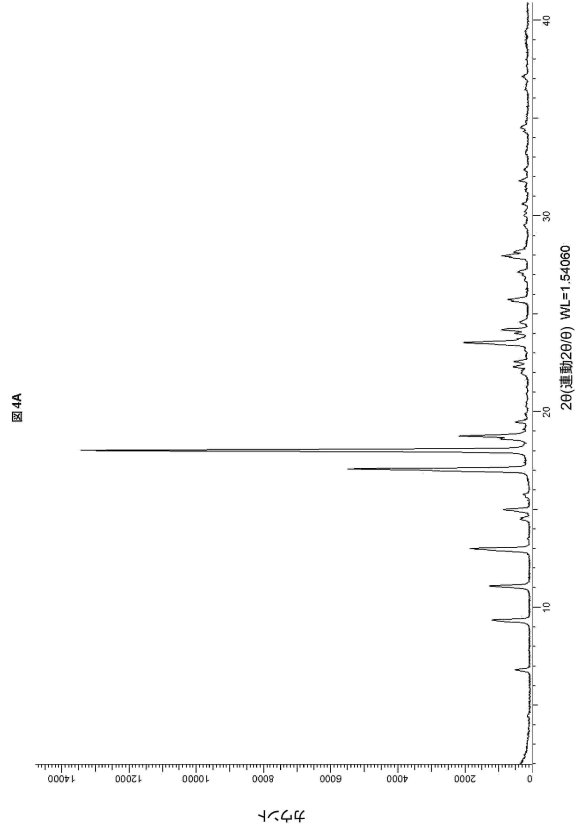
40

50

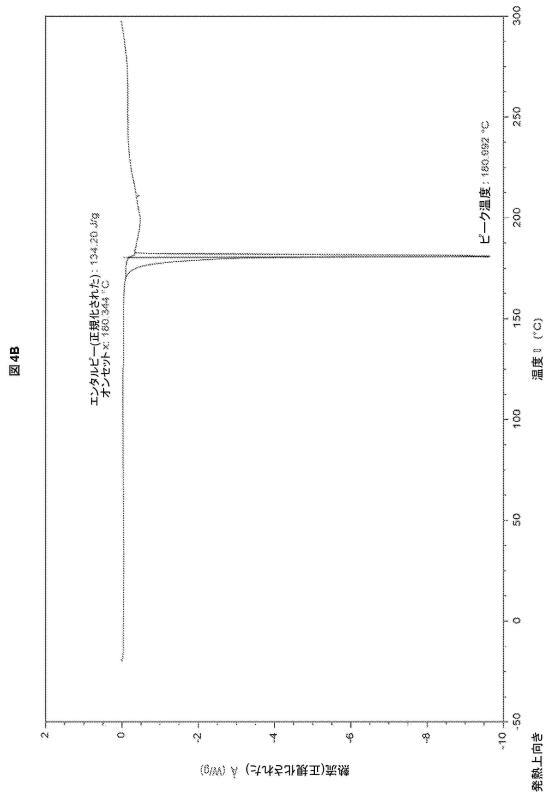
【図 3 C】



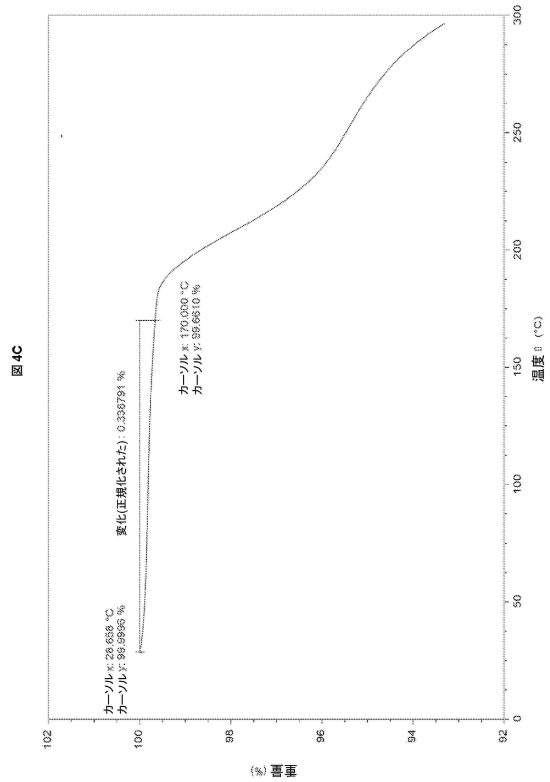
【図 4 A】



【図 4 B】



【図 4 C】



10

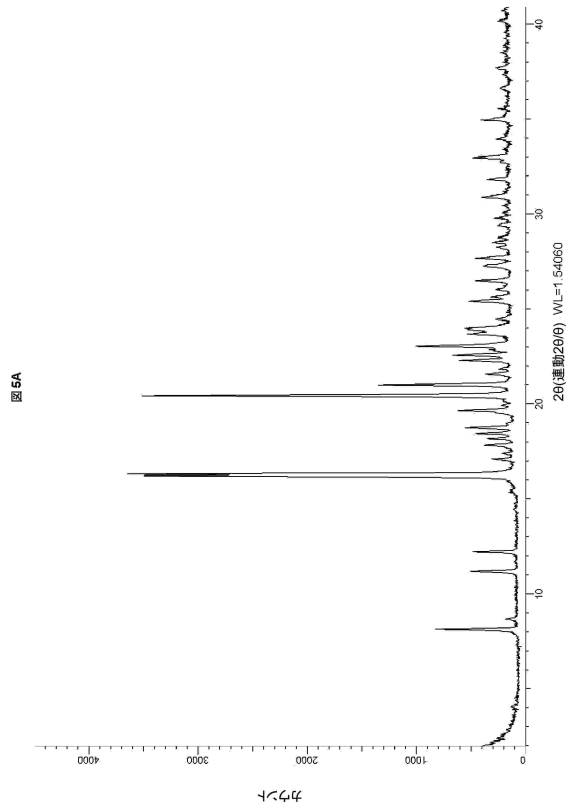
20

30

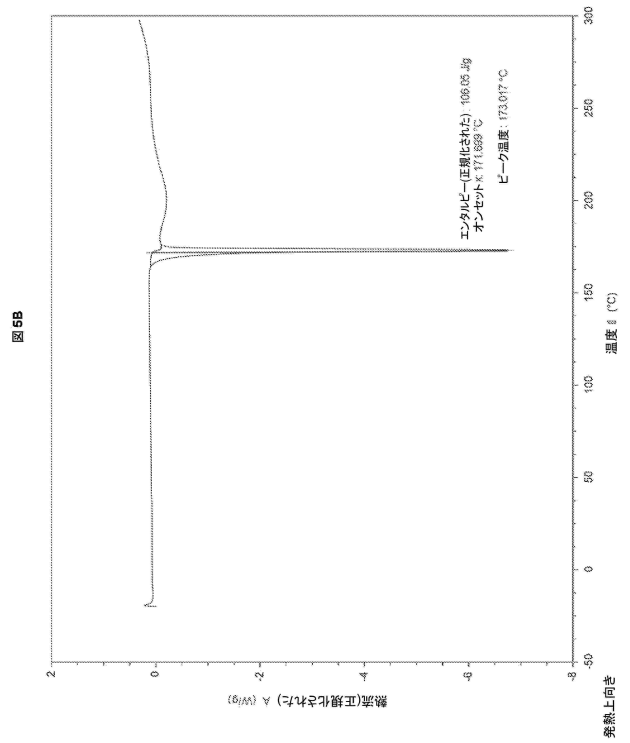
40

50

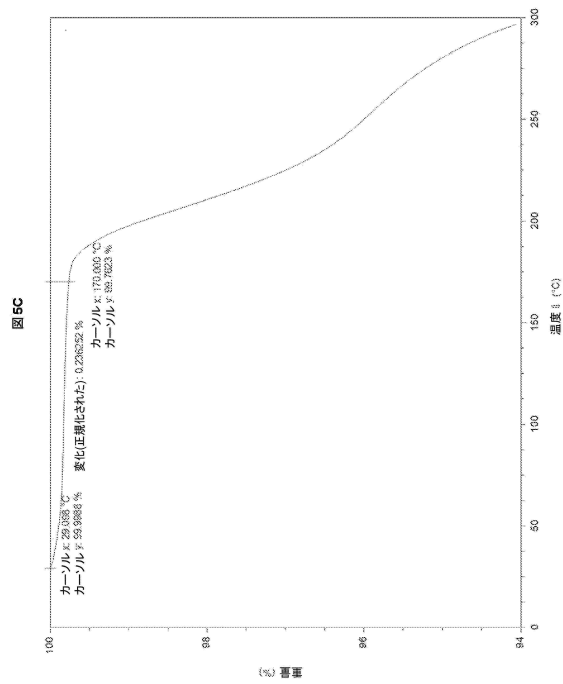
【図 5 A】



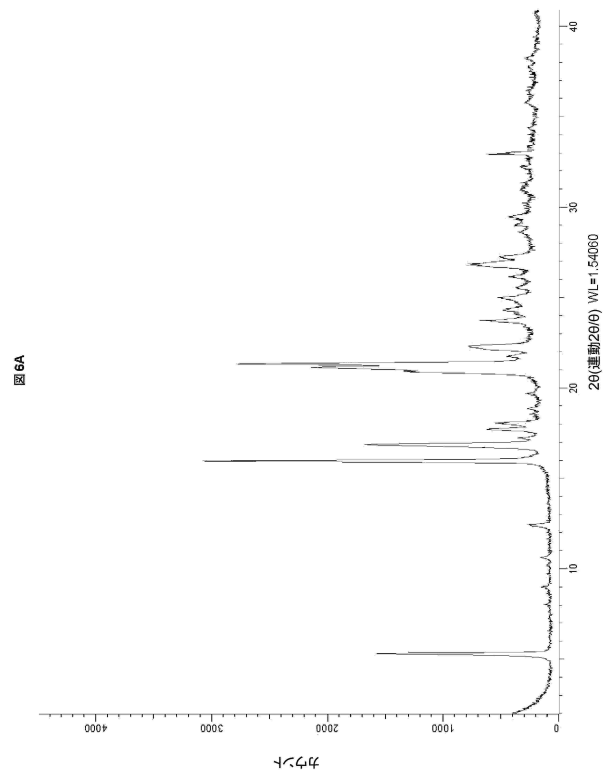
【図 5 B】



【図 5 C】



【図 6 A】



10

20

30

40

50



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2022/053454

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
| INV. A61P9/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | A61P11/00                                                                                                                                                                                               | A61P17/00  | A61P29/00                                                            | A61P35/00             |
| A61P37/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | C07D257/04                                                                                                                                                                                              | C07D271/06 | C07D401/04                                                           | C07D401/12            |
| C07D401/14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | C07D413/10                                                                                                                                                                                              | C07D413/12 | C07D413/14                                                           | C07D491/056           |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61P C07D A61K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                      |            |                                                                      | Relevant to claim No. |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 2015/092740 A1 (NOVARTIS AG [CH];<br>BOLLBUECK BIRGIT [CH] ET AL.)<br>25 June 2015 (2015-06-25)<br>page 66 - page 69<br>examples 1-29<br>claims 1, 12-15<br>-----                                    |            |                                                                      | 1-21                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 2017/175185 A1 (NOVARTIS AG [CH])<br>12 October 2017 (2017-10-12)<br>the whole document<br>-----                                                                                                     |            |                                                                      | 1-21                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 2011/158108 A2 (PURDUE PHARMA LP [US];<br>KYLE DONALD J [US] ET AL.)<br>22 December 2011 (2011-12-22)<br>paragraph [0360]; compound 47<br>page 136; compound 57<br>claims 1, 75, 76<br>-----<br>-/-- |            |                                                                      | 1-21                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                      |                       |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>13 May 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                         |            | Date of mailing of the international search report<br><br>27/05/2022 |                       |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                         |            | Authorized officer<br><br>Sarakinis, Georgios                        |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2022/053454

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
| A                                                    | <p>QIN YINHUI ET AL: "Design, synthesis and antibacterial evaluation of novel 15-membered 11a-azahomoclarithromycin derivatives with the 1, 2, 3-triazole side chain",<br/>EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br/>ELSEVIER, AMSTERDAM, NL,<br/>vol. 180, 11 July 2019 (2019-07-11), pages<br/>321-339, XP085819404,<br/>ISSN: 0223-5234, DOI:<br/>10.1016/J.EJMECH.2019.07.022<br/>[retrieved on 2019-07-11]<br/>Various aminoalcohols<br/>-----</p> | 1-21                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2022/053454

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2015092740                             | A1 | 25-06-2015          | AU 2014369180 B2<br>BR 112016011170 A8<br>CA 2927564 A1<br>CL 2016001255 A1<br>CN 105829286 A<br>CR 20160279 A<br>CY 1120715 T1<br>DK 3083564 T3<br>EA 201691293 A1<br>EC SP16062173 A<br>EP 3083564 A1<br>ES 2690790 T3<br>GT 201600132 A<br>HR P20181506 T1<br>HU E039615 T2<br>IL 245011 A<br>JP 6500024 B2<br>JP 2017505293 A<br>KR 20160101065 A<br>KR 20220028175 A<br>LT 3083564 T<br>MY 180165 A<br>NZ 719169 A<br>PE 20160899 A1<br>PH 12016500814 A1<br>PL 3083564 T3<br>PT 3083564 T<br>SG 11201602787Y A<br>SI 3083564 T1<br>SV 2016005230 A<br>TN 2016000127 A1<br>UA 117498 C2<br>US 2017015637 A1<br>US 2018170887 A1<br>US 2021340112 A1<br>UY 36178 A<br>WO 2015092740 A1<br>ZA 201602445 B | 17-11-2016<br>28-04-2020<br>25-06-2015<br>18-11-2016<br>03-08-2016<br>31-08-2016<br>11-12-2019<br>22-10-2018<br>31-10-2016<br>31-05-2018<br>26-10-2016<br>22-11-2018<br>27-11-2018<br>02-11-2018<br>28-01-2019<br>31-07-2019<br>10-04-2019<br>16-02-2017<br>24-08-2016<br>08-03-2022<br>25-09-2018<br>24-11-2020<br>31-08-2018<br>03-09-2016<br>13-06-2016<br>31-12-2018<br>07-11-2018<br>28-07-2016<br>30-10-2018<br>21-11-2016<br>06-10-2017<br>10-08-2018<br>19-01-2017<br>21-06-2018<br>04-11-2021<br>31-01-2017<br>25-06-2015<br>30-01-2019 |
| WO 2017175185                             | A1 | 12-10-2017          | NONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| WO 2011158108                             | A2 | 22-12-2011          | EP 2582666 A2<br>JP 2013530180 A<br>US 2013296281 A1<br>US 2016326111 A1<br>US 2018022699 A1<br>US 2019292149 A1<br>WO 2011158108 A2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 24-04-2013<br>25-07-2013<br>07-11-2013<br>10-11-2016<br>25-01-2018<br>26-09-2019<br>22-12-2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|         |         |           |         |         |       |
|---------|---------|-----------|---------|---------|-------|
| A 6 1 P | 17/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/00   |       |
| A 6 1 P | 11/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06   |       |
| A 6 1 P | 1/04    | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00   |       |
| A 6 1 P | 1/16    | (2006.01) | A 6 1 P | 1/04    |       |
| A 6 1 P | 17/10   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/16    |       |
| A 6 1 P | 17/04   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/10   |       |
| A 6 1 P | 13/12   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/04   |       |
| A 6 1 P | 37/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 13/12   |       |
| A 6 1 P | 3/10    | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06   |       |
| A 6 1 P | 19/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 3/10    |       |
| A 6 1 P | 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02   |       |
| A 6 1 P | 37/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00   |       |
| A 6 1 P | 9/00    | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00   | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 9/10    | (2006.01) | A 6 1 P | 37/02   |       |
| A 6 1 P | 9/12    | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00    |       |
| A 6 1 P | 25/04   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10    | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 1/02    | (2006.01) | A 6 1 P | 9/12    |       |
| A 6 1 P | 27/16   | (2006.01) | A 6 1 P | 25/04   |       |
| A 6 1 P | 25/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/02    |       |
| A 6 1 P | 13/08   | (2006.01) | A 6 1 P | 27/16   |       |
| A 6 1 P | 35/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 25/06   |       |
| A 6 1 P | 35/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 13/08   |       |
| C 0 7 D | 413/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00   |       |
| C 0 7 D | 413/14  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/02   |       |
| C 0 7 D | 491/056 | (2006.01) | C 0 7 D | 413/10  | C S P |
| C 0 7 D | 271/06  | (2006.01) | C 0 7 D | 413/14  |       |
| C 0 7 D | 401/14  | (2006.01) | C 0 7 D | 491/056 |       |
| C 0 7 D | 401/12  | (2006.01) | C 0 7 D | 271/06  |       |
| C 0 7 D | 405/14  | (2006.01) | C 0 7 D | 401/14  |       |
| A 6 1 K | 31/4245 | (2006.01) | C 0 7 D | 401/12  |       |
| A 6 1 K | 45/00   | (2006.01) | C 0 7 D | 405/14  |       |
| A 6 1 P | 17/02   | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4245 |       |
| A 6 1 K | 31/4439 | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00   |       |
| A 6 1 K | 31/436  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/02   |       |
| A 6 1 K | 31/444  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4439 |       |
| A 6 1 K | 31/41   | (2006.01) | A 6 1 K | 31/436  |       |
|         |         |           | A 6 1 K | 31/444  |       |
|         |         |           | A 6 1 K | 31/41   |       |

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

(72)発明者 リウ, ユガン

アメリカ合衆国 0 7 9 3 6 - 1 0 8 0 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘルス  
プラザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション内

(72)発明者 ロンド, レイナー マーティン

スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 マーカート, クリスチャン

スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー

- 
- (72)発明者 ミルツ, ウォルフガング  
スイス国 アルシュヴィル 4 1 2 3, オーバーヴィラーシュトラッセ 3 0
- (72)発明者 レーン, ティル  
スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 スパンカ, カーステン  
スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 トーマ, ゲブハルト  
スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 シェ, ティエン  
中華人民共和国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ハイテク パーク, ジャンジアン, ジンケ  
ロード 4 2 1 8, チャイナ ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサ  
ーチ カンパニー, リミテッド
- F ターム (参考) 4C050 AA01 BB07 CC18 EE01 FF05 GG01 HH04  
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB06 BB08 CC22 CC49 CC52  
CC58 CC78 CC82 DD12 DD22 DD58 EE01  
4C084 AA19 NA05 ZA021 ZA081 ZA341 ZA361 ZA421 ZA451 ZA591 ZA661  
ZA671 ZA681 ZA751 ZA811 ZA891 ZA961 ZB051 ZB081 ZB111 ZB131 ZB151  
ZB261 ZB271 ZC201 ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC59 BC69 BC71 CB22 GA02 GA07  
GA08 GA09 GA13 GA16 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA02 ZA08  
ZA34 ZA36 ZA42 ZA45 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89  
ZA96 ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75