

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-505398

(P2020-505398A)

(43) 公表日 令和2年2月20日 (2020. 2. 20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 B O 5 O
A61P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	4 C O 5 O
A61P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C O 6 3
A61P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C O 7 2
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 338 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-540061 (P2019-540061)	(71) 出願人	513032275
(86) (22) 出願日	平成30年1月23日 (2018. 1. 23)		グラクソスミスクライン、インテレクト
(85) 翻訳文提出日	令和1年9月24日 (2019. 9. 24)		アル、プロパティ、ディベロップメント
(86) 国際出願番号	PCT/CN2018/073729		、リミテッド
(87) 国際公開番号	W02018/137593		GLAXOSMITHKLINE INT
(87) 国際公開日	平成30年8月2日 (2018. 8. 2)		ELLECTUAL PROPERTY
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2017/072601		DEVELOPMENT LIMITED
(32) 優先日	平成29年1月25日 (2017. 1. 25)		イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		ード、グレート、ウエスト、ロード、98
			O
		(74) 代理人	100091982
			弁理士 永井 浩之
		(74) 代理人	100091487
			弁理士 中村 行孝
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【要約】

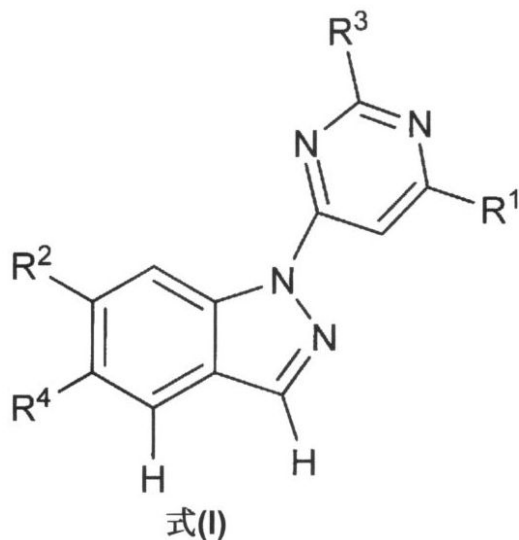
L R R K 2 キナーゼ活性を阻害する新規化合物、それらの製造のための方法、それらを含有する組成物、ならびに L R R K 2 キナーゼ活性に関連するもしくは L R R K 2 キナーゼ活性を特徴とする疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および筋萎縮性側索硬化症 (A L S) の治療または予防におけるそれらの使用が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

20

R^1 は、

C_{3-6} シクロアルキル、

C_{4-6} ヘテロシクリル、

ハロ、

ヒドロキシル、

C_{1-3} アルキル、

C_{1-3} アルコキシル、および、

$-CO_2R^5$ (式中、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択される)

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 6～9 員架橋ヘテロシクリル環であって、

30

C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクリル、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシルのそれぞれが、ハロ、ヒドロキシル、非置換 C_{1-3} アルキルおよび非置換 C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 6～9 員架橋ヘテロシクリル環であり、ただし、 C_{3-6} シクロアルキルまたは C_{4-6} ヘテロシクリル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容され；

R^2 は、

a) ハロ、ヒドロキシル、 CO_2H 、 $-CH_2CH_2-$ および C_{1-3} アルコキシからなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

40

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

$-SO_2CH_3$ 、

$-COCH_3$ 、および、

$-COCH_2OH$

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 4～7 員ヘテロシクリル環であって、

4～7 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、前記置換基群が、前

50

記置換可能な窒素原子に結合されている 4～6 員ヘテロシクリル環も含み、4～6 員ヘテロシクリル環が、

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

C_{1-3} アルキル、

C_{1-3} アルコキシル、

CH_2OH 、および、

ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 CH_2OH 、非置換 C_{1-3} アルキルおよび非置換 C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4～7 員ヘテロシクリル環；

b) シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CH_2OH および $-CO_2H$ からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい O 結合 4～6 員ヘテロシクリル環；

c) シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CO_2H および 4～6 員ヘテロシクリル環からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；

d) O 結合 C_{3-6} シクロアルキルであって、シクロアルキル基が、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CH_2OH および CO_2H からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい O 結合 C_{3-6} シクロアルキル；

e) ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CO_2H および 4～6 員ヘテロシクリル環からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ならびに

f) ハロ、ヒドロキシル、 CO_2H 、 $-CH_2CH_2-$ および C_{1-3} アルコキシからなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

$-SO_2CH_3$ 、

$-COCH_3$ 、および、

$-COCH_2OH$

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、O および N から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子環員を有してよい C 結合 6～9 員縮合シクリル環であって、

C 結合 6～9 員縮合シクリルが置換可能な窒素原子を含有する場合、前記置換基群が、前記置換可能な窒素原子に結合されている 4～6 員ヘテロシクリル環も含み、4～6 員ヘテロシクリル環が、

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

C_{1-3} アルキル、

C_{1-3} アルコキシル、

CH_2OH 、および、

ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 CH_2OH 、非置換 C_{1-3} アルキルおよび非置換 C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C 結合 6～9 員縮合シクリル環

からなる群から選択され；

R^3 は、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ハロアルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され；かつ

R^4 は、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ハロアルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される]

の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 2】

R^1 が、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコシルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学上許容可能な塩。

【請求項 3】

R^2 が、H、ハロおよび C_{1-3} アルキルからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物または薬学上許容可能な塩。

【請求項 4】

R^4 および R^5 が、H およびフルオロからなる群から独立に選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容可能な塩。

【請求項 5】

R^4 および R^5 が両方とも H である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容可能な塩。

【請求項 6】

R^3 が、

ハロ、

ヒドロキシル、

ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、ならびに、

ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコシルから独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシル

からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 4～6 員ヘテロシクリル環である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容可能な塩。

【請求項 7】

R^6 が、H または非置換 C_{1-3} アルキルである、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容可能な塩。

【請求項 8】

R^8 および R^9 が両方とも H である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容可能な塩。

【請求項 9】

前記化合物またはその薬学上許容可能な塩が、

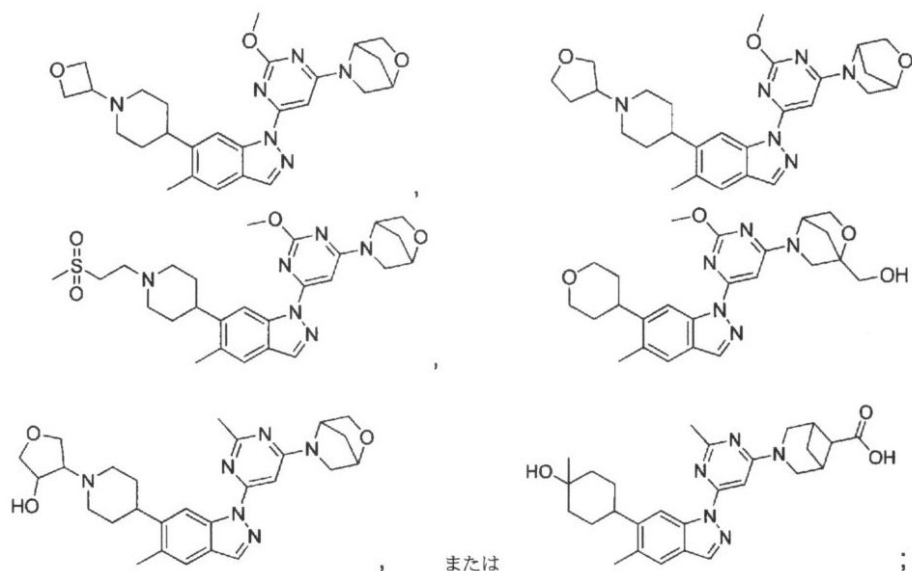
10

20

30

40

【化 2】



10

またはその薬学上許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

20

【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩と、薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 11】

療法において使用するための、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 12】

パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療において使用するための、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

30

【請求項 13】

パーキンソン病の治療において使用するための、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 14】

神経変性疾患の治療方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 15】

前記神経変性疾患がパーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症 (ALS) である、請求項 14 に記載の方法。

40

【請求項 16】

前記神経変性疾患がパーキンソン病である、請求項 14 または 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記対象がヒトである、請求項 14、15 または 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記対象が、LRRK2 キナーゼに G2019S 突然変異を呈するヒトである、請求項 14、15、16 または 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療のため

50

の薬剤の製造における、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 20】

パーキンソン病の治療のための薬剤の製造における、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、LRRK2 キナーゼ活性を阻害する新規化合物、それらの製造のための方法、それらを含む組成物、ならびに LRRK2 キナーゼ活性に関連するもしくは LRRK2 キナーゼ活性を特徴とする疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

パーキンソン病 (Parkinson's disease) (PD) は、脳の黒質 (substantial nigra) 領域におけるドーパミンニューロンの選択的変性および細胞死を特徴とする神経変性疾患である。パーキンソン病は一般に、孤発性であると考えられており、病因は未知であったが、ここ 15 年で、この疾患の遺伝的基礎および関連の発病機序の理解の重要な進展があった。この進展の 1 つの領域は、ロイシンリッチリピートキナーゼ 2 (leucine rich repeat kinase 2) (LRRK2) タンパク質の理解である。家系研究において、LRRK2 遺伝子のいくつかのミスセンス突然変異が常染色体優性パーキンソン病に強く関連付けられた (WO 2006 068492 および WO 2006 045392; Trinh and Farrer 2013, Nature Reviews in Neurology 9: 445-454; Paisan-Ruiz et al., 2013, J. Parkinson's Disease 3: 85-103 参照)。LRRK2 の G2019S 突然変異は、最も多いミスセンス突然変異であり、孤発性パーキンソン病によく似た臨床像に関連する。LRRK2 G2019S 突然変異もまた、孤発性パーキンソン病症例のおよそ 1.5% に存在する (Gilks et al., 2005, Lancet, 365: 415-416 参照)。LRRK2 における既知の病原性コード化突然変異に加え、LRRK2 のさらなるアミノ酸コード化変異体が同定されており、それらもまたパーキンソン病を発症するリスクに関連付けられている (Ross et al., 2011 Lancet Neurology 10: 898-908 参照)。さらに、ゲノムワイド関連研究 (genome-wide association studies) (GWAS) では、LRRK2 がパーキンソン病感受性遺伝子座として同定され、これは LRRK2 が LRRK2 タンパク質においてアミノ酸置換を引き起こす突然変異の無い孤発性パーキンソン病症例にも関連している可能性があることを示している (Satake et al., 2009 Nature Genetics 41: 1303-1307; Simon-Sanchez et al 2009 Nature Genetics 41: 1308-1312 参照)。

【0003】

LRRK2 は、Roco タンパク質ファミリーのメンバーであり、このファミリーの総てのメンバーは 5 つの保存されたドメインを共有している。最も多い病原性突然変異 G2019S は、LRRK2 の保存性の高いキナーゼドメインに起こる。この突然変異は、組換え LRRK2 タンパク質の *in vitro* 酵素アッセイにおいて (Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 307-317 参照)、および PD 患者由来細胞から精製された LRRK2 タンパク質において (Dzamko et al., 2010 Biochem. J. 430: 405-413 参照) LRRK2 キナーゼ活性の増強をもたらす。違う残基にアミノ酸置換をもたらす、頻度の低い LRRK2 病原性突然変異 R1441 もまた、LRRK2 の GTP アーゼドメインによる GTP 加水分解の速度を減じることにより LRRK2 キナーゼ活性を上昇させることが示されている (Guo et al., 2007 Exp Cell Res. 313: 3658-3670; West et al., 2007 Hum. Mol. Gen. 16: 223-232 参照)。さらに、LRRK2 の生理学的基質である Rab タンパク質のリン酸化は、LRRK2 の、ある範囲のパーキンソン病病原性突然変異によって増大することが示されている (Steger et al., 2016 eLife 5 e12813 参照)。よって、この証拠は、LRRK2 のキナーゼ活性および GTP アーゼ活性は病因に重要であること、および L

L R R K 2 キナーゼドメインは全体的な L R R K 2 機能を調節し得ることを示す (Cookson, 2010 Nat. Rev. Neurosci. 11: 791-797参照)。

【0004】

増強された L R R K 2 キナーゼ活性は細胞培養モデルにおいてニューロン毒性と関連していること (Smith et al., 2006 Nature Neuroscience 9: 1231-1233参照)、およびキナーゼ阻害化合物は L R R K 2 により媒介される細胞死から保護すること (Lee et al., 2010 Nat. Med. 16: 998-1000参照) を示す証拠がある。L R R K 2 はまた、小グリア細胞により媒介される α -シヌクレインのクリアランスの負のレギュレーターとして働くことも報告されており (Maekawa et al., 2016 BMC Neuroscience 17:77参照)、パーキンソン病の治療における神経毒性型の α -シヌクレインのクリアランスの促進における L R R K 2 阻害剤の潜在的有用性が示唆される。

10

【0005】

L R R K 2 G 2 0 1 9 S パーキンソン病患者に由来する誘導多能性幹細胞 (Induced pluripotent stem cells) (i P S C) は、神経突起成長の欠陥およびロテノン感受性の増強を示すことが判明しており、これは G 2 0 1 9 S 突然変異の遺伝子修正または L R R K 2 キナーゼ活性の小分子阻害剤による細胞の処理のいずれかによって改善され得る (Reinhardt et al., 2013 Cell Stem Cell 12: 354-367参照)。ミトコンドリア DNA 損傷は、死後パーキンソン病検体の黒質における脆弱なドーパミンニューロン分子マーカーとして報告されている (Sanders et al 2014 Neurobiol. Dis. 70: 214-223参照)。i P S C における L R R K 2 G 2 0 1 9 S 突然変異に関連するこのようなミトコンドリア損傷のレベルの増大は、G 2 0 1 9 S 突然変異の遺伝子修正により遮断される (Sanders et al., 2014 Neurobiol. Dis. 62: 381-386参照)。

20

【0006】

L R R K 2 機能および機能不全と自己貪食リソソーム経路を結びつけるさらなる証拠もある (Manzoni and Lewis, 2013 Faseb J. 27:3234-3429参照)。L R R K 2 タンパク質は、細胞の α -シヌクレイン分解能に悪影響を与えるシャペロン介在性自己貪食の欠陥をもたらす (Orenstein et al., 2013 Nature Neurosci. 16 394-406)。他の細胞モデルでは、選択的 L R R K 2 阻害剤はマクロ自己貪食を刺激することが示されている (Manzoni et al., 2013 BBA Mol. Cell Res. 1833: 2900-2910参照)。これらのデータは、L R R K 2 キナーゼ活性の小分子阻害剤が、G B A 突然変異に関連するパーキンソン病の形態 (Swan and Saunders-Pullman 2013 Curr. Neurol. Neurosci Rep. 13: 368参照)、他の α -シヌクレイン病、タウオパチー、アルツハイマー病 (Li et al., 2010 Neurodegen. Dis. 7: 265-271参照) および他の神経変性疾患 (Nixon 2013 Nat. Med. 19: 983-997参照) およびゴーシェ病 (Westbroek et al., 2011 Trends. Mol. Med. 17: 485-493参照) を含む異常な自己貪食/リソソーム分解経路から起こる細胞プロテオスタシスの欠陥を特徴とする疾患の治療に有用性を持ち得ることを示唆する。自己貪食の促進剤として、L R R K 2 キナーゼの小分子阻害剤はまた、糖尿病、肥満、運動ニューロン病、癲癇および数種の癌 (Rubinsztein et al., 2012 Nat.Rev. Drug Discovery 11: 709-730参照)、慢性閉塞性肺疾患および特発性肺線維症などの肺疾患 (Araya et al., 2013 Intern. Med. 52: 2295-2303参照)、ならびに全身性紅斑性狼瘡などの自己免疫疾患 (Martinez et al., 2016 Nature 533: 115-119参照) を含むその他の疾患の治療にも有用性を持ち得る。自己貪食および貪食プロセスの促進剤として、L R R K 2 キナーゼの小分子阻害剤はまた、結核 (Rubinsztein et al., 2012 Nat.Rev. Drug Discovery 11: 709-730; Araya et al., 2013 Intern. Med. 52: 2295-2303; Gutierrez, Biochemical Society Conference; Leucine rich repeat kinase 2: ten years along the road to therapeutic intervention, Henley Business School, UK 12 July 2016参照)、H I V、西ナイルウイルスおよびチクングニアウイルス (Shoji-Kawata et al., 2013 Nature 494: 201-206参照) などの疾患を含むある範囲の細胞内細菌感染、寄生虫感染およびウイルス感染の治療において宿主応答を増強する上での有用性も持ち得る。L R R K 2 阻害剤は、このような疾患の治療において、単独でまたは感染性病原体を直接標的とする薬物と組み合わせて有用性を持ち得る。

30

40

50

さらに、正常対象の線維芽細胞に比べてニーマン・ピックC型(Niemann-Pick Type C) (NPC) 病患者の線維芽細胞で、LRKK2 mRNAレベルの有意な上昇も見られ、このことは、異常なLRKK2機能がリソソーム障害に役割を果たしている可能性があることを示す (Reddy et al., 2006 PLOS One 1 (1):e19 doi: 10.1371/journal.pone.0000019-supporting information Dataset S1参照)。この所見は、LRKK2阻害剤がNPCの治療に有用性を持ち得ることを示唆する。

【0007】

PD関連G2019S突然変異型のLRKK2はまた、チューブリン関連タウのリン酸化を増強することも報告されており (Kawakami et al., 2012 PLoS ONE 7: e30834, doi 10.1371参照)、LRKK2はタウおよび α -シヌクレインの病原作用の上流で働くという疾病モデルが提案されている (Taymans & Cookson, 2010, BioEssays 32: 227-235参照)。これを支持して、トランスジェニックマウスモデルにおいて、LRKK2発現は不溶性タウの凝集の増大、およびタウのリン酸化の増大に関連付けられている (Bailey et al., 2013 Acta Neuropath. 126:809-827参照)。PD病原性突然変異体タンパク質LRKK2 R1441Gの過剰発現は、トランスジェニックマウスモデルにおいてパーキンソン病の症状および高リン酸化をもたらしことが報告されている (Li, Y. et al. 2009, Nature Neuroscience 12: 826-828参照)。従って、これらのデータは、キナーゼ触媒活性のLRKK2阻害剤が、嗜銀顆粒病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺および17番染色体に連鎖する遺伝性前頭側頭型認知症とパーキンソニズム (FTDP-17) などの、タウの高リン酸化を特徴とするタウオパチーの治療に有用であり得ることを示唆する (Goedert, M and Jakes, R (2005) Biochemica et Biophysica Acta 1739, 240-250参照)。加えて、LRKK2阻害剤は、薬物依存症に関連する離脱症状/再発などの、ドーパミンレベルの低下を特徴とする他の疾患の治療にも有用性を持ち得る (Rothman et al., 2008, Prog. Brain Res, 172: 385参照)。

【0008】

他の研究では、トランスジェニックマウスモデルにおいて、G2019S突然変異型のLRKK2の過剰発現が脳室下領域 (SVZ) の神経前駆細胞の増殖および移動に欠陥をもたらす (Winner et al., 2011 Neurobiol. Dis. 41: 706-716参照)、細胞培養モデルにおいて、神経突起の長さおよび分岐を減じることも示されている (Dachsel et al., 2010 Parkinsonism & Related Disorders 16: 650-655参照)。さらに、SVZ神経前駆細胞の増殖および移動を促進する薬剤も脳卒中の齧歯類モデルにおいて虚血傷害後の神経学的転帰を改善することが報告されている (Zhang et al., 2010 J. Neurosci. Res. 88: 3275-3281参照)。これらの知見は、LRKK2の異常な活性を阻害する化合物が虚血性脳卒中、外傷性脳損傷、脊髄損傷などのニューロン損傷後のCNS機能の回復を刺激するように計画された治療に有用性を持ち得ることを示唆する。

【0009】

LRKK2の突然変異は、軽度認知障害 (MCI) からアルツハイマー病への遷移に臨床学的に関連していることも確認されている (WO2007149798参照)。これらのデータは、LRKK2キナーゼ活性の阻害剤がアルツハイマー病、その他の認知症および関連の神経変性疾患などの疾患の治療に有用であり得ることを示唆する。

【0010】

また、正常なLRKK2タンパク質の異常な調節もいくつかの罹患組織およびモデルで見られる。miR-205によるLRKK2の翻訳制御の正常な機構は、一部の孤発性PD症例では混乱が見られ、PD脳サンプルのmiR-205レベルの有意な低下と、それらのサンプルのLRKK2タンパク質レベルの上昇が同時に見られる (Cho et al., (2013) Hum. Mol. Gen. 22: 608-620参照)。よって、LRKK2阻害剤は、正常なLRKK2タンパク質のレベルが上昇している孤発性PD患者の治療において使用可能である。

【0011】

マーモセットにおける実験的パーキンソン病モデルでは、LRKK2 mRNAの上昇は、L-ドーパ誘導性ジスキネジアのレベルと相関する様式で見られる (Hurley, M.J et

10

20

30

40

50

al., 2007 Eur. J. Neurosci. 26: 171-177参照)。これは、L R R K 2 阻害剤がこのようなジスキネジアの改善に有用性を持ち得ることを示唆する。

【0012】

有意に高いレベルのL R R K 2 mRNAがA L S患者筋肉生検サンプルにおいて報告されている(Shtilbans et al., 2011 Amyotrophic Lateral Sclerosis 12: 250-256参照)。高レベルのL R R K 2 キナーゼ活性がA L Sの特有の特徴であり得ることが示唆される。よって、この所見は、L R R K 2 阻害剤はA L Sの治療に有用性を持ち得ることを示した。

【0013】

また、L R R K 2 キナーゼ活性が小膠細胞の炎症誘発応答に役割を果たす可能性があるという証拠もある(Moehle et al., 2012, J. Neuroscience 32: 1602-1611参照)。この所見は、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、H I V誘発性認知症、筋萎縮性側索硬化症、虚血性脳卒中、外傷性脳損傷および脊髄損傷を含む、ある範囲の神経変性疾患に寄与する異常な神経炎症機構の治療のためのL R R K 2 阻害剤の潜在的有用性を示唆する。いくつかの証拠がまた、L R R K 2 が *i n v i t r o* におけるニューロン前駆体分化の調節に役割を果たすことを示している(Milosevic, J. et al., 2009 Mol. Neurodegen. 4: 25参照)。この証拠は、L R R K 2 の阻害剤は、細胞に基づくC N S障害の治療における、必然としての治療適用のための *i n v i t r o* におけるニューロン前駆細胞の生産において有用性を持ち得ることを示唆する。

【0014】

L R R K 2 G 2 0 1 9 S突然変異を有するパーキンソン病患者は、腎臓癌、乳癌、肺癌、前立腺癌ならびに急性骨髄性白血病(A M L)を含む非皮膚癌の高い頻度を示すことが報告されている。L R R K 2 におけるG 2 0 1 9 S突然変異はL R R K 2 キナーゼドメインの触媒活性を増強することを示す証拠があるので、L R R K 2 の小分子阻害剤は、癌、例えば、腎臓癌、乳癌、肺癌、前立腺癌(例えば、固形腫瘍)および血液癌の治療において有用性を持ち得る(AML; Saunders-Pullman et al., 2010, Movement Disorders, 25:2536-2541; Inzelberg et al., 2012 Neurology 78: 781-786参照)。L R R K 2 の増幅および過剰発現はまた乳頭状腎臓癌および甲状腺癌でも報告されており、そこではL R R K 2 とM E T癌遺伝子の間の協同作用が腫瘍細胞の成長および生存を促進し得る(Looyenga et al., 2011 PNAS 108: 1439-1444参照)。

【0015】

いくつかの研究が、一般的なL R R K 2 変異体と強直性脊椎炎(Danoy P, et al., 2010. PLoS Genet.; 6(12):e1001195; およびらい病感染(Zhang FR, et al. 2009, N Engl J Med. 361:2609-18参照)に対する感受性との遺伝的関連を示唆している。これらの知見は、L R R K 2 の阻害剤が強直性脊椎炎およびらい病感染の治療において有用性を持ち得ることを示唆する。

【0016】

クローン病に関する3つのゲノムワイド関連スキンのメタ分析では、L R R K 2 遺伝子を含む遺伝子座を含む、疾患に関連するいくつかの遺伝子座が同定された(Barrett et al., 2008, Nature Genetics, 40: 955-962参照)。L R R K 2 がクローン病の病因に関連するシグナル伝達経路に含まれる可能性のあるI F N- γ 標的遺伝子であるという証拠も持ち上がっている(Gardet et al., 2010, J. Immunology, 185: 5577-5585参照)。これらの知見は、L R R K 2 の阻害剤がクローン病の治療において有用性を持ち得ることを示唆する。

【0017】

I F N- γ 標的遺伝子として、L R R K 2 は、多発性硬化症および関節リウマチなどの免疫系の他の疾患の基礎にあるT細胞機構にも役割を果たす可能性がある。L R R K 2 阻害剤のさらなる潜在的有用性は、Bリンパ球がL R R K 2 発現細胞の主要集団を構成しているという、報告されている所見に由来する(Maekawa et al. 2010, BBRC 392: 431-435参照)。これは、L R R K 2 阻害剤が、リンパ腫、白血病、多発性硬化症(Ray et al.,

2011 J. Immunol. 230: 109参照)、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、自己免疫性溶血性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、エバンス症候群、血管炎、水疱性皮膚障害、1型糖尿病、シェーグレン症候群、デビック病および炎症性ミオパチー (Engel et al., 2011 Pharmacol. Rev. 63: 127-156; Homam et al., 2010 J. Clin. Neuromuscular Disease 12: 91-102参照) など、B細胞枯渇が有効である、または有効であり得る免疫系の疾患の治療に有効であり得ることを示唆する。

【0018】

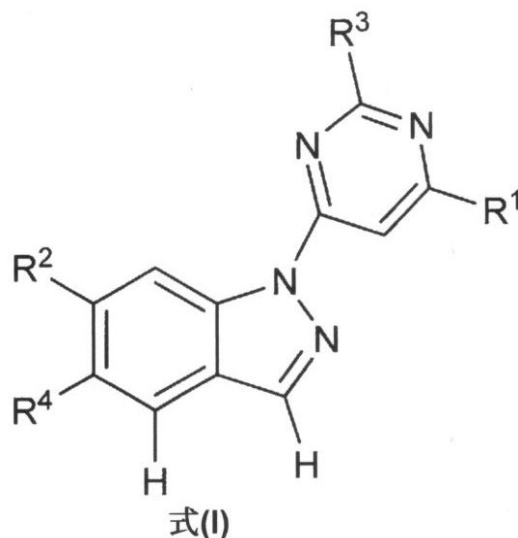
WO2016036586およびWO2017012576は、LRRK2キナーゼの阻害剤として記載されている一連の化合物およびとりわけパーキンソン病を含む疾患の治療におけるそれらの使用を開示している。運動症状 (例えば、歩行障害、すくみ足、およびバランスの悪い姿勢の制御) および非運動症状 (例えば、PD関連認知症) の両面で疾病進行を休止させまたは緩徐化し、対症療法の漸増使用の必要性および関連する現行利用可能な治療の長期有害作用 (例えば、ジスキネジアおよびオン/オフ揺動) を軽減し、より長期間自立を維持する新規な治療のアプローチが存在する。

【発明の概要】

【0019】

本発明は、第1の側面において、式(I)：

【化1】



[式中、

R¹ は、

C₃ - 6 シクロアルキル、

C₄ - 6 ヘテロシクリル、

ハロ、

ヒドロキシル、

C₁ - 3 アルキル、

C₁ - 3 アルコキシル、および、

-CO₂R⁵ (式中、R⁵ は、H、メチル、NH₂、およびNHCH₃ からなる群から選択される)

からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいN結合6～9員架橋ヘテロシクリル環であって、

C₃ - 6 シクロアルキル、C₄ - 6 ヘテロシクリル、C₁ - 3 アルキルおよびC₁ - 3 アルコキシルのそれぞれが、ハロ、ヒドロキシル、非置換C₁ - 3 アルキルおよび非置換C₁ - 3 アルコキシルからなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいN結合6～9員架橋ヘテロシクリル環、ただし、C₃ - 6 シクロアルキルまたはC₄ - 6 ヘテロシクリル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容され；

R^2 は、

a) ハロ、ヒドロキシル、 CO_2H 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および C_{1-3} アルコキシからなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

$-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、

$-\text{COCH}_3$ 、および、

$-\text{COCH}_2\text{OH}$

10

からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい4～7員ヘテロシクリル環であって、

4～7員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、前記置換基群が、前記置換可能な窒素原子に結合されている4～6員ヘテロシクリル環も含み、4～6員ヘテロシクリル環が、

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

C_{1-3} アルキル、

C_{1-3} アルコキシル、

CH_2OH 、および、

20

ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 CH_2OH 、非置換 C_{1-3} アルキルおよび非置換 C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～7員ヘテロシクリル環；

b) シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CH_2OH および $-\text{CO}_2\text{H}$ からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいO結合4～6員ヘテロシクリル環；

c) シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CO_2H および4～6員ヘテロシクリル環からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；

30

d) O結合 C_{3-6} シクロアルキルであって、シクロアルキル基が、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CH_2OH および CO_2H からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいO結合 C_{3-6} シクロアルキル；

e) ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CO_2H および4～6員ヘテロシクリル環からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ならびに

f) ハロ、ヒドロキシル、 CO_2H 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および C_{1-3} アルコキシからなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

40

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

$-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、

$-\text{COCH}_3$ 、および、

$-\text{COCH}_2\text{OH}$

からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、OおよびNから独立に選択される1または2個のヘテロ原子環員を有してよいC結合6～9

50

員縮合シクリル環であって、

C結合6～9員縮合シクリルが置換可能な窒素原子を含有する場合、前記置換基群が、前記置換可能な窒素原子に結合されている4～6員ヘテロシクリル環も含み、4～6員ヘテロシクリル環が、

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

C₁ - ₃ アルキル、

C₁ - ₃ アルコキシル、

CH₂OHおよび

ハロ、ヒドロキシル、シアノ、CH₂OH、非置換C₁ - ₃ アルキルおよび非置換C₁ - ₃ アルコキシルからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいC₃ - ₆ シクロアルキル

からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいC結合6～9員縮合シクリル環

からなる群から選択され；

R³ は、ハロ、CN、C₁ - ₃ アルキル、C₁ - ₃ アルコキシ、C₁ - ₃ ハロアルキル、C₁ - ₃ ハロアルコキシおよびC₃ - ₆ シクロアルキルからなる群から選択され；かつ

R⁴ は、H、ハロ、CN、C₁ - ₃ アルキル、C₁ - ₃ アルコキシ、C₁ - ₃ ハロアルキル、C₁ - ₃ ハロアルコキシおよびC₃ - ₆ シクロアルキルからなる群から選択される

の化合物およびそれらの塩を提供する。

【0020】

本発明のさらなる側面において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0021】

本発明のさらなる側面は、パーキンソン病、アルツハイマー病、または筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療または予防において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0022】

発明の詳細な説明

以下、本発明の以上およびその他の側面を、本明細書に示される説明および方法論に関してさらに詳細に記載する。当然のことながら、本発明は、異なる側面で具現化でき、本明細書に示される実施形態に限定されると解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、本開示が十分かつ完全となるよう、また、当業者に本発明の範囲を完全に伝えるように提供される。

【0023】

本明細書における本発明の説明で使用される技術用語は、単に特定の実施形態を記載するためのものであり、本発明の限定を意図したものではない。本発明の実施形態および添付の特許請求の範囲の記載に使用する場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈がそうではないことを明示しない限り、複数形も同様に含むことを意図する。また、本明細書で使用する場合、「および／または」は、関連の列挙項目の1以上のいずれかおよび総てのあり得る組合せを包含することを意味する。さらに理解される。「含んでなる(comprises and/or comprising)」という用語は、本明細書で使用する場合、述べられた特徴、整数、工程、操作、要素、および／または成分の存在を明示し、1以上の他の特徴、整数、工程、操作、要素、成分、および／またはそれらの群の存在または付加を排除しない。

【0024】

一般に、本明細書で使用する命名法および本明細書に記載の有機化学、医薬品化学、生

10

20

30

40

50

物学における実験手順は、当技術分野で周知かつ一般的に使用されるものである。そうではないことが定義されない限り、本明細書で使用される総ての技術用語および科学用語は一般に、本開示が属する技術分野の熟練者により共通に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書で使用される用語に複数の定義がある場合には、そうではないことが述べられない限り、この節のものが優先する。

【0025】

A. 定義

本明細書で使用する場合、「アルキル」は、示された数の炭素原子を有する一価の飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、 C_{1-3} アルキルは、1～3個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。アルキル基は直鎖または分岐型であり得る。いくつかの実施形態では、分岐型アルキル基は、1、2、または3個の分岐を有し得る。例示的アルキル基としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、およびプロピル（ n -プロピルおよびイソプロピル）が挙げられる。

10

【0026】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキル基を意味する。例えば、 C_{1-6} アルコキシ基は、1～6個の炭素原子を含む。 C_{1-3} アルコキシ基は、1～3個の炭素原子を含む。例示的アルコキシ基としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシル、ペンチルオキシ、およびヘキシルオキシが挙げられる。

20

【0027】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」は、示された数の炭素原子を有する飽和単環式炭化水素環を意味する。例えば、 C_{3-6} シクロアルキルは、環内の員原子として3～6個の炭素原子を含む。 C_{3-6} シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0028】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」は、フッ素（F）、塩素（Cl）、臭素（Br）、またはヨウ素（I）を意味する。「ハロ」は、ハロゲンラジカル：フルオロ（ $-F$ ）、クロロ（ $-Cl$ ）、プロモ（ $-Br$ ）、またはヨード（ $-I$ ）を意味する。

【0029】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」は、F、Cl、Br、またはIから選択される1以上のハロゲン原子（これらはアルキル基の炭素原子のいずれかまたは総てにおいて、炭素原子と結合している水素原子に取って代わることにより置換され、同じであっても異なってもよい）を有する、上記で定義されるアルキル基を意味する。例えば、 C_{1-3} ハロアルキルは、1以上のハロゲン原子で置換された C_{1-3} アルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、「ハロアルキル」は、FまたはClから独立に選択される1以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味する。例示的ハロアルキル基としては、限定されるものではないが、クロロメチル、プロモエチル、トリフルオロメチル、およびジクロロメチルが挙げられる。

30

【0030】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクリル環(heterocycl yl ring)」は、飽和単環式環（この環は、環炭素原子と、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1または複数の環ヘテロ原子からなる）から水素原子を除去することにより誘導される一価のラジカルである。一つの実施形態では、この環は、環炭素原子と、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される1～3個の環ヘテロ原子からなる。一つの実施形態では、環ヘテロ原子は、窒素または酸素から独立に選択される。環原子の数は明示することができる。例えば、「4～7員ヘテロシクリル」は、4～7個の環原子からなる上記で定義されるようなヘテロシクリルである。O結合4～6員ヘテロシクリルという用語は、それを介してそれが核に結合されている少なくとも1個の窒素環原子を含有する上記で定義されるような4～6員ヘテロシクリル環を意味する。その他の環ヘテロ原子（窒素、酸素または硫黄）が付加的に存在してもよい。ヘテロシクリルを含有する窒素という用

40

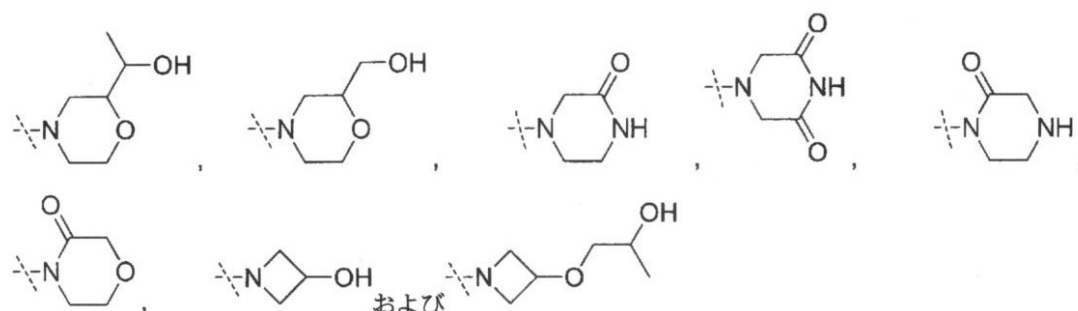
50

語は、少なくとも 1 個の酸素環原子を含有する上記で定義されるようなヘテロシクリル環を意味する。その他の環ヘテロ原子（窒素、酸素または硫黄）が付加的に存在してもよい。ヘテロシクリルを含有する酸素という用語も同様に解釈されるべきである。ヘテロシクリル環(herterocycllyl ring)の例としては、限定されるものではないが、アゼチジニル、テトラヒドロフランル（例えば、テトラヒドロフランー 2-イルおよびテトラヒドロフランー 3-イルを含む）、ピロリジニル（例えば、ピロリジンー 1-イルおよびピロリジンー 3-イルを含む）、ピペリジニル（例えば、ピペリジンー 3-イルおよびピペリジンー 4-y を含む）、モルホリニル（例えば、モルホリンー 2-イルおよびモルホリンー 4-イルを含む）が含まれる。

【0031】

本明細書で使用する場合、ある基に関して「置換された」とは、その基内の員原子（例えば、炭素原子）と結合している 1 以上の水素原子が、定義された置換基の群から選択される置換基で置き換えられることを示す。用語「置換された」とは、そのような置換が置換原子および置換基の許容される価数に従い、その置換が安定な化合物（すなわち、再配列、環化、または排除などの変換を自発的に受けず、かつ、反応混合物からの単離に耐えるに十分ロバストなもの）をもたらすという暗黙の条件を含むと理解されるべきである。ある基が 1 以上の置換基を含み得ると記載される場合、その基内の 1 以上の（必要に応じて）員原子が置換されてよい。加えて、その基内の単一の員原子は、そのような置換がその原子の許容される価数に従う限り、2 以上の置換基で置換されてもよい。置換ヘテロシクリル環の例としては、限定されるものではないが、

【化 2】

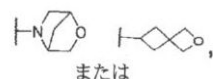


が含まれる。

【0032】

本明細書で使用する場合、「置換されていてもよい」とは、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、

【化 3】



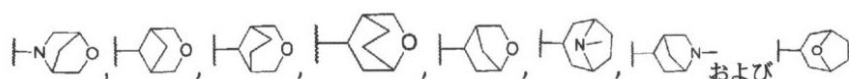
などの特定の基が非置換であっても、またはさらに定義されるように置換されていてもよいことを示す。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「架橋ヘテロシクリル環」は、架橋環（2 個の隣接しない環原子が少なくとも 1 個の原子を含有する橋により連結されている環）から水素原子を除去することによって誘導される一価のラジカルを意味し、これは炭素原子と窒素および酸素から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子からなる。この環および橋の原子の数は、明示することができる。例えば、6～9 員架橋ヘテロシクリル環という用語は、環および橋に合計 6～9 個の原子を有する架橋ヘテロシクリル環を指す。用語「N 結合 6～9 員架橋ヘテロシクリル環」は、それを介してそれが核に結合されている 1 個の窒素環原子を含有する上記で定義されるような 6～9 員架橋シクリル環を意味する。架橋ヘテロシクリ

ル環の例としては、限定されるものではないが、

【化 4】



が含まれる。

【0034】

本明細書で使用する場合、用語「疾患」は、機能の遂行を中断もしくは阻害する、かつ／または罹患者にまたは人と接触した場合に、不快感、機能不全、苦痛、またはさらに死などの症状を生じさせる、身体または臓器の一部の状態における何らかの変化を意味する。疾病はまた、不調(distemper)、慢性的病的状態(ailing)、軽い病的状態(ailment)、疾病(malady)、障害(disorder)、病気(sickness)、病気(illness)、病訴(complain)、相互素因(interdisposition)および／または詐病(affectation)も含み得る。

10

【0035】

本明細書で使用する場合、ある疾患に関して「治療」(“treat”, “treating” or “treatment”)とは、(1) その疾患またはその疾患の1以上の生物学的発現を改善すること、(2) (a) その疾患につながるもしくはその疾患の原因である生物学的カスケードの1以上の点、または(b) その疾患の生物学的発現の1以上に干渉すること、(3) その疾患に関連する症状もしくは影響の1以上を緩和すること、(4) その疾患もしくはその疾患の生物学的発現の1以上の進行を遅らせること、および／または(5) ある疾患もしくはその疾患の生物学的発現の重篤度の可能性を小さくすることを意味する。対症的治療は、(1)、(3) および(5) の事項に示されるような治療を意味する。疾患修飾的治療は、(2) および(4) の事項に定義されるような治療を意味する。

20

【0036】

本明細書で使用する場合、予防(“prevent”, “preventing” or “prevention”)とは、ある疾患もしくはその生物学的発現の発症の可能性を小さくする、または発症を遅らせるための薬物の予防的投与を意味する。

【0037】

本明細書で使用する場合、「対象」は、哺乳動物対象(例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、サルなど)、男性および女性の両対象を含み、また、新生児、幼児、若年、青年、成人および老人対象を含み、さらに限定されるものではないが、白人、黒人、アジア人、アメリカインディアンおよびヒスパニックを含む様々な人種および民族を含む、ヒト対象を意味する。

30

【0038】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容可能な塩」とは、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ、望ましくない毒性学的影響が最小限である塩を意味する。これらの薬学上許容可能な塩は、化合物の最終的な単離および精製中に *in situ* で製造されてもよいし、またはその遊離酸もしくは遊離塩基の形態にある精製化合物を個別にそれぞれ好適な塩基もしくは酸と反応させることにより製造してもよい。

40

【0039】

本明細書で使用する場合、本発明の化合物またはその他の薬学的に活性な薬剤に関して「治療上有効な量」とは、健全な医学的判断の範囲内で、患者の疾患を治療または予防するのに十分であるが、重篤な副作用を回避するのに十分低い量(妥当な利益／リスク比で)を意味する。化合物の治療上有効な量は、選択される特定の化合物(例えば、その化合物の効力、有効性、および半減期を考慮する)、選択される投与経路、治療される疾患、治療される疾患の重篤度、治療される患者の年齢、大きさ、体重、および健康状態、治療される患者の病歴、治療期間、併用療法の性質、所望の治療効果などの因子によって異なるが、やはり当業者によって常法により決定可能である。

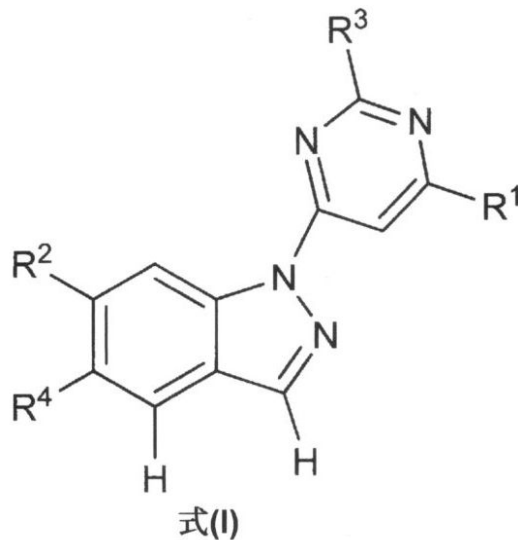
【0040】

50

B. 化合物

本発明は、第 1 の側面において、式 (I) の化合物およびその塩：

【化 5】



[式中、

R^1 は、

C_{3-6} シクロアルキル、

C_{4-6} ヘテロシクリル、

ハロ、

ヒドロキシル、

C_{1-3} アルキル、

C_{1-3} アルコキシルおよび

$-CO_2R^5$

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 6～9 員架橋ヘテロシクリル環であり；

ここで、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され；

ここで、前記 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクリル、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシルのそれぞれは、ハロ、ヒドロキシル、非置換 C_{1-3} アルキルおよび非置換 C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、ただし、 C_{3-6} シクロアルキルまたは C_{4-6} ヘテロシクリル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容され；

R^2 は、

a)

C_{1-3} アルキル、このアルキル基は、

ハロ、

ヒドロキシル、

CO_2H 、

$-CH_2CH_2-$ および

C_{1-3} アルコキシ

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

$-SO_2CH_3$ 、

$-COCH_3$ 、および

$-COCH_2OH$

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 4～7 員ヘテロシクリル環

ここで、前記 4～7 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、前記置換可能な窒素原子に結合されている 4～6 員ヘテロシクリル環も含み、この 4～6 員ヘテロシクリル環は、

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

C_{1-3} アルキル、

C_{1-3} アルコキシル、

CH_2OH および

ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 CH_2OH 、非置換 C_{1-3} アルキルおよび非置換 C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい；

b) シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CH_2OH および $-CO_2H$ からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい O 結合 4～6 員ヘテロシクリル環；

c) シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CO_2H および 4～6 員ヘテロシクリル環からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；

d) O 結合 C_{3-6} シクロアルキル、ここで、前記シクロアルキル基は、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CH_2OH および CO_2H からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい；

e) ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CO_2H および 4～6 員ヘテロシクリル環からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ならびに

f)

C_{1-3} アルキル、このアルキル基は、

ハロ、

ヒドロキシル、

CO_2H 、

$-CH_2CH_2-$ および

C_{1-3} アルコキシ

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

$-SO_2CH_3$ 、

$-COCH_3$ 、および

$-COCH_2OH$

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい、O および N から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子環員を有してよい C 結合 6～9 員縮合シクリル環

からなる群から選択され：

ここで、前記 C 結合 6～9 員縮合シクリルが置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、前記置換可能な窒素原子に結合されている 4～6 員ヘテロシクリル環を含み、この 4～6 員ヘテロシクリル環は、

シアノ、

ハロ、

10

20

30

40

50

ヒドロキシル、
 C_{1-3} アルキル、
 C_{1-3} アルコキシル、
 CH_2OH および

ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 CH_2OH 、非置換 C_{1-3} アルキルおよび非置換 C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

R^3 は、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ハロアルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され；かつ

R^4 は、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ハロアルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される]。

【0041】

一つの実施形態では、 R^1 は、 C_{4-6} ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 7～9 員架橋ヘテロシクリル環であり、ここで、 R^5 は、 H 、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、 C_{4-6} ヘテロシクリル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

【0042】

一つの実施形態では、 R^1 は、オキセタニル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 7～9 員架橋ヘテロシクリル環であり、ここで、 R^5 は、 H 、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、オキセタニル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

【0043】

一つの実施形態では、 R^1 は、 N 結合アザビシクロヘプタニル環、 N 結合アザビシクロオクタニル環、 N 結合アザビシクロノナニル環、 N 結合ジアザビシクロヘプタニル環、 N 結合ジアザビシクロオクタニル環、 N 結合ジアザビシクロノナニル環、 N 結合オキシアザビシクロヘプタニル環、 N 結合オキシアザビシクロオクタニル環、 N 結合オキシアザビシクロノナニル環、 N 結合ジオキシアザヘプタニル環、 N 結合ジオキシアザオクタニル環、 N 結合ジオキシアザノナニル環、 N 結合オキサジアザヘプタニル環、 N 結合オキサジアザオクタニル環および N 結合オキサジアザノナニル環から選択される環であり、この環は、 C_{4-6} ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^5 は、 H 、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、 C_{4-6} ヘテロシクリル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

【0044】

一つの実施形態では、 R^1 は、 N 結合アザビシクロヘプタニル環、 N 結合アザビシクロオクタニル環、 N 結合アザビシクロノナニル環、 N 結合ジアザビシクロヘプタニル環、 N 結合ジアザビシクロオクタニル環、 N 結合ジアザビシクロノナニル環、 N 結合オキシアザビシクロヘプタニル環、 N 結合オキシアザビシクロオクタニル環、 N 結合オキシアザビシクロノナニル環、 N 結合ジオキシアザヘプタニル環、 N 結合ジオキシアザオクタニル環、 N 結合ジオキシアザノナニル環、 N 結合オキサジアザヘプタニル環、 N 結合オキサジアザオクタニル環および N 結合オキサジアザノナニル環から選択される環であり、この環は、オキセタニル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^5 は、 H 、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択さ

10

20

30

40

50

れ、ただし、オキセタニル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

【0045】

別の実施形態では、 R^1 は、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルおよび3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルからなる群から選択される環であり、この環は、 C_{4-6} ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、 C_{4-6} ヘテロシクリル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

10

【0046】

別の実施形態では、 R^1 は、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルおよび3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルからなる群から選択される環であり、この環は、オキセタニル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、オキセタニル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

20

【0047】

一つの実施形態では、 R^1 は、 C_{4-6} ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよいN結合7~9員架橋ヘテロシクリル環であり、ここで、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、 C_{4-6} ヘテロシクリル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

30

【0048】

一つの実施形態では、 R^1 は、オキセタニル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよいN結合7~9員架橋ヘテロシクリル環であり、ここで、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、オキセタニル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

【0049】

一つの実施形態では、 R^1 は、N結合アザビシクロヘプタニル環、N結合アザビシクロオクタニル環、N結合アザビシクロノナニル環、N結合ジアザビシクロヘプタニル環、N結合ジアザビシクロオクタニル環、N結合ジアザビシクロノナニル環、N結合オキサアザビシクロヘプタニル環、N結合オキサアザビシクロオクタニル環、N結合オキサアザビシクロノナニル環、N結合ジオキサアザヘプタニル環、N結合ジオキサアザオクタニル環、N結合ジオキサアザノナニル環、N結合オキサジアザヘプタニル環、N結合オキサジアザオクタニル環およびN結合オキサジアザノナニル環から選択される環であり、この環は、 C_{4-6} ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、 C_{4-6} ヘテロシクリル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

40

【0050】

50

一つの実施形態では、 R^1 は、N結合アザビシクロヘプタニル環、N結合アザビシクロオクタニル環、N結合アザビシクロノナニル環、N結合ジアザビシクロヘプタニル環、N結合ジアザビシクロオクタニル環、N結合ジアザビシクロノナニル環、N結合オキシアザビシクロヘプタニル環、N結合オキシアザビシクロオクタニル環、N結合オキシアザビシクロノナニル環、N結合ジオキシアザヘプタニル環、N結合ジオキシアザオクタニル環、N結合ジオキシアザノナニル環、N結合オキサジアザヘプタニル環、N結合オキサジアザオクタニル環およびN結合オキサジアザノナニル環から選択される環であり、この環は、オキセタニル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、オキセタニル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

10

【0051】

別の実施形態では、 R^1 は、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルおよび3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルからなる群から選択される環であり、この環は、 C_{4-6} ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、 C_{4-6} ヘテロシクリル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

20

【0052】

別の実施形態では、 R^1 は、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルおよび3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルからなる群から選択される環であり、この環は、オキセタニル、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび $-CO_2R^5$ からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^5 は、H、メチル、 NH_2 、および $NHCH_3$ からなる群から選択され、ただし、オキセタニル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

30

【0053】

一つの実施形態では、 R^1 は、オキセタニルおよび $-CO_2H$ からなる群から選択される1個の置換基(substituent)で置換されていてもよいN結合7~9員架橋ヘテロシクリル環であり、ただし、オキセタニル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

【0054】

一つの実施形態では、 R^1 は、N結合アザビシクロヘプタニル環、N結合アザビシクロオクタニル環、N結合アザビシクロノナニル環、N結合ジアザビシクロヘプタニル環、N結合ジアザビシクロオクタニル環、N結合ジアザビシクロノナニル環、N結合オキシアザビシクロヘプタニル環、N結合オキシアザビシクロオクタニル環、N結合オキシアザビシクロノナニル環、N結合ジオキシアザヘプタニル環、N結合ジオキシアザオクタニル環、N結合ジオキシアザノナニル環、N結合オキサジアザヘプタニル環、N結合オキサジアザオクタニル環およびN結合オキサジアザノナニル環から選択される環であり、この環は、オキセタニルおよび $-CO_2H$ からなる群から選択される1個の置換基(substituent)で置換されていてもよく、ただし、オキセタニル置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

40

50

【0055】

別の実施形態では、 R^1 は、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルおよび3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルからなる群から選択される環であり、この環は、オキセタンおよび CO_2H からなる群から選択される1個の置換基(substituent)で置換されていてもよく、ただし、オキセタン置換基は、置換可能な窒素原子上にのみ許容される。

10

【0056】

一つの実施形態では、 R^1 は、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、5-(オキセタン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、6-カルボン酸-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルおよび5-カルボン酸-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルからなる群から選択される。

20

【0057】

別の実施形態では、 R^1 は、非置換N結合7~9員架橋ヘテロシクリル環である。

【0058】

別の実施形態では、 R^1 は、N結合アザビシクロヘプタニル環、N結合アザビシクロオクタニル環、N結合アザビシクロノナニル環、N結合ジアザビシクロヘプタニル環、N結合ジアザビシクロオクタニル環、N結合ジアザビシクロノナニル環、N結合オキシアザビシクロヘプタニル環、N結合オキシアザビシクロオクタニル環、N結合オキシアザビシクロノナニル環、N結合ジオキシアザヘプタニル環、N結合ジオキシアザオクタニル環、N結合ジオキシアザノナニル環、N結合オキサジアザヘプタニル環、N結合オキサジアザオクタニル環およびN結合オキサジアザノナニル環から選択される非置換環である。

30

【0059】

別の実施形態では、 R^1 は、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルおよび3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルである。

【0060】

一つの実施形態では、 R^2 は、

C_{1-3} アルキル、このアルキル基は、1個のハロ、ヒドロキシルまたは C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい、

40

ハロ、

ヒドロキシル、

-SO₂CH₃、

-COCH₃、および

-COCH₂OH

からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい5~6員ヘテロシクリル環、

ここで、前記5~6員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、酸素を含有する4~6員ヘテロシクリル環を含み、ただし、この酸素を含

50

有するヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子に結合されている；

—O—4～6員ヘテロシクリル環、ここで、前記ヘテロシクリル環は、同じであっても異なっているいてもよい1または2個のC₁—₃アルキル基で置換されているいてもよい；

ヒドロキシルおよびC₁—₃アルキルからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されているいてもよいC₃—₆シクロアルキル；

—O—C₃—₆シクロアルキル、ここで、前記シクロアルキル基は、ヒドロキシルおよびC₁—₃アルキルからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されているいてもよい；ならびに

C₁—₆アルコキシ

からなる群から選択される。

10

【0061】

一つの実施形態では、R²は、

C₁—₃アルキル、このアルキル基は、1個のハロ、ヒドロキシルまたはC₁—₃アルコキシ基で置換されているいてもよい、

ハロ、

ヒドロキシル、

—SO₂CH₃、

—COCH₃、および

—COCH₂OH

からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されているいてもよい5～6員ヘテロシクリル環、

20

ここで、前記5～6員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、酸素を含有する4～6員ヘテロシクリル環を含み、ただし、この酸素を含有するヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子に結合されている；

—O—4～6員ヘテロシクリル環、ここで、前記ヘテロシクリル環は、同じであっても異なっているいてもよい1または2個のC₁—₃アルキル基で置換されているいてもよい；

ヒドロキシルおよびC₁—₃アルキルからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されているいてもよいC₃—₆シクロアルキル；

—O—C₃—₆シクロアルキル、ここで、前記シクロアルキル基は、ヒドロキシルおよびC₁—₃アルキルからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されているいてもよい、

30

からなる群から選択される。

【0062】

一つの実施形態では、R²は、

C₁—₃アルキル、このアルキル基は、1個のハロ、ヒドロキシルまたはC₁—₃アルコキシ基で置換されているいてもよい、

ハロ、

ヒドロキシル、および

—COCH₂OH

からなる群から独立に選択される

40

からなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されているいてもよい5～6員ヘテロシクリル環、

ここで、前記5～6員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、酸素を含有する4～6員ヘテロシクリル環を含み、ただし、この酸素を含有するヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子に結合されている；

—O—4～6員ヘテロシクリル環；

ヒドロキシルおよびC₁—₃アルキルからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されているいてもよいC₃—₆シクロアルキル；ならびに

—O—C₃—₆シクロアルキル、ここで、前記シクロアルキル基は、ヒドロキシルおよびC₁—₃アルキルからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されて

50

いてもよい、
から選択される。

【0063】

一つの実施形態では、 R^2 は、

C_{1-3} アルキル、このアルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、 CO_2H 、 $-CH_2CH_2-$ および C_{1-3} アルコキシからなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい、

シアノ、

ハロ、

ヒドロキシル、

$-SO_2CH_3$ 、

$-COCH_3$ 、および

$-COCH_2OH$

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 4～7 員ヘテロシクリル環であり、

ここで、前記 4～7 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、4～6 員ヘテロシクリル環を含み、この 4～6 員ヘテロシクリル環は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよび CH_2OH からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく、ただし、この 4～6 員ヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子に結合されている。

【0064】

一つの実施形態では、 R^2 は、

C_{1-3} アルキル、このアルキル基は、1 個のハロ、ヒドロキシルまたは C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい、

ハロ、

ヒドロキシル、

$-SO_2CH_3$ 、

$-COCH_3$ 、および

$-COCH_2OH$ 、

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロシクリル環であり、

ここで、前記 5～6 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、酸素を含有する 4～6 員ヘテロシクリル環を含み、ただし、この酸素を含有するヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子に結合されている。

【0065】

一つの実施形態では、 R^2 は、

C_{1-3} アルキル、このアルキル基は、ハロ、ヒドロキシルまたは C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい、

ハロ、

ヒドロキシル、および

$-COCH_2OH$

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロシクリル環であり、

ここで、前記 5～6 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、酸素を含有する 4～6 員ヘテロシクリル環を含み、ただし、この酸素を含有するヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子に結合されている。

【0066】

一つの実施形態では、 R^2 は、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルおよびモルホリニルからなる群から選択される 5～6 員ヘテロシクリル環であり、このヘテロシクリル環は、

C₁ - ₃ アルキル、このアルキル基は、1 個のハロ、ヒドロキシルまたは C₁ - ₃ アルコキシ基で置換されていてもよい、

ハロ、

ヒドロキシル、および

-COCH₂OH

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、前記 5～6 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、酸素を含有する 4～6 員ヘテロシクリル環を含み、ただし、この酸素を含有するヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子に結合されている。

【0067】

10

一つの実施形態では、R² は、ピペリジニルまたはピロリジニル環であり、この環は、

C₁ - ₃ アルキル、このアルキル基は、1 個のハロ、ヒドロキシルまたは C₁ - ₃ アルコキシ基で置換されていてもよい、

ハロ、

ヒドロキシル、

-COCH₂OH、および

酸素を含有する 4～6 員ヘテロシクリル環、ただし、この酸素を含有するヘテロシクリル環は、前記ピペリジニルまたはピロリジニル環の窒素原子に結合されている、

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい。

【0068】

20

一つの実施形態では、R² は、

酸素を含有する 4～6 員ヘテロシクリル環、ただし、この酸素を含有するヘテロシクリル環は、ピペリジニル環の窒素原子に結合されている；

C₁ - ₃ アルキル、このアルキル基は、1 個のハロ、ヒドロキシルまたは C₁ - ₃ アルコキシ基で置換されていてもよい；

ハロ；

ヒドロキシル、および

COCH₂OH

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいピペリジニル環である。

30

【0069】

一つの実施形態では、R² は、1 個の、酸素を含有する 4～6 員ヘテロシクリル環で置換されていてもよいピペリジニル環であり、ただし、この酸素を含有するヘテロシクリル環は、ピペリジニル環の窒素原子に結合されている。

【0070】

一つの実施形態では、R² は、オキセタニル環、またはテトラヒドロフラン環で置換されていてもよいピペリジニル環であり、ただし、このオキセタニルまたはテトラヒドロフラン環は、ピペリジニル環の窒素原子に結合されている。

【0071】

一つの実施形態では、R² は、オキセタニル環、またはテトラヒドロフラン環で置換されていてもよいピペリジニル環であり、ただし、このオキセタニルまたはテトラヒドロフラン環は、ピペリジニル環の窒素原子に結合されている。

40

【0072】

一つの実施形態では、R² は、1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イルまたは 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イルである。

【0073】

一つの実施形態では、R² は、1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イルである。

【0074】

一つの実施形態では、R² は、C₁ - ₃ アルキルおよびヒドロキシルからなる群から独

50

立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル環である。

【0075】

一つの実施形態では、 R^2 は、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、ここで、このシクロアルキル基は、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CH_2OH および CO_2H からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。

【0076】

一つの実施形態では、 R^2 は、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、ここで、このシクロアルキル基は、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルキルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0077】

一つの実施形態では、 R^2 は、シクロプロピルオキシであり、ここで、このシクロプロピル基は、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルキルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。

【0078】

一つの実施形態では、 R^2 は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 CO_2H および 4～6 員ヘテロシクリル環からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルである。

【0079】

一つの実施形態では、 R^2 は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシルおよび CO_2H からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルである。

20

【0080】

一つの実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルキルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルである。

【0081】

一つの実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルキルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシルである。

30

【0082】

一つの実施形態では、 R^3 は、 CN 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、および C_3 シクロアルキルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^3 は、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^3 は、メチルおよびメトキシからなる群から選択される。

【0083】

一つの実施形態では、 R^4 は、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} ハロアルキルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^4 は、 H 、ハロおよび C_{1-3} アルキルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^4 は、 H 、ハロおよびメチルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^4 は、 H 、フルオロ、クロロおよびメチルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^4 は、 H 、クロロおよびメチルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^4 はメチルである。

40

【0084】

一つの実施形態では、本発明は、 R^1 、 R^2 および R^4 が上記で定義される通りであり、かつ、 R^3 が C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシルからなる群から選択される、式 (I) の化合物またはその塩を提供する。この実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^4 は、前述の実施形態のいずれかのようにさらに定義され得る。

【0085】

一つの実施形態では、本発明は、 R^1 および R^4 が上記で定義される通りであり、かつ

50

、
 R^2 が、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニルからなる群から選択される 5～6 員ヘテロシクリル環であり、このヘテロシクリル環は、

C_{1-3} アルキル、このアルキル基は、1 個のハロ、ヒドロキシルまたは C_{1-3} アルコキシ基で置換されている、

ハロ、

ヒドロキシル、および

$-COCH_2OH$

からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、

ここで、この 5～6 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含有する場合、この置換基群はまた、酸素を含有する 4～6 員ヘテロシクリル環を含み、ただし、この酸素を含有するヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子に結合されており；かつ

R^3 が C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシルからなる群から選択される、
 式 (I) の化合物またはその塩を提供する。この実施形態では、 R^1 および R^4 は、前述の実施形態のいずれかのようにさらに定義され得る。

【0086】

一つの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、実施例 1～180 のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩である。

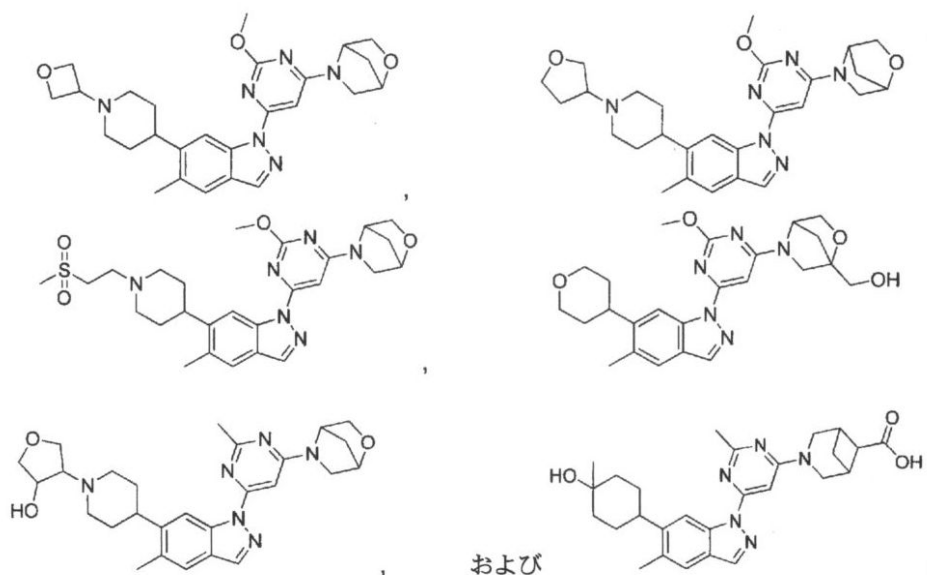
【0087】

一つの実施形態では、式 (I) の化合物 (the compound or formula (I)) またはその塩は、(1R, 4R) - 5 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、またはその塩である。一つの実施形態では、式 (I) の化合物は、(1R, 4R) - 5 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンである。

【0088】

一つの実施形態では、本発明は、

【化 6】



から選択される化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0089】

一つの実施形態では、本発明は、

10

20

30

40

50

5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、

5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、

3-{6-[6-(4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-5-メチル-インダゾール-1-イル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル}-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸、

4-(4-(1-(6-(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール、

5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、および

5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール

から選択される化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0090】

一つの実施形態では、本発明は、5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0091】

一つの実施形態では、本発明は、5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0092】

一つの実施形態では、本発明は、3-{6-[6-(4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-5-メチル-インダゾール-1-イル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル}-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0093】

一つの実施形態では、本発明は、5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0094】

5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール、またはその薬学上許容可能な塩。

【0095】

一つの実施形態では、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、実施例1~180のいずれかの化合物またはその薬学上許容可能な塩である。一つの実施形態では、式(I)の化合物は、実施例1~180のいずれかの化合物である。

【0096】

本明細書に記載の化合物の遊離塩基形態に加え、化合物の塩形態も本発明の範囲内にあ

10

20

30

40

50

る。本明細書に記載の化合物の塩または薬学上許容可能な塩は、化合物の最終的な単離および精製中に *in situ* で製造されてもよいし、またはその遊離塩基形態にある精製化合物を個別にそれぞれ好適な塩基もしくは酸と反応させることにより製造してもよい。好適な薬学的塩に関する総説としては、Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; および Big hley et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497 を参照。

【0097】

式 (I) の特定の化合物は、塩基性基を含み、従って、好適な酸で処理することにより薬学上許容可能な酸付加塩を形成することができる。好適な酸としては、薬学上許容可能な無機酸および薬学上許容可能な有機酸が挙げられる。例示的な薬学上許容可能な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p-アミノサリチル酸塩 (p-aminosalicylate)、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エストール酸塩、メタンスルホン酸塩 (メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩 (エシル酸塩)、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩 (ベシル酸塩)、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩 (トシル酸塩)、およびナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な塩には、L-酒石酸塩、エタンジスルホン酸塩 (エジシル酸塩)、硫酸塩、リン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩 (トシル酸塩)、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、臭化水素酸塩、L-乳酸塩、マロン酸塩、および S-カンファー-10-スルホン酸塩が含まれる。特定の実施形態では、これらの塩のいくつかは溶媒和物を形成する。特定の実施形態では、これらの塩のいくつかは結晶性である。

【0098】

式 (I) の特定の化合物またはそれらの塩は立体異性形で存在し得る (例えば、それらは 1 以上の不斉炭素原子を含み得る)。個々の立体異性体 (鏡像異性体およびジアステレオマー) およびこれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。異なる異性形は従来の方法によってあるものを他から分離または分割することができ、あるいはいずれかの所与の異性体を従来の合成方法によって、または立体特異的もしくは不斉合成によって得ることができる。

【0099】

式 (I) の特定の化合物は、互変異性形で存在することができる。例えば、特定の化合物はケト-エノール互変異性を示す。いくつかの場合では、一对の互変異性体形のうち一方だけが式 (I) の範囲内に入る。このような択一的互変異性体も本発明の一部となす。

【0100】

本発明はまた、自然界に最も多く見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で 1 以上の原子が置換されているということ以外は式 (I) の化合物またはそれらの塩と同じ、同位体標識化合物および塩も含む。式 (I) の化合物またはそれらの塩に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、フッ素の同位体、例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C および ^{18}F が挙げられる。このような同位体で標識された式 (I) の化合物またはそれらの塩は、薬物および/または基質組織分布アッセイで有用である。例えば、 ^{13}C および ^{18}F 同位体は、PET (陽電子放出断層撮影法) で有用である。PET は脳撮像法で有用である。同位体で標識された式 (I) の化合

物およびそれらの塩は、一般に、以下に開示されている手順を行い、非同位体標識試薬を容易に入手できる同位体標識試薬で置き換えることによって調製することができる。一つの実施形態では、式（I）の化合物またはそれらの塩は同位体で標識されない。

【0101】

式（I）の特定の化合物またはそれらの塩は、固体または液体形態で存在し得る。固体状態では、式（I）の化合物または塩は、結晶形態もしくは非晶質形態で、またはそれらの混合物として存在し得る。結晶形態である式（I）の化合物または塩の場合、当業者は、結晶化の際に結晶格子に溶媒分子が組み込まれた薬学上許容可能な溶媒和物が形成され得ることを認識するであろう。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、および酢酸エチルなどの非水性溶媒を含んでもよく、またはそれらは結晶格子中に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。結晶格子中に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は一般に「水和物」と呼ばれる。水和物は化学量論的水和物ならびに変動量の水を含有する組成物を含む。

10

【0102】

当業者は、その種々の溶媒和物を含む結晶形態で存在する特定の式（I）の化合物、それらの薬学上許容可能な塩または溶媒和物は、多形（すなわち、異なる結晶構造で存在する能力）を示し得ることをさらに認識するであろう。これらの異なる結晶形態は一般に「多形体」として知られる。多形体は同じ化学組成を持つが、充填、幾何学的配置、および結晶性固体状態のその他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性など、異なる物理特性を持ち得る。多形体は一般に、異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折パターンを示し、これらが同定に使用できる。当業者は、例えば、化合物の製造に使用される反応条件または試薬を変更または調節することによって異なる多形体が製造され得ることを認識するであろう。例えば、温度、圧力、または溶媒の変化が多形体を生じ得る。加えて、ある多形体は、特定の条件下で別の多形体へ自発的に変換する場合がある。

20

【0103】

当業者はまた、本発明が式（I）の化合物、またはそれらの薬学上許容可能な塩の種々の重水素化形態を含み得ることも認識するであろう。炭素原子と結合している利用可能な各水素原子は独立に重水素原子で置換され得る。当業者ならば、どのように式（I）の化合物、またはそれらの薬学上許容可能な塩の重水素化形態を合成すればよいかを知っている。市販の重水素化出発材料を式（I）の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩の重水素化形態の製造に用いてもよく、またはそれらは従来の技術を使用し、重水素化試薬（例えば、重水素化リチウムアルミニウム）を用いて合成してもよい。

30

【0104】

C. 使用方法

式（I）の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩はLRRK2キナーゼ活性の阻害剤であり、従って、以下の神経疾患パーキンソン病、アルツハイマー病、認知症（レビー小体型認知症および血管性認知症、HIV誘発性認知症を含む）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、加齢性記憶障害、軽度認知障害、嗜銀顆粒病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、17番染色体に連鎖する遺伝性前頭側頭型認知症とパーキンソニズム（FTDP-17）、薬物依存症に関連する離脱症状／再発、レードーパ誘発性ジスキネジア、虚血性脳卒中、外傷性脳損傷、脊髄損傷および多発性硬化症の治療または予防において使用の可能性があると考えられる。LRRK2の阻害によって潜在的に治療可能な他の疾患には、限定されるものではないが、リソソーム障害（例えば、ニーマン・ピックC型病、ゴーシェ病）、クローン病、癌（甲状腺癌、腎臓癌（乳頭状腎臓癌を含む）、乳癌、肺癌および前立腺癌、白血病（急性骨髄性白血病（AML）を含む）およびリンパ腫を含む）、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、自己免疫性溶血性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、エバンス症候群、血管炎、水疱性皮膚障害、1型糖尿病、肥満、癲癇、慢性閉塞性肺疾患などの肺疾患、特発性肺線維症、シェーグレン症候群、デビック病、炎症性ミオパチー、強直性脊椎炎、細菌感染（らい病を含む）、ウイルス

40

50

感染（結核、H I V、西ナイルウイルスおよびチクングニアウイルスを含む）および寄生虫感染が含まれる。

【0105】

本発明の一つの側面は、療法において使用するための式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。一つの実施形態では、本発明は、上記の障害（すなわち、神経疾患および上記に挙げられた他の疾患）の治療または予防において使用するための式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療または予防において使用するための式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療において使用するための式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施形態では、本発明は、アルツハイマー病の治療または予防において使用するための式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。一つの実施形態では、本発明は、アルツハイマー病の治療において使用するための式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施形態では、本発明は、筋萎縮性側索硬化症（A L S）の治療において使用するための式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

10

【0106】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（A L S）の治療または予防において使用するための式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

20

【0107】

別の実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療において使用するための式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0108】

本発明のさらなる側面は、上記の障害（すなわち、神経疾患および上記に挙げられた他の疾患）の治療または予防のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。本発明のさらなる側面は、パーキンソン病の治療または予防のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。本発明のさらなる側面は、パーキンソン病の治療のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施形態では、本発明は、アルツハイマー病の治療または予防のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。一つの実施形態では、本発明は、アルツハイマー病の治療のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施形態では、本発明は、筋萎縮性側索硬化症（A L S）の治療のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

30

【0109】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（A L S）の治療または予防のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

40

【0110】

別の実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療または予防のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0111】

さらに別の実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0112】

本発明のさらなる側面は、上記に挙げられた（すなわち、神経疾患および上記に挙げられた他の疾患から選択される）障害の治療または予防の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与すること

50

を含んでなる方法を提供する。本発明のさらなる側面は、パーキンソン病の治療または予防の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。本発明のさらなる側面は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。本発明のさらなる側面は、アルツハイマー病の治療または予防の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。本発明のさらなる側面は、結核の治療の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。ある実施形態において、対象はヒトである。

10

【0113】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0114】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

20

【0115】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0116】

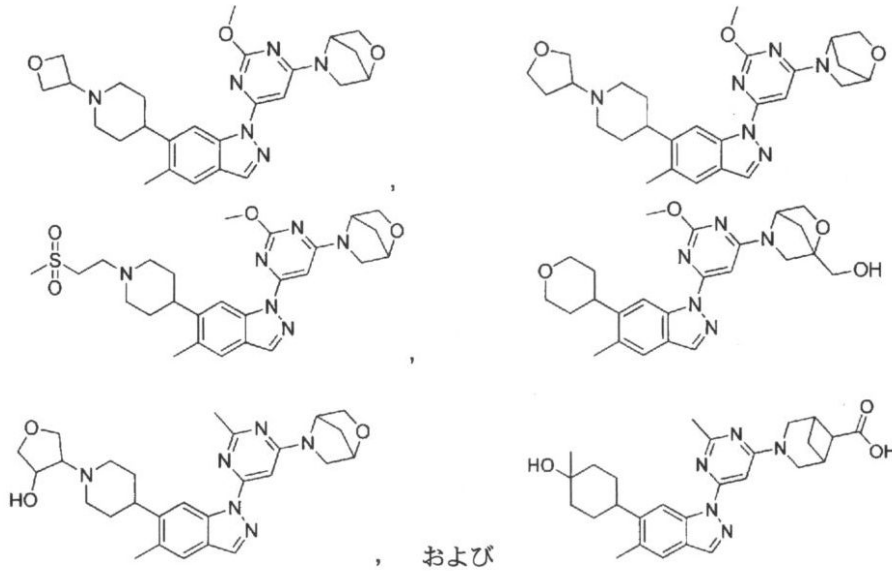
一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

30

【0117】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の以下から選択される化合物

【化 7】



10

またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0118】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物を投与することを含んでなる方法を提供する。

20

【0119】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0120】

本発明に関して、パーキンソン病の治療は、孤発性パーキンソン病、および／または家族性パーキンソン病の治療に関する。一つの実施形態では、パーキンソン病の治療は、家族性パーキンソン病の治療である。家族性パーキンソン病患者は、以下の LRRK2 キナーゼ突然変異：G2019S 突然変異、N1437H 突然変異、R1441G 突然変異、R1441C 突然変異、R1441H 突然変異、Y1699C 突然変異、S1761R 突然変異、または I2020T 突然変異のうち 1 以上を呈するものである。別の実施形態では、家族性パーキンソン病患者は、パーキンソン病に関連する LRRK2 遺伝子座に他のコード突然変異（例えば、G2385R）または非コード一塩基多型を呈する。より詳しい実施形態では、家族性パーキンソン病は、LRRK2 キナーゼに G2019S 突然変異または R1441G 突然変異を呈する患者を含む。一つの実施形態では、パーキンソン病の治療は、家族性パーキンソン病の治療を指し、G2019S 突然変異を有する LRRK2 キナーゼを発現する患者を含む。別の実施形態では、家族性パーキンソン病患者は、以上に高レベルの正常な LRRK2 キナーゼを発現する。

30

40

【0121】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とする LRRK2 キナーゼに G2019S 突然変異を呈するヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0122】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、ヒトにおいて LRRK2 キナーゼの G2019S 突然変異を検査すること、およびそれを必要とする LRRK2 キナーゼに G2019S 突然変異を呈するヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0123】

50

パーキンソン病の治療は、対症的であり得るか、または疾患修飾的であり得る。一つの実施形態では、パーキンソン病の治療は、対症的治疗を意味する。一つの実施形態では、パーキンソン病の治療は、疾患修飾的治疗を意味する。

【0124】

本発明の化合物はまた、家族歴、嗅覚欠陥、便秘、認知障害、歩行または分子的、生化学的、免疫学的もしくはイメージング技術から得られる疾病進行の生物学的指標などの疾病進行に関連する1以上の微細な特徴の手段により重篤なパーキンソン症候群へ進行しやすいとして特定された患者の治療においても有用であり得る。これに関して、治療は対症的または疾患修飾的であり得る。

【0125】

本発明に関して、アルツハイマー病の治療は、孤発性アルツハイマー病および／または家族性アルツハイマー病の治療を意味する。アルツハイマー病の治療は対症的であり得るか、または疾患修飾的であり得る。一つの実施形態では、アルツハイマー病の治療は症候的治疗を意味する。

【0126】

本発明に関して、認知症（レビー小体型認知症および血管性認知症、H I V誘発性認知症を含む）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、加齢性記憶障害、軽度認知障害、嗜銀顆粒病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、17番染色体に連鎖する遺伝性前頭側頭型認知症とパーキンソニズム（F T D P-17）、多発性硬化症、リソソーム障害（例えば、ニーマン・ピックC型病、ゴーシェ病）、クローン病、癌（甲状腺癌、腎臓癌（乳頭状腎臓癌を含む）、乳癌、肺癌および前立腺癌、白血病（急性骨髄性白血病（A M L）を含む）およびリンパ腫を含む）、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、自己免疫性溶血性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病（I T P）、エバンス症候群、血管炎、水疱性皮膚障害、1型糖尿病、肥満、癲癇、慢性閉塞性肺疾患などの肺疾患、特発性肺線維症、シェーグレン症候群、デビック病、炎症性ミオパチー、強直性脊椎炎の治療は症候的または疾患修飾的であり得る。特定の実施形態では、これらの障害の治療は、症候的治疗を意味する。

【0127】

本発明はまた、細胞に基づくC N S障害の治療における、必然としての治療適用のためのi n v i t r oニューロン前駆細胞の生産におけるL R R K 2阻害剤の使用も提供する。

【0128】

式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩がパーキンソン病の治療における使用に意図される場合、それはパーキンソン病の対症的治疗として有用であることが主張されている薬剤と併用可能である。このような他の治療薬の好適な例としては、Lドーパ、およびドーパミン作動薬（例えば、プラミペキソール、ロピニロール）が挙げられる。

【0129】

式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩がアルツハイマー病の治療における使用に意図される場合、それはアルツハイマー病の疾患修飾的または対症的いずれかの治療として有用であることが主張されている薬剤と併用可能である。このような他の治療薬の好適な例は、例えば、コリン作動性伝達を修飾することが知られているもの、例えば、M1ムスカリン性受容体作動薬またはアロステリックモジュレーター、M2ムスカリン性拮抗薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、テトラヒドロアミノアクリジン、塩酸ドネペジル、リバスチグミンおよびガランタミン）、ニコチン性受容体作動薬またはアロステリックモジュレーター（例えば、 $\alpha 7$ 拮抗薬もしくはアロステリックモジュレーターまたは $\alpha 4 \beta 2$ 作動薬もしくはアロステリックモジュレーター）、P P A R作動薬（例えば、P P A R γ 作動薬）、5-H T ₄受容体部分作動薬、5-H T ₆受容体拮抗薬、例えば、S B-742457、または5 H T 1 A受容体拮抗薬およびN M D A受容体拮抗薬もしくはモジュレーター、または疾患修飾性薬剤、例えば、 β もしくは γ -セクレターゼ阻害剤、例えば、セマガセスタット、ミトコンドリア安定剤、微小管安定剤またはタウ病

10

20

30

40

50

態のモジュレーター、例えば、タウ凝集阻害剤（例えば、メチレンブルーおよび R E M B E R（商標））、N S A I D S、例えば、タレンフルルビル、トラミプロシル；または抗体、例えば、バピネオズマブもしくはソラネズマブ；プロテオグリカン、例えば、トラミプロセートなどの対症的薬剤であり得る。

【0130】

式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩が細菌感染、寄生虫感染またはウイルス感染の治療における使用に意図される場合、それは感染性病原体を直接標的とする対症的治療として有用であることが主張されている薬剤と併用可能である。

【0131】

式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩が他の治療薬と併用される場合、その化合物は、任意の好都合な経路により逐次または同時に投与され得る。

10

【0132】

本発明はまた、さらなる側面において、式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を1以上のさらなる治療薬とともに含んでなる組合せを提供する。

【0133】

上記に言及される組合せは、好都合には、医薬処方物の形態で使用するために提供され得、従って上記で定義されるような組合せを薬学上許容可能な担体または賦形剤とともに含んでなる医薬処方物は、本発明のさらなる側面を含んでなる。このような組合せの個々の成分は、別個のまたは合剤としての医薬処方物で逐次または同時に投与することができる。

20

【0134】

式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩が、同じ病態に対して有効な第2の治療薬と併用される場合、各化合物の用量は、その化合物が単独で使用される場合とは異なり得る。適当な用量は当業者により容易に認識されるであろう。

【0135】

D. 組成物

式（I）の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩は、対象に投与する前に医薬組成物として処方され得る。一つの側面によれば、本発明は、式（I）の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。別の側面によれば、本発明は、式（I）の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤と混合することを含んでなる医薬組成物の製造方法を提供する。

30

【0136】

医薬組成物は、単位用量あたりに所定量の有効成分を含有する単位投与形で提供され得る。このような単位は、治療される疾患、投与経路ならびに対象の年齢、体重および状態に応じて、例えば、0.1 mg、0.5 mg、または1 mg～50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、500 mg、750 mgまたは1 gの本発明の化合物を含有してよく、または医薬組成物は、単位用量あたりに所定量の有効成分を含有する単位投与形で提供され得る。他の実施形態では、単位投与組成物は、本明細書に記載の一日用量もしくは部分用量、またはその適当な分数の有効成分を含有するものである。さらに、このような医薬組成物は、当業者に周知のいずれの方法によって作製してもよい。

40

【0137】

式（I）の化合物の治療上有効な量は、例えば、意図されるレシピエントの年齢および体重、治療を必要とする正確な病態およびその重篤度、処方物の性質、および投与経路を含むいくつかの因子によって決まり、最終的には投薬を指示する担当者の裁量下にある。しかしながら、本明細書に記載される疾患の治療のための式（I）の化合物の治療上有効な量は、一般に、0.1～100 mg/kg レシピエント体重/日の範囲、より通常には、1～10 mg/kg 体重/日の範囲である。よって、70 kgの成体哺乳動物では、1日当たりの実際の量は通常70～700 mgであると思われ、この量は1日当たり単回用量で与えてもよいし、または1日当たり2回、3回、4回、5回または6回用量など、1日当たり複数の分割用量で与えてもよい。あるいは、投与は間欠的に、例えば、1日おきに

50

1回、週に1回または月に1回行うことができる。治療上有効な薬学上許容可能な量の塩または溶媒和物などは、式(I)の化合物それ自体の治療上有効な量の割合として決定され得る。類似の用量が上記に言及される他の疾患の処置にも適当であると想定される。

【0138】

本発明の医薬組成物は、1種類以上の式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩を含有し得る。いくつかの実施形態では、これらの医薬組成物は、2種類以上の本発明の化合物を含有し得る。例えば、いくつかの実施形態では、これらの医薬組成物は、2種類以上の式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩を含有し得る。加えて、これらの医薬組成物は、1種類以上の付加的な医薬品有効成分(API)を場合によりさらに含んでもよい。

10

【0139】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容可能な賦形剤」は、医薬組成物に形態または稠度を与える上で含まれる薬学上許容可能な材料、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、混合した際に、対象に投与した際に本発明の化合物の有効性を実質的に低下させる相互作用および薬学上許容されない医薬組成物を生じる相互作用が回避されるよう、その医薬組成物の他の成分と適合し得る。

【0140】

本発明の化合物および薬学上許容可能な1または複数の賦形剤は、所望の投与経路により対象に投与するために適合された投与形へと処方され得る。例えば、投与形には、(1)経口投与(頬側または舌下を含む)に適合したもの、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤(elixers)、懸濁液、溶液、エマルジョン、サシェ剤、およびカシェ剤；(2)非経口投与(皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む)に適合したもの、例えば、無菌溶液、懸濁液、および再構成用散剤；(3)経皮投与に適合したもの、例えば、経皮パッチ；(4)直腸投与に適合したもの、例えば、坐剤；(5)鼻腔吸入に適合したもの、例えば、ドライパウダー、エアロゾル、懸濁液、および溶液；ならびに(6)局所投与(頬側、舌下または経皮を含む)に適合したもの、例えば、クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト、スプレー、フォーム、およびゲルが含まれる。このような組成物は製薬分野で公知の任意の方法により、例えば、式(I)の化合物を担体または賦形剤と会合させることによって調製され得る。

20

【0141】

経口投与に適合した医薬組成物は、カプセル剤もしくは錠剤などの個別単位；散剤または顆粒；水性もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁液；可食フォームもしくはホイップ；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして提供され得る。

30

【0142】

好適な薬学上許容可能な賦形剤は、選択される特定の投与形によって異なり得る。加えて、好適な薬学上許容可能な賦形剤は、組成物中で役立ち得る特定の機能に関して選択され得る。例えば、ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、均一な投与形の製造を助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、安定な投与形の製造を助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、患者に投与された際に本発明の1または複数の化合物をある器官または身体部分から別の器官または身体部分に運搬または輸送するのを助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、患者のコンプライアンスを高めるそれらの能力のために選択され得る。

40

【0143】

好適な薬学上許容可能な賦形剤としては、下記の種の賦形剤：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、被覆剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、沈殿防止剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、矯味剤、着色剤、固化防止剤、湿潤剤(hemectants)、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤が含まれる。当業者は、ある種の薬学上許容可能な賦形剤が2つ以上の機能を果たすことがあり、

50

どのくらいの賦形剤が処方物中に存在するか、および他にどんな成分が処方物中に存在するかによって別の機能を果たすことがあることを認識するであろう。

【0144】

当業者は、本発明で使用するための適当な量で好適な薬学上許容可能な賦形剤を選択できるだけの当技術分野の知識と技量を有する。加えて、薬学上許容可能な賦形剤を記載し、好適な薬学上許容可能な賦形剤の選択に有用であり得る、当業者に利用可能ないくつかの情報源がある。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

10

【0145】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて調製される。当技術分野で慣用される方法のいくつかはRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

【0146】

一つの側面において、本発明は、治療上有効な量の本発明の化合物と希釈剤または増量剤とを含んでなる、錠剤またはカプセル剤などの固体経口投与形を対象とする。好適な希釈剤および増量剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）、硫酸カルシウムおよび第二リン酸カルシウムが含まれる。経口固体投与形は、結合剤をさらに含んでなり得る。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントガム、グアーガム、ポビドン、およびセルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）が含まれる。経口固体投与形は、崩壊剤をさらに含んでなり得る。好適な崩壊剤としては、クロスボビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが含まれる。経口固体投与形は、滑沢剤をさらに含んでなり得る。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが含まれる。

20

30

【0147】

特定の実施形態では、本発明は、0.01~1000mgの1以上の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と0.01~5gの1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を対象とする。

【0148】

別の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、神経変性疾患の治療のための医薬組成物を対象とする。別の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、パーキンソン病の治療のための医薬組成物を対象とする。

40

【0149】

E. 化合物の製造方法

本明細書に記載の式(I)の化合物またはそれらの塩の製造において使用される方法は所望の化合物によって決まる。特定の置換基の選択およびその特定の置換基の種々の可能性のある位置などの因子は総て、本発明の特定の化合物の製造においてたどるべき経路で役割を果たす。それらの因子は当業者によって容易に認識される。

【0150】

一般に、本発明の化合物は、当技術分野で公知の標準的技術およびそれに類似の既知の方法によって製造することができる。式(I)の化合物を製造する一般法を以下に示す。以下の一般実験スキームに記載される出発材料および試薬は総て市販されているか、また

50

【 0 1 5 1 】

10

【 0 1 5 2 】

【 0 1 5 3 】

【化 8】



【 0 1 5 4 】

30

【 0 1 5 5 】

【 0 1 5 6 】

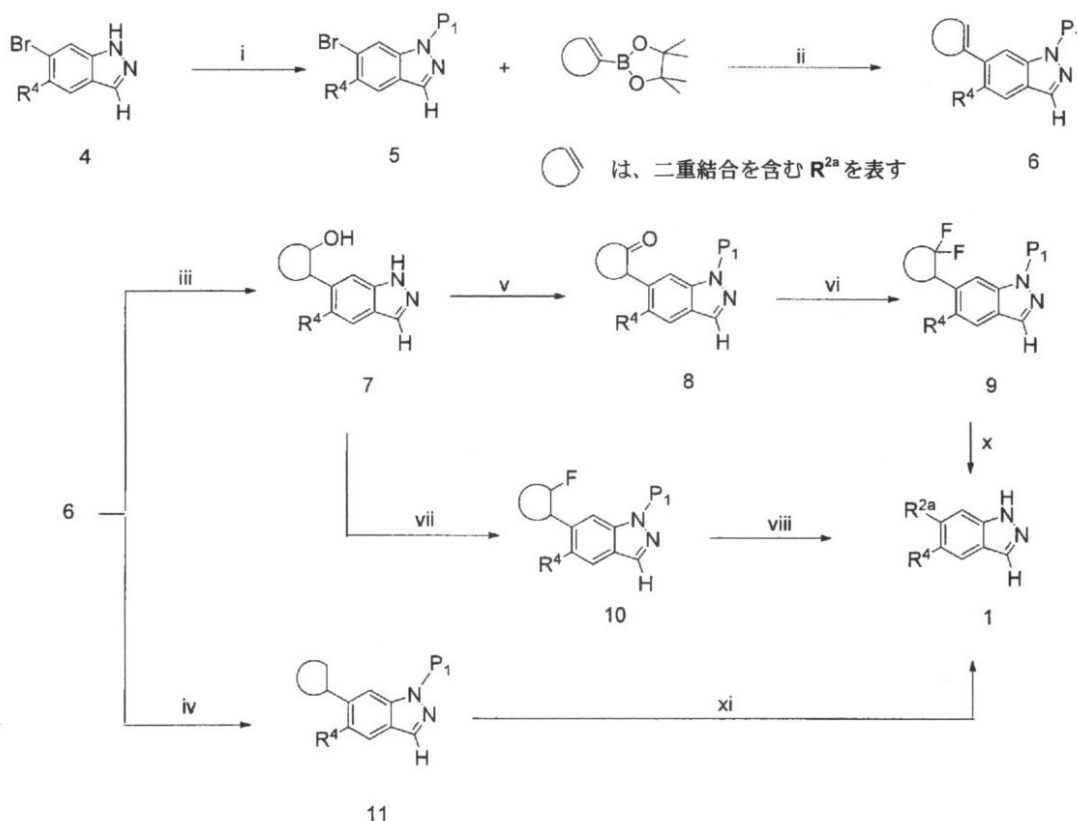
【 0 1 5 7 】

40

【 0 1 5 8 】

一般スキーム 2

【化 9】



10

20

【0159】

一般スキーム 2 は、 R^2 が R^2 の炭素原子を介してインダゾール環に結合されている中間体 1 を製造するための例示的合成を提供する。 R^{2a} は、 R^2 が R^2 の炭素原子を介してインダゾール環に接続されている場合の R^2 を表す。保護基 P_1 は、任意の好適な保護基、例えば、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル (THP)、(トリメチルシリル) エトキシ) メチル (SEM) またはアセチル (Ac) であり得る。

【0160】

30

中間体 5 は、工程 (i) において、 $20^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ などの好適な温度下、DCM などの適当な溶媒中、TsOH などの好適な酸の存在下で、出発材料 4 を DHP などの好適な試薬と反応させることにより得ることができる。

【0161】

工程 (ii) は、 $60^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ などの好適な温度で、1, 4-ジオキサンなどの適当な溶媒中、 Na_2CO_3 などの好適な塩基の存在下で、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ などの適当なパラジウム触媒を用いる中間体 5 とボロン酸またはエステルの間のクロスカップリング反応である。

【0162】

工程 (iii) は、 $-60^\circ\text{C} \sim -10^\circ\text{C}$ などの好適な温度下での、THF などの好適な溶媒中、 H_2O_2 などの好適な酸化試薬との反応を含み、中間体 (intermediate) 7 が得られる。

40

【0163】

工程 (iv) は、 $25^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ などの適当な温度で、MeOH などの極性溶媒中、Pd/C などの好適な触媒の存在下での、水素などの好適な還元試薬との反応である。

【0164】

工程 (v) は、 $0^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ などの好適な温度下での、DCM などの好適な溶媒中、DMP などの酸化剤との酸化反応であり得、中間体 8 が得られる。

【0165】

工程 (vi) および (viii) は、 $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ などの好適な温度下での、DCM

50

などの好適な溶媒中、D A S Tなどの流動化剤との反応を含む。

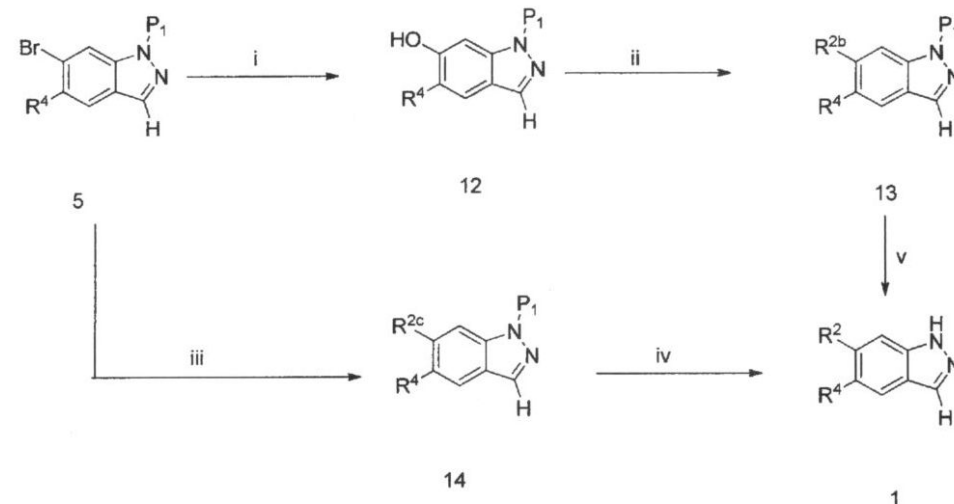
【0166】

工程(v i i i) (x) および(x i)は、脱保護反応である。一般に、中間体を25℃～40℃などの好適な温度下、1, 4-ジオキサンなどの好適な溶媒中、H C lなど好適な酸と反応させると中間体(intermdediate) 1が得られる。

【0167】

一般スキーム3

【化10】



10

20

【0168】

一般スキーム3は、R²がR²の酸素原子または窒素原子を介してインダゾール環に接続している場合の中間体1を製造するための例示的合成を提供する。R^{2b}は、R²がR²の酸素原子を介してインダゾール環に接続している場合のR²を表す。R^{2c}は、R²がR²の窒素原子を介してインダゾール環に接続している場合のR²を表す。保護基P₁は、任意の好適な保護基、例えば、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル(T H P)、(トリメチルシリル)エトキシ)メチル(S E M)またはアセチル(A c)であり得る。

【0169】

工程(i)は、80℃～120℃などの好適な温度で、D M Fなどの適当な溶媒中、K O A cなどの適当な塩基の存在下、P d (P P h₃)₄などの適当な触媒を用いた4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)などの好適な試薬との反応と、その後の25℃～80℃などの適当な温度で、T H Fなどの好適な溶媒中、N a O Hなどの適当な塩基の存在下での、H₂O₂などの好適な試薬との反応である。

【0170】

工程(i i)は、25℃～100℃などの好適な温度、A C Nなどの適当な溶媒中、C s₂ C O₃などの好適な塩基の存在下での、2-ヨードプロパンなどの好適なアルキル化試薬との反応である。

【0171】

工程(i i i)は、80℃～130℃などの好適な温度下、P h M eなどの適当な溶媒中、C s₂ C O₃などの適当な塩基およびB I N A Pなどの適当なリガンドの存在下、P d₂ (d b a)₃などの適当なパラジウム触媒を用いた1-メチルピペラジンなどの種々のアミンとのバックワルドカップリング反応、または80℃～130℃などの好適な温度下、D C Mなどの適当な溶媒中、L i H M D Sなどの適当な塩基およびD M E D Aなどの適当なリガンドの存在下(またはリガンドの不在下)、C u (O A c)₂などの適当な銅触媒を用いて4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-2-オンなどの種々のアミドとのU l l m a nカップリング反応であり得る。

【0172】

30

40

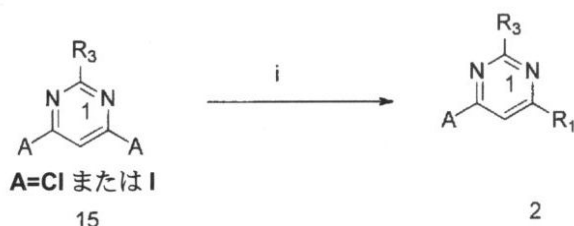
50

工程 (i v) および (v) は、25℃～40℃などの好適な温度下、1,4-ジオキサンの好適な溶媒中、HClなどの好適な酸との脱保護反応である。

【0173】

一般スキーム4

【化11】



10

【0174】

一般スキーム4は、中間体2を製造するための例示的合成を提供する。

工程 (i) は、25℃～100℃などの好適な温度下、EtOHなどの適当な溶媒中、TEAなどの適当な塩基を用いた種々のアミンとの反応であり得、中間体2が得られる。

【実施例】

【0175】

一般実験手順

以下の記載および実施例は本発明を説明する。これらの実施例は本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明の化合物、組成物、および方法を製造および使用するために当業者に指針を与えることを意図する。本発明の特定の実施形態が記載されるが、当業者ならば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更および改変が行えることを認識するであろう。

20

【0176】

本出願に記載される化合物の化学名は、一般に、ChemDraw Ultra (Cambridge Software) から生成し、かつ／またはIUPAC命名法の原理に従う。

【0177】

マイクロ波照射による反応混合物の加熱は、Smith Creator (Personal Chemistry, Forboro/MA、現バイオタージ所有から購入)、Emrys Optimizer (Personal Chemistryから購入) またはExplorer (CEM Discover, Matthews/NCにより供給) マイクロ波で行った。

30

【0178】

本明細書では、実施例の反応の後処理および生成物の精製に従来の技術が使用され得る。

【0179】

以下の実施例において有機層または有機相の乾燥に関する言及は、従来の技術に従い、硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウムで溶液を乾燥させ、乾燥剤を濾去することを意味し得る。生成物は一般に減圧下での蒸発により溶媒を除去することにより得ることができる。

40

【0180】

実施例における化合物の精製は、クロマトグラフィーおよび／または好適な溶媒を用いた再結晶化などの従来の方法により行うことができる。クロマトグラフィー法は当業者に公知であり、例えば、カラムクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、HPLC (高速液体クロマトグラフィー)、およびMDAP (質量分析自動分取 (mass directed auto-preparation)、質量分析LCMS精製とも呼ばれる) が含まれる。MDAPは、例えば、W. Goetzinger et al, Int. J. Mass Spectrom., 2004, 238, 153-162に記載されている。

【0181】

50

Ana l t e c h シリカゲル G F および E. M e r c k シリカゲル 6 0 F - 2 5 4 薄層プレートを用いて薄層クロマトグラフィーを使用した。フラッシュクロマトグラフィーおよび重力クロマトグラフィーは双方とも E. M e r c k K i e s e l ゲル 6 0 (2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) シリカゲルで行った。分取 H P L C は、G i l s o n 分取システムを使用し、1 0 - 8 0 勾配 (アセトニトリル中 0 . 1 % F A / 0 . 1 % F A 水溶液) または 1 0 - 8 0 勾配 ((アセトニトリル / 水) で溶出する L u n a 5 u C 1 8 (2) 1 0 0 A 逆相カラムを用いて行った。この適用において精製のために使用された C o m b i F l a s h システムは I s c o , I n c から購入した。C o m b i F l a s h 精製は、プレパック S i O ₂ カラム、2 5 4 n m の U V 波長を用いる検出器および混合溶媒を用いて行った。

10

【0182】

用語「C o m b i F l a s h」、「バイオタージ (登録商標)」、「バイオタージ 7 5」および「バイオタージ S P 4 (登録商標)」は、本明細書で使用する場合、プレパックシリカゲルカートリッジを用いる市販の自動精製システムを意味する。

【0183】

最終化合物は L C M S (以下に挙げる条件) または N M R で同定した。¹ H N M R または ¹⁹ F N M R スペクトルは、B r u k e r A v a n c e 4 0 0 M H z 分光計を用いて記録した。C D C l ₃ はジューテリオクロロホルムであり、D M S O - d ₆ はヘキサジューテリオジメチルスルホキシドであり、および C D ₃ O D はテトラジューテリオメタノールである。化学シフトは、内部標準テトラメチルシラン (T M S) または N M R 溶媒から低磁場側へのパーツ・パー・ミリオン (parts per million) (p p m) で報告する。N M R データの略記は次の通りである: s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、d d = 二重の二重線、d t = 二重の三重線、a p p = 明瞭、b r = 幅広。J はヘルツで測定された N M R 結合定数を示す。

20

【0184】

温度は総て摂氏度で示す。他の総ての略号は A C S S t y l e G u i d e (A m e r i c a n C h e m i c a l S o c i e t y , ワシントン D C , 1 9 8 6) に記載の通りである。

【0185】

絶対立体化学は、当業者に公知の方法、例えば、X 線または振動円偏光二色性 (V i b r a t i o n a l c i r c u l a r d i c h r o i s m) (V C D) により決定することができる。

30

【0186】

鏡像異性体またはジアステレオ異性体が記載され、キラル中心の絶対立体化学が未知の場合、キラル中心における「*」の使用は、そのキラル中心の絶対立体化学が未知であること、すなわち、描かれている化合物が単一の R 鏡像異性体か単一の S 鏡像異性体のいずれかであり得ることを表す。鏡像異性体またはジアステレオ異性体のキラル中心の絶対立体化学が既知である場合には、そのキラル中心では「*」を用いずに、適当であれば太線の楔記号

【化12】

40



またはハッシュの楔記号

【化13】



が使用される。

【0187】

幾何異性体またはシーストランス異性体が記載され、その異性体の絶対立体配座が未知の場合、その幾何異性体またはシーストランス異性に関連する原子の 1 つにおける「*」

50

の使用は、その原子におけるまたはその原子の周囲の絶対立体配座が未知であること、すなわち、描かれている化合物が単一のシス異性体か単一のトランス鏡像異性体のいずれかであり得ることを表す。

【0188】

以下に示される手順では、一般に、各出発材料の後に中間体が挙げられる。これは単に熟練の化学者に対する補助として示されるものである。出発材料は、必ずしも参照されたバッチから製造されたものでなくてもよい。

【0189】

LCMS条件：

1) 酸性法：

a. 機器：HPLC：Waters UPC2およびMS：Qda

移動相：0.1%FA/0.1%MeCNを含有する水

カラム：ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm 2.1×50mmおよび1.7 μm 2.1×100mm

検出：MSおよびフォトダイオードアレイ検出器（PDA）

b. 機器：HPLC：ShimadzuおよびMS：2020

移動相：0.1%FA/0.1%MeCNを含有する水

カラム：Sunfire C₁₈ 5 μm 50×4.6mmおよびSunfire C₁₈ 5 μm 150×4.6mm

検出：MSおよびフォトダイオードアレイ検出器（PDA）

2) 塩基性条件：

機器：HPLC：Agilent 1260およびMS：6120

移動相：H₂O中0.1%NH₄OH/ACN中0.1%NH₄OH

カラム：Xbridge C₁₈ 5 μm 50×4.6mmおよびXbridge C₁₈ 5 μm 150×4.6mm

検出：MSおよびフォトダイオードアレイ検出器（DAD）

【0190】

分取HPLC条件

機器：Waters機

カラム：Xbridge Prep C₁₈ カラム OBD (10 μm、19×250mm)、Xbridge prep C₁₈ 10 μm OBD TM 19×150mm、Sunfire Prep C₁₈ 10×250mm 5 μm、XBRIDGE Prep C₁₈ 10×150mm 5 μmなど

酸性法：

移動相：0.1%TFA/アセトニトリルを含有する水

塩基性法：

移動相：0.1%NH₄OH/アセトニトリルを含有する水

【0191】

キラル分取HPLC：

Thar SFC Prep 80 (Thar SFC ABPR1、Thar SFC SFC Prep 80 CO₂ ポンプ、Thar SFC補助溶媒ポンプ、Thar SFC冷却熱交換器および循環槽、Thar SFC質量流量計、Thar SFCスタティックミキサー、Thar SFCインジェクションモジュール、Gilson UV検出器、Thar SFC画分コレクションモジュール

【0192】

キラルHPLC分析：

機器：Thar SFC Prep 80 (Thar SFC ABPR1、Thar SFC SFC Prep 80 CO₂ ポンプ、Thar SFC補助溶媒ポンプ、Thar SFC冷却熱交換器および循環槽、Thar SFC質量流量計、Thar SFCスタティックミキサー、Thar SFCインジェクションモジュール、Gilson UV検出器

10

20

30

40

50

、TharSFC画分コレクションモジュール
 カラムおよび移動相：以下の実施例に記載。

【0193】

略号および供給源

本明細書では以下、下記の略号および供給源を使用する：

Ac	—	アセチル	
MeCN	—	アセトニトリル	
Atm	—	気圧	
Aq.	—	水溶液	
BINAP	—	2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル	10
Boc	—	tert-ブチルオキシカルボニル	
Boc ₂ O	—	二炭酸ジ-tert-ブチル	
Bn	—	ベンジル	
t-Bu	—	tert-ブチル	
conc.	—	濃	
DAST	—	N, N-ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド	
DCE	—	1, 2-ジクロロエタン	
DCM	—	ジクロロメタン	
DEA	—	ジエタノールアミン	
DMEDA	—	N, N'-ジメチルエチレンジアミン	20
デス・マーチン	—	1, 1, 1-トリス(アセチルオキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン	
DHP	—	3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン	
DIBAL-H	—	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DEA	—	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DIPEA	—	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	—	N, N-ジメチルアセトアミド	
DMAp	—	4-ジメチルアミノピリジン	
DMEDA	—	N, N'-ジメチルエチレンジアミン	
DMF	—	N, N-ジメチルホルムアミド	30
DMP	—	デス・マーチンペルヨージナン	
DMSO	—	ジメチルスルホキシド	
DPPF	—	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EA	—	酢酸エチル	
EDC	—	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩	
EDCI	—	3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N, N-ジメチルプロパン-1-アミン	
EtOH/EtOH	—	エタノール	
Et ₂ O	—	ジエチルエーテル	
EtOAc	—	酢酸エチル	40
Et ₃ N	—	トリエチルアミン	
FA	—	ギ酸	
HEP	—	ヘプタン	
Hex	—	ヘキサン	
HOAc	—	酢酸	
HATU	—	2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウランヘキサフルオロホスフェート	
HOBt	—	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
IPA	—	イソプロピルアルコール	
ⁱ PrOH/ ⁱ PrOH	—	イソプロピルアルコール	50

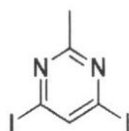
m-C P B A	—	メタークロロペルオキシ安息香酸	
M O M C l	—	モノクロロジメチルエーテル	
M e	—	メチル	
M e O H	—	メタノール	
M s C l	—	塩化メタンスルホニル	
N a H M D S	—	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
N I S	—	N-ヨードスクシンイミド	
N M P	—	1-メチル-2-ピロリドン	
N M O	—	4-メチルモルホリン4-オキシド	
P E	—	石油エーテル	10
P M B	—	p-メトキシベンジル	
P d ₂ (d b a) ₃	—	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	
P d(d p p f)C l ₂	—	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(I I)ジクロリドジクロロメタン錯体	
P h ₃ P	—	トリフェニルホスフィン	
P h N T f ₂	—	N, N-ビス-(トリフルオロメタンスルホニル)アニリン	
P P T S	—	p-トルエンスルホン酸ピリジニウム	
P T S A	—	p-トルエンスルホン酸	
r t / R T	—	室温	
R t	—	保持時間	20
s a t.	—	飽和	
S E M - C l	—	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド	
S F C	—	超臨界流体クロマトグラフィー	
T B A I	—	ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
T B D P S C l	—	t e r t -ブチル(クロロ)ジフェニルシラン	
T E A	—	トリエチルアミン	
T F A	—	トリフルオロ酢酸	
T F A A	—	無水トリフルオロ酢酸	
T H F	—	テトラヒドロフラン	
T L C	—	薄層クロマトグラフィー	30
T s C l	—	塩化4-トルエンスルホニル	
T s O H	—	p-トルエンスルホン酸	

【0194】

説明1

4, 6-ジヨード2-メチルピリミジン(D1)

【化14】



40

【0195】

H I (55%、50 mL) 中、N a I (11.9 g、79.7 mmol) の溶液に、4, 6-ジクロロ-2-メチルピリミジン(10.0 g、61.3 mmol) を少量ずつ加えた。得られた懸濁液を40℃に加熱し、1時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、濾過した。固体を水で洗浄し、次いで、メタノール(50 mL)で摩砕した。この混合物を濾過し、標題化合物(9.0 g、収率42%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 2.67 (s, 3H)。

L C M S : [移動相: 2.5分で5~95%アセトニトリル]、R t = 1.59分、M S 理論値: 346; M S 実測値: 347 [M+H]⁺。

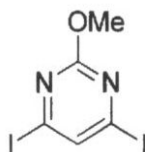
【0196】

50

説明 2

4, 6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (D 2)

【化 1 5】



【0 1 9 7】

10

H I (水中 5 5 %、3 0 m L) 中、N a I (5. 5 g、3 6. 3 m m o l) の溶液に、4, 6-ジクロロ-2-メトキシピリミジン (5 g、2 7. 9 m m o l) を加えた。この混合物を 4 0 °C に加熱し、1 4 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、氷水 (5 0 m L) に注いだ。濾過物を氷水で 3 回洗浄し、生成物を白色固体として (3. 2 g、収率 3 2 %) 得た。

L C-M S [移動相：1 0 分で 8 0 % 水 (0. 1 % T F A) および 2 0 % A C N (0. 1 % T F A) から 2 0 % 水 (0. 1 % T F A) および 8 0 % A C N (0. 1 % T F A) へ] : 純度 1 0 0 %、R t = 4. 7 2 分 ; M S 理論値 : 3 6 2、M S 実測値 : 3 6 3 [M + H]⁺。

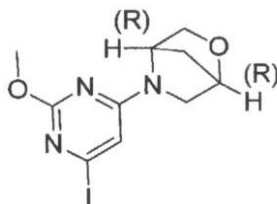
【0 1 9 8】

20

説明 3

(1 R, 4 R) - 5 - (6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 3)

【化 1 6】



【0 1 9 9】

30

4, 6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (8 2 2 m g、2. 2 7 m m o l) および D I E A (1. 2 m L) を、T H F (5 m L) および E t O H (5 m L) に溶解させ、次いで (1 R, 4 R) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (2 8 0 m g、2. 0 7 m m o l) を室温で加え、この反応混合物を室温で 2 日間攪拌し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (P E / E t O A c = 3 / 1 で溶出) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (6 8 0 m g、収率 9 0 %)。

L C-M S [移動相：2 分で 8 0 % 水 (0. 1 % T F A) および 2 0 % A C N (0. 1 % T F A) から 2 0 % 水 (0. 1 % T F A) および 8 0 % A C N (0. 1 % T F A) へ] : R t = 0. 4 1 分 ; M S 理論値 : 3 3 3、M S 実測値 : 3 3 4 [M + H]⁺。

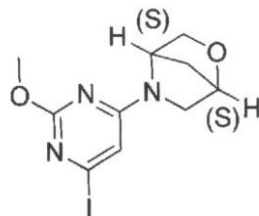
40

【0 2 0 0】

説明 4

(1 S, 4 S) - 5 - (6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 4)

【化 17】



【0201】

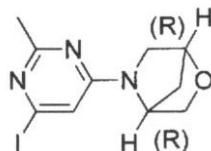
4, 6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (822 mg、2.27 mmol) および DIEA (1.2 mL) を THF (5 mL) および EtOH (5 mL) の混合物に溶解させ、次いで、(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (280 mg、2.07 mmol) を加え、この反応物を室温で2日間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 3/1 で溶出) により精製し、生成物を白色固体として得た (610 mg、収率81%)。LC-MS [移動相: 2分で80%水 (0.1% TFA) および20% ACN (0.1% TFA) から20%水 (0.1% TFA) および80% ACN (0.1% TFA) へ]: Rt = 0.41分; MS理論値: 333、MS実測値: 334 [M+H]⁺。

【0202】

説明 5

(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (D5)

【化 18】



【0203】

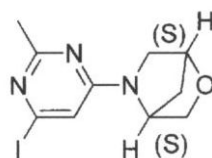
室温で、THF (30 mL) および EtOH (30 mL) 中、4, 6-ジヨード-2-メチルピリミジン (1.0 g、2.9 mmol) および (1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (392 mg、2.9 mmol) の溶液に、DIPEA (1.45 mL、8.7 mmol) を加えた。この反応物を室温で48時間攪拌した。溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 1/5) により精製し、所望の生成物を黄色の油状物として得た (557 mg、収率: 60%)。LC-MS [移動相: 2.0分で90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ]: Rt = 0.35分; MS理論値: 317、MS実測値: 318 [M+H]⁺。

【0204】

説明 6

(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (D6)

【化 19】



【0205】

室温で、THF (30 ml) および EtOH (30 ml) 中、4, 6-ジヨード-2-メチルピリミジン (1.0 g、2.9 mmol) および (1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (392 mg、2.9 mmol) の溶液に、DIPEA (1.45 ml、8.7 mmol) を加えた。この反応物を室温で48時間攪拌した。溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 1 / 5) により精製して、標題化合物を白色油状物として得た (540 mg、収率: 58.7%)。

LC-MS [移動相: 2.0分まで90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.31分; MS理論値: 317.0、MS実測値: 318.0 [M+H]⁺。

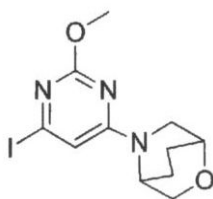
10

【0206】

説明7

5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.2] オクタン (D7)

【化20】



20

【0207】

i-PrOH (6 mL) 中、4, 6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (72 mg、0.2 mmol)、2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.2] オクタンオキサレート (70 mg、0.34 mmol) および TEA (101 mg、1.0 mmol) の溶液を室温で6時間攪拌した。この混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EtOAc = 2 : 1) により精製し、標題化合物 (65 mg、94%) を無色の油状物として得た。

LC-MS [C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (ACN) : A1 (0.02% NH₄OAc + 5% ACN); 4分勾配 (B%)。10-95-POS; 流速: 1.5 mL / 分] : Rt = 2.053分; MS理論値: 347、MS実測値: 348 [M+H]⁺。

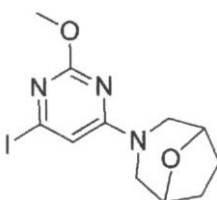
30

【0208】

説明8

3-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン (D8)

【化21】



40

【0209】

i-PrOH (5 mL) 中、4, 6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (200 mg、0.55 mmol) および 8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン塩酸塩 (99 mg、0.66 mmol) の懸濁液に、TEA (171 mg、1.69 mmol) を加えた。得られた混合物を70℃で2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣をカラム (PE : EtOAc = 5 : 1) により精製し、標題化合物 (160 mg、収率 84

50

%) を無色の油状物として得た。

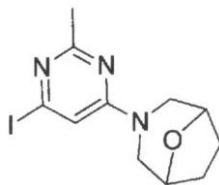
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.55 (s, 1H), 4.43 (br 2H), 4.12-3.61 (m, 5H), 3.18-3.14 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H)。

【0210】

説明 9

3-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ
[3.2.1]オクタン(D9)

【化22】



10

【0211】

i-PrOH (5 mL) 中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (200 mg、0.580 mmol) および 8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン塩酸塩 (105 mg、0.702 mmol) の懸濁液に、TEA (171 mg、1.69 mmol) を加えた。得られた混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。TLC は、反応が完了していたことを示した。この混合物を濃縮し、残渣をカラム (PE: EtOAc = 6:1) に

20

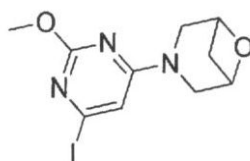
より精製し、標題化合物 (180 mg、収率 94%) を白色固体として得た。
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.70 (s, 1H), 4.44 (br 2H), 3.87 (br 2H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H)。

【0212】

説明 10

3-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ
[3.1.1]ヘプタン(D10)

【化23】



30

【0213】

EtOH (5 mL) 中、4,6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (200 mg、0.554 mmol) の溶液に、6-オキサ-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン 4-メチルベンゼンスルホナート (150 mg、0.554 mmol) および Et_3N (1 mL) を加えた。得られた混合物を 2 時間還流させた。この混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE: 酢酸エチル = 3:1) により精製し、

40

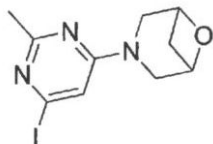
標題化合物 (145 mg、収率 78%) を白色固体として得た。
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.62 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 4H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H)。

【0214】

説明 11

3-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ
[3.1.1]ヘプタン(D11)

【化 2 4】



【0 2 1 5】

EtOH (5 mL) 中、6-オキサー3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン4-メチルベンゼンスルホナート (250 mg、0. 922 mmol) の溶液に、4, 6-ジヨード-2-メチルピリミジン (383 mg、1. 11 mmol) および Et₃N (0. 5 mL) を加えた。得られた混合物を3時間還流させた。この混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE: 酢酸エチル=5: 1) により精製し、標題化合物 (230 mg、収率79%) を無色の油状物として得た。

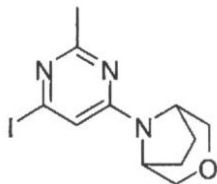
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.76 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H)。

【0 2 1 6】

説明 1 2

8- (6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル) -3-オキサー8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (D 1 2)

【化 2 5】



【0 2 1 7】

EtOH/THF (8 mL/8 mL) 中、4, 6-ジヨード-2-メチルピリミジン (0. 5 g、1. 45 mmol) および 1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン塩酸塩 (216 mg、1. 45 mmol) の懸濁液に、DIPEA (561 mg、4. 35 mmol) を加えた。この混合物を室温で2日間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH=20: 1) により精製し、標題化合物を黄色固体として得た (280 mg、収率: 58%)。

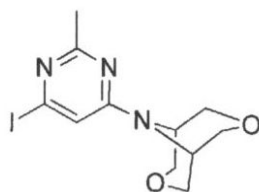
LC-MS [移動相: 2分で80%水 (0. 1% FA) および20% ACN (0. 1% FA) から5%水 (0. 1% FA) および95% ACN (0. 1% FA) へ]: Rt = 1. 01分; MS理論値: 331 MS実測値: 332 [M+H]⁺

【0 2 1 8】

説明 1 3

9- (6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル) -3, 7-ジオキサー9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン (D 1 3)

【化 2 6】



【0 2 1 9】

DMSO (5 mL) 中、4, 6-ジヨード-2-メチルピリミジン (260 mg、0. 922 mmol) を加えた。

75 mmol)、3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン(88 mg、0.68 mmol)およびTEA(206 mg、2.04 mmol)の混合物を60℃で6時間撹拌した。この混合物をH₂O(20 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。抽出物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。有機相を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=10/1から2/1へ)により精製し、標題化合物を(110 mg、47%)白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.72 (s, 1H), 4.79 (br 1H), 4.13-3.88 (m, 8H), 3.64 (br 1H), 2.46 (s, 3H)。

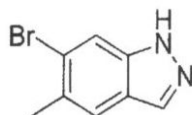
【0220】

10

説明14

6-ブロモ-5-メチル-1H-インダゾール(D14)

【化27】



【0221】

クロロホルム(150 mL)中、5-ブロモ-2,4-ジメチルアニリン(15.0 g、75.0 mmol)の溶液に、氷浴下でAc₂O(15.0、150 mmol)を加えた。KOAc(8.00 g、82.5 mmol)、18-クラウン-6(10.0 g、37.5 mmol)および亜硝酸イソアミル(26.3 g、225 mmol)を加えた。この混合物を36時間還流させた。この反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(500 mL)に溶解させた。この有機溶液を水(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をTHF(100 mL)に溶解させ、NaOH(4 M、40.0 mL、160 mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAc(400 mL)と水(200 mL)とで分液した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc 10:1から5:1へ)により精製し、標題化合物(5.1 g、収率32%)を橙色の固体として得た。

20

30

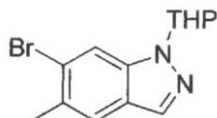
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【0222】

説明15

6-ブロモ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(D15)

【化28】



40

【0223】

乾燥DCM(120 mL)中、6-ブロモ-5-メチル-1H-インダゾール(5.1 g、24.2 mmol)の溶液に、室温でDHP(4.10 g、48.4 mmol)、TsOH(0.800 g、4.80 mmol)およびMg₂SO₄(5.0 g)を加えた。この反応混合物を35℃に加熱し、1時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液をNa₂CO₃(10%、100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc 50:1から20:1へ)により精製し、標題化合物(6.0 g、収率84%)を橙色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.63 (dd,

50

m o l) を滴下し、内部温度を 1 0 °C より低く維持した。この混合物を 4 0 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、E t O A c (5 0 m L × 2) を加えた。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (P E : E t O A c 5 : 1 から 2 : 1 へ) により精製し、標題化合物である 3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (純粋物 2 . 0 g および純度 8 0 % を有する 3 . 4 5 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) : δ 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.22 (br 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.94-1.62 (m, 6H), 1.51 (s, 9H)

10

【 0 2 2 8 】

乾燥 T H F (3 0 0 m L) 中、4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (3 3 . 0 g 、 8 3 . 0 m m o l) の溶液に、1 0 °C で B H ₃ - T H F (1 M 、 3 3 2 m L 、 3 3 2 m m o l) を加えた。この混合物を徐々に室温に温め、一晚攪拌した。この反応混合物を 0 °C に冷却し、N a O H (水溶液、2 M 、 1 2 5 m L 、 2 4 9 m m o l) を注意深く加えた。H ₂ O ₂ (3 0 % 、 8 7 m L 、 8 3 0 m m o l) を続いて加えた。N a O H および H ₂ O ₂ を添加する間、温度は 1 0 °C より低く維持した。この混合物を 1 時間室温で攪拌した。この反応混合物に、N a ₂ S O ₃ (1 0 % 、 1 0 0 m L) を加え、2 0 分間攪拌した。有機層を分離し、水層を E t O A c (1 0 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (P E : E t O A c 3 : 1 から 1 : 1 へ) により精製し、主要生成物 (D 1 7) として 3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 3 g 、 収率 6 7 %) を白色固体としておよび微量生成物 (D 1 8) として 4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (6 . 7 g 、 収率 2 0 %) を少し褐色がかった固体として得た。

20

30

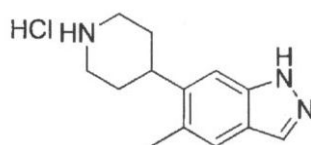
D17: ¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) : δ 7.90 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.68 (dd, J = 9.6 Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 5H), 1.51 (s, 9H)。

【 0 2 2 9 】

説明 1 9

5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール塩酸塩 (D 1 9)

【 化 3 1 】



40

【 0 2 3 0 】

4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 0 g 、 2 . 5 m m o l) を H C l / M e O H (5 m o l / L 、 1 0 m L) に溶解させた。次に、この混合物を 6 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、標題化合物 (8 2 0 m g 、 収率 > 1 0 0 %) を淡黄色固体として得、これを精製せずに次の工程で使用した。

L C - M S : 5 ~ 9 5 % A C N 、 R t = 1 . 1 3 分、M S 理論値 : 2 1 5 、M S 実測値 :

50

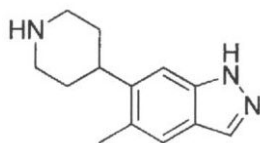
216 $[M+H]^+$ 。

【0231】

説明20

5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール(D20)

【化32】



10

【0232】

HCl/MeOH(5M、200mL)を、MeOH(150mL)中、4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(55.4g、138.8mmol)の溶液に加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この溶液を濃縮し、次いで、 Na_2CO_3 水溶液およびNaOH水溶液を $pH > 12$ まで加えた。この混合物を濾過し、固体を乾燥させ、生成物を白色固体として得た。(29.3g、収率=98%、)

LC-MS[移動相：2.0分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt=0.85分；MS理論値：215、MS実測値：216 $[M+H]^+$ 。

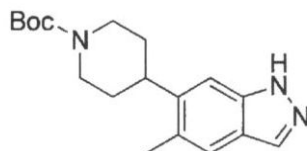
20

【0233】

説明21

4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D21)

【化33】



30

【0234】

CH_3OH (10mL)および H_2O (2mL)中、5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール塩酸塩(600mg、2.39mmol)の溶液に、氷浴下でKOH(268mg、4.78mmol)および $(Boc)_2O$ (781mg、3.58mmol)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフ(PE：EtOAc 10：1から4：1へ)により精製し、標題化合物(353mg、収率47%)を黄色の油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.15 (br 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.34 (br 2H), 2.95-2.81 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

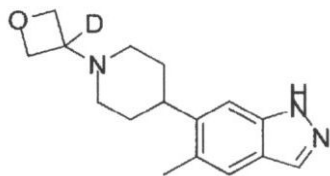
40

【0235】

説明22

6-(1-(3-デューテロオキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(D22)

【化 3 4】



【0 2 3 6】

NaBD₃CN (472 mg、7.17 mmol) を、Ar 下、0℃で、CH₂Cl₂ / MeOH (16 mL / 4 mL) 中、5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (800 mg、3.72 mmol)、オキセタン-3-オン (672 mg、9.33 mmol)、AcOH (80 mg) および 4 Å モレキュラーシーブス (672 mg) の混合物に加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を NaHCO₃ 水溶液 (2 × 50 mL) およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出剤：CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 1 から 15 : 1 へ、20 g のシリカゲル) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (710 mg、収率：70%)。

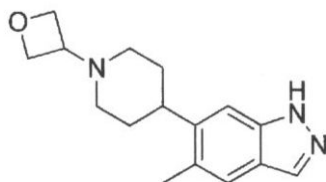
LC-MS [移動相：2.0 分で 90% 水 (0.1% FA) および 10% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.87 分 ; MS 理論値 : 272、MS 実測値 : 273 [M+H]⁺。

【0 2 3 7】

説明 2 3

5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (D 2 3)

【化 3 5】



【0 2 3 8】

DCE (15 mL) 中、5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール塩酸塩 (820 mg 粗、2.50 mmol) の溶液に、オキセタン-3-オン (1.80 g、25.0 mmol) を加えた。この混合物を室温で 40 分間攪拌した。次に、この混合物を氷浴下で冷却し、この混合物に、NaBH₃CN (473 mg、7.50 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。次に、この反応混合物を Na₂CO₃ 水溶液 (10%、100 mL) に注ぎ、15 分間攪拌した。次に、この混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 40 : 1) により精製し、標題化合物 (473 mg、収率 70%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.11 (br 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.72-4.69 (m, 4H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 4H)。

LC-MS [移動相：2.5 分で 5~95% アセトニトリル]、Rt = 1.37 分 ; MS 理論値 : 271 ; MS 実測値 : 272 [M+H]⁺。

【0 2 3 9】

説明 2 4

5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (D 2 4)

10

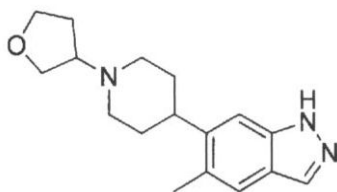
20

30

40

50

【化 3 6】



【0 2 4 0】

0℃で、MeOH/CH₂Cl₂ (9 mL/36 mL) 中、5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (900 mg、4.18 mmol)、ジヒドロフラン-3 (2H)-オン (900 mg、10.45 mmol)、4 Å モレキュラーシーブス (747 mg) の攪拌混合物に、AcOH (88 mg、1.463 mmol) および NaBH₃CN (525 mg、8.36 mmol) を加えた。この反応物を室温に温め、一晚攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出剤：PE : EtOAc = 1 : 1、次いで、CH₂Cl₂ : MeOH = 20 : 1) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (1.125 g、収率：94%)。

LC-MS [移動相：2.0分まで90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.29分; MS理論値：285; MS実測値：286 [M+H]⁺。

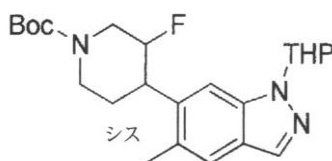
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (br 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.93 (brs, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 5H)。

【0 2 4 1】

説明 2 5

3-フルオロ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 (シス) -tert-ブチル (D 2 5)

【化 3 7】



【0 2 4 2】

乾燥DCM (200 mL) 中、3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 (トランス) -tert-ブチル (24.5 g、59.0 mmol) の溶液に、N₂ 下、-65℃でDAST (38.0 g、236 mmol) を加えた。この混合物を徐々に室温に温め、2時間攪拌した。この反応混合物を注意深くNa₂CO₃ 水溶液 (10%、300 mL) に注ぎ、20分間攪拌した。有機層を分離し、水層をDCM (250 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製し、標題化合物 (11.8 g、収率48%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 4.80-4.59 (m, 2H), 4.21 (br 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 5H), 1.52 (s, 9H)

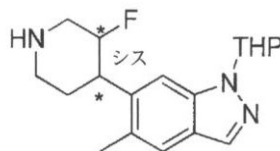
。 LCMS：3分で5～95% ACN、Rt = 2.25分；MS理論値：417；MS実測値：418 [M+H]⁺。

【0243】

説明26

(シス)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(D26)

【化38】



10

【0244】

CH₃OH (10 mL) 中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(シス)-tert-ブチル(1.60 g、3.84 mmol)の溶液に、HCl/CH₃OH (5 M、20 mL)を加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(200 mL)に注いだ。この混合物をEtOAc (50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムC18 (水中5%～60% ACN)により精製し、標題化合物(600 mg、収率49%)を黄色の油状物として得た。

20

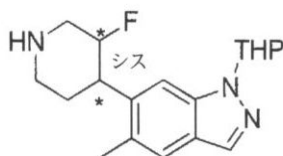
LCMS [移動相：2.5分で5～95%アセトニトリル]：Rt = 1.46分；MS理論値：317；MS実測値：318 [M+H]⁺。

【0245】

説明27

(シス)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩(D27)

【化39】



30

【0246】

HCl/ジオキサン(6 mol/L、40 mL)中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(シス)-tert-ブチル(2.50 g、6.00 mmol)の混合物を室温で6時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、濾過した。固体を冷1,4-ジオキサン(5 mL)で洗浄し、標題化合物(1.4 g、収率100%)を白色固体として得、これをそのまま次の工程に使用した。

40

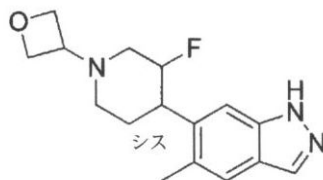
LC-MS：5～95% ACN、Rt = 1.73分；MS理論値：233、MS実測値：234 [M+H]⁺。

【0247】

説明28

(シス)-6-(3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(D28)

【化 4 0】



【0 2 4 8】

メタノール（5 mL）および1，2-ジクロロエタン（50 mL）中、（シス）-6-（3-フルオロピペリジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩（1.40 g、6.00 mmol）およびオキセタン-3-オン（2.16 g、30.0 mmol）の溶液に、 NaBH_3CN （1.13 g、18.0 mmol）を加えた。次に、この混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を水（100 mL）で希釈し、ジクロロメタン（100 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH = 30：1）により精製し、標題化合物（1.0 g、収率57.6%）を白色固体として得た。

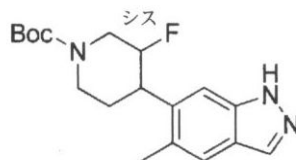
LC-MS：5%～95% ACN、 R_t = 1.85分；MS理論値：289、MS実測値：290 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0 2 4 9】

説明 2 9

3-フルオロ-4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸（シス）-tert-ブチル（D 2 9）

【化 4 1】



【0 2 5 0】

MeOH（80 mL）中、3-フルオロ-4-（5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸（シス）-tert-ブチル（6.50 g、15.6 mmol）の混合物を、HCl/MeOH（8 mol/L、40 mL）に加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗標題化合物（6.0 g）を黄色の油状物として得、これをそのまま次の工程に使用した。CH₃OH（80 mL）中、（シス）-6-（3-フルオロピペリジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩（6.0 g、粗）の溶液に、氷浴下でKOH溶液（2.60 g、46.4 mmol、40 mLのH₂O中）および（Boc）₂O（4.08 g、18.7 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水（40 mL）で希釈し、EtOAc（200 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフ（PE：EtOAc 10：1から5：1へ）により精製し、標題化合物（4.7 g）を黄色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.79-4.56 (m, 2H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

【0 2 5 1】

説明 3 0 および 3 1

3-フルオロ-4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸（シス）-tert-ブチル（ピーク 1 および ピーク 2）

3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(シス)-tert-ブチル(4.70g、14.1mmol、¹H NMRによる純度85%)を、キラル分取HPLC(Chiralpak IB 5 μ m 20 $\times$ 250nm、CO₂:i-PrOH=80:20、流速:20mL/分、205nm、温度=30 $^{\circ}$ C)により分割し、ピーク1(D30、1.5g、収率38%)を白色固体としておよびピーク2(D31、1.3g、収率33%)を白色固体として得た。

【0252】

ピーク1(D30)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.79-4.51 (m, 2H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.98-1.188 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

キラルHPLC: Chiralpak IB 5 μ m 4.6 $\times$ 250mm、相: Hex/iPA=80/20、流速: 1mL/分、温度: 30 $^{\circ}$ C、Rt: 5.897分、100% ee。

【0253】

ピーク2(D31)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.99 (br 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.80-4.52 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

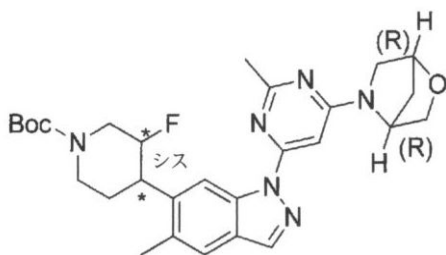
キラルHPLC: Chiralpak IB 5 μ m 4.6 $\times$ 250mm、相: Hex/iPA=80/20、流速: 1mL/分、温度: 30 $^{\circ}$ C、Rt: 7.217分、99.7% ee。

【0254】

説明32

4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(ピーク1)(D32)

【化42】



【0255】

トルエン/THF(10mL)中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(ピーク1、50mg、0.15mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(70mg、0.22mmol)、CuI(10mg)、K₃PO₄(212mg、1.0mmol)の混合物を脱気した後、DMEDA(10mg)を加えた。次に、この反応混合物を90 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、残渣を、(EtOAc:石油エーテル=1:3)で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体としてを得た(85mg)。

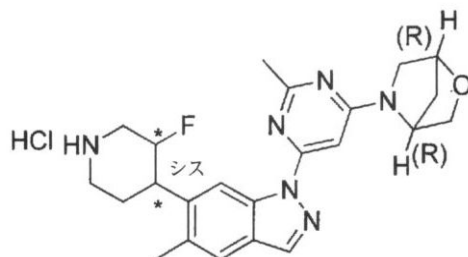
LC-MS[移動相: 9.0分で80%水(0.1%FA)および20%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]: Rt=7.09分; MS理論値: 522、MS実測値: 523 [M+H]⁺。

【0256】

説明33

シス- (1R, 4R) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 -
メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オ
キサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (D33)

【化43】



10

【0257】

HCl/EtOAc (5 mL, 1 N) 中、4 - (1 - (6 - ((1R, 4R) - 2 - オ
キサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン -
4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 3 - フルオロピペリジン -
1 - カルボン酸シス- (tert-ブチル (ピーク1から、85 mg, 0.15 mmol
) の溶液を室温で4時間攪拌し、次いで、濃縮し、生成物を灰白色固体として得た (65
mg)。

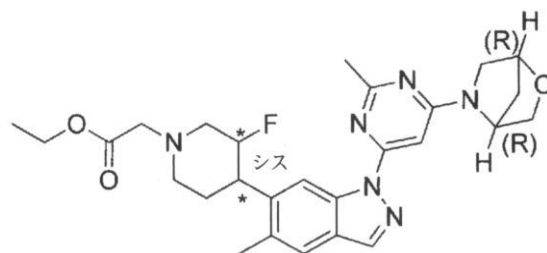
20

【0258】

説明34

2 - (4 - (1 - (6 - ((1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1]
] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - イン
ダゾール - 6 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) 酢酸シス-エチル (D34
)

【化44】



30

【0259】

2 - ブロモ酢酸エチル (51 mg, 0.3 mmol) を、DMF (5 mL) 中、シス-
(1R, 4R) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル
- 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ
- 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (ピーク1から、65 mg, 0.15 m
mol) および Et₃N (0.5 mL) の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で一晩
攪拌した。さらに、DMF (0.5 mL) 中、2 - ブロモ酢酸エチル (51 mg, 0.3
mmol) を加え、1時間攪拌した。次に、この反応物を EtOAc (50 mL) で希釈
し、ブライン (50 mL × 3) で洗浄した。この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取
TLC (EtOAc/PE = 1/2) により精製し、生成物を無色の油状物として得た (60 mg, 79% 収率)。

40

LC-MS [移動相: 2.0 分で 90% 水 (0.1% FA) および 10% ACN (0.1
% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt =
1.61 分; MS 理論値: 508、MS 実測値: 509 [M+H]⁺。

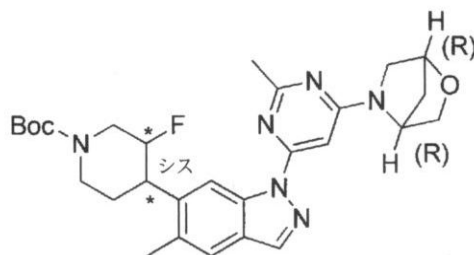
50

【0260】

説明35

4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(ピーク2)(D35)

【化45】



10

【0261】

トルエン/THF(10mL)中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(ピーク2、50mg、0.15mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(70mg、0.22mmol)、CuI(10mg)、K₃PO₄(212mg、1.0mmol)の混合物を脱気した後、DMEDA(10mg)を加えた。次に、この反応物を90℃で1時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、残渣を、(EtOAc:石油エーテル=1:3)で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体として得た(85mg)。

20

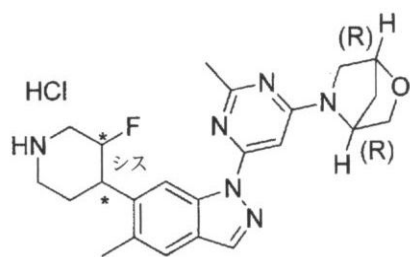
【0262】

説明36

シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(D36)

30

【化46】



【0263】

HCl/EtOAc(5mL、1N)中、4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(ピーク2から、85mg、0.15mmol)の溶液を室温で4時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、生成物を灰白色固体として得た(65mg)。

40

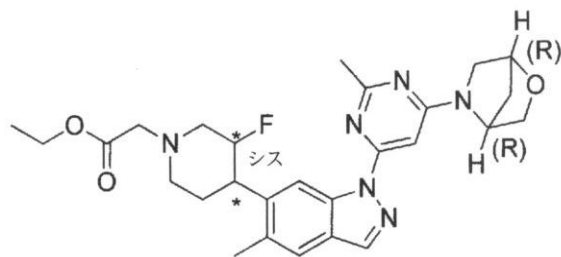
【0264】

説明37

2-(4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-イン

50

ダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸シス-エチル (D 3 7)
)
 【化 4 7】



10

【0265】

2-ブロモ酢酸エチル (51 mg、0.3 mmol) を、DMF (5 mL) 中、シス- (1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (ピーク2から、65 mg、0.15 mmol) および Et₃N (0.5 mL) の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で一晩撹拌した。さらに、DMF (0.5 mL) 中、2-ブロモ酢酸エチル (51 mg、0.3 mmol) を加え、1時間撹拌した。次に、この反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL × 3) で洗浄した。この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (EtOAc/PE = 1/2) により精製し、生成物を無色の油状物として得た (51 mg、67% 収率)

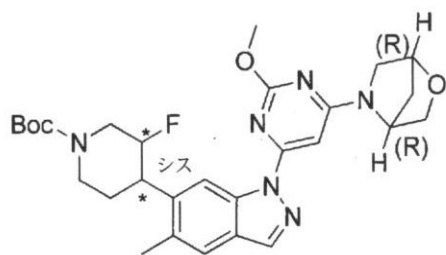
20

【0266】

説明 38

4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D 3 8)
)

【化 4 8】



30

【0267】

3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (ピーク1、50 mg、0.15 mmol) および (1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (56 mg、0.17 mmol) をトルエン/THF (5 mL/1 mL) に溶解させ、この溶液に、N¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (17 mg、0.20 mmol)、CuI (29 mg、0.15 mmol) および K₃PO₄ (70 mg、0.3 mmol) を加えた。この混合物を、N₂ 下、90℃で2時間撹拌した。この混合物を NH₃ · H₂O 水溶液 (50 mL) で希釈し、EtOAc (60 mL × 2) で抽出した。有機層を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1) により精製し、目標とする生成物を白色固体として得た (66 mg、収率: 84%)。

40

LC-MS [移動相: 2.0分まで40%水 (0.1% FA) および60%ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95%ACN (0.1% FA) へ] : Rt =

50

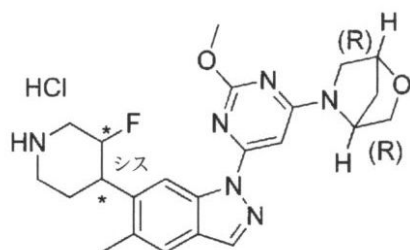
1. 71分; MS理論値: 538、MS実測値: 539 $[M+H]^+$ 。

【0268】

説明39

(1R, 4R) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンHCl塩 (D39)

【化49】



10

【0269】

4 - (1 - (6 - ((1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (ピーク1から、66mg、0.12mmol)をEtOAc (4mL)に溶解させ、この溶液に、氷浴下でHCl・EtOAc (2mL、3.5mol/L)をゆっくり滴下した。この混合物を室温で30分間攪拌した。この溶液を濃縮し、目標とする生成物を白色固体として得た (粗、80mg)。

20

LC-MS [移動相: 2.0分で70%水 (0.1%FA) および30%ACN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%ACN (0.1%FA) へ] : Rt = 0.67分; MS理論値: 438、MS実測値: 439 $[M+H]^+$ 。

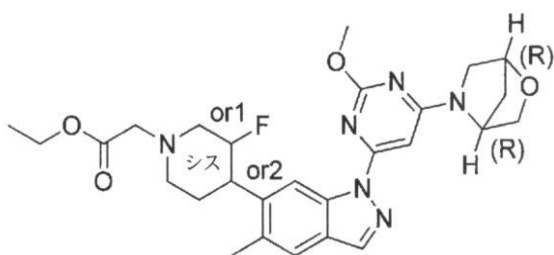
【0270】

説明40

2 - (4 - (1 - (6 - ((1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) 酢酸エチル (D40)

30

【化50】



【0271】

(1R, 4R) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンHCl塩 (ピーク1から、80mg、説明62-2で得られる粗生成物)をDMF (2mL)に溶解させ、この溶液に、氷浴下でEt₃N (52mg、0.51mmol) および2-ブロモ酢酸エチル (57mg、0.34mmol)を加え、この反応物を室温で2時間攪拌した。この溶液中に水 (20mL)を加え、この混合物をEtOAc (50mL×2)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、目標とする生成物を無色の油状物として得た (60mg、収率: 95%)。

40

LC-MS [移動相: 2.0分で80%水 (0.1%FA) および20%ACN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%ACN (0.1%FA) へ] : Rt =

50

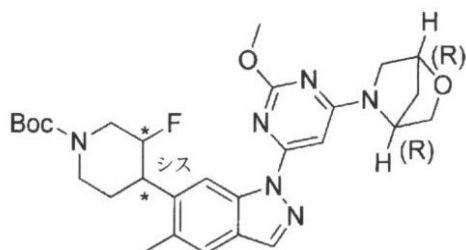
1. 59分; MS理論値: 524、MS実測値: 525 $[M+H]^+$ 。

【0272】

説明41

4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D41)

【化51】



10

【0273】

3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク2、50mg、0.15mmol)および(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(56mg、0.17mmol)をトルエン/THF(5mL/1mL)に溶解させ、この溶液に、 N^1, N^2 -ジメチルエタン-1, 2-ジアミン(17mg、0.20mmol)、CuI(29mg、0.15mmol)および K_3PO_4 (70mg、0.3mmol)を加えた。この混合物を、 N_2 下、90℃で2時間攪拌した。この混合物を $NH_3 \cdot H_2O$ 水溶液(50mL)で希釈し、この混合物をEtOAc(60mL×2)で抽出した。有機層を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=2:1)により精製し、目標とする生成物を白色固体として得た(75mg、収率:93%)。

20

LC-MS[移動相:2.0分で40%水(0.1%FA)および60%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]:Rt=1.71分; MS理論値:538、MS実測値:539 $[M+H]^+$ 。

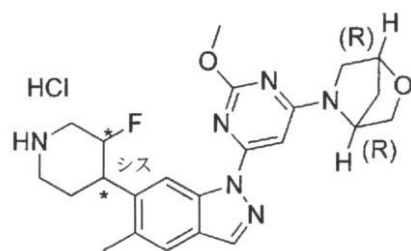
30

【0274】

説明42

(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンHCl塩(D42)

【化52】



40

【0275】

4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク2から、70mg、0.13mmol)をEtOAc(4mL)に溶解させ、この溶液に、氷浴下でHCl·EtOAc(2mL、3.5mol/L)をゆっくり滴下した。こ

50

の混合物を室温で30分間攪拌した。この溶液を濃縮し、目標とする生成物を白色固体として得た（粗、90mg）。

LC-MS [移動相：2.0分で70%水（0.1%FA）および30%ACN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%ACN（0.1%FA）へ]：Rt = 0.76分；MS理論値：438、MS実測値：439 [M+H]⁺。

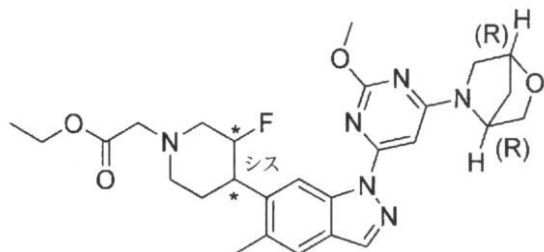
【0276】

説明43

2-（4-（1-（6-（（1R, 4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-3-フルオロピペリジン-1-イル）酢酸エチル（D43）

10

【化53】



【0277】

20

（1R, 4R）-5-（6-（6-（3-フルオロピペリジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（ピーク2から、90mg、説明62-5からの粗生成物）をDMF（2mL）に溶解させ、この溶液に、氷浴下でEt₃N（58mg、0.57mmol）および2-ブロモ酢酸エチル（57mg、0.34mmol）を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この溶液中に水（20mL）を加え、この混合物をEtOAc（50mL×2）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、目標とする生成物を無色の油状物として得た（80mg、収率：81%）。LC-MS [移動相：2.0分で80%水（0.1%FA）および20%ACN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%ACN（0.1%FA）へ]：Rt = 1.55分；MS理論値：524、MS実測値：525 [M+H]⁺。

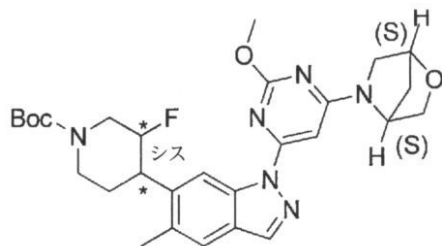
30

【0278】

説明44

4-（1-（6-（（1S, 4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル（ピーク1から）（D44）

【化54】



40

【0279】

トルエン/THF（5mL/1mL）中、3-フルオロ-4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル（ピーク1、50mg、0.15mmol）、（1S, 4S）-5-（6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（60m

50

g、0.18 mmol)、CuI (29 mg、0.15 mmol)、K₃PO₄ (67 mg、0.31 mmol)の混合物を脱気した後、DMEDA (26 mg、0.30 mmol)を加えた。次に、この反応物を80℃で3時間撹拌した。EtOAc (15 mL)を加え、得られた混合物を飽和NH₄Cl (15 mL)およびブライン (15 mL)で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を(シリカゲル(silica del): 2 g、PE: EtOAc = 2: 1)で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体として得た(68 mg、収率: 84%)。

LC-MS [移動相: 9.0分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]: Rt = 6.90分; MS理論値: 538、MS実測値: 539 [M+H]⁺。

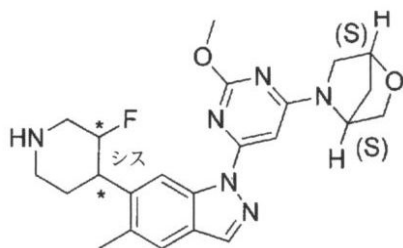
10

【0280】

説明 4 5

シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(ピーク1から)(D45)

【化55】



20

【0281】

EtOAc (4 mL)中、シス-(tert-ブチル-4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(ピーク1から、67 mg、0.12 mmol)の溶液に、HCl/EtOAc (3N、2 mL)を滴下し、この反応物を室温で60分間撹拌した。この反応懸濁液を濃縮し、生成物を白色固体として得(58 mg)、これをそれ

30

以上精製せずに次の工程で使用した。
LC-MS [移動相: 2.0分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]: Rt = 1.16分; MS理論値: 438、MS実測値: 439 [M+H]⁺。

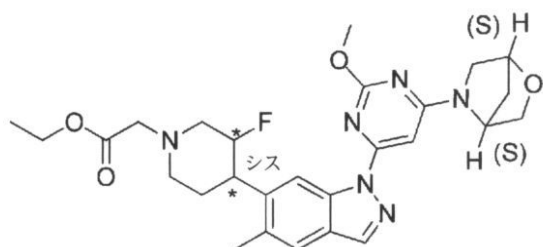
【0282】

説明 4 6

2-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)酢酸シス-エチル(ピーク1から)(D46)

40

【化56】



【0283】

50

2-ブロモ酢酸エチル (65 mg、0.39 mmol) を、DMF (2 mL) 中、シス- (1S, 4S)-5- (6- (6- (3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (ピーク1から、57 mg、0.13 mmol) および Et₃N (66 mg、0.65 mmol) の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で60分間攪拌した。た。EtOAc (20 mL) を加え、得られた混合物をブライン (50 mL) で洗浄した。この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC (EtOAc/PE = 1/1) により精製し、生成物を白色固体として得た (54 mg)。

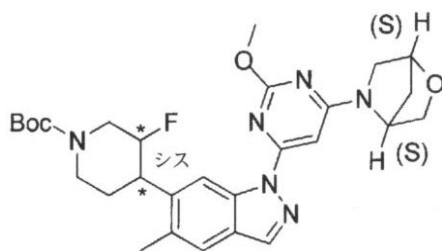
LC-MS [移動相: 2.0分まで90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.39分; MS理論値: 524、MS実測値: 525 [M+H]⁺。

【0284】

説明47

4- (1- (6- ((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (ピーク2から) (D47)

【化57】



【0285】

トルエン/THF (5 mL/1 mL) 中、3-フルオロ-4- (5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (ピーク2、50 mg、0.15 mmol)、(1S, 4S)-5- (6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (60 mg、0.18 mmol)、CuI (29 mg、0.15 mmol)、K₃PO₄ (67 mg、0.31 mmol) の混合物を脱気した後、DMEDA (26 mg、0.30 mmol) を加えた。次に、この反応物を80℃で3時間攪拌した。EtOAc (15 mL) を加え、得られた混合物を飽和NH₄Cl (15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を (シリカゲル(silica del): 2 g、PE: EtOAc = 2:1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体として得た (75 mg、収率: 92%)。

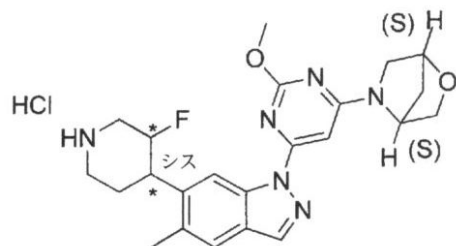
LC-MS [移動相: 2.0分まで90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.64分; MS理論値: 538、MS実測値: 539 [M+H]⁺。

【0286】

説明48

シス- (1S, 4S)-5- (6- (6- (3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (ピーク2から) (D48)

【化 5 8】



【0 2 8 7】

10

EtOAc (4 mL) 中、シス- (tert-ブチル-4- (1- (6- ((1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (ピーク 2 から、74 mg、0. 14 mmol) の溶液に、HCl / EtOAc (3 N、2 mL) を滴下し、この反応物を室温で 60 分間攪拌した。この反応懸濁液を濃縮し、生成物を白色固体として得 (65 mg)、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

LC-MS [移動相：2. 0 分で 90 % 水 (0. 1 % FA) および 10 % ACN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 95 % ACN (0. 1 % FA) へ] : Rt = 0. 99 分; MS 理論値：438、MS 実測値：439. [M+H]⁺。

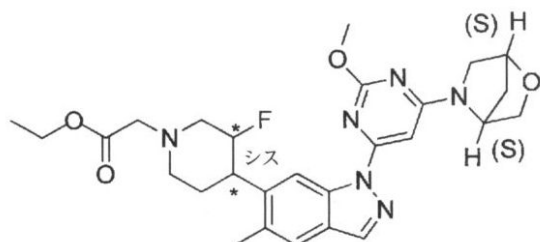
20

【0 2 8 8】

説明 4 9

2- (4- (1- (6- ((1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸シス-エチル (ピーク 2 から) (D 4 9)

【化 5 9】



30

【0 2 8 9】

2-ブロモ酢酸エチル (73 mg、0. 44 mmol) を、DMF (2 mL) 中、シス- (1S, 4S) -5- (6- (6- (3-フルオロピペリジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (ピーク 2 から、64 mg、0. 15 mmol) および Et₃N (74 mg、0. 73 mmol) の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で 60 分間攪拌した。EtOAc (20 mL) を加え、得られた混合物をブライン (50 mL) で洗浄した。この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (EtOAc / PE = 1 / 1) により精製し、生成物を白色固体として得た (55 mg)。LC-MS [移動相：9. 0 分で 90 % 水 (0. 1 % FA) および 10 % ACN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 95 % ACN (0. 1 % FA) へ] : Rt = 5. 76 分; MS 理論値：524、MS 実測値：525 [M+H]⁺。

40

【0 2 9 0】

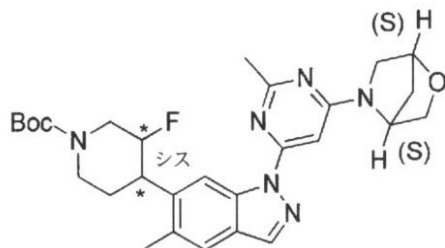
説明 5 0

4- (1- (6- ((1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-

50

ル-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(ヒ
ーク1から) (D50)

【化 6 0】



【 0 2 9 1 】

トルエン／THF（5 mL／1 mL）中、3-フルオロ-4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル（ピーク1、50 mg、0.15 mmol）、（1S, 4S）-5-（6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（57 mg、0.18 mmol）、CuI（29 mg、0.15 mmol）、K₃PO₄（67 mg、0.31 mmol）の混合物を脱気した後、DMEDA（26 mg、0.30 mmol）を加えた。次に、この反応物を80℃で3時間攪拌した。EtOAc（15 mL）を加え、得られた混合物を飽和NH₄Cl（15 mL）およびブライン（15 mL）で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を（シリカゲル(silica gel)：2 g、PE：EtOAc = 2：1）で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体として得た（72 mg、収率：92％）。

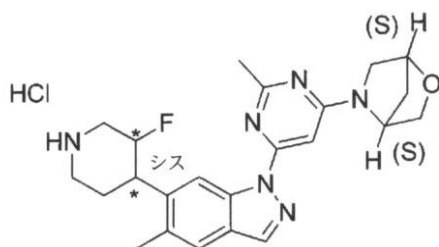
LC-MS [移動相：9.0分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 6.67分；MS理論値：522、MS実測値：523 [M+H]⁺。

【 0 2 9 2 】

説明 5 1

シス－（１Ｓ，４Ｓ）－５－（６－（６－（３－フルオロピペリジン－４－イル）－５－
メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）－２－メチルピリミジン－４－イル）－２－オ
キサ－５－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン塩酸塩(hydrochloride)（ピーク１から
）（Ｄ５１）

【化 6 1】



【 0 2 9 3 】

EtOAc (4 mL) 中、シス-tert-ブチル-4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (ピーク1から、70 mg、0.13 mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (3 N、2 mL) を滴下した。この反応物を室温で60分間攪拌した。この反応懸濁液を濃縮し、生成物を白色固体として得 (60 mg)、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

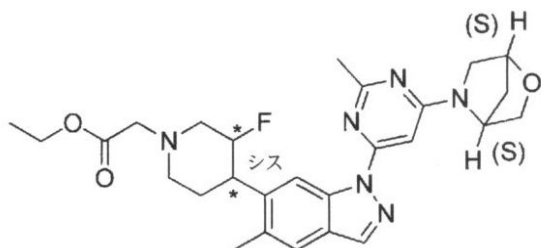
LC-MS [移動相：2.0分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 1.11分；MS理論値：422、MS実測値：423. [M+H]⁺。

【0294】

説明52

2-(4-(1-(6-((1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸シス-エチル (ピーク1から) (D52)

【化62】



10

【0295】

2-ブロモ酢酸エチル (59 mg、0.36 mmol) を、DMF (2 mL) 中、シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (ピーク1から、50 mg、0.12 mmol) および Et₃N (60 mg、0.59 mmol) の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で60分間撹拌した。EtOAc (20 mL) を加え、得られた混合物をブライン (50 mL) で洗浄した。この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC (EtOAc/PE = 1/1) により精製し、生成物を白色固体として得た (59 mg)。LC-MS [移動相: 2.0分まで90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 1.29分; MS理論値: 508、MS実測値: 509 [M+H]⁺。

20

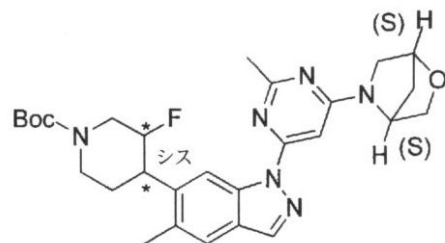
【0296】

説明53

4-(1-(6-((1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (ピーク2から) (D53)

30

【化63】



40

【0297】

トルエン/THF (5 mL/1 mL) 中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (ピーク2、50 mg、0.15 mmol)、(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (57 mg、0.18 mmol)、CuI (29 mg、0.15 mmol)、K₃PO₄ (67 mg、0.31 mmol) の混合物を脱気した後、DMEDA (26 mg、0.30 mmol) を加えた。次に、この反応物を80℃で3時間撹拌した。EtOAc (15 mL) を加え、得られた混合物を飽和NH₄Cl (15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を (シリカゲル (silica de

50

1) : 2 g、PE : EtOAc = 2 : 1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体として得た (75 mg、収率 : 96%)。

LC-MS [移動相 : 2.0 分で 90% 水 (0.1% FA) および 10% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 1.62 分 ; MS 理論値 : 522、MS 実測値 : 523 [M+H]⁺。

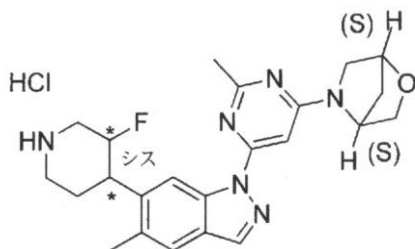
【0298】

説明 5 4

シス- (1S, 4S) - 5 - (6 - (6 - (3-フルオロピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) - 2-メチルピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (hydrochloride) (ピーク 2 から) (D54)

10

【化 6 4】



【0299】

20

EtOAc (4 mL) 中、シス- (tert-ブチル-4- (1- (6 - ((1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) - 2-メチルピリミジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (ピーク 2 から、74 mg、0.14 mmol) の溶液に、HCl / EtOAc (3 N、2 mL) を滴下した。この反応物を室温で 60 分間 (for 60 min) 攪拌した。この反応懸濁液を濃縮し、生成物を白色固体として得 (65 mg)、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

LC-MS [移動相 : 2.0 分で 90% 水 (0.1% FA) および 10% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.91 分 ; MS 理論値 : 422、MS 実測値 : 423 [M+H]⁺。

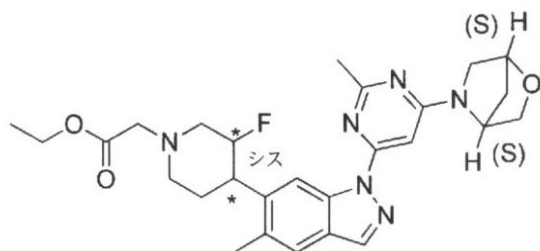
30

【0300】

説明 5 5

2 - (4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) - 2-メチルピリミジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸シス-エチル (ピーク 2 から) (D55)

【化 6 5】



40

【0301】

2-ブロモ酢酸エチル (76 mg、0.45 mmol) を、DMF (2 mL) 中、シス- (1S, 4S) - 5 - (6 - (6 - (3-フルオロピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) - 2-メチルピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (ピーク 2 から、64 mg、0.15 mmol) および Et₃N (77 mg、0.76 mmol) の溶液にゆっくり加え、この

50

反応物を室温で60分間攪拌した。EtOAc (20 mL) を加え、得られた混合物をブライン (50 mL) で洗浄した。この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (EtOAc/PE = 1/1) により精製し、生成物を白色固体として得た (52 mg)。
LC-MS [移動相: 9.0分まで90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 5.16分; MS理論値: 508、MS実測値: 509 [M+H]⁺。

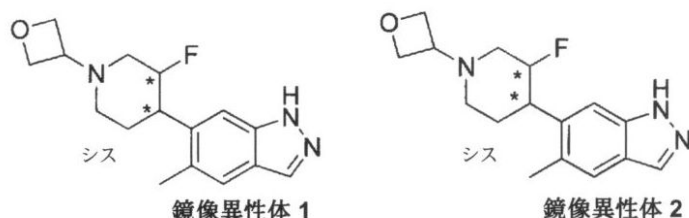
【0302】

説明56および57

(シス) - 6 - (3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール (鏡像異性体1) (D56およびD57)

10

【化66】



【0303】

ラセミ化合物 (シス) - 6 - (3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール (1.20 g、4.15 mmol) をキラル HPLC (Chiralpak OJ-H 5 μm 4.6 × 250 mm; 移動相: Hex/EtOH = 50/50; 流速: 1.0 mL/分) により分割し、(シス) - 6 - (3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール (鏡像異性体1) (D56) (350 mg、Rt = 8.07分、収率29%) および (シス) - 6 - (3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール (鏡像異性体2) (D57) (350 mg、Rt = 14.21分、収率29%) をどちらも白色固体として得た。

20

D56: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.02 (br 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.95-4.76 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.69-4.64 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 1H)。

30

D57: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.02 (br 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.95-4.76 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.69-4.64 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 1H)。

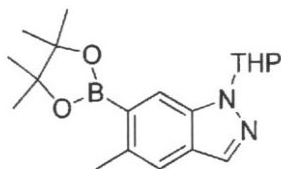
【0304】

説明58

5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (D58)

40

【化67】



【0305】

ジオキサン (50 mL) 中、6-ブロモ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピ

50

ラン-2-イル)-1H-インダゾール (5.78 g、19.6 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (9.95 g、39.2 mmol) および $\text{CH}_3\text{COO}^-\text{K}^+$ (7.68 g、78.3 mmol) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.60 g、5.09 mmol) を加えた。この混合物を 90 °C に加熱し、 N_2 下で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をシリカカラム (PE : EtOAc 100 : 1 から 60 : 1 へ) により精製し、所望の生成物 (2.7 g、収率 41%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.77 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.38 (s, 1 10 2H)。

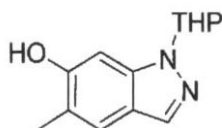
LC-MS: [移動相; 4分で90%水 (0.02% NH_4OAc) および10% ACN から5%水 (0.02% NH_4OAc) および95% ACN へ] : Rt = 2.914分
MS理論値: 342、MS実測値: 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0306】

説明59

5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-オール (D59)

【化68】



【0307】

THF (80 mL) および NaOH 水溶液 (1 N、40 mL) 中、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (2.70 g、7.89 mmol) の溶液に、0~15 °C で H_2O_2 水溶液 (37%、4.48 g、39.5 mmol) を加えた。この混合物を飽和 NaHSO_3 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカカラム (PE : EtOAc = 6 : 1) により精製し、粗物質を PE (3.5 mL) でスラリー化し、所望の生成物 (1.70 g、収率 94%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.58 (dd, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 3H)。

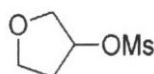
LC-MS: [移動相; 4分で90%水 (0.02% NH_4OAc) および10% ACN から5%水 (0.02% NH_4OAc) および95% ACN へ] : Rt = 2.113分、MS理論値: 232、MS実測値: 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0308】

説明60

テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホナート (D60)

【化69】



【0309】

0 °C で、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中、テトラヒドロフラン-3-オール (500 mg、5.68 mmol) および Et_3N (860 mg、8.52 mmol) の溶液に、MsCl (842 mg、7.39 mmol) を滴下した。この反応物を室温で4時間攪拌した 50

。この反応混合物を CH_2Cl_2 (150 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、標題化合物 (700 mg、74%) を黄色の油状物として得た。

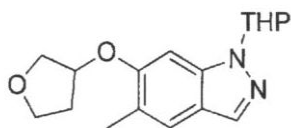
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.36-5.31 (m, 1H), 4.06-3.86 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 2H)。

【0310】

説明 6 1

5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール (D61)

【化70】



【0311】

DMF (2.0 mL) 中、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-オール (150 mg、0.65 mmol)、メタンスルホン酸テトラヒドロフラン-3-イル (129 mg、0.78 mmol) および K_2CO_3 (180 mg、1.3 mmol) の混合物を 80°C にて一晩、 N_2 雰囲気下で撹拌した。この反応物を水 (50 mL) で希釈し (dilute)、EtOAc (150 mL $\times$ 2) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 3:1) により精製し、標題化合物 (150 mg、77%) を黄色油状物として得た。

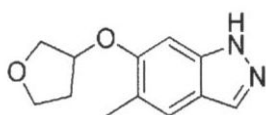
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.66 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 5H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 4H), 1.81-1.69 (m, 3H)。

【0312】

説明 6 2

5-メチル-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール (D62)

【化71】



【0313】

DCM (2 mL) 中、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール (150 mg、0.5 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を加えた。得られた混合物を室温で5時間撹拌した。この反応物を DCM (100 mL) で希釈し (dilute)、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。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 2:3) により精製し、標題化合物 (95 mg、86%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.13-3.93 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 2H)。

【0314】

説明 6 3

4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D63)

10

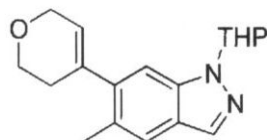
20

30

40

50

【化 7 2】



【0315】

2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(939mg、4.47mmol)、6-ブロモ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(1200mg、4.07mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(332mg、0.407mmol)およびリン酸三カリウム(2589mg、12.20mmol)の混合物に、DMF(10mL)および水(2.500mL)を加えた。この反応混合物を3時間100℃に加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過後、濾液を濃縮し、シリカカラム(PE中30%EA)により精製し、6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(610mg、2.044mmol、収率50.3%)を得た。

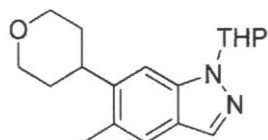
MS: 299.0 [M+H]⁺。

【0316】

説明 6 4

5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール(D64)

【化 7 3】



【0317】

6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(610mg、2.044mmol)、Pd-C(435mg、0.409mmol、10%)およびメタノール(10mL)の混合物を水素バルーン雰囲気下、室温で16時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮し、粗5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール(614mg、2.044mmol、収率100%)。

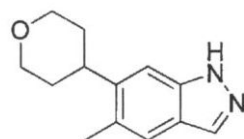
MS: 301.1 [M+H]⁺。

【0318】

説明 6 5

5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール(D65)

【化 7 4】



【0319】

5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール(610mg、2.031mmol)、

HCl (4.06 mL、20.31 mmol) およびメタノール (5 mL) の溶液を室温で16時間攪拌した。この反応溶液をNaHCO₃水溶液でpH=7まで中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール (430 mg、1.988 mmol、収率98%) を得た。

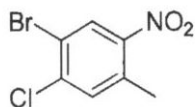
MS: 217.1 [M+H]⁺。

【0320】

説明 6 6

1-ブロモ-2-クロロ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (D 6 6)

【化 7 5】



【0321】

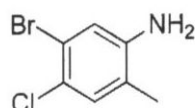
濃HNO₃ (15 mL) を、濃H₂SO₄ (65 mL) 中、1-ブロモ-2-クロロ-4-メチルベンゼン (20 g、100 mmol) の溶液に-20℃でゆっくり加えた。この反応物を5分間攪拌し、次いで、氷水 (500 g) に注いだ。次に、この混合物を濾過し、固体を水で洗浄し、乾燥させ、粗生成物を黄色固体として得た (23 g、収率95%)。

【0322】

説明 6 7

5-ブロモ-4-クロロ-2-メチルアニリン (D 6 7)

【化 7 6】



【0323】

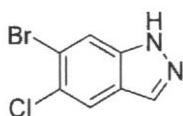
濃HCl を、THF (100 mL) 中、Fe (22.4 g、400 mmol) および1-ブロモ-2-クロロ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (20 g、80 mmol) の攪拌混合物に、反応が完了するまで、室温でゆっくり加えた (反応物の温度が約60℃に上昇する)。次に、この反応混合物をK₂CO₃ (200 g) およびEtOAc (500 mL) に注ぎ、この混合物を0.5時間攪拌した。この混合物を濾過し、溶液を飽和NaHCO₃ (2×200 mL) で洗浄した。次に、この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (EtOAc/PE=1/10) により精製し、5-ブロモ-4-クロロ-2-メチルアニリンを黄色固体として得た (11 g、収率62%)。

【0324】

説明 6 8

6-ブロモ-5-クロロ-1H-インダゾール (D 6 8)

【化 7 7】



【0325】

水 (10 mL) 中、NaNO₂ (3.04 g、44 mmol) の溶液を、HOAc (50 mL) 中、5-ブロモ-4-クロロ-2-メチルアニリン (9.3 g、40 mmol) の溶液に室温に加え、この混合物を2時間還流した。次に、この反応物を濃縮し、残渣をEtOAc (200 mL) で希釈した。この混合物を飽和NaHCO₃ (2×100 mL

10

20

30

40

50

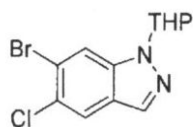
）で洗浄し、乾燥させた。次に、この溶液を濾過し、濃縮し、粗生成物を褐色固体として得た（4.7 g、収率50％）。

【0326】

説明69

6-ブロモ-5-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール（D69）

【化78】



10

【0327】

THF（50 mL）中、6-ブロモ-5-クロロ-1H-インダゾール（4.7 g、20 mmol）、DHP（4.7 mL）およびp-TsOH（30 mg）の溶液を2時間還流した。この反応物をEtOAc（50 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃（2×100 mL）で洗浄した。次に、この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（PE/EtOAc=10/1）により精製し、6-ブロモ-5-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾールを黄色固体として得た（2.5 g、収率40％）。

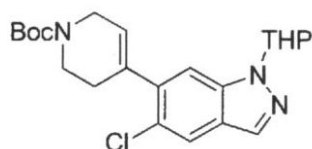
【0328】

20

説明70

4-（5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（D70）

【化79】



【0329】

30

ジオキサン/H₂O（70 mL/18 mL）中、6-ブロモ-5-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール（6.7 g、21.2 mmol）、4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（7.3 g、23.4 mmol）、Na₂CO₃（5 g、46.7 mmol）およびPd（dppf）Cl₂（1.5 g、2.1 mmol）の混合物を15時間100℃に加熱した。この反応混合物を水（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL）で抽出した。合わせた有機溶液をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc=20：1から5：1へ）により精製し、所望の生成物を黄色油状物として得た（8.5 g 収率95％）。

40

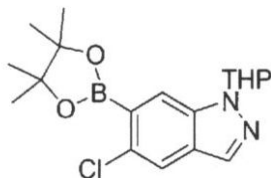
LC-MS〔移動相：2.0分で40％水（0.1％FA）および60％ACN（0.1％FA）から5％水（0.1％FA）および95％ACN（0.1％FA）へ〕：Rt=1.60分；MS理論値：417.2、MS実測値：418.4〔M+H〕⁺。

【0330】

説明71

5-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インダゾール（D71）

【化 8 0】



【0 3 3 1】

ジオキササン（15 mL）中、6-ブロモ-5-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール（400 mg、1.26 mmol、1.0 当量）、ビス（ピナコラト）ニホウ素（481 mg、1.89 mmol、1.5 当量）および KOAc（483 mg、5.04 mmol、4.0 当量）の溶液を脱気し、ウォーターポンプを用いて3回Arを再充填した。Pd（dppf）Cl₂（96 mg、0.126 mmol、0.1 当量）をAr下で手早く一度に加えた。ウォーターポンプを用いてさらに3回脱気した後、この反応物を90℃で5時間攪拌した。30 mLのH₂Oを加え、DCMで3回抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。PE：EtOAc = 10：1を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、化合物5-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インダゾールを黄色固体として得た（220 mg、収率48%）。

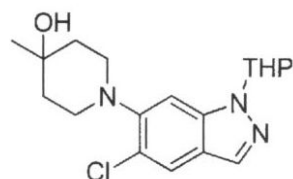
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.77 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.88 – 1.54 (m, 3H), 1.41 (s, 12H)。

【0 3 3 2】

説明 7 2

1-（5-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-6-イル）-4-メチルピペリジン-4-オール（D 7 2）

【化 8 1】



【0 3 3 3】

トルエン（16 mL）中、6-ブロモ-5-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール（2.52 g、8.00 mmol）、4-メチルピペリジン-4-オール塩酸塩（1.45 g、9.60 mmol）、xphos（380 mg、0.8 mmol）、Pd₂（dba）₃（748 mg、0.8 mmol）、t-BuONa（1.54 g、16 mmol）の溶液に。この混合物を100℃、マイクロ波下で2時間攪拌した。残渣を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 4：1から1：2へ）により精製し、標題化合物を黄色固体として得た（1.67 g、60%）。

LC-MS [方法：4MIN-40-95-POS、40-95%ポジティブ、流速：1.5 mL/分、停止時間4.0分]：Rt = 1.492分、MS理論値：349、MS実測値：350 [M+H]⁺。

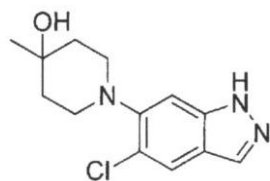
【0 3 3 4】

説明 7 3

1-（5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル）-4-メチルピペリジン-4-オール

ル (D 7 3)

【化 8 2】



【0 3 3 5】

DCM/TF A (5 mL/5 mL) 中、1-(5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2 H
ーピラン-2-イル)-1 H-インダゾール-6-イル)-4-メチルピペリジン-4-
オール (0.6 g、1.72 mmol) の溶液を 40 °C で 2 時間攪拌した。この反応溶液
を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: Et O A c = 2
: 1) により精製し、標題化合物 (305 mg、67%) を黄色固体として得た。

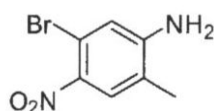
LC-MS [方法: 2.5 MIN-05-95 05~95% ポジティブ、流速: 1.5
mL/分、停止時間 2.5 分]: R t = 1.42 分、MS 理論値: 265、MS 実測値:
266 [M+H]⁺。

【0 3 3 6】

説明 7 4

5-ブロモ-2-メチル-4-ニトロアニリン (D 7 4)

【化 8 3】



【0 3 3 7】

濃 H₂SO₄ (40 mL) 中、5-ブロモ-2-メチルアニリン (5.0 g、27 mm
ol) の攪拌溶液に、KNO₃ (2.7 g、27 mmol) を少量ずつ加え、内部温度を
5 °C 未満に維持した。得られた混合物を氷浴下で 2 時間攪拌した。得られた混合物を氷水
に注ぎ、10 分間攪拌した。この混合物を濾過し、濾過ケーキを水 (100 mL) で洗浄
した。濾過ケーキをカラムクロマトグラフィー (PE: Et O A c 20:1 から 10:
1 へ) により精製し、標題化合物 (3.1 g、収率: 50%) を得た。

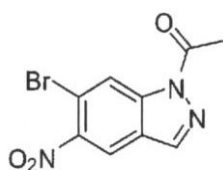
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.25 (br, 2H), 2.16 (s, 3
H)。

【0 3 3 8】

説明 7 5

1-(6-ブロモ-5-ニトロ-1 H-インダゾール-1-イル) エタノン (D 7 5)

【化 8 4】



【0 3 3 9】

CHCl₃ (50 mL) 中、5-ブロモ-2-メチル-4-ニトロアニリン (3.1 g
、13 mmol) の溶液に、氷浴下で Ac₂O (5.5 g、54 mmol) を加えた。次
に、KOAc (2.6 g、27 mmol)、18-クラウン-6 (1.1 g、4.1 mm
ol) および亜硝酸イソアミル (3.2 g、27 mmol) を加えた。得られた混合物を
一晚還流した。この反応混合物を水 (100 mL) で洗浄し、水層を DCM (200 mL
) で抽出した。有機層を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE: Et O A c =

10

20

30

40

50

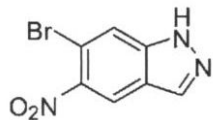
10 : 1) により精製し、標題化合物 (2.2 g、収率 : 58%) を褐色固体として得た。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 2.82 (s, 3H)。

【0340】

説明 7 6

6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール (D 7 6)

【化 8 5】



10

【0341】

THF (10 ml) 中、1-(6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール-1-イル)エタノン (2.2 g、7.8 mmol) の溶液に、NaOH 水溶液 (5 M、6 ml) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。DCM (100 mL) を加えて所望の化合物を抽出した。有機溶液を水 (30 mL) およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、標題化合物 (1.0 g、収率 : 53%) を褐色固体として得、これをそのまま次の工程に使用した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)。

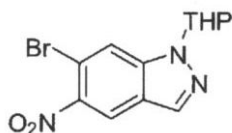
20

【0342】

説明 7 7

6-ブロモ-5-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (D 7 7)

【化 8 6】



30

【0343】

DCM (10 mL) 中、6-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール (1.03 g、4.26 mmol) および DHP (717 mg、8.54 mmol) の懸濁液に、室温で TsOH · H₂O (146 mg、0.77 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で (25 °C) 20 分間攪拌した。この反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、次いで、飽和 Na₂CO₃ (30 mL) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) により精製し、標題化合物 (1.08 g、収率 : 78%) を橙色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 3H)。

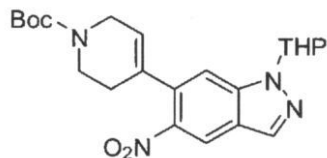
40

【0344】

説明 7 8

4-(5-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (D 7 8)

【化 8 7】



【0 3 4 5】

1, 4-ジオキサン (12 mL) および水 (2.5 mL) 中、6-ブロモ-5-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (1.08 g、3.31 mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.08 g、3.48 mmol) および Na_2CO_3 (878 mg、8.28 mmol) の懸濁液に、室温で $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (121 mg、0.166 mmol) を加えた。得られた混合物を 100 °C、 N_2 雰囲気下で一晩攪拌した。この反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) により精製し、標題化合物 (1.2 g、収率: 85%) を橙色の固体として得た。

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.76-5.61 (m, 2H), 4.13-4.01 (m, 3H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)。

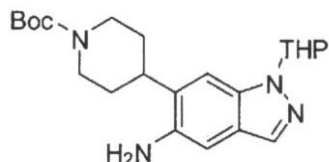
20

【0 3 4 6】

説明 7 9

4-(5-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D 7 9)

【化 8 8】



30

【0 3 4 7】

MeOH (15 mL) 中、4-(5-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g、2.3 mmol) の溶液に、室温で Pd/C (10%, 100 mg) を加えた。得られた混合物を 50 °C、 N_2 雰囲気下 (1 気圧) で 3 時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、標題化合物 (876 mg、収率: 94%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.64-2.48 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.83-1.63 (m, 5H), 1.50 (s, 9H)。

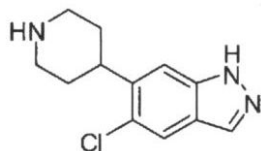
40

【0 3 4 8】

説明 8 0

5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (D 8 0)

【化 8 9】



50

【0349】

水 (5 mL) 中、 NaNO_2 (165 mg、2.39 mmol) の溶液を、氷浴 (0～5℃) 下、濃 HCl (3 mL) 中、4-(5-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (870 mg、2.17 mmol) の溶液に滴下した。次に、得られた混合物を氷浴下でさらに15分間攪拌した。その後、この混合物を水 (5 mL) 中 CuCl (387 mg、3.91 mmol) の懸濁液に60℃で一度に加えた。得られた混合物を60℃で30分間攪拌した。この反応混合物を冷却し、飽和 Na_2CO_3 (50 mL) に徐々に加え、15分間攪拌した。この混合物をアンモニア水溶液 (30%、5 mL) に加え、5分間攪拌した。次に、この混合物を EtOAc (30 mL×3) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、標題化合物 (400 mg、収率：78%) を淡黄色固体として得た。

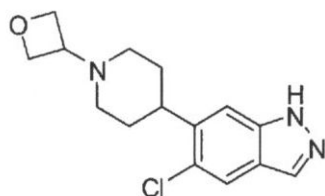
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (br 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.10-3.06 (m, 3H), 2.69-2.62 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H)。

【0350】

説明 8 1

5-クロロ-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (D 8 1)

【化 9 0】



【0351】

DCE (10 mL) および MeOH (2 mL) 中、5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (350 mg、1.48 mmol) およびオキセタン-3-オン (534 mg、7.40 mmol) の溶液に、 HCl/MeOH (8 M、2 滴) を室温で加えた。得られた混合物を20分間攪拌した後、 NaBH_3CN (279 mg、4.44 mmol) を少量ずつ、この混合物を3時間攪拌した。この反応混合物を飽和 Na_2CO_3 (50 mL) に注ぎ、得られたものを DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ($\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$) により精製し、標題化合物 (160 mg、収率：37%) を白色固体として得た。

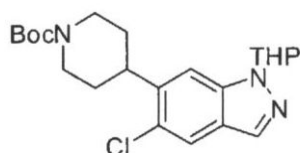
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (br 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.77-4.68 (m, 4H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 2H)。

【0352】

説明 8 2

4-(5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D 8 2)

【化 9 1】



【0353】

10

20

30

40

50

EtOAc (2 mL) 中、4-(5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (350 mg、0.84 mmol) の溶液に、PtO₂ (95 mg、0.42 mmol) を加えた。この混合物を室温で5時間、N₂ 下で撹拌した。この反応混合物を濾過し、残渣をEtOAc (20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、カラム (PE:EtOAc=8:1-6:1) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (213 mg、収率61%)。

LC-MS [移動相: 2.0分まで30%水 (0.1%FA) および70%ACN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%ACN (0.1%FA) へ] : Rt = 0.74分; MS理論値: 419、MS実測値: 420 [M+H]⁺。

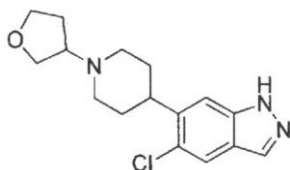
10

【0354】

説明83

5-クロロ-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (D83)

【化92】



20

【0355】

DCM (80 mL) 中、5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (2.51 g、10.66 mmol)、オキシラン-3-オン (4.58 g、53.25 mmol) および5 mLのAcOHの溶液に、NaBH₃CN (1.34 g、21.32 mmol) を加えた。この混合物を3時間撹拌した。この反応混合物を濃縮した。粗物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=30/1) により精製し、標題化合物 (844 mg、収率26%) を黄色油状物として得た。

LCMS [C₁₈; カラムサイズ: 4.6×30 mm 5 μm; Diamonsil plus; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH₄OAc + 5% ACN); 4分勾配 (B%) - 0.5-9.5-POS; 5~9.5% ポジティブ、流速: 1.5 mL/分、停止時間4分] : Rt = 1.936分; MS理論値: 305、MS実測値: 306 [M+H]⁺。

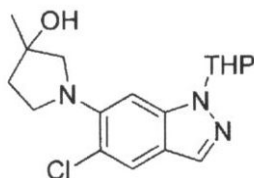
30

【0356】

説明84

1-(5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (D84)

【化93】



40

【0357】

トルエン (5.0 mL) 中、6-ブロモ-5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (384 mg、1.2 mmol)、3-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩 (200 mg、1.44 mmol)、xphos (56 mg、0.12 mmol)、Pd₂(dba)₃ (112 mg、0.12 mmol) および t-BuONa (232 mg、2.4 mmol) の混合物を120℃、マイクロ波下で5時間撹拌した。この混合物をH₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×3) で

50

抽出した。抽出液を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機相を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム（石油エーテル：EtOAc = 5 : 1 から 2 : 1 へ）により精製し、標題化合物（300 mg、75%）を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.43-3.22 (m, 3H), 2.56 (br 1H), 2.17-2.07 (m, 3H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.50 (s, 3H)。

LC-MS [4分-05-95-POS; 5-95%ポジティブ、流速1.5 mL/分、停止時間6.5分] : Rt = 2.592分; MS理論値: 335、MS実測値: 336 [$\text{M} + \text{H}$] +。

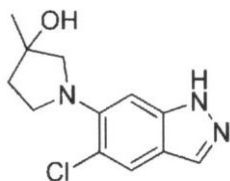
10

【0358】

説明 8 5

1-(5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (D 8 5)

【化 9 4】



20

【0359】

DCM (3 mL) 中、1-(5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (300 mg、0.9 mmol) の溶液に、TFA (3.0 mL) を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をDCM (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム（石油エーテル：EtOAc = 1 : 1 から 1 : 2 へ）により精製し、標題化合物 (120 mg、53%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)。

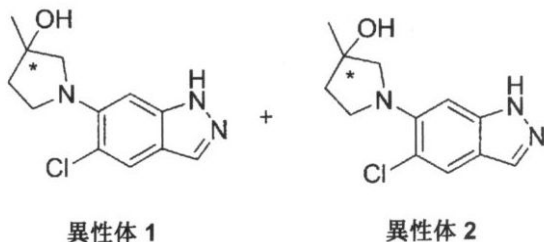
30

【0360】

説明 8 6 および D 8 7

1-(5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (異性体 1、D 8 6 および異性体 2、D 8 7)

【化 9 5】



40

【0361】

1-(5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (120 mg) をキラルHPLC方法: Chiralpak IF $5\mu\text{m}$ $4.6 \times 250\text{mm}$; 相: Hex: EtOH = 70 : 30; 流速: 1.0 mL/分; 波長 (Wavelength): 230 nm; 温度: 30 °C) によって1-(5-クロロ-1H-インダゾール

50

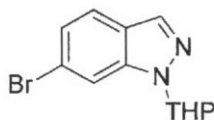
ー 6-イル)ー 3-メチルピロリジン-3-オール (34 mg、28%、 $R_t = 5.40$ 分、異性体 1) および 1-(5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)ー 3-メチルピロリジン-3-オール (34 mg、28%、 $R_t = 8.62$ 分、異性体 2) に分割した。

【0362】

説明 88

6-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (D88)

【化 96】



10

【0363】

THF (100 mL) 中、6-ブロモ-1H-インダゾール (10 g、52 mmol)、ジヒドロピラン (5.5 g、66 mmol) および p-TsOH (775 mg、4.1 mmol) の混合物を 3 時間還流した。この反応混合物を H_2O (200 mL) で希釈し、EtOAc (150 mL $\times$ 2) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 15/1) により精製し、標題化合物 (7.0 g、49%) を淡黄色固体として得た。

20

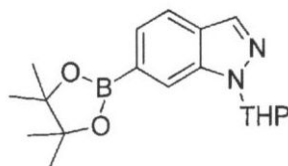
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 3H)。

【0364】

説明 89

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (D89)

【化 97】



30

【0365】

ジオキサン (50 mL) 中、6-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (3.5 g、10.7 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (3.25 g、12.8 mmol) および KOAc (4.82 g、49.2 mmol) の溶液に、Pd(dppf) Cl_2 (630 mg、0.86 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間還流した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 10/1) により精製し、標題化合物 (3.8 g、93%) を黄色固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (s, 2H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H), 1.40 (s, 12H)。

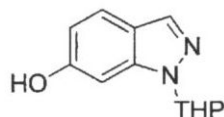
【0366】

説明 90

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-オール (D90)

50

【化 9 8】



【0367】

THF (100 mL) 中、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (3.8 g、11.6 mmol)、H₂O₂ (12 mL、H₂O 中 30% 溶液) および HOAc (10 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、ブライン (100 mL)、飽和 NaHCO₃ (100 mL × 2)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 3/1) により精製し、標題化合物 (2.3 g、91%) を黄色固体として得た。

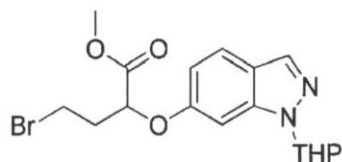
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 3H)。

【0368】

説明 9 1

4-ブロモ-2-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキシ)ブタン酸メチル (D 9 1)

【化 9 9】



【0369】

DMF (8 mL) 中、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-オール (1.0 g、4.6 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (1.94 g、6.0 mmol) および 2, 4-ジブロモブタン酸メチル (1.56 g、6.0 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl (50 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 5:1) により精製し、標題化合物 (1.2 g、66%) を淡黄色油状物として得た。

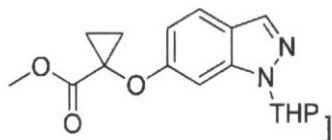
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.65-5.60 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 6H), 2.57-2.47 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 3H)。

【0370】

説明 9 2

1-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキシ)シクロプロパンカルボン酸メチル (D 9 2)

【化 100】



【0371】

THF (8 mL) 中、4-ブromo-2-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキシ)ブタン酸メチル (1.2 g、3.03 mmol) の溶液に、t-BuOK (345 mg、3.03 mmol) を得た。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応物を飽和NH₄Cl (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、粗標題化合物 (850 mg、89%) を淡黄色油状物として得た。

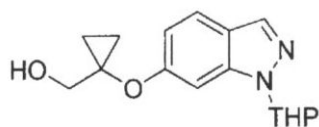
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 5H), 1.40-1.38 (m, 2H)。

【0372】

説明 9 3

(1-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキシ)シクロプロピル)メタノール (D 9 3)

【化 101】



【0373】

0 °C で、THF (10 mL) 中、1-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オキシ)シクロプロパンカルボン酸メチル (850 mg、2.68 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (204 mg、5.36 mmol) をゆっくり加えた。この反応混合物を0 °C で1.5時間攪拌した。この反応物をH₂O (0.5 mL) の滴下により急冷し、EtOAc (50 mL) で希釈し、室温で30分間攪拌し、Na₂SO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 3:1) により精製し、標題化合物 (550 mg、71%) を無色の油状物として得た。

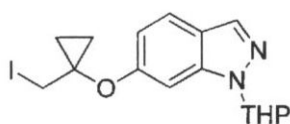
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.15-1.13 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H)。

【0374】

説明 9 4

6-((1-(ヨードメチル)シクロプロポキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (D 9 4)

【化 102】



【0375】

0 °C で、DCM (6 mL) 中、PPh₃ (383 mg、1.46 mmol) の溶液に、

イミダゾール（100 mg、1.46 mmol）および I_2 （371 mg、1.46 mmol）を加えた。この反応混合物を、DCM（2 mL）中、（1-（（1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-インダゾール-6-イル）オキシ）シクロプロピル）メタノール（350 mg、1.22 mmol）の溶液に加え、次いで、0℃で2時間、 N_2 雰囲気下で撹拌した。この反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 5：1）により精製し、標題化合物（300 mg、62%）を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 3H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 2H)。

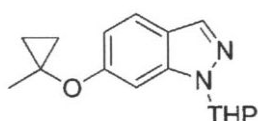
10

【0376】

説明 9 5

6-（1-メチルシクロプロポキシ）-1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-インダゾール（D95）

【化103】



20

【0377】

DMSO（5.0 mL）中、6-（1-（ヨードメチル）シクロプロポキシ）-1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-インダゾール（500 mg、1.26 mmol）の溶液に、 $NaBH_4$ （95 mg、2.51 mmol）を加えた。この反応混合物を90℃で1時間撹拌した。この反応物を H_2O （50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL×2）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、標題化合物（343 mg、100%）を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.08-1.05 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)。

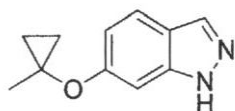
30

【0378】

説明 9 6

6-（1-メチルシクロプロポキシ）-1 H-インダゾール（D96）

【化104】



40

【0379】

DCM（1 mL）中、6-（1-メチルシクロプロポキシ）-1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-インダゾール（340 mg、1.25 mmol）の溶液に、TFA（5 mL）を加えた。この反応混合物を室温で4時間撹拌した。この反応溶液を真空濃縮した。残渣にEtOAc（50 mL）を加え、飽和 $NaHCO_3$ （30 mL）で塩基性化し、EtOAc（50 mL×2）で抽出し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 10：1から1：1へ）により精製し、標題化合物（215 mg、91%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)。

50

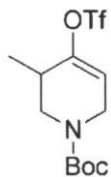
2H)。

【0380】

説明97

5-メチル-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-5,6-ジヒドロ
ピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(D97)

【化105】



10

【0381】

テトラヒドロフラン(60mL)中、3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボ
ン酸tert-ブチル(3.2g、15mmol)の溶液に、テトラヒドロフラン中リチ
ウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(13.9mL、18mmol、THF中1.
3M)を-78℃でゆっくり加えた。この混合物を-78℃で1.5時間攪拌し、次いで
、テトラヒドロフラン(30mL)中、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド
(6.4g、18mmol)の溶液をゆっくり加えた。この反応混合物を-78℃で0.
5時間攪拌し、次いで、室温にゆっくり温め、2時間攪拌した。この反応混合物をH₂O
(50mL)で希釈し、EtOAc(100mL×2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥さ
せ、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=
50/1)により精製し、粗生成物(5.0g、97%)を黄色油状物として得た。

20

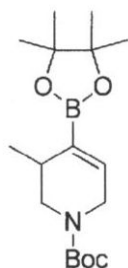
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.72 (s, 1H), 4.18-3.91 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 1H),
3.42-3.34 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0382】

説明98

5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-
-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(D9
8)

【化106】



30

【0383】

1,4-ジオキサン(50mL)中、5-メチル-4-((トリフルオロメチル)ス
ルホニル)オキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブ
チル(5.0g、14.5mmol)、ビス(ピナコラト)ニホウ素(4.1g、15.
9mmol)、KOAc(5.0g、50.8mmol)、Pd(dppf)Cl₂(4
09mg、0.56mmol)およびdppf(241mg、0.43mmol)の混
合物を還流下で3時間攪拌した。この反応混合物をH₂O(100mL)で希釈し、EtO
Ac(100mL×2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルでのカ
ラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=50/1)により精製し、生成物
(3.2g、68%)を無色の油状物として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.40 (s, 1H), 4.22-4.06 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H),
3.58-3.53 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (s,

50

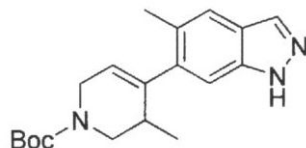
12H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0384】

説明99

5-メチル-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-5,6-ジヒドロピ
リジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (D99)

【化107】



10

【0385】

1,4-ジオキサン/ H_2O (10 mL、 $v/v = 3/1$) 中、5-メチル-4-(4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.53 g、4.74 mmol)、6-ブロモ-5-メチル-1H-インダゾール (500 mg、2.37 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.54 g、4.74 mmol) および $Pd(dppf)Cl_2$ (171 mg、0.24 mmol) の混合物を $120^\circ C$ 、マイクロ波下で4時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (50 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (50 mL $\times$ 2) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $EtOAc = 3/1$) により精製し、生成物 (500 mg、65%) を黄色固体として得た。

20

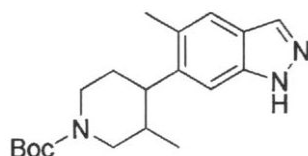
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0386】

説明100

3-メチル-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カル
ボン酸 tert-ブチル (D100)

【化108】



30

【0387】

$MeOH$ (20 mL) 中、5-メチル-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、1.53 mmol) および Pd/C (50 mg、10% w/t) の混合物を $50^\circ C$ で、40時間、 N_2 雰囲気 (50 psi) 下で攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、 $MeOH$ (20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、生成物 (450 mg、89%) を無色の油状物として得た。

40

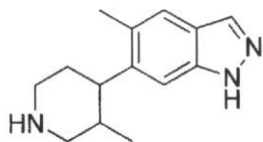
LC-MS [移動相: 10分で90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ]: $R_t = 2.442$ 分; MS理論値: 329、MS実測値: 274 [$M+H-56$] +。

【0388】

説明101

5-メチル-6-(3-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (D101)

【化 1 0 9】



【0 3 8 9】

DCM (6 mL) 中、3-メチル-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (450 mg、1.37 mmol) の溶液に、TFA (3 mL) を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を NaHCO₃ (30 mL) で塩基性化し、DCM (100 mL × 2) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、生成物 (280 mg、89%) を白色固体として得た。LC-MS [移動相：10分で90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 2.480分; MS理論値：229、MS実測値：230 [M+H]⁺。

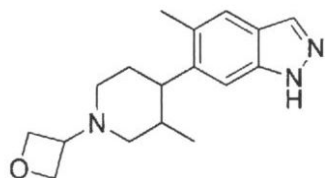
10

【0 3 9 0】

説明 1 0 2

5-メチル-6-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (D102)

【化 1 1 0】



20

【0 3 9 1】

DCM (10 mL) 中、5-メチル-6-(3-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (260 mg、1.14 mmol)、オキセタン-3-オン (245 mg、3.41 mmol) およびHOAc (5滴) の混合物に、NaBH₃CN (143 mg、2.28 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物にMeOH (3 mL) を加え、室温で10分間攪拌し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 30/1) により精製し、生成物 (48 mg、15%) を白色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.75-7.71 (brs, 4H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.38-2.22 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 0.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

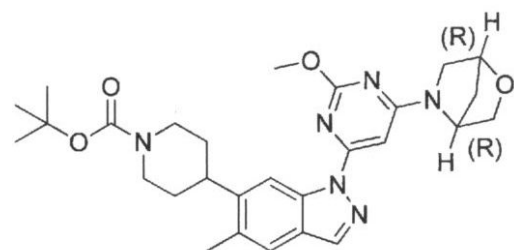
【0 3 9 2】

説明 1 0 3

4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (D103)

40

【化 1 1 1】



50

【0393】

DME DA (64 mg、0.72 mmol) を、Ar 下、トルエン (4 ml) 中、(1R, 4R) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (331 mg、1 mmol)、4 - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (113 mg、0.36 mmol)、CuI (68 mg、0.36 mmol) および K₃PO₄ (230 mg、1.08 mmol) の混合物に加えた。この反応物を 100℃ で 3 時間攪拌した。冷却した反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出剤: CH₂Cl₂: MeOH = 50:1) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (130 mg、収率: 69%)。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.56 (br 1H), 5.29 (br 1H), 4.74 (s, 1H), 4.28 (br 2H), 4.12 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 12.8, 9.6 Hz, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.99 - 2.76 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.87 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

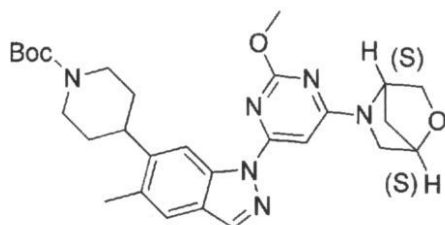
【0394】

説明 104

4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D104)

【化 112】

20



【0395】

トルエン (3 mL) 中、4 - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (85 mg、0.270 mmol)、(1S, 4S) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (99 mg、0.297 mmol)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (77 mg、0.540 mmol)、K₃PO₄ (114 mg、0.540 mmol) および CuI (51 mg、0.270 mmol) の混合物を 100℃ で 2 時間、N₂ 下で攪拌した。この反応物(reaction)を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1) により精製し、標題化合物 (70 mg、50%) を黄色油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.54 (br 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.28 (br 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 3H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.86 (br 2H), 2.46 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

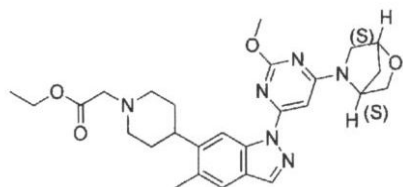
40

【0396】

説明 105

2 - (4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸エチル (D105)

【化 1 1 3】



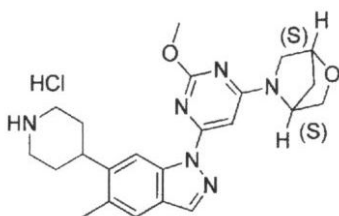
【0 3 9 7】

工程 1：

(1 S, 4 S) - 5 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩：

10

【化 1 1 4】



20

【0 3 9 8】

H C l / E t O A c (2 M、5 m L) 中、4 - (1 - (6 - ((1 S, 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (280 m g、0. 54 m m o l) の混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗生成物を白色固体として得た (260 m g、粗)。

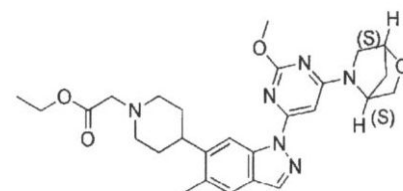
【0 3 9 9】

工程 2：

2 - (4 - (1 - (6 - ((1 S, 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸エチル

30

【化 1 1 5】



【0 4 0 0】

2 - プロモ酢酸エチル (89 m g、0. 54 m m o l) を、DMF (5 m L) 中、(1 S, 4 S) - 5 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (120 m g、0. 27 m m o l) および E t₃ N (0. 3 m L) の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で一晩攪拌した。次に、この反応物を E t O A c (30 m L) で希釈し、ブライン (50 m L × 2) で洗浄した。溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 T L C (T H F / E t O A c / P E = 1 / 1 / 1) により精製し、生成物を白色固体として得た (103 m g、収率75%)。

40

【0 4 0 1】

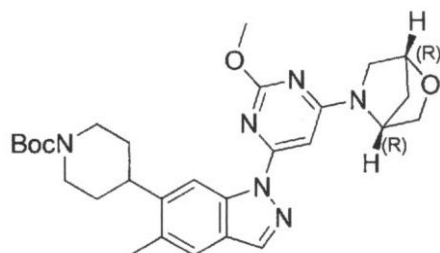
説明 1 0 6

4 - (1 - (6 - ((1 R, 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプ

50

タン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D106)

【化116】



10

【0402】

トルエン(5mL)中、(1R,4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(233mg、0.7mmol)、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.63mmol)、CuI(120mg)およびK₃PO₄(267mg、1.26mmol)の混合物に、室温、N₂保護下で、N¹,N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(111mg)を加えた。この混合物をN₂下、2時間90℃で温めた。この反応混合物を水(50mL)に注ぎ、この混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出した。有機溶液をブライン(100mL)で洗浄し、濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(EtOAc/PE=1/5)により精製し、生成物を白色固体として得た(280mg、収率：85%)。

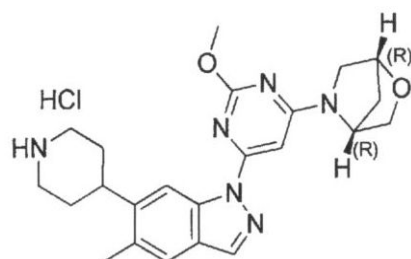
20

【0403】

説明107

(1R,4R)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(D107)

【化117】



30

【0404】

EtOAc(2mL)中、4-(1-(6-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(280mg、0.54mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(2M、2mL)を加えた。この反応物室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濃縮して粗生成物を白色固体として得(250mg、粗)、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

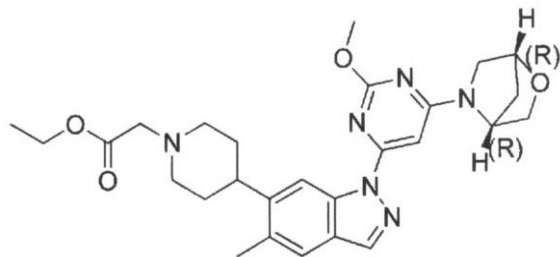
40

【0405】

説明108

2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)酢酸エチル(D108)

【化 1 1 8】



【0 4 0 6】

10

2-ブロモ酢酸エチル (124 mg、0.74 mmol) を、DMF (2 mL) 中、(1R, 4R)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (100 mg、0.22 mmol) および Et₃N (125 mg、1.24 mmol) の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で2時間攪拌した。次に、この反応物を EtOAc (15 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄した。溶液を乾燥させ、濃縮し、生成物を白色固体として得た (82 mg)。

LC-MS [移動相: 2.0分まで90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.29分; MS理論値: 506、MS実測値: 507 [M+H]⁺。

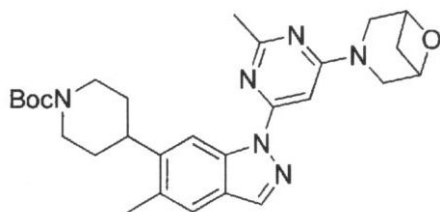
20

【0 4 0 7】

説明 1 0 9

4-(1-(6-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D109)

【化 1 1 9】



30

【0 4 0 8】

トルエン (5 mL) 中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.317 mmol) の溶液に、3-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン (111 mg、0.349 mmol)、CuI (60 mg、0.32 mmol)、K₃PO₄ (212 mg、1.00 mmol) および N, N'-ジメチル-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン (45 mg、0.51 mmol) を加えた。得られた混合物を3時間還流した。室温に冷却した後、この混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取 TLC (DCM: 酢酸エチル = 5:1) により精製し、標題化合物 (100 mg、収率 63%) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.79-4.77 (m, 2H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.25-3.66 (m, 4H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.02-2.84 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.93-1.73 (m, 5H), 1.51 (s, 9H)。

【0 4 0 9】

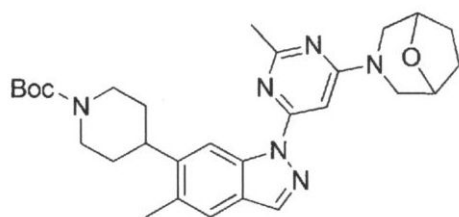
説明 1 1 0

4-(1-(6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピ

50

ペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (D 1 1 0)

【化 1 2 0】



【0 4 1 0】

10

トルエン (5 mL) 中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (80 mg、0.25 mmol) および 3-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン (84 mg、0.25 mmol) の溶液に、CuI (143 mg、0.753 mmol)、K₃PO₄ (159 mg、0.750 mmol) および N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (107 mg、0.754 mmol) を加えた。得られた混合物を 120 °C で 3 時間攪拌した。この混合物をアンモニア水和物 (30%、20 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製し、標題化合物 (90 mg、収率 69%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.52 (br 2H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 4H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

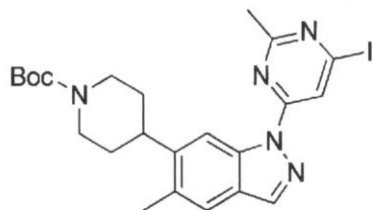
20

【0 4 1 1】

説明 1 1 1

4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (D 1 1 1)

【化 1 2 1】



30

【0 4 1 2】

トルエン (20 mL) 中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (780 mg、2.48 mmol) の混合物に、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (1.10 g、3.22 mmol)、K₃PO₄ (2.60 g、12.40 mmol)、CuI (476 mg、2.50 mmol) および N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (298 mg、2.09 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 °C に加熱し、3 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) に注いだ。所望のものを EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラム (PE: EtOAc = 12:1) により精製し、標題化合物 (800 mg、収率 62%) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.39-4.24 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.90-1.1.79 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

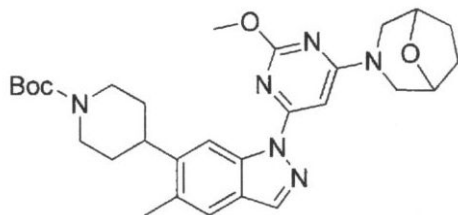
【0 4 1 3】

説明 1 1 2

50

4- (1- (6- (8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)
-2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)
ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D112)

【化122】



10

【0414】

トルエン (5 mL) 中、4- (5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (tert-butyl) (80 mg、0.25 mmol) および 3- (6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル) -8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (87 mg、0.25 mmol) の溶液に、CuI (143 mg、0.753 mmol)、K₃PO₄ (159 mg、0.750 mmol) および N, N'-ジメチル-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン (107 mg、0.754 mmol) を加えた。得られた混合物を 120 °C で 3 時間攪拌した。TLC は、反応が完了していたことを示した。この混合物をアンモニア水和物 (30%、20 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製し、標題化合物 (70 mg、収率 52%) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.48 (br 2H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

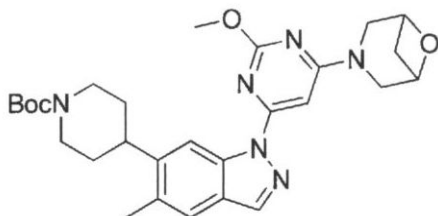
【0415】

説明 113

4- (1- (6- (6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル)
-2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)
ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D113)

30

【化123】



【0416】

トルエン (5 mL) 中、4- (5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.317 mmol) の溶液に、3- (6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル) -6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (105 mg、0.317 mmol)、CuI (60 mg、0.32 mmol) および K₃PO₄ (212 mg、1.00 mmol) および N, N'-ジメチル-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン (45 mg、0.32 mmol) を加えた。得られた混合物を 4 時間還流した。冷却後、この混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を EtOAc (20 mL) に溶解させた。この溶液を NH₃ · H₂O (30%、10 mL × 2)、水 (10 mL) および ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を CH₃OH (5 mL) で摩砕し、標題化合物 (100 mg、収率 61

40

50

%) を白色固体として得た。

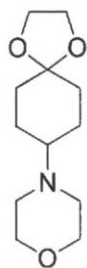
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.77-4.75 (m, 2H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.14-4.02 (m, 4H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 3H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

【0417】

説明 114

4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)モルホリン(D114)

【化124】



10

【0418】

CH_2Cl_2 (100 mL) 中、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (5.00 g、32.0 mmol)、モルホリン (5.7 g、64.0 mmol) および酢酸 (1.9 g、32.0 mmol) の溶液に、 NaBH_3CN (4.0 g、64.0 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物に H_2O (100 mL) を加え、DCM (100 mL $\times$ 2) で抽出し、水 (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (7.1 g、98%) を白色固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.94 (s, 4H), 3.71 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 4H)。

【0419】

説明 115

4-モルホリノシクロヘキサノン(D115)

【化125】



30

【0420】

THF (150 mL) 中、4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)モルホリン (7.0 g、30.8 mmol) の溶液に、7N HCl 水溶液 (60 mL) を加えた。この反応混合物を室温で17時間、次いで、80℃で4時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (500 mL) で処理し、 $\text{pH} = 8$ に調整し、EtOAc (200 mL $\times$ 3) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 30/1) により精製し、標題化合物 (4.2 g、75%) を黄色油状物として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.64-2.47 (m, 7H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H)。

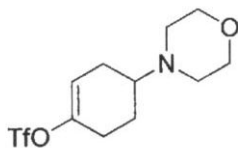
【0421】

50

説明 1 1 6

トリフルオロメタンスルホン酸 4-モルホリノシクロヘキサ-1-エン-1-イル (D 1 1 6)

【化 1 2 6】



【0 4 2 2】

THF (50 mL) 中、4-モルホリノシクロヘキサノン (3.2 g、17.49 mmol) の溶液に、 -78°C で、LiHMDS 溶液 (THF 中 1.0 M、21 mL、20.99 mmol) を滴下した。この混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。この混合物に -78°C で 1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (6.87 g、19.24 mmol) を加えた。この混合物を -78°C で 1 時間攪拌し、一晚室温に温めた。この反応混合物を H_2O (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 40/1) により精製し、標題化合物 (4.42 g、80%) を黄色油状物とし得た。

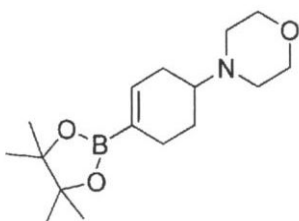
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.74-5.72 (m, 1H), 3.74 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.66-2.51 (m, 5H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.26-2.02 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H)。

【0 4 2 3】

説明 1 1 7

4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)モルホリン (D 1 1 7)

【化 1 2 7】



【0 4 2 4】

1, 4-ジオキサン (100 mL) 中、トリフルオロメタンスルホン酸 4-モルホリノシクロヘキサ-1-エン-1-イル (4.42 g、14.03 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (4.28 g、16.84 mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (1.03 g、1.40 mmol) および KOAc (4.12 g、42.09 mmol) の混合物を 110°C 、 N_2 下で一晩攪拌した。この混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 80/1) により精製し、標題化合物 (1.68 g、41%) を褐色固体として得た。

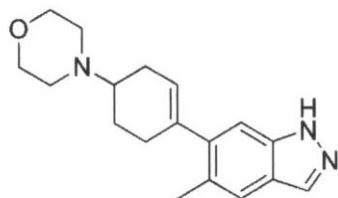
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.49-6.50 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.80-2.52 (m, 5H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.27 (s, 12H)。

【0 4 2 5】

説明 1 1 8

4-(4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)モルホリン (D 1 1 8)

【化 1 2 8】



【0 4 2 6】

1, 4-ジオキサン (15 mL) および H_2O (1.5 mL) 中、4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)モルホリン (1.0 g、3.41 mmol)、6-ブロモ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (657 mg、3.1 mmol)、 K_2CO_3 (1.28 g、9.3 mmol) および $Pd(dppf)Cl_2$ (227 mg、0.31 mmol) の混合物を $100^\circ C$ 、 N_2 下で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 30/1) により精製し、標題化合物 (484 mg、48%) を黄色油状物として得た。

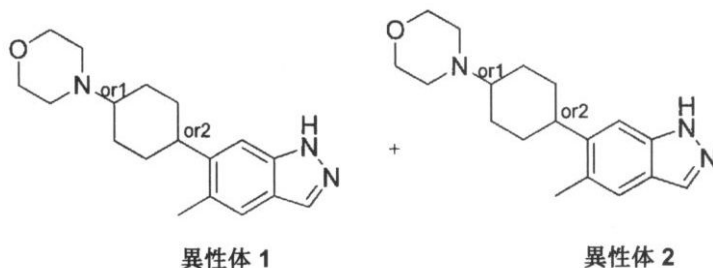
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.57-5.56 (m, 1H), 3.79 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.71-2.60 (m, 5H), 2.51-2.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H)。

【0 4 2 7】

説明 1 1 9 および 1 2 0

4-(4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキシル)モルホリン (D 1 1 9、異性体 1；D 1 2 0、異性体 2)

【化 1 2 9】



【0 4 2 8】

MeOH (15 mL) 中、4-(4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)モルホリン (484 mg、1.63 mmol) および Pd/C (10%、200 mg) の混合物を $50^\circ C$ 、 N_2 (50 Psi) 下で5日間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 40/1) により精製し、標題異性体 1 (65 mg、13%) および異性体 2 (80 mg、16%) を黄色固体として得た。

【0 4 2 9】

異性体 1：

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.79 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.51 (br 4H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 4H)。

LCMS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ： 4.6×30 mm $5 \mu m$ ；Dikwa Diamonsil plus；移動相：B (ACN)：A1 (0.02% NH_4OAc + 5% ACN)；4分勾配 (B%) - 05-95-POS；流速： 1.5 mL/分]： $R_t = 2.283$ 分；MS理論値：299、MS実測値：300 $[M+H]^+$ 。

【0 4 3 0】

異性体 2 :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.79 (br 4H), 2.81-2.62 (m, 5H), 2.43-2.39 (m, 4H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 4H)。

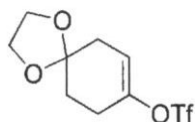
LCMS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: $4.6 \times 30 \text{ mm } 5 \mu\text{m}$; Diakvo Diamonsil plus; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH_4OAc + 5% ACN); 4分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 流速: 1.5 mL/分]: Rt = 1.904分; MS理論値: 299、MS実測値: 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0431】

説明 121

トリフルオロメタンスルホン酸 1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-7-エン-8-イル (D121)

【化130】



【0432】

THF (150 mL) 中、1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-オン (10 g、64.1 mmol) および N, N-ビス (トリフルオロメチルスルホニル) アニリン (25.2 g、70.5 mmol) の溶液に、LiHMDS (70.5 mL、70.5 mmol) を N_2 下、 -78°C で滴下した。この混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、室温に温めた。この反応物を NH_4Cl 水溶液 (150 mL) で急冷し、この混合物を EtOAc (150 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE $\rightarrow$ PE: EtOAc = 10:1) により精製し、生成物トリフルオロメタンスルホン酸 1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-7-エン-8-イルを淡黄色油状物として得た (22.9 g、定量的)。

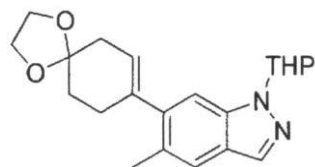
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.66 (t, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.99 (br, 4H), 2.53 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.91 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H)。

【0433】

説明 122

5-メチル-6-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-7-エン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (D122)

【化131】



【0434】

1, 4-ジオキサスピロ H_2O (50 mL / 10 mL) 中、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (3.0 g、8.77 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-7-エン-8-イル (3.0 g、10.52 mmol) および K_2CO_3 (3.6 g、26.30 mmol) の溶液に、Pd(dppf) Cl_2 (642 mg、0.88 mmol) を加えた。この混合物を 100°C 、 N_2 下で 4 時間攪拌した。この反応混合物を水 (300 mL) に注ぎ、この混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を

10

20

30

40

50

EtOAc：石油エーテル＝１：１０から１：３で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物（２．３ｇ、７４．収率０％）を白色固体として得た。

LC-MS [移動相：２．５分で９０％水（０．１％FA）および１０％ACN（０．１％FA）から５％水（０．１％FA）および９５％ACN（０．１％FA）へ]：Rt＝１．３０分；MS理論値：３５４；MS実測値：３５５ [M+H]⁺。

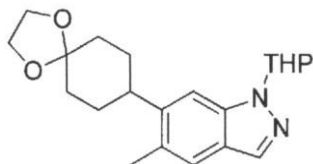
【０４３５】

説明１２３

５－メチル－６－（１，４－ジオキサスピロ〔４．５〕デカン－８－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（D123）

【化１３２】

10



【０４３６】

MeOH（３０ｍＬ）中、５－メチル－６－（１，４－ジオキサスピロ〔４．５〕デカン－７－エン－８－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（２．３ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）および１０％Pd/C（２３０ｍｇ）の混合物を室温、N₂下で一晩攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOH（３０ｍＬ×３）で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、生成物（１．８ｇ、７７．収率６％）を白色固体として得た。

20

LC-MS [移動相：２．５分で９０％水（０．１％FA）および１０％ACN（０．１％FA）から５％水（０．１％FA）および９５％ACN（０．１％FA）へ]：Rt＝１．２９５分；MS理論値：３５６、MS実測値：３５７ [M+H]⁺

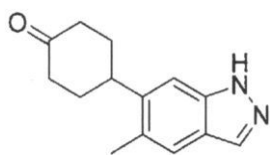
【０４３７】

説明１２４

４－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）シクロヘキサノン（D124）

【化１３３】

30



【０４３８】

CH₂Cl₂（１０ｍＬ）中、５－メチル－６－（１，４－ジオキサスピロ〔４．５〕デカン－８－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（１２０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、TFA（４ｍＬ）を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を濃縮乾固し、残渣をCH₂Cl₂（１００ｍＬ）に溶解させた。溶液を飽和NaHCO₃（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc：石油エーテル＝１：１０から１：２で溶出）により精製し、生成物４－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）シクロヘキサノン（６０ｍｇ、７７．収率３％）を黄色油状物として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.36~3.28 (m, 1H), 2.59~2.55 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.26~2.21 (m, 2H), 1.96~1.89 (m, 2H)。

LC-MS [移動相：２．５分で９０％水（０．１％FA）および１０％ACN（０．１％FA）から５％水（０．１％FA）および９５％ACN（０．１％FA）へ]、Rt＝１．２３分；MS理論値：２２８；MS実測値：２２９ [M+H]⁺。

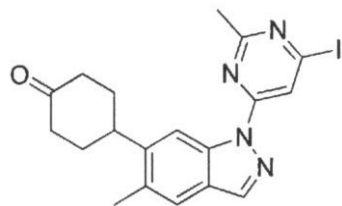
50

【0439】

説明125

4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン(D125)

【化134】



10

【0440】

THF (500 mL) 中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン (7.0 g、30.7 mmol)、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (20.0 g、57.8 mmol) の溶液を脱気し、次いで、CuI (2.0 g、10.5 mmol) および K_3PO_4 (21.2 g、100.00 mmol) を加えた。この混合物を脱気し、 N^1, N^2 -ジメチルエタン-1,2-ジアミン (2 g、22.7 mmol) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、この反応物を EtOAc (500 mL) で希釈した。この混合物を NH_4Cl 水溶液 (200 mL $\times$ 2) およびブライン (200 mL) で洗浄した。溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカ EtOAc : DCM = 0 : 100 ~ 5 : 100) により精製して白色固体を得た。この固体を DMF / 水で再結晶化させ、生成物を白色固体として得た (4.5 g、収率 33%)。

20

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.37 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.62~2.59 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.30~2.26 (m, 2H), 2.09~1.98 (m, 2H)。

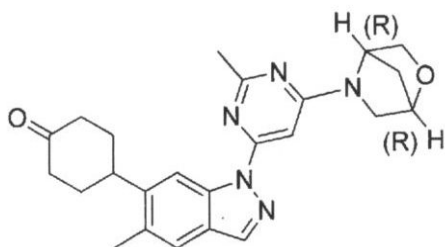
【0441】

説明126

4-(1-(6-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン(D126)

30

【化135】



40

【0442】

NMP (3 mL) 中、4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン (200 mg、0.45 mmol)、(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (134 mg、1.35 mmol) および DIPEA (580 mg、4.49 mmol) を 10 °C で 15 時間攪拌した。次に、この反応物を水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (3 $\times$ 30 mL) で抽出した。有機相をブライン (2 $\times$ 80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗物質を得た。この粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中 EtOAc 10% ~ 40% で溶出) により精製し、標題生成物 (84 mg、収率 45%) を白色固体として得た。

50

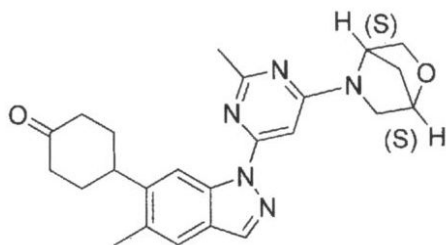
LC-MS [移動相：2.5分で70%水(0.1%FA)および30%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 1.406分；MS理論値：417；MS実測値：418 [M+H]⁺。

【0443】

説明127

4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン(D127)

【化136】



10

【0444】

NMP(5.0mL)中、4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン(223mg、0.50mmol)、(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(102mg、0.75mmol)の溶液に、DIPEA(0.5mL)を加え、次いで、この反応混合物を50℃で一晩撹拌した。この反応混合物をブライン(30mL)に注ぎ、この混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空により濃縮した。粗物質をシリカゲル(silica del:10g、CH₂Cl₂:CH₃OH=15:1)により精製し、白色固体(166mg、収率=79.6%)を得た。

20

LC-MS [移動相：10分で95%水(0.1%FA)および5%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：純度：65.4%；Rt = 1.567分；MS理論値：417、MS実測値：418.0 [M+H]⁺。

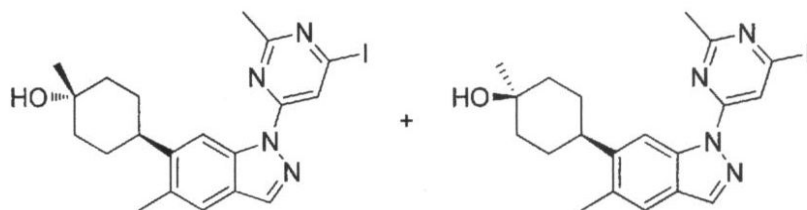
30

【0445】

説明128および129

シス-4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール(D128、RT:2.153分；D129、RT:2.027分)：

【化137】



40

【0446】

MeMgBr(0.4mL、1.2mmol)を、室温で、THF(5mL)中、4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン(223mg、0.5mmol)の溶液に加え、この反応物を室温で10分間撹拌した。この反応物を飽和NH₄Cl(20mL)で急冷し、この混合物をEtOAc(2×20mL)で抽出した。溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣

50

をクロマトグラフィー（E t O A c : P E = 1 : 3、15 g のシリカゲル）により精製し、2種類の白色固体を得た。

【0447】

ピーク1：99 mg、収率43%

L C - M S [移動相：10分で70%水（0.1% F A）および30% A C N（0.1% F A）から5%水（0.1% F A）および95% A C N（0.1% F A）へ]：R t = 2.153分；M S理論値：462、M S実測値：463 [M+H]⁺。

【0448】

ピーク2：80 mg、収率35%

L C - M S [移動相：10分で70%水（0.1% F A）および30% A C N（0.1% F A）から5%水（0.1% F A）および95% A C N（0.1% F A）へ]：R t = 2.027分；M S理論値：462、M S実測値：463 [M+H]⁺。

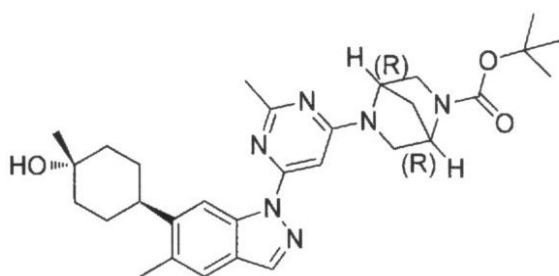
10

【0449】

説明130

5 - (6 - (6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸トランス - (1 R , 4 R) - t e r t - ブチル (D 1 3 0)

【化138】



20

【0450】

N M P（3 mL）中、トランス - 4 - (1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサノール（100 mg、0.22 mmol）、2, 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸（1 R , 4 R） - t e r t - ブチル（128 mg、0.66 mmol）および E t ₃ N（111 mg、1.11 mmol）を50℃で2時間攪拌した。次に、この反応混合物を水（30 mL）に注ぎ、E t O A c（3×20 mL）で抽出した。有機相をブライン（3×50 mL）で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質を P E : E t O A c = 10 : 1 の溶液（10 mL）とともに攪拌し、濾過し、標題生成物（100 mg、収率86%）を白色固体として得た。

30

L C - M S [移動相：2.5分で80%水（0.1% F A）および20% A C N（0.1% F A）から5%水（0.1% F A）および95% A C N（0.1% F A）へ]：R t = 1.830分；M S理論値：532、M S実測値：533 [M+H]⁺。

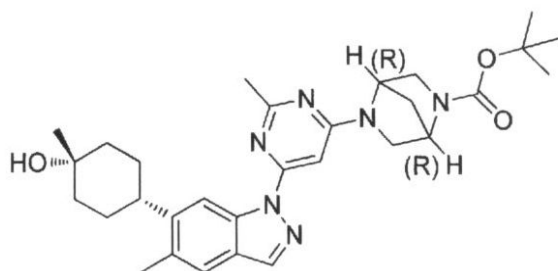
40

【0451】

説明131

5 - (6 - (6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸シス - (1 R , 4 R) - t e r t - ブチル (D 1 3 1)

【化 1 3 9】



【0 4 5 2】

10

NMP (3 mL) 中、シス-4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール (100 mg、0.22 mmol)、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 (1R, 4R)-tert-ブチル (128 mg、0.66 mmol)、および Et₃N (111 mg、1.11 mmol) を 50℃ で 2 時間攪拌した。次に、この反応物を水 (30 mL) に注ぎ、この混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機相をブライン (3×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質を PE:EtOAc = 10:1 の溶液 (10 mL) とともに攪拌し、濾過し、標題生成物 (90 mg、収率 78%) を白色固体として得た。

LC-MS [移動相: 2.5 分で 70% 水 (0.1% FA) および 30% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 1.940 分; MS 理論値: 532、MS 実測値: 533 [M+H]⁺。

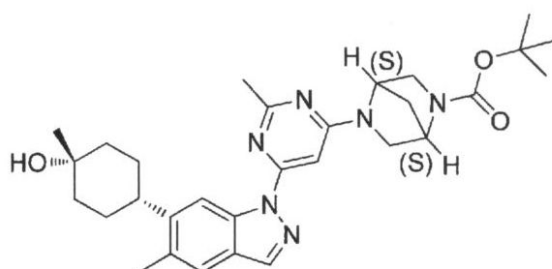
20

【0 4 5 3】

説明 1 3 2

5-(6-(6-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸シス-(1S, 4S)-tert-ブチル (D 1 3 2)

【化 1 4 0】



30

【0 4 5 4】

NMP (7 mL) 中、シス-4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール (75 mg、0.162 mmol)、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 (1S, 4S)-tert-ブチル (96 mg、0.487 mmol) および DIPEA (210 mg、1.621 mmol) を 50℃ で週末に渡って攪拌した。次に、この反応物を水 (40 mL) に注ぎ、EtOAc (3×40 mL) で抽出した。有機相をブライン (3×120 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質を PE:EtOAc = 10:1 の溶液 (5 mL) とともに攪拌し、濾過し、標題生成物 (85 mg、収率 98%) を白色固体として得た。

40

LC-MS [移動相: 2.0 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 1.66 分; MS 理論値: 532、MS 実測値: 533 [M+H]⁺。

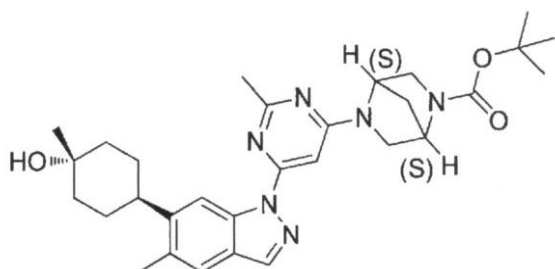
50

【0455】

説明133

5-(6-(6-(シス-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸トランス-tert-ブチル(D133)

【化141】



10

【0456】

NMP(5mL)中、トランス-4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール(35mg、0.076mmol)、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸(1S,4S)-tert-ブチル(60mg、0.3mmol)、Et₃N(0.5mL)の溶液を50℃で一晩撹拌した。この反応物をEtOAc(50mL)で希釈し、この溶液をブライン(3×50mL)で洗浄した。有機溶液を乾燥させ、濃縮し、粗生成物を灰白色固体として得(40mg、収率99%)、これをそれ以上精製せずにそのまま次の工程で使用した。

20

LC-MS[移動相：2分で70%水(0.1%TFA)および30%ACN(0.1%TFA)から5%水(0.1%TFA)および95%ACN(0.1%TFA)へ]：R_t=1.61分；MS理論値：532、MS実測値：533[M+H]⁺。

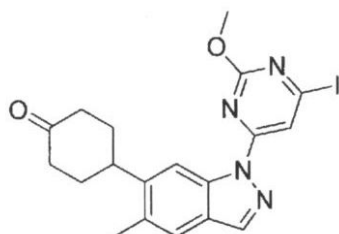
【0457】

説明134

4-(1-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン(D134)

30

【化142】



【0458】

THF(10mL)中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン(500mg、2.19mmol)、4,6-ジヨード-2-メトキシピリミジン(1.19g、3.29mmol)、CuI(250mg、1.31mmol)およびK₃PO₄(1.86g、8.76mmol)の懸濁液に、N¹,N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(0.25mL)を加えた。得られた混合物をN₂で3回脱気し、室温で一晩撹拌した。反応懸濁液を10%NH₃・H₂O水溶液(50mL)に注いだ。得られた混合物をCH₂Cl₂(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE：EtOAc=4：1で溶出、20gのシリカゲル)により精製し、生成物(370mg、収率36.5%)を白色固体として得た。

40

50

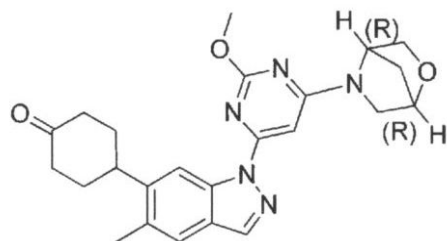
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.39~3.33 (m, 1H), 2.60~2.55 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.29~2.25 (m, 2H), 2.03~1.96 (m, 2H)。

【0459】

説明135

4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン(D135)

【化143】



10

【0460】

DMF (10 mL) 中、4-(1-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン (200 mg、0.43 mmol) および (1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (117 mg、0.86 mmol) の溶液に、室温で DIPEA (222 mg、1.72 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 2、10 g のシリカゲル) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物 (120 mg、収率 64%) を黄色固体として得た。

20

LC-MS [移動相：2.5分で90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 1.701分; MS理論値：433、MS実測値：434 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

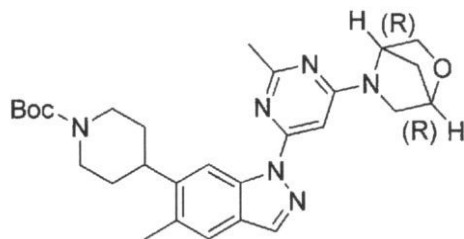
30

【0461】

説明136

4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D136)

【化144】



40

【0462】

トルエン (30 mL) 中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200 mg、0.634 mmol) および (1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (200 mg、0.630 mmol) の溶液に、CuI (180 mg、0.94 mmol)、 K_3PO_4 (267 mg、1.26 mmol) およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン (111 mg、1.26 mmol) を加えた

50

。この反応混合物を100℃で4時間攪拌し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をCH₂Cl₂：MeOH＝20：1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を黄色固体として得た（260mg、収率：81％）。

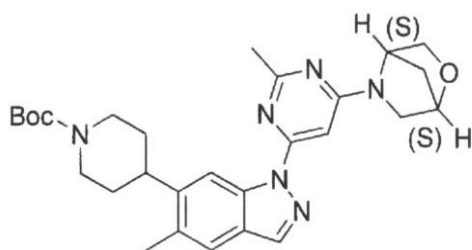
LC-MS〔移動相：2.6分で50％水（0.1％FA）および50％ACN（0.1％FA）から5％水（0.1％FA）および95％ACN（0.1％FA）へ〕：Rt＝1.97分；MS理論値：504、MS実測値：505〔M+H〕⁺。

【0463】

説明137

4-（1-（6-（（1S，4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-5-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（D137）

【化145】



10

20

【0464】

トルエン（30ml）中、4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（200mg、0.634mmol）および（1S，4S）-5-（6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン（200mg、0.631mmol）の溶液に、CuI（180mg、0.94mmol）、K₃PO₄（267mg、1.26mmol）およびN，N'-ジメチルエチレンジアミン（111mg、1.26mmol）を加えた。この反応混合物を100℃で4時間攪拌した。冷却した反応混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣をCH₂Cl₂：MeOH＝20：1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を黄色固体として得た（271mg、収率：85％）。

30

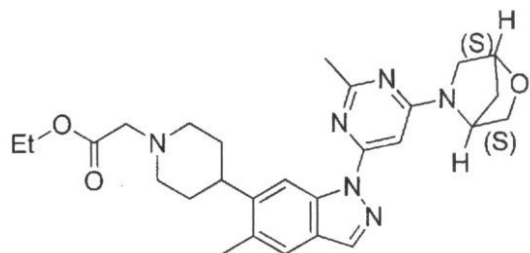
LC-MS〔移動相：2.6分で50％水（0.1％FA）および50％ACN（0.1％FA）から5％水（0.1％FA）および95％ACN（0.1％FA）へ〕：Rt＝1.93分；MS理論値：504、MS実測値：505〔M+H〕⁺。

【0465】

説明138

2-（4-（1-（6-（（1S，4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-5-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-イル）アセタート（D138）

【化146】



40

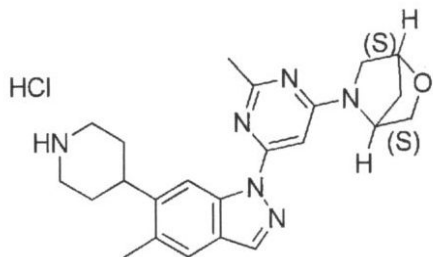
【0466】

工程1：

50

(1S, 4S) - 5 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩の合成:

【化 1 4 7】



10

【0 4 6 7】

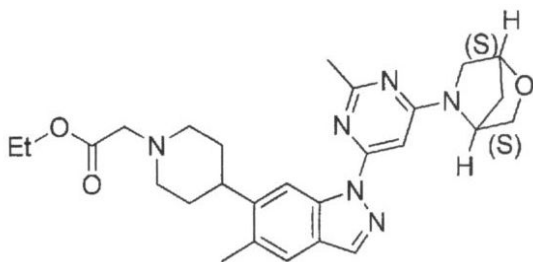
HCl / EtOAc (2M, 5mL) 中、4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (280mg, 0.54mmol) の混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗生成物を白色固体として得た (240mg、粗)。

【0 4 6 8】

工程 2:

2 - (4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸エチルの合成

【化 1 4 8】



30

【0 4 6 9】

2 - ブロモ酢酸エチル (89mg, 0.54mmol) を、DMF (5mL) 中、(1S, 4S) - 5 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (120mg, 0.27mmol) および Et₃N (0.3mL) の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で一晩攪拌した。次に、この反応物を EtOAc (30mL) で希釈し、ブライン (50mL × 2) で洗浄した。溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (EtOAc / PE = 2 / 1) により精製し、生成物を白色固体として得た (75mg、収率 57%)。

40

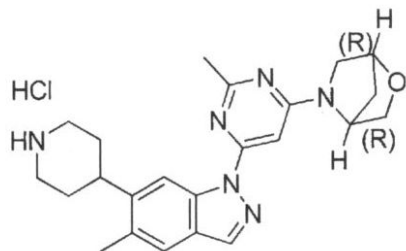
【0 4 7 0】

説明 1 3 9

工程 1:

(1R, 4R) - 5 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩

【化 1 4 9】



【0 4 7 1】

10

HCl/EtOAc (2 M、2 mL) 中、4-((1-((6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (270 mg、0.41 mmol) の混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗生成物であるHCl塩を白色固体として得 (250 mg、粗)、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

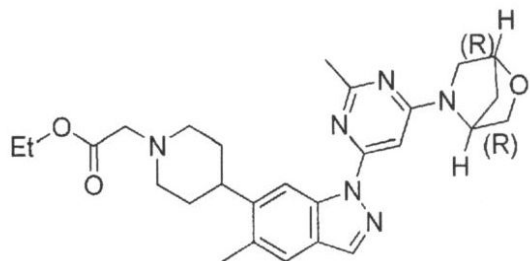
【0 4 7 2】

工程 2：

2-((4-((1-((6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)酢酸エチル

20

【化 1 5 0】



30

【0 4 7 3】

2-ブロモ酢酸エチル (248 mg、1.48 mmol) を、DMF (3 mL) 中、(1R, 4R)-5-((2-メチル-6-((5-メチル-6-((ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (200 mg、0.45 mmol) および Et₃N (250 mg、2.47 mmol) の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で2時間攪拌あした。次に、この反応物を EtOAc (20 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (PE/EtOAc = 1/1) により精製し、生成物を白色固体として得た (55 mg、収率 23%)。

LC-MS [移動相：2.0分まで80%水 (0.1% FA) および20% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ]：Rt = 1.29分；MS理論値：490、MS実測値：491 [M+H]⁺。

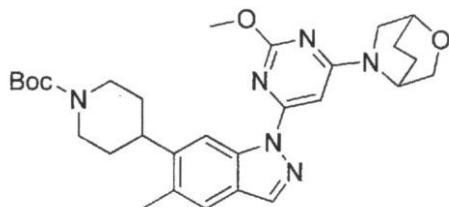
40

【0 4 7 4】

説明 1 4 0

4-((1-((6-((2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D140)

【化 1 5 1】



【0 4 7 5】

トルエン（3 mL）中、4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（50 mg、0.16 mmol）、5-（6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン（65 mg、0.19 mmol）、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（45 mg、0.32 mmol）、CuI（30 mg、0.16 mmol）および K_3PO_4 （68 mg、0.32 mmol）の混合物を 100℃で2時間攪拌した。この混合物を EtOAc（30 mL）で希釈し、ブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム（石油エーテル/EtOAc = 1 : 1）により精製し、標題化合物（64 mg）を無色の油状物として得た。

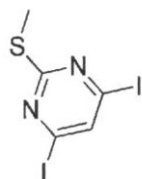
^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.73 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.31-4.29 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 5H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

【0 4 7 6】

説明 1 4 1

4, 6-ジヨード-2-（メチルチオ）ピリミジン（D 1 4 1）

【化 1 5 2】



【0 4 7 7】

HI（55%、20 mL）中、4, 6-ジクロロ-2-（メチルチオ）ピリミジン（2.0 g、10.25 mmol）および NaI（2.0 g、13.33 mmol）の混合物を 40℃で一晩攪拌した。反応懸濁液を氷水（50 mL）に注いだ。得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキをシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル：10 g、PE：EtOAc = 8 : 1）により精製し、生成物を白色固体として得た（3.18 g、収率：82%）。

LC-MS [移動相：2.0分まで60%水（0.1% FA）および40% ACN（0.1% FA）から5%水（0.1% FA）および95% ACN（0.1% FA）へ] : Rt = 1.18分; MS理論値：378、MS実測値：379 $[M+H]^+$ 。

【0 4 7 8】

説明 1 4 2

(1R, 4R)-5-（6-ヨード-2-（メチルチオ）ピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（D 1 4 2）

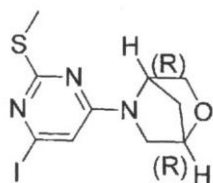
10

20

30

40

【化 1 5 3】



【0 4 7 9】

i-PrOH (10 mL) および THF (10 mL) 中、4, 6-ジヨード-2-(メチルチオ)ピリミジン (500 mg、1.32 mmol) および (1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (179 mg、1.81 mmol) の溶液に、DIEA (513 mg、3.97 mmol) を加えた。この反応物を 50 °C で一晩攪拌した。この反応溶液を濃縮し、残渣を EtOAc (30 mL) で希釈した。得られた混合物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル：3 g、PE：EtOAc = 3：1) により精製し、生成物を白色固体として得た (380 mg、収率：82%)。

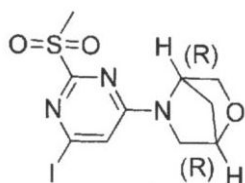
LC-MS [移動相：2.0 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]：Rt = 1.64 分；MS 理論値：349、MS 実測値：350 [M+H]⁺。

【0 4 8 0】

説明 1 4 3

(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 1 4 3)

【化 1 5 4】



【0 4 8 1】

CH₂Cl₂ (10 mL) 中、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (100 mg、0.29 mmol) の溶液に、m-CPBA (99 mg、0.57 mmol) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。PE (30 mL) を加え、得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキを EtOAc (20 mL) で溶解させた。得られた混合物を飽和 NaHCO₃ (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水で乾燥させ、濃縮し、生成物を白色固体として得た (85 mg、収率：78%)。

LC-MS [移動相：2.0 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]：Rt = 0.89 分；MS 理論値：381、MS 実測値：382 [M+H]⁺。

【0 4 8 2】

説明 1 4 4

(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 1 4 4)

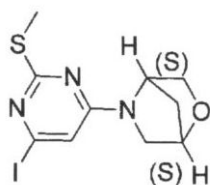
10

20

30

40

【化 1 5 5】



【0 4 8 3】

i-PrOH (10 mL) および THF (10 mL) 中、4, 6-ジヨード-2-(メチルチオ)ピリミジン (500 mg、1.32 mmol) および (1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (179 mg、1.32 mmol) の溶液に、DIEA (513 mg、3.97 mmol) を加えた。この反応物を 50℃で一晩攪拌した。この反応溶液を濃縮し、残渣を EtOAc (30 mL) で希釈した。得られた混合物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル：3 g、PE：EtOAc = 3：1) により精製し、生成物を白色固体として得た (405 mg、収率：88%)。

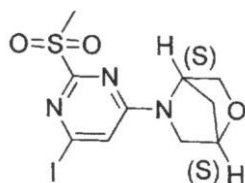
LC-MS [移動相：2.0 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]：Rt = 1.63 分；MS 理論値：349、MS 実測値：350 [M+H]⁺。

【0 4 8 4】

説明 1 4 5

(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 1 4 5)

【化 1 5 6】



【0 4 8 5】

CH₂Cl₂ (20 mL) 中、(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (400 mg、1.15 mmol) の溶液に、m-CPBA (395 mg、2.29 mmol) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応物を飽和 Na₂S₂O₃ で急冷した。得られた混合物を飽和 Na₂CO₃ (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水で乾燥させ、濃縮し、生成物を白色固体として得た (310 mg、収率：71%)。

LC-MS [移動相：2.0 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]：Rt = 0.92 分；MS 理論値：381、MS 実測値：382 [M+H]⁺。

【0 4 8 6】

説明 1 4 6

(1R, 4R)-5-(6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 1 4 6)

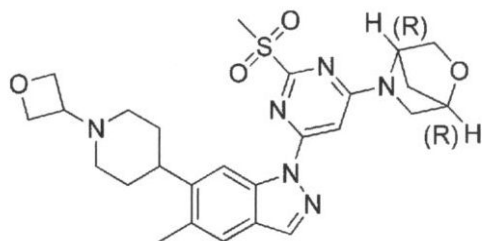
10

20

30

40

【化 1 5 7】



【0 4 8 7】

10

トルエン（4 mL）およびTHF（1 mL）中、（1R, 4R）-5-（6-ヨード-2-（メチルスルホニル）ピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（80 mg、0.21 mmol）、5-メチル-6-（1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-1H-インダゾール（57 mg、0.21 mmol）、CuI（40 mg、0.21 mmol）およびK₃PO₄（89 mg、0.42 mmol）の懸濁液に、N¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン（40 mg、0.45 mmol）を加えた。得られた混合物をN₂で3回脱気した。この反応物を80℃で2時間攪拌した。EtOAc（20 mL）を加え、得られた混合物を飽和NH₄Cl（20 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラム（シリカゲル：3 g、CH₂Cl₂：MeOH＝20：1）により精製し、生成物を白色固体として得た（40 mg、収率：36%）。

20

LC-MS [移動相：2.0分まで60%水（0.1%FA）および40%ACN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%ACN（0.1%FA）へ]：R_t＝1.05分；MS理論値：524、MS実測値：525 [M+H]⁺。

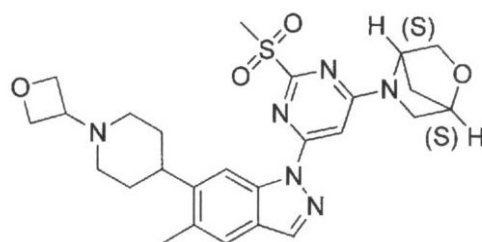
【0 4 8 8】

説明 1 4 7

（1S, 4S）-5-（6-（5-メチル-6-（1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-1H-インダゾール-1-イル）-2-（メチルスルホニル）ピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（D 1 4 7）

【化 1 5 8】

30



【0 4 8 9】

40

トルエン（8 mL）およびTHF（8 mL）中、（1S, 4S）-5-（6-ヨード-2-（メチルスルホニル）ピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（112 mg、0.29 mmol）、5-メチル-6-（1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-1H-インダゾール（80 mg、0.29 mmol）、CuI（56 mg、0.29 mmol）およびK₃PO₄（125 mg、0.59 mmol）の懸濁液に、N¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン（52 mg、0.59 mmol）を加えた。得られた混合物をN₂で3回脱気した。この反応物を80℃で2時間攪拌した。EtOAc（30 mL）を加え、得られた混合物を飽和NH₄Cl（30 mL）およびブライン（30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラム（シリカゲル：3 g、CH₂Cl₂：MeOH＝20：1）により精製し、標題生成物を白色固体として得た（82 mg、収率：53%）。

50

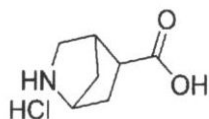
LC-MS [移動相：2.0分で60%水(0.1%FA)および40%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：R_t = 1.05分；MS理論値：524、MS実測値：525 [M+H]⁺。

【0490】

説明148

2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-カルボン酸塩酸塩 (D148)

【化159】



10

【0491】

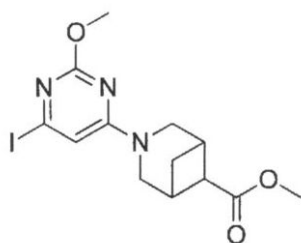
HCl/EtOAc (3M、1mL)中、2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-カルボン酸 (150mg、0.622mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。この反応物を濃縮して淡黄色固体を得、これをそれ以上精製せずに次の工程に使用した (15mg、粗)。

【0492】

説明149

3-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-カルボン酸メチル (D149)

【化160】



20

【0493】

イソプロパノール (6mL)中、3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-カルボン酸メチル塩酸塩 (150mg、0.78mmol)の溶液に、4,6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (283mg、0.78mmol)およびTEA (236mg、2.34mmol)を加えた。この混合物を40℃で2時間攪拌した。この混合物をH₂O (10mL)で希釈し、酢酸エチル (10mL×3)で抽出した。抽出液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。有機相を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル：EtOAc = 20：1から5：1)により精製し、標題化合物 (140mg、46%)を黄色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 2.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H)。

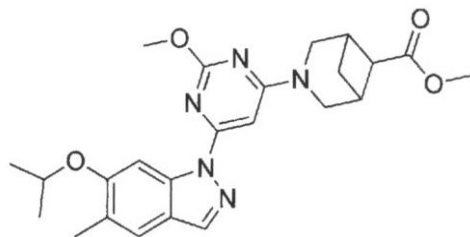
40

【0494】

説明150

3-(6-(6-イソプロポキシ-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-カルボン酸メチル (D150)

【化 1 6 1】



【0 4 9 5】

トルエン（3.0 mL）中、6-イソプロポキシ-5-メチル-1H-インダゾール（53 mg、0.28 mmol）、3-（6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸メチル（120 mg、0.31 mmol）、 K_3PO_4 （119 mg、0.56 mmol）、CuI（54 mg、0.28 mmol）およびN,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン（80 mg、0.56 mmol）の混合物を110℃で2時間攪拌した。この反応物をEtOAc（100 mL）で希釈し、ブライン（50 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機相を濾過し、濃縮し、残渣を分取TLC（石油エーテル/EtOAc = 8:1）により精製し、標題化合物（100 mg、79%）を黄色固体として得た。

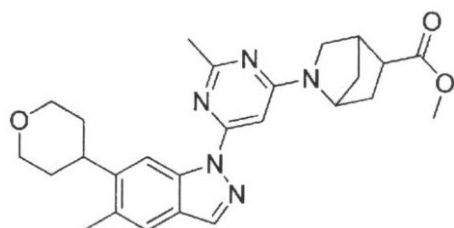
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

【0 4 9 6】

説明 1 5 1

2-〔2-メチル-6-〔5-メチル-6-（テトラヒドロピラン-4-イル）-インダゾール-1-イル〕-ピリミジン-4-イル〕-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチルエステル（D 1 5 1）

【化 1 6 2】



【0 4 9 7】

NMP（8 mL）中、1-（6-ヨード-2-メチル-ピリミジン-4-イル）-5-メチル-6-（テトラヒドロピラン-4-イル）-1H-インダゾール（350 mg、0.80 mmol）、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチルエステル（164 mg、0.96 mmol）およびDIPEA（280 mg、2.16 mmol）を50℃で3日間攪拌した。次に、この反応物を水（30 mL）に注ぎ、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。有機相をブライン（90 mL×3）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗化合物（350 mg）を得、これをそれ以上精製せずに次の工程で利用した。

【0 4 9 8】

説明 1 5 2

シス-1-（4-（1-（6-（（1R, 4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-3-フルオロピペリジン-1-イル）プロパン-2-オン（ピーク1から）（D 1 5 2）

10

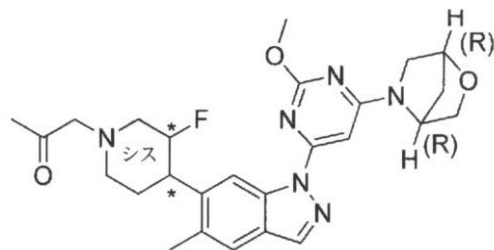
20

30

40

50

【化 1 6 3】



【0 4 9 9】

10

DMF (2 mL) 中、シス- (1R, 4R) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン-4-イル) - 5 - メチル-1H-インダゾール-1-イル) - 2 - メトキシピリミジン-4-イル) - 2 - オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (ピーク 1 から、140 mg、0. 32 mmol) の溶液に、Et₃N (162 mg、1. 60 mmol)、次いで、1-ブロモプロパン-2-オン (131 mg、0. 96 mmol) を加えた。この反応物を室温で2時間攪拌した。EtOAc (20 mL) を加え、得られた混合物をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、目的生成物を黄色油状物として得た (148 mg、収率：94%)。

LC-MS [移動相：9. 0分まで80%水 (0. 1% FA) および20% ACN (0. 1% FA) から5%水 (0. 1% FA) および95% ACN (0. 1% FA) へ] : Rt = 3. 85分; MS理論値：494、MS実測値：495 [M+H]⁺。

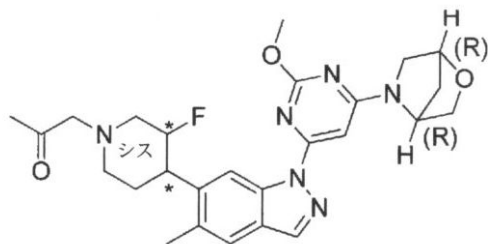
20

【0 5 0 0】

説明 1 5 3

シス-1 - (4 - (1 - (6 - ((1R, 4R) - 2 - オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) - 2 - メトキシピリミジン-4-イル) - 5 - メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 3 - フルオロピペリジン-1-イル) プロパン-2-オン (ピーク 2 から) (D 1 5 3)

【化 1 6 4】



30

【0 5 0 1】

DMF (2 mL) 中、シス- (1R, 4R) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン-4-イル) - 5 - メチル-1H-インダゾール-1-イル) - 2 - メトキシピリミジン-4-イル) - 2 - オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (ピーク 2 から、145 mg、0. 33 mmol) の溶液に、Et₃N (167 mg、1. 65 mmol)、次いで、1-ブロモプロパン-2-オン (136 mg、0. 99 mmol) を加えた。この反応物を室温で2時間攪拌した。EtOAc (20 mL) を加え、得られた混合物をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、目的生成物を黄色油状物として得た (152 mg、収率：93%)。

40

LC-MS [移動相：9. 0分まで80%水 (0. 1% FA) および20% ACN (0. 1% FA) から5%水 (0. 1% FA) および95% ACN (0. 1% FA) へ] : Rt = 3. 86分; MS理論値：494. 2、MS実測値：495. 2 [M+H]⁺。

【0 5 0 2】

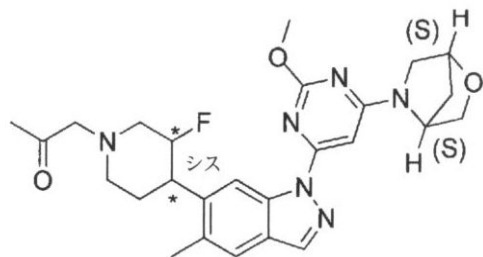
説明 1 5 4

シス-1 - (4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) - 2 - メトキシピリミジン-4-イル) - 5 - メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 3 - フルオロピペリジン-1-イル) プロパン-2-オン (ピーク 2 から) (D 1 5 4)

50

2. 1] ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1
H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-オ
ン(ピーク1から)(D154)

【化165】



10

【0503】

1-ブロモプロパン-2-オン(99mg、0.72mmol)およびEt₃N(0.3mL)を、DMF(5mL)中、シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(ピーク1から、180mg、0.36mmol)の溶液にゆっくり加え、この反応物を室温で一晩攪拌した。EtOAc(20mL)を加え、得られた混合物をブライン(3×20mL)で洗浄した。溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC(EtOAc:PE=2:1)により精製し、生成物を白色固体として得た(140mg、収率:78%)。

20

LC-MS[移動相:2.0分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]:Rt=1.26および1.30分;MS理論値:494、MS実測値:495.4[M+H]⁺。

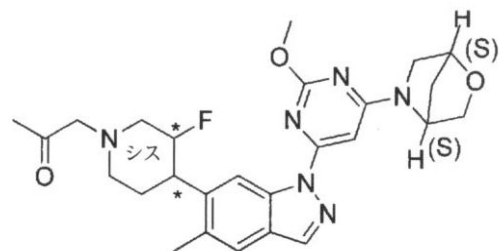
【0504】

説明155

シス-1-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1
H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-オ
ン(ピーク2から)(D155)

30

【化166】



40

【0505】

シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(ピーク2から、105mg、0.22mmol)をDMF(4mL)に溶解させ、この溶液に室温でEt₃N(120mg、1.1mmol)および1-ブロモプロパン-2-オン(75mg、0.55mmol)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。この反応物をEtOAc(50mL)で希釈した。この溶液を飽和NH₄Cl(100mL×2)で洗浄した。有機層を濃縮し、標題化合物を白色油状物として得た(110mg、粗)。

50

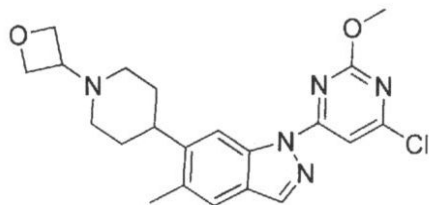
LC-MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 1.16分；MS理論値：494、MS実測値：495 [M+H]⁺。

【0506】

説明156

1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール(D156)

【化167】



10

【0507】

DMF(30mL)中、5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール(200mg、0.74mmol)および4,6-ジクロロ-2-メトキシピリミジン(4,6-dichloro-2-methoxypyrimidinein)(132mg、0.74mmol)の溶液に、Cs₂CO₃(720mg、2.21mmol)を加えた。この反応混合物を50℃で2時間撹拌した。得られた混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:2)により精製し、標題化合物(120mg、収率：40%)を白色固体として得た。LC-MS [移動相：2.6分で50%水(0.1%FA)および50%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.801分；MS理論値：413、MS実測値：414 [M+H]⁺。

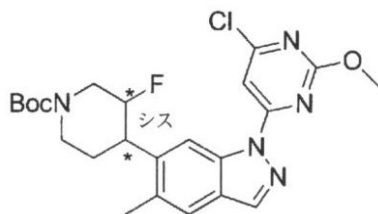
20

【0508】

説明157

シス-4-(1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク1から)(D157)

【化168】



40

【0509】

DMF(5mL)中、シス-3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク1)(300mg、0.9mmol)、4,6-ジクロロ-2-メトキシピリミジン(209mg、1.17mmol)およびCs₂CO₃(878mg、2.7mmol)の混合物を50℃で一晩撹拌した。この反応混合物を水(50mL)に注ぎ、この混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をSGC(PEからPE:EtOAc=20:1へ)により精製し、白色固体を得た(260mg、収率：60%)。

50

LC-MS [移動相：2.6分で50%水(0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)および50%ACN(0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)から5%水(0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)および95%ACN(0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)へ]：Rt = 2.327分；MS理論値：475；MS実測値：476 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

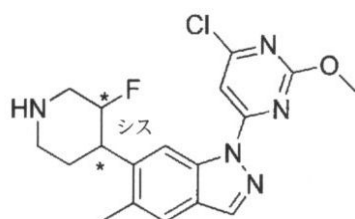
【0510】

説明158

シス-1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩(ピーク1から)(D158)

【化169】

10



【0511】

EtOAc(2mL)中、シス-4-(1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク1から)(60mg、0.126mmol)の溶液に、3N HCl/EtOAc(1mL)を加えた。この混合物を室温で0.5時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗標題化合物(50mg、粗)を白色固体として得た。

20

LC-MS [移動相：2.6分で70%水(0.1%FA)および30%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 1.04分；MS理論値：375；MS実測値：376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

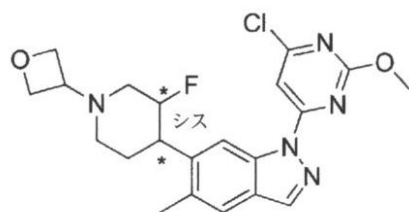
【0512】

説明159

シス-1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク1から)(D159)

30

【化170】



【0513】

40

0℃で、MeOH/CH₂Cl₂(2mL/2mL)中、シス-1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩(ピーク1から)(50mg、0.12mmol)、オキセタン-3-オン(21mg、0.24mmol)、4Åモレキュラーシーブス(5mg)の攪拌混合物に、AcOH(2mg、0.033mmol)およびNaBH₃CN(15mg、0.24mmol)を加えた。この反応物を室温に温め、一晚攪拌した。この反応混合物を濾過し、固体をCH₂Cl₂(20mL)で洗浄した。濾液をNaHCO₃水溶液(10mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出剤：CH₂Cl₂、次いで、CH₂Cl₂：MeOH = 40：1)により精製し、所望の生成物を白色固体として得た(40mg、収率：76%)。

50

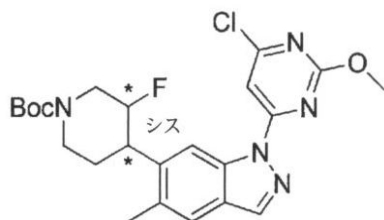
LC-MS [移動相：2.6分で70%水(0.1%FA)および30%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 1.43分；MS理論値：431；MS実測値：432 [M+H]⁺。

【0514】

説明160

シス-4-(1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク2から)(D160)

【化171】



10

【0515】

DMF(5mL)中、シス-3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク2)(300mg、0.9mmol)、4,6-ジクロロ-2-メトキシピリミジン(209mg、1.17mmol)およびCs₂CO₃(878mg、2.7mmol)の混合物を50℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水(50mL)に注ぎ、この混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をSGC(PEからPE:EtOAc=20:1へ)により精製し、白色固体(260mg、収率：60%)を得た。

20

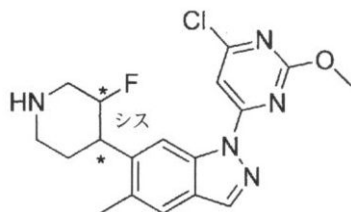
LC-MS [移動相：2.6分で60%水(0.1%NH₃H₂O)および40%ACN(0.1%NH₃H₂O)から5%水(0.1%NH₃H₂O)および95%ACN(0.1%NH₃H₂O)へ]：Rt = 2.3分；MS理論値：475；MS実測値：476 [M+H]⁺。

【0516】

説明161

シス-1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩(ピーク2から)(D161)

【化172】



40

【0517】

EtOAc(2mL)中、シス-4-(1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク2から)(60mg、0.126mmol)の溶液に、3N HCl/EtOAc(1mL)を加えた。この混合物を室温で0.5時間攪拌し、濃縮し、粗物質(50mg、粗)を白色固体として得た。

【0518】

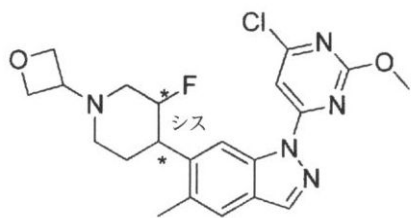
説明162

シス-1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-

50

1 - (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール (ピーク2から) (D162)

【化173】



10

【0519】

0℃で、MeOH/CH₂Cl₂ (2mL/2mL) 中、シス-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩 (ピーク2から) (50mg、0.12mmol)、オキセタン-3-オン (21mg、0.24mmol)、4Åモレキュラーシーブス (5mg) の攪拌混合物に、AcOH (2mg、0.033mmol) およびNaBH₃CN (15mg、0.24mmol) を加えた。この反応物を室温に温め、一晩攪拌した。この反応混合物を濾過し、固体をCH₂Cl₂ (20mL) で洗浄した。濾液をNaHCO₃水溶液 (10mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出剤：CH₂Cl₂、次いで、CH₂Cl₂:MeOH=40:1) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (40mg、収率：76%)。

20

LC-MS [移動相：2.6分で70%水 (0.1% NH₃H₂O) および30% ACN (0.1% NH₃H₂O) から5%水 (0.1% NH₃H₂O) および95% ACN (0.1% NH₃H₂O) へ] : Rt = 2.51分; MS理論値：431; MS実測値：432 [M+H]⁺。

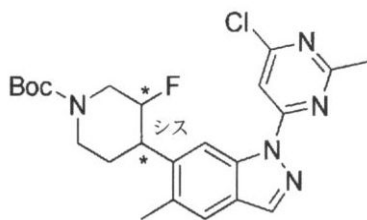
【0520】

説明163

シス-4-(1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (ピーク1から) (D163)

30

【化174】



【0521】

DMF (5mL) 中、シス-t 3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (ピーク1) (330mg、1mmol)、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン (178mg、1.1mmol) およびCs₂CO₃ (652mg、2.0mmol) の混合物を50℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (50mL) に注ぎ、この混合物をEtOAc (30mL×3) で抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をSGC (PEからPE:EtOAc=20:1~10:1へ) により精製し、白色固体を得た (220mg、収率：48%)。

40

LC-MS [移動相：2.6分で50%水 (0.1% NH₃H₂O) および50% ACN (0.1% NH₃H₂O) から5%水 (0.1% NH₃H₂O) および95% ACN (0.1% NH₃H₂O) へ] : Rt = 2.306分; MS理論値：459; MS実測値：4

50

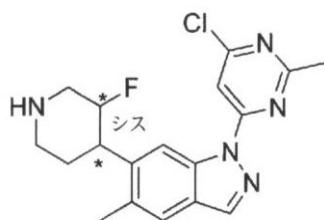
60 [M+H]⁺。

【0522】

説明164

シス-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩(ピーク1から)(D164)

【化175】



10

【0523】

EtOAc(5mL)中、シス-4-(1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク1から)(60mg、0.13mmol)の溶液に、3N HCl/EtOAc(2mL)を加えた。この混合物を室温で0.5時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗標題化合物(50mg、粗)を白色固体として得た。LC-MS[移動相:2.6分で70%水(0.1%FA)および30%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]:Rt=0.95分;MS理論値:359;MS実測値:360[M+H]⁺。

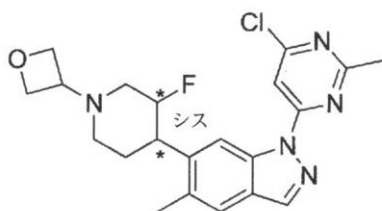
20

【0524】

説明165

シス-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク1から)(D165)

【化176】



30

【0525】

0℃で、MeOH/CH₂Cl₂(2mL/2mL)中、シス-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩(ピーク1から)(50mg、0.126mmol)、オキセタン-3-オン(21mg、0.24mmol)、4Åモレキュラーシーブス(5mg)の攪拌混合物に、AcOH(2mg、0.033mmol)およびNaBH₃CN(15mg、0.24mmol)を加えた。この反応混合物を室温に温め、一晚攪拌し、濾過し、CH₂Cl₂(20mL)で洗浄した。有機部分をNaHCO₃水溶液(10mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出剤:CH₂Cl₂、次いで、CH₂Cl₂:MeOH=40:1)により精製し、所望の生成物を白色固体として得た(40mg、収率:76%)。

40

LC-MS[移動相:2.6分で50%水(0.1%NH₃H₂O)および50%ACN(0.1%NH₃H₂O)から5%水(0.1%NH₃H₂O)および95%ACN(0.1%NH₃H₂O)へ]:Rt=1.816分;MS理論値:415;MS実測値:4

50

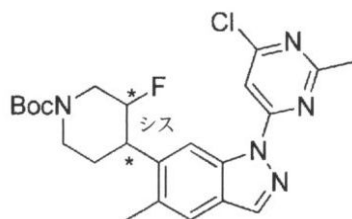
16 $[M+H]^+$ 。

【0526】

説明166

シス-4-(1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (ピーク2から) (D166)

【化177】



10

【0527】

DMF (5 mL) 中、シス-3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (ピーク2) (300 mg、0.9 mmol)、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン (190 mg、1.17 mmol) および Cs_2CO_3 (878 mg、2.7 mmol) の混合物を 50℃ で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、この混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を SGC (PE から PE:EtOAc = 20:1 へ) により精製し、白色固体を得た (200 mg、収率: 48%)。

20

LC-MS [移動相: 2.6 分で 50% 水 (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) および 50% ACN (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) から 5% 水 (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) および 95% ACN (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) へ]: Rt = 2.35 分; MS 理論値: 459; MS 実測値: 460 $[M+H]^+$ 。

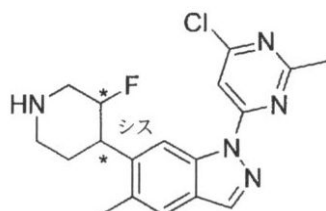
【0528】

説明167

シス-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩 (ピーク2から) (D167)

30

【化178】



【0529】

EtOAc (2 mL) 中、4-(1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (ピーク2から) (60 mg、0.13 mmol) の溶液に、3N HCl/EtOAc (1 mL) を加えた。この混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗標題化合物 (50 mg、粗) を白色固体として得た。

40

【0530】

説明168

シス-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (ピーク2から) (D168)

50

Cc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(C)cc1)C(F)(C3CCO3)CCN4CCCC4

10

20

30

Cc1ccc2c(c1)c(c3c2ncn3C4=CC=CC=C4C5=C(C)N(C5)C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8)C(F)(C)C9CCCCC9N(C(=O)OC(C)(C)C)C10CCCCC10C11CCCCC11

40

50

り精製し、所望の生成物を白色固体として得た（75 mg、収率：96％）。

LC-MS [移動相：2.6分で50％水（0.1％FA）および50％ACN（0.1％FA）から5％水（0.1％FA）および95％ACN（0.1％FA）へ]：純度91％、Rt = 1.79分；MS理論値：522、MS実測値：523 [M+H]⁺

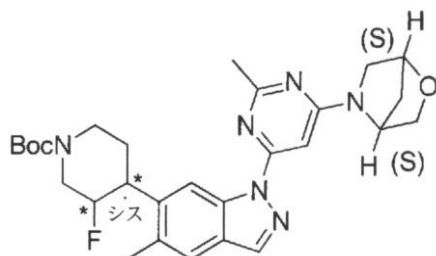
【0534】

説明170

4-（1-（6-（（1S, 4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート（D170）

【化181】

10



【0535】

トルエン（30 mL）中、3-フルオロ-4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（ピーク2）（50 mg、0.15 mmol）および（1S, 4S）-5-（6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（48 mg、0.15 mmol）の溶液に、CuI（44 mg、0.23 mmol）、K₃PO₄・3H₂O（80 mg、0.30 mmol）およびN, N'-ジメチルエチレンジアミン（27 mg、0.30 mmol）を加えた。この反応混合物を100℃で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAc（50 mL）に溶解させ、NH₄OH（20 mL）を加えた。有機層を分離し、水層をEtOAc（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をPE/EtOAc = 2/1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより

20

30

精製し、所望の生成物を白色固体として得た（60 mg、収率：76％）。
LC-MS [移動相：2.6分で50％水（0.1％FA）および50％ACN（0.1％FA）から5％水（0.1％FA）および95％ACN（0.1％FA）へ]：純度88％；Rt = 1.80分；MS理論値：522、MS実測値：523 [M+H]⁺

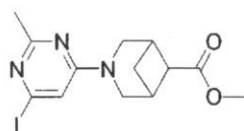
【0536】

説明171

3-（6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸メチルエステル（D171）

【化182】

40



【0537】

NMP（3 mL）中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン（345 mg、1.0 mmol）の溶液に、室温で3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸メチルエステル（150 mg、1.0 mmol）、TEA（874 mg、8.65 mmol）を加えた。この反応混合物を40℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水（10 mL）に注ぎ、EtOAc（5 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（5 mL

50

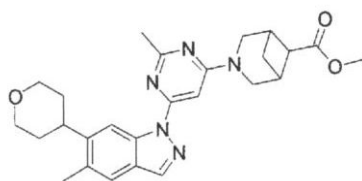
）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をSGC（PE：EtOAc＝5：1）により精製し、標題生成物を黄色油状物として得（200mg、収率：52％）、これをそのまま使用した。

【0538】

説明172

3-〔2-メチル-6-〔5-メチル-6-（テトラヒドロピラン-4-イル）-インダゾール-1-イル〕-ピリミジン-4-イル〕-3-アザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-6-カルボン酸メチルエステル（D172）

【化183】



10

【0539】

トルエン（10mL）中、3-（6-ヨード-2-メチル-ピリミジン-4-イル）-3-アザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-6-カルボン酸メチルエステル（160mg、0.49mmol）および5-メチル-6-（テトラヒドロピラン-4-イル）-1H-インダゾール（150mg、0.69mmol）の溶液に、室温で、CuI（132mg、0.69mmol）、 K_3PO_4 （170mg、0.82mmol）を加えた。添加後、 N^1 、 N^2 -ジメチルエタン-1,2-ジアミン（72mg、0.82mmol）を N_2 保護下で加えた。この反応混合物を70℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水（20mL）に注ぎ、EtOAc（10mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色油状物を得た。残渣をそれ以上精製せずに次の工程に使用した（250mg、粗）。

20

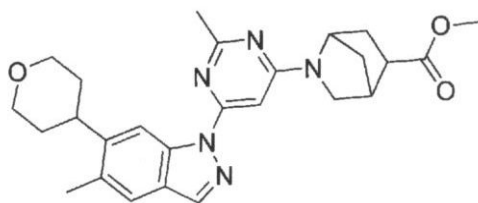
LC-MS〔移動相：2.0分で70％水（0.1％FA）および30％ACN（0.1％FA）から95％水（0.1％FA）および5％ACN（0.1％FA）へ、純度：44％〕：Rt＝1.61分；MS理論値：461、MS実測値：462〔M+H〕⁺。

【0540】

説明173

2-〔2-メチル-6-〔5-メチル-6-（テトラヒドロピラン-4-イル）-インダゾール-1-イル〕-ピリミジン-4-イル〕-2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-5-カルボン酸メチルエステル（D173）

【化184】



40

【0541】

NMP（8mL）中、1-（6-ヨード-2-メチル-ピリミジン-4-イル）-5-メチル-6-（テトラヒドロピラン-4-イル）-1H-インダゾール（350mg、0.80mmol）、2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-5-カルボン酸メチルエステル（164mg、0.96mmol）およびDIPEA（280mg、2.16mmol）を50℃で3日間攪拌した。次に、この反応物を水（30mL）に注ぎ、EtOAc（30mL×3）で抽出した。有機相をブライン（90mL×3）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗化合物を得た（350mg、収率％）。

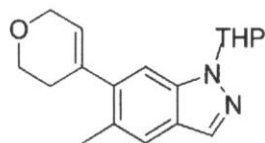
【0542】

50

説明 174

6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(D174)

【化185】



【0543】

1,4-ジオキサン/H₂O(50mL/5mL)中、6-ブロモ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(2g、6.78mmol)および2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.7g、8.14mmol)の溶液に、室温で、Na₂CO₃(2.8g、27.12mmol)を加えた。次に、Pd(dppf)Cl₂(240mg、0.339mmol)をN₂保護下に加えた。この反応混合物を一晩90℃に加熱した。この反応混合物を水(150mL)に注ぎ、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を(EtOAc:石油エーテル=1:10)で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体として得た(1.4g、収率70%)。

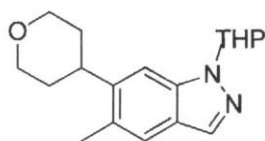
LC-MS[移動相:2.5分で40%水(0.1%FA)および60%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]:Rt=1.157分;MS理論値:298;MS実測値:299.0[M+H]⁺。

【0544】

説明 175

5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール(D175)

【化186】



【0545】

MeOH(5mL)中、6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(700mg、2.35mmol)の溶液に、10%Pd/C(50mg)を加えた。この混合物を室温で一晩、N₂雰囲気下で攪拌した。この反応混合物をセライトのショートで濾過し、EtOAc(5mL)で洗浄し、濾液を濃縮し、生成物を白色固体として得た(600mg、収率85%)。

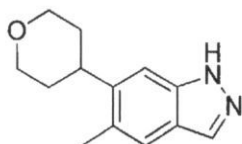
LC-MS[移動相:2.5分で40%水(0.1%FA)および60%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]:Rt=1.100分;MS理論値:300;MS実測値:301[M+H]⁺。

【0546】

説明 176

5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール(D176)

【化 1 8 7】



【0 5 4 7】

DCM (10 mL) 中、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール (600 mg、2 mmol) の溶液に、室温で、TFA (5 mL) を加えた。この反応混合物を一晩 30 °C に加熱した。この反応混合物を濃縮乾固した。残渣を DCM (10 mL) に溶解させ、NaHCO₃ (20 mL) 水溶液、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体として得た (300 mg、収率 70%)。

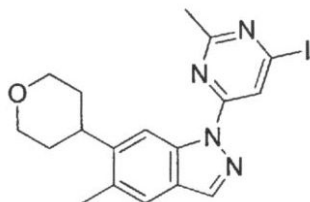
LC-MS [移動相：2.5 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 1.020 分 ; MS 理論値 : 216 ; MS 実測値 : 217 [M+H]⁺。

【0 5 4 8】

説明 1 7 7

1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール (D 1 7 7)

【化 1 8 8】



【0 5 4 9】

THF (60 mL) 中、5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール (340 mg、1.57 mmol) および 4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (1.63 g、4.72 mmol) の溶液に、CuI (299 mg、1.57 mmol)、次いで、K₃PO₄ (1.33 g、6.29 mmol) および N¹, N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (277 mg、3.14 mmol) を加えた。得られた混合物を N₂ で 3 回脱気した。この反応物を室温で一晩攪拌した。EtOAc (100 mL) を加え、得られた混合物をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 4 : 1 で溶出、20 g のシリカゲル) により精製し、生成物 (640 mg、収率 93.7%) を白色固体として得た。

LC-MS [移動相：2 分で 90% 水 (0.1% FA) および 10% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 1.73 分 ; MS 理論値 : 434、MS 実測値 : 435 [M+H]⁺。

【0 5 5 0】

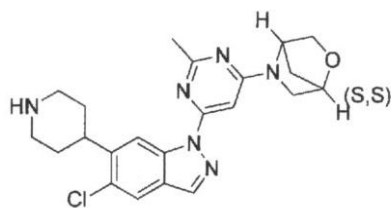
説明 1 7 8

4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 (1 S, 4 S) -tert-ブチル (D 1 7 8)

Cc1nc2c(ncn2C3C4C(C3)OC4)nc5c1cc(Cl)c6c5nn6C7CCN(CCC7)C(=O)OC8CCCCC8

20

30



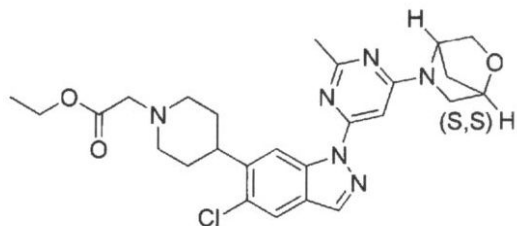
40

50

説明 180

2-(4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)酢酸(1S, 4S)-エチル(D180)

【化191】



10

【0555】

DMF(4 mL)中、(1S, 4S)-5-(6-(5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(153 mg、0.36 mmol)およびTEA(181 mg、1.8 mmol)の溶液に、0℃で、DMF(0.5 mL)中、プロモ酢酸エチル(180 mg、1.08 mmol)を加えた。この溶液を室温で1時間攪拌した。この反応溶液をEtOAc(60 mL)で希釈し、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH=40:1)により精製し、

20

標題生成物(165 mg、89%)を黄色固体として得た。
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 6H), 1.35-1.29 (m, 3H)。

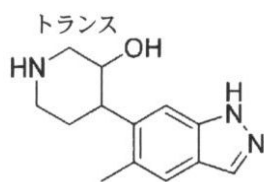
【0556】

説明 181

3-トランス-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール(D181)

30

【化192】



【0557】

MeOH(5.0 mL)中、3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸3-トランス-tert-ブチル(1.0 g、2.41 mmol)の溶液に、HCl/1, 4-ジオキサン(10 mL、6 M)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を濃縮した。残渣をMeOH(50 mL)に溶解させ、アンバーリスト(R) A21(3.0 g)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、標題化合物(510 mg、67%)を白色固体として得た。

40

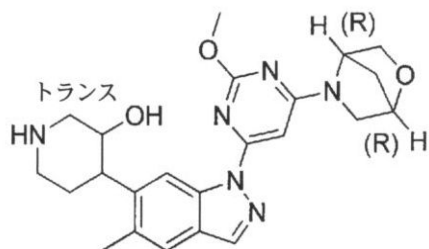
LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Di kw a D i a m o n s i l p l u s; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH₄ OAc + 5% ACN); 4分勾配 (B%) - 05-95-POS; 流速: 1.5 mL/分]: Rt = 1.321分; MS理論値: 231、MS実測値: 232 [M+H]⁺。

【0558】

50

説明 182

3-トランス-(1R, 4R)-4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール (D182)
【化193】



10

【0559】

トルエン (10 mL) および DMSO (4 mL) 中、3-トランス-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール (400 mg、1.73 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (577 mg、1.73 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (242 mg、1.73 mmol)、CuI (165 mg、0.87 mmol) および K₃PO₄ (733 mg、3.46 mmol) の混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。この反応物を EtOAc (100 mL) で希釈し、NH₃・H₂O (30 mL×2)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH=10/1) により精製し、標題化合物 (180 mg、24%) を白色固体として得た。

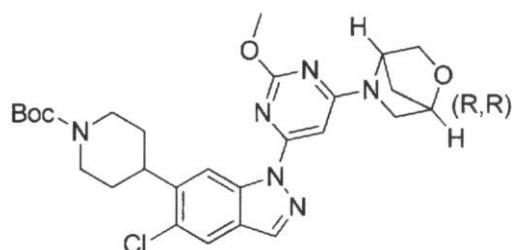
20

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6×30 mm 5 μm; Diamonsil plus; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH₄OAc + 5% ACN); 4 分勾配 (B%) - 0.5-9.5-POS; 流速: 1.5 mL/分]: Rt = 1.836 分; MS 理論値: 436、MS 実測値: 437 [M+H]⁺。

【0560】

説明 183

4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D183)
【化194】



40

【0561】

トルエン (5 mL) 中、4-(5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.44 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (178 mg、0.53 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (62 mg、0.44 mmol)、CuI (44 mg、0.23 mmol) および K₃PO₄ (188 mg、0.89 mmol) の懸濁液を、100 °C、N₂ 雰囲気下で 2 時間攪拌した。次に、この反応混合物を 150 mL の Et

50

OA cで希釈し、ブライン（30 mL×3）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOA c=2:1）により精製し、化合物（176 mg、73%）を黄色固体として得た。

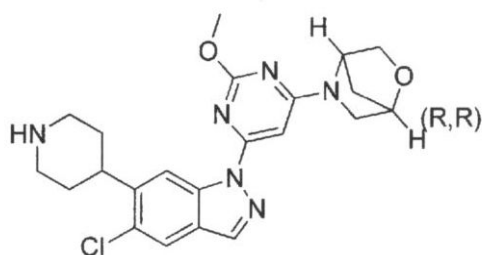
LC-MS [C₁₈; カラムサイズ: 4.6×30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH₄OA c + 5% ACN); 4分勾配 (B%) - 05-95-POS; 5~95% ポジティブ、流速: 1.5 mL/分、停止時間 4分]: Rt = 2.938 分; MS 理論値: 540、MS 実測値: 541 [M+H]⁺。

【0562】

説明 184

(1R, 4R) - 5 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (D184)

【化195】



【0563】

DCM (10 mL) 中、4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1R, 4R) - tert - ブチル (176 mg、0.32 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。この混合物を室温で6時間攪拌した。この混合物に飽和 NaHCO₃ を加えて pH = 7~8 に調整した。この混合物を DCM (30 mL) で希釈し、ブライン (10 mL×3) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (139 mg、95%) を黄色固体として得た。

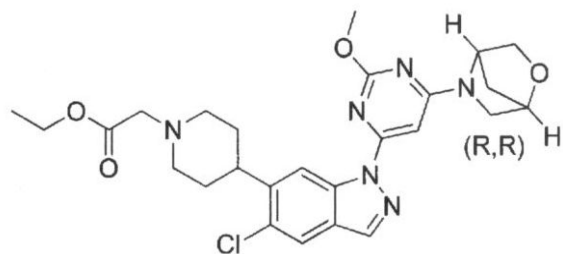
LC-MS [C₁₈; カラムサイズ: 4.6×30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH₄OA c + 5% ACN); 4分勾配 (B%) - 05-95-POS; 5~95% ポジティブ、流速: 1.5 mL/分、停止時間 4分]: Rt = 1.996 分; MS 理論値: 440、MS 実測値: 441 [M+H]⁺。

【0564】

説明 185

2 - (4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸 (1R, 4R) - エチル (D185)

【化196】



10

20

30

40

50

【0565】

DMF (5 mL) 中、(1R, 4R) - 5 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (136 mg、0. 31 mmol) の溶液に、ブromo酢酸エチル (155 mg、0. 93 mmol) および TEA (156 mg、1. 55 mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、ブライン (30 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 2 : 5) により精製し、標題化合物 (43 mg、26%) を黄色油状物として得た。LC-MS [C₁₈; カラムサイズ: 4. 6 × 30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (ACN) : A1 (0. 02% NH₄OAc + 5% ACN); 4分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 5 ~ 95% ポジティブ、流速: 1. 5 mL / 分、停止時間 4分] : Rt = 2. 735 分; MS 理論値: 526、MS 実測値: 527 [M+H]⁺。

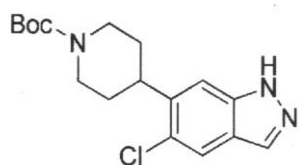
10

【0566】

説明 186

4 - (5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D186)

【化197】



20

【0567】

MeOH (10 mL) 中、5 - クロロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (730 mg、3 mmol) の溶液に、氷浴下で、KOH (506 mg、9 mmol、10 mL の H₂O 中) および (Boc)₂O (809 mg、3. 71 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物に H₂O (50 mL) を加え、EtOAc (30 * 3 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。粗物質をフラッシュ

30

クロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) により精製し、標題化合物 (545 mg、52%) を黄色固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.36 (br 1H), 8.00 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.28 (br, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.89 (br, 2H), 1.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.64 (br, 2H), 1.50 (s, 9H)。

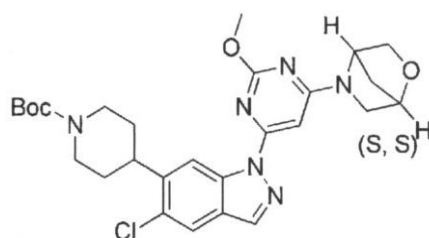
【0568】

説明 187

4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1S, 4S) - tert - ブチル (D187)

40

【化198】



【0569】

トルエン (3 mL) 中、4 - (5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジ

50

ン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (200 mg、0.6 mmol) および (1*S*, 4*S*)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (217 mg、0.65 mmol)、CuI (57 mg、0.3 mmol)、K₃PO₄ (254 mg、1.2 mmol) および *N,N'*-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (85 mg、0.6 mmol) の混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。この混合物を 50 mL の EtOAc で希釈し、NH₃H₂O (30 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 1/1) により精製し、標題化合物 (263 mg、81%) を白色固体として得た。

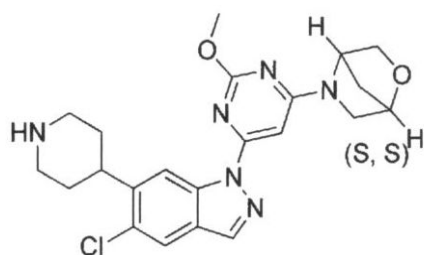
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.54 (br 1H), 5.26 (br, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.30 (br, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 1.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 1.61 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)。

【0570】

説明 188

(1*S*, 4*S*)-5-(6-(5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (D188)

【化199】



【0571】

DCM (4 mL) 中、4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-クロロ-1*H*-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 (1*S*, 4*S*)-*tert*-ブチル (263 mg、0.48 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物に飽和 NaHCO₃ を加えて pH > 7 に調整した。この混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (215 mg、100%) を白色固体として得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.55 (br, 1H), 5.28 (br, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 5H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 5H)。

【0572】

説明 189

2-(4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-クロロ-1*H*-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)酢酸 (1*S*, 4*S*)-エチル (D189)

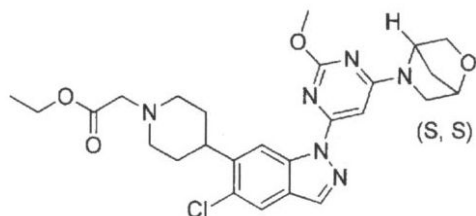
10

20

30

40

【化 2 0 0】



【 0 5 7 3】

DMF (5 mL) 中、(1S, 4S) - 5 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (215 mg、0.49 mmol) の溶液に、0℃で、プロモ酢酸エチル (243 mg、1.46 mmol) および TEA (245 mg、2.43 mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 1/2) により精製し、標題化合物 (181 mg、70%) を白色固体として得た。

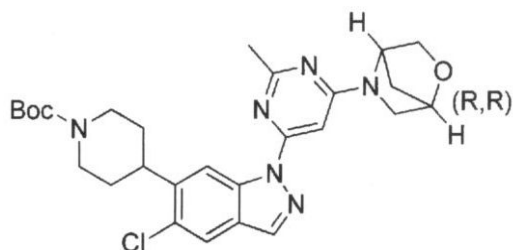
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.54 (br, 1H), 5.27 (br 1H), 4.74 (s, 1H), 4.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.13-3.10 (m, 3H), 2.43 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.03-1.87 (m, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【 0 5 7 4】

説明 190

4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1R, 4R) - tert - ブチル (D190)

【化 2 0 1】



【 0 5 7 5】

トルエン (3 mL) 中、4 - (5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ((200 mg、0.59 mmol)、(1R, 4R) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (207 mg、0.65 mmol)、N, N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (84 mg、0.59 mmol)、CuI (57 mg、0.30 mmol) および K₃PO₄ (250 mg、1.18 mmol) の懸濁液を 100℃で2時間攪拌した。次に、この反応混合物を EtOAc (60 mL) で希釈し、NH₃ · H₂O (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1:1) により精製し、化合物 (281 mg、91%) を黄色油状物として得た。

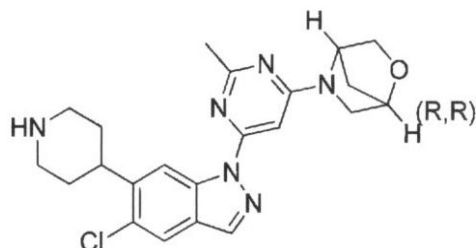
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.68 (br 1H), 5.36 (br 1H), 4.79 (s, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.64-3.49 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。

【0576】

説明191

(1R, 4R) - 5 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D191)

【化202】



10

【0577】

TFA/DCM (6 mL、v/v = 1/1) 中、4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1R, 4R) - tert - ブチル (281 mg、0.536 mmol) の溶液に、室温で1時間撹拌した。この混合物を飽和 NaHCO₃ で希釈して pH = 7 ~ 8 とし、DCM (20 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗化合物 (280 mg、100%) を黄色固体として得た。

20

LC-MS [C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH₄OAc + 5% ACN); 4分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 5 ~ 95% ポジティブ、流速: 1.5 mL/分、停止時間 4分]: Rt = 1.977分; MS理論値: 424、MS実測値: 425 [M+H]⁺。

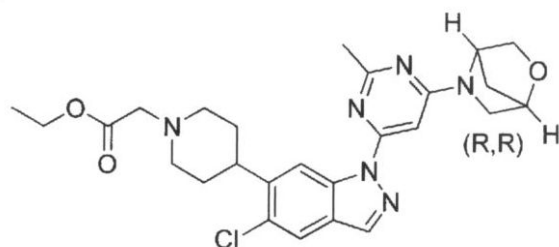
【0578】

説明192

2 - (4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸 (1R, 4R) - エチル (D192)

30

【化203】



40

【0579】

DMF (5 mL) 中、(1R, 4R) - 5 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (280 mg、0.66 mmol) の溶液に、0℃で、プロモ酢酸エチル (330 mg、1.98 mmol) および TEA (333 mg、3.30 mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間撹拌した。この混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20:1) により精製し、標題化合物 (188 mg、56%) を白色固体として得た。

50

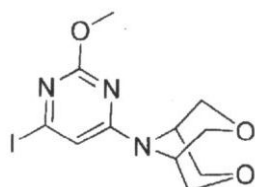
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.65 (br 1H), 5.33 (br 1H), 4.74 (s, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.17-3.09 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 6H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0580】

説明 193

9- (6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル) -3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン (D193)

【化204】



10

【0581】

4 mL の $i\text{-PrOH}$ および 2 mL の DMF 中、シュウ酸 3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン (100 mg、0. 775 mmol)、4, 6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (280 mg、3. 33 mmol) および TEA (235 mg、2. 33 mmol) の混合物を 35°C で 12 時間および 100°C で 6 時間攪拌した。この溶液を H_2O (30 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を 30 mL のブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 2/1) により精製し、標題化合物 (100 mg、35%) を黄色固体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.58 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 5H), 3.94-3.89 (m, 8H)。

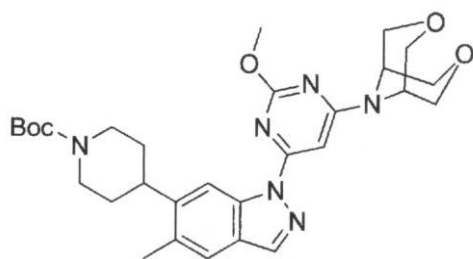
【0582】

説明 194

4- (1- (6- (3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D194)

30

【化205】



【0583】

DMF (1. 5 mL) 中、tert-ブチル-4- (5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (119 mg、0. 38 mmol)、9- (6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル) -3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン (60 mg、0. 16 mmol) および CsCO_3 (124 mg、0. 38 mmol) の混合物を 85°C で 5 時間攪拌した。この混合物に EtOAc (80 mL) を加え、 H_2O (30 mL $\times$ 3) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1:1) により精製し、化合物 (40 mg、38%) を無色の油状物として得た。

40

LCMS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: 2. 1 $\times$ 50 mm; Waters ACQU

50

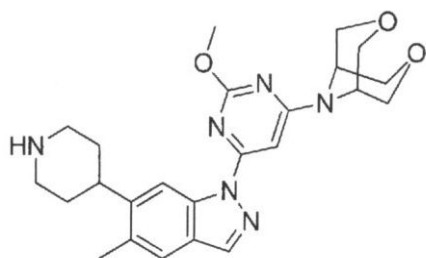
ITY UPLC BEH; 移動相: B (ACN); A (0.02% NH₄OAc + 5% ACN); 流速: 1.5 ml/分; 4分勾配 (B%)] : Rt = 2.694分; MS理論値: 550、MS実測値: 551 [M+H]⁺。

【0584】

説明195

9-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン(D195)

【化206】



10

【0585】

TFA (1 mL) および DCM (4 mL) 中、4-(1-(6-(3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (40 mg、0.07 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。この混合物に H₂O (20 mL) を加え、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物 (32 mg、98%) を黄色固体として得た。

20

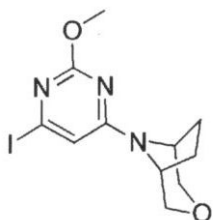
LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm; Diamonsil plus; 移動相: B (ACN); A (0.02% NH₄OAc + 5% ACN); 流速: 1.5 ml/分; 4分勾配 (B%)] : Rt = 1.874分; MS理論値: 450、MS実測値: 451 [M+H]⁺。

【0586】

説明196

8-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(D196)

【化207】



40

【0587】

i-PrOH (10 mL) および DMSO (4 mL) 中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (1.09 g、3.33 mmol)、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (500 mg、3.33 mmol) および TEA (1.35 g、13.32 mmol) の溶液を 25℃で一晩攪拌した。この混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 7/1) により精製し、標題化合物 (930 mg、78%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.55 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 3H), 3.63-3.

50

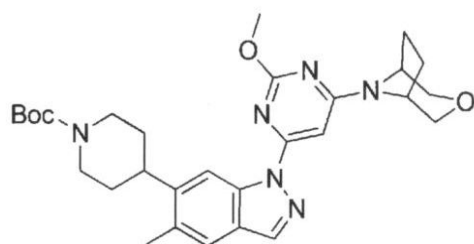
60 (m, 3H), 2.12-2.10 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H)。

【0588】

説明197

4-(1-(6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D197)

【化208】



10

【0589】

トルエン (8 mL) 中、5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (200 mg、0.64 mmol)、8-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (242 mg、0.70 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (180 mg、1.27 mmol)、CuI (121 mg、0.63 mmol) および K_3PO_4 (269 mg、1.27 mmol) の混合物を 100℃ で 4 時間攪拌した。この混合物を 15 mL の H_2O および $NH_3 \cdot H_2O$ (5 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 3/1) により精製し、標題化合物 (269 mg、79%) を無色の油状物として得た。

20

LCMS [C_{18} ; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm ; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH_4OAc + 5% ACN); 4 分勾配 (B%) 05-95-POS; 5~95% ポジティブ、流速: 1.5 mL/分、停止時間 4 分]: R_t = 2.958 分; MS 理論値: 534、MS 実測値: 535 $[M+H]^+$ 。

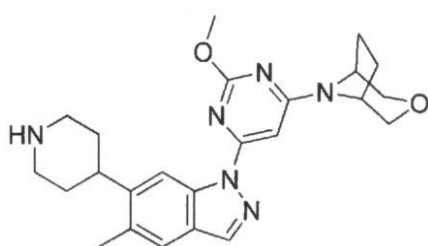
30

【0590】

説明198

8-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (D198)

【化209】



40

【0591】

DCM (4 mL) 中、4-(1-(6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (269 mg、0.504 mmol) の混合物に、HCl/Et₂O (2 M、2 mL) を加えた。この混合物を室温で 5 時間攪拌した。この反応物を濃縮した。残渣を 20 mL の MeOH に溶解さ

50

せ、アンバーリスト A-21 樹脂で 15 分間処理した。この樹脂を濾去し、濾液を濃縮し、標題化合物 (230 mg、100%) を白色固体として得た。

LCMS [C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH₄OA + 5% ACN); 4 分勾配 (B%) 05-95-POS; 5~95% ポジティブ、流速 1.5 mL/分、停止時間 4 分]: Rt = 2.089 分; MS 理論値: 434、MS 実測値: 435 [M+H]⁺。

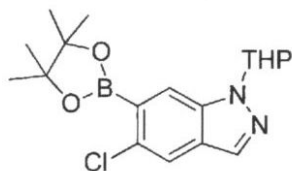
【0592】

説明 199

5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (D199)

10

【化 210】



【0593】

20

(100 mL) のジオキサン中、6-ブromo-5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (5 g、15.87 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (4.84 g、19.04 mmol) および CH₃COOK (6.23 g、63.48 mmol) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (1.17 g、1.58 mmol) を加えた。この混合物を 2 時間 90 °C に加熱した。この混合物を真空濃縮した。粗物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1) により精製し、標題化合物 (4.0 g、70%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.27 (s, 12H)。

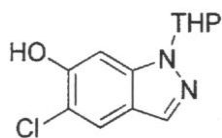
30

【0594】

説明 200

5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-オール (D200)

【化 211】



【0595】

40

12 mL の H₂O₂ 中、5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (4.0 g、11.02 mmol) の溶液に、100 mL の THF 中、10 mL の酢酸を加えた。この反応物を室温で 18 時間攪拌した。水 (20 mL) を加えた。この混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5/1) により精製し、標題化合物 (2.51 g、91%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.63-5.59 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.27 (s, 12H)。

50

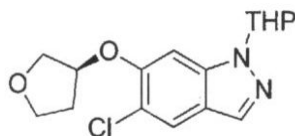
, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 3H)。

【0596】

説明201

5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール(D201)

【化212】



10

【0597】

THF(6mL)中、5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-オール(450mg、1.8mmol)、(R)-テトラヒドロフラン-3-オール(157mg、1.8mmol)およびPPh₃(566mg、2.2mmol)の溶液に、DIAD(444mg、2.2mmol)を加えた。この混合物を0℃から室温まで一晩攪拌した。この混合物をH₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。これらの抽出液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。有機相を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=2/1)により精製し、標題化合物(400mg、69%)を黄色油状物として得た。

20

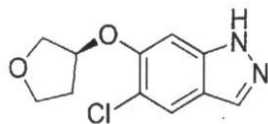
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.88-5.86 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 5H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.79-2.15 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 3H)。

【0598】

説明202

(S)-5-クロロ-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール(D202)

【化213】



30

【0599】

DCM(6mL)およびTFA(6mL)中、5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール(300mg、0.93mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製し、標題化合物(45mg、20%)を黄色油状物として得た。

40

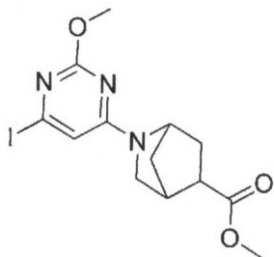
¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.97 (br 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 3.97-3.76 (m, 4H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H)。

【0600】

説明203

2-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル(D203)

【化 2 1 4】



【0 6 0 1】

10

i-PrOH (12 mL) 中、1,4,6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (750 mg、2.07 mmol) および 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-カルボン酸メチル塩酸塩 (398 mg、2.07 mmol) の溶液に、TEA (628 mg、6.21 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1 から 3/2 へ) により精製し、標題化合物 (639 mg、78%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.52 (s, 0.4H), 6.31 (s, 0.6H), 4.88 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.53-3.33 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

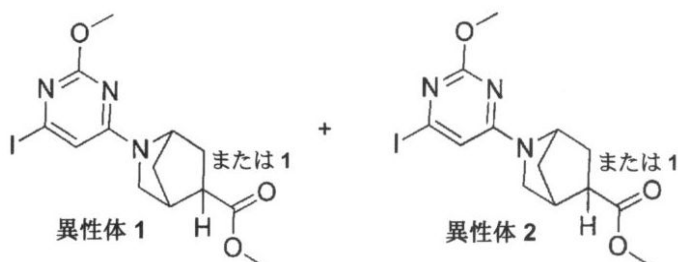
【0 6 0 2】

20

説明 2 0 4 および 2 0 5

2-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-カルボン酸メチル (D 2 0 4、異性体 1 ; D 2 0 5、異性体 2)

【化 2 1 5】



30

【0 6 0 3】

2-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-カルボン酸メチル (639 mg) をキラル分取 HPLC により分割し、異性体 1 (239 mg、37%) および異性体 2 (215 mg、34%) を得た。キラル分取 HPLC [カラム: Chiralpak IA; $5\mu\text{m}$ $20 \times 150\text{mm}$; 相: CO_2 : EtOH = 90:10、流速: $10\text{mL}/\text{分}$; 波長 (Wave length): 230nm]。

【0 6 0 4】

40

異性体 1、D 2 0 4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (s, 0.4H), 6.29 (s, 0.6H), 4.87 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49-3.28 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H)。

キラル HPLC (Chiralpak ID $5\mu\text{m}$ $4.6 \times 250\text{mm}$; 相: Hex: EtOH = 90:10; 流速: $1.0\text{mL}/\text{分}$; 波長 (Wave length): 230nm ; 温度: 30°C): $R_t = 11.802\text{分}$

【0 6 0 5】

異性体 2、D 2 0 5

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (s, 0.4H), 6.29 (s, 0.6H), 4.87 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49-3.28 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H)。

50

, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49-3.28 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H)。

キラルHPLC (Chiralpak ID $5\mu\text{m}$ $4.6 \times 250\text{mm}$; Phase: Hex: EtOH = 90:10; 流速: $1.0\text{mL}/\text{分}$; 波長(Wave length): 230nm ; 温度: 30°C): Rt = 13.409分。

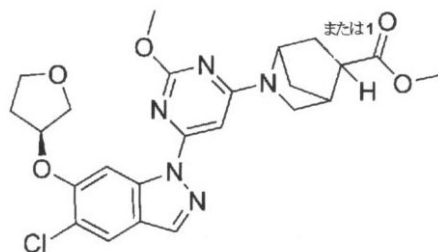
【0606】

説明206

2-(6-(5-クロロ-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル(異性体1)(D206)

10

【化216】



異性体1

【0607】

20

トルエン(3mL)中、(S)-5-クロロ-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール(45mg、0.19mmol)、2-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸(5R)-メチル(異性体1)(82mg、0.21mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(54mg、0.38mmol)、CuI(36mg、0.19mmol)および K_3PO_4 (81mg、0.38mmol)の混合物を 100°C で2時間攪拌した。この混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(40mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc = 4/1)により精製し、標題化合物(28mg、29%)を黄色油状物として得た。

30

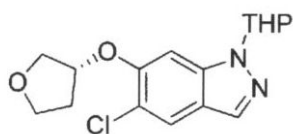
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.70-6.48 (m, 1H), 5.09 (br 1H), 4.13-3.94 (m, 7H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.96 (br 1H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 2H)。

【0608】

説明207

5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール(D207)

【化217】



40

【0609】

0°C で、6mLのTHF中、5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-オール(450mg、1.8mmol)、(S)-テトラヒドロフラン-3-オール(157mg、1.8mmol)、 PPh_3 (566mg、2.2mmol)の溶液に、DIAD(444mg、2.2mmol)を加えた。この反応物を 0°C から室温へ一晩攪拌した。この混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水

50

(50 mL × 2) で洗浄し、シリカゲルで濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 2 / 1) により精製し、標題化合物 (500 mg、87%) を黄色油状物として得た。

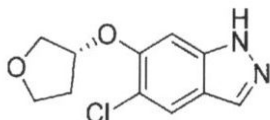
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.88-5.86 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 5H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 3H)。

【0610】

説明 208

(R)-5-クロロ-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール (D208)

【化218】



【0611】

DCM (6 mL) 中、5-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール (500 mg、1.55 mmol) の溶液に、室温で TFA (6 mL) を加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製し、標題化合物 (230 mg、60%) を黄色油状物として得た。

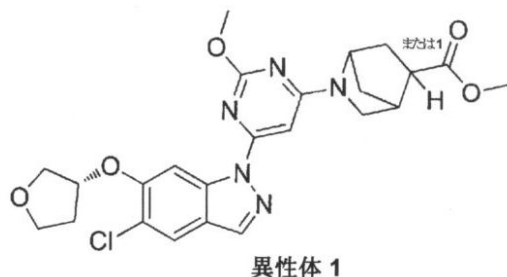
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12.99 (br 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 3.97-3.75 (m, 4H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H)。

【0612】

説明 209

2-(6-(5-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル (異性体 1) (D209)

【化219】



【0613】

トルエン (3 mL) 中、2-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル (異性体 1) (115 mg、0.30 mmol)、(R)-5-クロロ-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール (70 mg、0.21 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (84 mg、0.60 mmol)、CuI (56 mg、0.30 mmol) および K₃PO₄ (125 mg、0.60 mmol) の混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。この反応物を濾過し、濃縮した。残渣を EtOAc (20 mL) で希釈し、NH₃H₂O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 2 / 1) により精製し、標題化合物 (106 mg、72%) を無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.69 (s, 0.4

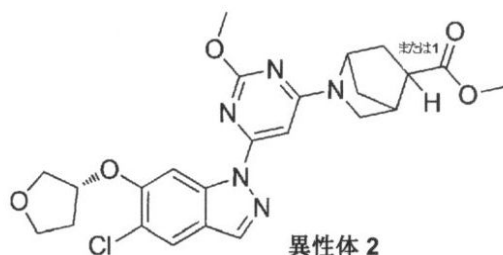
H), 6.47 (s, 0.6H)), 5.09 (br 1H), 4.13-3.94 (m, 7H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H)。

【0614】

説明 210

2-(6-(5-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル(異性体2)(D210)

【化220】



10

【0615】

トルエン(3 mL)中、2-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル(異性体2)(128 mg、0.33 mmol)、(R)-5-クロロ-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール(70 mg、0.30 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(85 mg、0.60 mmol)、CuI(57 mg、0.30 mmol)およびK₃PO₄(127 mg、0.60 mmol)の混合物を100℃で2時間攪拌した。この反応物を濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc(100 mL)で希釈し、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc=4/1)により精製し、標題化合物(138 mg、92%)を黄色固体として得た。

20

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.69 (s, 0.4 H), 6.47 (s, 0.6H), 5.09 (br 1H), 4.13-3.94 (m, 7H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H)。

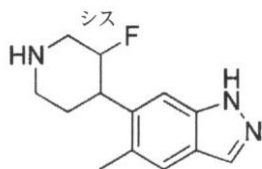
30

【0616】

説明 211

シス-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク1から)(D211)

【化221】



40

【0617】

DCM(4 mL)中、シス-3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(ピーク1、200 mg、0.6 mmol)の溶液に、TFA(2 mL)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、Na₂CO₃水溶液およびNaOH水溶液でpH>12に塩基性化し、濾過し、乾燥させ、標題生成物を白色固体として得た(150 mg、粗)。

LC-MS[移動相: 2.6分で70%水(0.1%FA)および30%ACN(0.1

50

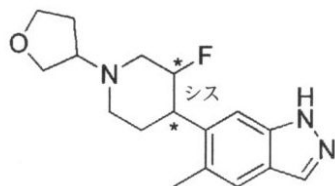
% F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % A C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 0 . 7 5 7 分 ; M S 理論値 : 2 3 3 、 M S 実測値 : 2 3 4 [M + H] ⁺。

【 0 6 1 8 】

説明 2 1 2

シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (ピーク 1 から) (D 2 1 2)

【化 2 2 2】



10

【 0 6 1 9 】

0 ° C で、M e O H / C H ₂ C l ₂ (2 m L / 5 m L) 中、シス-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (ピーク 1 から) (1 5 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 、ジヒドロフラン-3 (2 H) -オン (1 1 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l) 、 4 Å モレキュラーシーブス (5 0 m g) の攪拌混合物に、A c O H (1 2 m g 、 0 . 1 9 2 m m o l) および N a B H ₃ C N (8 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l) を加えた。この反応物を室温に温め、一晩攪拌した。T L C は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濾過し、濾液を N a H C O ₃ 水溶液 (1 0 m L) で洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出剤 : C H ₂ C l ₂ 、次いで、C H ₂ C l ₂ : M e O H = 2 0 : 1) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (1 6 5 m g 、収率 : 8 5 %) 。

20

L C - M S [移動相 : 2 . 0 分で 8 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 2 0 % A C N (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % A C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 0 . 7 9 6 分 ; M S 理論値 : 3 0 3 ; M S 実測値 : 3 0 4 [M + H] ⁺。

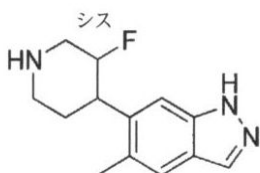
【 0 6 2 0 】

説明 2 1 3

シス-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (ピーク 2 から) (D 2 1 3)

30

【化 2 2 3】



【 0 6 2 1 】

T F A (2 m L) を、D C M (4 m L) 中、シス-3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル (ピーク 2 、 2 0 0 m g 、 0 . 6 m m o l) の溶液に加えた。この反応を室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、次いで、N a ₂ C O ₃ 水溶液および N a O H 水溶液を p H > 1 2 まで加えた。この混合物を濾過し、固体を乾燥させ、生成物を白色固体として得た (1 4 0 m g 、粗) 。

40

L C - M S [移動相 : 2 . 6 分で 7 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 3 0 % A C N (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % A C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 0 . 7 5 7 分 ; M S 理論値 : 2 3 3 、 M S 実測値 : 2 3 4 [M + H] ⁺。

【 0 6 2 2 】

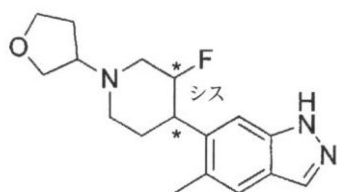
説明 2 1 4

シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (ピーク 1 から) (D 2 1 4)

50

ル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール) (ピーク 2 から) (D 2 1 4)

【化 2 2 4】



【0 6 2 3】

0℃で、MeOH/CH₂Cl₂ (2 mL/5 mL) 中、シス-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (ピーク 2 から) (140 mg、0.6 mmol)、ジヒドロフラン-3(2H)-オン (103 mg、1.2 mmol)、4 Å モレキュラーシーブス (50 mg) の攪拌混合物に、HOAc (11 mg、0.18 mmol) および NaBH₃CN (75 mg、1.2 mmol) を加えた。この反応物を室温に温め、一晚攪拌した。TLC は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濾過し、濾液を NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出剤: CH₂Cl₂、次いで、CH₂Cl₂:MeOH=20:1) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (155 mg、収率: 86%)。

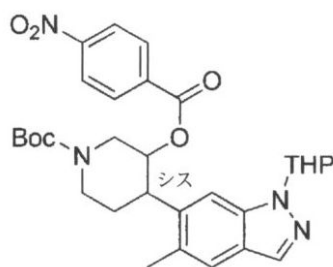
LC-MS [移動相: 2.0 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]: Rt = 0.796 分; MS 理論値: 303; MS 実測値: 304 [M+H]⁺。

【0 6 2 4】

説明 2 1 5

4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-3-((4-ニトロベンゾイル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル

【化 2 2 5】



【0 6 2 5】

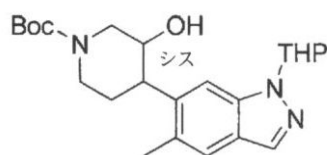
THF (25 mL) 中、3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸トランス-tert-ブチル (2.50 g、6.02 mmol)、p-ニトロ安息香酸 (1.51 g、9.03 mmol) の溶液に、0℃で、PPh₃ (2.37 g、9.03 mmol) およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.82 g、9.03 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc=5/1) により精製し、標題生成物 (1.50 g、収率 44.0%) を淡黄色固体として得た。

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN): A (0.02% NH₄OAc + 5% MeCN); 4 分勾配 (B%) - 0.5 - 9.5 - POS; 流速: 1.5 mL/分]: Rt = 2.641 分; MS 理論値: 564、MS 実測値: 565 [M+H]⁺。

【0 6 2 6】

説明 2 1 6

3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル
【化 2 2 6】



【0 6 2 7】

10

MeOH (15 mL) 中、4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-3-((4-ニトロベンゾイル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (1.50 g、2.66 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (550 mg、3.99 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 1/1) により精製し、標題化合物 (1.05 g、収率95%) を白色固体として得た。

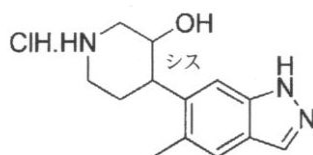
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.36 (br, 1H), 5.77-5.68 (m, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.77 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)。

20

【0 6 2 8】

説明 2 1 7

シス-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩
【化 2 2 7】



30

【0 6 2 9】

MeOH (5.0 mL) 中、3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (1.05 g、2.53 mmol) の溶液に、HCl/1, 4-ジオキサン (10 mL、6 M) を加えた。この反応混合物を室温で18時間攪拌し、濃縮し、粗生成物 (1.0 g) を白色固体として得、これをそのまま次の工程に使用した。

40

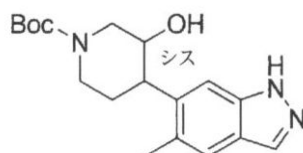
LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN): A (水中0.02% NH₄OAc + 5% MeCN); 4分勾配 (B%) - 05-95-POS; 流速: 1.5 mL/分]; Rt = 1.447 分; MS理論値: 231、MS実測値: 232 [M+H]⁺。

【0 6 3 0】

説明 2 1 8

3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル

【化 2 2 8】



【0 6 3 1】

0℃で、MeOH（16 mL）中、粗シス-4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-3-オール塩酸塩（1.0 g、2.53 mmol）の溶液に、KOH（8.3 mL、8.3 mmol、H₂O中1 M）およびBoc₂O（724 mg、3.32 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で30時間攪拌し、H₂O（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×2）で抽出した。有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム（石油エーテル/EtOAc = 1/1）により精製し、生成物（300 mg、36%）を白色固体として得た。

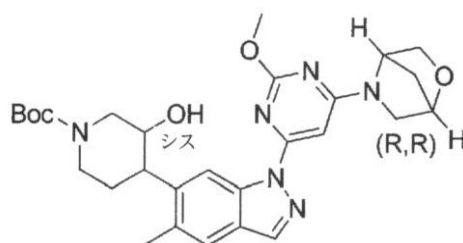
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 3.91 (br, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

【0 6 3 2】

説明 2 1 9

4-（1-（6-（（1R, 4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル

【化 2 2 9】



【0 6 3 3】

トルエン（5 mL）中、3-ヒドロキシ-4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル（300 mg、0.91 mmol）、（1R, 4R）-5-（6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（519 mg、1.56 mmol）、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン（182 mg、1.30 mmol）、CuI（123 mg、0.650 mmol）およびK₃PO₄（551 mg、2.60 mmol）の混合物を100℃で2時間攪拌し、EtOAc（100 mL）で希釈し、NH₃・H₂O（20 mL×2）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム（石油エーテル/EtOAc = 1/1）により精製し、標題化合物（300 mg、62%）を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.54 (br, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)。

【0 6 3 4】

説明 2 2 0

10

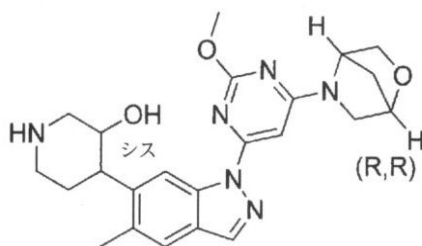
20

30

40

50

シス-4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール
【化230】



10

【0635】

DCM (2 mL) 中、4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (300 mg、0.56 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、DCM (50 mL) で希釈し、飽和 Na_2CO_3 (30 mL) で塩基性化して $\text{pH} = 9$ に調整し、DCM (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、標題生成物 (200 mg、82%) を白色固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.83 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.54 (br, 1H), 5.26 (br, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 4H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.29~3.17 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.04~1.92 (m, 3H)。

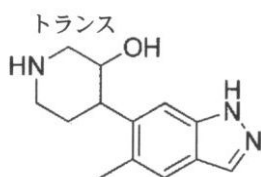
【0636】

説明221

3-トランス-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール

【化231】

30



【0637】

MeOH (5.0 mL) 中、3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸3-トランス-tert-ブチル (1.00 g、2.41 mmol) の溶液に、HCl / 1, 4-ジオキサン (10 mL、6 M) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、MeOH (50 mL) に溶解させ、アンバーリスト (R) A21 (3.0 g) で処理した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、標題生成物 (510 mg、67.0%) を白色固体として得た。

40

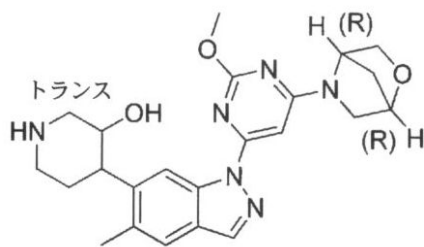
LCMS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: 4.6 $\times$ 30 mm 5 μm ; Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN): A1 (0.02% NH_4OAc + 5% MeCN); 4分勾配 (B%) - 05-95-POS; 流速: 1.5 mL / 分]: $R_t = 1.321$ 分; MS理論値: 231、MS実測値: 232 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0638】

説明222

50

3-トランス-(1R, 4R)-4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール
【化232】



10

【0639】

トルエン(10 mL)およびDMSO(4 mL)中、3-トランス-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール(400 mg、1.73 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(577 mg、1.73 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(242 mg、1.73 mmol)、CuI(165 mg、0.87 mmol)およびK₃PO₄(733 mg、3.46 mmol)の混合物を100℃で3時間攪拌し、EtOAc(100 mL)で希釈し、NH₃・H₂O(30 mL×2)、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(DCM/MeOH=10/1)により精製し、標題化合物(180 mg、24.0%)を白色固体として得た。LCMS[カラム:C₁₈;カラムサイズ:4.6×30 mm 5 μm;Dikwa Diamonsil plus;移動相:B(MeCN):A1(0.02% NH₄OAc+5% MeCN);4分勾配(B%)→05-95-POS;流速:1.5 mL/分]:Rt=1.836分;MS理論値:436、MS実測値:437 [M+H]⁺。

20

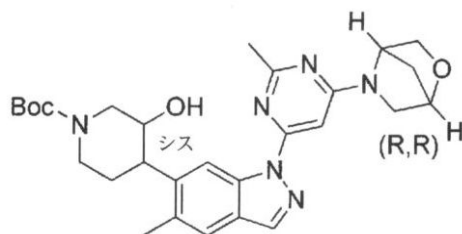
【0640】

説明223

4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル

30

【化233】



【0641】

トルエン(15 mL)中、3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(1.67 g、5.05 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(1.60 g、5.05 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(141 mg、1.01 mmol)、CuI(97.0 mg、0.510 mmol)およびK₃PO₄(2.14 g、10.1 mmol)の混合物を100℃で4時間攪拌し、次いで、EtOAc(200 mL)で希釈し、NH₃・H₂O(30 mL×2)、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=1/1)により精製し、標題化合物(2.40 g、91.0%)を白

40

50

色固体として得た。

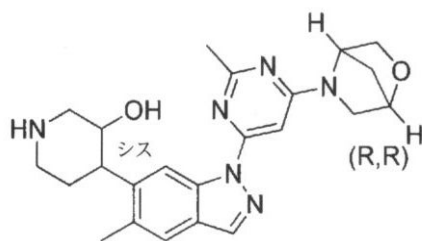
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.87 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.64 (br, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 3H), 3.64-3.42 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

【0642】

説明224

シス-4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール

【化234】



10

20

【0643】

0℃で、DCM(10mL)中、4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(2.40g、4.62mmol)の溶液に、TFA(10mL)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、0℃で飽和 NaHCO_3 (100mL)に注ぎ、DCM(100mL×3)で抽出した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、標題生成物(1.80g、93.0%)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.90 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.64 (br, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.69-3.48 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 3H), 2.95 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 3H), 1.67-1.64 (m, 1H)。

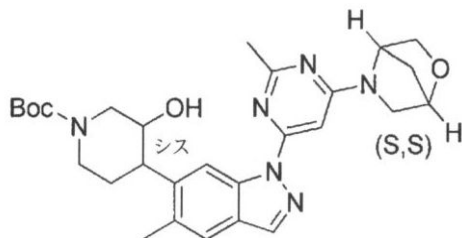
30

【0644】

説明D225

4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-methylpyrimidin-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(D225)

【化235】



40

【0645】

トルエン(10mL)中、3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(1.00g、3.02

50

mmol)、(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(1.05g、3.32mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(84.0mg、0.600mmol)、CuI(57.0mg、0.300mmol)およびK₃PO₄(1.28g、6.04mmol)の混合物を100℃で4時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(200mL)で希釈し、NH₃・H₂O(30mL×2)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=1/1)により精製し、標題化合物(1.20g、76.0%)を白色固体として得た。

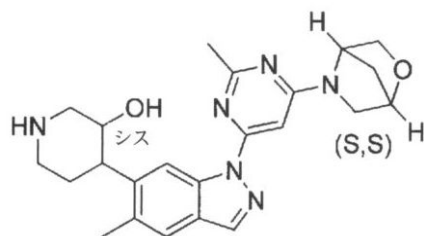
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.63 (br, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 3H), 3.58-3.41 (m, 2H), 3.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

【0646】

説明226

シス-4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール(D226)

【化236】



【0647】

0℃で、DCM(6mL)中、4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(1.20g、2.31mmol)の溶液に、TFA(6mL)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、0℃で、飽和NaHCO₃(50mL)に注ぎ、DCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、生成物(950mg、98%)を白色固体として得た。

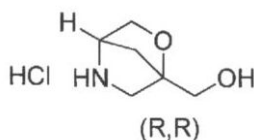
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.32-3.18 (m, 3H), 2.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H)。

【0648】

説明D227

(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルメタノール塩酸塩(D227)

【化237】



10

20

30

40

50

【0649】

MeOH (4 mL) 中、1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸(1 R, 4 R)-tert-ブチル(580 mg、2.53 mmol)の溶液に、HCl/MeOH (2 M、2.5 mL)を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、濃縮し、標題生成物(418 mg、100%)を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.78 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.96 (br, 1H), 3.83-3.66 (m, 3H), 3.21-3.06 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H)。

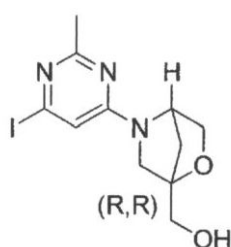
【0650】

10

説明228

(1 R, 4 R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール(D228)

【化238】



20

【0651】

DMF (20 mL) 中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン(875 mg、2.53 mmol)、(1 R, 4 R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルメタノール塩酸塩(418 mg、2.53 mmol)および K_2CO_3 (1.40 g、10.1 mmol)の混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc = 4/1からDCM/MeOH = 40/1へ)により精製し、標題化合物(610 mg、69%)を黄色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.55 (br, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.11-1.66 (m, 3H)。

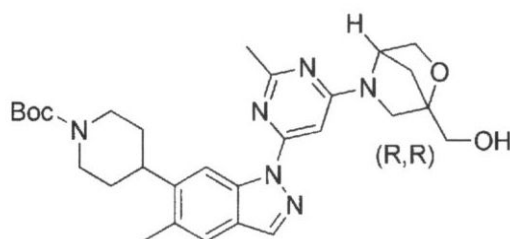
30

【0652】

説明229

4-(1-(6-((1 R, 4 R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D229)

【化239】



40

【0653】

トルエン(8 mL)中、((1 R, 4 R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール(200 mg、0.580 mmol)、4-(5-メチル-1H-インダゾール-

50

6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (183 mg、0.580 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (82.0 mg、0.580 mmol)、CuI (55.0 mg、0.290 mmol) および K_3PO_4 (246 mg、1.16 mmol) の混合物を 100 °C で 4 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (60 mL) で希釈し、 $NH_3 \cdot H_2O$ (4 mL) および H_2O (10 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 80/1 から DCM/MeOH = 40/1 へ) により精製し、標題化合物 (220 mg、71%) を白色固体として得た。

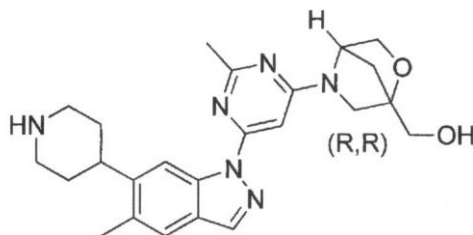
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.71 (br, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 4H), 3.58-3.54 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.05-1.73 (m, 7H), 1.50 (s, 9H)。

【0654】

説明 230

((1R, 4R) - 5 - (2-メチル-6- (5-メチル-6- (ピペリジン-4-イル) - 1H-インダゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) メタノール (D230)

【化240】



【0655】

MeOH (2 mL) 中、4- (1- (6- ((1R, 4R) - 1- (ヒドロキシメチル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) - 2-メチルピリミジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (220 mg、0.410 mmol) の溶液に、HCl/MeOH (2 M、2 mL) を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を DCM/MeOH = 10/1 (20 mL) および H_2O (5 mL) に溶解させ、飽和 $NaHCO_3$ で pH > 7.0 に調整し、DCM/MeOH = 10/1 (20 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、標題生成物 (178 mg、100%) を黄色固体として得た。

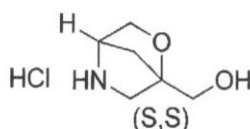
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.91-6.58 (m, 1H), 5.15-4.80 (m, 2H), 3.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 3H), 3.57 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.87-1.71 (m, 6H)。

【0656】

説明 231

(1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イルメタノール塩酸塩 (D231)

【化241】



10

20

30

40

50

【0657】

MeOH (4 mL) 中、1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸(1S, 4S)-tert-ブチル(540 mg、2.36 mmol)の溶液に、HCl/MeOH (2M、2.5 mL)を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮し、生成物(389 mg、100%)を黄色油状物として得た。

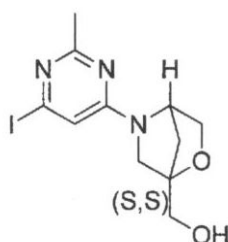
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.81 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.09-4.07 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.21-3.06 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H)。

【0658】

説明232

(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール(D232)

【化242】



10

20

【0659】

標題化合物を、室温で6時間、DMF中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン、(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルメタノール塩酸塩および K_2CO_3 の混合物から出発し、D228に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

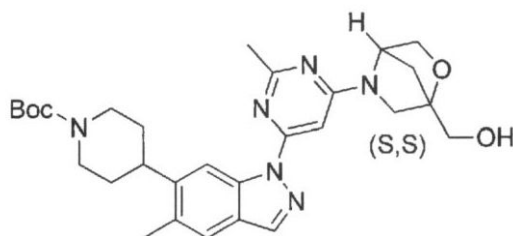
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.55 (br, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.11-1.66 (m, 3H)。

【0660】

説明233

4-(1-(6-((1S, 4S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D233)

【化243】



30

40

【0661】

標題化合物を、100℃で4時間、トルエン中、(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、CuIおよび K_3PO_4 の混合物から出発し、D229に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.71 (br,

50

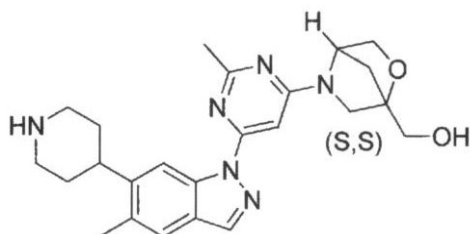
1H), 5.30 (br, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 4H), 3.58-3.54 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.05-1.73 (m, 7H), 1.50 (s, 9H)。

【0662】

説明 234

((1S, 4S) - 5 - (2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール(D234)

【化244】



10

【0663】

標題化合物は、室温で4時間、MeOHおよびHCl/MeOH(2M)中、4-(1-(6-((1S, 4S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの溶液から出発し、D230に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

20

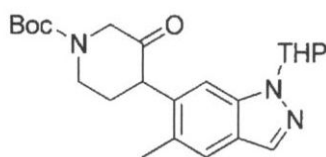
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.91-6.58 (m, 1H), 5.15-4.79 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 4H), 1.59-1.51 (m, 2H)。

【0664】

説明 235

4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-3-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D235)

【化245】



30

【0665】

DCM(100mL)中、3-ヒドロキシ-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸トランス-tert-ブチル(4.9g、11.8mmol)の混合物に、DMP(7.00g、16.5mmol)を少量ずつ加えた。この反応混合物を0℃、N₂下で30分間攪拌し、次いで、20℃で24時間攪拌し、その後、0℃に冷却し、飽和NaHCO₃(60mL)および飽和Na₂SO₃(60mL)で処理した。この混合物を0℃で30分間攪拌し、DCM(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=2/1)により精製し、標題化合物(2.53g、52%)を白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.36-2.31 (m

50

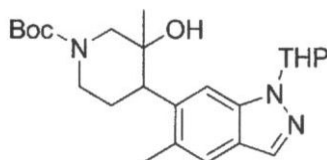
, 5H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0666】

説明236

3-ヒドロキシ-3-メチル-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D236)

【化246】



10

【0667】

THF (16 mL) 中、4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-3-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.00 g、2.40 mmol) の溶液に、-25℃、N₂ 下で、臭化メチルマグネシウム (ジエチルエーテル中 3 M、3.2 mL、9.6 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温に温め、3時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、飽和 NH₄Cl (15 mL) で急冷し、EtOAc (60 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、生成物 (950 mg、91.0%) を黄色油状物として得た。

20

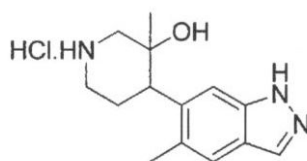
LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 4分勾配 (B%) - 05-95-POS]: Rt = 2.370分; MS理論値: 429、MS実測値: 430 [M+H]⁺。

【0668】

説明237

3-メチル-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩(D237)

【化247】



30

【0669】

MeOH (10 mL) 中、3-ヒドロキシ-3-メチル-4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (950 mg、2.21 mmol) の溶液に、HCl/MeOH (2 M、10 mL) を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮し、標題生成物 (700 mg、100%) を褐色油状物として得た。

40

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 4分勾配 (B%) - 05-95-POS]: Rt = 1.252分; MS理論値: 245、MS実測値: 246 [M+H]⁺; Rt = 1.231分および1.382分; MS理論値: 245、MS実測値: 246 [M+H]⁺

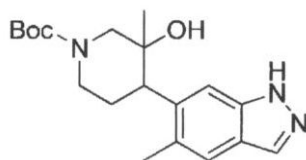
【0670】

説明238

3-ヒドロキシ-3-メチル-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D238)

50

【化 2 4 8】



【0 6 7 1】

MeOH (10 mL) 中、3-メチル-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-3-オール塩酸塩 (700 mg、2.21 mmol) の溶液に、H₂O (6 mL) 中、KOH (495 mg、8.84 mmol) を加えた。この反応混合物を 0℃で10分間攪拌した後、Boc₂O (573 mg、2.65 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、DCM (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 2/1 から 1/1 へ) により精製し、標題化合物 (200 mg、26.0%) を無色の油状物として得た。

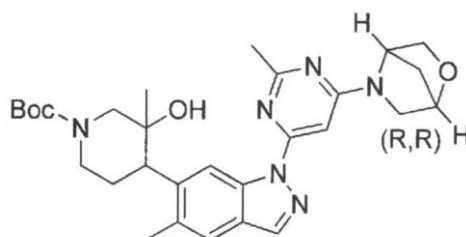
LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6×50 mm; 移動相: B (MeCN) / A (0.02% NH₄OAc); 4分勾配 (B%) - 0.5-9.5-POS]; Rt = 2.035 分; MS 理論値: 345、MS 実測値: 290 [M+H-56]⁺; Rt = 2.012 分および 2.140 分; MS 理論値: 345、MS 実測値: 290 [M+H-56]⁺

【0 6 7 2】

説明 2 3 9

4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D 2 3 9)

【化 2 4 9】



【0 6 7 3】

標題化合物を、100℃、N₂ 下で4時間、トルエン中、3-ヒドロキシ-3-メチル-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、CuI および K₃PO₄ の混合物から出発し、D 2 2 9 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

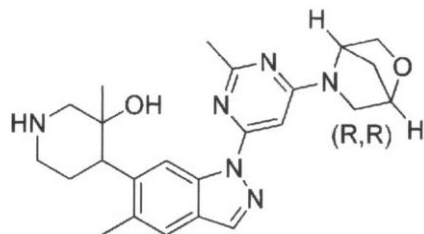
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14-8.83 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.63 (br, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.32-4.09 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.52-3.32 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.57-2.27 (m, 7H), 2.06-1.91 (m, 3H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.30 (s, 1H), 1.05 (s, 2H)。

【0 6 7 4】

説明 2 4 0

4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-3-メチルピペリジン-3-オール (D 2 4 0)

【化 2 5 0】



【0 6 7 5】

MeOH (6 mL) 中、4-((1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、0.75 mmol) の溶液に、HCl/MeOH (2 M、8 mL) を加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌し、濃縮し、DCM (60 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO₃ で pH > 7 に調整した。水溶液を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、標題生成物 (320 mg、100%) を黄色固体として得た。

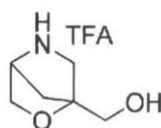
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.20-8.88 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.98-2.45 (m, 9H), 2.25-1.95 (m, 3H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.37 (s, 1H), 0.98 (s, 2H)。

【0 6 7 6】

説明 2 4 1

2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルメタノールトリフルオロ酢酸塩 (D 2 4 1)

【化 2 5 1】



【0 6 7 7】

CH₂Cl₂ (20 mL) 中、1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸 tert-ブチル (290 mg、1.26 mmol) の溶液に、室温で、TFA (1.44 g、10.0 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、粗生成物 (492 mg) を白色固体として得た。

LC-MS [移動相: 2.6分で50%水 (0.1% FA) および50% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 0.32分; MS理論値: 129.08、MS実測値: 130.2 [M+H]⁺。

【0 6 7 8】

説明 2 4 2

(5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール (D 2 4 2)

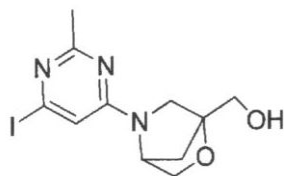
10

20

30

40

【化 2 5 2】



【0 6 7 9】

DMF (20 mL) 中、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イルメタノールトリフルオロ酢酸塩 (492 mg、2. 00 mmol) および 4, 6-ジヨード-2-メチルピリミジン (769 mg、2. 20 mmol) の溶液に、室温で DIEA (1. 05 g、8. 10 mmol) を加えた。この反応混合物を 50℃ で 6 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×150 mL) およびブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 1: 1) により精製し、標題生成物 (350 mg、収率 50%) を淡黄色油状物として得た。

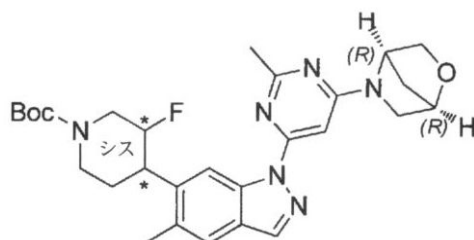
LC-MS [移動相: 2. 0 分で 50% 水 (0. 1% FA) および 50% MeCN (0. 1% FA) から 5% 水 (0. 1% FA) および 95% MeCN (0. 1% FA) へ]: Rt = 0. 28 分; MS 理論値: 347. 01、MS 実測値: 348. 2 [M+H]⁺。

【0 6 8 0】

説明 2 4 3

4-(1-((6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D 2 4 3))

【化 2 5 3】



【0 6 8 1】

トルエン (10 mL) 中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (D 3 0、ピーク 1、100 mg、0. 300 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (95. 0 mg、0. 300 mmol)、CuI (57. 0 mg、0. 300 mmol)、K₃PO₄ (127 mg、0. 6 mmol) の懸濁液に、DMEDA (53. 0 mg、0. 600 mmol) を加えた。得られた混合物を脱気し、次いで、90℃ で 2 時間攪拌し、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (100 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を SGC (PE→PE: EtOAc = 10: 1) により精製し、生成物を白色固体として得た (117 mg、収率: 75%)。

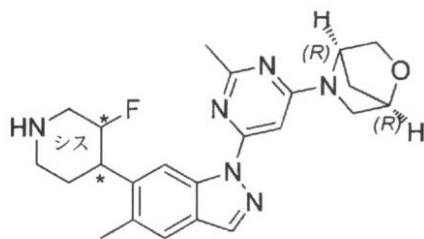
LC-MS [移動相: 2. 6 分で 80% 水 (0. 1% FA) および 20% MeCN (0. 1% FA) から 5% 水 (0. 1% FA) および 95% MeCN (0. 1% FA) へ]: Rt = 1. 927 分; MS 理論値: 522、MS 実測値: 523. 3 [M+H]⁺。

【0 6 8 2】

説明 2 4 4

(1 R, 4 R) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 2 4 4)

【化 2 5 4】



10

【0 6 8 3】

EtOAc (3 mL) 中、シス - 4 - (1 - (6 - ((1 R, 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1. 117 mg、0. 22 mmol) の溶液に、HCl / EtOAc (3 N、2 mL) を加えた。この反応混合物を室温で 0. 5 時間攪拌し、濃縮し、DCM (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ (100 mL) 水溶液およびブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物を白色固体として得た (100 mg、> 収率 100%)。この粗固体をそのまま次の工程に使用した。

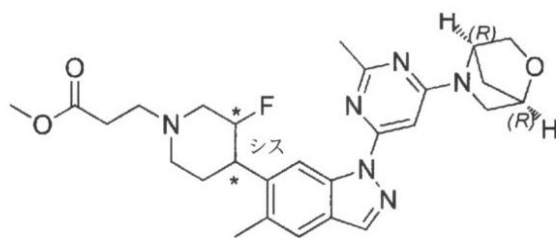
20

【0 6 8 4】

説明 2 4 5

3 - (4 - (1 - (6 - ((1 R, 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロパン酸メチル (D 2 4 5)

【化 2 5 5】



30

【0 6 8 5】

MeOH (5 mL) 中、(1 R, 4 R) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 2 4 4、100 mg、0. 240 mmol) およびアクリル酸メチル (41. 0 mg、0. 480 mmol) の混合物を 70 °C で 2 時間攪拌し、濃縮した。残渣を SGC (DCM → DCM : MeOH = 30 : 1) により精製し、生成物を白色固体として得た (100 mg、収率 : 83%)。

40

LC-MS [移動相 : 2. 6 分で 80 % 水 (0. 1 % FA) および 20 % MeCN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 95 % MeCN (0. 1 % FA) へ] : Rt = 0. 950 分 ; MS 理論値 : 508、MS 実測値 : 509. 3 [M + H]⁺。

【0 6 8 6】

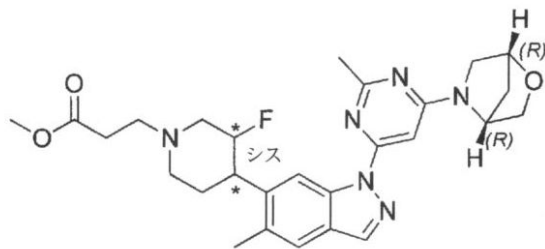
説明 2 4 6

3 - (4 - (1 - (6 - ((1 R, 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1

50

〕ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(D 2 4 6)

【化 2 5 6】



10

【0 6 8 7】

MeOH (10 mL) 中、シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(D 3 1、ピーク2から、115 mg、0.27.0 mmol)の溶液に、アクリル酸メチル(0.5 mL)を加えた。得られた混合物を2時間還流し、次いで、濃縮した。残渣を分取TLC(CH₂Cl₂:MeOH=20:1)により精製し、生成物(125 mg、収率:90%)を白色固体として得た。

20

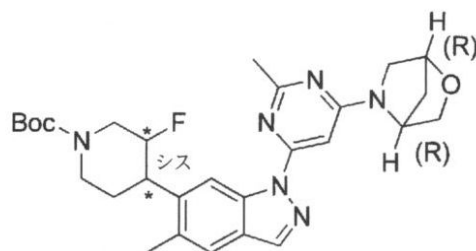
LC-MS[移動相:2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=1.08分;MS理論値:508.3、MS実測値:509.4[M+H]⁺。

【0 6 8 8】

説明 2 4 7

4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(D 2 4 7)

【化 2 5 7】



30

【0 6 8 9】

トルエン/THF(10 mL)中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(50 mg、0.15 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(70 mg、0.22 mmol)、CuI(10 mg)、K₃PO₄(212 mg、1.0 mmol)の混合物を脱気した後、DMEDA(10 mg)を加えた。この反応混合物を90℃で1時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を(EtOAc:石油エーテル=1:3)で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体として得た(85 mg)。

40

【0 6 9 0】

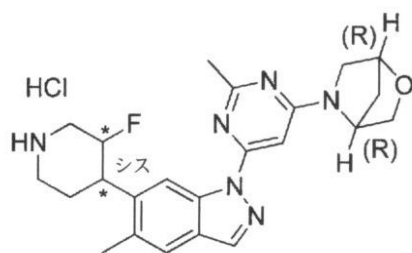
説明 2 4 8

シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オ

50

キサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (D 2 4 8)

【化 2 5 8】



10

【0 6 9 1】

HCl/EtOAc (5 mL、1 N) 中、4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (85 mg、0.15 mmol) の溶液を室温で4時間攪拌し、次いで、濃縮し、生成物を灰白色固体として得た (65 mg)。

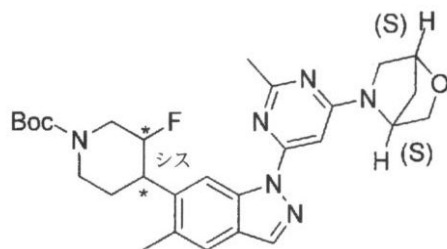
【0 6 9 2】

説明 2 4 9

4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (D 2 4 9)

20

【化 2 5 9】



30

【0 6 9 3】

標題化合物を、80℃で3時間、トルエン/THF (5 mL/1 mL)、DMEDA中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル (D 3 0)、(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] -ヘプタン、K₃PO₄の混合物から出発し、D 2 2 9に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：9.0分で90%水 (0.1% FA) および10% MeCN (0.1% TFA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 6.67分; MS理論値：522、MS実測値：523 [M+H]⁺。

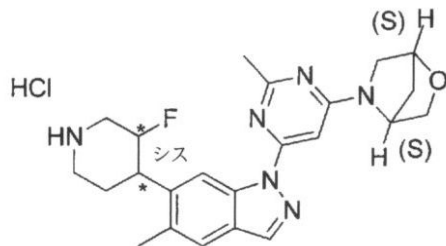
40

【0 6 9 4】

説明 2 5 0

シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (D 2 5 0)

【化 2 6 0】



【0 6 9 5】

10

標題化合物を、室温で60分間、EtOAc（4mL）およびHCl/EtOAc（3N）中シス-（tert-ブチル-4-（1-（6-（（1S, 4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラートの溶液から出発し、D230に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：2.0分で90%水（0.1%FA）および10%MeCN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%MeCN（0.1%FA）へ]：Rt = 1.11分；MS理論値：422、MS実測値：423. [M+H]⁺。

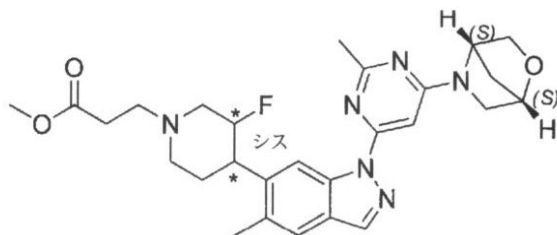
【0 6 9 6】

20

説明 2 5 1

3-（4-（1-（6-（（1S, 4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-3-フルオロピペリジン-1-イル）プロパン酸メチル（D251）

【化 2 6 1】



30

【0 6 9 7】

MeOH（5mL）中、（1S, 4S）-5-（6-（6-（3-フルオロピペリジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（D250、100mg、0.24mmol）およびアクリル酸メチル（41mg、0.48mmol）の混合物を70℃で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をSGC（DCM→DCM：MeOH=30：1）により精製し、生成物を白色固体として得た（100mg、収率：83%）。

40

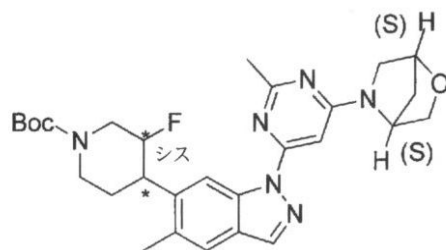
LC-MS [移動相：2.6分で80%水（0.1%FA）および20%MeCN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%MeCN（0.1%FA）へ]：Rt = 0.948分；MS理論値：508、MS実測値：509.3 [M+H]⁺。

【0 6 9 8】

説明 2 5 2

4-（1-（6-（（1S, 4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル（D252）

【化 2 6 2】



【0 6 9 9】

10

標題化合物を、80℃で3時間、トルエン／THFおよびDMEDA中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸システール-ブチル(D30)、(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、CuIおよびK₃PO₄の混合物から出発し、D229に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：2.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：R_t=1.62分；MS理論値：522、MS実測値：523 [M+H]⁺。

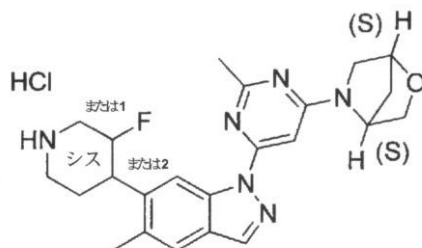
【0 7 0 0】

20

説明 2 5 2

シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(D252)

【化 2 6 3】



30

【0 7 0 1】

標題化合物を、室温で60分、EtOAcおよびHCl/EtOAc(3N)中、シス-(tert-ブチル-4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(D251)の溶液から出発し、D230に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

40

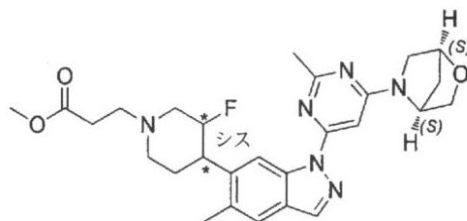
LC-MS [移動相：2.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：R_t=0.91分；MS理論値：422、MS実測値：423 [M+H]⁺。

【0 7 0 2】

説明 2 5 3

3-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(D253)

【化 2 6 4】



【0703】

標題化合物を、還流下で2時間、MeOHおよびアクリル酸メチル中、シスー（1S, 4S）-5-（6-（6-（3-フルオロピペリジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩（D252）の溶液から出発し、D251に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

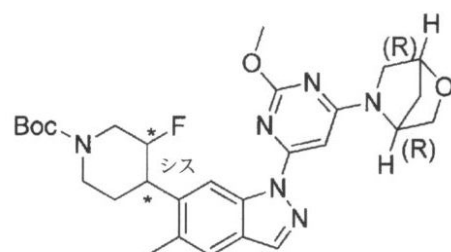
LC-MS [移動相：2.0分で80%水（0.1%FA）および20%MeCN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%MeCN（0.1%FA）へ]：Rt = 1.09分；MS理論値：508.3、MS実測値：509.4 [M+H]⁺。

【0704】

説明 254

4-（1-（6-（（1R, 4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（D254）

【化 2 6 5】



【0705】

標題化合物を、90℃、N₂下で2時間、トルエン/THF中、3-フルオロ-4-（5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（D30、ピーク1）および（1R, 4R）-5-（6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの混合物、ならびにN¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン、CuIおよびK₃PO₄から出発し、D229に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

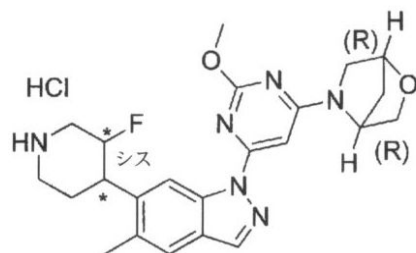
LC-MS [移動相：2.0分で40%水（0.1%FA）および60%MeCN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%MeCN（0.1%FA）へ]：Rt = 1.71分；MS理論値：538、MS実測値：539 [M+H]⁺。

【0706】

説明 255

（1R, 4R）-5-（6-（6-（3-フルオロピペリジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンHCl塩（D255）

【化 2 6 6】



【0 7 0 7】

10

標題化合物を、EtOAcおよびHCl・EtOAc中、4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D254)の溶液から出発し、D230に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.0分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt=0.67分; MS理論値: 438、MS実測値: 439 [M+H]⁺。

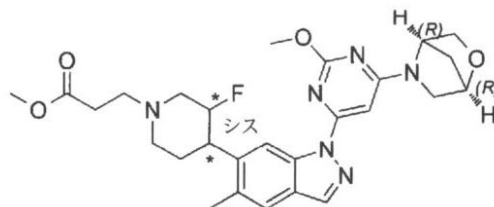
【0 7 0 8】

20

説明 2 5 6

3-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(D256)

【化 2 6 7】



30

【0 7 0 9】

標題化合物を、70℃で2時間、MeOH中、(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(D255)およびアクリル酸メチルの混合物から出発し、D245に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.6分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt=1.028分; MS理論値: 524、MS実測値: 525.3 [M+H]⁺。

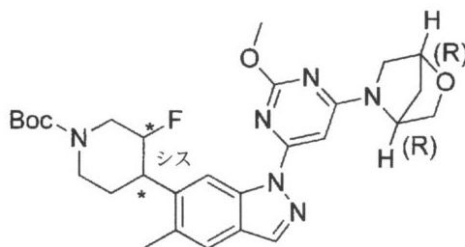
40

【0 7 1 0】

説明 2 5 7

4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D257)

【化 2 6 8】



【0 7 1 1】

10

標題化合物を、90℃、N₂下で2時間、トルエン／THF中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D31、ピーク2)および(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの混合物、N¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン、CuIおよびK₃PO₄から出発し、D229に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.0分で40%水(0.1%FA)および60%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)] : Rt = 1.71分; MS理論値: 538、MS実測値: 539 [M+H]⁺。

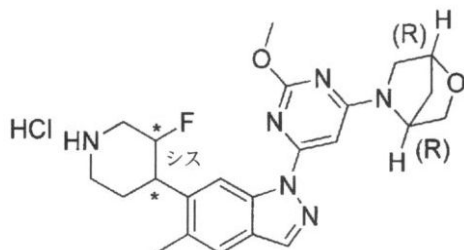
【0 7 1 2】

20

説明 2 5 8

(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンHCl (D258)

【化 2 6 9】



30

【0 7 1 3】

標題化合物を、室温で30分間、EtOAcおよびHCl・EtOAc中、4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D257)の混合物から出発し、D230に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.0分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ] : Rt = 0.76分; MS理論値: 438、MS実測値: 439 [M+H]⁺。

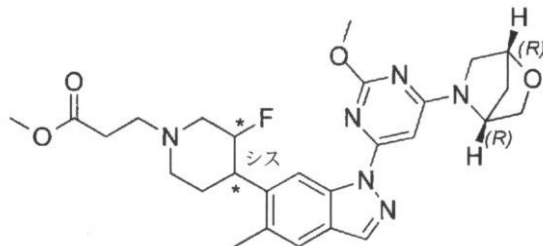
40

【0 7 1 4】

説明 2 5 9

3-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(D259)

【化 2 7 0】



【0 7 1 5】

10

標題化合物を、還流下で2時間、MeOHおよびアクリル酸メチル中、(1R, 4R) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 2 5 8) の溶液から出発し、D 2 4 5 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 9. 0 分で 80 % 水 (0. 1 % FA) および 20 % MeCN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 95 % MeCN (0. 1 % FA) へ] : Rt = 6. 3 6 分; MS 理論値: 524. 3、MS 実測値: 525. 3 [M+H]⁺。

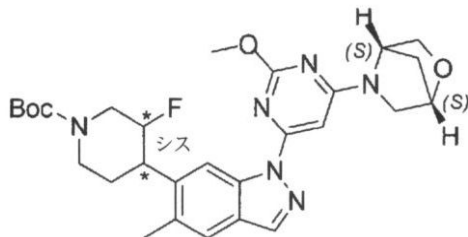
【0 7 1 6】

20

説明 2 6 0

4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 2 6 0)

【化 2 7 1】



30

【0 7 1 7】

標題化合物を、トルエンおよびDMEDA中、3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸シス - tert - ブチル (D 3 0、ピーク 1)、(1S, 4S) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、CuI、K₃PO₄ の懸濁液から出発し、D 2 2 9 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2. 6 分で 80 % 水 (0. 1 % FA) および 20 % MeCN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 95 % MeCN (0. 1 % FA) へ] : Rt = 1. 9 4 4 分; MS 理論値: 538、MS 実測値: 539. 3 [M+H]⁺。

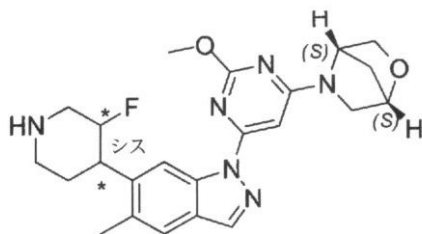
40

【0 7 1 8】

説明 2 6 1

(1S, 4S) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 2 6 1)

【化 2 7 2】



【0 7 1 9】

10

標題化合物を、室温で0.5時間、EtOAcおよびHCl/EtOAc(3N)中、シス-4-(1-(6-(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(D260)から出発し、D230に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS[移動相:2.6分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=0.927分;MS理論値:438、MS実測値:439.3[M+H]⁺。

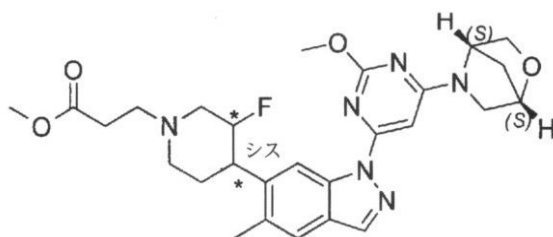
【0 7 2 0】

20

説明 2 6 2

3-(4-(1-(6-(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(D262)

【化 2 7 3】



30

【0 7 2 1】

標題化合物を、70℃で2時間、MeOH中、(1S,4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(D261)およびアクリル酸メチルの混合物から出発し、D245に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS[移動相:2.6分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=1.03分;MS理論値:524、MS実測値:525.3[M+H]⁺。

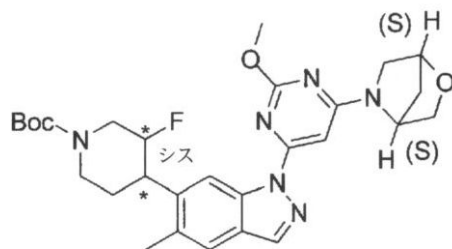
40

【0 7 2 2】

説明 2 6 3

4-(1-(6-(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(D263)

【化 2 7 4】



【0 7 2 3】

10

標題化合物を、80℃で3時間、トルエン／THFおよびDMEDA中、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸システール-ブチル(D31、ピーク2)、(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、CuIおよびK₃PO₄の混合物から出発し、D229に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：2.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：R_t=1.64分；MS理論値：538、MS実測値：539 [M+H]⁺。

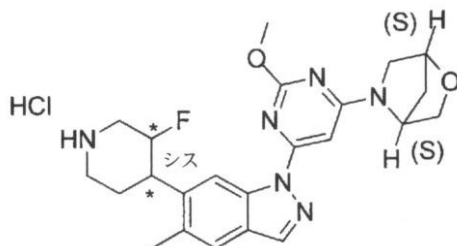
【0 7 2 4】

20

説明 2 6 4

シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(D264)

【化 2 7 5】



30

【0 7 2 5】

標題化合物を、室温で60分間、EtOAcおよびHCl/EtOAc(3N)中、シス-(tert-ブチル-4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(D31、ピーク2)の溶液から出発し、D230に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：2.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：R_t=0.99分；MS理論値：438、MS実測値：439 [M+H]⁺。

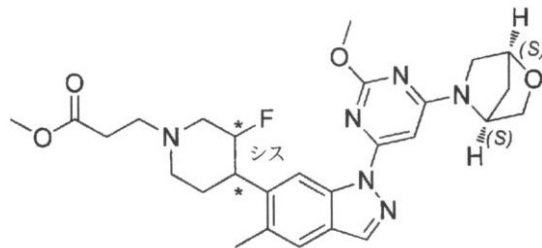
40

【0 7 2 6】

説明 2 6 5

3-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(D265)

【化 2 7 6】



【0 7 2 7】

10

標題化合物を、還流下で2時間、MeOHおよびアクリル酸メチル中、(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(D264)の溶液から出発し、D245に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 9.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 6.86分; MS理論値: 524.3、MS実測値: 525.3 [M+H]⁺。

【0 7 2 8】

20

説明 2 6 6

メタンスルホン酸 (R)-テトラヒドロフラン-3-イル (D266)

【化 2 7 7】



【0 7 2 9】

DCM(10mL)中、(R)-テトラヒドロフラン-3-オール(1.50g、17.0mmol)およびTEA(3.43g、34.0mmol)の溶液に、0℃で、MsCl(2.54g、22.1mmol)を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、H₂O(30mL)で希釈し、DCM(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、標題化合物(2.5g、90%)を黄色油状物として得た。

30

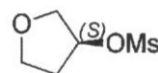
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.32 (br, 1H), 4.05-3.88 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.27-2.23 (m, 2H)。

【0 7 3 0】

説明 2 6 7

メタンスルホン酸 (S)-テトラヒドロフラン-3-イル (D267)

【化 2 7 8】



40

【0 7 3 1】

標題化合物を、0℃、次いで、室温で2時間、DCMおよびMsCl中、(S)-テトラヒドロフラン-3-オールおよびTEAの溶液から出発し、D266に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.32 (br, 1H), 4.06-3.89 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 2H)。

【0 7 3 2】

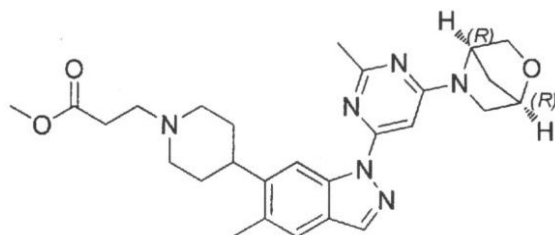
説明 2 6 8

3-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]

50

】ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-イン
ダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(D268)

【化279】



10

【0733】

標題化合物を、室温、次いで、70℃で3時間、MeOHおよびアクリル酸メチル中、(1R,4R)-5-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(D130)の溶液から出発し、D245に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]; Rt=1.211分; MS理論値: 490.60、MS実測値: 491.2 [M+H]⁺。

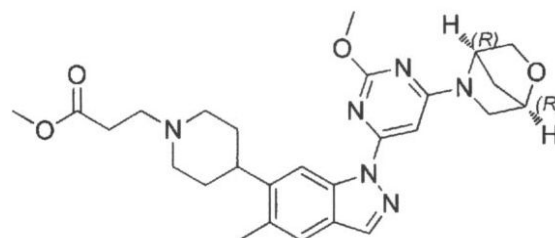
20

【0734】

説明269

3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(D269)

【化280】



30

【0735】

標題化合物を、室温、次いで、70℃で3時間、MeOHおよびアクリル酸メチル中、(1R,4R)-5-(2-メチル-6-(5-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(D107)の溶液から出発し、D245に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]; Rt=1.252分; MS理論値: 506.26、MS実測値: 507.2 [M+H]⁺。

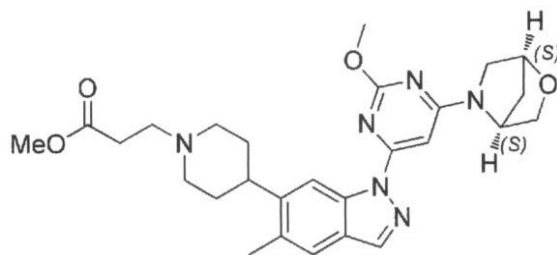
40

【0736】

説明270

3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(D270)

【化 2 8 1】



【0 7 3 7】

10

標題化合物を、室温、次いで、還流下で2時間、MeOHおよびアクリル酸メチル中、(1S, 4S)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(D105、工程1)の溶液から出発し、D245に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

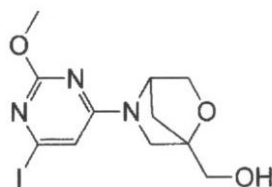
【0 7 3 8】

説明 2 7 1

(5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール(D271)

【化 2 8 2】

20



【0 7 3 9】

THF/EtOH=1/1(40ml)中、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルメタノールトリフルオロ酢酸塩(214mg、0.880mmol)および4,6-ジヨード-2-メトキシピリミジン(318mg、0.880mmol)の溶液に、室温でDIEA(568mg、4.40mmol)を加えた。この反応混合物を50℃で5時間攪拌し、次いで、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:2)により精製し、標題生成物を白色固体として得た(200mg、収率62%)。

30

LC-MS[移動相:2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=0.88分;MS理論値:363.1、MS実測値:364.0[M+H]⁺。

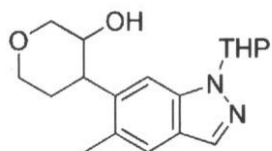
【0 7 4 0】

説明 2 7 2

4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール(トランス)(D272)

40

【化 2 8 3】



【0 7 4 1】

THF(20mL)中、6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(D63、

50

1. 1 g、3. 7 mmol) の混合物に、0 °C で BH_3 / THF (8 mL) を加えた。この反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで、室温とし、一晩攪拌した。この反応混合物に 0 °C で NaOH 水溶液 (8 mL)、次いで、 H_2O_2 溶液 (3 mL) を滴下した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、水で希釈し、 EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。この残渣をカラム ($\text{PE} : \text{EtOAc} = 5 : 1 \sim 1 : 1$) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (540 mg、収率 46%)。

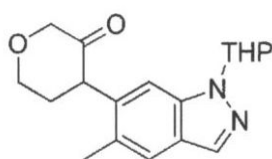
LC-MS [移動相：2. 6 分で 50% 水 (0. 1% FA) および 50% MeCN (0. 1% FA) から 5% 水 (0. 1% FA) および 95% MeCN (0. 1% FA) へ] : $R_t = 0. 84$ 分および 0. 95 分 ; MS 理論値 : 316. 18、MS 実測値 : 317. 3 [M+H]⁺。

【0742】

説明 273

4- (5-メチル-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-6-イル) ジヒドロ-2H-ピラン-3 (4H) -オン (D273)

【化284】



【0743】

CH_2Cl_2 (20 mL) 中、4- (5-メチル-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-6-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (D272、680 mg、2. 15 mmol) の混合物に、0 °C で、デス・マーチン・ペルオキシダント (3. 60 g、9. 61 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C で 5 分間攪拌し、室温とし、2 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラム ($\text{PE} : \text{EtOAc} = 6 : 1$) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (540 mg、収率 79%)。

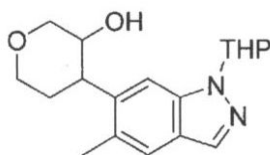
LC-MS [移動相：2. 6 分で 50% 水 (0. 1% FA) および 50% MeCN (0. 1% FA) から 5% 水 (0. 1% FA) および 95% MeCN (0. 1% FA) へ] : $R_t = 1. 17$ 分 ; MS 理論値 : 314. 16、MS 実測値 : 315. 3 [M+H]⁺。

【0744】

説明 274

4- (5-メチル-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-6-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (シス) (D274)

【化285】



【0745】

MeOH (20 mL) 中、4- (5-メチル-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-インダゾール-6-イル) ジヒドロ-2H-ピラン-3 (4H) -オン (540 mg、1. 72 mmol) の混合物に、0 °C で NaBH_4 (260 mg、6. 88 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温とし、2 時間攪拌し、水で希釈し、

CH_2Cl_2 (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。この残渣をカラム (PE : EtOAc = 1 : 1) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (460 mg、収率 86%)。

LC-MS [移動相：2.6分で60%水 (0.1% FA) および40% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : $R_t = 1.30$ 分および1.35分 ; MS理論値 : 316.18、MS実測値 : 317.3 [M+H]⁺。

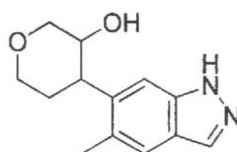
【0746】

説明 275

10

4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (シス) (D275)

【化286】



【0747】

20

CH_2Cl_2 (15 mL) 中、4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (D88、460 mg、1.45 mmol) の混合物に、TFA (2 mL) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。この残渣をカラム (PE : EtOAc = 1 : 3) により精製し、白色固体 (200 mg、収率 60%) を得た。

LC-MS [移動相：2.6分で50%水 (0.1% FA) および50% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : $R_t = 0.75$ 分 ; MS理論値 : 232.12、MS実測値 : 233.3 [M+H]⁺。

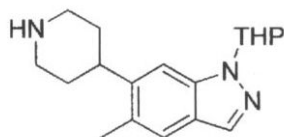
【0748】

30

説明 276

5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (D276)

【化287】



【0749】

40

THF (200 mL) 中、5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (10.0 g、46.5 mmol) および DHP (7.80 g、93.0 mmol) の懸濁液に、一度に p-TsOH (884 mg、4.70 mmol) を加えた。この反応混合物を 60℃で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を DCM (1.5 L) に再溶解させ、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 1 / 15) により精製し、生成物を褐色固体として得た (6.7 g、収率 48%)。

LC-MS [移動相：2.6分で95%水 (0.1% FA) および5% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : $R_t = 1.108$ 分 ; MS理論値 : 299.20、MS実測値 : 300.4 [M+H]⁺。

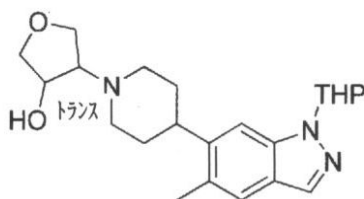
50

【0750】

説明 277

トランス-4-(4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール (D277)

【化288】



10

【0751】

DMF (15 mL) 中、5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (D276、1.20 g、4.01 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (3.90 g、12.0 mmol) および 3,6-ジオキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン (1.38 g、16.0 mmol) を加えた。この反応混合物を 80℃ で 18 時間攪拌し、冷却し、水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/100 ~ 1/10) により精製し、生成物を黄色固体として得た (660 mg、収率 43%)。

20

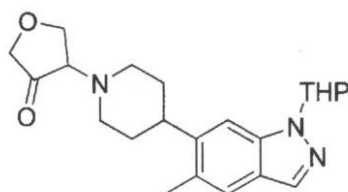
LC-MS [移動相：2.0 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : $R_t = 0.52$ 分; MS 理論値 : 385.24、MS 実測値 : 386.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0752】

説明 278

4-(4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)ジヒドロフラン-3-(2H)-オン

【化289】



30

【0753】

CH_2Cl_2 (30 mL) 中、DMSO (1.50 g、19.5 mmol) の溶液に、-65℃、 N_2 下で、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中、塩化オキサリル (1.20 g、9.34 mmol) の溶液を滴下した。この反応混合物を -65℃ ~ -60℃ で 20 分間攪拌し、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中、4-(4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール (3.00 g、7.78 mmol) の溶液を滴下した。この反応混合物を -60℃ ~ -55℃ で 20 分間攪拌し、 Et_3N (3.90 g、38.9 mmol) を滴下した。この反応混合物を -55℃ で 20 分間攪拌し、水で急冷し、 CH_2Cl_2 (60 mL) で希釈し、ブライン (2 × 60 mL) で洗浄した。分離した有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (CH_2Cl_2 : MeOH = 80 : 1) により精製し、生成物 (2.0 g、収率 : 67%) を淡黄色固体として得た。LC-MS [移動相：2.0 分で 70% 水 (0.1% FA) および 30% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : R_t

40

50

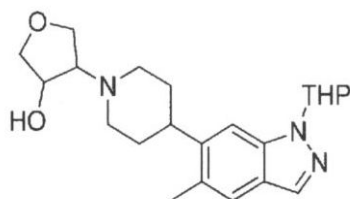
t = 0.96 分; MS 理論値: 383.2、MS 実測値: 384.4 [M+H]⁺。

【0754】

説明 279

シス-4-(4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール (D279)

【化290】



10

【0755】

MeOH (20 mL) 中、4-(4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)ジヒドロフラン-3(2H)-オン (D278、2.00 g、5.22 mmol) の溶液に、NaBH₄ (592 mg、15.65 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で60分間攪拌し、1N HCl 水溶液で急冷し、CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) により精製し、標題生成物 (1.6 g、収率: 80%) を白色固体として得た。

20

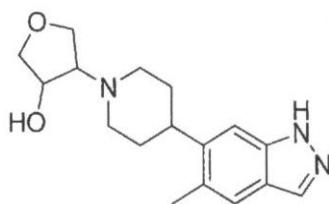
LC-MS [移動相: 2.0 分で70%水 (0.1% FA) および30% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 0.68 分; MS 理論値: 385.2、MS 実測値: 386.5 [M+H]⁺。

【0756】

説明 280

シス-4-(4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール

【化291】



30

【0757】

CH₂Cl₂ (10 mL) 中、4-(4-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール (D279、400 mg、1.04 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を滴下した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (2×20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) により精製し、生成物 (250 mg、収率: 80%) を淡黄色固体として得た。

40

LC-MS [移動相: 9.0 分で70%水 (0.1% FA) および30% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 3.48 分; MS 理論値: 301.2、MS 実測値: 302.2 [M+H]⁺。

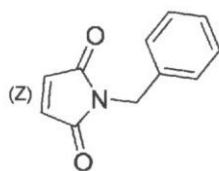
【0758】

説明 281

50

1-ベンジル-1H-ピロール-2,5-ジオン (D281)

【化292】



【0759】

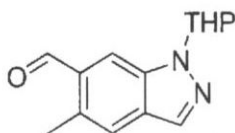
Et₂O (500.0 ml) 中、フラン-2,5-ジオン (20.0 g、204.0 mmol) の攪拌溶液に、5～10℃で、Et₂O (50 ml) 中、フェニルメタンアミン (32.8 g、306.0 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。結晶化した酸を濾過し、Et₂O で洗浄し、次いで、無水酢酸 (40 ml) および CH₃COOK (4.0 g) の混合物に加えた。この懸濁液を水蒸気浴 (70℃) で16時間加熱し、CH₂Cl₂ (400 ml) に溶解させ、NaHCO₃ 水溶液 (2×500 ml) で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (12.6 g、収率：33%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35～7.28 (m, 5H), 6.70 (s, 2H), 4.67 (s, 2H),

【0760】

説明2825-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルバルデヒド (D282)

【化293】



【0761】

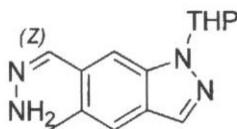
乾燥 THF (300 ml) 中、6-ブロモ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (24.0 g、81.6 mmol) の攪拌溶液に、-78℃で、n-BuLi (163 mmol、102 ml、THF 中 1.6 M) を滴下した。この反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。次に、この混合物に乾燥 DMF (12.0 g、163.2 mmol) を加えた。この反応混合物を-78℃で4時間攪拌し、水 (400 ml) に注ぎ、EtOAc (2×400 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、粗化合物を褐色油状物として得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 10:1) により精製し、所望の生成物を黄色固体として得た (10.5 g、収率：53%)。

LC-MS [移動相：2.6分で50%水 (0.1% FA) および50% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : R_t = 1.40分; MS理論値：244.12; MS実測値：245.2 [M+H]⁺。

【0762】

説明283(Z)-6-(ヒドラゾノメチル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (D283)

【化294】



10

20

30

40

50

【0763】

エタノール（50ml）中、 $N_2H_4 \cdot H_2O$ （43.1g、860.0mmol）の攪拌溶液に、 N_2 下で、エタノール（650ml）中、6-ブロモ-5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール（10.5g、43.0mmol）を滴下した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、水（200ml）で希釈し、真空濃縮して溶媒を除去し、 CH_2Cl_2 （2×300ml）で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、目的化合物を黄色固体として得た（10.5g、収率：99%）。

LC-MS [移動相：2.6分で50%水（0.1%FA）および50%MeCN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%MeCN（0.1%FA）へ]：Rt = 0.93分；MS理論値：258.15；MS実測値：259.3 [M+H]⁺。

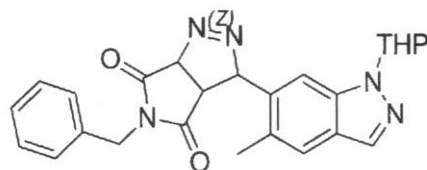
10

【0764】

説明284

5-ベンジル-3-（5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-6-イル）-3,3a-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-4,6（5H,6H）-ジオン（D284）

【化295】



20

【0765】

1,4-ジオキサン（400ml）中、6-ブロモ-5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール（10.5g、40.7mmol）の混合物に、二酸化マンガン（70.7g、814.0mmol）を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、濾過し、そのまま1,4-ジオキサン（100ml）中、1-ベンジル-1H-ピロール-2,5-ジオンの溶液に加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ C_{18} 、330g、 $H_2O/MeCN=0/100$ ）により精製し、所望の生成物を黄色油状物として得た（9.5g、収率：53%）。

30

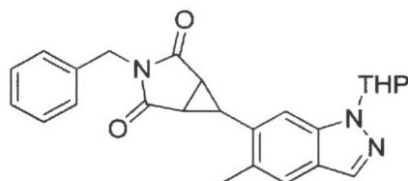
LC-MS [移動相：2.6分で50%水（0.1%FA）および50%MeCN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%MeCN（0.1%FA）へ]：Rt = 1.55分；MS理論値：443.20；MS実測値：444.2 [M+H]⁺。

【0766】

説明285

3-ベンジル-6-（5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-6-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン（D285）

【化296】



40

【0767】

1,4-ジオキサン（200ml）中、5-ベンジル-3-（5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-6-イル）-3,3a-ジ

50

ヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-4, 6 (5H, 6H) -ジオン (9.5 g、21.4 mmol) の混合物を 70℃ で 16 時間攪拌し、濃縮し、目的化合物を黄色油状物として得た (8.7 g、収率：97%)。

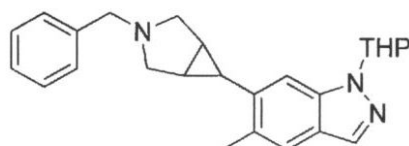
LC-MS [移動相：2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 1.59 分; MS 理論値：415.19; MS 実測値：416.1 [M+H]⁺。

【0768】

説明 286

6-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (D286)
【化297】

10



【0769】

乾燥 THF (160 ml) 中、3-ベンジル-6-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 4-ジオン (7.2 g、17.3 mmol) の攪拌溶液に、0℃ で LAH (5.3 g、138.8 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、Na₂SO₄ · 10H₂O (120.0 g) で急冷し、濾過し、EtOAc (2 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) により精製し、所望の生成物を黄色油状物として得た (2.3 g、収率：34%)。

20

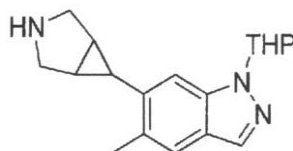
LC-MS [移動相：2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.83 分; MS 理論値：387.23; MS 実測値：388.4 [M+H]⁺。

【0770】

説明 287

6-(3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (D287)
【化298】

30



【0771】

メタノール (40 ml) 中、6-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (1.1 g、2.8 mmol) の攪拌溶液に、N₂ 下で、Pd/C (300 mg、10%) を加えた。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、濾過し、濃縮し、所望の生成物を淡黄色油状物として得た (600 mg、収率：71%)。

40

LC-MS [移動相：2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.76 分; MS 理論値：297.18; MS 実測値：298.4 [M+H]⁺。

【0772】

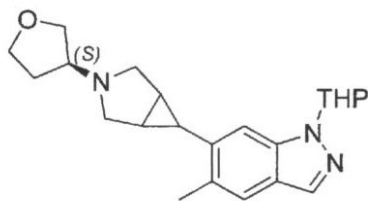
説明 288

5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(3-((S)-テ

50

トラヒドロフラン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-1H-インダゾール(D288)

【化299】



10

【0773】

MeCN(40ml)中、6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(300mg、1.0mmol)の攪拌溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸(R)-テトラヒドロフラン-3-イル(726mg、3.0mmol)および K_2CO_3 (342mg、3.0mmol)を加えた。次に、この反応混合物を110℃で16時間攪拌し、濾過し、EtOAc(2×50ml)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:PE=2:1)により精製し、所望の生成物を淡黄色油状物として得た(150mg、収率:40%)。

20

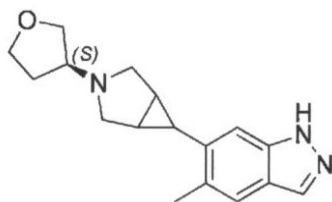
LC-MS[移動相:2.6分で60%水(0.1%FA)および40%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=0.79分;MS理論値:367.23;MS実測値:368.3[M+H]⁺。

【0774】

説明289

5-メチル-6-(3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-1H-インダゾール(D289)

【化300】



30

【0775】

メタノール(15ml)中、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-1H-インダゾール(150mg、0.4mmol)の攪拌溶液に、MeOH中HCl(g)の溶液(5.0ml、15.0mmol、3M)を加えた。次に、この反応混合物を室温で16時間攪拌し、 $NaHCO_3$ 水溶液でpH8~9まで塩基性化し、 CH_2Cl_2 (2×50ml)で抽出した。合わせた有機層(organic layer)をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(純粋EtOAc)により精製し、所望の生成物を黄色固体として得た(100mg、収率:86%)。

40

LC-MS[移動相:2.6分で60%水(0.1%FA)および40%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=0.68分;MS理論値:283.17;MS実測値:284.2[M+H]⁺。

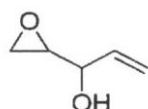
【0776】

説明290

1-(オキシラン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オール(D290)

50

【化 3 0 1】



【0 7 7 7】

DCM (50 mL) 中、ペンター 1, 4-ジエン-3-オール (4.2 g、50 mmol) の溶液に、 -20°C で、m-CPPBA (11.5 g、75%、50 mmol) をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、 K_2CO_3 水溶液 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 1/5) により精製し、標題生成物を無色の油状物として得た (2.6 g、収率 52%)。

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.99~5.81 (m, 1H), 5.43~5.38 (m, 1H), 5.29~5.25 (m, 1H), 4.36~4.34 (m, 0.4H), 4.03~4.01 (m, 0.5H), 3.12~3.05 (m, 1H), 2.85~2.75 (m, 2H), 2.03~1.98 (m, 1H)。

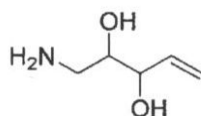
【0 7 7 8】

説明 2 9 1

1-アミノペンター 4-エン-2, 3-ジオール (D 2 9 1)

【化 3 0 2】

20



【0 7 7 9】

$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (28%、20 mL) 中、1-(オキシラン-2-イル) プロパー 2-エン-1-オール (1.2 g、12.0 mmol) の混合物を室温で3日間攪拌した。得られた溶液を濃縮し、粗生成物を淡褐色油状物として得た (1.4 g、収率 100%)。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.96~5.84 (m, 1H), 5.24~5.02 (m, 2H), 3.95~3.82 (m, 1H), 3.45~3.16 (m, 3H), 2.62~2.40 (m, 3H)。

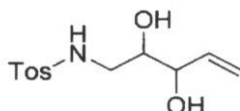
【0 7 8 0】

説明 2 9 2

N-(2, 3-ジヒドロキシペンター 4-エン-1-イル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド (D 2 9 2)

【化 3 0 3】

40



【0 7 8 1】

DCM (8 mL) 中、1-アミノペンター 4-エン-2, 3-ジオール (235 mg、2.0 mmol) およびピリジン (480 mg、6.0 mmol) の溶液に、 0°C で、DCM (2 mL) 中、TosCl (380 mg、2.0 mmol) の溶液をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をシリコゲル (silicogel) クロマトグラフィー (MeOH/EtOAc = 1/20~1/3) により精製し、標題生成物を黄色油状物として得た (120 mg、収率 22%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H),

50

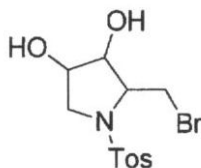
5.83~5.78 (m, 1H), 5.60 (br, 1H), 5.34~5.18 (m, 2H), 4.20~4.05 (m, 1H), 3.71~3.61 (m, 1H), 3.13~2.95 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

【0782】

説明 293

2-(ブロモメチル)-1-トシルピロリジン-3,4-ジオール (D293)

【化304】



10

【0783】

DME (4 mL) および水 (1 mL) 中、N-(2,3-ジヒドロキシペンタ-4-エン-1-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (135 mg, 0.5 mmol) の溶液に、0℃で、NBS (84 mg, 0.5 mmol) を加えた。この反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を逆相カラム (MeCN/H₂O = 5/95~80/20) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (120 mg、収率69%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68~7.64 (m, 2H), 7.30~7.19 (m, 2H), 4.17~3.27 (m, 7H), 2.68~2.50 (m, 1H), 2.38~2.30 (m, 3H), 1.60 (br, 1H)。

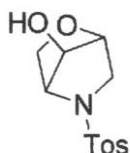
20

【0784】

説明 294

5-トシル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-オール (D294)

【化305】



30

【0785】

NaOH水溶液 (2 M、2 mL) 中、2-(ブロモメチル)-1-トシルピロリジン-3,4-ジオール (120 mg, 0.34 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、逆相カラム (MeCN/H₂O = 5/95~80/20) により精製し、標題生成物を無色の油状物として得た (85 mg、収率93%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74~7.70 (m, 2H), 7.35~7.31 (m, 2H), 5.13~5.11 (m, 0.5H), 4.87~4.85 (m, 0.5H), 4.70~4.66 (m, 0.5H), 4.25~3.81 (m, 4.5H), 3.40~3.38 (m, 1H), 2.45~2.43 (m, 3H)。

40

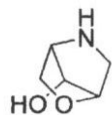
LC-MS [移動相: 9.0分で80%水 (0.1% FA) および20% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 3.61分および3.77分; MS理論値: 269.07、MS実測値: 270.2 [M+H]⁺。

【0786】

説明 295

2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-オール (D295)

【化 3 0 6】



【0 7 8 7】

DME (10 mL) 中、ナフタレン (952 mg、7.43 mmol) の溶液に、室温、 N_2 下で、ナトリウム (342 mg、14.85 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。次に、5-トシル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-オール (1.0 g、3.71 mmol) を乾燥DME (10 mL) に溶解させ、 -70°C に冷却した。上記のナフタリド溶液を滴下した。持続的な緑色が維持されるまで添加を続けた。この反応混合物を室温とし、次いで、 $i\text{-PrOH}$ で急冷し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 5 : 1$) により精製し、標題生成物 (410 mg、収率96%) を黄色固体として得た。

10

LC-MS [移動相：2.0分で80%水 (0.1% FA) および20% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : $R_t = 0.24$ 分; MS理論値：115.1、MS実測値：116.2 $[M+H]^+$ 。

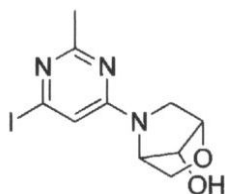
【0 7 8 8】

説明 2 9 6

5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-オール (D 2 9 6)

20

【化 3 0 7】



【0 7 8 9】

$i\text{-PrOH}$ (10 mL) および THF (10 mL) 中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (1.20 g、3.47 mmol) および2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-オール (400 mg、3.47 mmol) の混合物に、 Et_3N (1.05 g、10.42 mmol) を加えた。この反応混合物を 50°C で一晩攪拌し、室温に冷却し、 EtOAc (30 mL) および水 (30 mL) で希釈した。有機部分を C_{18} カラム (溶出剤： $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} = 5/95$ から $95/5$ へ) により精製し、標題生成物 (400 mg、収率：35%) を淡黄色固体として得た。

30

LC-MS [移動相：12.0分で90%水 (0.1% FA) および10% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : $R_t = 4.267$ 分および 4.630 分; MS理論値：333.0、MS実測値：334.2 $[M+H]^+$ 。

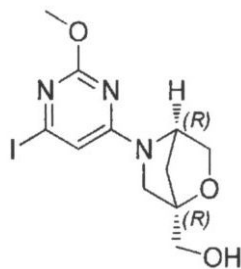
40

【0 7 9 0】

説明 2 9 7

(((1R, 4R) - 5 - (6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) メタノール (D 2 9 7))

【化 3 0 8】



【0 7 9 1】

10

DMF (20 mL) 中、4, 6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (510 mg、1.42 mmol) および (1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イルメタノールトリフルオロ酢酸塩 (400 mg、1.42 mmol) の懸濁液に、DIPEA (735 mg、5.7 mmol) を加えた。この反応混合物を 50 °C で 6 時間攪した。この反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、次いで、水 (50 mL × 3) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 2 : 1) により精製し、標題生成物 (250 mg、収率 49%) を無色の油状物として得た。

LC-MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.968 分 ; MS 理論値 : 363.01、MS 実測値 : 364.2 [M+H]⁺。

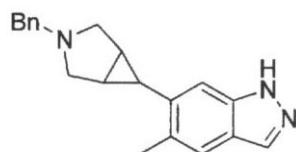
20

【0 7 9 2】

説明 2 9 8

6-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (D 2 9 8)

【化 3 0 9】



30

【0 7 9 3】

MeOH (20 mL) 中、6-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル)-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (400 mg、1.03 mmol) の溶液に、室温で、HCl / MeOH (3 M、20 mL) を加えた。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、濃縮し、生成物を黄色固体として得た (340 mg、粗)。

LC-MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.783 分 ; MS 理論値 : 303.17、MS 実測値 : 304.4 [M+H]⁺。

40

【0 7 9 4】

説明 2 9 9

(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (D 2 9 9)

Chemical structure of compound 10: A benzimidazole core substituted with a 1-benzyl-2-azetidinyl group at position 2, a 4-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyrimidin-2-yl group at position 6, and a methyl group at position 7.

10

20

20

説明 3 0 0

30

CN1CCC2(C1)c3cc4c(cc32)c5cc6c(cc4n5)nc7c6nc(NC8COC8)c7

40

40

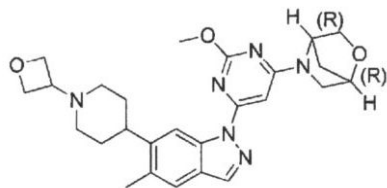
40

实施例 1

50

－イル) ピペリジン－４－イル)－１Ｈ－インダゾール－１－イル) ピリミジン－４－イル)－２－オキサ－５－アザビシクロ [２．２．１] ヘプタン

【化３１２】



【０７９９】

10

トルエン（５ｍＬ）中、５－メチル－６－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール（１００ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，４Ｒ）－５－（６－ヨード－２－メトキシピリミジン－４－イル）－２－オキサ－５－アザビシクロ [２．２．１] ヘプタン（１２２．７ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、Ｃｕ Ｉ（７０．２ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、Ｋ_３ ＰＯ_４（１５６．４ｍｇ、０．７３７ｍｍｏｌ）、Ｎ^１，Ｎ^２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（６４．９ｍｇ、０．７３７ｍｍｏｌ）を１００℃で４時間攪拌した。次に、この混合物を室温に冷却した。有機相をＥｔ ＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これをＤＣＭ（５ｍＬ）に再溶解させ、分取ＴＬＣでさらに精製し、標題生成物を白色固体として得た（９０ｍｇ、収率５１％）。

20

¹Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ_３）： δ ８．７７（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．２７（ｓ，１Ｈ），４．７４－４．６８（ｍ，５Ｈ），４．１６（ｓ，３Ｈ），３．９４－３．８８（ｑ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．４５（ｍ，４Ｈ），２．９４－２．９１（ｄ，Ｊ＝１０．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．８２（ｍ，７Ｈ）。

ＬＣ－ＭＳ [移動相：１０分で８０％水（０．１％ＴＦＡ）および２０％ＡＣＮ（０．１％ＴＦＡ）から２０％水（０．１％ＴＦＡ）および８０％ＡＣＮ（０．１％ＴＦＡ）へ]：Ｒｔ＝４．７２分；ＭＳ理論値：４７６、ＭＳ実測値：４７７ [Ｍ＋Ｈ]⁺

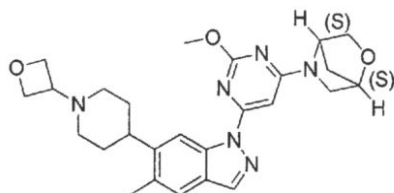
【０８００】

実施例 2

（１Ｓ，４Ｓ）－５－（２－メトキシ－６－（５－メチル－６－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－４－イル）－２－オキサ－５－アザビシクロ [２．２．１] ヘプタン

30

【化３１３】



【０８０１】

40

トルエン（５ｍＬ）中、５－メチル－６－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール（８０ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，４Ｓ）－５－（６－ヨード－２－メトキシピリミジン－４－イル）－２－オキサ－５－アザビシクロ [２．２．１] ヘプタン（９８．２ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）、Ｃｕ Ｉ（７０．２ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、Ｋ_３ ＰＯ_４（１２５．２ｍｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）、Ｎ^１，Ｎ^２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（５２．９ｍｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）を１００℃で４時間攪拌した。次に、この混合物を室温に冷却した。有機相をＥｔ ＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮して粗物質を得た。この粗物質をＤＣＭ（５ｍＬ）に再溶解させ、分取ＴＬＣでさらに精製し、標題生成物を白色固体として得た（９０ｍｇ、収率６４％）。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.30-5.27 (s, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 5H), 4.16 (s, 3H), 3.97-3.88 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.57-3.45 (m, 4H), 2.94-2.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.04-1.82 (m, 7H)。

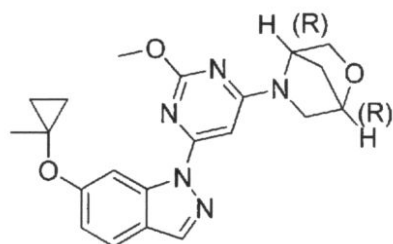
LC-MS [移動相: 10分で90%水 (0.1% TFA) および10% ACN (0.1% TFA) から10%水 (0.1% TFA) および90% ACN (0.1% TFA) へ]
: Rt = 5.71分; MS理論値: 476、MS実測値: 477 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0802】

実施例 3

(1R, 4R) - 5 - (2-メトキシ-6-(6-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ
[2.2.1]ヘプタン

【化314】



【0803】

トルエン (3.0 mL) 中、6-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール (50 mg、0.25 mmol)、(1R, 4R) - 5 - (6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン (91 mg、0.27 mmol)、CuI (47 mg、0.25 mmol)、 K_3PO_4 (106 mg、0.5 mmol) およびN, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (71 mg、0.5 mmol) の混合物を100℃で4時間攪拌した。この混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (36 mg、34%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.44 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.57 (s, 3H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H)。

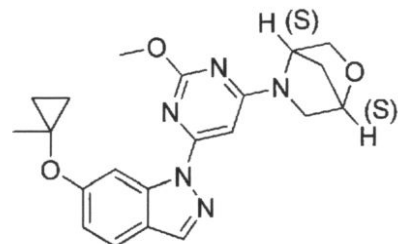
LC-MS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (ACN) : A (0.02% NH_4OAc) ; 6分勾配 (B%)] : Rt = 3.616分、MS理論値: 393、MS実測値: 394 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0804】

実施例 4

(1S, 4S) - 5 - (2-メトキシ-6-(6-(1-メチルシクロプロポキシ)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ
[2.2.1]ヘプタン

【化315】



10

20

30

40

50

【0805】

トルエン (3 mL) 中、(1S, 4S) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (98 mg、0. 293 mmol)、6 - (1 - メチルシクロプロポキシ) - 1 H - インダゾール (50 mg、0. 266 mmol)、CuI (51 mg、0. 266 mmol)、K₃PO₄ (113 mg、0. 532 mmol) および N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (76 mg、0. 532 mmol) の混合物を、100℃、N₂ 下で2時間攪拌した。この反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をキラル HPLC (カラム: Chiralpak IC; 5 μm 20 × 150 mm; 相: Hex: EtOH = 70:30、流速: 15 mL/分; 波長(wave length): 230 nm) により精製し、標題化合物 (27 mg、26%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (dr s, 1H), 5.25 (dr s, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.62-3.43 (m, 2H), 2.04-1.90 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.12-1.04 (m, 2H), 0.75-0.68 (m, 2H)。

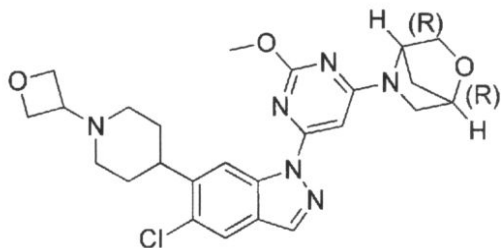
LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4. 6 × 50 mm; 移動相: B (ACN) : A (0. 02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%)] : Rt = 4. 083分; MS理論値: 393、MS実測値: 394 [M+H]⁺。

【0806】

実施例 5

(1R, 4R) - 5 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【化316】



【0807】

DMEDA (59 μL、0. 54 mmol) を、Ar 下、トルエン (5 mL) 中、5 - クロロ - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (80 mg、0. 27 mmol)、(1R, 4R) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (100 mg、0. 30 mmol)、CuI (52 mg、0. 27 mmol) および K₃PO₄ (117 mg、0. 54 mmol) の溶液に加えた。この反応物を 100℃ で 3. 5 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 50:1) により精製し、生成物を白色固体として得た (35 mg、収率: 26%)。

LC-MS [移動相: 10. 0分 で 80% 水 (0. 1% FA) および 20% ACN (0. 1% FA) から 5% 水 (0. 1% FA) および 95% ACN (0. 1% FA) へ] : Rt = 5. 217分; MS理論値: 496. 2、MS実測値: 497. 7 [M+H]⁺。

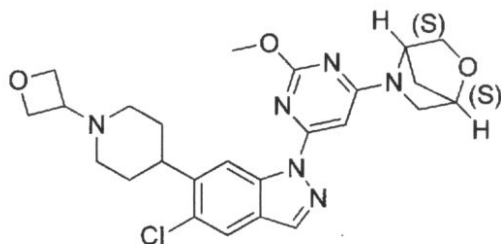
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.56 (br 1H), 5.27 (br 1H), 4.75 (s, 1H), 4.72-4.55 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.66-3.36 (m, 3H), 3.13 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.05-1.78 (m, 8H)。

【0808】

実施例 6

(1S, 4S) - 5 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【化 3 1 7】



10

【0809】

乾燥トルエン (5 mL) 中、5 - クロロ - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (80 mg、0.27 mmol)、(1S, 4S) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (100 mg、0.27 mmol)、CuI (52 mg、0.27 mmol) および K_3PO_4 (117 mg、0.54 mmol) の溶液に、N, N - ジメチル - 1, 2 - エタンジアミン (59 mg、0.54 mmol) を加えた。この懸濁液を Ar で脱気し、90 °C で 3 時間還流した。この反応物を室温に冷却した後、この混合物を濾過した。残渣を DCM (20 mL) で洗浄した。次に、濾液の溶媒を真空下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) により精製し、標題生成物 (80 mg、収率 : 58.7%) を白色固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.56 (br 1H), 5.26 (br 1H), 4.75 (s, 1H), 4.70-4.50 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 3H), 3.13 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.08-1.79 (m, 8H)。

LC-MS [移動相 : 10.0 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 5.04 分 ; MS 理論値 : 496、MS 実測値 : 497 $[M+H]^+$ 。

30

【0810】

実施例 7 および 8

乾燥 THF (5.0 mL) 中、4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) シクロヘキサノン (166 mg、0.40 mmol) の溶液を -20 °C に冷却し、臭化メチルマグネシウム (2.0 mL、2.0 mmol) を滴下した。次に、この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を 0 °C にてブライン (15 mL) で急冷し、この混合物を EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。粗物質を分取 HPLC により精製し、2 種類の固体を得た。

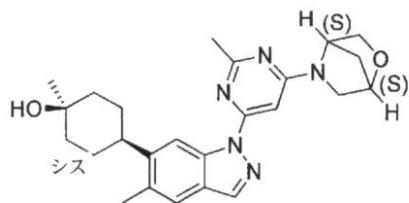
40

【0811】

実施例 7

シス - 4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサノール (34 mg、収率 = 19.7%)

【化 3 1 8】



【 0 8 1 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (m, 3H), 1.98-1.96 (m, 4H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.77-1.63 (m, 6H)。

10

LC-MS [移動相：10分で70%水(0.1%FA)および30%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 8.49分；MS理論値：433.55、MS実測値：434.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

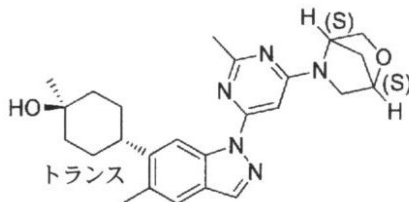
【 0 8 1 3】

実施例 8

トランス-4-(1-(6-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール (21mg、収率=12.1%)

20

【化 3 1 9】



30

【 0 8 1 4】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (m, 3H), 1.92-1.91 (m, 4H), 1.71-1.69 (m, 4H), 1.60-1.59 (m, 6H)。

LC-MS [移動相：10分で70%水(0.1%FA)および30%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 7.36分；MS理論値：433、MS実測値：434 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

Waters 2767/Qda；I Waters XBridge 30×150mm 5 μm ；流速：20ml/分；波長(wave length)：214nm/254nm；

40

A：H₂O、B：ACN

方法：

【 0 8 1 5】

【表 1】

時間	B%
0	10
2	60
12	90
12.5	95
15	95
15.2	10
18	10
0	10

10

【0816】

実施例 9 および 10

THF (5 mL) 中、4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノン(120 mg、0.29 mmol)の溶液を、-20℃で攪拌しながら、臭化メチルマグネシウム(THF中1N、15 mL、15 mmol)に滴下した。次に、この反応物を攪拌しながら3時間25℃に温めた。次に、この反応物を飽和NH₄Cl(20 mL)で急冷し、この混合物をEtOAc(2×20 mL)で抽出した。有機相をブライン(2×50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗物質を得た。この粗物質を分取HPLCにより精製し、2種類の白色固体を得た。

20

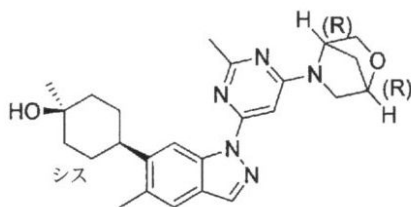
【0817】

実施例 9

シス-4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール(単一の未知の異性体1、Rt=7.266分)白色固体として(23 mg、収率18.4%)

30

【化320】



40

【0818】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.54-3.53 (m, 2H), 2.81-2.75 (t, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.32 (m, 1H)。

LC-MS [移動相: 10分で70%水(0.1% TFA)および30% ACN(0.1% TFA)から30%水(0.1% TFA)および70% ACN(0.1% TFA)へ]: Rt=7.27分; MS理論値: 433、MS実測値: 434 [M+H]⁺。

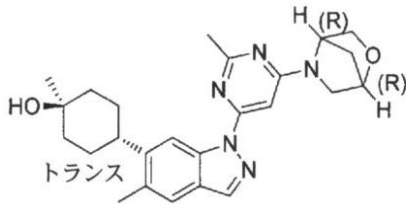
50

【0819】

実施例10

トランス-4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -1-メチルシクロヘキサノール (単一の未知の鏡像異性体2、Rt = 5. 939分) 白色固体として (23mg、収率18. 4%)

【化321】



10

【0820】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.28 (brs, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 6H), 1.77-1.69 (m, 4H), 1.43 (s, 3H)。

LC-MS [移動相: 10分で70%水 (0. 1% TFA) および30% ACN (0. 1% TFA) から30%水 (0. 1% TFA) および70% ACN (0. 1% TFA) へ]: 純度99. 1%、Rt = 5. 94分; MS理論値: 433、MS実測値: 434 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

20

Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30×150mm 5 μm ; 流速: 20ml/分; 波長(wavelength): 214nm/254nm; トリガー: 254nm、A: H_2O 、B: ACN

方法:

【0821】

【表2】

時間	B%
0	10
2	60
12	90
12. 5	95
15	95
15. 2	10
18	10

30

40

【0822】

実施例11および12

THF (10mL) 中、 MeMgBr (Et_2O 中3. 0mol/L、0. 28mL、0. 84mmol) の溶液に、-20℃で、4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) シクロヘキサノン (120mg、0. 28mmol) を滴下した。この混合物を N_2 下、室温で一晩温めた。この反応混合物を飽和 NH_4Cl (50mL) に注ぎ、この混合物を EtOAc (50mL×3

50

）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLC（Waters 2767/Qda；Waters XBridge 30×150 mm 5 μm；流速：20 mL/分；波長(wavelength)：214 nm/254 nm；トリガー：254 nm、 H_2O （0.05 % TFA）：アセトニトリル＝90：10～10：90）により精製し、2種類の白色固体を得た。

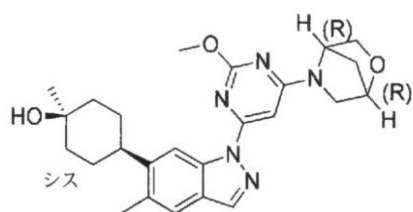
【0823】

実施例 11

シス-4-（1-（6-（（1R, 4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-1-メチルシクロヘキサノール（単一の未知の鏡像異性体2、 $R_t = 1.848$ 分）（18 mg、収率14 %）

10

【化322】



20

【0824】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.879 (s, 1H), 8.064 (s, 1H), 7.497 (s, 1H), 6.534 (s, 0.6H), 5.256 (s, 0.5H), 4.735 (s, 1H), 4.178 (s, 3H), 3.911-3.890 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.540-3.464 (d, $J = 30.4$ Hz, 2H), 2.822-2.768 (m, 1H), 2.457 (s, 3H), 1.974~1.940 (m, 4H), 1.602~1.569 (m, 4H), 1.308 (s, 3H), 0.880-0.836 (m, 4H)。

LC-MS [移動相：2.5分で90 %水（0.1 % F A）および10 % ACN（0.1 % F A）から5 %水（0.1 % F A）および95 % ACN（0.1 % F A）へ]： $R_t = 1.848$ 分；MS理論値：449、MS実測値：450 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

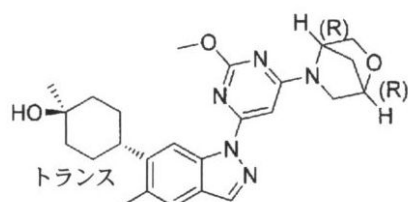
【0825】

実施例 12

トランス-4-（1-（6-（（1R, 4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-1-メチルシクロヘキサノール（単一の未知の鏡像異性体1、 $R_t = 1.631$ 分）（9 mg、収率7 %）

30

【化323】



40

【0826】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.776 (s, 1H), 8.070 (s, 1H), 7.510 (s, 1H), 6.557 (s, 0.6H), 5.249 (s, 0.5H), 4.741 (s, 1H), 4.164 (s, 3H), 3.911-3.895 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.552-3.481 (d, $J = 28.4$ Hz, 2H), 2.876-2.856 (m, 1H), 2.461 (s, 3H), 1.924~1.866 (m, 4H), 1.694~1.658 (m, 4H), 1.559 (s, 3H), 0.880-0.835 (m, 4H)。

LC-MS [移動相：2.5分で90 %水（0.1 % F A）および10 % ACN（0.1 % F A）から5 %水（0.1 % F A）および95 % ACN（0.1 % F A）へ]： $R_t = 1.631$ 分；MS理論値：449、MS実測値：450 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

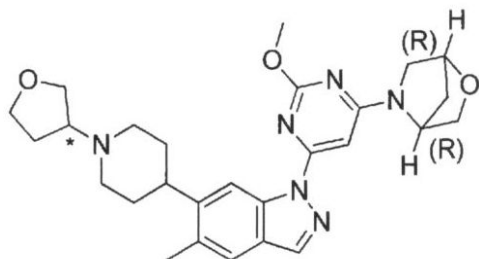
50

【0827】

実施例13および14

(1R, 4R) - 5 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【化324】



10

【0828】

トルエン (5 mL) 中、5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (100 mg、0.35 mmol)、(1R, 4R) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (130 mg、0.39 mmol)、CuI (67 mg、0.35 mmol) および K_3PO_4 (150 mg、0.7 mmol) の混合物に、室温、 N_2 保護下で、 N^1, N^2 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (62 mg、0.7 mmol) を加えた。この混合物を N_2 下、2 時間 90 °C に温めた。この反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、この混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色固体として得た (100 mg、収率：58%)。この化合物を KERMANDA によりキラル的に分割した。

20

キラル分取 HPLC：AD-H、0.46 cm I.D. × 15 cm L、相： CO_2 ：EtOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) = 60/40、流速：0.5 mL/分、波長 (Wavelength)：254 nm、温度：25 °C

【0829】

単一の未知の鏡像異性体 1 (E13、Rt = 3.147 分)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.35 (s, 0.7H), 4.73 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99~3.98 (m, 4H), 3.85~3.79 (m, 1H), 3.69~3.62 (m, 1H), 3.54~3.42 (m, 1H), 3.16~3.13 (m, 1H), 3.06~3.05 (m, 1H), 2.99~2.94 (m, 1H), 2.85~2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27~2.21 (m, 2H), 2.15~2.11 (m, 1H), 2.00~1.98 (s, 8H)。

LC-MS [移動相：10 分で 70% 水 (0.1% FA) および 30% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]：Rt = 1.98 分；MS 理論値：490、MS 実測値：491 $[M+H]^+$ 。

キラル HPLC [AD-H、0.46 cm I.D. × 15 cm L、相： CO_2 ：EtOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) = 60/40、流速：0.5 mL/分、波長 (Wavelength)：254 nm、温度 (Temperature)：25 °C]：Rt：3.147 分；ee：100%

40

【0830】

単一の未知の鏡像異性体 2 (E14、Rt = 5.410 分)：

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.35 (s, 0.7H), 4.73 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99~3.96 (m, 4H), 3.87~3.79 (m, 1H), 3.69~3.62 (m, 1H), 3.54~3.42 (m, 1H), 3.16~3.12 (m, 1H), 3.06~3.05 (m, 1H), 2.98~2.94 (m, 1H), 2.85~2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27~2.21 (m, 2H), 2.15~2.11 (m, 1H), 2.00~1.98 (s, 8H)。

LC-MS [移動相：10 分で 90% 水 (0.1% FA) および 10% ACN (0.1% FA) へ]：Rt = 5.410 分；MS 理論値：490、MS 実測値：491 $[M+H]^+$ 。

50

F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % A C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 4 . 6 7 分 ; M S 理論値 : 4 9 0 M S 実測値 : 4 9 1 [M + H] ⁺。

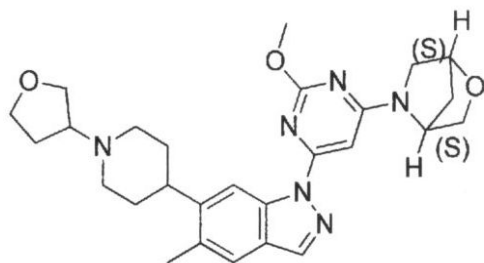
キラル H P L C [A D - H 、 0 . 4 6 c m I . D . × 1 5 c m L 、 相 : H E P : E t O H (0 . 1 % D E A) = 6 0 / 4 0 、 流速 : 0 . 5 m L / 分 、 波長 (Wave length) : 2 5 4 n m 、 温度 (Temprature) : 2 5 ° C] : R t : 5 . 4 1 0 分 ; e e : 1 0 0 %

【 0 8 3 1 】

実施例 1 5 および 1 6

(1 S , 4 S) - 5 - (2 - メ ト キ シ - 6 - (5 - メ チ ル - 6 - (1 - (テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン - 3 - イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 1 H - イ ン ダ ズ オール - 1 - イ ル) ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - オ キ サ - 5 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン

【 化 3 2 5 】



【 0 8 3 2 】

トルエン (5 m L) 中 、 5 - メ チ ル - 6 - (1 - (テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン - 3 - イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 1 H - イ ン ダ ズ オール (1 0 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) 、 (1 S , 4 S) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メ ト キ シ ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - オ キ サ - 5 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン (1 3 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l) 、 C u I (6 7 m g 、 0 . 3 5 m m o l) および K ₃ P O ₄ (1 5 0 m g 、 0 . 7 m m o l) の 混 合 物 に 、 室 温 、 N ₂ 保 護 下 で 、 N 1 , N 2 - ジ メ チ ル エ タ ン - 1 , 2 - ジ ア ミ ン (6 2 m g 、 0 . 7 m m o l) を 加 え た 。 こ の 混 合 物 を N ₂ 下 で 2 時 間 、 9 0 ° C に 温 め た 。 こ の 反 応 混 合 物 を 水 (3 0 m L) に 注 ぎ 、 こ の 混 合 物 を E t O A c (2 0 m L × 3) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン (3 0 m L) で 洗 浄 し 、 無 水 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 濃 縮 し 、 粗 生 成 物 を 白 色 固 体 と し て 得 た (6 7 m g 、 収 率 : 3 9 %) 。 こ の 化 合 物 を K E R M A N D A に よ り キ ラ ル 分 割 し た 。

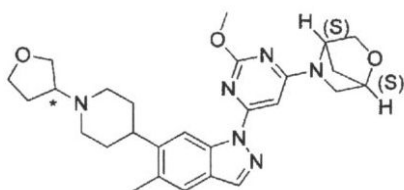
キラル法 : A D - H 、 0 . 4 6 c m I . D . * 1 5 c m L 、 相 : C O ₂ : E t O H (0 . 1 % N H ₃ · H ₂ O) = 6 0 / 4 0 、 流速 : 0 . 5 m L / 分 、 波長 (Wave length) : 2 5 4 n m 、 温度 : 2 5 ° C 。

【 0 8 3 3 】

実施例 1 5

(1 S , 4 S) - 5 - (2 - メ ト キ シ - 6 - (5 - メ チ ル - 6 - (1 - (テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン - 3 - イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 1 H - イ ン ダ ズ オール - 1 - イ ル) ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - オ キ サ - 5 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン (単 一 の 未 知 の 鏡 像 異 性 体 1 、 R t = 5 . 7 1 2 分)

【 化 3 2 6 】



【 0 8 3 4 】

白色固体 (1 2 m g 、 収 率 7 %)

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.50 (s, 0.9H), 5.35 (s, 0.6H), 4.73 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99~3.98 (m, 4H), 3.85~3.79 (m, 1H), 3.69~3.62 (m, 1H), 3.54~3.42 (m, 1H), 3.16~3.13 (m, 1H), 3.06~3.05 (m, 1H), 2.99~2.94 (m, 1H), 2.85~2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27~2.21 (m, 2H), 2.15~2.11 (m, 1H), 2.00~1.98 (s, 8H)。

LC-MS [移動相: 10分で70%水(0.1%FA)および30%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]: Rt = 2.11分; MS理論値: 490、MS実測値: 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

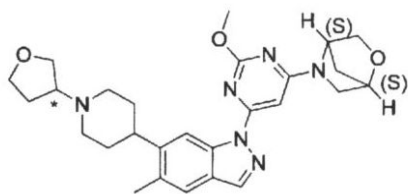
キラルHPLC [AD-H、0.46cm I.D. $\times$ 15cm L、相: HEP: EtOH (0.1%DEA) = 60/40、流速: 0.5mL/分、波長(Wave length): 254nm、温度: 25°C]: Rt: 5.712分; ee: 100%

【0835】

実施例 16

(1S, 4S)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(単一の未知の鏡像異性体2、Rt = 6.709分)

【化327】



【0836】

白色固体(11mg、収率6%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.50 (s, 0.9H), 5.35 (s, 0.7H), 4.73 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99~3.96 (m, 4H), 3.87~3.79 (m, 1H), 3.69~3.62 (m, 1H), 3.54~3.42 (m, 1H), 3.16~3.12 (m, 1H), 3.06~3.05 (m, 1H), 2.98~2.94 (m, 1H), 2.85~2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27~2.21 (m, 2H), 2.15~2.11 (m, 1H), 2.00~1.98 (s, 8H)。

LC-MS [移動相: 10分で70%水(0.1%FA)および30%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]: Rt = 2.10分; MS理論値: 490.6、MS実測値: 491.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

キラルHPLC [AD-H、0.46cm I.D. $\times$ 15cm L、相: HEP: EtOH (0.1%DEA) = 60/40、流速: 0.5mL/分、波長(Wave length): 254nm、温度: 25°C]: Rt: 6.709分; ee: 100%

【0837】

実施例 17

2-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)エタノール(単一の未知の鏡像異性体1、Rt = 11.593分)(ピーク1から)

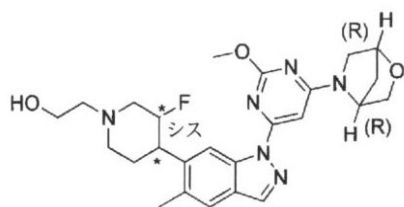
10

20

30

40

【化 3 2 8】



【0 8 3 8】

2- (4- (1- (6- ((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸エチル (ピーク1から、60mg、0.11mmol) の混合物を乾燥THF (3mL) に溶解させ、LiAlH₄ (22mg、0.55mmol) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、EtOAc (20mL) で急冷し、濾過し、濃縮した。残渣をMeCN/H₂O (0.1% NH₃ H₂O、5/95から90/10へ) で溶出されるC₁₈ カラムにより精製し、目的生成物を白色固体として得た (29mg、収率：55%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.53 (br, 0.7H), 5.26 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.73 (br, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91~3.89 (m, 2H), 3.68~3.66 (m, 2H), 3.58~3.53 (m, 1H), 3.41~3.39 (m, 1H), 3.14~3.02 (m, 1H), 3.01~2.99 (m, 1H), 2.71~2.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36~2.23 (m, 2H), 1.94~1.82 (m, 3H), 1.58~1.57 (m, 2H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.92 (s)

LC-MS [移動相：10.0分で80%水 (0.1% FA) および20% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 3.80分; MS理論値：482、MS実測値：483 [M+H]⁺。

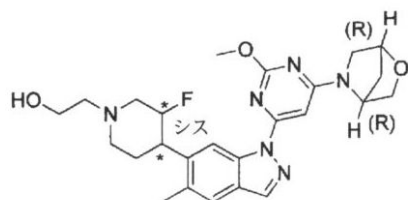
キラルHPLC [AD 4.6×250mm、5μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相：ヘキサン/EtOH (0.2% DEA) = 60/40、流速：1mL/分、温度：35℃] : Rt : 11.625分、100% ee。

【0 8 3 9】

実施例 18

2- (4- (1- (6- ((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) エタン (単一の未知の鏡像異性体 2、Rt = 18.919分) (ピーク2から)

【化 3 2 9】



【0 8 4 0】

2- (4- (1- (6- ((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸エチル (ピーク2から、80mg、0.15mmol) を乾燥させたTHF (3mL) に溶解させ、この溶液にLiAlH₄ (30mg、0.75mmol) を加え、この混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (20mL) で急冷し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、MeCN/H₂O (0.1% NH₃ H₂O、5/95から90/10へ) で溶

出する C₁₈ カラムにより精製し、目的生成物を白色固体として得た (30 mg、収率：40%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (br, 0.7H), 5.26 (br, 0.6H), 4.95~4.91 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93~3.88 (m, 2H), 3.74~3.72 (m, 2H), 3.51~3.49 (m, 3H), 3.15~3.14 (m, 2H), 2.79~2.78 (m, 2H) 2.48 (s, 3H), 2.42~2.36 (m, 3H), 2.01~1.88 (m, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.92 (s)

LC-MS [移動相：10.0分で80%水 (0.1%FA) および20%ACN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%ACN (0.1%FA) へ] : Rt = 3.83分; MS理論値：482、MS実測値：483 [M+H]⁺。

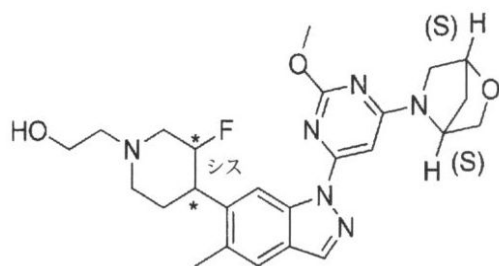
キラルHPLC [AD 4.6×250mm、5μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相：ヘキサン/EtOH (0.2%DEA) = 60/40、流速：1mL/分、温度：35℃] : Rt : 18.919分、95.3% ee。

【0841】

実施例 19

2-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)エタノール (ピーク1から) (単一の未知の鏡像異性体1)

【化330】



【0842】

LiAlH₄ (19mg、0.50mmol) を、THF (2mL) 中、2-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)酢酸シス-エチル (ピーク1から、52mg、0.10mmol) の溶液に加え、この反応物を室温で60分間攪拌した。次に、この反応物をEtOAcおよび飽和NH₄Clで急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をC₁₈フラッシュカラム (アセトニトリル：水=5：95~90：10) により精製、生成物を白色固体として得た (29mg、収率：61%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.57 (br, 0.9H), 5.24 (br, 0.4H), 4.91~4.85 (m, 0.5H), 4.79~4.74 (m, 0.5H), 4.74 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93~3.86 (m, 2H), 3.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59~3.39 (m, 3H), 3.18~3.08 (m, 1H), 3.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.73~2.66 (m, 2H), 2.56~2.52 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 2.00~1.84 (m, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.91 (s)

LC-MS [移動相：9分で90%水 (0.1%FA) および10%ACN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%ACN (0.1%FA) へ] : 純度100%、Rt = 4.76分; MS理論値：482、MS実測値：483 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：ADカラムサイズ：0.46cm I.D. × 25cm、5μm (Daicel) (CA-HPLC-023)。注入量：10μl、移動相：ヘキサン：EtOH (0.2%DEA) = 70：30、流速：1ml/分、波長：UV254nm

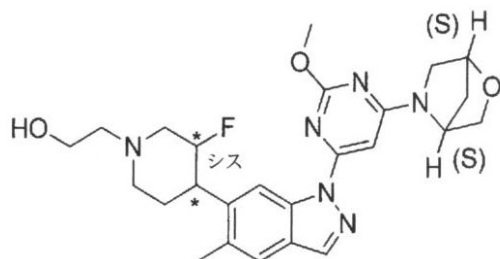
、温度：35℃]：Rt：13.088分、ee：100%

【0843】

実施例20

2-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)エタノール(ピーク2から)(単一の未知の鏡像異性体2)

【化331】



10

【0844】

LiAlH₄ (19mg、0.50mmol)を、THF (2mL)中、2-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)酢酸シス-エチル(ピーク2から、53mg、0.10mmol)の溶液に加え、この反応物を室温で60分間攪拌した。次に、EtOAcおよび飽和NH₄Clで急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をC₁₈フラッシュカラム(アセトニトリル：水=5：95～90：10)により精製し、生成物を白色固体として得た(36mg、収率：74%)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.56 (br, 0.9H), 5.26 (br, 0.4 H), 4.92～4.86 (m, 0.5H), 4.80～4.74 (m, 0.5 H), 4.74 (s, 1 H), 4.12 (s, 3H), 3.93～3.88 (m, 2H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.59～3.40 (m, 3 H), 3.18～3.08 (m, 1H), 3.03 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.73～2.66 (m, 2H), 2.56～2.52 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.01～1.84 (m, 4H)。

30

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.94 (s)

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 4.77分；MS理論値：482、MS実測値：483 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：ADカラムサイズ：0.46cm I.D. × 25cm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)。注入量：10 μl、移動相：ヘキサン：EtOH (0.2%DEA) = 70：30、流速：1ml/分、波長：UV254nm、温度：35℃]：Rt：16.844分、ee：96.5%

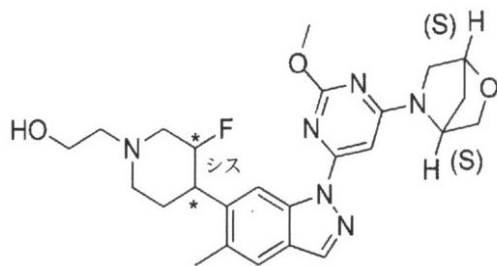
【0845】

実施例21

2-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)エタノール(ピーク1から、単一の未知の鏡像異性体1)

40

【化 3 3 2】



【0846】

10

LiAlH₄ (21 mg、0.56 mmol) を、THF (2 mL) 中、2-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸シス-エチル (ピーク1から、57 mg、0.11 mmol) の溶液に加え、この反応物を室温で60分間攪拌した。次に、この反応物をEtOAcおよび飽和NH₄Clで急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をC₁₈フラッシュカラム (アセトニトリル：水=5：95～90：10) により精製し、生成物を白色固体として得た (37 mg、収率：71%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (br, 0.9H), 5.31 (br, 0.4 H), 4.97～4.89 (m, 0.5H), 4.84～4.74 (m, 0.5 H), 4.74 (s, 1 H), 3.91 (brs, 2H), 3.71～3.66 (m, 2H), 3.56～3.43 (m, 3H), 3.18～3.08 (m, 1H), 3.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.73～2.69 (m, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 2.00～1.84 (m, 4H)

20

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.88 (s)

LC-MS [移動相：9分で90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 4.43分; MS理論値：466、MS実測値：467 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：ADカラムサイズ：0.46 cm I.D. × 25 cm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)。注入量：10 μl、移動相：ヘキサン：EtOH (0.2% DEA) = 70：30、流速：1 ml/分、波長：UV 254 nm、温度：35℃] : Rt : 8.762分、ee : 100%

30

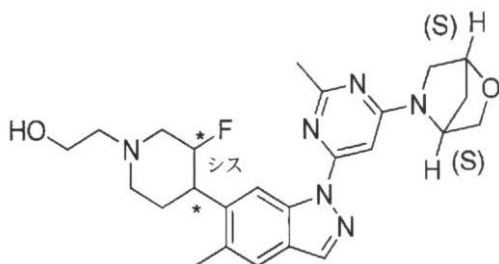
【0847】

実施例 22

2-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル) エタノール (ピーク2から) (単一の未知の鏡像異性体2) :

【化 3 3 3】

40



【0848】

LiAlH₄ (19 mg、0.51 mmol) を、THF (2 mL) 中、2-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-

50

5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸シス-エチル (ピーク2から、52 mg、0.10 mmol) の溶液に加え、この反応物を室温で60分間攪拌した。次に、この反応物を EtOAc および飽和 NH₄Cl で急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を C₁₈ フラッシュカラム (アセトニトリル：水=5：95～90：10) により精製し、生成物を白色固体として得た (30 mg、収率：63%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (br, 0.9H), 5.29 (br, 0.4 H), 4.96～4.90 (m, 0.5H), 4.84～4.78 (m, 0.5 H), 4.74 (s, 1 H), 3.91 (brs, 2H), 3.71～3.66 (m, 2H), 3.56～3.43(m, 3H), 3.18～3.08 (m, 1H), 3.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.73～2.69 (m, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 2.01～1.88 (m, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.88 (s)

LC-MS [移動相：9分で90%水 (0.1%FA) および10%ACN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%ACN (0.1%FA) へ]：純度100%、Rt = 4.46分；MS理論値：466、MS実測値：467 [M+H]⁺。

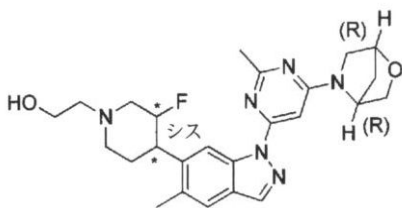
キラルHPLC [カラム：ADカラムサイズ：0.46 cm I.D. × 25 cm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)。注入量：10 μl、移動相：ヘキサシス：EtOH (0.2%DEA) = 70：30、流速：1 ml/分、波長：UV254 nm、温度：35℃]：Rt：10.654分、ee：97.4%

【0849】

実施例 23

シス-2-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル) エタノール (単一の未知の鏡像異性体1、Rt = 9.718分)

【化334】



【0850】

LiAlH₄ (12 mg、0.32 mmol) を、THF (5 mL) 中、2-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸シス-エチル (ピーク1から、60 mg、0.12 mmol) の溶液に加え、この反応物を室温で10分間攪拌した。次に、この反応を飽和 NH₄Cl (0.5 mL) で急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を C₁₈ フラッシュカラム (アセトニトリル：水=5：95～90：10) により精製し、生成物を灰白色固体として得た (16 mg、収率29%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.70 (br, 0.9H), 5.35～5.29 (m, 0.3H), 4.94～4.79 (m, 1H), 4.74 (br, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.72～3.69 (m, 2H), 3.55～3.42 (m, 3H), 3.15～3.02 (m, 2H), 2.73～2.69 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.35～2.21 (m, 2H), 1.99～1.92 (m, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.89 (s)

LC-MS [移動相：10分で90%水 (0.1%FA) および10%ACN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%ACN (0.1%FA) へ]：Rt = 4.33分；MS理論値：466、MS実測値：467 [M+H]⁺。

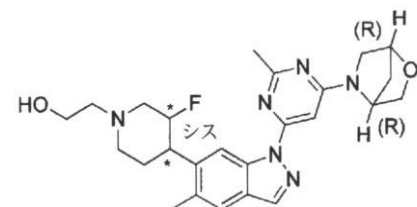
キラルHPLC [カラム：ADカラムサイズ：0.46 cm I. D. × 25 cm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)。注入量：10 μl、移動相：ヘキサン：EtOH (0.2% DEA) = 70 : 30、流速：1 ml / 分、波長：UV 254 nm、温度：35℃] : Rt : 9.718分、ee : 97.5%

【0851】

実施例 24

シス-2-(4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) エタノール (単一の未知の鏡像異性体 2、Rt = 13.492分)

【化335】



【0852】

LiAlH₄ (7.6 mg、0.2 mmol) を、THF (5 mL) 中、2-(4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) 酢酸シス-エチル (ピーク 2 から、51 mg、0.1 mmol) の溶液に加え、この反応物を室温で10分間攪拌した。次に、この反応物を飽和NH₄Cl (0.5 mL) で急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をC₁₈フラッシュカラム (アセトニトリル：水 = 5 : 95 ~ 90 : 10) により精製し、生成物を灰白色固体として得た (11 mg、収率 24%)。

δ 8.92 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (br, 0.7H), 5.28 (br, 0.2H), 4.94~4.81 (m, 1H), 4.74 (br, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.54~3.44 (m, 3H), 3.15~3.11 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.37~2.24 (m, 2H), 2.01~1.99 (m, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.89 (s)

LC-MS [移動相：10分で90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 4.41分 ; MS理論値 : 466.3、MS実測値 : 467.4 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：ADカラムサイズ：0.46 cm I. D. × 25 cm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)。注入量：10 μl、移動相：ヘキサン：EtOH (0.2% DEA) = 70 : 30、流速：1 ml / 分、波長：UV 254 nm、温度：35℃] : Rt : 13.492分、ee : 94.6%

【0853】

実施例 25

(1R, 4R) -5-(6-(5-クロロ-6-(1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

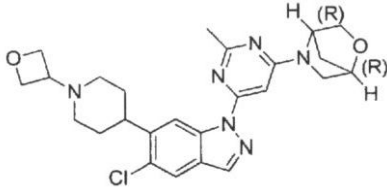
10

20

30

40

【化 3 3 6】



【0854】

アルゴン下、室温で、5-クロロ-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール(80mg、0.274mmol)、(1R,4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(87mg、0.274mmol)、CuI(52mg、0.273mmol)およびK₃PO₄(175mg、0.824mmol)の混合物に乾燥トルエン(3.0ml)を加え、次いで、シリンジを介してN,N'-ジメチルエチレンジアミン(48mg、0.544mmol)を加えた。この反応物をアルゴン下、100℃で2.5時間撹拌した。

【0855】

この反応混合物を濃縮乾固し、残渣をDCM/MeOH=50/1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、不純な所望の生成物を黄色固体として得た(80mg、TLCにより確認)。得られた生成物を分取HPLC(酸性条件)によりさらに精製した。画分を濃縮乾固し、所望の生成物のTFA塩を白色固体として得た。この白色固体を水(5ml)に懸濁させ、NH₃・H₂O水溶液(2ml)を加えた。得られたものを濾過し、濾過ケーキを、少量のMeOH(およそ1ml)を加えて水(10ml)に懸濁させた。凍結乾燥機下でさらに乾燥させ、純粋な所望の生成物を白色固体として得た(47mg、収率：35%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.68 (br 1H), 5.30 (br 1H), 4.75-4.71 (m, 5H), 3.91 (s, 2H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.14 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.08-1.85 (m, 8H)。

LC-MS [移動相：10分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：R_t=5.64分；MS理論値：480、MS実測値：481 [M+H]⁺。

【0856】

分取HPLC：

機器：Gilson 281、カラム：YMC-Actus Triart 分取 C18-S 250×20mm 10μm

流速：20ml/分、波長：214nm/254nm、トリガー：254nm

移動相A：H₂O(0.05%TFA)、移動相B：ACN

勾配法：

【表 3】

時間	B%
0	20
15.2	40
15.5	95
17.5	95
17.7	10
20	10

【0857】

実施例 26

(1S,4S)-5-(6-(5-クロロ-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリ

10

20

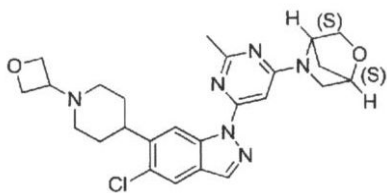
30

40

50

ジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)
)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

【化337】



【0858】

10

アルゴン下、室温で、5-クロロ-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール(80mg、0.274mmol)、(1S,4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(87mg、0.274mmol)、CuI(52mg、0.273mmol)およびK₃PO₄(175mg、0.824mmol)の混合物に乾燥トルエン(3.0ml)を加え、次いで、シリンジを介してN,N'-ジメチルエチレンジアミン(48mg、0.544mmol)を加えた。この反応物をアルゴン下、100℃で4時間攪拌した。

【0859】

20

この反応混合物を濃縮乾固し、残渣をDCM/MeOH=30/1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、不純な所望の生成物を黄色固体として得た。得られた生成物をDCM/MeOH=40/1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製し、淡黄色固体を得た。この固体をMeCN(2ml)に溶解させ、水(6ml)を加え、白色固体が沈澱した。得られたものを濾過し、濾過ケーキを水(10ml)で洗浄し、赤外線ランプ下で乾燥させ、回収し、純粋な所望の生成物を白色固体として得た(51mg、収率:38%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.68 (br 1H), 5.35 (br 1H), 4.75-4.70 (m, 5H), 3.91 (s, 2H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.97 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.06-1.84 (m, 8H)。

LC-MS [移動相:10分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]:純度:97%@254nm;R.T.=5.47分;MS理論値:480.20、MS実測値:481.7[M+H]⁺。

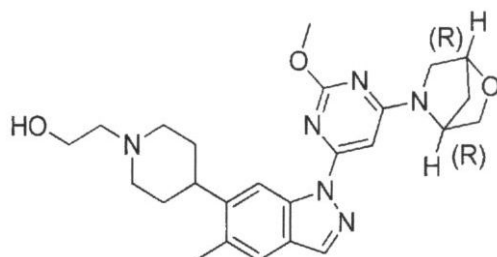
30

【0860】

実施例27

2-(4-(1-(6-(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール

【化338】



40

【0861】

LiAlH₄(30mg、0.79mmol)を、THF(5mL)中、2-(4-(1-(6-(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-

50

6-イル) ピペリジン-1-イル) 酢酸エチル (80 mg、0.16 mmol) の溶液に加え、この反応物を室温で0.5時間攪拌した。次に、この反応物をEtOAcで急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をC18フラッシュカラム (アセトニトリル：水=5：95～100：0) により精製し、生成物を褐色固体として得た (24 mg、収率：33%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.78 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.56 (br, 1H), 5.28 (br, 0.5H), 4.74 (br, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.93 (dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.55~3.48 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.90~2.81 (m, 1H), 2.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.00~1.75 (m, 7H)。

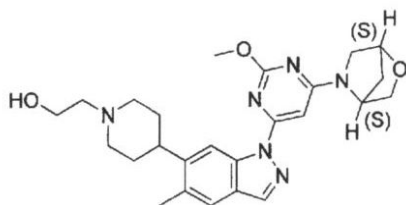
LC-MS [移動相：9分で90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : $R_t = 3.69$ 分; MS理論値：464、MS実測値：465 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0862】

実施例 28

2-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-イル) エタノール

【化339】



【0863】

LiAlH_4 (19 mg、0.5 mmol) を、THF (5 mL) 中、2-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-1-イル) 酢酸エチル (103 mg、0.2 mmol) の溶液に加え、この反応物を室温で0.5時間攪拌した。次に、この反応物を飽和 NH_4Cl (0.5 mL) で急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をC18フラッシュカラム (アセトニトリル：水=5：95～100：0) により精製し、生成物を褐色固体として得た (47 mg、収率50%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.78 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.56 (br, 0.9H), 5.26 (br, 0.6H), 4.74 (br, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.92~3.89 (m, 2H), 3.69~3.65 (m, 2H), 3.55~3.47 (m, 2H), 3.14~3.10 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.65~2.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30~2.27 (m, 2H), 1.99~1.75 (m, 6H)。

LC-MS [移動相：10分で90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : $R_t = 4.53$ 分; MS理論値：464.3、MS実測値：465.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0864】

実施例 29

工程 1：

シス-4-(1-(6-(1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール：

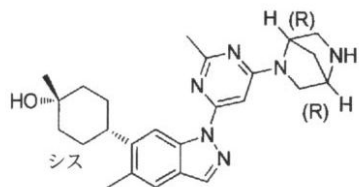
10

20

30

40

【化 3 4 0】



【0 8 6 5】

D C M (5 m L) 中、5 - (6 - (6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸シス - (1 R , 4 R) - t e r t - ブチル (9 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l) および T F A (2 m L) を室温で 3 時間攪拌した。この反応物を濃縮した。固体を M e O H (2 0 m L) で希釈し、p H 8 ~ 9 まで塩基性化した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、シス - 4 - (1 - (6 - ((1 R , 4 R) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサノール (8 0 m g 、 粗) を黄色固体として得た。

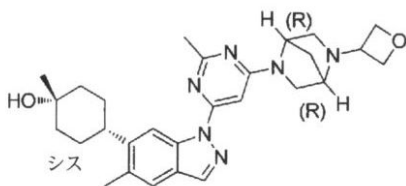
L C - M S [移動相 : 2 . 5 分で 8 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 2 0 % A C N (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % A C N (0 . 1 % F A) へ] 、純度 : 8 8 . 4 % ; R t = 1 . 0 0 8 分 ; M S 理論値 : 4 3 2 、 M S 実測値 : 4 3 3 . 3 [M + H] ⁺。

【0 8 6 6】

工程 2 :

シス - 1 - メチル - 4 - (5 - メチル - 1 - (2 - メチル - 6 - ((1 R , 4 R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) シクロヘキサノール (R t = 5 . 3 5 分) の合成 :

【化 3 4 1】



【0 8 6 7】

D C E (1 0 m L) 中、シス - 4 - (1 - (6 - ((1 R , 4 R) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 - メチルシクロヘキサノール (8 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) および オキセタン - 3 - オン (4 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を室温で 1 5 時間攪拌した。次に、この混合物に N a B H ₃ C N (7 0 m g 、 1 . 1 1 m m o l) を加え、4 0 ° C で 2 日間攪拌した。この反応物を M e O H (1 0 m L) および水 (0 . 5 m L) で急冷した後、濃縮した。粗物質を分取 H P L C により精製し、所望の生成物 (R t = 5 . 3 5 分) を白色固体として得た (1 3 m g 、 収率 1 4 %) 。

¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 8.85 (s , 1 H) , 8.05 (s , 1 H) , 7.49 (s , 1 H) , 6.62 (brs , 1 H) , 5.14 (brs , 1 H) , 4.72-4.66 (m , 2 H) , 4.56-4.53 (t , 1 H) , 4.49 (s , 1 H) , 4.01-3.95 (m , 1 H) , 3.60 (s , 1 H) , 3.40 (brs , 2 H) , 3.02-3.00 (d , 1 H) , 2.85-2.74 (m , 2 H) , 2.60 (s , 3 H) , 2.45 (s , 3 H) , 2.01-1.92 (m , 3 H) , 1.86-1.77 (m , 5 H) , 1.66-1.60 (m , 2 H) , 1.32 (s , 4 H) 。

L C - M S [移動相 : 1 0 分で 7 0 % 水 (0 . 1 % T F A) および 3 0 % A C N (0 . 1 % T F A) から 3 0 % 水 (0 . 1 % T F A) および 7 0 % A C N (0 . 1 % T F A) へ]

：R t = 5. 5 3 分；M S 理論値：4 8 8. 6、M S 実測値：4 8 9. 6 [M+H]⁺。
Waters 2767/Qda；Waters XBridge 30×150mm
5 μm；流速：20 ml / 分；波長(wave length)：214 nm / 254 nm；トリガー
：254 nm

A：H₂O

B：ACN

方法：

【0868】

【表4】

時間	B%
0	10
2	45
12	65
12.5	95
15	95
15.2	10
18	10

10

20

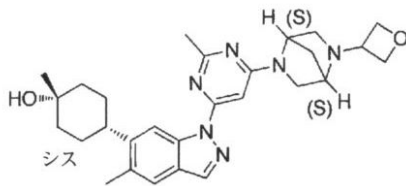
【0869】

実施例30

トランス-1-メチル-4-(5-メチル-1-(2-メチル-6-((1S, 4S)-5-(オキセタン-3-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノール：

【化342】

30



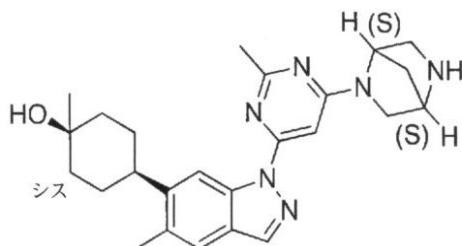
【0870】

工程1：

シス-4-(1-(6-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール

40

【化343】



【0871】

50

DCM (8 mL) 中、5-(6-(6-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸シス-(1S,4S)-tert-ブチル(85 mg、0.16 mmol) および TFA (2 mL) を室温で3時間攪拌した。この反応物を濃縮した。固体を MeOH (3 mL) で希釈し、pH 9~10 まで塩基性化した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、シス-4-(1-(6-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール(100 mg) を黄色固体として得た。この固体をそのまま次の工程で使用した。

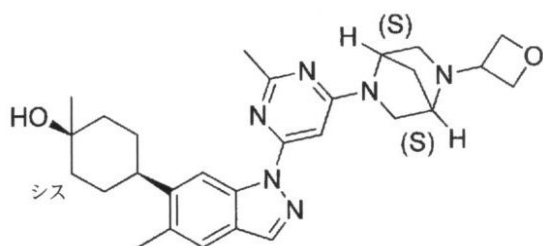
10

【0872】

工程 2:

シス-1-メチル-4-(5-メチル-1-(2-メチル-6-(1S,4S)-5-(オキセタン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノール(Rt = 5.41 分)

【化344】



20

【0873】

DCE (10 mL) 中、シス-4-(1-(6-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール(100 mg)、およびオキセタン-3-オン(50 mg、0.69 mmol) を室温で15時間攪拌した。次に、この混合物に Na(CN)BH₃ (145 mg、2.31 mmol) を加え、25℃で1日攪拌した。この反応物を MeOH (10 mL) および水(0.5 mL) で急冷し、次いで、濃縮した。粗物質を分取 HPLC により精製し、標題生成物を白色固体として得た(10 mg、収率10%)。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.59 (br, 0.9H), 5.15 (br, 0.3H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.56-4.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50 (br, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.45~3.31 (m, 2H), 3.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.01-1.76 (m, 9H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)。

LC-MS [移動相: 10分まで70%水(0.1% TFA) および30% ACN (0.1% TFA) から30%水(0.1% TFA) および70% ACN (0.1% TFA) へ]

40

Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30×150 mm 5 μm; 流速: 20 mL/分; 波長(wavelength): 214 nm/254 nm; トリガー: 254 nm

A: H₂O B: ACN

方法:

【0874】

【表 5】

時間	B%
0	10
2	45
12	65
12.5	95
15	95
15.2	10
18	10

10

【0875】

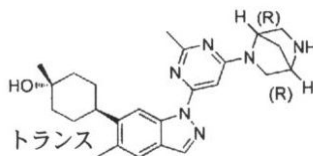
実施例 3 1

工程 1：

トランス-4-(1-(6-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノールの合成：

20

【化 3 4 5】



【0876】

DCM (5 mL) 中、5-(6-(6-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸トランス-(1R, 4R)-tert-ブチル(100 mg、0.19 mmol) および TFA (2 mL) を室温で3時間攪拌した。この反応物を濃縮した。固体を MeOH (20 mL) で希釈し、pH 8~9 まで塩基性化した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、トランス-4-(1-(6-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール (70 mg、収率 87%) を黄色固体として得た。

30

LC-MS [移動相：2.5 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]：純度：87.5%；Rt = 0.920 分；MS 理論値：432、MS 実測値：433.5 [M+H]⁺。

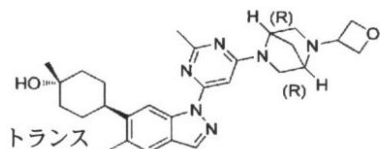
40

【0877】

工程 2：

トランス-1-メチル-4-(5-メチル-1-(2-メチル-6-((1R, 4R)-5-(オキセタン-3-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノール (Rt = 4.79 分)：

【化 3 4 6】



【0 8 7 8】

DCE (10 mL) 中、トランス-4-(1-(6-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール (70 mg、0.18 mmol) およびオキセタン-3-オン (40 mg、0.53 mmol) の溶液を室温で15時間攪拌した。次に、この混合物にNaBH₃CN (70 mg、1.11 mmol) を加え、40℃で2日間攪拌した。この反応物をMeOH (10 mL) および水 (0.5 mL) で急冷した後、濃縮した。粗物質を分取HPLCにより精製し、トランス-1-メチル-4-(5-メチル-1-(2-メチル-6-((1R,4R)-5-(オキセタン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノール (R_t = 4.79分) を白色固体として得た (8 mg、収率10%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.59 (brs, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.56-4.53 (t, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.41 (brs, 2H), 3.03-3.00 (d, 1H), 2.87-2.84 (d, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 6H), 1.77-1.65 (m, 5H), 1.43 (s, 3H)。LC-MS [移動相: 10分で70%水 (0.1% TFA) および30% ACN (0.1% TFA) から30%水 (0.1% TFA) および70% ACN (0.1% TFA) へ]: 純度92.3%、R_t = 4.79分; MS理論値: 488.6、MS実測値: 489.6 [M+H]⁺。

【0 8 7 9】

分取HPLC:

Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30×150 mm 5 μm; 流速: 20 mL/分; 波長(wave length): 214 nm/254 nm; トリガー: 254 nm

A: H₂O

B: ACN

方法:

【0 8 8 0】

【表 6】

時間	B%
0	10
2	45
12	65
12.5	95
15	95
15.2	10
18	10

10

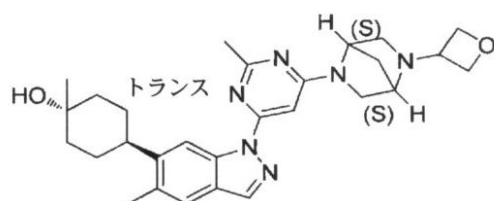
【0881】

実施例 3 2

トランス-1-メチル-4-(5-メチル-1-(2-メチル-6-((1S, 4S)-5-(オキセタン-3-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキサノール

20

【化 3 4 7】



【0882】

TFA (1 mL) を、室温で、DCM (3 mL) 中、5-(6-(6-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸トランス-(1S, 4S)-tert-ブチル (40 mg、0.075 mmol) の溶液に加え、1 時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮して褐色油状物を得、この残渣をそのまま使用した。DCM 中、この褐色油状物およびオキセタン-3-オン (14 mg、0.2 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。この反応物に NaBH₃CN (13 mg、0.2 mmol) を加え、2 日間攪拌した。次に、さらなるオキセタン-3-オン (14 g m、0.2 mmol) を加え、この反応物をさらに 1 日攪拌し、次いで、水 (3 mL) で希釈した。この混合物を DCM (3 × 10 mL) で抽出し、この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、TFA 塩を含む標題生成物 (15 mg、収率 33%) を白色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.65 (br, 0.9H), 5.14 (br, 0.5H), 4.73~4.66 (m, 2H), 4.57~4.53 (m, 2H), 4.00~3.96 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.41 (br, 1H), 3.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.88~2.84 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.98~1.91 (m, 6H), 1.78~1.69 (m, 5H), 1.43 (s, 3H)。

40

LC-MS [移動相: 10 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]: R_t = 4.83 分; MS 理論値: 488、MS 実測値: 489 [M+H]⁺。

【0883】

50

分取HPLC：

Waters 2767/Qda

Waters XBridge 30×150mm 5μm

流速：20ml/分

A：H₂O（0.1% NH₄OH）

B：ACN

方法：

【0884】

【表7】

時間	B%
0	20
2	40
12	60
12.5	95
15	95
15.2	10
18	10

10

20

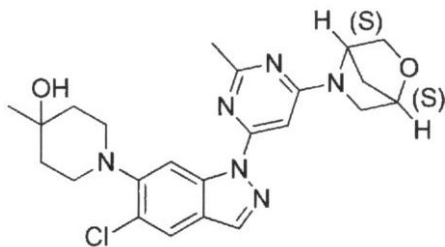
【0885】

実施例33

1-（1-（6-（（1S，4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル）-4-メチルピペリジン-4-オール

【化348】

30



【0886】

トルエン（3ml）中、1-（5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル）-4-メチルピペリジン-4-オール（50mg、0.19mmol）（1S，4S）-5-（6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（66mg、0.21mmol）、CuI（36mg、0.19mmol）、K₃PO₄（80mg、0.38mmol）の溶液に、N，N'-ジメチルーシクロヘキサン-1，2-ジアミン（54mg、0.38mmol）を加えた。この混合物を110℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。残渣を水（2ml）に注ぎ、EtOAc（2mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC（gilson-2 T3 C₁₈ 5μm 19×150mm 20-60%B、A：H₂O（0.1% HCl）、B：ACN、UV：214nm、流速：15ml/分）により精製し、標題化合物を白色固体として

40

50

得た (17 mg、20%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.64 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.71 (br 1H), 4.75 (s, 1H), 3.86 (dd, $J = 24.4, 7.6$ Hz, 2H), 3.57-3.55 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.17-3.12 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.03-1.75 (m, 7H), 1.31-1.29 (m, 4H)。

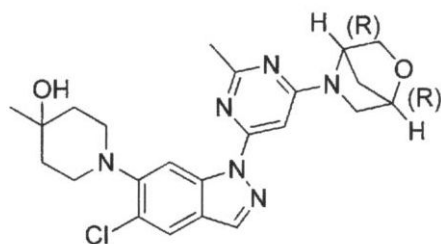
LC-MS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: 4.6×50 mm; 移動相: B (ACN) : A (0.02% NH_4OAc) ; 6分勾配 (B%)] : $R_t = 4.202$ 分; MS理論値: 454、MS実測値: 455 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0887】

実施例 34

1-((1-((6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルピペリジン-4-オール

【化349】



【0888】

トルエン (3 ml) 中、1-((5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-4-メチルピペリジン-4-オール (50 mg、0.189 mmol)、(1R, 4R)-5-((6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (66 mg、0.208 mmol)、CuI (36 mg、0.189 mmol)、 K_3PO_4 (80 mg、0.378 mmol) の溶液に、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (54 mg、0.378 mmol) を加えた。この混合物を 110°C で2時間攪拌した。この混合物を室温に冷却した。残渣を水 (2 ml) に注ぎ、EtOAc (2 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。これを分取HPLC (Waters-1 C_{18} $5\mu\text{m}$ 19×150 mm-11212、20-75% B、A: H_2O (0.1% NH_4HCO_3)、B: ACN、214、流速: $15\text{ mL}/\text{分}$ 、GT 12分~18分) により精製し、標題化合物を白色固体として得た (20 mg、23%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.64 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.57-3.55 (dd, $J = 24, 6.8$ Hz, 1H), 3.17-3.12 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.03-1.75 (m, 7H), 1.31-1.29 (m, 4H)。

LC-MS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: 4.6×50 mm; 移動相: B (ACN)、A (0.02% NH_4OAc)、勾配 (B%)、停止時間 6.0分] : $R_t = 4.204$ 分、MS理論値: 454、MS実測値: 455 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0889】

実施例 35

工程 1:

(1R, 4R)-5-((2-メトキシ-6-((5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩

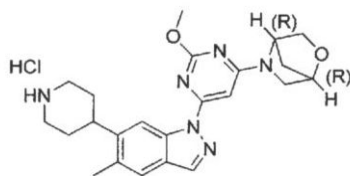
10

20

30

40

【化 3 5 0】



【0 8 9 0】

HCl/EtOAc (2 M/L、2 mL) 中、4-((1-((6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (280 mg、0.54 mmol) の混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗生成物 (1R, 4R)-5-((2-メトキシ-6-((5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩を白色固体として得た (250 mg、粗)。

10

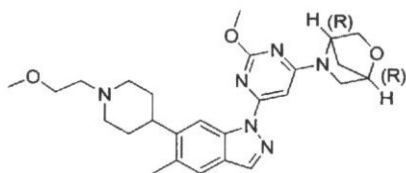
【0 8 9 1】

工程 2：

(1R, 4R)-5-((2-メトキシ-6-((6-((1-((2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

20

【化 3 5 1】



【0 8 9 2】

ACN (5 mL) 中、(1R, 4R)-5-((2-メトキシ-6-((5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (50 mg、0.11 mmol) および K_2CO_3 (46 mg、0.33 mmol) の混合物に、1-ブロモ-2-メトキシエタン (17 mg、0.121 mmol) を加え、この反応物を 80 °C で一晩攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取 HPLC (A: H_2O (0.1% TFA)、B: CAN、A: B = 80:20 から A: B = 5:95 へ) により精製し、生成物を白色固体として得た (15 mg、収率 28%)。

30

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.55 (s, 0.6H), 5.25 (s, 0.4H), 4.73 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.93~3.89 (m, 4H), 3.80~3.78 (m, 2H), 3.54~3.47 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.30~3.28 (m, 2H), 3.03~2.94 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.28~2.15 (m, 2H), 2.10~2.07 (m, 2H), 1.97~1.79 (m, 2H)。

40

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -75.4 (s)

LC-MS [移動相: 12分まで70%水 (0.1% FA) および30% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ]: Rt = 2.12分; MS理論値: 478、MS実測値: 479 $[M+H]^+$ 。

【0 8 9 3】

実施例 3 6

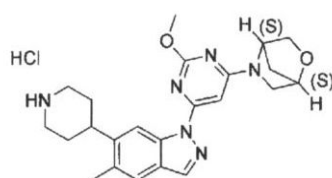
工程 1：

(1S, 4S)-5-((2-メトキシ-6-((5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビ

50

シクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン塩酸塩

【化 3 5 2】



【 0 8 9 4】

H C l / E t O A c (2 M / L、2 m L) 中、4 - (1 - (6 - ((1 S、4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 8 0 m g、0 . 5 4 m m o l) の混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗生成物 (1 S、4 S) - 5 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン塩酸塩を白色固体として得た (2 6 0 m g、粗)。

10

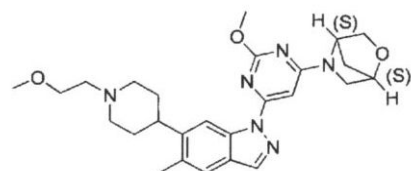
【 0 8 9 5】

工程 2：

(1 S、4 S) - 5 - (2 - メトキシ - 6 - (6 - (1 - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン：

20

【化 3 5 3】



【 0 8 9 6】

A C N (8 m L) 中、(1 S、4 S) - 5 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン塩酸塩 (8 0 m g、0 . 1 8 m m o l) および K₂ C O₃ (7 5 m g、0 . 5 4 m m o l) の混合物に、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (2 8 m g、0 . 2 m m o l) を加え、この反応物を 8 0 ° C - 一晩攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を分取 H P L C (A : H₂ O (0 . 1 % T F A)、B : C A N、A : B = 8 0 : 2 0 から A : B = 5 : 9 5 へ) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (2 4 m g、収率 2 8 %)。

30

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) : δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.56 (s, 0.7H), 5.26 (s, 0.3H), 4.74 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.93 ~ 3.89 (m, 4H), 3.80 ~ 3.78 (m, 2H), 3.54 ~ 3.47 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.30 ~ 3.28 (m, 2H), 3.03 ~ 2.94 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.29 ~ 2.26 (m, 2H), 2.09 ~ 2.01 (m, 2H), 1.99 ~ 1.96 (m, 2H)。

40

¹⁹F NMR (376 MHz, C D C l₃) : δ -75.7 (s)

L C - M S [移動相 : 1 2 分 で 8 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 8 0 % A C N (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % A C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 4 . 0 8 分 ; M S 理論値 : 4 7 8、M S 実測値 : 4 7 9 [M + H]⁺。

【 0 8 9 7】

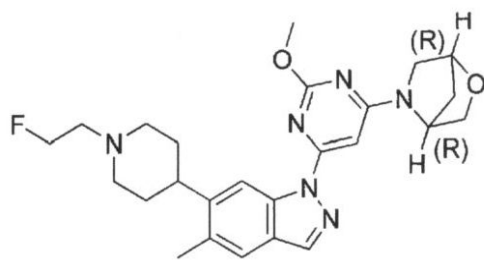
実施例 3 7

(1 R、4 R) - 5 - (6 - (6 - (1 - (2 - フルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル)

50

)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【化 3 5 4】



10

【0898】

DMF (5 mL) 中、(1R, 4R)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (100 mg、0.22 mmol) の溶液に、Et₃N (120 mg、1.19 mmol)、次いで、1-フルオロ-2-ヨードエタン (124 mg、0.71 mmol) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応溶液をそのまま分取HPLC (Waters 2767/Qda、Waters sunfire C₁₈ 20×250 mm 10 μm、移動相：MeCN/H₂O (0.1% TFA) : 25~95%、流速：30 mL/分、トリガー：254 nm) により精製し、標題生成物(the titleb) TFA 塩を白色固体として得た (72 mg)

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.56 (br, 0.9H), 5.29 (br, 0.6H), 4.96 (br, 1H), 4.84 (br, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.94~3.88 (m, 4H), 3.76~3.71 (m, 1H), 3.54~3.47 (br, 3H), 3.11~2.99 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.35~2.23 (m, 2H), 2.16~2.13 (m, 2H), 2.03~1.96 (m, 2H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -75.747(s), δ -215.641(s)。

LC-MS [移動相：9分で90%水 (0.1% F A) および10% A C N (0.1% F A) から5%水 (0.1% F A) および95% A C N (0.1% F A) へ] : 純度：100%、Rt = 3.73分; MS理論値：466、MS実測値：467 [M+H]⁺。

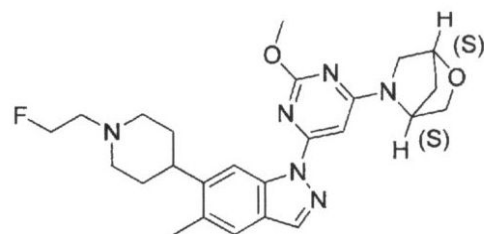
【0899】

30

実施例 38

(1S, 4S)-5-(6-(6-(1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【化 3 5 5】



40

【0900】

DMF (5 mL) 中、(1S, 4S)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (100 mg、0.22 mmol) の溶液に、Et₃N (120 mg、1.19 mmol)、次いで、1-フルオロ-2-ヨードエタン (124 mg、0.71 mmol) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応溶液をそのまま分取HPLC (Waters 2767/Qda、Waters sunfire C₁₈ 20×250 mm 10 μm、移動相：MeC

50

N/H₂O (0.1% TFA) : 25~95%、流速 : 30 mL/分、トリガー : 254 nm) により精製し、標題生成物 TFA 塩を白色固体として得た (55 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.56 (br, 0.9H), 5.29 (br, 0.6H), 4.96 (br, 1H), 4.84 (br, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.96~3.88 (m, 5H), 3.54~3.47 (br, 3H), 3.11~2.99 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.31~2.23 (m, 2H), 2.16~2.13 (m, 2H), 2.03~1.96 (m, 2H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ 75.755 (s), δ -215.688(s)。

LC-MS [移動相 : 9分で90%水 (0.1% F A) および10% A C N (0.1% F A) から5%水 (0.1% F A) および95% A C N (0.1% F A) へ] : 純度 : 100%、R t = 3.71分 ; MS理論値 : 466、MS実測値 : 467 [M+H]⁺。

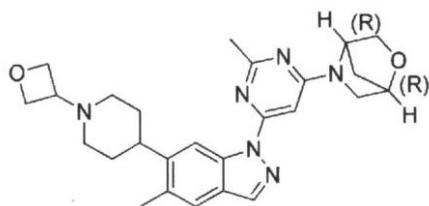
10

【0901】

実施例 39

(1R, 4R) - 5 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

【化 356】



20

【0902】

乾燥トルエン (2 mL) 中、5 - メチル - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (64 mg、0.24 mmol)、(1R, 4R) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (75 mg、0.24 mmol)、CuI (45 mg、0.24 mmol) および K₃PO₄ (100 mg、0.48 mmol) の懸濁液に、N, N' - ジメチル - 1, 2 - エタンジアミン (45 mg、0.51 mmol) を加えた。この懸濁液を N₂ で脱気し、2 時間還流した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 30 : 1 で溶出) により精製し、生成物 (38 mg、収率 35%) を黄色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.90-6.60 (br, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 12.1, 6.3 Hz, 4H), 3.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.06 - 1.78 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, , 2H)。

LC-MS [移動相 : 10分で90%水 (0.1% F A) および10% A C N (0.1% F A) から5%水 (0.1% F A) および95% A C N (0.1% F A) へ] : 純度 95.80%、R t = 7.32分 ; MS理論値 : 460.26、MS実測値 : 461.6 [M+H]⁺。

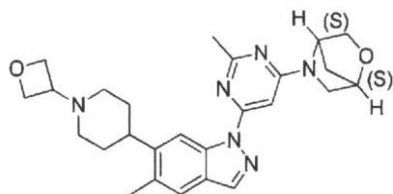
40

【0903】

実施例 40

(1S, 4S) - 5 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

【化 3 5 7】



【0904】

乾燥トルエン（2 mL）中、5-メチル-6-（1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-1H-インダゾール（64 mg、0.24 mmol）、（1S, 4S）-5-（6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（75 mg、0.24 mmol）、CuI（45 mg、0.24 mmol）およびK₃PO₄（100 mg、0.48 mmol）の懸濁液に、N,N'-ジメチル-1,2-エタンジアミン（45 mg、0.51 mmol）を加えた。この懸濁液をN₂で脱気し、2時間還流した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=30:1で溶出）により精製し、生成物（76 mg、収率70%）を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.90-6.60 (br, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 12.1, 6.3 Hz, 4H), 3.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.49~3.39 (m, 2H), 2.90~2.79 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.06~1.78 (m, 6H), 1.74~1.65 (m, 2H)。

LC-MS [移動相：10分で90%水（0.1%FA）および10%ACN（0.1%FA）から5%水（0.1%FA）および95%ACN（0.1%FA）へ]：Rt = 5.24分；MS理論値：460、MS実測値：461 [M+H]⁺。

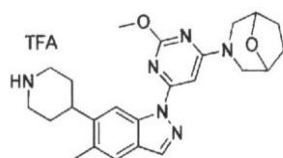
【0905】

実施例 4 1

工程 1：

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 3-（2-メトキシ-6-（5-メチル-6-（ピペリジン-4-イル）-1H-インダゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル）-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

【化 3 5 8】



【0906】

DCM（4 mL）中、4-（1-（6-（8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（70 mg、0.13 mmol）の溶液に、TFA（0.5 mL）を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この混合物を濃縮し、粗生成物（90 mg、収率>100%）を白色固体として得、これをそのまま次の工程に使用した。

LCMS：3分で5~95%ACN]：Rt = 1.73分、MS理論値：434、MS実測値：435 [M+H]⁺。

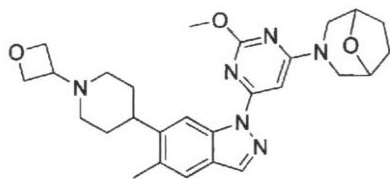
【0907】

工程 2：

3-（2-メトキシ-6-（5-メチル-6-（1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン

ン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ
-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

【化359】



【0908】

10

ClCH₂CH₂Cl (5 mL) 中、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 3-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (90 mg の粗物質、0.16 mmol) の溶液に、オキセタン-3-オン (0.5 mL) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。次に、NaBH₃CN (50 mg、0.80 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この混合物を水 (20 mL) と EtOAc (50 mL) とで分液した。有機層を濃縮し、残渣を分取 TLC (DCM: MeOH = 13:1) により精製し、標題化合物 (22 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.70-4.68 (m, 4H), 4.49 (br 2H), 4.14 (s, 3H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.04-1.81 (m, 10H)。

20

LC-MS [移動相: 6.5分で95%水 (0.02% NH₄OAc) および5% ACN から5%水 (0.02% NH₄OAc) および95% ACNへ]: Rt = 4.401分; MS理論値: 490、MS実測値: 491 [M+H]⁺。

【0909】

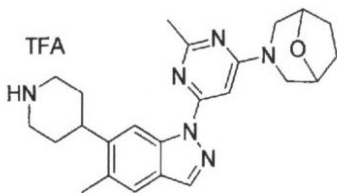
実施例 42

工程 1:

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

30

【化360】



【0910】

40

DCM (4 mL) 中、4-(1-(6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg、0.17 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この混合物を濃縮し、粗生成物 (100 mg、収率 > 100%) を白色固体として得、これをそのまま次の工程に使用した。

LCMS [3分で5~95% ACN]: Rt = 1.71分、MS理論値: 418、MS実測値: 419 [M+H]⁺。

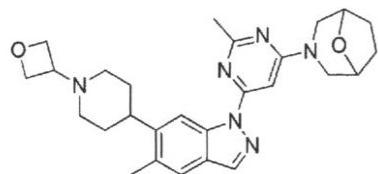
【0911】

50

工程 2 :

3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

【化361】



10

【0912】

ClCH₂CH₂Cl (5 mL) 中、2,2,2-トリフルオロ酢酸 3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (100 mg の粗物質、0.17 mmol) の溶液に、オキセタン-3-オン (0.5 mL) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。次に、NaBH₃CN (60 mg、0.96 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この混合物を水 (20 mL) と EtOAc (50 mL) とで分液した。有機層を濃縮し、残渣を分取TLC (DCM:MeOH=13:1) により精製し、標題化合物 (30 mg) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.73-4.71 (m, 4H), 4.50 (br 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.07-1.81 (m, 10H)。

LC-MS [移動相: 6.5分で95%水 (0.02% NH₄OAc) および5% ACN から5%水 (0.02% NH₄OAc) および95% ACN]: Rt = 4.425分; MS理論値: 474; MS実測値: 475 [M+H]⁺。

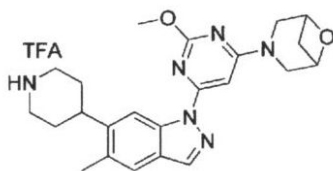
【0913】

実施例 43

工程 1 :

2,2,2-トリフルオロ酢酸 3-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【化362】



40

【0914】

DCM (5 mL) 中、4-(1-(6-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、0.14 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この混合物を濃縮し、標題化合物 (80 mg、収率>100%) を白色固体として得た。

LC-MS [移動相: 3分で95%水および5% ACN から5%水および95% ACN へ]: Rt = 1.62分; MS理論値: 420、MS実測値: 421 [M+H]⁺。

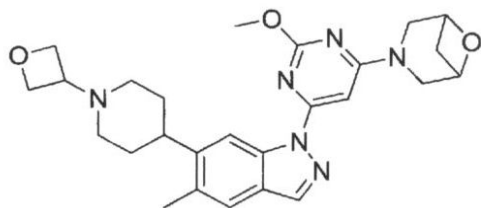
50

【0915】

工程 2

3-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【化363】



10

【0916】

DCE (5 mL) 中、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 3-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン (80 mg の粗物質、0.14 mmol) の溶液に、CH₃OH (1 mL) およびオキセタン-3-オン (0.5 mL) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物にNaBH₃CN (62 mg、1.0 mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物に飽和Na₂CO₃溶液 (20 mL) を加えた。室温で10分間攪拌した後、DCM (10 mL × 2) を加えて所望の化合物を抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC (DCM:CH₃OH = 15:1) により精製し、標題化合物 (40 mg、収率54%) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.78-4.69 (m, 6H), 4.25-4.06 (m, 4H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.95-2.79 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 7H)。

LC-MS [移動相: 6.5分で95%水 (0.1% TFA) および5% ACN から5%水 (0.1% TFA) および95% ACN へ]: Rt = 3.167分; MS理論値: 476, MS実測値: 477 [M+H]⁺。

30

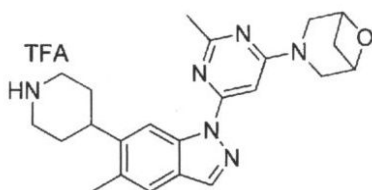
【0917】

実施例 44

工程 1:

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【化364】



40

【0918】

DCM (5 mL) 中、4-(1-(6-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg、0.18 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この混合物を濃縮し、標題化合物 (10

50

0 mg、収率 > 100%) を白色固体として得た。

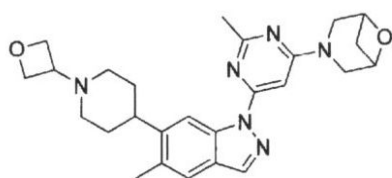
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75 (s, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 8.50-8.42 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.72-4.70 (m, 2H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.00-1.84 (m, 6H)。

【0919】

工程 2:

3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【化365】



【0920】

DCE (5 mL) 中、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン (100 mg の粗物質、0.18 mmol) の溶液に、 CH_3OH (1 mL) およびオキセタン-3-オン (0.5 mL) を加えた。この混合物を室温で 20 分間攪拌した後、次に、 NaBH_3CN (62 mg、1.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物に飽和 Na_2CO_3 溶液 (20 mL) を加えた。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、DCM (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM : CH_3OH = 15 : 1) により精製し、標題化合物 (50 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.78-4.71 (m, 6H), 4.02-3.72 (m, 4H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 7H)。

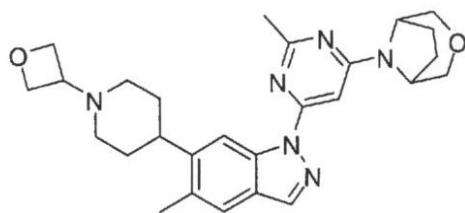
LC-MS [移動相: 6.5 分で 95% 水 (0.02% NH_4OAc) および 5% ACN から 5% 水 (0.02% NH_4OAc) および 95% ACN へ]: R_t = 4.091 分; MS 理論値: 460、MS 実測値: 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0921】

実施例 45

8-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

【化366】



【0922】

トルエン (10 mL) 中、8-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-3

10

20

30

40

50

ーオキサ－８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン（２００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）および５－メチル－６－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール（１６４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の混合物に、 K_3PO_4 （２５４ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、 CuI （１１４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）および N^1 ， N^2 －ジメチルエタン－１，２－ジアミン（５３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を脱気し、次いで、１００℃、 Ar 下で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、分取 $HPLC$ により精製し、標題化合物を黄色固体（ TFA 塩）として得た（４１ｍｇ、収率１４％）。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.74 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.86-4.78(m, 4H), 4.62-4.50(m, 3H), 3.65-3.58 (m, 6H), 3.24-3.07 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.27-1.93 (m, 8H)。

^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ -74.47

$LC-MS$ 〔移動相：１０分で８０％水（０．１％ $F A$ ）および２０％ ACN （０．１％ $F A$ ）から５％水（０．１％ $F A$ ）および９５％ ACN （０．１％ $F A$ ）へ〕： R_t ＝５．０５分； MS 理論値：４７４、 MS 実測値：４７５〔 $M+H$ 〕 $^+$ 。

【０９２３】

機器：Waters 2767/Qda

カラム：Waters sunfire C_{18} 20×250mm 10 μm 流速：30ml/分、

波長：214nm/254nm、トリガー：254nm

移動相A： H_2O （０．１％ TFA ）、移動相B： ACN

勾配法：

【０９２４】

【表８】

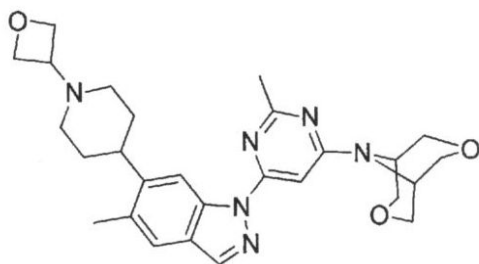
時間	B%
0	15
10	30
10.2	95
13.2	95
13.5	10
15	10

【０９２５】

実施例４６

９－（２－メチル－６－（５－メチル－６－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－４－イル）－３，７－ジオキサ－９－アザビシクロ〔３．３．１〕ノナン

【化３６７】



【０９２６】

トルエン（３ｍＬ）中、９－（６－ヨード－２－メチルピリミジン－４－イル）－３，７－ジオキサ－９－アザビシクロ〔３．３．１〕ノナン（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、５－メチル－６－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－イ

ンダゾール（35 mg、0.13 mmol）、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン（34 mg、0.24 mmol）、CuI（23 mg、0.12 mmol）およびK₃PO₄（51 mg、0.24 mmol）の混合物を100℃で2時間撹拌した。この混合物をEtOAc（100 mL）で希釈し、ブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機相を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム（石油エーテル／EtOAc＝10：1から1：1へ）により精製し、標題化合物（18 mg、31%）を黄色油状物として得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.71 (d, J = 6.4, 4H), 4.15 (d, J = 10.8, 4H), 3.98 (d, J = 8.8, 4H), 3.58-3.55 (m, 1H), 2.98 (d, J = 10.4, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 5H), 1.67 (br 3H)。

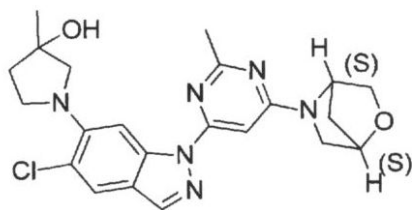
LC-MS [移動相：10分で90%水（0.1% FA）および10% ACN（0.1% FA）から5%水（0.1% FA）および95% ACN（0.1% FA）へ]：Rt = 2.885分；MS理論値：490、MS実測値：491 [M+H]⁺。

【0927】

実施例 47

1-（1-（6-（（1S, 4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル）-3-メチルピロリジン-3-オール

【化368】



異性体 2

【0928】

トルエン（3 mL）中、1-（5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル）-3-メチルピロリジン-3-オール（40 mg、0.16 mmol）、（1S, 4S）-5-（6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（56 mg、0.18 mmol）、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン（45 mg、0.32 mmol）、CuI（31 mg、0.16 mmol）およびK₃PO₄（65 mg、0.32 mmol）の混合物を110℃で2時間撹拌した。この混合物をEtOAc（10 mL）で希釈し、NH₃・H₂O（10 mL×3）で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC（Waters-1 C₁₈ 5 μm 19×150 mm 20-50% B、A：H₂O（0.1% TFA）、B：ACN、MS、流速：15 mL/分）により精製し、標題化合物（17 mg、24%）を黄色固体として得た。

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.77 (br 1H), 5.58 (br 1H), 4.81 (s, 1H), 3.96-3.86 (m, 4H), 3.63-3.37 (m, 5H), 2.76 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 4H), 1.54 (s, 3H)。

LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×50 mm；移動相：B（ACN）：A（0.02% NH₄OAc）；6分勾配（B%）]：Rt = 4.347分；MS理論値：440、MS実測値：441 [M+H]⁺。

【0929】

実施例 48

1-（1-（6-（（1S, 4S）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-5-クロロ-1H-インダゾール

ル-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール

【化369】



10

【0930】

トルエン (3 mL) 中、1-(5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (40 mg、0.16 mmol)、(1S,4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (56 mg、0.18 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (44 mg、0.32 mmol)、CuI (31 mg、0.16 mmol) および K_3PO_4 (65 mg、0.32 mmol) の混合物を 110℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、 $NH_3 \cdot H_2O$ (10 mL $\times$ 3) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (Waters-1 C₁₈ 5 μ m 19 $\times$ 150 mm 20-50% B、A:H₂O (0.1% TFA)、B:ACN、MS、流速: 15 mL/分) により精製し、標題化合物 (15 mg、21%) を黄色固体として得た。

20

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.81 (br 1H), 5.60 (br 1H) 4.81 (s, 1H), 3.95-3.86 (m, 4H), 3.61-3.34 (m, 5H), 2.76 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.53 (s, 3H)。

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 $\times$ 50 mm; 移動相: B (ACN): A (0.02% NH_4OAc); 6 分勾配 (B%)] : Rt = 4.355 分、MS 理論値: 440、MS 実測値: 441 [M+H]⁺。

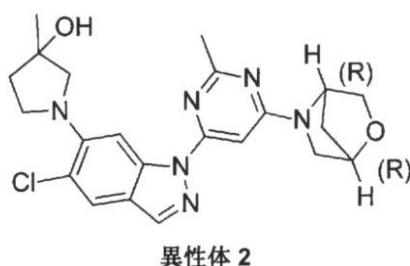
【0931】

実施例 49

30

1-(1-(6-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール

【化370】



40

【0932】

トルエン (3 mL) 中、1-(5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (34 mg、0.13 mmol)、(1R,4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (48 mg、0.15 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (37 mg、0.26 mmol)、CuI (26 mg、0.13 mmol) および K_3PO_4 (55 mg、0.26 mmol) の混合物を 110℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、 $NH_3 \cdot H_2O$ (10 mL $\times$ 3) で洗

50

浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (gilson-2 C_{18} $5\mu\text{m}$ $19\times 150\text{mm}$; $40-55\%$ B、A: H_2O (0.1% NH_4HCO_3)、B: ACN、UV: 254nm 、流速: $15\text{ml}/\text{分}$) により精製し、標題化合物 (14mg、25%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 4H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.52 (s, 3H)。

LC-MS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: $4.6\times 50\text{mm}$; 移動相: B (ACN): A (0.02% NH_4OAc); 6分勾配 (B%)] : $\text{Rt} = 3.504$ 分; MS 理論値: 440、MS 実測値: 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

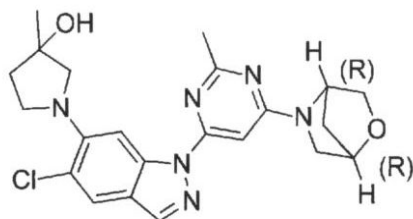
10

【0933】

実施例 50

1-((1-((6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール

【化371】



異性体 1

20

【0934】

トルエン (3mL) 中、1-((5-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (34mg、0.13mmol)、(1R, 4R)-5-((6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (48mg、0.15mmol)、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (37mg、0.26mmol)、CuI (26mg、0.13mmol) および K_3PO_4 (55mg、0.26mmol) の混合物を 110°C で2時間攪拌した。この混合物を EtOAc (10mL) で希釈し、 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10mL $\times$ 3) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (Waters-1 Xbridge C_{18} $5\mu\text{m}$ $19\times 150\text{mm}$; $30-70\%$ B、A: H_2O (0.1% NH_4HCO_3)、B: ACN、UV: 214nm 、流速: $15\text{ml}/\text{分}$) により精製し、標題化合物 (19mg、33%) を黄色固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.52 (s, 3H)。

LC-MS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: $4.6\times 50\text{mm}$; 移動相: B (ACN): A (0.02% NH_4OAc); 6分勾配 (B%)] : $\text{Rt} = 3.338$ 分; MS 理論値: 440、MS 実測値: 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

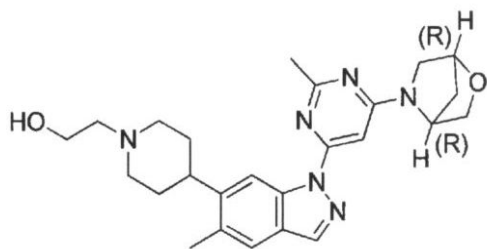
40

【0935】

実施例 51

2-((4-((1-((6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール

【化 3 7 2】



【0 9 3 6】

10

LiAlH₄ (20 mg、0.53 mmol) を、THF (5 mL) 中、2-(4-(1-(6-(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)酢酸エチル (52 mg、0.106 mmol) の溶液に加え、この反応物を室温で2時間攪拌した。次に、この反応物をEtOAcで急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をC₁₈フラッシュカラム (アセトニトリル：水=5：95～100：0) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (25 mg、収率：53%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.67 (br, 0.9H), 5.30 (br, 0.5H), 4.74 (br, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53 (br, 2H), 3.15 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.88～2.81 (m, 1H), 2.65～2.63 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32～2.26 (m, 2H), 2.01～1.95 (m, 7H)。

LC-MS [移動相：9分で90%水 (0.1% FA) および10% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 3.18分; MS理論値：448、MS実測値：449 [M+H]⁺。

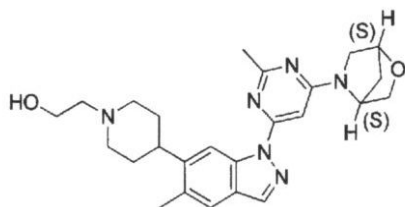
【0 9 3 7】

実施例 5 2

2-(4-(1-(6-(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール

30

【化 3 7 3】



【0 9 3 8】

LiAlH₄ (19 mg、0.5 mmol) を、THF (5 mL) 中、2-(4-(1-(6-(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)酢酸エチル (75 mg、0.153 mmol) の溶液に加え、この反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。次に、この反応物を飽和NH₄Cl (0.5 mL) で急冷した。次に、この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をC₁₈フラッシュカラム (アセトニトリル：水=5：95～100：0) により精製し、生成物を灰白色固体として得た (45 mg、収率65%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.68 (br, 0.7H), 5.27 (br, 0.5H), 4.74 (br, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.74～3.71 (m, 2H), 3.54～3.46 (m, 2H), 3.23～3.20 (m, 2H), 2.87 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.70 (br, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.01～1.95 (m, 6H)。

50

LC-MS [移動相：10分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt=4.21分；MS理論値：448、MS実測値：449 [M+H]⁺。

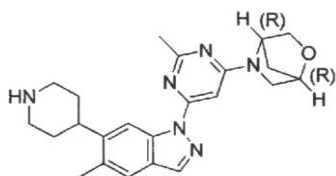
【0939】

実施例53

工程1

(1R, 4R)-5-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

【化374】



【0940】

室温で、CH₂Cl₂(10mL)中、4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(260mg、0.515mmol)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(5mL)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(50mL)に溶解させた。NH₃・H₂O水溶液(10mL)を加え、有機層を分離した。水層をCH₂Cl₂(50mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固し、残渣をCH₂Cl₂：MeOH=20：1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を黄色固体として得た(180mg、収率：86%)。

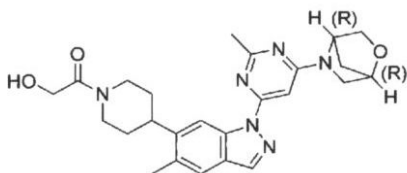
LC-MS [移動相：2.6分で50%水(0.1%FA)および50%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt=0.78分；MS理論値：404、MS実測値：405 [M+H]⁺。

【0941】

工程2：

1-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノンの合成

【化375】



【0942】

室温で、DMF(20mL)中、(1R, 4R)-5-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(180mg、0.445mmol)、2-ヒドロキシ酢酸(33.9mg、0.44mmol)およびHATU(254mg、0.668mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(172mg、1.3mmol)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をEtOAc(50mL)およびH₂O(50mL)で希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×50mL)、ブラインで洗浄し

10

20

30

40

50

、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固した。残渣を CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 20 : 1$ で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を白色固体として得た (36 mg、収率 : 17%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.67 (br 1H), 5.29 (br 1H), 4.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.53 (br 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 4H), 1.82-1.72 (m, 2H)。

LC-MS [移動相 : 10.0 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : $R_t = 4.13$ 分 ; MS 理論値 : 462、MS 実測値 : 463 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

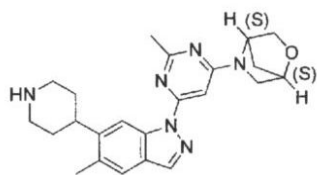
【0943】

実施例 54

工程 1 :

(1S, 4S) - 5 - (2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

【化 376】



【0944】

室温で、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中、4-(1-(6-((1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) - 2-メチルピリミジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (271 mg、0.537 mmol) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解させた。 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 水溶液 (10 mL) を加え、有機層を分離した。水層を CH_2Cl_2 (50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固した。残渣を CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 20 : 1$ で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を黄色固体として得た (190 mg、収率 : 87%)。

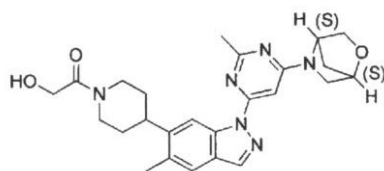
LC-MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : $R_t = 0.78$ 分 ; MS 理論値 : 404、MS 実測値 : 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0945】

工程 2 :

1-(4-(1-(6-((1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) - 2-メチルピリミジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン

【化 377】



10

20

30

40

50

【0946】

室温で、DMF (20 mL) 中、(1S, 4S) - 5 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (180 mg、0. 445 mmol)、2 - ヒドロキシ酢酸 (33. 9 mg、0. 44 mmol) および HATU (254 mg、0. 668 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (172 mg、1. 3 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、H₂O (50 mL) を加えた。この有機層を分離し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 50 mL)、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固し、残渣を CH₂Cl₂ : MeOH = 20 : 1 で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を白色固体として得た (38 mg、収率 : 18%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.67 (br 1H), 5.29 (br 1H), 4.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.52 (br 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 2H)。

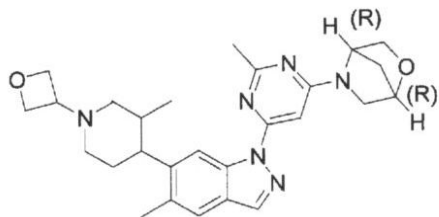
LC-MS [移動相 : 10. 0 分で 60% 水 (0. 1% FA) および 40% ACN (0. 1% FA) から 5% 水 (0. 1% FA) および 95% ACN (0. 1% FA) へ] : Rt = 3. 99 分 ; MS 理論値 : 462. 24、MS 実測値 : 463. 5 [M+H]⁺。

【0947】

実施例 55

(1R, 4R) - 5 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (3 - メチル - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【化 378】



【0948】

トルエン (3 mL) 中、5 - メチル - 6 - (3 - メチル - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (45 mg、0. 16 mmol)、(1R, 4R) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (57 mg、0. 18 mmol)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (45 mg、0. 32 mmol)、CuI (30 mg、0. 16 mmol) および K₃PO₄ (68 mg、0. 32 mmol) の混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC ((Waters - 1 C₁₈ 5 μm 19 × 150 mm - 11212 ; 20 - 75% B、A : H₂O (0. 1% NH₄HCO₃))、B : ACN、214、流速 15 mL / 分、GT 12 分 - 18 分) により精製し、標題化合物 (10 mg、13%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.77 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.67 (br 1H), 5.35 (br 1H), 4.74-4.70 (m, 5H), 3.91 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 3H)。

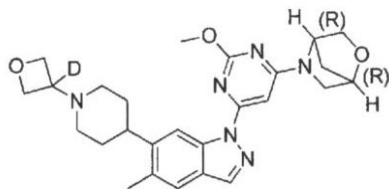
LC-MS [移動相：10分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 4.389分；MS理論値：474、MS実測値：475 [M+H]⁺。

【0949】

実施例 56

(1R, 4R) - 5 - (6 - (6 - (1 - (3 - ジューテロオキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【化 379】



10

【0950】

トルエン (20 mL) 中、(1R, 4R) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (90 mg、0.270 mmol) および 6 - (1 - (3 - ジューテロオキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール (73 mg、0.268 mmol) の混合物に CuI (77 mg、0.41 mmol)、K₃PO₄ · 3H₂O (209 mg、0.89 mmol) および N, N' - ジメチルエチレンジアミン (48 mg、0.54 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 °C で 4 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで、分取 TLC (EtOAc / PE = 1 / 1) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (62 mg)。白色固体を EtOAc 中で 2 時間スラリーとし (slurred)、濾過し、純粋な所望の生成物を白色固体として得た (35 mg、収率：27%)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.56 (br 1H), 5.26 (br 1H), 4.74 (s, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.03-1.85 (m, 8H)。

30

LC-MS [移動相：10.0分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 4.24分；MS理論値：477、MS実測値：478 [M+H]⁺；500 [M+Na]⁺。

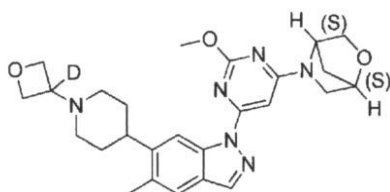
【0951】

実施例 57

(1S, 4S) - 5 - (6 - (6 - (1 - (3 - ジューテロオキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

40

【化 380】



【0952】

トルエン (20 mL) 中、(1S, 4S) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (90 mg、0

50

． 270 mmol) および 6- (1- (3- ジュートロオキセタン- 3- イル) ピペリジン- 4- イル) - 5- メチル- 1H- インダゾール (75 mg、0. 275 mmol) の溶液に、CuI (75 mg、0. 41 mmol)、K₃PO₄ · 3H₂O (220 mg、0. 94 mmol) および N, N'-ジメチルエチレンジアミン (49 mg、0. 54 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 °C で 4 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで、分取 TLC (EtOAc / PE = 1 / 1) により精製し、純粋な所望の生成物を白色固体として得た (75 mg、収率：58%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.56 (br 1H), 5.30 (br 1H), 4.74 (s, 1H), 4.69 (s, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.93 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.03-1.86 (m, 8H)。

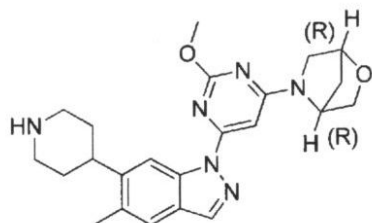
LC-MS [移動相：10. 0 分で 90 % 水 (0. 1 % FA) および 10 % ACN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 95 % ACN (0. 1 % FA) へ] : Rt = 4. 21 分 ; MS 理論値 : 477、MS 実測値 : 478 [M+H]⁺ ; 500 [M+N a]⁺。

【0953】

実施例 58

(1R, 4R) - 5- (2- メトキシ- 6- (5- メチル- 6- (ピペリジン- 4- イル) - 1H- インダゾール- 1- イル) ピリミジン- 4- イル) - 2- オキサ- 5- アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【化381】



【0954】

HCl / MeOH (5 M、4 mL) を、Ar 下、メタノール (4 mL) 中、4- (1- (6- ((1R, 4R) - 2- オキサ- 5- アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン- 5- イル) - 2- メトキシピリミジン- 4- イル) - 5- メチル- 1H- インダゾール- 6- イル) ピペリジン- 1- カルボン酸 tert-ブチル (94 mg、0. 18 mmol) の溶液に滴下した。この反応物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を氷冷 Na₂CO₃ 水溶液 (30 mL) (pH は 10 に相当) に滴下した。得られたものを濃縮して MeOH を除去し、CH₂Cl₂ (6 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機液をブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出剤：CH₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1) により精製し、所望の生成物を粗白色固体として得た (48 mg、収率：63%)。

【0955】

得られた所望の生成物の一部 (33 mg) を分取 HPLC (塩基性条件) によりさらに精製した。画分を濃縮し、次いで、凍結乾燥機下で乾燥させ、純粋な所望の生成物を黄色固体として得た (20 mg)。

LC-MS [移動相：10. 0 分で 90 % 水 (0. 1 % FA) および 10 % ACN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % TFA) および 95 % ACN (0. 1 % TFA) へ] : Rt = 5. 57 分 ; MS 理論値 : 420、MS 実測値 : 421 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.56 (br 1H), 5.25 (br 1H), 4.73 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.90 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.55-3.49

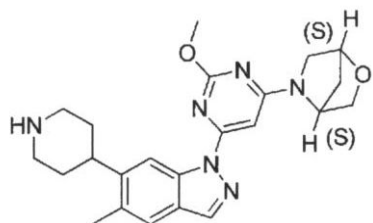
(m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H)。

【0956】

実施例 59

(1S, 4S)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

【化382】



10

【0957】

2 mLのDCM中、4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(65 mg、0.125 mmol)の溶液に、0.5 mLのTFAを滴下した。この反応物を室温で2時間攪拌した。この反応物に飽和NaHCO₃を加えてpH=8~9に調整し、DCM(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をキラルHPLC(IB、hex:EtOH:DEA=50:50:0.3;流速:10 mL/分、波長(wavelength):230 nm)により精製し、標題化合物(14 mg、27%)を白色固体として得た。

20

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.55 (br 1H), 5.24 (br 1H), 4.73 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.68-3.41 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.95 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.00-1.71 (m, 5H), 1.64-1.60 (m, 2H)。

LC-MS [移動相: 10分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]: Rt = 3.057分; MS理論値: 420、MS実測値: 421 [M+H]⁺。

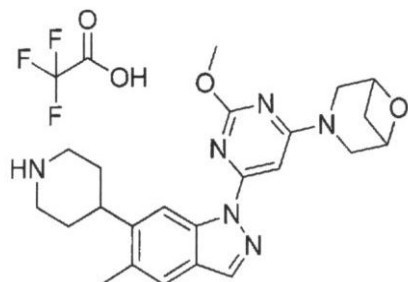
30

【0958】

実施例 60

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸3-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【化383】



40

【0959】

DCM(5 mL)中、4-(1-(6-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(44 mg、0.

50

0.85 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。その後、TLC は、反応が完了していることを示した。この混合物を濃縮し、所望の生成物 (40 mg) を黄色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.83-4.75 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.86-3.67 (m, 3H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.38-3.16 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.21-1.89 (m, 6H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -77.58 (s, 3F)。

LC-MS [移動相: 6.5 分で 95% 水 (0.02% NH_4OAc) および 5% ACN から 5% 水 (0.02% NH_4OAc) および 95% ACN へ]: $R_t = 3.311$ 分、MS 理論値: 534、MS 実測値: 421 [$\text{M}-114+\text{H}$] $^+$ 。

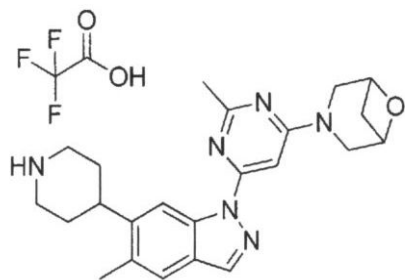
10

【0960】

実施例 61

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 3-((2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン

【化 384】



20

【0961】

DCM (5 mL) 中、4-((1-((6-((6-オキサ-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (48 mg, 0.095 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。その後、LCMS は、反応が完了していたことを示した。この混合物を濃縮し、所望の生成物 (50 mg、収率 100%) を白色固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.75 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.85-4.79 (m, 2H), 4.11-3.77 (m, 4H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.22-1.91 (m, 6H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -77.38 (s, 3F)。

LC-MS [移動相: 6.5 分で 95% 水 (0.02% NH_4OAc) および 5% ACN から 5% 水 (0.02% NH_4OAc) および 95% ACN へ]: $R_t = 3.278$ 分、MS 理論値: 518、MS 実測値: 405 [$\text{M}-114+\text{H}$] $^+$ 。

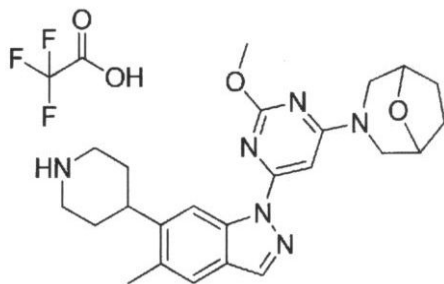
【0962】

実施例 62

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 3-((2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン

40

【化 3 8 5】



10

【0 9 6 3】

D C M (5 m L) 中、4 - (1 - (6 - (8 - オキサー 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (7 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の溶液に、T F A (0 . 5 m L) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。T L C は、反応が完了していたことを示した。この混合物を濃縮し、標題化合物 (6 6 m g 、 収率 9 3 %) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.76 (br 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (br 1H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.01 (br 5H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.22-3.09 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 4H), 1.73-1.70 (m, 2H)。

20

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) : δ -74.79 (s, 3F)。

L C - M S [移動相 : 6 . 5 分 で 9 5 % 水 (0 . 1 % T F A) および 5 % A C N から 5 % 水 (0 . 1 % T F A) および 9 5 % A C N へ) 、 R t = 3 . 5 6 2 分、M S 理論値 : 5 4 8 、M S 実測値 : 4 3 5 [M - 1 1 4 + H] $^{+}$ 。

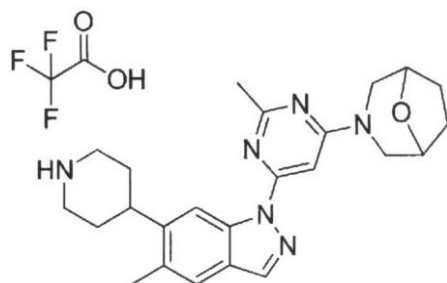
【0 9 6 4】

実施例 6 3

2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 3 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサー 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン

30

【化 3 8 6】



【0 9 6 5】

D C M (5 m L) 中、4 - (1 - (6 - (8 - オキサー 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (8 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) の溶液に、T F A (0 . 5 m L) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。T L C は、反応が完了していたことを示した。この混合物を濃縮し、標題化合物 (8 0 m g 、 収率 1 0 0 %) を白色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.80 (br 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (br 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (br 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.72-1.70 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) : δ -74.75 (s, 3F)。

50

LC-MS [移動相：6.5分で95%水(0.1% TFA)および5% ACNから5%水(0.1% TFA)および95% ACNへ]：Rt = 3.305分、MS理論値：532、MS実測値：419 [M-114+H]⁺。

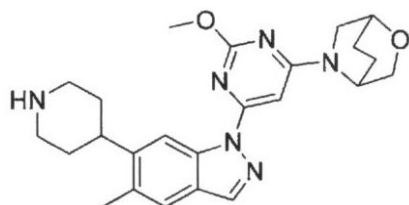
【0966】

実施例64、65および66

工程1：

5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩

【化387】



10

【0967】

MeOH(2mL)中、4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(64mg、0.12mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(1mL)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、化合物(47mg、87%)を黄色油状物として得た。

20

LCMS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×30mm 5μm；Dikwa Diamonsil plus；移動相：B(ACN)：A1(0.02% NH₄OAc+5% ACN)；4分勾配(B%)10-95-POS；流速：1.5mL/分]：Rt = 1.910分；MS理論値：434、MS実測値：435 [M+H]⁺。

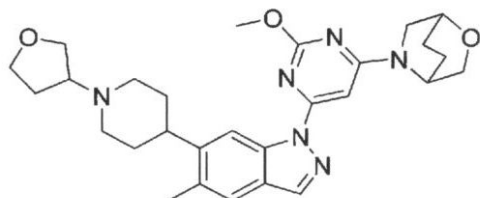
【0968】

工程2：

5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

30

【化388】



【0969】

DCM(5mL)中、5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩(47mg、0.10mmol)、ジヒドロフラン-3(2H)-オン(49mg、0.56mmol)およびAcOH(2滴)の溶液に、NaBH₃CN(14mg、0.22mmol)を加えた。この混合物を室温で20時間攪拌した。この混合物に飽和NaHCO₃(3滴)を加えた。この混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム(DCM/MeOH=15/1)により精製し、標題化合物(40mg、73%)を無色の油状物として得た。

40

LCMS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×30mm 5μm；Dikwa Diamonsil plus；移動相：B(ACN)：A1(0.02% NH₄OAc+5% ACN)；4分勾配(B%)10-95-POS；流速：1.5mL/分]：Rt = 1.910分；MS理論値：434、MS実測値：435 [M+H]⁺。

50

5% ACN) ; 4分勾配 (B%) 10-95-POS ; 流速 : 1.5 ml / 分] : Rt = 2.382分 ; MS理論値 : 504、MS実測値 : 505 [M+H]⁺。

【0970】

5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(40mg、0.08mmol)をキラルHPLCにより分割し、E64(2mg、5%)、E65(7mg、17%)およびE66(5mg、12%)を得た。

キラル分取HPLC : カラム : Chiralpak ID 5μm 20×150mm ; 相 : ACN : IPA : NH₃・H₂O = 80 : 20 : 0.3、流速 : 13 mL / 分 ; 波長 (Wave length) : 254 nm。

10

【0971】

E64 (混合物、異性体1および異性体2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.98 (br 1H), 4.13 (s, 3H), 4.09-3.91 (m, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.70 (br 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.17-2.84 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.08-1.92 (m, 6H), 1.79-1.58 (m, 7H)。

キラルHPLC [カラム : Chiralpak ID 250mm×4.6mm 5μm ; 移動相 : ACN : IPA : DEA = 80 : 20 : 0.2 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 波長 (Wave length) : 230 nm ; 温度 : 周囲] : Rt = 5.191分および5.305分

20

LC-MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4.6×50mm ; 移動相 : B (ACN) A (0.02% NH₄OAc) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.987分、MS理論値 : 504、MS実測値 : 505 [M+H]⁺。

【0972】

E65 (異性体3)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.98 (br 1H), 4.18-4.11 (m, 4H), 4.07-3.91 (m, 4H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.16 (d, J = 10.8 MHz, 1H), 3.06-2.81 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 3H), 2.14-1.73 (m, 10H)。

キラルHPLC [カラム : Chiralpak ID 250mm×4.6mm 5μm ; 移動相 : ACN : IPA : DEA = 80 : 20 : 0.2 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 波長 (Wave length) : 230 nm ; 温度 : 周囲] : Rt = 6.742分

30

LC-MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4.6×50mm ; 移動相 : B (ACN) A (0.02% NH₄OAc) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.915分、MS理論値 : 504、MS実測値 : 505 [M+H]⁺。

【0973】

E66 (異性体4)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.69 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.91 (br 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00-3.84 (m, 4H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.14-2.75 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 3H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.72-1.58 (m, 7H)。

40

キラルHPLC [カラム : Chiralpak ID 250mm×4.6mm 5μm ; 移動相 : ACN : IPA : DEA = 80 : 20 : 0.2 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 波長 (Wave length) : 230 nm ; 温度 : 周囲] : Rt = 8.435分

LC-MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4.6×50mm ; 移動相 : B (ACN) A (0.02% NH₄OAc) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.911分、MS理論値 : 504、MS実測値 : 505 [M+H]⁺。

【0974】

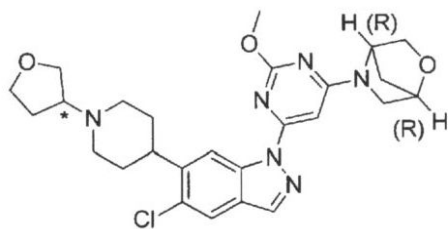
実施例67および68

(1R, 4R)-5-(6-(5-クロロ-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル

50

) ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

【化389】



10

【0975】

トルエン (3 mL) および DMSO (1 mL) 中、5-クロロ-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (200 mg、0.65 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (240 mg、0.72 mmol)、CuI (125 mg、0.65 mmol)、K₃PO₄ (278 mg、1.3 mmol) および N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (186 mg、1.3 mmol) の溶液を 100 °C で 4 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (5 mL × 2) で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製し、化合物混合物 (62 mg、18%) を白色固体として得た。

20

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 2.1 × 50 mm; Waters ACQUITY UPLC BEH; 移動相: B (ACN); A (0.02% NH₄OAc + 5% ACN); 流速: 0.5 mL/分; 3 分勾配 (B%)] : Rt = 1.91 分; MS 理論値: 510、MS 実測値: 511 [M+H]⁺。

【0976】

この混合物 (62 mg、0.12 mmol) をキラル HPLC により分割し、粗 E67 (28 mg、45%) および E68 (28 mg、45%) を得た。

キラル分取 HPLC: カラム: Chiralpak ID; 5 μm 20 × 150 mm; 相: CO₂: EtOH = 50:50; 流速: 9 mL/分、波長 (Wave length): 254 nm

30

【0977】

E67 (異性体 1)

粗異性体 1 (28 mg) を分取 HPLC (x-bridge C₁₈、5 μm、21.2 × 150 mm、50-80% ACN-H₂O (0.1% NH₄HCO₃))、流速: 15 mL/分、GT 7.5 分) により精製し、異性体 1 (9 mg) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99-3.67 (m, 7H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 3H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.93-1.78 (m, 3H)。

40

キラル HPLC [カラム: chiral pak IE、5 μm 250 mm × 4.6 mm; 移動相: Hex: IPA = 50:50; 流速: 1 mL/分; 波長 (wave length): 230 nm; 温度: 30 °C] : Rt = 12.99 分

LCMS カラム [C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (ACN): A (0.02% NH₄OAc); 6 分勾配 (B%)] : Rt = 3.554 分、MS 理論値: 510、MS 実測値: 511 [M+H]⁺。

【0978】

E68 (異性体 2)

粗異性体 2 (28 mg) を分取 HPLC (x-bridge C₁₈、5 μm、19 × 150 mm、40-75% ACN-H₂O (0.1% NH₄HCO₃))、流速: 15 mL

50

／分、G T 1 2 分) により精製し、純粋な異性体 2 (1 0 m g) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99-3.67 (m, 7H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 3H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.93-1.78 (m, 3H)。

キラル H P L C [カラム : c h i r a l p a k I E、5 μ m 2 5 0 m m × 4 . 6 m m ; 移動相 : H e x : I P A = 5 0 : 5 0 ; 流速 : 1 m L / 分 ; 波長 (wave length) : 2 3 0 n m ; 温度 : 3 0 ° C] : R t = 1 5 . 9 4 4 分

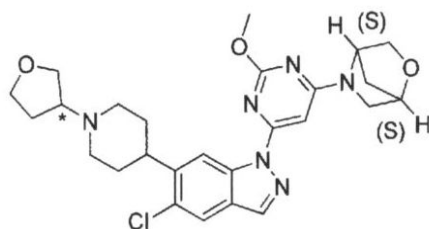
L C M S カラム [C₁₈ ; カラムサイズ : 4 . 6 × 5 0 m m ; 移動相 : B (A C N) : A (0 . 0 2 % N H₄ O A c) ; 6 分勾配 (B %)] : R t = 4 . 0 7 1 分 ; M S 理論値 : 5 1 0、M S 実測値 : 5 1 1 [M + H]⁺。

【0 9 7 9】

実施例 6 9 および 7 0

(1 S, 4 S) - 5 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン

【化 3 9 0】



【0 9 8 0】

トルエン (2 m L) および D M S O (2 m L) 中、5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (1 5 0 m g、0 . 4 9 m m o l)、(1 S, 4 S) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (1 8 0 m g、0 . 5 4 m m o l)、N, N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (1 4 0 m g、0 . 9 8 m m o l)、C u I (9 3 m g、0 . 4 9 m m o l) および K₃ P O₄ (2 0 8 m g、0 . 9 8 m m o l) の懸濁液を、1 0 0 ° C、N₂ 雰囲気下で 2 時間攪拌した。次に、この反応混合物を 1 5 m L の水および 3 m L の N H₃ H₂ O で希釈し、E t O A c (3 0 m L × 3) で抽出した。有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 1 5 / 1) により精製し、標題化合物 (5 0 m g、収率 2 0 %) を黄色油状物として得た。

【0 9 8 1】

トルエン (3 m L) および D M F (1 m L) 中、5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (2 0 0 m g、0 . 6 6 m m o l)、(1 S, 4 S) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (2 4 0 m g、0 . 7 2 m m o l)、N, N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (1 8 6 m g、1 . 3 1 m m o l)、C u I (1 2 5 m g、0 . 6 6 m m o l) および K₃ P O₄ (2 7 8 m g、1 . 3 1 m m o l) の懸濁液を 1 0 0 ° C、N₂ 雰囲気下で 4 時間攪拌した。次に、この反応混合物を 1 5 m L の水および 3 m L の N H₃ H₂ O で希釈し、E t O A c (3 0 m L × 3) で抽出した。有機層をブライン (1 5 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 1 5 / 1) により精製し、化合物混合物 (6 5 m g、収率 1 9 %) を黄色油状物として得た。

【0982】

LC-MS [C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (ACN) : A (0.02% NH₄OAc + 5% ACN); 4分勾配 (B%) - 05-95-POS; 5~95% ポジティブ、流速: 1.5 mL/分、停止時間 4分] : Rt = 2.490分; MS理論値: 510、MS実測値: 511 [M+H]⁺。

【0983】

化合物混合物 (110 mg) をキラルHPLCにより分割し、異性体1 (10 mg、9%) を黄色油状物としておよび異性体2 (13 mg、12%) を黄色油状物として得た。キラル分取HPLC: カラム: Chiralpak IC; 5 μm 20 × 150 mm; 相: MeOH: DCM: NH₃ · H₂O = 80: 20: 0.3; 流速: 12 mL/分、波長 (wave length): 254 nm

10

【0984】

E69 (異性体1)

キラルHPLC [カラム: chiral pak IC、5 μm 250 mm × 4.6 mm; 移動相: MeOH: DCM: DEA = 80: 20: 0.2; 流速: 1 mL/分; 波長 (wave length): 230 nm; 温度: 30 °C] : Rt = 16.364分

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.54 (br 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.83 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.54-3.35 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.27 (q, J = 12 Hz, 2H), 2.13-1.89 (m, 6H), 1.87-1.76 (m, 2H)。

20

LCMS [カラム: Phenomenex Kinetex 5 μm EVO、C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (ACN) : A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%)] : Rt = 3.911分、MS理論値: 510、MS実測値: 511 [M+H]⁺。

【0985】

E70 (異性体2)

キラルHPLC [カラム: chiral pak IC、5 μm 250 mm × 4.6 mm; 移動相: MeOH: DCM: DEA = 80: 20: 0.2; 流速: 1 mL/分; 波長 (wave length): 230 nm; 温度: 30 °C] : Rt = 18.717分

30

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.54 (br 1H), 5.27 (br 1H), 4.75 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.83 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.17-3.02 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.27 (q, J = 12 Hz, 2H), 2.13-1.89 (m, 6H), 1.87-1.76 (m, 2H)。

LCMS [カラム: Phenomenex Kinetex 5 μm EVO、C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (ACN) : A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%)] : Rt = 3.908分; MS理論値: 510、MS実測値: 511 [M+H]⁺。

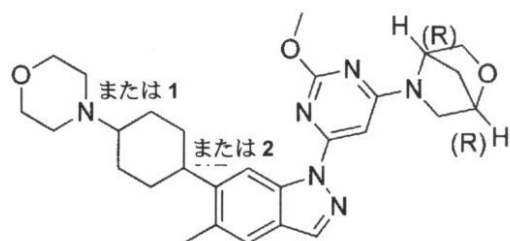
【0986】

実施例 71

40

(1R, 4R) - 5 - (2-メトキシ-6 - (5-メチル-6 - (4-モルホリノシクロヘキシル) - 1H-インダゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

【化 3 9 1】



異性体 1 (シスまたはトランス)

【0 9 8 7】

10

トルエン (2.5 mL) および DMSO (0.5 mL) 中、4-(4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロヘキシル)モルホリン (異性体 2) (40 mg、0.13 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (53 mg、0.16 mmol)、CuI (25 mg、0.13 mmol)、K₃PO₄ (55 mg、0.26 mmol) および N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (37 mg、0.26 mmol) の溶液を 100 °C で 4 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (30 mL × 3) で希釈し、ブライン (30 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取 HPLC (x-bridge C₁₈、5 μm、19 × 150 mm、30-95 % ACN-H₂O (0.1 % NH₄HCO₃))、流速: 15 mL/分、GT 12 分) により精製し、化合物 (10 mg、15 %) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.54 (br 1H), 5.14 (br 1H), 4.74 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 2H), 2.74-2.72 (m, 4H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.66-2.64 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.61-1.42 (m, 4H)。

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (ACN): A (0.1 % TFA); 6 分勾配 (B %)] : Rt = 3.004 分。MS 理論値: 504、MS 実測値: 505 [M+H]⁺。

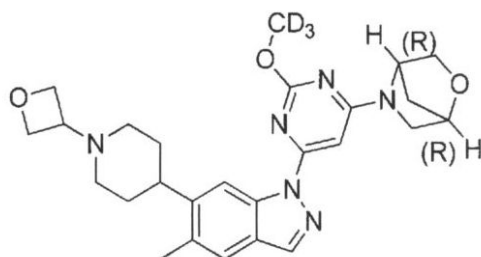
【0 9 8 8】

30

実施例 7 2

(1R, 4R)-5-(6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-(三重水素メトキシ)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

【化 3 9 2】



40

【0 9 8 9】

DMF (2 mL) 中、(1R, 4R)-5-(6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (40 mg、0.08 mmol) の溶液に、0 °C、N₂ 下で、NaH (60 %、15 mg、0.38 mmol) および MeOD-d₄ (0.5 mL) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl で急冷した。得られた混合物を、MeCN/H₂O (0.1 % TFA、5/95 から 95/5) で溶出する C₁₈ カラムに

50

より精製し、標題生成物を白色固体として得た（24 mg、収率：66％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.54 (br, 0.5H), 5.26 (br, 0.5H), 4.74~4.69 (m, 5H), 3.94 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.58~3.42 (m, 3H), 2.97~2.82 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.04~1.87 (m, 9H)。

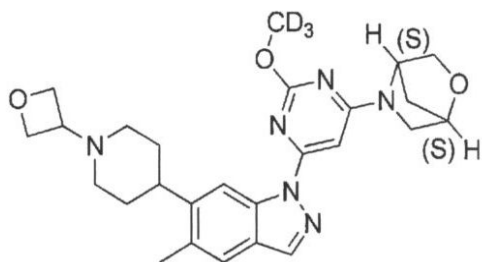
LC-MS [移動相：9分で90％水（0.1％FA）および10％ACN（0.1％FA）から5％水（0.1％FA）および95％ACN（0.1％FA）へ]： $R_t = 3.29$ 分；MS理論値：479.3、MS実測値：480.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0990】

実施例 7 3

(1S, 4S) - 5 - (6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (三重水素メトキシ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【化 3 9 3】



【0991】

DMF（10 mL）中、（1S, 4S）- 5 - (6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン（80 mg、0.15 mmol）の溶液に、0℃、 N_2 下で、NaH（60％、30 mg、0.76 mmol）およびMeOD- d_4 （0.5 mL）を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応物を飽和 NH_4Cl で急冷した。得られた混合物をMeCN/ H_2O （0.1％TFA）：5／95から95／5で溶出する C_{18} カラムにより精製し、生成物TFA塩を白色固体として得た（60 mg、収率：82％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.56 (br, 0.5H), 5.28 (br, 0.5H), 5.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.94~3.88 (m, 2H), 3.75~3.72 (m, 2H), 3.56~3.42 (m, 3H), 3.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.86~2.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35~2.25 (m, 2H), 2.19 ~1.94 (m, 4H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -75.69 (s)

LC-MS [移動相：9分で90％水（0.1％FA）および10％ACN（0.1％FA）から5％水（0.1％FA）および95％ACN（0.1％FA）へ]： $R_t = 3.23$ 分；MS理論値：479、MS実測値：480 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0992】

実施例 7 4

2 - (6 - (6 - (シス - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - カルボン酸 ($R_t = 3.23$ 分)

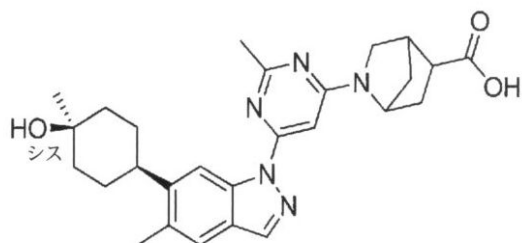
10

20

30

40

【化 3 9 4】



【 0 9 9 3 】

10

NMP (4 mL) 中、シス-4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール (160 mg、0.34 mmol)、2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-カルボン酸塩酸塩 (182 mg、1.02 mmol) の溶液に、Et₃N (344 mg、3.4 mmol) を加え、70℃で一晩攪拌した。この反応物を水 (10 mL) に注ぎ、EA (10 mL×3) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、濃縮した。合わせた有機部分を乾燥させ、濃縮し、分取HPLCにより精製し、所望の生成物を白色固体として得た (100 mg、収率：60%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.667 (s, 1H), 8.268 (s, 1H), 7.604 (s, 1H), 7.144 (s, 1H), 3.634 (s, 4H), 2.900 (s, 1H), 2.856~2.843 (m, 1H), 2.732 (s, 3H), 2.473 (s, 3H), 2.189-2.165 (m, 2H), 2.099-2.035 (m, 2H), 1.894-1.820 (m, 4H), 1.334-1.312 (m, 4H), 1.274 (s, 3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -77.148 TFA盐

LC-MS [移動相：10分で50%水(0.1% TFA)および50% ACN(0.1% TFA)から95%水(0.1% TFA)および5% ACN(0.1% TFA)へ] : Rt = 3.23分; MS理論値: 475、MS実測値: 476 $[M+H]^+$ 。

【 0 9 9 4 】

分取 H P L C :

W a t e r s 2 7 6 7 / Q d a

W a t e r s s u n f i r e C ₁₈ 20 × 250 mm 10 μm

流速：30 ml / 分

A : H₂O (0 . 1 % T F A)

B : C A N

【 0 9 9 5 】

【表 9】

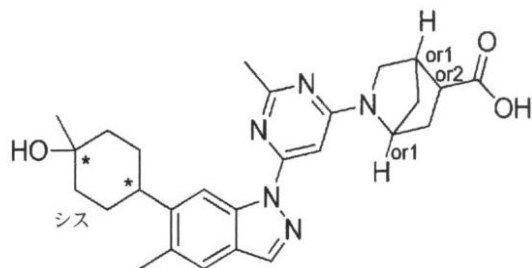
時間	B%
0	35
10	50
10. 2	95
13. 2	95
13. 5	10
15	10

【 0 9 9 6 】

实施例 75

2- (6- (6- (シス-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) -5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボン酸 (R_t = 3. 57分)

【化395】



10

【0997】

NMP (4 mL) 中、シス-4- (1- (6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -1-メチルシクロヘキサノール (160 mg、0. 34 mmol)、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボン酸塩酸塩 (182 mg、1. 02 mmol) の溶液に、Et₃N (344 mg、3. 4 mmol) を加え、70℃で一晩撹拌した。この反応物を水 (10 mL) に注ぎ、EA (10 mL × 3) で抽出し、ブラインで (10 mL) 洗浄し、濃縮し、分取HPLC [Waters sunfire、C₁₈、20 × 250 mm、10 μm、35 ~ 95 % B、A : H₂O (0. 1 % TFA)、B : ACN ; UV : 214 nm ; 流速 : 30 mL / 分] により精製し、標題生成物を白色固体として得た (13 mg、収率8%)。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.789 (s, 1H), 8.100 (s, 1H), 7.525 (s, 1H), 6.778 (s, 1H), 3.631~3.505 (m, 2H), 2.963 (s, 1H), 2.860~2.800 (m, 1H), 2.555 (s, 4H), 2.448 (s, 3H), 2.065-2.000 (m, 4H), 1.854-1.823 (m, 4H), 1.711-1.582 (m, 5H), 1.268 (s, 3H)。

LCMS [移動相 : 10分で50%水 (0. 1 % TFA) および50% ACN (0. 1 % TFA) から95%水 (0. 1 % TFA) および5% ACN (0. 1 % TFA) へ] : R_t = 3. 57分 ; MS理論値 : 475、MS実測値 : 476 [M+H]⁺。

キラルHPLC [Chiralpak AD-H 0. 46 cm I. D × 15 cm L、HEP / IPA (0. 1 % DEA) = 60 : 40 (V / V)、流速 : 0. 5 mL / 分、波長 (Wave length) : 254 nm、温度 : 25℃] : R_t = 3. 391分

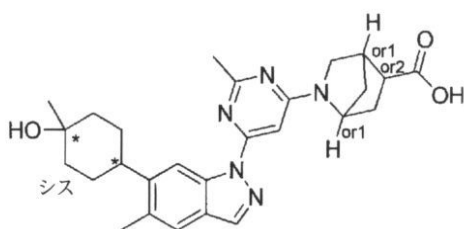
30

【0998】

実施例76

2- (6- (6- (シス-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) -5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボン酸、TFA塩 (R_t = 3. 63分)

【化396】



40

【0999】

NMP (4 mL) 中、シス-4- (1- (6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -1-メチルシクロヘキサノール (160 mg、0. 34 mmol)、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボン酸塩酸塩 (182 mg、1. 02 mmol) の溶液に、Et₃N (344 mg、3. 4 mmol) を加え、70℃で一晩撹拌した。この反応物を水 (10 mL) に注ぎ、EA (10 mL × 3) で抽出し、ブラインで (10 mL) 洗浄し、濃縮し、分取HPLC [Waters sunfire、C₁₈、20 × 250 mm、10 μm、35 ~ 95 % B、A : H₂O (0. 1 % TFA)、B : ACN ; UV : 214 nm ; 流速 : 30 mL / 分] により精製し、標題生成物を白色固体として得た (13 mg、収率8%)。

50

4 mmol) を加え、70℃で一晩攪拌した。この反応物を水(10 mL)に注ぎ、EA(10 mL×3)で抽出し、ブライン(10 mL)で洗浄し、濃縮し、分取HPLC[Waters sunfire、C₁₈、20×250 mm、10 μm、35~95% B、A:H₂O(0.1% TFA)、B:ACN; UV:214 nm; 流速:30 mL/分]により精製し、標題生成物を白色固体として得た(13 mg、収率8%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.743 (s, 1H), 8.161 (s, 1H), 7.556 (s, 1H), 6.884 (s, 1H), 3.631~3.564 (m, 2H), 3.016 (s, 1H), 2.843 (m, 1H), 2.687 (s, 1H), 2.617 (s, 3H), 2.458 (s, 3H), 2.098-2.021 (m, 4H), 1.854-1.823 (m, 4H), 1.765-1.588 (m, 5H), 1.274 (s, 3H)。

LCMS [移動相:10分で50%水(0.1% TFA)および50%ACN(0.1% TFA)から95%水(0.1% TFA)および5%ACN(0.1% TFA)へ]:純度96.9%、Rt=3.63分;MS理論値:475.5、MS実測値:476.7 [M+H]⁺。

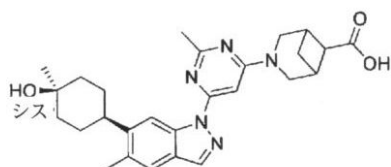
キラルHPLC [Chiralpak AD-H 0.46 cm I.D×15 cm L、HEP/IPA(0.1% DEA)=60:40(V/V)、流速:0.5 mL/分、波長(Wavelength):254 nm、温度:25℃]:Rt=2.45分

【1000】

実施例 77

シス-3-{6-[6-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-メチル-インダゾール-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イル}-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸(Rt=3.23分)

【化397】



【1001】

NMP(4 mL)中、シス-4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール(160 mg、0.34 mmol)、3-Azaビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸メチルエステル(182 mg、1.02 mmol)の溶液に、Et₃N(344 mg、3.4 mmol)を加え、70℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水(100 mL)に注ぎ、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をTHF(10 mL)に加え、LiOH(53 mg)を加え、この溶液を室温で3時間攪拌し、その後、TLCは、反応が完了していたことを示し、この溶液を濃縮乾固し、分取HPLCにより精製し、生成物(100 mg、収率:60%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.667 (s, 1H), 8.268 (s, 1H), 7.604 (s, 1H), 7.144 (s, 1H), 3.96 (m, 4H), 2.900 (m, 3H), 2.75~2.67 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 5H), 1.274 (s, 3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -77.148 TFA塩

LC-MS [移動相:10分で50%水(0.1% TFA)および50%ACN(0.1% TFA)から95%水(0.1% TFA)および5%ACN(0.1% TFA)へ]:Rt=3.23分;MS理論値:475、MS実測値:476 [M+H]⁺。

【1002】

分取HPLC:

Waters 2767/Qda Waters sunfire C₁₈ 20×250 mm 10 μm 流速:30 mL/分

A:H₂O(0.1% TFA) B:ACN

10

20

30

40

50

【1003】

【表10】

時間	B%
0	35
10	50
10.2	95
13.2	95
13.5	10
15	10

10

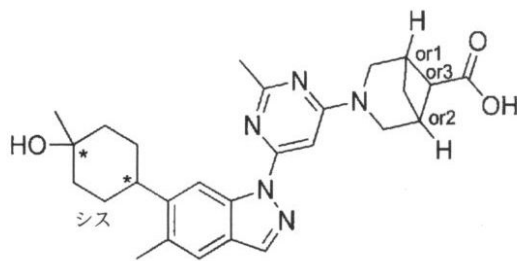
【1004】

実施例78

シス-3-〔6-〔6-(4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル)-5-メチル-インダゾール-1-イル〕-2-メチル-ピリミジン-4-イル〕-3-アザ-ビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-6-カルボン酸(異性体1、 $R_t = 3.57$ 分)

20

【化398】



【1005】

30

NMP (4 mL) 中、シス-4-(1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-メチルシクロヘキサノール (160 mg、0.34 mmol)、3-アザ-ビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-6-カルボン酸メチルエステル (182 mg、1.02 mmol) の溶液に、 Et_3N (344 mg、3.4 mmol) を加え、70℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、 $EtOAc$ (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣を THF (10 mL) 中に加え、 $LiOH$ (53 mg) を加え、この溶液を室温で3時間攪拌した。この溶液を濃縮乾固し、分取 HPLC [Waters sunfire、 C_{18} 、 20×250 mm、 $10 \mu m$ 、35~95% B、A: H_2O (0.1% TFA)、B: ACN; UV: 214 nm; 流速: 30 mL/分] により精製し、生成物 (30 mg、収率 18%) を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.25~4.23 (m, 1H), 4.06~4.03 (m, 1H), 3.69~3.67 (m, 1H), 3.50~3.45 (m, 1H), 3.02~2.99 (m, 1H), 2.87~2.77 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.11~1.97 (m, 3H), 1.86~1.82 (m, 2H), 1.71~1.59 (m, 4H), 1.35~1.27 (m, 1H), 1.24 (s, 3H)。

LC-MS [移動相: 10分で50%水 (0.1% TFA) および50% ACN (0.1% TFA) から95%水 (0.1% TFA) および5% ACN (0.1% TFA) へ]: $R_t = 3.57$ 分; MS 理論値: 475、MS 実測値: 476 $[M+H]^+$ 。

50

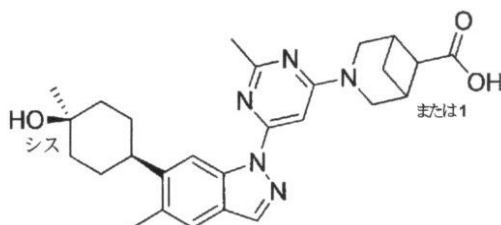
キラルHPLC [Chiralpak AD-H 0.46 cm I.D×15 cm L、HEP/IPA (0.1% DEA) = 60 : 40 (V/V)、流速 : 0.5 mL/分、波長 (Wave length) : 254 nm、温度 : 25℃] : Rt = 3.391分

【1006】

実施例 79

シス-3- {6- [6- (4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキシル) -5-メチル-インダゾール-1-イル] -2-メチル-ピリミジン-4-イル} -3-アザ-ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-カルボン酸 (異性体 2、Rt = 3.63分)

【化 399】



10

【1007】

NMP (4 mL) 中、シス-4- (1- (6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -1-メチルシクロヘキサノール (160 mg、0.34 mmol)、3-Aza-ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-カルボン酸メチルエステル (182 mg、1.02 mmol) の溶液に、Et₃N (344 mg、3.4 mmol) を加え、70℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をTHF (10 mL) に加え、LiOH (53 mg) を加え、この溶液を室温で3時間攪拌した。この溶液を濃縮乾固し、分取HPLC [Waters sunfire、C₁₈、20×250 mm、10 μm、35~95% B、A : H₂O (0.1% TFA)、B : ACN ; UV : 214 nm ; 流速 : 30 mL/分] により精製し、生成物 (6 mg、収率 3.6%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.93~3.72 (m, 4H), 2.85~2.80 (m, 3H), 2.65~2.59 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.49~2.44 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.7~1.97 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.27 (s, 3H)。

30

LC-MS [移動相 : 10分で50%水 (0.1% TFA) および50% ACN (0.1% TFA) から95%水 (0.1% TFA) および5% ACN (0.1% TFA) へ] : Rt = 3.63分 ; MS理論値 : 475.5、MS実測値 : 476.7 [M+H]⁺。

キラル条件 [Chiralpak AD-H 0.46 cm I.D×15 cm L、HEP/IPA (0.1% DEA) = 60 : 40 (V/V)、流速 : 0.5 mL/分、波長 (Wave length) : 254 nm、温度 = 25℃] : Rt = 2.45分、98.496% ee

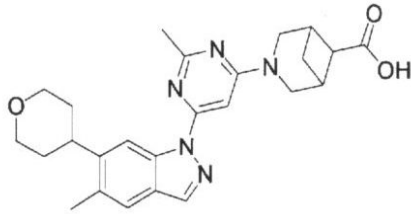
【1008】

実施例 80

3- {2-メチル-6- [5-メチル-6- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル) -インダゾール-1-イル] -ピリミジン-4-イル} -3-アザ-ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-カルボン酸

40

【化 4 0 0】



【1 0 0 9】

MeOH/THF (3 mL/3 mL) 中、3- {2-メチル-6- [5-メチル-6- (テトラヒドロピラン-4-イル) -インダゾール-1-イル] -ピリミジン-4-イル} -3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボン酸メチルエステル (200 mg、0. 43 mmol) の溶液に、室温で、2 N LiOH (1. 72 mL、3. 43 mmol) を加えた。この混合物を一晩 40 °C に温めた。TLC は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濃縮し、水 (10 mL) に溶解させ、Et₂O (10 mL × 2) で洗浄し、水相を KHSO₄ (2 mL) 水溶液で PH = 2 ~ 3 に調整し、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、白色固体 (110 mg、収率 75 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.95~3.93 (brs, 4H), 3.70~3.63 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.501 (s, 3H), 1.90~1.82 (m, 4H), 1.54~1.50 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -77.155 TFA 塩

LC-MS [移動相: 10 分で 50 % 水 (0. 1 % F A) および 50 % A C N (0. 1 % F A) から 95 % 水 (0. 1 % F A) および 5 % A C N (0. 1 % F A) へ] : R t = 5. 55 分; MS 理論値: 447、MS 実測値: 448 [M+H]⁺。

【1 0 1 0】

分取 HPLC 法:

Waters 2767/Qda Waters sunfire C₁₈ 20 × 250 mm 10 μm 流速: 30 mL/分

A: H₂O (0. 1 % TFA) B: A C N

【1 0 1 1】

【表 1 1】

時間	B%
0	35
10	50
10. 2	95
12. 2	95
13. 5	10
15	10

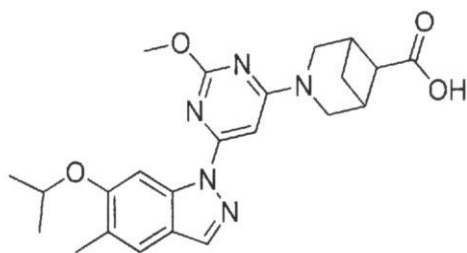
【1 0 1 2】

実施例 8 1

3- (6- (6-イソプロポキシ-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カル

ボン酸

【化 4 0 1】



10

【1 0 1 3】

THF (2 mL) 中、3-(6-(6-イソプロポキシ-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸メチル(100 mg、0.22 mmol)の溶液に、H₂O 中 LiOH の溶液(2 mL、4.0 mmol、H₂O 中 2 N)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。この反応物を1 N HCl 溶液で酸性化してpH = 6~7に調整し、EtOAc (30 mL × 2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機相を濾過し、濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製し、標題化合物(40 mg、42%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.77 (br 2H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.37-1.34 (m, 1H)。

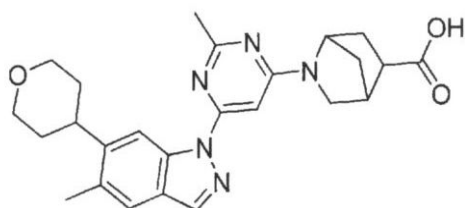
20

【1 0 1 4】

実施例 8 2 および 8 3

2-{2-メチル-6-[5-メチル-6-(テトラヒドロピラン-4-イル)-インダゾール-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸

【化 4 0 2】



30

【1 0 1 5】

MeOH/THF (3 mL/3 mL) 中、2-{2-メチル-6-[5-メチル-6-(テトラヒドロピラン-4-イル)-インダゾール-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチルエステル(350 mg、0.73 mmol)の溶液に、室温で、2 N LiOH (1.72 mL、3.43 mmol)を加えた。この混合物を一晩40℃に温めた。この反応混合物を濃縮し、水(10 mL)に溶解させ、Et₂O (10 mL × 2)で洗浄し、水相をKHSO₄ (2 mL)水溶液でpH = 2~3に調整し、濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、白色固体を得た(110 mg、収率45%)。

40

【1 0 1 6】

分取HPLC:

Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30 × 150 mm 5 μm; 20 mL/分; 214 nm/254 nm; トリガー: 254 nm

A: H₂O B: ACN

方法:

50

【1017】

【表12】

時間	B%
0	10
2	45
12	65
12.5	95
15	95
15.2	10
18	10

10

【1018】

実施例82（単一の未知の異性体1、 $R_t = 3.920$ 分）：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.02-6.52 (d, 1H), 4.88~4.10 (m, 1H), 4.08~3.99 (m, 2H), 3.56~3.41 (m, 3H), 3.22~3.07 (m, 3H), 2.62-2.60 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.98~1.96 (m, 1H), 1.91~1.62 (m, 7H)。

LC-MS [移動相：10分で70%水（0.1% TFA）および30% ACN（0.1% TFA）から30%水（0.1% TFA）および70% ACN（0.1% TFA）へ]： $R_t = 5.25$ 分；MS理論値：447、MS実測値：448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. $\times$ 15 cm

L注入量：2 μ l 移動相：HEP：EtOH（0.1% DEA）= 70：30 流速：0.5 ml/分、波長：UV 254 nm、温度：25℃、EtOH中のサンプル溶液

【1019】

実施例83（単一の未知の異性体2、 $R_t = 4.377$ 分）

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.29 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.02-6.52 (d, 1H), 4.88~4.10 (m, 1H), 4.08~3.99 (m, 2H), 3.56~3.41 (m, 3H), 3.22~3.07 (m, 3H), 2.62-2.60 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.98~1.96 (m, 1H), 1.91~1.62 (m, 7H)。

LC-MS [移動相：10分で70%水（0.1% TFA）および30% ACN（0.1% TFA）から30%水（0.1% TFA）および70% ACN（0.1% TFA）へ]： $R_t = 5.25$ 分；MS理論値：447、MS実測値：448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. $\times$ 15 cm

L注入量：2 μ l 移動相：HEP：EtOH（0.1% DEA）= 70：30 流速：0.5 ml/分、波長：UV 254 nm、温度：25℃；EtOH中のサンプル溶液

【1020】

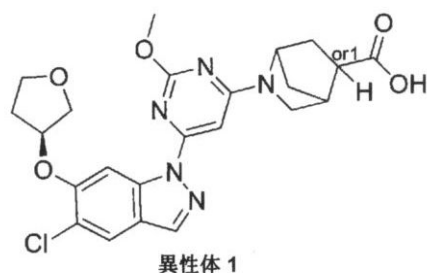
実施例84

2-（6-（5-クロロ-6-（（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）-1H-インダゾール-1-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-カルボン酸（異性体1）

30

40

【化 4 0 3】



【1 0 2 1】

10

THF (3 mL) 中、2-(6-(5-クロロ-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル (28 mg、0.06 mmol) の溶液に、H₂O 中 LiOH の溶液 (0.5 mL、0.12 mmol、H₂O 中 2N) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応物を 1N HCl 溶液で酸性化して pH = 3~4 に調整し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (Waters-1 C₁₈ 5 μm 19×150 mm-11212; 10-45% B、A: H₂O (0.1% NH₄HCO₃)、B: ACN、214 nm、流速: 15 mL/分、GT 12 分) により精製し、標題化合物 (26 mg、89%) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.70-6.43 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.79-4.43 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 7H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.34-2.09 (m, 3H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 1H)。

LCMS [カラム: Phenomenex Kinetex 5 μm EVO、C₁₈; カラムサイズ: 4.6×50 mm; 移動相: B (ACN): A (0.1% TFA); 6 分勾配 (B%)] : Rt = 4.182 分、MS 理論値: 485、MS 実測値: 486 [M+H]⁺。

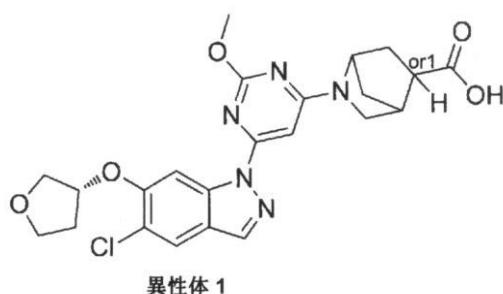
【1 0 2 2】

30

実施例 8 5

2-(6-(5-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸 (異性体 1)

【化 4 0 4】



40

【1 0 2 3】

THF (4 mL) 中、2-(6-(5-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル (異性体 1) (105 mg、0.21 mmol) の溶液に、H₂O 中 LiOH の溶液 (0.5 mL、0.42 mmol、H₂O 中 2N) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応物を 1N HCl 溶液で酸性化して pH = 3~4 を調整し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取 HPLC (Waters-1

50

C₁₈ 5 μm 19×150mm-11212; 10-45% B、A: H₂O (0.1% NH₄HCO₃)、B: ACN、214、流速: 15ml/分、GT 12分)により精製し、標題化合物 (32mg、31%)を白色固体として得た。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.68-6.44 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78-4.41 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94-3.81 (m, 4H), 3.43-3.28 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.38-1.76 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H)。

LCMS [カラム: Phenomenex Kinetex 5 μm EVO、C₁₈; カラムサイズ: 4.6×50mm; 移動相: B (ACN): A (0.1% TFA); 6分勾配 (B%)] : Rt = 4.291分、MS理論値: 485、MS実測値: 486 [M+H]⁺。

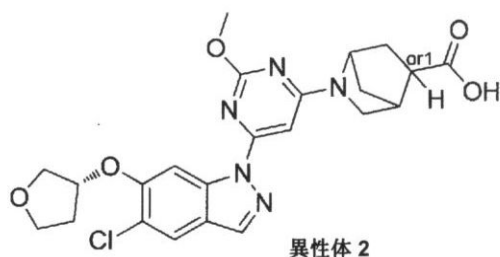
10

【1024】

実施例 86

2-(6-(5-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸 (異性体2)

【化405】



20

【1025】

THF (4mL)中、2-(6-(5-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル (異性体2) (135mg、0.27mmol)の溶液に、H₂O中LiOHの溶液 (0.5mL、0.54mmol、H₂O中2N)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この反応物を1N HCl溶液で酸性化してpH=3~4に調整し、EtOAc (30mL×2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取HPLC (Waters-1 C₁₈ 5 μm 19×150mm-11212; 10-45% B、A: H₂O (0.1% NH₄HCO₃)、B: CAN、214、流速15ml/分、GT 12分~18分)により精製し、標題化合物 (45mg、34%)を白色固体として得た。

30

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.68-6.42 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78-4.43 (m, 1H), 3.98-3.79 (m, 7H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H)。

40

LCMS [カラム: Phenomenex Kinetex 5 μm EVO、C₁₈; カラムサイズ: 4.6×50mm; 移動相: B (ACN): A (0.1% TFA); 6分勾配 (B%)] : Rt = 4.296分、MS理論値: 485、MS実測値: 486 [M+H]⁺。

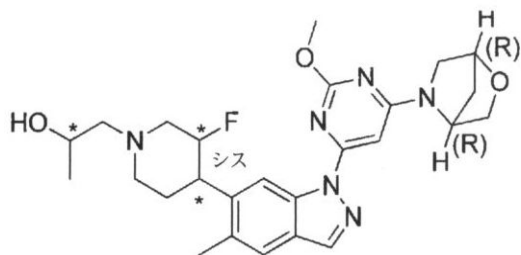
【1026】

実施例 87および88

シス-1-(4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール (ピーク1から) (ピーク1から) (単一の未知の異性体1、Rt = 4.556分;

50

【化 4 0 6】



【 1 0 2 7 】

20

【 1 0 2 8 】

30

【 1 0 2 9 】

40

LC-MS [移動相：9.0分で380%水(0.1%FA)および20%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：純度100%、Rt=3.47分；MS理論値：496、MS実測値：497 [M+H]⁺。
キラルHPLC [AD 4.6×250mm、5μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相：ヘキサン/EtOH(0.2%DEA)=60/40、流速：1mL/分、温度：35℃]：Rt：4.556分、ee：100%。

50

E 8 8 (単一の未知の異性体 2、R t = 5. 2 2 5 分、ピーク 1 から)

(4 5 m g、収率：3 5 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.89 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (br, 0.6H), 5.26 (br, 0.4H), 4.86 (td, J = 10.0, 4.4 Hz, 0.5 H), 4.74 (td, J = 10.0, 5.2 Hz, 0.5 H), 4.74 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93~3.86 (m, 3H), 3.61~3.46 (m, 3 H), 3.25~3.09 (m, 2H), 2.91 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.48~2.32 (m, 3H), 2.21 (td, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 1.98~1.83 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -183.91 (s)

LC-MS [移動相：9. 0 分で 8 0 % 水 (0. 1 % FA) および 2 0 % ACN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 9 5 % ACN (0. 1 % FA) へ] : 純度 1 0 0 %、R t = 3. 4 9 分; MS 理論値：4 9 6、MS 実測値：4 9 7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

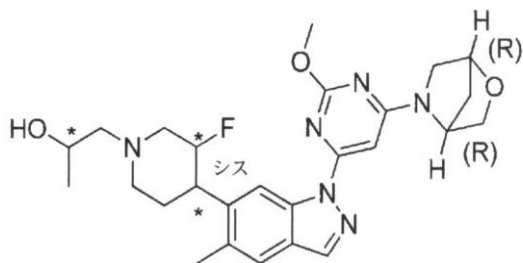
キラル HPLC [AD 4. 6 $\times$ 2 5 0 mm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-0 2 3)、相：ヘキサン/EtOH (0. 2 % DEA) = 6 0 / 4 0、流速：1 mL / 分、温度：3 5 $^{\circ}\text{C}$] : R t : 5. 2 2 5 分、ee : 9 9. 5 3 %。

【1 0 3 1】

実施例 8 9 および 9 0

シス-1-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール (ピーク 2 から) (単一の未知の異性体 1、R t = 4. 7 8 7 分; 単一の未知の異性体 2、R t = 5. 6 2 4 分)

【化 4 0 7】



【1 0 3 2】

MeOH (5 mL) 中、シス-1-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-オン (ピーク 2 から、1 5 2 m g、0. 3 1 mmol) の溶液に、 NaBH_4 (3 5 m g、0. 9 2 mmol) を加えた。この反応物を室温で 6 0 分間攪拌した。この反応物を飽和 NH_4Cl で急冷した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取 HPLC (Gilson 2 8 1、YMC-Actus Triart Prep C₁₈-S 2 5 0 $\times$ 2 0 mm 1 0 μm 、移動相：MeCN/ H_2O (0. 0 5 % TFA) : 3 0 / 7 0 から 9 5 / 5 へ、流速：2 0 mL / 分、波長 (wave length) : 2 5 4 nm) により精製し、目的生成物を白色固体として得た (1 3 0 m g、収率：8 5 %)。

LC-MS [移動相：9 分で 8 0 % 水 (0. 1 % FA) および 2 0 % ACN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 9 5 % ACN (0. 1 % FA) へ] : R t = 3. 5 4 分; MS 理論値：4 9 6、MS 実測値：4 9 7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1 0 3 3】

化合物シス-1-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン

ー 2 - オール (ピーク 8 から、130 mg、0.26 mmol) をキラル分取 HPLC (AD-H、0.46 cm I.D. × 15 cm L、移動相: CO₂: EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 60:40、流速: 0.5 mL/分、波長: UV 254 nm、温度: 25 °C) により精製し、標題生成物の TFA 塩を淡黄色固体として得た。

【1034】

E89 (単一の未知の異性体 1、Rt = 4.787 分、ピーク 2 から) (40 mg、収率: 31%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.55 (br, 0.5H), 5.26 (br, 0.5H), 4.92~4.86 (m, 0.5 H), 4.79~4.74 (m, 0.5 H), 4.74 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93~3.87 (m, 3H), 3.54~3.48 (m, 3H), 3.19~2.98 (m, 2H), 2.56~2.42 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28~2.21 (m, 1H), 2.00~1.93 (m, 5H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -75.443 (s), -184.03 (s)

LC-MS [移動相: 9.0 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]: Rt = 3.45 分; MS 理論値: 496.2、MS 実測値: 497.2 [M+H]⁺。

キラル HPLC [AD 4.6 × 250 mm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相: ヘキサン/EtOH (0.2% DEA) = 60/40、流速: 1 mL/分、温度: 35 °C]: Rt: 4.787 分、ee: 100%。

【1035】

実施例 90 (単一の未知の異性体 2、Rt = 5.624 分、ピーク 2 から) (40 mg、収率: 31%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.55 (br, 0.5H), 5.26 (br, 0.5H), 4.99~4.92 (m, 0.5 H), 4.88~4.79 (m, 0.5 H), 4.74 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.96~3.87 (m, 3H), 3.59~3.41 (m, 3H), 3.20~3.14 (m, 2H), 2.62~2.54 (m, 2H), 2.49~2.42 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.24~2.18 (m, 1H), 2.01~1.86 (m, 5H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -75.44 (s), -184.16 (s)

LC-MS [移動相: 9.0 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]: Rt = 3.48 分; MS 理論値: 496.2、MS 実測値: 497.3 [M+H]⁺。

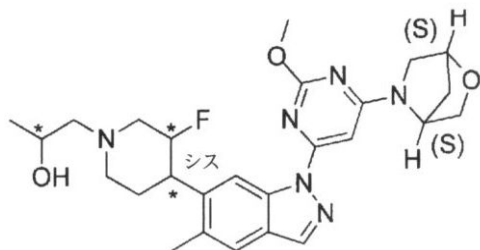
キラル HPLC [AD 4.6 × 250 mm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相: ヘキサン/EtOH (0.2% DEA) = 60/40、流速: 1 mL/分、温度: 35 °C]: Rt: 5.624 分、ee: 99.81%。

【1036】

実施例 91 および 92

シス-1-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール (ピーク 1 から) (単一の未知の異性体 1、Rt = 4.424 分; 単一の未知の異性体 2、Rt = 4.974 分)

【化 408】



10

20

30

40

50

【1037】

NaBH₄ (38 mg、1.0 mmol) を、MeOH (10 mL) 中、シス-1-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-オン (ピーク1 から、140 mg、0.28 mmol) の溶液に加え、この反応物を室温で60分間攪拌した。次に、この反応物をEtOAcで希釈し、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄した。この溶液を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC (Waters 2767/Qda、Waters sunfire C₁₈ 20×250 mm 10 μm、30 mL/分、H₂O (0.1% TFA) : アセトニトリル = 80 : 20 ~ 95 : 5) により精製し、TFA塩を含む所望の生成物を白色固体として得た (140 mg、収率 : 83%)。LC-MS [移動相 : 9.0分 で 90% 水 (0.1% F A) および 10% A C N (0.1% F A) から 5% 水 (0.1% F A) および 95% A C N (0.1% F A) へ] : 純度 100% ; R t = 4.38分 ; MS理論値 : 496、MS実測値 : 497 [M+H]⁺。

10

【1038】

この化合物をKermandaによりキラル分割し、2種類の黄色固体を得た。

【1039】

実施例91、ピーク1 : (52 mg、収率 : 37%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.55 (brs, 0.7H), 5.25 (br, 0.4 H), 5.07~4.92 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.12~4.04 (m, 1H), 3.92~3.89 (m, 2H), 3.71~3.25 (m, 5H), 3.21~3.18 (m, 1H), 2.69 (br, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.09~1.98 (m, 5H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H),

20

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -75.47 (s), -183.35 (s) TFA塩

LC-MS [移動相 : 9分 で 80% 水 (0.1% F A) および 20% A C N (0.1% F A) から 5% 水 (0.1% F A) および 95% A C N (0.1% F A) へ] : R t = 3.44分 ; MS理論値 : 496、MS実測値 : 497 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム : A Dカラムサイズ : 0.46 cm I. D. × 15 cm L。注入量 : 2 μ l 移動相 : HEP : IPA (0.1% DEA) = 60 : 40、流速 : 0.5 mL/分、波長 : UV 254 nm、温度 : 25℃] : R t : 4.424分、ee : 100%

30

【1040】

実施例92、ピーク2 : (58 mg、収率 : 42%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.55 (brs, 0.8H), 5.27 (br, 0.6 H), 5.27~5.11 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.32 (br, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (br, 1H), 3.94~3.81 (m, 3H), 3.55~3.48 (m, 2H), 3.33~3.30 (m, 1H), 3.19~3.15 (m, 1H), 3.03~2.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40~2.20 (m, 2H), 2.00~1.97 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H),

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -75.43 (s), -183.31 (s) TFA塩

LC-MS [移動相 : 9分 で 80% 水 (0.1% F A) および 20% A C N (0.1% F A) から 5% 水 (0.1% F A) および 95% A C N (0.1% F A) へ] : R t = 3.43分 ; MS理論値 : 496、MS実測値 : 497.3 [M+H]⁺。

40

キラルHPLC [カラム : A Dカラムサイズ : 0.46 cm I. D. × 15 cm L。注入量 : 2 μ l 移動相 : HEP : IPA (0.1% DEA) = 60 : 40、流速 : 0.5 mL/分、波長 : UV 254 nm、温度 : 25℃] : R t : 4.974分、ee : 98.85%

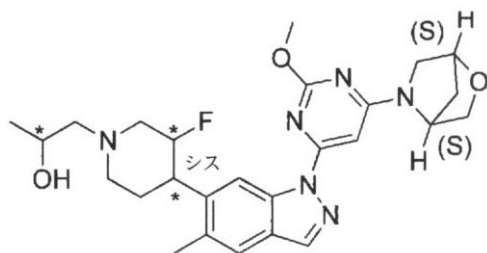
【1041】

実施例93

シス-1-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-オ

50

ール（ピーク 2 から）
【化 4 0 9】



【1042】

シス-1-(4-(1-(6-(1-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-オン（ピーク 2 から、110 mg、0.22 mmol）を MeOH（5 mL）に溶解させ、この溶液に NaBH₄（56 mg、1.3 mmol）を加えた。この混合物を室温で 20 分間攪拌した。この反応物を飽和 NH₄Cl（50 mL）で希釈し、この混合物を EtOAc（50 mL × 3）で抽出した。有機層を濃縮し、残渣を分取 HPLC（Gilson ZYMC-Ac+US Triart; C₁₈-s 250 × 20 mm、10 μm；移動相：MeCN/H₂O（0.1% TFA）20/80 から 95/5 へ、流速：20 mL/分 Triggerser：254 nm）により精製し、生成物混合物を白色固体として得た（98 mg、収率：85%）。

LC-MS [移動相：10.0 分で 90% 水（0.1% FA）および 10% ACN（0.1% FA）から 5% 水（0.1% FA）および 95% ACN（0.1% FA）へ]：R_t = 4.38 分；MS 理論値：496.6、MS 実測値：497.3 [M+H]⁺。

【1043】

この混合物をキラル分取 HPLC [AD-H、0.46 cm I.D. × 15 cm L、移動相：CO₂：EtOH（0.1% NH₃ · H₂O）= 60：40、流速：0.5 mL/分、波長(Wavelength)：254 nm、温度：25 °C] により精製し、1 つの異性体を白色固体として得た（25 mg、収率 25%）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), δ 8.04 (s, 1H), δ 7.54 (s, 1H), δ 6.56 (s, 1H), δ 5.27 (s, 1H), δ 4.93~4.82 (m, 1H), δ 4.74 (s, 1H), δ 4.13 (s, 3H), δ 3.91~3.39 (m, 3H), δ 3.54~3.52 (m, 2H), δ 3.44 (s, 2H), δ 3.16~3.11 (d, J = 16 Hz, 2H), δ 2.55~2.53 (m, 2H), δ 2.48 (s, 3H), δ 2.33 (s, 1H), δ 2.15 (s, 1H), δ 1.98 (s, 3H), δ 1.56 (s, 1H), δ 1.19~1.18 (d, J = 4 Hz 3H)。

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ -184.00 (s)

LC-MS [移動相：10.0 分で 90% 水（0.1% FA）および 10% ACN（0.1% FA）から 5% 水（0.1% FA）および 95% ACN（0.1% FA）へ]：R_t = 4.34 分；MS 理論値：496、MS 実測値：497 [M+H]⁺。

キラル HPLC：R_t：5.182 分、ee：100%

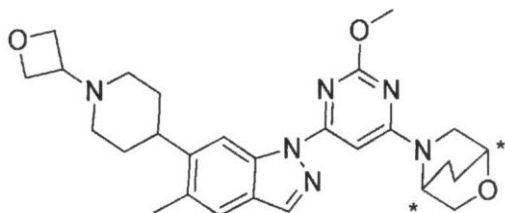
キラル法：カラム：AD カラム サイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L。注入量：2 μl 移動相：HEP：EtOH（0.1% DEA）= 60：40、流速：0.5 mL/分、波長：UV 254 nm、温度：25 °C

【1044】

実施例 94 および 95

5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン（単一の未知の異性体 1、R_t = 5.871 分；単一の未知の異性体 2、R_t = 6.524 分）

【化 4 1 0】



【1 0 4 5】

DMF (20 mL) 中、1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (120 mg、0.29 mmol) および 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2] オクタン塩酸塩 (92 mg、0.58 mmol) の懸濁液に、DIPEA (188 mg、1.45 mmol) を加えた。得られた混合物を 80℃ で一晩攪拌した。得られた混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により精製し、化合物混合物 (60 mg、収率：42%) を白色固体として得た。

LC-MS [移動相：2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.791 分; MS 理論値：490、MS 実測値：491 [M+H]⁺。

【1 0 4 6】

ラセミ化合物のキラル分割：

方法：カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；移動相：CO₂：EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 60：40；流速：0.5 mL/分；波長：UV 254 nm；温度：25℃；EtOH 中のサンプル溶液

E 9 4 白色固体 (Rt = 5.871 分、12 mg、収率：8%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.69~4.68 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.57~3.52 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.85~2.82 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25~2.21 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 4H), 1.94~1.85 (m, 4H), 1.81~1.74 (m, 1H)。

LC-MS [移動相：10.0 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] ; Rt = 3.81 分; MS 理論値：490、MS 実測値：491 [M+H]⁺、514 [M+Na]⁺。

キラル HPLC : Rt : 8.71 分、ee 100% ;

【1 0 4 7】

E 9 5

白色固体 (Rt = 6.524 分、12 mg、収率：8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.69~4.68 (d, J=6.4 Hz, 4H), 4.18 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.07~4.05 (m, 1H), 3.94~3.92 (m, 1H), 3.59~3.52 (m, 2H), 2.94~2.91 (m, 2H), 2.85~2.82 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28~2.22 (m, 1H), 2.08~1.99 (m, 4H), 1.94~1.88 (m, 4H), 1.81~1.73 (m, 1H)。

LC-MS [移動相：10.0 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 3.81 分; MS 理論値：490、MS 実測値：491 [M+H]⁺、514 [M+Na]⁺。

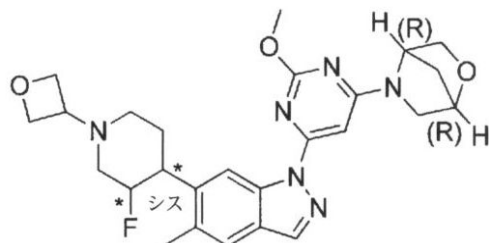
キラルHPLC：Rt：6.524分、ee100%；

【1048】

実施例96

シス-（1R, 4R）-5-（6-（6-（3-フルオロ-1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（単一の未知の鏡像異性体1、Rt=1.853分、ピーク1から）：

【化411】



10

【1049】

DMF（1mL）中、シス-1-（6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル）-6-（3-フルオロ-1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール（ピーク1から）（20mg、0.046mmol）、（1R, 4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（13mg、0.092mmol）およびDIEA（18mg、0.138mmol）の混合物を60℃で3時間攪拌した。この反応混合物を分取HPLC（A：水、B：ACN、A：B=80：20からA：B=5：95へ）により精製し、白色固体を得た（13mg、収率56%）。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.54 (br 0.7H), 5.25 (br 0.5H), 4.93~4.90 (m, 1H), 4.78~4.62 (m, 6H), 4.15 (s, 3H), 3.94~3.88 (m, 2H), 3.69~3.46 (m, 3H), 3.24~3.08 (m, 2H), 2.82~2.80 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.13~1.64 (m, 6H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.97。

LC-MS [移動相：12分で50%水（0.1% NH₃ H₂O）および50% ACN（0.1% NH₃ H₂O）から5%水（0.1% NH₃ H₂O）および95% ACN（0.1% NH₃ H₂O）へ]：Rt=5.356分；MS理論値：494、MS実測値：495 [M+H]⁺。

30

キラル法：相：CO₂：MeOH（0.03% DEA）=70/30、F：1.8mL/分、W：254nm、Rt：1.853分、100% ee。

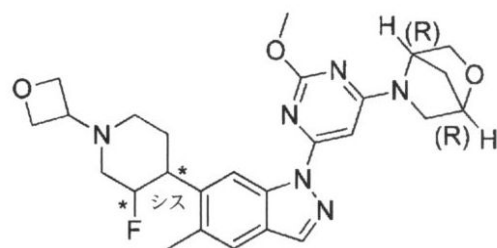
【1050】

実施例97

シス-（1R, 4R）-5-（6-（6-（3-フルオロ-1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル）-2-メトキシピリミジン-4-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（単一の未知の鏡像異性体2、Rt=2.594分、ピーク2から）：

40

【化412】



【1051】

50

DMF (1 mL) 中、シス-1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク2から)(20 mg、0.046 mmol)、(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(13 mg、0.092 mmol)およびDIEA(18 mg、0.138 mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を分取HPLC(A:水、B:ACN、A:B=80:20からA:B=5:95へ)により精製し、白色固体を得た(7 mg、収率30%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.54 (s, 0.6H), 5.25 (s, 0.4H), 4.93~4.90 (m, 1H), 4.78~4.62 (m, 6H), 4.15 (s, 3H), 3.94~3.88 (m, 2H), 3.67~3.65 (m, 1H), 3.55~3.51 (m, 2H), 3.21~3.19 (m, 1H), 3.13~3.09 (m, 1H), 2.82~2.80 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.10~2.09 (m, 1H), 2.05~1.96 (m, 4H), 1.87~1.64 (m, 1H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -183.97。

LC-MS [移動相: 12分で50%水(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)および50%ACN(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)から5%水(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)および95%ACN(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)へ]: Rt=5.36分; MS理論値: 494、MS実測値: 495 [M+H] $^+$ 。

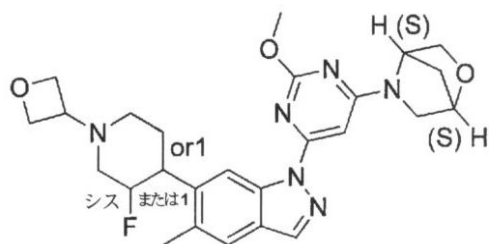
キラル法: 相: CO_2 :MeOH(0.03%DIEA)=70/30、F:1.8 mL/分、W:254 nm、Rt:2.594分、100% ee。

【1052】

実施例98

シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(単一の未知の鏡像異性体1、Rt=3.622分、ピーク1から):

【化413】



【1053】

DMF (1 mL) 中、シス-1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク1から)(20 mg、0.046 mmol)、(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(13 mg、0.092 mmol)およびDIEA(18 mg、0.138 mmol)の混合物を60℃で3時間攪拌した。この反応混合物を分取HPLC(A:水、B:ACN、A:B=80:20からA:B=5:95へ)により精製し、白色固体を得た(9 mg、収率40%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.54 (br 0.7H), 5.25 (br 0.5H), 4.93~4.90 (m, 1H), 4.78~4.62 (m, 6H), 4.15 (s, 3H), 3.94~3.88 (m, 2H), 3.69~3.46 (m, 3H), 3.24~3.08 (m, 2H), 2.82~2.80 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.13~1.64 (m, 6H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -183.97。

LC-MS [移動相: 12分で50%水(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)および50%ACN(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)から5%水(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)および95%ACN(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)へ]: Rt=5.36分; MS理論値: 494、MS実測値: 495

[M+H]⁺。

キラルHPLC [相：CO₂：MeOH (0.03% DEA) = 70/30、流速：1.8 mL/分、波長(Wave length)：254 nm] : Rt : 3.622分、100% ee。

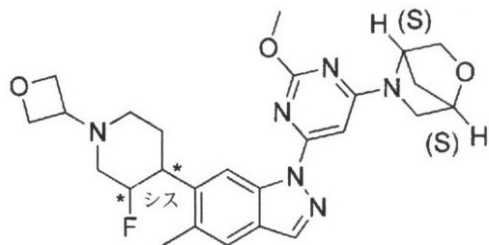
【1054】

実施例 99

シス- (1S, 4S) - 5 - (6 - (6 - (3-フルオロ-1 - (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) - 2-メトキシピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (単一の未知の鏡像異性体 2、Rt = 4.377分、ピーク 2 から)

【化 414】

10



【1055】

DMF (1 mL) 中、シス-1 - (6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル) - 6 - (3-フルオロ-1 - (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール (ピーク 2 から) (20 mg、0.046 mmol)、(1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (13 mg、0.092 mmol) および DIEA (18 mg、0.138 mmol) の混合物室温で一晩攪拌した。この反応混合物を分取HPLC (A：水、B：ACN、A：B = 80：20 から A：B = 5：95 へ) により精製し、白色固体を得た (17 mg、収率 64%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.54 (s, 0.6H), 5.25 (s, 0.4H), 4.93~4.90 (m, 1H), 4.78~4.62 (m, 6H), 4.15 (s, 3H), 3.94~3.88 (m, 2H), 3.67~3.65 (m, 1H), 3.55~3.51 (m, 2H), 3.21~3.19 (m, 1H), 3.13~3.09 (m, 1H), 2.82~2.80 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.10~2.09 (m, 1H), 2.05~1.96 (m, 4H), 1.87~1.64 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.97。

LC-MS [移動相：9分で95%水 (0.1% FA) および5% ACN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 5.26分; MS理論値：494、MS実測値：495 [M+H]⁺。

キラルHPLC [相：CO₂：MeOH (0.02% DEA) = 80/20、流速：1.8 mL/分、波長(Wave length)：254 nm] : Rt : 4.377分、100% ee。

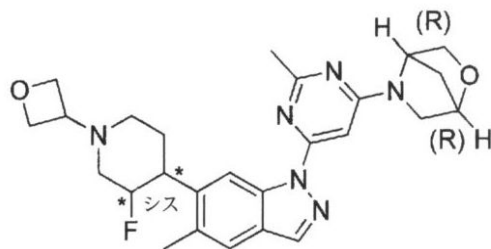
【1056】

実施例 100

シス- (1R, 4R) - 5 - (6 - (6 - (3-フルオロ-1 - (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) - 2-メチルピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (単一の未知の鏡像異性体 1、Rt = 7.192分、ピーク 1 から) :

40

【化 4 1 5】



【1057】

10

DMF (1 mL) 中、シス-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-1-(オキシタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク1から)(20 mg、0.048 mmol)、(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(13 mg、0.096 mmol)およびDIEA(19 mg、0.144 mmol)の混合物を60℃で3時間攪拌した。この反応混合物を分取HPLC(A:水、B:ACN、A:B=80:20からA:B=5:95へ)により精製し、白色固体を得た(10 mg、収率40%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.67 (br 0.8H), 5.25 (s, 0.4H), 4.97~4.85 (m, 1H), 4.78~4.67 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.89~3.48 (m, 3H), 3.28~3.25 (m, 1H), 3.12~3.10 (m, 1H), 2.88~2.85 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.15~1.94 (m, 6H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -183.94。

LC-MS [移動相: 12分で70%水(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)および30%ACN(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)から5%水(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)および95%ACN(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)へ]: Rt=7.99分; MS理論値: 478、MS実測値: 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

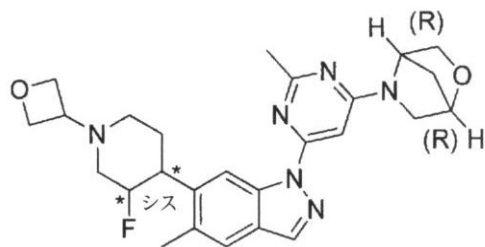
キラルHPLC [相: CO_2 :MeOH(0.03%DEA)=70/30、流速: 1.8 mL/分、波長: 254 nm]: Rt: 7.192分、100% ee。

【1058】

実施例 101

シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(オキシタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(単一の未知の鏡像異性体2、Rt=8.287分、ピーク2から):

【化 4 1 6】



【1059】

DMF (1 mL) 中、シス-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-1-(オキシタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク2から)(20 mg、0.048 mmol)、(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(13 mg、0.096 mmol)およびDIEA(19 mg、0.144 mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を分取HPLC(A:水、B:ACN、A:B=80:20からA

50

: B = 5 : 9 5 へ) により精製し、白色固体を得た (5 mg、収率 2 1 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.54 (s, 0.6H), 5.25 (s, 0.4H), 4.97~4.90 (m, 1H), 4.78~4.62 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.68~3.65 (m, 1H), 3.53~3.48 (m, 2H), 3.28~3.25 (m, 1H), 3.12~3.08 (m, 1H), 2.88~2.85 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.22~2.14 (m, 1H), 2.05~1.96 (m, 5H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -183.94。

LC-MS [移動相: 12分で70%水 (0.1% NH_3 H_2O) および30% ACN (0.1% NH_3 H_2O) から5%水 (0.1% NH_3 H_2O) および95% ACN (0.1% NH_3 H_2O) へ] : Rt = 7.99分; MS理論値: 478、MS実測値: 479 [M+H]⁺。

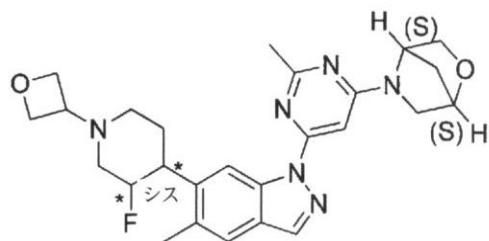
キラルHPLC [相: CO_2 : MeOH (0.03% DEA) = 70 / 30、流速: 1.8 mL / 分、波長: 254 nm] : Rt : 8.287分、100% ee。

【1060】

実施例102

シス- (1S, 4S) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (単一の未知の鏡像異性体 1、Rt = 5.285分、ピーク1から)

【化417】



【1061】

DMF (1 mL) 中、シス- 1 - (6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール (ピーク1から) (20 mg、0.048 mmol)、(1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (13 mg、0.096 mmol) およびDIEA (19 mg、0.144 mmol) の混合物を60℃で3時間攪拌した。この反応混合物を分取HPLC (A: 水、B: ACN 、A : B = 80 : 20 からA : B = 5 : 9 5 へ) により精製し、白色固体を得た (10 mg、収率 4 2 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.67 (br 0.8H), 5.25 (s, 0.4H), 4.97~4.85 (m, 1H), 4.78~4.67 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.89~3.48 (m, 3H), 3.28~3.25 (m, 1H), 3.12~3.10 (m, 1H), 2.88~2.85 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.15~1.94 (m, 6H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -183.94。

LC-MS [移動相: 12分で70%水 (0.1% NH_3 H_2O) および30% ACN (0.1% NH_3 H_2O) から5%水 (0.1% NH_3 H_2O) および95% ACN (0.1% NH_3 H_2O) へ] : Rt = 7.99分; MS理論値: 478、MS実測値: 479 [M+H]⁺。

キラル法: 相: CO_2 : MeOH (0.03% DEA) = 70 / 30、F : 1.8 mL / 分、W : 254 nm、Rt : 5.285分、100% ee。

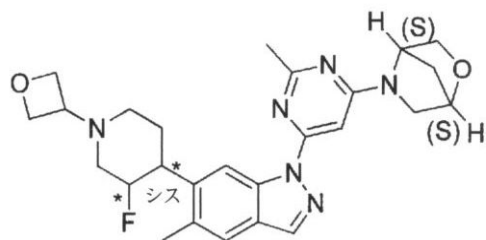
【1062】

実施例103

シス- (1S, 4S) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル

ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(単一の未知の鏡像異性体2、 $R_t = 7.705$ 分、ピーク2から)

【化418】



10

【1063】

DMF (1 mL) 中、シス-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク2から)(20 mg、0.048 mmol)、(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(13 mg、0.096 mmol)およびDIEA(19 mg、0.144 mmol)の混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を分取HPLC(A:水、B:ACN、A:B=80:20からA:B=5:95へ)により精製し、白色固体を得た(12 mg、収率52%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.54 (s, 0.6H), 5.25 (s, 0.4H), 4.97~4.90 (m, 1H), 4.78~4.62 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.68~3.65 (m, 1H), 3.53~3.48 (m, 2H), 3.28~3.25 (m, 1H), 3.12~3.08 (m, 1H), 2.88~2.85 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.22~2.14 (m, 1H), 2.05~1.96 (m, 5H)。

20

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -183.94。

LC-MS [移動相: 9分で95%水(0.1%FA)および5%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]: $R_t = 4.83$ 分; MS理論値: 478、MS実測値: 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

キラルHPLC [相: CO_2 : EtOH: ACN (0.025%DEA) = 75/21/9、流速: 3.0 mL/分、波長(Wavelength): 254 nm]: R_t : 7.705分、100% ee。

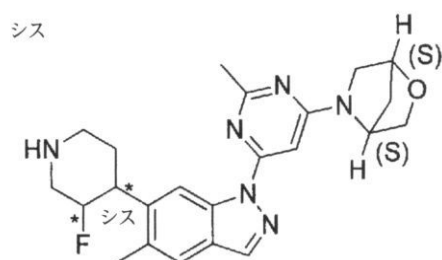
30

【1064】

実施例104

(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(ピーク1から)

【化419】



40

【1065】

CH_2Cl_2 (20 mL) 中、4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸シス-tert-ブチル(75 mg、0.144 mmol)(ピーク1から)の溶液に、室温で、TFA(2 mL)を加えた。この反応物を室温で一晩撹拌した。この溶液を

50

濃縮し、次いで、飽和 NaHCO_3 (20 mL) を加えた。この混合物を EtOAc ($3 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機液を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取 TL C ($\text{EtOAc} / \text{MeOH} = 10 / 1$) により精製し、生成物を白色固体として得た (49 mg、収率 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.28-4.74 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.61~3.52 (m, 3H), 3.23~3.20 (m, 2H), 2.86~2.78 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.07~1.87 (m, 4H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -183.009 (s)

LC-MS [移動相: 2.0 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]: $\text{Rt} = 0.78$ 分; MS 理論値: 422、 MS 実測値: 423 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

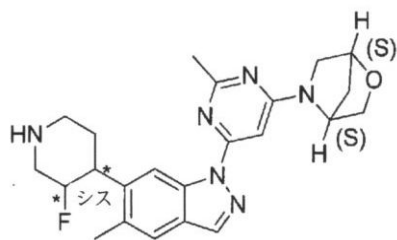
10

【1066】

実施例 105

(1S, 4S) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (ピーク 2 から)

【化 420】



20

【1067】

CH_2Cl_2 (20 mL) 中、4 - (1 - (6 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸シス - tert - ブチル (ピーク 2 から、60 mg、0.11 mmol) の溶液に、室温で TFA (2 mL) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この溶液を濃縮し、次いで、 NH_4OH (10 mL) を加えた。この混合物を EtOAc ($3 \times 50 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機液を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取 TL C ($\text{EtOAc} / \text{MeOH} = 5 / 1$) により精製し、生成物を白色固体として得た (21 mg、収率 43%)。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.61~3.52 (m, 3H), 3.23~3.20 (m, 2H), 2.86~2.78 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.07~1.87 (m, 5H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -182.777 (s)

40

LC-MS [移動相: 2.0 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ]: $\text{Rt} = 0.78$ 分; MS 理論値: 422、 MS 実測値: 423 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【1068】

実施例 106 および 107

(1S, 4S) - 5 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (単一の未知の異性体 1、 $\text{Rt} = 4.877$ 分; 単一の未知の異性体 2、 $\text{Rt} = 4.877$ 分)

LC-MS [移動相：9.0分で80%水(0.1%FA)および20%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt = 3.58分；MS理論値：494、MS実測値：495 [M+H]⁺。

キラルHPLC：Rt：8.036分、ee：98.1%

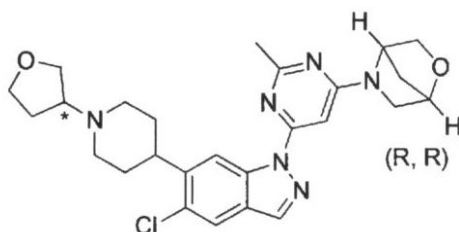
【1074】

実施例108および109

(1R, 4R)-5-(6-(5-クロロ-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

【化422】

10



【1075】

トルエン(3mL)中、5-クロロ-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール(200mg、0.66mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン(229mg、0.72mmol)、CuI(125mg、0.66mmol)、K₃PO₄(280mg、1.32mmol)およびN,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(187mg、1.32mmol)の混合物を100℃で3時間攪拌した。この混合物にEtOAc(80mL)を加え、NH₃・H₂O(10%、30×3mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH=15:1)により精製し、化合物混合物(80mg、24%)を無色の油状物として得た。

20

LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×50mm；移動相：B(ACN) A(0.02%NH₄OAc)；勾配(B%)]：Rt=2.491分、MS理論値：494、MS実測値：495 [M+H]⁺。

30

【1076】

この混合物(80mg、0.16mmol)をキラルHPLCにより分割し、異性体1(9mg、11%)および異性体2(30mg、37%)を得た。

キラル分取HPLC：カラム：Superchiral S-OD, 2cm I.D. ×25cm長、5μm；相：CO₂/MeOH/DEA=70/30/0.05；3.0mL/分、254nm。

【1077】

実施例108

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.65 (br 1H), 5.33 (br 1H), 4.75 (s, 1H), 4.02-3.85 (m, 5H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.52 (br 2H), 3.21-2.96 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.16-1.76 (m, 8H)。

40

キラルHPLC [カラム：Superchiral S-OD, 2cm I.D. ×25cm長、5μm；移動相：CO₂/MeOH/DEA=70/30/0.05；流速：3.0mL/分；254nm；T：35℃]：Rt=4.873分

LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×50mm；移動相：B(ACN) A(0.02%NH₄OAc)；勾配(B%)]：Rt=3.961分、MS理論値：494、MS実測値：495 [M+H]⁺。

【1078】

実施例109

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.92 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.65 (br 1H), 5.33 (br 1H), 4.75 (s, 1H), 4.15-3.81 (m, 5H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.52 (br 2H), 3.25-2.93 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.12-1.85 (m, 8H)。

キラルHPLC [カラム: Superchiral S-OD, 2 cm I.D. $\times$ 25 cm 長、5 μm ; 移動相: CO_2 / MeOH / DEA = 70 / 30 / 0.05; 流速: 3.0 mL / 分; 254 nm; T: 35 $^\circ\text{C}$] : Rt = 5.001 分

LC-MS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: 4.6 $\times$ 50 mm; 移動相: B (ACN) : A (0.02% NH_4OAc) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.949 分、MS 理論値: 494、MS 実測値: 495 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

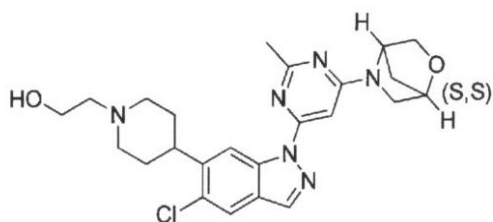
【1079】

10

実施例 110

(1S, 4S) - 2 - (4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタノール

【化 423】



20

【1080】

乾燥 THF (4 mL) 中、2 - (4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸 (1S, 4S) - エチル (165 mg、0.32 mmol) の溶液に、0 $^\circ\text{C}$ で、 LiAlH_4 (0.67 mL、1.60 mmol、THF 中 2.4 M) を加えた。0 $^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した後、この反応混合物を THF (60 mL) で希釈し、 H_2O (0.1 mL)、次いで、15% NaOH 水溶液 (0.1 mL)、 H_2O (0.3 mL) で急冷した。この混合物に MgSO_4 を加え、30 分間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取 HPLC (Waters gilson-1 X-bridge C_{18} 5 μm 19 $\times$ 150 mm 25 - 70% B、A: H_2O (0.1% NH_4HCO_3)、B: ACN、UV: 254 nm、流速: 15 mL / 分、GT: 12 分) により精製し、標題化合物 (45 mg、30%) を無色の油状物として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.30 (br 1H), 4.75 (s, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 3H), 2.64-2.62 (m, 5H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H)。

LCMS [カラム: Phenomenex Kinetex 5 μm EVO、 C_{18} ; カラムサイズ: 4.6 $\times$ 50 mm; 移動相: B (ACN) : A (0.01% TFA) ; 6 分勾配 (B%)] : Rt = 3.147 分、MS 理論値: 468、MS 実測値: 469 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

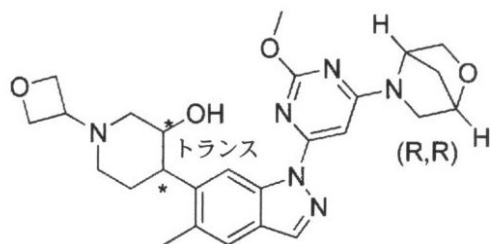
40

【1081】

実施例 111 および 112

3 - トランス - (1R, 4R) - 4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 3 - オール (単一の既知の異性体 1、単一の既知の異性体 2)

【化 4 2 4】



【1082】

MeOH/DCM (2 mL/5 mL) 中、3-トランス-(1R, 4R)-4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール (180 mg、0.41 mmol)、オキセタン-3-オン (119 mg、1.65 mmol) の攪拌混合物に、AcOH 溶液 (2 滴、1 mL DCM 中 1 滴の HOAc から) および NaBH₃CN (52 mg、0.82 mmol) を加えた。この反応物を室温で 5 時間攪拌した。この反応混合物を DCM (30 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM/MeOH = 20/1) により精製し、化合物混合物 (58 mg、29%) を白色固体として得た。

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Diamonsil plus; 移動相: B (ACN): A1 (0.02% NH₄OAc + 5% ACN); 4 分勾配 (B%) - 0.5 - 9.5 - POS; 流速: 1.5 mL/分] : Rt = 1.993 分; MS 理論値: 492、MS 実測値: 493 [M+H]⁺。

【1083】

この混合物 (55 mg) をキラル分取 HPLC により分割し、異性体 1 (17 mg、31%) を白色固体としておよび異性体 2 (16 mg、29%) を白色固体として得た。

【1084】

キラル分取 HPLC:

カラム: Superciral S-AD; 2 cm I.D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: CO₂/IPA/DEA = 60/40/0.05; 流速: 30 mL/分、254 nm、T: 35 °C。

【1085】

実施例 111

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.41 (brs, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.70~4.63 (m, 5H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.93~3.80 (m, 2H), 3.66~3.36 (m, 3H), 3.10~3.07 (m, 1H), 2.92~2.79 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.04~1.68 (m, 7H)。

キラル HPL [カラム: Superciral S-AD; 0.46 cm I.D. × 15 cm L、5 μm; 移動相: CO₂/IPA/DEA = 60/40/0.05; 流速: 3 mL/分、254 nm、T: 35 °C] : Rt = 4.809 分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (ACN): A (0.02% NH₄OAc); 6 分勾配 (B%) - 0.5 - 9.5 - POS; 流速: 1.5 mL/分] : Rt = 3.259 分; MS 理論値: 492、MS 実測値: 493 [M+H]⁺。

【1086】

実施例 112

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.51 (brs, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.74~4.62 (m, 5H), 4.16-4.06 (m, 4H), 3.94~3.88 (m, 2H), 3.64~3.45 (m, 3H), 3.11~3.08 (m, 1H), 2.92~2.80 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.00~1.88 (m, 5H), 1.81~1.71 (m, 2H)。

キラルHPL [カラム：Superchiral S-AD；0.46cm I.D. × 15cm L、5μm；移動相：CO₂/IPA/DEA=60/40/0.05；流速：3mL/分、254nm、T：35℃]：Rt=5.179分

LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×50mm；移動相：B (ACN) A (0.02% NH₄OAc)；6分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS；流速：1.5mL/分]：Rt=3.285分；MS理論値：492、MS実測値：493 [M+H]⁺。

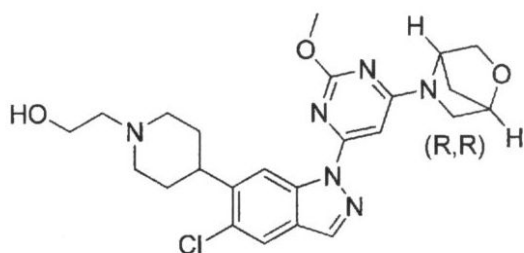
【1087】

実施例113

(1R, 4R) - 2 - (4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタノール

10

【化425】



20

【1088】

THF (3mL) 中、2 - (4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸 (1R, 4R) - エチル (43mg、0.08mmol) の溶液に、0℃で、LiAlH₄ (0.17mL、0.41mmol、THF中2.4M) を加えた。0℃で1時間攪拌した後、この反応物をH₂O (4滴)、次いで、15% NaOH水溶液 (4滴)、H₂O (12滴) で急冷した。この混合物をEtOAcで希釈し、Na₂SO₄で乾燥させた。この混合物を1時間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣を分取HPLC (Kinete EVO C18 SN

30

H16-100024 phenomenex；Waters-2 Kinete EVO C₁₈ 5μm 21.2×150mm 20-70%B、A：H₂O (0.1% NH₄HCO₃)、B：CAN、UV：254nm、流速15mL/分、15分-GT 10分) により精製し、標題化合物 (22mg、56%) を白色固体として得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.69-3.47 (m, 4H), 3.20-3.09 (m, 3H), 2.63 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.80 (q, J = 12 Hz, 2H)。

LCMS [カラム：Phenomenex Kinetex 5μm EVO、C₁₈；カラムサイズ：4.6×50mm；移動相：B (ACN)：A (0.1% TFA)；6分勾配 (B%)]：Rt=2.819分、MS理論値：484、MS実測値：485 [M+H]⁺。

40

【1089】

実施例114

(1S, 4S) - 2 - (4 - (1 - (6 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタノール

[illegible]

10

10

20

20

实施例 115

30

CC1=CN2C(=N1)N3C(=CN=C3N2)C4=CC=C(C=C4)C(Cl)=CC5=C4C(=C3)N(CCCO)CC5C6C(CCN6C)O

40

50

て得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.68 (br 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.69-3.43 (m, 4H), 3.17-3.10 (m, 3H), 2.64-2.59 (m, 5H), 2.31 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.92-1.79 (m, 2H)。

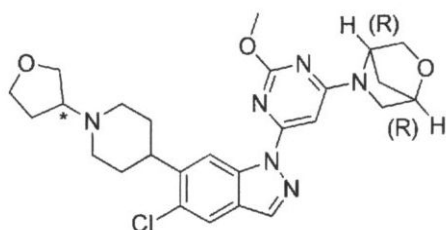
LCMS [カラム: Phenomenex Kinetex $5\mu\text{m}$ EVO、 C_{18} ; カラムサイズ: $4.6 \times 50\text{mm}$; 移動相: B (ACN) : A (0.1% TFA); 6分勾配 (B%)。Rt = 2.286分、MS理論値: 468、MS実測値: 469 [M+H] $^+$ 。

【1093】

実施例116および117

(1R, 4R)-5-(6-(5-クロロ-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン (単一の未知の異性体1および単一の未知の異性体2)

【化428】



【1094】

トルエン (3 mL) および DMSO (1 mL) 中、5-クロロ-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (200 mg、0.65 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン (240 mg、0.72 mmol)、CuI (125 mg、0.65 mmol)、 K_3PO_4 (278 mg、1.3 mmol) および N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (186 mg、1.3 mmol) の溶液を 100°C で4時間攪拌した。この混合物を EtOAc (5 mL $\times$ 2) で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製し、化合物混合物 (62 mg、18%) を白色固体として得た。

LCMS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: $2.1 \times 50\text{mm}$; Waters ACQUITY UPLC BEH; 移動相: B (ACN) : A (0.02% NH_4OAc + 5% ACN); 流速: 0.5 mL/分; 3分勾配 (B%)] : Rt = 1.91分; MS理論値: 510、MS実測値: 511 [M+H] $^+$ 。

【1095】

この混合物 (62 mg、0.12 mmol) をキラル HPLC により分割し、異性体1 (28 mg、45%) および異性体2 (28 mg、45%) を得た。

キラル分取 HPLC: カラム: Chiralpak ID; $5\mu\text{m}$ $20 \times 150\text{mm}$; 相: CO_2 : EtOH = 50 : 50; 9 mL/分、254 nm

【1096】

E116 (単一の未知の異性体1)

キラル HPLC [カラム: chiral pak IE、 $5\mu\text{m}$ $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$; 移動相: Hex : IPA = 50 : 50; 流速: 1 mL/分; 230 nm; T: 30°C] : Rt = 12.925分

【1097】

異性体1 (28 mg、45%) を分取 HPLC (x-bridge C_{18} 、 $5\mu\text{m}$ 、

10

20

30

40

50

21. 2 × 150 mm、50-80% ACN-H₂O (0.1% NH₄HCO₃)、流速：15 ml/分、GT 7.5分)により精製し、異性体1 (9 mg、14%)を黄色油状物として得た。

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99-3.67 (m, 7H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 3H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.93-1.78 (m, 3H)。

キラルHPLC [カラム: chiral pak IE、5 μm 250 mm × 4.6 mm; 移動相: Hex: IPA = 50:50; 流速: 1 mL/分; 230 nm; T: 30 °C] : Rt = 12.995分

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (ACN): A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%)] : Rt = 3.554分、MS理論値: 510、MS実測値: 511 [M+H]⁺。

【1098】

E117 (単一の未知の異性体2)

キラルHPLC [カラム: chiral pak IE、5 μm 250 mm × 4.6 mm; 移動相: Hex: IPA = 50:50; 流速: 1 mL/分; 230 nm; T: 30 °C] : Rt = 16.121分

【1099】

異性体2 (28 mg、45%)を分取HPLC (x-bridge C₁₈、5 μm、19 × 150 mm、40-75% ACN-H₂O (0.1% NH₄HCO₃)、流速: 15 ml/分、GT 12分)により精製し、異性体2 (10 mg、16%)を黄色油状物として得た。

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99-3.67 (m, 7H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 3H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.93-1.78 (m, 3H)。

キラルHPLC [カラム: chiral pak IE、5 μm 250 mm × 4.6 mm; 移動相: Hex: IPA = 50:50; 流速: 1 mL/分; 230 nm; T: 30 °C] : Rt = 15.944分

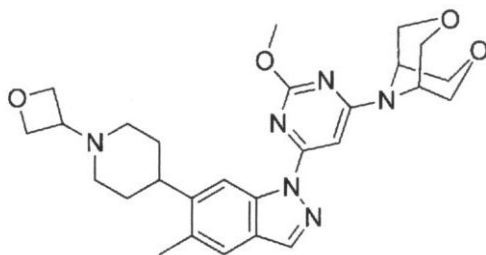
LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (ACN): A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%)] : Rt = 4.071分; MS理論値: 510、MS実測値: 511 [M+H]⁺。

【1100】

実施例118

9-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3,7-ジオキサ-
9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン

【化429】



【1101】

DCM (2 mL) 中、9-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3,7-ジオキサ

ー 9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン (32 mg、0. 07 mmol)、オキセタンー 3-オン (26 mg、0. 35 mmol)、Na (CN) BH₃ (9 mg、0. 14 mmol) の混合物に、触媒 AcOH を加えた。室温で一晩攪拌した後、この混合物を濃縮した。粗物質を分取 HPLC (x-bridge C₁₈、5 μm、19 × 150 mm、15-80% ACN-H₂O (0. 1% NH₄HCO₃)、流速：15 ml/分、GT 7 分) により精製し、化合物 (8 mg、22%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.82 (br 1H), 4.68 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 4.16 (s, 3H), 4.15-4.13 (m, 4H), 4.00-3.95 (m, 4H), 3.82 (br 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.93 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.02 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.95-1.88 (m, 4H)。

10

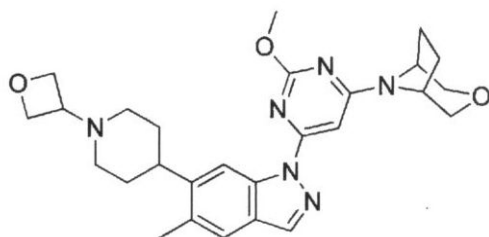
LC-MS: Phenomenex Kinetex 5 μm EVO C₁₈、50 × 4. 6 mm; 移動相: B (ACN): A (0. 02% NH₄OAc); 6 分勾配 (B%)] : Rt = 4. 217 分; MS 理論値: 506、MS 実測値: 507 [M+H]⁺。

【1102】

実施例 119

8-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル)-3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

【化 430】



20

【1103】

DCM (10 mL) 中、8-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル)-3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (230 mg、0. 53 mmol)、オキセタンー 3-オン (191 mg、2. 65 mmol) および NaBH₃CN (67 mg、1. 06 mmol) の溶液に、AcOH (1 滴) を加えた。この混合物を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を濃縮した。残渣を 50 mL の EtOAc に溶解させ、25 mL の H₂O で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 HPLC: (Kinetex EVO C₁₈ SN H16-100024 phenomenex; gilson-2 Kinetex EVO C₁₈ 5 μm 21. 2 × 150 mm 4 5~95% B、A: H₂O (0. 1% NH₄HCO₃)、B: ACN、UV: 214 nm、流速 20 ml/分、GT 12 分) により精製し、標題化合物 (50 mg、19%) を黄色油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 4.65-4.50 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 4H)。

40

LC-MS [Phenomenex Kinetex 5 μm EVO C₁₈、50 × 4. 6 mm; 移動相: B (ACN): A (0. 02% NH₄OAc); 6 分勾配 (B%)] : Rt = 4. 309 分; MS 理論値: 490、MS 実測値: 491 [M+H]⁺。

【1104】

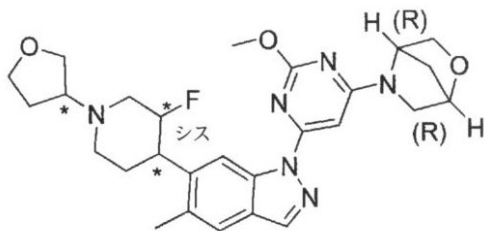
実施例 120 および 121

シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-

50

3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) - 2-メトキシピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (ピーク1から) (単一の未知の鏡像異性体1、Rt = 2. 246分; 単一の未知の鏡像異性体2、Rt = 3. 058分)

【化431】



10

【1105】

トルエン (10 mL) および THF (2 mL) 中、シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール (ピーク1から、100 mg、0.33 mmol)、(1R, 4R) - 5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (120 mg、0.36 mmol)、CuI (63 mg、0.33 mmol) および K₃PO₄ (140 mg、0.66 mmol) の懸濁液に、N₁, N₂-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (58 mg、0.66 mmol) を加えた。得られた混合物を N₂ で3回脱気した。この混合物を 80 °C、N₂ 下で2時間温めた。EtOAc (20 mL) を加え、得られた混合物を飽和 NH₄Cl (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (CH₂Cl₂ : EtOAc = 1 : 1) により精製し、生成物 (145 mg、収率 : 86%) を白色固体として得た。

20

LC-MS [移動相 : 2.0分 で 70% 水 (0.1% FA) および 30% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 1.13分; MS 理論値 : 508、MS 実測値 : 509 [M+H]⁺。

【1106】

化合物シス-(1R, 4R) - 5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-インダゾール-1-イル) - 2-メトキシピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (ピーク1から、140 mg、0.28 mmol) をキラル分取 HPLC (AD-H、0.46 cm I.D. × 15 cm L、移動相 : CO₂ : EtOH (0.1% DEA) = 60 : 40、流速 : 0.5 mL/分、波長 : UV 254 nm、温度 : 25 °C) により精製し、生成物混合物を2種類の白色固体として得た。

30

【1107】

E120 (ピーク1から) (単一の未知の鏡像異性体1、Rt = 2. 246分)

(64 mg、収率 : 46%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (br, 0.5H), 5.26 (br, 0.5 H), 4.91~4.74 (m, 1H), 4.74(s, 1H), 4.13(s, 3H), 3.99~3.72 (m, 6H), 3.56~3.46 (m, 2H), 3.25~3.02 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.32~2.06 (m, 3H), 1.96~1.86 (m, 6H)。

40

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.33。

LC-MS [移動相 : 9分 で 90% 水 (0.1% FA) および 10% ACN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% ACN (0.1% FA) へ] : Rt = 3.78分; MS 理論値 : 508、MS 実測値 : 509 [M+H]⁺。

キラル HPLC [AD-H 4.6 × 250 mm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相 : ヘキサン/EtOH (0.2% DEA) = 60/40、流速 : 0.5 mL/分、温度 : 35 °C] : Rt : 2.246分、ee : 100%

50

【1108】

E 1 2 1 (ピーク 1 から) (単一の未知の鏡像異性体 2、R t = 3. 0 5 8 分)

(69 mg、収率：49%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.54 (br, 0.5H), 5.25 (br, 0.5 H), 4.92~4.86 (m, 0.5H), 4.80~4.74 (m, 0.5H), 4.74(s, 1H), 4.12(s, 3H), 4.02~3.96 (m, 1H), 3.93~3.88 (m, 3H), 3.85~3.78 (m, 1H), 3.71~3.66 (m, 1H), 3.55~3.42 (m, 3H), 3.19~3.05(m, 2H), 2.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29~2.19 (m, 2H), 2.14~2.05 (m, 1H), 2.00~1.76 (m, 6H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -183.22。

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ] : R t = 3. 2 5 分; MS理論値：508、MS実測値：509 [M+H]⁺。

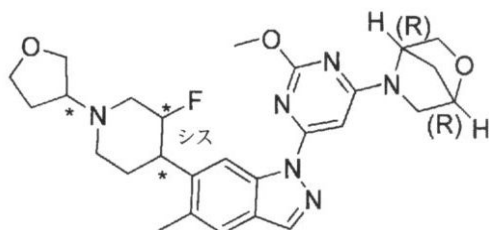
キラルHPLC [AD-H 4. 6×250 mm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相：ヘキサン/EtOH(0.2%DEA)=60/40、流速：0.5 mL/分、温度：35℃] : R t : 3. 0 5 8 分、e e : 99. 8 0 %

【1109】

実施例 1 2 2 および 1 2 3

シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン(ピーク 2 から) (単一の未知の鏡像異性体 1、R t = 1. 5 6 3 分; 単一の未知の鏡像異性体 2、R t = 2. 4 1 8 分)

【化 4 3 2】



【1110】

トルエン(20 mL)中、シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(100 mg、0.33 mmol)および(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン(110 mg、0.33 mmol)、CuI(30 mg)、K₃PO₄(212 mg、1.0 mmol)の混合物を脱気した後、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(30 mg)を加えた。この反応混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAc/PE=1/3で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して粗生成物を白色固体として得、これを分取TLC(EtOAc/PE=1/2)によりさらに精製し、所望の生成物を白色固体として得た(80 mg、収率：48%)。

LC-MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ] : 純度98%、R t = 1. 2 2 分; MS理論値：508、MS実測値：509 [M+H]⁺。

【1111】

この混合物(80 mg)を分取HPLC(方法：カラム：AD-H; カラムサイズ：0.46 cm I.D.×15 cm L; 注入量：2 μl; 移動相：CO₂:IPA(0.1%NH₃·H₂O)=60:40; 流速：0.5 mL/分; 波長：UV254 nm; 温度：25℃; EtOH中のサンプル溶液)により精製し、2種類の白色固体を得た。

【1112】

10

20

30

40

50

実施例 1 2 2

白色固体 (R t = 1. 5 6 3 分、2 0. 7 m g、収率 2 6 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (br, 0.87H), 5.26 (br, 0.68H), 4.91~4.77 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00~3.98 (m, 1H), 3.94~3.89 (m, 3H), 3.83~3.80 (m, 1H), 3.71~3.66 (m, 1H), 3.55~3.42 (m, 3H), 3.18~3.14 (m, 2H), 2.83~2.80 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27~2.23 (m, 2H), 2.14~2.07 (m, 1H), 1.99~1.74 (m, 5H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -183.22 (s, 1F),

LC-MS [移動相: 2. 0 分で 9 0 % 水 (0. 1 % FA) および 1 0 % ACN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 9 5 % ACN (0. 1 % FA) へ] : R t = 1. 2 7 分; MS 理論値: 5 0 8、MS 実測値: 5 0 9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

キラル HPLC: R t: 1. 5 6 3 分、e e 1 0 0 %;

【1 1 1 3】実施例 1 2 3

白色固体 (R t = 2. 4 1 8 分、2 3. 0 m g、収率 2 9 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (br, 0.97H), 5.26 (br, 0.67H), 4.89~4.74 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.00~3.46 (m, 9H), 3.25~3.01 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.31~1.74 (m, 6H)。

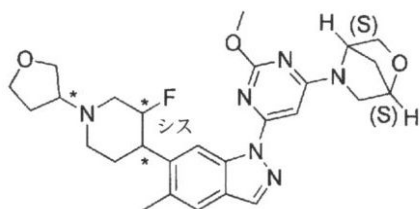
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -183.33 (s, 1F),

LC-MS [移動相: 2. 0 分で 9 0 % 水 (0. 1 % FA) および 1 0 % ACN (0. 1 % FA) から 5 % 水 (0. 1 % FA) および 9 5 % ACN (0. 1 % FA) へ] : 純度: 1 0 0 % @ 2 5 4 n m; R t = 1. 2 7 分; MS 理論値: 5 0 8、MS 実測値: 5 0 9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

キラル HPLC: R t: 2. 4 1 8 分、e e 9 9. 3 %;

【1 1 1 4】実施例 1 2 4 および 1 2 5

(1 S, 4 S) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (ピーク 1 から)

【化 4 3 3】【1 1 1 5】

トルエン / THF (8 mL / 3 mL) 中、シス - 4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン (ピーク 1 から、1 0 0 m g, 0. 3 3 m m o l)、(1 S, 4 S) - 5 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (1 1 7 m g、0. 3 6 m m o l)、Cu I (6 3 m g、0. 3 3 m m o l)、 K_3PO_4 (1 4 0 m g、0. 6 6 m m o l) の混合物を脱気した後、DMEDA (3 8 m g、0. 4 3 m m o l) を加えた。得られた混合物を N_2 で 3 回脱気した。次に、この反応物を 8 0 °C で 2 時間攪拌した。EtOAc (6 0 mL) を加え、得られた混合物を飽和 NH_4Cl (2 0 mL) およびブライン (2 0 mL) で洗浄した。有機溶液を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (PE : EtOAc : CH_2Cl_2 = 1 : 1

：1)により精製し、生成物を白色固体として得た(140mg、収率：87%)。
 LC-MS [移動相：2.0分で50%水(0.1%NH₄OH)および50%ACN(0.1%NH₄OH)から5%水(0.1%NH₄OH)および95%ACN(0.1%NH₄OH)へ]：Rt=1.29分；MS理論値：508、MS実測値：509 [M+H]⁺。

【1116】

シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(ピーク1から)(140mg)をキラル分取HPLC(AD-H、0.46cm I.D.×15cm L、移動相：CO₂：EtOH(0.1%NH₃·H₂O)=60：40、流速：0.5mL/分、254nm、温度：25℃)により精製し、生成物を2種類の白色固体として得た。

【1117】

実施例124 ピーク1：(34mg、収率23%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.56 (br, 1H), 5.26 (br, 0.5H), 4.86~4.74 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (br, 1H), 3.91~3.90 (m, 3H), 3.89~3.80 (m, 1H), 3.72 (br, 1H), 3.55~3.50 (m, 2H), 3.23~3.00 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (br, 1H), 2.21~2.20 (m, 1H), 1.99~1.83 (m, 6H)。

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ -183.3

LC-MS [移動相：10.0分で95%水(0.1%FA)および5%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：Rt=4.84分；MS理論値：508、MS実測値：509 [M+H]⁺。

キラルHPLC：Rt：10.349分、ee：100%

キラル法：カラム：ADカラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L。注入量：2μl 移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA)=60：40、流速：0.5mL/分、波長：UV254nm、温度：25℃、Rt：10.349分、ee：100%

【1118】

実施例125

ピーク2：(30mg、収率22%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.54 (br, 1H), 5.25 (br, 0.5H), 4.90~4.74 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.99~3.98 (m, 1H), 3.94~3.88 (m, 3H), 3.83~3.80 (m, 1H), 3.70~3.67 (m, 1H), 3.55~3.42 (m, 3H), 3.23~3.00 (m, 2H), 2.82~2.80 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.26~2.23 (m, 2H), 2.10~1.82 (m, 6H)。

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ -183.21 (s)

LC-MS [移動相：10.0分で95%水(0.1%FA)および5%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)]：Rt=4.81分；MS理論値：508、MS実測値：509 [M+H]⁺。

キラルHPLC：Rt：15.150分、ee：100%

キラル法：カラム：ADカラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L。注入量：2μl 移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA)=60：40、流速：0.5mL/分、波長：UV254nm、温度：25℃、Rt：15.150分、ee：100%

【1119】

実施例126および127

シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(ピーク2から)(単一の未知の鏡像異性体1、Rt=1.568分；単一の未知の

10

20

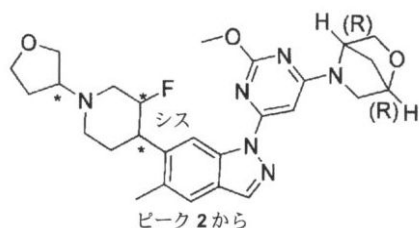
30

40

50

鏡像異性体 2、R t = 2. 174 分)

【化 4 3 4】



【1120】

トルエン (20 ml) 中、シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (100 mg、0.33 mmol) および (1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (110 mg、0.33 mmol)、CuI (30 mg)、K₃PO₄ (212 mg、1.0 mmol) の混合物を脱気した後、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (30 mg) を加えた。この反応混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。残渣を EtOAc / PE = 1 / 3 で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して粗生成物を白色固体として得、これを分取 TLC (EtOAc / PE = 1 / 2) によりさらに精製し、生成物混合物を白色固体として得た (75 mg、収率：45%)。

LC-MS [移動相：2.0 分で 80 % 水 (0.1 % FA) および 20 % ACN (0.1 % FA) から 5 % 水 (0.1 % FA) および 95 % ACN (0.1 % FA) へ]：純度 82 %、R t = 1.23 分；MS 理論値：508、MS 実測値：509 [M+H]⁺。

【1121】

混合物シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (80 mg) をキラル分取 HPLC (方法：カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：CO₂：IPA (0.1 % NH₃ · H₂O) = 60：40；流速：0.5 mL / 分；波長：UV 254 nm；温度：25 °C；EtOH 中のサンプル溶液) により精製し、2 種類の白色固体を得た。

【1122】

実施例 126

白色固体 (R t = 1.568 分、30.1 mg、収率 41%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (br, 0.80H), 5.26 (br, 0.47H), 4.91~4.77 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00~3.98 (m, 1H), 3.94~3.89 (m, 3H), 3.83~3.80 (m, 1H), 3.71~3.66 (m, 1H), 3.55~3.42 (m, 3H), 3.18~3.14 (m, 2H), 2.83~2.80 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27~2.23 (m, 2H), 2.14~2.07 (m, 1H), 1.99~1.74 (m, 5H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -183.21 (s, 1F),

LC-MS [移動相：9.0 分で 95 % 水 (0.1 % FA) および 5 % ACN (0.1 % FA) から 5 % 水 (0.1 % FA) および 95 % ACN (0.1 % FA) へ]：R t = 4.97 分；MS 理論値：508、MS 実測値：509 [M+H]⁺。

キラル HPLC：R t：1.568 分、ee 100 %；

【1123】

実施例 127

白色固体 (R t = 2.174 分、25.6 mg、収率 34%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (br, 0.70H), 5.27 (br, 0.35H), 4.89~4.77 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.04~3

.99 (m, 1H), 3.92~3.89 (m, 4H), 3.83~3.70 (m, 3H), 3.56~3.46 (m, 3H), 3.25~3.02 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.33~1.56 (m, 6H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -183.33 (s, 1F),

LC-MS [移動相: 9.0分で95%水 (0.1%FA) および5%ACN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%ACN (0.1%FA) へ]: Rt = 4.95分; MS理論値: 508、MS実測値: 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

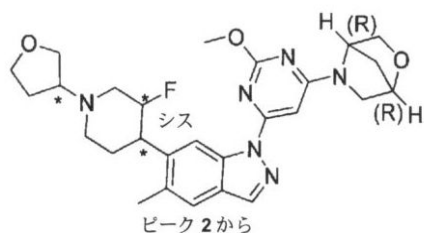
キラルHPLC: Rt: 2.174分、ee 100%;

【1124】

実施例128および129

シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (ピーク1から) (単一の未知の鏡像異性体1、Rt = 7.568分; 単一の未知の鏡像異性体2、Rt = 8.695分)

【化435】



【1125】

トルエン (10 mL) および THF (2 mL) 中、シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (ピーク1から、100 mg、0.33 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (115 mg、0.36 mmol)、CuI (63 mg、0.33 mmol) および K_3PO_4 (140 mg、0.66 mmol) の懸濁液に、 N_1 , N_2 -ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (58 mg、0.66 mmol) を加えた。得られた混合物を N_2 で3回脱気した。この混合物を N_2 下で2時間、80℃で温めた。EtOAc (20 mL) を加え、得られた混合物を飽和 NH_4Cl (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC (Gilson 281、YMC-Actus Triart Prep C18-S 250×20 mm 10 μm 、移動相: MeCN/ H_2O (0.05% TFA): 15/85 から95/5へ、流速: 20 mL/分、254 nm) により精製し、生成物を白色固体として得た (145 mg、収率: 89%)。

LC-MS [移動相: 2.0分で70%水 (0.1%FA) および30%ACN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%ACN (0.1%FA) へ]: Rt = 1.13分; MS理論値: 492、MS実測値: 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1126】

化合物シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (ピーク1から、140 mg、0.28 mmol) をキラル分取HPLC (OZ-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm L、移動相: CO_2 : EtOH (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) = 60:40、流速: 0.5 mL/分、波長: UV 254 nm、温度: 25℃) により精製し、生成物を2種類の白色固体として得た。

【1127】

実施例128 (ピーク1から) (単一の未知の鏡像異性体1、Rt = 7.568分)

10

20

30

40

50

(53 mg、収率：38%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.90 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (br, 0.8H), 5.28 (br, 0.2 H), 4.98~4.90 (m, 0.5 H), 4.86~4.79 (m, 0.5 H), 4.74 (s, 1H), 4.03~3.71 (m, 6H), 3.53~3.46 (m, 3H), 3.19~3.09 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.31~2.21 (m, 2H), 2.13~2.09 (m, 1H), 1.98~1.86 (m, 5H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -183.16。

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]：純度100%、 $R_t = 3.26$ 分；MS理論値：492、MS実測値：493 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

キラルHPLC：OZ-H 4.6×250 mm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相：ヘキサン/EtOH (0.2%DEA) = 60/40、流速：0.5 mL/分、温度：35℃、 R_t ：7.568分、ee：100%

【1128】

実施例129 (ピーク1から) (単一の未知の鏡像異性体1、 $R_t = 8.695$ 分)

(44 mg、収率：31%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.90 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (br, 0.8H), 5.30 (br, 0.2 H), 4.96~4.91 (m, 0.5 H), 4.84~4.78 (m, 0.5 H), 4.74 (s, 1H), 4.03~3.73 (m, 6H), 3.53~3.44 (m, 2H), 3.29~3.04 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36~2.28 (m, 1H), 2.25~2.19 (m, 1H), 2.11~2.06 (m, 1H), 1.98~1.81 (m, 5H)。

20

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -183.27。

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%ACN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%ACN(0.1%FA)へ]： $R_t = 3.25$ 分；MS理論値：492、MS実測値：493 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

キラルHPLC [OZ-H 4.6×250 mm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相：ヘキサン/EtOH (0.2%DEA) = 60/40、流速：0.5 mL/分、温度：35℃]： R_t ：8.695分、ee：99.78%

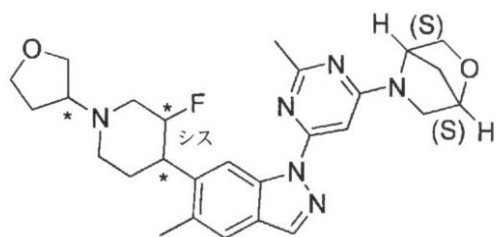
【1129】

実施例130および131

30

シス-(1S, 4S)-5-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (ピーク1から) (単一の未知の鏡像異性体1、 $R_t = 7.955$ 分；単一の未知の鏡像異性体2、 $R_t = 9.311$ 分)

【化436】



40

【1130】

トルエン(10 mL)およびTHF(2 mL)中、シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク1から、100 mg、0.33 mmol)、(1S, 4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(115 mg、0.36 mmol)、CuI(63 mg、0.33 mmol)および K_3PO_4 (140 mg、0.66 mmol)の懸濁液に、 N_1 , N_2 -ジメチル

50

エタン-1, 2-ジアミン (58 mg、0.66 mmol) を加えた。得られた混合物を N_2 で3回脱気した。この混合物を N_2 下で2時間、80℃で温めた。EtOAc (20 mL) を加え、得られた混合物を飽和 NH_4Cl (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC (Gilson 281、YMC-Actus Triart Prep C18-S 250×20 mm 10 μm、移動相: MeCN/ H_2O (0.05% TFA): 15/85 から 95/5 へ、流速: 20 mL/分、波長(Wavelength): 254 nm) により精製し、生成物を白色固体として得た (142 mg、収率: 87%)。

LC-MS [移動相: 2.0分まで70%水 (0.1% FFA) および30% ACN (0.1% FFA) から5%水 (0.1% FFA) および95% ACN (0.1% FFA) へ] : Rt = 1.13分; MS理論値: 492、MS実測値: 493 $[M+H]^+$ 。

【1131】

化合物シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (ピーク1から) (ピーク1から、140 mg、0.28 mmol) をキラル分取HPLC (OZ-H、0.46 cm I.D. × 15 cm L、移動相: CO_2 : EtOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) = 60:40、流速: 0.5 mL/分、波長: UV 254 nm、温度: 25℃) により精製し、生成物を2種類の白色固体として得た。

【1132】

E130 (単一の未知の鏡像異性体1、Rt = 7.955分)

(57 mg、収率: 41%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (br, 0.8H), 5.25 (br, 0.2 H), 4.98~4.92 (m, 0.5 H), 4.85~4.80 (m, 0.5 H), 4.74 (s, 1H), 4.03~3.71 (m, 6H), 3.53~3.42 (m, 3H), 3.19~3.09 (m, 2H), 2.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.31~2.22 (m, 2H), 2.14~2.10 (m, 1H), 1.98~1.81 (m, 5H)。

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -183.17。

LC-MS [移動相: 9分まで90%水 (0.1% FFA) および10% ACN (0.1% FFA) から5%水 (0.1% FFA) および95% ACN (0.1% FFA) へ] : Rt = 3.30分; MS理論値: 492、MS実測値: 493 $[M+H]^+$ 。

キラルHPLC [OZ-H 4.6×250 mm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相: ヘキサン/EtOH (0.2% DEA) = 60/40、流速: 0.5 mL/分、温度: 35℃] : Rt: 7.955分、ee: 100%

【1133】

E131 (単一の未知の鏡像異性体1、Rt = 9.311分)

(48 mg、収率: 34%)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.67 (br, 0.8H), 5.29 (br, 0.2 H), 4.96~4.90 (m, 0.5 H), 4.84~4.77 (m, 0.5 H), 4.74 (s, 1H), 4.03~3.74 (m, 6H), 3.56~3.46 (m, 2H), 3.29~3.04 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36~2.29 (m, 1H), 2.25~2.19 (m, 1H), 2.13~2.06 (m, 1H), 1.98~1.86 (m, 5H)。

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -183.28。

LC-MS [移動相: 9分まで90%水 (0.1% FFA) および10% ACN (0.1% FFA) から5%水 (0.1% FFA) および95% ACN (0.1% FFA) へ] : Rt = 3.30分; MS理論値: 492.3、MS実測値: 493.3 $[M+H]^+$ 。

キラルHPLC [OZ-H 4.6×250 mm、5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023)、相: ヘキサン/EtOH (0.2% DEA) = 60/40、流速: 0.5 mL/分、温度: 35℃] : Rt: 9.311分、ee: 99.76%

【1134】

10

20

30

40

50

実施例 1 3 2 ~ 1 5 4

表に示されているように、説明 D 3 3、D 3 6、D 3 9、D 4 2、D 4 5、D 4 8、D 5 1、D 5 4、D 1 0 7、D 1 7 9、D 1 8 2、D 1 8 4、D 1 8 8、D 1 9 1、D 1 9 5、D 1 9 8、D 1 5 0、D 1 5 1、D 1 7 3、D 2 0 6、D 1 0 9 および D 2 1 0 も実施例である。

【 1 1 3 5 】

【表 1 3】

実施例	記載	名称
132	D33	シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩
133	D36	(シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩
134	D39	(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン HCl 塩
135	D42	(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン HCl 塩
136	D45	シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩
137	D48	シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩
138	D51	シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩

10

20

30

40

139	D54	シス-(1S, 4S)-5-(6-(6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (1R, 4R)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (1S, 4S)-5-(6-(5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン
140	D107	(1S, 4S)-5-(6-(5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン
141	D179	3-トランス-(1R, 4R)-4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール
142	D182	(1R, 4R)-5-(6-(5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン
143	D184	(1S, 4S)-5-(6-(5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン
144	D188	(1R, 4R)-5-(6-(5-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン
145	D191	9-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノ
146	D195	

10

20

30

40

147	D198	ナン 8-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4- イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4- イル)-3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ ン
148	D150	3-(6-(6-イソプロポキシ-5-メチル-1H-インダ ゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イ ル)-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボ ン酸メチル
149	D151	2-(2-メチル-6-[5-メチル-6-(テトラヒドロ- ピラン-4-イル)-インダゾール-1-イル]-ピリミ ジン-4-イル)-2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ ン-5-カルボン酸メチルエステル
150	D172	3-(2-メチル-6-[5-メチル-6-(テトラヒドロ-ピ ラン-4-イル)-インダゾール-1-イル]-ピリミジ ン-4-イル)-3-アザ-ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン- 6-カルボン酸メチルエステル
151	D173	2-(2-メチル-6-[5-メチル-6-(テトラヒドロ- ピラン-4-イル)-インダゾール-1-イル]-ピリミ ジン-4-イル)-2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ ン-5-カルボン酸メチルエステル
152	D206	2-(6-(5-クロロ-6-((S)-テトラヒドロフラン- 3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2- メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボン酸メチル (異性体 1)
153	D209	2-(6-(5-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン- 3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2- メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボン酸メチル (異性体 1)

10

20

30

40

154	D210	2-(6-(5-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸メチル(異性体 2)

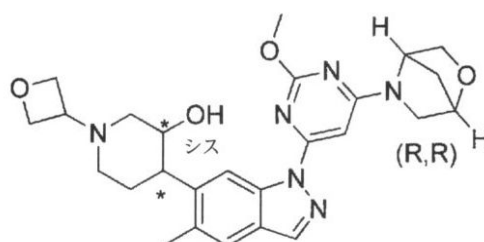
【1136】

10

実施例132および133

シス-4-(1-(6-(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-オール

【化437】



20

【1137】

MeOH/DCM(1mL/4mL)中、シス-4-(1-(6-(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール(200mg、0.46mmol)、オキセタン-3-オン(160mg、2.23mmol)の攪拌混合物に、AcOH(10mg、0.16mmol)およびNaBH₃CN(58mg、0.92mmol)を加えた。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、DCM(50mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(DCM/MeOH=40/1)により精製し、標題化合物(80mg、35%)を白色固体として得た。

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.91(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.54(br, 1H), 5.23(br, 1H), 4.74-4.63(m, 5H), 4.18(s, 3H), 3.98-3.88(m, 3H), 3.70-3.53(m, 3H), 3.06-2.93(m, 3H), 2.68(d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.40-2.35(m, 1H), 2.28-2.25(m, 1H), 2.15-2.09(m, 1H), 2.02-1.94(m, 2H), 1.78(d, J = 12.4 Hz, 1H)。

【1138】

キラル分取HPLC:

方法:カラム:Superchiral S-AD; 2cm I.D. × 25cm L、5 μm; 移動相:CO₂/IPA/DEA=60/40/0.05; 流速:30mL/分、波長(Wave length):254nm、温度:35℃。

40

【1139】

単一の未知の異性体1(E132)

異性体をフラッシュクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=1/1、次いで、DCM/MeOH=30/1)によりさらに精製し、標題化合物(18mg、24%)を白色固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.92(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.54(br, 1H), 5.26(br, 1H), 4.74-4.63(m, 5H), 4.18(s, 3H), 3.98-3.88(m, 3H), 3.69-3.4

50

4 (m, 3H), 3.06-2.93 (m, 3H), 2.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。

キラルHPLC [カラム: Superchiral S-AD; 0.46 cm I.D. × 15 cm L、5 μm; 移動相: CO₂ / IPA / DEA = 60 / 40 / 0.05; 流速: 3 mL / 分、波長(Wave length): 254 nm、温度: 35 °C] : Rt = 5.336 分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN)、A (0.02 % NH₄ OAc); 6分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 流速: 1.5 mL / 分] : Rt = 3.536 分; MS理論値: 492、MS実測値: 493 [M + H]⁺。

10

【1140】

単一の未知の異性体 2 (E133)

異性体 2 をフラッシュクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1、次いで、DCM / MeOH = 30 / 1) によりさらに精製し、標題化合物 (19 mg、25 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.53 (br, 1H), 5.26 (br, 1H), 4.74-4.63 (m, 5H), 4.18 (s, 3H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.69-3.47 (m, 3H), 3.06-2.93 (m, 3H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.27 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.12 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 1H)。

20

キラルHPLC [カラム: Superchiral S-AD; 0.46 cm I.D. × 15 cm L、5 μm; 移動相: CO₂ / IPA / DEA = 60 / 40 / 0.05; 流速: 3 mL / 分、波長(Wave length): 254 nm、温度: 35 °C] : Rt = 5.652 分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN)、A (0.02 % NH₄ OAc); 6分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 流速: 1.5 mL / 分] : Rt = 3.492 分; MS理論値: 492、MS実測値: 493 [M + H]⁺。

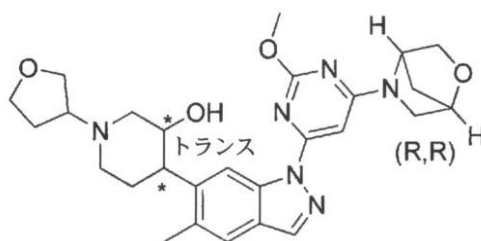
30

【1141】

実施例 134 および 135

トランス-4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-3-オール

【化438】



40

【1142】

DCM (10 mL) 中、3-トランス-(1R, 4R)-4-(1-(6-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール (300 mg、0.69 mmol)、ジヒドロフラン-3 (2H)-オン (297 mg、3.45 mmol) および触媒 AcOH (2 滴) の溶液に、NaBH₃CN (87 mg、1.38 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、H₂O (30 mL) で

50

希釈し、DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機部分を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 10 : 1) により精製し、標題生成物 (E134、30 mg、8% ; E135、50 mg、14%) を黄色油状物として得た。

【1143】

単一の未知の異性体 1 (E134)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.75-6.55 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97-3.70 (m, 6H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 5H), 2.29-1.93 (m, 8H)。

10

LC-MS [Phenomenex Kinetex $5\mu\text{m}$ EVO C_{18} 、 $50 \times 4.6\text{mm}$; 移動相: B (MeCN) : A (0.1% FA) ; 6分勾配 (B%)] : Rt = 3.013分; MS理論値: 506、MS実測値: 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1144】

単一の未知の異性体 2 (E135)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.74-6.51 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.99-3.67 (m, 7H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.22-1.82 (m, 8H)。

20

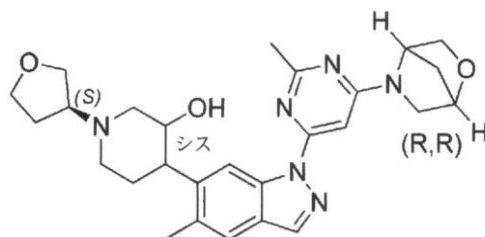
LC-MS [Phenomenex Kinetex $5\mu\text{m}$ EVO C_{18} 、 $50 \times 4.6\text{mm}$; 移動相: B (MeCN) : A (0.1% FA) ; 6分勾配 (B%)] : Rt = 3.037分; MS理論値: 506、MS実測値: 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1145】

実施例 136 および 137

シス-4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -1-((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-3-オール

【化439】



30

【1146】

MeCN (30 mL) 中、シス-4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペリジン-3-オール (1.80 g、4.29 mmol)、メタンスルホン酸 (R) -テトラヒドロフラン-3-イル (2.13 g、6.68 mmol) および K_2CO_3 (2.37 g、17.1 mmol) の混合物を密閉試験管にて 100°C で40時間攪拌し、次いで、 H_2O (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 50/1) により精製し、混合物 (800 mg、38%) を淡黄色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.33-5.22 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.02-3.73 (m, 7H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 5H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 1H)

50

。

【1147】

この混合物 (300 mg) をキラル分取 HPLC により分割し、異性体 1 (E136、120 mg、40%) を白色固体としておよび異性体 2 (E137、105 mg、35%) を白色固体として得た。

【1148】

キラル分取 HPLC :

方法 : カラム : Chiralpak IB ; 2 cm I. D. × 25 cm L、5 μm ;
移動相 : CO₂ / EtOH = 40 / 60 ; 流速 : 20 mL / 分、波長 (Wave length) : 230 nm、温度 : 30 °C。

10

【1149】

単一の未知の異性体 1 (E136)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.00-3.91 (m, 5H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.51-2.31 (m, 6H), 2.12-2.07 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.79-1.64 (m, 1H)。

キラル HPLC [カラム : Chiralpak IB ; 0.46 cm I. D. × 25 cm L、5 μm ; 移動相 : Hex / EtOH = 40 / 60 ; 流速 : 1 mL / 分、波長 (Wave length) : 254 nm、温度 : 30 °C] : Rt = 6.430 分

LC-MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4.6 × 50 mm ; 移動相 : B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc) ; 6 分勾配 (B%) - 0.5 - 9.5 - POS ; 流速 : 1.5 mL / 分] : Rt = 3.327 分 ; MS 理論値 : 490、MS 実測値 : 491 [M+H]⁺。

20

【1150】

単一の未知の異性体 2 (E137)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.03-3.76 (m, 7H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 5H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.81-1.77 (m, 1H)。

キラル HPLC [カラム : Chiralpak IB ; 0.46 cm I. D. × 25 cm L、5 μm ; 移動相 : Hex / EtOH = 40 / 60 ; 流速 : 1 mL / 分、波長 (Wave length) : 254 nm、温度 : 30 °C] : Rt = 11.173 分

30

LC-MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4.6 × 50 mm ; 移動相 : B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc) ; 6 分勾配 (B%) - 0.5 - 9.5 - POS ; 流速 : 1.5 mL / 分] : Rt = 2.437 分 ; MS 理論値 : 490、MS 実測値 : 491 [M+H]⁺。

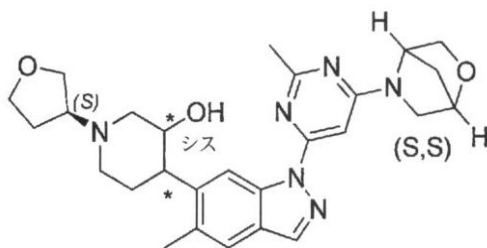
【1151】

実施例 138 および 139

シス-4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-3-オール

40

【化 440】



50

【1152】

標題化合物を、密閉試験にて100℃で30時間、MeCN中、シス-4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール、メタンスルホン酸(R)-テトラヒドロフラン-3-イルおよびK₂CO₃の混合物から出発し、E136およびE137に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.01-3.74 (m, 7H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 5H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 1H)。

10

【1153】

キラル分取HPLC:

方法: カラム: Chiralpak IB; 2 cm I. D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: CO₂/EtOH = 50/50; 流速: 20 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度: 30℃。

【1154】

単一の未知の異性体1 (E138)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.01-3.90 (m, 5H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 6H), 2.12-2.07 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 1H)。

20

キラルHPLC [カラム: Chiralpak IB; 0.46 cm I. D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: Hex/EtOH = 50/50; 流速: 1 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度: 30℃]: Rt = 6.461分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 流速: 1.5 mL/分]: Rt = 3.337分; MS理論値: 490、MS実測値: 491 [M+H]⁺。

【1155】

単一の未知の異性体2 (E139)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.02-3.74 (m, 7H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 5H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.80-1.67 (m, 1H)。

キラルHPLC [カラム: Chiralpak IB; 0.46 cm I. D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: Hex/EtOH = 50/50; 流速: 1 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度: 30℃]: Rt = 8.839分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 流速: 1.5 mL/分]: Rt = 3.398分; MS理論値: 490、MS実測値: 491 [M+H]⁺。

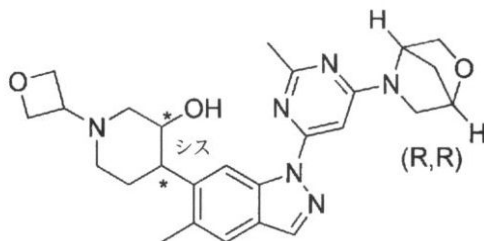
40

【1156】

実施例140および141

シス-4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-オール

【化 4 4 1】



【1157】

10

0℃で、MeOH/DCM (3 mL/12 mL) 中、シス-4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-3-オール (300 mg、0.71 mmol)、オキセタン-3-オン (129 mg、1.79 mmol) および 4 Å モレキュラーシーブス (250 mg) の攪拌混合物に、AcOH (15 mg、0.25 mmol) および NaBH₃CN (89 mg、1.42 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 50/1) により精製し、混合物 100 mg、30%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.77-4.68 (m, 5H), 4.01-3.86 (m, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.52-2.40 (m, 4H), 2.26 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H)。

20

【1158】

この混合物 (48 mg、0.1 mmol) をキラル分取 HPLC により分割し、単一の未知の異性体 1 (18 mg、37%) を白色固体としておよび単一の未知の異性体 2 (14 mg、29%) を白色固体として得た。

【1159】

キラル分取 HPLC: カラム: Chiralpak IB; 2 cm I.D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: CO₂/EtOH = 60/40; 流速: 1.5 mL/分、波長 (Wavelength): 230 nm、温度: 30℃。

30

【1160】

単一の未知の異性体 1 (E140)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.60 (br, 1H), 5.31-5.19 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 5H), 3.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46-2.33 (m, 4H), 2.19 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H)。

キラル HPLC [カラム: Chiralpak IB; 0.46 cm I.D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: Hex/EtOH = 60/40; 流速: 1 mL/分、波長 (Wavelength): 230 nm、温度: 30℃]: Rt = 6.561 分

40

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 6 分勾配 (B%) - 0.5 - 9.5 - POS; 流速: 1.5 mL/分]: Rt = 3.402 分; MS 理論値: 476、MS 実測値: 477 [M+H]⁺。

【1161】

単一の未知の異性体 2 (E141)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.76-4.66 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.52

50

-2.42 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.12 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H)。

キラルHPLC [カラム: Chiralpak IB; 0.46 cm I.D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: Hex/EtOH = 60/40; 流速: 1 mL/分、波長(Wavelength): 230 nm、温度: 30 °C] : Rt = 10.158 分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) : A (0.02 % NH₄OAc); 6分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 流速: 1.5 mL/分] : Rt = 3.461 分; MS理論値: 476、MS実測値: 477 [M+H]⁺。

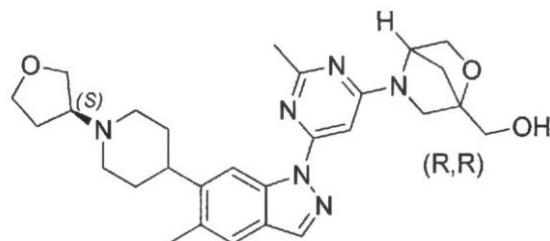
【1162】

10

実施例 142

((1R, 4R) - 5 - (2-メチル-6 - (5-メチル-6 - (1 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 1H-インダゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) メタノール

【化 442】



20

【1163】

MeCN (2 mL) 中、((1R, 4R) - 5 - (2-メチル-6 - (5-メチル-6 - (ピペリジン-4-イル) - 1H-インダゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) メタノール (90 mg、0.21 mmol)、メタンスルホン酸 (R) - テトラヒドロフラン-3-イル (174 mg、1.05 mmol) および K₂CO₃ (116 mg、0.84 mmol) の混合物を 100 °C で 16 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィークラム (DCM/MeOH = 30/1 から 20/1 へ) により精製し、標題生成物 (45 mg) を得た。生成物を分取 HPLC (Watersgilson-1 X-bridge C18 5 μm 19 × 150 mm 25-70 % B、A : H₂O (0.1 % NH₄HCO₃))、B : MeCN、UV : 254 nm、流速: 15 mL/分、GT : 12 分) により再精製し、標題化合物 (22 mg、21 %) を黄色油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.67 (br, 1H), 5.31 (br, 1H), 4.04-3.94 (m, 6H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.19 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.99-1.64 (m, 6H)。

40

LCMS [カラム: Phenomenex Kinetex 5 μm EVO、C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) : A (0.01 % TFA); 6分勾配 (B%)] : Rt = 2.490 分、MS理論値: 504、MS実測値: 505 [M+H]⁺。

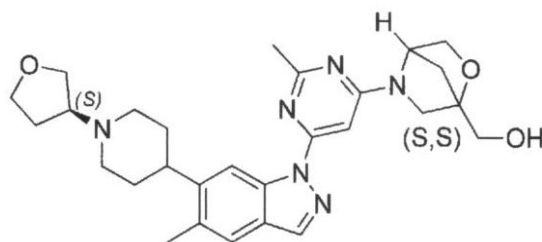
【1164】

実施例 143

((1S, 4S) - 5 - (2-メチル-6 - (5-メチル-6 - (1 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 1H-インダゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) メタノール

50

【化 4 4 3】



【1165】

10

標題化合物を、100℃で20時間、MeCN中、((1S, 4S)-5-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール、メタンスルホン酸(R)-テトラヒドロフラン-3-イルおよびK₂CO₃の混合物から出発し、E142に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.67 (br, 1H), 5.31 (br, 1H), 4.04-3.93 (m, 6H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.29-2.84 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29-1.95 (m, 10H)。

LCMS [カラム: Phenomenex Kinetex 5 μm EVO、C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN): A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%)] : Rt = 3.270分、MS理論値: 504、MS実測値: 505 [M+H]⁺。

20

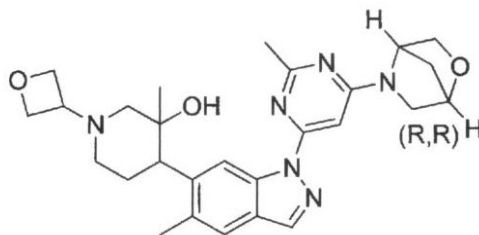
【1166】

実施例144、145、146および147

4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-オール (異性体1~4)

【化 4 4 4】

30



【1167】

DCM (10 mL) および MeOH (1 mL) 中、4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-メチルピペリジン-3-オール (320 mg、0.74 mmol)、オキセタン-3-オン (266 mg、3.70 mmol)、NaBH₃CN (233 mg、3.70 mmol) および AcOH (触媒) の混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 40/1) により精製し、粗物質 (360 mg) を得た。この粗物質を分取 TLC (DCM/MeOH = 30/1) により再精製し、生成物混合物 (150 mg、41%) を黄色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.26-8.91 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.74-4.67 (m, 5H), 3.90 (s, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 4H), 2.55-2.43 (m, 4H), 2.21-1.98 (m, 7H), 1.39 (s, 1H)

50

), 0.99 (s, 2H)。

【1168】

この混合物 (146 mg) をキラル分取HPLCにより分割し、異性体A (27 mg、18%) を白色固体としておよび異性体B (75 mg、51%) を黄色固体として得た。
キラル分取HPLC：カラム：Chiralpak ID; 2 cm I. D. × 25 cm L、5 μm; 移動相：CO₂ - EtOH - NH₃ · H₂O - 60 - 40 - 0.2; 流速：20 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度：30 °C。

【1169】

異性体A

キラルHPLC [カラム：Chiralpak ID; 0.46 cm I. D. × 25 cm L、5 μm; 移動相：Hex - EtOH - DEA - 60 - 40 - 0.2; 流速：1 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度：30 °C] : Rt = 8.064分および8.887分

LC-MS [カラム：C₁₈; カラムサイズ：4.6 × 50 mm; 移動相：B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 4分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 流速：1.5 mL/分] : Rt = 1.944分; MS理論値：490、MS実測値：491 [M+H]⁺。

【1170】

異性体B

キラルHPLC [カラム：Chiralpak ID; 0.46 cm I. D. × 25 cm L、5 μm; 移動相：Hex - EtOH - DEA - 60 - 40 - 0.2; 流速：1 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度：30 °C] : Rt = 12.325分

LC-MS [カラム：C₁₈; カラムサイズ：4.6 × 50 mm; 移動相：B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 4分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 流速：1.5 mL/分] : Rt = 2.072分; MS理論値：490、MS実測値：491 [M+H]⁺。

【1171】

異性体A (27 mg) をキラル分取HPLCにより分割し、単一の未知の異性体1 (7 mg、25%) を白色固体としておよび単一の未知の異性体2 (2.7 mg、10%) を白色固体として得た。

【1172】

キラル分取HPLC：カラム：Chiralpak IG; 2 cm I. D. × 25 cm L、5 μm; 移動相：CO₂ - EtOH - NH₃ · H₂O - 65 - 35 - 0.2; 流速：20 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度：30 °C。

【1173】

単一の未知の異性体1 (E144)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.74-4.63 (m, 5H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 3H), 2.06-1.86 (m, 3H), 1.39 (s, 3H)。

キラルHPLC [カラム：Chiralpak IG; 0.46 cm I. D. × 25 cm L、5 μm; 移動相：Hex - EtOH - DEA - 65 - 35 - 0.2; 流速：1 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度：30 °C] : Rt = 13.632分

LC-MS [カラム：C₁₈; カラムサイズ：4.6 × 50 mm; 移動相：B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%) - 05 - 95 - POS; 流速：1.5 mL/分] : Rt = 3.469分; MS理論値：490、MS実測値：491 [M+H]⁺。

【1174】

単一の未知の異性体2 (E145)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (br,

1H), 5.29 (s, 1H), 4.74-4.63 (m, 5H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.39 (s, 3H)。

キラルHPLC [カラム: Chiralpak IG; 0.46 cm I.D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: Hex-EtOH-DEA-65-35-0.2; 流速: 1 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度: 30 °C] : Rt = 17.359分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%) - 05-95-POS; 流速: 1.5 mL/分] : Rt = 3.526分; MS理論値: 490、MS実測値: 491 [M+H]⁺。

10

【1175】

異性体B (75 mg) をキラル分取HPLCにより分割し、単一の未知の異性体3 (28 mg、37%) を白色固体としておよび単一の未知の異性体4 (31 mg、41%) を白色固体として得た。

【1176】

キラル分取HPLC: カラム: Chiralpak IG; 2 cm I.D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: CO₂-EtOH-NH₃·H₂O-40-60-0.2; 流速: 20 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度: 30 °C

【1177】

単一の未知の異性体3 (E146)

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.75-4.66 (m, 5H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 3H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 1H), 0.99 (s, 3H)。

キラルHPLC [カラム: Chiralpak IG; 0.46 cm I.D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: Hex-EtOH-DEA-65-35-0.2; 流速: 1 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度: 30 °C] : Rt = 13.111分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%) - 05-95-POS; 流速: 1.5 mL/分] : Rt = 3.873分; MS理論値: 490、MS実測値: 491 [M+H]⁺。

30

【1178】

単一の未知の異性体4 (E147)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.75-4.66 (m, 5H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 3H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 1H), 0.99 (s, 3H)。

キラルHPLC [カラム: Chiralpak IG; 0.46 cm I.D. × 25 cm L、5 μm; 移動相: Hex-EtOH-DEA-65-35-0.2; 流速: 1 mL/分、波長(Wave length): 230 nm、温度: 30 °C] : Rt = 16.941分

40

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄OAc); 6分勾配 (B%) - 05-95-POS; 流速: 1.5 mL/分] : Rt = 3.730分; MS理論値: 490、MS実測値: 491 [M+H]⁺。

【1179】

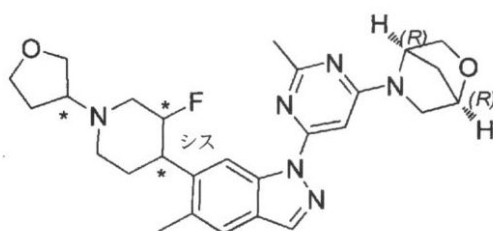
実施例148および149

シス-(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (ピーク2から) (単一の未知の異性体1、Rt = 2.232分; 単一の未知の異性体

50

2、R t = 3. 4 2 9 分)

【化 4 4 5】



ピーク 2 から

10

【1180】

トルエン (10 mL) 中、6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール (100 mg、0.33 mmol)、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (105 mg、0.33 mmol)、CuI (63 mg、0.33 mmol) および K₃PO₄ (140 mg、0.66 mmol) の混合物に、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (58 mg、0.66 mmol) を加えた。この反応混合物を 90 °C で 2 時間攪拌し、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機溶液をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を SGC (PE から EtOAc / PE = 10 : 1 へ) により精製し、キラル混合物を白色固体として得た (120 mg、収率 : 74%)。

20

このキラル混合物 (120 mg) を分取 HPLC (方法 : カラム : AD-H ; カラムサイズ : 0.46 cm I. D. × 15 cm L ; 移動相 : CO₂ : EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 °C ; EtOH 中のサンプル溶液) により分割し、2 種類の白色固体を得た。

【1181】

単一の未知の異性体 1 (ピーク 1、E 1 4 8)

白色固体 (R t = 2. 2 3 2 分、18 mg、収率 11%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.26 (br, 0.45H), 4.96~4.79 (m, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.00~3.99 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94~3.85 (m, 1H), 3.75~3.71 (m, 1H), 3.53~3.47 (m, 3H), 3.17~3.07 (m, 2H), 2.87~2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.28~2.24 (m, 2H), 2.11~2.00 (m, 1H), 1.98~1.89 (m, 5H)。

30

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ 183.18 (s, 1F),

LC-MS [移動相 : 2.6 分で 80% 水 (0.1% FA) および 5% MeCN (0.1% FA) から 20% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : R t = 0.946 分 ; MS 理論値 : 492、MS 実測値 : 493.3 [M+H]⁺。

キラル HPLC [カラム : AD-H ; カラムサイズ : 0.46 cm I. D. × 15 cm L ; 移動相 : Hex : EtOH (0.1% DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 °C] : R t = 2.232 分、ee 100% ;

40

【1182】

単一の未知の異性体 2 (ピーク 2、E 1 4 9)

白色固体 (R t = 3. 4 2 9 分、17 mg、収率 11%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.67 (br, 1H), 5.26 (br, 0.50H), 4.96~4.81 (m, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.00~3.99 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93~3.78 (m, 2H), 3.54~3.53 (m, 2H), 3.33~3.23 (m, 2H), 3.12~3.08 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36~2.34 (m, 1H), 2.25~2.13 (m, 1H), 2.11~2.00 (m, 1H), 1.98~1.89 (m, 5H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ 183.36 (s, 1F), δ 75.49 (s, 1F), TFA 塩

LC-MS [移動相 : 2.6 分で 80% 水 (0.1% FA) および 5% MeCN (0.1% FA) から 20% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : R t = 0.946 分 ; MS 理論値 : 492、MS 実測値 : 493.3 [M+H]⁺。

50

% F A) から 20 % 水 (0.1 % F A) および 95 % M e C N (0.1 % F A) へ] : R t = 0.932 分; M S 理論値: 492、M S 実測値: 493.3 [M+H]⁺。

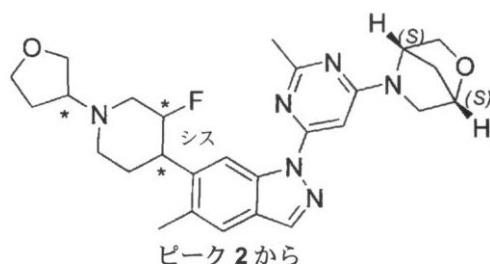
キラル H P L C [カラム: A D-H; カラムサイズ: 0.46 cm I. D. × 15 cm L; 移動相: H e x: E t O H (0.1 % D E A) = 60:40; 流速: 0.5 mL/分; 波長: U V 254 nm; 温度: 25℃] : R t = 3.429 分、e e 100 %;

【1183】

実施例 150 および 151

シス- (1 S, 4 S) - 5 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (ピーク 2 から) (単一の未知の異性体 1、R t = 5.203 分; 単一の未知の異性体 2、R t = 5.841 分)

【化 446】



【1184】

標題化合物を、90℃で2時間、トルエンおよびN,N'-ジメチルエチレンジアミン中、シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール、(1S,4S)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、CuIおよびK₃PO₄の混合物から出発し、E148およびE149に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【1185】

分取 H P L C

方法: カラム: A D-H; カラムサイズ: 0.46 cm I. D. × 15 cm L; 移動相: C O₂: E t O H (0.1 % N H₃ · H₂O) = 60:40; 流速: 0.5 mL/分; 波長: U V 254 nm; 温度: 25℃; E t O H 中のサンプル溶液。

【1186】

単一の未知の異性体 1 (ピーク 1、E150)

白色固体 (R t = 5.203 分、18 mg、収率 11 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.67 (br, 1H), 5.26 (br, 0.45H), 4.95~4.82 (m, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.00~3.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94~3.85 (m, 1H), 3.75~3.71 (m, 1H), 3.54~3.46 (m, 3H), 3.19~3.07 (m, 2H), 2.87~2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.28~2.24 (m, 2H), 2.11~2.00 (m, 1H), 1.98~1.89 (m, 5H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ 183.17 (s, 1F),

L C-M S [移動相: 2.6 分で 80 % 水 (0.1 % F A) および 5 % M e C N (0.1 % F A) から 20 % 水 (0.1 % F A) および 95 % M e C N (0.1 % F A) へ] : R t = 0.940 分; M S 理論値: 492、M S 実測値: 493.3 [M+H]⁺。

キラル H P L C [A D-H; カラムサイズ: 0.46 cm I. D. × 15 cm L; 注入量: 2 μl; 移動相: H E P: E t O H (0.1 % D E A) = 60:40; 流速: 0.5 mL/分; 波長: U V 254 nm; 温度: 25℃] : R t = 5.203 分、e e 100 %;

【1187】

単一の未知の異性体 2 (ピーク 2、E 1 5 1)

白色固体 (R t = 5. 8 4 1 分、1 8 m g、収率 1 1 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.26 (br, 0.50H), 4.94~4.81 (m, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.00~3.99 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92~3.78 (m, 2H), 3.52 (br, 2H), 3.29~3.27 (m, 1H), 3.26~3.19 (m, 1H), 3.17~3.15 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36~2.34 (m, 1H), 2.25~2.13 (m, 1H), 2.11~2.00 (m, 1H), 1.98~1.89 (m, 5H)。

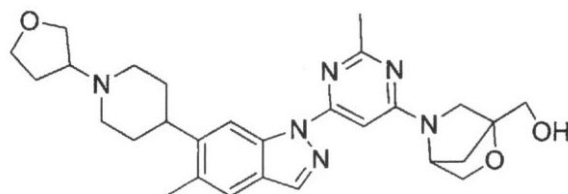
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ 183.28 (s, 1F)

L C-M S [移動相: 2. 6 分で 8 0 % 水 (0. 1 % F A) および 5 % M e C N (0. 1 % F A) から 2 0 % 水 (0. 1 % F A) および 9 5 % M e C N (0. 1 % F A) へ] : R t = 0. 9 3 3 分; M S 理論値: 4 9 2、M S 実測値: 4 9 3. 3 [M + H]⁺。

キラル H P L C [A D-H; カラムサイズ: 0. 4 6 c m I. D. × 1 5 c m L; 注入量: 2 μ l; 移動相: H E P: E t O H (0. 1 % D E A) = 6 0 : 4 0; 流速: 0. 5 m L / 分; 波長: U V 2 5 4 n m; 温度: 2 5 °C] : R t = 5. 8 4 1 分、e e 1 0 0 %;

【1 1 8 8】実施例 1 5 2 および 1 5 3

(5-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)メタノール

【化 4 4 7】**【1 1 8 9】**

標題化合物を、1 0 0 °C で 4 時間、トルエン中 5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾールおよび (5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)メタノールの混合物、C u I、K₃ P O₄ および N, N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E 1 4 8 および E 1 4 9 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

L C-M S [移動相: 2. 0 分で 9 0 % 水 (0. 1 % F A) および 1 0 % M e C N (0. 1 % F A) から 5 % 水 (0. 1 % F A) および 9 5 % M e C N (0. 1 % F A) へ] : R t = 1. 1 0 分; M S 理論値: 5 0 4. 2 8、M S 実測値: 5 0 5. 4 [M + H]⁺。

【1 1 9 0】キラル分取 H P L C

方法: カラム: A D-H; カラムサイズ: 0. 4 6 c m I. D. × 1 5 c m L; 移動相: C O₂: E t O H (0. 1 % N H₃ · H₂ O) = 6 0 : 4 0; 流速: 0. 5 m l; 波長: U V 2 5 4 n m; 温度: 2 5 °C; E t O H 中のサンプル溶液

【1 1 9 1】単一の未知の異性体 1 (ピーク 1、E 1 5 2)

白色固体 (R t = 2. 5 1 5 分、7 0 m g、収率: 1 4 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.71~6.67 (m, 1H), 6.36~6.27 (m, 1H), 4.05~3.94 (m, 6H), 3.87~3.81 (m, 1H), 3.74~3.70 (m, 1H), 3.58~3.42 (m, 2H), 3.21~3.19 (m, 1H), 3.06~2.97 (m, 2H), 2.87~2.80 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30~2.20 (m, 2H), 2.14~2.08 (m, 1H), 2.08~2.03 (m, 2H), 2.01~1.91 (m, 6H)。

10

20

30

40

50

LC-MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt=1.05分；MS理論値：504.28、MS実測値：505.3 [M+H]⁺。
キラルHPLC [AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L；注入量：2μl；移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA)=60：40；流速：0.5ml；波長：254nm；温度：25℃]：Rt=2.515分、ee99.2%；

【1192】

単一の未知の異性体2(ピーク2、E153)

白色固体(Rt=2.976分、70mg、収率：14%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.71~6.67 (m, 1H), 6.36~6.27 (m, 1H), 4.05~3.94 (m, 6H), 3.87~3.81 (m, 1H), 3.74~3.70 (m, 1H), 3.60~3.44 (m, 2H), 3.21~3.19 (m, 1H), 3.06~2.97 (m, 2H), 2.85~2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30~2.20 (m, 2H), 2.14~2.08 (m, 1H), 2.07~2.03 (m, 2H), 2.00~1.88 (m, 6H)。

LC-MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt=0.95分；MS理論値：504.28、MS実測値：505.3 [M+H]⁺。

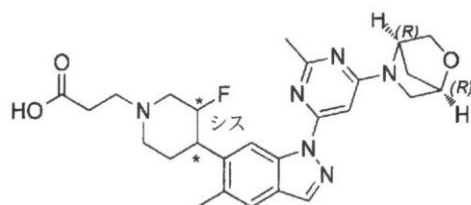
キラルHPLC [AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L；注入量：2μl；移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA)=60：40；流速：0.5ml；波長：254nm；温度：25℃]：Rt=2.976分、ee99.6%；

【1193】

実施例154

3-(4-(1-(6-(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸(Rt=6.091分、ピーク1から)

【化448】



【1194】

MeOH/H₂O(5mL/1mL)中、3-(4-(1-(6-(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(100mg、0.20mmol)およびLiOH(14mg、0.60mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、1N HCl(5mL)でPH=7~8に調整し、DCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機部分をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をSGC(DCM→DCM：MeOH=10：1)により精製し、標題生成物を白色固体として得た(50mg、収率：52%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.29 (br, 0.5H), 4.99~4.82 (m, 1H), 4.74 (br, 1H), 3.90~3.89 (m, 2H), 3.57~3.52 (m, 2H), 3.23~3.20 (m, 2H), 2.95~2.88 (m, 2H), 2.65~2.61 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.53~2.40 (m, 3H), 2.13~2.09 (m, 1H), 2.04~1.92 (m, 3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ 183.82 (s)

LC-MS [移動相：2.6分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt=0.907分；MS理論値：494.5、MS実測値：495.3 [M+H]⁺。
キラルHPLC [注入量：5.00μl；実施時間：10.0分；移動相：CO₂/EtOH/MeCN/DEA 75/21/4/0.03、1.8mL/分、IC、3μm、3×100 (Daicel) 波長：UV254nm、Rt=6.091分、ee：99.1%

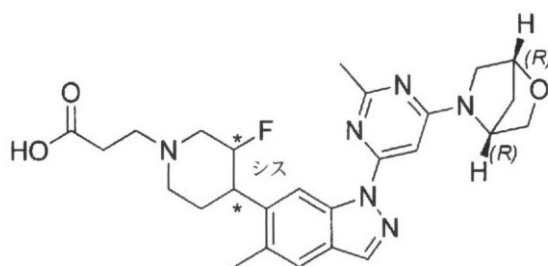
【1195】

実施例155

3-(4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) プロパン酸 (ピーク2から) (Rt=6.956分)

10

【化449】



20

【1196】

標題化合物を、室温で、MeOH中メチル3-(4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) (ピーク2から) の溶液および水中LiOH・H₂Oの溶液から出発し、E154に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.67 (br, 0.6H), 5.29 (br, 0.4 H), 5.02~4.95 (m, 0.5 H), 4.90~4.84 (m, 0.5 H), 4.75 (br, 1H), 3.93~3.88 (m, 2H), 3.58~3.45 (m, 3H), 3.24~3.17 (m, 2H), 2.97~2.91 (m, 2H), 2.65~2.60 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.53~2.39 (m, 3H), 2.13~2.04 (m, 1H), 2.04~1.95 (m, 3H)。

30

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ 183.97 (s)

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt=3.54分；MS理論値：494.2、MS実測値：495.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [方法：カラム：ICカラムサイズ：3×100mm、3μm (Daicel) (UPC)。注入量：5μl、移動相：CO₂/EtOH/MeCN/DEA：75/21/4/0.03、流速：1.8mL/分、波長：UV254nm、温度：35℃]：Rt=6.956分、ee：100%

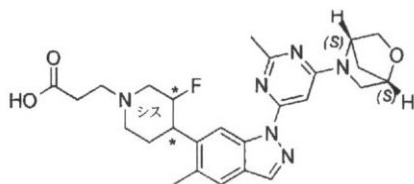
40

【1197】

実施例156

3-(4-(1-(6-((1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) プロパン酸 (Rt=4.493分、ピーク1から)：

【化 4 5 0】



【1198】

標題化合物を、室温で一晩、MeOH/H₂O中、3-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチルおよびLiOの混合物から出発し、E154

に関して記載されているものと同様の手順により製造した。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.29 (br, 0.5H), 4.98~4.85 (m, 1H), 4.74 (br, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.57~3.52 (m, 2H), 3.3~3.20 (m, 2H), 2.91~2.90 (m, 2H), 2.64~2.60 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.52~2.39 (m, 3H), 2.10~2.09 (m, 1H), 2.04~1.96 (m, 3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ 183.83 (s)

LC-MS [移動相: 2.6分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: R_t=0.907分; MS理論値: 494.5、MS実測値: 495.3 [M+H]⁺。

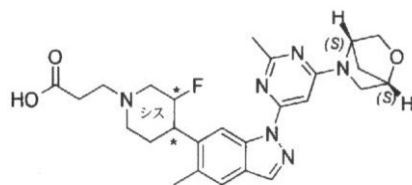
キラルHPLC [方法: 注入量: 6.00 μl; 実施時間: 10.0分; 移動相: CO₂/EtOH/MeCN/DEA 75/21/4/0.03、流速: 1.8 mL/分、IC、3 μm、3×100 (Daicel) 波長: UV254 nm、R_t=4.493分、ee: 100%

【1199】

実施例 157

3-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸(ピーク2から)(R_t=5.067分):

【化 4 5 1】



【1200】

標題化合物を、MeOH中3-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(ピーク2から)の溶液および水中LiOH・H₂Oの溶液から出発し、E154に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.66 (br, 0.6H), 5.30 (br, 0.4 H), 5.01~4.94 (m, 0.5 H), 4.89~4.82 (m, 0.5 H), 4.75 (br, 1H), 3.93~3.88 (m, 2H), 3.58~3.46 (m, 3H), 3.27~3.17 (m, 2H), 2.97~2.87 (m, 2H), 2.65~2.60 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.53~2.39 (m, 3H), 2.13~2.04 (m, 1H), 2.04~1.94 (m, 3H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ 183.83 (s)

LC-MS [移動相: 9分で90%水 (0.1%FA) および10%MeCN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%MeCN (0.1%FA)] : $R_t = 3.56$ 分; MS理論値: 494.2、MS実測値: 495.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

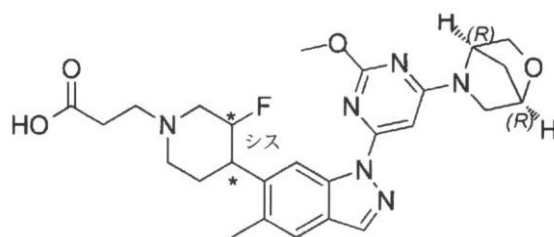
キラルHPLC [方法: カラム: ICカラムサイズ: 3×100 mm、 $3 \mu\text{m}$ (Daicel) (UPC)。注入量: $6 \mu\text{l}$ 、移動相: $\text{CO}_2/\text{EtOH}/\text{MeCN}/\text{DEA}$: 75/21/4/0.03、流速: 1.8 mL/分、波長: UV254 nm、温度: 35°C] : $R_t = 5.067$ 分、 ee : 98.72%

【1201】

実施例 158

3-(4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) プロパン酸 ($R_t = 5.142$ 分、ピーク1から) :

【化452】



【1202】

標題化合物を、室温で一晩、MeOH/ H_2O 中、3-(4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) プロパン酸メチルおよびLiOHの混合物から出発し、E154に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.26 (br, 0.5H), 4.90~4.77 (m, 1H), 4.73 (br, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.92~3.87 (m, 2H), 3.64~3.43 (m, 2H), 3.21~3.17 (m, 2H), 2.89~2.85 (m, 2H), 2.65~2.61 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.44~2.34 (m, 3H), 2.06~2.04 (m, 1H), 2.04~1.89 (m, 3H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ 183.97 (s)

LC-MS [移動相: 2.6分で80%水 (0.1%FA) および20%MeCN (0.1%FA) から5%水 (0.1%FA) および95%MeCN (0.1%FA)] : $R_t = 0.989$ 分; MS理論値: 510、MS実測値: 511.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

キラルHPLC [方法: 注入量: 3.00 μl ; 実施時間: 10.0分; 移動相: $\text{CO}_2/\text{EtOH}/\text{MeCN}/\text{DEA}$ 70/26/4/0.03、流速: 1.8 mL/分、IC、 $3 \mu\text{m}$ 、 3×100 (Daicel) 波長: UV254 nm] : $R_t = 5.142$ 分、 ee : 100%

【1203】

実施例 159

3-(4-(1-(6-((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -2-メトキシピリミジン-4-イル) -5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -3-フルオロピペリジン-1-イル) プロパン酸 (ピーク2から) ($R_t = 7.355$ 分) :

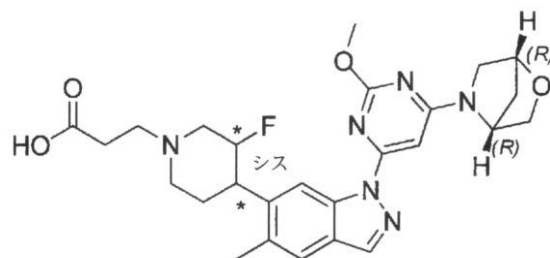
10

20

30

40

【化 4 5 3】



【1 2 0 4】

10

標題化合物を、MeOH中3-(4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(ピーク2から)の溶液および水中LiOH・H₂Oの溶液から出発し、E154に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.56 (br, 0.5H), 5.27 (br, 0.5H), 4.93~4.87 (m, 0.5 H), 4.82~4.74(m, 0.5 H), 4.74 (br, 1 H), 4.13 (s, 3H), 3.93~3.87 (m, 2H), 3.56~3.44 (m, 3H), 3.27~3.18 (m, 2H), 2.94~2.84 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49(s, 3H), 2.47~2.36 (m, 3H), 2.12~2.08 (m, 1H), 2.00~1.86 (m, 3H)。

20

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ 183.96 (s)

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.04分; MS理論値: 510.2、MS実測値: 511.2 [M+H]⁺。

キラルHPLC [方法: カラム: ICカラムサイズ: 3×100mm、3μm (Daicel) (UPC)。注入量: 6μl、移動相: CO₂/EtOH/MeCN/DEA: 70/26/4/0.03、流速: 1.8mL/分、波長: UV254nm、温度: 35℃]: Rt = 7.355分、ee: 100%

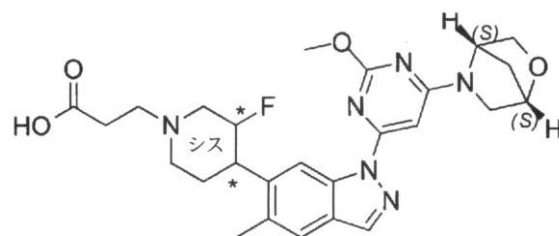
【1 2 0 5】

30

実施例 1 6 0

3-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸 (Rt = 4.028分、ピーク1から)

【化 4 5 4】



40

【1 2 0 6】

標題化合物を、室温で一晩、MeOH/H₂O (5mL/1mL)中、3-(4-(1-(6-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチルおよびLiOHの混合物から出発し、E154に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.66 (br,

50

1H), 5.26 (br, 0.5H), 4.91~4.73 (m, 1H), 4.73 (br, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.93~3.87 (m, 2H), 3.56~3.47 (m, 2H), 3.21~3.18 (m, 2H), 2.90~2.88 (m, 2H), 2.63~2.57 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47~2.36 (m, 3H), 2.11~2.00 (m, 1H), 2.00~1.86 (m, 3H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ 183.96 (s)

LC-MS [移動相: 2.6分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt=0.988分; MS理論値: 510、MS実測値: 511.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

キラルHPLC [方法: 注入量: 6.50 μl ; 実施時間: 10.0分; 移動相: CO_2 /EtOH/MeCN/DEA 70/26/4/0.03、流速: 1.8 mL/分、IC、3 μm 、3 $\times$ 100 (Daicel) 波長: UV254 nm] Rt=4.028分、ee: 100%

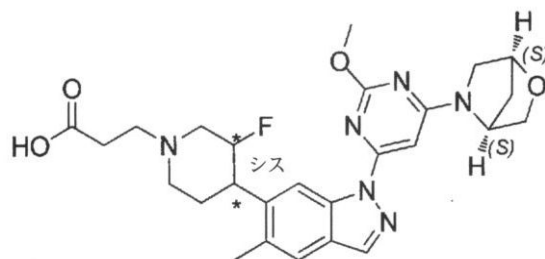
10

【1207】

実施例161

3-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸(ピーク2から)(Rt=6.143分):

【化455】



20

【1208】

標題化合物を、MeOH中3-(4-(1-(6-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン酸メチル(ピーク2から)の溶液および水中LiOH $\cdot$ H₂Oの溶液から出発し、E154に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.89 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.55 (br, 0.5H), 5.27 (br, 0.5H), 4.93~4.86 (m, 0.5 H), 4.81~4.74 (m, 0.5 H), 4.74 (br, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.93~3.87 (m, 2H), 3.56~3.46 (m, 3H), 3.27~3.18 (m, 2H), 2.94~2.88 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47~2.37 (m, 3H), 2.12~2.09 (m, 1H), 1.98~1.87 (m, 3H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ 183.97 (s)

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt=4.07分; MS理論値: 510.2、MS実測値: 511.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

キラルHPLC [方法: カラム: ICカラムサイズ: 3 $\times$ 100 mm、3 μm (Daicel) (UPC)。注入量: 6.5 μl 、移動相: CO_2 /EtOH/MeCN/DEA: 70/26/4/0.03、流速: 1.8 mL/分、波長: UV254 nm、温度: 35 $^\circ\text{C}$]: Rt=6.143分、ee: 100%。

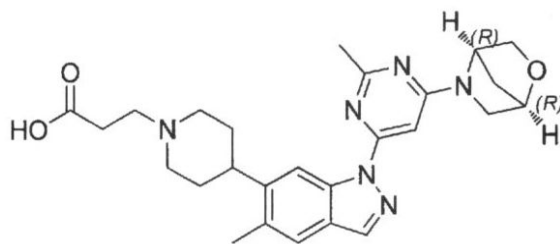
【1209】

実施例162

3-(4-(1-(6-(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-イン

50

ダゾール-6-イル) ピペリジン-1-イル) プロパン酸
【化456】



10

【1210】

標題化合物を、室温で、MeOH/THF/水およびLiOH・H₂O中、3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxaspiro[2.2]heptan-5-yl)-2-methylpyrimidin-4-yl)-5-methyl-1H-indazol-6-yl) piperidin-1-yl) propanoic acidメチルの溶液から出発し、E154に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.64-6.59 (m, 0.5H), 5.17 (br, 0.5H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 2H), 3.14-3.11 (d, J = 9.6Hz, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.70

20

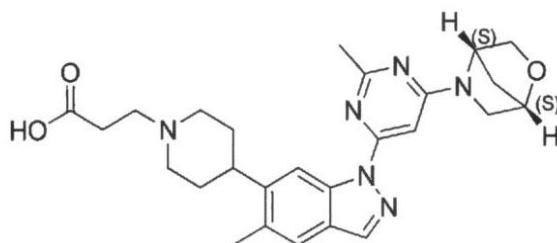
-1.64 (m, 2H)。
LC-MS [移動相：2.6分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：R_t = 1.207分；MS理論値：476.25、MS実測値：477.2 [M+H]⁺。

【1211】

実施例163

3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxaspiro[2.2]heptan-5-yl)-2-methylpyrimidin-4-yl)-5-methyl-1H-indazol-6-yl) piperidin-1-yl) propanoic acidメチル

【化457】



30

【1212】

標題化合物を、室温、次いで、70℃で2時間、MeOHおよびアクリル酸メチル中、(1S,4S)-5-(2-methyl-6-(5-methyl-6-(piperidin-4-yl)-1H-indazol-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-oxaspiro[2.2]heptan-5-yl) propanoic acidの溶液から出発し、E154に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

40

LC-MS [移動相：2.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：R_t = 1.21分；MS理論値：490.3、MS実測値：491.2 [M+H]⁺。

【1213】

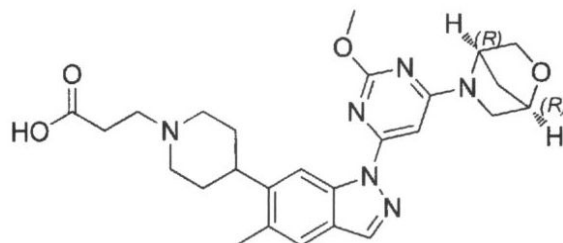
実施例164

3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxaspiro[2.2]heptan-5-yl)-2-methylpyrimidin-4-yl)-5-methyl-1H-indazol-6-yl) piperidin-1-yl) propanoic acid

50

3-((4-((1-(6-((1R, 4R)-2-oxaspiro[2.2]heptan-5-yl)-2-methyl-1H-indazole-6-yl) piperidin-1-yl) propanoic acid

【化458】



10

【1214】

標題化合物を、室温で16時間、MeOH/THF/水およびLiOH・H₂O中、3-((4-((1-(6-((1R, 4R)-2-oxaspiro[2.2]heptan-5-yl)-2-methyl-1H-indazole-6-yl) piperidin-1-yl) propanoic acid

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.48-6.46 (m, 0.5H), 5.12 (br, 0.6H), 4.72 (br, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.09-3.07 (d, J = 10.8Hz, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H).

20

LC-MS [移動相: 2.6分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 1.254分; MS理論値: 492.25、MS実測値: 493.2 [M+H]⁺.

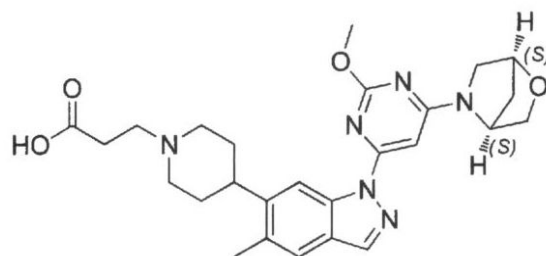
【1215】

実施例165

3-((4-((1-(6-((1S, 4S)-2-oxaspiro[2.2]heptan-5-yl)-2-methyl-1H-indazole-6-yl) piperidin-1-yl) propanoic acid

30

【化459】



【1216】

40

標題化合物を、室温で一晩、MeOH/THF/H₂O(1/1/1)中、3-((4-((1-(6-((1S, 4S)-2-oxaspiro[2.2]heptan-5-yl)-2-methyl-1H-indazole-6-yl) piperidin-1-yl) propanoic acid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.93~3.88 (m, 2H), 3.54~3.52 (m, 1H), 3.35~3.32 (m, 2H), 3.00~2.95 (m, 1H), 2.87~2.84 (m, 2H), 2.62~2.59 (m, 2H), 2.54~2.46 (m, 5H), 2.06~1.94 (m, 6H), 1.49~1.48 (m, 1H).

LC-MS [移動相: 2.0分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)]: Rt = 1.254分; MS理論値: 492.25、MS実測値: 493.2 [M+H]⁺.

50

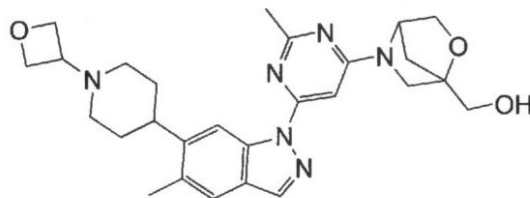
1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt=0.96分;MS理論値:492.2、MS実測値:493.3[M+H]⁺。

【1217】

実施例166

(5-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール

【化460】



10

【1218】

標題化合物を、100℃で5時間、トルエン中(5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノールの溶液、5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール、CuI、K₃PO₄・3H₂OおよびN,N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E148およびE149に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.68 (br, 1H), 5.32 (br, 0.6H), 4.72 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 4.05~3.96 (m, 4H), 3.60~3.48 (m, 2H), 2.99~2.96 (m, 2H), 2.88~2.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.12~1.92 (m, 10H)。

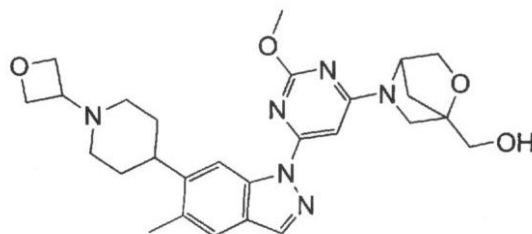
LC-MS [移動相: 2.6分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt=0.831分;MS理論値:490.3、MS実測値:491.2[M+H]⁺。

【1219】

実施例167

(5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール

【化461】



40

【1220】

標題化合物を、100℃で5時間、トルエン中、5-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾールおよび(5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノールの溶液、CuI、K₃PO₄・3H₂OおよびN,N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E148およびE149に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.69~4.68 (d, $J = 4$ Hz, 4H), 4.15 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 3.58~3.53 (m, 2H), 2.94~2.91 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 2.86~2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.04~2.01 (m, 4H), 1.98~1.85 (m, 6H)。

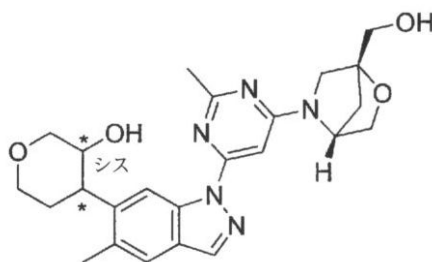
LC-MS [移動相：2.0分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ] : $R_t = 0.75$ 分; MS理論値：506.6、MS実測値：507.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1221】

実施例168~169

4-(1-(6-(1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化462】



【1222】

標題化合物を、100℃で4時間、トルエン中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールおよび(5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノールの懸濁液、CuI、 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ およびDMEDAから出発し、E148およびE149に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：2.6分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ] : $R_t = 1.02$ 分; MS理論値：451.22、MS実測値：452.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

キラル分取HPLC：

AD-H、カラムサイズ：0.46cm I.D. $\times$ 15cm L、移動相： CO_2 : EtOH (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) = 70 : 30、流速：0.5mL/分、波長：UV254nm、温度：25℃

【1223】

単一の未知の異性体1 (ピーク1、E168)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.44 (br, 1H), 5.12 (br, 1H), 4.23~4.19 (m, 1H), 4.13~4.10 (m, 1H), 4.06~4.03 (m, 1H), 3.99~3.94 (m, 3H), 3.85 (br, 1H), 3.57~3.51 (m, 1H), 3.39~3.34 (m, 2H), 3.13~3.07 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (br, 1H), 1.94~1.92 (m, 1H), 1.84~1.75 (m, 3H)。

キラルHPLC [AD-H、カラムサイズ：0.46cm I.D. $\times$ 15cm L、注入量：2 μL 、移動相：HEP : EtOH (0.1%DEA) = 70 : 30、流速：0.5mL/分、波長：UV254nm、温度：25℃] : $R_t = 7.590$ 分、ee : 100%

LC-MS [移動相：10.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ] : $R_t = 4.76$ 分; MS理論値：451.22、MS実測値：452.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1224】

単一の未知の異性体 2 (ピーク 2、E 1 6 9)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.55 (br, 1H), 5.28 (br, 1H), 4.22~4.19 (m, 1H), 4.12~4.07 (m, 1H), 4.04~4.03 (m, 1H), 3.97~3.91 (m, 4H), 3.58~3.51 (m, 1H), 3.41~3.33 (m, 3H), 3.13~3.06 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (br, 1H), 1.86~1.84 (m, 1H), 1.75~1.68 (m, 3H)。

キラル H P L C [A D-H、カラムサイズ: 0.46 cm I. D. $\times$ 15 cm L、注入量: 2 μ l、移動相: H E P : E t O H (0.1% D E A) = 70 : 30、流速: 0.5 mL/分、波長: U V 254 nm、温度: 25 $^{\circ}\text{C}$] : R t = 17.880 分、e e : 100%

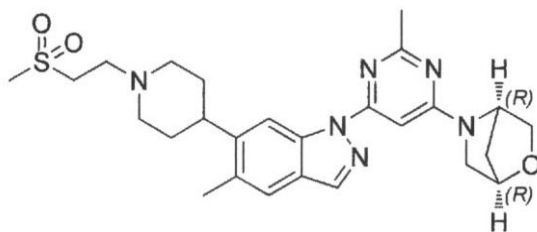
L C-M S [移動相: 10.0 分で 90% 水 (0.1% F A) および 10% M e C N (0.1% F A) から 5% 水 (0.1% F A) および 95% M e C N (0.1% F A) へ] : R t = 4.78 分; M S 理論値: 451.22、M S 実測値: 452.4 [M+H] $^{+}$ 。

【1225】

実施例 170

(1 R, 4 R) - 5 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

【化 463】



【1226】

E t O H (5 mL) 中、t e r t - ブチル (1 R, 4 R) - 5 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (100 mg、0.25 mmol) の溶液に、(メチルスルホニル) エテン (40 mg、0.37 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、分取 H P L C により精製し、標題生成物 (73 mg、収率 59%) を白色固体として得た。

分取 H P L C 法: A p p a r a t u s モデル: W a t e r s 2767 Q d a ; カラム: S u n F i r e 19 $\times$ 250 mm 10 μ m ; 流速: 30 mL/分; 波長: 214 nm / 254 nm ; トリガー: 254 nm ; 移動相 A : H ₂ O (0.1% F A) 、移動相 B : M e C N ; 勾配:

【1227】

10

20

30

【表 1 4】

時間	B%
0	5
1	15
11	30
11.2	95
13	95
13.2	5
15	5

10

20

【1 2 2 8】

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21~6.79 (m, 1H), 5.28~5.10 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.94~3.90 (m, 2H), 3.85~3.68 (m, 7H), 3.56~3.52 (m, 1H), 3.36~3.30 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.22~2.09 (m, 6H)。

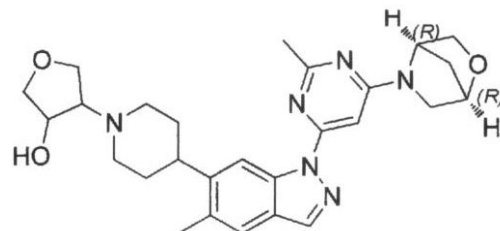
LC-MS [移動相: 2.6分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: $R_t = 1.128$ 分; MS理論値: 510.24、MS実測値: 511.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1 2 2 9】

実施例 1 7 1 ~ 1 7 2

4-(4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール

【化 4 6 4】



40

【1 2 3 0】

標題化合物を、80℃で3時間、トルエン中4-(4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール、(1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、CuIおよび K_3PO_4 の懸濁液および N^1 , N^2 -ジメチルエタン-1, 2-ジアミンから出発し、E148およびE149に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.68 (s, 0 50

.8H), 5.27 (br, 0.2 H), 4.74 (s, 1H), 4.27~4.25 (m, 1H), 4.01~3.96 (m, 3H), 3.92~3.88 (m, 2H), 3.83~3.78 (m, 1H), 3.54~3.52 (m, 2H), 3.27~3.23 (m, 1H), 2.93~2.83 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.51~2.46 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37~2.30 (m, 1H), 2.00~1.89 (m, 7H)。

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 2.63分; MS理論値: 490.3、MS実測値: 491.4 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: IAカラムサイズ: 3×100mm、3μm(Dai-ice1)(UPC)。注入量: 10μl、移動相: CO₂/MeOH/DEA: 75/25/0.025、流速: 1.8mL/分、波長: UV254nm、温度: 35℃]: Rt = 2.67分、面積%: 1.99%、Rt = 2.99分、面積%: 1.50%、Rt = 3.14分、面積%: 46.89%、Rt = 3.56分、面積%: 49.62%。

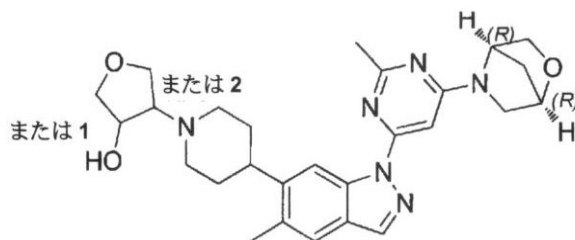
10

【1231】

実施例171および172

4-(4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール(異性体1および異性体2)

【化465】



20

【1232】

化合物4-(4-(1-(6-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール(160mg、0.33mmol)を、分取HPLC(AD-H、0.46cm I.D.×15cm L、移動相: 超臨界CO₂: EtOH(0.1%NH₃·H₂O)=70:30、流速: 0.5mL/分、波長: UV254nm、温度: 25℃)、次いで、MeCN/H₂O(5/95から95/5)で溶出するC₁₈カラムにより精製し、標題生成物を2種類の白色固体として得た。

30

【1233】

単一の未知の異性体1(E171)

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.68 (br, 0.84H), 5.27 (br, 0.36H), 4.74 (br, 1H), 4.27~4.25 (m, 1H), 4.04~3.96 (m, 3H), 3.92~3.88 (m, 2H), 3.83~3.78 (m, 1H), 3.54~3.52 (m, 2H), 3.27~3.23 (m, 1H), 2.93~2.83 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.51~2.46 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37~2.30 (m, 1H), 2.00~1.86 (m, 7H)。

40

LC-MS [移動相: 9分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.06分; MS理論値: 490.3、MS実測値: 491.4 [M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H 4.6×250mm、5μm(Dai-ice1)(CA-HPLC-023)、移動相: ヘキサン/EtOH(0.2%DEA)=60/40、流速: 0.5mL/分、温度: 35℃]: Rt = 9.622分、ee: 100%

【1234】

単一の未知の異性体2(E172)

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.67 (br, 0.8H), 5.27 (br, 0.3 H), 4.74 (br, 1H), 4.27~4.25 (m, 1H), 4.01~3.96 (m, 3H), 3.92~3.88 (m, 2H), 3.83~3.78 (m, 1H), 3.54~3.52 (m, 2H), 3.27~3.23 (m, 1H), 2.93~2.83 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.51~2.46 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37~2.30 (m, 1H), 2.00~1.89 (m, 7H)。

LC-MS [移動相: 9分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.00分; MS理論値: 490.3、MS実測値: 491.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

キラルHPLC [AD-H 4.6×250mm、5 μm (Daicel)(CA-HPLC-023)、移動相: ヘキサン/EtOH(0.2%DEA)=60/40、流速: 0.5mL/分、温度: 35℃]: Rt = 14.858分、ee: 99.4%

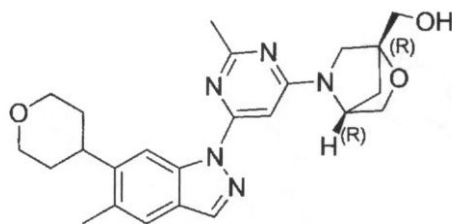
10

【1235】

実施例173

((1R, 4R)-5-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール

【化466】



20

【1236】

標題化合物を、95℃で4時間、トルエン中5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールの溶液、((1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール、CuI、 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ およびN,N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E148およびE149に関して記載されているものと

30

同様の手順により製造した。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.18~4.15 (m, 2H), 4.08~3.95 (m, 4H), 3.65~3.52 (m, 4H), 3.12~3.06 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.05~1.90 (m, 5H), 1.84~1.81 (m, 2H)。

LC-MS [移動相: 2.6分で60%水(0.1%FA)および40%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 1.31分; MS理論値: 435.23、MS実測値: 436.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

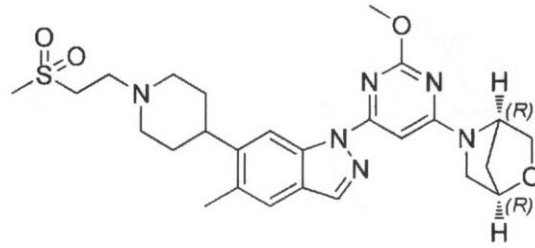
【1237】

実施例174

((1R, 4R)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

40

【化 4 6 7】



【1 2 3 8】

10

EtOH (10 mL) 中、tert-ブチル (1R, 4R) - 5 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (100 mg、0. 24 mmol) の溶液に、(メチルスルホニル) エテン (51 mg、0. 48 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、分取HPLCにより精製し、標題生成物 (100 mg、収率80%) を白色固体として得た。

【1 2 3 9】

キラルHPLC [方法：Apparatusモデル：Waters 2767；カラム：Inertsil ODS-3 20×250mm 10μm；流速：20mL/分；波長：214nm/254nm；トリガー：254nm；移動相A：H₂O (0. 05% TFA)、移動相B：MeCN；勾配：

20

【1 2 4 0】

【表 1 5】

時間	B%
0	25
15. 2	40
15. 5	95
17. 5	95
17. 7	10
20	10

30

【1 2 4 1】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10.01~9.96 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.82~6.50 (m, 1H), 5.11~4.83 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83~3.70 (m, 6H), 3.61~3.53 (m, 3H), 3.29~3.21 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.51~2.47 (m, 3H), 2.12~2.09 (m, 2H), 1.95~1.87 (m, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, d₆-DMSO): δ -74.09 (s, 3F)

LC-MS [移動相：2. 6分で70%水 (0. 1% F A) および30%MeCN (0. 1% F A) から5%水 (0. 1% F A) および95%MeCN (0. 1% F A) へ] : Rt = 0. 861分；MS理論値：526. 24、MS実測値：527. 2 [M+H]⁺。

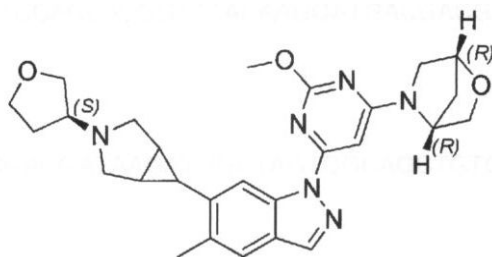
40

50

【1242】

実施例175

(1R, 4R) - 5 - (2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(3-((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) - 1H-インダゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン
【化468】



10

【1243】

標題化合物を、95℃で5時間、トルエン中5-メチル-6-(3-((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) - 1H-インダゾールの溶液、(1R, 4R) - 5 - (6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、CuI、K₃PO₄・3H₂OおよびN, N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E148およびE149に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05~4.01 (m, 1H), 3.90~3.83 (m, 4H), 3.79~3.75 (m, 1H), 3.59~3.51 (m, 4H), 3.19~3.15 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44~2.43 (m, 1H), 2.30~2.25 (m, 1H), 2.05~1.98 (m, 5H)。

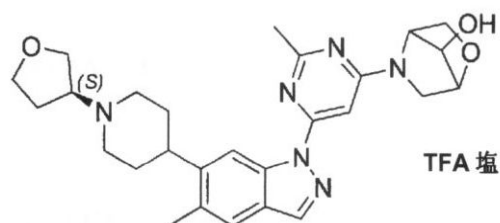
LC-MS [移動相：2. 6分で60%水 (0. 1% FA) および40% MeCN (0. 1% FA) から5%水 (0. 1% FA) および95% MeCN (0. 1% FA) へ] : Ret = 0. 82分; MS理論値：488. 25、MS実測値：489. 2 [M+H]⁺。

30

【1244】

実施例176~177

5-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 1H-インダゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-オール、TFA塩
【化469】



40

【1245】

トルエン (10 mL) 中、(S) - 5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル) ピペリジン-4-イル) - 1H-インダゾール (150 mg、0. 53 mmol)、5-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-オール (175 mg、0. 53 mmol)、CuI (100 mg、0. 53 mmol) およびK₃PO₄ (223 mg、1. 05 mmol) の懸濁液に、DMEDA (93 mg、1. 05 mmol) を加えた。得られた混合物をN₂

50

で3回脱気し、90℃で3時間攪拌し、EtOAc(50mL)で希釈し、飽和NH₄Cl(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC(Waters 2767/Qda、SunFire 19×250mm 10μm、移動相:MeCN/H₂O(0.1%FA):5/95から95/5へ、流速:30mL/分、254nm)により精製し、標題生成物を2種類の白色固体として得た。

【1246】

異性体1(E176)

¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.65(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.11(br, 0.4H), 6.81(br, 0.4H), 4.40(s, 2H), 4.24~4.22(m, 2H), 4.13~3.88(m, 4H), 3.81~3.55(m, 5H), 3.35~3.31(br, 4H), 2.71(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.49~2.40(m, 1H), 2.35~2.28(m, 1H), 2.17~2.08(m, 4H)。

10

¹⁹F NMR(376 MHz, MeOD-d₄): δ -77.12。

LC-MS[移動相:12分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=4.55分;MS理論値:490.3、MS実測値:491.4[M+H]⁺。

【1247】

異性体2(E177)

¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.74(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.93(br, 1H), 5.28~5.27(m, 1H), 5.17(br, 1H), 5.04~5.01(m, 1H), 4.40~4.03(m, 7H), 3.93~3.88(m, 1H), 3.81~3.71(m, 2H), 3.66~3.63(m, 1H), 3.31~3.30(br, 4H), 2.64(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.50~2.41(m, 1H), 2.32~2.21(m, 3H), 2.14~2.05(m, 2H)。

20

¹⁹F NMR(376 MHz, MeOD-d₄): δ -77.29。

LC-MS[移動相:12分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=4.64分;MS理論値:490.3、MS実測値:491.4[M+H]⁺。

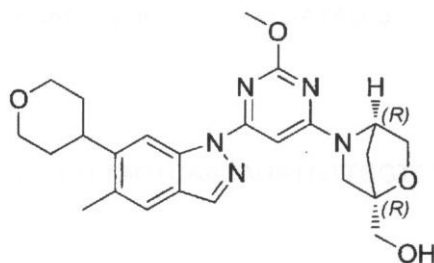
【1248】

実施例178

((1R, 4R)-5-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール

30

【化470】



40

【1249】

標題化合物を、100℃、N₂下で4時間、トルエン中((1R, 4R)-5-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノールおよび5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールの懸濁液、CuI、K₃PO₄およびN¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミンから出発し、E148およびE149に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【1250】

分取HPLC[方法:Apparatusモデル:Waters 2767;カラム:I

50

n e r t s i l O D S - 3 2 0 × 2 5 0 m m 1 0 μ m ; 流 速 : 2 0 m L / 分 ; 波 長 : 2 1 4 n m / 2 5 4 n m ; ト リ ガ ー : 2 5 4 n m ; 移 動 相 A : H₂O (0 . 0 5 % T F A) 、 移 動 相 B : M e C N ; 勾 配 :

【 1 2 5 1 】

【 表 1 6 】

時間	B%
0	25
15. 2	40
15. 5	95
17. 5	95
17. 7	10
20	10

10

20

【 1 2 5 2 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.74~6.59 (m, 1H), 6.36~4.66 (m, 1H), 4.18~4.13 (m, 5H), 4.08~3.98 (m, 4H), 3.65~3.59 (m, 3H), 3.54~3.51 (m, 1H), 3.13~3.08 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01~1.81 (m, 6H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -75.89 (s, 3F)

L C - M S [移 動 相 : 2 . 6 分 で 5 0 % 水 (0 . 1 % F A) お よ び 5 0 % M e C N (0 . 1 % F A) か ら 5 % 水 (0 . 1 % F A) お よ び 9 5 % M e C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 1 . 1 7 7 分 ; M S 理 論 値 : 4 5 1 . 2 2 、 M S 実 測 値 : 4 5 2 . 2 [M + H]⁺。

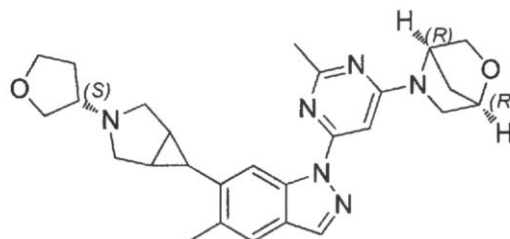
30

【 1 2 5 3 】

実施例 1 7 9

(1 R , 4 R) - 5 - (2 - メ チ ル - 6 - (5 - メ チ ル - 6 - (3 - ((S) - テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン - 3 - イ ル) - 3 - ア ザ ビ シ ク ロ [3 . 1 . 0] ヘ キ サ ン - 6 - イ ル) - 1 H - イ ン ダ ズ オール - 1 - イ ル) ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - オ キ サ - 5 - ア ザ ビ シ ク ロ [2 . 2 . 1] ヘ プ タ ン

【 化 4 7 1 】



40

【 1 2 5 4 】

M e C N (2 0 m L) 中 、 (1 R , 4 R) - 5 - (6 - (6 - (3 - ア ザ ビ シ ク ロ [3 . 1 . 0] ヘ キ サ ン - 6 - イ ル) - 5 - メ チ ル - 1 H - イ ン ダ ズ オール - 1 - イ ル) - 2 -

50

メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(150mg、0.37mmol)の溶液に、室温で、N₂下、4-メチルベンゼンスルホン酸(R)-テトラヒドロフラン-3-イル(271mg、1.12mmol)およびK₂CO₃(154mg、1.12mmol)を加えた。この反応混合物を110℃で24時間攪拌した。この混合物をEtOAcで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーおよびフラッシュカラムにより精製し、生成物を白色固体として得た(35mg、収率:19%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.25 (m, 0.65H), 4.73 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.41-2.40 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 4H), 1.88 (m, 2H)。

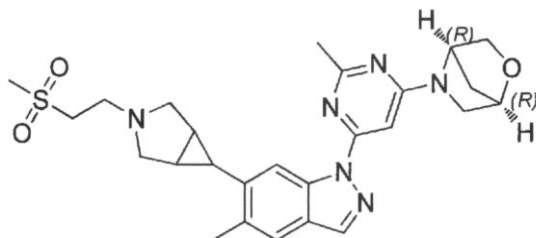
LC-MS [移動相: 2.6分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 1.12分; MS理論値: 472.26、MS実測値: 473.5 [M+H]⁺。

【1255】

実施例180

(1R, 4R)-5-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

【化472】



【1256】

EtOH(10mL)中、(1R, 4R)-5-(6-(6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(80mg、0.20mmol)の溶液に、室温で、N₂下、(メチルスルホニル)エチン(42mg、0.40mmol)を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物をフラッシュカラムにより精製し、生成物を白色固体として得た(20mg、収率:19%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.27 (m, 0.48H), 4.74 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.53-3.32 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.17-3.16 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 3H), 2.63-2.59 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)。

LC-MS [移動相: 2.6分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 1.13分; MS理論値: 508.23、MS実測値: 509.4 [M+H]⁺。

【1257】

F. アッセイおよびデータ

上述のように、本発明の化合物はLRRK2キナーゼ阻害剤であり、LRRK2により媒介される疾患の治療に有用である。本発明の化合物の生物学的活性および/または特性は、LRRK2キナーゼ阻害剤としての候補化合物の活性を決定するためのアッセイを含

む任意の好適なアッセイ、ならびに組織および *in vivo* モデルを用いて決定することができる。

【1258】

1. アッセイ

a. 全長 G2019 ヒト LRRK2 阻害質量分析アッセイ

ロイシンリッチリピートキナーゼ 2 (LRRK2) 阻害に関するこのアッセイは、ハイ スループット Rapid Fire 質量分析アッセイを用いたペプチド「LRRKtide」(LRRKtide: RLGRDKEYKT*LRQIRQ “*” はリン酸化の部位を意味する) およびリン酸化「LRRKtide」の直接的測定に基づく。阻害剤は、LRRKtide のホスホ-LRRKtide への変換を低減する化合物である。

10

【1259】

ヒト G2019 LRRK2 プラスミドの調製

PCR クローニングに使用したプライマー:

pHTBV-F: 配列番号 1

LRRK2 wt-F1: 配列番号 2

LRRK2 wt-R1: 配列番号 3

LRRK2 wt-F2: 配列番号 4

LRRK2 wt-R2: 配列番号 5

LRRK2 wt-F3: 配列番号 6

pHTBV-R: 配列番号 7

pHTBV1-N-Flag-hu LRRK2 は、上記のプライマーを用い、pcDNA3.1 (+) __ヒト__ LRRK2 (NCBI 参照配列: NP_940980.3) から N 末端 Flag タグを有する全長 LRRK2 配列を増幅する PCR により作製し、pHTBV1mcs3 ベクターの BamHI 部位と KpnI 部位の間にクローニングした。

20

【1260】

G2019 全長 Flag-LRRK2 コード配列は、配列番号 8 である。

【1261】

ヒト G2019 全長 N 末端 flag タグを有する LRRK2 タンパク質の翻訳されたアミノ酸配列は、配列番号 9 である。

【1262】

昆虫細胞の培養

Sf9 昆虫細胞 (Invitrogen Life Technologies、カールスバッド、CA) を 27°C、500ml 振盪フラスコ (Erlenmeyer、Corning) 中、SF900 I I SFM で維持した。これらの細胞は指数関数的増殖相で維持し、週に 2 回継代培養した。より大容量とするためには、細胞を 2 リットルの振盪フラスコ (Erlenmeyer、Corning) にて、27°C のインキュベーター振盪機にて 120rpm で振盪しながら増殖させた。

30

【1263】

BacMam ウイルスの作製

組換え BacMam ウイルスを作製するために、DH10Bac コンピテント細胞 (10361-012、Invitrogen) を遺伝子型が通常のヒト LRRK2 BacMam プラスミドで形質転換させて組換えバキュロウイルス DNA を作製した。Sf9 昆虫細胞を組換えバキュロウイルス DNA とセルフェクチン (10362-100、Invitrogen) の混合物で同時トランスフェクトした。27°C で 4 時間のインキュベーション後に、トランスフェクション培地を、5% HI FBS (10100147、Invitrogen) を含有する Sf-900 I I I SFM 培地に置き換えた。細胞をさらに 4 日間インキュベートした。バキュロウイルス (P0 ウイルス原株) を含有する感染細胞培養培地を回収し、さらに 200ml の Sf9 細胞に 200~300ul の P0 を感染させることにより増幅した。

40

【1264】

50

BacPAKRapid力価によるBacMamウイルス力価の定量

ブランク形成単位 (p f u) / m l として測定されるウイルス力価は、BacPAK Rapid力価キット (631406、Clontech) を製造のプロトコールに従って用いて決定した。96ウェルプレートに 3×10^5 細胞 / ウェルで播種した Sf9 細胞を、ウイルス原株の希釈系とともに 27°C で 1 時間インキュベートし、各ウェルに $50 \mu\text{l}$ メチルセルロースのオーバーレイを加えた後に 43 ~ 47 時間インキュベーションを行った。次に、これらの細胞を 4 % パラホルムアルデヒド (PFA) 中で固定した。これらの細胞を希釈正常ヤギ血清でブロッキングした後、それらの細胞にマウス抗 gp64 抗体を加えた。30 分のインキュベーション後に、細胞を 0.2 % トリトン X100 (PBST) 含有リン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、さらに 30 分間、ヤギ抗マウス抗体 / HRP コンジュゲートとともにインキュベートした。その後、単一の感染細胞および感染細胞巣を暗青色により検出する青色ペルオキシダーゼ基質とのインキュベーションを行った。

10

【1265】

タンパク質発現および精製

a) Flag タグを有する全長 G2019 ヒト LRRK2 の発現

HEK293 6E 細胞を、 37°C のインキュベーターにて、 110 rpm で回転するオービタルシェーカー上、5 % CO_2 加湿雰囲気中でインキュベートした。形質導入当日に細胞生存率は 98 % より高く、細胞密度は $1 \times 10^6 \sim 1.5 \times 10^6$ 細胞 / m l の範囲であった。

【1266】

20

HEK293 6E 細胞を $1,000 \text{ rpm}$ で 10 分間遠心分離し、次いで、これらの細胞を 0.1 % F-68 (Invitrogen: 24040-032) を含むが抗生物質 (G418) は含まない新鮮な Freestyle 293 発現培地 (Invitrogen: 12338) に 1×10^6 細胞 / m l の密度で再懸濁させた。

【1267】

Flag-hu LRRK2 (遺伝子型的に正常な) 遺伝子を有する BacMam ウイルスを 40,000 g で 2 時間遠心分離し、次いで、新鮮な Freestyle 293 発現培地に再懸濁させた。再懸濁させたウイルスを MOI 10 で細胞に加えた。これらにての細胞を 37°C のインキュベーターにて 110 rpm で回転するオービタルシェーカー上、空気中 5 % CO_2 の加湿雰囲気中でインキュベートした。培養物を形質導入後およそ 48 時間で、 $4,000 \text{ rpm}$ で 20 分間の遠心分離により採取し、精製のためにペレットを冷凍した。

30

【1268】

b) Flag タグを有する全長 G2019 ヒト LRRK2 の精製

細胞ペレットを (20 mL / リットル細胞培養物) の溶解バッファー (50 mM トリス HCl pH7.5 4°C 、500 mM NaCl、0.5 mM EDTA、0.1 % トリトン X-100、10 % グリセロール、直前に 2 mM DTT を添加) に、供給者により示唆されている推奨濃度のプロテアーゼ阻害剤 (Roche: 04693132001) およびベンゾナーゼ (Merck Millipore: 70746-3CN) とともに再懸濁させた。懸濁細胞を氷上で 30 分間 (2 秒オン / 4 秒オフ、振幅 20 %) の音波処理により溶解させ、 4°C にて $10,000 \text{ rpm}$ で 30 分間遠心分離した。上清を抗 Flag 磁性ビーズ (Sigma-Aldrich: M8823) の細胞培養物 1 mL / リットルとともに 4°C で 3 時間インキュベートした後、それらのビーズを 5 mL (カラム容量) の結合バッファー (50 mM トリス pH7.5 @ 4°C 、500 mM NaCl、0.5 mM EDTA、0.1 % トリトン X-100、10 % グリセロール、直前に 2 mM DTT を添加) により 3 回洗浄した。Flag タグを有する LRRK2 タンパク質を溶出バッファー (50 mM トリス pH7.5 @ 4°C 、500 mM NaCl、0.5 mM EDTA、0.1 % トリトン X-100、10 % グリセロール、直前に 2 mM DTT を添加、 $250 \mu\text{g} / \text{mL}$ Flag ペプチド (Sigma-Aldrich: F3290)) により 4°C で 2 時間溶出した。Flag ペプチドを Zeba Spin 脱塩カラム

40

50

7 K M W C O (T h e r m o - F i s h e r : 8 9 8 9 3) により除去し、溶出された L R R K 2 タンパク質のバッファーを、A m i c o n U l t r a C e n t r i f u g a l F i l t e r U n i t s (1 0 0 k D) (M e r c k : U F C 9 1 0 0 9 6) を用いて保存バッファー (5 0 m M トリス p H 7 . 5 @ 4 C 、 1 5 0 m M N a C l 、 0 . 5 m M E D T A 、 0 . 0 2 % トリトン X - 1 0 0 、 2 m M D T T および 5 0 % グリセロール) に交換した。L R R K 2 タンパク質を含有する画分をプールし、アリコートに分け、- 8 0 ° C で保存した。タンパク質濃度をブラッドフォードタンパク質アッセイにより決定し、タンパク質純度を N u P A G N o v e x 4 - 1 2 % ビスートリスタンパク質ゲル (I n v i t r o g e n : N P 0 3 2 2 B O X) により分析した。

【1269】

アッセイプロトコール

1) 1 0 m M の試験化合物を 1 0 0 % D M S O に溶解させ、1 対 4 の連続希釈を行った。次に、この希釈系 1 0 0 n L を、第 6 列と第 1 8 列を除く 3 8 4 ウェル v 底ポリプロピレンプレートに加えた。対照ウェルとしての第 6 列と第 1 8 列には 1 0 0 n L の D M S O を加えた。アッセイ希釈により試験化合物の最高最終アッセイ濃度は 1 0 0 μ M となった。

【1270】

2) プレストップアッセイ対照として用いるために、実験室級の水中 1 % ギ酸 5 0 μ l を第 1 8 列に、マルチドロップコンビディスペンサーを用いて加えた。

【1271】

3) アッセイバッファー (5 0 m M H e p e s (p H 7 . 2) 、 1 0 m M M g C l 2 、 1 5 0 m M N a C l 、 5 % グリセロール、0 . 0 0 2 5 % トリトン X - 1 0 0 および 1 m M D T T) 中、5 0 n M の精製組換え全長 F l a g - L R R K 2 を含有する「酵素溶液」5 μ L を総てのウェルに、マルチドロップコンビディスペンサーを用いて加え、最終アッセイ濃度を 2 5 n M L R R K 2 酵素とした。これにより第 6 列 (酵素および D M S O) は 0 % 阻害となり、第 1 8 列は 1 0 0 % 阻害 (プレストップ対照) となった。その後、試験プレートを室温で 3 0 分間インキュベートした。

【1272】

4) 5 0 u M L R R K t i d e ペプチド基質および 4 m M A T P を含有する「基質溶液」5 μ L をプレートの総てのウェルに、マルチドロップコンビディスペンサーを用いて加え、最終アッセイ濃度を 2 5 u M L R R K t i d e および 2 m M A T P とした。次に、試験プレートを室温で 1 時間インキュベートした (インキュベーションは、酵素バッチの違いによる反応の速度および直線性によって異なり得る) 。

【1273】

5) 実験室級の水中 1 % ギ酸 5 0 μ l を総てのウェル (第 1 8 列を除く) に加えて反応物を急冷し、プレートを 3 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離した。次に、試験プレートを、A B S c i e x A P I 4 0 0 0 三連四重極質量分析計に接続した A g i l e n t R a p i d F i r e ハイスルーブット固相抽出システムにて、以下の設定で分析した。

【1274】

R a p i d F i r e 設定：

・ S i p 高 (S i p H e i g h t) = 2 m m 、吸引 = 5 0 0 m s 、ロード時間 = 3 0 0 0 m s 、溶出時間 = 3 0 0 0 m s 、再平衡化 (R e q u i l i b r a t i o n) = 5 0 0 m s 。

・流速：ポンプ 1 = 1 . 5 m L / 分、ポンプ 2 = 1 . 2 5 m L / 分、ポンプ 3 = 0 . 8 m L / 分

質量分析計設定

・ L R R K t i d e 検出設定：Q 1 質量 6 4 4 . 8 D a 、Q 3 質量 6 3 8 . 8 、デクラスタリング電位 7 6 ボルト、衝突エネルギー 3 7 ボルト、C X P = 3 4 ボルト。

・ホスホ-L R R K t i d e 検出設定：Q 1 質量 6 7 1 . 4 D a 、Q 3 質量 6 3 8 . 8 、デクラスタリング電位 7 6 ボルト、衝突エネルギー 3 7 ボルト、C X P = 3 4 ボルト

・ C 4 カートリッジを使用し、ランニングバッファーは：A (水性) 水中 0 . 1 % ギ酸 B

10

20

30

40

50

(有機) 0.1%ギ酸、80%アセトニトリル、20%水であった。

・衝突ガス：12、カーテンガス：25、イオン源ガス(1)：60、イオン源ガス(2)：60、イオンスプレー電圧：5500、温度：600、インターフェースヒーター(Interface Heater)：オン。

・分解能Q1：低、分解能Q3：低。

【1275】

6) データはActivity Baseソフトウェア(IDBS)を用いて解析した。LRKKtideからホスホ-LRKKtideへの変換率%は、下式を用いて計算した。

%変換率 = (ホスホ-LRKKtide生成物ピーク面積 / (ホスホ-LRKKtide生成物ピーク面積 + LRKKtide基質ピーク面積)) * 100 10

【1276】

b. 組換え細胞LRKK2 AlphaScreenアッセイ

細胞においてLRKK2キナーゼ活性に対する化合物の活性を決定するために、観察されたLRKK2 Ser 935リン酸化のLRKK2キナーゼ依存性調節(Dzamko et al., 2010, Biochem. J. 430: 405-413)を用い、組換え全長LRKK2タンパク質を過剰発現するように操作されたヒト神経芽腫細胞株SH-SY5YにおけるLRKK2 Ser 935リン酸化の、定量的な384ウェルプレートに基づくイムノアッセイを開発した。

【1277】

全長組換えLRKK2を発現するBacMamウイルスはInvitrogenから購入し、3%ウシ胎仔血清を添加したSF-900 III SFM培地にて、4~5日間、MOI 0.3でSF-9細胞に接種することにより増幅した。次に、感染細胞培養物を2000gで20分間遠心分離し、ウイルス上清力価を抗gp64ブランクアッセイにより決定し、4℃で保存した。

【1278】

アフィニティー精製した抗ホスホLRKK2 Ser 935ヒツジポリクローナル抗体(Dzamko et al., 2010, Biochem. J. 430: 405-413)を標準的な方法(Perkin Elmer)によりビオチン化した。抗LRKK2ウサギポリクローナル抗体は、Novus Biologicalsから購入した。AlphaScreenタンパク質A IgG キット(アクセプタービーズおよびドナービーズを含む)は、Perkin Elmerから購入した。

【1279】

SH-SY5Y細胞を、10%透析ウシ胎仔血清を含むDMEM/F12培地で増殖させ、37℃にて、0.5%トリプシン-EDTAで5分間処理した後、4分間1000rpmで遠心分離することにより回収した。細胞ペレットをOpti-MEM血清低減培地(Invitrogen)に200,000細胞/mlで再懸濁させ、BacMam LRKK2ウイルスとMOI=50で混合した。50μlの細胞溶液を384ウェルプレートの各ウェルに分注し、37℃、5%CO₂で24時間インキュベートした。

【1280】

試験化合物の希釈系をOpti-MEM血清低減培地(Invitrogen)で調製し、最高最終アッセイ濃度が10μMとなるように5.6μlを化合物プレートから細胞アッセイプレートに移した。対照としての特定のウェルにはDMSOを用いた。細胞を37℃、5%CO₂で60分間インキュベートした。次に、培地を除去し、20μlの細胞溶解バッファー(Cell Signaling Technology)を添加して4℃で20分間インキュベートすることにより細胞を溶解させた。次に、10μlの抗体/アクセプタービーズ混合物[AlphaScreen検出バッファー(25mMヘプス(pH 7.4)、0.5%トリトンX-100、1mg/mlデキストラン500および0.1%BSA)中、(1/1000ビオチン化-pS935 LRKK2抗体、1/1000総LRKK2抗体、1/100アクセプタービーズ)]を各ウェルに加え、プレートを 50

暗所、周囲温度で2時間インキュベートした。10 μ lのドナービーズ溶液 (Alpha Screen 検出バッファー中、1/33.3ドナービーズ)を各ウェルに加えた。暗所、周囲温度でさらに2時間インキュベートした後、プレートをEnVision (商標) プレートリーダーにて、励起680nmを用い、発光520~620nmで読み取った。用量反応曲線データは、シグモイド用量反応モデルに基づいた。

【1281】

c. FASSIF 溶解度アッセイ

化合物溶解度は、pH6.5の絶食状態の人工腸液 (FaSSIF) で評価した。特定の量の試験化合物を特定の容量のFaSSIFに加え、約1mg/mlの懸濁液を調製した。この懸濁液を水浴シェーカーにて37℃で24時間インキュベートした。4時間および24時間で懸濁液を14K rpmで15分間遠心分離した。100 μ lの上清を抜き取り、同容量の50%アセトニトリル水溶液で希釈し、UPLC (超高速液体クロマトグラフィー) で分析した。FaSSIF溶解度は試験化合物のピーク面積に基づいて計算した。

10

【1282】

FaSSIF (170ml) の調製 100mgのレシチンおよび274mg (無水当量) のNaTaurocholateを約150mlのpH6.5バッファー中に溶解させた。溶液をpH6.5のバッファーで170mlの容量とした。

【1283】

pH6.5バッファー溶液 (1L) の調製 4.083gのKH₂PO₄ および7.456g KClを800mlの水に溶解させた後、100mlの0.1M NaOHを加えた。この溶液を水で1Lの容量とした。このバッファー溶液のpH値を測定し、6.50±0.1に調整した。

20

【1284】

UPLC校正および溶解度計算のための標準溶液 2 μ M、20 μ Mおよび200 μ M DMSO (水中50%ACN) 溶液。

【1285】

UPLC法およびパラメーター

機器: Waters ACQUITY UPLCシステム

カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μ m、2.1×50mm)

30

移動相: A: 水中0.1% TFA / B: CAN中0.1% TFA

勾配: 0分 (A 95% / B 5%)、2分 (A 5% / B 95%)、2.5分 (A 5% / B 95%)、2.6分 (A 95% / B 5%)、3分 (A 95% / B 5%)

流速: 0.8 mL / 分; カラム温度: 40℃; 注入容量: 1.0 μ L; UV検出: 280nm

【1286】

d. CLND 溶解度アッセイ

化合物の動力的溶解度は、公知のプロトコール (例えば、Bhattachar S. N.; Wesley J. A.; Seadeek C., Evaluation of the Chemiluminescent Nitrogen Detector for Solubility Determinations to Support Drug Discovery, J. Pharm. Biomed. Anal. 2006 (41):152-157; Kestranek A, Chervenek A, Logenberger J, Placko S. Chemiluminescent Nitrogen Detection (CLND) to Measure Kinetic Aqueous Solubility, Curr Protoc Chem Biol., 2013, 5(4):269-80参照) に基づき、CLND (化学発光窒素検出) 溶解度アッセイによって評価することができる。一般に、試験化合物の10mM DMSO保存溶液5 μ lをpH7.4リン酸緩衝生理食塩水で100 μ lに希釈し、室温で1時間平衡し、Millipore Multiscreen HTS-PCF フィルタープレート (MSSLBPC) で濾過した。濾液を、適宜校正したフローインジェクション化学発光窒素検出により定量する。

40

【1287】

50

2. アッセイデータ

実施例 E 1 ~ E 3 0、E 3 3 ~ E 7 3、E 7 5 ~ 8 6、E 1 3 2、E 1 3 5、E 1 3 7、E 1 3 9、E 1 4 1、E 1 4 3、E 1 4 7、E 1 4 9、E 1 5 0、E 1 5 1、E 1 5 3、E 1 5 5、E 1 5 7、E 1 6 1、E 1 6 2、E 1 6 4、E 1 6 5、E 1 6 8、E 1 7 2、E 1 7 5、E 1 7 6、E 1 7 9 および E 1 8 0 の化合物を組換え細胞 L R R K 2 α S c r e e n アッセイで試験したところ、 ≥ 6 の p I C 5 0 を示した。実施例 E 3 1 ~ 3 2 は、それぞれ 5. 9 7 および 5. 7 3 の p I C 5 0 を示した。しかしながら、E 3 1 および E 3 2 はいくつかの鏡像異性体のうちの 2 つであり、他の鏡像異性体は、 ≥ 6 の p I C 5 0 を示すことに留意されたい。

【1288】

実施例 E 1 ~ E 3、E 5 ~ 7、E 9、E 1 1、E 1 3、E 1 5、E 1 7 ~ 2 1、E 2 3、E 2 5 ~ 2 9、E 5 6 ~ E 5 9、E 6 7 ~ E 6 9、E 7 1 ~ E 7 3、E 7 5 ~ E 7 8、E 8 1、E 8 4 ~ 8 6、E 1 3 3、E 1 4 2、E 1 4 8、E 1 5 2、E 1 5 4、E 1 5 6、E 1 5 9、E 1 6 3、E 1 6 6、E 1 7 0、E 1 7 1 および E 1 7 3 の化合物を組換え細胞 L R R K 2 α S c r e e n アッセイで試験したところ、 ≥ 7 の p I C 5 0 を示した。実施例 E 1 の化合物は組換え細胞 L R R K 2 α S c r e e n アッセイで 7. 7 の p I C 5 0 を示した。

【1289】

実施例 E 5、E 1 1、E 1 7 ~ E 1 8、E 5 6、E 7 2、E 7 5 ~ 7 6、E 7 8、E 8 1、E 1 5 8、E 1 6 0、E 1 6 7、E 1 7 4 および E 1 7 8 の化合物は、組換え細胞 L R R K 2 α S c r e e n アッセイで試験したところ、 ≥ 8 の p I C 5 0 を示した。

【1290】

実施例 E 1 ~ E 2、E 5、E 7 ~ E 1 1、E 2 5 ~ E 2 6、E 3 2 ~ E 3 4、E 3 9 ~ E 4 5、E 4 7 ~ E 4 8、E 5 0、E 5 3 ~ E 5 4、E 5 6 ~ E 5 8、E 6 0 ~ E 6 3、E 8 0 ~ E 8 3、E 1 3 2、E 1 3 7、E 1 3 9、E 1 4 7、E 1 5 1、E 1 5 7 および E 1 7 7 の化合物を全長 G 2 0 1 9 ヒト L R R K 2 阻害質量分析アッセイで試験したところ、 $\geq 6. 0$ の p I C 5 0 を示した。実施例 E 1 3 3、E 1 4 2、E 1 4 3、E 1 4 8、E 1 4 9、E 1 5 0、E 1 5 2 ~ E 1 5 6、E 1 5 8 ~ E 1 6 4、E 1 6 6、E 1 7 0、E 1 7 1、および E 1 7 3 ~ E 1 7 6 の化合物は、 $\geq 7. 0$ の p I C 5 0 を示した。実施例 E 1 6 7 および E 1 7 8 の化合物は、 $\geq 8. 0$ の p I C 5 0 を示した。

【1291】

3. 配列表

ヒト G 2 0 1 9 L R R K 2 プラスミド調製物：p H T B V - F の P C R クローニングに使用した配列番号 1 のプライマー

【化 4 7 3】

5'-GATCTCGACGGGCGCGGATCCACCATGGATTACAAGGATGACGACGAT-3'

【1292】

配列番号 2 ヒト G 2 0 1 9 L R R K 2 プラスミド調製物：L R R K 2 w t - F 1 の P C R クローニングに使用したプライマー

【化 4 7 4】

5'-CATGGATTACAAGGATGACGACGATAAGATGGCTAGTGGCAGCTGTCAG-3'

【1293】

配列番号 3 ヒト G 2 0 1 9 L R R K 2 プラスミド調製物：L R R K 2 w t - R 1 の P C R クローニングに使用したプライマー

【化 4 7 5】

5'-GTTACAGAGATCCACTATTCAGTAAGAGTTCCACCAATTTGGGACTG-3'

10

20

30

40

50

【1294】

配列番号4 ヒトG2019 LRRK2プラスミド調製物：LRRK2 wt-F2のPCRクローニングに使用したプライマー

【化476】

5'-GAATAGTGGATCTCGTGAACAAG-3'

【1295】

配列番号5 ヒトG2019 LRRK2プラスミド調製物：LRRK2 wt-R2のPCRクローニングに使用したプライマー

【化477】

5'-GTCAGACAAACTGCTTGAACCAGC-3'

【1296】

配列番号6 ヒトG2019 LRRK2プラスミド調製物：LRRK2 wt-F3のPCRクローニングに使用したプライマー

【化478】

5'-CTGGTTCCAAGCAGTTTGTCTGACCACAGGCCTGTGATAG-3'

【1297】

配列番号7 ヒトG2019 LRRK2プラスミド調製物：pHTBV-RのPCRクローニングに使用したプライマー

【化479】

5'-GTTCTAGCCAAGCTTGGTACCCTATTACTCAACAGATGTTTCTCTC-3'

【1298】

配列番号8 G2019全長Flag-LRRK2コード配列

【化480】

atggattacaaggatgacgacgataagATGGCTAGTGGCAGCTGTCAGGGGTGCGAAGAGGACGAGGAAAC
TCTGAAGAAGTTGATAGTCAGGCTGAACAATGTCCAGGAAGGAAAACAGATAGAAACGCTGGTC
CAAATCCTGGAGGATCTGCTGGTGTTCACGTACTCCGAGCACGCCTCCAAGTTATTTCAAGGCAA
AAATATCCATGTGCCTCTGTTGATCGTCTTGGACTCCTATATGAGAGTCGCGAGTGTGCAGCAGG
TGGGTTGGTCACTTCTGTGCAAATTAATAGAAGTCTGTCCAGGTACAATGCAAAGCTTAATGGGA
CCCCAGGATGTTGGAAATGATTGGGAAGTCCTTGGTGTTCAACCAATTGATTCTTAAATGCTAAC
AGTTCATAATGCCAGTGTAACTTGTCACTGATTGGACTGAAGACCTTAGATCTCCTCCTAACTTC
AGGTAAATCACCTTGCTGATACTGGATGAAGAAAGTGATATTTTCATGTTAATTTTGTATGCCAT
GCACTCATTTCCAGCCAATGATGAAGTCCAGAACTTGGATGCAAAGCTTTACATGTGCTGTTTG
AGAGAGTCTCAGAGGAGCAACTGACTGAATTTGTTGAGAACAAGATTATATGATATTGTTAAGT
GCGTTAACAAATTTTAAAGATGAAGAGGAAATTGTGCTTCATGTGCTGCATTGTTTACATTCCCTA
GCGATTCTTGCAATAATGTGGAAGTCCTCATGAGTGGCAATGTCAGGTGTTATAATATTGCGT
GGAAGCTATGAAAGCATTCCCTATGAGTGAAGAATTCAAGAAGTGAGTTGCTGTTTGTCCATA
GGCTTACATTAGGTAATTTTTTCAATATCCTGGTATTAACGAAGTCCATGAGTTTGTGGTGAAAG
CTGTGCAGCAGTACCCAGAGAATGCAGCATTGCAGATCTCAGCGCTCAGCTGTTTGGCCCTCCT
CACTGAGACTATTTTCTTAAATCAAGATTTAGAGGAAAAGAATGAGAATCAAGAGAATGATGATGA
GGGGGAAGAAGATAAATTGTTTTGGCTGGAAGCCTGTTACAAAGCATTACGTTGGCATAGAAAGA
ACAAGCACGTGCAGGAGGCCGCATGCTGGGCACTAAATAATCTCCTTATGTACCAAAACAGTTTA
CATGAGAAGATTGGAGATGAAGATGGCCATTTCCAGCTCATAGGGAAGTGATGCTCTCCATGC
TGATGCATTCTTCATCAAAGGAAGTTTCCAGGCATCTGCGAATGCATTGTCAACTCTCTTAGAAC
AAAATGTTAATTTAGAAAATACTGTTATCAAAGGAATACACCTGAATGTTTGGAGTTAATGCA
GAAGCATATACATTCTCCTGAAGTGGCTGAAAGTGGCTGTAAATGCTAAATCATCTTTTTGAAGG
AAGCAACACTTCCCTGGATATAATGGCAGCAGTGGTCCCCAAAATACTAACAGTTATGAAACGTC
ATGAGACATCATTACAGTGCAGCTGGAGGCGCTTCGAGCTATTTTACATTTTATAGTGCCTGGC
ATGCCAGAAGAATCCAGGGAGGATACAGAATTTATCATAAAGCTAAATATGGTTAAAAACAGTG
TTTCAAGAATGATATTCACAACTGGTCCTAGCAGCTTTGAACAGGTTTATTGGAAATCCTGGGAT
TCAGAAATGTGGATTAAGTAATTTCTTATTGATCATTTTCTGATGCATTAGAGATGTTATCC
CTGGAAGGTGCTATGGATTTCAGTGTCTTACACACTGCAGATGTATCCAGATGACCAAGAAATTC
GTGTCTGGGTTAAGTCTTATAGGATACTTGATTACAAAGAAGAATGTGTTTATAGGAACTGGACA
TCTGCTGGCAAAAATTCTGGTTTCCAGCTTATACCGATTTAAGGATGTTGCTGAAATACAGACTAA

10

20

30

40

50

AGGATTTTCAGACAATCTTAGCAATCCTCAAATTGTCAGCATCTTTTTCTAAGCTGCTGGTGCATCA
TTCATTTGACTTAGTAATATTCCATCAAATGTCTTCCAATATCATGGAACAAAAGGATCAACAGTTT
CTAAACCTCTGTTGCAAGTGTTTTGCAAAAGTAGCTATGGATGATTACTTAAAAAATGTGATGCTA
GAGAGAGCGTGTGATCAGAATAACAGCATCATGGTTGAATGCTTGCTTCTATTGGGAGCAGATG
CCAATCAAGCAAAGGAGGGATCTTCTTTAATTTGTCAGGTATGTGAGAAAAGAGAGCAGTCCCAAA
TTGGTGAACTCTTACTGAATAGTGGATCTCGTGAACAAGATGTACGAAAAGCGTTGACGATAAG
CATTGGGAAAGGTGACAGGCCAGATCATCAGCTTGCTCTTAAGGAGGCTGGCCCTGGATGTGGCC
AACAATAGCATTTGCCCTTGAGGATTTGTATAGGAAAAGTTGAACCTTCTTGCTTGGTCTTTA
TTCCAGATAAGACTTCTAATTTAAGGAAACAAACAAATATAGCATCTACACTAGCAAGAATGGTG
ATCAGATATCAGATGAAAAGTGCTGTGGAAGAAGGAACAGCCTCAGGCAGCGATGGAAATTTTTCT
TGAAGATGTGCTGTCTAAATTTGATGAATGGACCTTTATTCTGACTCTTCTATGGACAGTGTGTT
TGCTCAAAGTGATGACCTGGATAGTGAAGGAAGTGAAGGCTCATTTCTTGAAAAAGAAATCTA
ATTCATTTAGTGTAGGAGAATTTACCGAGATGCGGTATTACAGCGTTGCTCACCAAATTTGCAAA
GACATTTCAATTCCTTGGGGCCCATTTTGTATCATGAAGATTTACTGAAGCGAAAAAGAAAAATAT
TATCTTCAGATGATTCACTCAGGTCATCAAAACTTCAATCCCATATGAGGCATTGACACAGCATTT
CTTCTCTGGCTTCTGAGAGAGAATATATTACATCACTAGACCTTTCAGCAAATGAACTAAGAGATA
TTGATGCCCTAAGCCAGAAATGCTGTATAAGTGTTCAATTTGGAGCATCTTGAAGAGCTGGAGCTT
CACCAGAATGCACTCACGAGCTTCCACAACAGCTATGTGAACTCTGAAGAGTTTGACACATTT
GGACTTGACAGTAATAAATTTACATCATTTCTTCTTATTTGTTGAAAATGAGTTGTATTGCTAAT
CTTGATGTCTCTCGAAATGACATTGGACCCTCAGTGGTTTTAGATCCTACAGTGAATGTCCAAC
CTGAAACAGTTTTAACCTGTCTATATAACCAGCTGTCTTTGTACCTGAGAACCTCACTGATGTGTA
GAGAACTGGAGCAGCTCATTTTGAAGGAAATAAAATATCAGGGATATGCTCCCCCTTGAGACT
GAAGGAACTGAAGATTTTAAACCTTAGTAAGAACCACATTTTATCCCTATCAGAGAACTTTCTTGA
GGCTTGCTCTAAAGTGAGAGATTTGAGTGCCAGAAATGAATTTTCTTGCTGCTATGCCCTTCTTGC
CTCCTTCTATGACAATCCTAAAATTATCTCAGAACAAATTTTCTGTATTCCAGAAGCAATTTTAAA
TCTTCCACACTTGCGGTCTTTAGATATGAGCAGCAATGATATTGAGTACCTACCAGGTCCCGCAC
ACTGGAATCTTTGAACTTAAGGGAACCTTATTTAGCCATAATCAGATCAGCATCTTGAGATTTGA
GTGAAAAAGCATATTTATGGTCTAGAGTAGAGAACTGCATCTTCTCACAATAAACTGAAAGAGA
TTCCTCCTGAGATTGGCTGTCTTGAAAATCTGACATCTCTGGATGTCAGTTACAACCTTGAACTAA
GATCCTTTCCCAATGAAATGGGGAAATTAAGCAAAATATGGGATCTTCTTTGGATGAACTGCAT
CTTAACCTTTGATTTTAAACATATAGGATGTAAAGCCAAAGACATCATAAGGTTTCTTCAACAGCGA
TTAAAAAAGGCTGTGCCTTATAACCGAATGAACTTATGATTGTGGGAAATACTGGGAGTGGTAA
AACCACCTTATTGACGCAATTAATGAAAACCAAGAAATCAGATCTTGGAATGCAAAAGTGCCACAG
TTGGCATAGATGTGAAAGACTGGCCTATCCAAATAAGAGACAAAAGAAAGAGAGATCTCGTCCTA
AATGTGTGGGATTTTGCAGGTCGTGAGGAATTTCTATAGTACTCATCCCCATTTTATGACGCAGCG
AGCATTGTACCTTGCTGTCTATGACCTCAGCAAGGGACAGGCTGAAGTTGATGCCATGAAGCCTT
GGCTCTTCAATATAAAGGCTCGCGCTTCTTCTTCCCTGTGATTCTCGTTGGCACACATTTGGAT
GTTTCTGATGAGAAGCAACGCAAAGCCTGCATGAGTAAATCACCAGGAACCTCTGAATAAGCG
AGGGTTCCCTGCCATACGAGATTACCACTTTGTGAATGCCACCGAGGAATCTGATGCTTTGGCAA
AATCTCGGAAACCATCATAAACGAGAGCCTTAATTTCAAGATCCGAGATCAGCTTGTGTTGGGA
CAGCTGATTCCAGACTGCTATGTAGAATTTGAAAAATCATTTTATCGGAGCGTAAAAATGTGCCA
ATTGAATTTCCCGTAATTGACCGGAAACGATTATTACAACCTAGTGAGAGAAAATCAGCTGCAGTTA
GATGAAAATGAGCTTCTCAGCGAGTTCACTTTCTAAATGAATCAGGAGTCTTCTTCAATTTCAA
GACCCAGCACTGCAGTTAAGTGACTTGTACTTTGTGGAACCCAAGTGGCTTTGTAAATCATGGC
ACAGATTTTGACAGTGAAAGTGGAAGGTTGTCCAAACACCCCTAAGGGAATTATTTCCGCTAGAG
ATGTGGAATAATTTCTTTCAAAGAAAAGGAAATTTCCAAAGAACTACATGTCACAGTATTTTAAGC
TCCTAGAAAAATTCAGATTGCTTTGCCAATAGGAGAAGAATATTTGCTGGTTCCAAGCAGTTTGT
CTGACCACAGGCCTGTGATAGAGCTTCCCCATTGTGAGAACTCTGAAATTATCATCCGACTATAT
GAAATGCCTTATTTTCCAATGGGATTTTGGTCAAGATTAATCAATCGATTACTTGAGATTTACCTT
ACATGCTTTCAGGGAGAGAACGAGCACTTCGCCCAAACAGAATGTATTGGCGACAAGGCATTTA
CTTAATTTGGTCTCCTGAAGCTTATTGTCTGGTAGGATCTGAAGTCTTAGACAATCATCCAGAGA
GTTTCTTAAAAATACAGTTCTTCTGTAGCAAGGAGGCTGATTCTTTTGGGCCAAGTTGTGGACC
ACATTTGATTCTCTCATGGAAGAAATGTTTCCAAAGGTTGCTGGAGATTGATATTTGTGGTGAAGGA
GAACTCTGTTGAAGAAATGGGCATTATATAGTTTTAATGATGGTGAAGAACATCAAAAAATCTTA
CTTGATGACTTGATGAAGAAAGCAGAGGAAGGAGATCTCTTAGTAAATCCAGATCAACCAAGGCT
CACCATTCCAATATCTCAGATTGCCCTGACTTGATTTTGGCTGACCTGCCTAGAAATATTATGTT
GAATAATGATGAGTTGGAATTTGAACAAGCTCCAGAGTTTCTCCTAGGTGATGGCAGTTTTGGAT
CAGTTTACCGAGCAGCCTATGAAGGAGAAGAAGTGGCTGTGAAGATTTTAAATAACATACATCA
CTCAGGCTGTTAAGACAAGAGCTTGTGGTGCTTGGCACCTCCACCACCCAGTTTGATATCTTT
GCTGGCAGCTGGGATTCGTCCCCGGATGTTGGTGATGGAGTTAGCCTCCAAGGGTTCCTTGGAT

10

20

30

40

CGCCTGCTTCAGCAGGACAAAGCCAGCCTCACTAGAACCCTACAGCACAGGATTGCACTCCACG
TAGCTGATGGTTTGAGATACCTCCACTCAGCCATGATTATATACCGAGACCTGAAACCCCAAT
GTGCTGCTTTTCACACTGTATCCCAATGCTGCCATCATTGCAAAGATTGCTGACTACGGCATTGC
TCAGTACTGCTGTAGAATGGGGATAAAAACATCAGAGGGCACACCAGGGTTTCGTGCACCTGAA
GTTGCCAGAGGAAATGTCATTTATAACCAACAGGCTGATGTTTATTCAATTTGGTTTACTACTCTAT
GACATTTTGACAACCTGGAGGTAGAATAGTAGAGGGTTTGAAGTTTCCAAATGAGTTTGATGAATTA
GAAATACAAGGAAAATTACCTGATCCAGTTAAAGAATATGGTTGTGCCCCATGGCCTATGGTTGA
GAAATTAATTAACAGTGTTTGAAAGAAAATCCTCAAGAAAGGCCTACTTCTGCCAGGTCTTTGA
CATTTTGAATTCAGCTGAATTAGTCTGTCTGACGAGACGCATTTTATTACCTAAAAACGTAATTGTT
GAATGCATGGTTGCTACACATCACAACAGCAGGAATGCAAGCATTGGCTGGGCTGTGGGCACA
CCGACAGAGGACAGCTCTCATTTCTTGACTTAAATACTGAAGGATACACTTCTGAGGAAGTTGCT
GATAGTAGAATATTGTGCTTAGCCTTGGTGATCTTCCTGTTGAAAAGGAAAGCTGGATTGTGTC
TGGGACACAGTCTGGTACTCTCCTGGTCATCAATACCGAAGATGGGAAAAAGAGACATACCCTA
GAAAAGTAGTACTGATTCTGTCACTTGTGTTGATTGCAATTCCTTTTCCAAGCAAAGCAAACAAAA
AATTTTCTTTTGGTTGGAACCGCTGATGGCAAGTTAGCAATTTTGAAGATAAGACTGTAAAGCTT
AAAGGAGCTGCTCCTTTGAAGATACTAAATATAGGAAATGTCAGTACTCCATTGATGTGTTTGAGT
GAATCCACAAATTCAACGGAAAGAAATGTAATGTGGGGAGGATGTGGCACAAGATTTTCTCCTT
TTCTAATGATTTCAACATTGAGAACTCATTGAGACAAGAAACAAGCCAAGCTGTTTTCTTATGCAGC
TTTCAGTGATTCCAACATCATAACAGTGGTGGTAGACACTGCTCTCTATATTGCTAAGCAAAATAG
CCCTGTTGTGGAAGTGTGGGATAAGAAAACCTGAAAACTCTGTGGACTAATAGACTGCGTGCACCT
TTTTAAGGGAGGTAATGGTAAAAGAAAACAAGGAATCAAAACACAAAATGTCTTATTCTGGGAGA
GTGAAAACCCCTCTGCCTTCAGAAGAACTGCTCTTTGGATAGGAAGTGGAGGAGGCCATTTTT
ACTCCTGGATCTTTCAACTCGTCGACTTATACGTGTAATTTACAACTTTTGTAAATTCGGTCAGAGT
CATGATGACAGCACAGCTAGGAAGCCTTAAAAATGTCATGCTGGTATTGGGCTACAACCGGAAAA
ATACTGAAGGTACACAAAAGCAGAAAGAGATACAATCTTGCTTGACCGTTTGGGACATCAATCTT
CCACATGAAGTGCAAAATTTAGAAAAACACATTGAAGTGAGAAAAGAATTAGCTGAAAAAATGAG
ACGAACATCTGTTGAGTAA

10

20

【 1 2 9 9 】

配列番号 9 ヒト G 2 0 1 9 全長 L R R K 2 f l a g タグを有するタンパク質の翻訳タ
ンパク質配列

【化 4 8 1】

MDYKDDDDKMASGSCQGCEEDEETLKKLIVRLNNVQEGKQIETLVQILEDLLVFTYSEHASKLFQGKN
 IHVPLLVLD SYMRVASVQQVGWSLLCKLIEVCPGTMQSLMGPQDVGNDWEVLGVHQLILKMLTVHN
 ASVNLSVIGLKTDLTLLTSGKITLLILDEESDIFMLIFDAMHSFPANDEVQKLGCKALHVLFEVSEEQLT
 EFVENKDYMILLSALTNFKDEEEIVLHVLHCLHSLAIPCNNVEVLMSEGNVRCYNIVVEAMKAFPMSEI
 QEVSCCLLHRLTLGNFFNILLNEVHEFVVKAVQQYPENAAQISALSCLALLTETIFLNQDLEEKNE
 QENDDEGEEDKLFWLEACYKALTWHRKNKHVQEAACWALNNLLMYQNSLHEKIGDEDEGHFPAHRE
 VMLSMMLMHSSSKEVFQASANALSTLLEQNVNFRKILLSKGIHLNVLELMQKHIHSPEVAESGCKMLNH
 LFEGSNTSLDIMAADVVPKILTVMKRHETSLPVQLEALRAILHFIVPGMPEESREDTEFHHKLNLMVKKQC
 FKNDIHKLVLAALNRFIGNPGIQKCGLKVISSIVHFPDALEMLSLLEGAMDSVLHTLQMYPDQDEIQCLG
 LSLIGYLITKKNVFIGTGHLAKILVSSLYRFKDVAEIQTKGFQTLAILKLSASFSLVHHSFDLVIFHQM
 SSNIMEQKDQQLNLCCCKCFKAVAMDDYLKNVMLERACDQNNSIMVECLLLL GADANQAKEGSSLIC
 QVCEKESSPKLVELLNSGSREQDVRKALTISIGKGSQIISLLRRLALDVANNISICLGGFCIGKVEPS
 WLGPLFPDKTSNLRKQTNIASTLARMVIRYQMKSAVEEGTASGSDGNFSEDVLSKFDEWTFIPDSSM
 DSVFAQSDDLDESEGSEGSFLVKKKSNSISVGEFYRDAVLQRCSPNLQRHSNSLGPFDHEDLLKRKR
 KILSSDLSLRSSKLQSHMRHSDSISSLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCISVHLEHLEKLELHQ
 NALTSFPQKLCETLKSLLTHLDLHSNKFTSFPYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVLDPTVKCPTLKQFN
 LSYNQLSFVPENLTDVVEKLEQLILEGNKISGICSPRLRLKELKILNLSKNHISLSENFLACPKVESFSA
 RMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFCIPEAILNLPHLRSLDMSSNDIQLPGPAHWKSLNLRRELLFSH
 NQISILDSEKAYLWSRVEKLHLSHNKLKEIPPEIGCLENLTSLDVSYNLELRSFPNEMGKLSKIWDLP
 DELHLNFDKFKHIGCKAKDIIRFLQQLKKAAPYNNRMKLMIVGNTGSGKTTLLQQLMKTKKSDLGMQSA
 TVGIDVKDWPIQIRDKRKRDVLNVWDFAGREEFYSTHFMQALYLAVDLSKGQAEVDAMKP
 WLFNIKARASSSPVILVGTDLVSDQKQKACMSKITKELLNKRGPFAIRDYHFNATEESDALAKLRK
 TIINESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEKIILSERKNVPIEFVIDRKRLQLVRENQLQDENELPHAVH
 FLNESGVLLHFQDPALQLSDLYFVEPKWLCKIMAQILTVKVEGCPKHPKGIISRRDVEKFLSKKRKFPK
 NYMSQYFKLLEKFQIALPIGEEYLLVPSSLSDRHPVIELPHCENSEIIIRLYEMPYFPMGFW SRLINRLE
 ISPYMLSGRERLRPNRMVWRQGIYLNWSPEAYCLVGSEVLNHPESFLKITVPSCRKGCILLGQVV
 DHIDSLMEEWFPGLLEIDICGEGETLLKKWALYSFNDGEEHQKILLDDLMKKAEEGDLLVNPDPRLTI
 PISQIAPDLILADLPRNIMLNDELEFEQAPEFLLGDGSFSGSVYRAAYEGEEVAVKIFNKHTSLRLLRQE
 LVVLCHLHHPSLISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLDRLLQQDKASLTRLQHRIALHVADGLRYLHSAM
 IYRDLKPHNVLLFTLYPNAIIAKIADYGIAYCCRMGIKTSEGTGPFRAPEVARGNVIYNQQADVSYF
 GLLLYDILTGGRIVEGLKFPNEFDELEIQGKLDPVKEYGCAPWPMVEKLIKQCLKENPQERPTSAQ
 VFDILNSAELVCLTRILLPKNVIVECMVATHHNSRNASIWLGCGHTRDGLSFLDLNTEGYTSEEVAD
 SRILCLALVHLPVEKESWIVSGTQSGTLLVINTEDGKKRHTLEKMTDSVTCLYCNSFSKQSKQKNFLLV
 GTADGKLAIFEDKTVKLKGAAPLKILNIGNVSTPLMCLSESTNTERNVMWGGCGTKIFSFSNDFTIQK
 LIETRSTQLFSYAAFSDSNITVVVDALYIAKQNSPVVEWDDKTEKLCGLIDCVHFLREVMVKENKES
 KHKMSYSGRVKTLCLQKNTALWIGTGGGHILLDLSTRRLIRVIYNFCNSVRVMMTAQLGSLKNVMLV
 LGYNRNKNTGKQKQKEIQSCLTVDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAEKMRRTSVE

10

20

【1 3 0 0】

配列番号 10: 'L R R K t i d e' ペプチド

30

【化 4 8 2】

H-RLGRDKYKTLRQIRQ-OH

【配列表】

[2020505398000001.app](#)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2018/073729
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 231/56(2006.01)i; A61K 31/416(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D231/-; A61K31/-; A61P25/- 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) WPI, EPDOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: LRRK2 kinase activity, Parkinson, Structure		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016036586 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP., ET AL.) 10 March 2016 (2016-03-10) see abstract, claim 1, specially description, examples 62-71	1-20
A	WO 2011038572 A1 (GLAXO GROUP LIMITED ET AL.) 07 April 2011 (2011-04-07) see abstract, claim 1	1-20
A	WO 2015113452 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 06 August 2015 (2015-08-06) see abstract, claim 1	1-20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "Q" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" 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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 March 2018		Date of mailing of the international search report 28 March 2018
Name and mailing address of the ISA/CN STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer LOU, Xinglong
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. (86-10)010-53962160

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/073729

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

☐

on paper

☒

in electronic form

b. (time)

☐

in the international application as filed

☒

together with the international application in electronic form

☐

subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/073729

Box No. II **Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **14-18**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 14-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, but the Search Report has been carried out and based on the use of the claimed compound for manufacturing medicaments having the alleged effects.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/073729

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016036586	A1	10 March 2016	EP	3190889	A1	19 July 2017
WO	2011038572	A1	07 April 2011	EA	021437	B1	30 June 2015
				SG	179120	A1	30 May 2012
				EP	2483254	A1	08 August 2012
				MX	2012003778	A	01 June 2012
				AU	2010302842	B2	08 May 2014
				ZA	201201877	B	28 November 2012
				EA	201270480	A1	30 August 2013
				IL	218674	A	30 November 2015
				EP	2483254	A4	27 February 2013
				KR	20120081609	A	19 July 2012
				AU	2010302842	A1	12 April 2012
				US	2012184553	A1	19 July 2012
				IN	2763DEN2012	A	18 September 2015
				EP	2483254	B1	13 August 2014
				CA	2775753	A1	07 April 2011
				IL	218674	D0	31 May 2012
				US	8778939	B2	15 July 2014
				ES	2512727	T3	24 October 2014
				JP	5752691	B2	22 July 2015
				JP	2013505969	A	21 February 2013
WO	2015113452	A1	06 August 2015	CN	105940004	B	02 February 2018
				MA	39219	A1	29 September 2017
				AU	2015210593	A1	07 July 2016
				DO	P2016000195	A	31 October 2016
				CN	105940004	A	14 September 2016
				SG	11201605342U	A	30 August 2016
				US	2017015668	A1	19 January 2017
				CL	2016001895	A1	09 December 2016
				EA	201691514	A1	30 December 2016
				KR	20160106622	A	12 September 2016
				JP	2017504631	A	09 February 2017
				PH	12016501307	A1	15 August 2016
				PE	14432016	A1	06 January 2017
				AU	2018200277	A1	01 February 2018
				EP	3099695	A4	12 July 2017
				CR	20160348	A	28 April 2017
				MX	2016009893	A	31 October 2016
				EP	3099695	A1	07 December 2016
				CA	2937431	A1	06 August 2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 491/08	(2006.01)	C 0 7 D 491/08	C S P	
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/08		
C 0 7 D 498/08	(2006.01)	C 0 7 D 498/08		
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14		
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506		
A 6 1 K 31/5386	(2006.01)	A 6 1 K 31/5386		
C 1 2 N 9/99	(2006.01)	C 1 2 N 9/99	Z N A	
C 1 2 N 15/54	(2006.01)	C 1 2 N 15/54		
C 1 2 N 9/12	(2006.01)	C 1 2 N 9/12		

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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, DK, 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), OA(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, BB, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(74)代理人 100172557

弁理士 鈴木 啓靖

(72)発明者 ディン、シャオ

中華人民共和国上海、プドン、ニュー、エリア、ツァンジャン、ハイテク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、ケアオブ、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 レン、フェン

中華人民共和国上海、プドン、ニュー、エリア、ツァンジャン、ハイテク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 サン、インシャ

中華人民共和国上海、プドン、ニュー、エリア、ツァンジャン、ハイテク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 シン、ウェイチャン

中華人民共和国上海、プドン、ニュー、エリア、ツァンジャン、ハイテク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、ケアオブ、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 チャン、ヤン

中華人民共和国上海、プドン、ニュー、エリア、ツァンジャン、ハイテク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、ケアオブ、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 チャオ、バオウェイ

中華人民共和国上海、プドン、ニュー、エリア、ツァンジャン、ハイテク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、ケアオブ、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールア

ンドディー、カンパニー、リミテッド

F ターム(参考) 4B050 CC03 DD11 KK03 KK11 LL01 LL03
4C050 AA03 BB04 BB07 CC04 CC15 CC16 CC18 EE01 FF01 FF02
GG01 GG03 HH04
4C063 AA03 AA05 BB01 BB02 BB08 CC29 CC75 CC78 DD08 DD17
DD22 EE01
4C072 AA03 BB02 CC01 CC11 CC12 EE07 FF02 FF03 FF11 FF15
FF16 GG01 HH05 HH07 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 CB22 GA02 GA07 GA14 GA16 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA94 ZC20