

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-82018

(P2017-82018A)

(43) 公開日 平成29年5月18日 (2017.5.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/22 (2006.01)	C O 7 D 471/22 C S P	4 C O 6 5
C07D 498/22 (2006.01)	C O 7 D 498/22	4 C O 7 2
A61K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
A61K 31/5395 (2006.01)	A 6 1 K 31/5395	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-29007 (P2017-29007)	(71) 出願人	504344509
(22) 出願日	平成29年2月20日 (2017.2.20)		アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2015-174142 (P2015-174142) の分割		アメリカ合衆国 80301 コロラド、ボールダー、ウォールナット ストリート 3200
原出願日	平成23年5月13日 (2011.5.13)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/426, 716		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成22年12月23日 (2010.12.23)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	61/346, 767	(72) 発明者	スティーブン ウェイド アンドリュース
(32) 優先日	平成22年5月20日 (2010.5.20)		アメリカ合衆国 コロラド 80301、ボールダー、ウォールナット ストリート 3200、アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

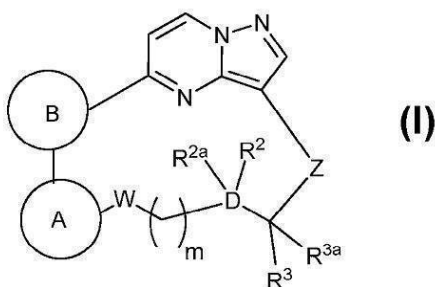
(54) 【発明の名称】 TRKキナーゼ阻害剤としてのマクロ環化合物

(57) 【要約】

【課題】 Trk キナーゼのインヒビターであって、そして、疼痛、癌、炎症、神経変性疾患、および特定の感染性疾患の治療において有用である化合物を提供すること

【解決手段】

下記式 I [式中において、環 A、環 B、W、m、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}、および Z は、本願の明細書に記載されているとおりに定義されるものである] の化合物、および製薬上許容されうるその塩は、Trk キナーゼのインヒビターであって、そして、疼痛、癌、炎症、神経変性疾患、および、特定の感染性疾患の治療において、有用である。



【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書に記載された T r k キナーゼ阻害剤としてのマクロ環化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規化合物、化合物を含む医薬組成物、化合物を作成するためのプロセス及び治療における化合物の使用に関する。より詳細には、T r k ファミリー蛋白チロシンキナーゼ阻害を示し、そして疼痛、癌、炎症、神経変性疾患及び特定の感染性疾患の治療において有用である特定のマクロ環化合物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

疼痛状態に対する現在の治療計画は数種のクラスの化合物を利用している。オピオイド（例えばモルヒネ）は吐き気、便秘及び負の呼吸作用、並びに中毒の可能性を包含する数種の難点を有する。非ステロイド抗炎症鎮痛剤（N S A I D、例えばC O X - 1 又はC O X - 2 の型）もまた重度の疼痛の治療における不十分な薬効及び内科的な胃腸出血の危険性を包含する難点を有している。更に又、C O X - 1 阻害剤は粘膜の潰瘍を誘発する場合がある。従って、疼痛、特に慢性疼痛の緩解のための新しい、そしてより有効な治療が依然として求められている。

【0003】

20

T r k はニューロトロフィン（N T）と称される可溶性成長因子のグループにより活性化される高親和性受容体チロシンキナーゼである。T r k 受容体ファミリーは3つのメンバー、即ち：T r k A、T r k B 及び T r k C を有する。ニューロトロフィンに含まれるものは（i）T r k A を活性化する神経成長因子（N G F）、（i i）T r k B を活性化する脳由来神経栄養因子（B D N F）及びN T - 4 / 5、及び（i i i）T r k C を活性化するN T 3 である。T r k は神経組織中で広範に発現され、そして神経細胞の維持、シグナリング及び生存に関与するとされている（非特許文献1）。

【0004】

T r k / ニューロトロフィン経路の阻害剤は多くの疼痛の前臨床動物モデルにおいて有用であることがわかっている。例えば、R N - 6 2 4 のような拮抗性のN G F 及びT r k A 抗体は炎症性及び神経障害性の疼痛動物モデル（非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6；非特許文献7；非特許文献8；非特許文献9）及び神経障害疼痛動物モデル（非特許文献10；非特許文献11；非特許文献12；非特許文献13；非特許文献14；非特許文献15）において有効であることが示されている。

30

【0005】

腫瘍細胞及び腫瘍侵襲マクロファージにより分泌されるN G F は末梢疼痛線維上に所在するT r k A を直接刺激することもわかっている。マウス及びラットの両方における種々の腫瘍モデルを用いて、モノクローナル抗体によるN G F の中和はモルヒネの最高耐用量と同様かそれより上の程度にまで、癌関連疼痛を阻害することが明らかにされている。更に、B D N F / T r k B 経路の活性化は、多くの研究において、炎症性疼痛（非特許文献16）、神経障害性疼痛（非特許文献17）及び手術疼痛（非特許文献18）を包含する種々の型の疼痛のモジュレーターとして関与が示唆されている。

40

【0006】

最近の文献もまた、T r k キナーゼの過剰発現、活性化、増幅及び／又は突然変異が神経芽細胞腫（非特許文献19）、卵巣癌（非特許文献20）、結腸直腸癌（非特許文献21）、黒色腫（非特許文献22）、頭頸部癌（非特許文献23）、胃癌（非特許文献24）、肺癌（非特許文献25）、乳癌（非特許文献26）、神経膠芽腫（非特許文献27）、髄芽腫（非特許文献28）、分泌性乳癌（非特許文献29）、唾液腺癌（非特許文献30）、甲状腺乳頭癌（非特許文献31）及び成人骨髄性白血病（非特許文献32）を包含する多くの癌に関連していることを示している。癌の前臨床モデルにおいて、T r k A、

50

B及びCの非選択的小分子阻害剤が腫瘍の生育を阻害すること、及び腫瘍の転移を停止することの両方において有効であった（非特許文献33；非特許文献34；非特許文献35；非特許文献36）。

【0007】

更に、ニューロトロフィン／Trk経路の阻害はNGF抗体又はTrkA、B及びCの非選択的小分子阻害剤を用いた炎症性疾患の前臨床モデルの治療において有効であることがわかっている。例えばニューロトロフィン／Trk経路は喘息（非特許文献37）、間質性膀胱炎（非特許文献38）、炎症性腸疾患、例えば潰瘍性結腸炎及びクローン病（非特許文献39）及び炎症性皮膚病、例えばアトピー性皮膚炎（非特許文献40）、湿疹及び乾癬（非特許文献41）を包含する炎症性肺疾患の前臨床モデルにおいて関与が示唆されている。

10

【0008】

ニューロトロフィン／Trk経路、特にBDNF／TrkBもまた、多発性硬化症、パーキンソン病及びアルツハイマー病を包含する神経変性疾患の病因に関与が示唆されている（非特許文献42）。

【0009】

TrkA受容体は又、ヒト宿主におけるクルーズトリパノソーマの寄生伝染の感染（シャーガス病）における疾患過程にとって重要であると考えられている（非特許文献43）。

【0010】

疼痛又は癌を治療するために有用であると言われているTrkキナーゼの小分子阻害剤の幾つかのクラスが知られている（非特許文献44）。

20

しかしながら、疼痛、特に慢性疼痛の治療のため、並びに癌、炎症、神経変性疾患及び特定の感染性疾患の治療のための化合物及び方法がなお必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Patapoutian, A. 等、Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280

【非特許文献2】Woolf, C. J. 等、(1994) Neuroscience 62, 327-331

30

【非特許文献3】Zahn, P. K. 等、(2004) J. Pain 5, 157-163

【非特許文献4】McMahon, S. B. 等、(1995) Nat. Med. 1, 774-780

【非特許文献5】Ma, Q. P. and Woolf, C. J. (1997) Neuroreport 8, 807-810

【非特許文献6】Shelton, D. L. 等、(2005) Pain 116, 8-16

【非特許文献7】DeLafoy, L. 等、(2003) Pain 105, 489-497

40

【非特許文献8】Lamb, K. 等、(2003) Neurogastroenterol. Motil. 15, 355-361

【非特許文献9】Jaggar, S. I. 等、(1999) Br. J. Anaesth. 83, 442-448

【非特許文献10】Ramer, M. S. and Bisby, M. A. (1999) Eur. J. Neurosci. 11, 837-846

【非特許文献11】Ro, L. S. 等、(1999) ; Pain 79, 265-274

【非特許文献12】Herzberg, U. 等、(1997) Neuroreport 8, 1613-1618

50

- 【非特許文献13】Theodosiou, M. 等、(1999) Pain 81, 245-255
- 【非特許文献14】Li, L. 等、(2003) Mol. Cell. Neurosci. 23, 232-250
- 【非特許文献15】Gwak, Y. S. 等、(2003) Neurosci. Lett. 336, 117-120
- 【非特許文献16】Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569: 685-95
- 【非特許文献17】Thompson, S. W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96: 7714-18 10
- 【非特許文献18】Li, C.-Q. 等、Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11
- 【非特許文献19】Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216
- 【非特許文献20】Davidson, B. 等、Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259
- 【非特許文献21】Bardelli, A., Science 2003, 300, 949
- 【非特許文献22】Truzzi, F. 等、Dermato-Endocrinology 2008, 3(1), pp. 32-36 20
- 【非特許文献23】Yilmaz, T. 等、Cancer Biology and Therapy 2010, 10(6), pp. 644-653
- 【非特許文献24】Du, J. 等、World Journal of Gastroenterology 2003, 9(7), pp. 1431-1434
- 【非特許文献25】Ricci A. 等、American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 25(4), pp. 439-446
- 【非特許文献26】Jin, W. 等、Carcinogenesis 2010, 31(11), pp. 1939-1947
- 【非特許文献27】Wadhwa, S. 等、Journal of Biosciences 2003, 28(2), pp. 181-188 30
- 【非特許文献28】Gruber-Olipitz, M. 等、Journal of Proteome Research 2008, 7(5), pp. 1932-1944
- 【非特許文献29】Euthus, D. M. 等、Cancer Cell 2002, 2(5), pp. 347-348
- 【非特許文献30】Li, Y.-G. 等、Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment 2009, 16(6), pp. 428-430
- 【非特許文献31】Greco, A. 等、Molecular and Cellular Endocrinology 2010, 321(1), pp. 44-49 40
- 【非特許文献32】Eguchi, M. 等、Blood 1999, 93(4), pp. 1355-1363
- 【非特許文献33】Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169: 107-114
- 【非特許文献34】Meyer, J. 等、(2007) Leukemia, 1-10
- 【非特許文献35】Pierottia, M. A. and Greco A., (2006) Cancer Letters 232: 90-98
- 【非特許文献36】Eric Adriaenssens, E. 等、Cancer Res (2008) 68: (2) 346-351
- 【非特許文献37】Freund-Michel, V; Frossard, N., Pha 50

armacology & Therapeutics (2008), 117 (1), 52-76

【非特許文献38】Hu Vivian, Y. 等、The Journal of Urology (2005), 173 (3), 1016-21

【非特許文献39】Di Mola, F. F. 等、Gut (2000), 46 (5), 670-678

【非特許文献40】Dou, Y. -C. 等、Archives of Dermatological Research (2006), 298 (1), 31-37

【非特許文献41】Raychaudhuri, S. P. 等、J. Investigative Dermatology (2004), 122 (3), 812-819

【非特許文献42】Sohrabji, F., Lewis, Danielle K., Frontiers in Neuroendocrinology (2006), 27 (4), 404-414

【非特許文献43】de Mello-Jorge, M. 等、Cell Host & Microbe (2007), 1 (4), 251-261

【非特許文献44】Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19 (3)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

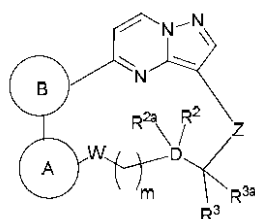
今回マクロ環化合物がTrkキナーゼの阻害剤、特にTrkA及び／又はTrkB及び／又はTrkCの阻害剤であり、そして障害及び疾患、例えば癌、及び疼痛、例えば慢性及び急性の疼痛を治療するために有用であることがわかった。TrkA及び／又はTrkBの阻害剤である化合物は炎症性疼痛、神経障害疼痛、及び癌、手術及び骨折に伴う疼痛を包含する多数の型の疼痛の治療において有用である場合がある。更に、本発明の化合物は炎症、神経変性疾患及び特定の感染性疾患を治療するために有用である場合がある。

【課題を解決するための手段】

【0013】

従って、1つの側面において、本発明は下記一般式Iを有する新規化合物：

【化1】



I

【0014】

及びその立体異性体及び製薬上許容しうるその塩及び溶媒和物を提供し、ここで環A、環B、W、m、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及びZは本明細書に記載する通り定義される。

【0015】

別の側面において、本発明は下記一般式I：

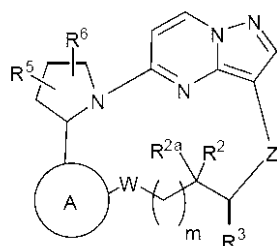
10

20

30

40

【化 2】



IA

【0016】

10

を有する新規化合物又は製薬上許容しうるその塩又は溶媒和物を提供し、ここで環 A、W、m、R²、R^{2a}、R³、Z、R⁵ 及び R⁶ は本明細書に記載する通り定義される。

【0017】

本発明の別の側面において、式 I の化合物及び担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0018】

本発明の別の側面において、式 I の化合物の有効量を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における疼痛、癌、炎症、神経変性疾患及び特定の感染性疾患を治療又は防止するための方法が提供される。

【0019】

20

本発明の別の側面において、疼痛、癌、炎症、神経変性疾患及び特定の感染性疾患を治療又は防止するための医薬の製造における式 I の化合物の使用が提供される。

【0020】

本発明の別の側面において、疼痛、癌、炎症、神経変性疾患及び特定の感染性疾患の治療又は防止における式 I の化合物の使用が提供される。

【0021】

別の側面は、式 I の化合物を調整するための中間体を提供する。1つの実施形態において、式 I の特定の化合物は、式 I の別の化合物の調製のための中間体として使用してよい。

【0022】

30

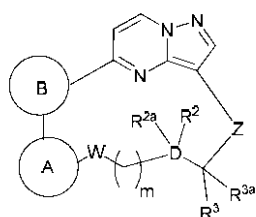
別の側面は本明細書に記載した化合物の調製のためのプロセス、分離の方法、及び精製の方法を包含する。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明の1つの実施形態は、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル環を含有し、そして下記構造：

【化 3】



I

40

【0024】

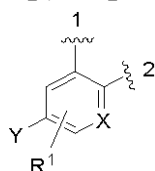
を有する一般式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩又は溶媒和物を提供し、ここで、

【0025】

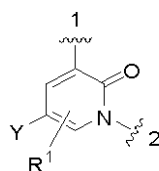
環 A は下記構造：

50

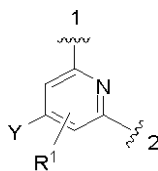
【化 4】



A-1



A-2



A-3

を有する環 A-1、A-2 及び A-3 から選択され；

【0026】

ここで、1 と標記された波線は環 A の環 B への結合点を示し、そして 2 と標記された波線は環 A の W への結合点を示し；

【0027】

X は N 又は CH であり；

【0028】

Y は H 又は F であり；

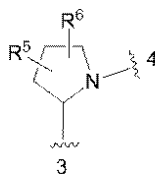
【0029】

R¹ は H、(1-3 C) アルコキシ又はハロゲンであり；

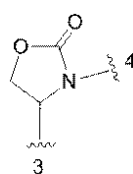
【0030】

環 V は下記構造：

【化 5】



B-1



B-2

を有する環 B-1 及び B-2 から選択され；

【0031】

ここで、3 と標記された波線は環 A への結合点を示し、そして 4 と標記された波線は式 I のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環への結合点を示し；

【0032】

W は O、NH 又は CH₂ であり、ここで環 A が A-2 である場合は、W は CH₂ であり；

【0033】

m は 0、1 又は 2 であり；

【0034】

D は炭素であり；

【0035】

R² 及び R^{2a} は独立して H、F、(1-3 C) アルキル又は OH であるが、ただし R² 及び R^{2a} は共に OH ではなく；

【0036】

R³ 及び R^{3a} は独立して H、(1-3 C) アルキル又はヒドロキシ (1-3 C) アルキルであるか；

【0037】

又は、D は炭素又は窒素であり、R² 及び R³ は存在せず、そして R^{2a} 及び R^{3a} はそれらが結合している原子と一緒にあって 1~2 個の環へテロ原子を有する 5~6 員のヘテロアリール環を形成し；

【0038】

Z は * - NR^{4a} C (=O) -、* - ONHC (=O) -、* - NR^{4b} CH₂ - 又は

10

20

30

40

50

*-OC(=O)-であり、ここでアスタリスクは R^3 を担持している炭素へのZの結合点を示し；

【0039】

R^{4a} はH、(1-6C)アルキル、フルオロ(1-6C)アルキル、ジフルオロ(1-6C)アルキル、トリフルオロ(1-6C)アルキル、ヒドロキシ(1-6Cアルキル)又はジヒドロキシ(2-6Cアルキル)であり；

【0040】

R^{4b} はH、(1-6C)アルキル、フルオロ(1-6C)アルキル、ジフルオロ(1-6C)アルキル、トリフルオロ(1-6C)アルキル、ヒドロキシ(1-6Cアルキル)、ジヒドロキシ(2-6Cアルキル)、(1-6Cアルキル)C(O)-、(3-6Cシクロアルキル)C(O)-、 $Ar^1C(O)-$ 、 $HOCH_2C(O)-$ 、(1-6Cアルキル)スルホニル、(3-6Cシクロアルキル)スルホニル、 $Ar^2(SO_2)-$ 、 $H O_2CCH_2-$ 又は(1-6Cアルキル)NH(CO)-であり；

【0041】

Ar^1 はハロゲン、(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシから独立して選択される置換基1つ以上で場合により置換されたフェニルであり；

【0042】

Ar^2 はハロゲン、(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシから独立して選択される置換基1つ以上で場合により置換されたフェニルであり；そして、

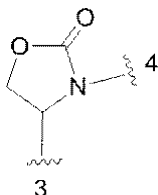
【0043】

R^5 及び R^6 は独立してH、ハロゲン、OH、(1-6C)アルキル又はヒドロキシ(1-6C)アルキルである。

【0044】

式Iの1つの実施形態において、環Bは下記構造：

【化6】



B-2

を有する環B-2であり；

【0045】

Dは炭素であり、 R^2 及び R^{2a} は独立して(1-3C)アルキル、及び R^3 及び R^{3a} は独立してH、(1-3C)アルキル又はヒドロキシ(1-3C)アルキルであるか、又は；

【0046】

Dは炭素又は窒素であり、 R^2 及び R^3 は存在せず、そして R^{2a} 及び R^{3a} はそれらが結合している原子と一緒にあって1~2個の環ヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール環を形成する。

【0047】

式Iの1つの実施形態において、環Aは下記構造：

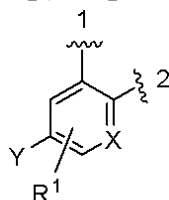
10

20

30

40

【化 7】



A-1

を有する環 A-1 であり；

10

【0048】

ここで、X、Y 及び R^1 は式 I に定義したとおりである。式 I の 1 つの実施形態において、X は CH である。1 つの実施形態において、X は N である。式 I の 1 つの実施形態において、Y は F である。1 つの実施形態において、Y は H である。式 I の 1 つの実施形態において、 R^1 は H である。1 つの実施形態において、 R^1 は (1-3 C) アルコキシである。特定の例はメトキシである。1 つの実施形態において、 R^1 はハロゲンである。1 つの実施形態において、 R^1 は F である。

【0049】

構造 A-1 で表わされる場合の環 A の特定の例は、下記構造：

【化 8】



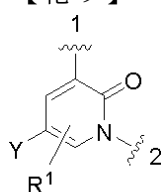
20

を包含する。

【0050】

1 つの実施形態において、環 A は下記構造：

【化 9】



A-2

30

を有する環 A-2 であり；

【0051】

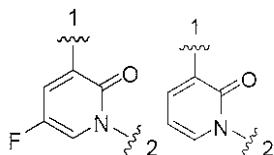
ここで、Y は H 又は F である。1 つの実施形態において、Y は F である。1 つの実施形態において、Y は H である。1 つの実施形態において、 R^1 は H である。1 つの実施形態において、 R^1 は (1-3 C) アルコキシである。特定の例はメトキシである。1 つの実施形態において、 R^1 はハロゲンである。1 つの実施形態において、 R^1 は F である。

40

【0052】

環 A-2 で表わされる場合の環 A の特定の例は、下記構造：

【化 1 0】

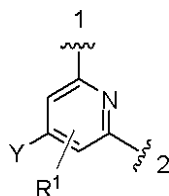


である。

【0 0 5 3】

式 I の 1 つの実施形態において、環 A は下記構造：

【化 1 1】



A-3

を有する環 A - 3 であり；

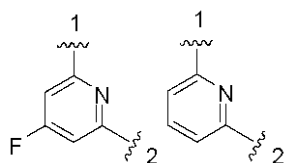
【0 0 5 4】

ここで、Y 及び R^1 は式 I に関して定義したとおりである。1 つの実施形態において、Y は F である。1 つの実施形態において、Y は H である。1 つの実施形態において、 R^1 は H である。1 つの実施形態において、 R^1 は (1 - 3 C) アルコキシである。特定の例はメトキシである。1 つの実施形態において、 R^1 はハロゲンである。1 つの実施形態において、 R^1 は F である。

【0 0 5 5】

環 A - 3 で表わされる場合の環 A の特定の例は、下記構造：

【化 1 2】



である。

【0 0 5 6】

式 I の 1 つの実施形態において、W は O である。

【0 0 5 7】

1 つの実施形態において、W は NH である。

【0 0 5 8】

1 つの実施形態において、W は CH_2 である。

【0 0 5 9】

式 I の 1 つの実施形態において、D は炭素であり、 R^2 及び R^{2a} は独立して H、F、(1 - 3 C) アルキル又は OH (ただし R^2 及び R^{2a} は共に OH ではない) であり、そして R^3 及び R^{3a} は独立して H、(1 - 3 C) アルキル又はヒドロキシ (1 - 3 C) アルキルである。

【0 0 6 0】

1 つの実施形態において、 R^2 及び R^{2a} は独立して H、F、メチル又は OH であるが、ただし R^2 及び R^{2a} は共に OH ではない。

【0 0 6 1】

1 つの実施形態において、 R^2 及び R^{2a} は共に H である。

【0062】

1つの実施形態において、 R^2 はHであり、そして R^{2a} はFである。

【0063】

1つの実施形態において、 R^2 及び R^{2a} は共にFである。

【0064】

1つの実施形態において、 R^2 はHであり、そして R^{2a} はOHである。

【0065】

1つの実施形態において、 R^2 はHであり、そして R^{2a} はメチルである。

【0066】

1つの実施形態において、 R^2 及び R^{2a} は共にメチルである。

10

【0067】

1つの実施形態において、 R^3 及び R^{3a} は独立してH、(1-3C)アルキル又はヒドロキシ(1-3C)アルキルである。

【0068】

1つの実施形態において、 R^{3a} はHである。1つの実施形態において、 R^3 はHである。1つの実施形態において、 R^3 及び R^{3a} は共にHである。

【0069】

1つの実施形態において、 R^{3a} は(1-3C)アルキルである。例に包含されるものは、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルである。1つの実施形態において、 R^3 は(1-3C)アルキルである。例に包含されるものは、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルである。

20

【0070】

1つの実施形態において、 R^{3a} は(1-3C)アルキルであり R^3 はHである。1つの実施形態において、 R^{3a} はメチルであり、そして R^3 がHである

【0071】

1つの実施形態において、 R^{3a} 及び R^3 は共に(1-3C)アルキルである。1つの実施形態において、 R^{3a} 及び R^3 は共にメチルである。

【0072】

1つの実施形態において、 R^3 はヒドロキシ(1-3C)アルキルである。例に包含されるものは、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、及び3-ヒドロキシプロピルである。1つの実施形態において、 R^3 はヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、又は3-ヒドロキシプロピルであり、そして R^{3a} はHである。

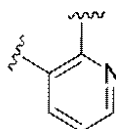
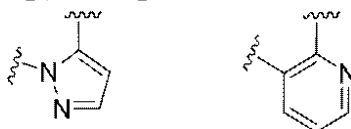
30

【0073】

式Iの1つの実施形態において、Dは炭素又は窒素であり、 R^2 及び R^3 は存在せず、そして R^{2a} 及び R^{3a} はそれらが結合している原子と一緒に1~2個の環ヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール環を形成する。1つの実施形態において、 R^{2a} 及び R^{3a} はそれらが結合している原子と一緒に環窒素原子1~2個を有する5~6員のヘテロアリール環を形成する。ヘテロアリール環の例はピリジル及びピラゾリル環を包含する。ヘテロアリール環の特定の例は下記構造：

40

【化13】



を包含する。

【0074】

1つの実施形態において、Zは $*-NR^{4a}C(=O)-$ である。

【0075】

50

1つの実施形態において、 R^{4a} はHである。

【0076】

1つの実施形態において、 R^{4a} は(1-6C)アルキルである。例に包含されるものは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、及びイソブチルである。

【0077】

1つの実施形態において、 R^{4a} はフルオロ(1-6C)アルキルである。例に包含されるものは、フルオロメチル及び2-フルオロエチルである。

【0078】

1つの実施形態において、 R^{4a} はジフルオロ(1-6C)アルキルである。例に包含されるものはジフルオロメチル及び2, 2-ジフルオロエチルである。

10

【0079】

1つの実施形態において、 R^{4a} はトリフルオロ(1-6C)アルキルである。例に包含されるものは、トリフルオロメチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチルである。

【0080】

1つの実施形態において、 R^{4a} はヒドロキシ(1-6Cアルキル)である。例に包含されるものは、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル及び3-ヒドロキシプロピルである。

【0081】

1つの実施形態において、 R^{4a} はジヒドロキシ(2-6Cアルキル)である。例に包含されるものは2, 3-ジヒドロキシプロピルである。

20

【0082】

1つの実施形態において、 R^{4a} はH又は(1-6C)アルキルである。1つの実施形態において、 R^{4a} はH又はMeである。

【0083】

-NR^{4a}C(=O)-で表わされる場合のZの例は-ONHC(=O)-である。

【0084】

1つの実施形態において、Zは*-NR^{4b}CH₂-である。

【0085】

1つの実施形態において、 R^{4b} はHである。

30

【0086】

1つの実施形態において、 R^{4b} は(1-6C)アルキル、フルオロ(1-6C)アルキル、ジフルオロ(1-6C)アルキル、及びトリフルオロ(1-6C)アルキルから選択される。

【0087】

1つの実施形態において、 R^{4b} は(1-6C)アルキルである。例に包含されるものは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル及びt-ブチルである。1つの実施形態において、 R^{4b} はメチルである。

【0088】

1つの実施形態において、 R^{4b} はフルオロ(1-6C)アルキルである。例に包含されるものは、フルオロメチル及び2-フルオロエチルである。

40

【0089】

1つの実施形態において、 R^{4b} はジフルオロ(1-6C)アルキルである。例に包含されるものはジフルオロメチル及び2, 2-ジフルオロエチルである。

【0090】

1つの実施形態において、 R^{4b} はトリフルオロ(1-6C)アルキルである。例に包含されるものは、トリフルオロメチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチルである。

【0091】

1つの実施形態において、 R^{4b} は(1-6Cアルキル)C(O)-、(3-6Cシクロアルキル)C(O)-、Ar¹C(O)-及びHOCH₂C(O)-から選択される。

50

【0092】

1つの実施形態において、 R^{4b} は(1-6Cアルキル)C(O)-である。例に含まれるものは、 $CH_3C(O)-$ 、 $CH_3CH_2C(O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2C(O)-$ 及び $(CH_3)_2CHC(O)-$ である。1つの実施形態において、 R^4 は $CH_3C(O)-$ である。

【0093】

1つの実施形態において、 R^{4b} は(3-6Cシクロアルキル)C(O)-である。例に含まれるものはシクロプロピルC(O)-、シクロブチルC(O)-、シクロペンチルC(O)-及びシクロヘキシルC(O)-である。

【0094】

1つの実施形態において、 R^{4b} は $Ar^1C(O)-$ である。一例としてはフェニルC(O)-である。

10

【0095】

1つの実施形態において、 R^{4b} は $HOCH_2C(O)-$ である。

【0096】

1つの実施形態において、 R^{4b} は(1-6Cアルキル)スルホニル、(3-6Cシクロアルキル)スルホニル及び $Ar^2(SO_2)-$ から選択される。

【0097】

1つの実施形態において、 R^{4b} は(1-6Cアルキル)スルホニルである。例に含まれるものは、メチルスルホニル、エチルスルホニル及びプロピルスルホニルである。

20

【0098】

1つの実施形態において、 R^{4b} は(3-6Cシクロアルキル)スルホニルである。例に含まれるものは、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル及びシクロヘキシルスルホニルである。1つの実施形態において、 R^4 はメチルスルホニルである。

【0099】

1つの実施形態において、 R^{4b} は $Ar^2(SO_2)-$ である。一例としてはフェニルスルホニルである。

【0100】

1つの実施形態において、 R^{4b} は HO_2CCH_2- である。

30

【0101】

1つの実施形態において、 R^{4b} は(1-6Cアルキル)NH(CO)-である。例に含まれるものは、 $CH_3NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2NHC(O)-$ 及び $(CH_3)_2CHNHC(O)-$ である。1つの実施形態において、 R^4 は $CH_3NHC(O)-$ である。

【0102】

1つの実施形態において、 R^{4b} はH、メチル、 $-C(O)CH_3$ 、メチルスルホニル、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_2COOH$ 及び $-C(O)NHCH_2CH_3$ から選択される。

【0103】

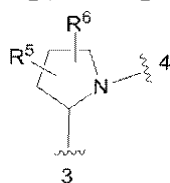
1つの実施形態において、Zは $*-OC(=O)-$ である。

40

【0104】

式Iの1つの実施形態において、環Bは環B-1：

【化14】



B-1

50

であり；

【0105】

ここで、 R^5 及び R^6 は独立して H、ハロゲン、OH、(1-6 C) アルキル又はヒドロキシ(1-6 C) アルキルである。

【0106】

1つの実施形態において、 R^5 及び R^6 は独立して H、F、OH、(1-6 C) アルキル又はヒドロキシ(1-6 C) アルキルである。1つの実施形態において、 R^5 は H であり、そして R^6 は H、F、OH、(1-6 C) アルキル又はヒドロキシ(1-6 C) アルキルである。

10

【0107】

1つの実施形態において、 R^5 及び R^6 は独立して H、F、OH、(1-3 C) アルキル又はヒドロキシ(1-3 C) アルキルである。1つの実施形態において、 R^5 は水素であり、そして R^6 は H、F、OH、(1-3 C) アルキル又はヒドロキシ(1-3 C) アルキルである。

【0108】

1つの実施形態において、 R^5 及び R^6 は独立して H、F、OH、メチル、エチル、 HOCH_2- 又は $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$ である。1つの実施形態において、 R^5 は水素であり、そして R^6 は H、F、OH、メチル、エチル、 HOCH_2- 又は $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$ である。

20

【0109】

1つの実施形態において、 R^5 及び R^6 は独立して H、F 又はメチルである。1つの実施形態において、 R^5 は H であり、そして R^6 は H、F 又はメチルである。

【0110】

1つの実施形態において、 R^5 は H であり、そして R^6 は F である。

【0111】

1つの実施形態において、 R^5 は H であり、そして R^6 はメチルである。

【0112】

1つの実施形態において、 R^5 及び R^6 は共に H である。

【0113】

1つの実施形態において、 R^5 及び R^6 は共に F である。

30

【0114】

1つの実施形態において、 R^5 及び R^6 は共にメチルである。

【0115】

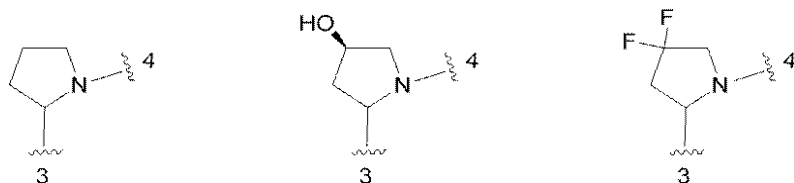
1つの実施形態において、環 B は OH 及び F から独立して選択される置換基 1 つ又は 2 つにより場合により置換されている環 B-1 であるが、ただし 2 つの OH 置換基は同じ環炭素原子上にはない。

【0116】

環 B-1 により表わされる場合の環 B の特定の例は下記構造：

【化 15】

40

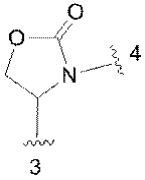


を包含する。

【0117】

式 I の 1 つの実施形態において、環 B は下記式：

【化 1 6】



B-2

を有する環 B-2 である。

【0 1 1 8】

10

1つの実施形態において、mは0である。

【0 1 1 9】

1つの実施形態において、mは1である。

【0 1 2 0】

1つの実施形態において、mは2である。

【0 1 2 1】

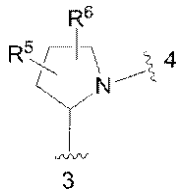
本発明の1つの実施形態は一般式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩又は溶媒和物を提供し、ここで：

【0 1 2 2】

20

環 B は下記環 B-1：

【化 1 7】



B-1

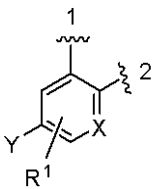
であり；

30

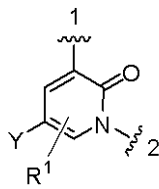
【0 1 2 3】

環 A は下記構造：

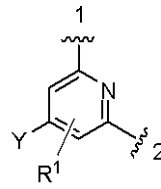
【化 1 8】



A-1



A-2



A-3

40

を有する環 A-1、A-2 及び A-3 から選択され；

【0 1 2 4】

ここで、1と標記された波線は環 A の式 I のピロリジン環への結合点を示し、そして 2と標記された波線は環 A の W への結合点を示し；

【0 1 2 5】

XはN又はCHであり；

【0 1 2 6】

YはH又はFであり；

【0 1 2 7】

50

R^1 は H、(1-3 C) アルコキシ又はハロゲンであり；

【0128】

W は O、NH 又は CH_2 であり、ここで環 A が A-2 である場合は、W は CH_2 であり；

【0129】

m は 0、1 又は 2 であり；

【0130】

D は炭素であり；

【0131】

R^2 及び R^{2a} は独立して H、F、(1-3 C) アルキル又は OH であるが、ただし R^2 及び R^{2a} は共に OH ではなく； 10

【0132】

R^3 及び R^{3a} は独立して H、(1-3 C) アルキル又はヒドロキシ (1-3 C) アルキルであるか；

【0133】

又は、 R^2 及び R^3 は存在せず、そして R^{2a} 及び R^{3a} はそれらが結合している原子と一緒にあって 2 価の環窒素原子 1~2 個を有する 5~6 員のヘテロアリアル環を形成し；

【0134】

Z は $*-NR^{4a}C(=O)-$ 、 $*-ONHC(=O)-$ 、 $*-NR^{4b}CH_2-$ 又は $*-OC(=O)-$ であり、ここでアスタリスクは R^3 を担持している炭素への Z の結合点を示し； 20

【0135】

R^{4a} は H、(1-6 C) アルキル、フルオロ (1-6 C) アルキル、ジフルオロ (1-6 C) アルキル、トリフルオロ (1-6 C) アルキル、ヒドロキシ (1-6 C アルキル) 又はジヒドロキシ (2-6 C アルキル) であり；

【0136】

R^{4b} は H、(1-6 C) アルキル、フルオロ (1-6 C) アルキル、ジフルオロ (1-6 C) アルキル、トリフルオロ (1-6 C) アルキル、ヒドロキシ (1-6 C アルキル)、ジヒドロキシ (2-6 C アルキル)、(1-6 C アルキル) $C(O)-$ 、(3-6 C シクロアルキル) $C(O)-$ 、 $Ar^1C(O)-$ 、 $H O C H_2 C(O)-$ 、(1-6 C アルキル) スルホニル、(3-6 C シクロアルキル) スルホニル、 $Ar^2(SO_2)-$ 、 $H O_2 C C H_2-$ 又は (1-6 C アルキル) $NH(CO)-$ であり； 30

【0137】

Ar^1 はハロゲン、(1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシから独立して選択される置換基 1 つ以上で場合により置換されたフェニルであり；

【0138】

Ar^2 はハロゲン、(1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシから独立して選択される置換基 1 つ以上で場合により置換されたフェニルであり；そして、

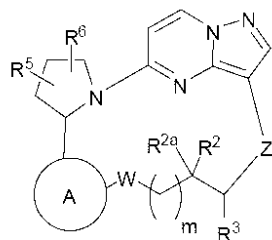
【0139】 40

R^5 及び R^6 は独立して H、ハロゲン、OH、(1-6 C) アルキル又はヒドロキシ (1-6 C) アルキルである。

【0140】

本発明の 1 つの実施形態は下記一般式 I A：

【化 19】



I A

の化合物、

10

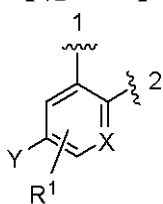
【0141】

又は製薬上許容しうるその塩又は溶媒和物を提供し、ここで：

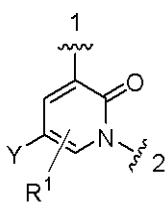
【0142】

環 A は下記構造：

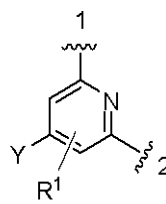
【化 20】



A-1



A-2



A-3

20

を有する環 A-1、A-2 及び A-3 から選択され；

【0143】

ここで、1 と標記された波線は環 A の式 I のピロリジン環への結合点を示し、そして 2 と標記された波線は環 A の W への結合点を示し；

【0144】

X は N 又は CH であり；

【0145】

Y は H 又は F であり；

30

【0146】

R¹ は H、(1-3 C) アルコキシ又はハロゲンであり；

【0147】

W は O、NH 又は CH₂ であり、ここで環 A が A-2 である場合は、W は CH₂ であり；

【0148】

m は 0、1 又は 2 であり；

【0149】

R² 及び R^{2a} は独立して H、F 又は OH であるが、ただし R² 及び R^{2a} は共に OH ではなく；

40

【0150】

R³ は H、(1-3 C) アルキル又はヒドロキシ (1-3 C) アルキルであり；

【0151】

Z は * - NR^{4a} C(=O) -、* - ONHC(=O) -、* - NR^{4b} CH₂ - 又は * - OC(=O) - であり、ここでアスタリスクは R³ を担持している炭素への Z の結合点を示し；

【0152】

R^{4a} は H、(1-6 C) アルキル、フルオロ (1-6 C) アルキル、ジフルオロ (1-6 C) アルキル、トリフルオロ (1-6 C) アルキル、ヒドロキシ (1-6 C) アルキル

50

)又はジヒドロキシ(2-6Cアルキル)であり;

【0153】

R^{4b} はH、(1-6C)アルキル、フルオロ(1-6C)アルキル、ジフルオロ(1-6C)アルキル、トリフルオロ(1-6C)アルキル、ヒドロキシ(1-6Cアルキル)、ジヒドロキシ(2-6Cアルキル)、(1-6Cアルキル)C(O)-、(3-6Cシクロアルキル)C(O)-、 Ar^1 C(O)-、 $HOCH_2C(O)-$ 、(1-6Cアルキル)スルホニル、(3-6Cシクロアルキル)スルホニル、 $Ar^2(SO_2)-$ 、 HO_2CCH_2- 又は(1-6Cアルキル)NH(CO)-であり;

【0154】

Ar^1 はハロゲン、(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシから独立して選択される置換基1つ以上で場合により置換されたフェニルであり;

10

【0155】

Ar^2 はハロゲン、(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシから独立して選択される置換基1つ以上で場合により置換されたフェニルであり;そして、

【0156】

R^5 及び R^6 は独立してH、ハロゲン、OH、(1-6C)アルキル又はヒドロキシ(1-6C)アルキルである。

【0157】

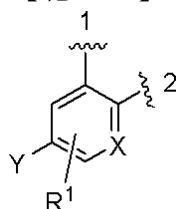
1つの実施形態において、式IAに包含される化合物の式中では:

【0158】

20

環Aは下記構造:

【化21】



A-1

30

により表わされる環A-1であり;

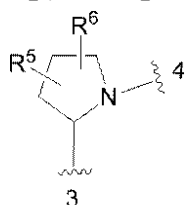
【0159】

ここで、1と標記された波線は環Aの式Iのピロリジン環への結合点を示し、そして2と標記された波線は環AのWへの結合点を示し;

【0160】

環Bは下記構造:

【化22】



B-1

40

により表わされる環B-1であり;

【0161】

ここで、3と標記された波線は環Aへの結合点を示し、そして4と標記された波線は式Iのピラゾロ[1,5-a]ピリミジン環への結合点を示し;

【0162】

50

XはN又はCHであり；

【0163】

YはH又はFであり；

【0164】

R¹はH、(1-3C)アルキル、(1-3C)アルコキシ又はハロゲンであり；

【0165】

WはO又はNHであり；

【0166】

mは0、1又は2であり；

【0167】

R²及びR^{2a}は独立してH、F又はOHであるが、ただしR²及びR^{2a}は共にOHではなく；

【0168】

R³はH、(1-3C)アルキル又はヒドロキシ(1-3C)アルキルであり；

【0169】

Zは*—NR^{4a}C(=O)—、*—ONHC(=O)—又は*—OC(=O)—であり、ここでアスタリスクはR³を担持している炭素原子への結合点を示し；

【0170】

R^{4a}はH、(1-6C)アルキル、フルオロ(1-6C)アルキル、ジフルオロ(1-6C)アルキル、トリフルオロ(1-6C)アルキル、ヒドロキシ(1-6Cアルキル)又はジヒドロキシ(1-6Cアルキル)であり；そして、

【0171】

R⁵及びR⁶は独立してH、ハロゲン、OH、(1-6C)アルキル又はヒドロキシ(1-6C)アルキルである。

【0172】

1つの実施形態において、XはNである。1つの実施形態において、XはCHである。

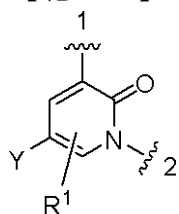
【0173】

1つの実施形態において、式IAに包含される化合物の式中では：

【0174】

環Aは下記構造：

【化23】



A-2

により表わされる環A-2であり；

【0175】

ここで、1と標記された波線は環Aの式Iのピロリジン環への結合点を示し、そして2と標記された波線は環AのWへの結合点を示し；

【0176】

環Bは下記構造：

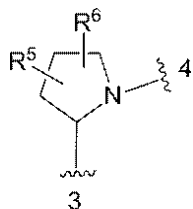
10

20

30

40

【化 2 4】



B-1

により表わされる環 B - 1 であり；

10

【0 1 7 7】

ここで、3 と標記された波線は環 A への結合点を示し、そして 4 と標記された波線は式 I のピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン環への結合点を示し；

【0 1 7 8】

Y は H 又は F であり；

【0 1 7 9】

R^1 は H、(1 - 3 C) アルキル、(1 - 3 C) アルコキシ又はハロゲンであり；

【0 1 8 0】

m は 0、1 又は 2 であり；

【0 1 8 1】

W は CH_2 であり；

20

【0 1 8 2】

m は 0、1 又は 2 であり；

【0 1 8 3】

R^2 及び R^{2a} は独立して H、F 又は OH であるが、ただし R^2 及び R^{2a} は共に OH ではなく；

【0 1 8 4】

R^3 は H、(1 - 3 C) アルキル又はヒドロキシ (1 - 3 C) アルキルであり；

【0 1 8 5】

Z は $*-NR^{4a}C(=O)-$ であり、ここでアスタリスクは R^3 を担持している炭素原子への結合点を示し；

30

【0 1 8 6】

R^{4a} は H、(1 - 6 C) アルキル、フルオロ (1 - 6 C) アルキル、ジフルオロ (1 - 6 C) アルキル、トリフルオロ (1 - 6 C) アルキル、ヒドロキシ (1 - 6 C アルキル) 又はジヒドロキシ (1 - 6 C アルキル) であり；そして、

【0 1 8 7】

R^5 及び R^6 は独立して H、ハロゲン、OH、(1 - 6 C) アルキル又はヒドロキシ (1 - 6 C) アルキルである。

【0 1 8 8】

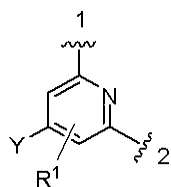
1 つの実施形態において、式 I A に包含する化合物の式中では；

40

【0 1 8 9】

環 A は下記構造：

【化 2 5】



A-3

50

で表わされる環 A-3 であり；

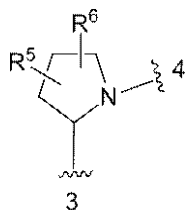
【0190】

ここで、1 と標記された波線は環 A の式 I のピロリジン環への結合点を示し、そして 2 と標記された波線は環 A の W への結合点を示し；

【0191】

環 B は下記構造：

【化 26】



B-1

10

で表わされる環 B-1 であり；

【0192】

ここで、3 と標記された波線は環 A への結合点を示し、そして 4 と標記された波線は式 I のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環への結合点を示し；

20

【0193】

Y は H 又は F であり；

【0194】

R¹ は H、(1-3 C) アルキル、(1-3 C) アルコキシ又はハロゲンであり；

【0195】

W は O であり；

【0196】

m は 0、1 又は 2 であり；

【0197】

R² 及び R^{2a} は独立して H、F 又は OH であるが、ただし R² 及び R^{2a} は共に OH ではなく；

30

【0198】

R³ は H、(1-3 C) アルキル又はヒドロキシ (1-3 C) アルキルであり；

【0199】

Z は * - OC(=O) - 又は * - NR^{4a} C(=O) - であり、ここでアスタリスクは R³ を担持している炭素原子への結合点を示し；

【0200】

R^{4a} は H、(1-6 C) アルキル、フルオロ (1-6 C) アルキル、ジフルオロ (1-6 C) アルキル、トリフルオロ (1-6 C) アルキル、ヒドロキシ (1-6 C アルキル) 又はジヒドロキシ (1-6 C アルキル) であり；そして、

40

【0201】

R⁵ 及び R⁶ は独立して H、ハロゲン、OH、(1-6 C) アルキル又はヒドロキシ (1-6 C) アルキルである。

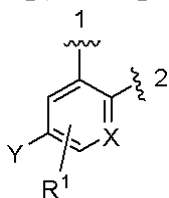
【0202】

1 つの実施形態において、式 I A に包含される化合物の式中では：

【0203】

環 A は下記構造：

【化 2 7】



A-1

で表わされる環 A - 1 であり；

10

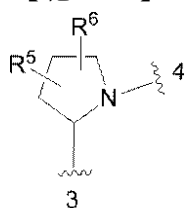
【0 2 0 4】

ここで、1 と標記された波線は環 A の式 I のピロリジン環への結合点を示し、そして 2 と標記された波線は環 A の W への結合点を示し；

【0 2 0 5】

環 B は下記構造：

【化 2 8】



B-1

20

で表わされる環 B - 1 であり；

【0 2 0 6】

ここで、3 と標記された波線は環 A への結合点を示し、そして 4 と標記された波線は式 I のピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン環への結合点を示し；

【0 2 0 7】

X は N 又は CH であり；

30

【0 2 0 8】

Y は H 又は F であり；

【0 2 0 9】

R¹ は H、(1 - 3 C) アルキル、(1 - 3 C) アルコキシ又はハロゲンであり；

【0 2 1 0】

W は O であり；

【0 2 1 1】

m は 0、1 又は 2 であり；

【0 2 1 2】

R² 及び R^{2 a} は独立して H、F 又は OH であるが、ただし R² 及び R^{2 a} は共に OH ではない；

40

【0 2 1 3】

R³ は H、(1 - 3 C) アルキル又はヒドロキシ (1 - 3 C) アルキルであり；

【0 2 1 4】

Z は * - NR^{4 b} CH₂ - であり、ここでアスタリスクは R³ を担持している炭素原子への結合点を示し；

【0 2 1 5】

R^{4 b} は H、(1 - 6 C) アルキル、フルオロ (1 - 6 C) アルキル、ジフルオロ (1 - 6 C) アルキル、トリフルオロ (1 - 6 C) アルキル (1 - 6 C アルキル) C (O) -、(3 - 6 C シクロアルキル) C (O) -、Ar¹ C (O) -、HOCH₂ C (O) -、

50

(1-6 C アルキル) スルホニル、(3-6 C シクロアルキル) スルホニル、 Ar^2 (SO_2)-、 HO_2CCH_2 -又は(1-6 C アルキル) $NH(CO)$ -であり；

【0216】

Ar^1 はハロゲン、(1-6 C) アルキル及び(1-6 C) アルコキシから独立して選択される置換基1つ以上で場合により置換されたフェニルであり；

【0217】

Ar^2 はハロゲン、(1-6 C) アルキル及び(1-6 C) アルコキシから独立して選択される置換基1つ以上で場合により置換されたフェニルであり；そして、

【0218】

R^5 及び R^6 は独立して H、ハロゲン、OH、(1-6 C) アルキル又はヒドロキシ (1-6 C) アルキルである。 10

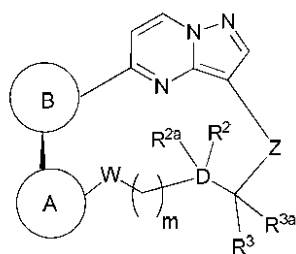
【0219】

理解される通り、本発明による特定の化合物は不斉中心1つ以上を含有してよく、そしてそのため、異性体の混合物、例えばラセミ又はジアステレオマー混合物として、又はエナンチオマー的又はジアステレオマー的に純粋な形態で調製及び単離してよい。ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロピ異性体、並びにこれらの混合物、例えばラセミ混合物を包含するがこれらに限定されない本発明の化合物の全ての立体異性体の形態が本発明の部分を形成することを意図している。

【0220】

1つの実施形態において、環 B が環 B-1 である一般式 I の化合物は図 1-a： 20

【化29】



1-a

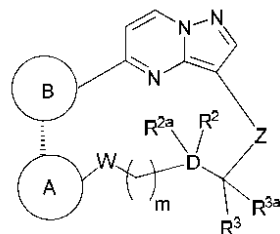
30

の絶対配置を有する。

【0221】

1つの実施形態において、環 B が環 B-1 である一般式 I の化合物は図 1-b： 40

【化30】



1-b

40

の絶対配置を有する。

【0222】

本明細書に示した構造において、何れかの特定のキラル原子の立体化学が特定されていない場合、全ての立体異性体が意図され、そして本発明の化合物として包含される。立体化学を特定の配置を示す実線楔形又は破線により特定する場合、その立体異性体はそうように特定され、定義される。

【0223】

50

「(1-3C)アルキル」及び「(1-6C)アルキル」という用語は本明細書において使用する場合、炭素原子1~3個の及び炭素原子1~6個の飽和の直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素ラジカルをそれぞれ指す。限定を意図しない例としては、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、2-メチル-2-プロピル、ペンチル及びヘキシルを包含する。

【0224】

「フルオロ(1-6C)アルキル」という用語は本明細書において使用する場合、水素1個がフッ素原子で置き換えられている本明細書において定義した炭素原子1~6個の飽和の直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素ラジカルを指す。

【0225】

「ジフルオロ(1-6C)アルキル」という用語は本明細書において使用する場合、水素2個がフッ素原子で置き換えられている本明細書において定義した炭素原子1~6個の飽和の直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素ラジカルを指す。

【0226】

「トリフルオロ(1-6C)アルキル」という用語は本明細書において使用する場合、水素3個がフッ素原子で置き換えられている本明細書において定義した炭素原子1~6個の飽和の直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素ラジカルを指す。

【0227】

「ヒドロキシ(1-6Cアルキル)」という用語は本明細書において使用する場合、水素1個がヒドロキシ(OH)基で置き換えられている炭素原子1~6個の飽和の直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素ラジカルを指す。

【0228】

「ジヒドロキシ(1-6Cアルキル)」という用語は本明細書において使用する場合、水素2個がヒドロキシ(OH)基で置き換えられている本明細書において定義した炭素原子1~6個の飽和の直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素ラジカルを指すが、ただし、ヒドロキシ基は同じ炭素原子上にはない。

【0229】

「(1-6Cアルキル)スルホニル」という用語は本明細書において使用する場合、ラジカルがイオウ原子上にあり、そして(1-6Cアルキル)部分は上記定義したとおりである(1-6Cアルキル)SO₂-基を指す。例に包含されるものは、メチルスルホニル(CH₃SO₂-)及びエチルスルホニル(CH₃CH₂SO₂-)である。

【0230】

「(3-6Cシクロアルキル)スルホニル」という用語は本明細書において使用する場合、ラジカルがイオウ原子上にある(3-6Cシクロアルキル)SO₂-基を指す。一例としてはシクロプロピルスルホニルを挙げられる。

【0231】

「(1-4C)アルコキシ」及び「(1-6C)アルコキシ」という用語は本明細書において使用する場合、ラジカルが酸素原子上にあるそれぞれ炭素原子1~4個又は炭素原子1~6個の飽和の直鎖又は分枝鎖の1価のアルコキシラジカルを指す。例に包含されるものは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、及びブトキシである。

【0232】

「ハロゲン」という用語はフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを包含する。

【0233】

当然ながら、式Iの特定の化合物は、式Iの別の化合物の調製のための中間体として使用してよい。

【0234】

式Iの化合物はその塩も包含する。特定の実施形態においては、塩は製薬上許容しうる塩である。更に又、式Iの化合物は、必ずしも製薬上許容しうる塩ではなく、そして式Iの化合物を調製及び／又は精製するため、及び／又は、式Iの化合物のエナンチオマーを分離するための中間体として有用であってよい化合物の別の塩も包含する。

10

20

30

40

50

10

20

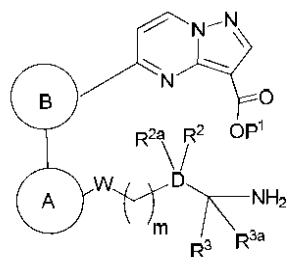
当然ながら、式 I の化合物及びその塩は、溶媒和物の形態で単離してよく、従って、何れかのそのような溶媒和物も本発明の範囲に包含される。

本発明の化合物は又、その化合物を構成する原子 1 つ以上において非天然の比率の原子同位体を含有してよい。即ち、原子は、特に式 I の化合物との関連において言及する場合、天然存在度で、又は同位体濃縮形態で、天然に存在するか、又は合成により生成された、その原子の全ての同位体及び同位体混合物を含む。例えば水素に言及する場合、それは ^1H 、 ^2H 、 ^3H 又はその混合物を指すものとし；炭素に言及する場合、それは ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 又はその混合物を指すものとし；窒素に言及する場合、それは ^{14}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 又はその混合物を指すものとし；酸素に言及する場合、それは ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 又はその混合物を指すものとし；そしてフルオロに言及する場合、それは ^{19}F 、 ^{20}F 又はその混合物を指すものとする。従って本発明の化合物は又、非放射性原子 1 つ以上がその放射性濃縮同位体の 1 つにより置き換えられている放射性化合物を包含する、原子 1 つ以上の同位体 1 つ以上を有する化合物及びその混合物も含む。放射標識化合物は、治療剤、例えば癌治療剤、研究用試薬、例えばアッセイ試薬、及び診断剤、例えばインビボ造影剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体の種類は、放射性であるか否かに関わらず、本発明の範囲内に包含されることを意図している。

本発明は更に本明細書において定義した式 I の化合物又はその塩の調製のためのプロセスを提供し、それは下記工程：

(a) Zが $^*\text{—NH C(=O)—}$ であり、そして環A、環B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及びmが式Iに関して定義したとおりである式Iの化合物に関しては、下記式II：

30



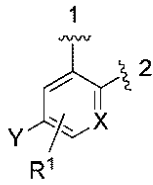
II

40

ここで P¹ は H 又はカルボキシル保護基であり、カップリング試薬及び塩基の存在下に行うこと；又は、

(b) W が0であり、環 A が下記式 A-1 :

【化 3 2】



A-1

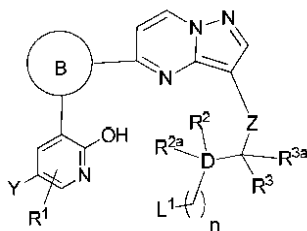
であり、式中：

10

【0 2 4 2】

XがNであり、そして環B、D、Z、Y、 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及びmが式Iに関して定義したとおりである式Iの化合物に関しては、下記式I I I：

【化 3 3】



20

I I I

を有する相当する化合物を環化すること；ただし、

【0 2 4 3】

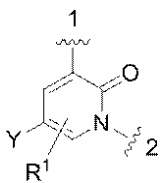
ここでnは1、2、3又は4であり、そして L^1 は脱離基又は原子であり、そして塩基の存在下に行うこと；又は、

【0 2 4 4】

(c) Wが CH_2 であり、環Aが下記式A-2：

30

【化 3 4】



A-2

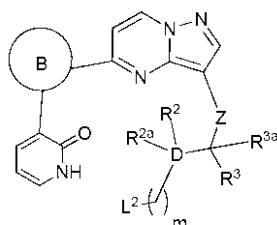
であり；

【0 2 4 5】

40

そして環B、Z、D、Y、 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及びmが式Iに関して定義したとおりである式Iの化合物に関しては、下記式I V：

【化 3 5】



I V

10

を有する相当する化合物を環化すること、ただし；

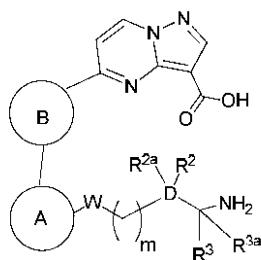
【0 2 4 6】

ここで L^2 は脱離基又は原子であり、そして塩基の存在下に行うこと；又は、

【0 2 4 7】

(d) Z が $^* - \text{NHC}(=\text{O}) -$ であり、そして環 A、環 B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 V：

【化 3 6】



V

20

を有する相当する化合物を環化すること、ただし；

【0 2 4 8】

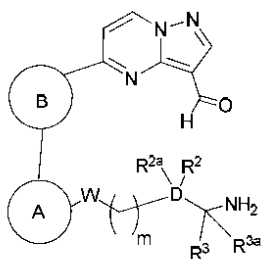
塩基及びカップリング試薬の存在下に行うこと；又は、

30

【0 2 4 9】

(e) Z が $^* - \text{NHCH}_2 -$ であり、そして環 A、環 B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 V I：

【化 3 7】



V I

40

を有する相当する化合物を環化すること、ただし；

【0 2 5 0】

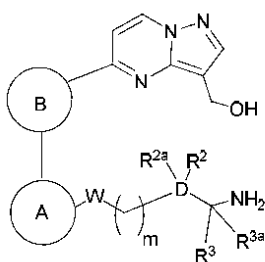
還元剤の存在下に行うこと；又は、

【0 2 5 1】

(f) Z が $^* - \text{NHCH}_2 -$ であり、そして環 A、環 B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 V I

50

I :
【化 3 8】



10

V I I

を有する相当する化合物を環化すること、ただし；

【0 2 5 2】

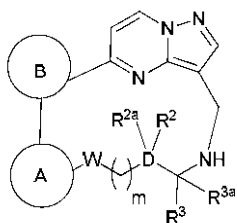
トリフェニルホスフィンの存在下に行うこと；又は、

【0 2 5 3】

(g) 環 A、環 B、W、D、m、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、及び R^{3a} が式 I に関して定義したとおりであり、Z は $*-NR^{4b}CH_2-$ 、及び R^{4b} は (1-6 C アルキル) C(O)-、(3-6 C シクロアルキル) C(O)-、 $Ar^1C(O)-$ 、 $HOCH_2C(O)-$ 、(1-6 C アルキル) スルホニル、(3-6 C シクロアルキル) スルホニル、(1-6 C アルキル) スルホニル、(3-6 C シクロアルキル) スルホニル又は $Ar^2(SO_2)-$ である式 I の化合物に関しては、下記式 V I I I :

20

【化 3 9】



V I I I

30

を有する相当する化合物を；

【0 2 5 4】

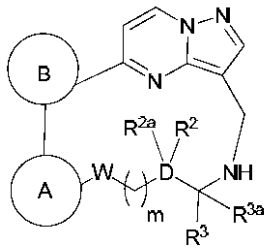
それぞれ式 (1-6 C アルキル) C(O)- L^3 、(3-6 C シクロアルキル) C(O)- L^3 、 $Ar^1C(O)-L^3$ 、 $HOCH_2C(O)-L^3$ 、(1-6 C アルキル) (SO_2)- L^3 、(3-6 C シクロアルキル) (SO_2)- L^3 又は $Ar^2(SO_2)-L^3$ を有する試薬、ただし L^3 は脱離原子であるものと、塩基の存在下にカップリングさせること；又は、

【0 2 5 5】

(h) 環 A、環 B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及び m が式 I に関して定義したとおりであり、Z が $*-NR^{4b}CH_2-$ 、及び R^{4b} は (1-6 C アルキル) NH(CO)- である式 I の化合物に関しては、下記式 V I I I :

40

【化 4 0】



V I I I

10

を有する化合物を；

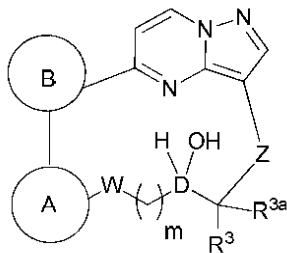
【 0 2 5 6】

式（1－6 C アルキル） $N=C=O$ を有する試薬と塩基の存在下に反応させること；又は、

【 0 2 5 7】

（i） R^2 は F、 R^{2a} は H であり、そして環 A、環 B、Z、W、D、 R^3 、 R^{3a} 、及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 I X：

【化 4 1】



I X

20

を有する相当する化合物を；

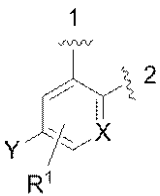
【 0 2 5 8】

フッ素化試薬と反応させること；

【 0 2 5 9】

（j）W が O であり、環 A が下記式 A－1：

【化 4 2】



A-1

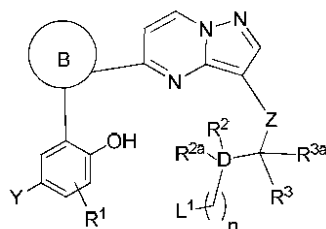
40

であり、

【 0 2 6 0】

X は CH であり、そして Y、 R^1 、D、環 B、Z、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 X：

【化 4 3】



X

10

を有し；

【0 2 6 1】

式中nは1、2、3又は4であり、そしてL¹は脱離基又は原子である相当する化合物を塩基の存在下に環化すること；及び、

【0 2 6 2】

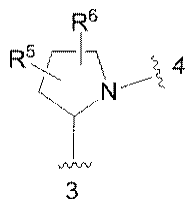
場合により何れかの保護基を除去すること、及び、場合によりその塩を調製することを包含する。

【0 2 6 3】

上記した方法（a）～（j）の1つの実施形態において、環Bは下記構造：

【化 4 4】

20



B-1

を有する環B-1であり；

【0 2 6 4】

30

Dは炭素であり、R²及びR^{2a}は独立してH、F、（1-3C）アルキル又はOH（ただしR²及びR^{2a}は共にOHではない）であり、R³はH、（1-3C）アルキル又はヒドロキシ（1-3C）アルキルであり、そして環A、W、m、Z、R⁵及びR⁶は式Iに関して定義したとおりである。

【0 2 6 5】

方法（a）を参照すれば、環化は、従来のアミド結合形成条件を用いながら、例えば活性化剤でカルボン酸を処理すること、その後、塩基の存在下にアミンを添加することにより、実施してよい。適当な活性化剤は、EDCI、オキサリルクロリド、チオニルクロリド、HATU及びHOBtを包含する。適当な塩基はアミン塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、又は過剰のアンモニアを包含する。適当な溶媒はDCM、DCE、THF及びDMFを包含する。

40

【0 2 6 6】

方法（b）及び（c）を参照すれば、脱離原子L¹及びL²は例えばハロゲン原子、例えばBr、Cl又はIであってよい。或いはL¹及びL²は脱離基、例えばアリールスルホニルオキシ基又はアルキルスルホニルオキシ基、例えばメシレート又はトシレート基であることができる。適する塩基はアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムを包含する。好都合な溶媒は非プロトン性溶媒、例えばエーテル（例えばテトラヒドロフラン又はp-ジオキサン）、DMF、又はアセトンを含む。反応は上昇させた温度、例えば50～150℃、例えば85℃において好都合に実施できる。

50

【0267】

方法(d)を参照すれば、適するカップリング試薬はHATU、HBTU、TBTU、DCC、DIEC及び当該分野で良く知られている何れかの他のアミドカップリング試薬を包含する。適する塩基は第3アミン塩基、例えばDIEA及びトリエチルアミンを包含する。好都合な溶媒はDMF、THF、DCM及びDCEを包含する。

【0268】

方法(e)を参照すれば、適当な還元剤は $\text{Me}_4\text{N}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 及び NaCNBH_3 を包含する。適する溶媒は中性の溶媒、例えばアセトニトリル、THF及びDCEを包含する。反応は周囲温度で好都合に実施できる。

【0269】

10

方法(f)を参照すれば、特定の実施形態においては、トリフェニルホスフィン試薬をポリスチレン結合 PPh_3 樹脂(Biotage SystemsによりPS- PPh_3 として販売)の形態で使用される。反応は周囲温度で好都合に実施される。適する溶媒は中性の溶媒、例えばDCMを包含する。

【0270】

方法(g)を参照すれば、脱離原子 L^3 はハロゲン、例えばCl又はBrであってよい。適する塩基は第3アミン塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン及びトリエチルアミンを包含する。反応は周囲温度で好都合に実施される。

【0271】

20

方法(h)を参照すれば、適する塩基は第3アミン塩基、例えばDIEA及びトリエチルアミンを包含する。反応は周囲温度で好都合に実施される。

【0272】

方法(i)を参照すれば、フッ素化試薬は例えばビス(2-メトキシエチル)アミノイオウ3フッ化物(Deoxo-Fluor(商標))又はジエチルアミノイオウ3フッ化物(DAST)であってよい。適する溶媒はジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、及びトルエンを包含する。反応は周囲温度で好都合に実施される。

【0273】

30

方法(j)を参照すれば、塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムであってよい。好都合な溶媒は非プロトン性溶媒、例えばエーテル(例えばテトラヒドロフラン又はp-ジオキサン)又はトルエンを包含する。反応は周囲温度と還流温度の間の温度、例えば85℃で好都合に実施できる。

【0274】

40

上記した方法の何れかにおいて記載した化合物におけるアミン基は何れかの好都合なアミン保護基、例えばGreene&Wuts編の「Protecting Groups in Organic Synthesis」第2版、New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991に記載されているもので保護してよい。アミン保護基の例はアシル及びアルコキシカルボニル基、例えばt-ブトキシカルボニル(BOC)及び[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)を包含する。同様に、カルボキシル基も例えばGreene&Wuts編の「Protecting Groups in Organic Synthesis」第2版、New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991に記載されている何れかの好都合なカルボキシル保護基で保護してよい。カルボキシル保護基の例は(1-6C)アルキル基、例えばメチル、エチル及びt-ブチルを包含する。アルコール基は例えばGreene&Wuts編の「Protecting Groups in Organic Synthesis」第2版、New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991に記載されている何れかの好都合なアルコール保護基で保護してよい。アルコール保護基の例はベンジル、トリチル、シリル、エーテル等を包含する。

【0275】

式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX及びXの化合物も新規であると考えられ、そして本発明の更に別の側面として提供される。

50

【0276】

本発明の化合物がTrk A阻害剤として作用する能力は、実施例A及びBに記載するアッセイにより明らかにしてよい。

【0277】

Trk A及び／又はTrk Bの阻害剤である特定の化合物は、炎症性疼痛、神経障害疼痛、及び癌、手術及び骨折に伴う疼痛を包含する多数の型の疼痛の治療において有用である場合がある。

【0278】

1つの実施形態において、式Iの化合物は哺乳類における慢性及び急性の疼痛を包含する疼痛を治療するために有用である。

10

【0279】

International Association for the Study of Painにより定義される場合の急性の疼痛は疾患、炎症、又は組織への傷害から生じる。この種の疼痛は一般的に、例えば外傷又は手術の後に突然生じ、そして不安又はストレスを伴う場合がある。原因は通常は診断及び治療され、そして疼痛は所定の期間及び重症度に限定される。一部の稀な例においては、慢性となる可能性がある。

【0280】

International Association for the Study of Painにより定義される場合の慢性の疼痛は、広範には疾患自体を表わしていると考えられている。それは環境及び心理学的要因により遥かに悪化する場合がある。慢性の疼痛は急性の疼痛よりも長期間に渡って持続し、そして、一般的に3ヶ月を超えて、大部分の医学的治療に対して抵抗性である。患者に対する重度の問題を生じさせる場合があり、頻繁には実際に生じさせる。

20

【0281】

式Iの化合物は又、哺乳類における癌を治療するために有用である。特定の例は神経芽細胞腫、卵巣癌、膵臓癌、結腸直腸癌及び前立腺癌を包含する。

【0282】

式Iの化合物は又、哺乳類における炎症を治療するために有用である。

【0283】

式Iの化合物は又、哺乳類における特定の感染症、例えばクルーズトリパノソーマ感染症を治療するために有用である。

30

【0284】

式Iの化合物は又、哺乳類における神経変性疾患を治療するために使用してよい。神経変性疾患の例は、脱髄及び髄鞘發育不全を包含する。神経変性疾患の追加的例は多発性硬化症、パーキンソン病及びアルツハイマー病を包含する。

【0285】

更に又、式Iの化合物は哺乳類における間質性膀胱炎（IC）、膀胱痛症候群（PBS）、尿失禁、喘息、食欲不振、アトピー性皮膚炎、及び乾癬を治療するためにも使用してよい。

【0286】

従って、本発明の別の実施形態は、疼痛を治療又は防止するために有効な量で式Iの化合物又は製薬上許容しうるその塩の1つ以上を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における疼痛を治療又は防止する方法を提供する。1つの実施形態において、疼痛は慢性疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は急性疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は炎症性疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は神経障害疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は癌に伴う疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は手術に伴う疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は骨折に伴う疼痛である。1つの実施形態において、方法は哺乳類における疼痛を治療する方法を含む。1つの実施形態において、方法は哺乳類における疼痛を防止する方法を含む。

40

【0287】

50

本発明の別の実施形態は、炎症を治療又は防止するために有効な量で式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩の 1 つ以上を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における炎症を治療又は防止する方法を提供する。1 つの実施形態において、方法は哺乳類における疼痛を治療する方法を含む。1 つの実施形態において、方法は哺乳類における疼痛を防止する方法を含む。

【0288】

本発明の別の実施形態は、神経変性疾患を治療又は防止するために有効な量で式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩の 1 つ以上を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における神経変性疾患を治療又は防止する方法を提供する。1 つの実施形態において、神経変性疾患は脱髄である。1 つの実施形態において、神経変性疾患は髄鞘發育不全である。1 つの実施形態において、神経変性疾患は多発性硬化症である。1 つの実施形態において、神経変性疾患はパーキンソン病である。1 つの実施形態において、神経変性疾患はアルツハイマー病である。本発明の別の実施形態は、感染性疾患を治療又は防止するために有効な量において式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩 1 つ以上を哺乳類に投与することを含む哺乳類における感染性疾患を治療又は防止する方法を提供する。1 つの実施形態において、感染性疾患はクルーズトリパノソーマ感染症である。1 つの実施形態において、方法は哺乳類における神経変性疾患を治療する方法を含む。1 つの実施形態において、方法は哺乳類における神経変性疾患を防止する方法を含む。

【0289】

本発明の別の実施形態は、癌を治療又は防止するために有効な量で式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩の 1 つ以上を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における癌を治療又は防止する方法を提供する。1 つの実施形態において、癌は神経芽細胞腫である。1 つの実施形態において、癌は卵巣癌である。1 つの実施形態において、癌は膵臓癌である。1 つの実施形態において、癌は結腸直腸癌である。1 つの実施形態において、癌は前立腺癌である。1 つの実施形態において、方法は哺乳類における癌を治療する方法を含む。1 つの実施形態において、方法は哺乳類における癌を防止する方法を含む。

【0290】

式 I の化合物は単剤療法として単独で投与してよく、或いは、同じか異なる作用機序により作用する物質及び／又は治療法の 1 つ以上と組み合わせて投与できる。例として、抗炎症化合物、ステロイド（例えばデキサメタゾン、コルチゾン及びフルチカゾン）、鎮痛剤、例えば NSAID（例えばアスピリン、イブプロフェン、インドメタシン及びケトプロフェン）及びオピオイド（例えばモルヒネ）及び化学療法剤を包含する。これらの剤は式 I の化合物 1 つ以上と共に、同じか別個の剤型の部分として、同じか又は異なる投与経路を介して、そして同じか又は異なる投与スケジュールに基づき、当該分野で知られている標準的な薬学的慣行に従って投与してよい。

【0291】

内科的腫瘍学の分野においては癌を有する患者各々を治療するための治療の種々異なる形態の組み合わせを使用することは通常の慣例である。内科的腫瘍学においては、本発明の組成物に追加するそのような複合治療の他の要素は例えば、手術、放射線療法、化学療法、シグナルトランスダクション阻害剤及び／又はモノクローナル抗体であってよい。

【0292】

従って、式 I の化合物は有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アンチセンス DNA 又は RNA、インターカレーション抗生物質、成長因子阻害剤、シグナル伝達阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、レチノイド受容体モジュレーター、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤、抗ホルモン、血管形成阻害剤、細胞増殖抑制剤、抗アンドロゲン、標的化抗体、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、及びブレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤から選択される剤 1 つ以上と組み合わせて投与してよい。これらの剤は式 I の化合物 1 つ以上と共に、同じか別個の剤型の部分として、同じか又は異なる投与経路を介して、そして同じか又は異なる投与スケジュールに基づき、当該分野で知られている標準的な薬学的慣行に従って投与してよい。

【0293】

本明細書において使用する場合、「治療する」又は「治療」という用語は治療、予防、緩和又は防止の方策を指す。有益又は望ましい臨床結果は、症状の軽減、疾患の範囲の減少、疾患の安定した（即ち悪化しない）状態、疾患の進行の遅延又は緩徐化、疾患状態の緩解又は緩和、及び軽快（部分的又は全体的）の検出可能か、又は検出不可能であるものを包含するがこれらに限定されない。「治療」とは又、治療を受けない場合に予測される生存と比較して長期化された生存も意味することができる。治療を必要とする者は、既に病状又は障害を有する者、並びに病状又は障害を有し易い者、又は、病状又は障害を防止すべきものを包含する。

【0294】

1つの実施形態において、「治療」又は「治療すること」という用語は本明細書において使用する場合、本明細書に記載した障害又は病状に関連する症状（例えば炎症性疼痛、神経障害疼痛、及び癌、手術及び骨折に伴う疼痛を包含する多数の型の疼痛）の、全体として、又は部分的な軽減、又は、これらの症状のそれ以上の進行又は悪化を緩徐化又は停止することを意味する。

【0295】

1つの実施形態において、「防止する」という用語は本明細書において使用する場合、本明細書に記載した障害又は病状（例えば炎症性疼痛、神経障害疼痛、及び癌、手術及び骨折に伴う疼痛を包含する多数の型の疼痛）又はその症状の、全体として、又は部分的な発症、再発又は拡大の防止を意味する。

【0296】

「有効量」及び「治療有効量」とは、そのような治療を必要としている哺乳類に投与した場合に、（i）本明細書に記載した特定の疾患、病状又は障害を治療又は防止するか、（i i）特定の疾患、病状又は障害の症状1つ以上を減衰、緩解、又は排除するか、又は（i i i）特定の疾患、病状又は障害の症状1つ以上の発症を防止又は遅延するために十分な化合物の量を指す。そのような量に相当する式 I の化合物の量は、特定の化合物、疾患の病状及びその重症度、治療を要する哺乳類の特質（例えば体重）のような要因に依存して変動することになるが、それでもなお当業者が定型的に決定できる。

【0297】

本明細書において使用する場合、「哺乳類」という用語は本明細書に記載した疾患を有するか、又は発症する危険性を有する温血動物を指し、そしてモルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、及びヒトを包含する霊長類を包含するがこれらに限定されない。

【0298】

本発明の化合物は、何れかの好都合な経路により、例えば胃腸管（例えば直腸又は経口）、鼻、肺、筋肉組織又は血管内に、又は経皮又は皮内に投与してよい。化合物は何れかの好都合な投与形態、例えば錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、座剤、ゲル、エマルジョン、パッチ等で投与してよい。そのような組成物は医薬品調製において通例の成分、例えば希釈剤、担体、pH調節剤、甘味料、増量剤、及び追加的活性剤を含有してよい。非経口投与が望まれる場合は、組成物は滅菌され、そして注射又は輸液に適する溶液又は懸濁液の形態となる。そのような組成物は本発明の別の側面を形成する。

【0299】

本発明は更に上記定義した式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩を含む医薬組成物を提供する。1つの実施形態において、医薬組成物は製薬上許容しうる希釈剤又は担体と共に式 I の化合物を包含する。

【0300】

本発明は更に療法における使用のための式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩を提供する。

【0301】

1つの実施形態において、本発明は哺乳類における疼痛の治療における使用のための式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩を提供する。1つの実施形態において、疼痛は慢性疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は急性疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は炎症性疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は神経障害性疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は癌に伴う疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は手術に伴う疼痛である。1つの実施形態において、疼痛は骨折に伴う疼痛である。

【0302】

1つの実施形態において、本発明は哺乳類における炎症の治療における使用のための式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩を提供する。

【0303】

更に別の側面によれば、本発明は哺乳類における神経変性疾患の治療における使用のための式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩を提供する。1つの実施形態において、神経変性疾患は脱髄である。1つの実施形態において、神経変性疾患は髄鞘發育不全である。1つの実施形態において、神経変性疾患は多発性硬化症である。1つの実施形態において、神経変性疾患はパーキンソン病である。1つの実施形態において、神経変性疾患はアルツハイマー病である。

【0304】

1つの実施形態において、本発明は哺乳類における感染性疾患の治療における使用のための式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩を提供する。1つの実施形態において、感染性疾患はクルーズトリパノソーマ感染症である。

【0305】

1つの実施形態において、本発明は哺乳類における癌の治療における使用のための式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩を提供する。1つの実施形態において、癌は神経芽細胞腫である。1つの実施形態において、癌は卵巣癌である。1つの実施形態において、癌は膵臓癌である。1つの実施形態において、癌は結腸直腸癌である。1つの実施形態において、癌は前立腺癌である。

【0306】

本発明の別の実施形態は哺乳類における疼痛の治療のための医薬の製造における式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩の使用を提供する。

【0307】

本発明の別の実施形態は哺乳類における炎症の治療のための医薬の製造における式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩の使用を提供する。

【0308】

本発明の別の実施形態は哺乳類における神経変性疾患の治療のための医薬の製造における式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩の使用を提供する。

【0309】

本発明の別の実施形態は哺乳類における感染性疾患の治療のための医薬の製造における式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩の使用を提供する。

【0310】

本発明の別の実施形態は哺乳類における癌の治療のための医薬の製造における式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩の使用を提供する。

【実施例】

【0311】

以下の実施例は本発明を説明する。以下に記載する実施例において特段の記載がない限り全ての温度は摂氏で記載する。試薬は商業的供給元、例えば Aldrich Chemical Company、Lancaster、Alfa、Aesar、TCI、Maybridge、Asta Tech、又は他の適する供給元から購入し、そして特段の記載がない限り更に精製することなく使用した。THF、DCM、トルエン、DMF及びジオキサンは Aldrich より Sure/Seal (商標) ボトル入りのものを購入し、そして入手状態で使用した。

10

20

30

40

50

【0312】

以下に記載する反応は一般的には窒素又はアルゴンの陽圧下において、又は、乾燥管を用いながら（特段の記載がない限り）、無水溶媒中で行い、そして反応フラスコは典型的にはシリンジを介した物質及び試薬の導入のためのゴムセプタムを密着させた。ガラス器具はオープン乾燥及び／又は熱乾燥するか、又は乾燥窒素気流下に乾燥させた。

【0313】

カラムクロマトグラフィーは、特段の記載がない限り、シリカゲル又はC-18逆相カラムを有するBiotageシステム（製造元：Dyax Corporation）上で、又はシリカSep Pakカートリッジ（Waters）上で、又はシリカゲル上の従来のフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて行った。

10

【0314】

本明細書において使用した略記法は以下の意味を有する。

【表2-1】

CAN	アセトニトリル
APCI	大気圧化学イオン化
BINAP	2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル
Boc	t-ブトキシカルボニル
Boc ₂ O	ジ-t-ブチルジカーボネート
BOP	（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルア

20

【表 2 - 2】

	ミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
CDI	カルボニルジイミダゾール
DCC	N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DIEC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド
DIPHOS	1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)
HATU	(2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)
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
MTBE	t-ブチル-メチルエーテル
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Pd ₂ dba ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
PS-PPh ₃	ポリスチレン結合 PPh ₃ 樹脂
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー

生物学的アッセイ

(実施例 A)

TrkA ELISA アッセイ

【0315】

酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) を用いて阻害剤の存在下の TrkA キナーゼ活性を評価した。Immulon 4 HBX 384 穴マイクロタイタープレート (Thermo 部品 # 8755) をポリ (Glu、Ala、Tyr; 6:3:1; Sigma P3899) の 0.025 mg/mL 溶液でコーティングした。種々の濃度の被験化合物、2.5 nM の TrkA (Invitrogen Corp. のヒスチジンタグ付き組み換えヒト TrkA、細胞質ドメイン)、及び 500 μM の ATP を振とうしながらコーティングされたプレート中周囲温度で 25 分間インキュベートした。アッセイ緩衝液の組成は 25 mM の MOPS (pH 7.5)、0.005% (v/v) Triton X-100 及び 5 mM の MgCl₂ であった。0.1% (v/v) Tween 20 を含有する PBS で洗浄することによりプレートから反応混合物を除去した。TMB Peroxidase Substrate System (KPL) と組み合わせてセイヨウワサビペルオキシダーゼにコンジュゲートした 0.2 μg/mL ホスホチロシン特異的モノクローナル抗体 (クローン PY20) を用いながらホスホリル化反応生成物を検出した。1 M リン酸を添加した後、発色性基質の色強度を 450 nm における吸光度により定量した。4 又は 5 パラ

10

20

30

40

50

メーターのロジスティック曲線適合の何れかを用いて IC_{50} 値を計算した。

【0316】

表1は本アッセイにおいて試験した場合の本発明の化合物の平均 IC_{50} 値を示す。表1において、文字「A」は1～100 nMの IC_{50} 値を示し、そして文字「B」は>100 nM及び<3000 nMの IC_{50} 値を示す。

(実施例B)

TrkA結合アッセイ

【0317】

化合物がTrkAに結合する能力をInvitrogenのLanthaScreen (商標) Euキナーゼ結合アッセイにより計測した。本アッセイにおいては、Invitrogenより入手したHisタグ付けした組み換えヒトTrkA (細胞質ドメイン) を緩衝液 (25 mM MOPS、pH 7.5、5 mM MgCl₂、0.005% Triton X-100) 中のInvitrogenのAlexa-Fluor (登録商標) Tracer 236、ビオチニル化抗His、及びユーロビウム標識ストレプトアビジン、化合物 (2% DMSO最終) と共にインキュベートする。22℃で60分インキュベートした後、TR-FRET 2波長検出によるEnVisionを用いながら反応を計測し、そしてPOCを発光比から計算した。化合物の用量応答データを4パラメーターロジスティックモデルに適合させ、50 POCにおける化合物の濃度として IC_{50} を決定した。

【0318】

表1は本アッセイにおいて試験した場合の本発明の化合物の平均 IC_{50} 値を示す。表1において、文字「A」は1～100 nMの IC_{50} 値を示し、そして文字「B」は>100 nM及び<3000 nMの IC_{50} 値を示す。

10

20

【表 1 - 1】

実施例番号	TrkAのELISA酵素アッセイIC ₅₀	TrkAの結合アッセイIC ₅₀
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	A	A
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	A	A
12	A	
13	A	
14	A	
15	B	
16	A	A
17	A	
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	B	
22	A	
23	A	A
24	B	
25	A	
26	B	B
27	A	
28	A	
29	A	
30	A	
31	B	B
32		A
33		A
34		A
35		A
36		A

10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例番号	TrkAのELISA酵素アッセイIC ₅₀	TrkAの結合アッセイIC ₅₀
37		A
38		A
39		A
40		A
41		A
41-B		B ¹
42		A
42-B		B ¹
43		A
43-B		B ¹
44		A
44-B		A ¹
45 ジアステレオマー 1		A ¹
45 ジアステレオマー 2		A ¹

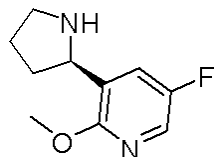
10

20

¹ 化合物はエナンチオマー及び／又は1つ以上のジアステレオマーと共に単離されたと考えられ、これらの追加的異性体は単離された総量の $\leq 1.5\%$ を構成すると考えられた。

調製例 A

【化 4 5】



30

(R) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 2 - イル) ピリジン

【0319】

工程 A : (R) - t - ブチル 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート の調製 : MTBE (50 mL) 中の t - ブチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (4.09 mL、23.4 ミリモル) 及び (-) - スパルテイン (6.44 mL、28.0 ミリモル) の溶液を -78 °C に冷却し、そして、s - BuLi (20 mL、28.0 ミリモル、シクロヘキサン中 1.4 M) を -78 °C より低温に内部温度を維持しながらカニューレにより滴下した。得られた溶液を -78 °C で 3 時間攪拌し、その後 ZnCl₂ (21.0 mL、21.0 ミリモル、Et₂O 中 1 M) の溶液を -65 °C より低温に内部温度を維持しながら急速に攪拌しながら滴下した。得られた明色の懸濁液を -78 °C で 10 分間攪拌し、次に周囲温度に加温した。得られた混合物に順次、3 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン (5.05 g、24.5 ミリモル)、Pd(OAc)₂ (0.262 g、1.17 ミリモル) 及び t - Bu₃P - HBF₄ (0.407 g、1.40 ミリモル) を 1 回で添加した。周囲温度で一晩攪拌した後、濃 NH₄OH (1 mL) を添加し、そして反応混合物を 1 時間攪拌した。得られたスラリーを Celite (登録商標) で濾過し、そして Et₂O で洗浄した。有機層を濾過し、そして濃縮し、そして粗生成物を 5 % EtOAc / ヘキサンを溶離剤としたシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物として生成物 (R) - t - ブチル 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た (4.34 g、63 % 収率)。

40

50

【0320】

工程 B：(R)－5－フルオロ－2－メトキシ－3－（ピロリジン－2－イル）ピリジンの調製：TFA（11.3 mL、146 ミリモル）のDCM（12 mL）溶液を（R）－t－ブチル 2－（5－フルオロ－2－メトキシピリジン－3－イル）ピロリジン－1－カルボキシレート（4.33 g、14.6 ミリモル）に添加し、1 時間周囲温度で攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、EtOAc に溶解回収し、次にNaHCO₃ 及び塩水で洗浄した。有機相を乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮し、そして粗製の物質を1－2 % 7 N NH₃－MeOH／DCM を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、液体として（R）－5－フルオロ－2－メトキシ－3－（ピロリジン－2－イル）ピリジンを得た（1.40 g、49 % 収率）。

10

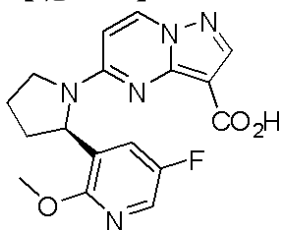
【0321】

（R）－5－フルオロ－2－メトキシ－3－（ピロリジン－2－イル）ピリジンのエナンチオマー過剰（e e %）を以下の通り測定した。：少量の（R）－5－フルオロ－2－メトキシ－3－（ピロリジン－2－イル）ピリジンのプロパン－2－オール溶液に、過剰量のN－（2，4－ジニトロ－5－フルオロフェニル）－L－アラニンアミド（FDA A、Marfey の試薬）を添加した。混合物を約 2 分間還流下に加熱した。周囲温度に冷却後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、そしてHPLC（YMC ODS－AQ 4.6 × 50 mm 3 μm 120 Å カラム；移動相：A 中 5～95 % の溶媒 B；溶媒 A：H₂O／1 % IPA／10 mM 酢酸アンモニウム、及び溶媒 B：ACN／1 % IPA／10 mM 酢酸アンモニウム；流量：2 mL／分）で分析した。エナンチオマー過剰は形成された 2 つのジアステレオマー誘導体のピーク面積から求めた。生成物の e e % は > 93 % であることが測定された。

20

調製例 B

【化 46】



30

（R）－5－（2－（5－フルオロ－2－メトキシピリジン－3－イル）ピロリジン－1－イル）ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボン酸

【0322】

工程 A：エチル 5－ヒドロキシピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキシレートの調製：DMF（537 mL）中のエチル 3－アミノ－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（25.0 g、161 ミリモル）及び（E）－エチル 3－エトキシアクリレート（35.8 mL、242 ミリモル）の混合物に炭酸セシウム（78.7 g、242 ミリモル）を添加し、そして反応混合物を 15 時間 110 °C に加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を酢酸で pH 4 まで酸性化した。得られた沈殿を濾過し、水及び EtOAc で洗浄し、白色固体として生成物を得た。追加の生成物を回収するために、濾液を濃縮し、EtOAc（500 mL）で希釈し、H₂O（5 × 200 mL）で洗浄した。EtOAc 層中の得られた沈殿を濾過し、水及び EtOAc で洗浄し、第 2 バッチ生成物を得た。生成物 2 バッチを合わせ、減圧下に乾燥して白色固体としてエチル 5－ヒドロキシピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキシレートを得た（33.3 g、100 % 収率）。MS（apci）m/z = 206.2（M－H）。

40

【0323】

工程 B：エチル 5－クロロピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキシレートの調製：エチル 5－ヒドロキシピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキシレート（22.7 g、110 ミリモル）を 3 塩化ホスホリル（100 mL）中に懸濁し、そし

50

て還流下に加熱した。2時間加熱した後、反応混合物を冷却し、濃縮して過剰のPOCl₃を除去した。残基をDCM(100mL)中に希釈し、そして氷水の入ったフラスコにゆっくり添加した。混合物を分離し、水層をDCM(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮して淡黄色の固体としてエチル5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを得た(24.2g、97.6%収率)。MS(apci)m/z=225.9(M+H)。

【0324】

工程C：(R)-エチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-yl)ピロリジン-1-yl)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート：
エチル5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(0.75g、3.32ミリモル)、(R)-5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピロリジン-2-イル)ピリジン(調製例A, 0.984g、3.66ミリモル)、DIEA(2.32mL、13.3ミリモル)及びn-ブタノール(1.11mL)の混合物を圧力チューブ中に密封し、48時間90℃に加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、塩水及び飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮して暗橙色の油状物を得た。粗製の物質を50-80%EtOAc/ヘキサンを溶離剤としたシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色の泡状固体として(R)-エチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(0.72g、56.2%収率)を得た。MS(apci)m/z=386.0(M+H)。

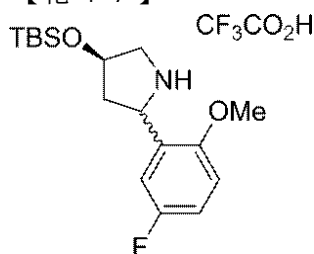
【0325】

工程D：(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸：MeOH(9.34mL)中の(R)-エチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(0.72g、1.868ミリモル)の懸濁液に、LiOH(1N, 3.74mL、3.74ミリモル)を添加し、反応混合物を15時間70℃に加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮し、得られた残留物を水で希釈した。クエン酸で酸性化した後、水層をDCMで抽出した。合わせた有機物を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、そして濃縮することにより黄色固体として(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.67g、100%収率)を得た。

MS(apci)m/z=357.9(M+H)。

調製例C

【化47】



(R)-4-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【0326】

工程A~DはH. Imamura等によりTetrahedron, 2000, 56, 7705に報告されている手順に従った。

【0327】

工程A：(R)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-2-オンの調

製：0℃のDMF（24 mL）中の（R）-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン（購入元：AstaTech又はAldrich）（5.030 g、48.26ミリモル）の懸濁液に、TBDMSCl（7.637 g、50.67ミリモル）、次いでイミダゾール（4.978 g、72.39ミリモル）を添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして1時間攪拌し、次に攪拌しながら水100 mLに注ぎ込んだ。得られた懸濁液を濾過し、そして固体を水で洗浄し、そして減圧下に乾燥し、得られた（R）-4-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）ピロリジン-2-オン（10.14 g、97.56%収率）は更に精製することなく直接使用した。

【0328】

工程B：（R）-*t*-ブチル4-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレートの調製：0℃のMeCN（16 mL）中の（R）-4-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）ピロリジン-2-オン（10.14 g、47.08ミリモル）の溶液に順次、DMAP（3.221 g、26.37ミリモル）、TEA（3.957 mL、28.25ミリモル）、及びBoc₂O（11.49 g、52.65ミリモル）を添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして48時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、そしてEtOAc（100 mL）で抽出した。有機層を順次1 N水性HCl（2 x 50 mL）、1 N水性NaOH（50 mL）、及び塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄上に乾燥し、濾過し、そして真空下に濃縮し、（R）-*t*-ブチル4-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート（13.62 g、91.69%収率）を得た。¹H NMR（CDCl₃）δ 4.39（m, 1H）, 3.87（m, 1H）, 3.62（m, 1H）, 2.71（m, 1H）, 2.46（m, 1H）, 1.53（s, 9H）, 0.88（s, 9H）, 0.08（d, 6H）。

【0329】

工程C：（R）-*t*-ブチル2-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-4-（5-フルオロ-2-メトキシフェニル）-4-ヒドロキシブチルカルバメートの調製：0℃のTHF（36 mL）中の（R）-*t*-ブチル4-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート（6.00 g、19.0ミリモル）の溶液に、THF（50.0 mL、25.0ミリモル）中の（5-フルオロ-2-メトキシフェニル）マグネシウムブロミドの0.5 M溶液を添加した。得られた混合物を30分0℃で攪拌し、次にMeOH（60 mL）及びNaBH₄（0.966 g、25.2ミリモル）で処理した。更に30分間0℃で攪拌した後、反応混合物を飽和水性NH₄Cl（40 mL）に注ぎ込み、そしてEtOAc（2 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮し、得られた粗製の物質を0~2% MeOH/DCMを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、（R）-*t*-ブチル2-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-4-（5-フルオロ-2-メトキシフェニル）-4-ヒドロキシブチルカルバメートを得た（これはsyn及びanti異性体の混合物と推定された）（4.81 g、57.0%収率）。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.20（m, 1H）, 6.90（m, 1H）, 6.77（m, 1H）, 5.12（m, 1H）, 4.10（m, 1H）, 3.82（m, 3H）, 3.29（m, 2H）, 1.71-1.93（m, 2H）, 1.45（s, 9H）, 0.93（d, 9H）, 0.11-0.14（m, 6H）。

【0330】

工程D：（R）-*t*-ブチル4-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-2-（5-フルオロ-2-メトキシフェニル）ピロリジン-1-カルボキシレートの調製：-60℃のCH₂Cl₂（108 mL）中の（R）-*t*-ブチル2-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-4-（5-フルオロ-2-メトキシフェニル）-4-ヒドロキシブチルカルバメート（4.810 g、10.84ミリモル）の溶液にTEA（4.534 mL、32.53ミリモル）、次いでメタンスルホンクロリド（0.9231 mL、11.93ミリモル）を添加した。得られた混合物をゆっくり-5℃に加温し、そして氷と飽和水性NaH

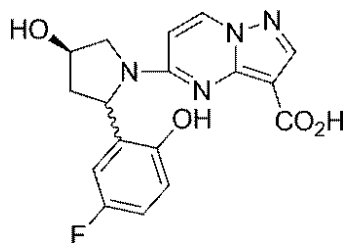
CO₃ (50 mL) の混合物に注ぎ込んだ。有機層を分離し、そして水層を CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、得られた粗製の物質を 2-10% MeOH/DCM を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、(R)-t-ブチル 4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (シス及びトランス異性体の混合物と推定; 2.648 g、57.38% 収率) を得た。LC/MS (ES+APCI) m/z = 326.1 (M+H-Boc)。

【0331】

工程 E: (R)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製: 0℃の CH₂Cl₂ (26 mL) 中の (R)-t-ブチル 4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.648 g、6.222 ミリモル) の溶液に、TFA (9.3 mL) を添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗製の物質をトルエン-CH₂Cl₂ (2 x) と共沸し、そして減圧下に乾燥し、得られた (R)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (シス及びトランス異性体の混合物と推定; 2.92 g、106.8% 収率) を更に精製することなく直接使用した。LC/MS (ES+APCI) m/z = 326.3 (M+H)。

調製例 D

【化 48】



(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-yl)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

【0332】

工程 A: (R)-エチル 5-(4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製: 0℃の DMF (1 mL) 中のエチル 5-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (0.100 g、0.483 ミリモル) 及び BOP 試薬 (0.320 g、0.724 ミリモル) の懸濁液に、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の (R)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (調製例 C; 0.167 g、0.483 ミリモル) の溶液及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.420 mL、2.41 ミリモル) を順次添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして 18 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ 及び塩水で洗浄した。塩水層を EtOAc (3 x) で逆抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、得られた粗製の物質を 0~50% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、(R)-エチル 5-(4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (シス及びトランス異性体の混合物として) (0.0487 g、19.6% 収率) を得た。LC/MS (ES+APCI) m/z = 515.2 (M+H)。

【0333】

工程B：(R)－エチル5－(2－(5－フルオロ－2－メトキシフェニル)－4－ヒドロキシピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレートの調製：0℃のTHF(1mL)中の(R)－エチル5－(4－(t－ブチルジメチルシリルオキシ)－2－(5－フルオロ－2－メトキシフェニル)ピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレート(シス及びトランス異性体の混合物として)(0.0487g、0.0946ミリモル)の溶液にTHF中1MのTBAF(0.104mL、0.104ミリモル)を添加した。反応混合物を周囲温度まで加温し、そして2.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、MgSO₄上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、粗製の(R)－エチル5－(2－(5－フルオロ－2－メトキシフェニル)－4－ヒドロキシピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレート(シス及びトランス異性体の混合物として；37.9mg、100%収率)を得た。LC/MS(ES+APCI)m/z = 401.1(M+H)。

10

【0334】

工程C：(R)－エチル5－(2－(5－フルオロ－2－ヒドロキシフェニル)－4－ヒドロキシピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレートの調製：0℃のCH₂Cl₂(1mL)中の(R)－エチル5－(2－(5－フルオロ－2－メトキシフェニル)－4－ヒドロキシピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレート(シス及びトランス異性体の混合物として；0.0379g、0.0947ミリモル)の溶液に、CH₂Cl₂中1MのBBr₃(0.473mL、0.473ミリモル)を添加した。得られた混合物を25時間周囲温度まで加温し、次にCH₂Cl₂(10mL)で希釈し、そして氷と飽和水性NaHCO₃(15mL)の混合物に注ぎ込んだ。有機層を分離し、そして水層を1N水性HClでpH = 5～6となるまで酸性化した。水層をCH₂Cl₂(3x)で抽出し、そして合わせた有機層をMgSO₄上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、(R)－5－(2－(5－フルオロ－2－ヒドロキシフェニル)－4－ヒドロキシピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボン酸(シス及びトランス異性体の混合物として)と(R)－エチル5－(2－(5－フルオロ－2－ヒドロキシフェニル)－4－ヒドロキシピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレート(シス及びトランス異性体の混合物として)の混合物を得た。混合物をMeOH－THF(0.25mL/0.75mL)中に溶解し、1N水性LiOH(0.474mL、0.474ミリモル)で処理した。得られた混合物を1時間50℃に加熱し、次に周囲温度に冷却し、そして1N水性HClでpH 3～4に酸性化した。混合物をEtOAc(3x 15mL)で抽出し、そして合わせた有機層をMgSO₄上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、粗製の(R)－5－(2－(5－フルオロ－2－ヒドロキシフェニル)－4－ヒドロキシピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボン酸(シス及びトランス異性体の混合物として；33.9mg、100%収率)を得た。LC/MS(ES+APCI)m/z = 357.1(M－H)。

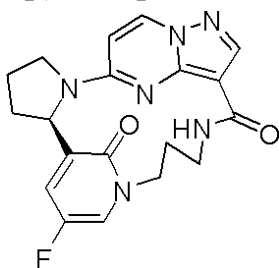
20

30

実施例1

40

【化49】



(6R)－9－フルオロ－2, 11, 15, 19, 20, 23－ヘキサアザペンタシクロ

50

[15. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²⁰, 2⁴] ペンタコサー 1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオン

【0335】

工程 A: (R)-エチル 5-(2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレートの調製: (R)-エチル 5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピロリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (調製例 B、工程 C; 0. 92 g、2. 39 ミリモル) 及び酢酸 (5. 73 g、95. 5 ミリモル) の混合物に、HBr (4. 4 mL、23. 9 ミリモル、酢酸中 33%) を添加した。反応混合物を 2 時間 90 °C に加熱した。冷却後、反応混合物を EtOAc で処理し、水、飽和 NaHCO₃ 及び塩水で洗浄し、次に乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そして濃縮した。粗製の物質を 3% MeOH/DCM を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た (0. 605 g、68% 収率)。MS (apci) m/z = 372. 0 (M+H)。

10

【0336】

工程 B: (R)-エチル 5-(2-(1-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレートの調製: (R)-エチル 5-(2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (0. 20 g、0. 54 ミリモル) の DMF (5 mL) 懸濁液に 0 °C で LiH (6. 8 mg、0. 81 ミリモル) を添加し、その後まず 20 分間攪拌し、次に 2-(3-プロモプロピル)イソインドリン-1, 3-ジオン (0. 29 g、1. 1 ミリモル) の DMF (1 mL) 溶液を添加した。反応混合物を周囲温度に加熱し、そして 17 時間攪拌した。0 °C に冷却後、反応混合物を氷水 (30 mL) でクエンチングし、そして水層を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で逆洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そして濃縮した。粗製の物質を 2% MeOH/DCM を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た (0. 2 g、66% 収率)。MS (apci) m/z = 559. 0 (M+H)。

20

【0337】

工程 C: (R)-エチル 5-(2-(1-(3-アミノプロピル)-5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレートの調製: 1:1 MeOH/THF (12 mL) 中の (R)-エチル 5-(2-(1-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (0. 20 g、0. 36 ミリモル) の溶液に、ヒドラジン-H₂O (0. 18 g、3. 6 ミリモル) を添加した。反応混合物を 24 時間 50 °C に加熱した。冷却後、反応混合物を水に注ぎ込み、そして DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そして濃縮することにより、所望の生成物を得た (0. 11 g、72% 収率)。MS (apci) m/z = 429. 0 (M+H)。

30

40

【0338】

工程 D: (R)-5-(2-(1-(3-アミノプロピル)-5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸の調製: 3:1 THF/MeOH (8 mL) 中の (R)-エチル 5-(2-(1-(3-アミノプロピル)-5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (0. 11 g、0. 26 ミリモル) の溶液に LiOH (1 N、1. 5 mL、1. 5 ミリモル) を添加し、そして反応混合物を 20 時間 70 °C に加熱した。冷却後、反応混合物を MeOH で処理し、1 N HCl (1. 5 mL) で酸性化し、そ

50

して濃縮することにより、所望の生成物を得た（0.1 g、100%収率）。MS（apci） $m/z = 401.1$ （M+H）。

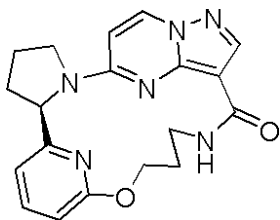
【0339】

工程E：（6R）-9-フルオロ-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1⁷.1¹¹.0².6.0²⁰.2⁴]ペンタコサー1（23）,7,9,17（24）,18,21-ヘキサエン-16,25-ジオンの調製：1：2 DMF/DCM（9 mL）中の（R）-5-（2-（1-（3-アミノプロピル）-5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸（95 mg、0.24ミリモル）の溶液に、EDCI（0.14 g、0.71ミリモル）、次いでHOBt（96 mg、0.71ミリモル）を周囲温度で添加した。10分間攪拌した後、TEA（0.099 mL、0.71ミリモル）を反応混合物に添加し、そして6時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで処理し、飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃、及び塩水で洗浄し、次に乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮した。粗製の物質を4% MeOH/DCMを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーで精製し、表題生成物を得た（35 mg、39%収率）。MS（apci） $m/z = 383.2$ （M+H）。

10

実施例2

【化50】



20

（6R）-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1⁷.1¹¹.0².6.0²¹.2⁵]ヘキサコサー1（24）,7（26）,8,10,18（25）,19,22-ヘプタエン-17-オン

【0340】

工程A：（R）-2-メトキシ-6-（ピロリジン-2-イル）ピリジンの調製：工程Aにおいて3-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシピリジンを2-ブロモ-6-メトキシピリジンで置き換えながら調製例Aに記載した方法に従って調製した。MS（apci） $m/z = 179.1$ （M+H）。

30

【0341】

工程B：（R）-エチル5-（2-（6-メトキシピリジン-2-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：（R）-5-フルオロ-2-メトキシ-3-（ピロリジン-2-イル）ピリジンを（R）-2-メトキシ-6-（ピロリジン-2-イル）ピリジンで置き換えながら、調製例B、工程Cに記載したのと同じ方法により調製した。MS（apci） $m/z = 368.0$ （M+H）。

40

【0342】

工程C：（R）-エチル5-（2-（6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：（R）-エチル5-（2-（6-メトキシピリジン-2-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート（0.46 g、1.25ミリモル）及び酢酸（3.0 g、50ミリモル）の混合物にHBr（3.1 g、12.5ミリモル、酢酸中33%）を添加した。反応混合物を2時間90℃に加熱した。冷却後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水、飽和NaHCO₃、及び塩水で洗浄し、次に乾燥（MgSO₄）し、濾過し、そして濃縮した。粗製の物質を4% MeOH/DCMを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た（0.1 g、10%収率）。

50

3 g、67%収率)。MS (apci) m/z = 354. 1 (M+H)。

【0343】

工程D：(R)-エチル5-(2-(6-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：DMF (2 mL)中の(R)-エチル5-(2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (0.091 g、0.26ミリモル)の懸濁液に、LiH (3.2 mg、0.39ミリモル)を0℃で添加した。20分間攪拌した後、DMF (1 mL)中の2-(3-プロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (0.14 g、0.52ミリモル)の溶液を添加し、そして反応混合物を周囲温度まで加温し、そして17時間攪拌した。0℃に冷却した後、反応混合物を氷水 (30 mL)でクエンチングし、そしてEtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、濾過し、そして濃縮した。粗製の物質を1.5% MeOH/DCMを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た (0.117 g、84%収率)。MS (apci) m/z = 541. 1 (M+H)。

10

【0344】

工程E：(R)-エチル5-(2-(6-(3-アミノプロポキシ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：1:1 MeOH/THF (12 mL)中の(R)-エチル5-(2-(6-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (0.11 g、0.20ミリモル)の溶液にヒドラジン-H₂O (0.10 g、2.0ミリモル)を添加した。反応混合物を24時間50℃に加熱した。冷却後、反応混合物を水に注ぎ込み、次に、DCM (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄)し、濾過し、そして濃縮することにより、所望の生成物を得た (70 mg、84%収率)。MS (apci) m/z = 441. 1 (M+H)。

20

【0345】

工程F：(R)-5-(2-(6-(3-アミノプロポキシ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸の調製：3:1 THF/MeOH (8 mL)中の(R)-エチル5-(2-(6-(3-アミノプロポキシ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (70 mg、0.17ミリモル)の溶液にLiOH (1 N、1.5 mL、1.5ミリモル)を添加し、そして反応混合物を20時間70℃に加熱した。冷却後、反応混合物をMeOHで希釈し、1 NのHCl (1.5 mL)で酸性化し、そして濃縮することにより、所望の生成物を得た (65 mg、100%収率)。MS (apci) m/z = 383. 1 (M+H)。

30

【0346】

工程G：(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ-[16.5.2.1⁷.1¹.0².6.0²1.2⁵]ヘキサコサー1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オンの調製：1:2 DMF/DCM (9 mL)中の(R)-5-(2-(6-(3-アミノプロポキシ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (70 mg、0.18ミリモル)の溶液に周囲温度においてEDCI (110 mg、0.55ミリモル)、次いでHOBt (74 mg、0.55ミリモル)を添加した。10分間攪拌した後、TEA (0.077 mL、0.55ミリモル)を反応混合物に添加し、そして6時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃、及び塩水で洗浄し、次に乾燥 (MgSO₄)し、濾過し、そして濃縮した。粗製の物質を2% MeOH/DCMを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題生成物を得た (30 mg、45%収率)。MS (apci) m

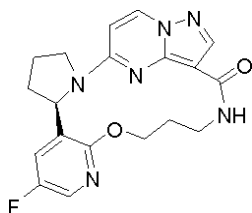
40

50

／ $z = 365.2$ (M+H)。

実施例 3

【化 5 1】



(6R) - 9 - フルオロ - 13 - オキサ - 2, 11, 17, 21, 22, 25 - ヘキサアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0^{2, 6}. 0^{7, 12}. 0^{22, 26}] ヘキサコサー 1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエン - 18 - オン

【0347】

工程 A : (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドの調製 : 0℃に冷却した (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (調製例 B、250mg、0.700ミリモル) 及び HATU (319mg、0.840ミリモル) の DMF (2mL) 懸濁液に 3 - アミノプロパン - 1 - オール (0.0642mL、0.840ミリモル) を滴下し、透明な黄色未を帯びた溶液とした。DIEA (0.366mL、2.10ミリモル) を滴下した後、アイスバスを取り外し、そして、反応混合物を 1 時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4 システム、C-18 25 + M カラム、0 ~ 54 % アセトニトリル / 水) 上で直接精製し、白色固体として生成物を得た (200mg、69 % 収率)。MS (apci) m/z = 415.1 (M+H)。

【0348】

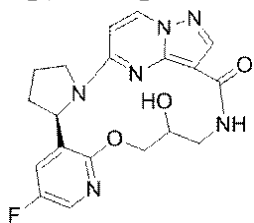
工程 B : (R) - N - (3 - クロロプロピル) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドの調製 : HCl (4N ジオキサン、1.2mL、4.83ミリモル) 中の (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (20mg、0.0483ミリモル) の混合物を一夜 85℃で加熱した。反応混合物を濃縮し、エーテルで粉碎し、そして濾過し、ベージュ色の固体として得られた粗生成物を更に精製することなく次の工程に直接使用した (22mg、106 % 収率)。MS (apci) m/z = 419.1 (M+H)。

【0349】

工程 C : (6R) - 9 - フルオロ - 13 - オキサ - 2, 11, 17, 21, 22, 25 - ヘキサアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0^{2, 6}. 0^{7, 12}. 0^{22, 26}] ヘキサコサー 1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエン - 18 - オンの調製 : (R) - N - (3 - クロロプロピル) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (5mg、0.012ミリモル) 及び Cs₂CO₃ (4mg、0.06ミリモル) の DMF (1mL) 懸濁液を一夜 85℃で加熱した。反応混合物を GF/F 紙を通して濾過し、そして逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4 システム C-18、12 + M カラム、5 ~ 60 % アセトニトリル / 水) 上で直接精製し、白色固体として表題生成物を得た (2mg、44 % 収率)。MS (apci) m/z = 383.3 (M+H)。

実施例 4

【化 5 2】



(6R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0^{2, 6}. 0^{7, 12}. 0^{22, 26}] ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン

10

【0350】

工程 A : N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-5-((R)-2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製 : 1 : 1 DMF / DMSO (2 mL) 中の (R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (調製例 B、250 mg、0.700 ミリモル) 及び HATU (319 mg、0.840 ミリモル) の混合物を 0℃ に冷却し、その後まず、3-アミノプロパン-1, 2-ジオール (76.5 mg、0.840 ミリモル) を滴下し、次に DIEA (366 μL、2.10 ミリモル) を添加した。反応混合物を周囲温度に加熱し、20 分攪拌し、そして次に逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4 システム C-18、25 + M カートリッジ、5 ~ 50 % アセトニトリル / 水) 上で直接精製し、白色固体として生成物を得た (295 mg、98 % 収率)。MS (apci) m/z = 431.1 (M+H)。

20

【0351】

工程 B : N-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-((R)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製 : N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-5-((R)-2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (100 mg、0.232 ミリモル) 及び HCl (4 N、ジオキサン、5.8 mL) の混合物を圧力チューブに密封し、そして一夜 85℃ に加熱した。透明な溶液を傾瀉した後、茶色味を帯びた油状の残留物として得られた粗生成物を真空乾燥し、そして更に精製することなく次の工程に直接使用した。MS (apci) m/z = 435.0 (M+H)。

30

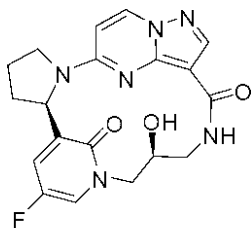
【0352】

工程 C : (6R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0^{2, 6}. 0^{7, 12}. 0^{22, 26}] ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オンの調製 : DMF (3 mL) 中の N-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-((R)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (100 mg、0.23 ミリモル) 及び Cs₂CO₃ (375 mg、1.15 ミリモル) の懸濁液を 2 時間 85℃ で加熱した。反応混合物を GF/F 紙を通して濾過し、そして逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4 システム C-18、25 + M カラム、5 ~ 50 % アセトニトリル / 水) 上で直接精製し、白色固体として表題生成物を得た。MS (apci) m/z = 399.2 (M+H)。

40

実施例 5

【化 5 3】



10

(6R, 13S) - 9 - フルオロ - 13 - ヒドロキシ - 2, 11, 15, 19, 20, 23 - ヘキサアザペンタシクロ [15. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²⁰, 2⁴] ペンタコサ - 1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21 - ヘキサエン - 16, 25 - ジオン

【0353】

工程 A : N - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩の調製 : 実施例 3 の工程 A ~ B に記載の方法に従って、ただし工程 A における 3 - アミノプロパン - 1 - オールを (S) - 3 - アミノプロパン - 1, 2 - ジオールに置き換えながら調製した。MS (apci) m/z = 435. 0 (M+H)。

20

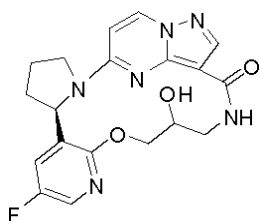
【0354】

工程 B : (6R, 13S) - 9 - フルオロ - 13 - ヒドロキシ - 2, 11, 15, 19, 20, 23 - ヘキサアザペンタシクロ [15. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²⁰, 2⁴] ペンタコサ - 1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21 - ヘキサエン - 16, 25 - ジオンの調製 : DMF (0. 8 mL) 中の N - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 (40 mg、0. 085 ミリモル) 及び Cs₂CO₃ (138 mg、0. 42 ミリモル) の懸濁液を 2 時間 85 °C で加熱した。反応混合物を GF/F 紙を通して濾過し、そして逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4 システム C-18、12 + M カラム, 0 ~ 40 % アセトニトリル / 水) 上で直接精製し、白色固体として表題生成物を得た (4 mg、12 % 収率)。MS (apci) m/z = 399. 2 (M+H)。

30

実施例 6

【化 5 4】



40

(6R) - 9 - フルオロ - 15 - ヒドロキシ - 13 - オキソ - 2, 11, 17, 21, 22, 25 - ヘキサアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶] ヘキサコサ - 1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエン - 18 - オン

【0355】

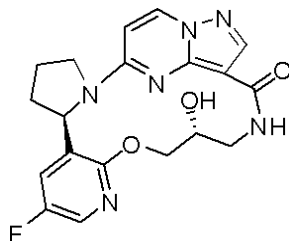
実施例 5 に記載の方法に従って調製し、そして工程 B における副生成物として単離した。HO 基が存在するキラル中心のエナンチオマーの完全性は逆相カラムクロマトグラフィー

50

ー (Biotage SP4システムC-18、12+Mカラム, 0~50%アセトニトリル/水) により白色固体 (5mg、15%収率) として得られた単離最終生成物 (6R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ-[17. 5. 2. 0^{2, 6}. 0^{7, 12}. 0^{22, 26}]ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オンにおいては意外にも損なわれていたことがわかった (R/S比は約10:7であった)。MS (apci) m/z = 399. 2 (M+H)。

実施例 7

【化 5 5】



10

(6R, 15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ-[17. 5. 2. 0^{2, 6}. 0^{7, 12}. 0^{22, 26}]ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン

20

【0356】

工程 A: N-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-((R)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製: 実施例 3 の工程 A~B に記載の方法に従って、工程 A の 3-アミノプロパン-1-オールを (R)-3-アミノプロパン-1, 2-ジオールで置き換えながら調製した。MS (apci) m/z = 435. 0 (M+H)。

【0357】

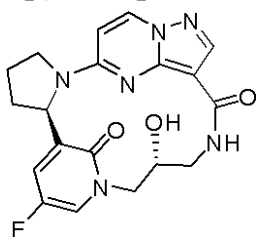
工程 B: (6R, 15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ-[17. 5. 2. 0^{2, 6}. 0^{7, 12}. 0^{22, 26}]ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オンの調製: DMF (0. 7mL) 中の N-((R)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-((R)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (30mg、0. 069ミリモル) 及び Cs₂CO₃ (112mg、0. 34ミリモル) の懸濁液を 1 時間 85℃ に加熱した。反応混合物を GF/F 紙を通して濾過し、そして逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4システムC-18、12+Mカラム, 0~50%アセトニトリル/水) 上で直接精製し、白色固体として表題生成物を得た (10mg、36%収率)。実施例 6 とは異なり、この最終生成物に関しては、HO 基が存在するキラル中心のエナンチオマー的完全性は損なわれていなかった。MS (apci) m/z = 399. 2 (M+H)。

30

40

実施例 8

【化 5 6】



50

(6 R, 13 R) - 9 - フルオロ - 13 - ヒドロキシ - 2, 11, 15, 19, 20, 23 - ヘキサアザペンタシクロ [15. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²⁰, 2⁴] ペンタコサー 1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21 - ヘキサエン - 16, 25 - ジオン

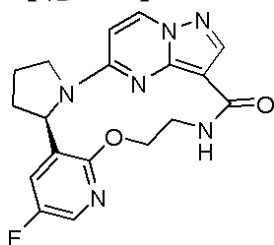
【0358】

実施例 7 の工程 B の副生成物として得られ、そして実施例 7 の工程 B の粗製の物質の逆相カラムクロマトグラフィー (Biota ge SP4 システム C - 18、12 + M カラム、0 ~ 44 % アセトニトリル / 水) により白色固体 (1.2 mg、4 % 収率) として単離した。MS (apci) m/z = 399.2 (M+H)。

10

実施例 9

【化 57】



20

(6 R) - 9 - フルオロ - 13 - オキサ - 2, 11, 16, 20, 21, 24 - ヘキサアザペンタシクロ [16. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²¹, 2⁵] ペンタコサー 1 (24), 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22 - ヘプタエン - 17 - オン

【0359】

工程 A : (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドの調製 : (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (調製例 B、100 mg、0.28 ミリモル) 及び HATU (128 mg、0.336 ミリモル) の DMF (1 mL) 懸濁液に、周囲温度で DIEA (0.146 mL、0.840 ミリモル) を添加し、その後、0 °C で最小量の DMF 中の 2 - アミノエタノール (20.5 mg、0.336 ミリモル) の溶液を滴下した。反応混合物を周囲温度に加熱し、そして 30 分間攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィー (0 ~ 70 % アセトニトリル / 水) により直接精製し、白色固体として生成物を得た (95 mg、85 % 収率)。MS (apci pos) m/z = 401.1 (M+H)。

30

【0360】

工程 B : (R) - N - (2 - クロロエチル) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドの調製 : 圧力反応チューブ中の (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (77 mg、0.192 ミリモル) に塩化水素 (4 N ジオキサン、4.8 mL、19.2 ミリモル) を添加し、得られた白色懸濁液を一夜 85 °C で加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を傾瀉し、茶色味を帯びた油状残留物として得られた粗生成物を真空下に乾燥し、そして更に精製することなく次の工程に直接使用した。MS (apci) m/z = 405.0 (M+H)。

40

【0361】

工程 C : (6 R) - 9 - フルオロ - 13 - オキサ - 2, 11, 16, 20, 21, 24 - ヘキサアザペンタシクロ [16. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²¹, 2⁵] ペンタコサー 1 (24), 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22 - ヘプタエン - 17 - オ

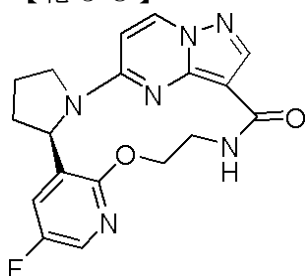
50

ンの調製：DMF（5 mL）中の（R）-N-（2-クロロエチル）-5-（2-（5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（78 mg、0.19ミリモル）及びCs₂CO₃（314 mg、0.96ミリモル）の懸濁液を30分間85℃に加熱した。GF/F紙を通して濾過した後、反応混合物を水（40 mL）及びNH₄Cl（飽和、5 mL）で希釈し、次にEtOAc（3×40 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（Na₂SO₄）し、濾過し、そして濃縮した。粗製の物質を逆相カラムクロマトグラフィー（Biotage SP4システムC-18、12+Mカラム、0～73%アセトニトリル/水）で精製し、白色固体として表題生成物を得た（17 mg、24%収率）。MS（apci）m/z = 369.2（M+H）。

10

実施例 10

【化 58】



20

（6R）-9-フルオロ-13-オキサ-2, 11, 18, 22, 23, 26-ヘキサアザペンタシクロ[18. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 12. 0²³, 27]ヘプタコサ-1（26）, 7, 9, 11, 20（27）, 21, 24-ヘプタエン-19-オン

【0362】

工程A：（R）-N-（4-クロロブチル）-5-（2-（5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製：実施例3の工程A～Bに記載の方法に従って、工程Aの3-アミノプロパン-1-オールを4-アミノブタン-1-オールで置き換えながら調製した。MS（apci）m/z = 433.0（M+H）。

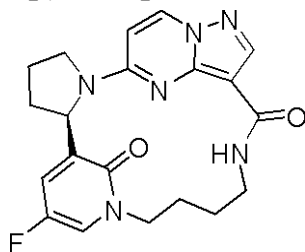
【0363】

工程B：（6R）-9-フルオロ-13-オキサ-2, 11, 18, 22, 23, 26-ヘキサアザペンタシクロ[18. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 12. 0²³, 27]ヘプタコサ-1（26）, 7, 9, 11, 20（27）, 21, 24-ヘプタエン-19-オンの調製：実施例3に記載の方法に従って、工程Cに記載の（R）-N-（3-クロロプロピル）-5-（2-（5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを（R）-N-（4-クロロブチル）-5-（2-（5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドで置き換えながら調製した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（Biotage SP4システムC-18、25+Mカラム、0～80%アセトニトリル/水）で精製し、白色固体として表題生成物を得た（32 mg、44%）。MS（apci pos）m/z = 397.2（M+H）。

40

実施例 11

【化 5 9】



(6R) - 9 - フルオロ - 2, 11, 16, 20, 21, 24 - ヘキサアザペンタシクロ
[16. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²1, 2⁵] ヘキサコサー 1 (24), 7,
9, 18 (25), 19, 22 - ヘキサエン - 17, 26 - ジオン

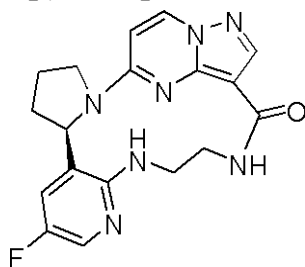
10

【0364】

実施例 10 の工程 B における副生成物として得られ、そして逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4 システム C-18、25 + M カラム、0 ~ 50 % アセトニトリル / 水) による実施例 10 の工程 B の粗製の物質の精製により白色固体 (4 mg、6 %) として単離した。MS (apci) m/z = 397. 2 (M+H)。

実施例 12

【化 6 0】



20

(6R) - 9 - フルオロ - 2, 11, 13, 16, 20, 21, 24 - ヘプタアザペンタ
シクロ [16. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²1, 2⁵] ペンタコサー 1 (24)
, 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22 - ヘプタエン - 17 - オン

30

【0365】

工程 A : (R) - t - ブチル 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート の調製 : 無水 MTBE (30 mL) 中の t - ブチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 mL 5. 70 ミリモル) 及び (-) - スパルテイン (1. 31 mL、5. 70 ミリモル) の溶液をまず窒素下 - 78 °C に冷却し、その後、温度を - 75 °C 未満に維持しながら s - ブチルリチウム (4. 07 mL、1. 4 M、5. 70 ミリモル) をシリンジで 15 分かけて滴下した。淡黄色溶液を 3 時間 - 78 °C で攪拌し、その後温度を - 73 °C に維持しながら 15 分かけて塩化亜鉛 (3. 80 mL、1. 0 M、3. 80 ミリモル) を滴下して処理した。混合物を 30 分間 - 78 °C で攪拌し、次いで周囲温度のウォーターバスにいれ、そして更に 1 時間攪拌した。この時点で大量の白色沈殿が存在していた。混合物を MTBE (5 mL) 中の 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン (1. 00 g、4. 75 ミリモル) で処理し、その後、酢酸パラジウム (53 mg、0. 24 ミリモル) 及びトリ - t - ブチルホスフィンテトラフルオロボレート (83 mg、0. 28 ミリモル) を添加した。混合物を一夜周囲温度で攪拌することにより反応終了させた。混合物を NH₄OH (1 mL) で処理し、30 分間攪拌し、そして GF/F 紙を通して濾過し、MTBE で洗浄した。濾液を 10 % クエン酸 (30 mL) で洗浄し、そして水層を MTBE (2 × 30 mL) で逆洗浄した。合わせた有機相を塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、そして濃縮することにより暗黄色油状物として粗製の物質を得た。この粗製の物質をシリカ 50 g Biotage SNAP カートリッジ上で、ヘキサン中 10 % EtOAc を溶離剤としながら精製し、無色油状物として所望

40

50

の生成物を得た

(0.5 g、35%収率)。MS (apci) m/z = 201.1 (M+H-BoC)。

【0366】

工程B：(R)-2-クロロ-5-フルオロ-3-(ピロリジン-2-イル)ピリジン
2塩酸塩の調製：(R)-t-ブチル 2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)
ピロリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.66ミリモル)のジオキサン
(5 mL)溶液にHCl (4 Nジオキサン、20 mL)を添加し、その後一夜周囲温度で
攪拌した。混合物を濃縮し、Et₂Oで処理し、次に真空乾燥し、白色固体として生成物
を得た (0.36 g、80%収率)。MS (apci) m/z = 201.1 (M+H)。
生成物のエナンチオマー過剰 (ee%) は調製例Aに記載した方法によれば>92%でと
判定された。

10

【0367】

工程C：(R)-エチル 5-(2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)
ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調
製：無水DMF (5 mL)中のエチル 5-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン
-3-カルボキシレート (調製例B、工程A、275 mg、1.33ミリモル)の溶液に
(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサ
フルオロホスフェート (BOP) (646 mg、1.46ミリモル)を添加した。不均質
な混合物を10分間攪拌した後、DIEA (1.16 mL、6.6ミリモル)を添加し、
次に(R)-2-クロロ-5-フルオロ-3-(ピロリジン-2-イル)ピリジン2塩酸
塩 (363 mg、1.33ミリモル)を添加した。反応混合物を周囲温度で一夜攪拌し、
反応終了させた。混合物を10%クエン酸 (30 mL)とEtOAc (30 mL)の間に
分配し、そして水層をEtOAc (2×20 mL)で抽出した。合わせた有機相を水 (2
0 mL)、飽和NaHCO₃ (20 mL)、水 (20 mL)及び塩水 (3×20 mL)で
順次洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)し、そして濃縮することにより橙色泡状物として
粗生成物を得た。粗製の物質を25 g Biotage SNAPシリカカートリッジ上
で、1% MeOH/DCMを溶離剤として精製することにより、クリーム色の泡状物とし
て所望の生成物を得た (0.35 g、68%収率)。MS (apci) m/z = 390.
0 (M+H)。

20

【0368】

工程D：(R)-エチル 5-(2-(2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ)
-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1
, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：脱気トルエン (1 mL)中のPd
₂dba₃ (7.05 mg、0.00770ミリモル)、Cs₂CO₃ (125 mg、0.
385ミリモル)、Rac-Binap (19.2 mg、0.0308ミリモル)、(R)-エチル 5-(2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (50 mg、0.128ミリモル)及びt-ブチル 2-アミノエチルカルバメート (24.7 mg、0.154ミリモル)の混合物をまず窒素パージし、次に密封し、16時間マイクロ波照射 (120℃)に付した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をEtOAc (10 mL)で希釈し、そして水 (2×5 mL)で洗浄した。有機物を乾燥 (Na₂SO₄)し、そして濃縮した。粗製の物質を逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4システムC18、12+Mカートリッジ、5~70%アセトニトリル/水)で精製し、白色泡状固体として所望の生成物を得た (38 mg、58%収率)。MS (apci) m/z = 514.1 (M+H)。

40

【0369】

工程E：(R)-5-(2-(2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ)
-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]
ピリミジン-3-カルボン酸の調製：THF/MeOH/水 (2:2:1, 0.7 mL)中の(R)-エチル 5-(2-(2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ)

50

ルアミノ) - 5-フルオロピリジン-3-イル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (38 mg、0.074ミリモル) の溶液に LiOH-H₂O (9.3 mg、0.22ミリモル) を添加し、次いで18時間50℃で攪拌した。溶媒を除去した後、反応残留物を水 (0.5 mL) に溶解回収し、そしてpH 3まで1NのHCl (0.22 mL) で酸性化した。反応混合物をEtOAc (3×2 mL) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、そして濃縮することにより得られた所望の生成物は、更に精製することなく直接次の工程で使用し、定量的変換と推定した。MS (apci) m/z = 486.0 (M+H)。

【0370】

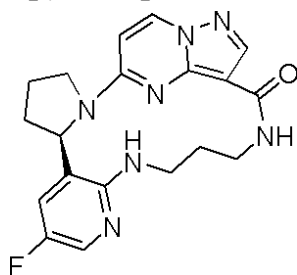
工程F：(R) - 5 - (2 - (2 - (2 - アミノエチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩酸塩の調製：HCl (4Nジオキサン、798 μL) 及びTFA (50%DCM、2 mL) 中の(R) - 5 - (2 - (2 - (2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) エチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (31 mg、0.064ミリモル) の溶液を1時間周囲温度で攪拌した後、これを高真空下に濃縮及び乾燥させ、オフホワイトの固体として得られた所望の生成物を更に精製することなく直接次の工程で使用し、定量的変換と推定した。MS (apci) m/z = 386.1 (M+H)。

【0371】

工程G：(6R) - 9 - フルオロ - 2, 11, 13, 16, 20, 21, 24 - ヘプタアザペンタシクロ - [16. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²¹, 2⁵] ペンタコサー - 1 (24), 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22 - ヘプタエン - 17 - オンの調製：(R) - 5 - (2 - (2 - (2 - アミノエチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (25 mg、0.065ミリモル) のDMF (3 mL) 溶液にまずHATU (29 mg、0.077ミリモル) を添加し、その後5分間攪拌し、次いでDIEA (56 μL、0.32ミリモル) を滴下した。一夜周囲温度で攪拌した後、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (Biotaque SP4システムC18、25+Mカートリッジ、アセトニトリル/水5~45%) で直接精製し、オフホワイトの固体として表題生成物を得た (7 mg、30%収率)。MS (apci) m/z = 368.2 (M+H)。

実施例13

【化61】



(6R) - 9 - フルオロ - 2, 11, 13, 17, 21, 22, 25 - ヘプタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶] ヘキサコサー - 1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエン - 18 - オン

【0372】

工程A：(R) - エチル 5 - (2 - (2 - (3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) プロピルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートの調製：実施例12の工程Dに記載の方法に従って、t-ブチル 2-アミノエチルカルバメートをt-ブチル 3-アミノプロピルカルバメートで置き換えながら調製した。MS (apci) m/z = 528.1 (M+H)。

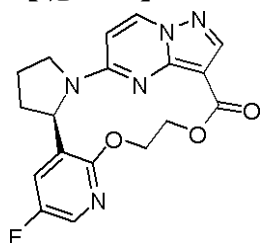
【0373】

工程B：(6R)－9－フルオロ－2, 11, 13, 17, 21, 22, 25－ヘプタアザペンタシクロ[17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶]ヘキサコサ－1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23－ヘプタエン－18－オンの調製：実施例12の工程E～Gに記載の方法に従って、3工程において、上記で得られた(R)－エチル5－(2－(2－(3－(t－ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ)－5－フルオロピリジン－3－イル)ピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレートから調製した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー(Biotage SP4システムC18、25+Mカートリッジ、5～50%アセトニトリル/水)で精製し、白色固体として表題生成物を得た(6mg、44%収率)。MS(apci pos)m/z=382. 2(M+H)。

10

実施例14

【化62】



20

(6R)－9－フルオロ－13, 16－ジオキサ－2, 11, 20, 21, 24－ペンタアザペンタシクロ[16. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²¹, 2⁵]－ペンタコサ－1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22－ヘプタエン－17－オン

【0374】

工程A：(R)－2－クロロエチル5－(2－(5－フルオロ－2－メトキシピリジン－3－イル)ピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレートの調製：(R)－5－(2－(5－フルオロ－2－メトキシピリジン－3－イル)ピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボン酸(調製例B、0. 1g、0. 28ミリモル)及びHATU(0. 128g、0. 336ミリモル)のDMF(1mL)懸濁液にDIEA(0. 146mL、0. 840ミリモル)、次いで2－クロロエタノール(0. 0270g、0. 336ミリモル)を添加した。30分間周囲温度で攪拌した後、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Biotage SP4システムC18、25+M、5～65%アセトニトリル/水)で直接精製し、白色固体として中間体(R)－3H－[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5－b]ピリジン－3－イル5－(2－(5－フルオロ－2－メトキシピリジン－3－イル)ピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレートを得た(94. 7mg、71%収率)。この単離された中間体を過剰のクロロエタノール(1mL)に溶解し、その後、周囲温度でDIEAを滴下し、そして一夜攪拌して反応完了させた。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Biotage SP4システムC18、25+M、アセトニトリル/水5～73)で直接精製し、白色泡状固体として表題生成物を得た(56mg、48%収率)。MS(apci)m/z=419. 9(M+H)。

30

40

【0375】

工程B：(R)－2－クロロエチル5－(2－(5－フルオロ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル)ピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレートの調製：HCl(4Nジオキサン、2. 5mL、10ミリモル)中の(R)－2－クロロエチル5－(2－(5－フルオロ－2－メトキシピリジン－3－イル)ピロリジン－1－イル)ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキシレート(56mg、0. 13ミリモル)の混合物を圧力反応チューブ中に密封し、そして45分間100℃に加熱した。反応混合物を冷却し、そして濃縮することにより黄色味を帯

50

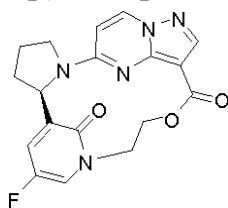
びた油状物として得られた生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用し、定量的収率と推定した。MS (apci) m/z = 406.0 (M+H)。

【0376】

工程C：(6R)-9-フルオロ-13, 16-ジオキサ-2, 11, 20, 21, 24-ペンタアザペンタシクロ [16. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²¹, 2⁵]-ペンタコサ-1 (24), 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22-ヘプタエン-17-オンの調製：DMF (6 mL) 中の (R)-2-クロロエチル5-(2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (54 mg、0.133ミリモル) 及び Cs₂CO₃ (217 mg、0.665ミリモル) の混合物を一夜90℃で加熱した。反応混合物を濾過 (GF/F紙) し、逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4システムC18、25+M、5~60%アセトニトリル/水) で直接精製し、所望の生成物と不純物の混合物を得た。この混合物を10%ヘキサン/EtOAcを溶離剤とした Biotage SNAP KP-Sil 10g 上の第2のカラムクロマトグラフィーにより処理し、白色固体として純粋な表題生成物を得た (11 mg、22%収率)。MS (apci pos) m/z = 370.2 (M+H)。

実施例15

【化63】



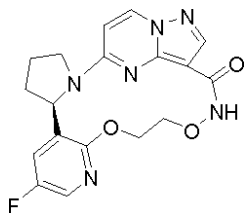
(6R)-9-フルオロ-14-オキサ-2, 11, 18, 19, 22-ペンタアザペンタシクロ [14. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0¹⁹, 2³]-テトラコサ-1 (22), 7, 9, 16 (23), 17, 20-ヘキサエン-15, 24-ジオン

【0377】

実施例14の工程Cの副生成物として得られ、そして実施例14の工程Cの粗製の物質の逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage SP4システムC-18、25+Mカラム、5~60%アセトニトリル/水) により白色固体として単離した (5 mg、9%収率)。MS (apci) m/z = 370.2 (M+H)。

実施例16

【化64】



(6R)-9-フルオロ-13, 16-ジオキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶]-ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン

【0378】

工程A：(R)-N-(2-ブロモエトキシ)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製：DMF (1 mL) 中の (R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリ

ミジン-3-カルボン酸（調製例B、100mg、0.280ミリモル）及びHATU（128mg、0.336ミリモル）の混合物にDIEA（0.146mL、0.840ミリモル）、その後O-（2-ブロモエチル）ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩（74.2mg、0.336ミリモル）を1回で添加した。一夜周囲温度で攪拌した後、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（Biotage SP4システムC-18、25+M、5~67%アセトニトリル/水）で直接精製し、オフホワイトの固体として所望の生成物を得た（91mg、68%収率）。MS（apci）m/z = 479.0（M+H）。

【0379】

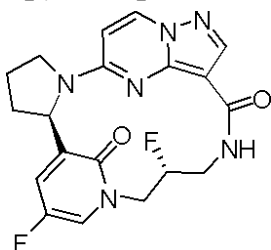
工程B：（R）-N-（2-クロロエトキシ）-5-（2-（5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製：（R）-N-（2-ブロモエトキシ）-5-（2-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（70mg、0.146ミリモル）及びHCl（4Nジオキサン、3.65mL、14.6ミリモル）の混合物を圧力チューブに密封し、3時間90℃に加熱した。次に反応混合物を冷却し、MeOHで希釈し、濃縮し、高真空下に乾燥し、得られた所望の生成物を更に精製することなく直接次の工程で使用し、定量的変換と推定した。

【0380】

工程C：（6R）-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}.6]ヘキサコサ-1（25）,7,9,11,19（26）,20,23-ヘプタエン-18-オンの調製：DMF（1.4mL）中の（R）-N-（2-クロロエトキシ）-5-（2-（5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（60mg、0.14ミリモル）及びCs₂CO₃（232mg、0.71ミリモル）の混合物を20分間90℃に加熱し、反応終了させた。反応混合物を濾過（GF/F紙）し、そして水（10mL）で希釈し、次にEtOAc（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、そして乾燥（Na₂SO₄）した。粗製の物質を逆相カラムクロマトグラフィー（Biotage SP4システムC18、12+M、アセトニトリル/水5~55%）で精製し、所望の最終生成物と不純物の混合物を得た。この混合物を再度分取TLC（10%MeOH/DCM）で精製し、白色固体として純粋な表題生成物を得た（1mg、1%収率）。MS（apci）m/z = 385.1（M+H）。

実施例17

【化65】



（6R,13R）-9,13-ジフルオロ-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]ペンタコサ-1（23）,7,9,17（24）,18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン

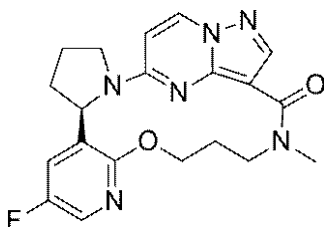
【0381】

DCM（0.3mL）と3滴のDMSOの混合溶媒中の（6R,13S）-9-フルオロ-13-ヒドロキシ-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]ペンタコサ-1（23）,7,9,17（24）,18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン（実施例5；10mg

、0.0251ミリモルの溶液を0℃でビス(2-メトキシエチル)アミノイオウ3
フッ化物(7.87μL、0.0427ミリモル)により処理し、その後エタノール(0.
231mg、0.00502ミリモル)のDCM(0.1mL)溶液を添加し、そして
混合物を一夜周囲温度で攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ込みDCMで抽
出し、次に乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、そして濃縮した。粗製の物質を逆相カラム
クロマトグラフィー(Biotage SP4システムC18、12+Mカートリッジ、
アセトニトリル/水5~50%)で精製し、ベージュ色の固体として表題生成物を得た(
1.3mg、12%収率)。MS(apci)m/z=401.2(M+H)。

実施例18

【化66】



(6R)-9-フルオロ-17-メチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,
25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]
ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18
-オン

【0382】

工程A: (R)-N-(3-クロロプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-メト
キシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メチルピラゾロ[1,5-a]
ピリミジン-3-カルボキサミドの調製: DMF(4mL)中の(R)-5-(2-(5-
フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,
5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(調製例B、200mg、0.56ミリモル)及び
3-クロロ-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩(177mg、1.23ミリモル)
の懸濁液にN-メチルモルホリン(0.25mL、2.30ミリモル)、その後HATU
(234mg、0.616ミリモル)を添加した。反応混合物を18時間周囲温度で攪拌
し、次にH₂O(10mL)で希釈し、そしてEtOAc(2x20mL)で抽出した。
合わせた有機抽出物を塩水(20mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、そし
て濃縮した。粗生成物を5~60%アセトニトリル/水を溶離剤とする逆相カラムクロマ
トグラフィーで精製し、白色泡状固体として所望の生成物を得た(129mg、52%収
率)。MS(apci)m/z=447.0(M+H)。

【0383】

工程B: (R)-N-(3-クロロプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-オキ
ソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メチルピラゾ
ロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製: HCl(4Nジオキサン、4
mL、16.0ミリモル)及び(R)-N-(3-クロロプロピル)-5-(2-(5-
フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メチルピラ
ゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(100mg、0.224ミリモル)
の混合物を圧力チューブに密封し、そして90分間90℃で加熱した。次に反応混合物
をアセトニトリルで希釈し、そして濃縮することにより得られた粗生成物を更に精製する
ことなく次の工程に移した(145mg、150%収率)。MS(apci)m/z=4
33.0(M+H)。

【0384】

工程C: (6R)-9-フルオロ-17-メチル-13-オキサ-2,11,17,2
1,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]
ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタ

10

20

30

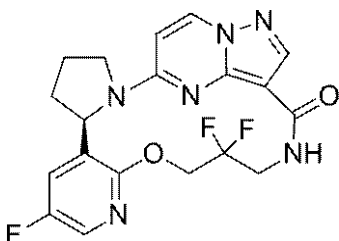
40

50

エン-18-オンの調製：DMF（12 mL）中の（R）-N-（3-クロロプロピル）-5-（2-（5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）-N-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（50 mg、0.12ミリモル）及びCs₂CO₃（188 mg、0.58ミリモル）の混合物を15分間90℃で加熱し、反応終了させた。反応混合物を濾過し、DMFで濯ぎ、そして濃縮した。粗製の物質を5～60%アセトニトリル／水を溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーにより直接精製し、淡黄色粉末として表題生成物を得た（17 mg、36%収率）。MS（apci）m/z = 397.3（M+H）。

実施例19

【化67】



（6R）-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1（25）,7,9,11,19（26）,20,23-ヘプタエン-18-オン

【0385】

工程A：（S）-1-アミノ-3-クロロプロパン-2-オール塩酸塩の調製：EtOH（12 mL）中のベンズアルデヒド（4.50 g、42.4ミリモル）の溶液に数回に分けてアンモニア水（4.01 g、65.9ミリモル）を添加した。10分間攪拌した後、（S）-2-（クロロメチル）オキシラン（3.81 g、41.2ミリモル）を添加し、そして反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。次に反応混合物を6時間加熱マントルを用いて35～40℃に加熱し、次いで18時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を5 mLに濃縮し、そしてトルエン（5 mL）を添加した。混合物を36℃に加熱し、そして濃塩酸溶液（6.09 g、61.8ミリモル）及び水（5.9 mL）を5分間かけてゆっくり添加することにより内部温度を36～41℃に維持した。2相の混合物を3時間42～45℃に加熱した。有機相を分離し、水（10 mL）で洗浄した。水相を合わせ、そしてエタノール（10 mL）を添加した。混合物を10 mLに濃縮し、そしてエタノール（6×10 mL）を添加し、各添加の後には濃縮を行った。最後の濃縮工程の後、スラリーを還流下に加温し、周囲温度に冷却し、そして次に18時間-20℃とした。生成物を真空濾過により収集し、冷エタノールで洗浄し、真空乾燥することにより白色結晶性固体として生成物を得た（3.58 g、60%収率）。¹H NMR（d⁶-DMSO）δ 8.14（s, 3H），5.91（s, 1H），3.93（m, 1H），3.59（m, 2H），2.89（m, 1H），2.69（m, 1H）。

【0386】

工程B：N-（（S）-3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル）-5-（（R）-2-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製：実施例18に記載した方法に従って、工程Aにおいて（S）-1-アミノ-3-クロロプロパン-2-オール塩酸塩（98.1 mg、0.672ミリモル）で3-クロロ-N-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩を置き換えながら調製した。MS（apci）m/z = 448.9（M+H）。

【0387】

工程C：（R）-N-（3-クロロ-2-オキソプロピル）-5-（2-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]

ピリミジン-3-カルボキサミドの調製：DCM (3 mL) 中のN-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-((R)-2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (180 mg、0.401 mmol) の溶液に Dess-Martin ペルヨージナン (204 mg、0.481 mmol) を添加した。反応混合物を3時間周囲温度で攪拌し、次に5~60%アセトニトリル/水を溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーにより直接精製し、白色泡状固体として所望の生成物を得た (114 mg、64%収率)。MS (apci) m/z = 447.0 (M+H)。

【0388】

工程D：(R)-N-(3-クロロ-2, 2-ジフルオロプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製：DCM (3 mL) 中の(R)-N-(3-クロロ-2-オキソプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (114 mg、0.255 mmol) の溶液に Deoxofluor (0.103 mL、0.561 mmol) を添加し、そして反応混合物を23時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃ (5 mL) でクエンチングし、DCM (5 mL) で希釈し、そして30分間攪拌した。相分離の後、水相をDCM (10 mL) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして5~60%アセトニトリル/水を溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として所望の生成物を得た (59 mg、49%収率)。MS (apci) m/z = 469.0 (M+H)。

【0389】

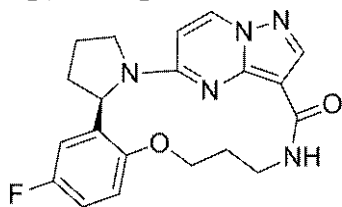
工程E：(R)-N-(3-クロロ-2, 2-ジフルオロプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製：実施例18に記載した方法に従って、工程Bにおいて(R)-N-(3-クロロ-2, 2-ジフルオロプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドで(R)-N-(3-クロロプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを置き換えながら調製した。MS (apci) m/z = 455.0 (M+H)。

【0390】

工程F：(6R)-9, 15, 15-トリフルオロ-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オンの調製：実施例18に記載のものと同じ方法に従って、工程Cにおいて(R)-N-(3-クロロ-2, 2-ジフルオロプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドで(R)-N-(3-クロロプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを置き換えながら、そして5時間110℃で加熱しながら、調製し、淡桃色の固体として表題生成物を得た (6 mg、11%収率)。MS (apci) m/z = 419.3 (M+H)。

実施例20

【化 68】



(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペン
タシクロ [17, 5, 2, 0², 6, 0⁷, 1², 0²², 2⁶] ヘキサコサー 1 (25
) , 7, 9, 11, 19 (26) , 20, 23-ヘプタエン-18-オン

10

【0391】

工程 A : (R)-t-ブチル 2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジ
ン-1-カルボキシレートの調製。本化合物は工程 A において 3-ブロモ-5-フルオロ
-2-メトキシピリジン を 2-ブロモ-4-フルオロフェニルアセテート で置き換えなが
ら調製例 A に記載した方法に従って調製した (3.2 g、40% 収率)。MS (apci)
m/z = 182.1 (M+H-Boc)。

【0392】

工程 B : (R)-4-フルオロ-2-(ピロリジン-2-イル)フェノール塩酸塩の調
製：DCM (20 mL) 中の (R)-t-ブチル 2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフ
ェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (3.2 g、11.4 ミリモル) の溶液に H
Cl (4 N ジオキサン、5.69 mL、22.7 ミリモル) を添加し、そして混合物を 1
5 時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして得られた沈殿を DCM (15 mL)
に溶解回収し、そして濾過することにより、ベージュ色の固体として (R)-4-フル
オロ-2-(ピロリジン-2-イル)フェノール塩酸塩を得た (1.85 g、90% 収
率) MS (apci) m/z = 182.1 (M+H)。

20

【0393】

工程 C : (R)-エチル 5-(2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリ
ジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：調
製例 B に記載の方法に従って、工程 C において (R)-4-フルオロ-2-(ピロリジ
ン-2-イル)フェノール塩酸塩で (R)-5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピロリジ
ン-2-イル)ピリジンを置き換えながら調製した。粗製の物質を逆相カラムクロマトグ
ラフィー (0~65% アセトニトリル/H₂O) により精製し、純粋な生成物を得た (6
86 mg、80% 収率)。MS (apci) m/z = 371.0 (M+H)。

30

【0394】

工程 D : (R)-エチル 5-(2-(2-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロボキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1
, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：DMF (0.4 mL) 中の (R)
-エチル 5-(2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)
ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (280 mg、0.756 ミ
リモル)、2-(3-プロモプロピル)イソインドリン-1, 3-ジオン (263 mg、
0.983 ミリモル) 及び K₂CO₃ (104 mg、0.756 ミリモル) の懸濁液を 1
5 時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (5~80% ア
セトニトリル/H₂O) により直接精製し、透明な油状物として (R)-エチル 5-(2
-(2-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロボキシ)-5-フル
オロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボ
キシレートを得た (202 mg、48% 収率)。MS (apci) m/z = 558.0 (M+H)。

40

【0395】

工程 E : (R)-エチル 5-(2-(2-(3-アミノプロボキシ)-5-フルオロフ

50

エニル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート

の調製: (R)-エチル 5-(2-(2-(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) プロポキシ)-5-フルオロフェニル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (200 mg、0.359 ミリモル) 及びヒドラジン 1 水和物 (115 mg、3.59 ミリモル) を密封容器中 MeOH (1 mL) 及び THF (1 mL) 中で混合し、そして 20 分間 60 °C で加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を濃縮し、次いで NaOH (1 N、2 mL) を添加した。混合物を DCM で抽出し、そして合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、そして濃縮することにより (R)-エチル 5-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)-5-フルオロフェニル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボ

10

【0396】

工程 F: (6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペン

タアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶] ヘキサコサ

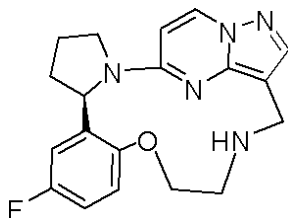
-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オンの調

製。(R)-エチル 5-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)-5-フルオロフェニル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (10 mg、0.023 ミリモル) 及び DIEA (8.1 µL、0.047 ミリモル) を密封容器中乾燥 EtOH (0.1 mL) 中で混合し、そして一夜 200 °C で加熱した。反応

20

実施例 21

【化 69】



30

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2, 16, 20, 21, 24-ペンタアザペン

タシクロ [16. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²¹, 2⁵] ペンタコサ-1 (24)

, 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22-ヘプタエン

【0397】

工程 A: (R)-4-フルオロ-2-(1-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5

-イル) ピロリジン-2-イル) フェノールの調製: (R)-4-フルオロ-2-(ピロ

リジン-2-イル) フェノール塩酸塩 (実施例 20, 工程 B, 1.50 g、6.89 ミリ

モル)、DIEA (2.67 g、20.7 ミリモル)、5-クロロピラゾロ [1, 5-a]

ピリミジン (1.11 g、7.24 ミリモル) 及びイソプロパノール (1 mL) の混合

物を一夜 120 °C で加熱した。反応混合物をエーテル (50 mL) に注ぎ込み、そして NaOH (1 N 水性, 3 × 25 mL) で抽出した。合わせた水性抽出物を濃塩酸で pH 4 とし、そして DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物を相分離紙を通して濾過し、そして濃縮することにより、ベージュ色の固体として (R)-4-フルオロ-2-(1-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ピロリジン-2-イル) フェノールを得た (1.82 g、89 % 収率)。MS (apci) m/z = 299.4 (M+H)。

40

【0398】

工程 B: (R)-5-(2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルバルデヒドの調製: 周囲温度に

50

において (R) - 4 - フルオロ - 2 - (1 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 2 - イル) フェノール (600 mg、2.01 ミリモル) の DMF (4 mL) 溶液に POCl_3 (221 μL 、2.41 ミリモル) を滴下した後、反応混合物を 5 分間攪拌し、その後、 NaOH (804 mg、10.1 ミリモル) を導入した。反応混合物を更に 10 分間攪拌した後、 HCl (4 N ジオキサン、3 mL)、次いで DCM (50 mL) を添加した。Celite (登録商標) を通して濾過した後、反応混合物を濃縮し、そして 0 ~ 70 % アセトニトリル / H_2O を溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、ベージュ色の固体として (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルバルデヒドを得た (524 mg、80 % 収率)。MS (apci) m/z = 327.2 ($M + H$)。 10

【0399】

工程 C : (R) - t - ブチル 2 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - (3 - ホルミルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 2 - イル) フェノキシ) エチルカルバメートの調製 : (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルバルデヒド (159 mg、0.487 ミリモル)、t - ブチル 2 - ブロモエチルカルバメート (131 mg、0.585 ミリモル)、炭酸カリウム (202 mg、1.46 ミリモル) 及び DMF (1 mL) の混合物を密封容器中で混合し、そして一夜周囲温度で、そして次に 3 時間 60 °C で攪拌した。 DCM (20 mL) で希釈した後、反応混合物を Celite (登録商標) を通して濾過し、濃縮し、そして 0 ~ 70 % アセトニトリル / H_2O を溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、黄色味を帯びた固体として (R) - t - ブチル 2 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - (3 - ホルミルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 2 - イル) フェノキシ) エチルカルバメートを得た (198 mg、86.6 % 収率) MS (apci) m/z = 370.4 ($M + H - \text{Boc}$)。 20

【0400】

工程 D : (R) - 5 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルバルデヒドの調製 : HCl (4 N ジオキサン、80 μL 、0.32 ミリモル) を (R) - t - ブチル 2 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - (3 - ホルミルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 2 - イル) フェノキシ) エチルカルバメート (198 mg、0.422 ミリモル) の DCM (2 mL) 溶液に添加し、そして反応混合物を N_2 パージし、そして一夜周囲温度で攪拌した。溶媒を除去した後、 NaOH (5 mL $\times$ 1 N) を導入し、そして反応混合物を相分離チューブ中 DCM で数回抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、得られた (R) - 5 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルバルデヒド (155 mg、99.5 % 収率) を即座に次の工程に使用した。MS (apci) m/z = 352.3 ($M + H - \text{H}_2\text{O}$)。 30

【0401】

工程 E : (6R) - 9 - フルオロ - 13 - オキサ - 2, 16, 20, 21, 24 - ペンタアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}] ペンタコサ - 1 (24), 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22 - ヘプタエンの調製 : テトラメチルアンモニウムトリアセトキシボロハイドライド (46.7 mg、0.629 ミリモル) を (R) - 5 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルバルデヒド (155 mg、0.420 ミリモル) の DCM (50 mL) 溶液に添加し、そして反応混合物を一夜周囲温度で攪拌した。次に反応混合物を塩水で希釈し、そして相分離チューブ中 DCM で数回抽出し、そして合わせた有機抽出液を濃縮し、そして 0 ~ 90 % アセトニトリル - H_2O を溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題生成物を得た (32 mg、21.6 % 収率)。MS (apci) m/z = 354.2 ($M + H$)。 40

10

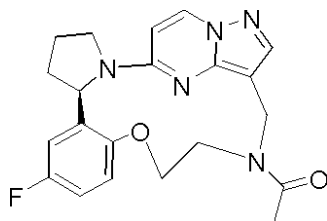
20

30

40

50

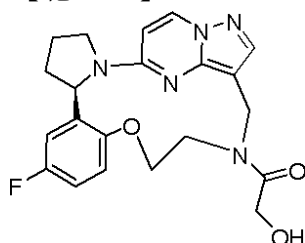
【化 7 0】



10

20

【化 7 1】

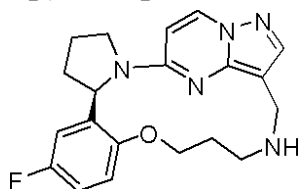


30

40

实施例 24

【化 7 2】



(6 R) - 9 - フルオロ - 13 - オキサ - 2, 17, 21, 22, 25 - ペンタアザペン
 タシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶] ヘキサコサ - 1 (25
), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエン

10

【0404】

工程 A : (R) - t - ブチル 3 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - (3 - ホルミルピラゾロ
 [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 2 - イル) フェノキシ) プロピルカル
 バメートの調製 : 実施例 21 に記載の方法に従って、工程 C において t - ブチル 2 - ブ
 ロモエチルカルバメートを t - ブチル 3 - ブロモプロピルカルバメートで置き換えながら
 調製し、所望の生成物を得た (119 mg、84.5% 収率)。MS (apci) m/z
 = 384.2 (M+H - Boc)。

【0405】

工程 B : (R) - t - ブチル 3 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - (3 - (ヒドロキシメチ
 ル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 2 - イル) フェノキシ
) プロピルカルバメートの調製 : MeOH (2 mL) 中の (R) - t - ブチル 3 - (4 -
 フルオロ - 2 - (1 - (3 - ホルミルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピ
 ロリジン - 2 - イル) フェノキシ) プロピルカルバメート (85.0 mg、0.176 ミ
 リモル) の溶液をまず 0℃ に冷却し、次に NaBH₄ (4.04 mg、0.176 ミリモ
 ル) を導入し、そして反応混合物を 1 時間 0℃ で攪拌した。反応混合物を塩水で希釈し、
 そして相分離カートリッジ中の DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮すること
 により、ベージュ色の固体として (R) - t - ブチル 3 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - (3 -
 (ヒドロキシメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 2
 - イル) フェノキシ) プロピルカルバメートを得た (86 mg、101% 収率)。MS (apci) m/z
 = 468.1 (M+H - H₂O)。

20

30

【0406】

工程 C : (R) - (5 - (2 - (2 - (3 - アミノプロポキシ) - 5 - フルオロフェニ
 ル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) メタノール
 塩酸塩の調製 : (R) - t - ブチル 3 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - (3 - (ヒドロキシ
 メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 2 - イル) フェ
 ノキシ) プロピルカルバメート (80 mg、0.16 ミリモル) を 2 mL の DCM に溶解し
 、そして HCl (ジオキサン中 4 N、6.0 mg、0.16 ミリモル) で処理した。反応
 混合物を N₂ パージし、キャップし、そして 18 時間周囲温度で攪拌し、次に濃縮するこ
 とにより、ベージュ色の固体として (R) - (5 - (2 - (2 - (3 - アミノプロポキシ)
) - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾール [1, 5 - a] ピリミジ
 ン - 3 - イル) メタノール塩酸塩を得た (70 mg、101% 収率)。MS (apci)
 m/z = 368.5 (M+H - H₂O)。

40

【0407】

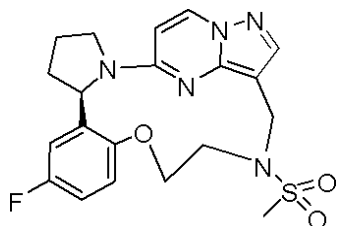
工程 D : (6 R) - 9 - フルオロ - 13 - オキサ - 2, 17, 21, 22, 25 - ペン
 タアザペンタシクロ - [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶] ヘキサコ
 サ - 1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエンの調製。DCM
 (5 mL) 中の (R) - (5 - (2 - (2 - (3 - アミノプロポキシ) - 5 - フルオロフ
 ェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) メタノ
 ール (50 mg、0.130 ミリモル)、PS - PPh₃ (0.259 ミリモル) 及びパ
 ークロロメタン (200 mg、1.30 ミリモル) の混合物を一夜周囲温度で振とうした

50

。反応混合物を濾過し、濃縮し、そして0～60%アセトニトリル/H₂Oを溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題生成物を得た(27.4mg、57.5%収率)。MS (apci) m/z = 368.1 (M+H)。

実施例 25

【化 73】



10

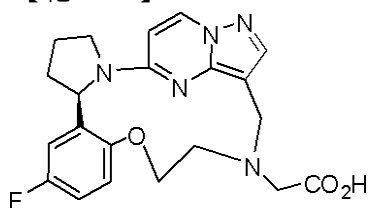
(6R)-9-フルオロ-16-メタンスルホニル-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサー1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン
【0408】

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサー1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン(実施例21、5mg、0.0141ミリモル)のDCM(5mL)溶液に、DIEA(2.46μL、0.0141ミリモル)、次いでメタンスルホニルクロリド(1.10μL、0.0141ミリモル)を添加した。反応混合物を1時間周囲温度で攪拌し、その後MeOH(0.1mL)を添加した。反応混合物を濃縮し、そして0～80%アセトニトリル/H₂Oを溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題生成物を得た(3.1mg、50.8%収率)。MS (apci) m/z = 432.3 (M+H)。

20

実施例 26

【化 74】



30

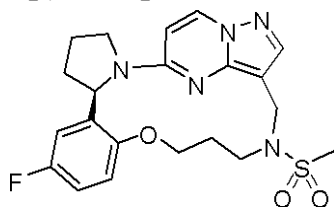
2-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサー1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]酢酸
【0409】

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサー1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン(実施例21、5mg、0.014ミリモル)、2-ブロモ酢酸(2.9mg、0.021ミリモル)及びNaOH(1N、42μL、0.042ミリモル)のIPA(0.1mL)溶液を一夜密封容器中60℃で、そして次に24時間120℃で加熱した。冷却後、反応混合物を直接0～50%アセトニトリル/H₂Oを溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題生成物を得た(3.1mg、53%収率)。MS (apci) m/z = 412.2 (M+H)。

40

実施例 27

【化 7 5】



10

(6R)-9-フルオロ-17-メタンスルホニル-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 12. 0²², 26] ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン

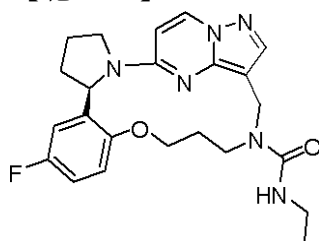
【0410】

メタンスルホニルクロリド (1. 69 μ L、0. 0218 ミリモルを (6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 12. 0²², 26] ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン (実施例 24、4. 0 mg、0. 0109 ミリモル) の DCM (0. 5 mL) 溶液に添加し、次いで DIEA (9. 48 μ L、0. 0544 ミリモル) を添加した。反応混合物を一夜周囲温度で攪拌し、濃縮し、そして 0~80% アセトニトリル/H₂O を溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た (2. 9 mg、59. 8% 収率)。MS (apci) m/z = 446. 3 (M+H)。

20

実施例 28

【化 7 6】



30

(6R)-N-エチル-9-フルオロ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ 17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 12. 0²², 26] ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-17-カルボキサミド

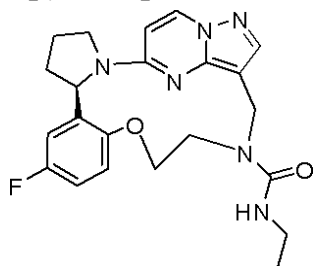
【0411】

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 12. 0²², 26] ヘキサコサ-1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン (実施例 24、4 mg、0. 011 ミリモル) の DCM (0. 5 mL) 溶液にイソシアナートエタン (1. 5 mg、0. 022 ミリモル) 次いで DIEA (1. 9 μ L、0. 011 ミリモル) を添加した。反応混合物を一夜周囲温度で攪拌し、次に、濃縮し、そして 0~80% アセトニトリル/H₂O を溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た (3. 5 mg、73% 収率)。MS (apci) m/z = 439. 1 (M+H)。

40

実施例 29

【化 77】



(6R)-N-エチル-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペ
ンタアザペンタシクロ-[16.5.2.0²,6.0⁷,12.0²¹,25]ペンタ
コサー-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-カル
ボキサミド

10

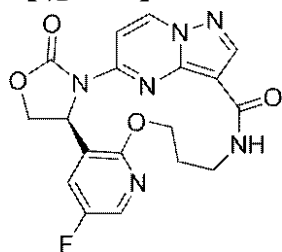
【0412】

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペ
ンタシクロ[16.5.2.0²,6.0⁷,12.0²¹,25]ペンタコサー-1(2
4),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン(実施例21、5.5mg
、0.016ミリモル)のDCM(0.5mL)溶液にイソシアナートエタン(1.5m
g、0.022ミリモル)、次いでDIEA(1.9μL、0.011ミリモル)を添加
した。一夜周囲温度で攪拌した後、反応混合物を濃縮し、そして0~80%アセトニトリ
ル/H₂Oを溶離剤とする逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た(3.3mg、50%収率)。MS(apci)m/z=425.4(M+H)。

20

実施例30

【化 78】



30

(6S)-9-フルオロ-4,13-ジオキサ-2,11,17,21,22,25-ヘ
キサアザペンタシクロ[17.5.2.0²,6.0⁷,12.0²²,26]ヘキサコ
サー-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-3,
18-ジオン

【0413】

工程A: (S,E)-N-(2-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチリデン)-
2-メチルプロパン-2-スルフィナムドの調製: DCM(50mL)中(S)-2-
メチルプロパン-2-スルフィニド(3.3g、27.2ミリモル)の溶液に2-(
t-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド(4.98g、28.6ミリモル)
次いで無水硫酸銅(8.69g、54.5ミリモル)を添加した。不均質な混合物を3日
間周囲温度で攪拌し、そして次にCelite(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃
縮し、そして残留物を10%EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするフラッシュカラムクロ
マトグラフィーで精製し、無色油状物として(S,E)-N-(2-(*t*-ブチルジメチ
ルシリルオキシ)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(5.54
g、73%収率)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.96(m,1H), 4.4
4(d,1H,J=2.7Hz), 1.11(s,9H), 0.82(s,9H), 0.
00(s,6H)。

40

【0414】

50

工程 B : (S) - N - ((S) - 2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの調製 : -78°C のトルエン (100 mL) 中の n - ブチルリチウム (10.8 mL、17.3 ミリモル、ヘキサン中 1.6 M) の溶液にトルエン (5 mL) 中の 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン (3.27 g、15.9 ミリモル) の溶液を滴下し、その間内部温度を -70°C に維持した。混合物を 1 時間 -78°C で攪拌し、次にトルエン (10 mL) 中の (S, E) - N - (2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4.0 g、14.4 ミリモル) の溶液で滴下処理し、その間内部温度を -65°C に維持した。3 時間 -78°C で攪拌した後、混合物を塩水 (100 mL) 及び EtOAc (100 mL) で処理し、そして 20 分間周囲温度で攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) を添加し、そして相を分離させた。水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出し、そして合わせた有機相を塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を 10% EtOAc / ヘキサン ~ 20% EtOAc / ヘキサンを溶離剤とするフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油状物として低極性の不純物と混合された (S) - N - ((S) - 2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.40 g、24% 収率) を得た。MS (apci) m/z = 405.0 (M+H)。

10

20

【0415】

工程 C : (S) - 2 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール 2 塩酸塩の調製 : メタノール (20 mL) 中の (S) - N - ((S) - 2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.40 g、3.46 ミリモル) の溶液に 4 N の HCl / ジオキサン (8.65 mL、34.6 ミリモル) を添加した。溶液を 16 時間周囲温度で攪拌し、次に濃縮し、そして真空下に乾燥することにより黄色油状物として得られた (S) - 2 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール 2 塩酸塩を更に精製することなく使用し、100% 収率と推定した。

MS (apci) m/z = 186.9 (M+H)。

30

【0416】

工程 D : (S) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキサゾリジン - 2 - オンの調製 : KOH (10 mL、24.2 ミリモル、水中 2.42 M) 中の (S) - 2 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール 2 塩酸塩 (897 mg、3.46 ミリモル) の溶液に THF (10 mL) を添加した。混合物を 0°C に冷却し、そしてトリホスゲン (1.03 g、3.46 ミリモル) で処理した。混合物を 16 時間に渡って攪拌しながら周囲温度にまで戻し、次に EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) との間に分配し、そして相を分離させた。水層を EtOAc (2 x 30 mL) で抽出し、そして合わせた有機相を塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を Et₂O で粉碎し、濾過し、そして減圧下に乾燥し、白色固体として (S) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキサゾリジン - 2 - オン (254 mg、35% 収率) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 5.61 (Br S, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.96 (s, 3H)。

40

【0417】

工程 E : (S) - エチル 5 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - オキサゾリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートの調製 : DMF (10 mL) 中の (S) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキサゾリジン - 2 - オン (254 mg、1.20 ミリモル)

50

の溶液に水素化ナトリウム（58 mg、1.44ミリモル、鉱物油中60%）を添加した。混合物を20分間周囲温度で攪拌し、次にエチル5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート（270 mg、1.20ミリモル）を用いて1回で処理した。混合物を48時間攪拌し、次に飽和NH₄Cl溶液（30 mL）で処理し、そしてEtOAc（3 x 10 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（5 x 10 mL）及び塩水（10 mL）で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を20% EtOAc/ヘキサン~66% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、白色泡状物として（S）-エチル5-（4-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを得た（311 mg、65% 収率）。MS（apci）m/z = 401.9（M+H）。

10

【0418】

工程F：（S）-5-（1-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）-2-ヒドロキシエチルアミノ）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸の調製：MeOH：THF：H₂O（15 mL）の1：1：1混合物中の（S）-エチル5-（4-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート（311 mg、0.77ミリモル）の溶液に、水酸化リチウム1水和物（97.6 mg、2.32ミリモル）を添加した。混合物を16時間周囲温度で、そして次に19時間50℃で攪拌し、次に3分の1容量まで濃縮し、水（30 mL）で希釈し、そして1NのHClでpH4~5まで酸性化した。形成した沈殿を濾取し、水及びEt₂Oで洗浄し、次に減圧下に乾燥し、白色粉末として（S）-5-（1-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）-2-ヒドロキシエチルアミノ）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸を得た（121 mg、45%収率）。MS（apci）m/z = 347.9（M+H）。

20

【0419】

工程G：（S）-N-（3-クロロプロピル）-5-（1-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）-2-ヒドロキシエチルアミノ）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製：DCM（2 mL）中の（S）-5-（1-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）-2-ヒドロキシエチルアミノ）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸（50 mg、0.14ミリモル）の懸濁液にHOBt（44 mg、0.29ミリモル）次いでEDCI（83 mg、0.43ミリモル）を添加した。不均質な混合物を10分間周囲温度で攪拌し、次にトリエチルアミン（100 μL、0.72ミリモル）次いで3-クロロプロピルアミン塩酸塩（56 mg、0.43ミリモル）で処理した。混合物を2時間攪拌し、次にDMF（2 mL）を添加し、そして48時間攪拌を継続した。混合物を飽和NH₄Cl溶液（20 mL）とEtOAc（20 mL）との間に分配し、そして相を分離させた。水層をEtOAc（2 x 10 mL）で抽出し、そして合わせた有機相を水（5 x 10 mL）及び塩水（10 mL）で洗浄し、次にNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮することにより淡黄色の泡状物として得られた（S）-N-（3-クロロプロピル）-5-（1-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）-2-ヒドロキシエチルアミノ）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（60 mg、99%収率）を更に精製することなく使用した。MS（apci）m/z = 423.0（M+H）。

30

40

【0420】

工程H：（S）-N-（3-クロロプロピル）-5-（4-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製：ACN（2 mL）中の（S）-N-（3-クロロプロピル）-5-（1-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）-2-ヒドロキシエチルアミノ）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（60 mg、0.14ミリモル）の溶液にCDI（35 mg、0.21ミリモル）を添加した。溶液を16時間周囲温度で攪拌し、次に飽和NH₄Cl溶液（20 mL）とEtOAc

50

c (10 mL) との間に分配し、そして層を分離させた。水層を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出し、そして合わせた有機相を塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を 1% MeOH/DCM を溶離剤とするフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として (S)-N-(3-クロロプロピル)-5-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た (37 mg、58% 収率)。MS (apci) m/z = 449.0 (M+H)。

【0421】

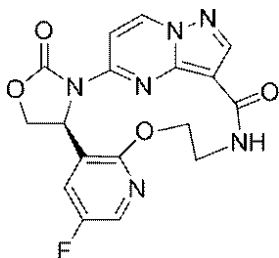
工程 I : (S)-N-(3-クロロプロピル)-5-(4-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製 : 4 N の HCl/ジオキサン (4 mL) 中の (S)-N-(3-クロロプロピル)-5-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (37 mg、0.08 ミリモル) の懸濁液を 17 時間 85 °C で、そして次に 48 時間周囲温度で攪拌した。得られた溶液を 1/2 容量まで濃縮し、密封チューブに写し、4 N の HCl/ジオキサン (2 mL) で処理し、そして 2 時間 100 °C で攪拌した。不均質な混合物を濃縮し、減圧下に乾燥し、そして次の工程で直接使用し、100% 収率と推定した。MS (apci) m/z = 435.1 (M+H)。

【0422】

工程 J : (6S)-9-フルオロ-4, 13-ジオキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-3, 18-ジオンの調製 : DMF (3 mL) 中の (S)-N-(3-クロロプロピル)-5-(4-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (35 mg、0.08 ミリモル) の溶液に炭酸セシウム (79 mg、0.24 ミリモル) を添加した。混合物を 30 分間 65 °C で、次に 48 時間周囲温度で攪拌した。混合物を水 (30 mL) で処理し、そして EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (5 x 10 mL) 及び塩水 (10 mL) で洗浄し、次に Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を 2% MeOH/DCM を溶離剤とするフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、不定形の白色固体として表題化合物を得た (13 mg、41% 収率)。MS (apci) m/z = 399.2 (M+H)。

実施例 31

【化79】



(6S)-9-フルオロ-4, 13-ジオキサ-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24), 7(12), 8, 10, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-3, 17-ジオン

【0423】

工程 A : 5-ヒドロキシピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸の調製 : THF : MeOH の 2 : 1 混合物 (40 mL) 中のエチル 5-ヒドロキシピラゾロ[1,

5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (調製例 B, 工程 A; 2.0 g、9.65 ミリモル) の溶液に水酸化リチウム 1 水和物 (29 mL、29.0 ミリモル、水中 1.0 M) を添加した。溶液を 16 時間還流下に攪拌し、次に冷却し、そして濃縮した。残留物を水 (100 mL) に溶解し、6 M の HCl で酸性化した。得られた白色沈殿を濾取し、そして水及び Et₂O で洗浄し、次に減圧下に乾燥し、白色固体として 5-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸を得た (1.18 g、68% 収率)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.50 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 8.02 (s, 2H), 6.07 (d, 2H, J = 8.2 Hz)。

【0424】

工程 B: 5-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルクロリドの調製: 0 °C の DMF (10 mL) 中の 5-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (1.18 g、6.59 ミリモル) の懸濁液に 5 分間かけてチオニルクロリド (10 mL) を滴下した。混合物を周囲温度に加熱し、次に 16 時間 60 °C で攪拌した。冷却した溶液を 20 分間 N₂ パージし、次に 50% EtOAc / ヘキサン (100 mL) で希釈し、そして 30 分間激しく攪拌した。有機相を傾瀉し、Na₂CO₃ 及び活性炭で処理し、5 分間攪拌し、次に Celite (登録商標) で濾過し、そして濃縮した。残留物をトルエン (100 mL) に溶解し、活性炭で処理し、そして再度 Celite (登録商標) で濾過した。濾液を濃縮し、そして減圧下に乾燥し、クリーム色の固体として 5-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルクロリドを得た (800 mg、56% 収率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.16 (m, 1H)。

【0425】

工程 C: 5-クロロ-N-(2-クロロエチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドの調製: DCM (10 mL) 中の 5-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルクロリド (284 mg、1.31 ミリモル) の懸濁液に DIEA (1.14 mL、6.57 ミリモル) を添加した。溶液を 0 °C に冷却し、次に 2-クロロエチルアミン塩酸塩 (183 mg、1.58 ミリモル) で処理し、そして 1 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) と DCM (30 mL) の間に分配し、そして層を分離させた。水層を DCM (2 x 20 mL) で抽出し、そして合わせた有機相を塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮することにより、ベージュ色の固体として 5-クロロ-N-(2-クロロエチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドを得た (290 mg、85% 収率)。MS (apci) m/z = 258.9 (M+H)。

【0426】

工程 D: (S)-N-(2-クロロエチル)-5-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドの調製: DMF (1 mL) 中の (S)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン (実施例 30 に従って調製; 50 mg、0.236 ミリモル) の溶液に水素化ナトリウム (11 mg、0.28 ミリモル、鉱物油中 60%) を添加した。混合物を 20 分間周囲温度で攪拌し、次に 5-クロロ-N-(2-クロロエチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (61 mg、0.236 ミリモル) で処理した。混合物を 16 時間攪拌し、そして次に飽和 NH₄Cl 溶液 (10 mL) 及び水 (20 mL) で処理した。得られた沈殿を濾取し、水及び Et₂O で洗浄し、次に減圧下に乾燥し、ベージュ色の固体として (S)-N-(2-クロロエチル)-5-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドを得た (83 mg、81% 収率)。MS (apci) m/z = 434.9 (M+H)。

【0427】

工程 E: (S)-N-(2-クロロエチル)-5-(4-(5-フルオロ-2-オキシ

ー1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドの調製: 5~6 NのHCl/IPA (2.5 mL) 中の (S)-N-(2-クロロエチル)-5-(4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (80 mg、0.18ミリモル) の懸濁液を 1.5時間密封チューブ中90℃に加温した。冷却した混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をEt₂Oから2回濃縮し、そして減圧下に乾燥し、ベージュ色の固体として (S)-N-(2-クロロエチル)-5-(4-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドを得た (63 mg、82%収率)。MS (apci) m/z = 421.0 (M+H)。

10

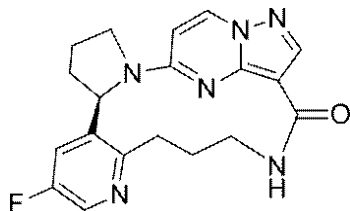
【0428】

工程F: (6S)-9-フルオロ-4, 13-ジオキサ-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}] ペンタコサー1 (24), 7 (12), 8, 10, 18 (25), 19, 22-ヘプタエン-3, 17-ジオンの調製: 実施例30の工程Jの方法に従って、(S)-N-(2-クロロエチル)-5-(4-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドを (S)-N-(3-クロロプロピル)-5-(4-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドの代わりに使用しながら調製し、白色固体として表題化合物を得た (14 mg、24%収率)。MS (apci) m/z = 385.1 (M+H)。

20

実施例32

【化80】



30

(6R)-9-フルオロ-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}] ペンタコサー1 (24), 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22-ヘプタエン-17-オン

【0429】

工程A: (R)-エチル5-(2-(2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1H-imidazol-1-yl)-5-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレートの調製: DMF (2 mL) 中の (R)-エチル5-(2-(2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1H-imidazol-1-yl)-5-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (実施例12、工程C; 153 mg、0.392ミリモル) にtert-butylpropyl-2-ynylcarbamate (122 mg、0.785ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (11 mg、0.0578ミリモル)、トリフェニルホスフィン (82.4 mg、0.314ミリモル)、ジトリフェニルホスフィンパラジウム (II) 塩化物 (116 mg、0.165ミリモル)、及びジイソプロピルアミン (99.3 mg、0.981ミリモル) を添加した。反応混合物を密封し、そして8時間95℃に加熱し、次に周囲温度に冷却し、そして減圧下に濃縮した。残留物を33% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、Ph₃Pと混合された最終生成物を得た (160 mg、80.2%収率)。MS (apci) m/z = 508.9 (M+H)。

40

50

【0430】

工程B：(R)-エチル5-(2-(2-(3-アミノプロピル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：MeOH(10mL)中の(R)-エチル5-(2-(2-(3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロプ-1-イニル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(160mg、0.315ミリモル)にジヒドロキシパラジウム(101mg、0.144ミリモル)を添加した。反応混合物を6時間水素バルーン下に攪拌し、次にCelite(登録商標)パッドで濾過し、そしてMeOH(30mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、そして得られた残留物をジオキサン中4MのHCl(3mL)で処理した。30分攪拌した後、溶液を濃縮することにより、HCl塩として生成物を得た(140mg、108%収率)。MS(apci)m/z=413.0(M+H)。

10

【0431】

工程C：(R)-5-(2-(2-(3-アミノプロピル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸の調製：THF/MeOH(2mL/1mL)中の(R)-エチル5-(2-(2-(3-アミノプロピル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート塩酸塩(160mg、0.356ミリモル)に、水酸化リチウム(1.1mL、2.20ミリモル)を添加した。反応混合物を5時間70℃に加熱し、次に減圧下に濃縮した。水(10mL)を添加し、そして混合物をEt₂O(2x5mL)で洗浄し、次にHCl(1M)でpH=4まで中和した。水溶液をDCM(2x10mL)で抽出した。有機抽出液をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、粗製の所望の生成物を得た(16.0mg、11.7%収率)。MS(apci)m/z=385.0(M+H)。

20

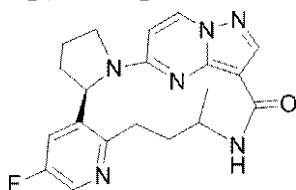
【0432】

工程D：(6R)-9-フルオロ-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサー1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オンの調製：DMF(5mL)中の(R)-5-(2-(2-(3-アミノプロピル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(16mg、0.042ミリモル)にHATU(63mg、0.17ミリモル)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(22mg、0.17ミリモル)を添加した。反応混合物を3時間攪拌し、そして減圧下に濃縮した。粗製の残留物を100%EtOAcを用いたシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た(6.0mg、39%収率)。MS(apci)m/z=367.3(M+H)。

30

実施例33

【化81】



40

(6R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサー1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン

【0433】

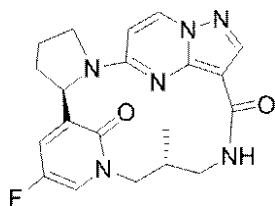
実施例37の方法に従って、工程Bにおいて*t*-ブチル2-メチルブト-3-イン-2-イルカルバメートを*t*-ブチルブト-3-イン-2-イルカルバメートで置き換えながら調製し、ジアステレオマーの1:1混合物として表題化合物を得た。MS(apci)

50

$m/z = 381.2$ ($M+H$)。

実施例 34

【化 82】



10

(6R, 13R) - 9-フルオロ-13-メチル-2, 11, 15, 19, 20, 23-ヘキサアザペンタシクロ [15. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²⁰, 2⁴] ペンタコサ-1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオン

【0434】

工程 A : (R) - メチル 5 - (2 - (5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン-3-イル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート
の調製 : MeOH (150 mL) 中の (R) - 5 - (2 - (5-フルオロ-2-メトキシ
ピリジン-3-イル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-
カルボン酸 (調製例 B ; 5. 01 g、14. 0 ミリモル) の懸濁液に TMSCHN₂ (8
41 mL、16. 8 ミリモル) を滴下した。反応混合物を 30 分攪拌し、そして次に酢
酸 1 mL でクエンチングした。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を高真空下に乾燥す
ることにより、粗製のメチルエステルを得た。粗製のメチルエステルにジオキサン (10
0 mL) 中 4 N の HCl を添加し、そして反応混合物を密封して 2 時間 90 °C に加熱した
。反応混合物を減圧下に濃縮し、そして残留物を DCM (100 mL) に溶解し、そして
飽和 NaHCO₃ (40 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、
そして減圧下に濃縮し、粗製の所望の生成物を得た (4. 67 g、93. 2 % 収率)。MS (apci) $m/z = 357.9$ ($M+H$)。

20

【0435】

工程 B : メチル 5 - ((R) - 2 - (1 - ((S) - 3 - (1, 3-ジオキソイソイン
ドリン-2-イル) - 2-メチルプロピル) - 5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒ
ドロピリジン-3-イル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-
3-カルボキシレートの調製 : DMF (5 mL) 中の (R) - メチル 5 - (2 - (5-フル
オロ-2-ヒドロキシピリジン-3-イル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5
-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (202 mg、0. 565 ミリモル) の溶液に
水素化リチウム (22. 5 mg、2. 83 ミリモル) 及び (R) - 2 - (3-ブromo-2
-メチルプロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン (Euro. J. Med. Chem
. 2000, 147-156 に記載の手順に従って調製) (239 mg、0. 848 ミリ
モル) を添加した。反応混合物を 70 °C で 2 時間攪拌し、そして次に周囲温度に冷却した
。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、そして水 (2 x 10 mL) で洗浄した
。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。残留物を 66 % Et
OAc / ヘキサンを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成
物を得た (110 mg、34. 8 % 収率)。MS (apci) $m/z = 559.0$ ($M+H$)。

30

40

【0436】

工程 C : メチル 5 - ((R) - 2 - (1 - ((R) - 3-アミノ-2-メチルプロピル
) - 5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ピロリジン-1
-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレートの調製 : MeOH /
THF (3 mL / 3 mL) 中のメチル 5 - ((R) - 2 - (1 - ((S) - 3 - (1, 3
-ジオキソイソインドリン-2-イル) - 2-メチルプロピル) - 5-フルオロ-2-オ

50

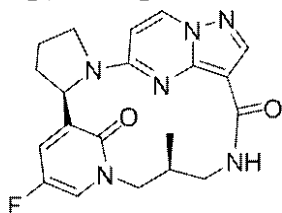
キソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (110 mg、0.197 ミリモル) の溶液に、ヒドラジン (31.6 mg、0.985 ミリモル) を添加した。反応混合物を 50℃ で 14 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮し、そして得られた残留物を EtOAc (20 mL) で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ (5 mL)、水 (2 x 5 mL) 及び塩水 (5 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc/MeOH/NH₄OH 10:1:0.1 を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た (65 mg、77% 収率)。MS (apci) m/z = 429.2 (M+H)。

【0437】

工程 D: (6R, 13R) -9-フルオロ-13-メチル-2, 11, 15, 19, 20, 23-ヘキサアザペンタシクロ [15.5.2.1⁷, 1¹.0², 6.0²⁰, 2⁴] ペンタコサ-1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオンの調整: THF/MeOH (6 mL/2 mL) 中のメチル 5-((R)-2-(1-((R)-3-アミノ-2-メチルプロピル)-5-フルオロ-2-オキソー 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (65 mg、0.15 ミリモル) の溶液に水酸化リチウム (455 μL、0.91 ミリモル) を添加した。反応混合物を 3 時間 70℃ で攪拌し、次に塩化水素 (910 μL、0.91 ミリモル) でクエンチングした。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を高真空下に乾燥した。得られた粗製の残留物に DMF (10 mL)、HATU (115 mg、0.30 ミリモル) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (78 mg、0.61 ミリモル) を添加した。反応混合物を 3 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。残留物を 10% MeOH/EtOAc を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た (6.0 mg、10% 収率)。MS (apci) m/z = 397.3 (M+H)。

実施例 35

【化 83】



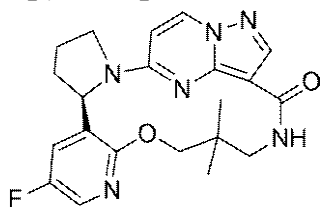
(6R, 13S) -9-フルオロ-13-メチル-2, 11, 15, 19, 20, 23-ヘキサアザペンタシクロ [15.5.2.1⁷, 1¹.0², 6.0²⁰, 2⁴] ペンタコサ-1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオン

【0438】

実施例 34 の方法に従い、工程 Bにおいて (S)-2-(3-ブromo-2-メチルプロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン (Euro. J. Med. Chem. 2000, 147-156 記載の手順に従って調製) で (R)-2-(3-ブromo-2-メチルプロピル) イソインドリン-1, 3-ジオンを置き換えながら調製した。MS (apci) m/z = 397.3 (M+H)。

実施例 36

【化 8 4】



(6 R) - 9 - フルオロ - 15, 15 - ジメチル - 13 - オキサ - 2, 11, 17, 21, 22, 25 - ヘキサアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0^{2, 6}. 0^{7, 12}. 0^{22, 26}] ヘキサコサ - 1 (25), 7, 9, 11, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエン - 18 - オン

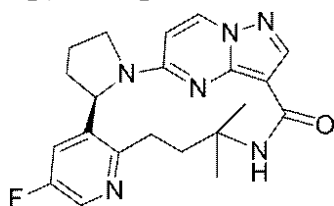
10

【0439】

実施例 3 の手順に従って、工程 A において 3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オールで 3 - アミノプロパン - 1 - オールを置き換えながら調製した。MS (apci) m/z = 411. 2 (M+H)。

実施例 37

【化 8 5】



20

(6 R) - 9 - フルオロ - 15, 15 - ジメチル - 2, 11, 16, 20, 21, 24 - ヘキサアザペンタシクロ [16. 5. 2. 0^{2, 6}. 0^{7, 12}. 0^{21, 25}] ペンタコサ - 1 (24), 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22 - ヘプタエン - 17 - オン

【0440】

工程 A : (R) - メチル 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートの調製 : DMF (20 mL) 中の (R) - メチル 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (実施例 34、工程 A に従って調製 ; 2. 31 g、6. 46 ミリモル) の溶液に、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 (2. 54 g、7. 11 ミリモル) 及び トリエチル アミン (0. 785 g、7. 76 ミリモル) を添加した。反応混合物を 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を 33% EtOAc / ヘキサンを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た (2. 36 g、74. 6% 収率)。MS (apci) m/z = 490. 0 (M+H)。

30

40

【0441】

工程 B : (R) - メチル 5 - (2 - (2 - (3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブチル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートの調製 : DMF (2 mL) 中の (R) - メチル 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (503 mg、1. 03 ミリモル) に t - ブチル 2 - メチルブト - 3 - イン - 2 - イルカルバメート (377 mg、2. 06 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (39. 1 mg、0. 206 ミリモル)、ジトリフェニルホスフィンパラジウム (II) 塩化物 (

50

144 mg、0.206ミリモル)、ジイソプロピルアミン(260 mg、2.57ミリモル)を添加した。反応混合物を密封し、そして8時間65℃に加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を66% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、Ph₃Pと混合して得られた(R)-メチル5-(2-(2-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブト-1-イニル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを即座に、H₂バルーン下にMeOH(20 mL)中のジヒドロキシパラジウム/カーボン(200 mg、0.285ミリモル)を用いて15時間水素化した。Celite(登録商標)パッドで濾過し、MeOHで洗浄した後、濾液を減圧下に濃縮し、そして66% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を得た(166 mg、30.7%収率)。MS (apci) m/z = 527.1 (M+H)。

10

【0442】

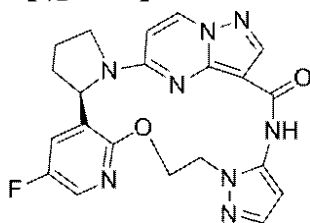
工程C: (6R)-9-フルオロ-15, 15-ジメチル-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-17-オンの調製: THF/MeOH(3 mL/1 mL)中の(R)-メチル5-(2-(2-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブチル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(166 mg、0.315ミリモル)に水酸化リチウム(946 μL、1.89ミリモル)を添加した。反応容器を密封し、そして3時間70℃に加熱した。次に反応混合物を減圧下に乾燥し、そしてHCl(4 mL、ジオキサン中4 M)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、次に溶媒を除去し、そして残留物を2時間高真空下に乾燥した。次に残留物にDMF(8 mL)、HOBT-H₂O(96.5 mg、0.630ミリモル)、EDCI(121 mg、0.630ミリモル)及びトリエチルアミン(159 mg、1.58ミリモル)を添加した。反応混合物を18時間45℃で攪拌し、次に真空下に濃縮した。残留物を5% MeOH/DCMを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た(60.0 mg、48.3%収率)。MS (apci) m/z = 395.1 (M+H)。

20

実施例38

30

【化86】



(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2, 11, 16, 17, 21, 25, 26, 29-オクタアザヘキサシクロ[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{16,20}.0^{26,30}]トリアコンター-1(29), 7, 9, 11, 17, 19, 23(30), 24, 27-ノナエン-22-オン

40

【0443】

工程A: 1-(2-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾル-5-アミンの調製: DMF(10 mL)中の2-(5-アミノ-1H-ピラゾル-1-イル)エタノール(2.07 g、16.0ミリモル)及び1H-イミダゾール(5.43 g、79.8ミリモル)の懸濁液にt-ブチルクロロジフェニルシラン(4.96 mL、19.1ミリモル)を滴下した。反応混合物を15時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物をDCM(40 mL)で希釈した。有機層を1 NのHCl(10 mL)、水(10 mL)及び塩水(10 mL)で洗浄し、次に濃縮することにより、得られた所望

50

の粗生成物（5.62 g、96.4%収率）を更に精製することなく次の工程に使用した。

【0444】

工程B：(R)-N-(1-(2-(tert-butyl(phenyl)silyloxy)ethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-5-(2-(5-fluoro-2-methylpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazole [1, 5-a] pyrimidin-3-carboxamideの調製：DMF（5 mL）中の（R）-5-（2-（5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサン酸（220 mg、0.616ミリモル）の懸濁液に2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド（106 μ L、0.677ミリモル）及びトリエチルアミン（81.0 mg、0.800ミリモル）を滴下した。反応混合物を2時間攪拌し、そして1-（2-（tert-butyl(phenyl)silyloxy)ethyl)-1H-pyrazol-5-アミン（338 mg、0.923ミリモル）を反応混合物に添加した。反応混合物を3時間60℃に加熱し、そして次に周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、所望の生成物を得た（201 mg、46.3%収率）。MS（apci）m/z = 705.1（M+H）。

10

【0445】

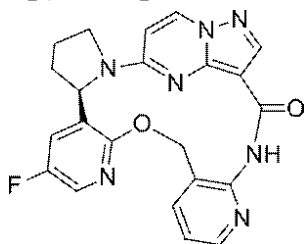
工程C：(6R)-9-fluoro-13-oxa-2, 11, 16, 17, 21, 25, 26, 29-octaazaheksacyclo [21. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0¹⁶, 2⁰. 0²⁶, 3⁰] triacont-1 (29), 7, 9, 11, 17, 19, 23 (30), 24, 27-nonaen-22-onの調製：ジオキサン中4MのHCl（6 mL）中の（R）-N-(1-(2-(tert-butyl(phenyl)silyloxy)ethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-5-(2-(5-fluoro-2-methylpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazole [1, 5-a] pyrimidin-3-carboxamide（201 mg、0.285ミリモル）の懸濁液を密封し、そして4時間100℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、そして減圧下に濃縮した。残留物をDCM（20 mL）で希釈し、そして飽和NaHCO₃（5 mL）、水（5 mL）及び塩水（5 mL）で洗浄した。有機層を濃縮することにより、得られた粗製の（R）-5-（2-（5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン-3-イル）ピロリジン-1-イル）-N-（1-（2-ヒドロキシエチル）-1H-pyrazol-5-イル）ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドにTHF（20 mL）、DEAD（53.9 μ L、0.342ミリモル）及びトリフェニルホスフィン（89.8 mg、0.342ミリモル）を添加した。反応混合物を18時間攪拌し、次に真空下に濃縮した。残留物を10% MeOH/DCMを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た（1.8 mg、1.5%収率）。MS（apci）m/z = 435.3（M+H）。

20

30

実施例39

【化87】



40

(6R)-9-fluoro-13-oxa-2, 11, 19, 21, 25, 26, 29-heptaazaheksacyclo [21. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0¹⁵, 2⁰. 0²⁶, 3⁰] triacont-1 (29), 7, 9, 11, 15 (20), 16, 18, 23 (30), 24, 27-decaen-22-on

【0446】

50

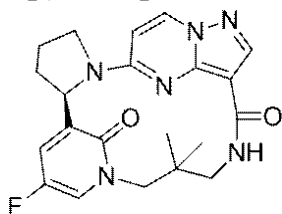
工程 A : 3 - ((t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - アミンの調製 : DMF (10 mL) 中の (2 - アミノピリジン - 3 - イル) メタノール (2 . 19 g、17 . 6 ミリモル) 及び 1 H - イミダゾール (6 . 00 g、88 . 2 ミリモル) の懸濁液に t - ブチルクロロジフェニルシラン (5 . 49 mL、21 . 2 ミリモル) を滴下した。反応混合物を 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を DCM (40 mL) で希釈した。有機層を 1 N の HCl (10 mL)、水 (10 mL) 及び塩水 (10 mL) で洗浄し、そして次に濃縮することにより粗生成物を得た (6 . 03 g、94 . 3 % 収率)。MS (apci) m/z = 363 . 1 (M+H)。

【 0447 】

工程 B : (6 R) - 9 - フルオロ - 13 - オキサ - 2 , 11 , 19 , 21 , 25 , 26 , 29 - ヘプタアザヘキサシクロ [21 . 5 . 2 . 0² , 6 . 0⁷ , 12 . 0¹⁵ , 20 . 0²⁶ , 30] トリアコンター - 1 (29) , 7 , 9 , 11 , 15 (20) , 16 , 18 , 23 (30) , 24 , 27 - デカエン - 22 - オンの調製 : DMF (5 mL) 中の (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (303 mg、0 . 848 ミリモル) の懸濁液にトリエチルアミン (103 mg、1 . 02 ミリモル) を添加し、次いで 2 , 4 , 6 - トリクロロベンゾイルクロリド (227 mg、0 . 933 ミリモル) を滴下した。反応混合物を 2 時間攪拌した。3 - ((t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - アミン (369 mg、1 . 02 ミリモル) を添加し、そして反応混合物を 5 時間 60 °C に加熱した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を 10 % MeOH / DCM を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製することにより得られた (R) - N - (3 - ((t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドに THF (5 mL) 及び TB AF (848 µL、0 . 848 ミリモル) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次に飽和 NH₄Cl (1 mL) でクエンチングし、そして次に減圧下に濃縮することにより得られた粗製の (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドに HCl (ジオキサン中 4 M、5 mL) を添加した。反応混合物を密封し、そして 4 時間 100 °C に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、そして減圧下に濃縮した。残留物を DCM (20 mL) で希釈し、そして有機層を飽和 NaHCO₃ (5 mL)、水 (5 mL) 及び塩水 (5 mL) で洗浄した。有機層を減圧下に濃縮することにより得られた粗製の (R) - N - (3 - (クロロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドに DMF (10 mL) 及び Cs₂CO₃ (276 mg、0 . 848 ミリモル) を添加した。反応混合物を 4 時間 60 °C に加熱し、次に周囲温度に冷却し、そして減圧下に濃縮した。残留物を 10 % MeOH / DCM を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た (8 . 0 mg、2 . 2 % 収率)。MS (apci) m/z = 432 . 3 (M+H)。

実施例 40

【 化 88 】



(6 R) - 9 - フルオロ - 13 , 13 - ジメチル - 2 , 11 , 15 , 19 , 20 , 23 -

ヘキサアザペンタシクロ [15. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²⁰, 2⁴] ペンタ
コサー 1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオ
ン

【0448】

工程 A: 3-ブロモ-2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン臭化水素酸塩の調製: 4
8%水性 HBr (10 mL) 中の 2-(3-ブロモ-2, 2-ジメチルプロピル) イソイ
ンドリン-1, 3-ジオン (1.00 g、3.38 ミリモル) の混合物を 18 時間還流し
た。反応混合物を周囲温度に冷却し、そして形成された固体を濾去した。濾液を減圧下
に濃縮し、得られた粗製の物質を固体が形成するまでトルエン (3x) 次いでアセトニ
トリルと共に共沸した。粗製の物質をエーテルで粉砕し、そして減圧下に乾燥し、3-ブロ
モ-2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン臭化水素酸塩を得た (0.816 g、3.0
7 ミリモル、91.0% 収率) (¹H-NMR 及び pos APC I-MS で確認)。単離
された生成物は更に精製することなく直接使用した。

10

【0449】

工程 B: (R)-N-(3-ブロモ-2, 2-ジメチルプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製: DMF (10 mL) 中の (R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (調製例 B; 150 mg、0.420 ミリモル)、EDCI (88.5 mg、0.462 ミリモル) 及び HOBt-H₂O (70.7 mg、0.462 ミリモル) の溶液に 3-ブロモ-2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン臭化水素酸塩 (124 mg、0.504 ミリモル) 次いでトリエチルアミン (55.2 mg、0.546 ミリモル) を添加した。反応混合物を 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を 50% EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製することにより得られた (R)-N-(3-ブロモ-2, 2-ジメチルプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (180 mg) に HCl (5 mL、ジオキサン中 4 M) を添加した。反応混合物を密封し、そして 2 時間 90 °C に加熱した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を 20% ヘキサン/EtOAc を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た (130 mg、63% 収率)。

20

30

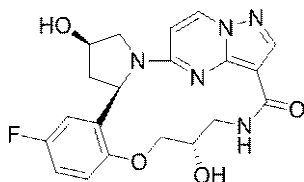
【0450】

工程 C: (6R)-9-フルオロ-13, 13-ジメチル-2, 11, 15, 19, 20, 23-ヘキサアザペンタシクロ [15. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²⁰, 2⁴] ペンタコサー 1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオンの調製: THF (5 mL) 中の (R)-N-(3-ブロモ-2, 2-ジメチルプロピル)-5-(2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (30 mg、0.061 ミリモル) の溶液にカリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (153 μL、0.15 ミリモル) を滴下した。反応混合物を 2 時間 50 °C に加熱した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を 10% MeOH/DCM を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た (15 mg、60% 収率)。MS (apci) m/z = 411.0 (M+H)。

40

実施例 41

【化 89】



50

(4 R, 6 R, 15 S) - 9 - フルオロ - 4, 15 - ジヒドロキシ - 13 - オキサ - 2, 17, 21, 22, 25 - ペンタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶] ヘキサコサ - 1 (25), 7 (12), 8, 10, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエン - 18 - オン

【0451】

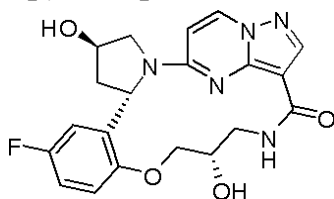
工程 A : N - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドの調製 : 0 °C の DMF (0. 5 mL) 中の (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (調製例 D ; 0. 0339 g、0. 0946 ミリモル) 及び HATU (0. 0540 g、0. 142 ミリモル) の懸濁液に (S) - 1 - アミノ - 3 - クロロプロパン - 2 - オール塩酸塩 (実施例 19、工程 A ; 0. 0155 g、0. 142 ミリモル ; Org. Process Res. Dev. 2003, vol. 7, p. 533 に記載の方法に従って調製) 及び N、N - ジイソプロピルエチルアミン (0. 0494 mL、0. 284 ミリモル) を添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして 18 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、得られた粗製の物質を 0 ~ 20 % MeOH / DCM を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、N - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドを得た (シス及びトランス異性体の混合物として、0. 0407 g、82. 2 % 収率、86 % 純度)。LC / MS (ES + APC I) m / z = 448. 1 (M - H)。

【0452】

工程 B : (4 R, 6 R, 15 S) - 9 - フルオロ - 4, 15 - ジヒドロキシ - 13 - オキサ - 2, 17, 21, 22, 25 - ペンタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶] ヘキサコサ - 1 (25), 7 (12), 8, 10, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエン - 18 - オンの調製 : DMF (3. 6 mL) 中の N - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (0. 0407 g、0. 0778 ミリモル) 及び Cs₂CO₃ (0. 127 g、0. 389 ミリモル) の混合物を 30 分間 85 °C に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、そして濾過した。濾液を減圧下に濃縮して得られた粗製の物質を 0 ~ 20 % MeOH / EtOAc を溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗生成物を得た。粗製の物質をキラルカラムクロマトグラフィー (Chiral Tech OD - H カラム、ヘキサン中 20 % EtOH) を用いて精製した。約 21. 8 分の保持時間を有する物質の単離により表題化合物を得た (0. 0052 g、16. 2 % 収率)。表題化合物の立体化学的特徴は ¹H - NMR nOe 実験により確認した。LC / MS (ES + APC I) m / z = 414. 1 (M + H)。

実施例 41 - B

【化 90】



(4 R, 6 S, 15 S) - 9 - フルオロ - 4, 15 - ジヒドロキシ - 13 - オキサ - 2, 17, 21, 22, 25 - ペンタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1²

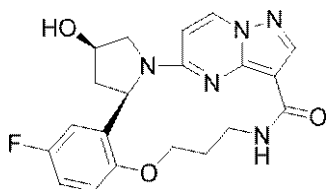
2. 0²², 2⁶] ヘキサコサ-1 (25), 7 (12), 8, 10, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン

【0453】

表題化合物は実施例41において報告したキラル分離の間に約30.6分の保持時間を有する画分から単離され、エナンチオマー及び／又は1つ以上のジアステレオマーと共に単離された可能性のある化合物5.4mg (16.8%収率)を得た。表題化合物の立体化学的特徴は¹H-NMR nOe実験により確認し、LC/MS (ES+APCI) m/z = 414.1 (M+H)であった。

実施例42

【化91】



10

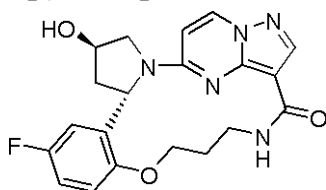
(4R, 6R)-9-フルオロ-4-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶] ヘキサコサ-1 (25), 7 (12), 8, 10, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン

【0454】

表題化合物は実施例41の方法に従って、工程Aにおいて3-クロロプロパン-1-アミン塩酸塩で(S)-1-アミノ-3-クロロプロパン-2-オール塩酸塩を置き換えながら調製した: 13.8mg (16%収率: Chiral Tech OD-Hカラム、ヘキサン中20% EtOH、保持時間約17.2分)。表題化合物の立体化学的特徴は¹H-NMR nOe実験により確認した。LC/MS (ES+APCI) m/z = 398.1 (M+H)。

実施例42-B

【化92】



30

(4R, 6S)-9-フルオロ-4-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 1². 0²², 2⁶] ヘキサコサ-1 (25), 7 (12), 8, 10, 19 (26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン

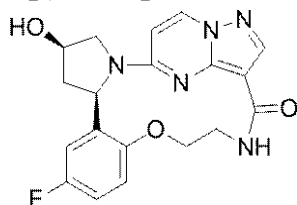
【0455】

表題化合物は実施例42において報告したキラル分離の間、約26.2分の保持時間を有する画分から単離することにより、エナンチオマー及び／又は1つ以上のジアステレオマーと共に単離された可能性があるものとして調製した(21.1mg、24.5%収率)。表題化合物の立体化学的特徴は¹H-NMR nOe実験により確認した。LC/MS (ES+APCI) m/z = 398.1 (M+H)。

実施例43

40

【化 9 3】



(4R, 6R) - 9 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 13 - オキサ - 2, 16, 20, 21, 24 - ペンタアザペンタシクロ [16. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 12. 0²¹, 25] ペンタコサ - 1 (24), 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22 - ヘプタエン - 17 - オン

10

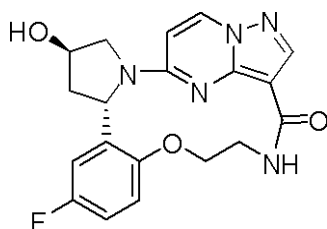
【0456】

表題化合物は実施例 4 1 の方法に従って、工程 A において 2 - クロロエチルアミン塩酸塩で (S) - 1 - アミノ - 3 - クロロプロパン - 2 - オール塩酸塩を置き換えながら調製した。表題化合物は Chiral Tech OJ - H カラムをヘキサン中 20 % EtOH で使用しながら約 15. 7 分の保持時間を有する画分を単離することにより精製した (10. 7 mg、14. 2 % 収率)。表題化合物の立体化学的特徴は ¹H - NMR nOe 実験により確認した。LC/MS (ES + APCI) m/z = 384. 1 (M + H)。

実施例 4 3 - B

20

【化 9 4】



(4R, 6S) - 9 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 13 - オキサ - 2, 16, 20, 21, 24 - ペンタアザペンタシクロ [16. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 12. 0²¹, 25] ペンタコサ - 1 (24), 7, 9, 11, 18 (25), 19, 22 - ヘプタエン - 17 - オン

30

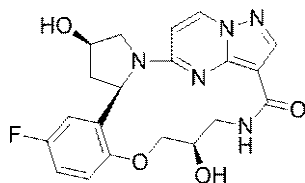
【0457】

表題化合物は実施例 4 3 において報告したキラル分離の間、約 21. 3 分の保持時間を有する画分を単離することにより、エナンチオマー及び／又は 1 つ以上のジアステレオマーと共に単離された可能性があるものとして単離した (15. 9 mg、21. 1 % 収率)。表題化合物の立体化学的特徴は ¹H - NMR nOe 実験) により確認し、LC/MS (ES + APCI) m/z = 384. 1 (M + H) であった。

実施例 4 4

40

【化 9 5】



(4R, 6R, 15R) - 9 - フルオロ - 4, 15 - ジヒドロキシ - 13 - オキサ - 2, 17, 21, 22, 25 - ペンタアザペンタシクロ [17. 5. 2. 0², 6. 0⁷, 12. 0²², 26] ヘキサコサ - 1 (25), 7 (12), 8, 10, 19 (26), 20, 23 - ヘプタエン - 18 - オン

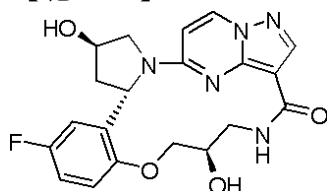
50

【0458】

表題化合物は実施例41の方法に従って、工程Aにおいて(R)-1-アミノ-3-クロロプロパン-2-オール塩酸塩((R)-2-(クロロメチル)オキシランを用いながら実施例19の工程Aに記載した手順に従って調製)で(S)-1-アミノ-3-クロロプロパン-2-オール塩酸塩を置き換えながら調製した。粗製の物質を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.5 : 5 : 95)を溶離剤とするシリカゲルカラム上で精製した(4回)。早く溶出する化合物を含有する画分を収集することにより所望の物質12mg(10.9%収率)を得た。表題化合物の立体化学的特徴は $^1\text{H-NMR}$ $n\text{Oe}$ 実験により確認した。LC/MS (ES+APCI) $m/z = 414.0$ (M+H)。

実施例44-B

【化96】



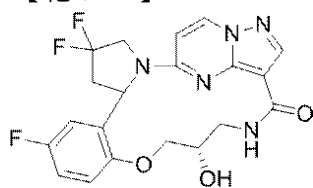
(4R, 6S, 15R)-9-フルオロ-4, 15-ジヒドロキシ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン

【0459】

表題化合物は実施例44において報告している精製の間に単離した。遅く溶出する化合物を含有する画分を収集することにより、エナンチオマー及び/又は1つ以上のジアステレオマーと共に単離された可能性がある表題化合物15mg(13.6%収率)を得た。表題化合物の立体化学的特徴は $^1\text{H-NMR}$ $n\text{Oe}$ 実験により確認した; LC/MS (ES+APCI) $m/z = 414.1$ (M+H)。

実施例45

【化97】



(15S)-4, 4, 9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オンのジアステレオマー1及びジアステレオマー2

【0460】

工程A: (R)-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-3-オール塩酸塩の調製: 0℃の CH_2Cl_2 (10mL)中の(R)- α -ブチル4-(α -ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.01g、2.37ミリモル)の溶液にジオキサン中4MのHCl (5.93mL、23.7ミリモル)を添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして8時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗製の物質をエーテルで粉砕した。得られた固体を濾過し、そして減圧下に乾燥し、(R)-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-3-オール塩酸塩を得た(0.577g、2.33ミリモル、98.2%収率)。MS (APCI) $m/z = 212.0$ (M+H)

）。

【0461】

工程B：(R)-エチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：0℃のDMF/CH₂Cl₂ (3mL/3mL)中のエチル5-ヒドロキシピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (0.541g、2.61ミリモル)及びBOP試薬 (1.57g、3.56ミリモル)の懸濁液に(R)-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-3-オール塩酸塩 (0.588g、2.37ミリモル)次いでDIEA (1.66mL、9.50ミリモル)を添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして18時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗製の物質を再度EtOAc (30mL)で希釈した。有機層を飽和水性NaHCO₃、次いで塩水で洗浄し、MgSO₄上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、得られた粗製の物質をCH₂Cl₂～CH₂Cl₂中5%MeOHを溶離剤とするシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-エチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを得た (0.735g、1.84ミリモル、77.3%収率)。LC/MS (ES+APCI) m/z = 401.1 (M+H)。

10

【0462】

工程C：エチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-オキソピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：0℃のCH₂Cl₂ (2.2mL)中のDesse-Martinペルヨージナン (0.233g、0.549ミリモル)の懸濁液に、CH₂Cl₂ (1.5mL)中の(R)-エチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (0.200g、0.499ミリモル)の溶液を添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして18時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、そしてNa₂S₂O₃ (0.608g、3.85ミリモル)を含有する飽和水性NaHCO₃ (5mL)でクエンチングした。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして10分間攪拌した。有機層を分離し、飽和水性NaHCO₃ (10mL)次いで塩水 (10mL)で洗浄し、MgSO₄上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、エチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-オキソピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを得た (0.164g、82.4%収率)。LC/MS (ES+APCI) m/z = 399.1 (M+H)。

20

30

【0463】

工程D：エチル5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製：CH₂Cl₂ (3mL)中のエチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-オキソピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (0.162g、0.407ミリモル)の溶液にビス(2-メトキシエチル)アミノイオウ3フッ化物 (0.134mL、0.691ミリモル)の溶液、次いでEtOH (0.00475mL、0.0813ミリモル)を添加した。得られた混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を飽和水性NaHCO₃ (6mL)に注ぎ込み、CH₂Cl₂ (2x10mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、得られた粗製の物質を0～50%EtOAc/ヘキサンを溶離剤とするシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを得た (0.126g、65.6%収率)。MS (APCI) m/z = 420.9 (M+H)。

40

【0464】

50

工程 E : 5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸の調製 : 0 °C の CH_2Cl_2 (1.3 mL) 中のエチル 5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (0.126 g、0.267 ミリモル) の溶液に CH_2Cl_2 中 1 M の BBr_3 (1.50 mL、1.50 ミリモル) を添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、そして 18 時間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 (5 mL) で希釈し、そして水と飽和水性 NaHCO_3 (3 mL) の混合物中に注ぎ込んだ。次に水層を 1 N 水性 HCl で約 pH 3 まで酸性化した。水層を CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、エチル 5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートと 5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸の混合物を得た。この混合物を周囲温度で MeOH-THF (0.25 mL / 0.75 mL) に溶解回収し、そして 2 N 水性 LiOH (0.667 mL、1.33 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 24 時間 50 °C に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、そして減圧下に濃縮し、有機溶媒を除去した。残留物を 5 mL の EtOAc で希釈し、そして攪拌しながら 6 N の水性 HCl で pH 3 ~ 4 まで酸性化した。有機層を分離し、そして酸性の水層を EtOAc (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸を得た (0.094 g、93.1 % 収率)。MS (APCI) m/z = 378.9 (M+H)。

10

20

30

40

【0465】

工程 F : N-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの調製 : 周囲温度の DMF (1 mL) 中の 5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.047 g、0.124 ミリモル) 及び HOBT (0.0252 g、0.186 ミリモル) の混合物に EDCI (0.0357 g、0.186 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 1 時間攪拌した。この混合物に周囲温度で (S)-1-アミノ-3-クロロプロパン-2-オール塩酸塩 (実施例 19、工程 A ; 0.0218 g、0.149 ミリモル)、次いで DIEA (0.0656 mL、0.373 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 48 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、そして有機層を塩水と水の 1 : 1 混合物で洗浄した。水層を分離し、そして EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水と水 (15 mL) の 1 : 1 混合物で洗浄し、前に得られた有機層と混合した。有機層を MgSO_4 上に乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮し、N-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た (0.061 g、105 % 収率)。LC/MS (ES+APCI) m/z = 468.1 (M-H)。

【0466】

工程 G : (15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサー-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オンのジステレオマー 1 及び 2 の調製 : DMF (6.4 mL) 中の N-((S)-3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-(4,4-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (0.060 g、0.128 ミリ

50

モル) 及び Cs_2CO_3 (0.208 g、0.639 ミリモル) の混合物を 30 分間 85 °C に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、そして濾過した。濾液を減圧下に濃縮して得られた粗製の物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0.5 : 5 : 95$) で精製することにより、ジアステレオマーの混合物を得た。単離されたジアステレオマーを更に、キラルカラムクロマトグラフィー (Chiral Tech OD-H カラム、ヘキサン中 20 % EtOH) で精製した。約 17.1 分の保持時間を有する画分を単離しジアステレオマー 1 と標記する表題化合物を得た (11 mg、20 % 収率) ; MS (APCI) $m/z = 434.2$ (M+H)。約 21.0 分の保持時間を有する画分を単離しジアステレオマー 2 と標記する表題化合物を得た (13 mg ; 24 % 収率) ; MS (APCI) $m/z = 434.2$ (M+H)。

10

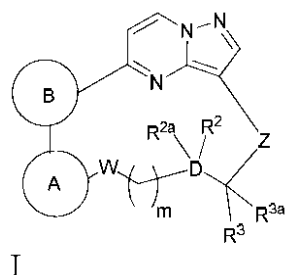
【0467】

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

(項目 1)

下記一般式 I :

【化 98】

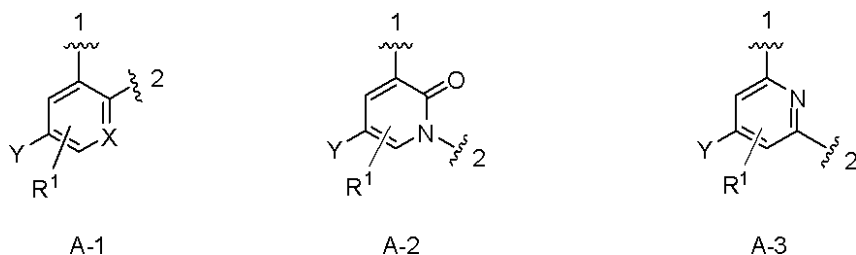


20

[式中:]

環 A は下記構造:

【化 99】



30

[式中、1 と標記された波線は環 A の環 B への結合点を示し、そして 2 と標記された波線は環 A の W への結合点を示す]

] を有する環 A-1、A-2 及び A-3 から選択され;

X は N 又は CH であり;

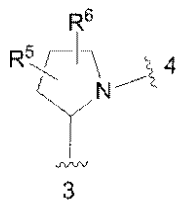
Y は H 又は F であり;

R^1 は H、(1-3 C) アルコキシ又はハロゲンであり;

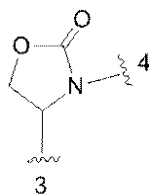
環 B は下記構造:

40

【化 1 0 0】



B-1



B-2

10

〔式中、3と標記された波線は環Aへの結合点を示し、そして4と標記された波線は式Iのピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン環への結合点を示す〕を有する環B-1及びB-2から選択され；

WはO、NH又はCH₂であり、ここで環AがA-2である場合は、WはCH₂であり；
mは0、1又は2であり；

Dは炭素であり、R²及びR^{2a}は独立してH、F、(1-3C)アルキル又はOH（ただしR²及びR^{2a}は共にOHではない）であり、そしてR³及びR^{3a}は独立してH、(1-3C)アルキル又はヒドロキシ(1-3C)アルキルであるか、又は

Dは炭素又は窒素であり、R²及びR³は存在せず、そしてR^{2a}及びR^{3a}はそれらが結合している原子と一緒にあって1~2個の環ヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール環を形成し；

20

Zは*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-又は*-OC(=O)-であり、ここでアスタリスクはR³を担持している炭素へのZの結合点を示し；

R^{4a}はH、(1-6C)アルキル、フルオロ(1-6C)アルキル、ジフルオロ(1-6C)アルキル、トリフルオロ(1-6C)アルキル、ヒドロキシ(1-6Cアルキル)又はジヒドロキシ(2-6Cアルキル)であり；

R^{4b}はH、(1-6C)アルキル、フルオロ(1-6C)アルキル、ジフルオロ(1-6C)アルキル、トリフルオロ(1-6C)アルキル、ヒドロキシ(1-6Cアルキル)、ジヒドロキシ(2-6Cアルキル)、(1-6Cアルキル)C(O)-、(3-6Cシクロアルキル)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6Cアルキル)スルホニル、(3-6Cシクロアルキル)スルホニル、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-又は(1-6Cアルキル)NH(CO)-であり；

30

Ar¹はハロゲン、(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシから独立して選択される置換基1つ以上で場合により置換されたフェニルであり；

Ar²はハロゲン、(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシから独立して選択される置換基1つ以上で場合により置換されたフェニルであり；そして、

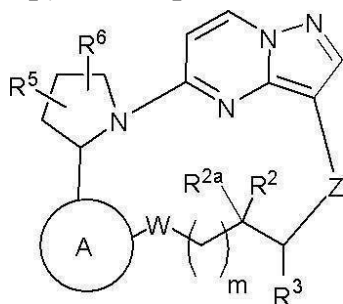
R⁵及びR⁶は独立してH、ハロゲン、OH、(1-6C)アルキル又はヒドロキシ(1-6C)アルキルである〕の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

(項目2)

40

下記一般式：

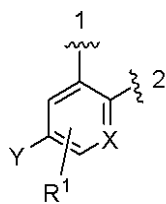
【化 1 0 1】



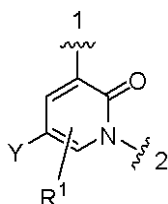
50

[式中、環 A は下記構造：

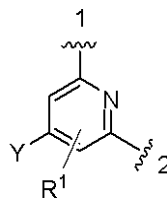
【化 102】



A-1



A-2



A-3

10

[式中 1 と標記された波線は環 A の式 I のピロリジン環への結合点を示し、そして 2 と標記された波線は環 A の W への結合点を示す] を有する環 A-1、A-2 及び A-3 から選択され；

X は N 又は CH であり；

Y は H 又は F であり；

R¹ は H、(1-3 C) アルコキシ又はハロゲンであり；

W は O、NH 又は CH₂ であり、ここで環 A が A-2 である場合は、W は CH₂ であり；

m は 0、1 又は 2 であり；

R² 及び R^{2a} は独立して H、F 又は OH であるが、ただし R² 及び R^{2a} は共に OH ではなく；

R³ は H、(1-3 C) アルキル又はヒドロキシ (1-3 C) アルキル；

Z は * -NR^{4a} C(=O) -、* -ONHC(=O) -、* -NR^{4b} CH₂ - 又は * -OC(=O) - であり、ここでアスタリスクは R³ を担持している炭素への Z の結合点を示し；

R^{4a} は H、(1-6 C) アルキル、フルオロ (1-6 C) アルキル、ジフルオロ (1-6 C) アルキル、トリフルオロ (1-6 C) アルキル、ヒドロキシ (1-6 C アルキル) 又はジヒドロキシ (2-6 C アルキル) であり；

R^{4b} は H、(1-6 C) アルキル、フルオロ (1-6 C) アルキル、ジフルオロ (1-6 C) アルキル、トリフルオロ (1-6 C) アルキル、ヒドロキシ (1-6 C アルキル)、ジヒドロキシ (2-6 C アルキル)、(1-6 C アルキル) C(O) -、(3-6 C シクロアルキル) C(O) -、Ar¹ C(O) -、HOCH₂ C(O) -、(1-6 C アルキル) スルホニル、(3-6 C シクロアルキル) スルホニル、Ar² (SO₂) -、HO₂ CCH₂ - 又は (1-6 C アルキル) NH(CO) - であり；

Ar¹ はハロゲン、(1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシから独立して選択される置換基 1 つ以上で場合により置換されたフェニルであり；

Ar² はハロゲン、(1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシから独立して選択される置換基 1 つ以上で場合により置換されたフェニルであり；そして、

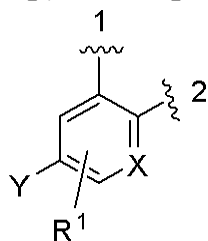
R⁵ 及び R⁶ は独立して H、ハロゲン、OH、(1-6 C) アルキル又はヒドロキシ (1-6 C) アルキルである」を有する上記項目 1 記載の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

(項目 3)

環 A が下記構造：

40

【化 1 0 3】



A-1

10

を有する環 A-1 である上記項目 1 又は 2 記載の化合物。

(項目 4)

X が CH である上記項目 3 記載の化合物。

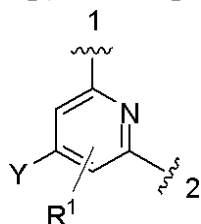
(項目 5)

X が N である上記項目 3 記載の化合物。

(項目 6)

環 A が下記構造：

【化 1 0 4】



A-3

20

を有する環 A-3 である上記項目 1 又は 2 記載の化合物。

30

(項目 7)

W が O である上記項目 1 ～ 6 の何れかに記載の化合物。

(項目 8)

W が NH である上記項目 1 ～ 6 の何れかに記載の化合物。

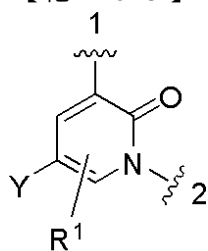
(項目 9)

W が CH である上記項目 1 ～ 6 の何れかに記載の化合物。

(項目 10)

環 A が下記構造：

【化 1 0 5】



A-2

40

を有する環 A-2 である上記項目 1 又は 2 記載の化合物。

50

- (項目 1 1)
Y が F である上記項目 1 ～ 1 0 の何れかに記載の化合物。
- (項目 1 2)
Y が H である上記項目 1 ～ 1 0 の何れかに記載の化合物。
- (項目 1 3)
 R^1 が H である上記項目 1 ～ 1 2 の何れかに記載の化合物。
- (項目 1 4)
 R^1 が (1-3 C) アルキル又は (1-3 C) アルコキシである上記項目 1 ～ 1 2 の何れかに記載の化合物。
- (項目 1 5) 10
 R^1 がメチル又はメトキシである上記項目 1 4 記載の化合物。
- (項目 1 6)
 R^1 がハロゲンである上記項目 1 ～ 1 2 の何れかに記載の化合物。
- (項目 1 7)
 R^1 がフルオロである上記項目 1 6 記載の化合物。
- (項目 1 8)
Z が $*-NR^{4a}C(=O)-$ である上記項目 1 ～ 1 7 の何れかに記載の化合物。
- (項目 1 9)
 R^{4a} が水素である上記項目 1 8 記載の化合物。
- (項目 2 0) 20
 R^{4a} が (1-6 C) アルキル、フルオロ (1-6 C) アルキル、ジフルオロ (1-6 C) アルキル、トリフルオロ (1-6 C) アルキル、ヒドロキシ (1-6 C アルキル) 又はジヒドロキシ (2-6 C アルキル) である上記項目 1 8 記載の化合物。
- (項目 2 1)
 R^{4a} が (1-6 C) アルキルである上記項目 2 0 記載の化合物。
- (項目 2 2)
Z が $*-ONHC(=O)-$ である上記項目 1 ～ 1 7 の何れかに記載の化合物。
- (項目 2 3)
Z が $*-NR^{4b}CH_2-$ である上記項目 1 ～ 1 7 の何れかに記載の化合物。
- (項目 2 4) 30
 R^{4b} が H である上記項目 2 3 記載の化合物。
- (項目 2 5)
 R^{4b} が (1-6 C) アルキル、フルオロ (1-6 C) アルキル、ジフルオロ (1-6 C) アルキル及びトリフルオロ (1-6 C) アルキルから選択される上記項目 2 3 記載の化合物。
- (項目 2 6)
 R^{4b} が (1-6 C) アルキルである上記項目 2 5 記載の化合物。
- (項目 2 7)
 R^{4b} が (1-6 C アルキル) $C(O)-$ 、(3-6 C シクロアルキル) $C(O)-$ 、 $Ar^1C(O)-$ 及び $H O C H_2 C(O)-$ から選択される上記項目 2 3 記載の化合物。
- (項目 2 8) 40
 R^{4b} が (1-6 C アルキル) $C(O)-$ である上記項目 2 7 記載の化合物。
- (項目 2 9)
 R^{4b} が (1-6 C アルキル) スルホニル、(3-6 C シクロアルキル) スルホニル及び $Ar^2(SO_2)-$ から選択される上記項目 2 3 記載の化合物。
- (項目 3 0)
 R^{4b} が (1-6 C アルキル) スルホニルである上記項目 2 9 記載の化合物。
- (項目 3 1)
 R^{4b} が $H O_2 C C H_2-$ である上記項目 2 3 記載の化合物。
- (項目 3 2) 50

R^{4b} が (1-6 C アルキル) NH (CO) - である上記項目 23 記載の化合物。
(項目 33)

D が炭素であり、 R^2 及び R^{2a} は独立して H、F、(1-3 C) アルキル又は OH (ただし R^2 及び R^{2a} は共に OH ではない) であり、そして R^3 及び R^{3a} は独立して H、(1-3 C) アルキル又はヒドロキシ (1-3 C) アルキルである上記項目 1 又は 3~32 の何れかに記載の化合物。

(項目 34)

R^2 及び R^{2a} が各々水素である上記項目 1~33 の何れかに記載の化合物。

(項目 35)

R^2 及び R^{2a} が各々フルオロである上記項目 1~33 の何れかに記載の化合物。

10

(項目 36)

R^2 が水素であり、そして R^{2a} がフルオロである上記項目 1~33 の何れかに記載の化合物。

(項目 37)

R^2 が水素であり、そして R^{2a} が OH である上記項目 1~33 の何れかに記載の化合物。

(項目 38)

R^2 が H であり、そして R^{2a} がメチルであるか、又は R^2 及び R^{2a} が共にメチルである上記項目 1 又は 3~33 記載の化合物。

(項目 39)

20

R^3 及び R^{3a} が H であるか；又は、
 R^{3a} がメチルであり、そして R^3 が H であるか；又は、
 R^{3a} 及び R^{3a} が共にメチルである；
上記項目 1 又は 3~33 記載の化合物。

(項目 40)

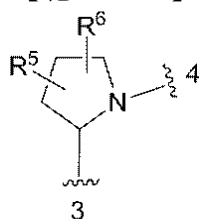
D は炭素又は窒素であり、 R^2 及び R^3 は存在せず、そして R^{2a} 及び R^{3a} はそれらが結合している原子と一緒に 1~2 個の環ヘテロ原子を有する 5~6 員のヘテロアリール環を形成する上記項目 1 又は 3~32 記載の化合物。

(項目 41)

環 B が下記環 B-1 :

30

【化 106】



B-1

であり；

40

R^5 及び R^6 は独立して H、F、OH、メチル、エチル、 HOCH_2- 又は $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$ である上記項目 1~40 の何れかに記載の化合物。

(項目 42)

R^5 が水素であり、そして R^6 が H、F、OH、メチル、エチル、 HOCH_2- 又は $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$ である上記項目 41 記載の化合物。

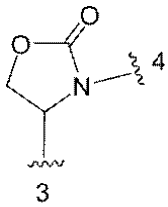
(項目 43)

R^6 が H である上記項目 42 記載の化合物。

(項目 44)

環 B が下記環 B-2 :

【化 1 0 7】



B-2

10

である上記項目 1 又は 3 ～ 4 0 記載の化合物。

(項目 4 5)

m が 0 である上記項目 1 ～ 4 4 の何れかに記載の化合物。

(項目 4 6)

m が 1 である上記項目 1 ～ 4 4 の何れかに記載の化合物。

(項目 4 7)

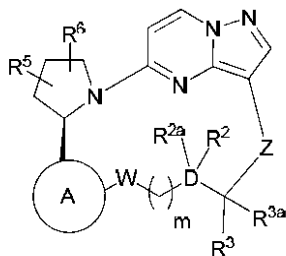
m が 2 である上記項目 1 ～ 4 4 の何れかに記載の化合物。

(項目 4 8)

下記図 1 - a :

【化 1 0 8】

20



1 - a

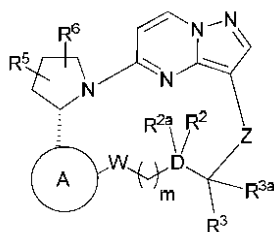
の絶対配置を有する上記項目 1 ～ 4 7 の何れかに記載の化合物。

30

(項目 4 9)

下記式図 1 - b :

【化 1 0 9】



1 - b

40

の絶対配置を有する上記項目 1 ～ 4 7 の何れかに記載の化合物。

(項目 5 0)

上記項目 1 ～ 4 9 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩、及び、製薬上許容しうる希釈剤又は担体を含む医薬組成物。

(項目 5 1)

上記項目 1 ～ 4 9 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩の治療有効量を哺乳類に投与することを含む、該哺乳類における疼痛、癌、炎症、神経変性疾患又はクルーズトリパノソーマ感染症から選択される疾患又は障害を治療するための方法

50

。

(項目 5 2)

疾患又は障害が疼痛である上記項目 5 1 記載の方法。

(項目 5 3)

疼痛、癌、炎症、神経変性疾患又はクルーズトリパノソーマ感染症の治療において使用するのための上記項目 1 ～ 4 9 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

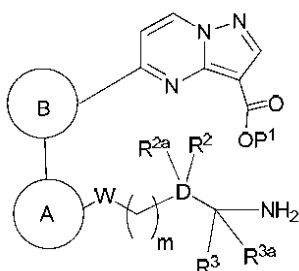
(項目 5 4)

下記工程：

(a) Z が $^* - \text{NHC}(=\text{O}) -$ であり、そして環 A、環 B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 I I：

10

【化 1 1 0】



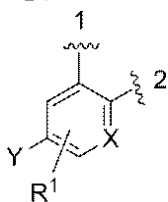
20

I I

[式中 P^1 は H 又はカルボキシル保護基である] を有する相当する化合物をカップリング試薬及び塩基の存在下に環化すること；又は、

(b) W が O であり、環 A が下記式 A-1：

【化 1 1 1】

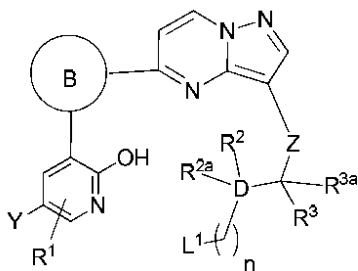


30

A-1

であり、X が N であり、そして環 B、D、Z、Y、 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 I I I：

【化 1 1 2】



40

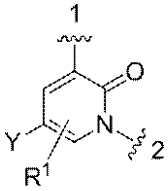
I I I

[式中 n は 1、2、3 又は 4 であり、そして L^1 は脱離基又は原子である] を有する相当する化合物を塩基の存在下に環化すること；又は、

(c) W が CH_2 であり、環 A が下記式 A-2：

50

【化 1 1 3】

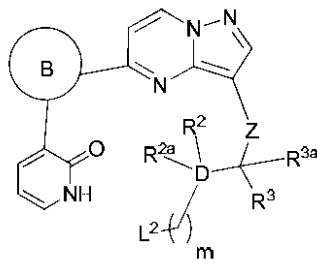


A-2

10

であり、そして環 B、Z、D、Y、 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 I V：

【化 1 1 4】



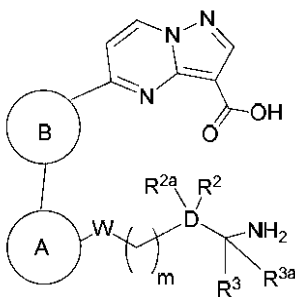
I V

20

〔式中 L^2 は脱離基又は原子である〕を有する相当する化合物を塩基の存在下に環化すること；又は、

(d) Z が $*-NHC(=O)-$ であり、そして環 A、環 B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 V：

【化 1 1 5】



V

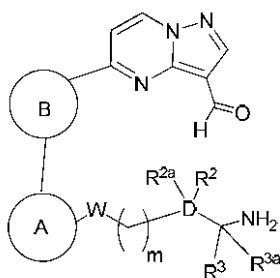
30

を有する相当する化合物を塩基及びカップリング試薬の存在下に環化すること；又は、

(e) Z が $*-NHCH_2-$ であり、そして環 A、環 B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 V I：

40

【化 1 1 6】



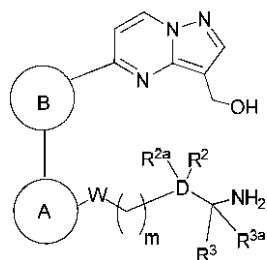
V I

10

を有する相当する化合物を還元剤の存在下に環化すること；又は、

(f) Zが $^* - \text{NHCH}_2 -$ であり、そして環A、環B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及びmが式Iに関して定義したとおりである式Iの化合物に関しては、下記式V I I：

【化 1 1 7】



V I I

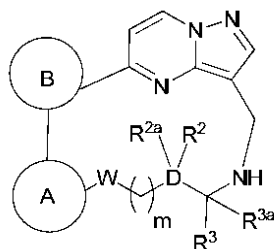
20

を有する相当する化合物をトリフェニルホスフィンの存在下に環化すること；又は、

(g) 環A、環B、W、D、m、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、及び R^{3a} が式Iに関して定義したとおりであり、Zが $^* - \text{NR}^{4b}\text{CH}_2 -$ であり、そして R^{4b} が(1-6Cアルキル)C(O)-、(3-6Cシクロアルキル)C(O)-、 $\text{Ar}^1\text{C(O)-}$ 、 $\text{HOCH}_2\text{C(O)-}$ 、(1-6Cアルキル)スルホニル、(3-6Cシクロアルキル)スルホニル、(1-6Cアルキル)スルホニル、(3-6Cシクロアルキル)スルホニル、又は $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)-$ である式Iの化合物に関しては、下記式V I I I：

30

【化 1 1 8】



V I I I

40

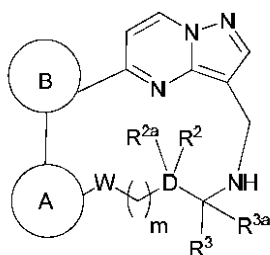
を有する相当する化合物を式(1-6Cアルキル)C(O)- L^3 、(3-6Cシクロアルキル)C(O)- L^3 、 $\text{Ar}^1\text{C(O)-}$ L^3 、 $\text{HOCH}_2\text{C(O)-}$ L^3 、(1-6Cアルキル)(SO_2)- L^3 、(3-6Cシクロアルキル)(SO_2)- L^3 又は $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)-$ L^3 (それぞれ式中 L^3 は脱離原子である)を有する試薬と塩基の存在下にカップリングさせること；又は、

(h) 環A、環B、W、D、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 及びmが式Iに関して定義したとおりであり、Zが $^* - \text{NR}^{4b}\text{CH}_2 -$ であり、そして R^{4b} が(1-6Cアルキル)

50

NH(CO)−である式 I の化合物に関しては、下記式 V I I I :

【化 1 1 9】



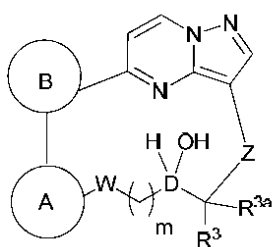
V I I I

10

を有する化合物を式 (1-6 C アルキル) N=C=O を有する試薬と塩基の存在下に反応させること；又は、

(i) R^2 が F であり、 R^{2a} が H であり、そして環 A、環 B、Z、W、D、 R^3 、 R^{3a} 、及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 I X :

【化 1 2 0】



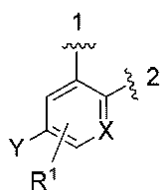
I X

20

を有する相当する化合物をフッ素化試薬と反応させること；

(j) W が O であり、環 A が下記式 A-1 :

【化 1 2 1】

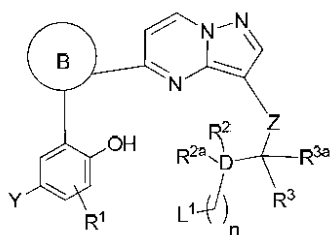


A-1

30

であり、X が CH であり、そして Y、 R^1 、D、環 B、Z、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 及び m が式 I に関して定義したとおりである式 I の化合物に関しては、下記式 X :

【化 1 2 2】



X

40

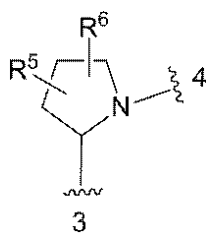
50

〔式中 n は 1、2、3 又は 4 であり、そして L^1 は脱離基又は原子である〕を有する相当する化合物を塩基の存在下に環化すること；及び、
 場合により何れかの保護基を除去すること、及び、場合によりその塩を調製すること；
 を含む上記項目 1 記載の化合物の調製のためのプロセス。

(項目 55)

環 B が下記構造：

【化 123】



B-1

10

を有する環 B-1 であり；

D が炭素であり；

R^2 及び R^{2a} は独立して H、F、(1-3 C) アルキル又は OH であるが、ただし R^2 及び R^{2a} は共に OH ではなく；そして、

R^3 及び R^{3a} は独立して H、(1-3 C) アルキル又はヒドロキシ (1-3 C) アルキルである；

上記項目 54 記載のプロセス。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 ケビン ロナルド コンドロスキー
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ジュリア ハース
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 チアン ユートン
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ガブリエル アール. コラカウスキー
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ソ ジョンボブ
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ヤン ホン-ウォン
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 チャオ チエン
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

F ターム(参考) 4C065 AA09 BB04 CC02 DD05 EE05 HH01 JJ04 KK01 LL04 PP01

QQ02

4C072 AA03 BB04 CC06 CC11 CC12 EE09 FF03 GG06 GG07 GG09

JJ02

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB06 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA01

ZA08 ZB11 ZB26 ZB31 ZC20

【外国語明細書】
2017082018000001.pdf