

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7502299号
(P7502299)

(45)発行日 令和6年6月18日(2024.6.18)

(24)登録日 令和6年6月10日(2024.6.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 473/06 (2006.01)

C 0 7 D 473/06

C S P

A 6 1 K 31/522 (2006.01)

A 6 1 K 31/522

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

請求項の数 8 (全141頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-533340(P2021-533340)	(73)特許権者	503385923
(86)(22)出願日	令和1年12月10日(2019.12.10)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(65)公表番号	特表2022-512373(P2022-512373 A)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
			シュレンクテル ハフツング
(43)公表日	令和4年2月3日(2022.2.3)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/084375		ハイム アム ライン ビンガー シュトラ
(87)国際公開番号	WO2020/120450		ーセ 1 7 3
(87)国際公開日	令和2年6月18日(2020.6.18)	(73)特許権者	520011186
審査請求日	令和4年12月8日(2022.12.8)		ハイドラ・バイオサイエンス・リミ
(31)優先権主張番号	18212060.0		テッド・ライアビリティ・カンパニー
(32)優先日	平成30年12月12日(2018.12.12)		Hydra Biosciences,
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		L L C
			アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセ
			ッツ州ベルモント、コンコード・アベニ
			ュー 4 0 5 番、ピー・オー・ボックス 1
			最終頁に続く

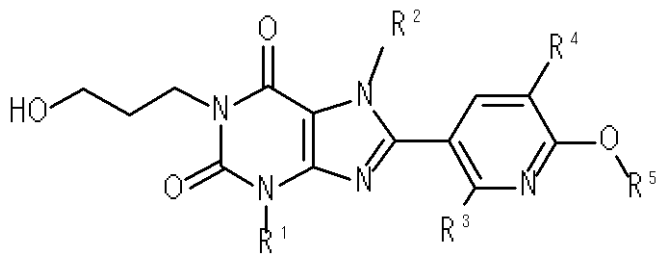
(54)【発明の名称】 置換キサンチン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



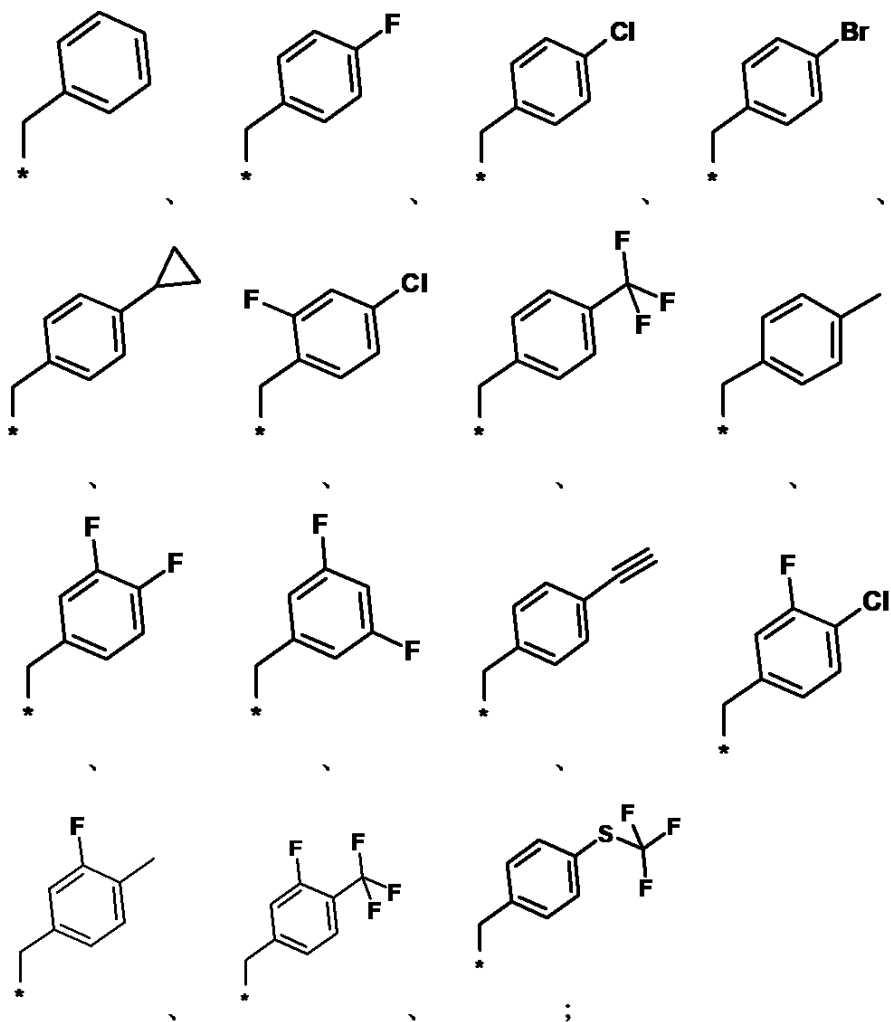
I

であって、式中、

R¹は、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロブチルを表し、

R²は、

【化 2】



10

20

30

を表し、

R^3 は、水素、フルオロ、1個以上のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ -アルキルを表し、

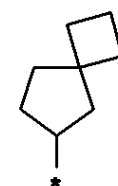
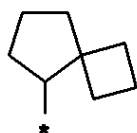
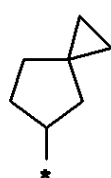
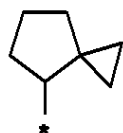
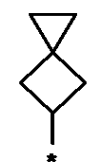
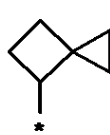
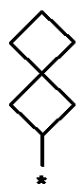
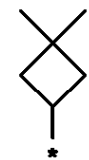
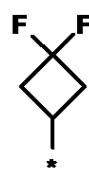
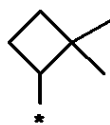
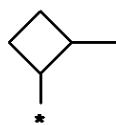
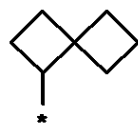
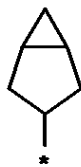
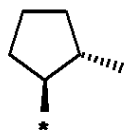
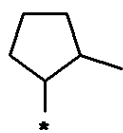
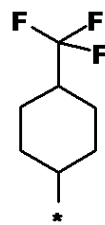
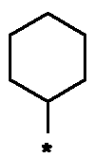
R^4 は、水素又はフルオロを表し、

R^5 は、

40

50

【化 3】



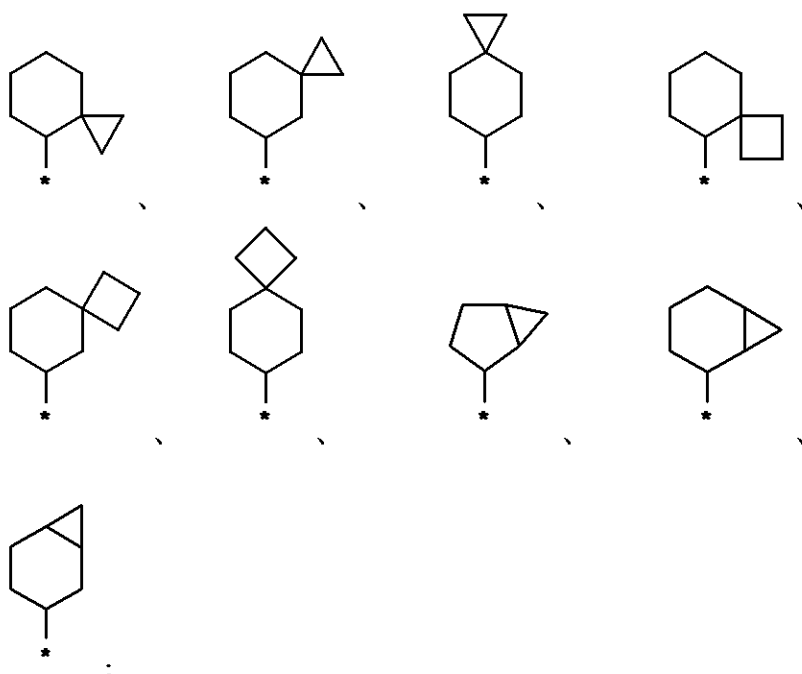
10

20

30

40

50



10

20

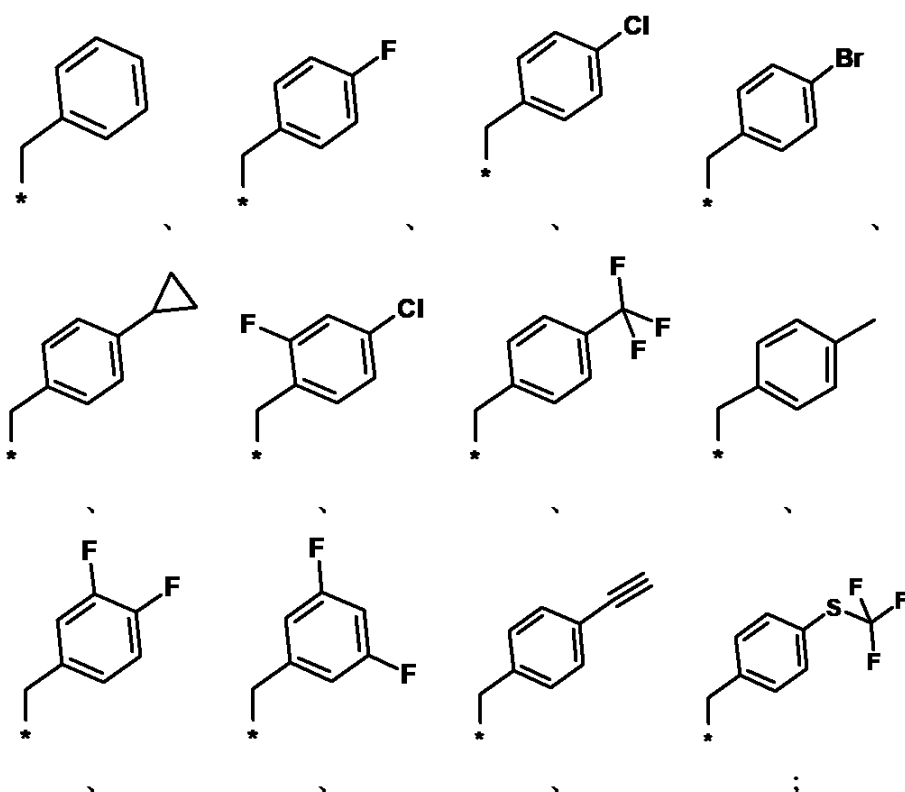
を表し、これらは、1 個以上のフッ素原子、及び／又は 1 個以上のフッ素原子でフッ素化された 1 つ以上の $C_1 \sim C_3$ -アルキルで置換されていてもよい、化合物。

【請求項 2】

R¹が、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロブチルを表し、

R^2 が、

【化 4】



30

40

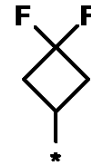
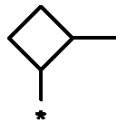
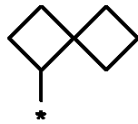
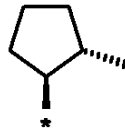
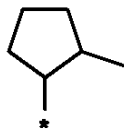
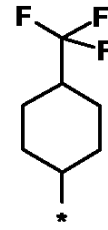
を表し、

R^3 が、水素、フルオロ、メチル、エチル、 $-CF_3$ を表し、

R^4 が、水素又はフルオロを表し、

R^5 が、

【化 5】



を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

10

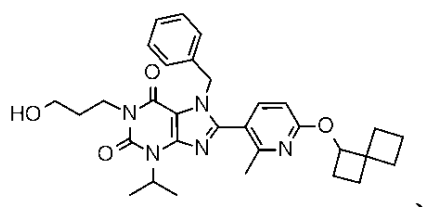
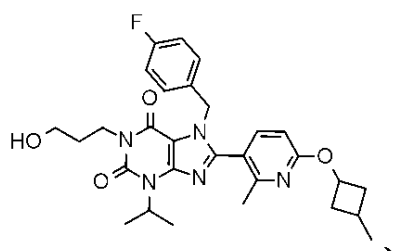
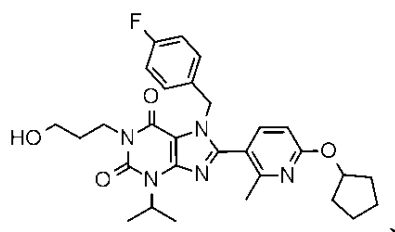
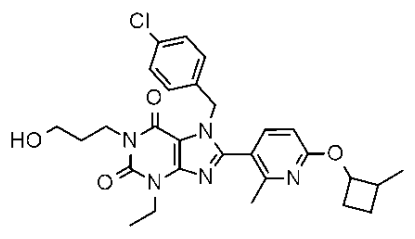
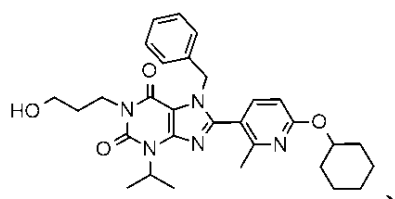
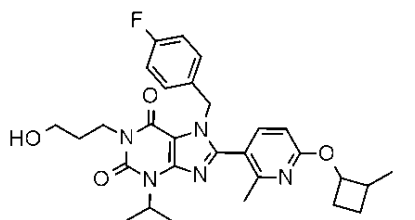
20

30

40

50

【化 6】



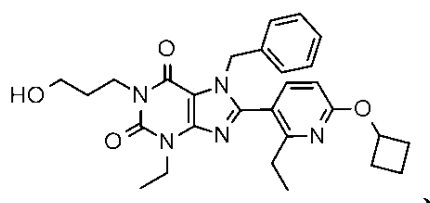
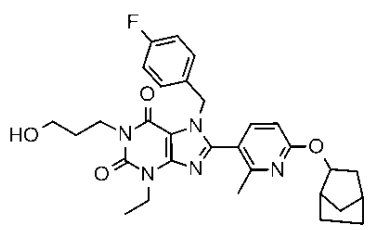
10

20

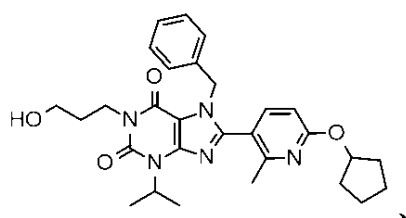
30

40

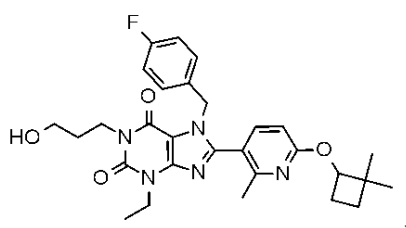
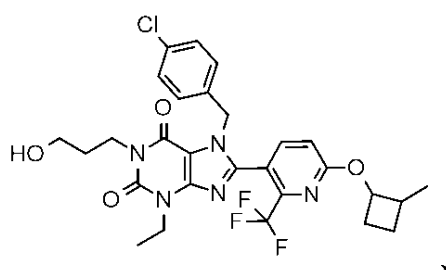
50



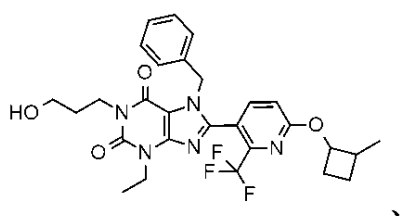
10



20

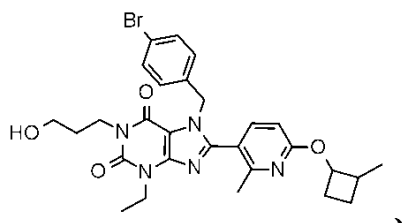
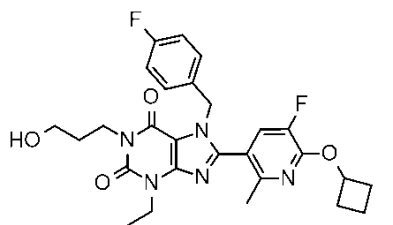


30

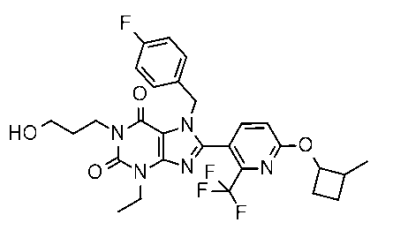


40

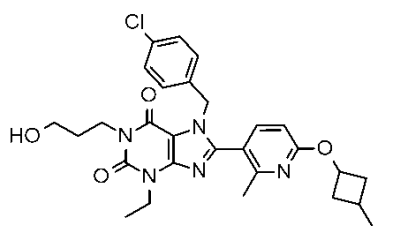
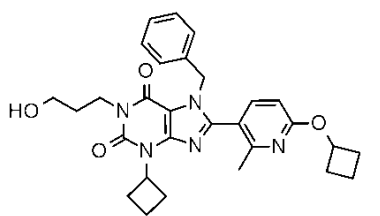
50



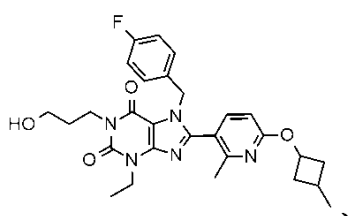
10



20

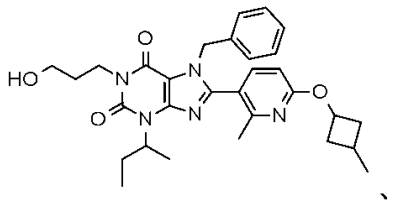
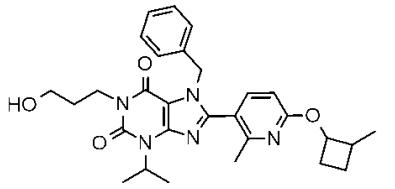


30

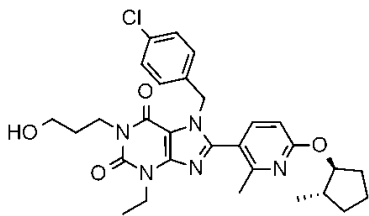


40

50

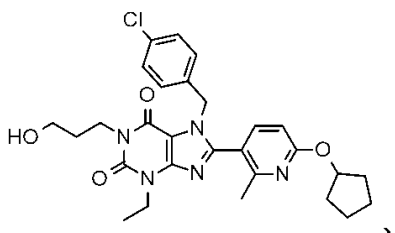
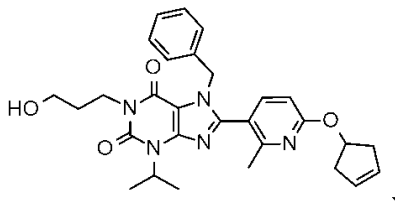


10

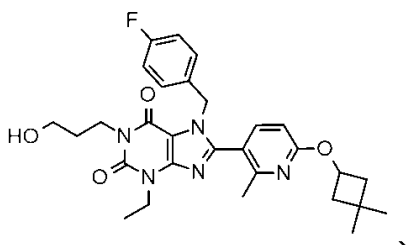


ラセミトランス混合物

20

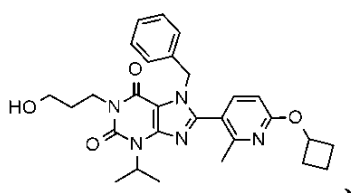
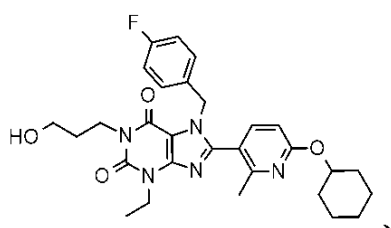
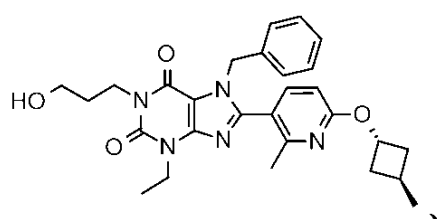
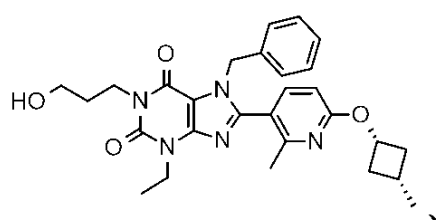
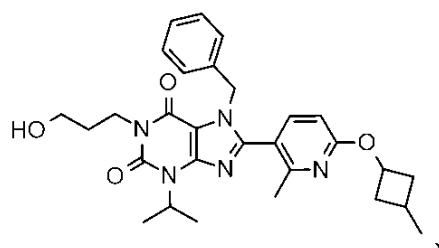
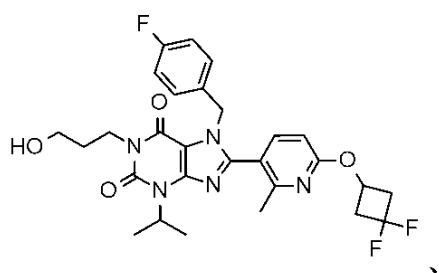


30



40

50



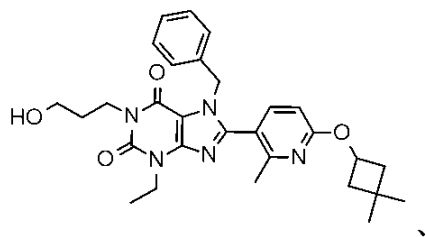
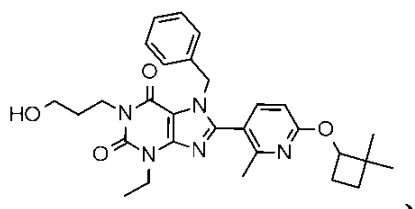
10

20

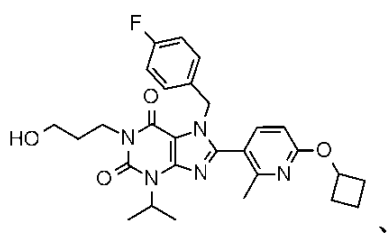
30

40

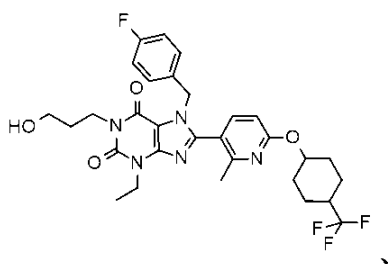
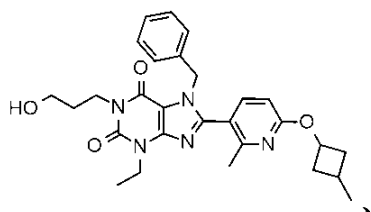
50



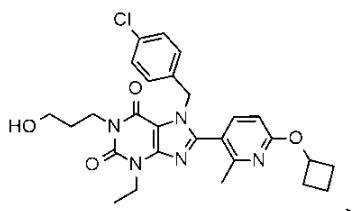
10



20

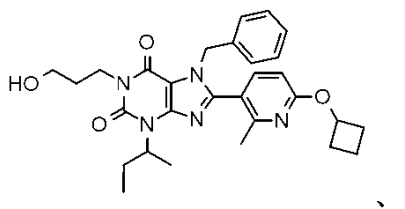
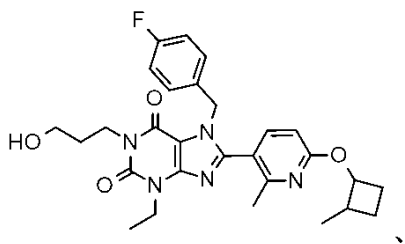
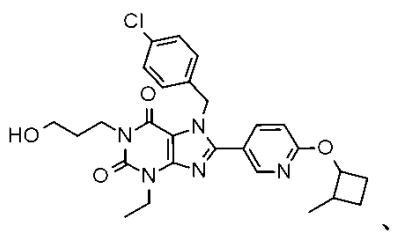
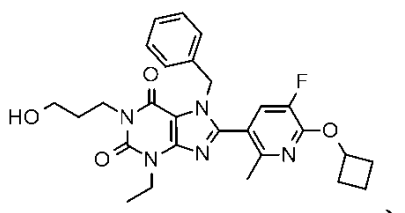
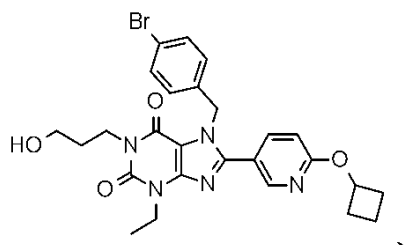
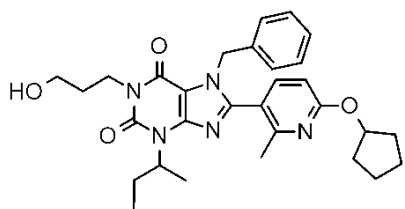


30



40

50



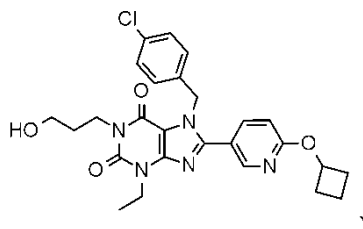
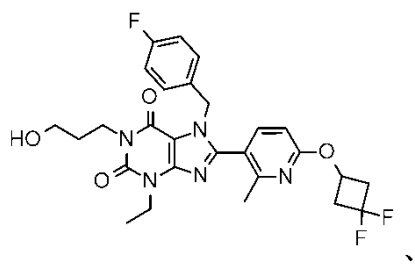
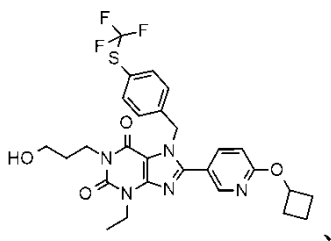
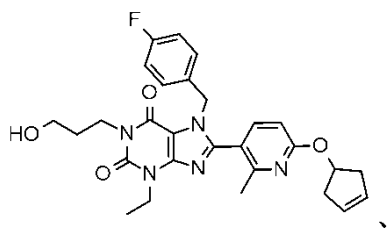
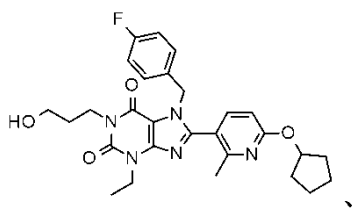
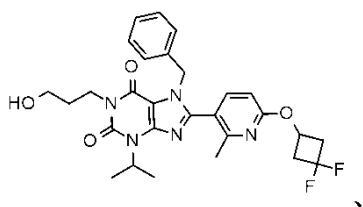
10

20

30

40

50



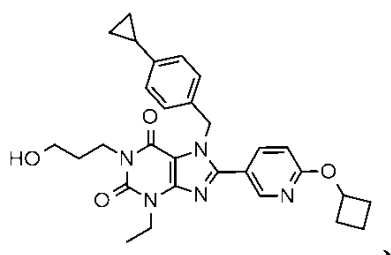
10

20

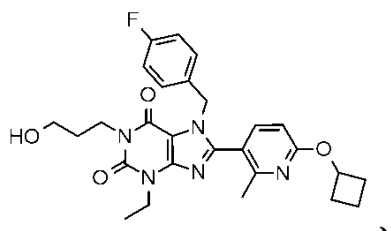
30

40

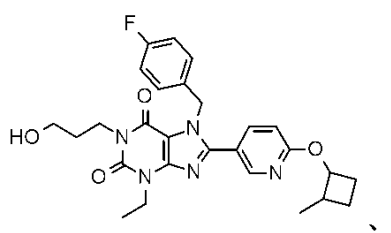
50



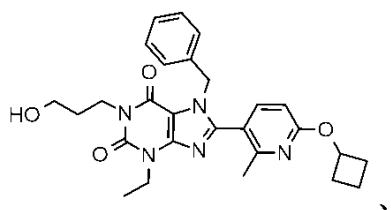
10



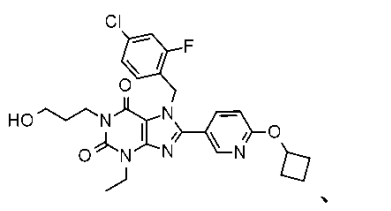
20



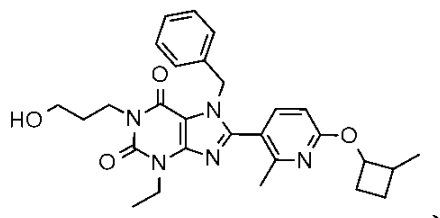
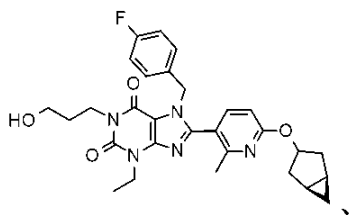
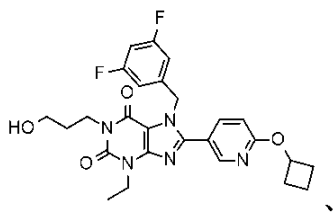
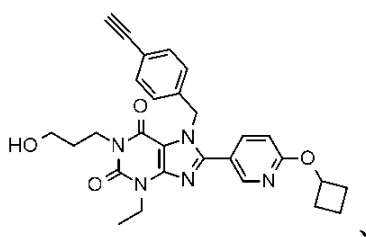
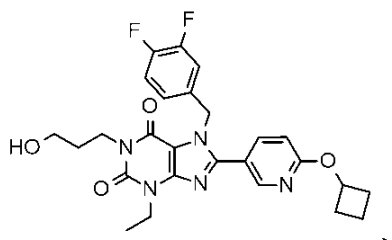
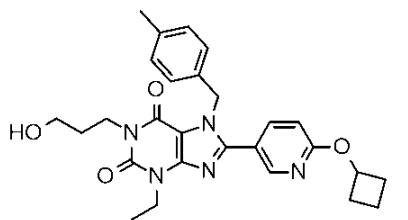
30



40



50



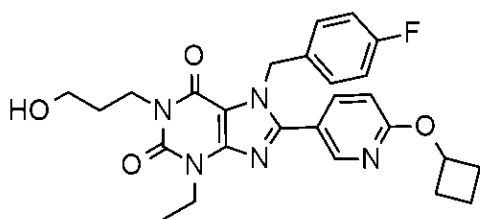
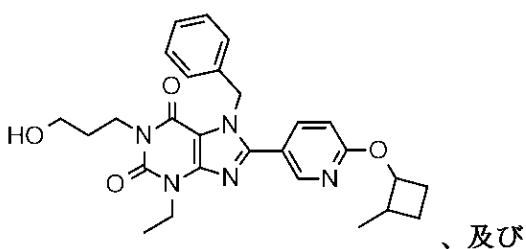
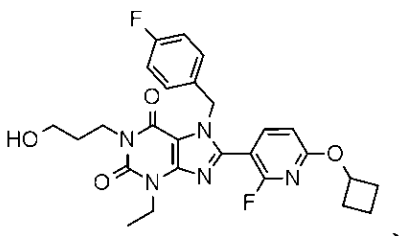
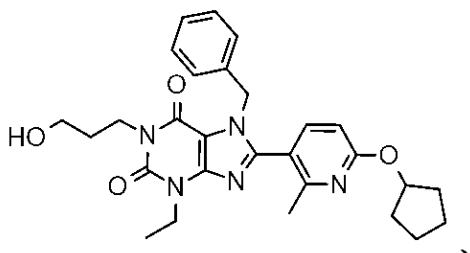
10

20

30

40

50



10

20

30

からなる群から選択される化合物。

【請求項 4】

請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 4 に記載の薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

一過性受容体電位カチオンチャンネル TRPC5 の活性の阻害が治療上利益となる、精神的、神経学的又は神経変性状態の処置に使用するための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記精神的、神経学的又は神経変性状態が、感情処理の調節不全に関連する疾患（例えば、境界性パーソナリティ障害、又は大うつ病、大うつ病性障害、精神的うつ病、気分変調症、及び産後うつ病等のうつ病性障害、並びに双極性障害）、不安及び恐怖関連障害（例えば、心的外傷後ストレス障害、パニック障害、広場恐怖症、社会恐怖症、全般性不安障害、社会不安障害、強迫性障害、及び分離不安）、記憶障害（例えば、アルツハイマー病、健忘症、失語症、脳損傷、脳腫瘍、慢性疲労症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、解離性健忘症、遁走性健忘症、ハンチントン病、学習障害、睡眠障害、多重人格障害、疼痛、心的外傷後ストレス障害、統合失調症、スポーツ傷害、脳卒中、及びウェルニッケ・コルサコフ症候群）、衝動制御障害及び依存症に関連する障害、並びにアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、及び外傷又は加齢を含む他の

40

50

損傷によって引き起こされる他の脳障害からなる群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

対象における TRPC5 媒介性障害を処置に使用するための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換キサンチン誘導体、これらを含む医薬組成物、及び治療、特に、TRPC5 を含むイオンチャネルに関連する状態の処置又は予防におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞膜を通過するイオン流入を媒介するために、様々なイオンチャネルタンパク質が存在する。イオンチャネルタンパク質の好適な発現及び機能は、細胞機能の維持及び細胞間コミュニケーションに不可欠である。多くの疾患は、膜電位の誤調節又は異常なカルシウムハンドリングの結果である。細胞中の膜電位及びイオン流束の調節におけるイオンチャネルの中心的な重要性を考慮すると、特定のイオンチャネルを促進又は阻害することができる薬剤の同定は、研究ツール及び可能な治療剤として非常に興味深い。

一過性受容器電位 (TRP) カチオンチャネルサブファミリー C, メンバー 5 (TRPC5) 等のカチオンチャネルは、細胞膜を通るカルシウム及びナトリウムイオンの流れを調節する。ナトリウム及びカルシウムの流入は、細胞の脱分極を引き起こす。これにより、電位開口型イオンチャネルが活性化に必要な閾値に達する可能性が高まる。結果として、非選択的カチオンチャネルの活性化は、電気的興奮を高め、電位依存性事象の頻度を増加させることができる。電位依存性事象には、神経活動電位、心臓活動電位、平滑筋収縮、心筋収縮、及び骨格筋収縮が含まれるが、これらに限定されない。

TRPC5 等の非選択的カチオンチャネルの活性化によって引き起こされるカルシウム流入はまた、細胞内遊離カルシウム濃度を変化させる。カルシウムは、細胞内に遍在するセカンドメッセンジャー分子であり、細胞内カルシウムレベルの変化は、シグナル伝達及び遺伝子発現に大きな影響を及ぼす。従って、TRPC5 等の非選択的カチオンチャネルの活性化は、遺伝子発現及び細胞表現型の変化をもたらすことができる。遺伝子発現事象には、細胞表面受容体、イオンチャネル、及びキナーゼをコードする mRNA の生成が含まれるが、これらに限定されない。遺伝子発現のこれらの変化は、その細胞で過剰興奮をもたらすことができる。

【0003】

ホモマー (homomeric) TRPC5 イオンチャネルは、主にニューロンで発現するシグナル伝達開口型 Ca^{2+} 透過性チャネルである。TRPC5 は、ホモマルチマー構造、例えば、四量体 (すなわち、TRPC5 ホモマルチマー)、及びヘテロマルチマー構造、例えば、四量体 (すなわち、TRPC5-TRPC1 ヘテロマルチマー) を形成する。特に明記しない限り、TRPC5 という用語を本明細書で使用する場合、例えば、TRPC5 アンタゴニスト等の TRPC5 モジュレーターを同定する場合、TRPC5 という用語は、一般的に、TRPC5 ホモマルチマー又はヘテロマルチマー (例えば、TRPC5-TRPC1 又は TRPC5-TRPC4 ヘテロマルチマー) のいずれか又は両方を含むように使用される。文献における TRPC5 の例には、以下: Nature 2008 Jan. 3; 451 (7174): 69-72; Mol Pharmacol. 2008 Jan.; 73 (1): 42-9; J Biol Chem. 2007 Nov. 16; 282 (46): 33868-78; Biochem Biophys Res Commun. 2008 Jan. 11; 365 (2): 239-45; J Biol Chem. 2006 Nov. 3; 281 (44): 33487-96; Eur J Pharmacol. 2005 Mar. 14; 510 (3): 217-22; J Biol Chem. 2006 Feb. 24; 281 (8): 4977-82; Biochem Soc Tra

10

20

30

40

50

ns. 2007 February; 35 (Pt. 1) : 101-4; Handb Exp Pharmacol. 2007; (179) : 109-23; J Biol Chem. 2005 Mar. 25; 280 (12) : 10997-1006; J Physiol. 2006 Jan. 15; 570 (Pt 2) : 219-35; 及び Nat Neurosci. (2003) 6 : 837-45 が含まれる。

【0004】

TRPC5タンパク質の機能を調節することは、カルシウム恒常性、ナトリウム恒常性、膜分極、及び／又は細胞内カルシウムレベルを調節する手段を提供し、TRPC5機能を調節し得る化合物は、カルシウム恒常性の維持、細胞内カルシウムレベルの調節、膜分極の調節、並びにカルシウム及び／又はナトリウムの恒常性又は恒常性不全に関連する疾患、障害、又は状態の処置又は予防を含むがこれに限定されない多くの態様で有用である。

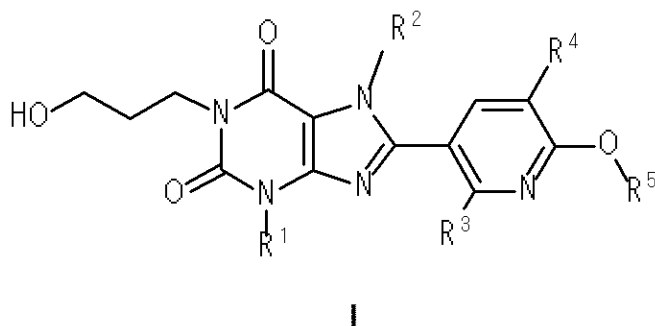
TRPC5を含むイオンチャネルを阻害する化合物は、例えば、TRPC1又はTRPC3等の他のイオンチャネルとのホモマルチマー形態及びヘテロマルチマー形態（すなわち、TRPC5-TRPC1及びTRPC1-TRPC3-TRPC5）で存在し得る一過性受容器電位カチオンチャネルサブファミリーC、メンバー5（TRPC5）の活性を調節することにより、神経精神障害、神経変性障害、腎症、及び発作障害等の状態を処置するのに有用である。国際公開第2014/143799号は、TRPC5を阻害するキサンチン誘導体を開示している。それらは、TRPC5媒介イオン流入を阻害することにより、又はTRPC5によって媒介される内向き電流、外向き電流、若しくは両方の電流を阻害することにより、TRPC5の機能を調節する。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、新規な式Iの置換キサンチン誘導体

【化1】



であって、式中、

R¹は、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロブチルを表し、

R²は、

10

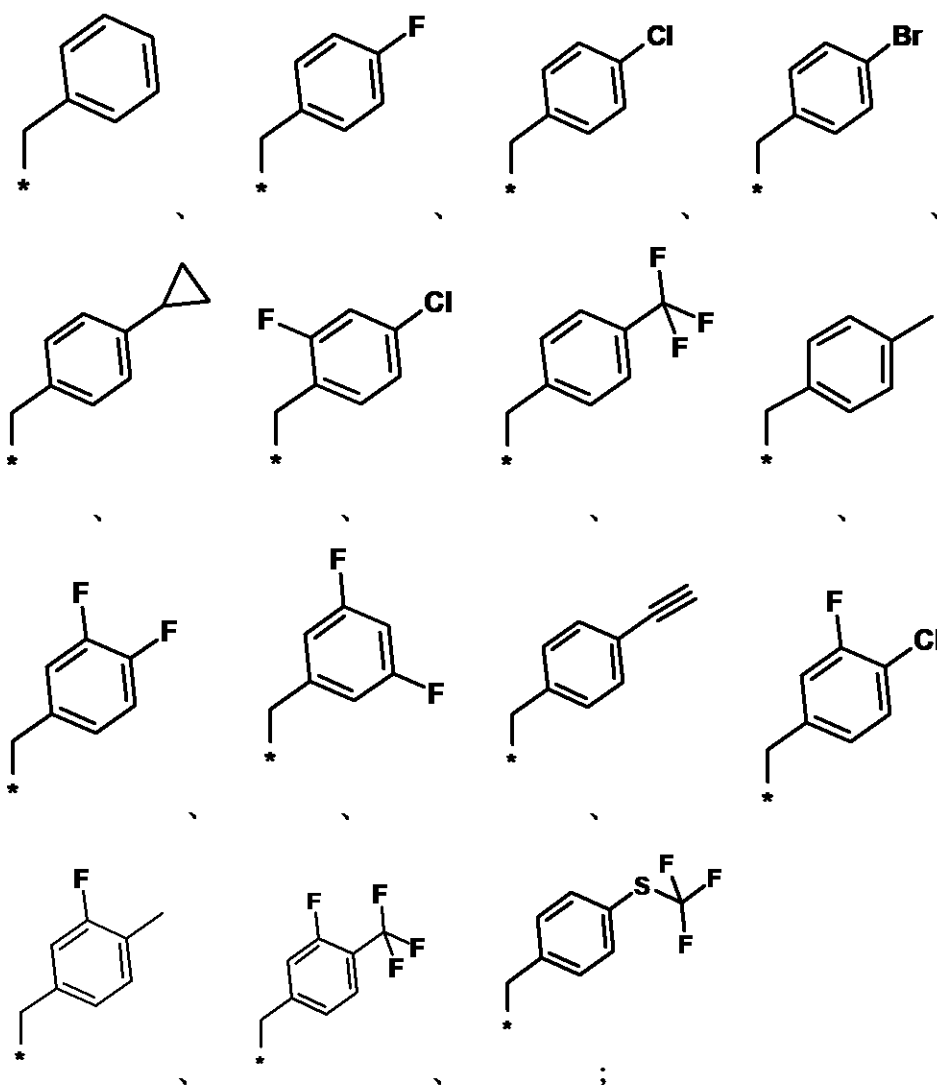
20

30

40

50

【化 2】



10

20

30

を表し、

R^3 は、水素、フルオロ、1個以上のフッ素原子で置換されてもよい $C_1 \sim C_3$ -アルキルを表し、

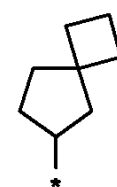
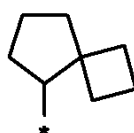
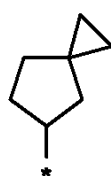
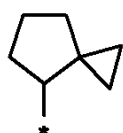
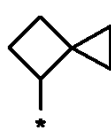
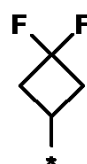
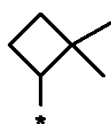
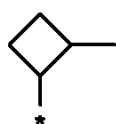
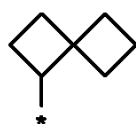
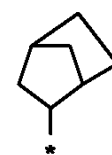
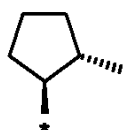
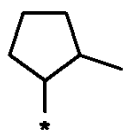
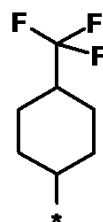
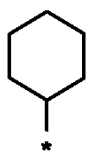
R^4 は、水素又はフルオロを表し、

R^5 は、

40

50

【化 3】



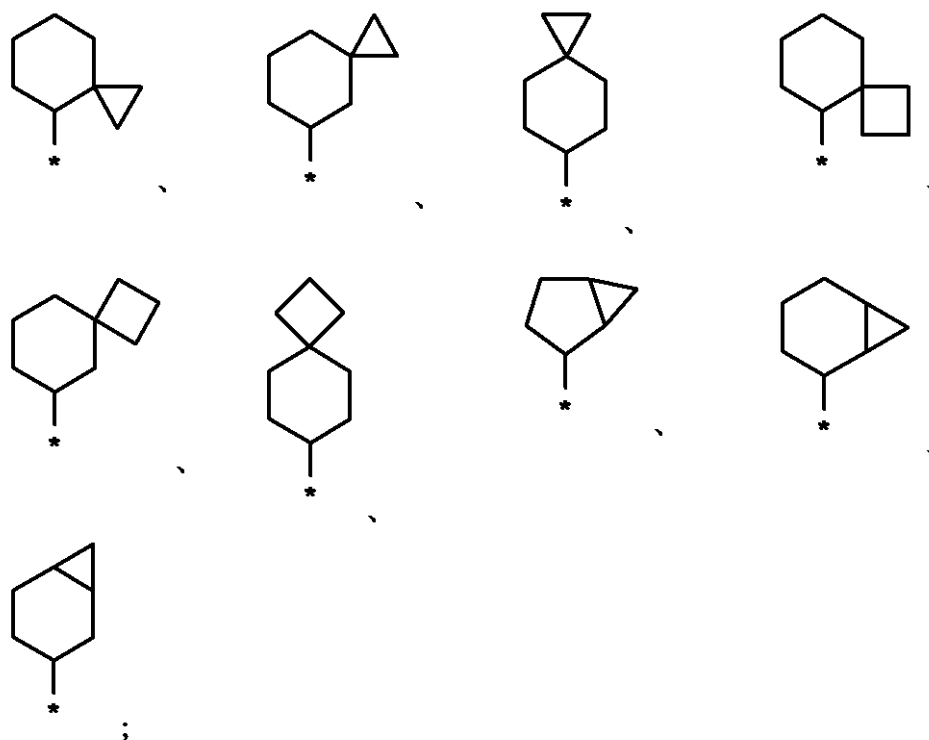
10

20

30

40

50



10

20

を表し、上記基は、1個以上のフッ素原子、及び／又は1個以上のフッ素原子でフッ素化された1つ以上のC₁～C₃-アルキルで置換されていてもよい、式Iの置換キサンチン誘導体、又はその生理学的に許容される塩を提供する。

【0006】

別の実施形態では、一般式Iにおいて、

R¹は、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロブチルを表し、

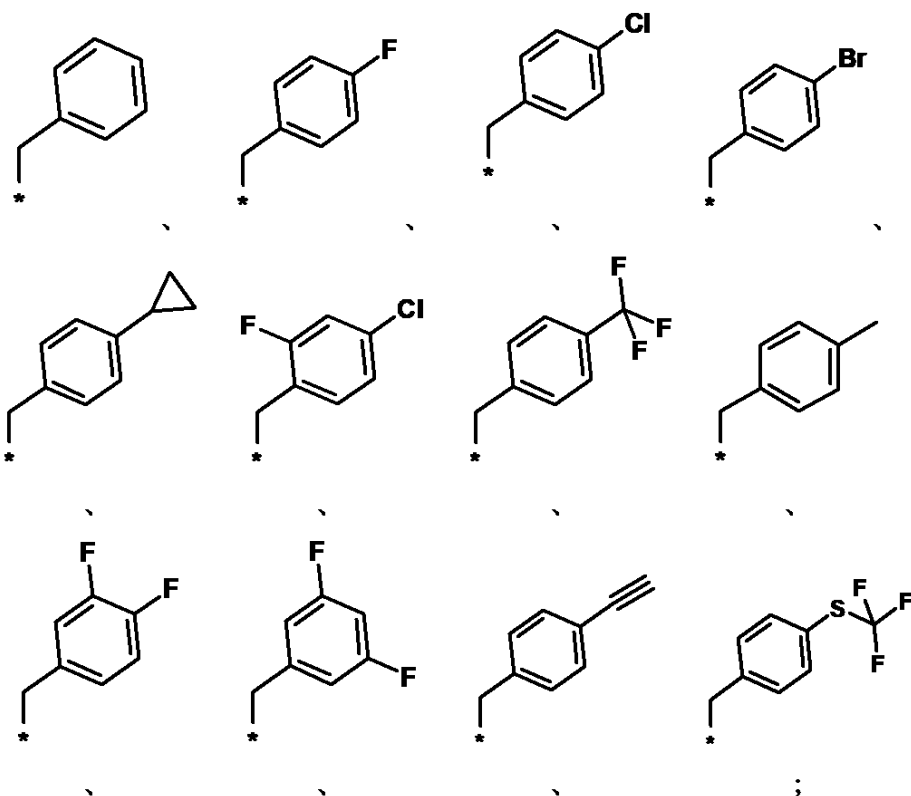
R²は、

30

40

50

【化 4】



を表し、

 R^3 は、水素、フルオロ、メチル、エチル、 $-\text{CF}_3$ を表し、 R^4 は、水素又はフルオロを表し、 R^5 は、

10

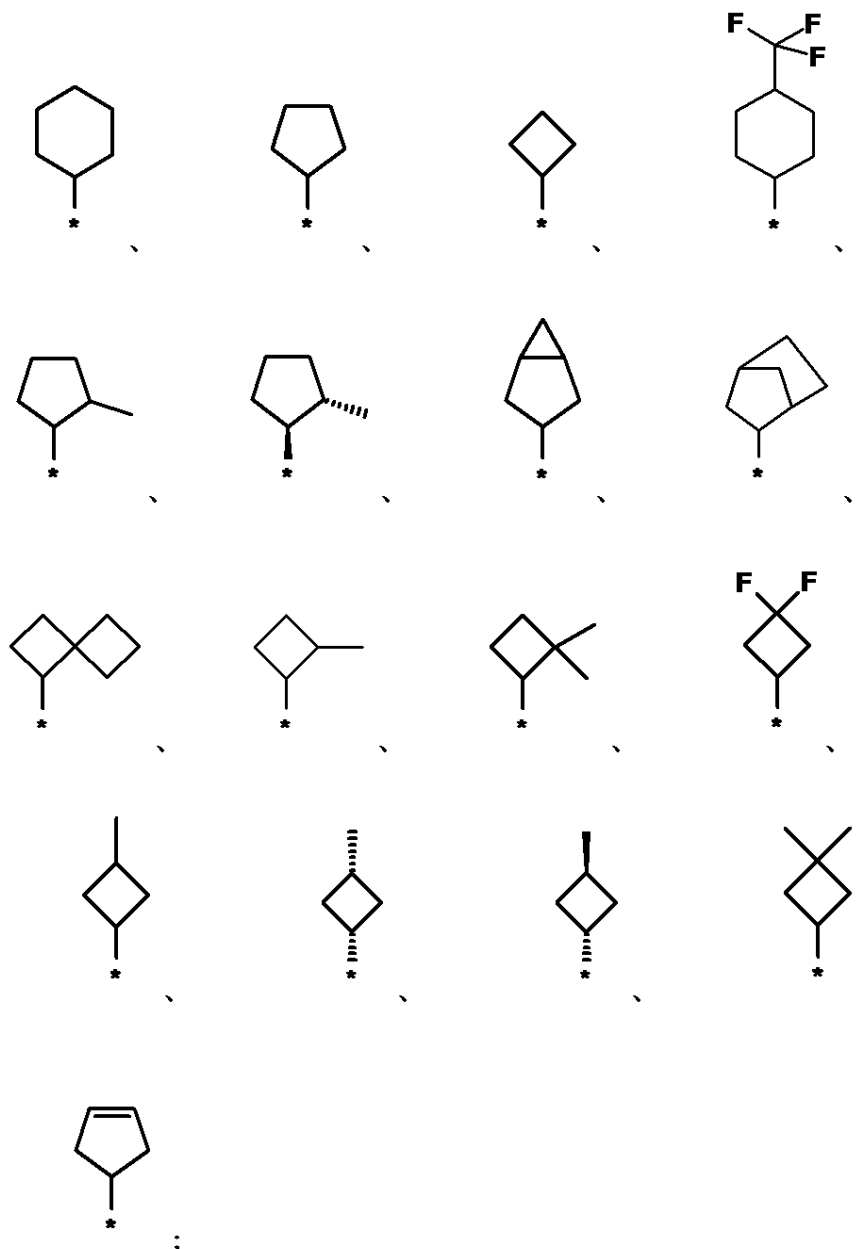
20

30

40

50

【化 5】



を表し、又はその生理学的に許容される塩である。

【0007】

本発明の化合物は、強力な TRPC5 阻害剤である。それらは、本発明の化合物中のキサンチンの C8 位がフェニル基ではなく 3-ピリジル基で置換されているという点で、国際公開第 2014/143799 号に開示されている構造的に最も近い化合物と異なる。

本発明の化合物は、TRPC5 媒介イオン流束を阻害することによって、又は TRPC5 によって媒介される内向き電流、外向き電流、若しくは両方の電流を阻害することによって、TRPC5 の機能を調節する。それらは、国際公開第 2014/143799 号における最も近い先行技術化合物と比較した場合、TRPC5 の阻害のより高い効力によって特徴付けられる。

従って、本発明は、TRPC5 媒介性障害の処置に使用するための化合物を提供する。

【0008】

本発明は更に、本発明の化合物又は本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の組成物を対象に投与することを含む、ヒト対象における TRPC5 媒介性障害を処置す

る方法を提供する。

一態様では、本発明は、TRPC5 媒介電流及び／又はTRPC5 媒介イオン流入を阻害する本明細書に記載の化合物等のTRPC5 アンタゴニストを投与することにより、TRPC5 活性の低下が状態の重症度を軽減させることができる状態を処置する方法に関する。5 ナノモル以下の、TRPC5 の阻害について測定されたIC50を有するTRPC5 アンタゴニストである化合物が本明細書に記載される。特定の実施形態では、TRPC5 アンタゴニストである本明細書に記載の化合物は、内向き及び外向きTRPC5 媒介電流の一方又は両方を5 ナノモル以下のIC50で阻害する。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1 マイクロモル以下で投与されたときに、TRPC5 媒介電流又はTRPC5 媒介イオン流入の少なくとも95%を阻害する。

10

別の態様では、TRPC5 アンタゴニストである本明細書に記載の化合物は、TRPC5 の機能、例えば、TRPC5 媒介電流及び／又はTRPC5 媒介イオン流束を阻害するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、インビトロで、例えば培養中の細胞において、TRPC5 媒介電流を阻害するために使用することができる。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、インビボでTRPC5 媒介電流を阻害するために使用することができる。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、内向き及び外向きの両方のTRPC5 媒介電流を阻害する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

定義

20

本明細書で具体的に定義されていない用語は、本開示及び文脈に照らして当業者によってそれらに付与されるであろう意味が付与されるべきである。

「アンタゴニスト」及び「阻害剤」という用語は、TRPC5 等のイオンチャネルの活性を抑制する等、生物学的活性を低下又は抑制する薬剤を指すために交換可能に使用される。本明細書に記載のTRPC5 イオンチャネルには、ホモマルチマー及びヘテロマルチマー構造（例えば、ホモマルチマーTRPC5 及びヘテロマー（heteromeric）TRPC5-TRPC1 又はTRPC5-TRPC4）が含まれる。TRPC5 アンタゴニストには、本明細書に開示される構造特性及び／又は機能特性の任意の組み合わせを有する阻害剤が含まれる。

例えば、阻害又は処置の主題の方法に関する、TRPC5 アンタゴニスト等の「有効量」は、所望の投与レジメンの一部として適用されたときに、所望の臨床結果又は機能結果をもたらす、調製物中のアンタゴニストの量を指す。理論に拘束されることなく、本発明の方法で使用するためのTRPC5 アンタゴニストの有効量には、TRPC5 チャネルの1つ以上のインビトロ又はインビボ機能を低下させるのに有効なTRPC5 アンタゴニストの量が含まれる。例示的な機能には、膜分極（例えば、アンタゴニストが細胞の過分極を促進し得る）、イオン流入、細胞中のイオン濃度、外向き電流、及び内向き電流が含まれるが、これらに限定されない。TRPC5 機能に拮抗する化合物には、TRPC5 のインビトロ又はインビボ機能活性に拮抗する化合物が含まれる。特定の機能活性がインビトロアッセイでのみ容易に観察することができる場合、そのインビトロアッセイでTRPC5 機能を阻害する化合物の能力は、その化合物の活性の適正な代用として機能する。特定の実施形態では、有効量は、TRPC5 媒介電流を阻害するのに十分な量及び／又はTRPC5 媒介イオン流入を阻害するのに十分な量である。

30

本発明の方法で使用するためのTRPC5 アンタゴニストは、1つ以上の他のイオンチャネルに対するそれらの活性又は活性の欠如に従って特徴付けられ得る。他のイオンチャネルに言及する場合、そのような他のイオンチャネルの機能の阻害が同様に定義される。例えば、イオンチャネル又はイオンチャネルの活性の阻害は、アンタゴニストが他のイオンチャネルの1つ以上の機能活性を阻害することを意味する。このような機能には、特定のイオンチャネルによって媒介される電流、イオン流束、又は膜分極が含まれる。

40

【0010】

「化合物」及び「薬剤」という用語は、本発明の阻害剤／アンタゴニストを指すために

50

交換可能に使用される。

本明細書に記載の化合物は、非対称であり得る（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。特に明記されない限り、エナンチオマー及びジアステレオマー等のすべての立体異性体が意図される。非対称に置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性体又はラセミ体で単離することができる。ラセミ混合物の分割又は立体選択的合成等による、光学活性出発物質から光学活性形態を調製する方法が当該技術分野で既知である。

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で既知の多くの方法のうちのいずれかによって行うことができる。例示的な方法には、光学活性な塩形成有機酸である「キラル分割酸」を使用する分別再結晶が含まれる。分別再結晶法に好適な分割剤は、光学活性酸、例えば、D体及びL体の、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、又は様々な光学活性カンファースルホン酸、例えば、 β -カンファースルホン酸である。分別結晶法に好適な他の分割剤には、 α -メチルベンジルアミンの立体異性的に純粋な形態（*stereoisomerically pure forms*）（例えば、S体及びR体、又はジアステレオ的に純粋な形態（*diastereomerically pure forms*））、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、及び1, 2-ジアミノシクロヘキサンが含まれる。

ラセミ混合物の分割はまた、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）が充填されたカラムでの溶出によって行うことができる。好適な溶出溶媒の組成は、当業者によって決定することができる。本発明の化合物にはまた、ケト-エノール互変異性体等の互変異性体が含まれる。

【0011】

特に明記しない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲全体を通して、所与の化学式又は名称は、互変異性体並びにすべての立体異性体、光学異性体、及び幾何異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、E/Z異性体）及びこれらのラセミ体、並びに異なる比率の別個のエナンチオマーの混合物、ジアステレオ異性体の混合物、又はそのような異性体及びエナンチオマーが存在する上記の形態のいずれかの混合物を包含する。

本発明の化合物はまた、中間体又は最終化合物に存在する原子のすべての同位体を含むことができる。例えば、本発明の化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）又は炭素14（ ^{14}C ）等の放射性同位体で放射性標識され得る。放射性であるかに関わりなく、すべての同位体変異は、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。

【0012】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が酸又は塩基と塩を形成する、開示される化合物の誘導体を指す。

塩基性部分を含む親化合物と薬学的に許容される塩を形成する酸の例には、無機酸又は有機酸、例えば、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ゲンチジン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、リン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸、又は酒石酸が含まれる。アルギン酸塩等のアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトツロン酸等の有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照のこと）。'

酸性部分を含む親化合物と薬学的に許容される塩を形成するカチオン及び塩基の例には、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 NH_4^+ 、L-アルギニン、2, 2'-イミノビスエタノール、L-リジン、N-メチル-D-グルカミン、又はトリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタンが含まれる。

本発明の化合物の中性形態は、好ましくは、塩を塩基又は酸と接触させ、従来の様式で親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒での溶解度等の特定の物理的特性において様々な塩形態とは異なるが、その他では、塩は、本発明の目的のために化合物の親形態と同等である。

「TRPC5」、「TRPC5タンパク質」、及び「TRPC5チャネル」という用語は、本出願全体を通して同じ意味で使用される。明示的に述べない限り、TRPC5という用語は、ホモマルチマー構造（例えば、ホモマルチマーTRPC5）及びヘテロマルチマー構造（例えば、ヘテロマルチマーTRPC5-TRPC1）を含む。

【0013】

生物学的アッセイ

化合物の生物活性は、以下の方法で決定される。

アッセイA：TRPC5阻害の測定

パッチクランプ実験により、細胞株においてTRPC5チャネルを通る電流を検出することが可能となる。通常的全細胞パッチクランプ記録では、ガラス電極を単一の細胞と接触させ、細胞膜との高抵抗（ギガオーム）シールを細胞膜内に確立する。次いで、膜を破壊して全細胞構成を達成し、電極に取り付けられた増幅器を使用して細胞膜の電圧の制御及び膜を通る電流の測定を可能にし、細胞質をピペット溶液で置き換える。灌流システムにより、電流の遮断剤及び活性剤の添加を含む、細胞外溶液の制御が可能になる。ピペット（細胞内）溶液中に $1.4\text{ }\mu\text{M}$ の遊離 Ca^{2+} を含め、細胞外溶液中に $80\text{ }\mu\text{M}$ の LaCl_3 を含めることにより、電流を活性化することができる。

TRPC5細胞を20～48時間誘導し、増殖プレートから取り出し、測定用のガラスカバースリップ上で低密度で再度プレーティングした（単一細胞の良好な物理的分離を達成するため）。いくつかの場合では、細胞をガラスカバースリップ上で一晚低密度で増殖させた。パッチクランプ記録を、 -40 mV の保持電位を用いて全細胞様式で行った。5秒ごとに、電圧ランプを -120 から $+100\text{ mV}$ まで、持続時間400ミリ秒で印加した。生じた電流を -80 mV 及び $+80\text{ mV}$ で定量化した。内部溶液は、 140 mM アスパラギン酸セシウム、 10 mM HEDTA、 2 mM CaCl_2 、 2.27 mM MgCl_2 、及び 10 mM HEPES、 $\text{pH}7.2$ で構成され、遊離 Ca^{2+} の計算値は $1,400\text{ nM}$ であった。外部溶液は、 150 mM NaCl 、 4.5 mM 15 KCl 、 1 mM MgCl_2 、 2 mM CaCl_2 、 10 mM HEPES、 10 mM グルコース、 1 mM EGTA、 $\text{pH}7.4$ で構成された。 LaCl_3 を添加した際、TRPC5電流は、TRPC5発現細胞でのみ誘導され、親HEK293 TReX細胞では誘導されなかった。 LaCh 刺激を取り除くことにより、電流のほとんどが消失する。継続的な LaCl_3 存在下で内向き及び外向きの両方の電流を遮断する能力について、潜在的な遮断薬を試験した。

本発明の化合物のIC50は、 500 nM の化合物を試験することにより推定された。 500 nM の化合物が遮断を示さなかった場合、IC50は $>1\text{ }\mu\text{M}$ と推定された。 500 nM で50%以上を遮断する化合物を複数の濃度で再試験し、5/6のポイントの濃度応答実験を使用して、%遮断を標準方程式にフィッティングして、IC50を正確に決定した。

【0014】

生物学的データ

10

20

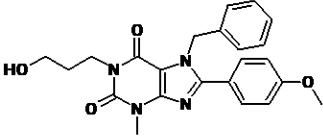
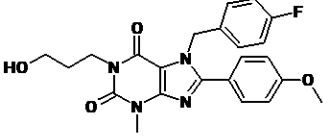
30

40

50

【表 1】

表 1 : アッセイ A (上記) で決定された国際公開第 2014/143799 号の最も近い先行技術化合物のインビトロ効力

実施例	構造	アッセイ A TRPC5 阻害
国際公開第 2014/143799 号中の実施例 441		324 nM
国際公開第 2014/143799 号中の実施例 465		52 nM

本発明の化合物は、驚くべきことに、最も近い先行技術化合物（国際公開第 2014/143799 号の実施例 # 441 及び # 465）よりも同じアッセイ（アッセイ A）で測定した場合、TRPC5 阻害においてはるかに高い効力を示す。

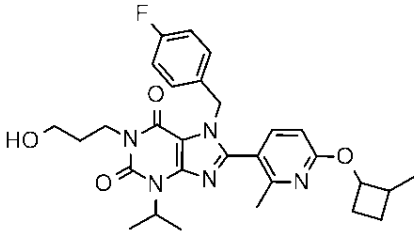
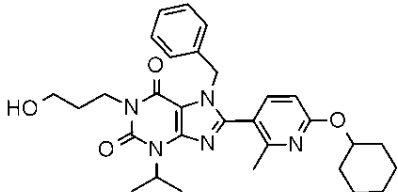
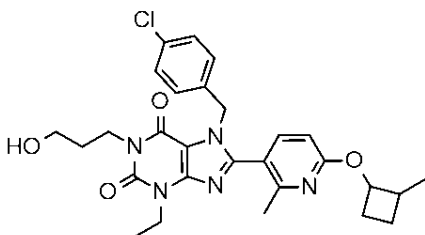
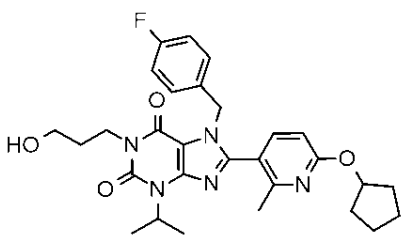
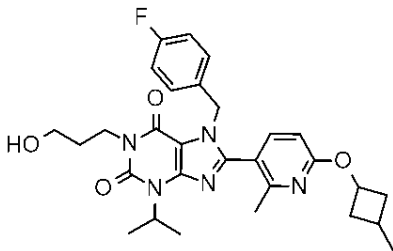
本発明の化合物は、特許請求の範囲に記載の化合物中のキサンチンの C8 位が、国際公開第 2014/143799 号の実施例 441 及び 465 のようなフェニル基ではなく 3-ピリジルで置換されているという点で、国際公開第 2014/143799 号の実施例 441 及び 465、すなわち、最も近い先行技術の化合物と構造的に異なる。更に、特許請求の範囲に記載の化合物中のヘテロアリール基は、国際公開第 2014/143799 号の実施例 441 及び 465 のようなメトキシ基ではなくシクロアルキル-0-基で置換されている。これらの構造の違いは、予想外に、TRPC5 阻害の効力の著しい増加をもたらす（表 1 及び 2）。

これらの結果は、本発明の化合物が、TRPC5 阻害において、国際公開第 2014/143799 号に開示された構造的に最も類似した実施例（最も近い先行技術化合物）よりも予想外に優れていることを実証している。結果として、本発明の化合物は、ヒトでの使用においてより実行性がある。

【0015】

【表 2】

表 2：アッセイ A（上記）で決定された本発明の化合物のインビトロ効力

実施例	構造	アッセイ A TRPC5 阻害
1		< 0. 0 3 2 nM
2		0. 0 9 5 nM
3		0. 0 9 9 nM
4		< 0. 1 nM
5		< 0. 1 nM

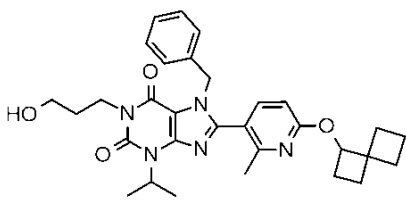
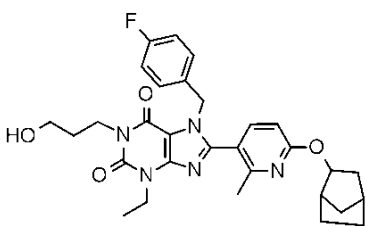
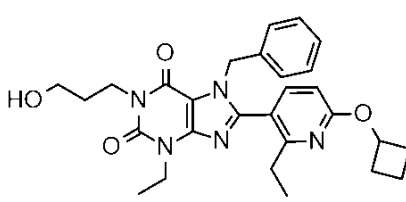
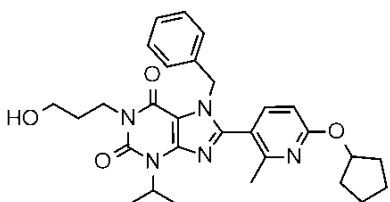
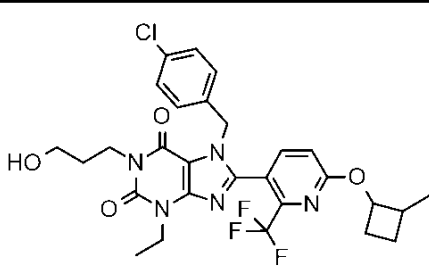
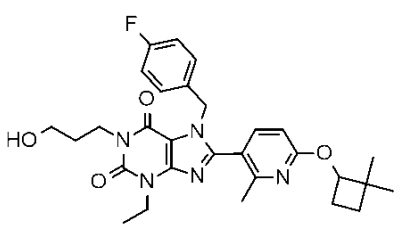
10

20

30

40

50

6		< 0.1 nM
7		0.104 nM
8		0.106 nM
9		0.130 nM
10		0.150 nM
11		0.163 nM

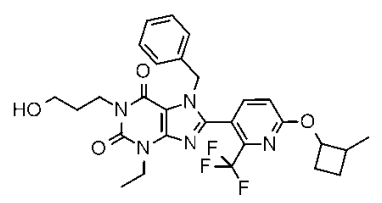
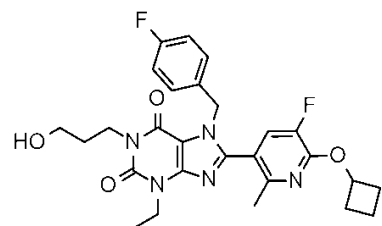
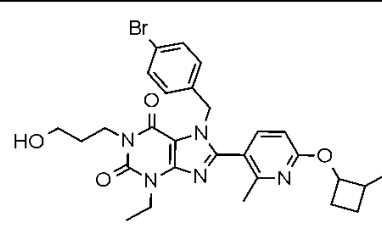
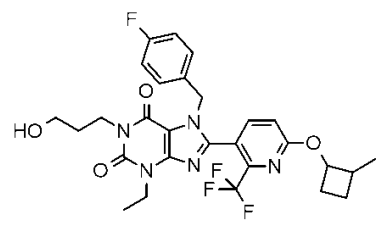
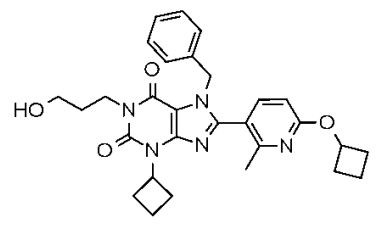
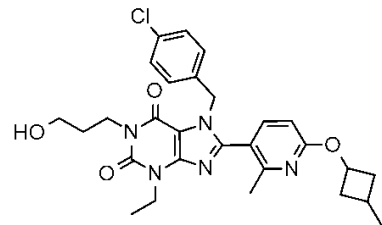
10

20

30

40

50

12		0.171 nM
13		0.174 nM
14		0.178 nM
15		0.184 nM
16		0.190 nM
17		0.199 nM

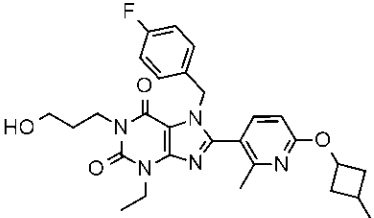
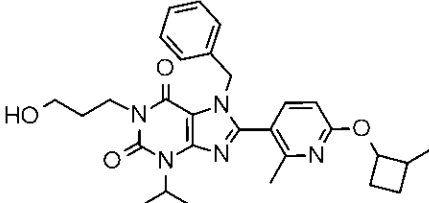
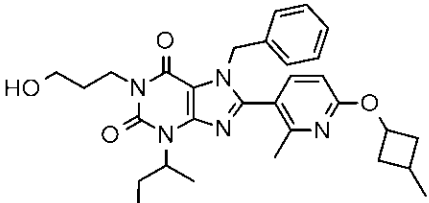
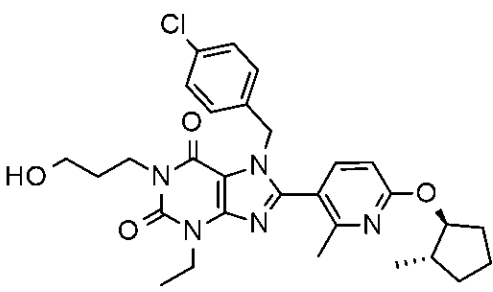
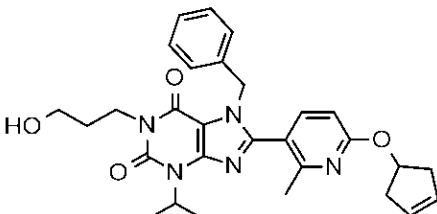
10

20

30

40

50

18		0. 207 nM
19		0. 236 nM
20		0. 246 nM
21	 racemic trans-mixture	0. 249 nM
22		0. 265 nM

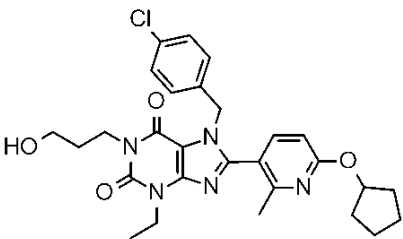
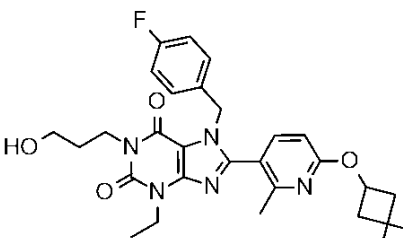
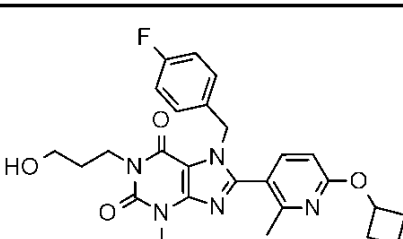
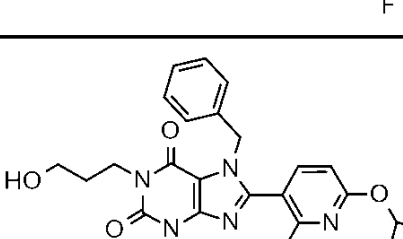
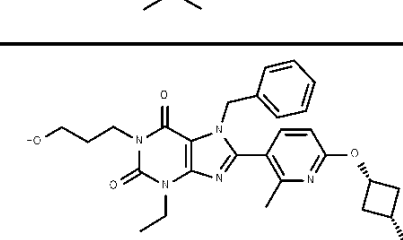
10

20

30

40

50

23		0.275 nM
24		0.281 nM
25		0.312 nM
26		< 0.32 nM
27		0.402 nM

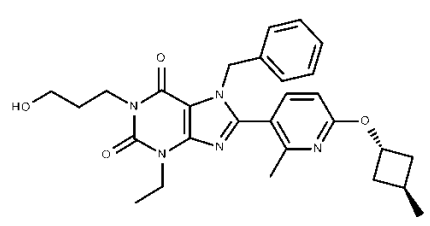
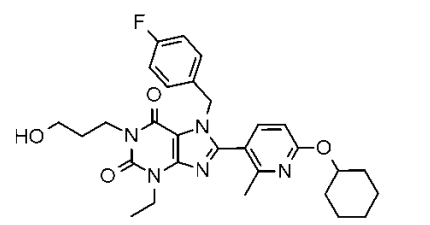
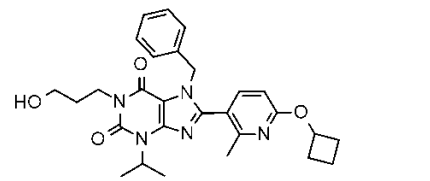
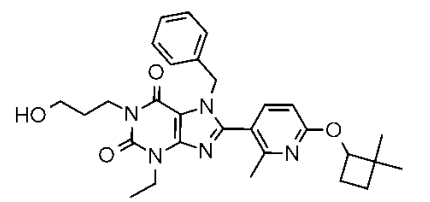
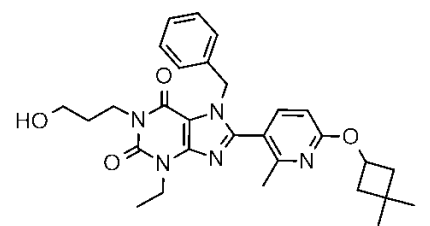
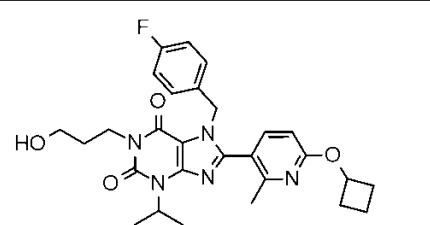
10

20

30

40

50

28		0.917 nM
29		0.403 nM
30		0.426 nM
31		0.431 nM
32		0.460 nM
33		0.477 nM

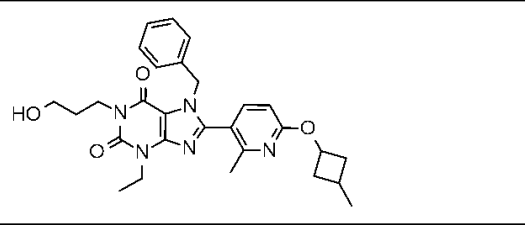
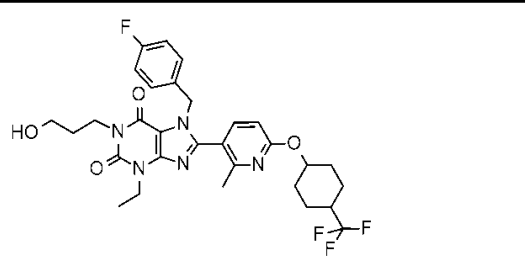
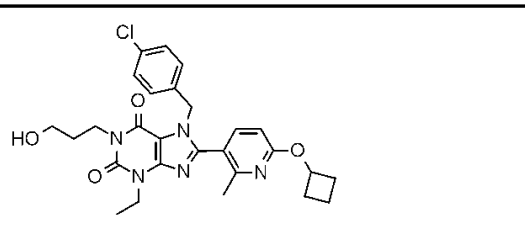
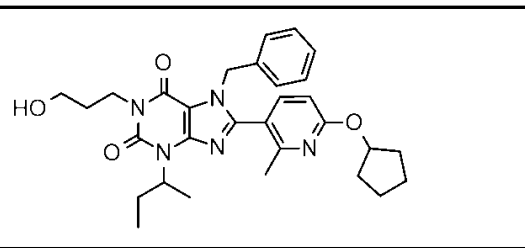
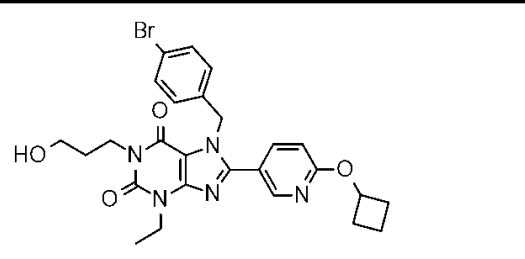
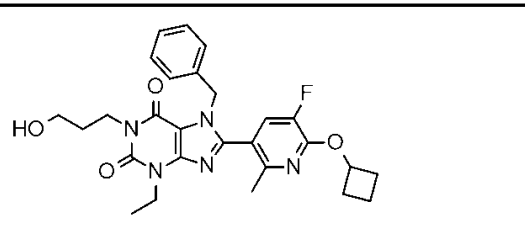
10

20

30

40

50

3 4		0. 4 8 5 nM
3 5		0. 5 3 1 nM
3 6		0. 5 5 1 nM
3 7		0. 6 0 3 nM
3 8		0. 6 1 3 nM
3 9		0. 6 2 8 nM

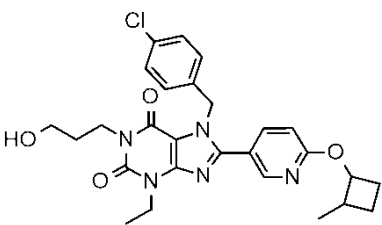
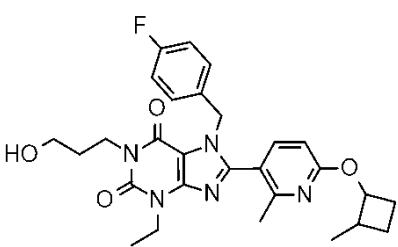
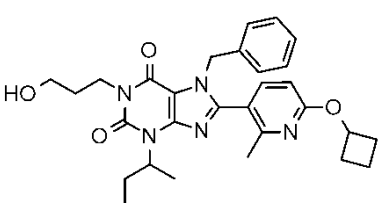
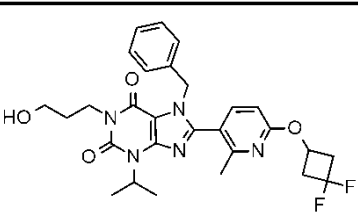
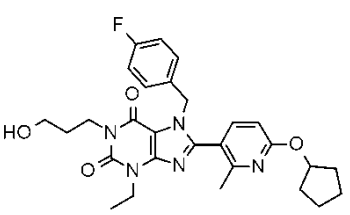
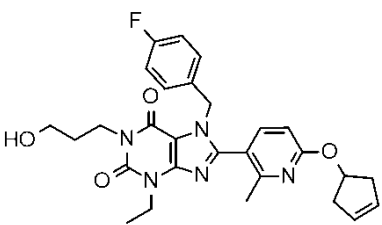
10

20

30

40

50

4 0		0. 6 4 3 nM
4 1		0. 6 8 8 nM
4 2		0. 7 1 3 nM
4 3		0. 7 3 2 nM
4 4		0. 7 4 3 nM
4 5		0. 7 5 0 nM

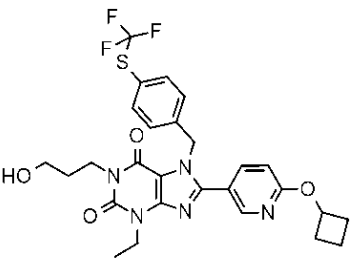
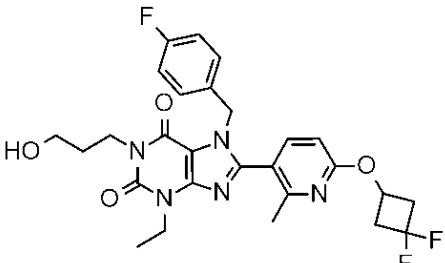
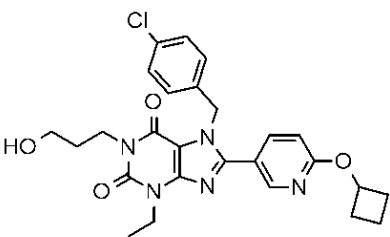
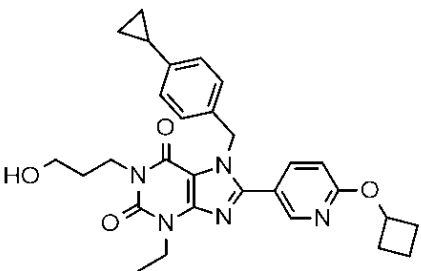
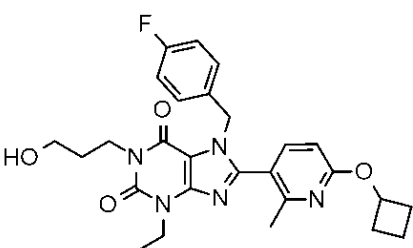
10

20

30

40

50

46		0.812 nM
47		0.859 nM
48		0.873 nM
49		1.007 nM
50		1.163 nM

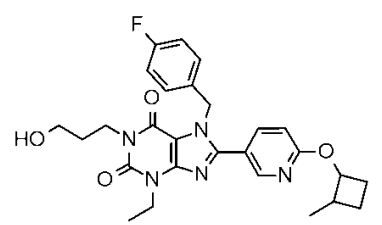
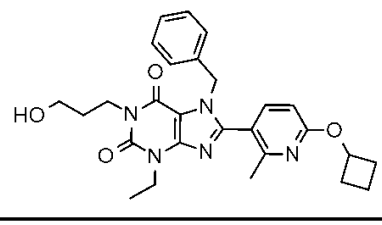
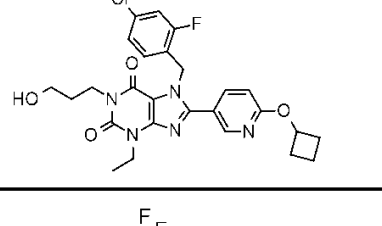
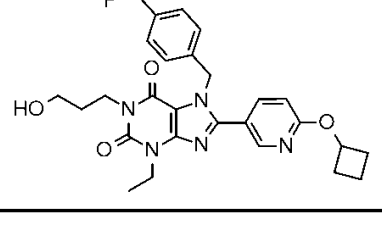
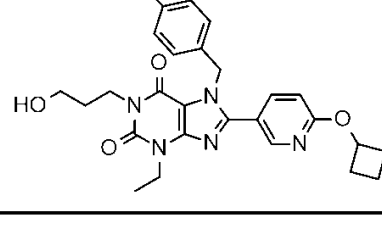
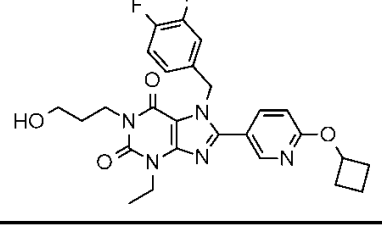
10

20

30

40

50

5 1		1. 3 6 0 nM
5 2		1. 5 8 2 nM
5 3		1. 5 8 7 nM
5 4		1. 6 0 1 nM
5 5		2. 1 6 2 nM
5 6		2. 6 4 3 nM

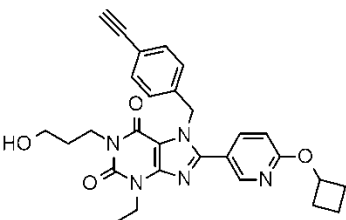
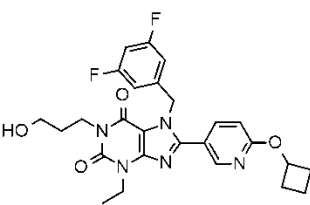
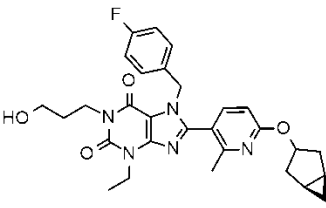
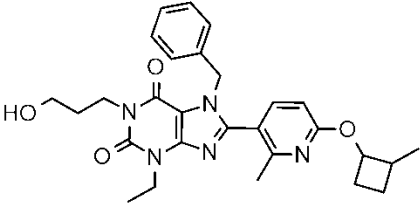
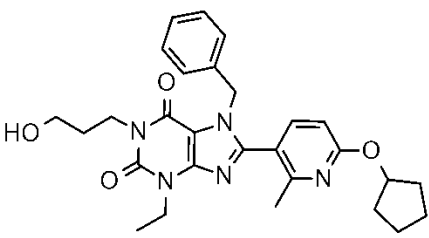
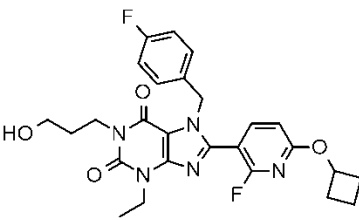
10

20

30

40

50

57		2. 663 nM
58		3. 668 nM
59		1. 727 nM
60		2. 094 nM
61		2. 426 nM
62		3. 369 nM

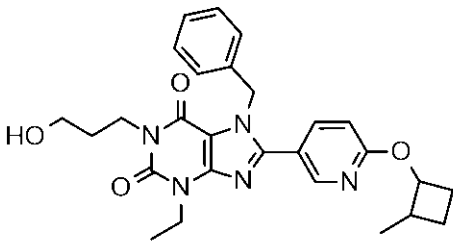
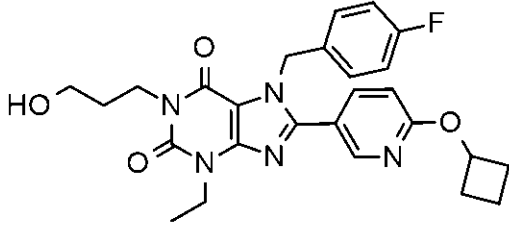
10

20

30

40

50

6 3		3. 1 5 5 nM
6 4		2. 7 1 5 nM

【 0 0 1 6 】

処置における使用／使用方法

本発明は、一過性受容体電位カチオンチャンネルTRPC5の活性の阻害が治療上有益である疾患、障害、及び状態の処置に有用な化合物に関する。これには、精神的、神経学的又は神経変性状態、疼痛、発作、非神経状態、及びがんの処置及び／又は予防が含まれるが、これらに限定されない。

精神的状態には、感情処理の調節不全に関連する疾患（例えば、境界性パーソナリティ障害、又は大うつ病、大うつ病性障害、精神的うつ病（*psychiatric depression*）、気分変調症、及び産後うつ病等のうつ病性障害、並びに双極性障害）、不安及び恐怖関連障害（例えば、外傷後ストレス障害、パニック障害、広場恐怖症、社会恐怖症、全般性不安障害、パニック障害、社会不安障害、強迫性障害、及び分離不安）、記憶障害（例えば、アルツハイマー病、健忘症、失語症、脳損傷、脳腫瘍、慢性疲労症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、解離性健忘症、遁走性健忘症（*fugue amnesia*）、ハンチントン病、学習障害、睡眠障害、多重人格障害、疼痛、心的外傷後ストレス障害、統合失調症、スポーツ傷害、脳卒中、及びウェルニッケ・コルサコフ症候群）、並びに衝動制御障害及び依存症に関連する障害が含まれる。

神経学的又は神経変性状態には、例えば、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、及び外傷又は加齢を含む他の損傷によって引き起こされる他の脳障害が含まれる。

疼痛性障害には、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、及び神経障害性疼痛（例えば、がん性疼痛、変形性関節症疼痛、関節リウマチ疼痛、ヘルペス後神経痛、火傷による疼痛、及び他の徴候）が含まれる。疼痛は、慢性又は急性であり得る。

発作は、様々な原因の興奮毒性によって誘発され得る。一般的に過剰なニューロン発火は、発作活動を推進し得る。関連するニューロン集団の過剰興奮を低下させる化合物は、発作活動を低下させる大きな可能性を有する。TRPC5を阻害する本発明の化合物は、過剰興奮を低下させ、従って発作活動を低下させ得る。

非神経疾患には、腎症、タンパク尿性腎疾患、肝疾患、例えば、胆汁うっ滞に関連する肝脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）〔国際公開第2018／146485号〕、痒み、心血管系又は血管透過性の機能不全に関連する障害（例えば、肺動脈性肺高血圧症、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、不適応心臓リモデリング、高血圧又は低血圧等の不適応血圧制御に関連する障害、並びに他の医学的状态、例えば、糖尿病、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、及び肥満が含まれる。非神経状態の処置のための使用は、美容上の体重減少への使用に

も適用され得ることが企図される（国際公開第2018/146485号）。

【0017】

本発明の別の態様は、有効量の本明細書に記載の化合物（又はその薬学的に許容される塩）及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、ヒト患者で使用するための医薬組成物に関する。本発明は更に、本明細書に提供される疾患又は状態のいずれかの症状を処置又は軽減するための、医薬又は医薬組成物の製造における本明細書に記載の化合物の使用を企図する。本明細書に記載の化合物は、特定の疾患又は状態を処置するために使用することができ、特定の疾患又は状態に適切な経路を介して投与するために製剤化することができる。

本発明の化合物の適用可能な1日用量は、0.1～2000mgで変動し得る。実際の薬学的に有効な量又は治療用量は、患者の年齢及び体重、投与経路、及び疾患の重症度等の当業者によって既知である要因に依存するであろう。いずれの場合も、薬物物質は、患者の状態に好適な薬学的に有効な量を送達することができる用量及び方法で投与される必要がある。

【0018】

医薬組成物

本発明の化合物を投与するための好適な組成物は、当該技術分野の当業者に明らかであり、該組成物には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤、及び粉剤が含まれる。薬学的に活性な化合物の含有量は、組成物全体の0.1～95質量%、好ましくは5.0～90質量%の範囲で変化し得る。

好適な錠剤は、例えば、本発明の化合物を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、担体、崩壊剤、補助剤、界面活性剤、結合剤、及び／又は滑沢剤と混合し、得られた混合物を錠剤に圧縮することによって得ることができる。

【0019】

併用治療

本発明の化合物は、単独で、又は他の活性医薬成分と組み合わせて使用することができる。特に、本発明による化合物は、適応症の処置が本発明の注目事項である該適応症のいずれかの処置に関連して当該技術分野で使用されることが既知である他の処置選択肢と組み合わせることができる。

本発明による化合物及び処置との組み合わせに好適であるとみなされるそのような活性医薬成分又は処置選択肢の中には、抗うつ薬、気分安定薬、定型及び非定型抗精神病薬、抗不安薬、抗てんかん薬、睡眠薬、認知能力改善薬、刺激薬、追加の向精神薬、抗炎症薬、鎮痛薬、化学療法薬、並びに代謝障害、肝疾患、及び腎疾患の処置に使用される又は潜在的に有用な活性医薬成分があり、後者の活性医薬成分には、TRPC3及び／又はTRPC6の潜在的な阻害剤も含まれる。

【0020】

実験項目

略語のリスト：

ACN	アセトニトリル
conc	濃度
d	日数
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	N-エチルジイソプロピルアミン
DMAp	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
g	グラム
h	時間

10

20

30

40

50

H O A c 酢酸
 H P L C 高速液体クロマトグラフィー
 M e O H メタノール
 m i n 分
 m g ミリグラム
 m L ミリリットル
 N 正常
 r t 室温
 R T 保持時間
 S F C 超臨界流体クロマトグラフィー
 T H F テトラヒドロフラン
 T F A トリフルオロ酢酸
 μ L マイクロリットル

【0021】

H P L C 方法：

方法名：A

カラム：X B r i d g e B E H C 1 8 _ 2 . 1 × 3 0 m m , 1 . 7 μ m

カラム供給者：W a t e r s

【表3】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [H ₂ O、0.1% TFA]	溶媒% [ACN]	流量 [mL／分]	温度 [℃]
0.00	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

方法名：B

カラム：X B r i d g e B E H P h e n y l , 2 . 1 × 3 0 m m , 1 . 7 μ m

カラム供給者：W a t e r s

【表4】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [H ₂ O、0.1% NH ₃]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [mL／分]	温度 [℃]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

方法名：C

カラム：X B r i d g e C 1 8 , 4 . 6 × 3 0 m m , 3 . 5 μ m

カラム供給者：W a t e r s

【表 5】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [H ₂ O、0. 1% NH ₃]	溶媒% [ACN]	流量 [mL／分]	温度 [℃]
0. 0 0	9 7	3	5	6 0
0. 0 2	9 7	3	5	6 0
1. 6 0	0	1 0 0	5	6 0
1. 7 0	0	1 0 0	5	6 0

10

方法名：D

カラム：X B r i d g e B E H C 1 8 , 2 . 1 × 3 0 m m , 1 . 7 μ m

カラム供給者：W a t e r s

【表 6】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [H ₂ O、0. 1% NH ₃]	溶媒% [ACN]	流量 [mL／分]	温度 [℃]
0. 0 0	9 5	5	1. 3	6 0
0. 0 2	9 5	5	1. 3	6 0
1. 0 0	0	1 0 0	1. 3	6 0
1. 1 0	0	1 0 0	1. 3	6 0

20

方法名：E

カラム：X B r i d g e B E H C 1 8 _ 2 . 1 × 3 0 m m _ 2 . 5 μ m

カラム供給者：W a t e r s

【表 7】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [H ₂ O、0. 1% NH ₃]	溶媒% [ACN]	流量 [mL／分]	温度 [℃]
0. 0 0	5 0	5 0	1. 3	6 0
0. 0 2	5 0	5 0	1. 3	6 0
1. 0 0	0	1 0 0	1. 3	6 0
1. 1 0	0	1 0 0	1. 3	6 0

30

方法名：F

カラム：S u n f i r e C 1 8 _ 3 . 0 × 3 0 m m _ 2 . 5 μ m

カラム供給者：W a t e r s

40

50

【表 8】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [H ₂ O、0. 1% TFA (v／v)]	溶媒% [ACN]	流量 [mL／分]	温度 [℃]
0. 0	95. 0	5. 0	1. 5	60. 0
1. 3	0. 0	100. 0	1. 5	60. 0
1. 5	0. 0	100. 0	1. 5	60. 0

10

方法名：G

カラム：XBridge BEH C18_2. 1×30mm_2. 5 μm

カラム供給者：Waters

【表 9】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [H ₂ O、0. 1% NH ₃]	溶媒% [ACN]	流量 [mL／分]	温度 [℃]
0. 00	95	5	1. 3	60
0. 02	95	5	1. 3	60
1. 00	0	100	1. 3	60
1. 10	0	100	1. 3	60

20

方法名：H

カラム：XBridge BEH C18_2. 1×30mm_1. 7 μm

カラム供給者：Waters

【表 10】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [H ₂ O、0. 1% NH ₃]	溶媒% [ACN]	流量 [mL／分]	温度 [℃]
0. 00	50	50	1. 3	60
0. 02	50	50	1. 3	60
1. 00	0	100	1. 3	60
1. 10	0	100	1. 3	60

30

方法名：I

カラム：Lux（登録商標）Cellulose_3 4. 6×250mm_5 μm

カラム供給者：Phenomenex

40

50

【表 1 1】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [s c C O ₂]	溶媒% [M E O H 2 0 mM N H ₃]	流量 [m L／分]	温度 [℃]	背圧 (P S I)
0. 0	9 0. 0	1 0. 0	4. 0	4 0. 0	2 1 7 5 . 0
1 0. 0	9 0. 0	1 0. 0	4. 0	4 0. 0	2 1 7 5 . 0

10

方法名：J

カラム：Chiralpak（登録商標）IA__4. 6×250mm__5 μm

カラム供給者：Daicel

【表 1 2】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [s c C O ₂]	溶媒% [M E O H 2 0 m M N H ₃]	流量 [m L／分]	温度 [℃]	背圧 (P S I)
0. 0	8 5. 0	1 5. 0	4. 0	4 0. 0	2 1 7 5. 0
1 0. 0	8 5. 0	1 5. 0	4. 0	4 0. 0	2 1 7 5. 0

20

方法名：K

カラム：Lux（登録商標）Amylose-2__4. 6×250mm__5 μm

カラム供給者：Phenomenex

【表 1 3】

勾配／溶媒 時間 [分]	溶媒% [s c C O ₂]	溶媒% [M E O H 2 0 m M N H ₃]	流量 [m L／分]	温度 [℃]	背圧 (P S I)
0. 0	9 5. 0	5. 0	4. 0	4 0. 0	2 1 7 5. 0
1 0. 0	9 5. 0	5. 0	4. 0	4 0. 0	2 1 7 5. 0

30

【0 0 2 2】

NMR法：NMRスペクトルは、TopSpin 3. 2 pl6ソフトウェアを使用して、Bruker AVANCE III HD 400MHz機器で記録した。化学シフトは、内部基準トリメチルシランからの百万分率（ppm）の低磁場で、δ単位で与えられる。選択されたデータは、以下の様式で報告される：化学シフト（多重度、結合定数（J）、水素数）。略語は次の通りである：s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、spt（五重線）、m（多重線）、br（ブロード）。

40

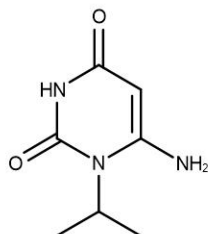
【0 0 2 3】

中間体：

中間体 1. 1

50

【化 6】



1. 1

反応をアルゴン雰囲気下及び乾燥ガラス器具中で行った。ナトリウム〔金属〕（4.50 g、196ミリモル）を無水2-プロパノール（150 mL）に少しずつ添加した。混合物を2時間攪拌し、95℃に加熱した。ナトリウムが完全に溶解した後、イソプロピル尿素（10.0 g、97.9ミリモル）及びシアノ酢酸エチルエステル（10.4 mL、97.9ミリモル）を添加し、混合物を95℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、H₂O（40.0 mL）を添加し、pHを濃HClで6に調整した。攪拌を氷冷及びN₂雰囲気下で12時間継続した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、7.33 gの生成物を得た。

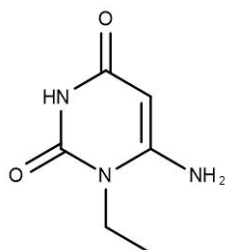
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 170

HPLC : RT = 0.23分、方法F

【0024】

中間体 1. 2

【化 7】



1. 2

反応をアルゴン雰囲気下及び乾燥ガラス器具中で行った。ナトリウム（金属）（20.9 g、908ミリモル）を無水エタノール（600 mL）に少しずつ添加した。混合物を3日間攪拌し、60℃に加熱した。ナトリウムが完全に溶解した後、エチル尿素（40.0 g、454ミリモル）及び2-シアノ酢酸エチル（48.3 mL、454ミリモル）を添加し、混合物を4日間還流攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、H₂O（200 mL）を添加し、pHを濃HClで7に調整した。攪拌を氷冷下で30分間継続した。得られた沈殿物を濾過し、H₂Oで洗浄し、乾燥させて、48.59 gの生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 156

HPLC : RT = 1.18分、方法B

【0025】

中間体 1. 3

10

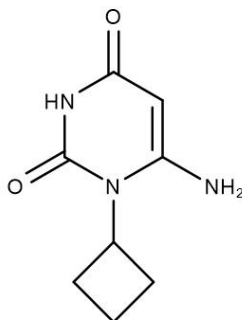
20

30

40

50

【化 8】



10

1. 3

反応を窒素雰囲気下及び乾燥ガラス器具中で行った。ナトリウム（金属）（0.6 g、26.3ミリモル）を無水2-プロパノール（20 mL）に少しずつ添加した。混合物を60℃で1時間攪拌した。次いで、EtOH（5 mL、60.7ミリモル）を添加し、混合物を60℃で30分間攪拌した。ナトリウムが完全に溶解した後、シクロブチル尿素（1.5 g、13.1ミリモル）及び2-シアノ酢酸エチル（1.4 mL、13.1ミリモル）を添加し、混合物を一晩還流攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、H₂O（5.0 mL）を添加し、pHを濃HClで7に調整した。攪拌を氷冷及びN₂雰囲気下で45分間継続した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、1.61 gの生成物を得た。

20

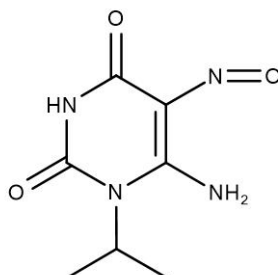
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 182

HPLC: RT=0.31分、方法F

【0026】

中間体2.1

【化 9】



30

2. 1

HCl（1モル／L、16.5 mL、16.5ミリモル）中の中間体1.1（1.00 g、5.91ミリモル）の混合物に、H₂O（6.00 mL）中のNaNO₂（571 mg、8.28ミリモル）を滴下して添加した。溶液のpHがpH=9に達するまで、NaOH（4 N、約4 mL）を添加した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH及びtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、0.79 gの生成物を得た。

40

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 199

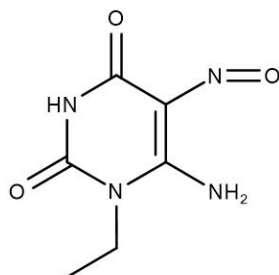
HPLC: RT=0.24分、方法F

【0027】

中間体2.2

50

【化10】



10

2.2

HCl (1モル／l、800mL、800ミリモル) 中の中間体1.2 (48.6g、0.304モル) の混合物に、H₂O (280mL) 中のNaNO₂ (29.3g、0.425モル) を滴下して添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物をNaOH (60%、約15mL) で塩基性化した。得られた沈殿物を濾過し、MeOH及びtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、43.8gの生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 185

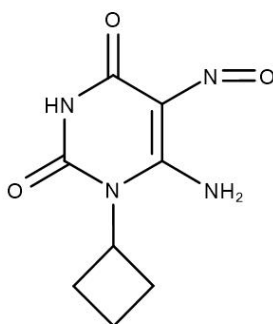
HPLC : RT=0.09分、方法B

【0028】

中間体2.3

20

【化11】



30

2.3

HCl (1モル／l、16.5mL、16.5ミリモル) 中の中間体1.3 (2.31g、0.013モル) の混合物に、H₂O (6mL) 中のNaNO₂ (1.23g、0.018モル) を滴下して添加した。次いで、混合物をNaOH (4N) で中和した。得られた沈殿物を濾過し、H₂O及びtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、2.27gの生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 211

HPLC : RT=0.30分、方法F

【0029】

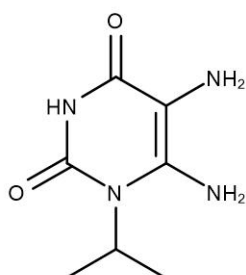
中間体3.1

40

50

【化 12】

HCl



10

3.1

中間体 2.1 (8.04 g、40.6 ミリモル)、Pd/C (10%、1.9 g)、MeOH (120 mL)、H₂O (80 mL)、及び HCl 溶液 (4 モル/L、11.2 mL、44.6 ミリモル) の混合物を室温及び 50 psi の H₂ で 4 時間水素化した。混合物を濾過し、MeOH を蒸発させ、ACN を添加し、凍結乾燥して、3.04 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 185

HPLC : RT = 0.01 分、方法 D

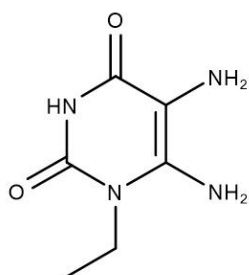
【0030】

20

中間体 3.2

【化 13】

HCl



30

3.2

中間体 2.2 (43.3 g、235 ミリモル)、Pd/C (10%、4.95 g)、MeOH (400 mL)、H₂O (300 mL)、及び HCl 溶液 (1 モル/L、259 mL、259 ミリモル) の混合物を室温及び 50 psi の H₂ で 1 日間水素化した。混合物を濾過し、MeOH を蒸発させ、ACN を添加し、凍結乾燥して、47.2 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 169 / 171

HPLC : RT = 0.08 / 0.1 分、方法 B

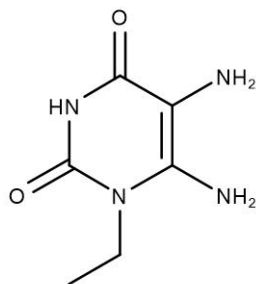
【0031】

40

中間体 3.3

50

【化 1 4】



3. 3

中間体 2. 2 (31. 0 g、109 ミリモル)、Pd/C (10%、3. 0 g)、MeOH (270 mL)、H₂O (207 mL)、及び HCl 溶液 (1 モル/L、185 mL、185 ミリモル) の混合物を室温及び 50 psi の H₂ で 1. 5 日間水素化した (温度が 50 °C に上昇した)。混合物を濾過し、MeOH を蒸発させ、凍結乾燥させた。残留物を H₂O (390 mL) に溶解し、pH が 6 ~ 7 に達するまで NaHCO₃ を添加した。得られた沈殿物を濾過し、冷 H₂O 及び tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、15. 6 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 171

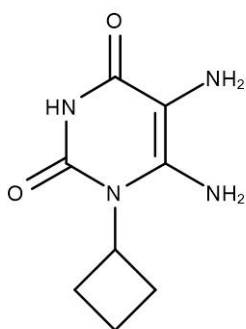
HPLC : RT = 0. 14 分、方法 F

【0032】

中間体 3. 4

【化 1 5】

HCl



3. 4

中間体 2. 3 (1. 0 g、4. 76 ミリモル)、Pd/C (10%、115 mg)、MeOH (15 mL)、H₂O (7. 5 mL)、及び HCl 溶液 (1 モル/L、5. 23 mL、5. 23 ミリモル) の混合物を室温及び 50 psi の H₂ で 4 時間水素化した。混合物を濾過し、混合物を真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、1. 24 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 197

HPLC : RT = 0. 15 分、方法 F

【0033】

中間体 4. 1

10

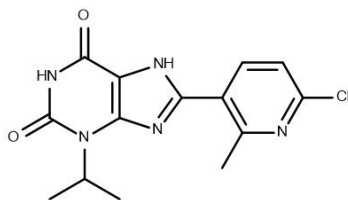
20

30

40

50

【化 1 6】



4. 1

DMF (1.00 mL) 及び DMSO (1.00 mL) 中の中間体 3.1 (0.4 g、1.8 ミリモル) の混合物に、6-クロロ-2-メチルピリジン-3-カルバルデヒド (282 mg、1.8 ミリモル) を添加し、混合物をマイクロ波中で 100℃ で 45 分撹拌した。混合物を室温に冷却し、H₂O を添加し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、0.41 g の生成物を得た。

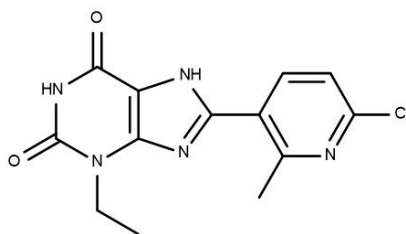
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 319

HPLC : RT = 0.70 分、方法 F

【0034】

中間体 4. 2

【化 1 7】



4. 2

中間体 3.2 及び 6-クロロ-2-メチルピリジン-3-カルバルデヒドを使用して中間体 4.1 と同様の方法で、中間体 4.2 を調製した。

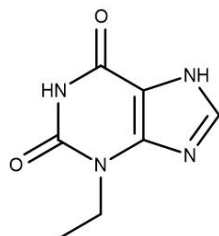
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 306

HPLC : RT = 0.54 分、方法 C

【0035】

中間体 4. 3

【化 1 8】



4. 3

(ジエトキシメトキシ) エタン (16.5 mL) 中の中間体 3.3 (2.0 g、10.6 ミリモル) の混合物に、ギ酸 (0.535 mL、12.2 ミリモル) を添加し、混合物を 150℃ で一晩撹拌した。混合物を氷浴中で冷却し、得られた沈殿物を濾過し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、1.93 g の生成物を得た。

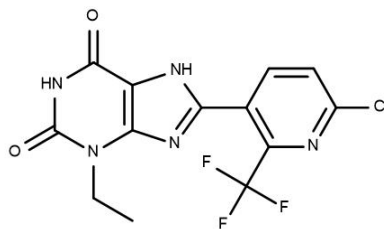
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 181

HPLC : RT = 0.27 分、方法 F

【0036】

中間体4.4

【化19】



4.4

DMF (4.00 mL、49.2ミリモル) 及び DMSO (4.00 mL、56.3ミリモル) 中の中間体3.2 (0.8 g、3.1ミリモル) の混合物に、6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルバルデヒド (649 mg、3.1ミリモル) を添加し、混合物をマイクロ波中で100℃で45分間撹拌した。H₂Oを添加し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、1.10 gの生成物を得た。

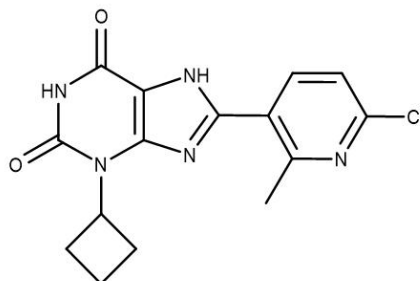
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 360

HPLC: RT=0.68分、方法F

【0037】

中間体4.6

【化20】



4.6

DMF (1 mL、12.3ミリモル) 及び DMSO (1 mL、14.1ミリモル) 中の中間体3.4 (300 mg、1.03ミリモル) の混合物に、6-クロロ-2-メチルピリジン-3-カルバルデヒド (160.5 mg、1.03ミリモル) を添加し、混合物をマイクロ波中で100℃で45分間撹拌した。H₂Oを添加し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、0.31 gの生成物を得た。

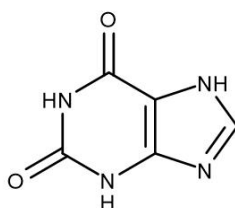
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 332 / 334

HPLC: RT=0.75分、方法F

【0038】

中間体4.8

【化21】



4.8

(ジエトキシメトキシ) エタン (52.7 mL、317ミリモル) 中の5,6-ジア

ミノー１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－２，４－ジオン－スルフェート（８．４５ｇ、３５．２ミリモル）の混合物に、ギ酸（３．０８ｍＬ、７０．４ミリモル）を添加し、混合物を１５０℃で一晩撹拌した。混合物を冷却し、Ｈ₂Ｏを添加し、得られた沈殿物を濾過し、Ｈ₂Ｏで洗浄し、乾燥させて、５．８３ｇの生成物を得た。

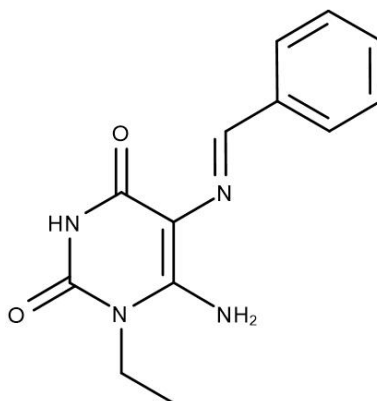
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 153.1

HPLC : RT = 0.10分、方法D

【0039】

中間体４．１０

【化22】



４．１０

Ｈ₂Ｏ（１０４ｍＬ）中の中間体３．２（２．０ｇ、８．２３ミリモル）の混合物に、ベンズアルデヒド（１．６７ｍＬ、１６．４６ミリモル）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、２．２７ｇの生成物を得た。

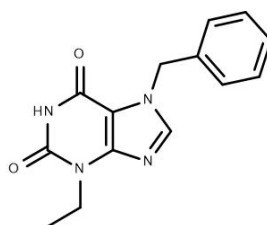
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 259 / 260

HPLC : RT = 0.41分、方法D

【0040】

中間体４．１１

【化23】



４．１１

（ジエトキシメトキシ）エタン（１７．４７ｍＬ、１０５ミリモル）中の中間体２３．１（５９４ｍｇ、１．６２ミリモル）の混合物に、ギ酸（１７０．６μＬ、４．５２ミリモル）を添加し、混合物を３０分間還流撹拌した。混合物を冷却し、Ｈ₂Ｏを添加し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、２４１ｍｇの生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 271 / 272

HPLC : RT = 0.39分、方法D

【0041】

中間体４．１２

10

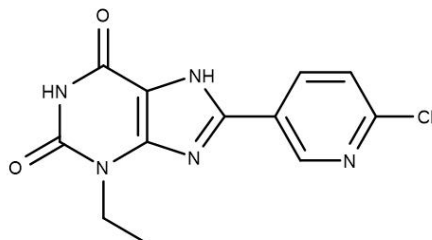
20

30

40

50

【化 2 4】



4.12

10

DMF (10 mL、123ミリモル) 及び DMSO (10 mL、141ミリモル) 中の中間体 3.2 (1.0 g、4.84ミリモル) の混合物に、6-クロロピリジン-3-カルバルデヒド (685 mg、4.84ミリモル) を添加し、混合物をマイクロ波中で 100℃ で 45 分間攪拌した。H₂O を添加し、得られた沈殿物を濾過し、H₂O で洗浄し、乾燥させて、1.0 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 292 / 294

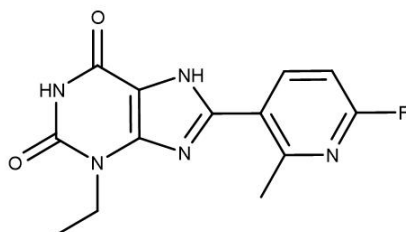
HPLC : RT = 0.57 分、方法 C

【0042】

中間体 4.13

【化 2 5】

20



4.13

30

中間体 3.2 及び 6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-カルバルデヒドを使用して中間体 4.12 と同様の方法で、中間体 4.13 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 290 / 291

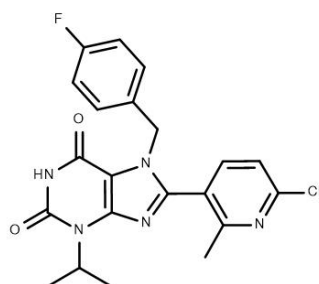
HPLC : RT = 0.52 分、方法 F

【0043】

中間体 5.1

【化 2 6】

40



5.1

DMF (3.00 mL)、THF (3 mL)、DMSO (3 mL) 中の中間体 4.1 (405 mg、1.27ミリモル) の混合物に、DIPEA (0.262 mL、1.52ミリモル) 及び 1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (0.157 mL、1.27ミリモル) を添加し、混合物を 80℃ で 2.5 時間攪拌した。混合物を TFA で酸性化し

50

、クロマトグラフィーで精製して、508mgの生成物を得た。

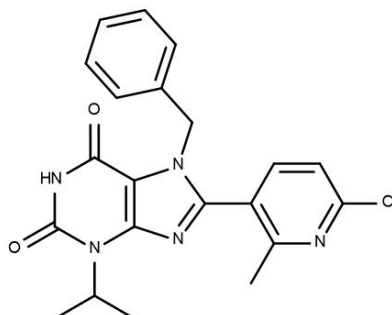
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 427

HPLC : RT=0.88分、方法F

【0044】

中間体5.2

【化27】



10

5.2

DMF (15.0mL) 中の中間体4.1 (1.5g、4.47ミリモル) の混合物に、DIPEA (0.923mL、5.37ミリモル) 及び (プロモメチル) ベンゼン (0.53mL、4.47ミリモル) を添加し、混合物を80℃で1時間攪拌した。H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮して、1.54gの生成物を得た。

20

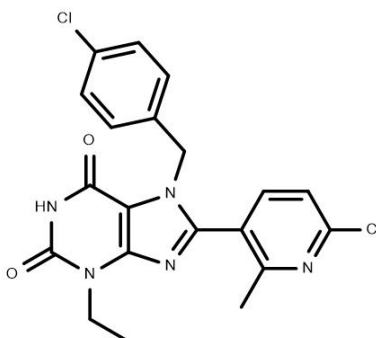
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 411 / 413

HPLC : RT=0.9分、方法F

【0045】

中間体5.3

【化28】



30

5.3

中間体4.2及び1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼンを使用して中間体5.1と同様の方法で、中間体5.3を調製した。

40

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 430

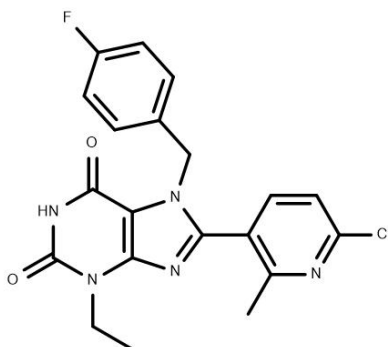
HPLC : RT=0.85分、方法F

【0046】

中間体5.4

50

【化 29】



10

5.4

DMF (10.0 mL) 中の中間体 4.2 (1.0 g、3.27 ミリモル) の混合物に、DIPEA (0.675 mL、3.93 ミリモル) 及び 1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (0.404 mL、3.27 ミリモル) を添加し、混合物を 80℃ で 4 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濾液をクロマトグラフィーにより精製して、0.67 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 414 / 416

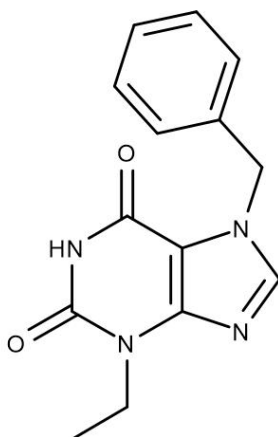
HPLC: RT=0.79 分、方法 F

【0047】

20

中間体 5.5

【化 30】



30

5.5

THF (0.53 mL) 及び DMSO (0.53 mL) 中の中間体 4.3 (150 mg、0.83 ミリモル) の混合物に、DIPEA (0.29 mL、1.67 ミリモル) を添加し、混合物を 80℃ で 5 分間攪拌した。次いで、(ブロメチル)ベンゼン (0.99 mL、0.83 ミリモル) を添加し、混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、85.0 mg の生成物を得た。

40

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 271 / 272

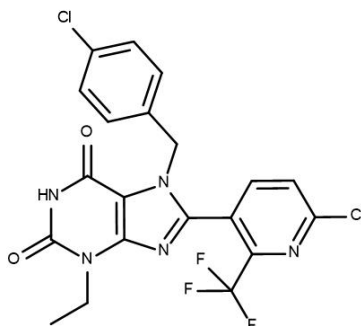
HPLC: RT=0.4 分、方法 G

【0048】

中間体 5.6

50

【化 3 1】



10

5. 6

DMF (4.0 mL) 中の中間体 4. 4 (0. 2 g、0. 56 ミリモル) の混合物に、DIPEA (0. 115 mL、0. 67 ミリモル) 及び 1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン (114 mg、0. 56 ミリモル) を添加し、混合物を 80℃ で 2. 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、クロマトグラフィーにより精製して、226 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 484

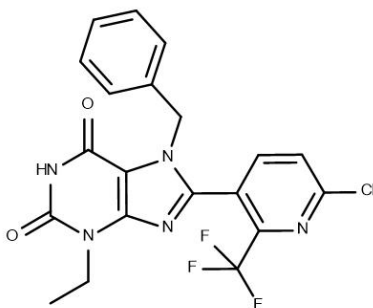
HPLC : RT = 0. 95 分、方法 F

【0049】

20

中間体 5. 7

【化 3 2】



30

5. 7

中間体 4. 4 及び (ブロメメチル) ベンゼンを使用して中間体 5. 6 と同様の方法で、中間体 5. 7 を調製した。

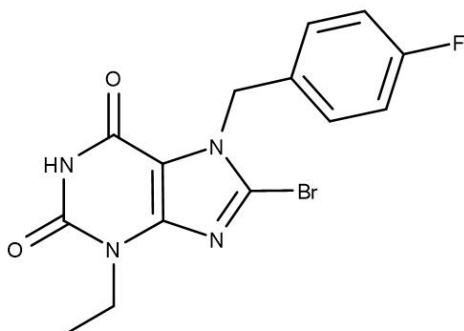
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 450

HPLC : RT = 0. 87 分、方法 F

【0050】

中間体 5. 9

【化 3 3】



40

50

5.9

DMF (1.0 mL) 中の中間体 13.1 (90 mg、0.347 ミリモル) の混合物に、DIPEA (0.119 mL、0.695 ミリモル) 及び 1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (0.043 mL、0.347 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。H₂O を添加し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、104 mg の生成物を得た。

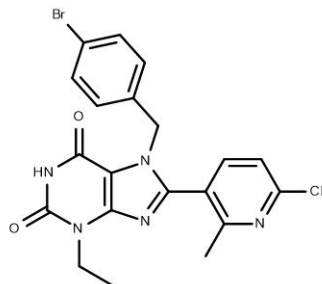
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 367 / 369

HPLC : RT = 0.74 分、方法 F

【0051】

中間体 5.10

【化34】



10

20

5.10

中間体 4.2 及び 1-ブromo-4-(ブロメチル)ベンゼンを使用して中間体 5.6 と同様の方法で、中間体 5.10 を調製した。

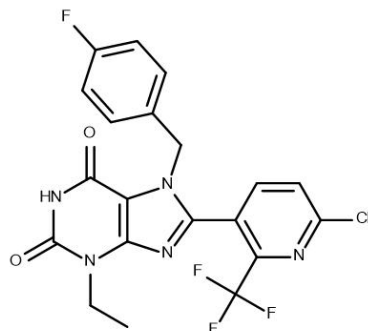
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 476

HPLC : RT = 0.88 分、方法 F

【0052】

中間体 5.11

【化35】



30

5.11

中間体 4.4 及び 1-(ブロメチル)-4-フルオロベンゼンを使用して中間体 5.6 と同様の方法で、中間体 5.11 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 468

HPLC : RT = 0.90 分、方法 F

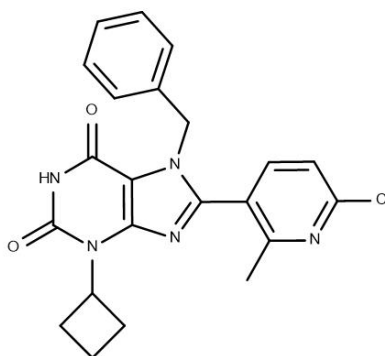
【0053】

中間体 5.12

40

50

【化 3 6】



10

5. 1 2

DMF (5.0 mL) 中の中間体 4. 6 (308 mg、0.93 ミリモル) の混合物に、DIPEA (0.192 mL、1.11 ミリモル) 及び (ブロモメチル) ベンゼン (110.3 μ L、0.93 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物をクロマトグラフィーにより精製して、282 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 422 / 424

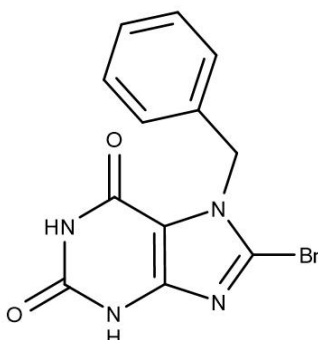
HPLC : RT = 0.96 分、方法 F

【0054】

20

中間体 5. 1 4

【化 3 7】



30

5. 1 4

DMF (35 mL)、THF (35 mL)、及び DMSO (35 mL) 中の中間体 13. 2 (6.1 g、13.2 ミリモル) の混合物に、DIPEA (6.8 mL、39.6 ミリモル) 及び (ブロモメチル) ベンゼン (1.67 mL、14.5 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 45 分間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、1.70 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 321

HPLC : RT = 0.56 分、方法 F

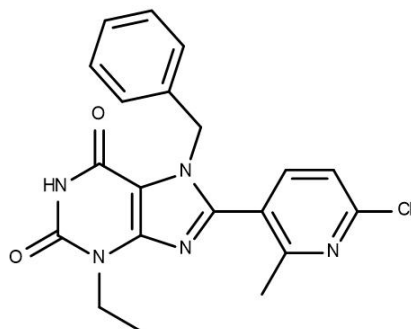
40

【0055】

中間体 5. 1 5

50

【化 38】



10

5.15

DMF (10.0 mL) 中の中間体 4.2 (1.0 g、3.27 ミリモル) の混合物に、DIPEA (0.675 mL、3.93 ミリモル) 及び (プロモメチル) ベンゼン (388.5 μ L、3.27 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濾過し、クロマトグラフィーにより精製して、684 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 396 / 398

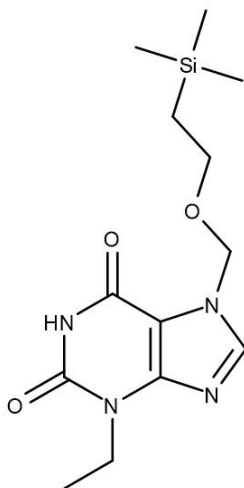
HPLC : RT = 0.78 分、方法 F

【0056】

中間体 5.17

20

【化 39】



30

5.17

DMSO (2 mL) 及び THF (2 mL) 中の中間体 4.3 (540 mg、3 ミリモル) の混合物に、DIPEA (1.03 mL、6 ミリモル) 及び [2-(クロロメトキシ)エチル] トリメチルシラン (0.53 mL、3 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌して粗生成物を得て、これを更に精製することなく使用した。

40

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 311

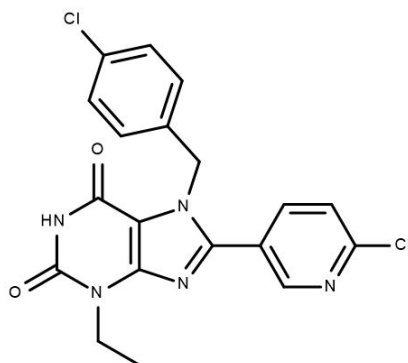
HPLC : RT = 0.54 分、方法 D

【0057】

中間体 5.18

50

【化 40】



10

5.18

DMF (3 mL、37 ミリモル) 中の中間体 4.12 (350 mg、1.2 ミリモル) の混合物に、DIPEA (247.7 μ L、1.44 ミリモル) 及び 1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン (246.6 mg、1.2 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、クロマトグラフィーにより精製して、148 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 416 / 418

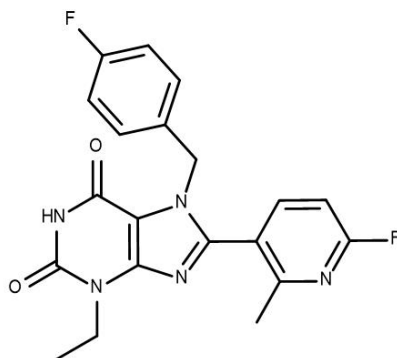
HPLC : RT = 0.85 分、方法 F

20

【0058】

中間体 5.19

【化 41】



30

5.19

DMF (5 mL、61.5 ミリモル) 中の中間体 4.13 (426 mg、1.47 ミリモル) の混合物に、DIPEA (304 μ L、1.77 ミリモル) 及び 1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼン (193 μ L、1.47 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、344 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 398 / 400

HPLC : RT = 0.73 分、方法 F

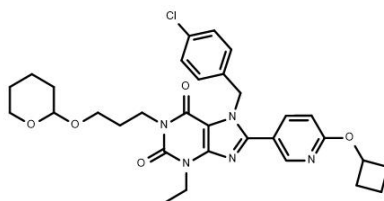
40

【0059】

中間体 5.20

50

【化 4 2】



5.20

THF (413 μ L、5.2ミリモル) 及び DMSO (413 μ L、5.8ミリモル) 中の中間体 22.1 (23.5mg、0.05ミリモル) の混合物に、DIPEA (9.5 μ L、0.06ミリモル) 及び 1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン (15.4mg、0.075ミリモル) を添加し、混合物を 50℃で攪拌した。混合物を冷却し、更に精製することなく使用した。

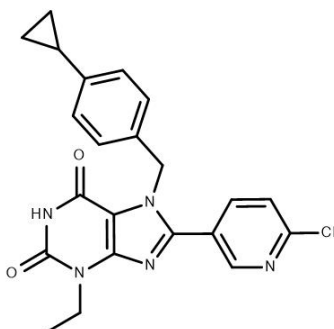
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 594

HPLC : RT=0.9分、方法 D

【0060】

中間体 5.21

【化 4 3】



5.21

中間体 4.12 (300mg、1.03ミリモル) を DMF (1mL)、THF (1mL)、及び DMSO (1mL) に溶解した。DIPEA (581 μ L、3.4ミリモル) を添加し、混合物を 80℃で 5分間攪拌した。次いで、中間体 24.1 (217mg、1.03ミリモル) を添加し、混合物を 80℃で 1.5時間攪拌した。反応混合物を TFA で酸性化し、濾過し、クロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、61.1mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 422

HPLC : RT=0.91分、方法 F

【0061】

中間体 5.23

10

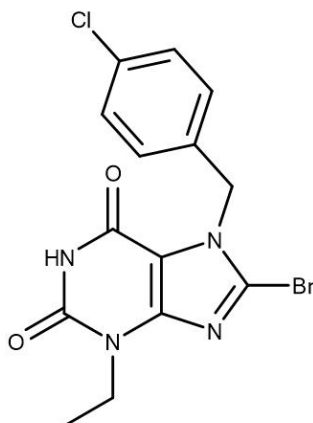
20

30

40

50

【化 4 4】



10

5. 2 3

DMF (5.75 mL) 中の中間体 13.1 (611 mg、2.36 ミリモル) の混合物に、DIPEA (1.22 mL、7.08 ミリモル) 及び 1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン (484.6 mg、2.36 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、850 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 385

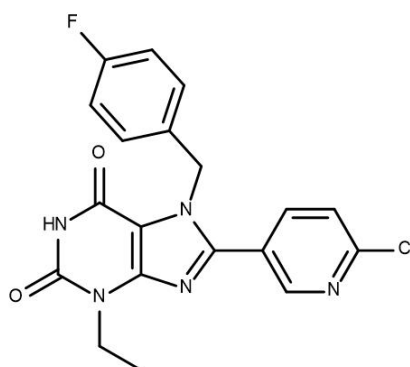
20

HPLC : RT=0.57 分、方法 G

【0062】

中間体 5.24

【化 4 5】



30

5. 2 4

DMF (3 mL) 中の中間体 4.12 (150 mg、0.514 ミリモル) の混合物に、DIPEA (106 μL、0.617 ミリモル) 及び 1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (63.5 μL、0.514 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で一晩撹拌した。混合物を冷却し、濾過し、クロマトグラフィーにより精製して、54.0 mg の生成物を得た。

40

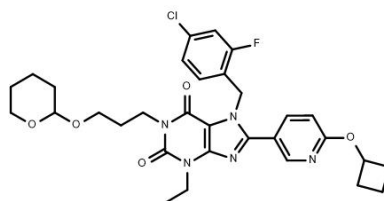
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 400 / 402

HPLC : RT=0.79 分、方法 F

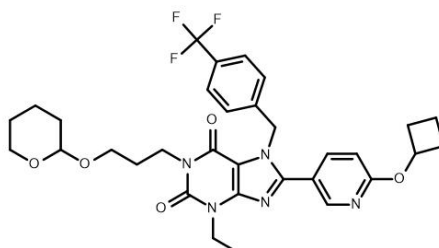
【0063】

中間体 5.25

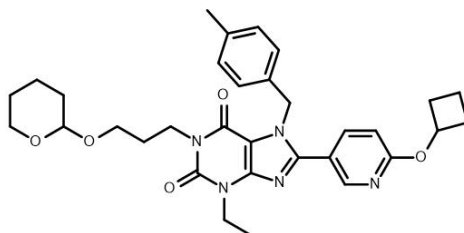
50



【化 4 7】



【化 4 8】



THF (744 μ L、9.27ミリモル) 及び DMSO (740 μ L、10.4ミリモル) 中の中間体 22.1 (42.3 mg、0.09ミリモル) の混合物に、DIPEA (17 μ L、0.10ミリモル) 及び 1-(プロモメチル)-4-メチルベンゼン (25 mg、0.135ミリモル) を添加し、混合物を 50℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、更に精製することなく使用した。

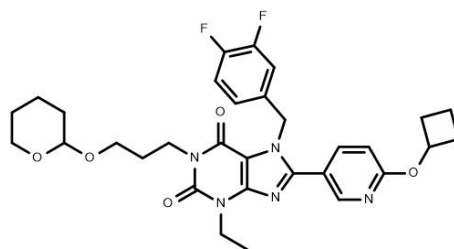
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 574

HPLC : RT = 0.91分、方法D

【0066】

中間体5.28

【化49】



10

5.28

THF (744 μL、9.27ミリモル) 及び DMSO (740 μL、10.4ミリモル) 中の中間体22.1 (42.3mg、0.09ミリモル) の混合物に、DIPEA (17 μL、0.10ミリモル) 及び4-(ブロモメチル)-1,2-ジフルオロベンゼン (28mg、0.135ミリモル) を添加し、混合物を50℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、更に精製することなく使用した。

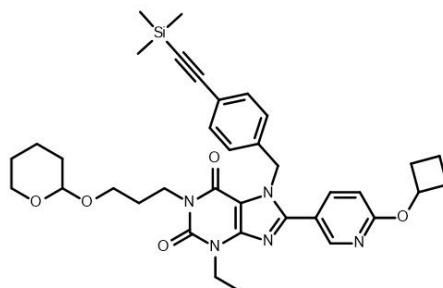
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 596

HPLC : RT = 0.88分、方法D

【0067】

中間体5.29

【化50】



30

5.29

THF (1mL、12.5ミリモル) 及び DMSO (1mL、14.1ミリモル) 中の中間体22.1 (74mg、0.102ミリモル) の混合物に、DIPEA (81 μL、0.47ミリモル) 及び中間体24.2 (63mg、0.24ミリモル) を添加し、混合物を50℃で45分間及び90℃で一晩攪拌した。追加のDIPEA、及び中間体24.2、並びにACN (2mL) を添加し、混合物を90℃で4時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、クロマトグラフィーにより精製して、13.0mgの生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 656

HPLC : RT = 0.97分、方法A

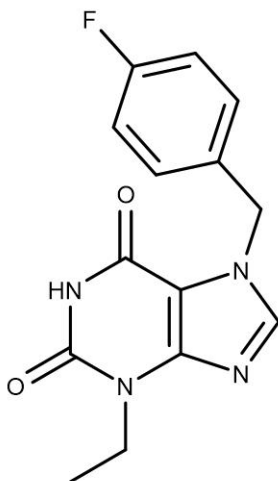
【0068】

中間体5.30

40

50

【化 5 1】



5.30

THF (1.42 mL) 及び DMSO (1.42 mL) 中の中間体 4.3 (400 mg、2.22 ミリモル) の混合物に、DIPEA (274 μ L、4.44 ミリモル) 及び 5 分後に 80℃ で 1- (ブロモメチル) -4-フルオロベンゼン (274 μ L、2.22 ミリモル) を添加し、混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、268 mg の生成物を得た。

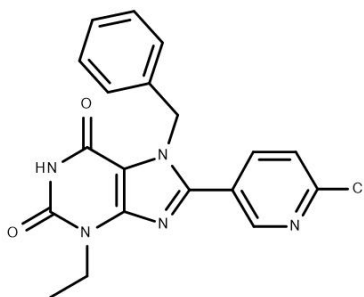
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 289

HPLC : RT = 0.59 分、方法 F

【0069】

中間体 5.31

【化 5 2】



5.31

DMF (3 mL、37 ミリモル) 中の中間体 4.12 (150 mg、0.514 ミリモル) の混合物に、DIPEA (106 μ L、0.617 ミリモル) 及び (ブロモメチル) ベンゼン (61 μ L、0.514 ミリモル) を添加し、混合物を 80℃ で一晩攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、クロマトグラフィーにより精製して、57.0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 382 / 384

HPLC : RT = 0.78 分、方法 F

【0070】

中間体 6.1

10

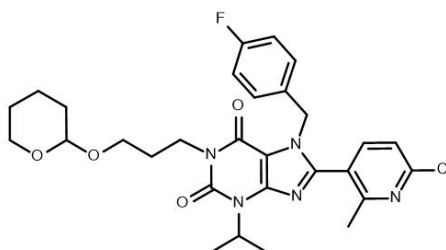
20

30

40

50

【化 5 3】



6. 1

10

無水DMF（2 mL）中の中間体 5. 1（0. 51 g、1. 19 ミリモル）の混合物に、 K_2CO_3 （0. 328 g、2. 38 ミリモル）及び 2-（3-ブロモプロポキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン（0. 302 mL、1. 78 ミリモル）を添加し、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。 H_2O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、556 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 570

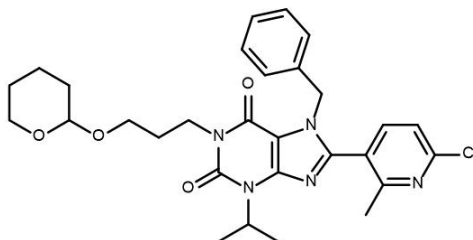
HPLC : RT = 0. 83 分、方法 D

【0071】

中間体 6. 2

20

【化 5 4】



6. 2

30

中間体 5. 2 を使用して中間体 6. 1 と同様の方法で、中間体 6. 2 を調製した。

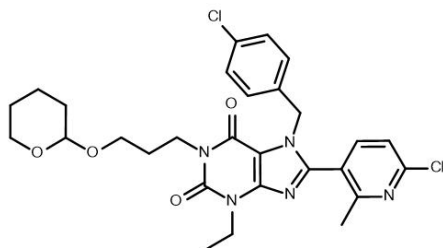
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 553 / 554

HPLC : RT = 0. 82 分、方法 G

【0072】

中間体 6. 3

【化 5 5】



6. 3

40

無水DMF（2 mL）中の中間体 5. 3（0. 39 g、0. 91 ミリモル）の混合物に、 K_2CO_3 （0. 252 g、1. 82 ミリモル）及び 2-（3-ブロモプロポキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン（0. 232 mL、1. 37 ミリモル）を添加し、混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。 H_2O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、438 mg の生成

50

物を得た。

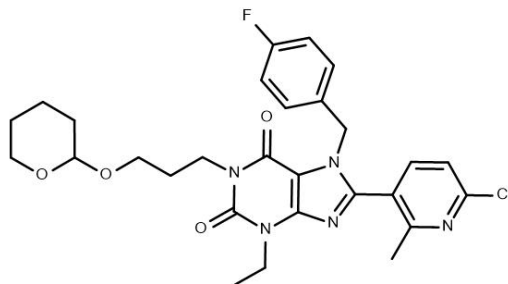
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 572

HPLC : RT = 1.38分、方法C

【0073】

中間体6.4

【化56】



10

6.4

中間体5.4を使用して中間体6.1と同様の方法で、中間体6.4を調製した。

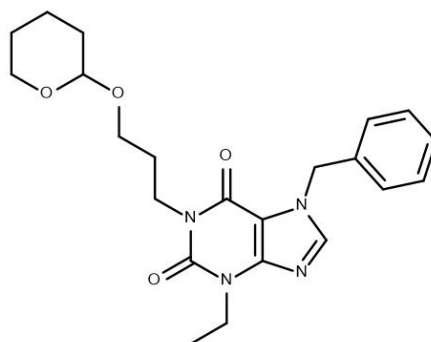
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 556 / 558

HPLC : RT = 0.77分、方法D

【0074】

中間体6.5

【化57】



20

30

6.5

中間体5.5を使用して中間体6.1と同様の方法で、中間体6.5を調製した。

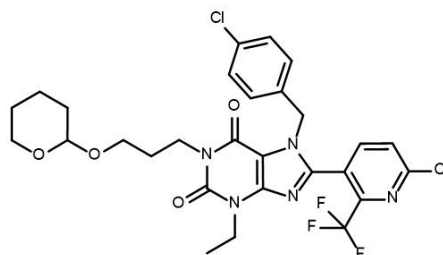
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 413 / 414

HPLC : RT = 0.63分、方法G

【0075】

中間体6.6

【化58】



40

6.6

中間体5.6を使用して中間体6.3と同様の方法で、中間体6.6を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 626

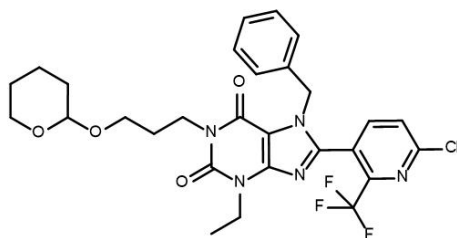
50

HPLC: RT = 1.45分、方法C

【0076】

中間体6.7

【化59】



10

6.7

中間体5.7を使用して中間体6.3と同様の方法で、中間体6.7を調製した。

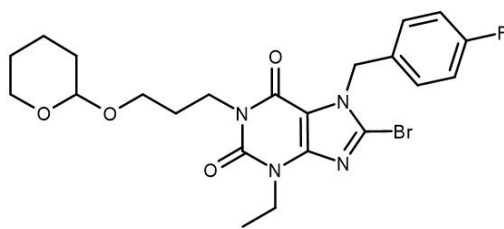
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 592

HPLC: RT = 1.38分、方法C

【0077】

中間体6.9

【化60】



20

6.9

中間体5.9を使用して中間体6.3と同様の方法で、中間体6.9を調製した。

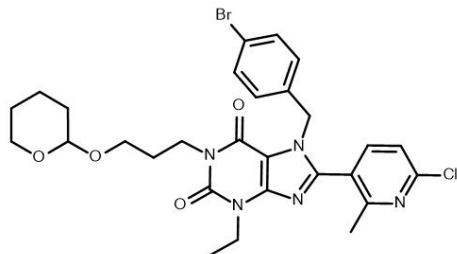
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 510 / 511

HPLC: RT = 0.73分、方法G

【0078】

中間体6.10

【化61】



40

6.10

中間体5.10を使用して中間体6.3と同様の方法で、中間体6.10を調製した。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 618

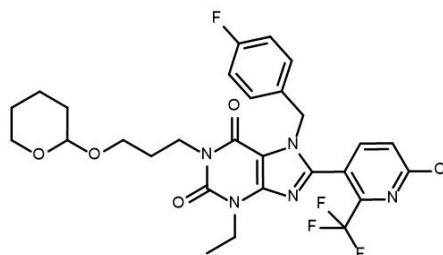
HPLC: RT = 0.83分、方法D

【0079】

中間体6.11

50

【化 6 2】



6.11

10

無水DMF（2 mL）中の中間体5.11（192 mg、0.41ミリモル）の混合物に、 K_2CO_3 （114 mg、0.82ミリモル）及び2-（3-ブロモプロポキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン（0.105 mL、0.62ミリモル）を添加し、混合物を50℃で2時間攪拌した。H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、207 mgの生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 610

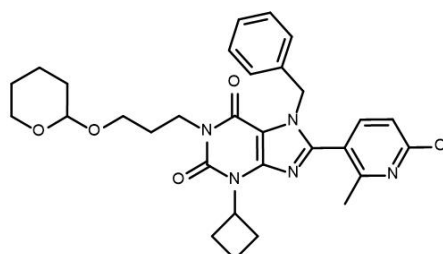
HPLC : RT=1.40分、方法C

【0080】

中間体6.12

【化 6 3】

20



6.12

30

無水DMF（3 mL）中の中間体5.12（282 mg、0.67ミリモル）の混合物に、 K_2CO_3 （277.2 mg、2.01ミリモル）及び2-（3-ブロモプロポキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン（170.4 µL、1.00ミリモル）を添加し、混合物を80℃で2時間攪拌した。H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、321 mgの生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 564 / 566

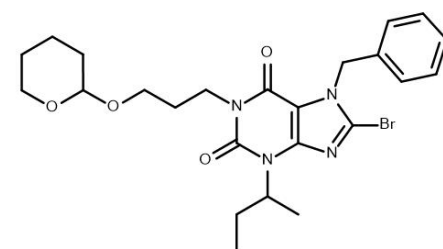
HPLC : RT=0.84分、方法F

【0081】

中間体6.14

【化 6 4】

40



6.14

THF（7.73 mL）、DMSO（7.78 mL）、及びDMF（7.84 mL）中

50

の中間体 19.1 (700 mg、1.86 ミリモル) の混合物に、 K_2CO_3 (769 mg、0.006 モル) 及び 2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.42 mL、2.78 ミリモル) を添加し、混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。混合物を冷却し、ACN で希釈し、クロマトグラフィーにより精製して、811 mg の生成物を得た。

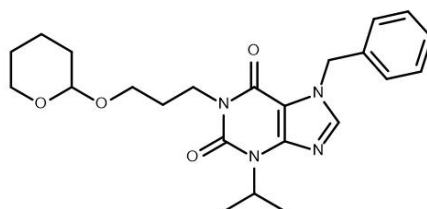
MS (ESI⁺) : (M+H-THP)⁺ 437

HPLC : RT = 0.84 分、方法 G

【0082】

中間体 6.15

【化 65】



6.15

無水 DMF (5 mL) 中の中間体 19.2 (660 mg、2.16 ミリモル) の混合物に、 K_2CO_3 (0.9 g、6.48 ミリモル) 及び 2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.55 mL、3.24 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。 H_2O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、真空中で濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥して、767 mg の生成物を得た。

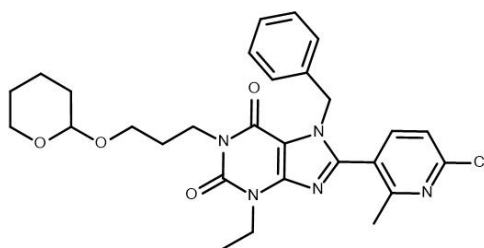
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 427 / 428

HPLC : RT = 0.97 分、方法 F

【0083】

中間体 6.16

【化 66】



6.16

中間体 5.15 を使用して中間体 6.11 と同様の方法で、中間体 6.16 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 538 / 540

HPLC : RT = 1.06 分、方法 F

【0084】

中間体 6.18

10

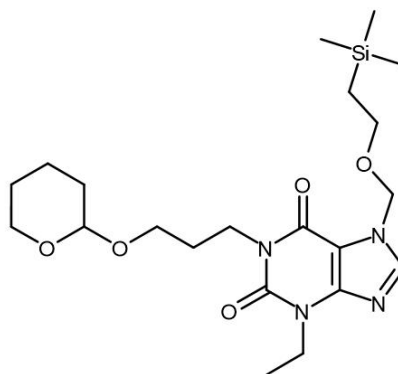
20

30

40

50

【化 6 7】



10

6. 1 8

中間体 5. 1 7 の反応混合物に、 K_2CO_3 (1 2 4 4 m g、9 モル) 及び 2 - (3 - ブロモプロポキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (7 6 4 μ L、4. 5 ミリモル) を添加し、混合物を 9 0 $^{\circ}C$ で一晩攪拌した。混合物を冷却し、クロマトグラフィーにより精製して、9 2 0 m g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H-THP)⁺ 3 6 9

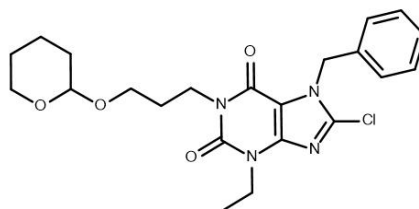
HPLC : RT = 0. 7 5 分、方法 D

【0 0 8 5】

20

中間体 6. 1 9

【化 6 8】



6. 1 9

30

DMF (1 0 m L) 中の中間体 1 1. 5 (0. 6 3 g、2. 0 8 ミリモル) の混合物に、 K_2CO_3 (0. 8 6 g、6. 2 3 ミリモル) 及び 2 - (3 - ブロモプロポキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (0. 5 3 m L、3. 1 2 ミリモル) を添加し、混合物を 8 0 $^{\circ}C$ で 2 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、4 1 4 m g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 4 4 7 / 4 4 9

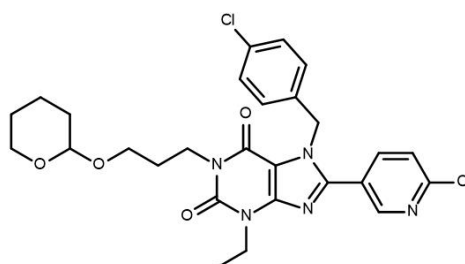
HPLC : RT = 0. 7 3 分、方法 G

【0 0 8 6】

中間体 6. 2 0

40

【化 6 9】



6. 2 0

50

無水DMF (1 mL) 中の中間体 5.18 (148 mg、0.356 ミリモル) の混合物に、 K_2CO_3 (98.3 mg、0.711 ミリモル) 及び 2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (90.4 μ L、0.533 ミリモル) を添加し、混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、174 mg の生成物を得た。

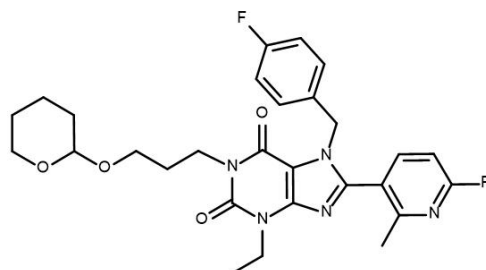
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 558 / 560

HPLC : RT = 1.38 分、方法 C

【0087】

中間体 6.21

【化70】



6.21

中間体 5.19 を使用して中間体 6.19 と同様の方法で、中間体 6.21 を調製した。

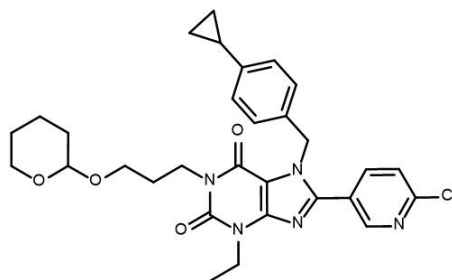
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 540 / 541

HPLC : RT = 0.69 分、方法 D

【0088】

中間体 6.22

【化71】



6.22

DMF (2 mL) 中の中間体 5.21 (61 mg、0.145 ミリモル) の混合物に、 K_2CO_3 (40 mg、0.29 ミリモル) 及び 2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (36.8 μ L、0.217 ミリモル) を添加し、混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、66 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 564

HPLC : RT = 1.17 分、方法 F

【0089】

中間体 6.24

10

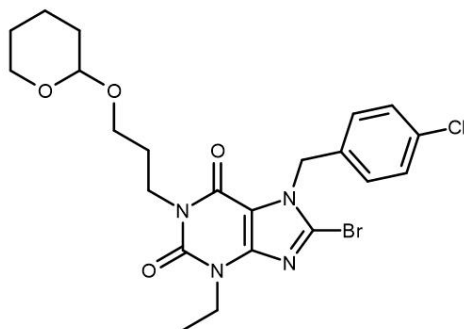
20

30

40

50

【化 7 2】



10

6.24

DMF (3.81 mL) 中の中間体 5.23 (900 mg、2.35 ミリモル) の混合物に、 K_2CO_3 (0.97 g、7.04 ミリモル) 及び 2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.60 mL、3.52 ミリモル) を添加し、混合物を 110 °C で 1 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、ACN で希釈し、クロマトグラフィーにより精製して、1.15 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H-THP)⁺ 527

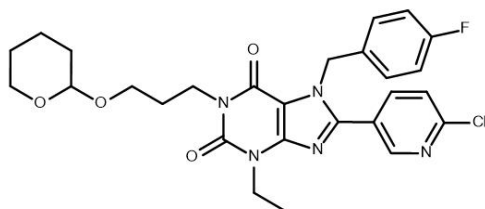
HPLC : RT = 0.79 分、方法 G

【0090】

20

中間体 6.25

【化 7 3】



6.25

30

DMF (1 mL) 中の中間体 5.24 (54 mg、0.135 ミリモル) の混合物に、 K_2CO_3 (37 mg、0.270 ミリモル) 及び 2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (34.3 μ L、0.203 ミリモル) を添加し、混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、55.0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H-THP)⁺ 542 / 544

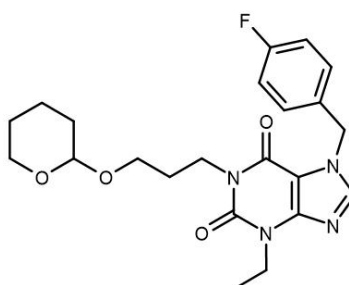
HPLC : RT = 1.32 分、方法 C

【0091】

中間体 6.26

40

【化 7 4】



50

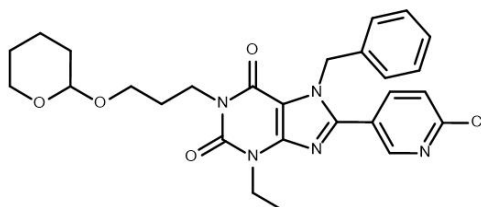
DMF (3 mL) 中の中間体 5.30 (268 mg、0.928 ミリモル) の混合物に、 K_2CO_3 (567 mg、1.856 ミリモル) 及び 2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.24 mL、1.392 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、345 mg の生成物を得た。

H P L C : R T = 0 . 9 1 分、方法 F

10

中間体 6 . 2 7

【化 7 5】



20

中間体 5. 31 を使用して中間体 6. 25 と同様の方法で、中間体 6. 27 を調製した。

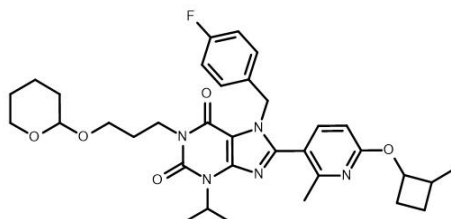
MS (ESI⁺) : (M+H-THP)⁺ 524/526

HPLC: RT=1.31分、方法C

【 0 0 9 3 】

中間体 7 . 1

【化 7 6】



30

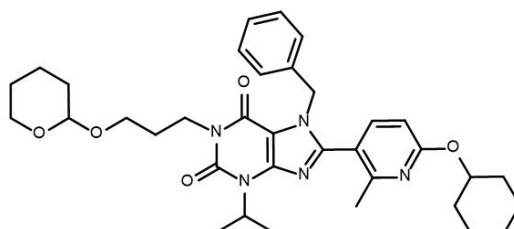
ジオキサン（１ｍＬ）中の中間体 6．１（５０ｍｇ、０．０８８ミリモル）の混合物に、２－メチルシクロブタン－１－オール（０．５ｍＬ）及び水素化ナトリウム（５５％、７．７ｍｇ、０．１７５ミリモル）を添加した。混合物を１００℃で６時間攪拌した。Ｈ₂Ｏを添加し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

HPLC: RT = 1.36分、方法F

【 0 0 9 4 】

中間体 7. 2

【化 7 7】



7. 2

DMF (0.5 mL) 中のシクロヘキサノール (26.7 μ L、0.254ミリモル) 及び水素化ナトリウム (11.1 mg、0.254ミリモル) の混合物に、中間体 6. 2 (70 mg、0.127ミリモル) を添加し、反応物を 50℃で1時間攪拌した。H₂Oを添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

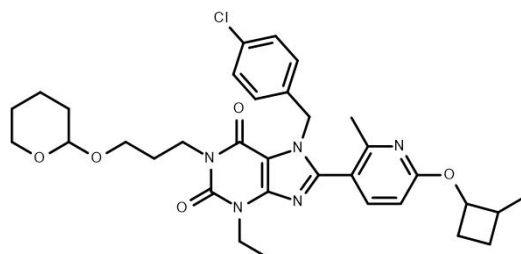
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 616 / 617

HPLC : RT=0.75分、方法 E

【0095】

中間体 7. 3

【化 78】



7. 3

2-メチルシクロブタン-1-オール (0.5 mL) 中の水素化ナトリウム (55%、7.6 mg、0.18ミリモル) の混合物に、中間体 6. 3 (50 mg、0.09ミリモル) を添加し、混合物を 100℃で1.5時間攪拌した。H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、更に精製することなく使用した。

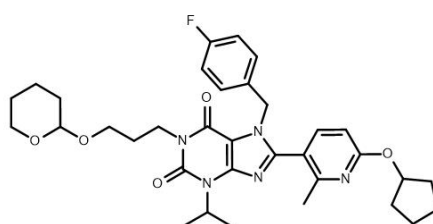
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 622

HPLC : RT=1.65分、方法 C

【0096】

中間体 7. 4

【化 79】



7. 4

中間体 6. 1 及びシクロペンタノールを使用して中間体 7. 1 と同様の方法で、中間体 7. 4 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 621

HPLC : RT=1.36分、方法 F

【0097】

中間体 7. 5

10

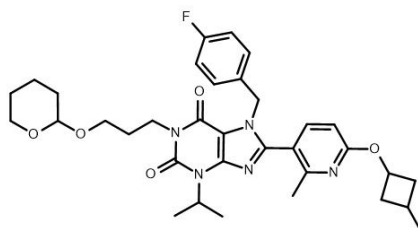
20

30

40

50

【化 8 0】



7. 5

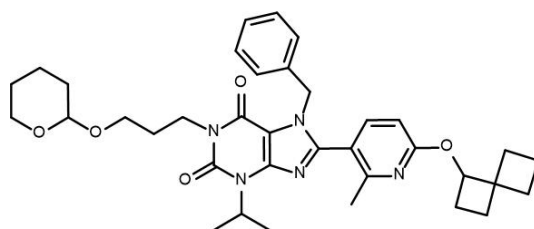
中間体 6. 1 及び 3-メチルシクロブタン-1-オールを使用して中間体 7. 1 と同様の
方法で、中間体 7. 5 を調製した。

HPLC: RT = 1. 35 分、方法 F

【0098】

中間体 7. 6

【化 8 1】



7. 6

DMF (0. 5 mL) 中の中間体 6. 2 (70 mg、0. 13 ミリモル) の混合物に、
スピロ [3. 3] 1-ヘプタノール (28. 5 mg、0. 25 ミリモル) 及び水素化ナト
リウム (55%、11. 1 mg、0. 25 ミリモル) を添加した。混合物を 50℃で1時
間攪拌した。H₂O を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃
縮し、粗生成物を更に精製することなく使用した。

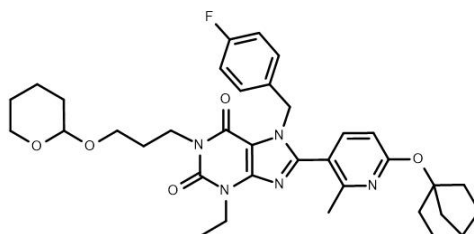
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 628 / 629

HPLC: RT = 0. 8 分、方法 E

【0099】

中間体 7. 7

【化 8 2】



7. 7

ジオキサン (1 mL) 中の中間体 6. 4 (135 mg、0. 24 ミリモル) の混合物に
、ピシクロ [2. 2. 1] 2-ヘプタノール (0. 5 mL、4. 28 ミリモル) 及び水素
化ナトリウム (55%、21. 2 mg、0. 49 ミリモル) を添加した。混合物を 110
℃で3時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ
、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、117 mg の生成
物を得た。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 632

HPLC: RT = 0. 98 分、方法 G

【0100】

10

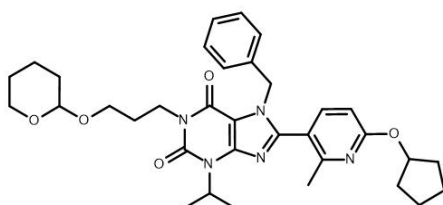
20

30

40

50

中間体 7. 8
【化 8 3】



7. 8

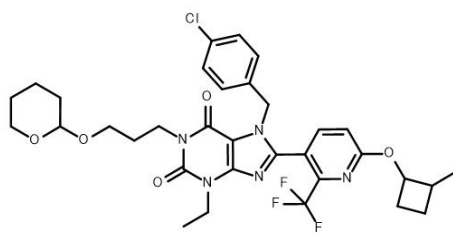
10

DMF (1 mL) 中のシクロペンタノール (1 mL) 及び水素化ナトリウム (55%、15.8 mg、0.36 ミリモル) の混合物に、中間体 6. 2 (100 mg、0.18 ミリモル) を添加し、反応物を 110℃ で 1.5 時間撹拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、更に精製することなく使用した。

HPLC: RT = 0.98 分、方法 D

【0101】

中間体 7. 9
【化 8 4】



20

7. 9

中間体 6. 6 を使用して中間体 7. 3 と同様の方法で、中間体 7. 9 を調製した。

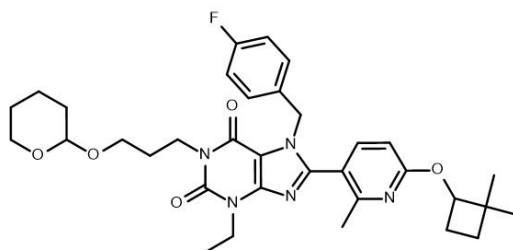
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 676

HPLC: RT = 1.65 分、方法 C

30

【0102】

中間体 7. 11
【化 8 5】



40

7. 11

2, 2-ジメチルシクロブタン-1-オール (0.5 mL) 及び水素化ナトリウム (55%、11 mg、0.252 ミリモル) の混合物に、中間体 6. 4 (70 mg、0.126 ミリモル) を添加し、反応物を室温で 2 時間撹拌した。H₂O を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を更に精製することなく使用した。

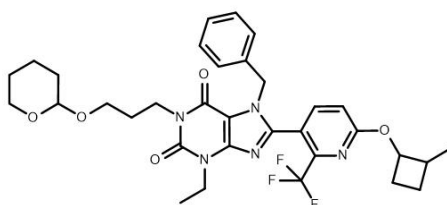
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 620 / 621

HPLC: RT = 0.97 分、方法 D

【0103】

50

中間体 7. 1 2
【化 8 6】



7. 1 2

10

2-メチルシクロブタン-1-オール (0. 5 ml) 中の水素化ナトリウム (55%、13. 3 mg、0. 30 ミリモル) の混合物に、中間体 6. 7 (90 mg、0. 15 ミリモル) を添加し、混合物を 100℃で 1. 5 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、33. 0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 642

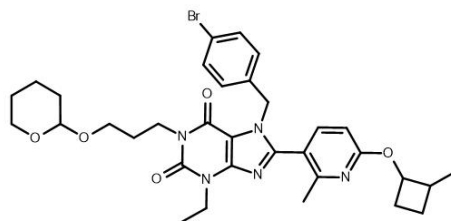
HPLC : RT=1. 62 分、方法 C

【0104】

中間体 7. 1 4

【化 8 7】

20



7. 1 4

中間体 6. 10 を使用して中間体 7. 11 と同様の方法で、中間体 7. 14 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 668

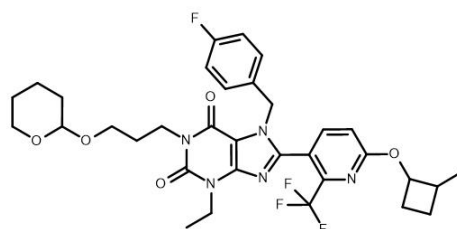
HPLC : RT=0. 99 分、方法 D

【0105】

中間体 7. 1 5

【化 8 8】

30



7. 1 5

2-メチルシクロブタン-1-オール (0. 3 ml) 中の水素化ナトリウム (55%、12. 9 mg、0. 30 ミリモル) の混合物に、中間体 6. 11 (90 mg、0. 15 ミリモル) を添加し、混合物を 100℃で 2 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して、69. 7 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 660

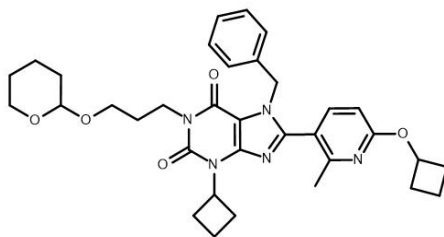
HPLC : RT=1. 61 分、方法 C

【0106】

40

50

中間体 7. 1 7
【化 8 9】



7. 1 7

10

DMF (1 mL) 中のシクロブタノール (44.2 μ L、0.567 ミリモル) 及び水素化ナトリウム (24.8 mg、0.567 ミリモル) の混合物に、中間体 6. 1 2 (160 mg、0.284 ミリモル) を添加し、反応物を 50 °C で 4.5 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

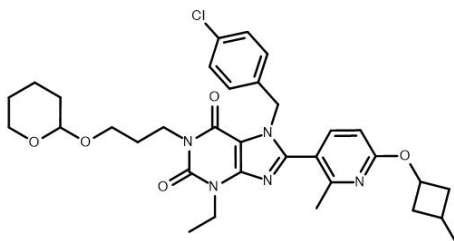
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 600 / 601

HPLC : RT = 0.99 分、方法 G

【0107】

中間体 7. 1 8
【化 9 0】

20



7. 1 8

30

3-メチルシクロブタン-1-オール (0.3 mL) 中の水素化ナトリウム (55%、12.2 mg、0.28 ミリモル) の混合物に、中間体 6. 3 (80 mg、0.14 ミリモル) を添加し、混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

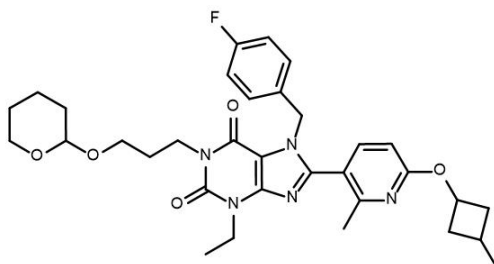
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 622

HPLC : RT = 1.64 分、方法 C

【0108】

中間体 7. 2 0
【化 9 1】

40



7. 2 0

中間体 6. 4 及び 3-メチルシクロブタン-1-オールを使用して中間体 7. 1 1 と同様の方法で、中間体 7. 2 0 を調製した。

50

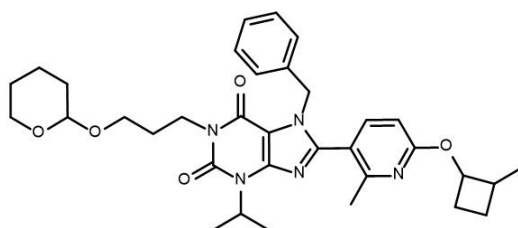
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 606 / 607

HPLC : RT = 0.93分、方法D

【0109】

中間体 7.21

【化92】



10

7.21

2-メチルシクロブタン-1-オール (0.5 mL) 中の水素化ナトリウム (55%、14.2 mg、0.33ミリモル) の混合物に、中間体 6.2 (100 mg、0.16ミリモル) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。H₂Oを添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

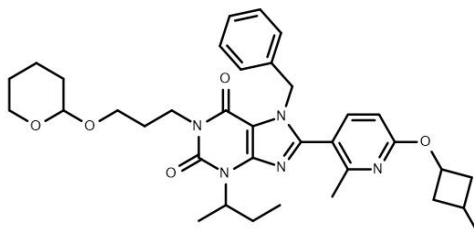
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 602 / 603

HPLC : RT = 1.68分、方法C

【0110】

中間体 7.22

【化93】



30

7.22

THF (2.5 mL) 中の中間体 15.2 (230 mg、0.42ミリモル) の混合物に、3-メチルシクロブタン-1-オール (72 mg、) 水素化ナトリウム (60%、33.5 mg、0.84ミリモル) を添加し、室温で1時間、40℃で30分間、及び60℃で1.5時間攪拌した。混合物を冷却し、更に精製することなく使用した。

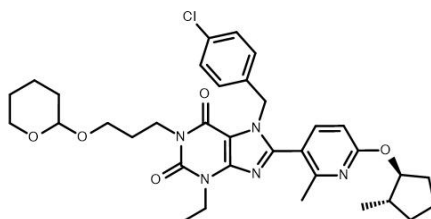
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 616

HPLC : RT = 0.75分、方法G

【0111】

中間体 7.23

【化94】



40

7.23

ジオキサン (0.5 mL) 中の中間体 6.3 (60 mg、0.11ミリモル) の混合物に、trans-2-メチルシクロペンタン-1-オール (1 mL) 及び水素化ナトリウ

50

ム（５５％、９．２ｍｇ、０．２１ミリモル）を添加した。混合物を１００℃で１．５時間攪拌した。Ｈ₂Ｏを添加し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮して、ラセミ混合物として１３．１ｍｇの生成物を得た。

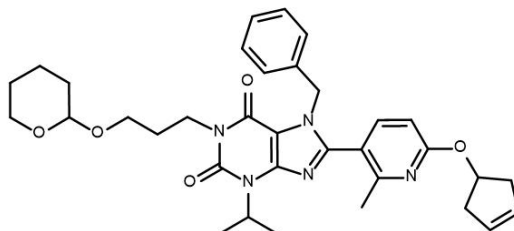
ＭＳ（ＥＳＩ⁺）：（Ｍ＋Ｈ）⁺ ６３６

ＨＰＬＣ：ＲＴ＝０．７６分、方法Ｈ

【０１１２】

中間体７．２４

【化９５】



７．２４

ＤＭＦ（０．５ｍｌ）中のシクロペンター３－エン－１－オール（２１．３ｍｇ、０．２５ミリモル）及び水素化ナトリウム（１１．１ｍｇ、０．２５ミリモル）の混合物に、中間体６．２（７０ｍｇ、０．１３ミリモル）を添加し、反応物を５０℃で１時間攪拌した。Ｈ₂Ｏを添加し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、更に精製することなく使用した。

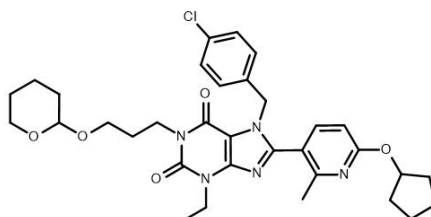
ＭＳ（ＥＳＩ⁺）：（Ｍ＋Ｈ）⁺ ６００／６０１

ＨＰＬＣ：ＲＴ＝０．６４分、方法Ｅ

【０１１３】

中間体７．２５

【化９６】



７．２５

シクロペンタノール（０．５ｍｌ）中の水素化ナトリウム（５５％、１１．６ｍｇ、０．２６６ミリモル）の混合物に、中間体６．３（７６ｍｇ、０．１３３ミリモル）を添加し、混合物を１００℃で１．５時間攪拌した。Ｈ₂Ｏを添加し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、２６．２ｍｇの生成物を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ⁺）：（Ｍ＋Ｈ）⁺ ６２２

ＨＰＬＣ：ＲＴ＝１．６４分、方法Ｃ

【０１１４】

中間体７．２６

10

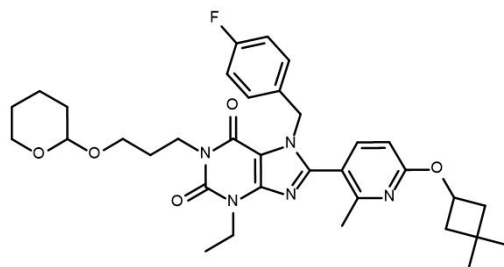
20

30

40

50

【化 9 7】



7. 2 6

10

中間体 6. 4 及び 3, 3-ジメチルシクロブタン-1-オールを使用して中間体 7. 2 1 と同様の方法で、中間体 7. 2 6 を調製した。

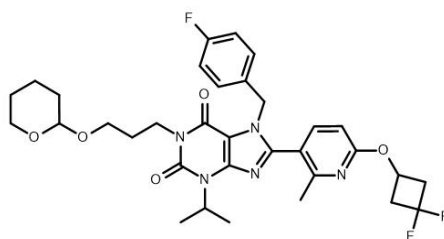
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 620 / 621

HPLC : RT = 0. 96 分、方法 D

【0115】

中間体 7. 2 7

【化 9 8】



20

7. 2 7

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

無水ジオキサン (2 ml、22. 7 ミリモル) 中の中間体 6. 1 (74 mg、0. 13 ミリモル)、5-(ジ-tert-ブチルホスファニル)-1', 3', 5'-トリフェニル-1'-H-1, 4'-ビピラゾール (3. 3 mg、0. 006 ミリモル)、トリス (1 E, 4 E)-1, 5-ジフェニルペンター-1, 4-ジエン-3-オン) ジパラジウム (4. 8 mg、0. 005 ミリモル)、Cs₂CO₃ (42. 3 mg、0. 13 ミリモル)、及び 3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-オール (300 µL) の混合物をマイクロ波中で 100 °C で 45 分間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、得られた粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、53. 0 mg の生成物を得た。

30

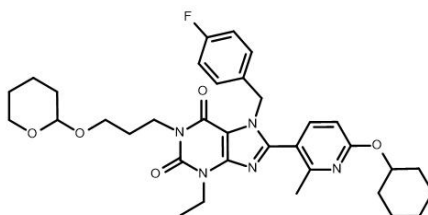
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 462 / 463

HPLC : RT = 0. 9 分、方法 G

【0116】

中間体 7. 2 8

【化 9 9】



40

7. 2 8

シクロヘキサノール (0. 5 mL、4. 8 ミリモル) 及びジオキサン (1 mL、11. 3 ミリモル) 中の中間体 6. 4 (50 mg、0. 09 ミリモル) の混合物に、水素化ナトリウム (55%、7. 9 mg、0. 18 ミリモル) を添加し、反応物を 110 °C で 1 時間

50

撈拌した。H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

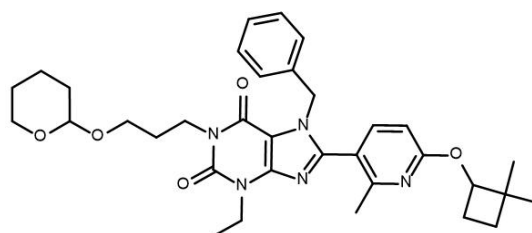
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 620

HPLC : RT=0.95分、方法F

【0117】

中間体7.29

【化100】



7.29

2,2-ジメチルシクロブタン-1-オール (0.5 mL) 中の水素化ナトリウム (5%、11.4 mg、0.26ミリモル) の混合物に、中間体6.16 (70 mg、0.13ミリモル) を添加し、混合物を50℃で1時間撈拌した。H₂Oを添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

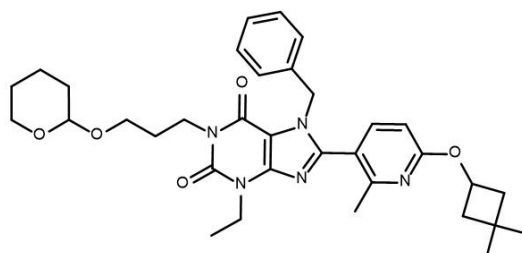
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 602 / 603

HPLC : RT=1.32分、方法F

【0118】

中間体7.30

【化101】



7.30

3,3-ジメチルシクロブタン-1-オール (0.5 mL) 中の水素化ナトリウム (5%、11.4 mg、0.26ミリモル) の混合物に、中間体6.16 (70 mg、0.13ミリモル) を添加し、混合物を室温で1時間撈拌した。追加の水素化ナトリウムを添加し、混合物を50℃で1時間撈拌した。H₂Oを添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 602 / 603

HPLC : RT=1.29分、方法F

【0119】

中間体7.31

10

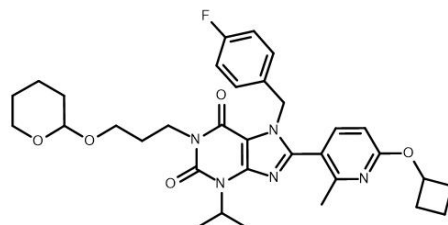
20

30

40

50

【化 1 0 2】



7.31

中間体 6.1 を使用して中間体 7.21 と同様の方法で、中間体 7.31 を調製した。

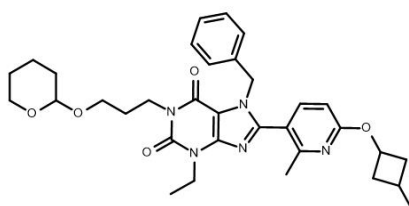
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 606

HPLC : RT = 0.85 分、方法 D

【0120】

中間体 7.32

【化 1 0 3】



7.32

ジオキサン (0.5 mL、5.67 ミリモル) 中の中間体 6.16 (83 mg、0.15 ミリモル) の混合物に、3-メチルシクロブタン-1-オール (0.5 mL) 及び水素化ナトリウム (55%、13.5 mg、0.31 ミリモル) を添加し、反応物を 100 °C で 2 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、更に精製することなく使用した。

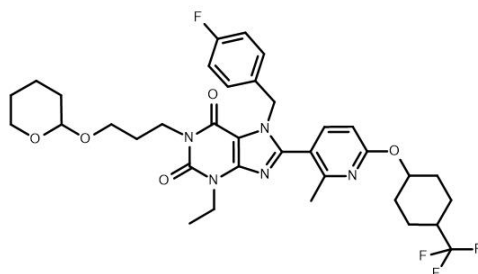
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 588

HPLC : RT = 0.93 分、方法 D

【0121】

中間体 7.34

【化 1 0 4】



7.34

中間体 6.4 及び 4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-オールを使用して中間体 7.6 と同様の方法で、中間体 7.34 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 688 / 689

HPLC : RT = 0.94 分、方法 G

【0122】

中間体 7.35

10

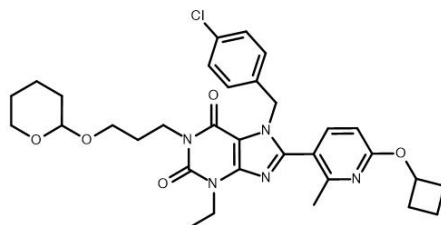
20

30

40

50

【化 1 0 5】



7. 3 5

シクロブタノール（１．５ｍｌ）中の水素化ナトリウム（５５％、１２．７ｍｇ、０．２９ミリモル）の混合物に、中間体６．３（８３ｍｇ、０．１４５ミリモル）を添加し、混合物を１００℃で一晩攪拌した。Ｈ₂Ｏを添加し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

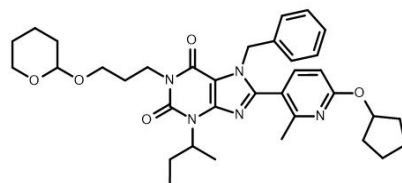
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 622

HPLC: RT=1.64分、方法C

【 0 1 2 3 】

中間体 7 . 3 6

【化 1 0 6】



7 . 3 6

THF (2.52 ml、31.4 ミリモル) 中の中間体 15.2 (230 mg、0.42 ミリモル) の混合物に、シクロペンタノール (72 mg、0.84 ミリモル) 及び水素化ナトリウム (60%、33.5 mg、0.84 ミリモル) を添加し、反応物を室温で 1 時間、40℃で 30 分間、及び 60℃で 1.5 時間攪拌した。混合物を冷却し、更に精製することなく使用した。

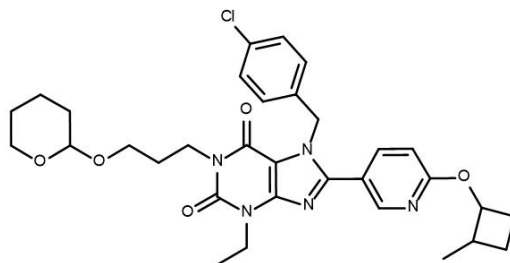
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 616

HPLC: RT=0.75分、方法E

【 0 1 2 4 】

中間体 7. 37

【化 1 0 7】



7 . 3 7

ジオキサン（０．３ｍｌ、３．４０ミリモル）中の中間体６．２０（５．７ｍｇ、０．１０２ミリモル）の混合物に、２－メチルシクロブタン－１－オール（０．２ｍｌ）及び水素化ナトリウム（５５％、８．９ｍｇ、０．２０４ミリモル）を添加し、反応物を室温で２時間及び４０℃で１時間攪拌した。Ｈ₂Ｏを添加し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

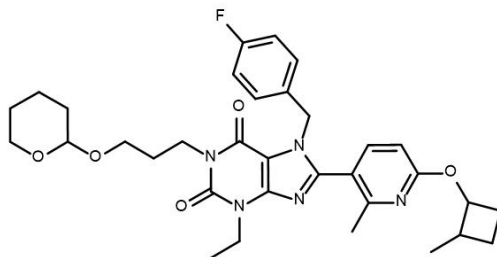
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 608 / 610

HPLC: RT = 1.62分、方法C

【0125】

中間体7.38

【化108】



10

7.38

2-メチルシクロブタン-1-オール (0.3 mL) 及び DMF (0.3 mL) 中の水素化ナトリウム (55%, 9.3 mg, 0.214 ミリモル) の混合物に、中間体 6.4 (70 mg, 0.107 ミリモル) を添加し、混合物を室温で1時間及び50℃で2時間攪拌した。H₂Oを添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 606 / 607

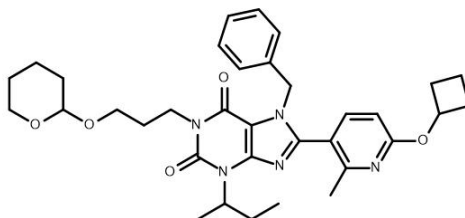
HPLC: RT = 1.6分、方法C

20

【0126】

中間体7.39

【化109】



30

7.39

THF (2.52 mL, 31.4 ミリモル) 中の中間体 15.2 (230 mg, 0.42 ミリモル) の混合物に、シクロブタノール (60.4 mg, 0.84 ミリモル) 及び水素化ナトリウム (60%, 33.5 mg, 0.84 ミリモル) を添加し、反応物を室温で1時間、40℃で30分間、及び60℃で1.5時間攪拌した。混合物を冷却し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

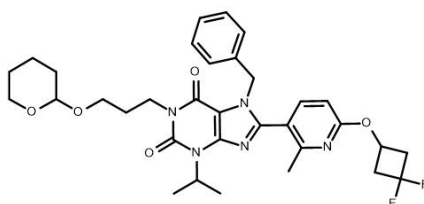
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 602

HPLC: RT = 0.69分、方法E

【0127】

中間体7.40

【化110】



40

7.40

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

50

無水ジオキサン（2 ml、22.7ミリモル）中の中間体6.2（70 mg、0.127ミリモル）、5-（ジ-tert-ブチルホスファニル）-1',3',5'-トリフェニル-1'H-1,4'-ビピラゾール（3.21 mg、0.006ミリモル）、トリス（1E,4E）-1,5-ジフェニルペンター-1,4-ジエン-3-オン）ジパラジウム（4.64 mg、0.005ミリモル）、Cs₂CO₃（41.3 mg、0.127ミリモル）、及び3,3-ジフルオロシクロブタン-1-オール（250 mg）の混合物をマイクロ波中で100℃で45分間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、61 mgの生成物を得た。

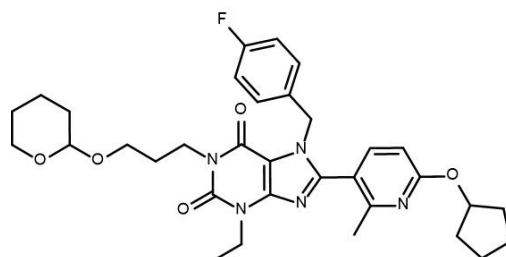
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 624 / 625

HPLC: RT=0.9分、方法G

【0128】

中間体7.41

【化111】



7.41

シクロペンタノール（0.5 ml）中の水素化ナトリウム（55%、11 mg、0.252ミリモル）の混合物に、中間体6.4（70 mg、0.126ミリモル）を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。H₂Oを添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

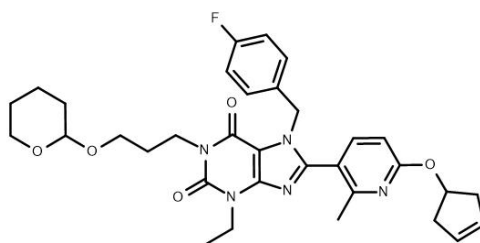
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 606 / 607

HPLC: RT=0.93分、方法D

【0129】

中間体7.42

【化112】



7.42

ジオキサン（1 ml、11.3ミリモル）中の中間体6.4（50 mg、0.09ミリモル）の混合物に、シクロペンター-3-エン-1-オール（0.5 ml）及び水素化ナトリウム（55%、7.85 mg、0.18ミリモル）を添加し、反応物を110℃で1時間攪拌した。H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 604

HPLC: RT=0.88分、方法G

【0130】

中間体7.43

10

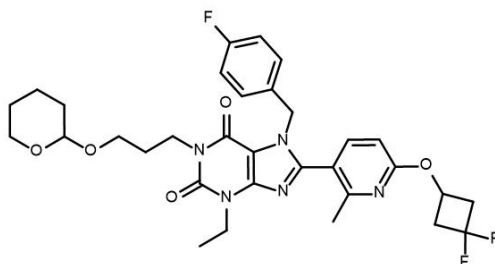
20

30

40

50

【化 1 1 3】



7. 4 3

10

無水THF（0.5 mL、6.2 ミリモル）中の中間体 6. 2 1（80 mg、0.126 ミリモル）及び 3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-オール（27.2 mg、0.252 ミリモル）の混合物を 0 ° に冷却し、次いでカリウム 2-メチルプロパン-2-オレート（28.3 mg、0.252 ミリモル）を添加し、反応物を冷却下で 1 時間攪拌した。H₂O を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 628 / 629

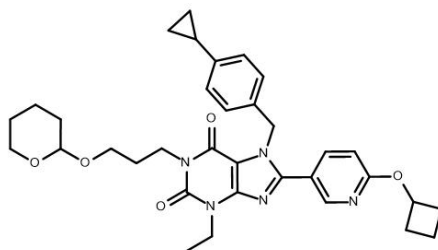
HPLC: RT = 0.78 分、方法 D

【0 1 3 1】

中間体 7. 4 5

20

【化 1 1 4】



7. 4 5

30

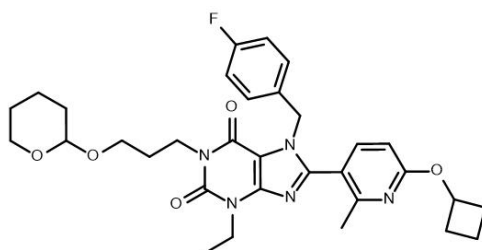
ジオキサン（1 mL）中の中間体 6. 2 2（66 mg、0.12 ミリモル）の混合物に、シクロブタノール（0.5 mL）及び水素化ナトリウム（55%、10.3 mg、0.24 ミリモル）を添加し、反応物を 110 ° C で 4.5 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

HPLC: RT = 1.30 分、方法 F

【0 1 3 2】

中間体 7. 4 7

【化 1 1 5】



7. 4 7

40

中間体 6. 4 及びシクロブタノールを使用して中間体 7. 4 1 と同様の方法で、中間体 7. 4 7 を調製した。

50

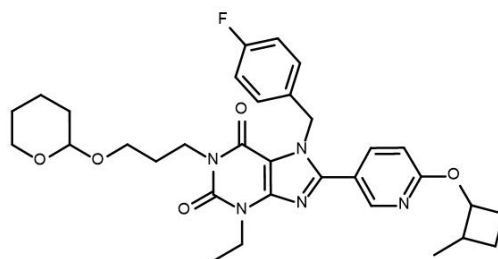
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 606

HPLC : RT = 0.9 分、方法 D

【0133】

中間体 7.48

【化116】



10

7.48

ジオキサン (0.3 mL) 中の中間体 6.25 (55 mg、0.101 ミリモル) の混合物に、2-メチルシクロブタン-1-オール (0.2 mL) 及び水素化ナトリウム (55%、8.86 mg、0.203 ミリモル) を添加し、反応物を 40℃ で 1 時間攪拌した。H₂O を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 592 / 593

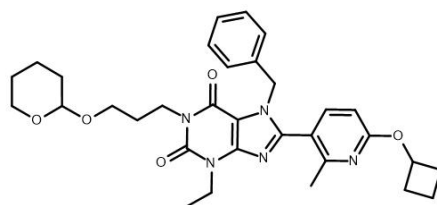
20

HPLC : RT = 1.56 分、方法 C

【0134】

中間体 7.49

【化117】



30

7.49

ジオキサン (0.5 mL) 中の中間体 6.16 (83 mg、0.154 ミリモル) の混合物に、シクロブタノール (2.0 mL) 及び水素化ナトリウム (55%、13.5 mg、0.309 ミリモル) を添加し、反応物を 100℃ で 2 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

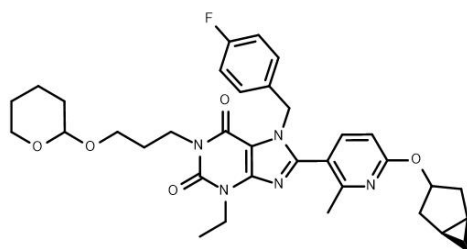
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 574

HPLC : RT = 0.89 分、方法 D

【0135】

中間体 7.50

【化118】



50

7.50

DMF (1 mL) 中の中間体 6.4 (70 mg、0.126 ミリモル) の混合物に、cis-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オール (61.8 mg、0.629 ミリモル) 及び水素化ナトリウム (55%、11 mg、0.252 ミリモル) を添加し、反応物を 50℃ で 1 時間攪拌した。追加の水素化ナトリウム及び (1R, 5S)-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オールを添加し、混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。H₂O を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

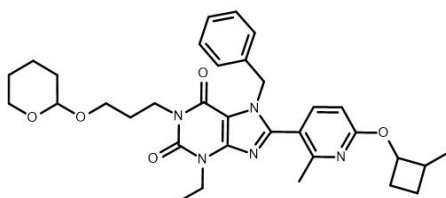
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 618 / 619

HPLC : RT = 0.94 分、方法 G

[0136]

中間体 7.51

[化119]



7.51

2-メチルシクロブタン-1-オール (0.5 mL) 中の水素化ナトリウム (55%、13.8 mg、0.316 ミリモル) の混合物に、中間体 6.16 (85 mg、0.158 ミリモル) を添加し、混合物を 100℃ で 1.5 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

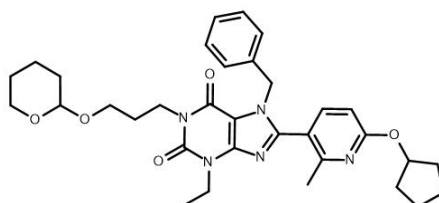
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 588

HPLC : RT = 0.94 分、方法 D

[0137]

中間体 7.52

[化120]



7.52

ジオキサン (0.5 mL) 中の中間体 6.16 (83 mg、0.154 ミリモル) の混合物に、シクロペンタノール (0.5 mL) 及び水素化ナトリウム (55%、13.5 mg、0.309 ミリモル) を添加し、反応物を 100℃ で 6 時間攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 588

HPLC : RT = 0.93 分、方法 D

[0138]

中間体 7.53

10

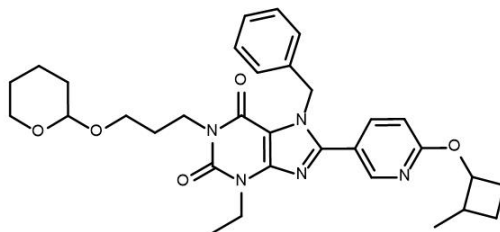
20

30

40

50

【化 1 2 1】



7.53

ジオキサン（0.3 mL）中の中間体 6.27（54 mg、0.067 ミリモル）の混合物に、2-メチルシクロブタン-1-オール（0.2 mL）及び水素化ナトリウム（55%、5.9 mg、0.134 ミリモル）を添加し、反応物を室温で2時間、40℃で1時間攪拌した。H₂Oを添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

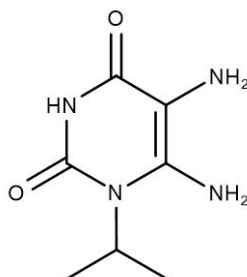
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 574 / 575

HPLC : RT = 1.56 分、方法 C

【0 1 3 9】

中間体 8.1

【化 1 2 2】



8.1

NaOH（1 モル/L、30 mL、30 ミリモル）中の 2.1（2.5 g、12.62 ミリモル）の混合物に、ヒドラジン水和物（1.16 mL、23.34 ミリモル）を添加し、0℃に冷却した。次いで、ラネーニッケルを添加し、混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、濃塩酸でpH 7~8に酸性化し、得られた沈殿物を濾過し、H₂O（50 mL）及びtert-ブチルメチルエーテル（50 mL）で洗浄し、乾燥させて、2.15 gの生成物を得た。

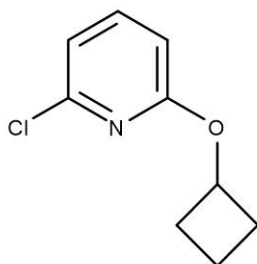
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 185

HPLC : RT = 0.15 分、方法 F

【0 1 4 0】

中間体 9.1

【化 1 2 3】



9.1

シクロブタノール（０．３１ｍＬ、３．８ミリモル）及び水素化ナトリウム（９１．２ｍｇ、３．８ミリモル）の混合物をＤＭＦ（２ｍＬ、２５ミリモル）中で５分間撹拌した後、２－クロロ－６－フルオロピリジン（２５０ｍｇ、１．９ミリモル）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。Ｈ₂Ｏを添加し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、２４５ｍｇの生成物を得た。

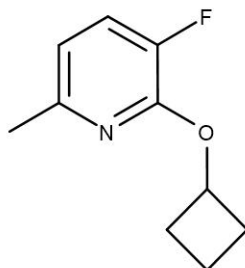
ＭＳ（ＥＳＩ⁺）：（Ｍ＋Ｈ）⁺ １８４／１８６

ＨＰＬＣ：ＲＴ＝０．６９分、方法Ｆ

【０１４１】

中間体９．２

【化１２４】



９．２

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

無水ジオキサン（２０ｍＬ、２２７ミリモル）中のＰｄ（ＯＡｃ）₂（１１８ｍｇ、０．５２６ミリモル）及び〔〔１，１’－ビナフタレン〕－２－イル〕ジ－tert－ブチルホスファン（２１０ｍｇ、０．５２６ミリモル）の混合物に、２－ブロモ－３－フルオロ－６－メチルピリジン（１．０ｇ、５．２６３ミリモル）、シクロブタノール（８２１μＬ、１０．５２６ミリモル）、及びＣｓ₂ＣＯ₃（１．７１５ｇ、５．２６３ミリモル）を５分後に添加した。反応混合物をマイクロ波中で１４０℃で４５分間撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、２７０ｍｇの生成物を得た。

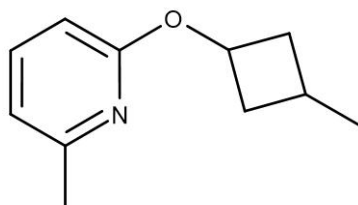
ＭＳ（ＥＳＩ⁺）：（Ｍ＋Ｈ）⁺ １８２／１８３

ＨＰＬＣ：ＲＴ＝０．７２分、方法Ｇ

【０１４２】

中間体９．３

【化１２５】



９．３

ＤＭＦ（５ｍＬ、６１．５ミリモル）中の３－メチルシクロブタン－１－オール（０．２５ｍＬ、２．７ミリモル）及び水素化ナトリウム（５５％、２３６ｍｇ、５．４ミリモル）の混合物を１０分間撹拌した後、２－フルオロ－６－メチルピリジン（３００ｍｇ、２．７ミリモル）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。Ｈ₂Ｏを添加し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を乾燥及び濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

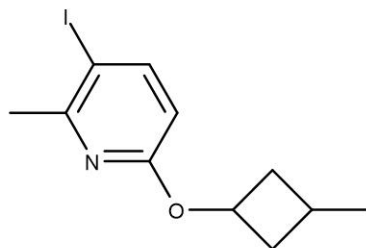
ＭＳ（ＥＳＩ⁺）：（Ｍ＋Ｈ）⁺ １７８／１７９

HPLC: RT = 0.54分、方法F

【0143】

中間体9.4

【化126】



10

9.4

THF (2 mL、25ミリモル) 中の6-フルオロ-3-ヨード-2-メチルピリジン (237 mg、1.0ミリモル) 及び3-メチルシクロブタン-1-オール (103 mg、1.2ミリモル) の混合物に、(tert-ブトキシ) カリウム (224 mg、2.0ミリモル) を0℃で添加した。混合物を0℃で15分間攪拌した。H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮して、250 mgの生成物を得た。

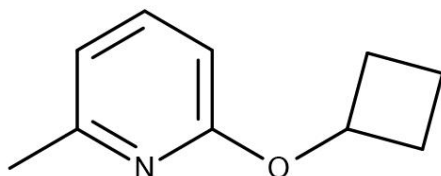
HPLC: RT = 1.407 / 1.724分 シス/トランス、方法K

20

【0144】

中間体9.5

【化127】



30

9.5

シクロブタノール (1.05 mL、13.5ミリモル) 及び水素化ナトリウム (55%、1178 mg、27ミリモル) の混合物をDMF (10 mL、123ミリモル) 中で10分間攪拌した後、2-フルオロ-6-メチルピリジン (1.5 g、13.5ミリモル) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。追加の水素化ナトリウムを添加し、混合物を50℃で1時間攪拌した。H₂Oを添加し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を更に精製することなく使用した。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 164

HPLC: RT = 0.38分、方法F

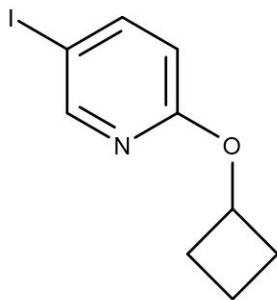
【0145】

中間体9.6

40

50

【化 1 2 8】



10

9. 6

THF (25.1 mL、313.2 ミリモル) 中のシクロブタノール (8.14 mL、104.4 ミリモル) の混合物に、水素化ナトリウム (60%、835.2 mg、20.8 ミリモル) を添加し、60℃で20分間攪拌した。次いで、2-クロロ-5-ヨードピリジン (5.0 g、20.8 ミリモル) を添加し、混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、2.60 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 276

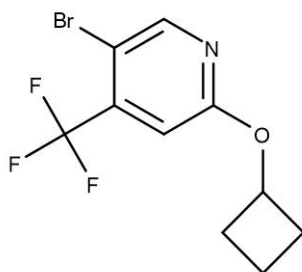
HPLC : RT = 0.76 分、方法 D

20

【0 1 4 6】

中間体 9. 7

【化 1 2 9】



30

9. 7

THF (2.4 mL、30 ミリモル) 中の5-ブロモ-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (521 mg、2.0 ミリモル) 及びシクロブタノール (313.2 μL、4 ミリモル) の混合物に、カリウム2-メチルプロパン-2-オレート (247 mg、2.2 ミリモル) を添加し、混合物を室温で20分間攪拌した。H₂Oを添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮して、845 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 297

HPLC : RT = 1.22 分、方法 G

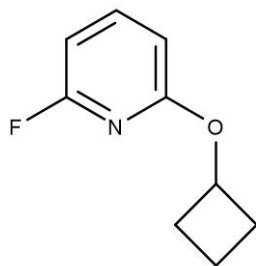
40

【0 1 4 7】

中間体 9. 8

50

【化 1 3 0】



10

9. 8

DMF (8 mL) 中の 2, 6-ジフルオロピリジン (1. 0 g、8. 69 ミリモル) 及びシクロブタノール (627 mg、8. 69 ミリモル) の混合物に、水素化ナトリウム (379 mg、8. 69 ミリモル) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。H₂O を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、1. 0 g の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 116

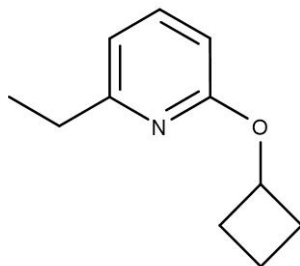
HPLC : RT = 0. 58 分、方法 F

【0148】

中間体 10. 1

20

【化 1 3 1】



30

10. 1

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

トルエン/H₂O (10/1、12 mL) 中の中間体 9. 1 (1. 52 g、8. 28 ミリモル)、カリウムエチルトリフルオロボラヌイド (potassium ethyltrifluoroborane) (2. 25 g、16. 57 ミリモル)、及び K₂CO₃ (3. 43 g、24. 85 ミリモル) の混合物に、Pd(OAc)₂ (93 mg、0. 41 ミリモル) 及び X-Phos を添加し、混合物を 140 °C で 10 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、885 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 178 / 179

40

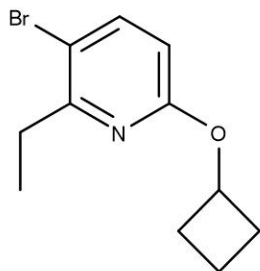
HPLC : RT = 0. 54 分、方法 F

【0149】

中間体 11. 1

50

【化 1 3 2】



10

1 1 . 1

無水DMF（10 mL、122.9ミリモル）中の中間体10.1（905 mg、5.11ミリモル）の混合物に、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン（909 mg、5.11ミリモル）を添加し、混合物を室温で2.5時間攪拌した。Na₂S₂O₃溶液（10%）を添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、905 mgの生成物を得た。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 256 / 258

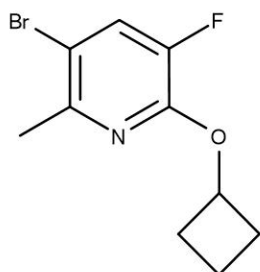
HPLC: RT = 1.25分、方法F

【0 1 5 0】

中間体 1 1 . 2

20

【化 1 3 3】



30

1 1 . 2

無水DMF（3 mL、36.9ミリモル）中の中間体9.2（220 mg、1.21ミリモル）の混合物に、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン（259 mg、1.46ミリモル）を添加し、混合物を60℃で2時間攪拌した。Na₂S₂O₃溶液（10%）を添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、116 mgの生成物を得た。

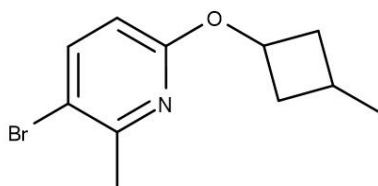
HPLC: RT = 0.85分、方法G

【0 1 5 1】

中間体 1 1 . 3

40

【化 1 3 4】



1 1 . 3

反応をアルゴン雰囲気で行った。

無水THF（30 mL、374ミリモル）中の中間体9.3（478 mg、2.7ミリ

50

モル)の混合物に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(1.16g、4.05ミリモル)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。Na₂S₂O₃溶液を添加し、THFを蒸発させ、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、498mgの生成物を得た。

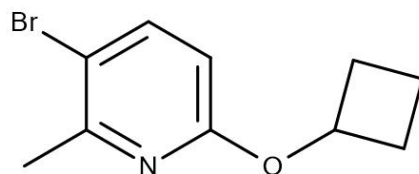
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 256 / 258

HPLC: RT=1.21分、方法F

【0152】

中間体11.4

【化135】



11.4

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

無水THF(100mL、1247ミリモル)中の中間体9.5(2.59g、13.5ミリモル)の混合物に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(5.78g、20.2ミリモル)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。Na₂S₂O₃溶液を添加し、THFを蒸発させ、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、2.27gの生成物を得た。

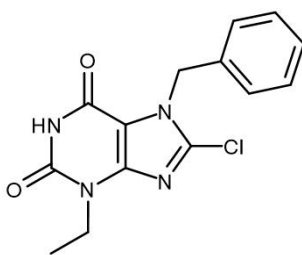
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 242 / 244

HPLC: RT=1.14分、方法F

【0153】

中間体11.5

【化136】



11.5

無水THF(25mL)中の中間体4.11(722mg、2.23ミリモル)の混合物に、1-クロロピロリジン-2,5-ジオン(0.33g、2.45ミリモル)を添加し、混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、H₂Oを添加し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、633mgの生成物を得た。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 305 / 307

HPLC: RT=0.7分、方法G

【0154】

中間体11.6

10

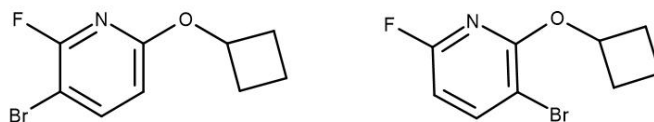
20

30

40

50

【化 1 3 7】



11.6.1

11.6.2

DCM (5 mL) 中の中間体 9.8 (300 mg、1.79 ミリモル) の混合物に、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン (319 mg、1.79 ミリモル) を添加し、混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。追加の 1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン及び DMF (1 mL) を添加し、混合物を 50℃ で一晩及び室温で 3 日間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、位置異性体の 70/30 (11.6.1/11.6.2) 混合物として 389 mg の生成物を得た。

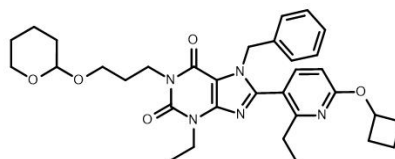
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 246

HPLC: RT=1.09 分、方法 F

【0155】

中間体 12.1

【化 1 3 8】



12.1

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

無水 THF (195 μL、2.43 ミリモル) 及び無水 DMF (412 μL、5.07 ミリモル) 中の中間体 6.5 (107 mg、0.22 ミリモル) 及び中間体 11.1 (56.5 mg、0.22 ミリモル) の混合物に、K₂CO₃ (61 mg、0.44 ミリモル)、トリシクロヘキシルホスファン (25 mg、0.088 ミリモル)、Pd(OAc)₂ (10 mg、0.044 ミリモル)、及び CuI (126 mg、0.66 ミリモル) を添加し、混合物を 130℃ で一晩攪拌した。MeOH を添加し、濾過し、真空中で濃縮した。H₂O を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、44.0 mg の生成物を得た。

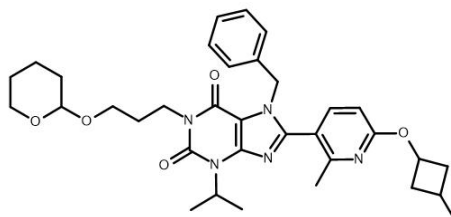
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 588/589

HPLC: RT=0.95 分、方法 G

【0156】

中間体 12.2

【化 1 3 9】



12.2

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

無水 THF (200 μL、2.49 ミリモル) 及び無水 DMF (400 μL、4.92 ミリモル) 中の中間体 6.15 (100 mg、0.234 ミリモル) 及び中間体 11.3 (60.1 mg、0.234 ミリモル) の混合物に、K₂CO₃ (65 mg、0.469 ミリモル)

リモル)、トリシクロヘキシルホスファン(26mg、0.094ミリモル)、Pd(OAc)₂(10.5mg、0.047ミリモル)、及びCuI(134mg、0.703ミリモル)を添加し、混合物を130℃で2日間攪拌した。H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、35.0mgの生成物を得た。

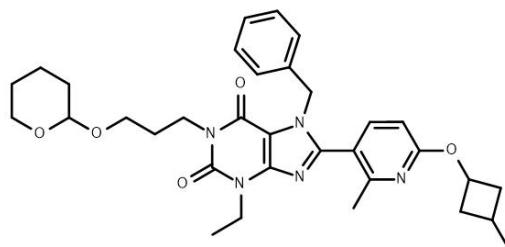
MS(ESI⁺): (M+H)⁺ 602

HPLC: RT=1.32分、方法F

【0157】

中間体12.3

【化140】



12.3

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

無水THF(2mL、25ミリモル)及び無水DMF(2mL、25ミリモル)中の中間体6.5(310mg、0.752ミリモル)及び中間体9.4(190mg、0.627ミリモル)の混合物に、K₂CO₃(173mg、1.254ミリモル)、トリシクロヘキシルホスファン(70mg、0.251ミリモル)、Pd(OAc)₂(28mg、0.125ミリモル)、及びCuI(358mg、1.88ミリモル)を添加し、混合物を125℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、シリカカラムで精製し、クロマトグラフィーで更に精製して、57.0mgの生成物を得た。

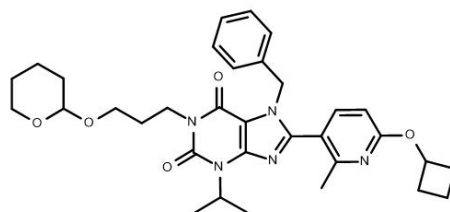
MS(ESI⁺): (M+H)⁺ 588

HPLC: RT=0.92分、方法D

【0158】

中間体12.4

【化141】



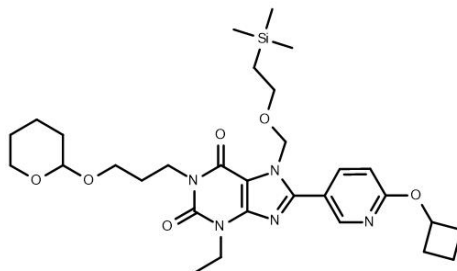
12.4

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

無水THF(400μL、5ミリモル)及び無水DMF(800μL、9.8ミリモル)中の中間体6.15(220mg、0.52ミリモル)及び中間体11.4(125mg、0.52ミリモル)の混合物に、K₂CO₃(143mg、1.03ミリモル)、トリシクロヘキシルホスファン(58mg、0.206ミリモル)、Pd(OAc)₂(23mg、0.103ミリモル)、及びCuI(295mg、1.55ミリモル)を添加し、混合物を130℃で一晩攪拌した。H₂Oを添加し、混合物をNH₃で塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、121mgの生成物を得た。

MS(ESI⁺): (M+H)⁺ 589/590

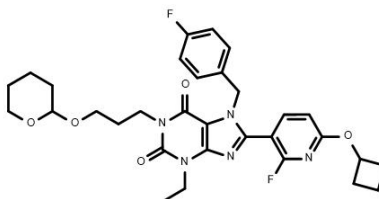
【化 1 4 2】



12.5

無水THF（9.92mL、124ミリモル）及び無水DMF（5mL、62ミリモル）中の中間体6.18（700mg、1.55ミリモル）及び中間体9.6（850mg、3.09ミリモル）の混合物に、 K_2CO_3 （428mg、3.09ミリモル）、トリシクロヘキシルホスファン（162mg、0.62ミリモル）、 $Pd(OAc)_2$ （69mg、0.309ミリモル）、及びCuI（884mg、4.64ミリモル）を添加し、混合物を180℃で4時間攪拌した。 H_2O を添加し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、221mgの生成物を得た。

【化 1 4 3】

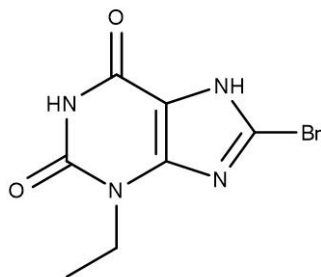


1 2 . 6

無水THF（164μL、2.04ミリモル）及び無水DMF（348μL、4.27ミリモル）中の中間体6.26（80mg、0.19ミリモル）及び中間体11.6（50.3mg、0.20ミリモル）の混合物に、K₂CO₃（51.4mg、0.372ミリモル）、トリシクロヘキシルホスファン（20.9mg、0.074ミリモル）、Pd（OAc）₂（8.3mg、0.037ミリモル）、及びCuI（106mg、0.558ミリモル）を添加し、混合物を130℃で一晩攪拌した。混合物を濾過し、ACN及びDMFで洗浄し、クロマトグラフィーにより精製して、42.3mgの生成物を得た。

中間体 13 . 1

【化 1 4 4】



10

1 3 . 1

HOAc (5 mL) 中の中間体 4.3 (230 mg、1.277 ミリモル) の混合物に、酢酸ナトリウム (209.5 mg、2.553 ミリモル) を添加し、混合物を 50℃ に温めた。この混合物に、HOAc (5 mL) 中のジブロミン (131 μL、2.553 ミリモル) の溶液を添加し、反応混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。水を添加し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、90.0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 261 / 262

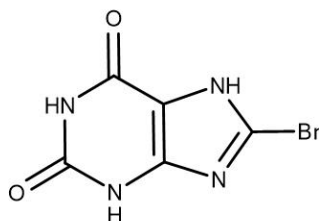
HPLC : RT = 0.37 分、方法 F

【0162】

中間体 1 3 . 2

20

【化 1 4 5】



1 3 . 2

H₂O (35.4 mL、1.97 モル) 中の中間体 4.8 (7.42 g、35.74 ミリモル) の混合物に、ジブロミン (2.75 mL、53.62 ミリモル) を添加し、混合物を密閉バイアル中で 100℃ で一晩攪拌した。混合物を冷却し、H₂O を添加し (200 mL)、得られた沈殿物を濾過し、H₂O 及び tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、3.05 g の生成物を得た。

30

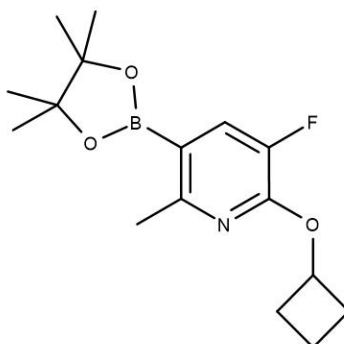
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 232

HPLC : RT = 0.24 分、方法 F

【0163】

中間体 1 4 . 1

【化 1 4 6】



40

1 4 . 1

50

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

ジオキサン（1 mL）中の中間体 11.2（76 mg、0.292 ミリモル）、4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサシボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサシボロラン（80.2 mg）、酢酸カリウム（86.1 mg、0.877 ミリモル）、及び 1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン錯体（7.2 mg、0.009 ミリモル）の混合物を 50℃で一晩攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。H₂O を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機層をシリカカラムで濾過し、乾燥し、真空中で濃縮して、85.0 mg の生成物を得た。

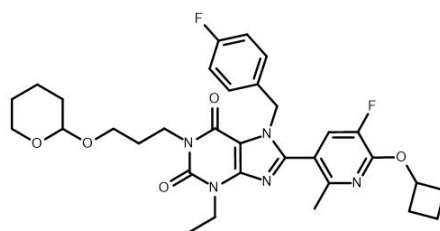
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 308 / 309

HPLC: RT=0.94 分、方法 G

【0164】

中間体 15.1

【化147】



15.1

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

THF（2 mL、25 ミリモル）中の中間体 6.9（112 mg、0.22 ミリモル）及び中間体 14.1（104 mg、0.22 ミリモル）の混合物に、K₃PO₄（1 モル/L、0.44 mL、0.44 ミリモル）を添加し、5 分後にジシクロヘキシル [2',4',6'-トリス（プロパン-2-イル）- [1,1'-ビフェニル]-2-イル] ホスファン {2'-アミノ- [1,1'-ビフェニル]-2-イル} パラジウムイリウムメタンスルホネート（18.6 mg、0.022 ミリモル）を添加し、反応混合物を 100℃で 5 時間攪拌した。混合物を濾過し、MeOH で洗浄し、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、35 mg の生成物を得た。

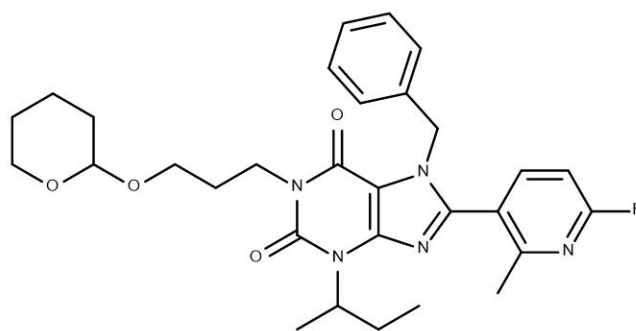
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 610 / 611

HPLC: RT=1.26 分、方法 F

【0165】

中間体 15.2

【化148】



15.2

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

ジオキサン（34.4 mL、390 ミリモル）中の中間体 6.14（810 mg、1.56 ミリモル）の混合物に、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジク

ロロパラジウム (I I)、ジクロロメタンとの錯体 (1 : 1、255 mg、0.31ミリモル) を添加し、5分後に (6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸 (314 mg、2.03ミリモル) 及び Cs_2CO_3 (2モル/L、1.56 mL、3.12ミリモル) を添加し、混合物を100℃で3時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、MeOH/ACN (1/1) で洗浄した。チオールポリマー (1 g) を添加し、混合物を再度濾過し、MeOH/ACN (1/1) で洗浄した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、700 mgの生成物を得た。

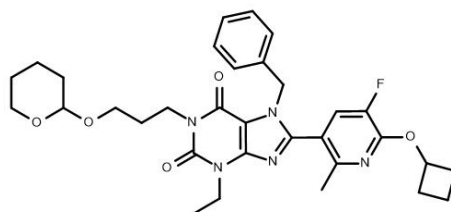
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 550

HPLC : RT=0.83分、方法G

【0166】

中間体15.3

【化149】



15.3

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

THF (2 mL、25ミリモル) 中の中間体6.19 (100 mg、0.22ミリモル) 及び中間体14.1 (82 mg、0.17ミリモル) の混合物に、 K_3PO_4 (0.5モル/L、0.9 mL、0.45ミリモル) を添加し、5分後に (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリスイソプロピル)-1, 1'-ビフェニル [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (18.9 mg、0.022ミリモル) を添加し、反応混合物を100℃で5時間攪拌した。混合物を濾過し、MeOHで洗浄し、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、58.0 mgの生成物を得た。

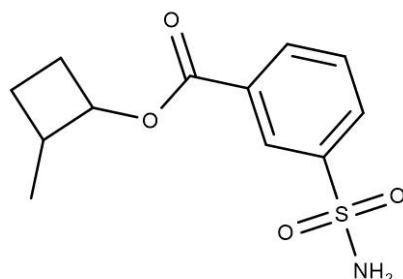
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 592 / 593

HPLC : RT=0.9分、方法G

【0167】

中間体16.1

【化150】



16.1

DMF (0.5 mL) 中の3-スルファモイル安息香酸 (70.1 mg、0.348ミリモル) 及びDMAP (4.4 mg、0.036ミリモル) の混合物に、2-メチルシクロブタン-1-オール (30 mg、0.348ミリモル) 及びDCC (86.5 mg、0.415ミリモル) を添加し、混合物を1時間攪拌した。H₂Oを添加し、混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、21.0 mgの生成物をジアステレオマー混合物として得た。

10

20

30

40

50

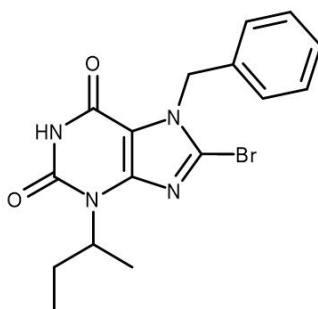
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 268 / 269

HPLC : RT = 0.53 / 0.54 分、方法 D

【0168】

中間体 19.1

【化151】



10

19.1

DMF (22 mL、270 ミリモル) 中の中間体 5.14 (1.7 g、5.29 ミリモル) の混合物を 50 °C に温めた。次いで、水素化ナトリウム (60 %、211.8 mg、5.29 ミリモル) を添加し、50 °C で 30 分間攪拌した。追加の DMF (7.3 mL、90 ミリモル) 及び 2-ヨードブタン (3.05 mL、26.5 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。混合物を冷却し、クロマトグラフィーにより精製して、700.0 mg の生成物を得た。

20

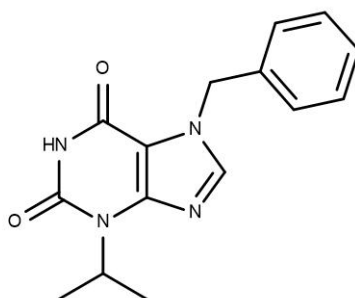
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 379

HPLC : RT = 0.63 分、方法 G

【0169】

中間体 19.2

【化152】



30

19.2

DMF (45 mL、553 ミリモル) 中の中間体 21.1 (2 g、8.26 ミリモル) の混合物を 50 °C に温めた。次いで、水素化ナトリウム (55 %、360.3 mg、8.23 ミリモル) を添加し、50 °C で 1 時間攪拌した。2-ヨードプロパン (4.13 mL、41.28 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。混合物を冷却し、クロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、661 mg の生成物を得た。

40

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 285 / 286

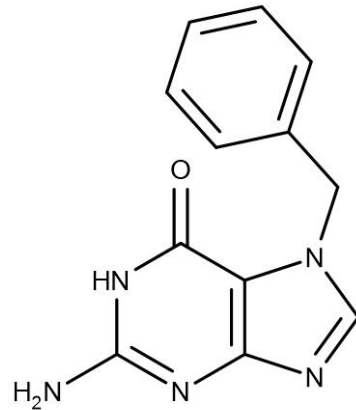
HPLC : RT = 0.65 分、方法 F

【0170】

中間体 20.1

50

【化 1 5 3】



10

20.1

DMSO (160 ml、2.25 モル) 中の 2-アミノ-9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン (60 g、211.8 ミリモル) の混合物に、(ブロモメチル)ベンゼン (30.2 ml、254.2 ミリモル) を滴下して添加し、混合物を 50℃ で 4 時間攪拌した。混合物を冷却し、HCl (4 モル/l、122 ml、487.2 ミリモル) を滴下して添加し、混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、MeOH で洗浄し、乾燥させて、41.8 g の生成物を得た。

20

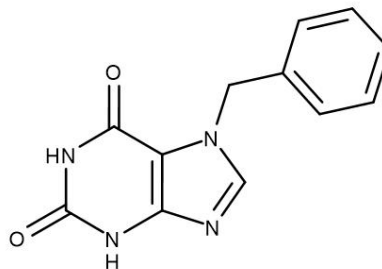
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 242

HPLC: RT=0.28 分、方法 D

【0171】

中間体 21.1

【化 1 5 4】



30

21.1

AcOH (40 ml) 中の中間体 20.1 (1.41 g、5.86 ミリモル) の混合物に、H₂O (5 ml) 中の NaNO₂ (404 mg、5.86 ミリモル) を 50℃ で滴下して添加し、混合物を 50℃ で 3 時間攪拌した。H₂O (5 ml) 中の追加の NaNO₂ (404 mg、5.86 ミリモル) を添加し、混合物を 70℃ で一晩攪拌した。混合物を冷却し、NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、1.13 g の生成物を得た。

40

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 242

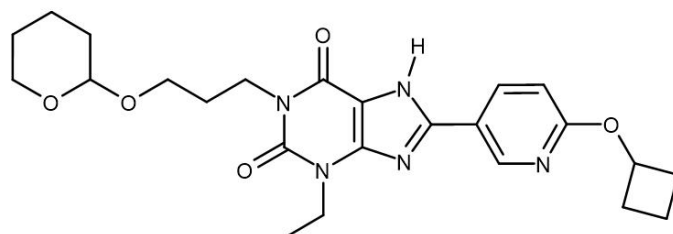
HPLC: RT=0.32 分、方法 A

【0172】

中間体 22.1

50

【化 1 5 5】



2 2 . 1

10

THF (3.03 mL、37.8 ミリモル) 中の中間体 12.5 (220 mg、0.367 ミリモル) の混合物に、フッ化テトラブチルアンモニウム (1 モル/L、651 mg、0.734 ミリモル) を添加し、混合物を 80 °C で一晩攪拌した。混合物を冷却し、更に精製することなく使用した。

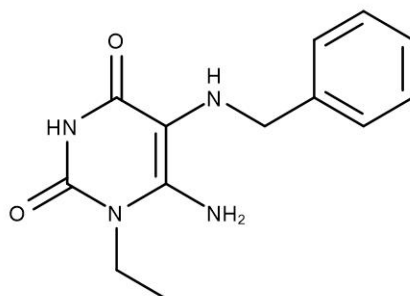
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 386

HPLC : RT = 0.62 分、方法 D

【0 1 7 3】

中間体 23.1

【化 1 5 6】



20

2 3 . 1

30

中間体 4.10 (0.89 g、1.72 ミリモル)、ラネーニッケル (60 mg)、及び NaOH (1 N、60 mL、1.5 モル) の混合物を室温及び 50 p s i の H₂ で 2 日間水素化した。混合物を濾過し、HCl で酸性化した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、62.0 mg の生成物を得た。

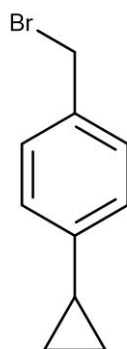
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 261 / 262

HPLC : RT = 0.34 分、方法 D

【0 1 7 4】

中間体 24.1

【化 1 5 7】



40

2 4 . 1

50

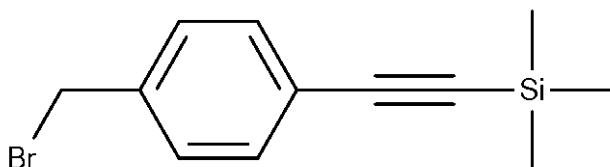
DCM (5 mL) 中の (4-シクロプロピルフェニル) メタノール (646 mg、4.36 ミリモル) の混合物に、トリブロモホスファン (286.8 μ L、3.05 ミリモル) 及び THF (1 mL) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。追加のトリブロモホスファンを添加し、混合物を氷冷下で飽和 NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮して、744 mg の生成物を得た。

HPLC: RT = 0.69 分、方法 F

【0175】

中間体 24.2

【化158】



10

24.2

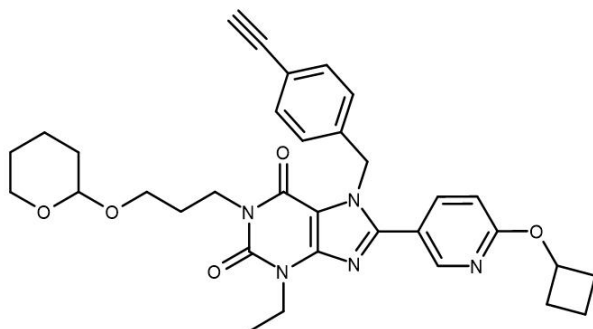
クロロホルム (3 mL) 中の {4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]フェニル} メタノール (772.4 mg、3.78 ミリモル) の混合物に、トリブロモホスファン (355.3 μ L、2.88 ミリモル) を氷冷下で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。H₂O を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、150.0 mg の生成物を得た。

HPLC: RT = 1.20 分、方法 F

【0176】

中間体 25.1

【化159】



20

30

25.1

MeOH (1 mL) 及び THF (1 mL) 中の中間体 5.29 (13 mg、0.02 ミリモル) の混合物に、K₂CO₃ (5.5 mg) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌し、次の工程で更に精製することなく使用した。

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 584

HPLC: RT = 0.81 分、方法 A

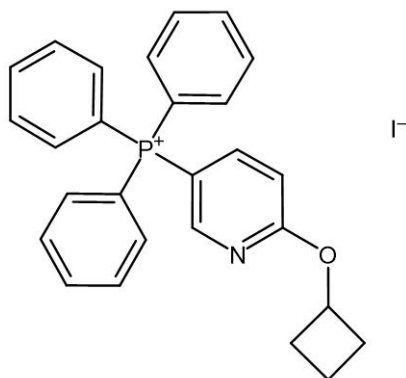
【0177】

中間体 26.1

40

50

【化 1 6 0】



10

2 6 . 1

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

キシロール（3.37 mL、28.5ミリモル）中の中間体 9.6（1.375 g、5.00ミリモル）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ージパラジウム（0）（45.8 mg、0.05ミリモル）、及びトリフェニルホスファン（1.31 g、5.00ミリモル）の混合物を4.5時間還流撹拌した。混合物を冷却し、EtOAc（100 mL）を添加し、加熱還流した。混合物を再度冷却し、得られた沈殿物を濾過し、EtOAcで洗浄し、乾燥させて、2.20 gの生成物を得た。

20

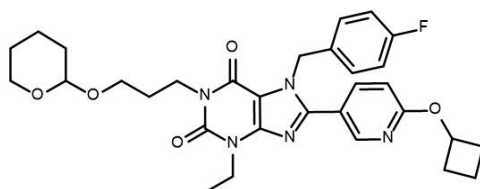
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 410

HPLC : RT = 0.58分、方法A

【0178】

中間体 2 7 . 1

【化 1 6 1】



30

2 7 . 1

反応をアルゴン雰囲気下で行った。

DMF（2.5 mL）中の中間体 2 6 . 1（633 mg、0.88ミリモル）及び Pd(OAc)₂（40 mg、0.18ミリモル）の混合物に、DMF（3 mL）中の中間体 6.9（450 mg、0.88ミリモル）及び K₂CO₃（366 mg、2.65ミリモル）の溶液を添加し、混合物を120℃で3日間撹拌した。混合物を冷却し、セライトパッドで濾過し、DCM/MeOH（95/5）で洗浄し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、27.0 mgの生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 578

HPLC : RT = 0.87分、方法D

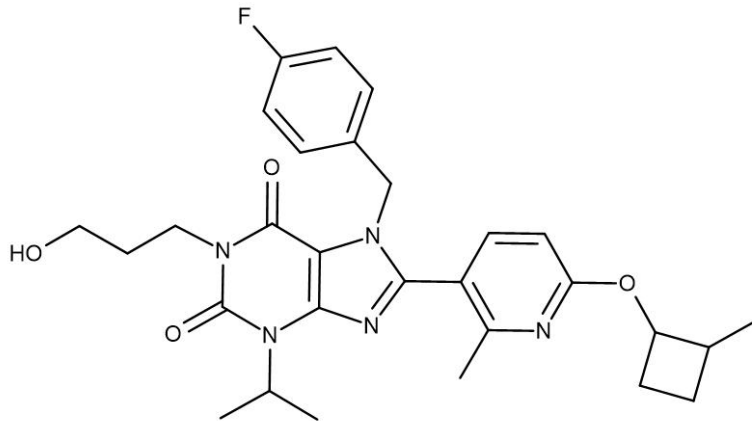
【実施例 1】

【0179】

40

50

【化 1 6 2】



1

MeOH (1.0 mL) 及び THF (1.0 mL) 中の中間体 7.1 (54.0 mg、0.09 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (20.7 mg、0.11 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、29.5 mg の生成物を得た。

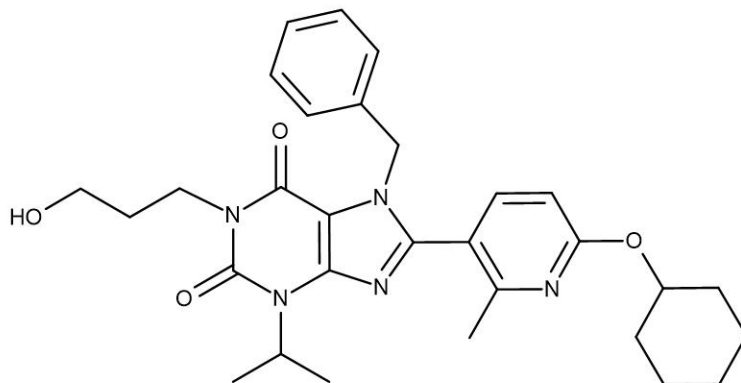
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 536

HPLC : RT=0.84 分、方法 F

【実施例 2】

【0180】

【化 1 6 3】



2

MeOH (2.0 mL) 中の中間体 7.2 (39.0 mg、0.06 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (0.06 g、0.32 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、23.0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 533

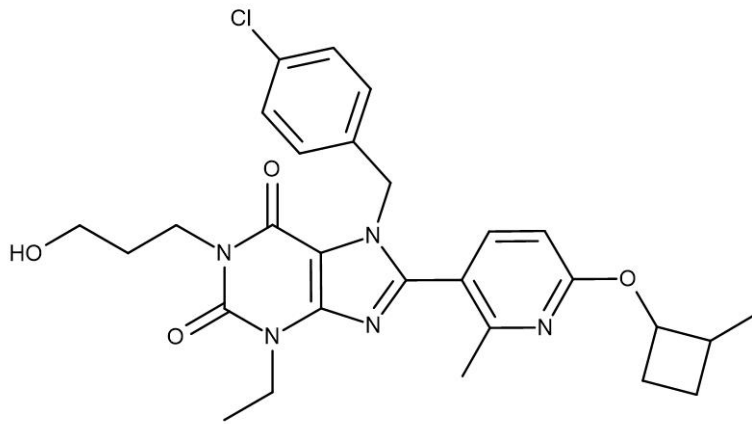
HPLC : RT=0.88 分、方法 G

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.22–7.24 (m, 3H)、6.87–6.90 (m, 2H)、6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.41 (s, 2H)、5.01–5.15 (m, 2H)、4.42 (t, J=5.3 Hz, 1H)、3.94–3.97 (m, 2H)、3.43–3.48 (m, 2H)、2.05 (s, 3H)、1.91–1.99 (m, 2H)、1.69–1.75 (m, 4H)、1.24–1.56 (m, 12H)。

【実施例 3】

【 0 1 8 1 】

【 化 1 6 4 】



10

3

中間体 7 . 3 を使用して実施例 1 と同様の方法で、実施例 3 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 539 / 541 (Cl 同位体パターン)

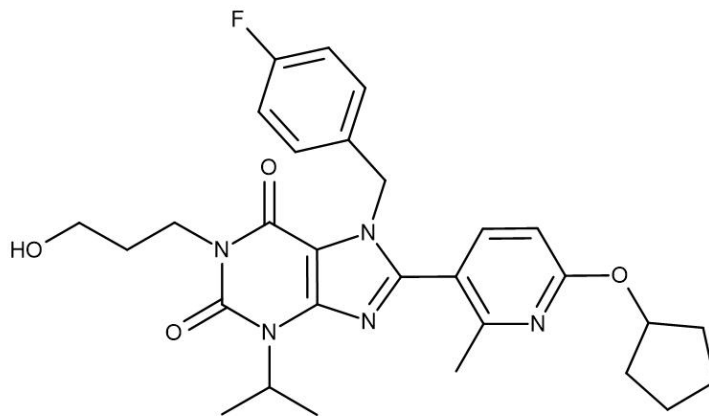
RT = 1 . 44 分、方法 C

【 実施例 4 】

20

【 0 1 8 2 】

【 化 1 6 5 】



30

4

実施例 4 は、中間体 7 . 4 を使用して実施例 1 と同様の方法で調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 536

RT = 0 . 83 分、方法 F

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7 . 63 (d, J = 8 . 5 Hz, 1H)、7 . 04 – 7 . 09 (m, 2H)、6 . 93 – 6 . 95 (m, 2H)、6 . 69 (d, J = 8 . 5 Hz, 1H)、5 . 38 – 5 . 41 (m, 3H)、5 . 06 – 5 . 15 (m, 1H)、4 . 42 (t, J = 5 . 3 Hz, 1H)、3 . 94 – 3 . 97 (m, 2H)、3 . 42 – 3 . 48 (m, 2H)、2 . 07 (s, 3H)、1 . 91 – 2 . 00 (m, 2H)、1 . 57 – 1 . 76 (m, 8H)、1 . 51 (d, J = 6 . 8 Hz, 6H)。

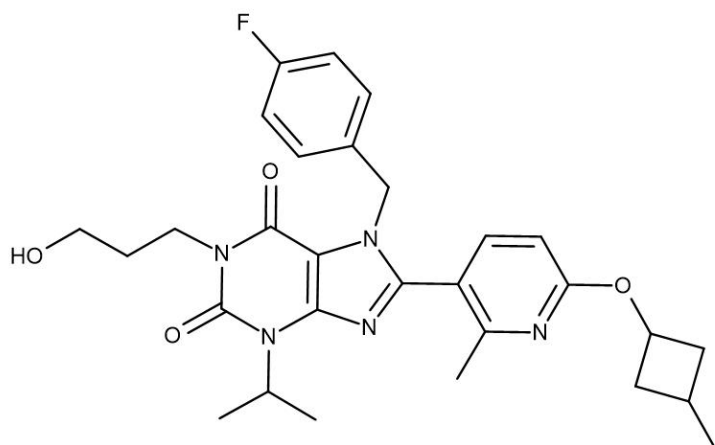
40

【 実施例 5 】

【 0 1 8 3 】

50

【化 1 6 6】



10

5

中間体 7 . 5 を使用して実施例 1 と同様の方法で、実施例 5 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 536

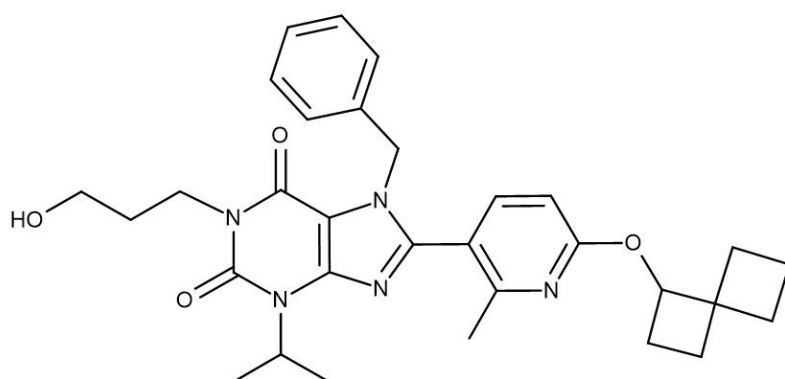
RT = 0.83 分、方法 F

【実施例 6】

【0184】

20

【化 1 6 7】



30

6

中間体 7 . 6 を使用して実施例 1 と同様の方法で、実施例 6 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 545

RT = 0.59 分、方法 E

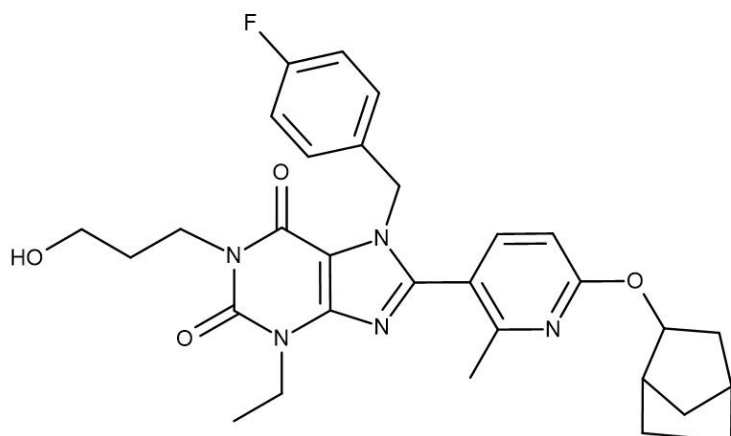
【実施例 7】

【0185】

40

50

【化 1 6 8】



7

中間体 7 . 7 を使用して実施例 1 と同様の方法で、実施例 7 を調製した。

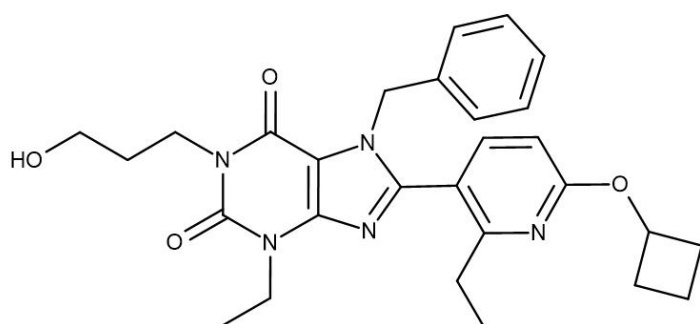
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 548

RT = 0.84 分、方法 G

【実施例 8】

【0 1 8 6】

【化 1 6 9】



8

中間体 12 . 1 を使用して実施例 2 と同様の方法で、実施例 7 を調製した。

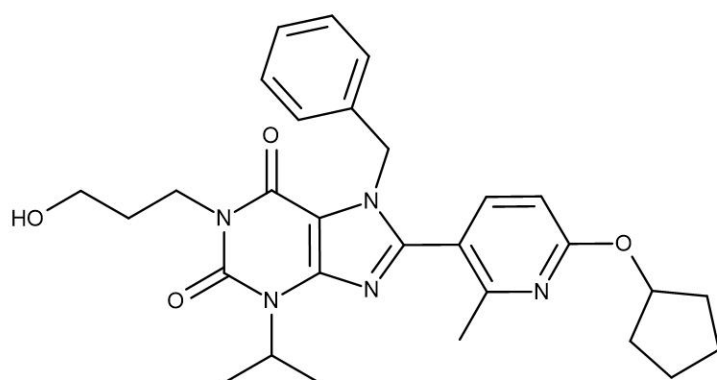
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 505

RT = 0.8 分、方法 G

【実施例 9】

【0 1 8 7】

【化 1 7 0】



10

20

30

40

50

9

中間体 7. 8 を使用して実施例 1 と同様の方法で、実施例 9 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 518

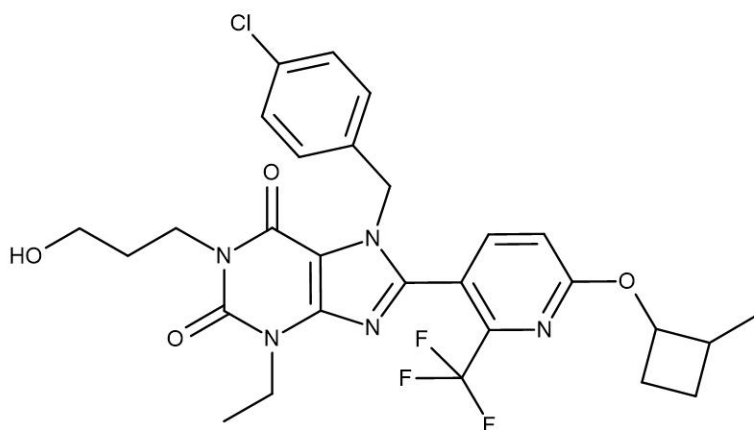
RT = 0. 85 分、方法 D

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7. 64 (d, J = 8. 5 Hz, 1 H)、7. 22 – 7. 24 (m, 3 H)、6. 86 – 6. 89 (m, 2 H)、6. 68 (d, J = 8. 5 Hz, 1 H)、5. 38 – 5. 41 (m, 3 H)、5. 06 – 5. 15 (m, 1 H)、4. 42 (t, J = 5. 3 Hz, 1 H)、3. 94 – 3. 97 (m, 2 H)、3. 42 – 3. 48 (m, 2 H)、2. 04 (s, 3 H)、1. 91 – 2. 00 (m, 2 H)、1. 57 – 1. 76 (m, 8 H)、1. 51 (d, J = 7. 0 Hz, 6 H)。

【実施例 10】

【0188】

【化171】



10

中間体 7. 9 を使用して実施例 1 と同様の方法で、実施例 10 を調製した。

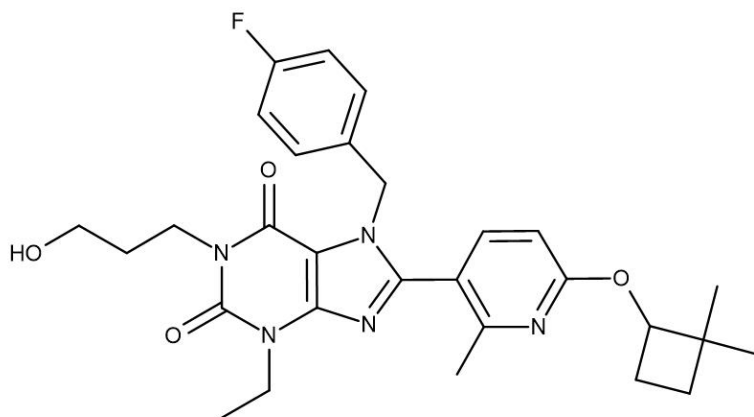
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 593 / 595 (Cl 同位体パターン)

RT = 1. 47 分、方法 C

【実施例 11】

【0189】

【化172】



11

中間体 7. 11 を使用して実施例 2 と同様の方法で、実施例 11 を調製した。

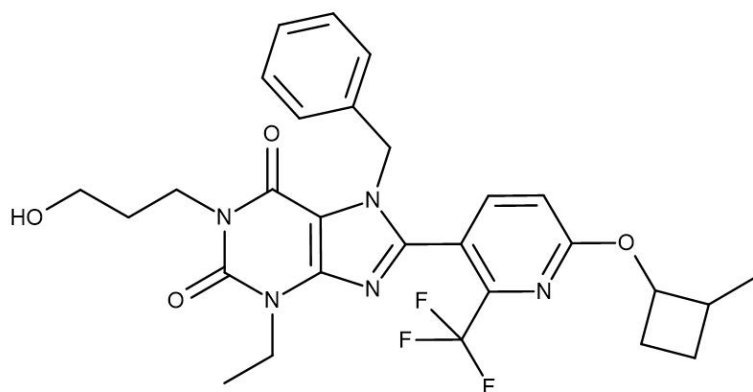
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 537

RT = 0. 84 分、方法 D

【実施例 12】

【0190】

【化173】



10

12

中間体 7. 12 を使用して実施例 1 と同様の方法で、実施例 12 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 559

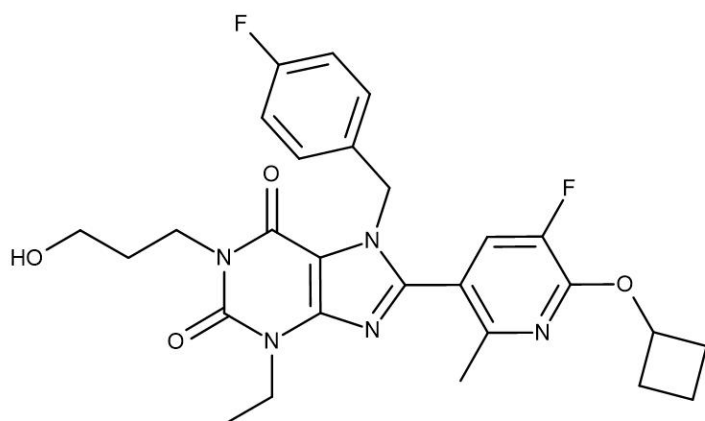
RT = 1.41 分、方法 C

【実施例 13】

【0191】

【化174】

20



30

13

MeOH (2.0 mL) 中の中間体 15. 1 (35.0 mg、0.06 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (0.055 g、0.29 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、27.0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 527

HPLC : RT = 0.78 分、方法 G

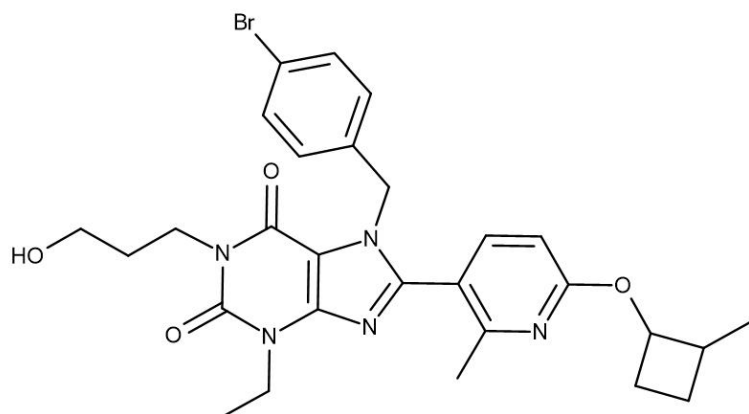
【実施例 14】

【0192】

40

50

【化 1 7 5】



10

1 4

MeOH (1.0 mL) 及び THF (1.0 mL) 中の中間体 7.14 (97 mg、0.146 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (35 mg、0.182 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、42.2 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 583 / 585 (Br 同位体パターン)

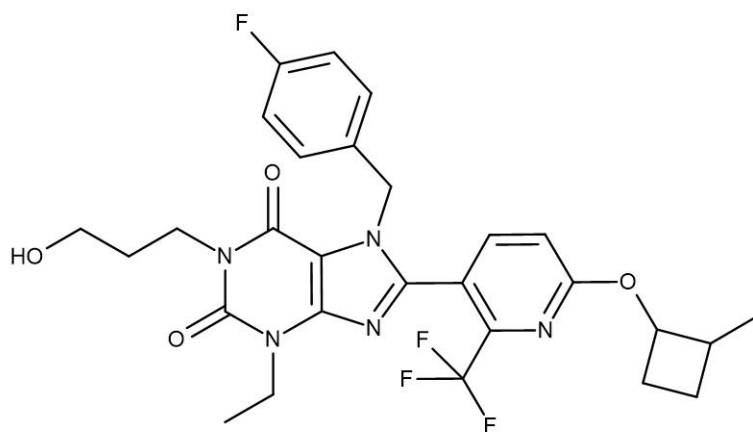
20

HPLC : RT = 0.86 分、方法 D

【実施例 15】

【0193】

【化 1 7 6】



30

1 5

MeOH (1.0 mL) 及び THF (1.0 mL) 中の中間体 7.15 (70 mg、0.11 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (25 mg、0.13 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、45.4 mg の生成物を得た。

40

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 577

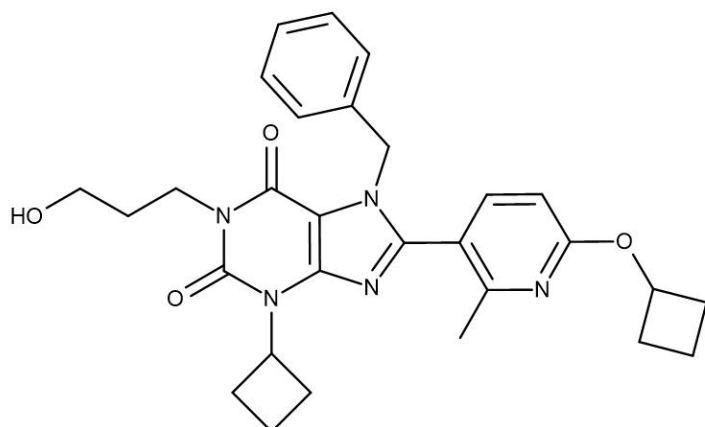
HPLC : RT = 1.42 分、方法 C

【実施例 16】

【0194】

50

【化 1 7 7】



10

1 6

MeOH (2.0 mL) 中の中間体 7. 17 (170 mg、0.28 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (0.27 g、1.42 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、123 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 517

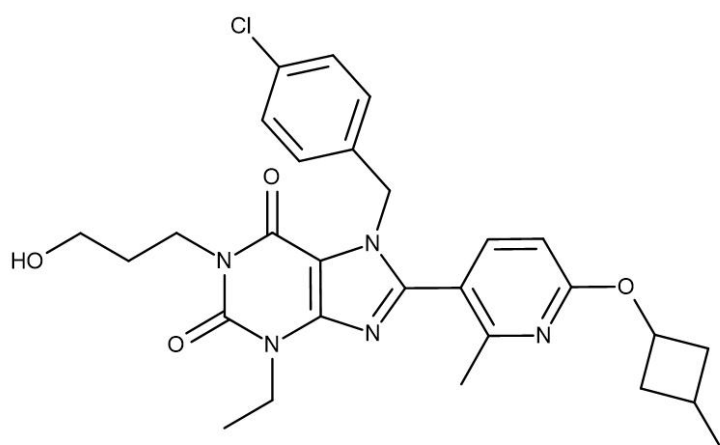
20

RT = 0.85 分、方法 G

【実施例 17】

【0195】

【化 1 7 8】



30

1 7

中間体 7. 18 を使用して実施例 15 と同様の方法で、実施例 17 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 539 / 541 (Cl 同位体パターン)

40

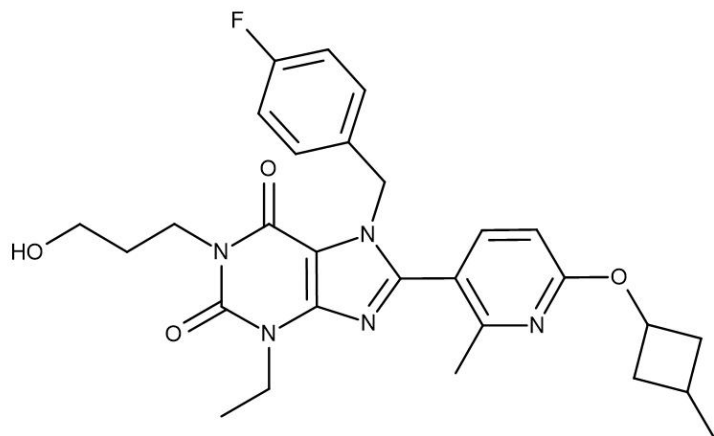
RT = 0.84 分、方法 C

【実施例 18】

【0196】

50

【化 1 7 9】



10

1 8

中間体 7 . 2 0 を使用して実施例 1 6 と同様の方法で、実施例 1 8 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 523

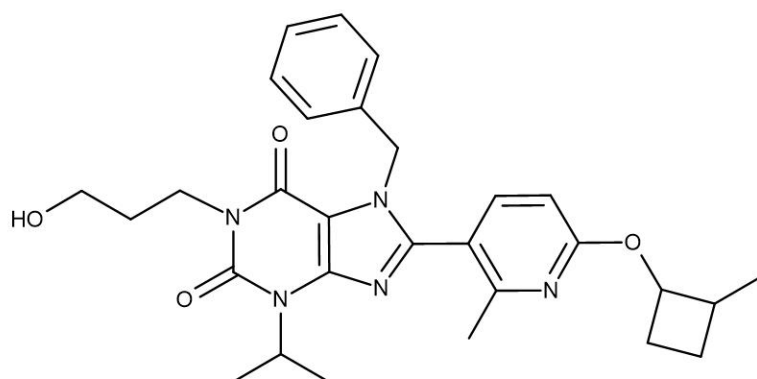
RT = 0 . 8 分、方法 D

【実施例 1 9】

【0 1 9 7】

20

【化 1 8 0】



30

1 9

THF (1 . 0 mL) 中の中間体 7 . 2 1 (98 mg、0 . 16 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (0 . 155 g、0 . 81 ミリモル) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、55 . 0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 519

HPLC : RT = 1 . 48 分、方法 C

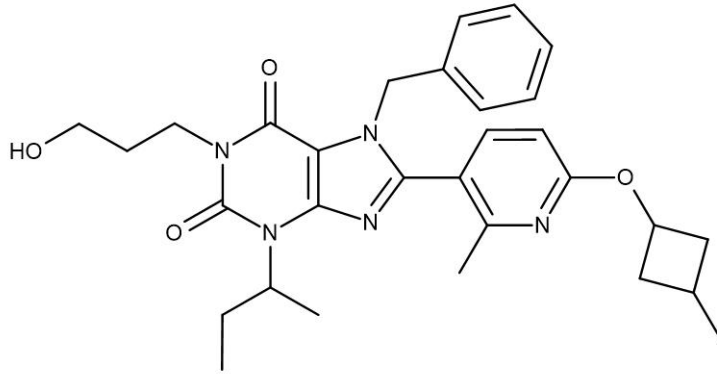
40

【実施例 2 0】

【0 1 9 8】

50

【化 1 8 1】



10

2 0

ACN (1 mL) 中の中間体 7.22 (粗製、259 mg、0.42 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (240 mg、1.26 ミリモル) 及び MeOH (5 mL、0.125 モル) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、170 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 533

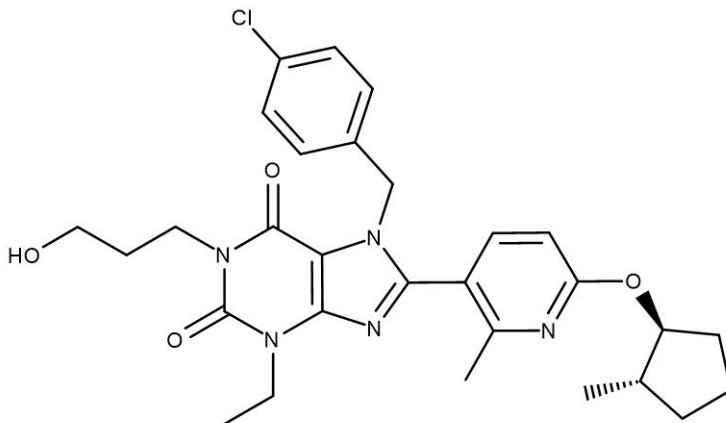
RT = 0.88 分、方法 G

20

【実施例 21】

【0199】

【化 1 8 2】



30

2 1

MeOH (0.5 mL) 及び THF (0.5 mL) 中の中間体 7.23 (13 mg、0.02 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (5 mg、0.03 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、ラセミ混合物として 9.4 mg の生成物を得た。

40

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 553 / 555 (Cl 同位体パターン)

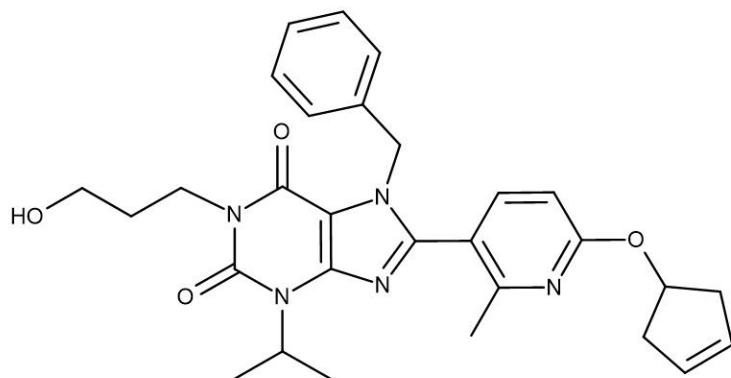
RT = 0.88 分、方法 D

【実施例 22】

【0200】

50

【化 1 8 3】



10

2 2

中間体 7 . 2 4 を使用して実施例 1 6 と同様の方法で、実施例 2 2 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 517

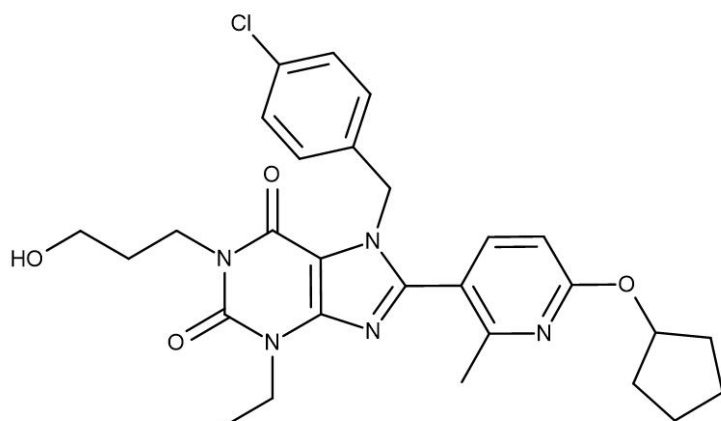
RT = 0 . 41 分、方法 E

【実施例 2 3】

【0 2 0 1】

【化 1 8 4】

20



30

2 3

MeOH (1 mL) 及び THF (1 mL) 中の中間体 7 . 2 5 (26 mg、0 . 04 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (10 mg、0 . 05 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、14 . 5 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 539 / 541 (Cl 同位体パターン)

RT = 1 . 42 分、方法 C

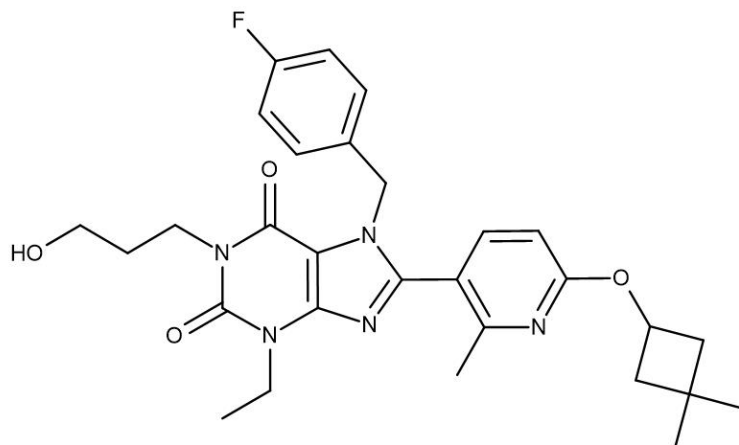
【実施例 2 4】

【0 2 0 2】

40

50

【化 1 8 5】



10

2 4

中間体 7 . 2 6 を使用して実施例 1 6 と同様の方法で、実施例 2 4 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 537

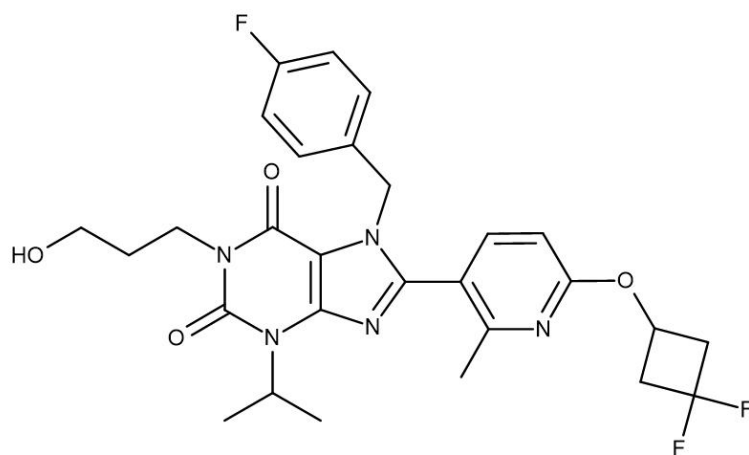
RT = 0 . 8 2 分、方法 D

【実施例 2 5】

【0 2 0 3】

20

【化 1 8 6】



30

2 5

中間体 7 . 2 7 を使用して実施例 1 6 と同様の方法で、実施例 2 5 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 559

RT = 1 . 0 8 分、方法 F

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7 . 7 2 (d, J = 8 . 5 Hz, 1 H)、7 . 0 5 – 7 . 0 9 (m, 2 H)、6 . 9 2 – 6 . 9 6 (m, 2 H)、6 . 8 1 (d, J = 8 . 5 Hz, 1 H)、5 . 3 9 (s, 2 H)、5 . 0 5 – 5 . 2 0 (m, 2 H)、4 . 4 2 (t, J = 5 . 3 Hz, 1 H)、3 . 9 4 – 3 . 9 8 (m, 2 H)、3 . 4 3 – 3 . 4 8 (m, 2 H)、3 . 1 1 – 3 . 2 1 (m, 2 H)、2 . 6 6 – 2 . 8 0 (m, 2 H)、2 . 0 6 (s, 3 H)、1 . 6 9 – 1 . 7 6 (m, 2 H)、1 . 5 1 (d, J = 6 . 9 Hz, 6 H)。

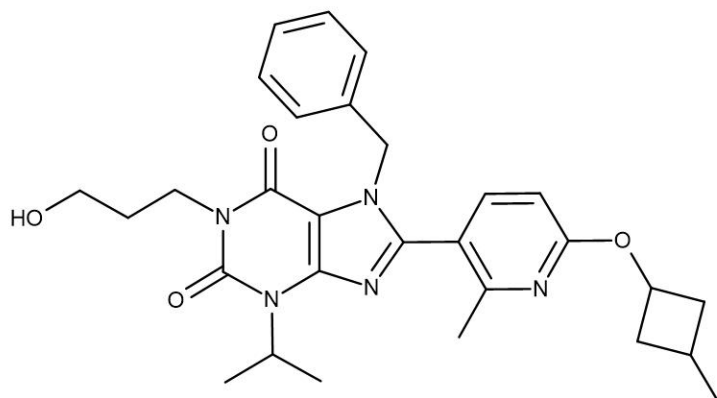
40

【実施例 2 6】

【0 2 0 4】

50

【化 1 8 7】



10

2 6

中間体 1 2 . 2 を使用して実施例 1 6 と同様の方法で、実施例 2 6 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 519

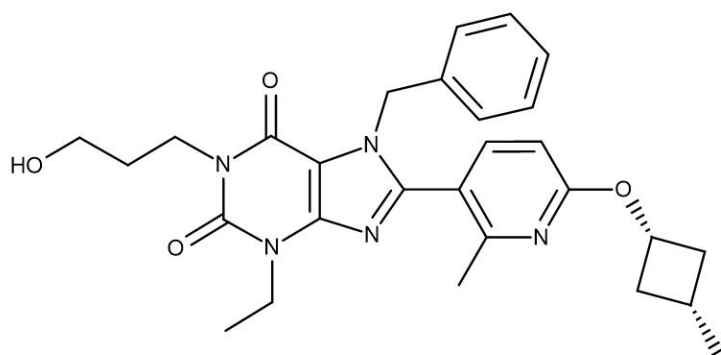
RT = 1.13 分、方法 F

【実施例 2 7】

【0 2 0 5】

【化 1 8 8】

20



30

2 7

MeOH (1.5 mL) 中の中間体 1 2 . 3 (155 mg、0.26 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (100 mg、0.53 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。シス/トランス異性体を SFC によって分離した (他の異性体については実施例 2 8 を参照)。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 505

RT = 4.428 分、方法 J

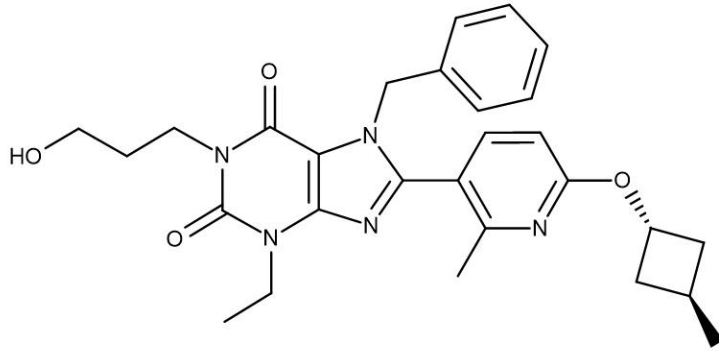
【実施例 2 8】

【0 2 0 6】

40

50

【化 1 8 9】



10

3 0

MeOH (1.5 mL) 中の中間体 12.3 (155 mg、0.26 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (100 mg、0.53 ミリモル) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製した。シス/トランス異性体をSFCによって分離した (他の異性体については実施例 27 を参照)。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 505

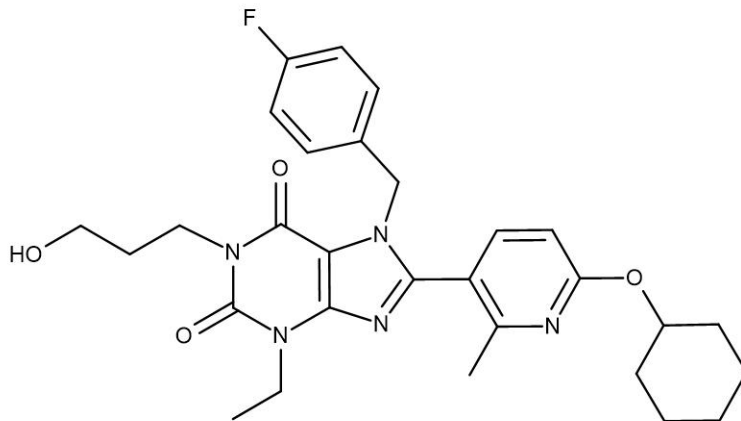
RT = 5.005 分、方法 J

20

【実施例 29】

【0207】

【化 1 9 0】



30

2 9

MeOH (1.0 mL) 及び THF (1.0 mL) 中の中間体 7.28 (55 mg、0.09 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (21 mg、0.11 ミリモル) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、34.3 mg の生成物を得た。

40

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 537

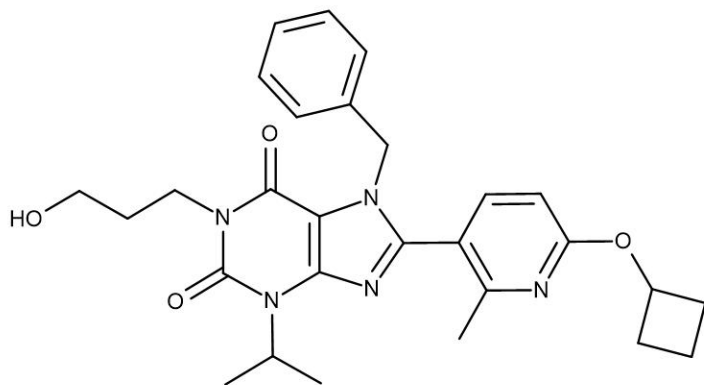
HPLC : RT = 0.82 分、方法 D

【実施例 30】

【0208】

50

【化 1 9 1】



10

3 0

MeOH (3.0 mL) 中の中間体 12.4 (121 mg、0.19 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (182 mg、0.96 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、95.0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 505

HPLC : RT=1.08 分、方法 F

20

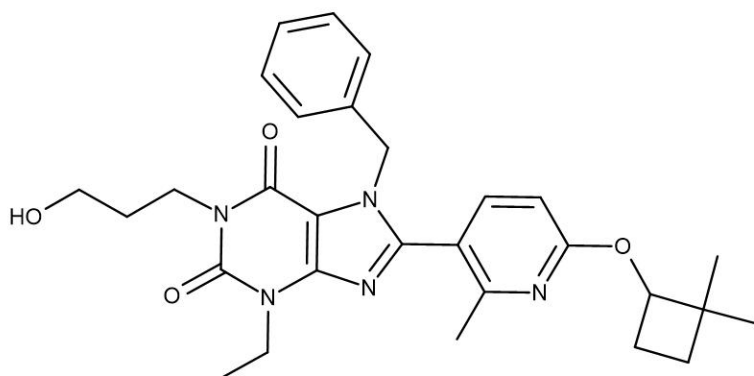
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.21–7.25 (m, 3H)、6.86–6.89 (m, 2H)、6.70 (d, J=8.5 Hz, 1H)、5.41 (s, 2H)、5.05–5.19 (m, 2H)、4.42 (t, J=5.3 Hz, 1H)、3.94–3.97 (m, 2H)、3.42–3.48 (m, 2H)、2.36–2.45 (m, 2H)、2.01–2.12 (m, 5H)、1.61–1.83 (m, 4H)、1.51 (d, J=7.0 Hz, 6H)。

【実施例 3 1】

【0 2 0 9】

【化 1 9 2】

30



40

3 1

中間体 7.29 を使用して実施例 3 0 と同様の方法で、実施例 3 1 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 519

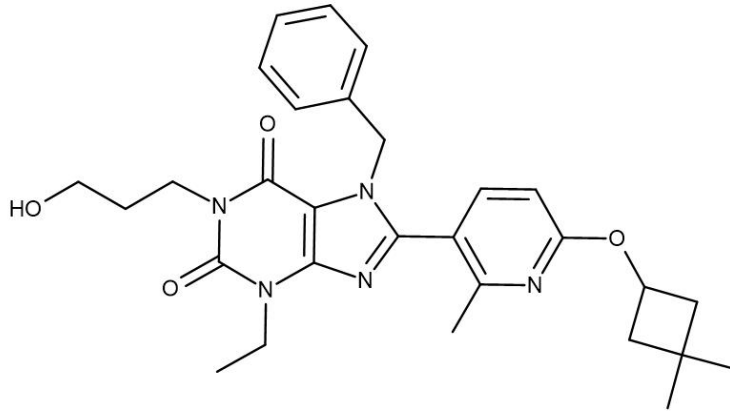
RT=0.85 分、方法 D

【実施例 3 2】

【0 2 1 0】

50

【化 1 9 3】



10

3 2

中間体 7. 3 0 を使用して実施例 3 0 と同様の方法で、実施例 3 2 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 519

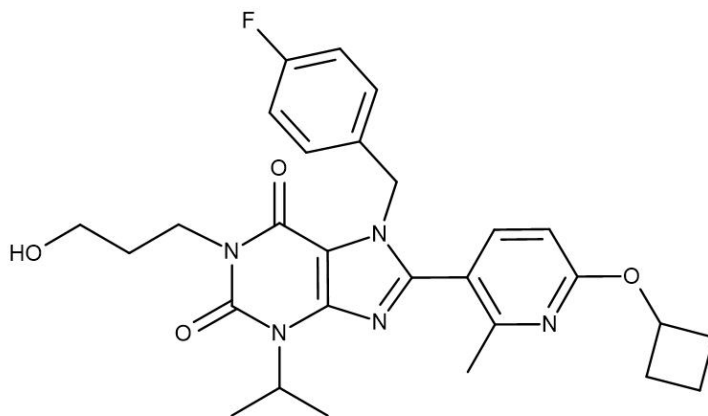
RT = 0. 8 3 分、方法 D

【実施例 3 3】

【0 2 1 1】

【化 1 9 4】

20



30

3 3

中間体 7. 3 1 を使用して実施例 2 9 と同様の方法で、実施例 3 3 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 523

RT = 0. 7 3 分、方法 D

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7. 6 5 (d, J = 8. 5 Hz, 1H)、7. 0 4 – 7. 0 9 (m, 2H)、6. 9 2 – 6. 9 5 (m, 2H)、6. 7 1 (d, J = 8. 4 Hz, 1H)、5. 3 9 (s, 2H)、5. 0 5 – 5. 1 9 (m, 2H)、4. 4 1 – 4. 4 3 (m, 1H)、3. 9 4 – 3. 9 7 (m, 2H)、3. 4 2 – 3. 4 8 (m, 2H)、2. 3 6 – 2. 4 5 (m, 2H)、2. 0 1 – 2. 1 2 (m, 5H)、1. 6 1 – 1. 8 3 (m, 4H)、1. 5 1 (d, J = 7. 0 Hz, 6H)。

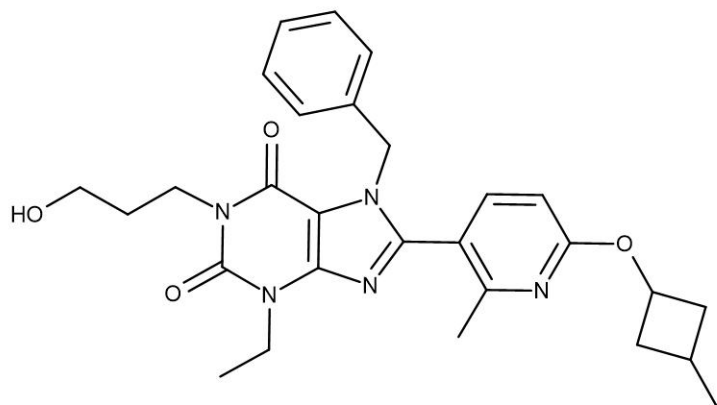
【実施例 3 4】

【0 2 1 2】

40

50

【化 1 9 5】



10

3 4

中間体 7 . 3 2 を使用して実施例 2 9 と同様の方法で、実施例 3 4 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 505

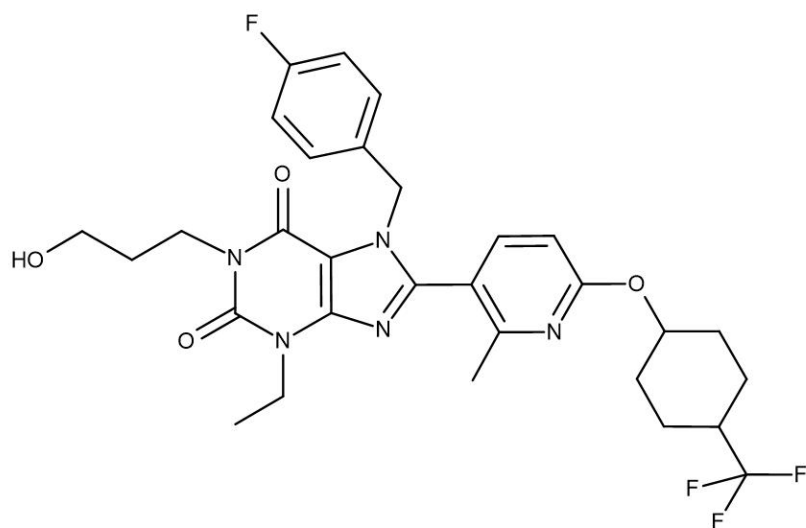
RT = 0 . 7 9 分、方法 D

【実施例 3 5】

【0 2 1 3】

【化 1 9 6】

20



30

3 5

中間体 7 . 3 4 を使用して実施例 3 0 と同様の方法で、実施例 3 5 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 605

RT = 0 . 7 2 分、方法 D

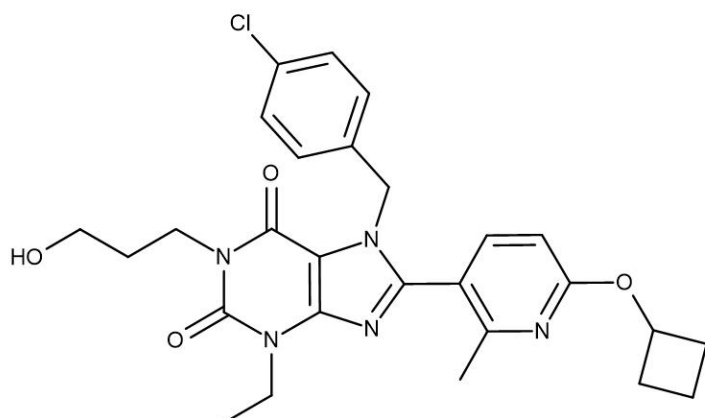
【実施例 3 6】

【0 2 1 4】

40

50

【化 1 9 7】



10

3 6

中間体 7 . 3 5 を使用して実施例 2 9 と同様の方法で、実施例 3 6 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 525 / 527 (Cl 同位体パターン)

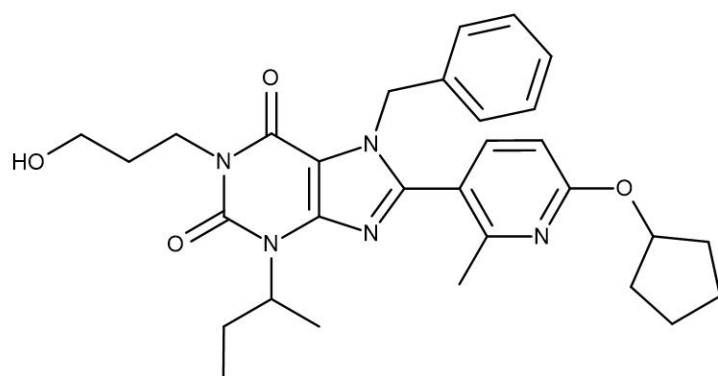
RT = 1.35 分、方法 C

【実施例 3 7】

【0 2 1 5】

20

【化 1 9 8】



30

3 7

中間体 7 . 3 6 を使用して実施例 3 0 と同様の方法で、実施例 3 7 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 533

RT = 0.88 分、方法 G

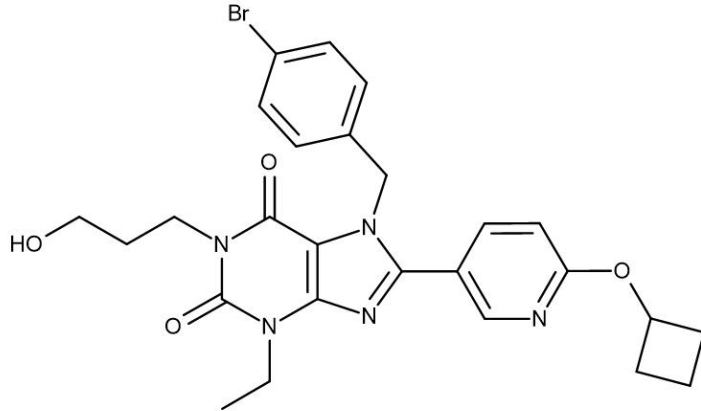
【実施例 3 8】

【0 2 1 6】

40

50

【化 1 9 9】



10

3 8

THF (704 μ L) 及び DMSO (697 μ L) 中の中間体 22.1 (40 mg、0.085 ミリモル) の混合物に、DIPEA (16.1 μ L、0.094 ミリモル) 及び 1-ブロモ-4-(プロモメチル)ベンゼン (32 mg、0.128 ミリモル) を添加した。混合物を 50 °C で 1.5 時間攪拌した。追加の DIPEA を添加し、混合物を 90 °C で 45 分間攪拌した。次いで、追加の 1-ブロモ-4-(プロモメチル)ベンゼンを添加し、混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。混合物を冷却し、クロマトグラフィーにより精製して、8.0 mg の生成物を得た。

20

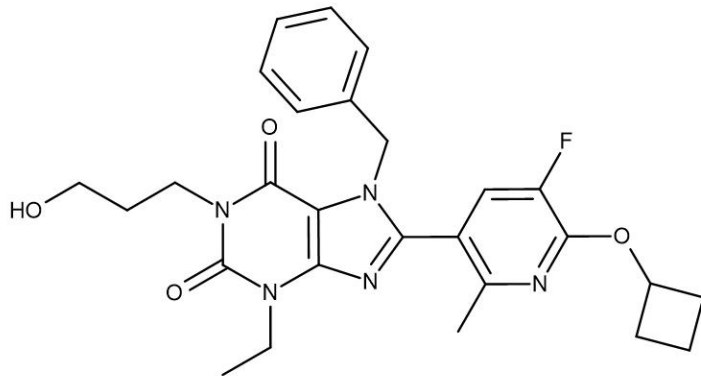
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 555 / 557 (Br 同位体パターン)

HPLC : RT = 0.78 分、方法 D

【実施例 3 9】

【0 2 1 7】

【化 2 0 0】



30

3 9

中間体 15.3 を使用して実施例 30 と同様の方法で、実施例 39 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 509

RT = 0.77 分、方法 G

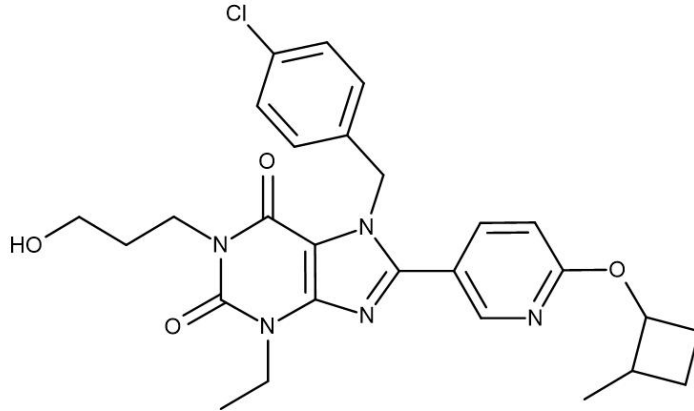
【実施例 4 0】

【0 2 1 8】

40

50

【化 2 0 1】



10

4 0

THF (1.0 mL) 中の中間体 7.37 (62 mg、0.102 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (182 mg、0.96 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、40.0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 526 / 528 (Cl 同位体パターン)

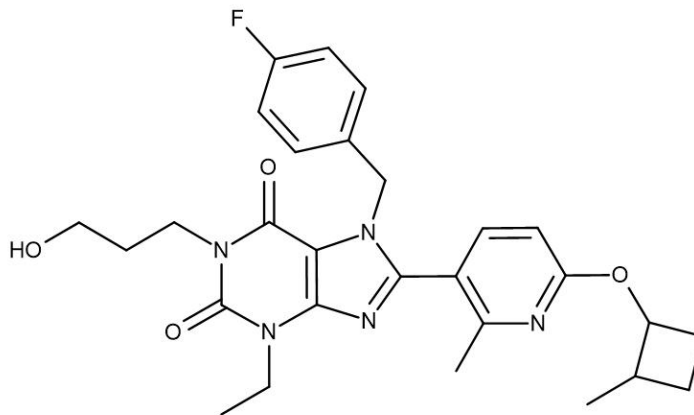
20

HPLC : RT = 1.4 分、方法 C

【実施例 4 1】

【0 2 1 9】

【化 2 0 2】



30

4 1

中間体 7.38 を使用して実施例 4 0 と同様の方法で、実施例 4 1 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 523

40

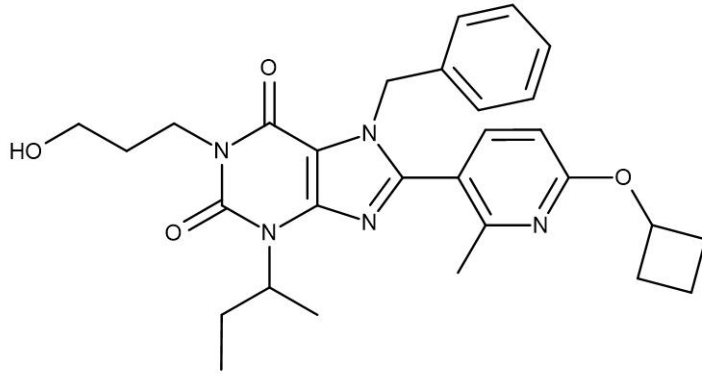
RT = 1.37 分、方法 C

【実施例 4 2】

【0 2 2 0】

50

【化 2 0 3】



10

4 2

ACN (1 ml) 中の中間体 7.39 (253 mg、0.42 ミリモル) の混合物に、MeOH (5 ml) 及びトルエン-4-スルホン酸水和物 (240 mg、1.26 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、181 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 519

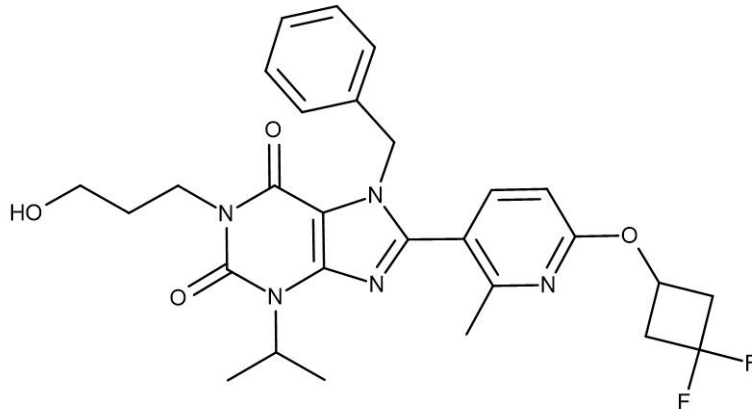
RT = 0.84 分、方法 G

20

【実施例 4 3】

【0 2 2 1】

【化 2 0 4】



30

4 3

中間体 7.40 を使用して実施例 30 と同様の方法で、実施例 4 3 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 541

RT = 1.07 分、方法 F

40

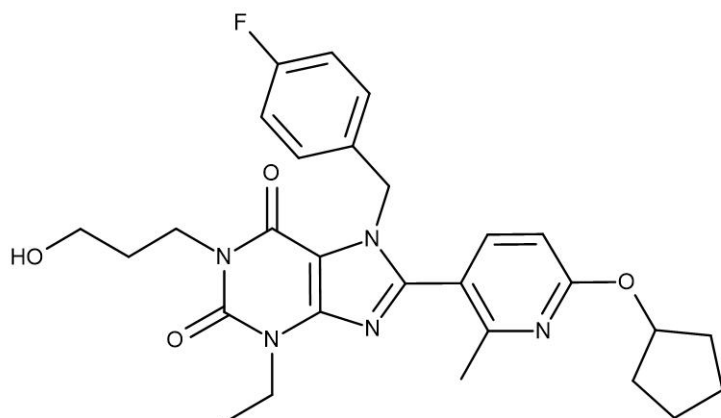
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.21–7.25 (m, 3H)、6.87–6.89 (m, 2H)、6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.41 (s, 2H)、5.05–5.19 (m, 2H)、4.43 (t, J = 5.0 Hz, 1H)、3.94–3.98 (m, 2H)、3.43–3.48 (m, 2H)、3.11–3.21 (m, 2H)、2.66–2.80 (m, 2H)、2.06 (s, 3H)、1.69–1.76 (m, 2H)、1.51 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

【実施例 4 4】

【0 2 2 2】

50

【化 2 0 5】



10

4 4

中間体 7 . 4 1 を使用して実施例 3 0 と同様の方法で、実施例 4 4 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 523

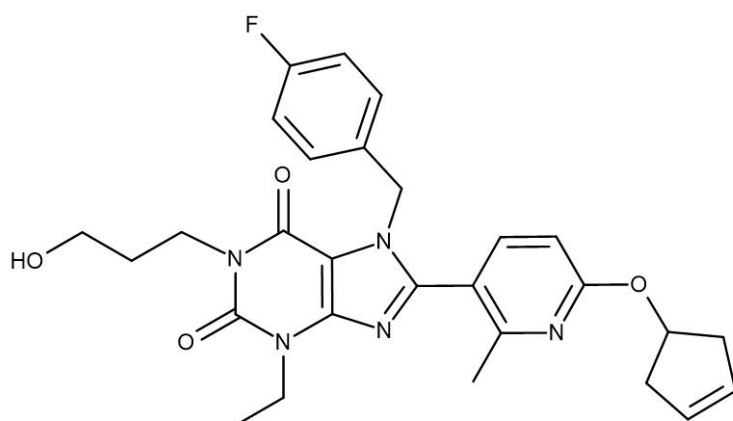
RT = 0 . 7 9 分、方法 D

【実施例 4 5】

【0 2 2 3】

【化 2 0 6】

20



30

4 5

中間体 7 . 4 2 を使用して実施例 2 9 と同様の方法で、実施例 4 5 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 521

RT = 0 . 7 4 分、方法 D

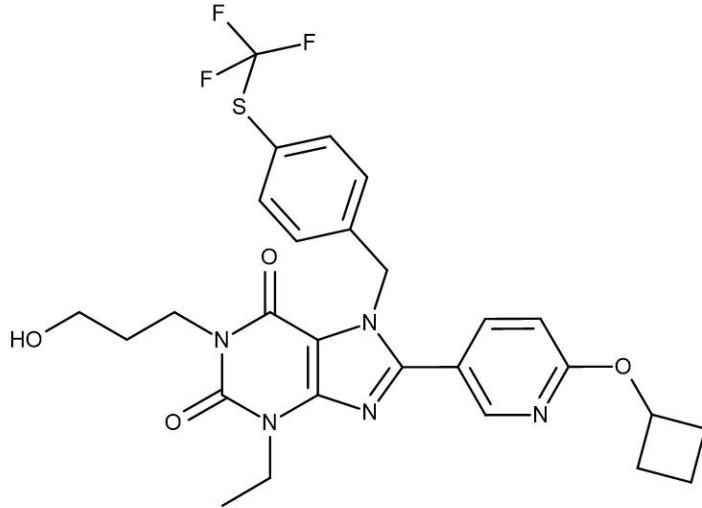
【実施例 4 6】

【0 2 2 4】

40

50

【化 2 0 7】



4 6

THF (704 μ L) 及び DMSO (697 μ L) 中の中間体 22.1 (40 mg、0.085 ミリモル) の混合物に、DIPEA (16.1 μ L、0.094 ミリモル) 及び 4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジルクロリド (29 mg、0.128 ミリモル) を添加した。混合物を 50℃ で 1.5 時間攪拌した。追加の DIPEA を添加し、混合物を 90℃ で 1.5 時間攪拌した。次いで、追加の 4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジルクロリドを添加し、混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。混合物を冷却し、クロマトグラフィーにより精製して、7.0 mg の生成物を得た。

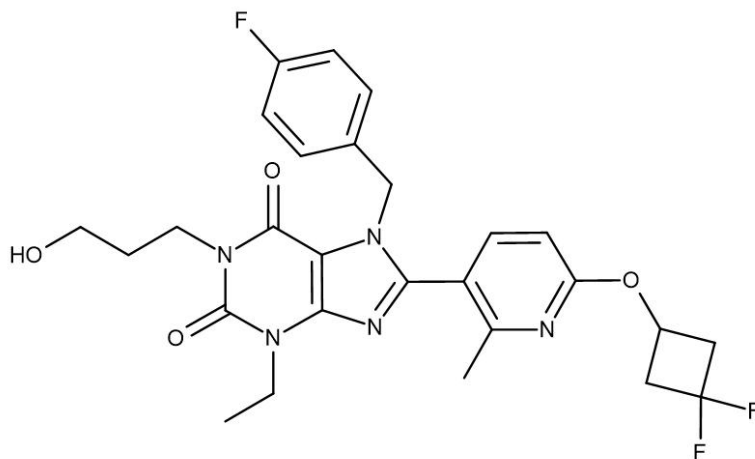
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 577

HPLC : RT = 0.83 分、方法 D

【実施例 47】

【0225】

【化 2 0 8】



4 7

中間体 7.43 を使用して実施例 30 と同様の方法で、実施例 47 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 545

RT = 0.67 分、方法 D

【実施例 48】

【0226】

10

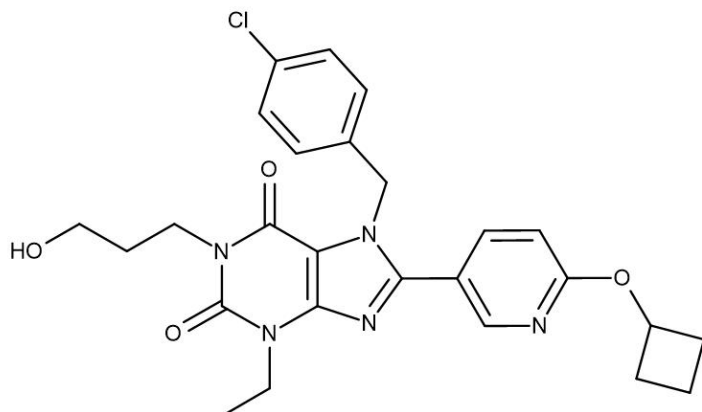
20

30

40

50

【化 2 0 9】



10

4 8

中間体 5.20 (29.7 mg、0.05 ミリモル) の粗反応混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (28.5 mg、0.15 ミリモル) 及び MeOH (0.5 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、18.3 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 511 / 513 (Cl 同位体パターン)

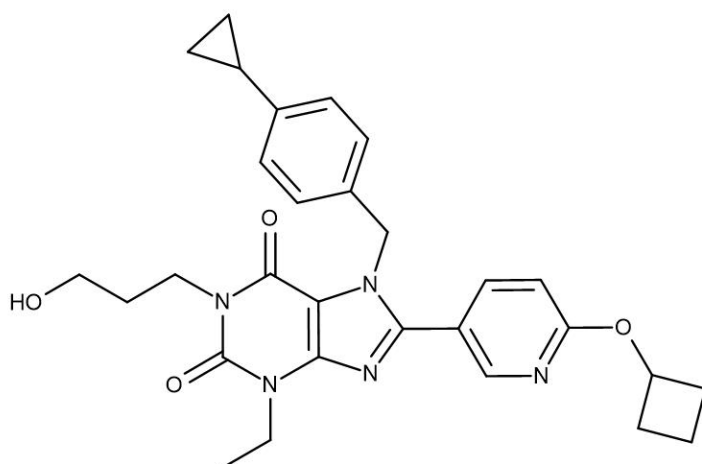
20

HPLC : RT = 0.76 分、方法 D

【実施例 49】

【0227】

【化 210】



30

4 9

中間体 7.45 を使用して実施例 29 と同様の方法で、実施例 49 を調製した。

40

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 517

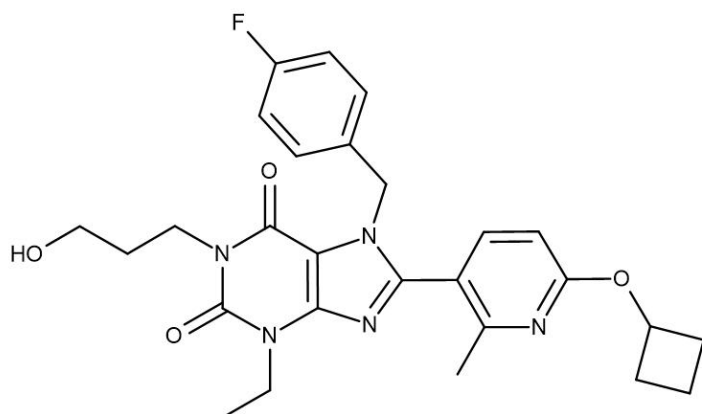
RT = 1.11 分、方法 F

【実施例 50】

【0228】

50

【化 2 1 1】



10

5 0

中間体 7 . 4 7 を使用して実施例 3 0 と同様の方法で、実施例 5 0 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 509

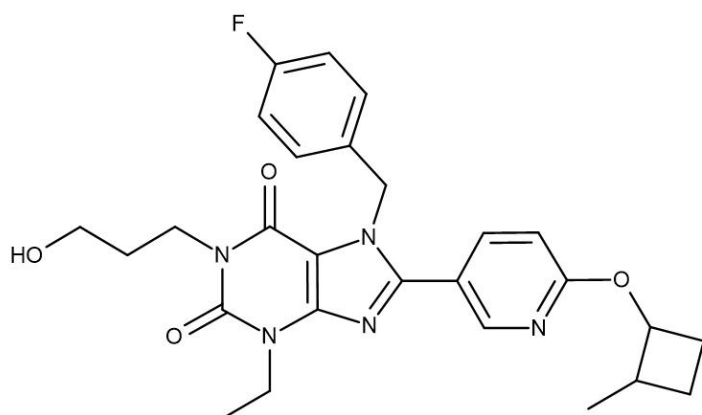
RT = 0 . 7 5 分、方法 D

【実施例 5 1】

【0 2 2 9】

20

【化 2 1 2】



30

5 1

中間体 6 . 2 5 を使用して実施例 4 0 と同様の方法で、実施例 5 1 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 509

RT = 1 . 3 4 分、方法 C

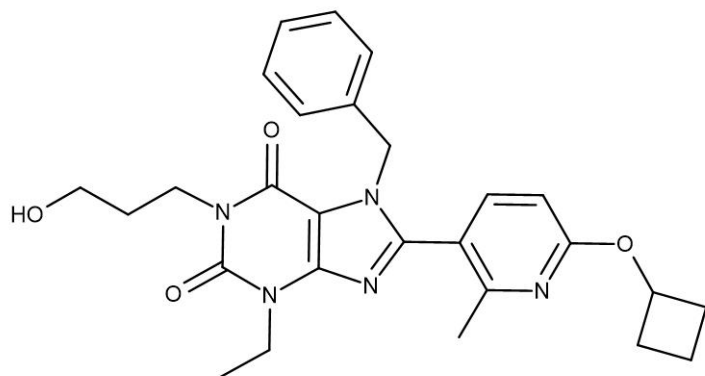
【実施例 5 2】

【0 2 3 0】

40

50

【化 2 1 3】



10

5 2

MeOH (1 mL) 及び THF (1 mL) 中の中間体 7.49 (88 mg、0.153 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (36.5 mg、0.192 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、69.1 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 491

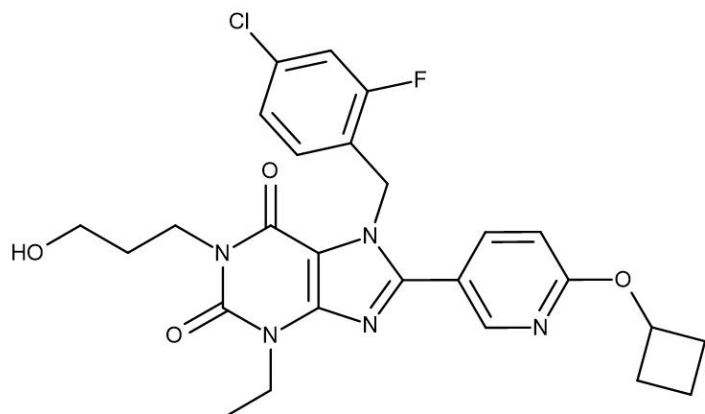
RT = 0.74 分、方法 D

20

【実施例 5 3】

【0 2 3 1】

【化 2 1 4】



30

5 3

中間体 5.25 の反応混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (171.2 mg、0.90 ミリモル) 及び MeOH (2 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、41.0 mg の生成物を得た。

40

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 529 / 531 (Cl 同位体パターン)

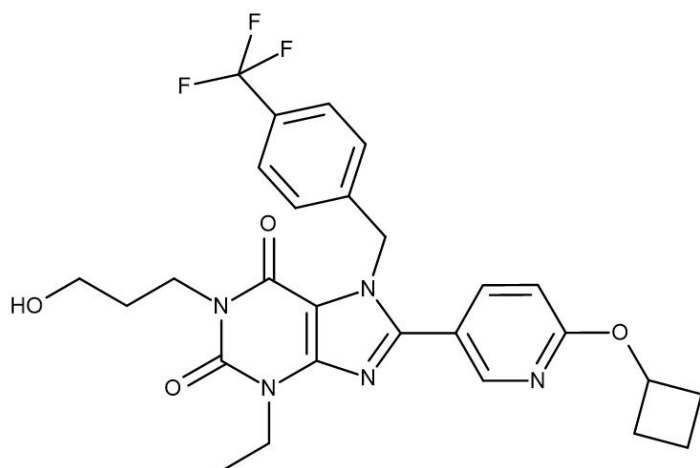
HPLC : RT = 0.78 分、方法 D

【実施例 5 4】

【0 2 3 2】

50

【化 2 1 5】



10

5 4

中間体 5 . 2 6 を使用して実施例 5 3 と同様の方法で、実施例 5 4 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 5 4 5

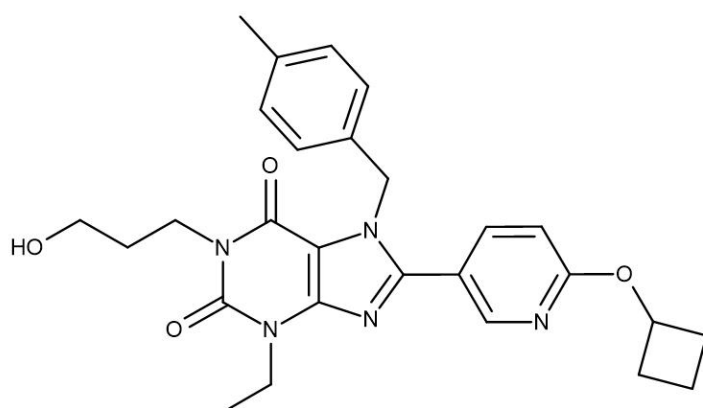
RT = 0 . 7 9 分、方法 D

【実施例 5 5】

20

【0 2 3 3】

【化 2 1 6】



30

5 5

中間体 5 . 2 7 を使用して実施例 5 3 と同様の方法で、実施例 5 5 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 4 9 1

RT = 0 . 7 7 分、方法 D

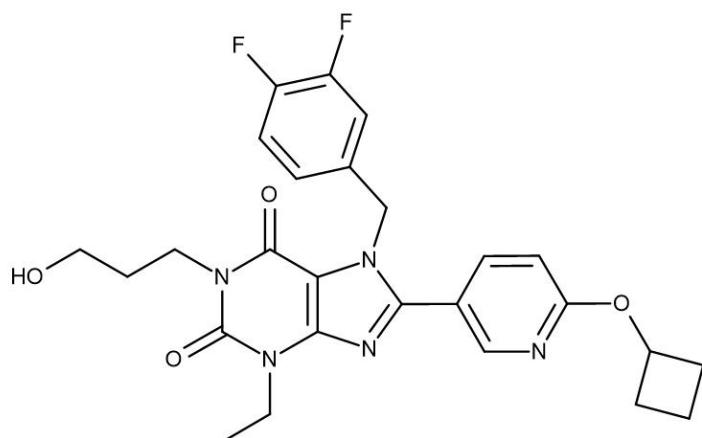
【実施例 5 6】

【0 2 3 4】

40

50

【化 2 1 7】



10

5 6

中間体 5 . 2 8 を使用して実施例 5 3 と同様の方法で、実施例 5 6 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 513

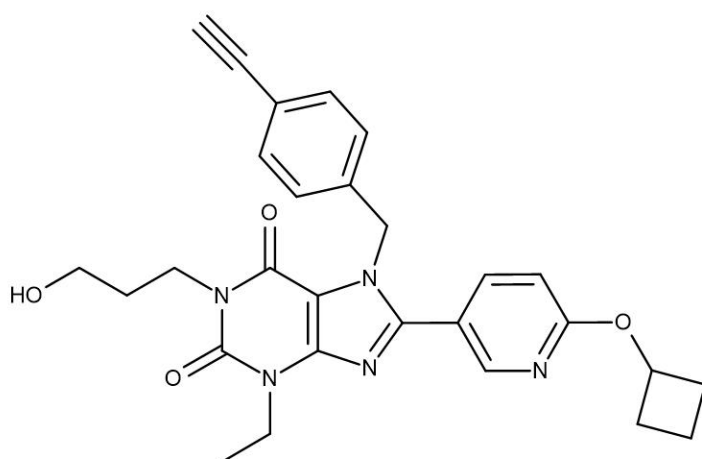
RT = 0 . 7 4 分、方法 D

【実施例 5 7】

【0 2 3 5】

20

【化 2 1 8】



30

5 7

中間体 2 5 . 1 の粗反応混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (11.3 mg、0.06 ミリモル) 及び MeOH (2 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、5.8 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 501

40

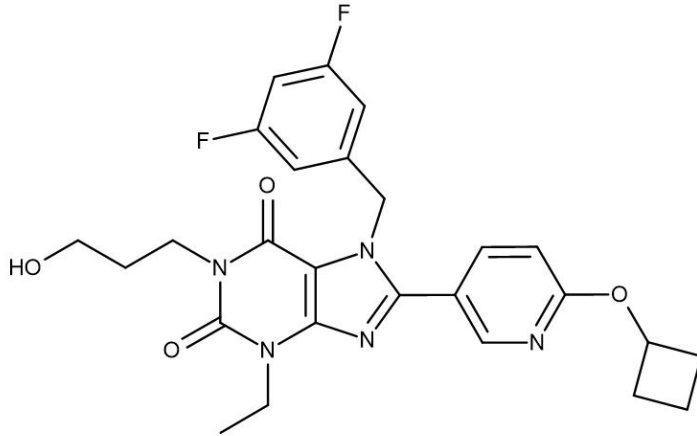
HPLC : RT = 0 . 7 0 分、方法 A

【実施例 5 8】

【0 2 3 6】

50

【化 2 1 9】



10

5 8

THF (704 μ L) 及び DMSO (697 μ L) 中の中間体 22.1 (40 mg、0.085 ミリモル) の混合物に、DIPEA (16.1 μ L、0.094 ミリモル) 及び 1-(プロモメチル)-3,5-ジフルオロベンゼン (26.5 mg、0.128 ミリモル) を添加した。混合物を 50℃ で 1.5 時間攪拌した。追加の DIPEA を添加し、混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。次いで、追加の 1-(プロモメチル)-3,5-ジフル

20

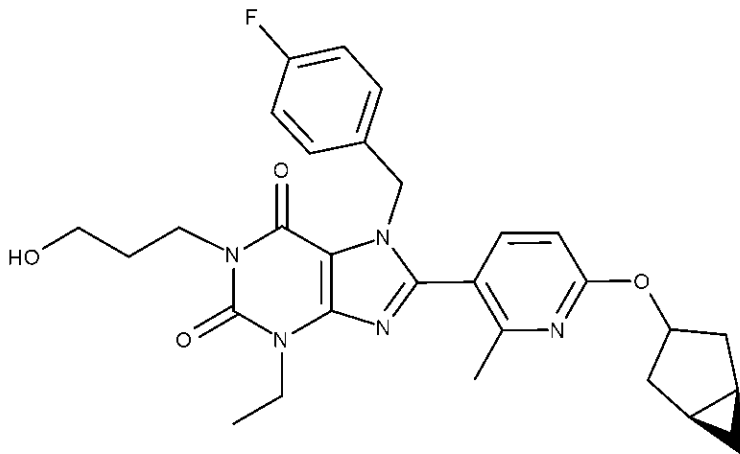
MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 513

HPLC : RT = 0.74 分、方法 D

【実施例 5 9】

【0 2 3 7】

【化 2 2 0】



30

40

5 9

中間体 7.50 を使用して実施例 5 3 と同様の方法で、実施例 5 9 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 535

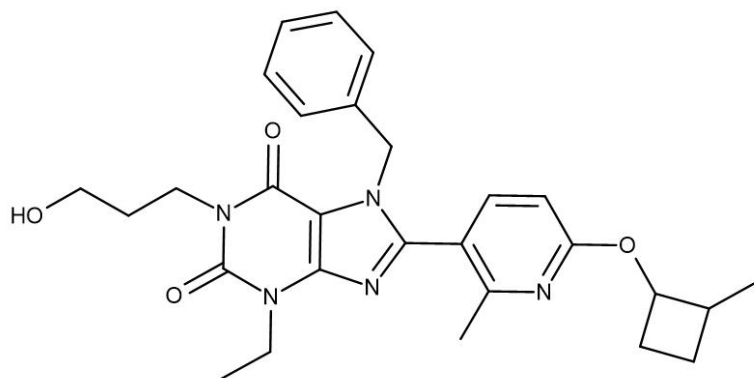
RT = 1.09 分、方法 F

【実施例 6 0】

【0 2 3 8】

50

【化 2 2 1】



10

6 0

MeOH (1 mL) 及び THF (1 mL) 中の中間体 7.51 (92 mg、0.157 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (37.2 mg、0.196 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、43.0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 505

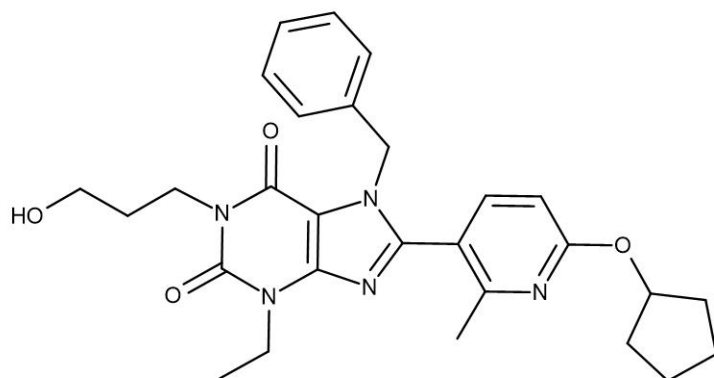
RT = 0.8 分、方法 D

20

【実施例 6 1】

【0 2 3 9】

【化 2 2 2】



30

6 1

中間体 7.52 を使用して実施例 5 4 と同様の方法で、実施例 6 1 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 505

RT = 0.78 分、方法 D

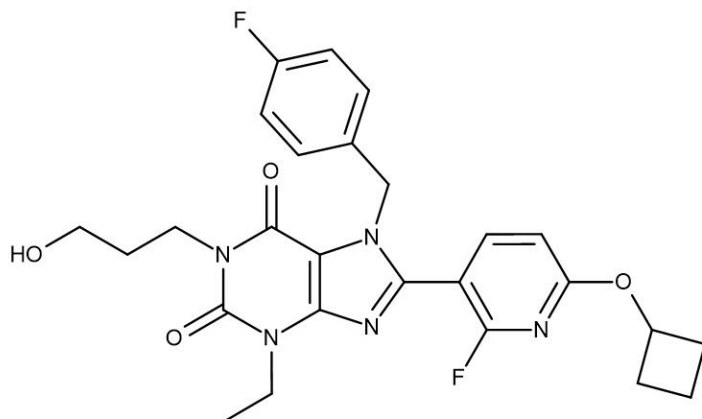
【実施例 6 2】

【0 2 4 0】

40

50

【化 2 2 3】



10

6 2

MeOH (1 mL) 及び THF (1 mL) 中の中間体 12.6.1 (42 mg、0.071 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (12.2 mg、0.071 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、13.7 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 513

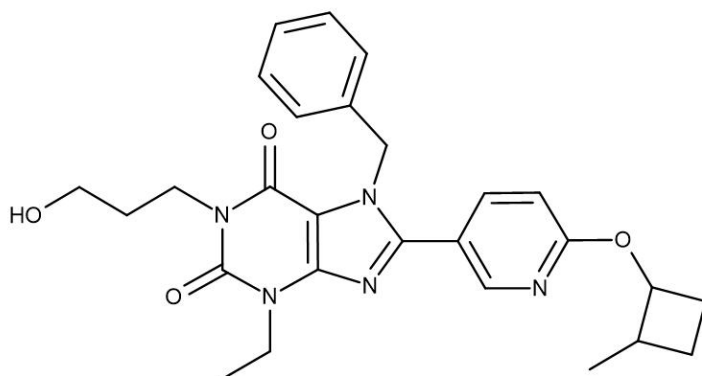
20

RT = 0.74 分、方法 G

【実施例 6 3】

【0 2 4 1】

【化 2 2 4】



30

6 3

THF (1 mL) 中の中間体 7.53 (38 mg、0.066 ミリモル) の混合物に、トルエン-4-スルホン酸水和物 (63 mg、0.331 ミリモル) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物をクロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥して、27.0 mg の生成物を得た。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 491

40

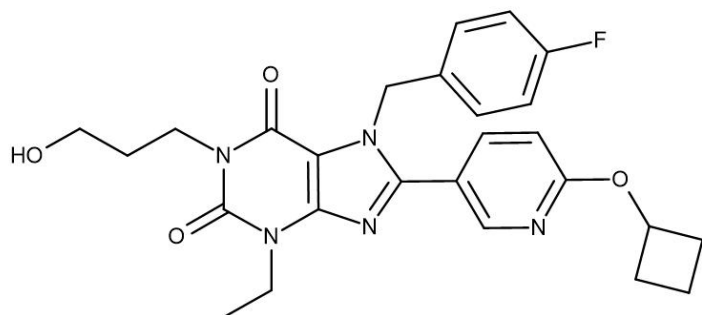
RT = 1.33 分、方法 C

【実施例 6 4】

【0 2 4 2】

50

【化 2 2 5】



10

6 4

中間体 2 7 . 1 を使用して実施例 5 3 と同様の方法で、実施例 6 4 を調製した。

MS (ESI⁺) : (M+H)⁺ 495

RT = 0.73 分、方法 D

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00

4 7

(74)代理人 100094569
弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610
弁理士 ▲吉▼田 和彦

(74)代理人 100109070
弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信

(74)代理人 100193493
弁理士 藤原 健史

(72)発明者 ゲルラッハ カイ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテンツ内

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 1 3 7 1 7 (J P, A)
特表 2 0 1 7 - 5 2 3 2 2 9 (J P, A)
国際公開第 2 0 1 8 / 1 4 6 4 8 5 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)