

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7454512号
(P7454512)

(45)発行日 令和6年3月22日(2024.3.22)

(24)登録日 令和6年3月13日(2024.3.13)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 6 1 K 31/4427(2006.01)

A 6 1 K 31/4427

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 20 (全95頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-572638(P2020-572638)

(86)(22)出願日 令和1年6月25日(2019.6.25)

(65)公表番号 特表2021-528455(P2021-528455
A)

(43)公表日 令和3年10月21日(2021.10.21)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/066733

(87)国際公開番号 WO2020/002270

(87)国際公開日 令和2年1月2日(2020.1.2)

審査請求日 令和4年6月22日(2022.6.22)

(31)優先権主張番号 18180114.3

(32)優先日 平成30年6月27日(2018.6.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 591003013

エフ・ホフマン - ラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN - LA ROCH
E AKTIENGESELLSCHA
FTスイス・シーエイチ - 4 0 7 0 パーゼル
・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4

(73)特許権者 506160846

アイトゲネーシッシュ テヒニッシュ ホ
ッホシュレ チューリッヒ
Eidgenossische Tec
hnische Hochschule
Zurich
スイス国 CH - 8 0 9 2 チューリッヒ
レーミシュトラッセ 1 0 1

最終頁に続く

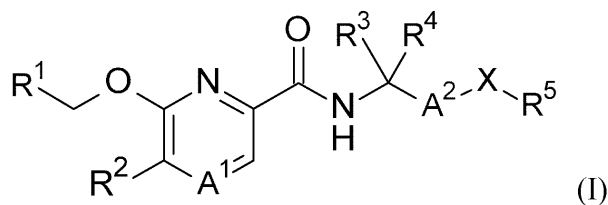
(54)【発明の名称】 優先的カンナビノイド 2 アゴニストとしてのピリジン及びピラジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



10

(式中、

A¹ は、 - C H - 又は窒素であり；A² は、 - C H₂ - 又はカルボニルであり；

R¹ は、ハロアルコキシアルキルシクロアルキル、ハロアルキルシクロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、オキセタニル、ハロアルコキシアルキルオキセタニル、ヒドロキシアルキルオキセタニル、ハロアルキルオキセタニル、1 - フルオロエチル、1 - フルオロ - プロパ - 2 - イル、フルオロ - tert - ブチル、シクロプロピルフルオロメチル、フルオロシクロプロピル、ハロオキサニル、ハロテトラヒドロフラニル、フェニルアルコキシアルキルシクロアルキル、1 - フルオロ - 1 , 1 - ジ

20

ジユウテリオプロパ - 2 - イル、フルオロジユウテリオメチル、フルオロジユウテリオメチルオキシアルキルシクロアルキル、2 - フルオロ - 2 , 2 - ジユウテリオエチルオキシアルキルシクロアルキル、フルオロジユウテリオメチルシクロアルキル、フルオロジユウテリオメチルオキシアルキル、フルオロジユウテリオメチルアルキル、フルオロジユウテリオメチルオキシアルキルオキセタニル、2 - フルオロ - 2 , 2 - ジユウテリオエチルオキシアルキルオキセタニル、3 - フルオロ - 3 , 3 - ジユウテリオプロピルオキシアルキルオキセタニル、又はフルオロジユウテリオメチルオキセタニルであり；

R² は、アルコキシアゼチジニル、ハロアゼチジニル、ジハロアゼチジニル、ピロリジニル、又はアルキルフェニルスルホニルオキシアゼチジニルであり；

R³ 及び R⁴ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、及びジユウテリオアルキルから選択され；

R⁵ は、水素、アルキル、ハロアルキル、ジユウテリオアルキル、ハロジユウテリオアルキル、アルキルフェニルスルホニルオキシアルキル、アルキルフェニルスルホニルオキシジユウテリオアルキル、又はヒドロキシアルキルであり；そして、

X は、酸素又は - NH - である）

又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

A¹ が、- CH - である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

A² が、カルボニルである、請求項 1 又は 2 記載の化合物或いはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

R¹ が、ハロアルコキシアルキルシクロアルキル、ハロアルキルシクロアルキル、又はヒドロキシアルキルシクロアルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

R¹ が、フルオロメトキシメチルシクロプロピル、フルオロメチルシクロプロピル、又はヒドロキシメチルシクロプロピルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

R² が、アルコキシアゼチジニル又はハロアゼチジニルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

R² が、メトキシアゼチジニル又はフルオロアゼチジニルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8】

R³ 及び R⁴ が、いずれも同時にアルキルであるか、又はいずれも同時にジユウテリオアルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9】

R³ 及び R⁴ が、いずれも同時にエチルであるか、又はいずれも同時にジユウテリオエチルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

R⁵ が、アルキル、ハロアルキル、又はハロジユウテリオアルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

R⁵ が、エチル、フルオロメチル、フルオロプロピル、フルオロブチル、又はフルオロヘキサジユウテリオプロピルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

X が、酸素である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 3】

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

10

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 R) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , R) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

20

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 R) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

30

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 R) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

40

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [3 - (フルオロメトキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ;

(+) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

(-) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

(-) - trans - フルオロメチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - (

50

ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-
 イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート;
 (+)-trans-フルオロメチル 2-エチル-2-{[6-{[2-(ヒドロキシメチル)
)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-
 2-カルボニル]アミノ}ブタノアート;
 (+)-trans-2-フルオロエチル 2-エチル-2-{[6-{[2-(ヒドロキシメ
 チル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジ
 ン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート;
 (-)-trans-2-フルオロエチル 2-エチル-2-{[6-{[2-(ヒドロキシメ
 チル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジ
 ン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート;
 3-フルオロプロピル 2-エチル-2-{[6-{[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシ
 メチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリ
 ジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート;
 3-フルオロプロピル 2-エチル-2-{[6-{[(1R, 2R)-2-(ヒドロキシ
 メチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリ
 ジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート;
 N-[(2S)-1-(フルオロメトキシ)プロパン-2-イル]-6-{[(1S, 2
 S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼ
 チジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(2S)-1-(2-フルオロエトキシ)プロパン-2-イル]-6-{[(1S
 , 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシ
 アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(2S)-1-(3-フルオロプロポキシ)プロパン-2-イル]-6-{[(1
 S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキ
 シアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(2S)-1-(フルオロメトキシ)-3-メチルブタン-2-イル]-6-{[
 (1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メ
 トキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(2S)-1-(2-フルオロエトキシ)-3-メチルブタン-2-イル]-6-
 {[[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3
 -メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(2S)-1-(3-フルオロプロポキシ)-3-メチルブタン-2-イル]-6
 -{[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(
 3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(2S)-1-(フルオロメトキシ)-4-メチルペンタン-2-イル]-6-{
 [(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-
 メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(2S)-1-(2-フルオロエトキシ)-4-メチルペンタン-2-イル]-6
 -{[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(
 3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(2S)-1-(3-フルオロプロポキシ)-4-メチルペンタン-2-イル]-
 6-{[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-
 (3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-{3-[(フルオロメトキシ)メチル]ペンタン-3-イル}-6-{[(1S, 2
 S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼ
 チジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-{3-[(2-フルオロエトキシ)メチル]ペンタン-3-イル}-6-{[(1S
 , 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシ
 アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N - { 3 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

フルオロメチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

2 - フルオロエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

N - [(2 S) - 1 - (フルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) プロパン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) プロパン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - { 3 - [(フルオロメトキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - { 3 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

フルオロメチル 2 - エチル - 2 - ({ 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノア

10

20

30

40

50

ト；

2 - フルオロエチル 2 - エチル - 2 - ({ 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート；

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - ({ 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート；

N - [(2 S) - 1 - (フルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

10

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) プロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) プロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - [(2 S) - 1 - (フルオロメトキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

20

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - [(2 S) - 1 - (フルオロメトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

30

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - { 3 - [(フルオロメトキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - { 3 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

40

N - { 3 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - [(オキシタン - 3 - イル) メトキシ] - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド；

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ 3 - [(フルオロメトキシ) メチル] オキシタン - 3 - イル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート；

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ 3 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] オキシタ

50

10

20

30

40

50

50

- 2 - カルボニル} アミノ} ブタノアート ;
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
- 6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
- 6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド ; 10
- エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [(3 - フルオロオキサン - 4 - イル) メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ;
- 1 , 4 - アンヒドロ - 2 , 3 - ジデオキシ - 5 - O - [6 - { [3 - (エトキシカルボニル) ペンタン - 3 - イル] カルバモイル } - 3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - フルオロペンチトール ;
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [3 - フルオロ - 2 - メチル (3 , 3 - ジジウテリオ) プロピル] オキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [2 - フルオロ (2 , 2 - ジジウテリオ) エチル] オキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ; 20
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] オキシ } メチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - ({ [2 - フルオロ (2 , 2 - ジジウテリオ) エチル] オキシ } メチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ; 30
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] オキシ } メチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - ({ [2 - フルオロ (2 , 2 - ジジウテリオ) エチル] オキシ } メチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ; 40
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (3 - { [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] オキシ } - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [3 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル (3 , 3 - ジジウテリオ) プロピル] オキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
- エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] オキシ } メチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
- 6 - { [3 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] オキシ } メチル) オキセタン - 50

- 3 - イル]メトキシ} - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド;
- 6 - {[3 - ({[2 - フルオロ(2, 2 - ジジウテリオ)エチル]オキシ}メチル)オキシタン - 3 - イル]メトキシ} - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド;
- 6 - {[3 - ({[3 - フルオロ(3, 3 - ジジウテリオ)プロピル]オキシ}メチル)オキシタン - 3 - イル]メトキシ} - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド;
- 6 - ({3 - [フルオロ(ジジウテリオ)メチル]オキシタン - 3 - イル}メトキシ) - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド;
- 6 - {[3 - ({[フルオロ(ジジウテリオ)メチル]オキシ}メチル)オキシタン - 3 - イル]メトキシ} - N - [3 - (ヒドロキシメチル)ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド;
- 6 - {[3 - ({[2 - フルオロ(2, 2 - ジジウテリオ)エチル]オキシ}メチル)オキシタン - 3 - イル]メトキシ} - N - [3 - (ヒドロキシメチル)ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド;
- 6 - {[3 - ({[3 - フルオロ(3, 3 - ジジウテリオ)プロピル]オキシ}メチル)オキシタン - 3 - イル]メトキシ} - N - [3 - (ヒドロキシメチル)ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド;
- 6 - ({3 - [フルオロ(ジジウテリオ)メチル]オキシタン - 3 - イル}メトキシ) - N - [3 - (ヒドロキシメチル)ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド;
- 3 - フルオロプロピル 3, 4 - ジジウテリオ - 2 - (1, 2 - ジジウテリオエチル) - 2 - [[6 - [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ]ブタノアート;
- フルオロメチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((3 - (ヒドロキシメチル)オキシタン - 3 - イル)メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアート;
- 2 - フルオロエチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((3 - (ヒドロキシメチル)オキシタン - 3 - イル)メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアート;
- 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - (6 - ((3 - (ヒドロキシメチル)オキシタン - 3 - イル)メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアート;
- (1, 1, 2, 2, 3, 3 - ヘキサジウテリオ - 3 - フルオロ - プロピル) 2 - エチル - 2 - [[6 - [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ]ブタノアート;
- 3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ] - 2 - ビニル - ブタ - 3 - エノアート;
- (Rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - [2 - (ベンジルオキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ] - 2 - エチル - ブタノアート;
- 3 - (p - トリルスルホニルオキシ)プロピル 2 - エチル - 2 - [[6 - [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ]ブタノアート;
- [1, 1, 2, 2, 3, 3 - ヘキサジウテリオ - 3 - (p - トリルスルホニルオキシ)プロピル] 2 - エチル - 2 - [[6 - [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ]ブタノアート;

4 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート ;

N - [1 - エチル - 1 - [[(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - ブチル] カルバモイル] プロピル] - 6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [1 - エチル - 1 - [[(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - ブチル] カルバモイル] プロピル] - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [[(1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

10

N - [1 - エチル - 1 - [[(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - ブチル] カルバモイル] プロピル] - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド } ブタノアート ;

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド } ブタノアート ;

20

(Rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - [[6 - [[2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - [3 - (p - トリルスルホニルオキシ) アゼチジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート ;

3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ベンジルオキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - エチル - ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (2 - フルオロプロボキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルプロボキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

30

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (3 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロボキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [(1 - フルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ; 及び

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [(2 - フルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ; から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

40

【請求項 14】

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリ

50

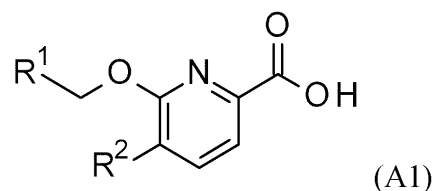
ジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
 エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 R) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ)
 メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリ
 ジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
 エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (フルオロメチル) シクロプ
 ロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボ
 ニル } アミノ } ブタノアート ;
 エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 R) - 2 - (フルオロメチル) シクロプ
 ロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボ
 ニル } アミノ } ブタノアート ;
 エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチ
 ル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン
 - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
 エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチ
 ル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン
 - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
 (+) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ 2 - [(フルオロメトキシ) メチ
 ル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン
 - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
 (+) - trans - フルオロメチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [2 - (ヒドロキシメチル)
 シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン -
 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシ
 メチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリ
 ジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ; 及び
 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシ
 メチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリ
 ジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;
 から選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し
 得る塩。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を調製する
 ためのプロセスであって、以下の工程のうちの 1 つを含む、プロセス：

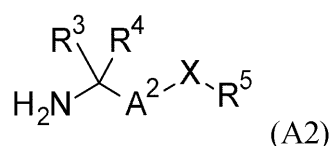
(a) カップリング剤及び塩基の存在下での、式 (A1) の化合物

【化 2】



と式 (A2) の化合物

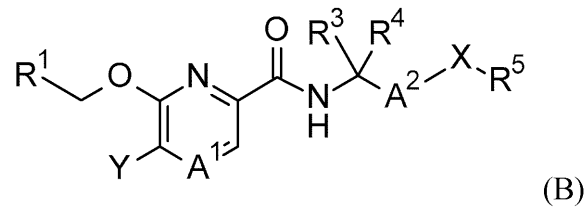
【化 3】



との反応；

(b) $R^2 M$ 、パラジウム触媒、及び塩基の存在下での、式 (B) の化合物

【化 4】



の反応；

(これらの式中、 A^1 、 A^2 、 $R^1 \sim R^5$ 、及び X は、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項で定義されるとおりであり、そして、 Y は、ハロゲンであり、 M は、 H である)。

10

【請求項 1 6】

治療活性物質として使用するための、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 7】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 8】

疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性移植片拒絶、慢性移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血、心筋梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性瘢痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変若しくは肝腫瘍、骨量の制御、神経変性、発作、一過性脳虚血発作、又はブドウ膜炎を治療又は予防するための、請求項 1 7 記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 9】

疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性移植片拒絶、慢性移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血、心筋梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性瘢痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変若しくは肝腫瘍、骨量の制御、神経変性、発作、一過性脳虚血発作、又はブドウ膜炎を治療又は予防するための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

30

【請求項 2 0】

疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性移植片拒絶、慢性移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血、心筋梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性瘢痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変若しくは肝腫瘍、骨量の制御、神経変性、発作、一過性脳虚血発作、又はブドウ膜炎の治療又は予防において使用するための、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

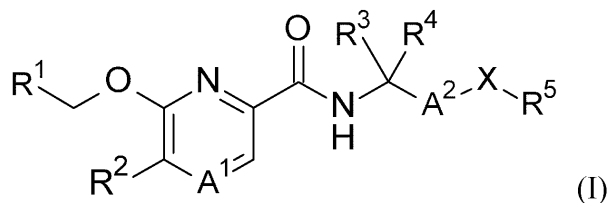
【0001】

本発明は、哺乳動物の治療及び／又は予防に有用な有機化合物、特に、カンナビノイド受容体 2 の優先的アゴニストである化合物に関する。

【0002】

本発明は、特に、式 (I) の化合物

【化 1】



(式中、

A¹は、-CH-又は窒素であり；

A²は、-CH₂-又はカルボニルであり；

R¹は、ハロアルコキシアルキルシクロアルキル、ハロアルキルシクロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、オキセタニル、ハロアルコキシアルキルオキセタニル、ヒドロキシアルキルオキセタニル、ハロアルキルオキセタニル、1-フルオロエチル、1-フルオロ-プロパ-2-イル、フルオロ-tert-ブチル、シクロプロピルフルオロメチル、フルオロシクロプロピル、ハロオキサニル、ハロテトラヒドロフラニル、フェニルアルコキシアルキルシクロアルキル、1-フルオロ-1,1-ジジューテロプロパ-2-イル、フルオロジジューテロメチル、フルオロジジューテロメチルオキシアルキルシクロアルキル、2-フルオロ-2,2-ジジューテロエチルオキシアルキルシクロアルキル、フルオロジジューテロメチルシクロアルキル、フルオロジジューテロメチルオキシアルキル、フルオロジジューテロメチルアルキル、フルオロジジューテロメチルオキシアルキルオキセタニル、2-フルオロ-2,2-ジジューテロエチルオキシアルキルオキセタニル、3-フルオロ-3,3-ジジューテロプロピルオキシアルキルオキセタニル、又はフルオロジジューテロメチルオキセタニルであり；

R²は、アルコシアゼチジニル、ハロアゼチジニル、ジハロアゼチジニル、ピロリジニル、又はアルキルフェニルスルホニルオキシアゼチジニルであり；

R³及びR⁴は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、又はジューテロアルキルから選択され；

R⁵は、水素、アルキル、ハロアルキル、ジウテリオアルキル、アルキルフェニルスルホニルオキシアルキル、アルキルフェニルスルホニルオキシジューテロアルキル、又はヒドロキシアルキルであり；そして、

Xは、酸素又は-NH-である)

又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0003】

式(I)の化合物は、例えば、疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性移植片拒絶、慢性移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血、心筋梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性癍痕、ケロイド、歯肉炎発熱(gingivitis pyrexia)、肝硬変若しくは肝腫瘍、骨量の制御、神経変性、発作、一過性脳虚血発作、又はブドウ膜炎の治療又は予防において特に有用である。

【背景技術】

【0004】

カンナビノイド受容体は、Gタンパク質共役受容体スーパーファミリーに属する細胞膜受容体のクラスである。現在、カンナビノイド受容体1(CB1)及びカンナビノイド受容体2(CB2)と呼ばれる2つのサブタイプが知られている。CB1受容体は、主に中枢神経(すなわち、扁桃核、小脳、海馬)系において、そして、末梢においてより少量発現する。CNR2遺伝子によりコードされているCB2は、大部分が末梢で、マクロファージ及びT細胞などの免疫系の細胞(非特許文献1~3)及び消化管系(非特許文献4)において発現する。CB2受容体は、また、脳内に広く分布しており、主に小膠細胞にみ

10

20

30

40

50

られるが、神経細胞にはみられない（非特許文献 5）。

【 0 0 0 5 】

最近十年間、C B 2 受容体アゴニストへの関心が着実に高まっているが（現在、年間 30 ~ 40 件の特許出願）、それは、開発初期化合物のうちの幾つかが、慢性疼痛（非特許文献 6）、アテローム性動脈硬化症（非特許文献 7）、骨量の制御（非特許文献 8）、神経炎症（非特許文献 9）、虚血 / 再灌流傷害（非特許文献 10）、全身性線維症（非特許文献 11、12）、肝線維症（非特許文献 13、14）を含む、多数のヒトの疾患の前臨床モデルにおいて有益な効果を有することが示されたという事実によるものである。

【 0 0 0 6 】

虚血 / 再灌流（I / R）傷害は、発作、心筋梗塞、心肺バイパス法及びその他の血管手術、並びに臓器移植などの状態において生じる組織損傷の主要な原因であり、更に、様々な病因の循環性ショックの過程を悪化させる終末器官障害の主要機序でもある。これら状態は全て、結果として組織への酸素供給が不十分になる、正常な血液供給の崩壊を特徴とする。酸素の再供給、例えば、再灌流は、組織への酸素供給を正常に回復させるための最終的な処置である。しかし、血液から酸素及び栄養が供給されなければ、循環が回復しても更に組織が損傷する状態が生じる。再灌流傷害の損傷は、損傷した組織の炎症反応に一部起因する。新たに回復した血液によってその領域に運ばれた白血球は、組織損傷にตอบสนองして、多くの炎症性因子、例えばインターロイキン及びフリーラジカルを放出する。回復した血流は、細胞内に酸素を再導入し、これが、細胞タンパク質、DNA 及び細胞膜に損傷を与える。

【 0 0 0 7 】

遠隔虚血プレコンディショニング（RIPC）は、虚血及び再灌流により生じる傷害に対して身体の内因性の防御能力を利用する戦略である。それは、ある器官又は組織の一過性の非致死性虚血及び再灌流が、遠隔の器官又は組織におけるその後の「致死性」な虚血再灌流傷害のエピソードに対する耐性を付与するという興味深い現象である。器官又は組織の一過性の虚血及び再灌流によって防御が付与される実際の機序は現在のところ不明であるが、いくつかの仮説が提唱されている。

【 0 0 0 8 】

体液性仮説は、遠隔の器官又は組織において生成された内因性物質（例えば、アデノシン、ブラジキニン、オピオイド、CGRP、内在性カンナビノイド、アンジオテンシン I、又はまだ同定されていないその他の体液性因子）が血流に侵入し、そして、標的組織においてその各受容体を活性化し、それによって、虚血プレコンディショニングに関わる心臓保護の様々な細胞内経路が回復すると提唱している。

【 0 0 0 9 】

最近のデータは、内在性カンナビノイド及びその受容体、特に C B 2 がプレコンディショニングに関与し、そして、炎症反応のダウンレギュレーションによる再灌流傷害の抑制に寄与している可能性があることを示している（非特許文献 10）。具体的には、C B 2 ツールアゴニストを使用した最近の研究から、心臓（非特許文献 15）、脳（非特許文献 16）、肝臓（非特許文献 17）、及び腎臓（非特許文献 18）における I / R 傷害の減少についてこの概念の有効性が実証された。

【 0 0 1 0 】

更に、最近数年間にわたって、C B 2 が亜慢性及び慢性の状況においても関心事となり得ることを示す文献が増加している。C B 1 及び C B 2 の特定のアップレギュレーションは、線維症を伴う慢性疾患の動物モデルにおいて（非特許文献 12、19）、線維症の進行の原因となる筋線維芽細胞における C B 2 の適切な発現と関係していることが示されている。

【 0 0 1 1 】

選択的 C B 2 アゴニストによる C B 2 受容体の活性化は、実際に、びまん性全身性硬化症において抗線維化効果を発揮することが示され（非特許文献 12）、そして、C B 2 受容体は、実験的皮膚線維症（非特許文献 11）及び慢性肝疾患と関連する線維形成を含む

10

20

30

40

50

肝臓の病態生理（非特許文献 20～22）において重要なターゲットとして浮上した。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【文献】Ashton, J. C. et al. Curr Neuropharmacol 2007, 5(2), 73-80

【文献】Miller, A. M. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 299-308

【文献】Centonze, D., et al. Curr Pharm Des 2008, 14(23), 2370-42

【文献】Wright, K. L. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70

【文献】Cabral, G. A. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51

【文献】Beltramo, M. Mini Rev Med Chem 2009, 9(1), 11-25

10

【文献】Mach, F. et al. J Neuroendocrinol 2008, 20 Suppl 1, 53-7

【文献】Bab, I. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 182-8

【文献】Cabral, G. A. et al. J Leukoc Biol 2005, 78(6), 1192-7

【文献】Pacher, P. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62

【文献】Akhmetshina, A. et al. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36

【文献】Garcia-Gonzalez, E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6

【文献】Julien, B. et al. Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55

【文献】Munoz-Luque, J. et al. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83

【文献】Defer, N. et al. Faseb J 2009, 23(7), 2120-30

【文献】Zhang, M. et al. J Cereb Blood Flow Metab 2007, 27(7), 1387-96

20

【文献】Batkai, S. et al. Faseb J 2007, 21(8), 1788-800

【文献】Feizi, A. et al. Exp Toxicol Pathol 2008, 60(4-5), 405-10

【文献】Yang, Y. Y. et al. Liver Int 2009, 29(5), 678-85

【文献】Lotersztajn, S. et al. Gastroenterol Clin Biol 2007, 31(3), 255-8

【文献】Mallat, A. et al. Expert Opin Ther Targets 2007, 11(3), 403-9

【文献】Lotersztajn, S. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 286-9

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の化合物は、CB2受容体に結合し、そして、該受容体を調節し、また、より低いCB1受容体活性を有する。

30

【発明を実施するための形態】

【0014】

本明細書において、用語「アルキル」は、単独で又は組み合わせて、1～8個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基、具体的には1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基、そして、より具体的には1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示す。直鎖及び分岐鎖のC1-C8アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル、異性体ヘプチル、及び異性体オクチルであり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、及びペンチルである。アルキルの具体例は、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、及びペンチルである。メチル、エチル、プロピル、及びイソブチル等のブチルは、式(I)の化合物における「アルキル」の具体例である。

40

【0015】

用語「シクロアルキル」は、単独で又は組み合わせて、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル環、そして、具体的には3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル環を示す。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルである。「シクロアルキル」の具体例は、シクロプロピルである。

【0016】

50

用語「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」は、単独で又は組み合わせて、式アルキル - O - (式中、用語「アルキル」は、先に示した意味を有する)の基、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、及びtert - ブトキシを示す。「アルコキシ」の具体例は、メトキシ及びエトキシである。

【0017】

用語「オキシ」は、単独で又は組み合わせて、- O - 基を示す。

【0018】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、単独で又は組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素、そして、具体的にはフッ素、塩素、又は臭素、より具体的にはフッ素を示す。用語「ハロ」は、別の基との組み合わせにおいて、該基の少なくとも1個のハロゲン、具体的には1 ~ 5個のハロゲン、具体的には1 ~ 4個のハロゲン、すなわち、1、2、3又は4個のハロゲンによる置換を示す。

10

【0019】

用語「ハロアルキル」は、単独で又は組み合わせて、少なくとも1個のハロゲンで置換されている、具体的には1 ~ 5個のハロゲン、具体的には1 ~ 3個のハロゲンで置換されているアルキル基を示す。具体的な「ハロアルキル」は、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、及びフルオロブチルである。

【0020】

用語「ハロアルコキシ」は、単独で又は組み合わせて、少なくとも1個のハロゲンで置換されている、具体的には1 ~ 5個のハロゲン、具体的には1 ~ 3個のハロゲンで置換されているアルコキシ基を示す。具体的な「ハロアルコキシ」は、フルオロメトキシ、フルオロエトキシ、及びフルオロプロピルオキシである。

20

【0021】

用語「ヒドロキシル」及び「ヒドロキシ」は、単独で又は組み合わせて、- OH基を示す。

【0022】

用語「カルボニル」は、単独で又は組み合わせて、- C (O) - 基を示す。

【0023】

用語「アミノ」は、単独又は組み合わせて、第一級アミノ基(-NH₂)、第二級アミノ基(-NH-)、又は第三級アミノ基(-N-)を示す。

30

【0024】

用語「アミノカルボニル」は、単独で又は組み合わせて、- C (O) - NH₂基を示す。

【0025】

用語「スルホニル」は、単独又は組み合わせて、- SO₂ - 基を示す。

【0026】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、生物学的効果を保持し、そして、生物学的に若しくは他の理由で望ましくないものではない遊離塩基又は遊離酸の特性を保持している塩を指す。その塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、具体的には塩酸と共に、そして、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、N - アセチルシステインと共に形成される。また、これら塩は、遊離酸に無機塩基又は有機塩基を付加することにより調製されてもよい。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウムの塩を含むが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩は、第一級、第二級及び第三級のアミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N - エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂の塩を含むが、これらに限定されない。式(I)の化

40

50

合物は、双性イオンの形態であってもよい。式(Ⅰ)の化合物の特に好ましい薬学的に許容し得る塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、及びメタンスルホン酸の塩である。

【0027】

出発物質又は式(Ⅰ)の化合物のうちの1つが、1つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないか又は反応性である1つ以上の官能基を含有する場合、当技術分野において周知の方法を適用して、適切な保護基(例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York に記載されるような保護基)を重要な工程の前に導入してもよい。このような保護基は、文献に記載されている標準的な方法を使用して、合成の後続段階で除去することができる。保護基の例は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(TEOC)、カルボベンジルオキシ(Cbz)、及びp-メトキシベンジルオキシカルボニル(Moz)である。

10

【0028】

式(Ⅰ)の化合物は、いくつかの不斉中心を含有することができ、そして、光学的に純粋な鏡像異性体、例えばラセミ体等の鏡像異性体の混合物、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体、又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

【0029】

用語「不斉炭素原子」は、4個の異なる置換基を有する炭素原子を意味する。Cahn-Ingold-Prelog規則に従って、不斉炭素原子は、「R」又は「S」の立体配置をとることができる。

20

【0030】

したがって、本発明は、以下に関する。

【0031】

R¹が、ハロアルコキシアルキルシクロアルキル、ハロアルキルシクロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、オキセタニル、ハロアルコキシアルキルオキセタニル、ヒドロキシアルキルオキセタニル、ハロアルキルオキセタニル、1-フルオロエチル、1-フルオロ-プロパ-2-イル、フルオロ-tert-ブチル、シクロプロピルフルオロメチル、フルオロシクロプロピル、ハロオキサニル、ハロテトラヒドロフラニル、1-フルオロ-1,1-ジジューテロプロパ-2-イル、フルオロジジューテロメチル、フルオロジジューテロメチルオキシアルキルシクロアルキル、2-フルオロ-2,2-ジジューテロエチルオキシアルキルシクロアルキル、フルオロジジューテロメチルシクロアルキル、フルオロジジューテロメチルオキシアルキル、フルオロジジューテロメチルアルキル、フルオロジジューテロメチルオキシアルキルオキセタニル、2-フルオロ-2,2-ジジューテロエチルオキシアルキルオキセタニル、3-フルオロ-3,3-ジジューテロプロピルオキシアルキルオキセタニル、又はフルオロジジューテロメチルオキセタニルであり；そして、

30

R²が、アルコキシアゼチジニル、ジハロアゼチジニル、又はピロリジニルである、本発明に係る化合物。

【0032】

40

A¹が、-CH-である、本発明に係る化合物。

【0033】

A²が、カルボニルである、本発明に係る化合物。

【0034】

R¹が、ハロアルコキシアルキルシクロアルキル、ハロアルキルシクロアルキル、又はヒドロキシアルキルシクロアルキルである、本発明に係る化合物。

【0035】

R¹が、ヒドロキシアルキルシクロアルキルである、本発明に係る化合物。

【0036】

R¹が、フルオロメトキシメチルシクロプロピル、フルオロメチルシクロプロピル、又

50

はヒドロキシメチルシクロプロピルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 3 7 】

R¹ が、ヒドロキシメチルシクロプロピルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 3 8 】

R² が、アルコキシアゼチジニル又はハロアゼチジニルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 3 9 】

R² が、アルコキシアゼチジニルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 0 】

R² が、メトキシアゼチジニル又はフルオロアゼチジニルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 1 】

R² が、メトキシアゼチジニルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 2 】

R³ 及び R⁴ が、いずれも同時にアルキルであるか又はいずれも同時にジユウテリオアルキルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 3 】

R³ 及び R⁴ が、いずれも同時にアルキルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 4 】

R³ 及び R⁴ が、いずれも同時にエチルであるか又はいずれも同時にジユウテリオエチルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 5 】

R³ 及び R⁴ が、いずれも同時にエチルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 6 】

R⁵ が、アルキル、ハロアルキル、又はハロジユウテリオアルキルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 7 】

R⁵ が、ハロアルキル又はハロジユウテリオアルキルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 8 】

R⁵ が、エチル、フルオロメチル、フルオロプロピル、フルオロブチル、又はフルオロヘキサジユウテリオプロピルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 4 9 】

R⁵ が、フルオロプロピル又はフルオロヘキサジユウテリオプロピルである、本発明に係る化合物。

【 0 0 5 0 】

X が、酸素である、本発明に係る化合物。

【 0 0 5 1 】

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 R) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

10

20

30

40

50

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , R) - 2 - (フルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (フルオロメチル)シクロブ
ロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボ
ニル]アミノ}ブタノアート；

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 R) - 2 - (フルオロメチル)シクロブ
ロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボ
ニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート及びエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ)
メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリ
ジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 R) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ)メチル]シクロプロピル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート；

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [3 - (フルオロメトキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ;

(+)-trans-エチル 2-エチル-2-{[6-(2-(フルオロメトキシ)メチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート；

(-) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (12 - [(フルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート；

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ }ブタノアート

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート；

(-) - trans - フルオロメチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

(+)-trans-フルオロメチル 2-エチル-2-{[6-{[2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート；

(+) - trans - 2 - フルオロエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { 1 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

(-) - trans - 2 - フルオロエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { 1 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

N - [(2 S) - 1 - (フルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼ

50

チジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) プロパン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシ
アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) プロパン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシ
アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (フルオロメトキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メ
トキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

10

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3
- メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3
- メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (フルオロメトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 -
メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3
- メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

20

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3
- メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - { 3 - [(フルオロメトキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼ
チジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - { 3 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシ
アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

30

N - { 3 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] ペンタン - 3 - イル } - 6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシ
アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

フルオロメチル 2 - エチル - 2 - ({ 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノア
ート ;

2 - フルオロエチル 2 - エチル - 2 - ({ 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノ
アート ;

40

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - ({ 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタ
ノアート ;

N - [(2 S) - 1 - (フルオロメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシ
アゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カ
ルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) プロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メト
キシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2
- カルボキサミド ;

N - [(2 S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) プロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メ

50

トキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [(2S) - 1 - (フルオロメトキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [(2S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [(2S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

10

N - [(2S) - 1 - (フルオロメトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [(2S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [(2S) - 1 - (3 - フルオロプロポキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

20

N - {3 - [(フルオロメトキシ)メチル]ペンタン - 3 - イル} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - {3 - [(2 - フルオロエトキシ)メチル]ペンタン - 3 - イル} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - {3 - [(3 - フルオロプロポキシ)メチル]ペンタン - 3 - イル} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ]ピリジン - 2 - カルボキサミド;

N - [(2S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ] - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド;

30

エチル 2 - エチル - 2 - {[6 - ({3 - [(フルオロメトキシ)メチル]オキセタン - 3 - イル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - {[6 - ({3 - [(2 - フルオロエトキシ)メチル]オキセタン - 3 - イル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - {[6 - ({3 - [(3 - フルオロプロポキシ)メチル]オキセタン - 3 - イル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

40

フルオロメチル 2 - エチル - 2 - {[6 - ({3 - (ヒドロキシメチル)オキセタン - 3 - イル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

2 - フルオロエチル 2 - エチル - 2 - {[6 - ({3 - (ヒドロキシメチル)オキセタン - 3 - イル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - {[6 - ({3 - (ヒドロキシメチル)オキセタン - 3 - イル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

50

6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メ

50

トキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ } - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ 3 - [(フルオロメトキシ) メチル] オキセタン - 3 - イル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ 3 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] オキセタン - 3 - イル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ 3 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] オキセタン - 3 - イル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - { [3 - (フルオロメチル) オキセタン - 3 - イル] メトキシ } - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ 3 - [(フルオロメトキシ) メチル] オキセタン - 3 - イル } メトキシ) - N - [3 - (ヒドロキシメチル) ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ 3 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] オキセタン - 3 - イル } メトキシ) - N - [3 - (ヒドロキシメチル) ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ 3 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] オキセタン - 3 - イル } メトキシ) - N - [3 - (ヒドロキシメチル) ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - { [3 - (フルオロメチル) オキセタン - 3 - イル] メトキシ } - N - [3 - (ヒドロキシメチル) ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(3 - フルオロプロポキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [(3 - フルオロオキサン - 4 - イル) メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ;

1 , 4 - アンヒドロ - 2 , 3 - ジデオキシ - 5 - O - [6 - { [3 - (エトキシカルボニ

10

20

30

40

50

ル)ペンタン - 3 - イル]カルバモイル} - 3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル] - 2 - フルオロペンチトール;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [3 - フルオロ - 2 - メチル (3 , 3 - ジジウテリオ)プロピル]オキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [2 - フルオロ (2 , 2 - ジジウテリオ)エチル]オキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [(3 - フルオロオキサン - 4 - イル)メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル}アミノ)ブタノアート;

10

1 , 4 - アンヒドロ - 2 , 3 - ジデオキシ - 5 - O - [6 - { [3 - (エトキシカルボニル)ペンタン - 3 - イル]カルバモイル} - 3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル] - 2 - フルオロペンチトール;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ)メチル]オキシ}メチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - ({ [2 - フルオロ (2 , 2 - ~ 2 ~ H__2__)エチル]オキシ}メチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

20

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [フルオロ (ジジウテリオ)メチル]シクロプロピル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [フルオロ (ジジウテリオ)メチル]シクロプロピル}メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ)メチル]オキシ}メチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - ({ [2 - フルオロ (2 , 2 - ジジウテリオ)エチル]オキシ}メチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

30

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (3 - { [フルオロ (ジジウテリオ)メチル]オキシ} - 2 , 2 - ジメチルプロボキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [3 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル (3 , 3 - ジジウテリオ)プロピル]オキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ)メチル]オキシ}メチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

40

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ)メチル]オキシ}メチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [3 - フルオロ - 2 - メチル (3 , 3 - ジジウテリオ)プロピル]オキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [2 - フルオロ (2 , 2 - ジジウテリオ)エチル]オキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート;

50

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [3 - フルオロ - 2 - メチル (3 , 3 - ジジウテリオ) プロピル] オキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [3 - フルオロ - 2 - メチル (3 , 3 - ジジウテリオ) プロピル] オキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [2 - フルオロ (2 , 2 - ジジウテリオ) エチル] オキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [3 - フルオロ - 2 - メチル (3 , 3 - ジジウテリオ) プロピル] オキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート ;

10

6 - { [3 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] オキシ } メチル) オキシタン - 3 - イル] メトキシ } - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - { [3 - ({ [2 - フルオロ (2 , 2 - ジジウテリオ) エチル] オキシ } メチル) オキシタン - 3 - イル] メトキシ } - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - { [3 - ({ [3 - フルオロ (3 , 3 - ジジウテリオ) プロピル] オキシ } メチル) オキシタン - 3 - イル] メトキシ } - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

20

6 - ({ 3 - [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] オキシタン - 3 - イル } メトキシ) - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - { [3 - ({ [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] オキシ } メチル) オキシタン - 3 - イル] メトキシ } - N - [3 - (ヒドロキシメチル) ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - { [3 - ({ [2 - フルオロ (2 , 2 - ジジウテリオ) エチル] オキシ } メチル) オキシタン - 3 - イル] メトキシ } - N - [3 - (ヒドロキシメチル) ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

30

6 - { [3 - ({ [3 - フルオロ (3 , 3 - ジジウテリオ) プロピル] オキシ } メチル) オキシタン - 3 - イル] メトキシ } - N - [3 - (ヒドロキシメチル) ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

6 - ({ 3 - [フルオロ (ジジウテリオ) メチル] オキシタン - 3 - イル } メトキシ) - N - [3 - (ヒドロキシメチル) ペンタン - 3 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - フルオロプロピル - 3 , 4 - ジジウテリオ - 2 - (1 , 2 - ジジウテリオエチル) - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート ;

40

フルオロメチル - 2 - エチル - 2 - (6 - ((3 - (ヒドロキシメチル) オキシタン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート ;

2 - フルオロエチル - 2 - エチル - 2 - (6 - ((3 - (ヒドロキシメチル) オキシタン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート ;

3 - フルオロプロピル - 2 - エチル - 2 - (6 - ((3 - (ヒドロキシメチル) オキシタン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート ;

(1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 - ヘキサジウテリオ - 3 - フルオロ - プロピル) 2 - エチル - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ

50

〕ブタノアート；

3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - ビニル - ブタ - 3 - エノアート；

3 - フルオロプロピル 3 , 4 - ジジウテリオ - 2 - (1 , 2 - ジジウテリオエチル) - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート；

(Rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ベンジルオキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - エチル - ブタノアート；

10

3 - (p - トリルスルホニルオキシ) プロピル 2 - エチル - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート；

[1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 - ヘキサジウテリオ - 3 - (p - トリルスルホニルオキシ) プロピル] 2 - エチル - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート；

4 - フルオロブチル 2 - エチル - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート；

20

N - [1 - エチル - 1 - [[(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - ブチル] カルバモイル] プロピル] - 6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - [1 - エチル - 1 - [[(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - ブチル] カルバモイル] プロピル] - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [[(1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

N - [1 - エチル - 1 - [[(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - ブチル] カルバモイル] プロピル] - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド；

30

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド } ブタノアート；

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド } ブタノアート；

(Rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - [[6 - [[2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - [3 - (p - トリルスルホニルオキシ) アゼチジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート；

40

3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ベンジルオキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - エチル - ブタノアート；

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (2 - フルオロプロボキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート；

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルプロボキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート；

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (3 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロボキシ) - 5 -

50

(3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [(1 - フルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [(2 - フルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (2 - フルオロプロポキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

10

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [(1 - フルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ;

; 及び

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [(2 - フルオロシクロプロピル) メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート ;

から選択される、本発明に係る化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

20

【 0 0 5 2 】

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

30

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 R) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 S) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 R) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

40

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

(+) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - (1 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート ;

(+) - trans - フルオロメチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { 1 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン -

50

2 - カルボニル] アミノ} ブタノアート ;

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ} ブタノアート ; 及び

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ} ブタノアート

から選択される、本発明に係る化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【 0 0 5 3 】

本発明は、更に、特に、3 - フオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ} ブタノアートに関する。

10

【 0 0 5 4 】

本発明は、また、特に、(1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 - ヘキサジュウテリオ - 3 - フルオロ - プロピル) 2 - エチル - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアートに関する。

【 0 0 5 5 】

式 (I) の化合物の合成は、例えば、以下のスキームに従って達成することができる。

【 0 0 5 6 】

20

スキーム 1 に係る手順に従って、化合物 A A ($A^1 = CH$ 、 $R' = H$ 、メチル、エチル、イソプロピル、tertブチル、又は例えば T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition に記載されている別の好適な保護基) を出発物質として使用することができる。A A は、市販されているか、文献に記載されているか、又は当業者によって合成され得る。

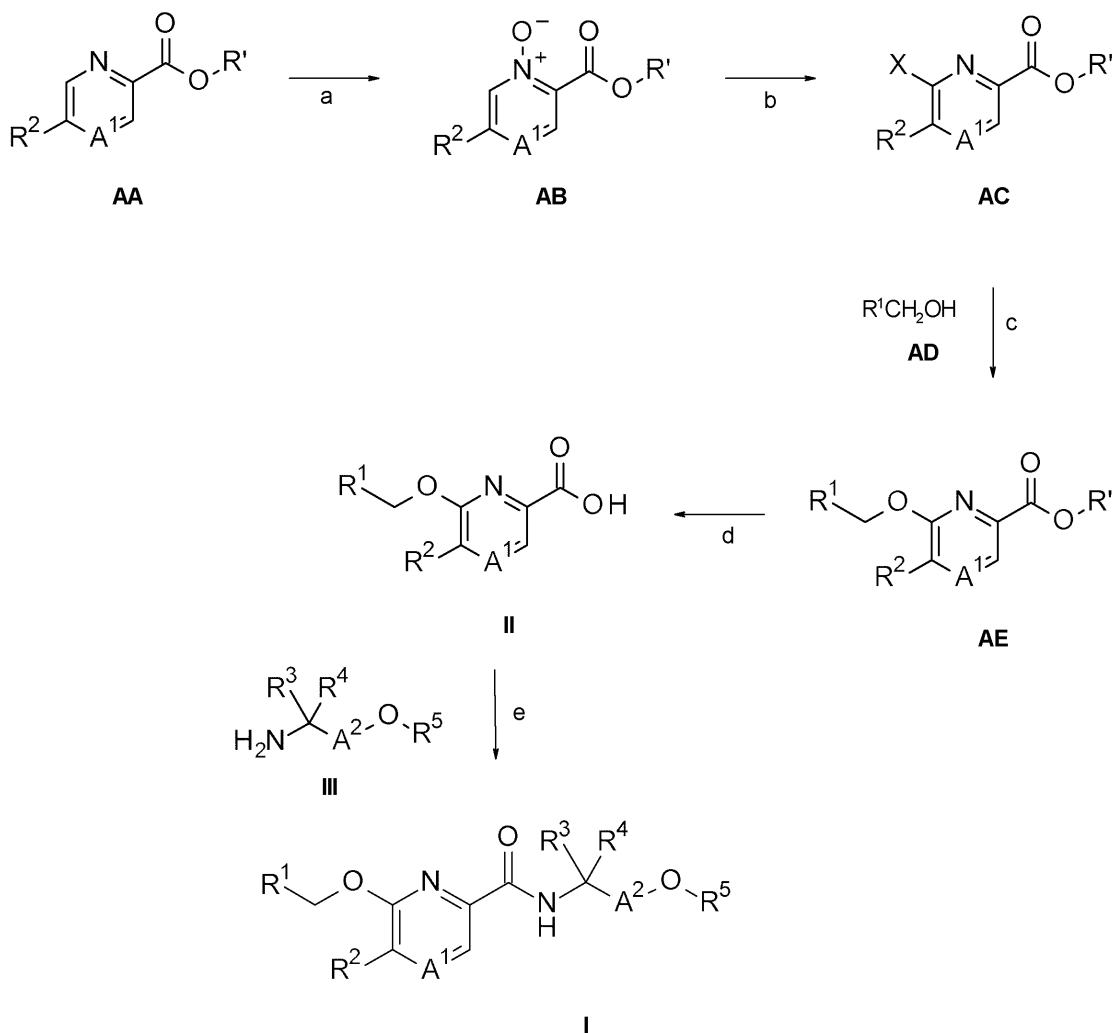
30

40

50

【化 2】

スキーム 1



10

20

30

【0057】

当業者に公知の条件下において好適な酸化試薬で酸化することによって（工程 a）、例えば、周囲温度においてジクロロメタン中 3 - クロロ過安息香酸で処理することによって、AA から化合物 AB を調製することができる。

【0058】

例えば、20 ～ 溶媒の沸点の温度において、追加の溶媒なしに若しくはクロロホルム等の好適な溶媒中で、三塩化若しくは三臭化ホスホリルで処理することによって、又は文献において公知の他の条件を使用することによって、化合物 AB を 6 - クロロ又は 6 - ブロモ - ピコリン AC（X = Cl、Br）に変換することができる（工程 b）。

40

【0059】

室温～溶媒の還流温度の範囲の温度、特に室温で、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒を使用して又は使用せずに、水素化ナトリウム等の塩基の存在下で、シクロプロピルメタノール等の好適に置換された第一級又は第二級のアルコール AD と反応させることによって、6 - クロロ - 又は ブロモ - ピコリン AC（X = Cl、Br）を化合物 AE に転換することができる（工程 c）。

【0060】

0 ～ 使用した溶媒の還流温度の温度で、例えば、テトラヒドロフラン/エタノール又は別の好適な溶媒中水性 LiOH、NaOH、又は KOH を使用する、当業者に周知の方法によって、一般式 AE（R' = H）のエステルを鹸化して、一般式 II の酸にする（工程 d）

50

）。

【0061】

好適なアミド結合形成反応によって、II及び式IIIの対応するアミンから化合物Iを調製することができる（工程e）。これら反応は、当技術分野において公知である。例えば、N, N'-カルボニル-ジイミダゾール(CDI)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDCI)、1-[ビス(ジメチルアミノ)-メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート(HATU)、1-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾール(HOBT)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、及びO-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスファート(HBTU)等のカップリング試薬を使用して、このような転換を行うことができる。簡便な方法は、例えば、室温で、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、HBTUとN-メチルモルホリン等の塩基とを使用することである。

10

【0062】

あるいは、化合物AC(R' = メチル、エチル、イソプロピル、tertブチル、又は例えば、T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd editionに記載されている別の好適な保護基)は、i) 工程dに記載のとおり、その酸同族体AC(R' = H)に変換し；ii) 工程eに記載のとおり、アミンIIIで処理することによって対応するアミドに転換し；そして、iii) 工程cに記載のとおり、アルコールADと反応させて、化合物Iに到達することができる。

20

【0063】

アミンIII及びアルコールADは、市販されているか、文献に記載されているか、当業者によって合成され得るか、又は実験部分に記載のとおり合成され得る。

【0064】

出発物質、式AA、AD、又はIIIの化合物のうちの1つが、1つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないか又は反応性である1つ以上の官能基を含有する場合、当技術分野において周知の方法を適用して、適切な保護基(P)(例えば、T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd editionに記載されているような)を重要な工程の前に導入してもよい。このような保護基は、当技術分野において公知の標準的な方法を使用して、合成の後続段階で除去することができる。

30

【0065】

式AA~AE、AD、II、又はIIIのうちの1つ以上の化合物がキラル中心を含有する場合、式Iのピコリンは、ジアステレオマー又は鏡像異性体の混合物として得ることができ、これは、(キラル)HPLC又は結晶化等の当技術分野において周知の方法によって分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、結晶化させることによって、又はキラル吸着剤若しくはキラル溶出剤のいずれかを用いる特異的クロマトグラフィー法により対掌体を分離することによって、ジアステレオマー塩を介してその対掌体に分離することができる。

40

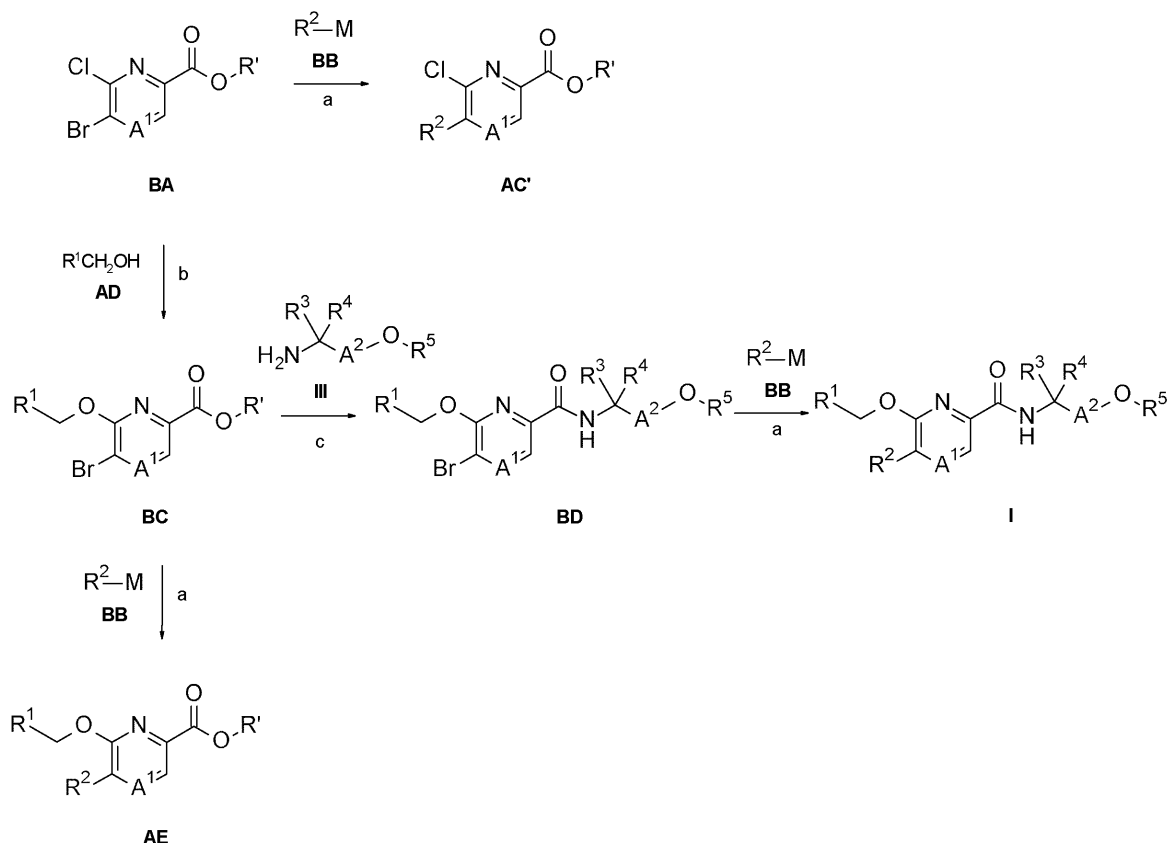
【0066】

スキーム2に係る手順に従って、化合物BA(A¹ = CH、R' = H、メチル、エチル、イソプロピル、tertブチル、又は例えばT.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd editionに記載されている別の好適な保護基)を出発物質として使用することができる。BAは、市販されているか(例えば、R' = メチルの場合：5-ブロモ-6-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、CAN 1214353-79-3)、文献に記載されているか、又は当業者によって合成され得る。

50

【化 3】

スキーム 2



10

20

【0067】

当業者に周知の方法によって、例えば、優先的に溶媒の沸点で、1,4-ジオキサン等の溶媒中、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム / ジメチルビスジフェニル - ホスフィノキサンテン等のパラジウム触媒及び炭酸セシウム等の塩基を使用して、アミン BB（MはHである）とカップリングさせることによって、BAから化合物AC'を調製することができる（工程a）。

30

【0068】

化合物AC'は、更に、i) スキーム1の工程cに記載のとおり、化合物ADと反応させて化合物AEを形成し；ii) スキーム1の工程dに記載のとおり、鹼化させ；そして、iii) スキーム1の工程eに記載のとおり、アミド結合を形成することによって、化合物Iを生成することができる。

【0069】

更に、スキーム1の工程cに記載のとおり、化合物ADで処理することによって、化合物BAを化合物BCに変換することができる（工程d）。

40

【0070】

続いて、BAのAC'への変換について論じたとおり、化合物BCを化合物AEに転換することができる（工程a）。

【0071】

化合物AEは、更に、i) スキーム1の工程dに記載のとおり、鹼化させ；ii) スキーム1の工程eに記載のとおり、アミド結合を形成することによって、化合物Iを生成することができる。

【0072】

あるいは、化合物BC（R' = メチル、エチル、イソプロピル、tertブチル、又は例えば、T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and

50

Sons Inc. New York 1999, 3rd editionに記載されている別の好適な保護基)は、i) スキーム 1 の工程 d に記載のとおり、その酸同族体 B C (R ' = H) に変換し ; ii) スキーム 1 の工程 e に記載のとおり、アミン III で処理することによって対応するアミドに転換し ; そして、iii) 工程 a に記載のとおり、B B と反応させて、化合物 I に到達することができる。

【 0 0 7 3 】

更に、化合物 I は、以下の反応シーケンスを適用して合成することもできる : i) スキーム 1 の工程 d に記載のとおり、化合物 B A (R ' = メチル、エチル、イソプロピル、tert ブチル、又は例えば T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd editionに記載されている別の好適な保護基)を蝕化して、その酸同族体 B A (R ' = H) にし ; ii) スキーム 1 の工程 e に記載のとおり、アミン III で処理することによって対応するアミドに転換し ; iii) 工程 a に記載のとおり、化合物 B B と反応させ ; そして、iv) 工程 b に記載のとおり、化合物 A D と反応させる。場合により、工程 iii) 及び工程 iv) は相互交換可能であり得る。

【 0 0 7 4 】

出発物質、式 B A、B B、A D、又は III の化合物のうちの 1 つが、1 つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないか又は反応性である 1 つ以上の官能基を含有する場合、当技術分野において周知の方法を適用して、適切な保護基 (P) (例えば、T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd editionに記載されているような)を重要な工程の前に導入してもよい。このような保護基は、当技術分野において公知の標準的な方法を使用して、合成の後続段階で除去することができる。

【 0 0 7 5 】

式 B A、B B、A D、又は III のうちの 1 つ以上の化合物がキラル中心を含有する場合、式 A C '、A E、B C、B D、及び I のピコリンは、ジアステレオマー又は鏡像異性体の混合物として得ることができ、これは、(キラル) H P L C 又は結晶化等の当技術分野において周知の方法によって分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、結晶化させることによって、又はキラル吸着剤若しくはキラル溶出剤のいずれかを用いる特異的クロマトグラフィー法により対掌体を分離することによって、ジアステレオマー塩を介してその対掌体に分離することができる。

【 0 0 7 6 】

スキーム 3 に係る手順に従って、化合物 C A (R ' = H、メチル、エチル、イソプロピル、tert ブチル、又は例えば T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd editionに記載されている別の好適な保護基)を出発物質として使用することができる。C A は、市販されているか (例えば、R ' = メチルの場合 : 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、C A N 3 3 3 3 2 - 2 5 - 1)、文献に記載されているか、又は当業者によって合成され得る。

10

20

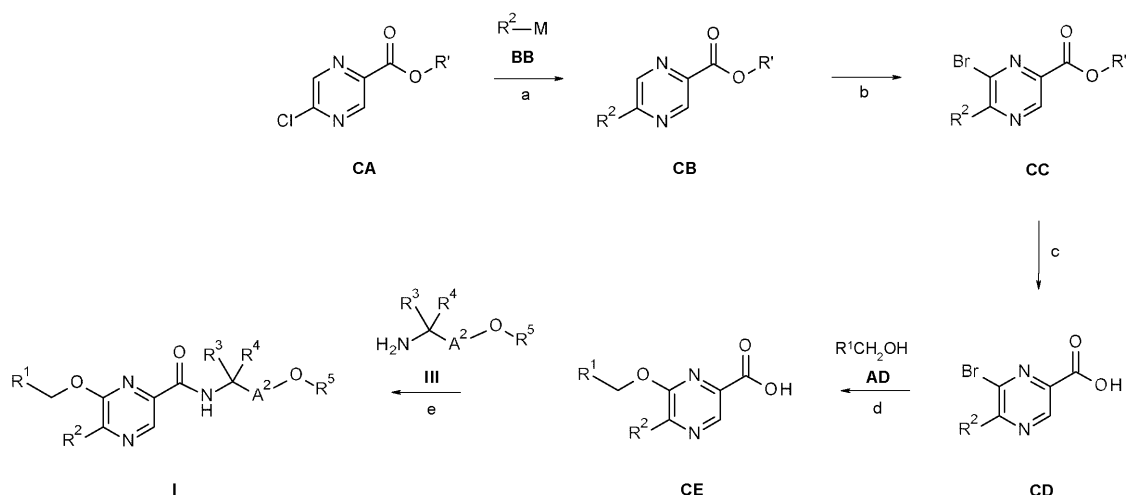
30

40

50

【化 4】

スキーム 3



10

【 0 0 7 7 】

当業者に周知の方法によりアミン B B (M は H である) とカップリングさせることによって、例えば、室温 ~ 4 5 °C の範囲の温度で、不活性溶媒、特にジオキサン中、塩基、特にトリエチルアミンの存在下で、対応するアミン B B (M は H である) と反応させることによって、C A から化合物 C B を調製することができる (工程 a)。

20

【 0 0 7 8 】

好適な溶媒中における求電子性芳香族臭素化によって、特に、高温、特に 6 0 °C でクロロホルム中 N - ブロモスクシンイミドで臭素化することによって、又は文献で公知の他の条件を使用することによって、化合物 C B を C C に変換することができる (工程 b)。

【 0 0 7 9 】

0 °C ~ 使用した溶媒の還流温度の温度で、例えば、テトラヒドロフラン / エタノール又は別の好適な溶媒中水性 L i O H 、 N a O H 、又は K O H を使用する、当業者に周知の方法によって、一般式 C C のエステルを鹸化して、一般式 C D の酸にする (工程 c)。

30

【 0 0 8 0 】

室温 ~ 溶媒の還流温度の範囲の温度、特に室温で、D M S O 等の不活性溶媒を使用して又は使用せずに、水酸化カリウム等の塩基の存在下で、置換シクロプロピルメタノール等の好適に置換された第一級又は第二級のアルコール A D と反応させることによって、ブromo - ピラジン C D を化合物 C E に転換することができる (工程 d)。

【 0 0 8 1 】

好適なアミド結合形成反応によって、酸 C E 及び式 III の対応するアミンから化合物 I を調製することができる (工程 e)。これら反応は、当技術分野において公知である。例えば、N , N ' - カルボニル - ジイミダゾール (C D I)、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (E D C I)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) - メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート (H A T U)、1 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール (H O B T)、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (T B T U)、及び O - ベンゾトリアゾール - N , N , N ' , N ' - テトラメチル - ウロニウム - ヘキサフルオロ - ホスファート (H B T U) 等のカップリング試薬を使用して、このような転換を行うことができる。簡便な方法は、例えば、室温で、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、H B T U と N - メチルモルホリン等の塩基とを使用することである。

40

【 0 0 8 2 】

50

アミンIII及びアルコールADは、市販されているか、文献に記載されているか、当業者によって合成され得るか、又は実験部分に記載のとおり合成され得る。

【0083】

出発物質、式CA、BB、AD、又はIIIの化合物のうちの1つが、1つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないか又は反応性である1つ以上の官能基を含有する場合、当技術分野において周知の方法を適用して、適切な保護基(P)(例えば、T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd editionに記載されているような)を重要な工程の前に導入してもよい。このような保護基は、当技術分野において公知の標準的な方法を使用して、合成の後続段階で除去することができる。

10

【0084】

式CA、BB、AD、又はIIIのうちの1つ以上の化合物がキラル中心を含有する場合、式CB~CE又はIのピラジンは、ジアステレオマー又は鏡像異性体の混合物として得ることができ、これは、(キラル)HPLC又は結晶化等の当技術分野において周知の方法によって分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、結晶化させることによって、又はキラル吸着剤若しくはキラル溶出剤のいずれかをを用いる特異的クロマトグラフィー法により対掌体を分離することによって、ジアステレオマー塩を介してその対掌体に分離することができる。

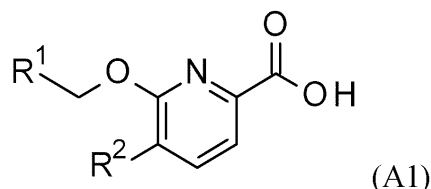
【0085】

したがって、本発明は、また、以下の工程の1つを含む本発明に係る化合物を調製するためのプロセスに関する：

20

(a) 式(A1)の化合物

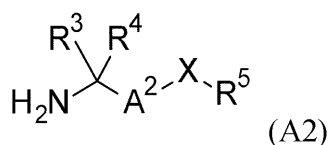
【化5】



を式(A2)の化合物

30

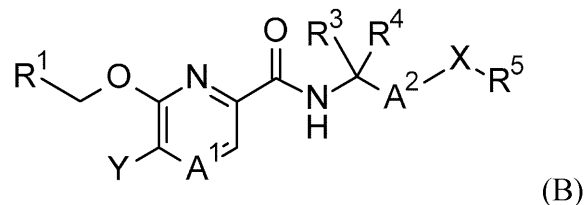
【化6】



と、カップリング剤及び塩基の存在下で反応させる工程；

(b) 式(B)の化合物

【化7】



40

を、R²M、パラジウム触媒、及び塩基の存在下で反応させる工程；

(式中、A¹、A²、R¹~R⁵、及びXは、上に定義したとおりであり、そして、Yは、ハロゲンである)。

【0086】

50

工程 (a) のカップリング剤は、簡便には、例えば、N , N ' - カルボニル - ジイミダゾール (C D I) 、 N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (E D C I) 、 1 - [ビス (ジメチルアミノ) - メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート (H A T U) 、 1 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール (H O B T) 、 O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (T B T U) 、 又は及び O - ベンゾトリアゾール - N , N , N ' , N ' - テトラメチル - ウロニウム - ヘキサフルオロ - ホスファート (H B T U) 等のアミド結合形成剤である。

【 0 0 8 7 】

10

N - メチルモルホリンが、工程 (a) にとって便利な塩基である。

【 0 0 8 8 】

H B T U は、有利には、工程 (a) において N - メチルモルホリンと併用してよい。

【 0 0 8 9 】

工程 (a) の溶媒は、有利には、ジメチルホルムアミドであってよい。

【 0 0 9 0 】

工程 (b) では、パラジウム触媒は、例えば、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム / ジメチルビスジフェニル - ホスフィノキサンテンであってよい。

【 0 0 9 1 】

工程 (b) では、塩基は、例えば、炭酸セシウムであってよい。

20

【 0 0 9 2 】

工程 (b) では、溶媒は、有利には、1 , 4 - ジオキサンである。

【 0 0 9 3 】

Y は、簡便には、臭素であってよい。

【 0 0 9 4 】

本発明は、また、本発明のプロセスに従って製造したときの本発明に係る化合物に関する。

【 0 0 9 5 】

本発明の別の実施態様は、本発明の化合物と、処置的に不活性の担体、希釈剤、又は賦形剤と、を含有する医薬組成物又は医薬、並びにこのような組成物及び医薬を調製するために本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例では、式 (I) の化合物は、周囲温度、適切な pH、及び所望の純度で、生理学的に許容し得る担体、すなわち、使用される投与量及び濃度でレシipientに対して非毒性である担体と混合することによりガレヌス投与形態に製剤化することができる。製剤の pH は、主に、具体的な用途及び化合物の濃度に依存するが、好ましくは、約 3 ~ 約 8 の範囲のいずれかである。一例では、式 (I) の化合物は、pH 5 の酢酸緩衝液中で製剤化される。別の実施態様では、式 (I) の化合物は、無菌である。該化合物は、例えば、固体若しくは非晶質の組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液として保存することができる。

30

【 0 0 9 6 】

組成物は、良質の医療実施基準 (good medical practice) に合致するように製剤化、調製、及び投与される。この状況において考慮すべき要因は、処置される具体的な障害、処置される具体的な哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医師に公知の他の要因を含む。

40

【 0 0 9 7 】

本発明の化合物は、経口、局所 (頬側及び舌下を含む) 、直腸内、膣内、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、くも膜下腔内、及び硬膜外、及び鼻腔内、並びに局所処置が望ましい場合、病巣内への投与を含む、任意の好適な手段によって投与してよい。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下への投与を含む。

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物は、任意の簡便な投与形態、例えば、錠剤、粉剤、カプセル剤、液剤、

50

分散剤、懸濁剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチ剤等で投与してよい。このような組成物は、医薬調製品で慣用の成分、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味剤、増量剤、及び更なる活性剤を含有してよい。

【0099】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体又は賦形剤とを混合することによって調製される。好適な担体及び賦形剤は、当業者に周知であり、そして、例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004 ; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 ; 及びRowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載されている。また、該製剤は、薬物（すなわち、本発明の化合物又はその医薬組成物）を美しく見せるために又は医薬品（すなわち、医薬）の製造を支援するために、1つ以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、混濁剤（opaquing agent）、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、着香剤、希釈剤、及び他の公知の添加剤を含んでいてもよい。

【0100】

また、本発明は、特に、以下に関する。

【0101】

疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性移植片拒絶、慢性移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血、心筋梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性瘢痕、ケロイド、歯肉炎発熱、肝硬変若しくは肝腫瘍、骨量の制御、神経変性、発作、一過性脳虚血発作、又はブドウ膜炎を治療又は予防するための、式（I）の化合物の使用。

【0102】

疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性移植片拒絶、慢性移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血、心筋梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性瘢痕、ケロイド、歯肉炎発熱、肝硬変若しくは肝腫瘍、骨量の制御、神経変性、発作、一過性脳虚血発作、又はブドウ膜炎を治療又は予防するための医薬を調製するための、式（I）の化合物の使用。

【0103】

疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性移植片拒絶、慢性移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血、心筋梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性瘢痕、ケロイド、歯肉炎発熱、肝硬変若しくは肝腫瘍、骨量の制御、神経変性、発作、一過性脳虚血発作、又はブドウ膜炎の治療又は予防において使用するための、式（I）の化合物。そして、

【0104】

疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性移植片拒絶、慢性移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血、心筋梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性瘢痕、ケロイド、歯肉炎発熱、肝硬変若しくは肝腫瘍、骨量の制御、神経変性、発作、一過性脳虚血発作、又はブドウ膜炎を治療又は予防する方法であって、有効量の式（I）の化合物を、それを必要としている患者に投与することを含む方法。

【0105】

本発明は、特に、虚血、再灌流傷害、肝硬変、又は肝腫瘍、具体的には、虚血又は再灌流傷害を治療又は予防するための、式（I）の化合物に関する。

【 0 1 0 6 】

本発明は、以下の実施例により例証されるが、これらは限定性を持たない。

【実施例】

【 0 1 0 7 】

略語

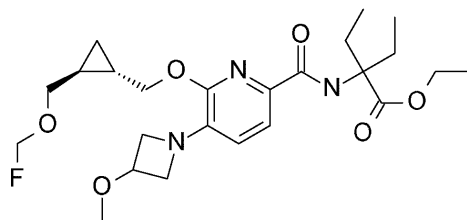
A c O H = 酢酸； rac - B I N A P = ラセミ 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル)； C A N = C A S 番号； D C M = ジクロロメタン； D E A = ジエタノールアミン； D I P E A = N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン； D M F = ジメチルホルムアミド； D P P A = ジフェニルホスホリルアジド； E D C = 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド； E I = 電子衝撃； E t O A c = 酢酸エチル； H A T U = 2 - (3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスファート (V)； H B T U = O - ベンゾトリアゾール - N, N, N', N' - テトラメチル - ウロニウム - ヘキサフルオロ - ホスファート； H O B t = ヒドロキシベンゾトリアゾール； H P L C = L C = 高速液体クロマトグラフィー； I S P = イオンスプレー、E S I (エレクトロスプレー) に対応する； L A H = 水素化リチウムマルミニウム； L C = 液体クロマトグラフィー； L i T M P = リチウムテトラメチルピペリジン； M S = 質量分析； N M R データは、内部テトラメチルシランに対して百万分の一 () で報告され、サンプル溶媒 (特に断りのない限り、d₆ - D M S O) からの重水素ロックシグナルを基準とする； 結合定数 (J) は、ヘルツ (Hertz) である； m - C P B A = メタ - クロロペルオキシ安息香酸； m p = 融点； P T S A = p - トルエンスルホン酸； 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； S O R = 比旋光度； T B A F = テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド； T B T U = O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチル - ウロニウム - テトラフルオロボレート； T H F = テトラヒドロフラン。

【 0 1 0 8 】

実施例 1

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S, 2 S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート及びエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R, 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート

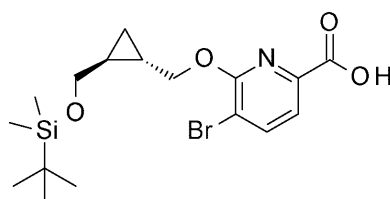
【化 8】



【 0 1 0 9 】

a) (Rac) - trans - 5 - ブロモ - 6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) ピコリン酸

【化 9】

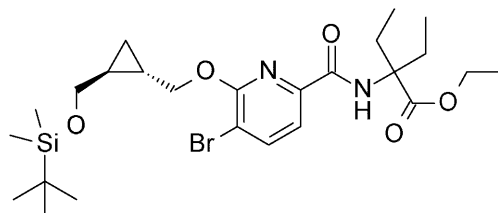


250 mLの丸底フラスコ中で、鉱油中水素化ナトリウム(507 mg、12.7 mmol、当量：2)を、DMF(50 mL)と合わせて灰色の懸濁液を得、これを0 に冷却した。(Rac)-trans-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メタノール(2.06 g、9.52 mmol、当量：1.5)をDMF(100 mL)に溶解し、反応混合物に加え、これを0 で1時間撹拌した。5-ブロモ-6-クロロピコリン酸(CAN 959958-25-9、1500 mg、6.34 mmol、当量：1)をDMF(20 mL)に溶解し、反応混合物に加えた。撹拌を室温で20時間続けた。水素化ナトリウム(250 mg)を加え、撹拌を3時間続けた。別の部分のNaH(450 mg)及び(rac)-trans-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メタノール(300 mg)を加えた。室温で3時間撹拌した後、反応混合物を水の添加によりクエンチし、そして真空中で濃縮した。残留物を、HCl(1 M)の添加により注意深く酸性化した。混合物をEtOAcで希釈し、ブライン(3×250 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して無色の油状物になった。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、50 g、hept./EtOAc)により精製して、濃縮された標記化合物(1 g)を得、これは次の工程で実施するのに十分に純粋であった、MS(ISP)：416.3 [MH⁺]。

【0110】

b) (Rac)-trans-エチル 2-(5-ブロモ-6-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)ピコリンアミド)-2-エチルブタノアート

【化10】



50 mLの丸底フラスコ中で、(rac)-trans-5-ブロモ-6-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)ピコリン酸(1.02 g、2.45 mmol、当量：1.5)を、DMF(28.2 mL)と合わせて無色の溶液を得た。DIPEA(1.06 g、1.43 mL、8.18 mmol、当量：5)及びTBUTU(788 mg、2.45 mmol、当量：1.5)を加えた。エチル 2-アミノ-2-エチルブタノアート塩酸塩(CAN 1135219-29-2、320 mg、1.64 mmol、当量：1)を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAcに溶解した。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃(3×20 mL)、1 M HCl(3×20 mL)、及び飽和NaCl(3×20 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、50 g、hept./EtOAc)により精製して、標記化合物(235 mg、26%)を無色の油状物として得た、MS(ISP)：556.8 [M-H⁻]。

【0111】

c) (Rac)-trans-エチル 2-(6-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)-2-エチルブタノアート

10

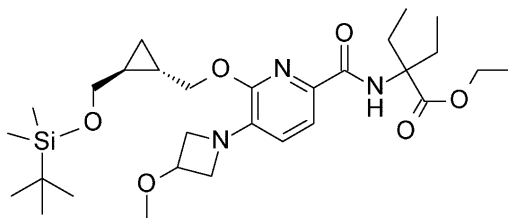
20

30

40

50

【化 1 1】

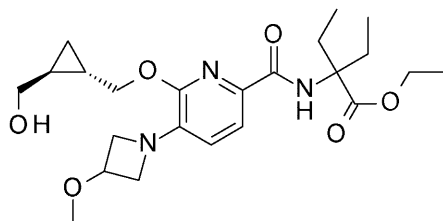


20 mLの密封管中で、(rac) - trans - エチル 2 - (5 - ブロモ - 6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート (228 mg、409 μ mol、当量：1) を、トルエン (15 mL) と合わせて無色の溶液を得た。Cs₂CO₃ (400 mg、1.23 mmol、当量：3) 及び 3 - メトキシアゼチジン塩酸塩 (CAN 148644 - 09 - 1、75.5 mg、613 μ mol、当量：1.5) を加えた。rac - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (50.9 mg、81.8 μ mol、当量：0.2) 及びパラジウム (II) アセタート (18.4 mg、81.8 μ mol、当量：0.2) を加えた。反応混合物を 110 で 4 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、そしてセライトに通して濾過した。有機溶媒を減圧下で除去し、残留物を EtOAc に溶解した。有機層を合わせ、1 M HCl (3 × 25 mL) 及び飽和 NaCl (1 × 25 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、20 g、hept. / EtOAc) により精製して、標記化合物 (207 mg、90 %) を無色の油状物として得た。

【0112】

d) (Rac) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート

【化 1 2】



50 mLの丸底フラスコ中で、(rac) - trans - エチル 2 - (6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート (200 mg、355 μ mol、当量：1) を、AcOH (3 mL)、水 (1 mL) 及び THF (1 mL) と合わせて、無色の溶液を得た。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残留物を EtOAc で希釈した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃ (3 × 10 mL) 及び飽和 NaCl (1 × 25 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、標記化合物 (186 mg、定量) を無色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で用いた、MS (ISP) : 450.343 [MH⁺]。

【0113】

e) エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1S, 2S) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート及びエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1R, 2R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート

5 mLの丸底フラスコ中で、(rac) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート (31 mg、69 μ mol、当量：1) を、DMF (1 mL) と合わせて、淡黄色の溶液を得た。鉍油上の水素化ナトリウム (13.8 mg、345 μ mol、当量：5) を加え、反応混合物を室温で30分間撹拌した。フルオロ - ヨード - メタン (55.1 mg、23.3 μ L、345 μ mol、当量：5) を加えた。反応混合物を室温で12時間撹拌し、EtOAcで希釈し、そしてブライン (3 \times 10 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、標記化合物 (2.5 mg、5.19 μ mol、8%) を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 482.370 [MH⁺]。

10

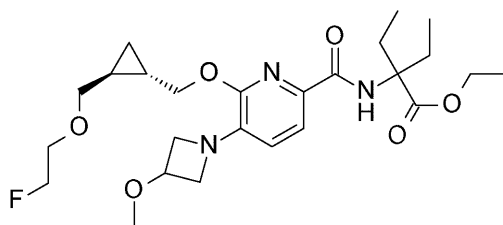
【 0 1 1 4 】

実施例 2

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル} メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ} ブタノアート及びエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 R) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル} メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ} ブタノアート

【 化 1 3 】

20



実施例 1 e に記載した手順と同様にして、(rac) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート (実施例 1 d) をフルオロ - ヨード - エタンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 492.359 [MH⁺]。

30

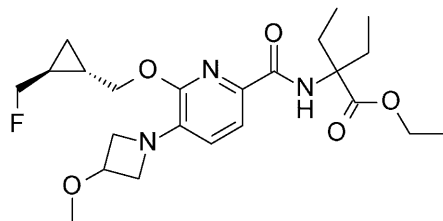
【 0 1 1 5 】

実施例 3

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ} ブタノアート及びエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , R) - 2 - (フルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ} ブタノアート

【 化 1 4 】

40



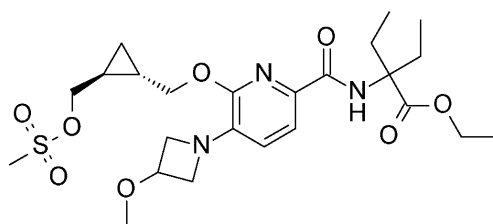
【 0 1 1 6 】

a) (Rac) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - ((2 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メ

50

トキシ)ピコリンアミド)ブタノアート

【化15】



5 mLの丸底フラスコ中で、(rac)-trans-エチル 2-エチル-2-(6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタノアート(実施例1d、50 mg、111 μmol、当量：1)を、CH₂Cl₂(1000 μL)と合わせて、無色の溶液を得た。反応混合物を0 に冷却し、トリエチルアミン(33.8 mg、46.5 μL、334 μmol、当量：3)及び塩化メタンスルホニル(25.5 mg、17.3 μL、222 μmol、当量：2)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。更なる10 μLの塩化メタンスルホニルを加え、撹拌を30分間続けた。反応混合物をEtOAcで希釈し、有機層を1 M HCl(3×10 mL)、飽和NaHCO₃(3×10 mL)、及び飽和NaCl(1×20 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、粗標記化合物を得、これを更に精製することなく次の工程で用いた、LC-MS：528.3 [MH⁺]。

【0117】

b) エチル 2-エチル-2-{[6-{[(1S, 2S)-2-(フルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート及びエチル 2-エチル-2-{[6-{[(1R, 2R)-2-(フルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート

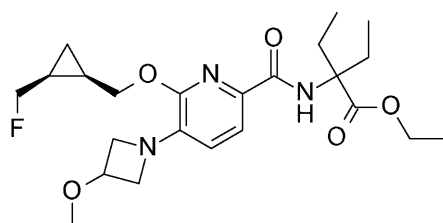
20 mLの密封管中で、(rac)-trans-エチル 2-エチル-2-(5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-6-(2-(メチルスルホニル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)ピコリンアミド)ブタノアート(64 mg、121 μmol、当量：1)を、アルゴンの雰囲気下でアセトニトリル(10 mL)と合わせて、無色の溶液を得た。THF中のTBAF(606 μL、606 μmol、当量：5)を加え、反応混合物を80 に1時間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、1 M HCl(3×25 mL)及びブライン(1×25 mL)で洗浄した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、5 g、hept./EtOAc)により精製して、標記化合物(19 mg、35%)を無色の油状物として得た、MS(ISP)：452.351 [MH⁺]。

【0118】

実施例4

エチル 2-エチル-2-{[6-{[(1R, 2S)-2-(フルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート及びエチル 2-エチル-2-{[6-{[(1S, 2R)-2-(フルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート

【化16】



10

20

30

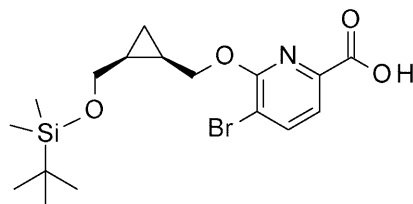
40

50

【 0 1 1 9 】

a) (Rac) - Cis - 5 - ブロモ - 6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) ピコリン酸

【 化 1 7 】



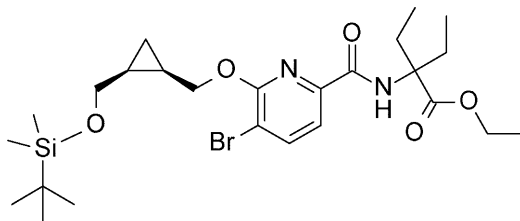
10

実施例 1 a に記載した手順と同様にして、5 - ブロモ - 6 - クロロピコリン酸 (CAN 959958 - 25 - 9) を、(rac) - trans - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) メトキシ) シクロプロピル) メタノール (CAN 124200 - 37 - 9) と反応させて、標記化合物を淡黄色の油状物として得た、MS (ISP) : 418 . 162 [MH⁺]

【 0 1 2 0 】

b) (Rac) - Cis - エチル 2 - (5 - ブロモ - 6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート

【 化 1 8 】



20

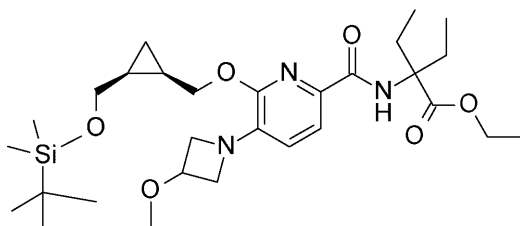
実施例 1 b に記載した手順と同様にして、(rac) - Cis - 5 - ブロモ - 6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) ピコリン酸を、エチル 2 - アミノ - 2 - エチルブタノアート塩酸塩 (CAN 1135219 - 29 - 2) と反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、LC - MS (UVピーク面積 / ESI) 90 %、559 . 2032 [MH⁺]

30

【 0 1 2 1 】

c) (Rac) - Cis - エチル 2 - (6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート

【 化 1 9 】



40

実施例 1 c に記載した手順と同様にして、(rac) - Cis - エチル 2 - (5 - ブロモ - 6 - ((2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアートを、3 - メトキシアゼチジン塩酸塩 (CAN 148644 - 09 - 1) と反応させて、標記化合物 (60 mg、85 %) を淡黄色の油状物として得た、LC - MS (UVピーク面積 / ESI) 100 %、564 . 34

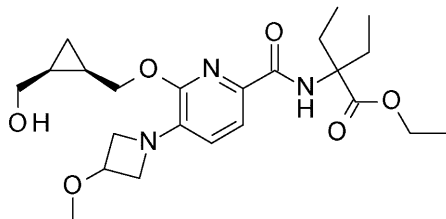
50

69 [MH⁺].

【0122】

d) (Rac) - Cis - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - (2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアート

【化20】



10

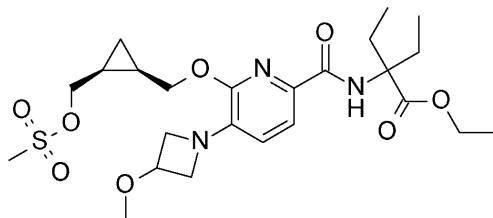
実施例 1 d に記載した手順と同様にして、(rac) - Cis - エチル 2 - (6 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアートを、AcOH で処理して、粗標記化合物を得、これを更に精製することなく次の反応工程で用いた、MS (ISP) : 550.343 [MH⁺].

【0123】

e) (Rac) - Cis - エチル 2 - エチル - 2 - (5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (2 - ((メチルスルホニル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)ピコリンアミド)ブタノアート

20

【化21】



30

実施例 3 a に記載した手順と同様にして、(rac) - Cis - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - (2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアートを、塩化メタンスルホニルと反応させて、粗標記化合物を得、これを更に精製することなく次の反応工程で用いた、MS (ISP) : 528.300 [MH⁺].

【0124】

f) エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1R, 2S) - 2 - (フルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート及びエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1S, 2R) - 2 - (フルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート

40

実施例 3 b に記載した手順と同様にして、(rac) - Cis - エチル 2 - エチル - 2 - (5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (2 - ((メチルスルホニル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)ピコリンアミド)ブタノアートを、TBAF と反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 452.351 [MH⁺].

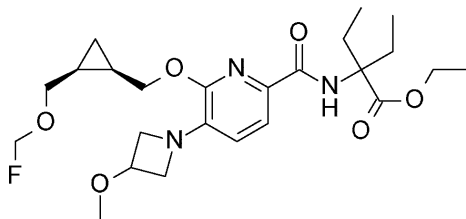
【0125】

実施例 5

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ([(1R, 2S) - 2 - [(フルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル]メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン

50

- 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート及びエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 R) - 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート
【化 2 2】



10

実施例 1 e に記載した手順と同様にして、(rac) - Cis - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - (2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート (実施例 4 d) を、フルオロ - ヨード - メタンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 482 . 370 [MH⁺]。

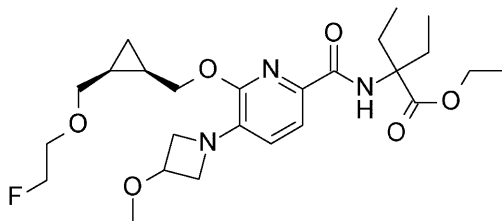
【0126】

実施例 6

エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 R , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート及びエチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ (1 S , 2 R) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート

20

【化 2 3】



30

実施例 1 e に記載した手順と同様にして、(rac) - Cis - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - (2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート (実施例 4 d) を、フルオロ - ヨード - エタンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 496 . 324 [MH⁺]。

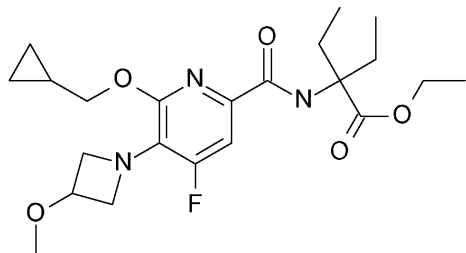
【0127】

実施例 7

エチル 2 - { [6 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } - 2 - エチルブタノアート

40

【化 2 4】

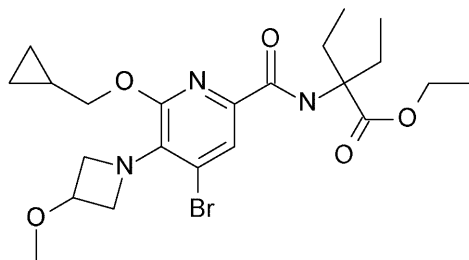


50

【 0 1 2 8 】

a) エチル 2 - (4 - プロモ - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート

【 化 2 5 】



10

5 mL の丸底フラスコ中で、エチル 2 - (6 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート (C A N 1 7 7 8 6 7 8 - 1 4 - 0 、 2 8 mg 、 6 6 . 7 μ mol 、 当量 : 1) を、DMF (1 . 5 mL) と合わせて、淡黄色の溶液を得た。N - プロモスクシンイミド (2 3 . 8 mg 、 1 3 3 μ mol 、 当量 : 2) を加え、反応物を室温で 3 0 分間撹拌した。混合物を E t O A c で希釈し、水 / ブライン (1 \times 1 5 mL) 及びブライン (2 \times 1 5 mL) で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 5 g 、 h e p t . / E t O A c) により精製して、標記化合物 (2 1 mg 、 6 3 %) を無色の油状物として得た、MS (I S P) : 4 9 8 . 2 2 9 [M H ⁺] 。

20

【 0 1 2 9 】

b) エチル 2 - { [6 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - フルオロ - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } - 2 - エチルブタノアート

5 mL の丸底フラスコ中で、エチル 2 - (4 - プロモ - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート (2 1 mg 、 4 2 . 1 μ mol 、 当量 : 1) 及び C s F (1 2 8 mg 、 8 4 3 μ mol 、 当量 : 2 0) を、DMSO (5 0 0 μ L) と合わせて、白色の懸濁液を得た。反応混合物を 1 2 0 に 7 日間加熱し、E t O A c で希釈し、そしてブライン (3 \times 1 5 mL) で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、分取 H P L C により精製して、標記化合物 (0 . 7 mg 、 4 %) を白色の固体として得た、LC - MS (UV ピーク面積 / E S I) 1 0 0 % 、 4 3 8 . 2 4 1 7 [M H ⁺] 。

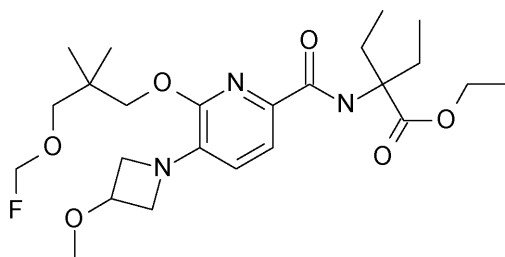
30

【 0 1 3 0 】

実施例 8

エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [3 - (フルオロメトキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート

【 化 2 6 】



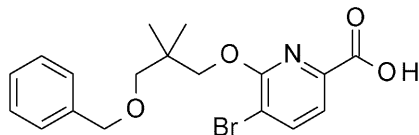
40

【 0 1 3 1 】

a) 6 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - プロモピコリン酸

50

【化 2 7】

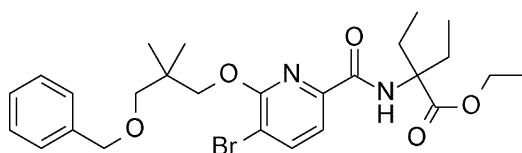


実施例 1 a に記載した手順と同様にして、5 - ブロモ - 6 - クロロピコリン酸 (CAN 9 5 9 9 5 8 - 2 5 - 9) を、3 - (ベンジルオキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール (CAN 6 6 5 8 2 - 3 2 - 9) と反応させて、標記化合物を白色の固体として得た、MS (ISP) : 3 9 4 . 0 6 0 [MH⁺]。

【0 1 3 2】

b) エチル 2 - (6 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - ブロモピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート

【化 2 8】

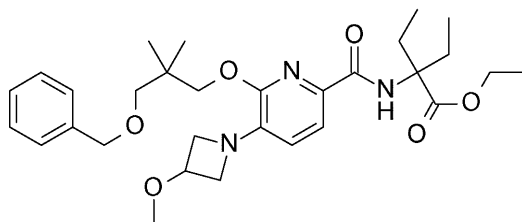


実施例 1 b に記載した手順と同様にして、6 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - ブロモピコリン酸を、エチル 2 - アミノ - 2 - エチルブタノアート塩酸塩 (CAN 1 1 3 5 2 1 9 - 2 9 - 2) と反応させて、標記化合物を黄色の油状物として得た、MS (ISP) : 5 3 5 . 2 0 0 [MH⁺]。

【0 1 3 3】

c) エチル 2 - (6 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート

【化 2 9】

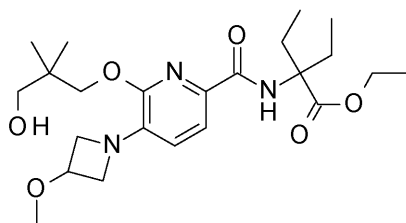


実施例 1 c に記載した手順と同様にして、エチル 2 - (6 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - ブロモピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアートを、3 - メトキシアゼチジン塩酸塩 (CAN 1 4 8 6 4 4 - 0 9 - 1) と反応させて、標記化合物 (6 8 0 mg、8 8 %) を淡黄色の油状物として得た、MS (ISP) : 5 4 2 . 3 5 7 [MH⁺]。

【0 1 3 4】

d) エチル 2 - エチル - 2 - (6 - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアート

【化 3 0】



100 mLの丸底フラスコ中で、エチル 2 - (6 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート (665 mg、1.23 mmol、当量 : 1) を、EtOAc (30 mL) 及び MeOH (3 mL) と合わせて、淡黄色の溶液を得た。Pd - C担持炭 (600 mg、5.64 mmol、当量 : 4.59) を加えた。混合物を水素雰囲気下で48時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、有機溶媒を減圧下で除去して、目標化合物 (523 mg、94%) を白色の固体として得た、MS (ISP) : 452.351 [MH⁺]。

【0135】

e) エチル 2 - エチル - 2 - ({ 6 - [3 - (フルオロメトキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ) ブタノアート

10

実施例 1 e に記載した手順と同様にして、エチル 2 - エチル - 2 - (6 - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアートを、フルオロ - ヨード - メタンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 484.237 [MH⁺]。

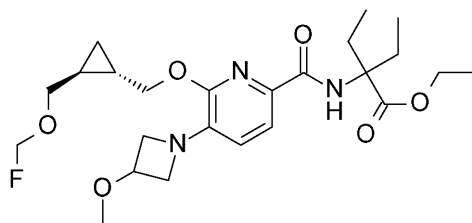
【0136】

実施例 9

(+) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ({ 2 - [(フルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル } アミノ } ブタノアート

20

【化31】

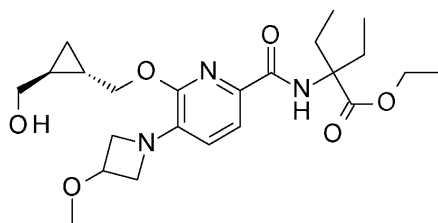


【0137】

30

a) (+) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ({ 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート

【化32】



40

(Rac) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ({ 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル } メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート (実施例 1 d) を、分取キラル HPLC (Column Chiralpak AD、90% ヘプタン / 10% エタノール及び NH₄OAc) に付した。有機溶媒を減圧下で除去し、残留物を EtOAc で希釈した。有機相を水 (3 × 50 mL) 及びブライン (1 × 50 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、標記化合物を淡黄色の油状物として得た、LC - MS (UV ピーク面積 / ESI) 100%、450.2624 [MH⁺]。

【0138】

50

b) (+) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ((2 - [(フルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート

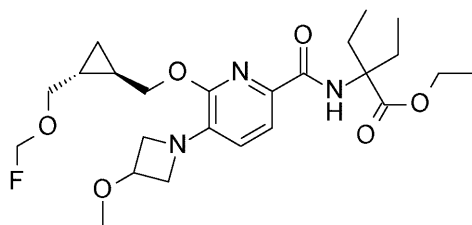
5 mLの丸底フラスコ中で、(+) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアート (56 mg、125 μ mol、当量：1) を、DMF (1 mL) と合わせて、淡黄色の溶液を得た。鉱油上の水素化ナトリウム (24.9 mg、623 μ mol、当量：5) を加え、反応混合物を室温で30分間撹拌した。フルオロ - ヨード - メタン (99.6 mg、42 μ L、623 μ mol、当量：5) を加え、撹拌を90分間続けた。反応混合物をEtOAcで希釈し、ブライン (3 \times 10 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、5 g、hept. / EtOAc) により精製して、標記化合物 (10 mg、17 %) を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 482.319 [MH⁺]。

【 0 1 3 9 】

実施例 10

(-) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ((2 - [(フルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート

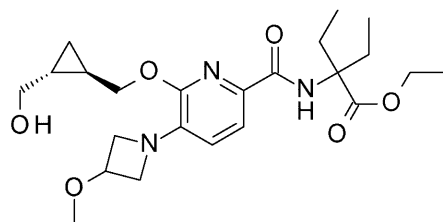
【化 3 3】



【 0 1 4 0 】

a) (-) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアート又は鏡像異性体

【化 3 4】



実施例 9 a に記載した手順と同様にして、(rac) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアート (実施例 1 d) を、分取キラルHPLCに付して、標記化合物を淡黄色の油状物として得た、LC - MS (UVピーク面積 / ESI) 99 %、450.2631 [MH⁺]。

【 0 1 4 1 】

b) (-) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - { [6 - ((2 - [(フルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ}ブタノアート

実施例 9 b に記載した手順と同様にして、(-) - trans - エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピコリンアミド)ブタノアートを、フルオロ - ヨード - メタンと反

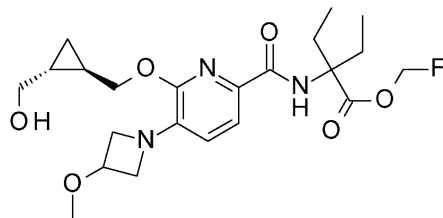
応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 482.319 [M⁺H⁺]

【0142】

実施例 11

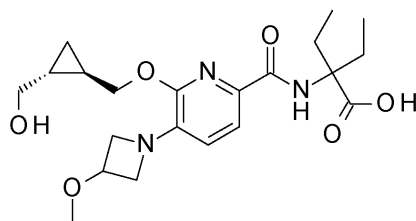
(-)-trans-フルオロメチル 2-エチル-2-{[6-{[(1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート

【化35】



10

a) (-)-trans-2-エチル-2-(6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタン酸
【化36】



20

10 mLの丸底フラスコ中で、(-)-trans-エチル 2-エチル-2-(6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタノアート(実施例10a、117 mg、260 μmol、当量:1)を、THF(2 mL)、MeOH(2.2 mL)及び水(2 mL)と合わせて、無色の溶液を得た。KOH(73 mg、1.3 mmol、当量:5)を加えた。混合物を90℃で18時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。水相をpH 2(1 M HCl)に調整し、EtOAc(3×5 mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(1×10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去して、粗標記化合物(110 mg、定量)を無色の油状物として得、これを更に精製することなく次の反応工程で用いた、LC-MS(ES): 420.3 [M-H⁻]

30

【0143】

b) (-)-trans-フルオロメチル 2-エチル-2-{[6-{[2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート

50 mLの試験管中で、K₂CO₃(32.5 mg、235 μmol、当量:3)を、DMF(2 mL)と合わせて、白色の懸濁液を得た。(-)-trans-2-エチル-2-(6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタン酸(33 mg、78.3 μmol、当量:1)及びフルオロ-ヨード-メタン(37.6 mg、15.9 μL、235 μmol、当量:3)を加えた。撹拌を2時間続けた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、5 g、hept./EtOAc)により精製して、標記化合物(23 mg、65%)を無色の油状物として得た、MS(ISP): 454.308 [MH⁺]

40

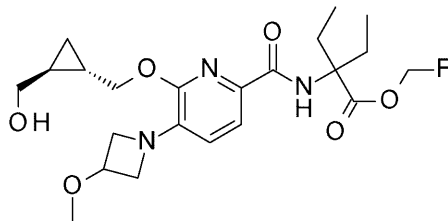
【0144】

実施例 12

(+)-trans-フルオロメチル 2-エチル-2-{[6-{[2-(ヒドロキシメチル)

50

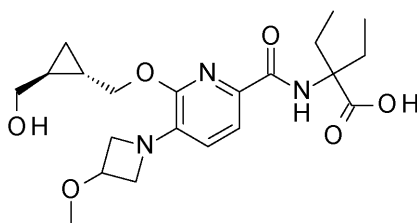
）シクロプロピル〕メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル〕アミノ}ブタノアート
【化37】



10

【0145】

a) (+)-trans-2-エチル-2-(6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタン酸
【化38】



20

実施例11aに記載した手順と同様にして、(+)-trans-2-エチル-2-(6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタン酸(実施例9a)を、KOHで処理して、標記化合物を白色の固体として得た、MS(ISP): 422.281 [MH⁺]
。

【0146】

b) (+)-trans-フルオロメチル-2-エチル-2-{[6-{2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル}メトキシ]-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル}アミノ}ブタノアート

30

実施例11bに記載した手順と同様にして、(+)-trans-2-エチル-2-(6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタン酸を、フルオロ-ヨード-メタンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS(ISP): 454.308 [MH⁺]
。

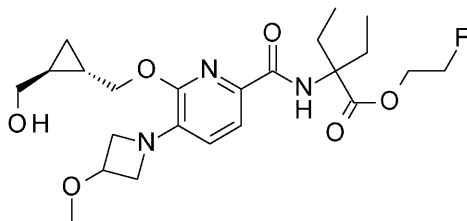
【0147】

実施例13

(+)-trans-2-フルオロエチル-2-エチル-2-{[6-{2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル}メトキシ]-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル}アミノ}ブタノアート

【化39】

40



実施例11bに記載した手順と同様にして、(+)-trans-2-エチル-2-(6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタン酸(実施例12a)を、フルオロ-ヨード-エタ

50

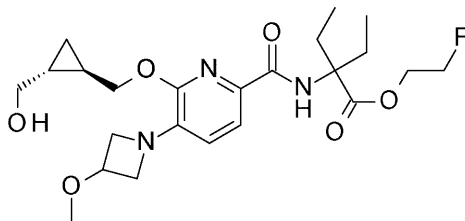
ンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 468.313 [MH⁺].

【0148】

実施例 14

(-)-trans-2-フルオロエチル 2-エチル-2-{[6-{[2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート

【化40】



10

実施例 11bに記載した手順と同様にして、(-)-trans-2-エチル-2-(6-{[2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタン酸(実施例 11a)を、フルオロ-ヨード-エタンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 468.313 [MH⁺].

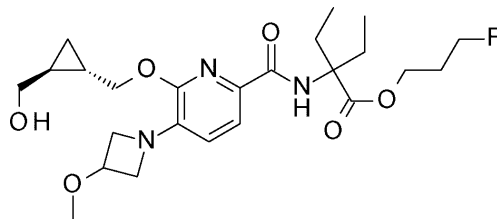
20

【0149】

実施例 15

3-フルオロプロピル 2-エチル-2-{[6-{[(1S,2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ}ブタノアート

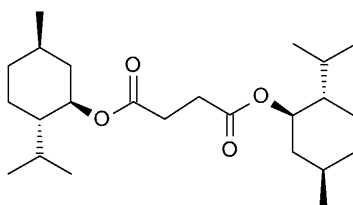
【化41】



30

a) ビス(1R,2S,5R)-5-メチル-2-(プロパン-2-イル)シクロヘキシル ブタンジオアート

【化42】



40

2 Lの1口丸底フラスコに、攪拌機、Dean-Starkトラップ及び冷却器を備えた。フラスコに、無水コハク酸(64 g、0.64 mol、1当量)、1-メントール(199.8 g、1.3 mol、2当量)、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.1 g、6.39 mmol、0.01当量)及びトルエン(toluene)(576 mL)を入れた。混合物を還流下で24時間加熱し、25℃に冷却し、ヘキサン(640 mL)で希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム(800 mL)、メタノール(320 mL)及び水(320 mL)の混合物に注いだ。層を分離し、水相をヘキサン(2 x 320 mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン

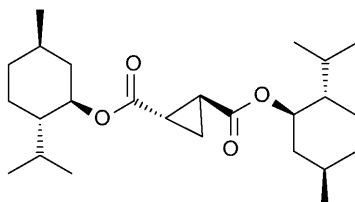
50

(6 4 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をメタノール (2 4 0 mL) に溶解した。溶液を + 4 に 1 6 時間冷却して、無色の結晶を形成し、これを吸引濾過により収集した。結晶を、メタノール (2 4 0 mL) からの再結晶化により精製して、純粋なビス (1 R , 2 S , 5 R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル ブタンジオアート (2 1 2 g 、 8 4 %) を得た。
S O R 値 : 2 5 で [- 8 7 . 6 4 °] 、 C H C l ₃ 中 1 . 0 1 3 2 % 溶液。

【 0 1 5 0 】

b) 1 , 2 - ビス (1 R , 2 S , 5 R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル (1 S , 2 S) - シクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボキシラート

【 化 4 3 】



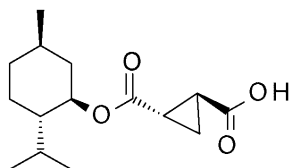
T H F 中ブチルリチウム (1 5 2 . 2 mmol 、 8 4 mL) の 1 . 8 M 溶液を、N₂ 雰囲気下、0 で T H F (2 2 5 mL) に加えた。撹拌しながら、リチウムテトラメチルピペリジド (2 8 . 2 mL 、 1 6 7 mmol) を 2 0 分間かけて滴下した。撹拌を 0 で 1 時間続けた。次に、反応混合物を - 7 8 に冷却した。T H F (6 0 mL) 中のビス (1 R , 2 S , 5 R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル ブタンジオアート (3 0 g 、 7 6 . 1 mmol) の溶液を、2 0 分間かけて滴下した。黄色の溶液を 1 時間撹拌した。プロモクロロメタン (4 . 0 8 mL 、 6 0 . 9 1 mmol) を 2 0 分間かけて滴下した。混合物を - 7 8 で 3 時間撹拌した。飽和 N H ₄ C l 水溶液 (1 2 0 mL) を加えた。2 5 で 3 0 分間撹拌した後、混合物を E t O A c (3 × 1 5 0 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 0 mL) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ、0 . 5 ~ 1 % の酢酸エチル及びヘキサン) により精製して、標記化合物 (3 8 g 、 4 2 %) を無色の結晶として得た。メタノール (3 8 0 mL) からこの物質の再結晶化が、純粋な 1 , 2 - ビス (1 R , 2 S , 5 R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル (1 S , 2 S) - シクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボキシラート (2 7 g 、 3 6 %) を得た。

S O R 値 : 2 5 で [+ 1 8 . 1 8 °] 、 C H C l ₃ 中 1 . 0 2 8 8 % 溶液。

【 0 1 5 1 】

c) (1 S , 2 S) - シクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボン酸 モノ - ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチル - シクロヘキシル) エステル

【 化 4 4 】



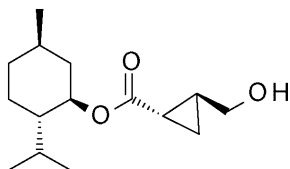
イソプロパノール (2 5 0 mL) 中の 1 , 2 - ビス (1 R , 2 S , 5 R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル (1 S , 2 S) - シクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボキシラート (2 5 g 、 6 1 . 5 8 mmol) の溶液に、5 M N a O H 溶液 (1 3 . 5 4 mL 、 6 7 . 7 3 mmol) を 2 5 で加えた。混合物を 7 0 で 1 6 時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。水 (2 0 0 mL) を加え、混合物をジエチルエーテル (2 × 1 5 0 mL) で洗浄した。水層を 2 N H C l (p H 約 2) で酸性化し、酢酸エチル (3 × 2

50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、(1S, 2S) - 2 - ({ [(1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル] オキシ } カルボニル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (11.4 g、69%) をオフホワイトの半固体として得た。

【0152】

d) (1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル (1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロパン - 1 - カルボキシラート

【化45】



10

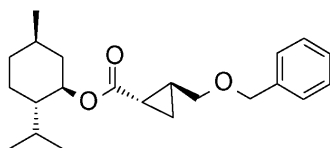
THF (200 mL) 中の (1S, 2S) - シクロプロパン - 1, 2 - ジカルボン酸モノ - ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチル - シクロヘキシル) エステル (20 g、74.63 mmol) の攪拌した溶液に、THF 中のボランの 1 M 溶液 (56 mL) を -78 で滴下した。混合物を 25 で 1 時間攪拌し、 NH_4Cl 水溶液 (150 mL) でクエンチした。有機溶媒を減圧下で除去した。水を加え (50 mL)、混合物を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 ~ 19% 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、(1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル (1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロパン - 1 - カルボキシラート (13.66 g、72%) を帯黄色の半固体として得た。

20

【0153】

e) (1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル (1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロパン - 1 - カルボキシラート

【化46】



30

DMF (140 mL) 中の (1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル (1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロパン - 1 - カルボキシラート (20 g、78.74 mmol) の攪拌した溶液に、 NaH (4.72 g、118.11 mmol) を 0 で加えた。混合物を 25 で 30 分間攪拌した。臭化ベンジル (18.70 mL、157.48 mmol) を加え、攪拌を 25 で 30 分間続けた。 NH_4Cl 水溶液 (150 mL) を加え、混合物を EtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 120 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1.9% EtOAc / ヘキサン) により精製して、(1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル (1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロパン - 1 - カルボキシラート (22 g、81%) を淡黄色の油状物として得た。

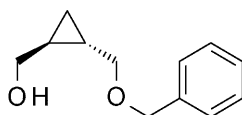
40

【0154】

f) [(1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メタノール

50

【化 4 7】

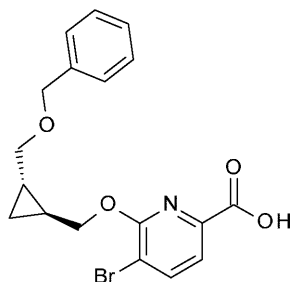


THF (200 mL) 中の (1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) シクロヘキシル (1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロパン - 1 - カルボキシラート (10 g、29.07 mmol) の撹拌した溶液に、LAH (58.14 mL、THF 中 1 M) を 0 で加えた。反応混合物を 0 で 40 分間撹拌し、NH₄Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチした。有機溶媒を減圧下で除去した。溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 ~ 35 % 酢酸エチル / ヘキサン) を用いて精製して、[(1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メタノール (5.33 g、95 %) を淡黄色の油状物として得た。

【0155】

g) 6 - { [(1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - プロモピリジン - 2 - カルボン酸

【化 4 8】



DMF (45 mL) 中の 5 - プロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 (CAN 959958 - 25 - 9, 4 g、19.80 mmol) の溶液に、NaH (2.77 g、69.31 mmol) を 0 で少量ずつ加え、0 で 20 分間撹拌した。DMF (15 mL) 中の [(1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メタノール (4.18 g、21.78 mmol) を 0 で少量ずつ加えた。混合物を 25 で 15 分間撹拌し、80 に 3 時間加熱し、25 に冷却し、そして 2 N HCl 水溶液で pH を約 2 にクエンチした。水 (100 mL) を加え、混合物を EtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 × 50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、6 - { [(1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - プロモピリジン - 2 - カルボン酸 (7.7 g、99 %) をオフホワイトの粘着性液体として得た。

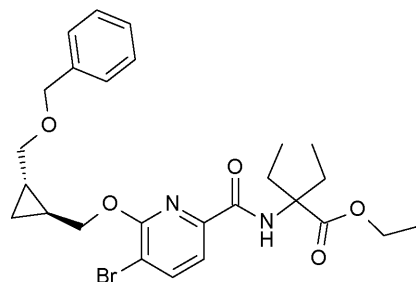
【0156】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相 : 1.5 分で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 76.78 % であり、保持時間 = 2.60 分、MS 計算値 : 391、MS 実測値 : 391.8 [M + H]。

【0157】

h) エチル 2 - [(6 - { [(1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - プロモピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート

【化 4 9】



DMF (100 mL) 中の 6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - ブロモピリジン - 2 - カルボン酸 (15 . 5 g 、 39 . 54 mmol) の溶液に、DIPEA (27 . 49 mL 、 158 . 16 mmol) 、エチル 2 - アミノ - 2 - エチルブタノアート (CAN 189631 - 96 - 7 、 7 . 73 g 、 39 . 54 mmol) 及び TBTU (15 . 25 g 、 47 . 449 mmol) を加えた。反応混合物を 25 で 16 時間攪拌し、水 (170 mL) に注ぎ、そして EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 × 120 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして乾燥させた。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 % 酢酸エチル / ヘキサン) を介して精製して、エチル 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (20 . 5 g 、 97 %) を淡褐色の油状物として得た。

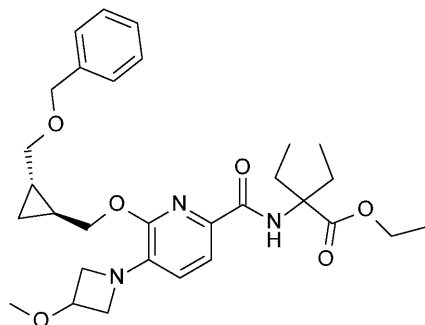
【 0 1 5 8 】

L C M S : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4 . 6 mm) 、 5 μ 、 (移動相 : 1 . 5 分 で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3 . 0 分 で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した) 。純度は 91 . 47 % であり、保持時間 = 2 . 58 分、MS 計算値 : 533 、MS 実測値 : 533 . 0 [M + H] 。

【 0 1 5 9 】

i) エチル 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート

【化 5 0】



トルエン (160 mL) 中のエチル 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (4 g 、 7 . 50 mmol) の溶液に、3 - メトキシアゼチジン (1 . 39 g 、 11 . 26 mmol) 及び炭酸セシウム (7 . 33 g 、 22 . 51 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。Rac - B I N A P (0 . 935 g 、 1 . 50 mmol) 及び Pd (II) アセタート (0 . 34 g 、 1 . 50 mmol) を加え

た。混合物を 110 に 3 時間加熱し、EtOAc (100 mL) で希釈し、セライトベッドで濾過し、そして EtOAc (3 × 100 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (42 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、エチル 2 - [(6 - { [(1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (3.1 g, 76 %) を淡褐色の油状物として得た。

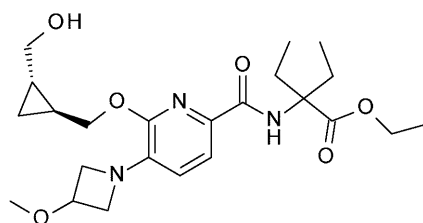
【0160】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相 : 1.5 分で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 96.74 % であり、保持時間 = 2.37 分、MS 計算値 : 539、MS 実測値 : 539.9 [M + H⁺]。

【0161】

j) エチル 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタノアート (butanoat)

【化 51】



EtOAc : MeOH (10 : 1) (735 mL) 中のエチル 2 - [(6 - { [(1S, 2S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (26 g, 48.24 mmol) の撹拌した溶液を、30 分間脱気した。Pd/C (10 %) (6.5 g) を加えた。混合物を 40 PSI で水素雰囲気下、25 で 28 時間水素化し、セライトベッドで濾過し、そして 10 % MeOH / EtOAc (4 × 200 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 ~ 50 % EtOAc : ヘキサン) を適用して精製して、エチル 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタノアート (19.3 g, 89 %) を無色の粘着性液体として得た。SOR 値 : 20 で [+ 15.51°]、MeOH 中 0.2514 %。

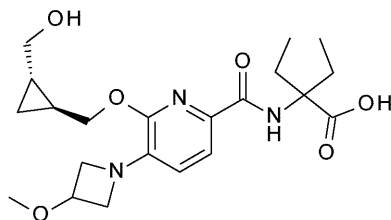
【0162】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相 : 1.5 分で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 98.93 % であり、保持時間 = 3.26 分、MS 計算値 : 449、MS 実測値 : 449.9 [M + H⁺]。

【0163】

k) 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタン酸

【化 5 2】



25 mlの丸底フラスコ中で、エチル 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタノアート (100 mg、0.22 mol) を、THF (2.0 mL)、MeOH (2.2 mL) 及び水 (2.0 mL) と合わせて、淡黄色の溶液を得た。KOHペレット (62 mg、1.11 mmol) を加えた。混合物を 90 に加熱した。18時間後、有機溶媒を減圧下で除去した。水相を水 (20 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を廃棄した。水相を pH 約 2 (1 M HCl) に調整し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、減圧下で乾燥させて、純粋な 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタン酸 (90 mg、96 %) を無色の粘着性の塊として得た。

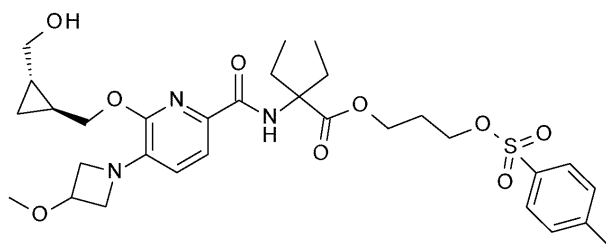
【0164】

LCMS : Column Zorbax Ext C18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相 : 1.5 分で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 95.49 % であり、保持時間 = 2.00 分、MS 計算値 : 419、MS 実測値 : 420.4 [M + H⁺]。

【0165】

1) 3 - { [(4 - メチルベンゼン) スルホニル] オキシ } プロピル 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタノアート

【化 5 3】



DMF (5 mL) 中の 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタン酸 (260 mg、0.62 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (256 mg、1.85 mmol) 及び 3 - { [(4 - メチルベンゼン) スルホニル] オキシ } プロピル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート (711 mg、1.85 mmol) を加えた。反応混合物を 25 で 16 時間攪拌し、水に注ぎ、1 (N) HCl 水溶液でクエンチし、そして EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカカラム及びヘキサン中 20 ~ 80 % EtOAc を用いる combiflash により精製して、純粋な

3 - { [(4 - メチルベンゼン) スルホニル] オキシ } プロピル 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタノアート (255 mg、65%) を無色の粘着性の塊として得た。

【 0 1 6 6 】

L C M S : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4 . 6 mm)、5 μ、(移動相 : 1 . 5 分で、90% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10% [CH₃CN] から 70% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30% [CH₃CN] に、更に 3 . 0 分で、10% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90% [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 90 . 68% であり、保持時間 = 3 . 48 分、MS 計算値 : 633、MS 実測値 : 634 . 4 [M + H⁺]。

10

【 0 1 6 7 】

m) 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート

実施例 11b に記載した手順と同様にして、2 - エチル - 2 - (6 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタン酸 (実施例 12a) を、フルオロ - ヨード - プロパンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (I S P) : 482 . 370 [M H⁺]。

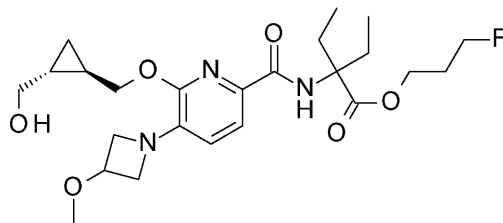
20

【 0 1 6 8 】

実施例 16

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ } ブタノアート

【 化 5 4 】



30

実施例 11b に記載した手順と同様にして、(-) - trans - 2 - エチル - 2 - (6 - ((2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタン酸 (実施例 11a) を、フルオロ - ヨード - プロパンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (I S P) : 482 . 319 [M H⁺]。

【 0 1 6 9 】

実施例 17

N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

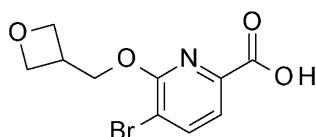
40

50

COC1CCN(C1)C2=CC=C(C(=C2)C(=O)N[C@@H](C)COCF)OC3CCOC3

10

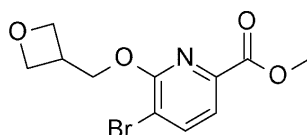
【化 5 6】



20

b) メチル 5 - プロモ - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) ピコリナート

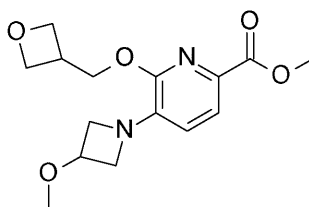
【化 5 7】



30

c) メチル 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (オキセタン - 3 - イル
メトキシ) ピコリナート

【化 5 8】

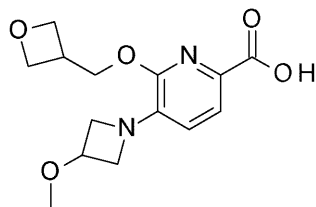


40

【 0 1 7 3 】

50

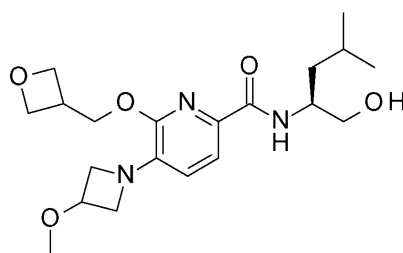
【化 5 9】



実施例 11a に記載した手順と同様にして、メチル 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) ピコリナートを、KOH で処理して、粗標記化合物を得、これを更に精製することなく次の反応工程で用いた。

【 0 1 7 4 】

e) (S) - N - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) ピコリンアミド
【化 6 0】



5 mL の丸底フラスコ中で、5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) ピコリン酸 (45 mg、153 μ mol、当量 : 1) を、DMF (1 mL) と合わせて、淡黄色の溶液を得た。TBTU (58.9 mg、183 μ mol、当量 : 1.2) 及び DIPEA (98.8 mg、134 μ L、765 μ mol、当量 : 5) を加えた。L-Leucinol (CAN 7533-40-6、53.8 mg、58.6 μ L、459 μ mol、当量 : 3) を加え、混合物を室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、10 g、hept./EtOAc) により精製して、標記化合物 (44 mg、73%) を無色の固体として得た、MS (ISP) : 394.326 [MH⁺]。

【 0 1 7 5 】

f) N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - [(オキセタン - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

10 mL の丸底フラスコ中で、(S) - N - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) ピコリンアミド (45 mg、114 μ mol、当量 : 1) を、DMF (1 mL) と合わせて、黄色の溶液を得、これを 0 に冷却した。水素化ナトリウム、鉱油上の分散液 (13.7 mg、343 μ mol、当量 : 3) を加え、混合物を室温まで放温した。15 分後、1 - フルオロ - 2 - ヨードエタン (99.5 mg、47.4 μ L、572 μ mol、当量 : 5) を加え、撹拌を室温で続けた。水素化ナトリウム (当量 : 3) 及び 1 - フルオロ - 2 - ヨードエタン (当量 : 5) の添加を、15、17 及び 20 時間後に繰り返した。室温で更に 2 時間撹拌した後、反応混合物を EtOAc で希釈し、そしてブライン (3 \times 10 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC により精製して、標記化合物 (6 mg、12%) を無色の油状物として得た、LC - MS (UV ピーク面積 / ESI) 99%、440.2561 [MH⁺]。

【 0 1 7 6 】

実施例 18

10

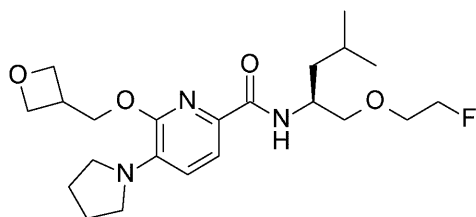
20

30

40

50

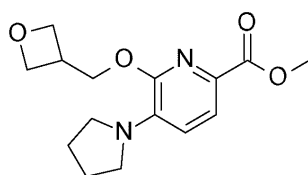
N - [(2 S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6
 - [(オキセタン - 3 - イル) メトキシ] - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2
 - カルボキサミド
 【化 6 1】



10

【 0 1 7 7 】

a) メチル 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピ
 コリナート
 【化 6 2】

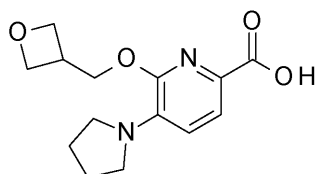


20

実施例 1 c に記載した手順と同様にして、メチル 5 - ブロモ - 6 - (オキセタン - 3 -
 イルメトキシ) ピコリナート (実施例 1 7 b) を、ピロリジン (C A N 1 2 3 - 7 5 - 1
) と反応させて、標記化合物を淡黄色の油状物として得た、MS (I S P) : 2 9 3 . 1
 6 2 [M H ⁺] 。

【 0 1 7 8 】

b) 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ)
 ピコリン酸
 【化 6 3】

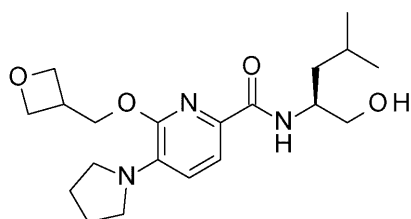


30

実施例 1 1 a に記載した手順と同様にして、メチル 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキ
 シ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリナートを、K O H で処理して、粗標記化合物
 を得、これを更に精製することなく次の反応工程で用いた、L C - M S (E S) : 2 7 9
 . 2 [M H ⁺] 。

【 0 1 7 9 】

c) (S) - N - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 6 - (オキセ
 タン - 3 - イルメトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド
 【化 6 4】



50

実施例 17 e に記載した手順と同様にして、5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) ピコリン酸を、L-leucinol と反応させて、標記化合物を淡黄色の油状物として得た、MS (ISP) : 378.327 [MH⁺]。

【0180】

d) N - [(2S) - 1 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - [(オキセタン - 3 - イル)メトキシ] - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

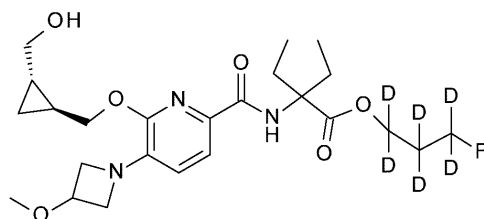
実施例 17 f に記載した手順と同様にして、(S) - N - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリンアミドを、1 - フルオロ - 2 - ヨードエタンと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 424.387 [MH⁺]。

【0181】

実施例 19

(1, 1, 2, 2, 3, 3 - ヘキサジウテリオ - 3 - フルオロ - プロピル) 2 - エチル - 2 - [[6 - [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ]ブタノアート

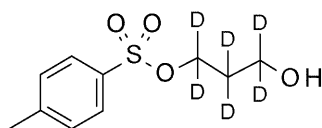
【化65】



【0182】

a) (1, 1, 2, 2, 3, 3 - ヘキサジウテリオ - 3 - ヒドロキシ - プロピル) 4 - メチルベンゼンスルホナート

【化66】



DCM (1 mL) 中の 1, 1, 2, 2, 3, 3 - ヘキサジウテリオプロパン - 1, 3 - ジオール (46 mg、0.55 mmol) の溶液に、2, 6 - ルチジン (0.2 mL、1.64 mmol) 及び塩化トシル (156 mg、0.82 mmol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を 25 で 17 時間攪拌し、DCM (15 mL) で希釈し、1 N HCl 水溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 ~ 30 % EtOAc) により精製して、標記化合物 (50 mg、41 %) を無色の液体として得た。

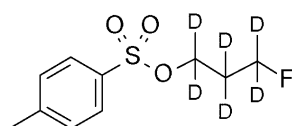
【0183】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 x 4.6 mm)、5 μ、(移動相 : 1.5 分で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 99.72 % であり、保持時間 = 2.75 分、MS 計算値 : 236、MS 実測値 : 237.1 [M + H⁺]。

【0184】

b) (1, 1, 2, 2, 3, 3 - ヘキサジウテリオ - 3 - フルオロ - プロピル) 4 -

【化 6 7】



10

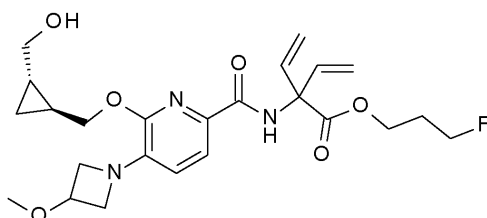
20

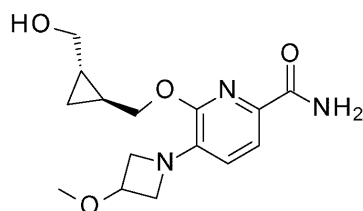
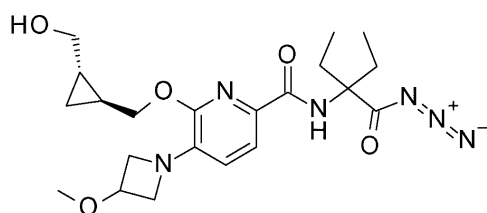
30

【 0 1 8 7 】

40

【化 6 8】





2.5 mLの丸底フラスコ中で、2-エチル-2-(6-(((1S,2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピコリンアミド)ブタノイルアジド(177 mg、0.396 mmol、1当量)を、トルエン(10.0 mL)に溶解した。反応混合物を、3時間攪拌してすぐに110 に加熱し、次に真空中で濃縮した。THF(3 mL)及び3N NaOH(7 mL)を加えた。反応混合物を、攪拌してすぐに90 に1時間加熱し、水(10 mL)に注ぎ、そしてAcOEt(3×40 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して、標記化合物(85 mg、0.277 mmol、70%)を淡橙色の油状物として得た。粗物質を更に精製することなく次の工程で用いた。

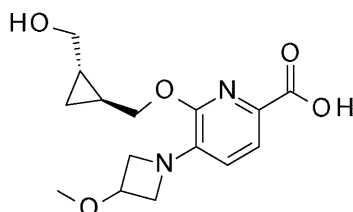
^1H NMR (600MHz, CDCl_3): ppm 8.18 (CO-NH₂), 7.74 (d, $^3J=8.0$ Hz, 1 H, N_{Py}-C_q-CH-CH), 6.56 (d, $^3J=8.0$ Hz, 1 H, N_{Py}-C_q-CH), 3.99 - 4.41 (m, 7 H, O-CH₂, CH₂-N-CH₂, O-CH, HO-CH₂), 3.95 - 4.00 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.29 (m, 3 H, O-CH₃), 1.20 - 1.36 (CH-CH₂-CH), 0.54 - 0.79 (m, 2 H, CH-CH₂-CH)

MS (ESI): C₁₅H₂₁N₃O₄ [M+H]⁺ の計算値 = 308.14; 実測値 = 308.20.

【0190】

c) 6 - (((1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリン酸

【化71】



25 mLの丸底フラスコ中で、6 - (((1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリンアミド (85 mg, 0.277 mmol, 1 当量) を、メタノール (3 mL) 及び水 (5 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (55 mg, 1.38 mmol, 5 当量) を加えた。反応混合物を、撹拌してすぐに85 に12時間加熱し、水 (10 mL) 及び1 N HCl (3 mL) に注ぎ、そしてAcOEt (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 12 g, ヘプタン中40 ~ 100% AcOEt) により精製して、標記化合物 (64 mg, 0.207 mmol, 75%) を淡橙色の固体として得た。

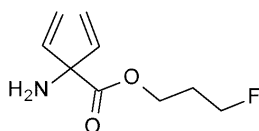
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): ppm 7.72 (dd, $^3J=7.9$ Hz, $^4J=2.9$ Hz, 1 H, N_{Py}-C_q-CH-CH), 6.56 (d, $^3J=7.9$ Hz, 1 H, N_{Py}-C_q-CH), 3.99 - 4.41 (m, 7 H, O-CH₂, CH₂-N-CH₂, O-CH, HO-CH₂), 3.97 - 3.99 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.28 (m, 3 H, O-CH₃), 1.18 - 1.32 (CH-CH₂-CH), 0.56 - 0.81 (m, 2 H, CH-CH₂-CH)

HRMS (ESI): C₁₅H₂₀N₂O₅ [M+H]⁺ の計算値 = 309.1379; 実測値 = 309.1451。

【0191】

d) 3 - フルオロプロピル 2 - アミノ - 2 - ビニルブタ - 3 - エノアート

【化72】



3 - フルオロプロパン - 1 - オール (1.55 g, 1.61 mL, 19.8 mmol, 当量: 18) 及び 2 - アミノ - 2 - ビニルブタ - 3 - エン酸塩酸塩 (CAN 1865695 - 91 - 5, 180 mg, 1.1 mmol, 当量: 1) を、丸底フラスコに加えた。二塩化硫黄 (Sulfurous dichloride) (1.31 g, 798 μL , 11 mmol, 当量: 10) を加えた。反応混合物を80 で1時間撹拌し、水 (10 mL) に注ぎ、そしてCH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 12 g, ヘプタン中20% ~ 70% AcOEt) により精製して、標記化合物を無色の油状物として得た、LC-MS (UVピーク面積/ESI) 94%, 187.1083 [MH⁺].

【0192】

10

20

30

40

50

e) 3 - フルオロプロピル 2 - (1 , 2 - ジトリチオエチル) - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 , 4 - ジトリチオ - ブタノアート

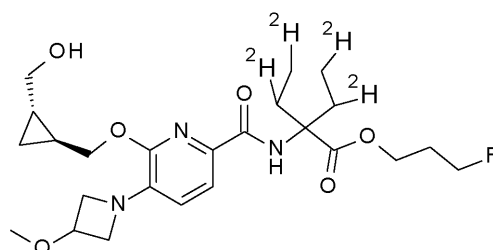
6 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピコリン酸 (19 . 8 mg、64 . 1 μ mol、当量 : 0 . 8) 及び 3 - フルオロプロピル 2 - アミノ - 2 - ビニルブタ - 3 - エノアート (15 mg、80 . 1 μ mol、当量 : 1) を、 CH_2Cl_2 (1 . 34 mL) に溶解した。N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (41 . 4 mg、55 . 2 μ L、320 μ mol、当量 : 4)、続いて 1 - (ビス (ジメチルアミノ) メチレン) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスファート (V) (36 . 6 mg、96 . 1 μ mol、当量 : 1 . 2) を加えた。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、水 (10 mL) に注ぎ、そして CH_2Cl_2 (4 \times 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、ヘプタン中 20 % ~ 70 % AcOEt) により精製して、標記化合物を無色の油状物として得た、LC - MS (UV ピーク面積 / ESI) 98 %、478 . 2399 [MH +]。

【 0193 】

実施例 21

3 - フルオロプロピル 3 , 4 - ジジウテリオ - 2 - (1 , 2 - ジジウテリオエチル) - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート

【 化 73 】



2 ml のジューテリウム化フラスコ中で、3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - ビニル - ブタ - 3 - エノアート (1 . 0 mg、2 . 09 μ mol、1 . 0 当量) 及び Pd / C (10 %) (1 . 11 mg、1 . 05 μ mol、0 . 5 当量) を、ジメチルホルムアミド (0 . 5 mL) に懸濁した。フラスコをジューテリウムマニホールド (RC-TRITEC) に取り付け、凍結 - ポンプ - 解凍により脱気した。ジューテリウムガスを導入し、黒色の懸濁液をジューテリウムの雰囲気下、600 mbar で 2 . 5 時間激しく攪拌した。黒色の懸濁液を 17 mm のチタン HPLC フィルター (0 . 45 μ m、PTFE) で濾過し、メタノール (3 \times 2 mL) で洗浄した。無色の溶液を濃縮して、HPLC (SunFire C18、5 μ m、4 . 6 \times 250 mm ; 溶離液 : アセトニトリル [A]、水中 5 % アセトニトリル [B] ; 勾配 : 10 % [A]、90 % [B] ~ 99 % [A]、12 分で 1 % [B]、3 分間保持、次に 5 分間初期条件に戻した) により測定したとおり、純度 > 98 % で 1 mg の標記化合物を得た。MS m / z : 483 . 4 [M (^2H) + H] $^+$ (4 %)、484 . 4 [M ($^2\text{H}_2$) + H] $^+$ (9 %)、485 . 4 [M ($^2\text{H}_3$) + H] $^+$ (14 %)、486 . 4 [M ($^2\text{H}_4$) + H] $^+$ (27 %)、487 . 4 [M ($^2\text{H}_5$) + H] $^+$ (21 %)、488 . 4 [M ($^2\text{H}_6$) + H] $^+$ (18 %)、489 . 4 [M ($^2\text{H}_7$) + H] $^+$ (7 %)。

【 0194 】

10

20

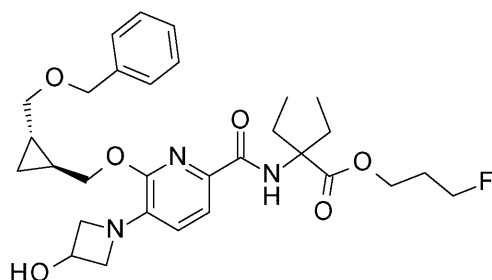
30

40

50

実施例 2 2

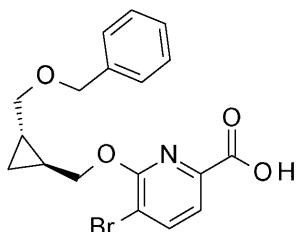
(Rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - [[2 - (ベンジルオキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ] - 2 - エチル - ブタノアート
【化 7 4】



10

【 0 1 9 5 】

a) (Rac) - trans - 6 - (2 - ベンジルオキシメチル - シクロプロピルメトキシ) - 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボン酸
【化 7 5】



20

DMF (35 mL) 中の 5 - ブロモ - 6 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (2.0 g、8.5 mmol) の溶液を、アルゴン下で 0 に冷却した。NaH (60% 油性懸濁液、1.01 g、25.4 mmol) を加え、混合物を 0 で 20 分間攪拌した。DMF (5 mL) 中の (rac) - trans - [2 - [(ベンジルオキシ)メチル]シクロプロピル]メタノール (2.277 g、11.8 mmol) の溶液を、ゆっくりと加えた。混合物を 80 に 3 時間加熱し、25 に冷却し、そして 2 N HCl 水溶液で pH を約 2 に調整した。水を加え (400 mL)、混合物を EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、粗標記化合物を淡黄色のガム状物として得、これを更に精製することなく次の工程で用いた。

30

【 0 1 9 6 】

L C M S : Column Zorbax Ext C 18 (50 x 4.6 mm)、5 μ、(移動相 : 1.5 分で、90% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10% [CH₃CN] から 70% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30% [CH₃CN] に、更に 3.0 分で 10% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90% [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 71.32% であり、保持時間 = 2.67 分、MS 計算値 : 392、MS 実測値 : 392.1 [M - H⁻]。

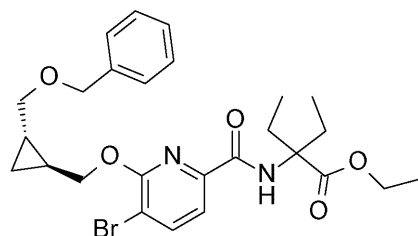
40

【 0 1 9 7 】

b) (Rac) - trans - エチル 2 - [[6 - [[2 - (ベンジルオキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ] - 2 - エチル - ブタノアート

50

【化 7 6】



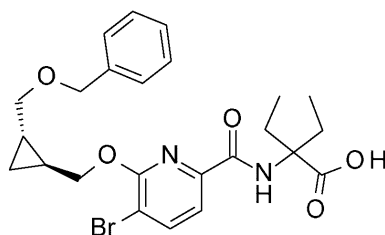
DMF (15 mL) 中の (rac) - trans - 6 - (2 - ベンジルオキシメチル - シクロプロピルメトキシ) - 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (3 . 3 g、8 . 4 mmol) の溶液に、DIPEA (5 . 9 mL、33 . 7 mmol)、エチル 2 - アミノ - 2 - エチルブタノアート塩酸塩 (1 . 646 g、8 . 4 mmol) 及び TBTU (2 . 701 g、8 . 4 mmol) を加えた。反応混合物を 25 で 16 時間攪拌し、水 (200 mL) に注ぎ、そして EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0 % ~ 5 % AcOEt) により精製して、標記化合物 (2 . 95 g、66 %) を無色のガム状物として得た。

【0198】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4 . 6 mm)、5 μ、(移動相 : 1 . 5 分で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3 . 0 分で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 96 . 75 % であり、保持時間 = 4 . 65 分、MS 計算値 : 533、MS 実測値 : 534 . 8 [M + H⁺]。

【0199】

c) (Rac) - trans - 2 - [[6 - [2 - (ベンジルオキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - エチル - ブタン酸
【化 7 7】



KOH (282 mg、2 . 34 mmol) を、THF (4 mL)、MeOH (4 . 4 mL) 及び水 (4 . 0 mL) 中の (rac) - trans - エチル 2 - [(6 - { 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (250 mg、0 . 46 mmol) の溶液に加えた。混合物を 90 に 18 時間加熱した。有機溶媒を減圧下で除去した。残留水相の pH を 1 M HCl を用いて 2 に調整した。EtOAc (3 × 25 mL) での抽出が続いた。合わせた有機層をブライン (1 × 30 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、減圧下で乾燥させて、標記化合物 (230 mg、97 %) を淡黄色の粘性性の塊として得た。

【0200】

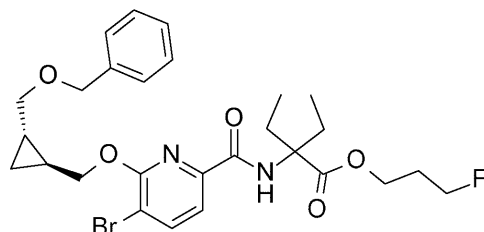
LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4 . 6 mm)、5 μ、(移動相 : 1 . 5 分で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3 . 0 分で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 99 . 03 % であり、保持時間 = 2 . 8 分、M

S 計算値：505、MS 実測値：503.3 [M + H⁺]

【0201】

d) (Rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - [(6 - { [2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - プロモピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート

【化78】



10

丸底フラスコ中で、K₂CO₃ (230 mg, 1.66 mmol) を DMF (8 mL) に懸濁した。(Rac) - trans - 2 - [(6 - { [2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - プロモピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタン酸 (280 mg, 0.55 mmol) 及び 1 - ヨード - 3 - フルオロ - プロパン (313 mg, 1.66 mmol) を加えた。混合物を 25 で 2 時間撹拌した。氷冷水を加え、混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0% ~ 30% AcOEt) により精製して、標記化合物 (225 mg, 72%) を無色の粘着性の塊として得た。

20

【0202】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相 : 1.5 分で、90% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10% [CH₃CN] から 70% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30% [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90% [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 99.38% であり、保持時間 = 2.41 分、MS 計算値 : 565、MS 実測値 : 565.3 [M + H⁺]

【0203】

e) 3 - フルオロプロピル 2 - アミノ - 2 - ビニルブタ - 3 - エノアート

トルエン (5 mL) 中の (rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - [(6 - { [2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - プロモピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (225 mg, 0.39 mmol) の溶液に、アゼチジン - 3 - オール・HCl (87 mg, 0.79 mmol) 及び炭酸セシウム (519 mg, 1.59 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。BINAP (100 mg, 0.16 mmol) 及び Pd(II) アセタート (36 mg, 0.16 mmol) を加え、混合物を 110 で 3 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、セライトのベッドで濾過し、そして不良なセライトを EtOAc (30 mL) で洗浄した。溶媒を真空中で除去した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 10% ~ 70% EtOAc) により、続いて SFC 精製により精製して、標記化合物 (130 mg, 59%) を帯黄色の粘着性固体として得た。

40

【0204】

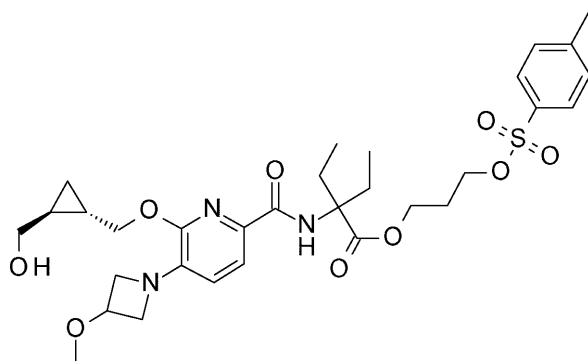
LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相 : 1.5 分で、90% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10% [CH₃CN] から 70% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30% [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90% [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 98.28% であり、保持時間 = 3.63 分、MS 計算値 : 557、MS 実測値 : 558.0 [M + H⁺]

【0205】

50

実施例 23

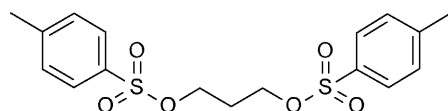
3 - (p - トリルスルホニルオキシ) プロピル 2 - エチル - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート
【化 79】



10

【0206】

a) 3 - { [(4 - メチルベンゼン) スルホニル] オキシ } プロピル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート
【化 80】



20

D C M (5 mL) 中のプロパン - 1 , 3 - ジオール (500 mg、6 . 58 mmol) の溶液に、2 , 6 - ルチジン (2 . 3 mL、19 . 74 mmol) 及び塩化トシル (2 . 508 g、13 . 16 mmol) を加えた。反応混合物を 25 で 17 時間攪拌し、D C M (50 mL) で希釈し、1 H C l 水溶液、水 (20 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 5 % ~ 30 % E t O A c) により精製して、標記化合物 (1000 mg、40 %) を白色の固体として得た。

30

【0207】

L C M S : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4 . 6 mm)、5 μ、(移動相 : 1 . 5 分で、90 % [水中 10 mM N H 4 O A c] 及び 10 % [C H 3 C N] から 70 % [水中 10 mM N H 4 O A c] 及び 30 % [C H 3 C N] に、更に 3 . 0 分で、10 % [水中 10 mM N H 4 O A c] 及び 90 % [C H 3 C N] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 97 . 8 % であり、保持時間 = 3 . 56 分、M S 計算値 : 384、M S 実測値 : 402 . 1 [M + N H 4 +]。

【0208】

b) 3 - (p - トリルスルホニルオキシ) プロピル 2 - エチル - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート

40

D M F (5 mL) 中の 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] ブタン酸 (実施例 15 k、260 mg、0 . 62 mmol) の溶液に、K 2 C O 3 (256 mg、1 . 85 mmol) 及び 3 - { [(4 - メチルベンゼン) スルホニル] オキシ } プロピル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート (711 mg、1 . 85 mmol) を加えた。反応混合物を 25 で 16 時間攪拌し、水に注ぎ、1 N H C l 水溶液でクエンチし、そして E t O A c (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を

50

ブライン (3 0 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 2 0 % ~ 8 0 % E t O A c) により精製して、標記化合物 (2 5 5 mg、6 5 %) を無色の粘着性の塊として得た。

【 0 2 0 9 】

L C M S : Column Zorbax Ext C 18 (5 0 × 4 . 6 mm)、5 μ、(移動相 : 1 . 5 分で、9 0 % [水中 1 0 mM N H ₄ O A c] 及び 1 0 % [C H ₃ C N] から 7 0 % [水中 1 0 mM N H ₄ O A c] 及び 3 0 % [C H ₃ C N] に、更に 3 . 0 分で、1 0 % [水中 1 0 mM N H ₄ O A c] 及び 9 0 % [C H ₃ C N] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 9 0 . 6 8 % であり、保持時間 = 3 . 4 8 分、M S 計算値 : 6 3 3、M S 実測値 : 6 3 4 . 4 [M + H ⁺]。

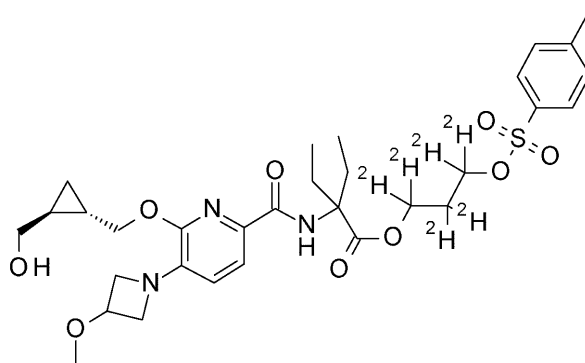
10

【 0 2 1 0 】

実施例 2 4

[1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 - ヘキサジュウテリオ - 3 - (p - トリルスルホニルオキシ) プロピル] 2 - エチル - 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート

【 化 8 1 】



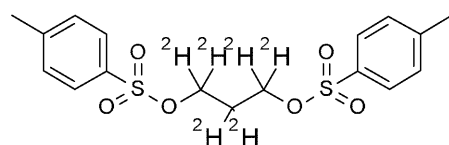
20

【 0 2 1 1 】

a) [1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 - ヘキサジュウテリオ - 3 - (p - トリルスルホニルオキシ) プロピル] 4 - メチルベンゼンスルホナート

30

【 化 8 2 】



D C M (1 mL) 中のプロパン - 1 , 3 - ジオール (d ₆) (7 3 mg、0 . 8 7 mmol) の溶液に、2 , 6 - ルチジン (0 . 5 mL、4 . 3 4 mmol) 及び塩化トシル (4 9 6 mg、2 . 6 mmol、3 当量) を加えた。反応混合物を 2 5 °C で 1 7 時間攪拌し、D C M (2 0 mL) で希釈し、1 N H C l 水溶液及び水 (1 0 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 5 % ~ 3 0 % E t O A c) により精製して、標記化合物 (2 0 5 mg、6 1 %) を白色の固体として得た。

40

【 0 2 1 2 】

L C M S : Column Zorbax Ext C 18 (5 0 × 4 . 6 mm)、5 μ、(移動相 : 1 . 5 分で、9 0 % [水中 1 0 mM N H ₄ O A c] 及び 1 0 % [C H ₃ C N] から 7 0 % [水中 1 0 mM N H ₄ O A c] 及び 3 0 % [C H ₃ C N] に、更に 3 . 0 分で、1 0 % [水中 1 0 mM N H ₄ O A c] 及び 9 0 % [C H ₃ C N] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 9 9 . 8 4 % であり、保持時間 = 3 . 4 8 分、

50

MS 計算値：390、MS 実測値：408.1 [M + NH₄⁺]

【0213】

b) [1, 1, 2, 2, 3, 3 - ヘキサジウテリオ - 3 - (p - トリルスルホニルオキシ)プロピル] 2 - エチル - 2 - [[6 - [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ]ブタノアート

DMF (5.0 mL) 中の 2 - エチル - 2 - [(6 - {[(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ホルムアミド]ブタン酸 (実施例 15 k、50 mg、0.12 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (49 mg、0.35 mmol) 及び [1, 1, 2, 2, 3, 3 - ヘキサジウテリオ - 3 - (p - トリルスルホニルオキシ)プロピル] 4 - メチルベンゼンスルホナート (93 mg、0.24 mmol) を加えた。反応混合物を 25 で 17 時間撹拌し、水 (30 mL) でクエンチし、そして EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 30% ~ 80% EtOAc) により精製して、標記化合物 (50 mg、67%) を無色の液体として得た。

【0214】

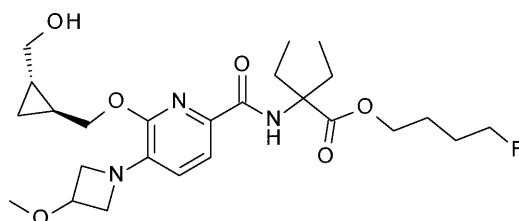
LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相: 1.5 分で、90% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10% [CH₃CN] から 70% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30% [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90% [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 95.50% であり、保持時間 = 3.47 分、MS 計算値: 639、MS 実測値: 640.3 [M + H⁺]

【0215】

実施例 25

4 - フルオロブチル 2 - エチル - 2 - [[6 - [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ]ブタノアート

【化 83】



DMF (5 mL) 中の 2 - エチル - 2 - [(6 - {[(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ホルムアミド]ブタン酸 (実施例 15 k、60 mg、0.14 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (59 mg、0.43 mmol) 及び 1 - ブロモ - 4 - フルオロブタン (66 mg、0.43 mmol) を加えた。反応混合物を 25 で 2 時間撹拌し、水に注ぎ、1 N HCl 水溶液でクエンチし、そして EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10% ~ 40% EtOAc) により精製して、標記化合物 (26 mg、37%) を無色の液体として得た。

【0216】

LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相: 1.5 分で、90% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10% [CH₃CN] から 70% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30% [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90% [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最

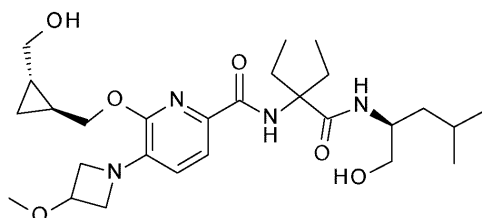
最終的に5分で初期条件に戻した)。純度は92.73%であり、保持時間 = 1.39分、MS計算値: 495、MS実測値: 495.6 [M + H⁺]。

【0217】

実施例26

N-[1-エチル-1-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル]カルバモイル]プロピル]-6-[[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ]-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

【化84】



10

DCM (5.0 mL) 中の2-エチル-2-[(6-{[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]ブタン酸(実施例15k、30mg、0.06 mmol)の溶液に、EDC・HCl (18mg、0.09 mmol) 及びHOBt (8mg、0.06 mmol) を加えた。反応混合物を25℃で30分間撹拌した。(2S)-2-アミノ-4-メチルペンタン-1-オール (11mg、0.09 mmol) 及びDIPEA (0.02 mL、0.09 mmol) を加えた。混合物を25℃で12時間撹拌し、DCM (10 mL) で希釈し、水 (2 × 5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。合わせた抽出物を乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 70% EtOAc) により精製して、標記化合物 (14 mg、45%) を無色の粘着性の塊として得た。

20

【0218】

LCMS: Column Zorbax Ext C18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相: 1.5分で、90% [水中10 mM NH₄OAc] 及び10% [CH₃CN] から70% [水中10 mM NH₄OAc] 及び30% [CH₃CN] に、更に3.0分で、10% [水中10 mM NH₄OAc] 及び90% [CH₃CN] に、この移動相組成を4分まで保持し、最終的に5分で初期条件に戻した)。純度は78.15%であり、保持時間 = 3.06分、MS計算値: 520、MS実測値: 521.2 [M + H⁺]。

30

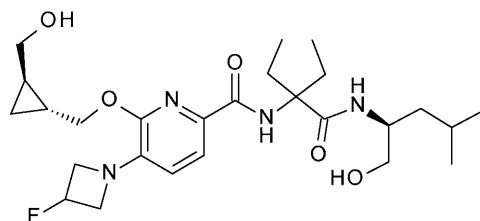
【0219】

実施例27

N-[1-エチル-1-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル]カルバモイル]プロピル]-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-6-[[(1R, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ]ピリジン-2-カルボキサミド又はN-[1-エチル-1-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル]カルバモイル]プロピル]-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-6-[[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

40

【化 8 5】

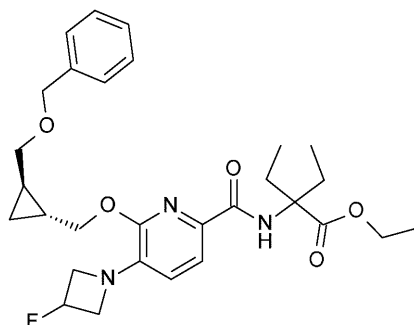


【 0 2 2 0】

a) (Rac) - trans - エチル 2 - [(6 - { 1 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート

10

【化 8 6】



20

トルエン (1 2 mL) 中の (rac) - trans - エチル 2 - [(6 - { 1 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - プロモピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (実施例 2 2 b、2 5 0 mg、0 . 4 7 mmol) の溶液に、3 - フルオロアゼチジン (fluorozetidine) 塩酸塩 (7 8 mg、0 . 7 0 mmol) 及び炭酸セシウム (4 5 8 mg、1 . 4 1 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで 1 0 分間脱気した。Rac - B I N A P (5 8 mg、0 . 0 9 mmol) 及び P d (II) アセタート (2 1 mg、0 . 0 9 mmol) を加え、混合物を 1 1 0 に 3 時間加熱した。反応混合物を E t O A c (3 0 mL) で希釈し、セライトベッドで濾過し、そしてベッドを E t O A c (3 0 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 1 0 % ~ 2 0 % E t O A c) により精製して、標記化合物 (2 0 5 mg、8 3 %) を褐色の液体として得た。

30

【 0 2 2 1】

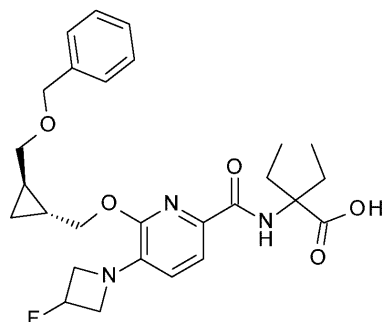
L C M S : Column Zorbax Ext C 1 8 (5 0 × 4 . 6 mm)、5 μ、(移動相 : 1 . 5 分で、9 0 % [水中 1 0 mM N H ₄ O A c] 及び 1 0 % [C H ₃ C N] から 7 0 % [水中 1 0 mM N H ₄ O A c] 及び 3 0 % [C H ₃ C N] に、更に 3 . 0 分で、1 0 % [水中 1 0 mM N H ₄ O A c] 及び 9 0 % [C H ₃ C N] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 9 8 . 2 6 % であり、保持時間 = 4 . 2 1 分、M S 計算値 : 5 2 7、M S 実測値 : 5 2 7 . 9 [M + H ⁺]。

40

【 0 2 2 2】

b) (Rac) - trans - 2 - [(6 - { 1 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタン酸

【化 8 7】



10

2.5 mLの丸底フラスコ中で、(rac)-trans-エチル 2-[(6-{[2-[(ベンジロキシ)メチル]シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]-2-エチルブタノアート(290 mg、0.55 mmol)を、THF(2.5 mL)、MeOH(2.8 mL)及び水(2.5 mL)と合わせて、淡黄色の溶液を得た。KOHペレット(154 mg、2.75 mmol)を加えた。混合物を90℃に18時間加熱した。有機溶媒を減圧下で除去した。水相を水(30 mL)で希釈し、ジエチルエーテル(2×10 mL)で抽出した。有機部分を廃棄し、水相をpH約2(1 M HCl)に調整し、そしてEtOAc(3×25 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×20 mL)で洗浄し、乾燥し、濾過し真空中で、濃縮して、標記化合物(260 mg、95%)を褐色の粘着性の塊として得た。

20

【0223】

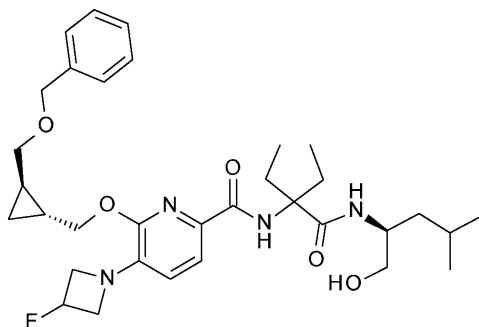
LCMS: Column Zorbax Ext C18(50×4.6 mm)、5 μ、(移動相: 1.5分で、90% [水中10 mM NH₄OAc] 及び10% [CH₃CN] から70% [水中10 mM NH₄OAc] 及び30% [CH₃CN] に、更に3.0分で、10% [水中10 mM NH₄OAc] 及び90% [CH₃CN] に、この移動相組成を4分まで保持し、最終的に5分で初期条件に戻した)。純度は100%であり、保持時間=2.70分、MS計算値: 497、MS実測値: 498.4 [M+H⁺]。

【0224】

c) trans-2-[(6-{[2-[(ベンジロキシ)メチル]シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]-2-エチル-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]ブタンアミド

30

【化 8 8】



40

DCM(12 mL)中の(rac)-trans-2-[(6-{[2-[(ベンジロキシ)メチル]シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]-2-エチルブタン酸(180 mg、0.36 mmol)の溶液に、EDC·HCl(104 mg、0.54 mmol)及びHOBt(49 mg、0.36 mmol)を加えた。反応混合物を25℃で30分間撹拌した。(S)-2-アミノ-4-メチル-ペンタン-1-オール(63 mg、0.54 mmol)及びDIPEA(0.09

50

mL、0.54 mmol)を加えた。混合物を25 で12時間攪拌し、DCM(30 mL)で希釈し、そして水(20 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄した。合わせた抽出物を乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAc)により精製して、標記化合物(160 mg、74%)を粘着性固体として得た。

【0225】

LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相: 1.5分で、90% [水中10 mM NH₄OAc] 及び10% [CH₃CN] から70% [水中10 mM NH₄OAc] 及び30% [CH₃CN] に、更に3.0分で、10% [水中10 mM NH₄OAc] 及び90% [CH₃CN] に、この移動相組成を4分まで保持し、最終的に5分で初期条件に戻した)。純度は89.65%であり、保持時間 = 3.77分、MS計算値: 598、MS実測値: 599.1 [M + H⁺]。

【0226】

d) N-[1-エチル-1-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル]カルバモイル]プロピル]-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-6-[[(1R, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ]ピリジン-2-カルボキサミド又はN-[1-エチル-1-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル]カルバモイル]プロピル]-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-6-[[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

EtOAc(6 mL)及びメタノール(0.6 mL)中のtrans-2-[(6-{[2-[(ベンジルオキシ)メチル]シクロプロピル]メトキシ}-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]-2-エチル-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]ブタンアミド(160 mg、0.27 mmol)の溶液を、10分間脱気した。Pd-C(10%)(80 mg)を加え、脱気を更に2分間続けた。次に、混合物をバルーン圧力で水素雰囲気下に置き、25 で17時間攪拌し、セライトベッドで濾過し、真空中で濃縮して、粗trans-2-エチル-2-{[5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-6-{[2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}ピリジン-2-イル]ホルムアミド}-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]ブタンアミド(130 mg、86%)を無色のガム状物として得た。粗生成物を、分取キラルHPLC(カラム: Chiralpak IE(250 × 4.6 mm)、5 i; 移動相: ヘキサン/EtOH/DEA: 90/10/0.1; 流速: 1.0 mL/分)により精製して、標記化合物を得た(27 mg、20%、100% ee)。

【0227】

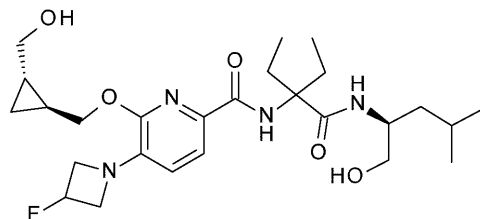
LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相: 1.5分で、90% [水中10 mM NH₄OAc] 及び10% [CH₃CN] から70% [水中10 mM NH₄OAc] 及び30% [CH₃CN] に、更に3.0分で、10% [水中10 mM NH₄OAc] 及び90% [CH₃CN] に、この移動相組成を4分まで保持し、最終的に5分で初期条件に戻した)。純度は97.62%であり、保持時間 = 3.09分、MS計算値: 508、MS実測値: 509.1 [M + H⁺]。

【0228】

実施例 28

N-[1-エチル-1-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル]カルバモイル]プロピル]-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-6-[[(1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ]ピリジン-2-カルボキサミド又はN-[1-エチル-1-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル]カルバモイル]プロピル]-5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-6-[[(1R, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

【化 8 9】



EtOAc (6 mL) 及びメタノール (0.6 mL) 中の trans-2- [(6 - { [2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチル - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] ブタンアミド (160 mg、0.27 mmol) の溶液を、10 分間脱気した。Pd - C (10%) (80 mg) を加え、脱気を更に 2 分間続けた。次に、混合物をバルーン圧力で水素雰囲気下に置き、25 で 17 時間攪拌し、セライトベッドで濾過し、真空中で濃縮して、粗 trans-2-エチル-2- { [5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - { [2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド } - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] ブタンアミド (130 mg、86%) を無色のガム状物として得た。粗生成物を、分取キラル HPLC (カラム: Chiralpak IE (250 × 4.6 mm)、5 μ; 移動相: ヘキサン / EtOH / DEA : 90 / 10 / 0.1; 流速: 1.0 mL / 分) により精製して、標記化合物を得た (27 mg、20%、89% ee)。

【0229】

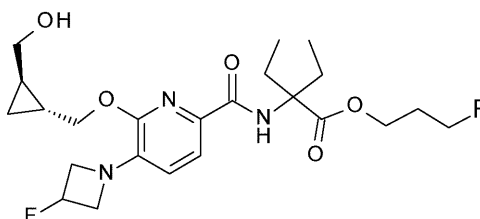
LCMS: Column Zorbax Ext C18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相: 1.5 分で、90% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10% [CH₃CN] から 70% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30% [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90% [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 95.79% であり、保持時間 = 3.09 分、MS 計算値: 508、MS 実測値: 509.3 [M + H⁺]。

【0230】

実施例 29

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - { [(1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド } ブタノアート又は 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - { [(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド } ブタノアート

【化 90】



【0231】

a) (Rac) - trans-3-フルオロプロピル 2- [(6 - { [2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート

10

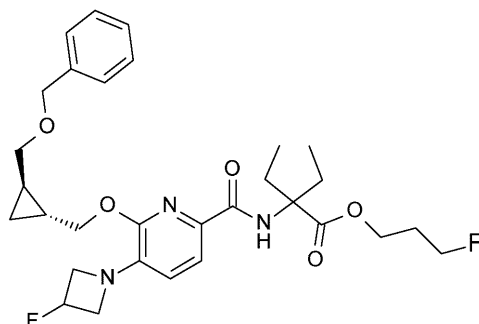
20

30

40

50

【化 9 1】



10

DMF (10 mL) 中の (rac) - trans - 2 - [(6 - { [2 - [(ベンジルオキシ)
メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリ
ジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタン酸 (実施例 27b、170 mg、0 .
34 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (141 mg、1 . 02 mmol) 及び 1 - フルオロ - 3
- ヨード - プロパン (192 mg、1 . 02 mmol) を加えた。混合物を 25 で 2 時間攪
拌し、水 (100 mL) で希釈し、そして EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせ
た有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標記化合
物 (170 mg) を黄色のガム状物として得、これを更に精製することなく次の反応工程で
用いた。

20

【 0 2 3 2】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4 . 6 mm)、5 μ 、(移動相 : 1 . 5 分
で、90 % [水中 10 mM NH_4OAc] 及び 10 % [CH_3CN] から 70 % [水中 1
0 mM NH_4OAc] 及び 30 % [CH_3CN] に、更に 3 . 0 分で、10 % [水中 10
mM NH_4OAc] 及び 90 % [CH_3CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最
最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 63 . 82 % であり、保持時間 = 4 . 02 分、
MS 計算値 : 559、MS 実測値 : 560 . 1 [$M + H^+$]。

【 0 2 3 3】

b) 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 -
イル) - 6 - { [(1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ
} ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド } ブタノアート又は 3 - フルオロプロピル 2 - エチ
ル - 2 - { [5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - { [(1 S , 2 S) - 2
- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド
} ブタノアート

30

EtOAc (6 mL) 及びメタノール (0 . 6 mL) 中の (rac) - trans - 3 - フルオロ
プロピル 2 - [(6 - { [2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ
} - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] -
2 - エチルブタノアート (160 mg、0 . 29 mmol) の溶液を、10 分間脱気した。P
d - C (10 %、80 mg) を加え、脱気を更に 2 分間続けた。混合物をバルーン圧力で水
素雰囲気下に置き、25 で 17 時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドで濾過し、
真空中で濃縮して、粗 (rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - { [5
- (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - { [2 - (ヒドロキシメチル) シクロプ
ロピル] メトキシ } ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド } ブタノアート (140 mg) を無
色のガム状物として得た。粗生成物を、分取キラル HPLC (カラム : Chiralpak IC (2
50 × 4 . 6 mm)、5 μ ; 移動相 : ヘキサン / EtOH / イソプロピルアミン : 80 / 2
0 / 0 . 1 ; 流速 : 1 . 0 mL / 分) により精製して、標記化合物 (34 mg、24 %) を
無色の粘着性の塊として得た。

40

【 0 2 3 4】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4 . 6 mm)、5 μ 、(移動相 : 1 . 5 分
で、90 % [水中 10 mM NH_4OAc] 及び 10 % [CH_3CN] から 70 % [水中 1

50

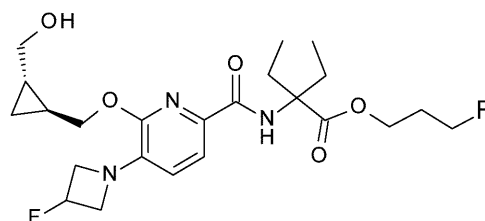
0 mM NH₄OAc] 及び 30% [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90% [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 98.47% であり、保持時間 = 3.26 分、MS 計算値: 469、MS 実測値: 470.1 [M + H⁺]。

【0235】

実施例 30

3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - {[5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - {[(1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ} ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド} ブタノアート又は 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - {[5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - {[(1R, 2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ} ピリジン - 2 - イル] ホルムアミド} ブタノアート

【化 9 2】



EtOAc (6 mL) 及びメタノール (0.6 mL) 中の (rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - {[2 - [(ベンジルオキシ)メチル]シクロプロピル]メトキシ} - 5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル]ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (160 mg, 0.29 mmol) の溶液を、10 分間脱気した。Pd - C (10%, 80 mg) を加え、脱気を更に 2 分間続けた。混合物をバルーン圧力で水素雰囲気下に置き、25 °C で 17 時間撹拌した。反応混合物をセライトベッドで濾過し、真空中で濃縮して、粗 (rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - {[5 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - {[2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ}ピリジン - 2 - イル]ホルムアミド}ブタノアート (140 mg) を無色のガム状物として得た。粗生成物を、分取キラル HPLC (カラム: Chiralpak IC (250 × 4.6 mm)、5 μm; 移動相: ヘキサン / EtOH / イソプロピルアミン: 80 / 20 / 0.1; 流速: 1.0 mL / 分) により精製して、標記化合物 (37 mg, 26%) を無色の粘着性の塊として得た。

【0236】

LCMS: Column Zorbax Ext C18 (50 × 4.6 mm)、5 μm、(移動相: 1.5 分で、90% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10% [CH₃CN] から 70% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30% [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10% [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90% [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 98.46% であり、保持時間 = 3.28 分、MS 計算値: 469、MS 実測値: 470.1 [M + H⁺]。

【0237】

実施例 31

(Rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - [[6 - [[2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5 - [3 - (p - トリルスルホニルオキシ)アゼチジン - 1 - イル]ピリジン - 2 - カルボニル]アミノ]ブタノアート

10

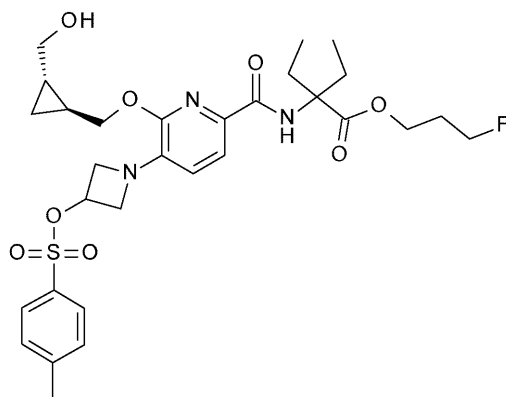
20

30

40

50

【化 9 3】

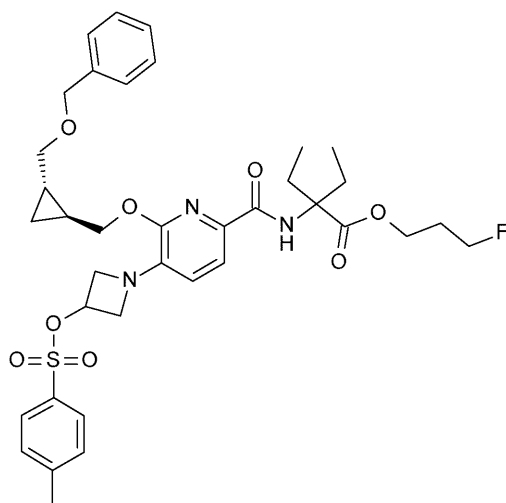


10

【0238】

a) (Rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - [(6 - { 12 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - { [(4 - メチルベンゼン) スルホニル] オキシ } アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート

【化 9 4】



20

30

密封管中、DCM (5 mL) 中の (rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - [(6 - { 12 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (実施例 22 e、225 mg、0.40 mmol) の溶液に、2,6-ルチジン (0.25 mL、2.02 mmol) 及び塩化トシル (230 mg、1.21 mmol) を加えた。反応混合物を 50 で 16 時間攪拌し、DCM (20 mL) で希釈し、そして 1 N HCl 水溶液及び水 (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を帯黄色固体として得た (16 mg、6 %)。

40

【0239】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相 : 1.5 分で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3.0 分で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度 : 粗物質、保持時間 = 2.44 分、MS 計算値 : 711、MS 実測値 : 712.5 [M + H⁺]。

【0240】

50

b) (Rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - [[6 - [[2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - [3 - (p - トリルスルホニルオキシ) アゼチジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] ブタノアート

EtOAc (2 mL) 中の (rac) - trans - 3 - フルオロプロピル 2 - [(6 - { [2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - { [(4 - メチルベンゼン) スルホニル] オキシ } アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタノアート (16 . 0 mg、0 . 02 mmol) の溶液を、脱気した。Pd / C (10 重量 %、8 . 0 mg) を加えた。混合物を脱気し、H₂を入れ、そして周囲温度で16時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトベッドをEtOAcで洗浄した。濾液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標記化合物 (10 . 1 mg、72 %) を無色の粘着性の塊として生成した。

10

【 0 2 4 1 】

LCMS : Column Zorbax Ext C 18 (50 × 4 . 6 mm)、5 μ、(移動相 : 1 . 5 分で、90 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 10 % [CH₃CN] から 70 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 30 % [CH₃CN] に、更に 3 . 0 分で、10 % [水中 10 mM NH₄OAc] 及び 90 % [CH₃CN] に、この移動相組成を 4 分まで保持し、最終的に 5 分で初期条件に戻した)。純度は 89 . 55 % であり、保持時間 = 3 . 53 分、MS 計算値 : 621、MS 実測値 : 622 . 2 [M + H⁺]。

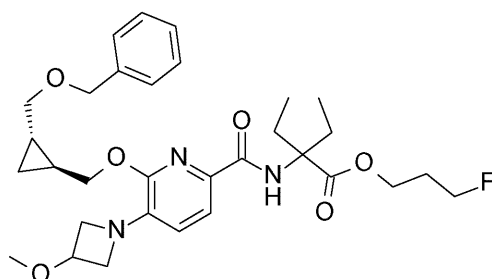
【 0 2 4 2 】

実施例 3 2

20

3 - フルオロプロピル 2 - [[6 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (ベンジルオキシメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - エチル - ブタノアート

【 化 9 5 】

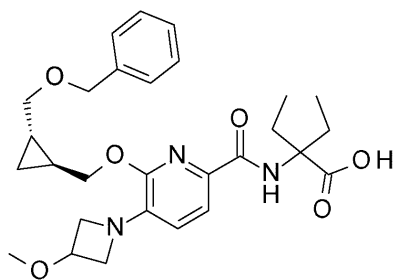


30

【 0 2 4 3 】

a) 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ホルムアミド] - 2 - エチルブタン酸

【 化 9 6 】



40

【 0 2 4 4 】

DMF (1 . 0 mL) 中の 3 - フルオロプロピル 2 - エチル - 2 - [(6 - { [(1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 5 - (3 - メトキシ

50

アゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ホルムアミド]ブタノアート(実施例 15 m、20 mg、0.04 mmol)の溶液に、臭化ベンジル(7 mg、0.04 mmol)を加えた。混合物を0 に冷却し、アルゴン雰囲気下に置いた。水素化ナトリウム(3 mg、0.08 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で15時間攪拌し、水(10 mL)に注ぎ、HCl水溶液で酸性化し、そしてEtOAc(3 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標記化合物(20 mg、94%)を黄色の粘着性の塊として得た。

【0245】

LCMS: Column Zorbax Ext C18(50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相: 1.5分で、90% [水中10 mM NH₄OAc] 及び10% [CH₃CN] から70% [水中10 mM NH₄OAc] 及び30% [CH₃CN] に、更に3.0分で、10% [水中10 mM NH₄OAc] 及び90% [CH₃CN] に、この移動相組成を4分まで保持し、最終的に5分で初期条件に戻した)。純度は84.14%であり、保持時間 = 0.54分、MS計算値: 511、MS実測値: 512.0 [M + H⁺]。

10

【0246】

b) 3-フルオロプロピル 2-[[6-[[(1S, 2S) - 2-(ベンジルオキシメチル)シクロプロピル]メトキシ] - 5-(3-メトキシアゼチジン - 1-イル)ピリジン - 2-カルボニル]アミノ] - 2-エチル - ブタノアート

DMF(1.0 mL)中の2-[(6-{ [(1S, 2S) - 2-[(ベンジルオキシ)メチル]シクロプロピル]メトキシ} - 5-(3-メトキシアゼチジン - 1-イル)ピリジン - 2-イル)ホルムアミド] - 2-エチルブタン酸(20 mg、0.04 mmol)の溶液に、K₂CO₃(16 mg、0.12 mmol)及び1-ヨード - 3-フルオロ - プロパン(22 mg、0.12 mmol)を加えた。反応混合物を25 で2時間攪拌し、水に注ぎ、1N HCl水溶液でクエンチし、そしてEtOAc(3 × 15 mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗生成物を、分取TLC(ヘキサン中20% EtOAc)により精製して、標記化合物(11 mg、49%)を無色の液体として得た。

20

【0247】

LCMS: Column Zorbax Ext C18(50 × 4.6 mm)、5 μ、(移動相: 1.5分で、90% [水中10 mM NH₄OAc] 及び10% [CH₃CN] から70% [水中10 mM NH₄OAc] 及び30% [CH₃CN] に、更に3.0分で、10% [水中10 mM NH₄OAc] 及び90% [CH₃CN] に、この移動相組成を4分まで保持し、最終的に5分で初期条件に戻した)。純度は98.02%であり、保持時間 = 4.07分、MS計算値: 571、MS実測値: 572.1 [M + H⁺]。

30

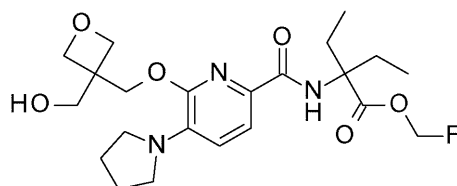
【0248】

実施例 33

フルオロメチル 2-エチル - 2-[[6-[[3-(ヒドロキシメチル)オキセタン - 3-イル]メトキシ] - 5-ピロリジン - 1-イル - ピリジン - 2-カルボニル]アミノ]ブタノアート

【化97】

40

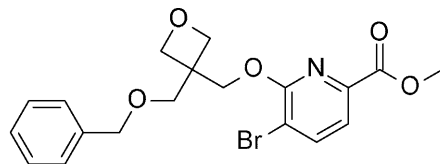


【0249】

a) メチル 6-((3-((ベンジルオキシ)メチル)オキセタン - 3-イル)メトキシ) - 5-プロモピコリナート

50

【化 9 8】

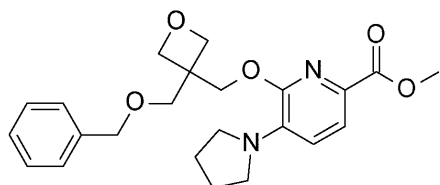


250 mLの3口フラスコ中で、5 - ブロモ - 6 - クロロピコリン酸 (CAN 959958 - 25 - 9、1.8 g、7.61 mmol、当量：1) を、DMF (100 mL) と合わせて、無色の溶液を得た。混合物を0 に冷却し、水素化ナトリウム (913 mg、22.8 mmol、当量：3) を加えた。反応混合物を0 で20分間攪拌した。10 mLの丸底フラスコ中で、(3 - ((ベンジルオキシ)メチル)オキセタン - 3 - イル)メタノール (CAN 142731 - 84 - 8、2.06 g、9.9 mmol、当量：1.3) を、DMF (10 mL) と合わせて、無色の溶液を得、これを反応混合物にゆっくりと加えた。反応混合物を80 に4時間加熱し、周囲温度まで冷やした。ヨウ化メチル (3.24 g、14.3 mL、22.8 mmol、当量：3) を加え、攪拌を18時間続けた。溶媒を減圧下で除去した。残留物をEtOAc (100 mL) 及び水 (100 mL) で希釈した。層を分離し、水相をEtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして減圧下で乾燥させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、50 g、hept. / EtOAc) により精製して、標記化合物 (2.82 g、88%) を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 424.121 [MH⁺]。

【0250】

b) メチル 6 - ((3 - ((ベンジルオキシ)メチル)オキセタン - 3 - イル)メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリナート

【化 9 9】

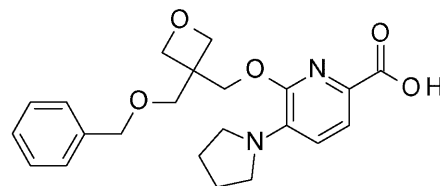


実施例 1 c に記載した手順と同様にして、メチル 6 - ((3 - ((ベンジルオキシ)メチル)オキセタン - 3 - イル)メトキシ) - 5 - ブロモピコリナートを、ピロリジンと反応させて、標記化合物を淡褐色の油状物として得た、MS (ISP) : 413.365 [MH⁺]。

【0251】

c) 6 - ((3 - ((ベンジルオキシ)メチル)オキセタン - 3 - イル)メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリン酸

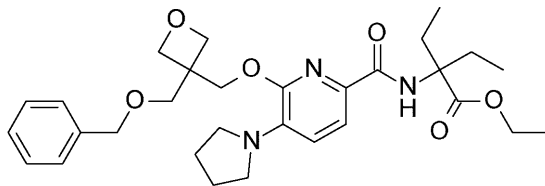
【化 100】



実施例 11 a に記載した手順と同様にして、メチル 6 - ((3 - ((ベンジルオキシ)メチル)オキセタン - 3 - イル)メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリナートを、KOHで加水分解して、標記化合物を白色の固体として得、これを更に精製することなく次の反応工程で用いた、MS (ISP) : 399.305 [MH⁺]。

【 0 2 5 2 】

d) エチル 2 - (6 - ((3 - ((ベンジルオキシ) メチル) オキシタン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート
【 化 1 0 1 】



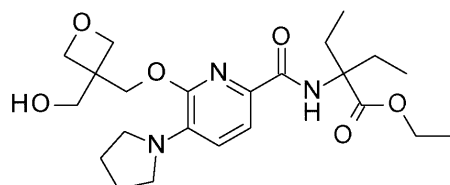
10

2.5 mlの丸底フラスコ中で、6 - ((3 - ((ベンジルオキシ) メチル) オキシタン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸 (660 mg、1.66 mmol、当量 : 1) を、DMF (10 mL) と合わせて、淡黄色の溶液を得た。TBTU (532 mg、1.66 mmol、当量 : 1) 及びDIPEA (856 mg、1.16 mL、6.63 mmol、当量 : 4) を加えた。エチル 2 - アミノ - 2 - エチルブタノアート塩酸塩 (CAN 1135219 - 29 - 2、389 mg、1.99 mmol、当量 : 1.2) を加え、反応混合物を周囲温度で17時間撹拌した。更なる0.12当量のエチル 2 - アミノ - 2 - エチルブタノアート塩酸塩及び0.1当量のTBTUを加え、撹拌を2時間続けた。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃ (3 × 25 mL)、1 M HCl (3 × 25 mL) 及び飽和NaCl (1 × 25 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、50 g、h e p t . / E t O A c) により精製して、標記化合物 (587 mg、66 %) を無色の油状物として得た、MS (ISP) : 540.432 [MH⁺]。

20

【 0 2 5 3 】

e) エチル 2 - エチル - 2 - (6 - ((3 - ((ヒドロキシメチル) オキシタン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタノアート
【 化 1 0 2 】



30

2.5 mlの丸底フラスコ中で、エチル 2 - (6 - ((3 - ((ベンジルオキシ) メチル) オキシタン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド) - 2 - エチルブタノアート (556 mg、1.03 mmol、当量 : 1) を、酢酸エチル (5 mL) 及びMeOH (5 mL) と合わせて、無色の溶液を得た。Pd / C (250 mg、235 μmol、当量 : 0.228) を加え、反応混合物を水素ガス雰囲気下で44時間撹拌した。別の部分のPd / C (200 mg) を加え、撹拌を水素ガス雰囲気下で16時間続けた。混合物をセライトで濾過し、有機溶媒を減圧下で除去して、標記化合物 (370 mg、80 %) を白色の固体として得た、MS (ISP) : 450.396 [MH⁺]。

40

【 0 2 5 4 】

f) 2 - エチル - 2 - (6 - ((3 - ((ヒドロキシメチル) オキシタン - 3 - イル) メトキシ) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアミド) ブタン酸

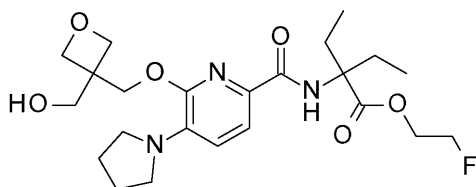
50

CC(C)(CC(=O)O)NC(=O)c1ccc2c(c1)nc3c2OCC4(OCCO4)CCN5CCCC5

10

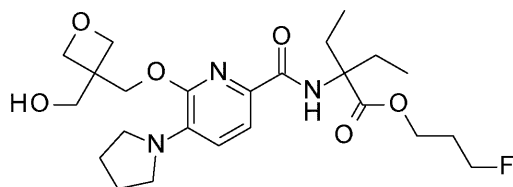
20

【化 1 0 4】



30

【化 1 0 5】



40

50

実施例 3 6

薬理試験

式 I の化合物の活性を測定するために、以下の試験を実施した。

【0259】

放射性リガンド結合アッセイ

ヒトの CNR 1 又は CNR 2 の受容体を発現しているヒト胎児腎臓 (HEK) 細胞の推奨量の膜調製品 (PerkinElmer) を使用し、放射性リガンドとして、それぞれ、1.5 又は 2.6 nM の [3H]-CP-55,940 (Perkin Elmer) を併用して、カンナビノイド CB 1 受容体に対する本発明の化合物の親和性を求めた。総容量 0.2 mL の結合バッファー (CB 1 受容体の場合、50 mM Tris、5 mM MgCl₂、2.5 mM EDTA、及び 0.5 % (wt/vol) 脂肪酸不含 BSA、pH 7.4、そして、CB 2 受容体の場合、50 mM Tris、5 mM MgCl₂、2.5 mM EGTA、及び 0.1 % (wt/vol) 脂肪酸不含 BSA、pH 7.4) 中に 30 で 1 時間振盪して、結合を実施した。0.5 % ポリエチレンイミンでコーティングされた精密濾過プレート (UniFilter GF/B フィルタープレート; Packard) で急速濾過することにより、反応を停止させた。非線形回帰分析 (Activity Base, ID Business Solution, Limited) を使用して、結合した放射活性の K_i を分析し、飽和実験から [3H]CP55,940 の K_d 値を求めた。式 (I) の化合物は、CB 2 受容体に対して優れた親和性を示す。

【0260】

式 (I) に係る化合物は、0.5 nM ~ 10 μM の上記アッセイにおける活性 (K_i) を有する。特定の式 (I) の化合物は、0.5 nM ~ 3 μM の上記アッセイにおける活性 (K_i) を有する。他の特定の式 (I) 化合物は、0.5 nM ~ 100 nM の上記アッセイにおける活性 (K_i) を有する。

【0261】

cAMP アッセイ

実験の 17 ~ 24 時間前に、透明平底の黒色 96 ウェルプレート (Corning Costar #3904) の 10 % ウシ胎仔血清を含有し、1 × HT を補充した DMEM (Invitrogen No. 31331) 中に、ヒトの CB 1 又は CB 2 の受容体を発現している CHO 細胞を 50,000 細胞 / ウェルで播種し、そして、加湿インキュベーター内において 5 % CO₂、37 でインキュベートする。増殖培地を、1 mM IBMX を含有する Krebs Ringer 重炭酸バッファーに交換し、そして、30 で 30 分間インキュベートした。最終アッセイ容量が 100 μL になるまで化合物を加え、そして、30 で 30 分間インキュベートした。cAMP-Nano-TRF 検出キット (Roche Diagnostics) を使用して、溶解試薬 (Tris、NaCl、1.5 % Triton X100、2.5 % NP40、10 % NaN₃) 50 μL 及び検出液 (20 μM mAb Alexa700-cAMP 1 : 1、及び 48 μM ルテニウム - 2 - AHA-cAMP) 50 μL を加えることによってアッセイを停止させ、そして、室温で 2 時間振盪した。励起源として ND : YAG レーザーを搭載した TRF リーダー (Evotec Technologies GmbH) により、時間分解エネルギー転移を測定する。355 nm での励起と遅延 100 ns 及び ゲート 100 ns での発光において、それぞれ 730 (帯域幅 30 nm) 又は 645 nm (帯域幅 75 nm) で総照射時間 10 秒間でプレートを 2 回測定する。FRET シグナルを以下のように計算する : $FRET = T_{730} - Alexa_{730} - P(T_{645} - B_{645})$ (但し、 $P = Ru_{730} - B_{730} / Ru_{645} - B_{645}$ であり、式中、T₇₃₀ は、730 nm で測定した試験ウェルであり、T₆₄₅ は、645 nm で測定した試験ウェルであり、B₇₃₀ 及び B₆₄₅ は、それぞれ 730 nm 及び 645 nm のバッファー対照である)。10 μM ~ 0.13 nM cAMP に及ぶ標準曲線の関数から cAMP 含量を求める。

【0262】

Activity Base 分析 (ID Business Solution, Limited) を用いて EC₅₀ 値を求めた。参照化合物についてこのアッセイから得られた広範なカンナビノイドアゴニストの EC₅₀ 値は、科学文献に公開されている値と一致していた。

【 0 2 6 3 】

前述のアッセイでは、本発明に係る化合物は、 $0.5\text{ nM} \sim 10\text{ }\mu\text{M}$ であるヒトCB₂EC₅₀を有する。特定の本発明に係る化合物は、 $0.5\text{ nM} \sim 1\text{ }\mu\text{M}$ であるヒトCB₂EC₅₀を有する。更に特定の本発明に係る化合物は、 $0.5\text{ nM} \sim 100\text{ nM}$ であるヒトCB₂EC₅₀を有する。該化合物は、放射性リガンドアッセイ及びcAMPアッセイの両方において、又はこれら2つのアッセイのうちの1つにおいて、ヒトCB₁受容体に対して少なくとも10倍の選択性を呈する。

【 0 2 6 4 】

本発明の代表的な化合物について得られた結果を以下の表に示す。

【 0 2 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例	結合アッセイ ヒト CB2 Ki [μM]
1	0.0018
2	0.0037
3	0.0005
4	0.0007
5	0.0046
6	0.013
7	0.0025
8	0.1429
9	0.0002
10	0.0082
11	0.0097
12	0.0004
13	0.0003
14	0.0114
15	0.0007
16	0.0188
17	0.3311
18	0.021
19	0.0008
20	0.5251
22	0.7551
23	0.0216
24	0.0655
25	0.0018
26	0.1295
27	4.1533
28	3.945

10

20

30

40

50

実施例	結合アッセイ ヒト CB2 Ki [μM]
29	0.0109
30	0.0017
31	0.0117
32	0.2462
33	0.348
34	0.6069
35	1.388

10

【 0 2 6 6 】

実施例 A

以下の成分を含有するフィルムコーティング錠剤は、従来どおり製造することができる。

20

【 0 2 6 7 】

30

40

50

【表 2】

成分	1錠当たり	
核：		
式（I）の化合物	10.0 mg	200.0 mg
微結晶性セルロース	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
Povidone K30	12.5 mg	15.0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5 mg	17.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg
（核重量）	120.0 mg	350.0 mg
フィルムコート：		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.8 mg	1.6 mg
タルク	1.3 mg	2.6 mg
酸化鉄（黄色）	0.8 mg	1.6 mg
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg

【0268】

活性成分を篩い、そして、微結晶性セルロースと混合し、そして、ポリビニルピロリドン水溶液を用いて混合物を造粒する。次いで、顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、そして、圧縮して、それぞれ120又は350mg核（kernel）を生成する。該核に、上述のフィルムコーティングの水溶液／水分散液を塗布（lacquered）する。

【0269】

実施例 B

以下の成分を含有するカプセルは、従来どおり製造することができる。

【0270】

10

20

30

40

50

【表 3】

成分	1 カプセル当たり
式（I）の化合物	25.0 mg
乳頭	150.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

10

【0271】

成分を篩い、そして、混合し、そして、サイズ 2 のカプセルに充填する。

【0272】

実施例 C

注射液は、以下の組成を有し得る。

【0273】

【表 4】

20

式（I）の化合物	3.0 mg
ポリエチレングリコール 400	150.0 mg
酢酸	pH 5.0 まで適量
注射液用水	1.0 ml にする量

30

【0274】

活性成分を、ポリエチレングリコール 400 及び注射用水（一部）の混合物に溶解させる。酢酸を添加することによって pH を 5.0 に調整する。水の残量を添加することによって、体積を 1.0 mL に調整する。溶液を濾過し、適切な超過量（overage）を用いてバイアルに充填し、そして、滅菌する。

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	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
		C 0 7 D	405/14	

(74)代理人 110001508

弁理士法人 津国

(72)発明者 アメタミー, シモン・エム

スイス国、8 0 9 2 チューリッヒ、レーミシュトラッセ 1 0 1、ツェーノオー・アイトゲネーシ
ツシュ・デヒニツシュ・ホッホシュレ・チューリッヒ

(72)発明者 アッツ, ケネス

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ゴッピ, ルカ

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 グレター, ウーヴェ

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ゲーバ, ヴォルフガング

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 クレッツ, ユリアン

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 0 9 6 8 8 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 3 4 2 1 0 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 1 6 0 7 1 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 0 5 7 8 8 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 6 7 3 7 (J P , A)

特表 2 0 2 2 - 5 0 1 3 1 1 (J P , A)

Journal of Medicinal Chemistry , 2015年, Vol. 58, No. 10 , p. 4266-4277

(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)