

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7148709号
(P7148709)

(45)発行日 令和4年10月5日(2022.10.5)

(24)登録日 令和4年9月27日(2022.9.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

A 6 1 K 31/437(2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4375(2006.01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

請求項の数 15 (全96頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-510875(P2021-510875)

(86)(22)出願日 令和1年8月26日(2019.8.26)

(65)公表番号 特表2021-535154(P2021-535154
A)

(43)公表日 令和3年12月16日(2021.12.16)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/072699

(87)国際公開番号 WO2020/043658

(87)国際公開日 令和2年3月5日(2020.3.5)

審査請求日 令和3年3月4日(2021.3.4)

(31)優先権主張番号 18191082.9

(32)優先日 平成30年8月28日(2018.8.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 503385923

ベーリンガー インゲルハイム インター
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
シュレンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム アム ライン ビンガー シュトラ
ーセ 1 7 3

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 ▲吉▼田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

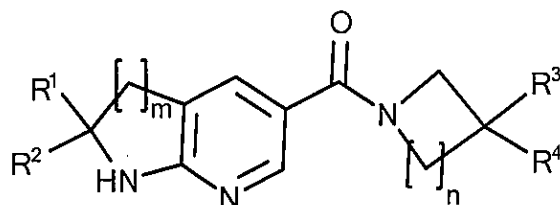
(54)【発明の名称】 バニン阻害剤としてのヘテロ芳香族化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒和物。

【化1】



I

(式中、

nは、1、2または3を表し；

mは、1、2または3を表し；

R¹およびR²は、互いに独立して、H、1～3個のF原子またはC₁₋₂-アルコキシにより任意に置換されていてもよいC₁₋₄-アルキル、R^{2,1}により置換されている6～10員のアリールおよびR^{2,1}により置換されている5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^{2.1}$ は、H、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$ 、 $-SO_2R^{2.1.3}$ およびO
 $R^{2.1.4}$ からなる群から選択され、

$R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.1.2}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-4} -アルキルまたは C_{3-4} -シクロ
 アルキルを表し；

または

$R^{2.1.1}$ および $R^{2.1.2}$ は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、Nおよび
 Oからなる群から選択される1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有してもよい4～5員
 のヘテロシクリルまたは6員のヘテロシクリルを形成し；

$R^{2.1.3}$ は、 C_{1-4} -アルキルまたは $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$ を表し、

$R^{2.1.4}$ は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-5} -シクロアルキル、NおよびOからなる群
 から選択される1個のヘテロ原子を含有する4～5員のヘテロシクリルからなる群から選
 択され、

$R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.1.2}$ 、 $R^{2.1.3}$ および $R^{2.1.4}$ の定義において、言及されたアルキル、シ
 クロアルキルおよびヘテロシクリルは、1～3個のF原子または1個の C_{1-2} -アルコキシ
 により置換されていてもよく；

または

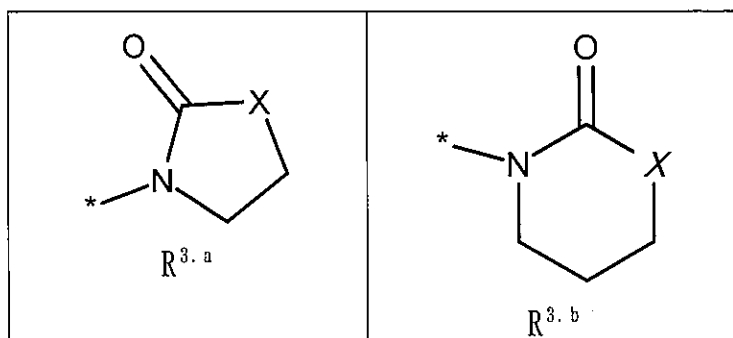
R^1 および R^2 は、一緒にあって、3～5員の炭素環、またはNおよびOからなる群から
 選択される1個のヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロシクリルを形成してもよく；

R^3 は、 $NR^{3.1}R^{3.2}$ を表し；

または

R^3 は、式 $R^{3.a}$ または $R^{3.b}$ の基を表し

【化2】



式中、

記号「*」は式Iのコア構造に連結している結合を示し；

Xは、 CH_2 、 NR^X またはOを表し；

R^X は、Hまたは C_{1-3} -アルキルを表し；

$R^{3.1}$ は、1～3個のF原子、 C_{3-4} -シクロアルキルまたは C_{1-2} -アルコキシにより
 任意に置換されていてもよい C_{1-4} -アルキル-CO-、 $R^{3.1.3}R^{3.1.4}N-CO-$ 、 $R^{3.1.5}O-CO-$ 、
 ピリミジン、ピリジン、 $R^{3.1.1}$ および $R^{3.1.2}$ で置換されている C_{3-5} -
 シクロアルキル-CO-、 $R^{3.1.1}$ および $R^{3.1.2}$ で置換されている4～6員のヘテロシク
 リル-CO-、 $R^{3.1.1}$ および $R^{3.1.2}$ で置換されているフェニル-CO-からなる群から
 選択され；

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ は、互いに独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-OR^{3.1.1.1}$ 、FおよびC
 Nからなる群から選択され；

$R^{3.1.3}$ 、 $R^{3.1.4}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-4} -アルキルまたは C_{3-4} -シクロ
 アルキルを表し；

または

$R^{3.1.3}$ および $R^{3.1.4}$ は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、Nおよび
 Oからなる群から選択される1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有してもよい4～5員

のヘテロシクリルまたは6員のヘテロシクリルを形成し；

$R^{3.1.5}$ は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-5} -シクロアルキル、4～5員のヘテロシクリルおよび C_{3-4} -シクロアルキル- CH_2 -からなる群から選択され；

$R^{3.1.1.1}$ は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-5} -シクロアルキルまたは4～5員のヘテロシクリルを表し；

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 、 $R^{3.1.3}$ 、 $R^{3.1.4}$ 、 $R^{3.1.5}$ および $R^{3.1.1.1}$ の定義において、言及されたアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、1～3個のF原子または1個の C_{1-2} -アルコキシにより置換されていてもよく；

$R^{3.2}$ は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-4} -シクロアルキル、 C_{3-4} -シクロアルキル- C_{1-2} -アルキル-およびフェニル- C_{1-2} -アルキル-からなる群から選択され；

$R^{3.2}$ の定義において、言及されたアルキル、シクロアルキルおよびフェニルは、1～3個のF原子または1個の C_{1-2} -アルコキシにより置換されていてもよく；

R^4 は、水素または任意に1～3個のF原子により置換されていてもよい C_{1-4} -アルキルを表し；

または

R^3 および R^4 は、一緒になって、1個の酸素原子を含有する4～6員の複素環を形成する)

【請求項2】

mが1を表す、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

mが2を表す、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

nが、1または2を表す、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

R^1 が、Hまたはメチルを表す、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

R^2 が、メチル、エチル、ピリミジンまたは $R^{2.1}$ により置換されているフェニルを表し、

$R^{2.1}$ は、H、F、Clおよび-CNからなる群から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

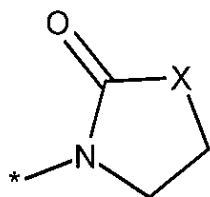
【請求項7】

R^3 が、 $NR^{3.1}R^{3.2}$ を表し、

または

R^3 が、式 $R^{3.a}$ の基を表し、

【化3】



$R^{3.a}$

式中、

記号「*」は式Iのコア構造に連結している結合を示し；

Xは、 CH_2 またはOを表し、

$R^{3.1}$ は、 $-COCH_3$ 、ピリミジン、 $R^{3.1.1}$ および $R^{3.1.2}$ で置換されている C_{3-4} -シクロアルキル- CO -を表し、

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ は、互いに独立して、H、 CH_3 、Fまたは CN を表し；

$R^{3.2}$ は CH_3 を表す、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

R^3 および R^4 が、一緒になって、1個の酸素原子を含有する6員の複素環を形成する、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

R^4 が水素を表す、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

n が、1または2を表し；

m が1を表し；

R^1 がメチルを表し、

R^2 が、メチルまたは $R^{2.1}$ により置換されているフェニルを表し、

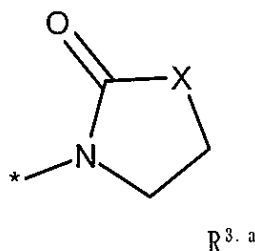
$R^{2.1}$ は、H、F、Clおよび CN からなる群から選択され；

R^3 は、 $NR^{3.1}R^{3.2}$ を表し；

または

R^3 は、式 $R^{3.a}$ の基を表し、

【化4】



式中、

記号「*」は式Iのコア構造に連結している結合を示し；

Xは、 CH_2 またはOを表し；

$R^{3.1}$ は、 $COCH_3$ 、ピリミジン、 $R^{3.1.1}$ および $R^{3.1.2}$ で置換されている C_{3-4} -シクロアルキル CO -を表し、

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ は、互いに独立して、H、 CH_3 、Fまたは CN を表し；

$R^{3.2}$ が CH_3 を表し、

R^4 は水素を表し；

または

R^3 および R^4 が、一緒になって、1個の酸素原子を含有する6員の複素環を形成する、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

n が、1または2を表し；

m が2を表し；

R^1 が、Hまたはメチルを表し；

R^2 が、メチル、エチル、ピリミジンまたはフェニルを表し、

R^3 が、 $NR^{3.1}R^{3.2}$ を表し；

または

R^3 が、式 $R^{3.a}$ の基を表し；

10

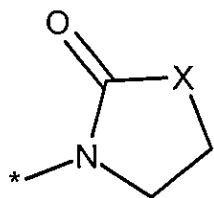
20

30

40

50

【化 5】

 $R^{3.a}$

式中、

記号「*」は式Ⅰのコア構造に連結している結合を示し；

Xは、 CH_2 またはOを表し； $R^{3.1}$ は、 $-COCH_3$ 、ピリミジン、 $R^{3.1.1}$ および $R^{3.1.2}$ で置換されている C_{3-4} -シクロアルキル- $CO-$ を表し、 $R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ は、互いに独立して、H、 CH_3 、Fまたは $-CN$ を表し； $R^{3.2}$ が CH_3 を表し、 R^4 が水素を表し、

または

 R^3 および R^4 が、一緒になって、1個の酸素原子を含有する6員の複素環を形成する、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項12】

例6、9.1、8.2、5.3、2.1、7.2、13.3、5.2、13.1、4.1、11.10、4.4、11.9、7.4、4.3、7.1、8.3、11.6、10および9.3の化合物からなる群から選択される、請求項1、10または11に記載の式Ⅰの化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

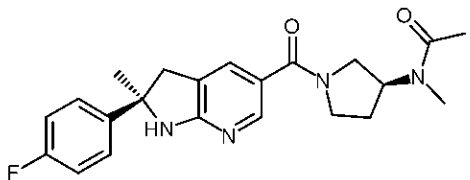
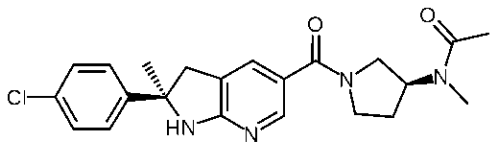
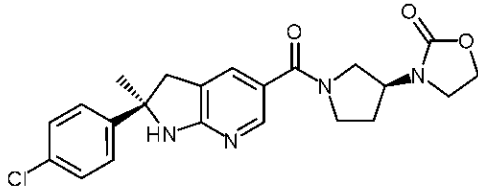
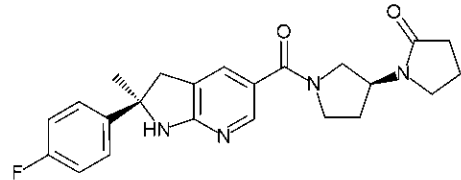
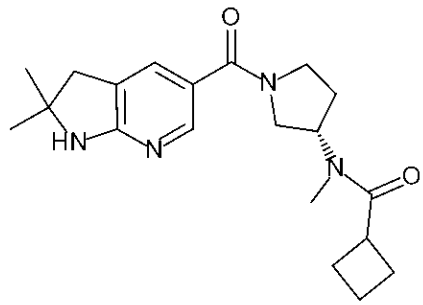
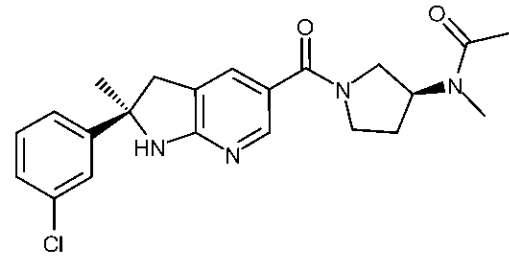
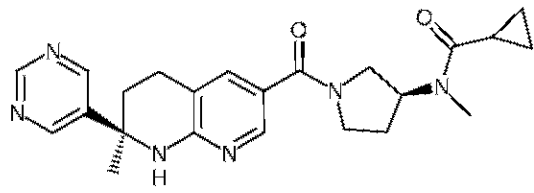
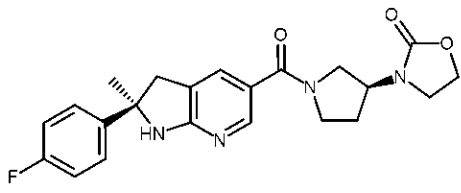
20

30

40

50

【化 6】

 例6	 例9. 1
 例8. 2	 例5. 3
 例2. 1.	 例7. 2
 例13. 3	 例5. 2

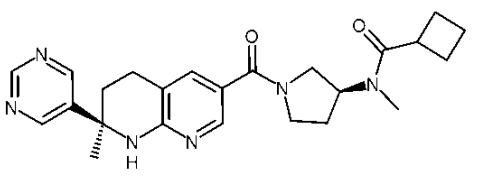
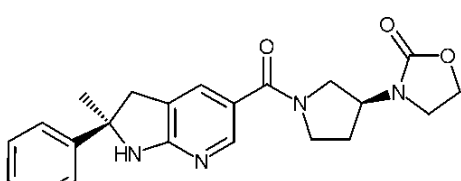
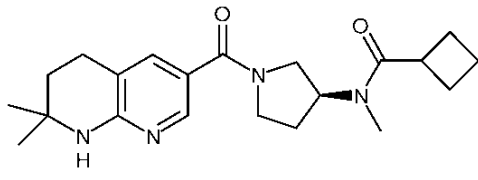
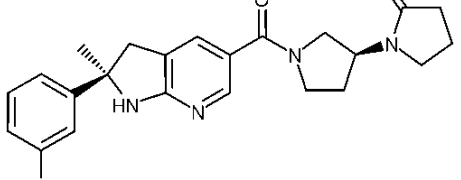
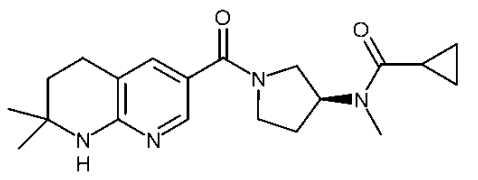
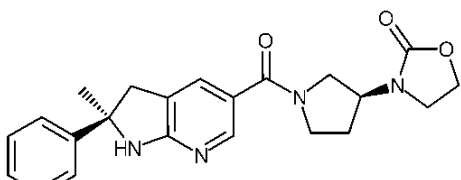
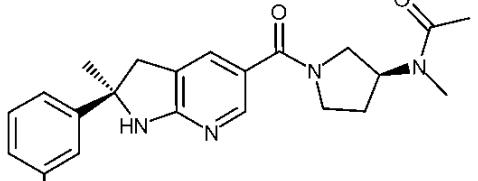
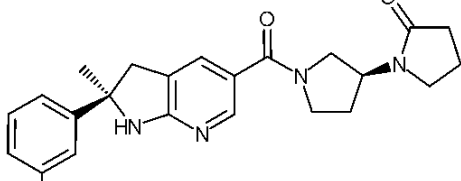
10

20

30

40

50

 例13.1	 例4.1
 例11.10	 例4.4
 例11.9	 例7.4
 例4.3	 例7.1

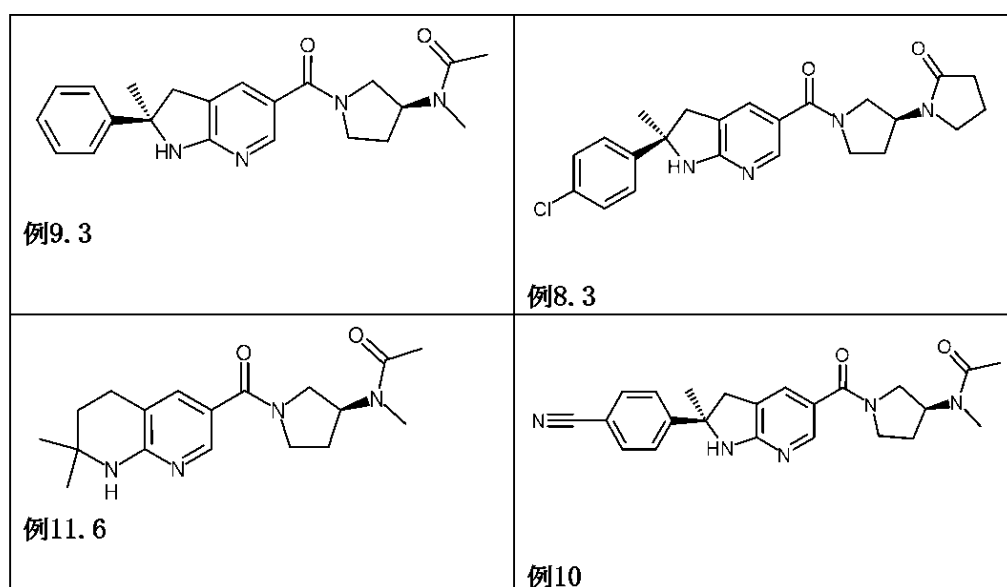
10

20

30

40

50



10

【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の治療的有效量の少なくとも 1 つの式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、および 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい、医薬組成物。

20

【請求項 1 4】

クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、乾癬、慢性腎疾患、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、強皮症、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、高脂血症、大腸がんまたは初発の糖尿病に関連する膵がん罹患している患者を処置するための、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

免疫調節剤、抗炎症剤または化学療法剤からなる群から選択される薬学的に活性な化合物をさらに含む、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、バニンを阻害する新規の化合物、それを含む医薬組成物および医薬としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

バニン酵素のアイソフォーム 1 および 2 は、パンテチンおよびパンテティンの、それぞれパントテン酸ならびにシスタミンおよびシステアミンへの切断を触媒する、単一ドメインの細胞外パンテティナーゼである (Martin, Immunogenetics, (2001 May-Jun) Vol. 53, No. 4, pp. 296-306)。システアミンの産生は、IBD (Xavier, Nature. 2011 Jun 15;474 (7351):307-17)、がん (Sosa, Ageing research reviews, (2013 Jan) Vol. 12, No. 1, pp. 376-90) および糖尿病 (Lipinski, Journal of diabetes and its complications, (2001 Jul-Aug) Vol. 15, No. 4, pp. 203-10) を含む多数の病的状態に特徴的な状態である、グルタチオンレベルの低減に起因する、組織ストレスにおける酸化の増大と関係している。

40

【0003】

腸上皮におけるバニン 1 活性の増大は、マウスモデルにおいて、酸化ストレスへの抵抗性が減少することによる組織損傷および炎症の促進に関係している (Naquet, Biochem

50

Soc Trans. 2014 Aug; 42(4):1094-100); (Berruyer, Molecular and cellular biology, (2004 Aug) Vol. 24, No. 16, pp. 7214-24); (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006 Dec 25) Vol. 203, No. 13, pp. 2817-27); (Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (2010 Jan) Vol. 16, No. 1, pp. 96-104)。ホモ接合性 VNN1 ノックアウト (KO) マウスは、血液および組織中のシステアミンの相当なレベルを欠いており、酸化ストレスへのグルタチオン媒介型組織抵抗性を示す (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006 Dec 25) Vol. 203, No. 13, pp. 2817-27)。加えて、それらのマウスは、TNBS、DSS および住血吸虫誘導性の大腸炎モデルでは、腸管損傷から保護されている (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (2006 Dec 25) Vol. 203, No. 13, pp. 2817-27; Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (2010 Jan) Vol. 16, No. 1, pp. 96-104; Martin, The Journal of clinical investigation, (2004 Feb) Vol. 113, No. 4, pp. 591-7)。バニン-2 を欠損している齧歯類を考えると、それらのシステアミンの唯一の供給源はバニン-1 からのものであり、したがって VNN1 KO マウスの保護表現型は、システアミンの欠損に起因する。

【0004】

ヒトでは、バニン-1 は UC および CD 患者からの組織生検において腸上皮において上方調節され、VNN1 発現の増大につながる VNN1 遺伝子の調節領域における機能多型は、IBD 感受性の増大と関係することが観察された ($P = 0.0003$ 、ヘテロ接合対野生型) (Gensollen, Inflammatory bowel diseases, (2013 Oct) Vol. 19, No. 11, pp. 2315-25)。

加えて、皮膚および血液中のバニン-1 活性の上方調節は、全身性硬化症患者における線維症の発症および重症度に関係しており (Kavian, Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), (20161015) Vol. 197, No. 8, pp. 3326-3335)、バニン-1 のレベルの上昇は、慢性若年性特発性血小板減少症 (Zhang, Blood, (2011 Apr 28) Vol. 117, No. 17, pp. 4569-79)、乾癬およびアトピー性皮膚炎 (Jansen, The Journal of investigative dermatology, (2009 Sep) Vol. 129, No. 9, pp. 2167-74) において観察されている。

バニン-1 発現および活性の上昇は、初発の糖尿病に関係する膵がんにも存在し、そのバイオマーカーとしての役割を果たし (Kang, Cancer Letters (New York, NY, United States) (2016), 373(2), 241-250)、大腸がんの処置における不良な予後および奏功とも相関する (Chai, American journal of translational research, (2016) Vol. 8, No. 10, pp. 4455-4463)。

WO2014048547、WO2018011681 および WO2016193844 では、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎等の一連の疾患の処置のためのバニン阻害剤が開示されている。

【発明の概要】

【0005】

本発明により解決すべき課題は、バニン酵素の阻害剤として、好ましくはバニン-1 酵素の阻害剤として作用する新規の化合物を提供することである。驚くべきことに、本発明の化合物は、強力なバニン-1 阻害活性を有し、好ましくは VNN-1 IC_{50} [nM] < 100 、より好ましくは IC_{50} [nM] < 10 、特に好ましくは IC_{50} [nM] < 1 の阻害を示すことが見出された。

体内の滞留時間が長い薬物は、それらがより長い期間有効であり続け、したがってより低い用量でを使用することができるため、好ましい。驚くべきことに、本発明の化合物は、好ましい平均滞留時間 (MRT) を示す。

さらに、本発明の化合物は、それらの薬物動態および薬理学的プロファイルにとって好ましいさらなる能力、例えば良好な溶解度および良好な代謝安定性を示す。さらに、本発明の化合物は、良好な化学的安定性を示す。

【発明を実施するための形態】

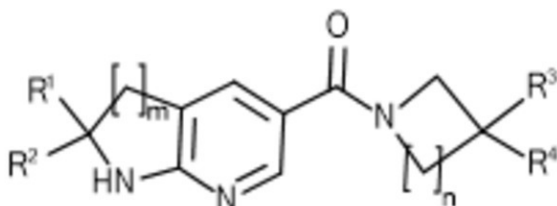
【0006】

驚くべきことに、上述の課題は、本発明の式 I の化合物により解決されることが見出された。

本発明は、したがって、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0007】

【化1】



I

(式中、

n は、1、2または3を表し；

m は、1、2または3を表し；

R^1 および R^2 は、互いに独立して、H、1～3個のF原子または C_{1-2} -アルコキシにより任意に置換されている C_{1-4} -アルキル、 $R^{2.1}$ により置換されている6～10員のアリールおよび $R^{2.1}$ により置換されている5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、

式中、

$R^{2.1}$ は、H、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$ 、 $-SO_2R^{2.1.3}$ および $OR^{2.1.4}$ からなる群から選択され、

式中、

$R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.1.2}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-4} -アルキルまたは C_{3-4} -シクロアルキルを表し；

または

$R^{2.1.1}$ および $R^{2.1.2}$ は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、NおよびOからなる群から選択される1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有してもよい4～5員のヘテロシクリルまたは6員のヘテロシクリルを形成し；

$R^{2.1.3}$ は、 C_{1-4} -アルキルまたは $NR^{2.1.1}R^{2.1.2}$ を表し、

$R^{2.1.4}$ は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-5} -シクロアルキル(cycloalkyl)、NおよびOからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する4～5員のヘテロシクリルからなる群から選択され、

式中、 $R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.1.2}$ 、 $R^{2.1.3}$ および $R^{2.1.4}$ の定義において、言及されたアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、1～3個のF原子または1個の C_{1-2} -アルコキシにより置換されていてもよく；

または

R^1 および R^2 は、一緒にあって、NおよびOからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する3～5員の炭素環または4～6員のヘテロシクリルを形成してもよく；

R^3 は、 $NR^{3.1}R^{3.2}$ を表し；

または

R^3 は、式 $R^{3.a}$ または $R^{3.b}$ の基を表し

【0008】

10

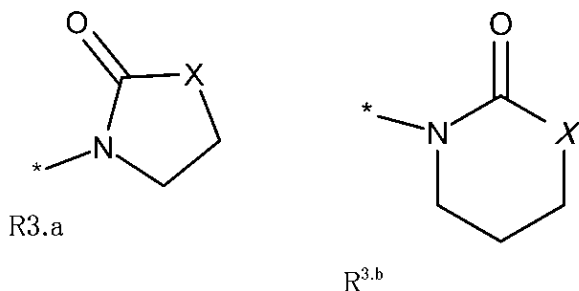
20

30

40

50

【化 2】



10

式中、

X は、 CH_2 、 NR^X またはOを表し；

式中、 R^X は、Hまたは C_{1-3} -アルキルを表し；

$\text{R}^{3.1}$ は、1～3個のF原子、 C_{3-4} -シクロアルキルまたは C_{1-2} -アルコキシにより任意に置換されていてもよい C_{1-4} -アルキル-CO-、 $\text{R}^{3.1.3}\text{R}^{3.1.4}\text{N-CO-}$ 、 $\text{R}^{3.1.5}\text{O-CO-}$ 、ピリミジン、ピリジン、 $\text{R}^{3.1.1}$ および $\text{R}^{3.1.2}$ で置換されている C_{3-5} -シクロアルキル-CO-、 $\text{R}^{3.1.1}$ および $\text{R}^{3.1.2}$ で置換されている4～6員のヘテロシクリル-CO-、 $\text{R}^{3.1.1}$ および $\text{R}^{3.1.2}$ で置換されている-CO-フェニルからなる群から選択され；

20

式中、

$\text{R}^{3.1.1}$ 、 $\text{R}^{3.1.2}$ は、互いに独立して、H、 CH_3 、 $-\text{OR}^{3.1.1.1}$ 、Fおよび-CNからなる群から選択され；

$\text{R}^{3.1.3}$ 、 $\text{R}^{3.1.4}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-4} -アルキルまたは C_{3-4} -シクロアルキルを表し；

または

$\text{R}^{3.1.3}$ および $\text{R}^{3.1.4}$ は、それらが結合しているN原子と一緒に、NおよびOからなる群から選択される1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有してもよい4～5員のヘテロシクリルまたは6員のヘテロシクリルを形成し；

$\text{R}^{3.1.5}$ は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-5} -シクロアルキル、4～5員のヘテロシクリルおよび C_{3-4} -シクロアルキル- CH_2 -からなる群から選択され；

30

$\text{R}^{3.1.1.1}$ は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-5} -シクロアルキルまたは4～5員のヘテロシクリルを表し；

式中、 $\text{R}^{3.1.1}$ 、 $\text{R}^{3.1.2}$ 、 $\text{R}^{3.1.3}$ 、 $\text{R}^{3.1.4}$ 、 $\text{R}^{3.1.5}$ および $\text{R}^{3.1.1.1}$ の定義において、言及されたアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、1～3個のF原子または1個の C_{1-2} -アルコキシにより置換されていてもよく；

$\text{R}^{3.2}$ は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-4} -シクロアルキル、 C_{3-4} -シクロアルキル- C_{1-2} -アルキル-およびフェニル- C_{1-2} -アルキル-からなる群から選択され；

式中、 $\text{R}^{3.2}$ の定義において、言及されたアルキル、シクロアルキルおよびフェニルは、1～3個のF原子または1個の C_{1-2} -アルコキシにより置換されていてもよく；

40

R^4 は、水素または任意に1～3個のF原子により置換されていてもよい C_{1-4} -アルキルを表し；

または

R^3 および R^4 は、一緒になって、1個の酸素原子を含有する4～6員の複素環を形成する)

【0009】

好ましい実施形態

本発明の別の実施形態では、mは、1または2を表す。

本発明の別の実施形態では、mは1を表す。

本発明の別の実施形態では、mは2を表す。

50

本発明の別の実施形態では、 m は3を表す。

本発明の別の実施形態では、 n は、1または2を表す。

本発明の別の実施形態では、 n は1を表す。

本発明の別の実施形態では、 n は2を表す。

【0010】

本発明の別の実施形態では、 R^1 は、Hまたはメチルを表す。

本発明の別の実施形態では、 R^1 はHを表す。

本発明の別の実施形態では、 R^1 はメチルを表す。

本発明の別の実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、ピリミジンまたは $R^{2.1}$ により置換されているフェニルを表す。

(式中、

$R^{2.1}$ は、H、F、Clおよび-CNからなる群から選択される)

本発明の別の実施形態では、 R^2 は、メチルまたは $R^{2.1}$ により置換されているフェニルを表す。

本発明の別の実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、ピリミジンまたはフェニルを表す。

。

本発明の別の実施形態では、 R^2 は、メチルまたはエチルを表す。

本発明の別の実施形態では、 R^2 はメチルを表す。

本発明の別の実施形態では、 R^2 はエチルを表す。

本発明の別の実施形態では、 R^2 はピリミジンを表す。

本発明の別の実施形態では、 R^2 は、 $R^{2.1}$ により置換されているフェニルを表す。

【0011】

本発明の別の実施形態では、 $R^{2.1}$ は、H、F、ClまたはCNを表す。

本発明の別の実施形態では、 $R^{2.1}$ はHを表す。

本発明の別の実施形態では、 $R^{2.1}$ はFを表す。

本発明の別の実施形態では、 $R^{2.1}$ はClを表す。

本発明の別の実施形態では、 $R^{2.1}$ はCNを表す。

本発明の別の実施形態では、

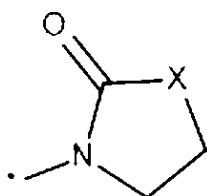
R^3 は、 $NR^{3.1}R^{3.2}$ を表し、

または

R^3 は、式 $R^{3.a}$ の基を表す。

【0012】

【化3】



$R^{3.a}$

(式中、

Xは、 CH_2 またはOを表し；

$R^{3.1}$ は、 $-COCH_3$ 、ピリミジン、 $R^{3.1.1}$ および $R^{3.1.2}$ で置換されている C_{3-4} -シクロアルキル-CO-を表し、

式中、

$R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ は、互いに独立して、H、 CH_3 、Fまたは-CNを表し；

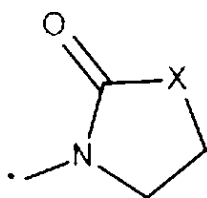
$R^{3.2}$ は CH_3 を表す)。

本発明の別の実施形態では、 R^3 は $NR^{3.1}R^{3.2}$ を表す。

本発明の別の実施形態では、 R^3 は、式 $R^{3.a}$ の基を表す。

【0013】

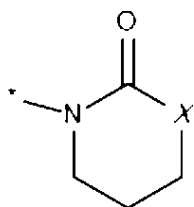
【化4】

R^{3.a}

本発明の別の実施形態では、R³は、式R^{3.b}の基を表す。

【0014】

【化5】

R^{3.b}

【0015】

本発明の別の実施形態では、XはCH₂を表す。

本発明の別の実施形態では、XはOを表す。

本発明の別の実施形態では、XはNR^Xを表す。

本発明の別の実施形態では、R^Xは、HまたはC₁₋₃-アルキルを表す。

本発明の別の実施形態では、R^XはHを表す。

本発明の別の実施形態では、R^Xは、C₁₋₃-アルキル、好ましくはメチルを表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1}は、-COCH₃、ピリミジン、R^{3.1.1}およびR^{3.1.2}で置換されているC₃₋₄-シクロアルキル-CO-を表し、式中、R^{3.1.1}、R^{3.1.2}は、互いに独立して、H、-CH₃、Fまたは-CNを表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1}は-CO-C₁₋₄-アルキルを表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1}は-COCH₃を表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1}はピリミジンを表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1}はC₃₋₄-シクロアルキル-CO-を表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1}は、R^{3.1.1}およびR^{3.1.2}で置換されているシクロプロピル-CO-を表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1}は、R^{3.1.1}およびR^{3.1.2}で置換されているシクロブチル-CO-を表す。

【0016】

本発明の別の実施形態では、R^{3.1.1}、R^{3.1.2}は、互いに独立して、H、CH₃、Fまたは-CNを表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1.1}はHを表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1.2}はHを表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.1.1}およびR^{3.1.2}はHを表す。

本発明の別の実施形態では、R^{3.2}はCH₃を表す。

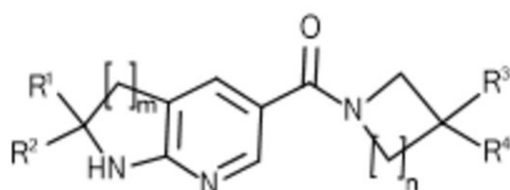
本発明の別の実施形態では、R⁴は水素を表す。

本発明の別の実施形態では、R³およびR⁴は、一緒になって、酸素原子を含有する6員の複素環を形成する。

本発明の好ましい一実施形態は、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【 0 0 1 7 】

【化 6】



I

10

(式中、

n は、1 または 2 を表し；

m は、1、2 または 3 を表し；

R¹ は、H またはメチルを表し、R² は、メチル、エチル、ピリミジンまたは R^{2.1} により置換されているフェニルを表し、

、

式中、

R^{2.1} は、H、F、Cl および -CN からなる群から選択され；R³ は、NR^{3.1}R^{3.2} を表し、

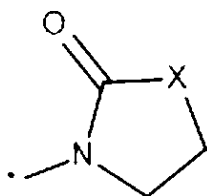
または

R³ は、式 R^{3.a} の基を表し、

20

【 0 0 1 8 】

【化 7】

R^{3.a}

30

式中、

X は、CH₂ または O を表し；R^{3.1} は、-COCH₃、ピリミジン、または R^{3.1.1} および R^{3.1.2} で置換されている C₃₋₄-シクロアルキル-CO- を表し、

式中、

R^{3.1.1}、R^{3.1.2} は、互いに独立して、H、CH₃、F または -CN を表し；R^{3.2} は CH₃ を表し；R⁴ は水素を表し；

または

R³ および R⁴ は、一緒になって、1 個の酸素原子を含有する 6 員の複素環を形成する)

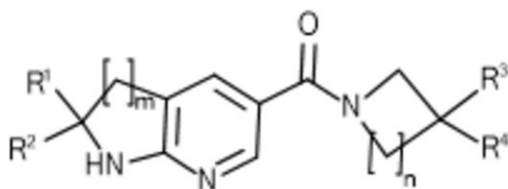
本発明の好ましい一実施形態は、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

40

【 0 0 1 9 】

50

【化 8】



I

(式中、

n は、1 または 2 を表し；

m は 1 を表し；

R¹ はメチルを表し、R² は、メチルまたは R^{2.1} により置換されているフェニルを表し、

式中、

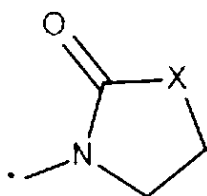
R^{2.1} は、H、F、Cl および -CN からなる群から選択され；R³ は、NR^{3.1}R^{3.2} を表し、

または

R³ は、式 R^{3.a} の基を表し、

【0020】

【化 9】

R^{3.a}

式中、

X は、CH₂ または O を表し；R^{3.1} は、-COCH₃、ピリミジン、R^{3.1.1} および R^{3.1.2} で置換されている C₃₋₄-シクロアルキル-CO- を表し、

式中、

R^{3.1.1}、R^{3.1.2} は、互いに独立して、H、CH₃、F または -CN を表し；R^{3.2} は CH₃ を表し；R⁴ は水素を表し；

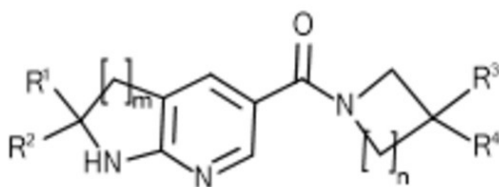
または

R³ および R⁴ は、一緒になって、1 個の酸素原子を含有する 6 員の複素環を形成する)

本発明の好ましい一実施形態は、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0021】

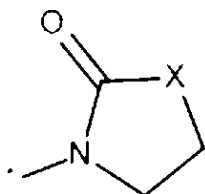
【化 10】



I

(式中、
 n は、1 または 2 を表し；
 m は 2 を表し；
 R^1 は、H または メチル を表し；
 R^2 は、メチル、エチル、ピリミジン または フェニル を表し、
 R^3 は、 $N R^{3.1} R^{3.2}$ を表し；
 または
 R^3 は、式 $R^{3.a}$ の基を表す
 【0 0 2 2】
 【化 1 1】

10

 $R^{3.a}$

式中、
 X は、 CH_2 または O を表し、
 $R^{3.1}$ は、 $-COCH_3$ 、ピリミジン、または $R^{3.1.1}$ および $R^{3.1.2}$ で置換されている C
 3-4-シクロアルキル- $CO-$ を表し、
 式中、
 $R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ は、互いに独立して、H、 CH_3 、F または $-CN$ を表し；
 $R^{3.2}$ は CH_3 を表し；
 R^4 は水素を表し、
 または
 R^3 および R^4 は、一緒になって、1 個の酸素原子を含有する 6 員の複素環を形成する
)

20

【0 0 2 3】

30

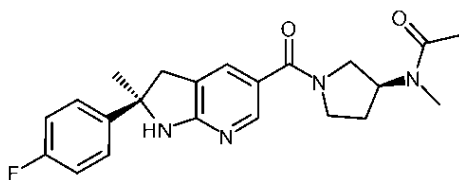
本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 6、9. 1、8. 2、5. 3、2. 1、7. 2、13. 3、5. 2、13. 1、4. 1、11. 10、4. 4、11. 9、7. 4、4. 3、7. 1、8. 3、11. 6、10 および 9. 3 からなる群から選択される上記の式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0 0 2 4】

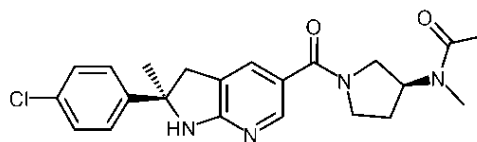
40

50

【化 1 2】

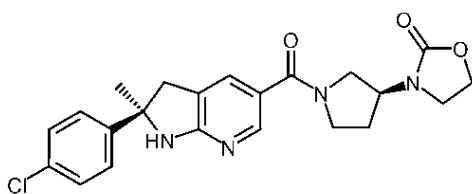


例6

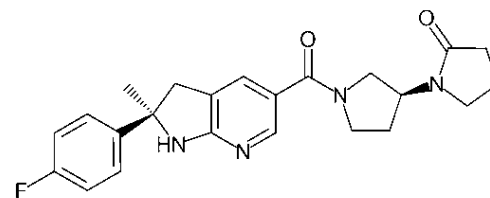


例9.1

10

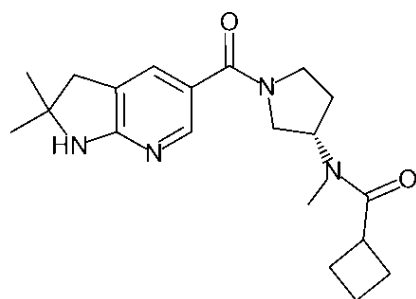


例8.2

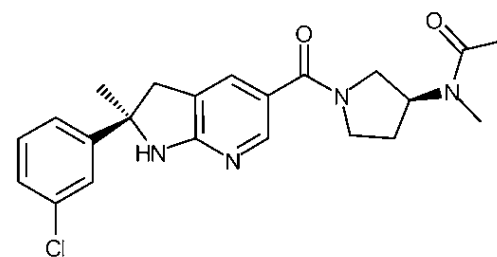


例5.3

20

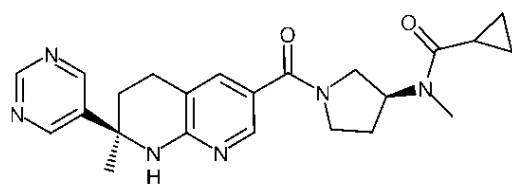


例2.1.

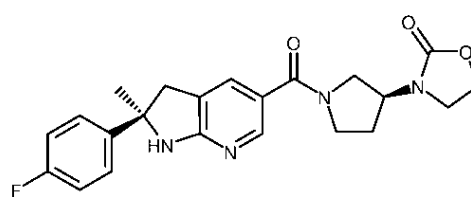


例7.2

30

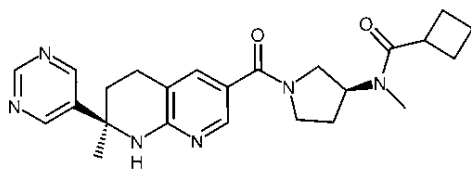


例13.3

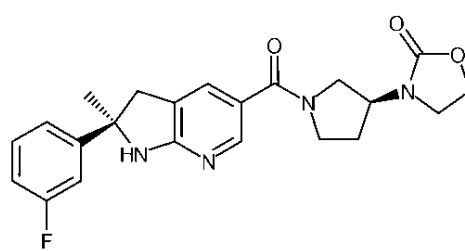


例5.2

40

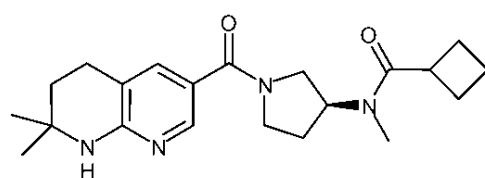


例13.1

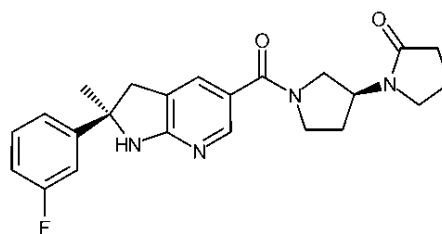


例4.1

10

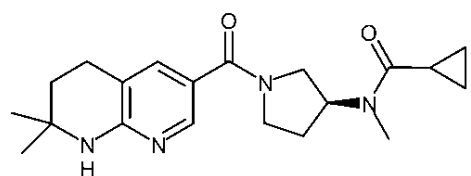


例11.10

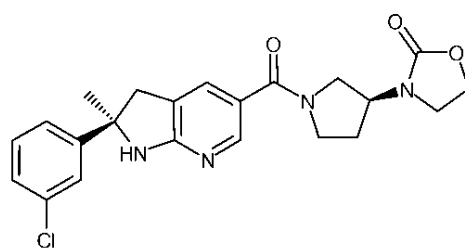


例4.4

20

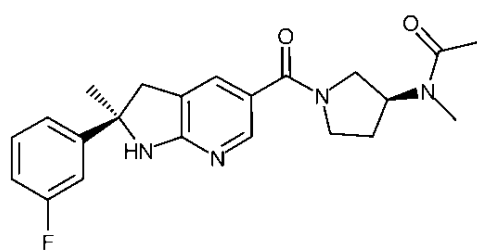


例11.9

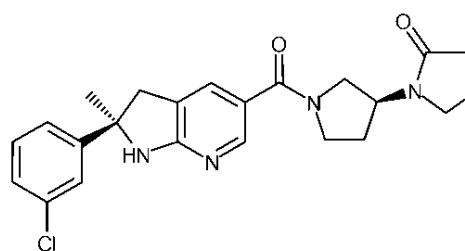


例7.4

30



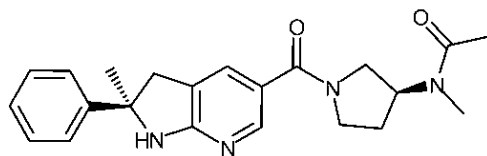
例4.3



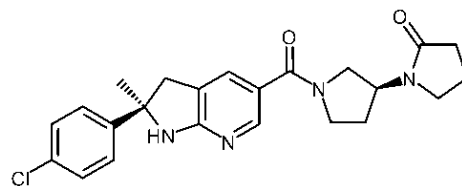
例7.1

40

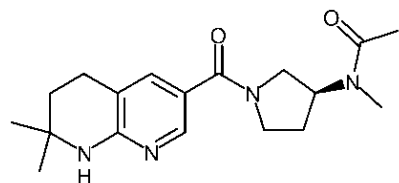
50



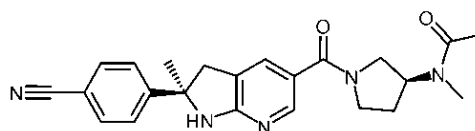
例9.3



例8.3



例11.6



例10

【0025】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例6、9.1、8.2、5.3、2.1、7.2、5.2、4.1、4.4、7.4、4.3、7.1、8.3、10および9.3からなる群から選択される上記の式Iの化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例13.1、13.3、11.10、11.9および11.6からなる群から選択される上記の式Iの化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例6の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例9.1の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例8.2の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例5.3の化合物である。

【0026】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例2.1の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例7.2の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例13.3の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例5.2の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例13.1の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例4.1の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例11.10の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例4.4の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例11.9の化合物である。

【0027】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例7.4の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例4.3の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例7.1の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例8.3の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例11.6の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例10の化合物である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例9.3の化合物である。

【0028】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例6、9.1、8.2、5.3、2.1、7.2、13.3、5.2、13.1、4.1、11.10、4.4、11.9、7.4、4.3、7.1、8.3、11.6、10および9.3からなる群から選択される上記の式

I の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 6、9.1、8.2、5.3、2.1、7.2、5.2、4.1、4.4、7.4、4.3、7.1、8.3、10 および 9.3 からなる群から選択される上記の式 I の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 13.1、13.3、11.10、11.9 および 11.6 からなる群から選択される上記の式 I の化合物の薬学的に許容される塩である。

【0029】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 6 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 9.1 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 8.2 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 5.3 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 2.1 の化合物の薬学的に許容される塩である。

【0030】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 7.2 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 13.3 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 5.2 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 13.1 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 4.1 の化合物の薬学的に許容される塩である。

【0031】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 11.10 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 4.4 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 11.9 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 7.4 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 4.3 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 7.1 の化合物の薬学的に許容される塩である。

【0032】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 8.3 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 11.6 の化合物の薬学的に許容される塩である。

【0033】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 10 の化合物の薬学的に許容される塩である。

本発明のさらに好ましい一実施形態は、例 9.3 の化合物の薬学的に許容される塩である。

10

20

30

40

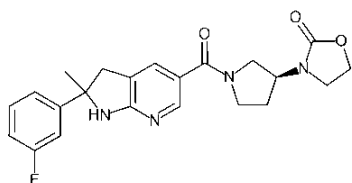
50

本発明のさらに好ましい一実施形態は、表 A 中で列挙されている例からなる群から選択される式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

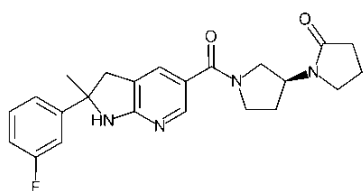
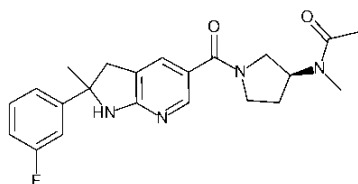
【 0 0 3 4 】

【表 1】

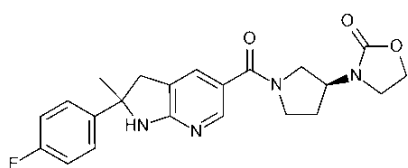
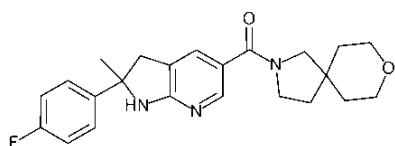
表A ラセミ体



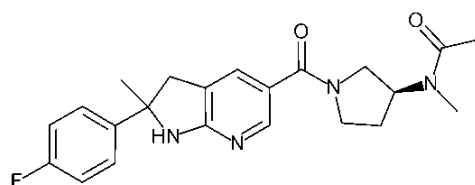
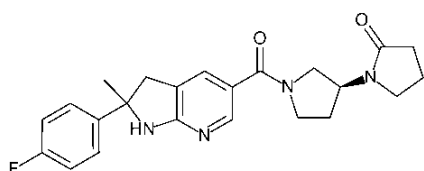
10



20

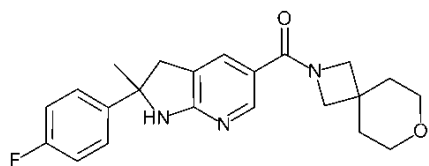
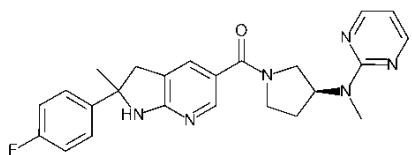


30

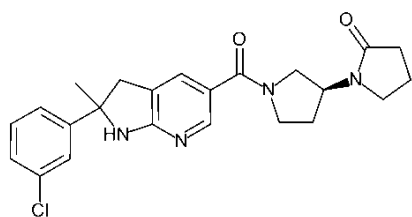
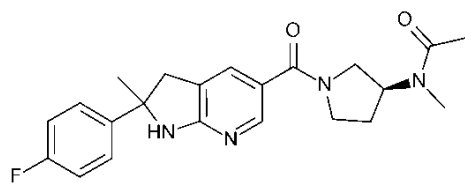


40

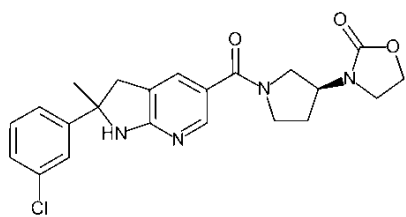
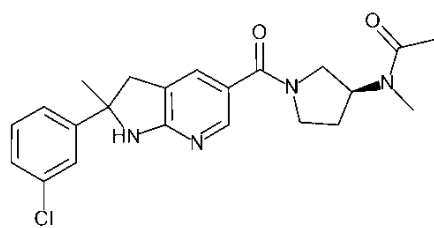
50



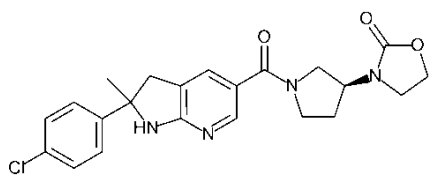
10



20

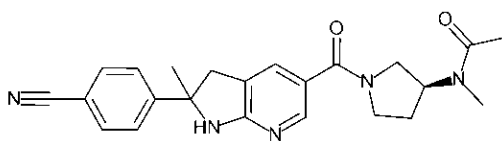
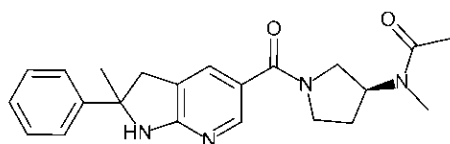
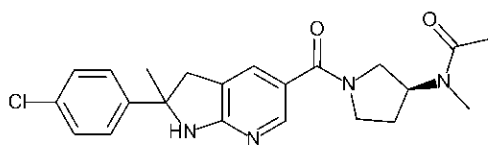
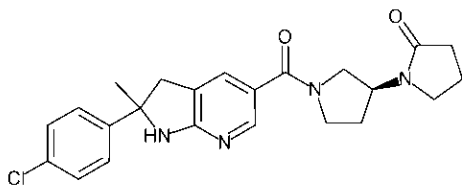


30



40

50



10

20

【 0 0 3 5 】

本発明のさらに好ましい一実施形態は、表B中で列挙されている例からなる群から選択される式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

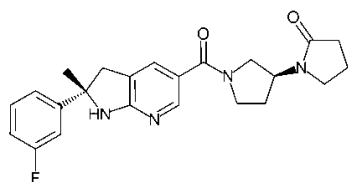
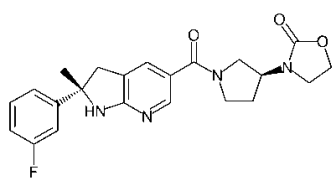
30

40

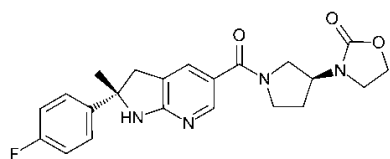
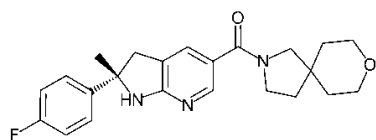
50

【表 2】

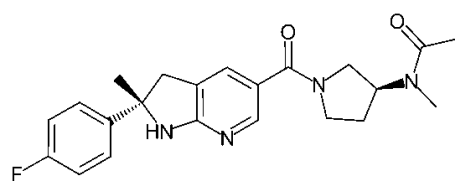
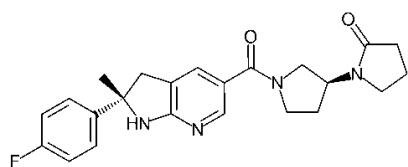
表B



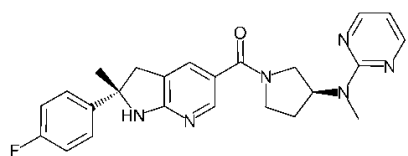
10



20

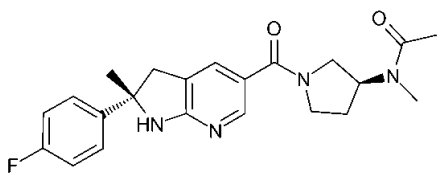
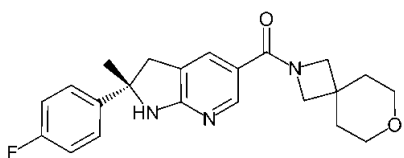


30

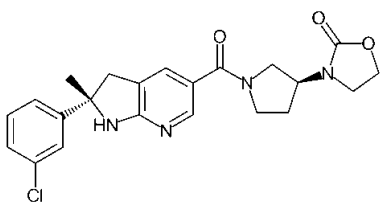
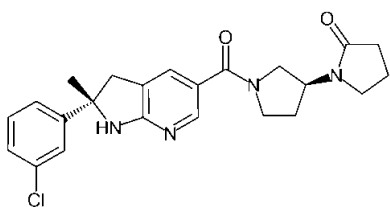


40

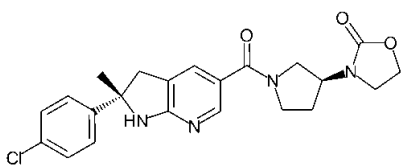
50



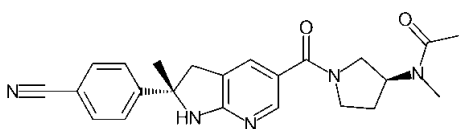
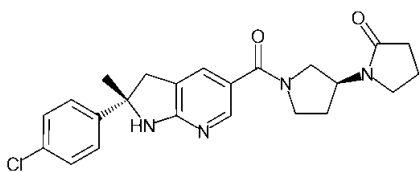
10



20



30

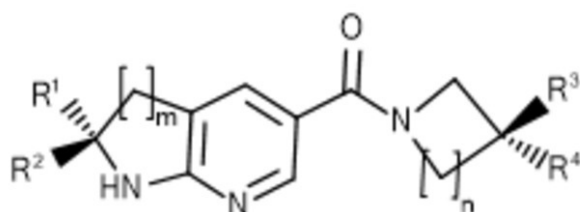


40

本発明の別の実施形態は、式 I A の化合物または薬学的に許容されるその塩である。
【 0 0 3 6 】

50

【化 1 3】



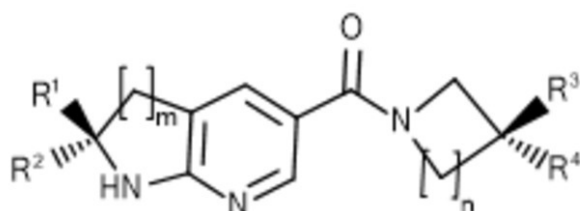
IA

10

【0037】

本発明の別の実施形態は、式 I B の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【化 1 4】



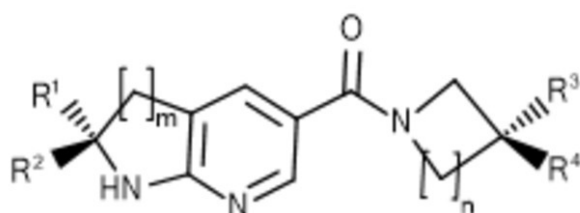
IB

20

本発明の別の実施形態は、式 I C の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0038】

【化 1 5】



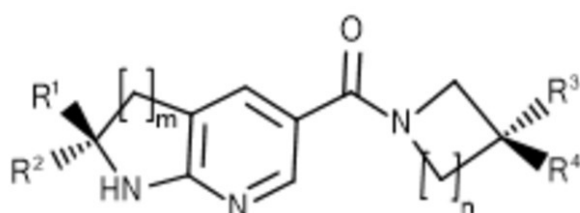
IC

30

本発明の別の実施形態は、式 I D の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0039】

【化 1 6】



ID

40

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{2.1}$ 、 $R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.1.2}$ 、 $R^{2.1.3}$ 、 $R^{2.1.4}$ 、 $R^{3.1}$ 、 $R^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 、 $R^{3.1.3}$ 、 $R^{3.1.4}$ 、 $R^{3.1.5}$ 、 $R^{3.1.1.1}$ 、 $R^{3.2}$ 、 R^X 、 m 、 n および X の定義のいずれかおよび各々は、互いに組み合わせられ得る。

【0040】

50

本発明のさらなる一実施形態は、治療的有効量の少なくとも1つの式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物である。

本発明のさらなる一実施形態は、医薬としての使用のための、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩である。

さらに、本発明は、限定されるものではないが、炎症性疾患、好ましくは炎症性腸疾患の処置および／または予防を含む、バニン-1またはバニン-2、特にバニン-1に関連するまたはそれらにより調節される疾患および／または状態の処置および／または予防のための一般式Iの化合物の使用に関する。

【0041】

本発明のさらなる一実施形態は、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、非アルコール性脂肪性肝炎（Non-Alcoholic Steatohepatitis）（NASH）、乾癬、慢性腎疾患、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、強皮症、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、高脂血症、大腸がんまたは初発の糖尿病に関連する膵がん罹患している患者を処置するための式Iの化合物の使用である。

【0042】

本発明のさらなる一実施形態は、クローン病、潰瘍性大腸炎、全身性硬化症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、慢性閉塞性肺疾患またはアトピー性皮膚炎、好ましくはクローン病、潰瘍性大腸炎、全身性硬化症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）またはアトピー性皮膚炎、特に好ましくはクローン病または潰瘍性大腸炎に罹患している患者を処置するための式Iの化合物の使用である。

本発明のさらなる一実施形態は、中等度から重度のクローン病に罹患している患者を処置するための式Iの化合物の使用である。

本発明のさらなる一実施形態は、潰瘍性大腸炎に罹患している患者を処置するための式Iの化合物の使用である。

【0043】

本発明のさらなる一実施形態は、アトピー性皮膚炎に罹患している患者を処置するための式Iの化合物の使用である。

本発明のさらなる一実施形態は、NASHに罹患している患者を処置するための式Iの化合物の使用である。

さらなる一実施形態では、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、乾癬、慢性腎疾患、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、関節リウマチ、強皮症、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、高脂血症、大腸がんまたは初発の糖尿病に関連する膵がんから選択される疾患を処置する方法であって、患者に、治療的有効量の第1の実施形態もしくはその関連する実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法が提供される。

【0044】

さらなる一実施形態では、本明細書の以下に示す方法による、第1の実施形態またはその関連する実施形態のいずれかによる化合物の調製のための方法が提供される。

本発明のさらなる一態様は、上述の疾患および状態の処置および／または予防に使用するための、一般式1の化合物に関する。

本発明のさらなる一態様は、上述の疾患および状態の処置および／または予防のための医薬の調製のための、一般式1の化合物の使用に関する。

本発明のさらなる一態様は、上述の疾患および状態の処置または予防のための方法であって、有効量の一般式1の化合物のヒトへの投与を含む、方法に関する。

【0045】

実際の薬学的有効量または治療量は、通常、当業者に周知の因子、例えば患者の年齢および体重、投与経路ならびに疾患の重症度に依存するであろう。いずれの場合でも、化合物は、患者の独自の状態に基づいて送達されるべき薬学的有効量を可能とする投与量および手段で投与されるであろう。

本発明のさらなる一実施形態は、式Ⅰの化合物に加えて、免疫調節剤、抗炎症剤または化学療法剤からなる群から選択される薬学的に活性な化合物を含む、医薬組成物である。そのような薬剤の例には、限定されるものではないが、シクロホスファミド、ミコフェノレート（MMF）、ヒドロキシクロロキン、グルココルチコイド、コルチコステロイド、免疫抑制剤、NSAID、非特異的およびCOX-2特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、腫瘍壊死因子受容体（TNF）受容体アンタゴニスト、IL12/23およびIL23アンタゴニスト、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン遮断抗体、非選択的および選択的JAKキナーゼ阻害剤ならびにメトトレキサートだけでなく、2個または3個の活性物質の組合せも挙げられる。

【0046】

定義

本明細書において具体的に定義されていない用語は、当業者により本開示および本文脈に照らしてそれらに与えられるであろう意味を与えられるべきである。しかし、本明細書において使用される場合、相反するものとして規定されない限り、以下の用語は、示されている意味を有し、以下の慣例を順守する。

以降に定義されている基、ラジカルまたは部分中、炭素原子の数は、多くの場合、基の前に規定され、例えばC₁₋₆-アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはラジカルを意味する。一般的に、HO、H₂N、(O)S、(O)₂S、CN（シアノ）、HOOC、F₃C等のような基中、当業者は、基自身の自由原子価から分子へのラジカル結合点を見出すことができる。2個以上のサブ基を含む組み合わせられた基について、最後に名付けられたサブ基はラジカル結合点であり、例えば、置換基「アリール-C₁₋₃-アルキル」は、C₁₋₃-アルキル基と結合したアリール基を意味し、後者はコアまたは置換基が結合した基と結合している。

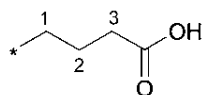
本発明の化合物が化学名の形態でおよび式として表される場合、何らかの不一致がある場合には式が優先する。

置換基の原子の数は、コアまたは置換基が結合した基に最も近い原子から開始する。

例えば、「3-カルボキシプロピル基」という用語は、以下の置換基を表す：

【0047】

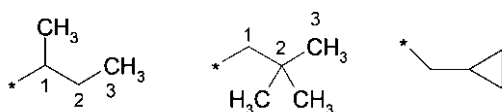
【化17】



（式中、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子と結合している。）「1-メチルプロピル-」、「2, 2-ジメチルプロピル-」または「シクロプロピルメチル-」基という用語は、以下の基を表す：

【0048】

【化18】



アスタリスクは、定義されているようなコア分子と連結している結合を示すために、サブ式において使用され得る。

「置換されている」という用語は、本明細書において使用される場合、指定された原子

の正常な価数を超えないこと、および置換が安定な化合物をもたらすことを条件として、指定された原子上の任意の1個または複数個の水素が、示された基から選択されたもので置換されていることを意味する。

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、示された化学式または化学名は、互変異性体ならびにすべての立体、光学および幾何異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等）およびそれらのラセミ体、ならびに異なる割合の別個のエナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、またはそのような異性体およびエナンチオマーが存在する前述の形態のいずれかの混合物、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む塩、およびその溶媒和物、例えば遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む水和物を包含するであろう。

10

【0049】

一般的に、実質的に純粋な立体異性体は、当業者に周知の合成原則に従って、例えば立体化学的に純粋な開始材料を使用することによる対応する混合物の分離により、および／または立体選択合成により得ることができる。光学的に活性な形態を調製する方法、例えば光学的に活性な開始材料から開始するおよび／またはキラル試薬を使用することによる、ラセミ形態の分割による方法または合成による方法は、当該技術分野において周知である。

【0050】

本発明の鏡像異性的に純粋な化合物または中間体は、不斉合成を介して、例えば周知の方法（例えば、クロマトグラフ分離または結晶化）および／またはキラル試薬、例えばキラル開始材料、キラル触媒もしくはキラル補助剤を使用することにより分離することができる適切なジアステレオマー化合物または中間体の調製およびその後の分離により、調製され得る。

20

さらに、鏡像異性的に純粋な化合物を対応するラセミ混合物から調製する方法、例えば、キラル固定相上の対応するラセミ混合物のクロマトグラフ分離によるもの；または適切な分割剤を使用するラセミ混合物の分割によるもの、例えば光学的に活性な酸または塩基を用いたラセミ化合物のジアステレオマー塩の形成、それに続く塩の分割および塩からの所望の化合物の放出を用いることによるもの；または光学的に活性なキラル補助試薬を用いた対応するラセミ化合物の誘導体化、それに続くジアステレオマーの分離およびキラル補助基の除去によるもの；またはラセミ体の速度論的分割によるもの（例えば酵素的分割によるもの）；安定な条件下での左右晶の集合体からのエナンチオ選択的結晶化によるもの；または光学的に活性なキラル補助剤の存在下での好適な溶媒からの（分別）結晶化によるものは、当業者に周知である。

30

【0051】

「薬学的に許容される」という句は、公正な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を伴わず、および合理的なベネフィット／リスク比に見合う、ヒトおよび動物の組織との接触に使用するために好適であるそれらの化合物、材料、組成物および／または剤形を指すために本明細書で使用される。

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸性または塩基性塩を形成することにより修飾されている、開示されている化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、限定されるものではないが、塩基性残基、例えばアミンの無機または有機酸塩；酸性残基、例えばカルボン酸のアルカリまたは有機塩等が挙げられる。

40

例えば、そのような塩には、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ゲンチジン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、リン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸および酒石酸が挙げられる。

さらなる薬学的に許容される塩は、アンモニア、L-アルギニン、カルシウム、2,2'-イミノビスエタノール、L-リシン、マグネシウム、N-メチル-D-グルカミン、カリウム、ナトリウムおよびトリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタン由来のカチオンを

50

書において使用される場合、芳香族、飽和、または不飽和であってもよい第2の5または6員の炭素環基と任意にさらに縮合されている、6個の炭素原子を含有する炭素環式芳香族単環基を表す。アリールには、限定されるものではないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロナフチルが挙げられる。

【0056】

「ヘテロシクリル」または「複素環」という用語は、N、OまたはS(O)_r（式中、r = 0、1または2）から選択される1個または複数個のヘテロ原子を含有し、3～14個の環原子からなる芳香環系を含み、どのヘテロ原子も芳香環の一部ではない、飽和または不飽和の単環または多環系を意味する。「ヘテロシクリル」または「複素環」という用語は、すべての可能な異性体形態を含むことが意図されている。

10

よって、「ヘテロシクリル」または「複素環」という用語には、適当な原子価が維持される限り、各形態が任意の原子に共有結合を介して結合してもよいラジカルとして示されていない、以下の例示の構造が挙げられる：

【0057】

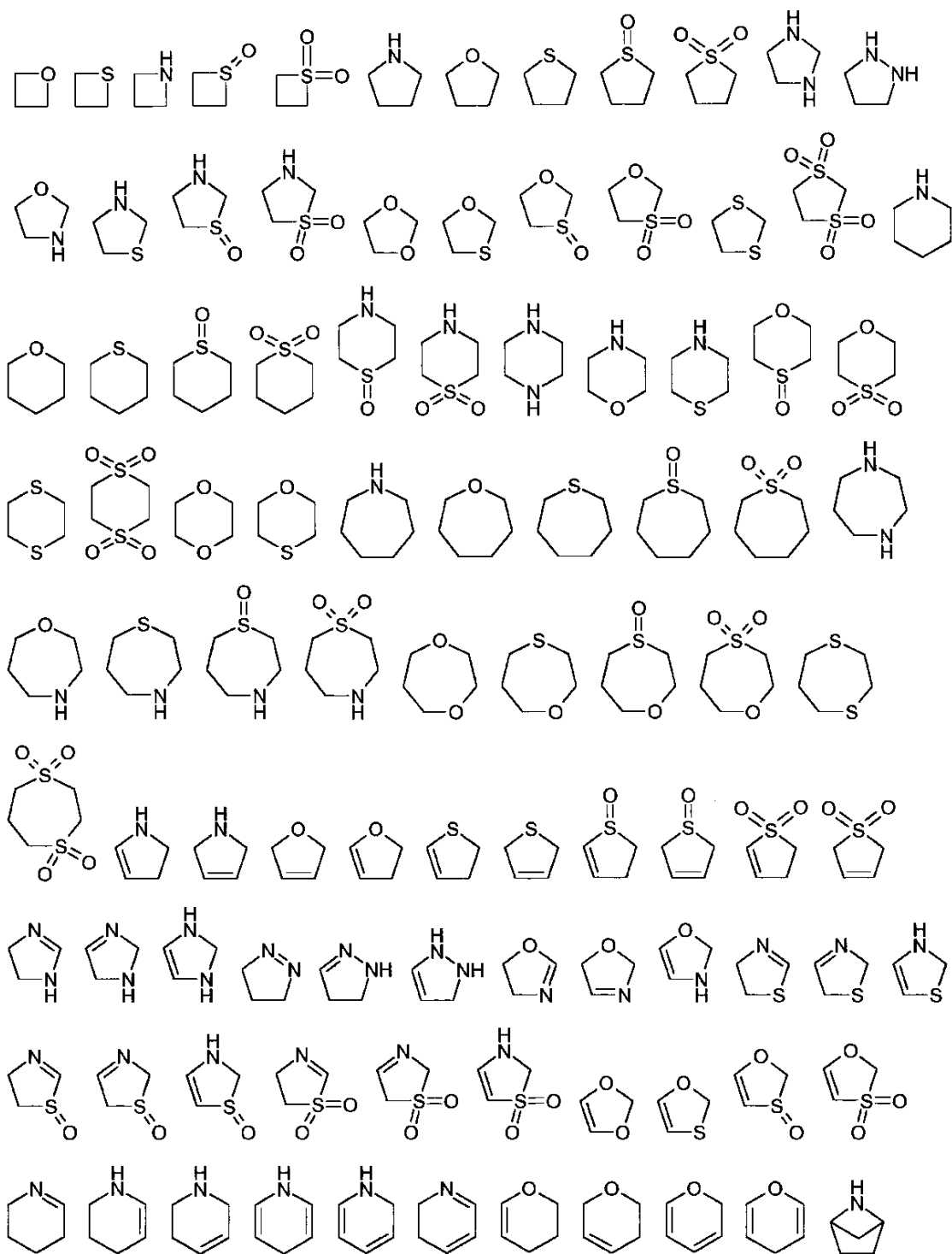
20

30

40

50

【化 20 - 1】



10

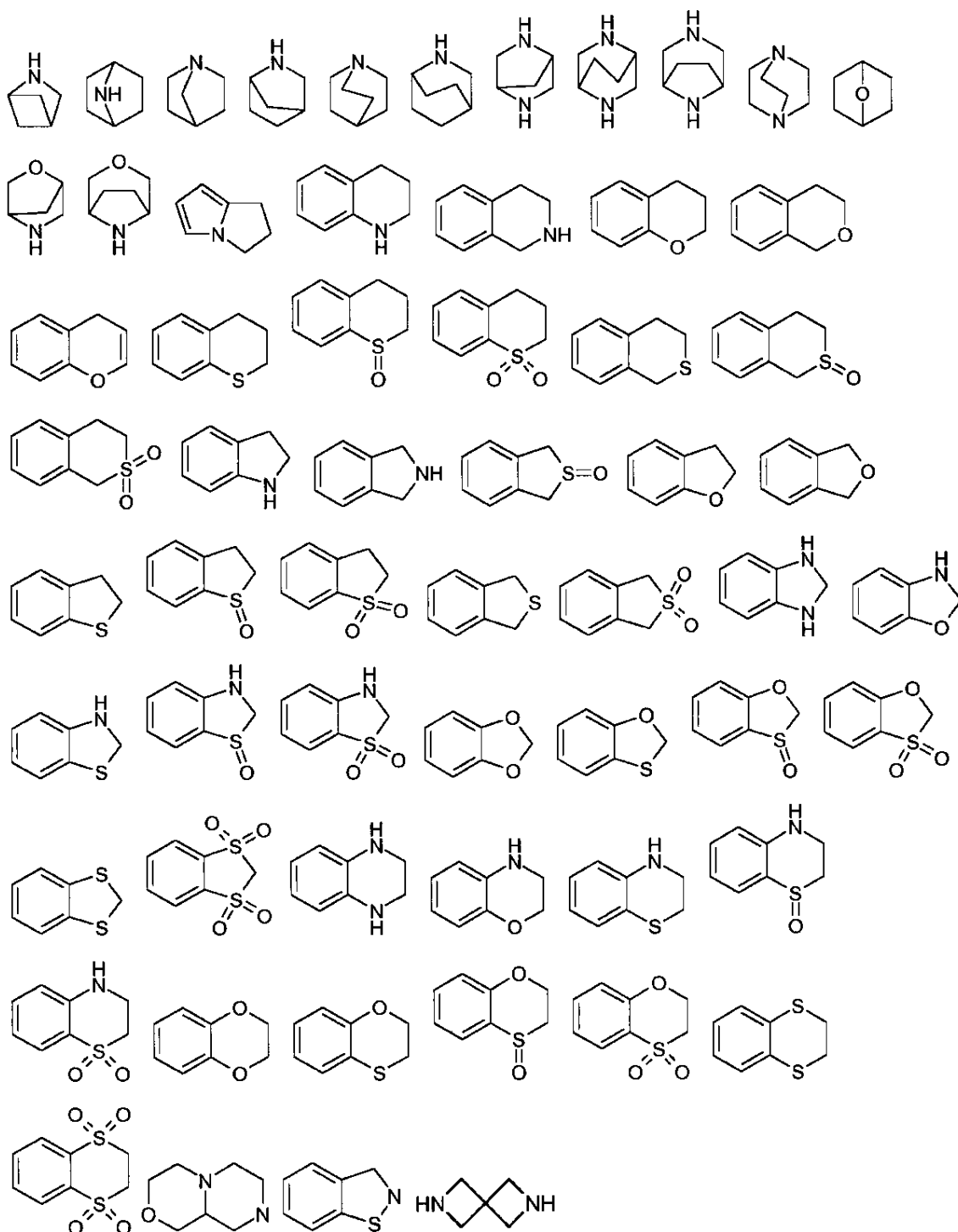
20

30

40

50

【化 20 - 2】



【0058】

「ヘテロアリアル」という用語は、N、OまたはS(O)_r（式中、 $r = 0、1$ または2）から選択される1個または複数個のヘテロ原子を含有し、5～14個の環原子からなり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環の一部である、単環または多環系を意味する。「ヘテロアリアル」という用語は、すべての可能な異性体形態を含むことが意図されている。

【0059】

よって、「ヘテロアリアル」という用語には、適当な原子価が維持される限り、各形態が任意の原子に共有結合を介して結合してもよいラジカルとして示されていない、以下の例示の構造が挙げられる：

10

20

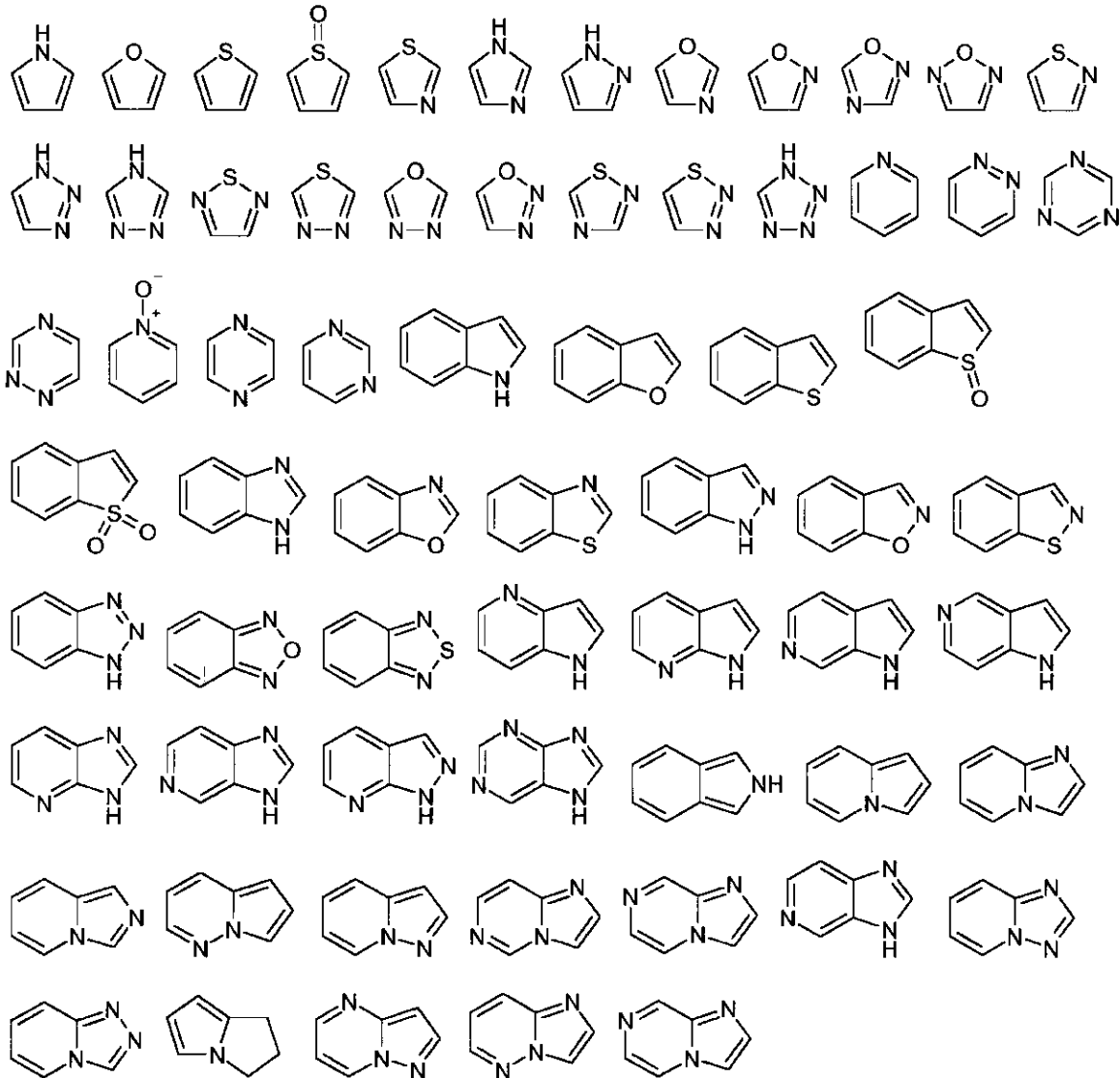
30

40

50

【0060】

【化21】



10

20

30

【0061】

上記で示された用語の多くは、式または基の定義において繰り返し使用され得、各場合において、互いに独立して、上記で示された意味のうちの1つを有する。

式1の化合物を投与するための好適な調製は、当業者に明らかであり、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ、トローチ剤、溶液、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ、注射剤、吸入剤および散剤等、好ましくは錠剤が挙げられる。

40

【0062】

好適な錠剤は、例えば、式Iによる1つまたは複数の化合物と、周知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤および／または潤沢剤とを混合することにより得ることができる。

本発明の目的のための治療的有効量は、疾患の症状を予防するもしくはそれらの症状を緩和することが可能な、または処置される患者の生存を延長する物質の量を意味する。

【0063】

50

【表 3】

略語の一覧表

Ac	アセチル
ACN	アセトニトリル
aq	水性
Bn	ベンジル
Bu	ブチル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
°C	セルシウス度
cat	触媒
CD	クローン病
conc	濃
CyH	シクロヘキサン
d	日
DBU	1, 8-ジアザビシクロ (5. 4. 0) ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DMAP	4-N, N-ジメチルアミノピリジン
DMA	ジメチルアセトアミド
DME	1, 2-ジメトキシエタン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
dppf	1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
ESI	エレクトロスプレーイオン化
ESI-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Ex.	例
h	時間
HATU	N, N, N', N'-テトラメチル-0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウラニウムヘキサフルオロホスフェート
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HWB assay	ヒト全血アッセイ

10

20

30

40

50

i	イソ
IBD	炎症性腸疾患
In	中間体
IPAc	酢酸イソプロピル
L	リットル
LC	液体クロマトグラフィー
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
μ L	マイクロリットル
mL	ミリリットル
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
MS	質量分析
NBS	N-ブロモ-スクシンイミド
NMP	N-メチルピロリドン
NP	順相
n. a.	使用不能
PE	石油エーテル
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
Ph	フェニル
Pr	プロピル
Pyr	ピリジン
rac	ラセミ体
R _f (R _f)	保持因子
RP	逆相
R _t (HPLC)	保持時間
RT	室温(約20°C)
sat.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	ベンゾトリアゾリルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
tBu	tert-ブチル
TEA	トリエチルアミン

10

20

30

40

50

temp.	温度
tert	三級
Tf	トリフレート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	SiO ₂ 上の薄層クロマトグラフィー
Ts	p-トシル
TsOH	p-トルエンスルホン酸
UC	潰瘍性大腸炎
UV	紫外線
VNN-1	バニン-1
VNN-2	バニン-2

10

本発明の特性および利点は、本発明の原理をその範囲を限定することなく例として例示する以下の詳細な実施例から明らかとなるであろう。

【0064】

本発明による化合物の調製

一般的な合成方法

20

本発明による化合物およびそれらの中間体は、当業者に周知であり有機合成の文献中に記載されている合成の方法を使用して得ることができる。好ましくは、化合物は、以降により詳細に説明される、特に実施例の項において記載されているような調製の方法と類似した様式で得られる。一部の 경우에는、反応ステップを実行する順序は、変動してもよい。当業者に周知であるがここで詳細に記載されていない反応方法の変形も、使用されてもよい。

【0065】

本発明による化合物を調製するための一般的な方法は、以下のスキームを検討する当業者に明らかとなるであろう。開始材料は、文献もしくは本明細書において記載されている方法により調製することができ、または類似したもしくは同様の方法により調製されてもよい。開始材料または中間体の任意の官能基は、慣例的な保護基を使用して保護されてもよい。それらの保護基は、反応順序内の好適な段階で、当業者によく知られた方法を使用して再度切断されてもよい。

30

【0066】

本発明による化合物は、一般式の置換基が以前に示された意味を有する、以降に記載されている合成の方法により調製される。それらの方法は、その主題およびそれらの実施例で主張される化合物の範囲を限定することなく、本発明の例示として意図されている。開始化合物の調製が記載されていない場合、それらは商業的に入手可能であるか、または本明細書に記載されている周知の化合物もしくは方法と類似して調製することができる。文献中に記載されている物質は、公開されている合成の方法に従って調製される。

40

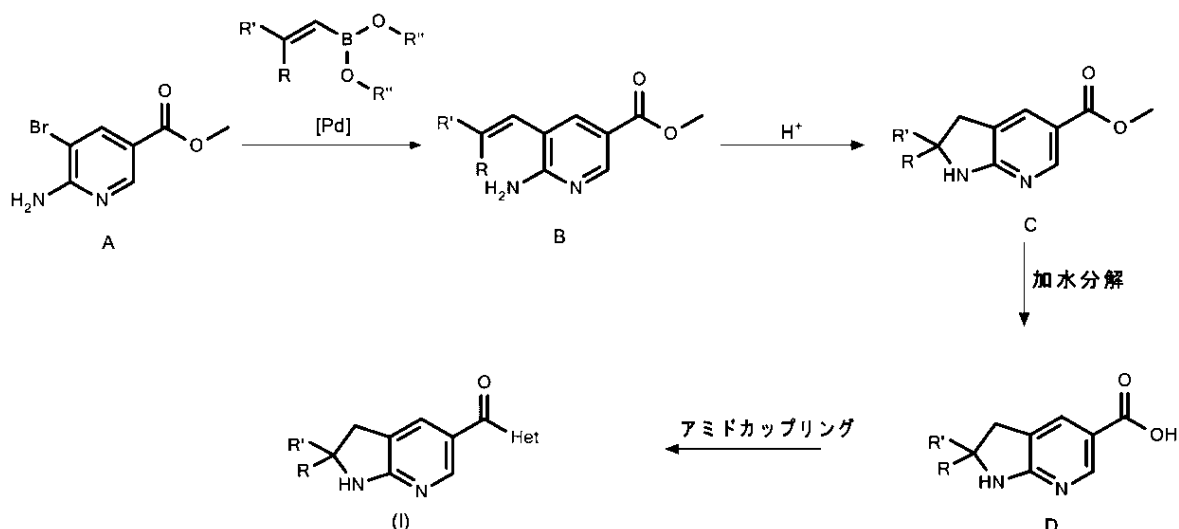
式 I の化合物は、以降のスキーム I に示されるように調製することができる。

スキーム I :

【0067】

50

【化 2 2】



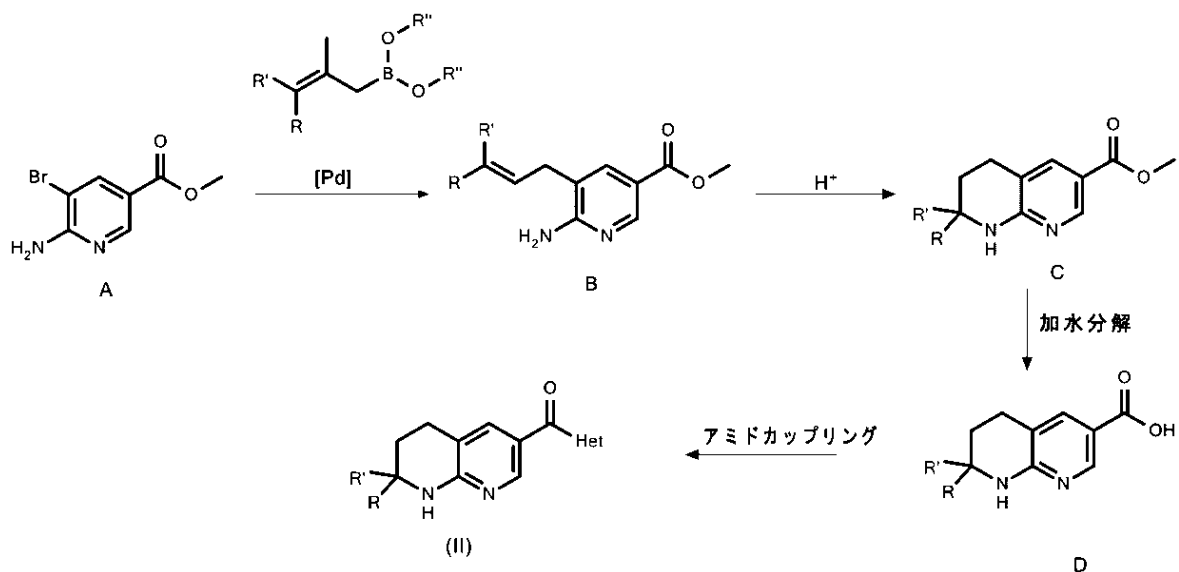
スキーム I では、ピリジン A を、パラジウム触媒反応（例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム）とともに適切なビニルボロン酸／ボロン酸エステルを用いて処理し、ピリジン B を生成する。部分的に飽和した二環 C の環化は、強酸（例えば H_2SO_4 または HCl ）の使用により可能となる。複素環 C のエステルを（例えば HCl 水溶液を用いて）加水分解し、その後にアミドカップリングし（例えばカップリング試薬として TBTU または HATU ）、一般式 (I) の化合物を得る。

式 II の化合物は、以降のスキーム II-a および II-b に示されるように調製することができる。

スキーム II-a :

【0068】

【化 2 3】



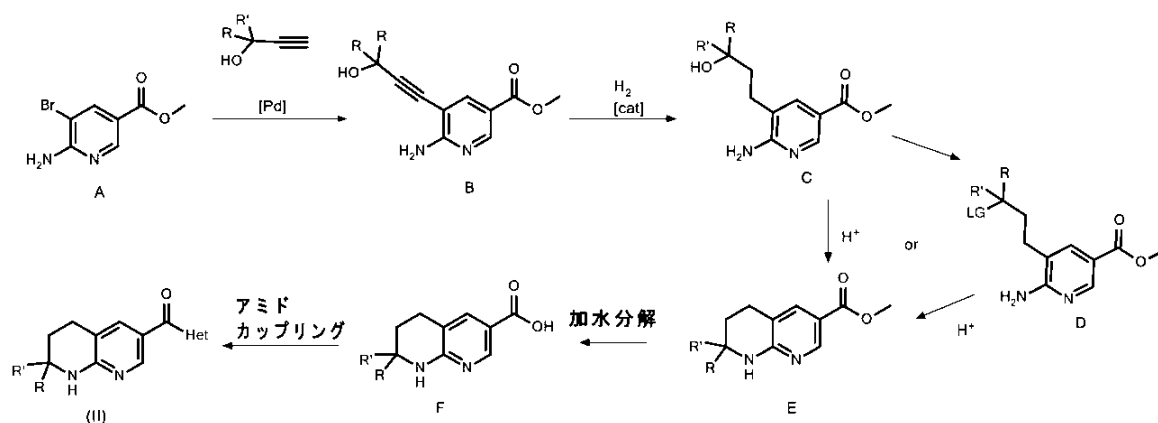
スキーム II-a では、ピリジン A を、パラジウム触媒反応（例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム）とともに適切なアリルボロン酸／ボロン酸エステルを用いて処理し、ピリジン B を生成する。部分的に飽和した二環 C の環化は、強酸（例えば H_2SO_4 または HCl ）の使用により行われる。複素環 C のエステルを（例えば HCl 水溶液を用いて）加水分解し、その後にアミドカップリングし（例えばカップリング試薬

としてTBTUまたはHATU)、一般式(II)の化合物を得る。

スキームII-b:

【0069】

【化24】



10

【0070】

スキームII-bでは、ピリジンAを、パラジウムおよび銅触媒反応(例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウムおよびCuI)とともに適切なプロパルギルアルコールを用いて処理し、ピリジンBを生成する。ピリジンCへの三重結合の接触水素化(例えばH₂の存在下でのPd/C)の後、部分的に飽和した二環Eの環化を、強酸(例えばH₂SO₄またはHCl)の使用により行う。代わりに、環化は、環化条件(ピリジンD)の前に脱離基を導入する(例えば塩化チオニルを有する基質の処理を介する塩化物)2ステップの機構を介して行うことができる。複素環Eのエステルを(例えばHCl水溶液を用いて)加水分解し、その後にアミドカップリングし(例えばカップリング試薬としてTBTUまたはHATU)、一般式(II)の化合物を得る。

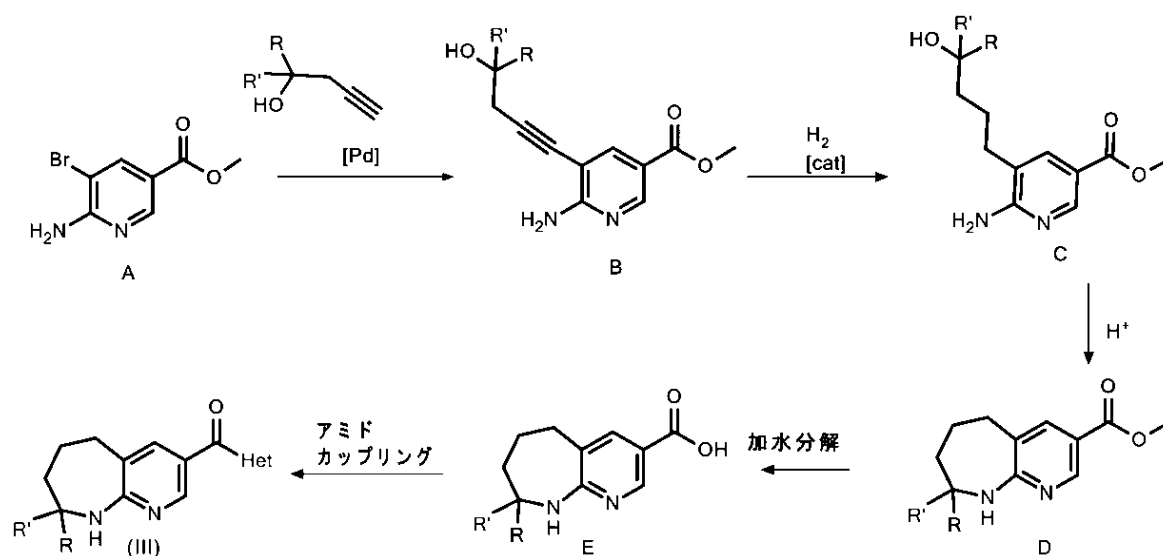
【0071】

式IIIの化合物は、以降のスキームIII-aおよびIII-bに示されるように調製することができる。

スキームIII-a:

【0072】

【化25】



40

スキームIII-aでは、ピリジンAを、パラジウム触媒反応(例えばテトラキス(ト

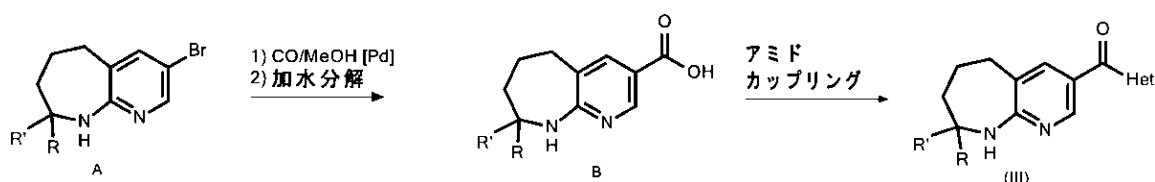
50

リフェニルホスフィン)－パラジウム)下で適切なホモプロパルギルアルコールを用いて処理し、ピリジンBを生成する。ピリジンCへの三重結合の接触水素化(例えば H_2 の存在下でのPd/C)の後、部分的に飽和した二環Dの環化を、強酸(例えば H_2SO_4 またはHCl)の使用により行う。複素環Dのエステルを(例えばHCl水溶液を用いて)加水分解し、その後にアミドカップリングし(例えばカップリング試薬としてTBTUまたはHATU)、一般式(III)の化合物を得る。

スキームIII-b:

【0073】

【化26】



10

スキームIII-bでは、二環Aを、Pd触媒系(例えば1, 1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンおよびPd(OAc)₂)の存在下でのCOおよびMeOHの使用により、カルボニル化する。複素環Bのエステルを(例えばHCl水溶液を用いて)加水分解し、その後にアミドカップリングし(例えばカップリング試薬としてTBTUまたはHATU)、一般式(III)の化合物を得る。

20

【0074】

合成実施例

以下の実施例は、本発明を限定することなく例示することが意図されている。「周囲温度」および「室温」という用語は、互換的に使用され、約20℃の温度を示す。

【0075】

開始化合物の調製

中間体I

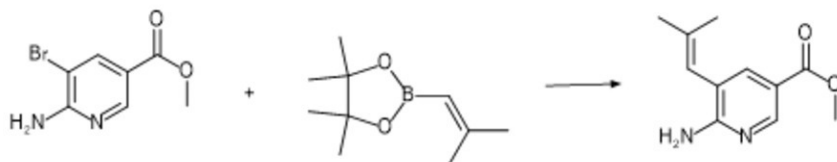
中間体I. 1 (一般的な経路)

メチル6-アミノ-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-カルボキシレート

30

【0076】

【化27】



13.9 mL (27.7 mmol; 2 mol/L)の Na_2CO_3 溶液および30 mLのジオキサン中1.6 g (6.93 mmol)のメチル6-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボキシレートの混合物に、1.89 g (10.4 mmol)の4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロランを添加し、混合物をアルゴンでパージする。次に、800 mg (0.69 mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウムを添加し、反応混合物を120℃で40分攪拌する。室温に冷却した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液および水(1:1)の混合物で抽出し、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去する。残留している粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; CyH/EtOAc 1/1)により精製する。

40

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (M=206.2 g/mol)

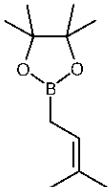
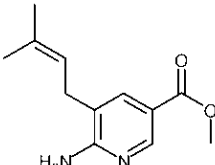
50

E S I - M S : 207 [M+H]⁺R_t (HPLC) : 0.69分 (方法A)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体 I. 1) に従って調製する :

【0077】

【表4】

中間体	開始材料	構造	EI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
I.2			221 [M+H] ⁺	0.90 (B)

10

中間体 II :

中間体 II. 1 (一般的な経路)

メチル 2, 2-ジメチル-1H, 2H, 3H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキシレート

20

【0078】

【化28】



10 mL (142.7 mmol) 濃 H₂SO₄ 中 1.36 g (6.27 mmol) のメチル 6-アミノ-5-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)ピリジン-3-カルボキシレート (I. 1) の混合物を、室温で 20 分攪拌する。混合物を氷水中に注ぎ、NaOH (4 mol/L) を用いて塩基性に変化させ、DCM で抽出する。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して生成物を得る。

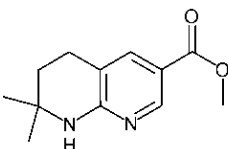
30

C₁₁H₁₄N₂O₂ (M = 206.2 g/mol)E S I - M S : 207 [M+H]⁺R_t (HPLC) : 0.62分 (方法A)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体 II. 1) に従って調製する :

【0079】

【表5】

中間体	開始材料	構造	仕 様 区	EI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
II.2	I.2		RT 30分	221 [M+H] ⁺	0.61 (H)

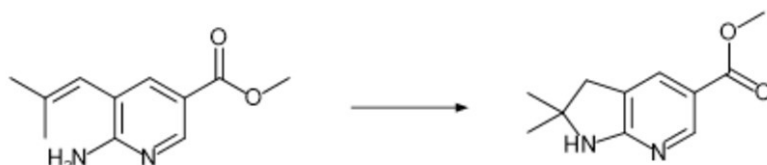
40

50

中間体ⅠⅠⅠ

中間体ⅠⅠⅠ．１（一般的な経路）

２，２－ジメチル－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－カルボン酸
【００８０】
【化２９】



10

１０ｍＬのＨＣｌ（濃、６ｍｏｌ／Ｌ）中１．５１ｇ（７．３２ｍｍｏｌ）の中間体ⅠⅠⅠ．１の混合物を、１００℃で３５分撈拌する。その後、反応混合物を室温で冷却し、沈殿物を濾別し、乾燥させ、生成物を得る。

$C_{10}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ ($M=228.7\text{ g/mol}$)

ESI-MS: 193 $[M+H]^+$

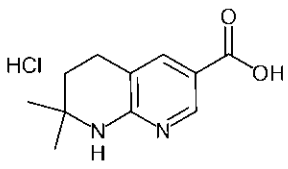
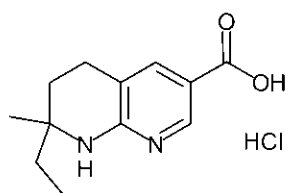
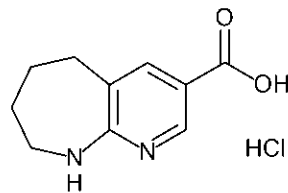
R_t (HPLC): 0.54分 (方法A)

以下の化合物を、上記の一般的手順（中間体ⅠⅠⅠ．１）に従って調製する：

【００８１】

【表６】

20

中間体	開始材料	構造	仕 終 区	EI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
III.2	II.2		80℃ 4.5時間	207 $[M+H]^+$	0.43 (B)
III.3	XIX.1		90℃ 2h 蒸発させ 粗生成物 を得る	221 $[M+H]^+$	0.65 (A)
III.4	XXVI		75℃ 4時間	193 $[M+H]^+$	0.14 (B)

30

40

【００８２】

中間体ⅠⅣ

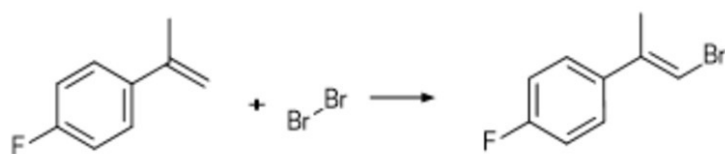
中間体ⅠⅣ．１（一般的な経路）

１－〔（１Ｅ）－１－ブロモプロパー１－エン－２－イル〕－４－フルオロベンゼン

50

【0083】

【化30】



10.0 g (73.4 mmol) の1-フルオロ-4-(プロパー1-エン-2-イル)ベンゼンを100 mLのDCM中に溶解し、0℃に冷却する。次に、3.96 mL (77.1 mmol) のブロミンを0～5℃で滴下添加し、反応混合物を、0℃で、溶液の着色が持続するまで攪拌する。反応混合物を室温に温め、攪拌を1時間続ける。150 mLのNa₂S₂O₃水溶液(1 mol/L)を添加し、有機層を分離し、乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。粗製の中間に50 mLの2-メチルプロパン-2-オールおよび9.89 g (88.1 mmol) のKOtBuを、数回に分けて添加する(警告：発熱性)。最終的に、反応混合物を70℃で5分攪拌する。混合物を室温に冷却し、H₂OおよびDCMで希釈し、層を分離する。有機層を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残留している残渣を減圧蒸留(0.03 mbar)により精製して生成物を得る。

C₉H₈BrF (M=215.1 g/mol)

EI-MS: 214/216 [M*]⁺

R_t (HPLC): 1.16分(方法I)

以下の化合物を、上記の一般的手順(中間体IV.1)に従って調製する:

【0084】

【表7】

中間体	開始材料	構造	EI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
IV.2	XIV		214/216 [M*] ⁺	1.14 (A)

【0085】

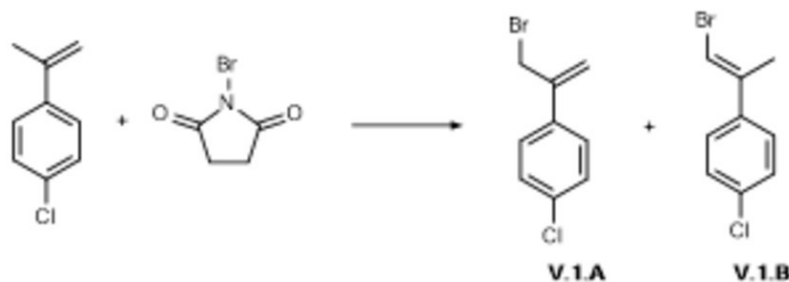
中間体V

中間体V.1(一般的な経路)

1-[(1E)-1-ブロモプロパー1-エン-2-イル]-4-クロロベンゼン

【0086】

【化31】



10

20

30

40

50

100 mL のクロロベンゼン中 30 mL (0.21 mol) の 1-クロロ-4-(プロパー-1-エン-2-イル) ベンゼンの混合物に、40.7 g (229 mmol) の N-ブロモスクシンイミドおよび 1.71 g (10.4 mmol) の 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) を添加し、混合物を 132℃ で 20 分攪拌する。冷却後、反応混合物を濾過し、沈殿物を DCM で 1 回洗浄し、溶媒を真空下で除去する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; PE/DCM, 9/1) により精製し、2 つの生成物を得る。

生成物 A

C_9H_8BrCl ($M=231.5 \text{ g/mol}$)

ESI-MS: 230/232 $[M+H]^+$

R_f (TLC) 0.45 (PE/DCM 9/1)

生成物 B

C_9H_8BrCl ($M=231.5 \text{ g/mol}$)

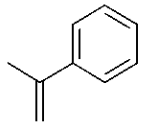
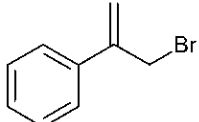
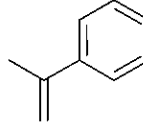
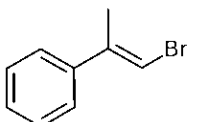
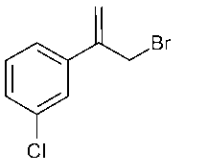
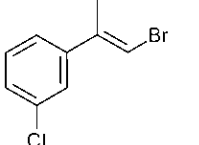
ESI-MS: 230/232 $[M+H]^+$

R_f (TLC) 0.59 (PE/DCM 9/1)

以下の化合物を、上記の一般的手順(中間体 V.1) に従って調製する:

【0087】

【表 8】

中間体	開始材料	構造	反応条件	EI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
V.2. A			130℃ 20分	196/198 $[M+H]^+$	1.05 (A)
V.2. B			130℃ 20分	196/198 $[M+H]^+$	1.13 (A)
V.3. A	XIV.2		130℃ 20分	230/232 $[M+H]^+$	1.11 (A)
V.3. B	XIV.2		130℃ 20分	230/232 $[M+H]^+$	1.19 (A)

【0088】

中間体 V I

中間体 V I. 1 (一般的な経路)

2-[(1E)-2-(4-フルオロフェニル)プロパー-1-エン-1-イル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【0089】

10

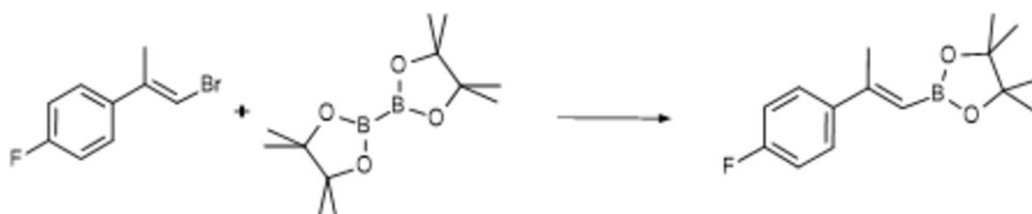
20

30

40

50

【化 3 2】



100 mL のジオキサン中 10.0 g (46.5 mmol) の中間体 IV. 1、17.9 g (69.7 mmol) の 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランおよび 11.9 g (121 mmol) の酢酸カリウムの混合物を、アルゴンでパージする。次に、3.80 g (4.65 mmol) の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) の DCM 複合体 (1:1) を添加し、混合物を 90℃ で 1 時間攪拌する。室温に冷却した後、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および水 (1:1) の混合物で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; CyH/EtOAc) により精製して生成物を得る。

C₁₅H₂₀BF₂O₂ (M = 262.1 g/mol)

ESI-MS: 263 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 1.24 分 (方法 A)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体 VI. 1) に従って調製する:

【0090】

10

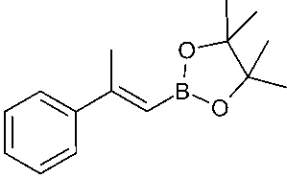
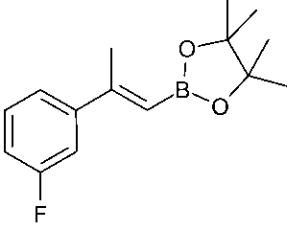
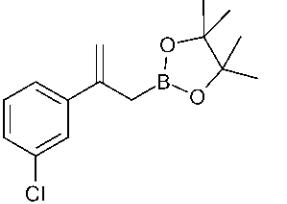
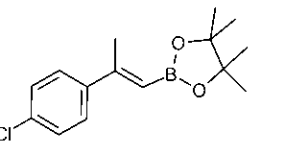
20

30

40

50

【表 9】

中間体	開始材料	構造	反応条件	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
VI.2	V.2.B		100°C 1.5時間	245 [M+H] ⁺	1.20 (A)
VI.3	IV.2.		90°C 2時間	263 [M+H] ⁺	1.25 (A)
VI.4	V.3.A		120°C 20分	279 [M+H] ⁺	1.21 (A)
VI.5	V.1.B		120°C 1時間	279/81 [M+H] ⁺	1.26 (A)

【0091】

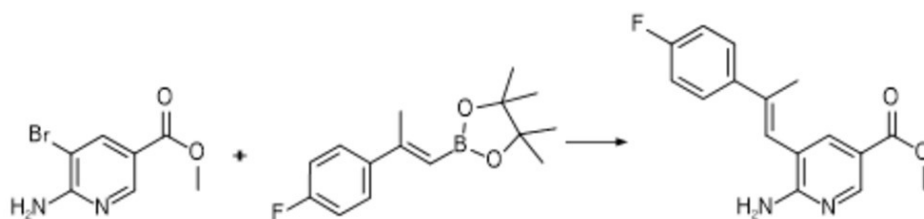
中間体VII

中間体VII. 1 (一般的な経路)

メチル 6-アミノ-5-[(1E)-2-(4-フルオロフェニル)プロパ-1-エン-1-イル]ピリジン-3-カルボキシレート

【0092】

【化33】



5.23 mL (10.5 mmol; 2 mol/L) の Na_2CO_3 溶液および 10 mL のジオキサン中 0.60 g (2.61 mmol) のメチル 6-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボキシレートに 0.69 g (2.61 mmol) の中間体 VI. 1 を添加し、得られた混合物をアルゴンでパージする。次に、302 mg (0.26 mmol) のテト

ラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（0）を添加し、反応混合物を120℃で40分撹拌する。室温に冷却した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液および水（1：1）の混合物で洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。残留している粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル；CyH/EtOAc 1／1）により精製して生成物を得る。

C₁₆H₁₅FN₂O₂（M=286.3g/mol）

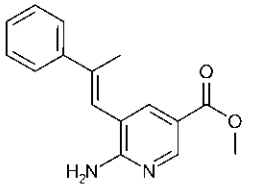
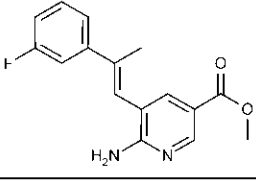
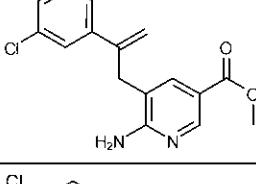
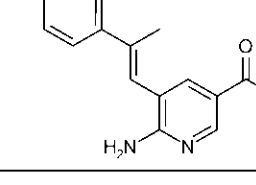
ESI-MS：287 [M+H]⁺

R_t（HPLC）：0.81分（方法A）

以下の化合物を、上記の一般的手順（中間体VII.1）に従って調製する：

【0093】

【表10】

中間体	開始材料	構造	反応条件	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
VII.2	VI.2		120℃ 30分	269 [M+H] ⁺	0.81 (A)
VII.3	VI.3		120℃ 30分	287 [M+H] ⁺	0.82 (A)
VII.4	VI.4		120℃ 40分	303/05 [M+H] ⁺	0.83 (A)
VII.5	VI.5		120℃ 60分	303 [M+H] ⁺	0.86 (A)

【0094】

中間体VII.1

中間体VII.1.1（一般的な経路）

メチル2-（4-フルオロフェニル）-2-メチル-1H,2H,3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート

【0095】

10

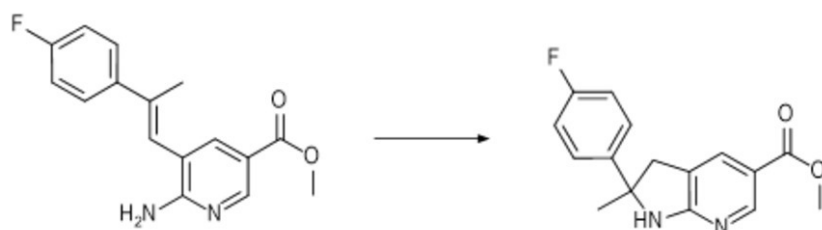
20

30

40

50

【化 3 4】



4.50 g (14.15 mmol) の中間体 VII.1 および 30 mL (428 mmol) の濃 H_2SO_4 の混合物を、室温で 80 分攪拌する。混合物を氷水中に注ぎ、 NaOH (6 mol/L) を用いてわずかに塩基性に変化させ、 DCM で抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残留している固体を、ジエチルエーテルで粉砕する。

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($M = 286.3 \text{ g/mol}$)

ESI-MS: 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC): 0.77 分 (方法 I)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体 VII.1) に従って調製する:

【0096】

【表 11】

中間体	開始材料	構造	反応条件	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
VIII.2	VII.2		室温 10分	269 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.76 (A)
VIII.3	VII.3		室温 20分 シリカゲル、CyH/EtOAc による精製	287 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.77 (A)
VIII.4	VII.4		室温 20分	303 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.82 (A)
VIII.5	VII.5		室温 10分	303 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.76 (A)

【0097】

中間体 IX

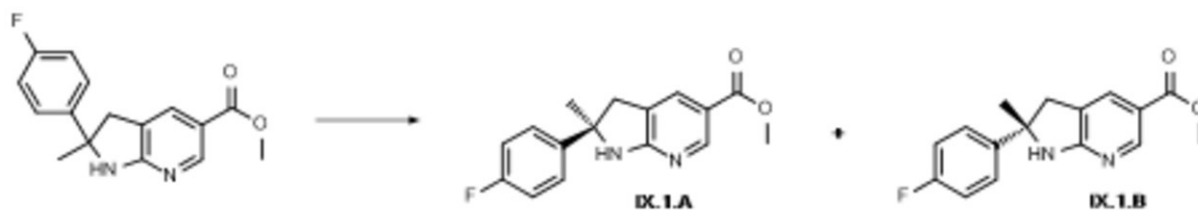
中間体 IX.1 (一般的な経路)

メチル (2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H, 2H, 3H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-5-カルボキシレートおよびメチル (2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H, 2H, 3H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-5

ーカルボキシレート

【 0 0 9 8 】

【 化 3 5 】



10

350mg (1.21mmol) の中間体VIII.1を、キラルSFC（調製規模に
対しての方法E）により分離する。

生成物IX.1.A（第1の溶離）：

$C_{16}H_{15}FN_2O_2$ ($M=286.3\text{ g/mol}$)

ESI-MS: 287 $[M+H]^+$

R_t (HPLC): 2.57分 (方法E)

生成物IX.1.B（第2の溶離）：

$C_{16}H_{15}FN_2O_2$ ($M=286.3\text{ g/mol}$)

R_t (HPLC): 3.88分 (方法E)

以下の化合物を、上記の一般的手順（中間体IX.1）に従って調製する：

20

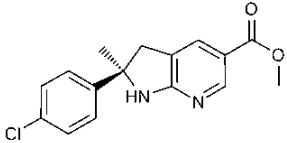
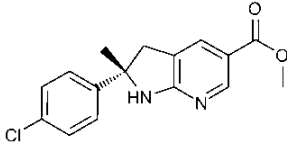
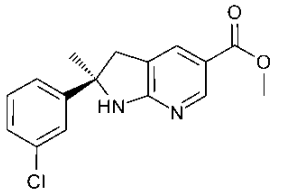
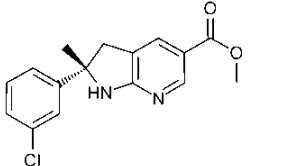
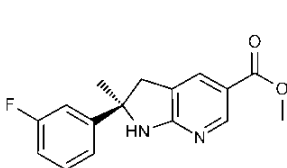
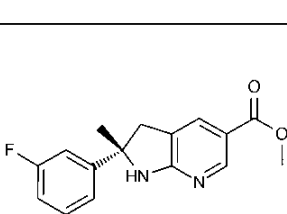
【 0 0 9 9 】

30

40

50

【表 1 2】

中間体	開始材料	構造	HPLC保持時間(方法) [分]
IX.2.A	VIII.5		2.72 (F)
IX.2.B	VIII.5		4.50 (F)
IX.3.A	VIII.4		2.13 (D)
IX.3.B	VIII.4		9.82 (D)
IX.4.A	VIII.3		3.16 (C)
IX.4.B	VIII.3		3.36 (C)

【0100】

中間体 X

中間体 X . 1 . A (一般的な経路)

(2R) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 2-メチル-1H, 2H, 3H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボン酸塩酸塩

【0101】

10

20

30

40

50

【化 3 6】



15 mL の HCl (6 mol/L) 中 980 mg (3.42 mmol) の中間体 IX. 1. A を、90℃で3時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、20 mL のイソプロパノールを添加し、再度真空下で濃縮する。残留している生成物を、DIPEで粉碎する。

$C_{15}H_{13}FN_2O_2 \cdot HCl$ ($M = 308.7 \text{ g/mol}$)

ESI-MS: 273 $[M+H]^+$

R_t (HPLC): 6.87 分 (方法 G)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体 X. 1) に従って調製する:

【0102】

10

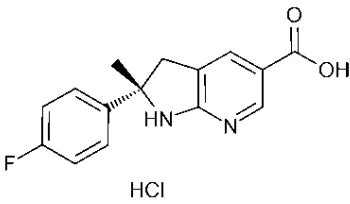
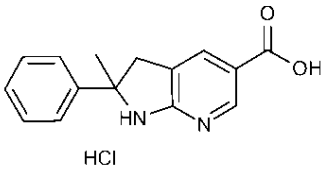
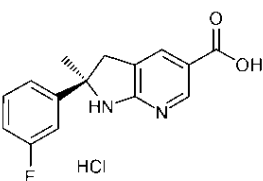
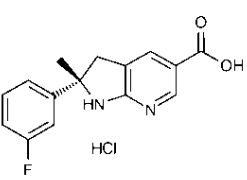
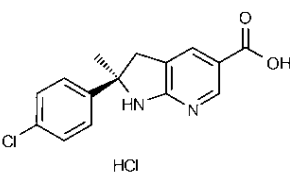
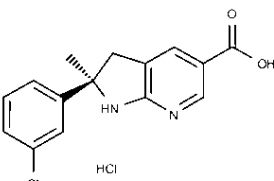
20

30

40

50

【表 1 3】

中間 体	開始材料	構造	反応条件	ESI-MS	HPLC 保持時 間(方法) [分]
X.1.B	IX.1.B		90℃ 3時間	273 [M+H] ⁺	3.35 (G)
X.2	VIII.2		80℃ 1.5時間	255 [M+H] ⁺	0.68 (A)
X.3.A	IX.4.A		90℃ 1時間	273 [M+H] ⁺	0.69 (A)
X.3.B	IX.4.B		90℃ 1時間	273 [M+H] ⁺	0.69 (A)
X.4.A	IX.2.A		90℃ 1時間	289/91 [M+H] ⁺	0.75 (A)
X.5.A	IX.3.A		90℃ 1時間	289/91 [M+H] ⁺	0.74 (A)

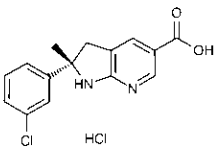
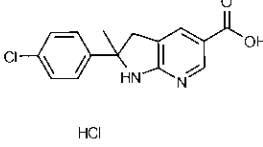
10

20

30

40

50

X.5.B	IX.3.B		90℃ 1時間	289/91 [M+H] ⁺	0.75 (A)
X.6	VIII.5		80℃ 2時間 HPLC(ACN/ H ₂ O/TFA)に よる精製	289/91 [M+H] ⁺	0.76 (A)

10

【0103】

中間体X I

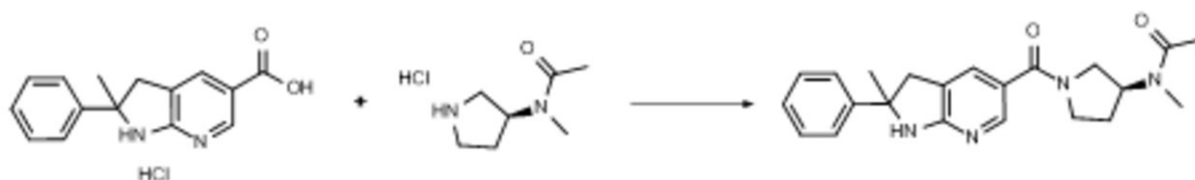
中間体X I . 1 (一般的な経路)

N - [(3 S) - 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 H , 2 H , 3 H -
ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニル] ピロリジン - 3 - イル] - N - メチル
アセトアミド

【0104】

【化37】

20



2 mL の DMF および 161 μ L (0 . 94 mmol) の DIPEA 中 48 mg (0 .
19 mmol) の 中間体 X . 2 および 43 . 8 mg (0 . 25 mmol) の 中間体 X V I
の混合物に、108 mg (0 . 28 mmol) の HATU を添加し、反応混合物を、20
分、室温で攪拌する。反応混合物を、HPLC (ACN / H₂O / NH₄OH) により精製
する。

30

C₂₂H₂₆N₄O₂ (M = 378 . 5 g / mol)

ESI-MS : 379 [M + H] ⁺

R_t (HPLC) : 0 . 82 分 (方法 B)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体 X I . 1) に従って調製する :

【0105】

40

50

【表 1 4】

中間体	開始材料	構造	仕分け区	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
XI.2	XXI.3	XXIII	室温 10分	435 [M+H] ⁺	0.77 (B)
XI.3	XXI.3	XXV	室温 10分	421 [M+H] ⁺	0.73 (B)

10

20

【0106】

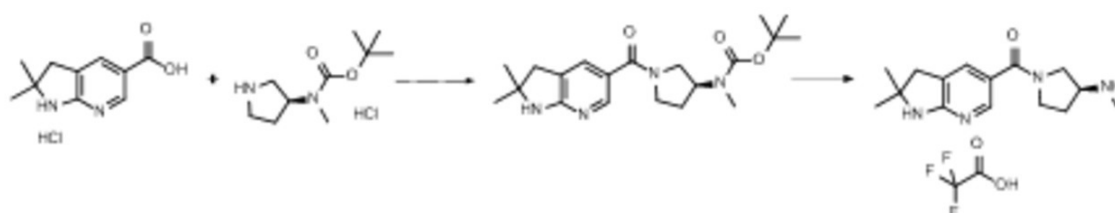
中間体XII

中間体XII. 1 (一般的な経路)

(3S)-1-{2,2-ジメチル-1H,2H,3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル}-N-メチルピロリジン-3-アミン;トリフルオロ酢酸

【0107】

【化38】



30

6 mLのDMFおよび920 μ L (5.36 mmol)のDIPEA中350 mg (1.53 mmol)の中間体XII. 1および540 mg (2.30 mmol)の中間体XVIの混合物に、870 mg (2.30 mmol)のHATUを添加し、反応混合物を数分攪拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH)により精製する。

40

C₂₀H₃₀N₄O₃ (M=374.4 g/mol)

ESI-MS: 375 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.92分 (方法B)

【0108】

上述の中間体を5 mLのDCM中に溶解し、1 mLのTFAを添加し、混合物を室温で2時間攪拌する。その後、すべての揮発分を真空下で除去する。

C₁₅H₂₂N₄O・C₂HF₃O₂ (M=388.4 g/mol)

ESI-MS: 275 [M+H]⁺

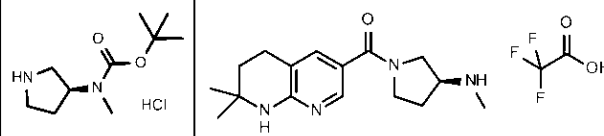
R_t (HPLC): 0.72分 (方法B)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体XII. 1) に従って調製する:

50

【 0 1 0 9 】

【表 1 5】

中間体	開始材料	構造	ESI-MS	HPLC保持時間(方法) [分]
XII.2	III.2		289 [M+H] ⁺	0.75 (B)

10

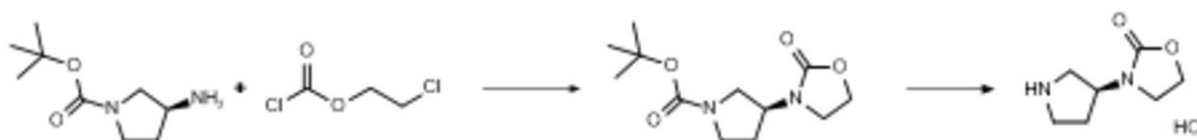
中間体 X I I I

中間体 X I I I . 1 (一般的な経路)

3 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン塩酸塩

【 0 1 1 0 】

【化 3 9】



20

0.5 mL の D C M および 4 mL の N a O H 水溶液 (5 0 %) 中 2.00 g (10.7 mmol) の t e r t - ブチル (3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート
の混合物を、0℃に冷却する。0.5 mL の D C M 中 1.38 g (9.66 mmol) の
2 - クロロエチルカルボノクロリデートを滴下添加し、反応混合物を 0℃で 1 時間撹拌する。
3.48 g (5.37 mmol) のテトラブチルアンモニウムヒドロキシド (M e O H 中 4 0 %) を添加し、混合物を終夜室温で撹拌する。混合物を H₂O でクエンチし、D C M で抽出する。合わせた有機層を相分離器カートリッジ上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去する。

30

【 0 1 1 1 】

粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; C y H / E t O A c) により精製し、溶媒を真空中で除去する。

C₁₂H₂₀N₂O₄ (M = 256.3 g / m o l)E S I - M S : 201 [M - t B U + H]⁺R_t (H P L C) : 0.82 分 (方法 B)

【 0 1 1 2 】

上述の生成物を、2.5 mL のジオキサン、ジオキサン (4 m o l / L) 中 5 mL (20.0 mmol) の H C l およびいくつかの M e O H に添加し、混合物を終夜室温で撹拌する。溶媒を真空中で除去して生成物を得る。

40

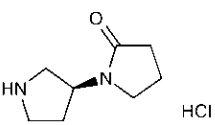
C₇H₁₂N₂O₂ * H C l (M = 192.6 g / m o l)E S I - M S : 157 [M + H]⁺R_t (H P L C) : 0.17 分 (方法 B)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体 X I I I . 1) に従って調製する：

【 0 1 1 3 】

50

【表 16】

中間体	開始材料	構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
XIII .2	tert-ブチル(3 S)-3-アミノ ピロリジン-1 -カルボキシ レート		155 [M+H] ⁺	0.27 (B)

10

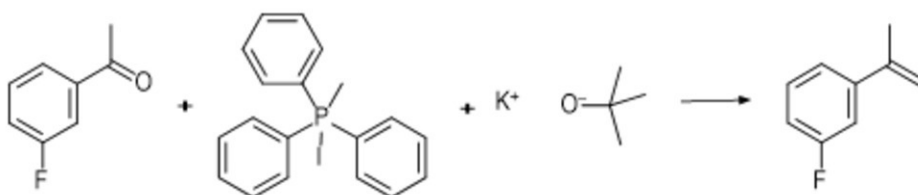
中間体 X I V

中間体 X I V . 1 (一般的な経路)

1-フルオロ-3-(プロパー1-エン-2-イル)ベンゼン

【0114】

【化40】



20

130 mL の THF 中 16.1 g (39.8 mmol) ヨード(メチル)トリフェニルホスファンの混合物を、氷浴を用いて冷却する。次に、4.47 g (39.8 mmol) のカリウム 2-メチルプロパン-2-オレートを氷冷中に添加し、反応混合物を 1 時間攪拌する。その後、20 mL の THF 中 5.00 g (36.2 mmol) の 1-(3-フルオロフェニル)エタン-1-オンの溶液を氷冷中に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌する。

30

【0115】

混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、層を分離する。有機層を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。

50 mL の PE を添加し、混合物を攪拌する。得られた油状物を分離し、PE 層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して生成物を得る。

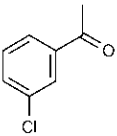
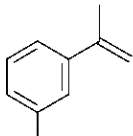
C₉H₉F (M = 136.2 g/mol)EI-MS: 136 [M]⁺R_t (HPLC): 1.09 分 (方法 A)

以下の化合物を、上記の一般的手順(中間体 X I V . 1)に従って調製する:

【0116】

40

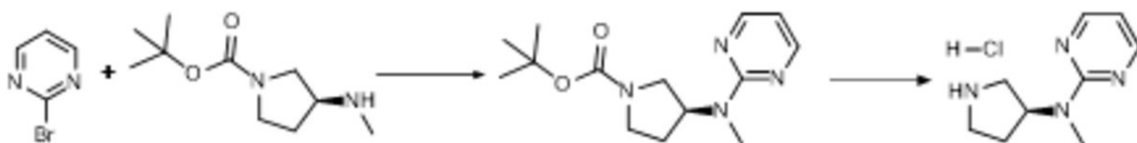
【表 17】

中間体	開始材料	構造	反応条件	EI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
XIV. 2			0℃、1時間 室温、1時間	152 [M*] ⁺	1.14 (A)

10

中間体 X V

N-メチル-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン塩酸塩
【0117】
【化41】



20

1.00g (6.29mmol) の2-ブロモピリミジン、1.51g (7.55mmol) のtert-ブチル(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート、3.81mL (22.0mmol) のDIPEAおよび10mLのDMFの混合物を、120℃で2時間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、粗生成物Aをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH)により精製する。

$C_{14}H_{22}N_4O_2$ (M=278.3g/mol)

ESI-MS: 279 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.87分(方法A)

【0118】

上述の生成物に、10mLのMeOHおよびジオキサン(4mol/L)中4mLのHClを添加し、混合物を終夜室温で攪拌する。溶媒を真空下で除去し、最終生成物を得る。

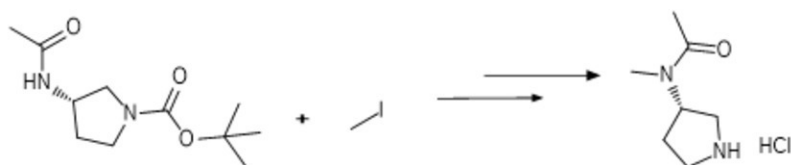
$C_9H_{14}N_4 \cdot HCl$ (M=214.7g/mol)

ESI-MS: 179 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.15分(方法A)

中間体 X V I

N-メチル-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミド塩酸塩
【0119】
【化42】



40

25mLのTHF中2.5g (11.0mmol) のtert-ブチル(3S)-3-アセトアミドピロリジン-1-カルボキシレートおよび1mL (15.9mmol) のヨードメタンの混合物を、-10℃に冷却する。次に、0.75g (18.8mmol) の

50

NaH (60%) を添加し、混合物を終夜室温で撹拌する。反応混合物を H₂O および EtOAc でクエンチし、5 分激しく撹拌する。層を分離し、H₂O 層を EtOAc で抽出する。合わせた有機層を相分離器カートリッジ上で乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をジオキサン中 10 mL の HCl で処理し、室温で撹拌する。得られた沈殿物を濾別し、ジオキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて生成物を得る。

C₇H₁₄N₂O * HCl (M = 178.7 g/mol)

ESI-MS: 143 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.29 分 (方法 B)

【0120】

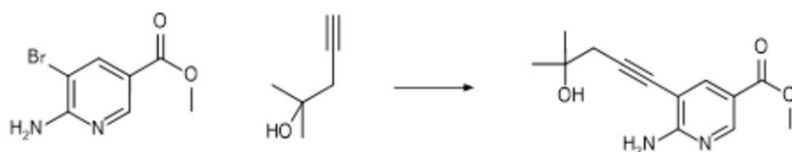
中間体 XVI I

中間体 XVI I. 1 (一般的な経路)

メチル 6-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンタ-1-イン-1-イル)ピリジン-3-カルボキシレート

【0121】

【化 43】



8 mL の ACN 中 0.40 g (1.73 mmol) のメチル 6-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボキシレートおよび 0.22 g (2.25 mmol) の 2-メチルペンタ-4-イン-2-オールに、0.84 mL (6.06 mmol) の TEA、33.0 mg (0.17 mmol) の Cu(I) I および 0.20 g (0.17 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) を添加し、反応混合物を 80 °C で 1 時間撹拌する。室温に冷却した後、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液およびアンモニア (9:1) の混合物で洗浄し、有機層を相分離器カートリッジ上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。残留している粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; CyH/EtOAc 9/1) により精製して生成物を得る。

C₁₃H₁₆N₂O₃ (M = 248.2 g/mol)

ESI-MS: 249 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.67 分 (方法 A)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体 XVI I. 1) に従って調製する:

【0122】

10

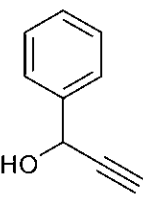
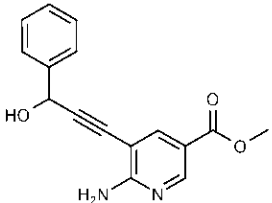
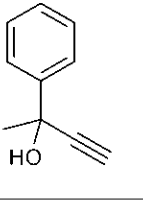
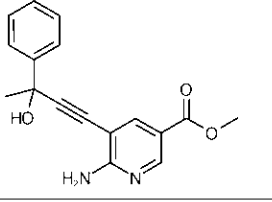
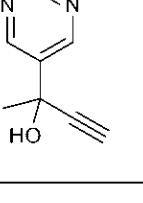
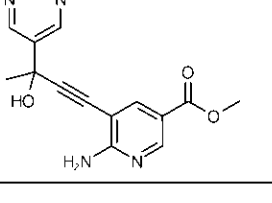
20

30

40

50

【表 18】

中間体	開始材料	構造	反応条件	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
XVII.2			80℃ 1.5時間 HPLC(ACN/ H ₂ O/NH ₄ OH) による精製	283 [M+H] ⁺	0.87 (B)
XVII.3			80℃ 1.5時間 HPLC(ACN/ H ₂ O/NH ₄ OH) による精製	297 [M+H] ⁺	0.92 (B)
XVII.4			80℃ 35分	299 [M+H] ⁺	0.68 (A)

【0123】

中間体XVII.1

中間体XVII.1.1 (一般的な経路)

メチル6-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)ピリジン-3-カルボキシレート

【0124】

【化44】



0.40 g (1.61 mmol) の中間体XVII.1.1、40.0 mg のPd/C (10%) および10 mL のMeOHの混合物を、室温および3 bar のH₂で1時間水素化する。混合物を濾過し、溶媒を真空下で除去して生成物を得る。

C₁₃H₂₀N₂O₃ (M=252.3 g/mol)

ESI-MS: 253 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.63 分 (方法A)

以下の化合物を、上記の一般的な手順 (中間体XVII.1.1) に従って調製する:

【0125】

10

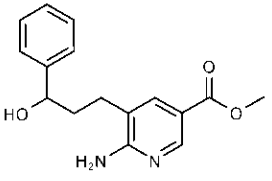
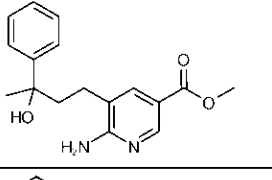
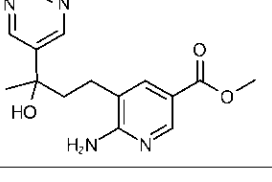
20

30

40

50

【表 19】

中間体	開始材料	構造	反応条件	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
XVIII. 2	XVII.2		HPLC(ACN/H ₂ O/NH ₄ OH)による精製	287 [M+H] ⁺	0.85 (B)
XVIII. 3	XVII.3		HPLC(ACN/H ₂ O/NH ₄ OH)による精製	301 [M+H] ⁺	0.88 (B)
XVIII. 4	XVII.4		Pd(II)OH, EtOH 室温, 終夜	303 [M+H] ⁺	0.58 (A)

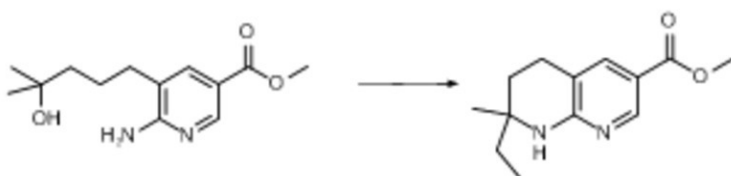
【0126】

中間体XIX

メチル7-エチル-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【0127】

【化45】



500mg (1.98mmol) の中間体XVII.1および5mLの濃H₂SO₄の混合物を、室温で攪拌する。反応混合物を氷上に注ぎ、NaOH水溶液(濃: 4mol/L)を使用して慎重に塩基化する。水相をDCMで2回抽出する。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去する。粗生成物を、HPLC(ACN/H₂O/TFA)により精製する。

C₁₃H₁₈N₂O₂ (M=234.2g/mol)

ESI-MS: 235 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.71分(方法A)

中間体XX

メチル6-アミノ-5-(3-クロロ-3-フェニルプロピル)ピリジン-3-カルボキシレート

【0128】

10

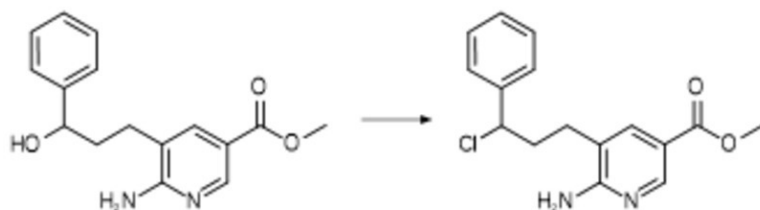
20

30

40

50

【化 4 6】



1 mL のトリクロロメタン中 0.12 g (0.43 mmol) の XVII. 2 の溶液に、93.7 μ L (1.29 mmol) の塩化チオニルを添加し、混合物を 60 $^{\circ}$ C で終夜撹拌する。溶媒を真空下で除去して粗生成物を得る。

$C_{16}H_{17}ClN_2O_2$ ($M = 304.7$ g/mol)

ESI-MS: 305 / 307 [$M+H$]⁺

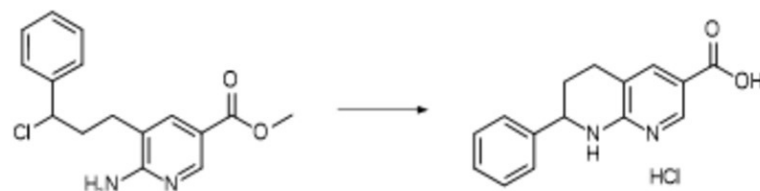
R_t (HPLC): 0.81 分 (方法 A)

中間体 XXI

中間体 XXI. 1 (一般的な経路)

7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸
【0129】

【化 4 7】



1 mL の HCl (6 mol/L) 中 0.13 g (0.43 mmol) の中間体 XX の混合物を、100 $^{\circ}$ C で 1.5 時間撹拌する。溶媒を真空下で除去して粗生成物を得る。

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ ($M = 254.2$ g/mol)

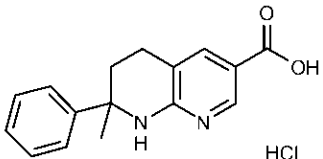
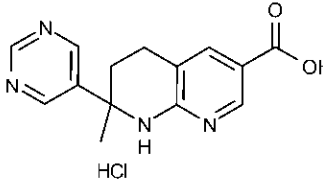
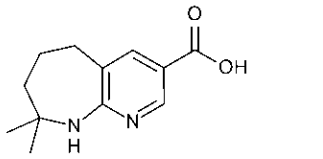
ESI-MS: 255 [$M+H$]⁺

R_t (HPLC): 0.70 分 (方法 A)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (中間体 XXI. 1) に従って調製する：

【0130】

【表 20】

中間体	開始材料	構造	仕 様 区 区	ESI-MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
XXI.2	XXII.1		100℃ 1.5時間	269 [M+H] ⁺	0.74 (A)
XXI.3	XVIII.4		120℃ 1.5時間	271 [M+H] ⁺	0.48 (A)
XXI.4	XVIII.1		100℃ 16時間 HPLCを 介した精 製	221 [M+H] ⁺	0.66 (H)

10

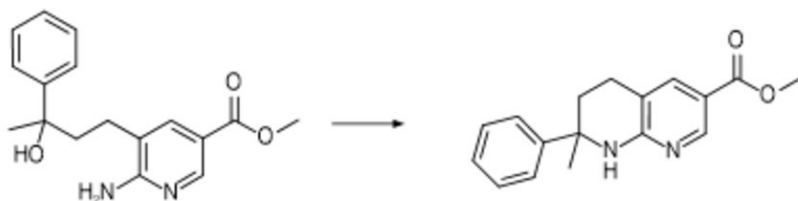
20

中間体 X X I I

メチル 7-メチル-7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【0131】

【化48】



30

1 mL のトリクロロメタン中 0.10 g (0.33 mmol) の実施例 XVII.3 の溶液に、72.6 μL (1.00 mmol) の塩化チオニルを添加し、混合物を 60℃ で終夜撹拌する。さらなる 73 μL (1.00 mmol) の塩化チオニルを添加し、混合物を 60℃ で 3 時間撹拌する。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を HPLC (ACN/H₂O/TFA) により精製する。

C₁₇H₁₈N₂O₂ (M = 282.3 g/mol)ESI-MS: 283 [M+H]⁺R_t (HPLC): 0.82 分 (方法 A)

中間体 X X I I I

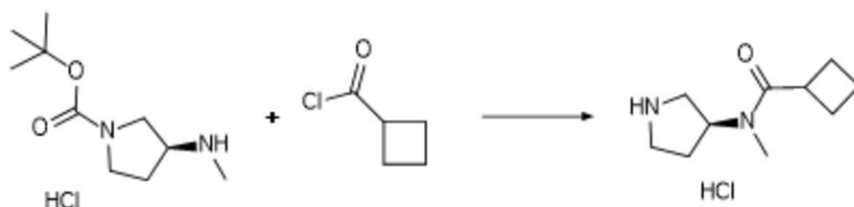
N-メチル-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]シクロブタンカルボキサミド

【0132】

40

50

【化49】



25 mLのDCM中1.00 g (4.22 mmol)のtert-ブチル(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート塩酸塩および2.94 mL (21.1 mmol)のTEAの混合物に、0.53 mL (4.65 mmol)シクロブタンカルボニルクロリドを氷冷下で滴下添加し、混合物を0℃で10分撹拌する。次に、固体を濾別し、濾液を飽和NH₄Cl溶液で1x、飽和NaHCO₃溶液で1x、および飽和NaCl溶液で1x、洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。

10

【0133】

次に、残渣を3 mLのMeOHに添加し、その後ジオキサン(4 mol/L)中3 mL (12.0 mmol)のHClを添加する。混合物を、終夜室温で撹拌する。溶媒を真空下で除去して粗生成物を得る。

20

C₁₀H₁₈N₂O・HCl (M=218.7 g/mol)

ESI-MS: 183 [M+H]⁺

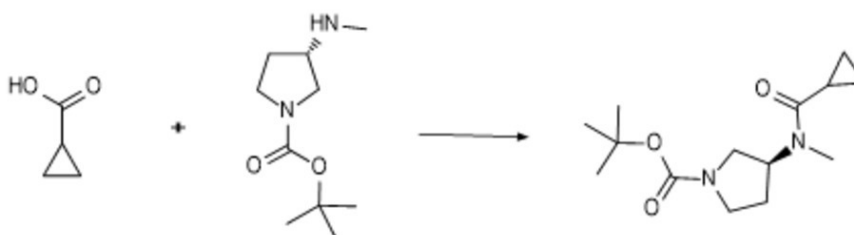
R_t (HPLC): 0.67分(方法B)

中間体XXIV

tert-ブチル(3S)-3-(N-メチルシクロプロパンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0134】

【化50】



30

10 mLのDMF中0.38 mL (4.77 mmol)のシクロプロパンカルボン酸、1.00 g (4.99 mmol)のtert-ブチル(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート、1.69 g (5.25 mmol)のTBTUおよび2.06 mL (11.9 mmol)のDIPEAの混合物を、終夜室温で撹拌する。溶媒を真空下で除去する。残渣を20 mLの飽和NaHCO₃溶液で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して生成物を得る。

40

C₁₄H₂₄N₂O₃ (M=268.3 g/mol)

ESI-MS: 269 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.51分(方法A)

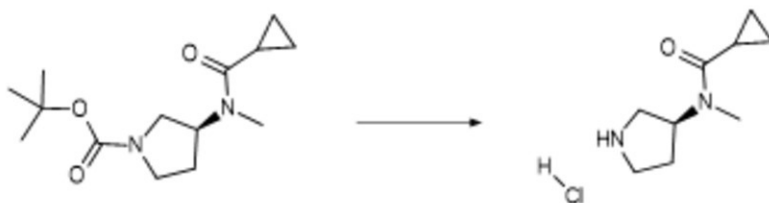
中間体XXV

N-メチル-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩

【0135】

50

【化51】



1. 27 g の中間体 XXIV、ジオキサン（4 mol/L）中 10 mL（40.0 mmol）の HCl および 10 mL のジオキサンの混合物を、終夜室温で攪拌する。溶媒を真空下で除去して生成物を得る。

$C_9H_{16}N_2O \cdot HCl$ ($M = 204.7 \text{ g/mol}$)

ESI-MS: 169 $[M+H]^+$

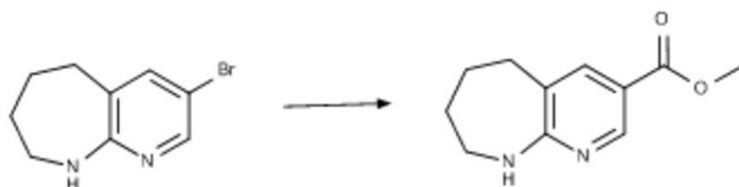
R_t (HPLC): 0.58 分 (方法 B)

中間体 XXV

メチル 5H, 6H, 7H, 8H, 9H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-3-カルボキシレート

【0136】

【化52】



2 mL のメタノールおよび 2 mL の DMF に、0.20 g（0.88 mmol）の 3-ブロモ-5H, 6H, 7H, 8H, 9H-ピリド [2, 3-b] アゼピン、0.02 g（44.0 μmol ）の 1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、0.01 g（44.0 μmol ）の $Pd(OAc)_2$ および 0.25 mL の TEA（1.76 mmol）を与える。脱気した後、反応混合物を CO（5 bar）でパージし、80℃で 18 時間攪拌する。室温に冷却した後、混合物を濾過し、溶媒を真空下で除去する。粗生成物を、HPLC（ACN/H₂O/NH₃）により精製する。

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ ($M = 206.2 \text{ g/mol}$)

ESI-MS: 207 $[M+H]^+$

R_t (HPLC): 0.85 分 (方法 B)

【0137】

最終化合物の調製

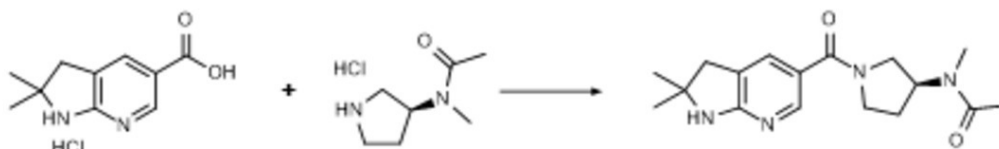
(実施例 1)

(実施例 1.1 (一般的な経路))

N-[(3S)-1-{2,2-ジメチル-1H,2H,3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル}ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド

【0138】

【化53】



1 mL の DMF 中 33.0 mg（0.14 mmol）の中間体 III.1 および 38.

7 mg (0.22 mmol) の中間体 XVI の混合物に、74.0 μ L (0.43 mmol) の DIPEA および 82.3 mg (0.22 mmol) の HATU を添加し、反応混合物を数分攪拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH) により精製して、生成物を得る。

C₁₇H₂₄N₄O₂ (M = 316.4 g/mol)

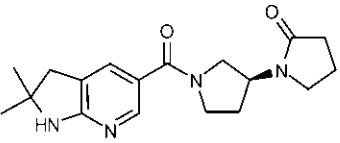
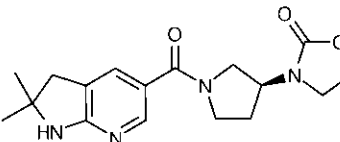
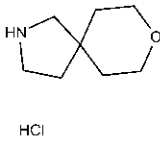
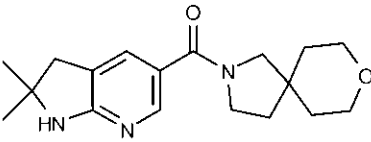
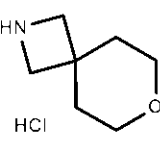
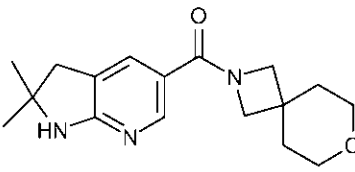
ESI-MS : 317 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.71 分 (方法 B)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (実施例 1.1) に従って調製する：

【0139】

【表 21】

実施例	開始材料		構造	仕 料 温 度	ESI-MS	HPLC 保持 時間(方法) [分]
1.2	III.1	XIII.2		室温 5分	329 [M+H] ⁺	0.72 (B)
1.3	III.1	XIII.1		室温 5分	331 [M+H] ⁺	0.70 (B)
1.4	III.1	 HCl		室温 10分	316 [M+H] ⁺	0.78 (B)
1.5	III.1	 HCl		室温 10分	302 [M+H] ⁺	0.74 (B)

【0140】

(実施例 2)

(実施例 2.1 (一般的な経路))

N-[(3S)-1-{2,2-ジメチル-1H,2H,3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル}ピロリジン-3-イル]-N-メチルシクロブタンカルボキサミド

【0141】

10

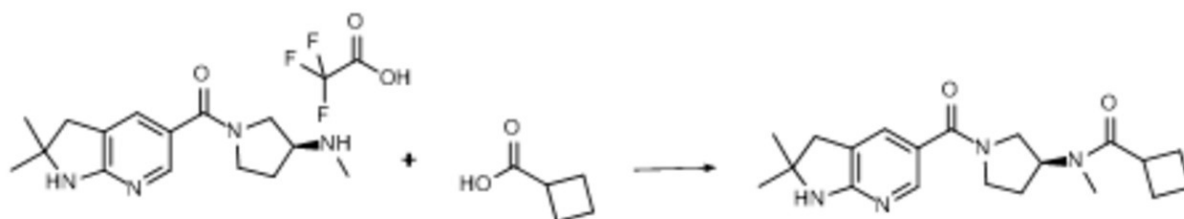
20

30

40

50

【化 5 4】



10

1 mL (119 mmol) の DMF および 77.0 μ L (0.45 mmol) の DIPEA 中 50.0 mg (0.13 mmol) の中間体 XII.1 および 19.3 mg (0.19 mmol) のシクロブタンカルボン酸の混合物に、73.4 mg (0.19 mmol) の HATU を添加し、反応混合物を、室温で 30 分攪拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH) により精製して、生成物を得る。

C₁₇H₂₄N₄O₂ (M = 356.5 g/mol)

ESI-MS : 357 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.89 分 (方法 B)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (実施例 2.1) に従って調製する：

20

【0142】

【表 22】

実施例	開始材料	構造	条件	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
2.2	XII.1 		室温 30分	368 [M+H] ⁺	0.76 (B)
2.3	XII.1 		室温 30分	371 [M+H] ⁺	0.91 (B)
2.4	XII.1 		室温 30分	393 [M+H] ⁺	0.81 (B)
2.5	XII.1 		室温 30分	343 [M+H] ⁺	0.90 (B)

30

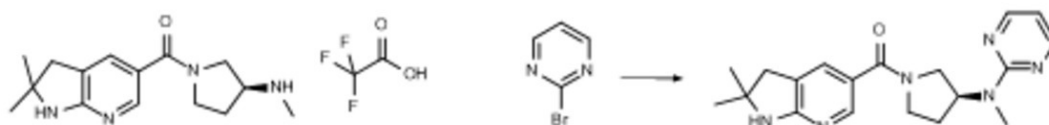
40

(実施例 3)

N-[(3S)-1-{2,2-ジメチル-1H,2H,3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル}ピロリジン-3-イル]-N-メチルピリミジン-2-アミン
【0143】

50

【化 5 5】



111 μ L (0.64 mmol) の DIPEA および 1.5 mL (18.4 mmol) の DMF 中 50.0 mg (0.13 mmol) の中間体 XII. 1 および 22.5 mg (0.14 mmol) 2-ブromo-ピリジンの混合物を、終夜、120℃で攪拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH) により精製して、生成物を得る。

C₁₇H₂₄N₄O₂ (M = 352.4 g/mol)

ESI-MS: 353 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.83 分 (方法 B)

【0144】

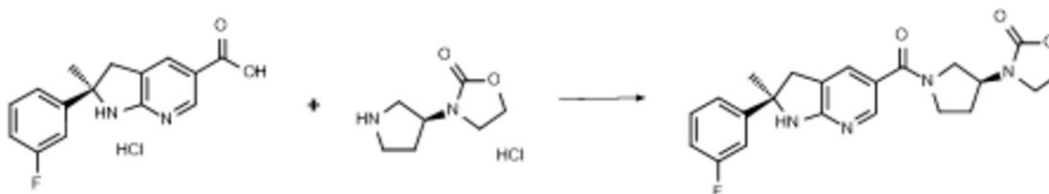
(実施例 4)

(実施例 4.1 (一般的な経路))

3-[(3S)-1-[(2R)-2-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-1H, 2H, 3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル]ピロリジン-3-イル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0145】

【化 5 6】



2 mL (30.6 mmol) の DMF および 149 μ L (0.87 mmol) の DIPEA 中 45.0 mg (0.15 mmol) の中間体 X. 3. A および 33.7 mg (0.18 mmol) の中間体 XII. 1 の混合物に、83.1 mg (0.22 mmol) の HATU を添加し、反応混合物を数分攪拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH) により精製して、生成物を得る。

C₂₂H₂₃FN₄O₃ (M = 410.4 g/mol)

ESI-MS: 411 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.70 分 (方法 A)

以下の化合物を、上記の一般的な手順 (実施例 4.1) に従って調製する：

【0146】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

実施例	開始材料		構造	分析条件	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
4.2	X.3.B	XVI		室温 5分	397 [M+H] ⁺	0.35 (B)
4.3	X.3.A	XVI		室温 5分	397 [M+H] ⁺	0.70 (A)
4.4	X.3.A	XIII.2		室温 5分	409 [M+H] ⁺	0.83 (B)

【0147】

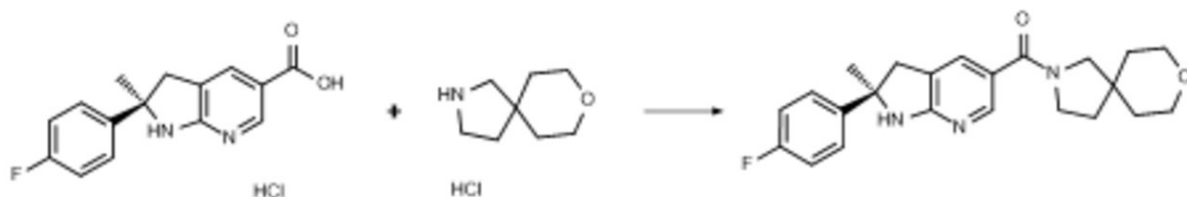
(実施例5)

(実施例5.1(一般的な経路))

2-[(2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H,2H,3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル]-8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン

【0148】

【化57】



1. 5mL (22.9mmol) のDMFおよび66.4μL (0.39mmol) のDIPEA中40.0mg (0.13mmol) の中間体X.1.Aおよび27.6mg (0.16mmol) の8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩の混合物に、73.9mg (0.19mmol) のHATUを添加し、反応混合物を2分攪拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH) により精製して、生成物を得る。
C₂₃H₂₆FN₃O₂ (M=395.4g/mol)

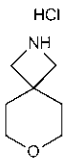
ESI-MS : 396 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.89分 (方法B)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (実施例 5.1) に従って調製する :

【0149】

【表 24】

実施例	開始材料	構造	反応条件	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
5.2	X.1.A	XIII.1	室温 5分	411 [M+H] ⁺	0.83 (B)
5.3	X.1.A	XIII.2	室温 5分	409 [M+H] ⁺	0.83 (B)
5.4	X.1.B	XVI	室温 5分	397 [M+H] ⁺	3.66 (K)
5.5	X.1.A	XV	室温 2分	433 [M+H] ⁺	0.94 (B)
5.6	X.1.A	 HCl	室温 2分	382 [M+H] ⁺	0.87 (B)

【0150】

(実施例 6)

N-[(3S)-1-[(2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H, 2H, 3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル]-ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド

【0151】

10

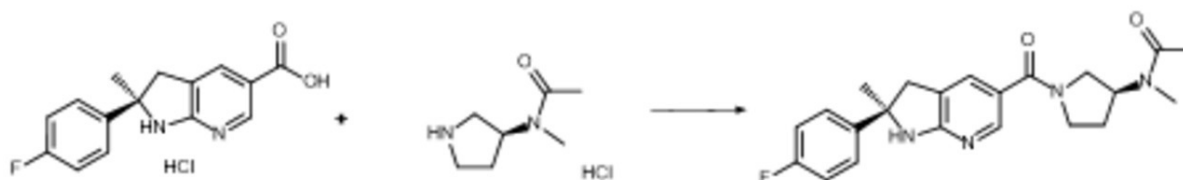
20

30

40

50

【化58】



3.65 mL (21.4 mmol) の DIPEA および 20 mL の DMF 中 1.65 g (5.34 mmol) の中間体 X. 1. A および 1.15 g (6.41 mmol) の中間体 XVI の混合物に、1.80 g (5.61 mmol) の TBTU を添加し、反応混合物を、室温で 10 分撹拌する。反応物を NaHCO₃ 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル；EtOAc / MeOH 4 / 1）により精製し、溶媒を真空下で除去する。残渣を DIPE で粉砕し、固体を濾別し、DIPE で洗浄し、50℃の真空下で乾燥させて、生成物を得る。

C₂₂H₂₅FN₄O₂ (M = 396.5 g/mol)

ESI-MS : 397 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 3.19 分 (方法 K)

【0152】

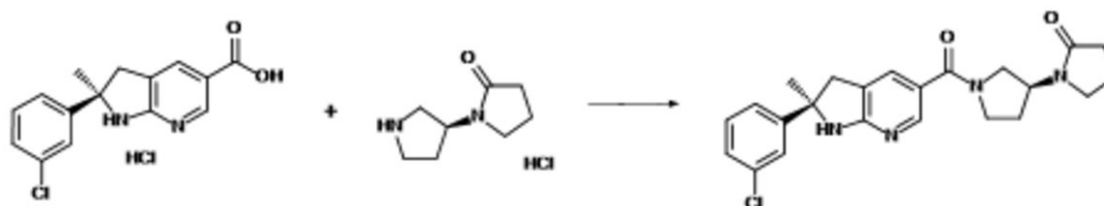
(実施例 7)

(実施例 7. 1 (一般的な経路))

(3'-S) - 1' - [2 - (3-クロロフェニル) - 2-メチル-1H, 2H, 3H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボニル] - [1, 3'-ビピロリジン] - 2-オン

【0153】

【化59】



2 mL (30.6 mmol) の DMF および 110 μL (0.65 mmol) の DIPEA 中 35.0 mg (0.11 mmol) の中間体 X. 5. A および 22.6 mg (0.12 mmol) の中間体 XII の混合物に、61.4 mg (0.16 mmol) の HATU を添加し、反応混合物を数分撹拌する。混合物を、HPLC (ACN / H₂O / NH₄OH) により精製して、生成物を得る。

C₂₃H₂₅ClN₄O₂ (M = 424.9 g/mol)

ESI-MS : 425 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.74 分 (方法 A)

以下の化合物を、上記の一般的手順（実施例 7. 1）に従って調製する：

【0154】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

実施例	開始材料	構造	反応条件	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
7.2	X.5.A	XVI	室温 5分	413 [M+H] ⁺	0.73 (B)
7.3	X.5.B	XVI	室温 5分	413 [M+H] ⁺	0.74 (A)
7.4	X.5.A	XIII.1	室温 5分	427 [M+H] ⁺	0.74 (A)

【0155】

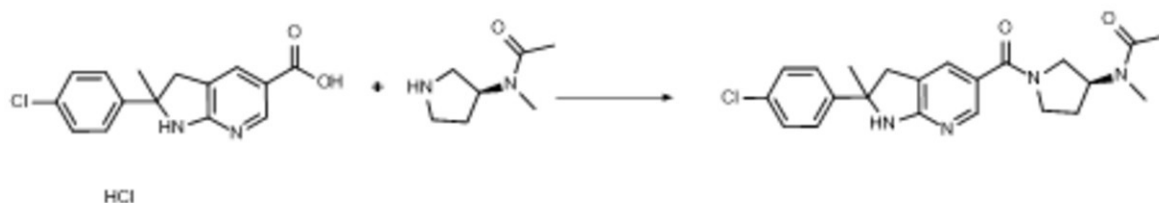
(実施例8)

(実施例8.1 (一般的な経路))

N-[(3S)-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H, 2H, 3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル]ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド

【0156】

【化60】



3 mL (45.9 mmol) の DMF および 315 μ L (1.85 mmol) の DIPEA 中 100 mg (0.31 mmol) の中間体 X.6 および 65.6 mg (0.46 mmol) の N-メチル-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの混合物に、175 mg (0.46 mmol) の HATU を添加し、反応混合物を 20 分攪拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH) により精製して、生成物を得る。

C₂₂H₂₅ClN₄O₂ (M = 412.9 g/mol)

ESI-MS: 413 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.87 分 (方法 B)

以下の化合物を、上記の一般的な手順 (実施例 8.1) に従って調製する:

【0157】

【表 2 6】

実施例	開始材料		構造	反応条件	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
8.2	X.4.A	XIII.1		室温 1時間	427 [M+H] ⁺	0.88 (B)
8.3	X.4.A	XIII.2		室温 1時間	425 [M+H] ⁺	0.87 (B)

10

【0158】

(実施例9)

20

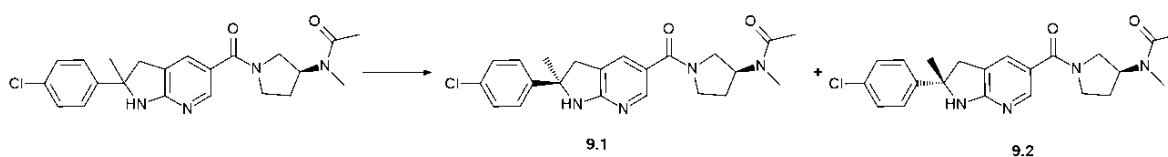
(実施例9.1および9.2(一般的な経路))

N-[(3S)-1-[(2R)-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H,2H,3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル]ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミドおよび

N-[(3S)-1-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H,2H,3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル]ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド

【0159】

【化61】



30

160mg(0.39mmol)の実施例8.1を、キラルSFC(方法K)によりそのジアステレオ異性体に分離する。

生成物9.1(第1の溶離):

C₂₂H₂₅ClN₄O₂(M=412.9g/mol)

ESI-MS: 413[M+H]⁺

R_t(HPLC): 4.58分(方法K)

40

生成物9.2(第2の溶離):

C₂₂H₂₅ClN₄O₂(M=412.9g/mol)

ESI-MS: 413[M+H]⁺

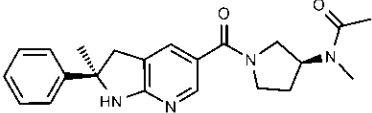
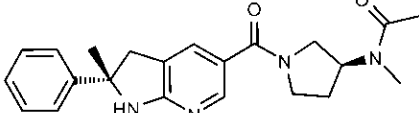
R_t(HPLC): 5.08分(方法K)

以下の化合物を、上記の一般的手順(実施例9.1)に従って調製する:

【0160】

50

【表 27】

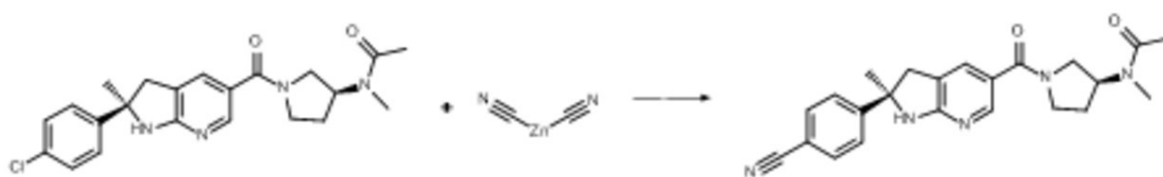
実施例	開始材料	構造	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
9.3	XI.1		379 [M+H] ⁺	3.51 (K)
9.4	XI.1		379 [M+H] ⁺	3.99 (K)

(実施例 10)

N-[(3S)-1-[(2R)-2-(4-シアノフェニル)-2-メチル-1H, 2H, 3H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニル]ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド

【0161】

【化62】



56.0mg (0.14mmol)の実施例9.1および31.9mg (0.27mmol)の亜鉛-ジカルボニトリルを2mLのDMF中に溶解し、アルゴンでパージする。次に、10.0mg (0.014mmol)の[2-(2-アミノエチル)フェニル] (クロロ)パラジウム；ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリス(プロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル]ホスファンを添加し、反応混合物を130℃で20分攪拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH)により精製して、生成物を得る。

C₂₃H₂₅N₅O₂ (M=403.4g/mol)

ESI-MS: 404 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.78分 (方法B)

【0162】

(実施例 11)

(実施例 11.1 (一般的な経路))

2-(7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボニル)-8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン

【0163】

【化63】



2 mL (30.6 mmol) の DMF および 106 μ L (0.62 mmol) の DIPEA 中 50.0 mg (0.21 mmol) の中間体 III.2 および 43.9 mg (0.25 mmol) の 8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩の混合物に、118 mg (0.31 mmol) の HATU を添加し、反応混合物を 10 分撹拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH) により精製して、生成物を得る。

C₁₉H₂₇N₃O₂ (M = 329.4 g/mol)

ESI-MS: 330 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0.85 分 (方法 B)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (実施例 11.1) に従って調製する:

【0164】

10

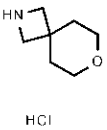
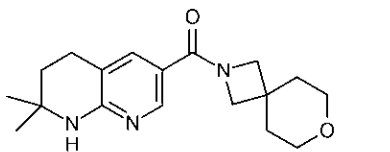
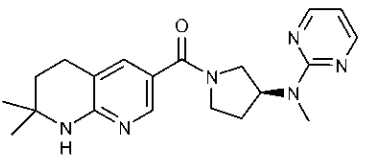
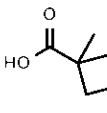
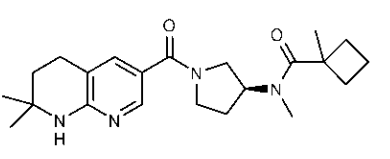
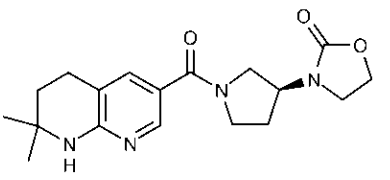
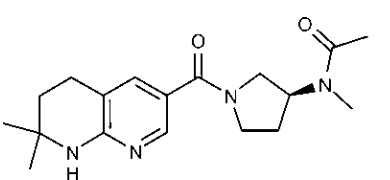
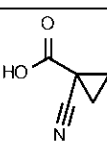
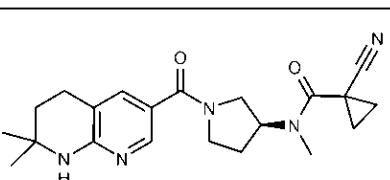
20

30

40

50

【表 2 8】

実施例	開始材料	構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
11.2	III.2  HCl		316 [M+H] ⁺	0.79 (B)
11.3	III.2 XV		367 [M+H] ⁺	0.88 (B)
11.4	XII.2 		385 [M+H] ⁺	0.92 (B)
11.5	III.2 XIII.1		345 [M+H] ⁺	0.75 (B)
11.6	III.2 XVI		331 [M+H] ⁺	0.76 (B)
11.7	XII.2 		382 [M+H] ⁺	0.82 (B)

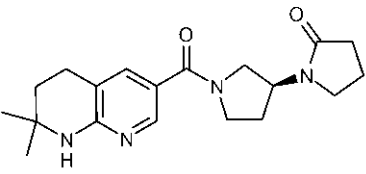
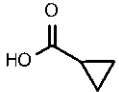
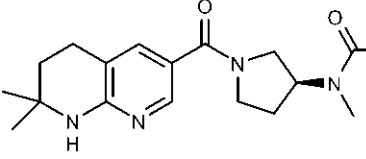
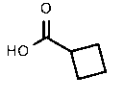
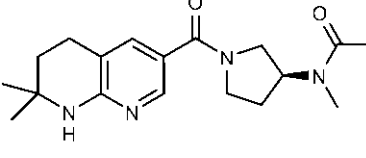
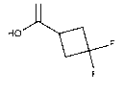
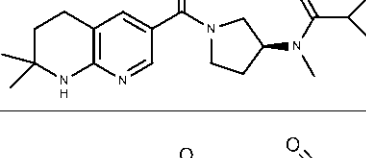
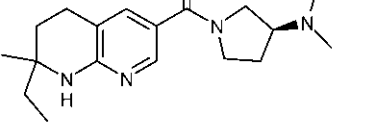
10

20

30

40

50

11.8	III.2	XIII.2		343 [M+H]] ⁺	0.77 (B)
11.9	XII.2			357 [M+H]] ⁺	0.82 (B)
11.10	XII.2			371 [M+H]] ⁺	0.85 (B)
11.11	XII.2			407 [M+H]] ⁺	0.86 (B)
11.12 [†]	III.3	XVI		345 [M+H]] ⁺	0.80 (B)

[†] 反応時間60分、室温

【0165】

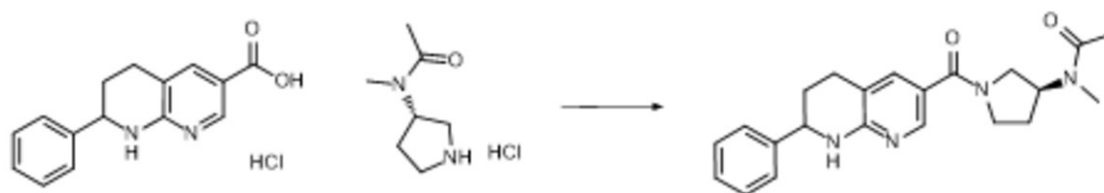
(実施例12)

(実施例12.1 (一般的な経路))

N-メチル-N-[(3S)-1-(7-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボニル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド

【0166】

【化64】



1 mLのDMFおよび0.17 mL (0.99 mmol)のDIPEA中48.0 mg (0.17 mmol)の中間体XXI.1および35.4 mg (0.20 mmol)の中間体XVIの混合物に、69.1 mg (0.18 mmol)のHATUを添加し、反応混合物を室温で10分攪拌する。混合物を、HPLC (ACN/H₂O/NH₄OH)により精製して、生成物を得る。

C₂₂H₂₆N₄O₂ (M=378.4 g/mol)

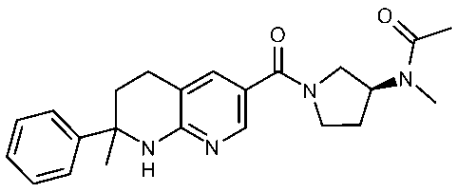
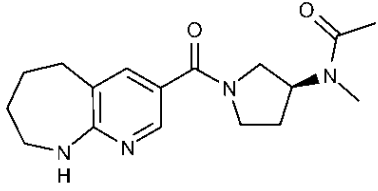
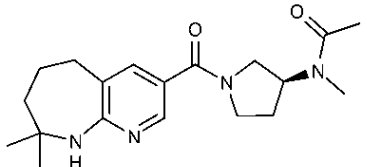
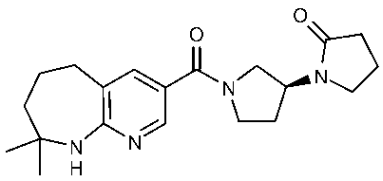
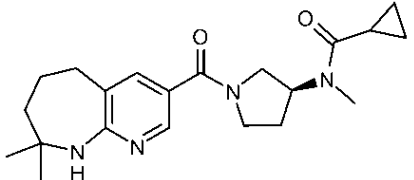
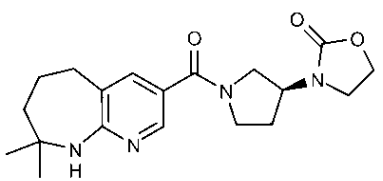
ESI-MS: 379 [M+H]⁺

R_t (HPLC) : 0.85分 (方法B)

以下の化合物を、上記の一般的手順 (実施例 12.1) に従って調製する :

【0167】

【表29】

実施例	開始材料		構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
12.2	XXI.2	XVI		393 [M+H] ⁺	0.73 (A)
12.3	III.4	XVI		317 [M+H] ⁺	0.45 (L)
12.4	XXI.4	XVI		345 [M+H] ⁺	0.80 (B)
12.5	XXI.4	XIII.2		357 [M+H] ⁺	0.81 (B)
12.6	XXI.4	XXV		371 [M+H] ⁺	0.87 (B)
12.7	XXI.4	XIII.1		359 [M+H] ⁺	0.80 (B)

【0168】

(実施例 13)

(実施例 13.1 および 13.2 (一般的な経路))

N-メチル-N-[(3S)-1-[(7R)-7-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボニル]ピロリジン-3-イル]シクロブタンカルボキサミドおよび

10

20

30

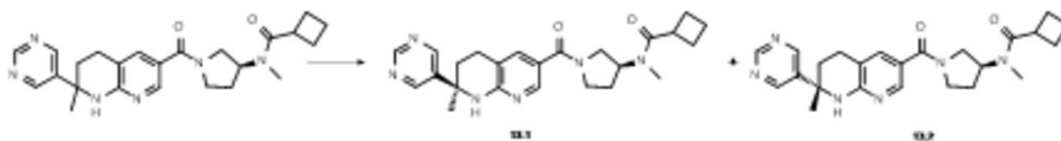
40

50

N-メチル-N-[(3S)-1-[(7S)-7-メチル-7-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボニル]ピロリジン-3-イル]シクロブタンカルボキサミド

【0169】

【化65】



50.0mg (0.12mmol) の中間体XI.2を、キラルSFC（方法K）により精製する。

実施例13.1（第1の溶離）：

$C_{24}H_{30}N_6O_2$ (M=434.5g/mol)

ESI-MS: 435 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 4.52分 (方法K)

実施例13.2（第2の溶離）：

$C_{24}H_{30}N_6O_2$ (M=434.5g/mol)

ESI-MS: 435 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 5.09分 (方法K)

以下の化合物を、上記の一般的手順（実施例13.1および13.2）に従って調製する：

【0170】

【表30】

実施例	開始材料	構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
13.3	XI.3		421 [M+H] ⁺	2.98 (J)
13.4	XI.3		421 [M+H] ⁺	3.76 (J)

分析HPLC法

方法A

【0171】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[水0.1%TFA (v/v)]	%溶液 [アセトニトリル]	流速 [ml/分]	温度[°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

カラム:Sunfire C18_3.0×30 mm_2.5 μm

10

方法 B

【0 1 7 2】

【表 3 2】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[水0.1%NH ₃]	%溶液 [アセトニトリル]	流速 [ml/分]	温度[°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

カラム:XBridge C18_3.0×30mm_2.5 μm

20

方法 C

【0 1 7 3】

【表 3 3】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[scCO ₂]	%溶液[MeOH 20mM NH ₃]	流速 [ml/分]	温度[°C]	背圧[PSI]
0.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0

カラム:Lux(登録商標)セルロース-4_4.6×250mm_5 μm

調製規模に対して:Lux(登録商標)セルロース-4_21.2×250mm_5 μm;流速60mL/分

40

方法 D

50

【 0 1 7 4 】

【表 3 4】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[scCO ₂]	%溶液[IPA 20mM NH ₃]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[PSI]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

カラム:Lux(登録商標)アミロース-2_4.6×250mm_5 μm

調製規模に対して:Lux(登録商標)アミロース-2_21.2×250mm_5 μm; 流速60mL/分

10

方法 E

【 0 1 7 5 】

【表 3 5】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[scCO ₂]	%溶液[IPA 20mM NH ₃]	流速[ml/ 分]	温度[°C]	背圧[PSI]
0.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0

カラム:CHIRAL ART(登録商標)アミロースSA_4.6×250mm_5 μm

調製規模に対して:CHIRAL ART(登録商標)アミロース-SA_20×250mm_5 μm; 流速80mL/分

20

方法 F

【 0 1 7 6 】

【表 3 6】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[scCO ₂]	%溶液[IPA 20mM NH ₃]	流速[ml/ 分]	温度[°C]	背圧[PSI]
0.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0

カラム:CHIRAL ART(登録商標)アミロースSA_4.6×250mm_5 μm

調製規模に対して:CHIRAL ART(登録商標)アミロース-SA_20×250mm_5 μm; 流速60mL/分

30

40

50

方法 G

【 0 1 7 7 】

【表 3 7】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[scCO ₂]	%溶液[MeOH 20mM NH ₃]	流速[ml/ 分]	温度[°C]	背圧[PSI]
0.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0

カラム:CHIRAL ART(登録商標) アミロースSA_4.6×250mm_5 μm

10

方法 H

【 0 1 7 8 】

【表 3 8】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[水0.1% F A(v/v)]	%溶液[アセトニ トリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

カラム:Sunfire C18_3.0×30mm_2.5 μm

20

30

方法 I

【 0 1 7 9 】

【表 3 9】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[水0.1% TFA(v/v)]	%溶液[アセト ニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

カラム:Zorbax StableBond C18_3.0×30mm_1.8 μm

40

50

方法 J

【 0 1 8 0 】

【表 4 0】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[scCO ₂]	%溶液[IPA 20mM NH ₃]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[PSI]
0.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0

カラム:Lux(登録商標)セルロース-3_4.6×250mm_5 μm

調製規模に対して:Lux(登録商標)セルロース-3_10×250mm_5 μm;流速10mL/分

10

方法 K

【 0 1 8 1 】

【表 4 1】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[scCO ₂]	%溶液[MeOH 20mM NH ₃]	流速[ml/ 分]	温度[°C]	背圧[PSI]
0.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0

カラム:CHIRAL ART(登録商標)セルロースSB_4.6×250mm_5 μm

調製規模に対して:CHIRAL ART(登録商標)セルロース-SB_20×250mm_5 μm;流速60mL/分

20

方法 L

【 0 1 8 2 】

【表 4 2】

勾配/溶媒 時間[分]	%溶液[水0.1 %NH ₃]	%溶液 [アセトニトリ ル]	流速 [ml/分]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0
1.6	95.0	5.0	1.5	60.0

カラム:XBridge C18_3.0×30mm_2.5 μm

30

40

【 0 1 8 3 】

生物学的特性の説明

バニン-1 酵素アッセイ

50

試験化合物を100% DMSO中に10mMの濃度で溶解し、第1のステップにおいて、DMSO中で5mMの濃度に希釈し、100% DMSO中で連続希釈ステップを続ける。希釈因子および希釈ステップの数は、必要により変動させてもよい。典型的に、1:5希釈による8つの異なる濃度を調製し、物質のさらなる中間希釈を、アッセイ緩衝剤を用いて実行し、結果としてアッセイ中に1%の最終DMSO濃度を得る。

【0184】

0.1nMのFLAGタグ付けされたバニン-1 (AA22-493、T26I、内部で製造) および試験化合物を、アッセイ緩衝液 (1mMのDTT、0.0025% Brj-35、50mMのHEPES、pH7.5) 中、室温で20分インキュベートする。アッセイ緩衝液中のD-パンテチン (Sigma、カタログ番号P2125-5G) を添加し (最終濃度3μM)、さらに30分室温でインキュベートする。総アッセイ容量は、典型的に40μLであるが、必要により調整してもよい。反応を、反応混合物と等容量の停止溶液を添加することにより停止し、100nMのHD-パントテン酸 (内部標準として) および1%のTFAを達成させる。アッセイプレートを2分遠心分離にかけ、パントテン酸の形成を、C18、12μLカートリッジ (Agilentカタログ番号G9205A) を使用して、RapidFire質量分析器 (移動相A: 水中、0.1%ギ酸および0.01%トリフルオロ酢酸; 移動相B: 水中、47.5%アセトニトリル、47.5%メタノール、0.1%ギ酸および0.01%トリフルオロ酢酸) により検出する。

10

【0185】

表Iに示された値は、1つまたは複数の試料の測定に由来する。複数の測定の場合、幾何平均値が示される。

20

【0186】

ヒト全血アッセイ: パンテテイナーゼ (バニン) は、パンテテイン (pantetheine) をパントテン酸およびシステアミンに変換する。したがって、記載されているプロトコール中、バニン活性は、パンテチンを介するパンテテイン補充の後のパントテン酸の形成により定量化される。アッセイは、バニン阻害剤を特定するために適用可能である。化合物のストックを、DMSO中10mMで溶解した。さらなる希釈を、RPMI1640培地 (Gibco、#A-10491-01) 中で実施し、アッセイ中の最終濃度を0.032nM~500nMとした。

【0187】

ヒト血液を、血液バッグ (1%ヘパリン、50I.E./mL) 中へと導入した。血液を96ディープウェルプレートの穴中に290μLでアリコートし、10μLの化合物溶液またはビヒクルと混合した (振盪機上で30秒、1400rpm)。続けて、室温で250rpmおよび30分、平衡化した。一部の空のウェルに10mLの基質緩衝液 (1mMのDTT、0.0025% Brj-35、50mMのHEPES、pH7.5) のみを入れた点を除き、アッセイを、10μLの基質溶液 (1mMのDTT、0.0025% Brj-35、50mMのHEPES中20μMのパンテチン、pH7.5) を各ウェルに添加することにより開始した。試料を充分振盪し (30秒、1400rpm)、反応物を室温で250rpmおよび5分実行した。反応を、過剰なバニンツール阻害剤 (BI-1総濃度10μM) の添加により停止した。続けて、プレートを、4℃、665Gで10分遠心分離にかけた。次に、血漿試料 (100μL) を別の96ディープウェルプレート中に移し、タンパク質を、100μLの氷冷沈殿溶液 (アセトニトリル中、1μMの標識されたパントテン酸 (ジ-β-アラニン-13C6、15N2カルシウム塩、Sigma、#705837)) を添加することにより沈殿させた (氷上で5分)。その後、プレートを遠心分離にかけ (4℃、3220G、10分)、上清 (50μL) を別の96ディープウェルプレート中に回収し、150μLの氷冷ギ酸 (0.1%、Carl Roth GmbH+Co. KG、#CP03.1) と混合した (10秒、1400rpm)。パントテン酸の形成を、RapidFire質量分析器により検出する。TripleQuad6500+ (ABSciex、Germany) に、LC-1290システム、RapidFireオートサンプラー (Agilent、Germany) およびC18カート

30

40

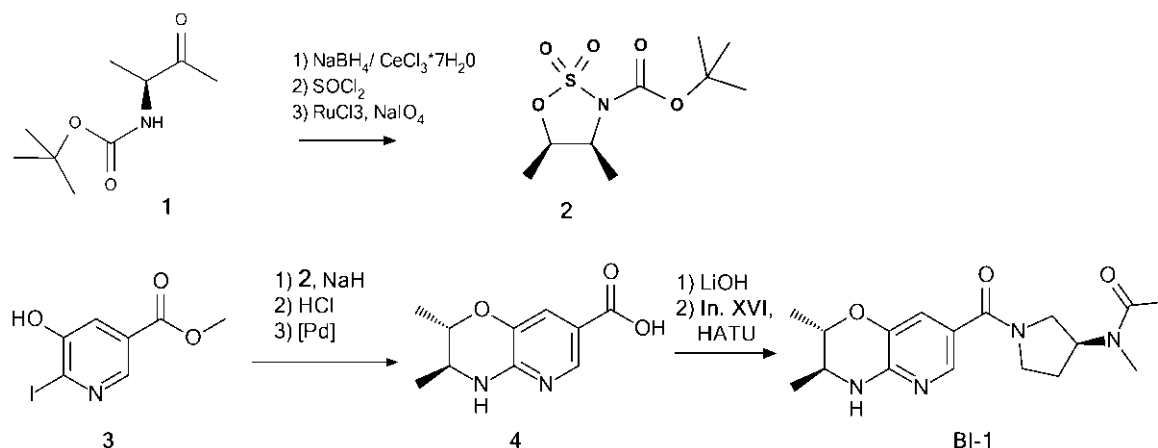
50

リッジタイプC12 μ L (Agilentカタログ番号G9526-80000)を備え付けた。移動相Aを、水中、0.09%のギ酸および0.01%のトリフルオロ酢酸から構成し、移動相Bを、アセトニトリル/メタノール/水=47.5/47.5/5中、0.09%のギ酸および0.01%のトリフルオロ酢酸から構成した。

ツール阻害剤BI-1の合成:

【0188】

【化66】



70 mLのMeOHに、5.40 g (28.8 mmol)のケトン1 (Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6856に記載されている合成)および12.9 g (34.6 mmol)の $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ を添加する。反応混合物を -15°C に冷却し、その後2.18 g (57.7 mmol)の NaBH_4 を少しずつ添加する。反応混合物を3時間、 0°C で攪拌する。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液の添加によりクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去する。

【0189】

50 mLのアセトニトリル中6.29 g (52.8 mmol)塩化チオニルの攪拌した溶液を -50°C に冷却し、ACN中4 g (21.1 mmol)の上述の生成物の溶液を滴下添加する。添加が完了したとき、次に258 mg (2.11 mmol)のDMA Pを一度に添加する。混合物を、温度を -40°C 未満に保ちながら15分攪拌し、次に8.36 g (106 mmol)の乾燥ピリジンを、外部温度を -40°C に保ちながら添加する。攪拌を1時間続ける。EtOAcを添加し、5分攪拌し、懸濁液(ピリジン塩)を生じさせ、それを濾過し、EtOAcで洗浄する。濾液に、12 mLの飽和 Na_2HPO_4 をゆっくりと添加する。結果として生じた溶液を、40分攪拌する。2つの層を分離した。有機層を10 mLの1M NaHSO_4 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗製の化合物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中8% EtOAc)により精製する。

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ ($M=235.3 \text{ g/mol}$)

ESI-MS: 258 [$M+\text{Na}$] $^+$

R_f (TLC、シリカゲル) 0.4 (PE/EtOAc 3/1)

【0190】

10,000 mLのEtOAc中1.00 g (0.004 mol)の上述の生成物の溶液に、10 mLの H_2O 中1.36 g (0.006 mol)の NaIO_4 を添加した。次に44 mg (0.2 mmol)の RuCl_3 を添加し、混合物を $0\sim15^\circ\text{C}$ で12時間攪拌する。混合物を H_2O (20 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出する。次に、有機相をブライン (20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、PE/EtOAc=10:1~3:1)により精製する。

$C_9H_{17}NO_5S$ ($M=251.3\text{ g/mol}$)

ESI-MS: 252 $[M+H]^+$

R_f (TLC、シリカゲル) 0.55 (PE/EtOAc 3/1)

4.00 g (14.3 mmol) のメチル5-ヒドロキシ-6-ヨードピリジン-3-カルボキシレートを、40 ml のDMFに添加する。これに、602 mg (15.1 mmol) の水素化ナトリウムを添加する。ガス発生後、5.40 g (21.5 mmol) を添加し、反応混合物を75℃で1.5時間攪拌する。室温に冷却した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水ですすぐ。有機物を乾燥させ、濾過し、蒸発させる。

【0191】

残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0~5% MeOH/CH₂Cl₂) により精製する。

10

$C_{16}H_{23}IN_2O_5$ ($M=450.3\text{ g/mol}$)

ESI-MS: 451 $[M+H]^+$

5.00 g (11.1 mmol) の上述の生成物を、50 ml のMeOHおよび10 ml のCH₂Cl₂に添加する。これに、50 ml のジオキサン中4M HClを添加する。3時間後、揮発分を真空下で除去し、残渣をさらに精製することなく使用する。

3.28 g (9.37 mmol) の上述の生成物、105 mg (0.47 mmol) のPd(OAc)₂、0.33 g (0.56 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(0.33 g; 0.56 mmol; 6.00 mol%) および9.16 g (28.1 mmol) の炭酸セシウムを100 ml のジオキサンに添加し、混合物を徹底的に脱気する。反応混合物を、90℃、アルゴン下で4時間攪拌する。固体をCelite (登録商標) のプラグを通して濾過し、蒸発させる。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0~5% MeOH/CH₂Cl₂) により精製する。

20

【0192】

1.50 g (6.75 mmol) の上述の生成物を、5 ml のMeOHおよび70 ml の水に添加する。これに、323 mg (13.5 mmol) のLiOHを添加し、反応混合物を50℃で1時間攪拌する。反応物を濾過し、MeOHを真空下で除去する。水層を1M HClで中和する。固体を濾過し、乾燥させ、さらに精製することなく使用する。

$C_{10}H_{12}N_2O_3$ ($M=208.2\text{ g/mol}$)

ESI-MS: 209 $[M+H]^+$

R_t (HPLC): 0.60 分 (方法A)

【0193】

915 mg (4.39 mmol) の上述の生成物を、20 ml のDMFに溶解する。これに、0.86 g (4.83 mmol) の中間体XVIおよび1.84 ml (13.2 mmol) TEA、続けて1.84 g (4.83 mmol) のHATUを添加する。反応混合物を、室温で、16時間攪拌する。

【0194】

揮発分を真空下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Biotage KP-Nhカートリッジ、0~10% MeOH/EtOAc) により精製する。

$C_{17}H_{24}N_4O_3$ ($M=332.4\text{ g/mol}$)

ESI-MS: 333 $[M+H]^+$

R_t (HPLC): 0.63 分 (方法A)

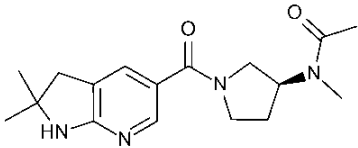
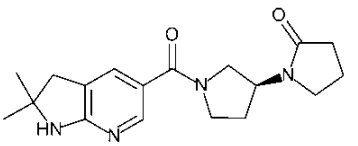
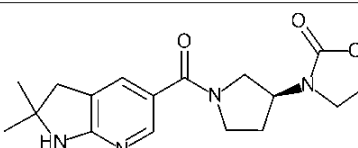
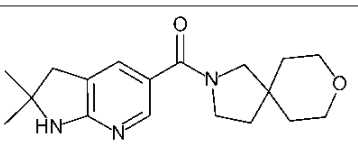
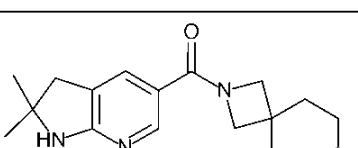
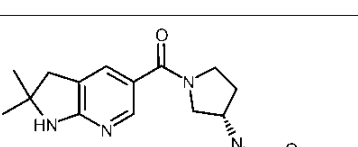
本発明の他の特徴および利点は、例として本発明の原理を例示する以下のより詳細な実施例から明らかになるであろう。

【0195】

40

【表 4 3】

表I 本発明の代表物の生物学的特性

実施例	構造	VNN 1 IC ₅₀ (nM)	HWB IC ₅₀ (n M)
1.1		2.5	
1.2		1.5	11.5
1.3		1.6	
1.4		4.9	
1.5		10.4	
2.1		0.9	2.5

10

20

30

40

50

2.2		1.1	9.5
2.3		4.6	
2.4		0.6	2.8
2.5		2.1	
3.1		2.3	38.0
4.1		0.1	1.4
4.2		1.7	

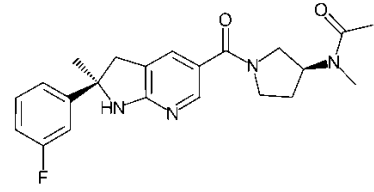
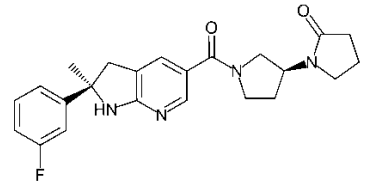
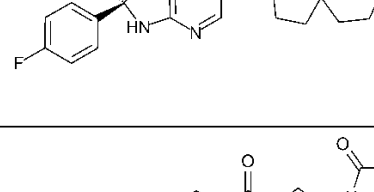
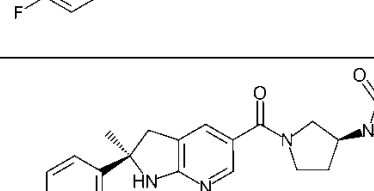
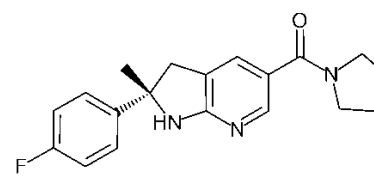
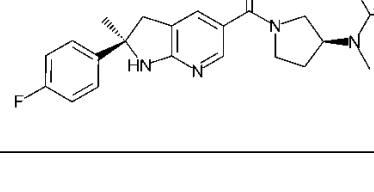
10

20

30

40

50

4.3		0.1	1.4
4.4		0.1	2.1
5.1		0.4	3.6
5.2		0.1	1.5
5.3		0.1	1.5
5.4		87.1	
5.5		0.2	17.2

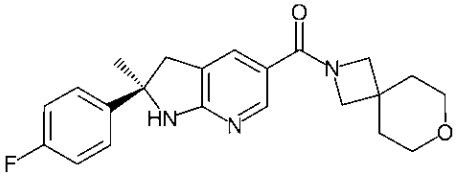
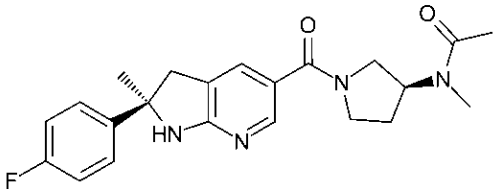
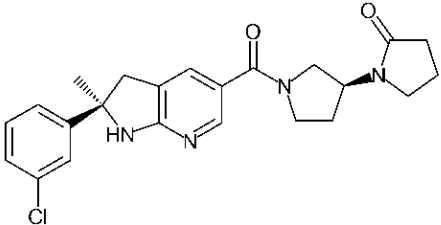
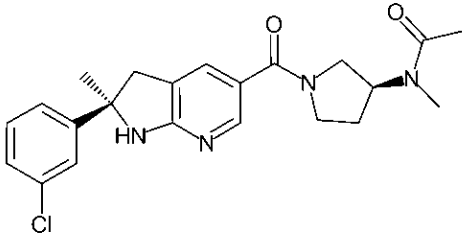
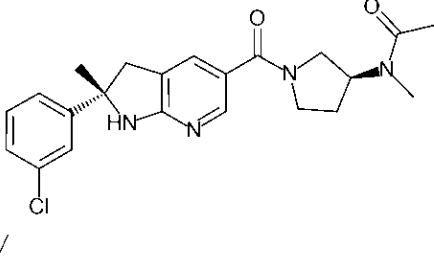
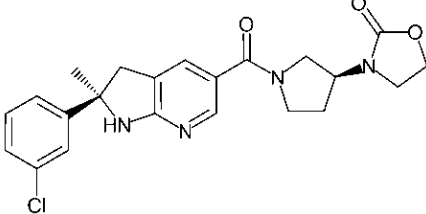
10

20

30

40

50

5.6		0.6	10.3
6		0.2	1.9
7.1		0.1	
7.2		0.1	2.0
7.3	 /	18.9	424.0
7.4		0.1	1.9

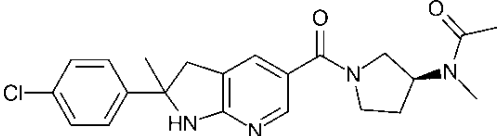
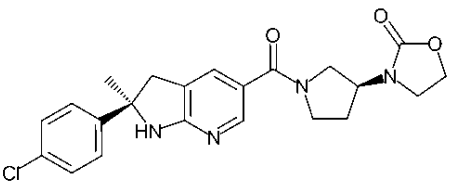
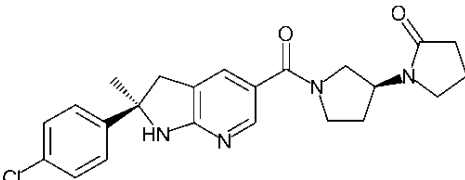
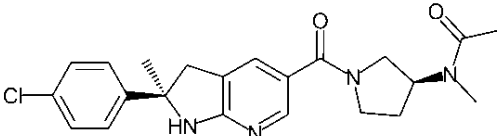
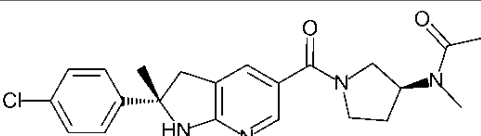
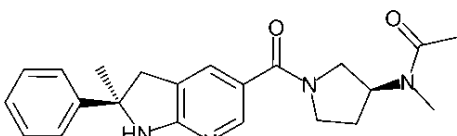
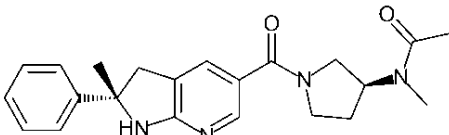
10

20

30

40

50

8.1		0.2	4.3
8.2		0.1	2.6
8.3		0.1	3.8
9.1		0.1	3.0
9.2	 /	1.4	
9.3		0.2	2.1
9.4	 /	25.9	

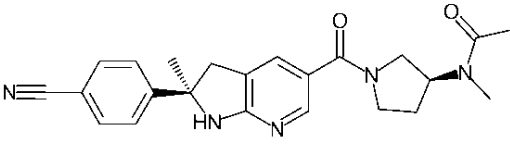
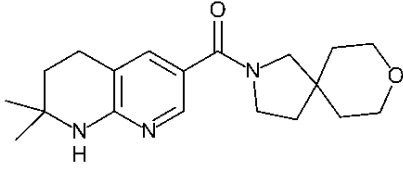
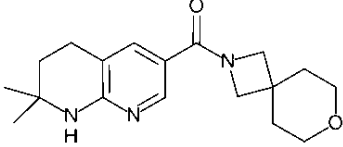
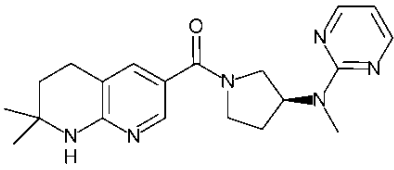
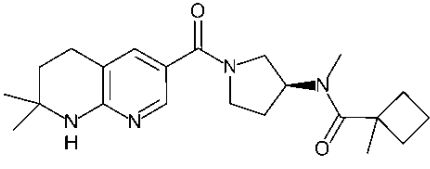
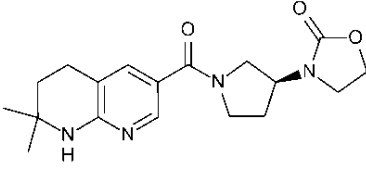
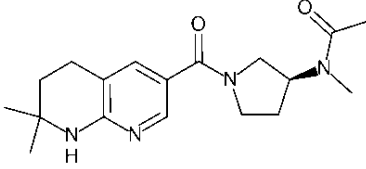
10

20

30

40

50

10		0.2	
11.1		1.7	
11.2		0.3	4.5
11.3		0.2	2.9
11.4		0.9	11.4
11.5		4.3	
11.6		0.5	12.6

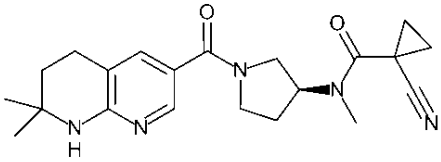
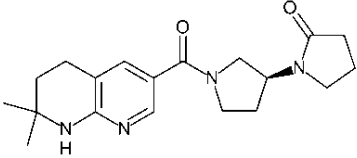
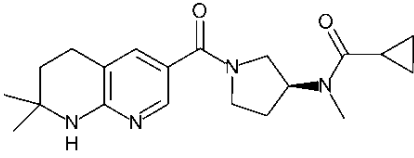
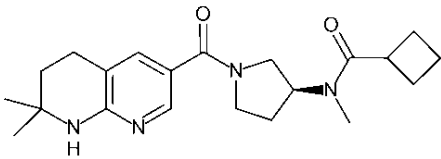
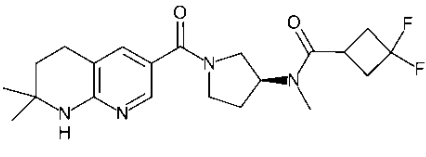
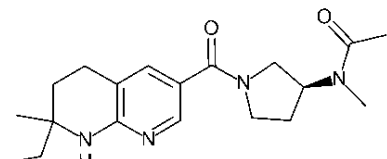
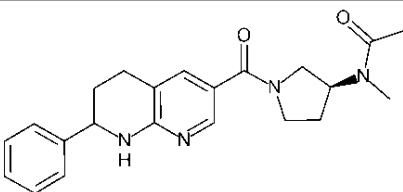
10

20

30

40

50

11.7		4.9	
11.8		0.7	5.2
11.9		0.7	3.5
11.10		0.6	10.6
11.11		0.5	6.9
11.12		0.5	5.7
12.1		20.3	

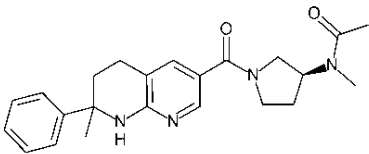
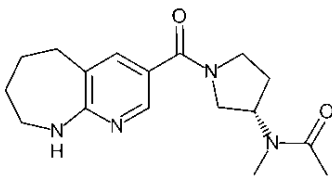
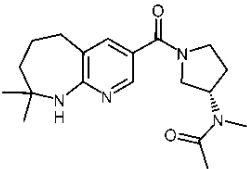
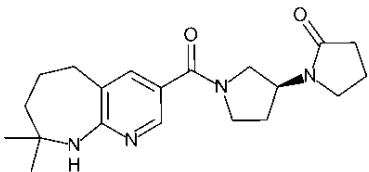
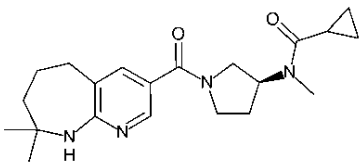
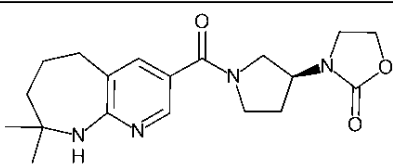
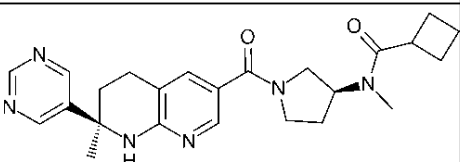
10

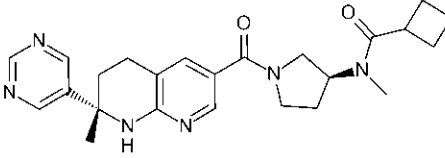
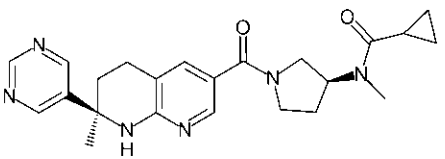
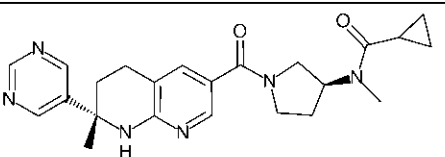
20

30

40

50

12.2		0.3	8.2
12.3		0.4	
12.4		2.5	
12.5		1.5	
12.6		2.7	
12.7		1.4	
13.1		0.2	

13.2	 /	23.5	
13.3	 /	0.3	
13.4	 /	11.5	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 0 7 D	471/04	C S P
			C 0 7 D	471/04	1 1 4 A
			C 0 7 D	471/04	1 2 1
			C 0 7 D	519/00	3 0 1

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 ゴドブ セドリックス

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

(72)発明者 フレック マルティン トーマス

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

(72)発明者 クールマン ハネス フィエブコ

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

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特許第 6 8 8 0 2 4 3 (J P, B 2)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 1 1 6 8 1 (W O, A 1)

再公表特許第 2 0 1 5 / 0 4 6 1 9 3 (J P, A 1)

再公表特許第 2 0 1 0 / 0 5 8 8 4 6 (J P, A 1)

特表 2 0 1 8 - 5 1 6 2 5 4 (J P, A)

特表 2 0 1 5 - 5 3 5 8 3 2 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 K 3 1 / 5 5

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

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