

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B1)

(11) 特許番号

特許第6557436号
(P6557436)

(45) 発行日 令和1年8月7日 (2019. 8. 7)

(24) 登録日 令和1年7月19日 (2019. 7. 19)

(51) Int.Cl.

C O 7 D 471/04 (2006.01)

F I

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 471/04 C S P

請求項の数 28 外国語出願 (全 232 頁)

(21) 出願番号	特願2019-44439 (P2019-44439)	(73) 特許権者	512212195
(22) 出願日	平成31年3月12日 (2019. 3. 12)		アッヴィ・インコーポレイテッド
審査請求日	平成31年3月12日 (2019. 3. 12)		アメリカ合衆国、イリノイ・60064、
(31) 優先権主張番号	62/641, 728		ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ
(32) 優先日	平成30年3月12日 (2018. 3. 12)		ード・1
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	110001173
早期審査対象出願			特許業務法人川口国際特許事務所
		(72) 発明者	マリア・エイ・アージアディ
			アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01
			772、サウスボロー、セイディー・ハッ
			ト・レイン・15
		(72) 発明者	エリック・シー・ブレインリンガー
			アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01
			507、チャールトン、ハンソン・ロード
			・54
			最終頁に続く

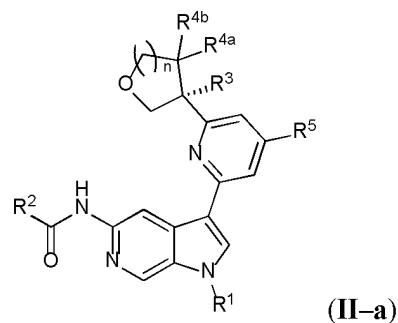
(54) 【発明の名称】 チロシンキナーゼ2 媒介性シグナル伝達の阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I - a) の化合物：

【化 1】



又はその薬学的に許容される塩

(式中、

R^1 は、無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3 \sim 4}$ カルボシクリル又は4～5員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、

R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、

R^3 は、 $-(C_{1 \sim 3} \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $-(C_{1 \sim 3} \text{ アルキレン})_m - N$ (

R^{3a})₂、C₁～₃アルキル又はC₁～₃ハロアルキルであり、mは0又は1であり、R^{3a}の各場合は、独立して、水素、C₁～₃アルキル又はC₁～₃ハロアルキルであり

R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、

R⁵ は、水素、－CN、－OR^{5a}、－NHR^{5a} 又は無置換若しくは置換C₁～₆アルキルであり、R^{5a} は、無置換若しくは置換C₁～₆アルキル、無置換若しくは置換C₃～₆カルボシクリル、無置換若しくは置換C₃～₆カルボシクリルC₁～₃アルキル、4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルC₁～₃アルキルであり、

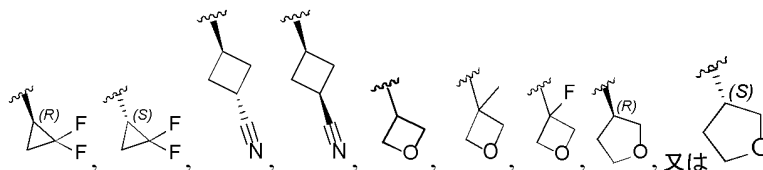
n は、 1 であり、

置換の各場合は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル及び $-\text{OC}_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である）。

【請求項2】

$$\text{R}^1 \text{が、} -\text{CH}_3、-\text{CH}_2\text{F}、-\text{CHF}_2、-\text{CF}_3、$$

【化 2】



である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

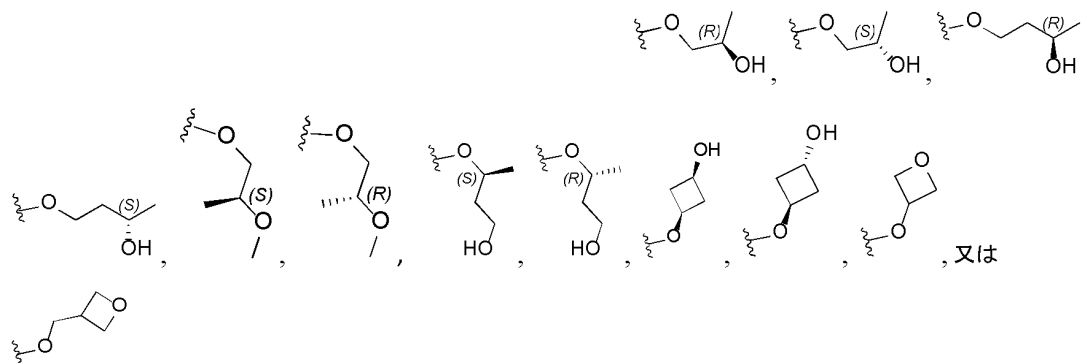
【請求項4】

R³が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 又は CH_2CH_3 である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R⁵ が、水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}$
 H_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、

【化 3】

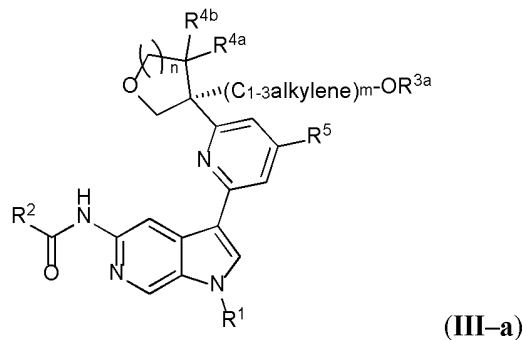


である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

化合物が式 (I I I - a) :

【化 4】



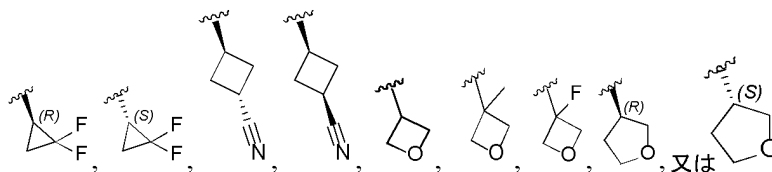
10

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【化 5】



20

である、請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である、請求項 6 又は 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^{3a} が水素又は $-CH_3$ である、請求項 6～8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

m が 0 である、請求項 6～9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

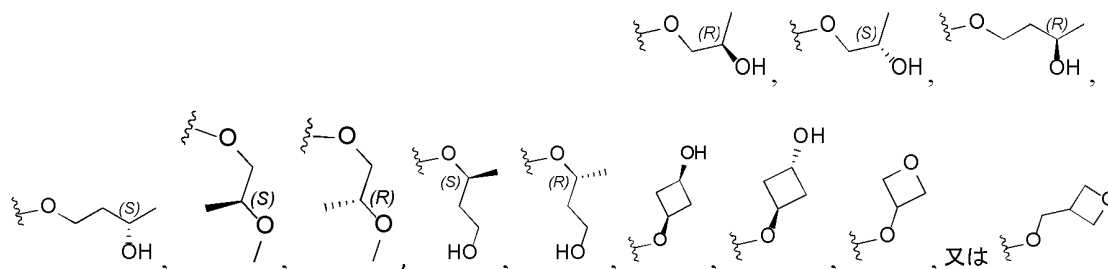
【請求項 11】

m が 1 である、請求項 6～10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^5 が、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

【化 6】



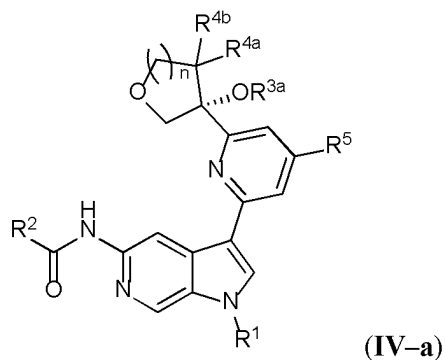
40

である、請求項 6～11 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

50

化合物が式 (I V - a) :
【化 7】



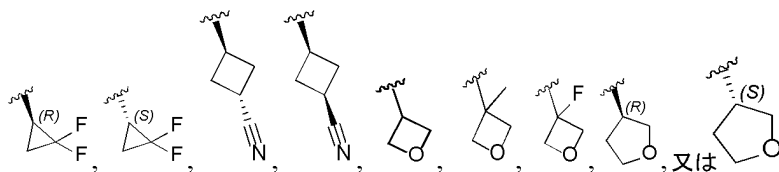
10

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【化 8】



20

である、請求項 1 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

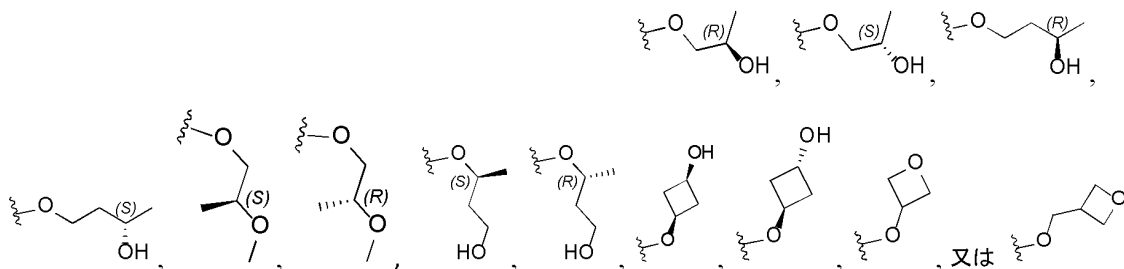
【請求項 1 6】

R^{3a} が水素又は $-CH_3$ である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

R^5 が、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

【化 9】



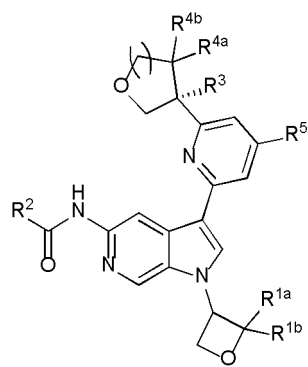
40

である、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

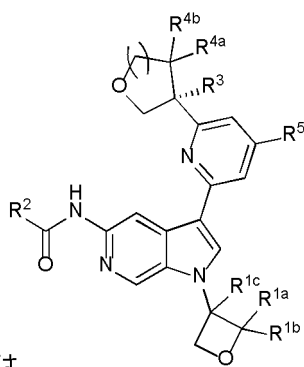
【請求項 1 8】

式 (I - i i - I I - a) 若しくは (I - i i i - I I - a) :

【化 10】



(I-ii-II-a) 又は



(I-iii-II-a)

10

又はその薬学的に許容される塩（式中、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ、独立して水素又は $-CH_3$ であり、 R^{1c} は、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル又は $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルである）である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である、請求項 18 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

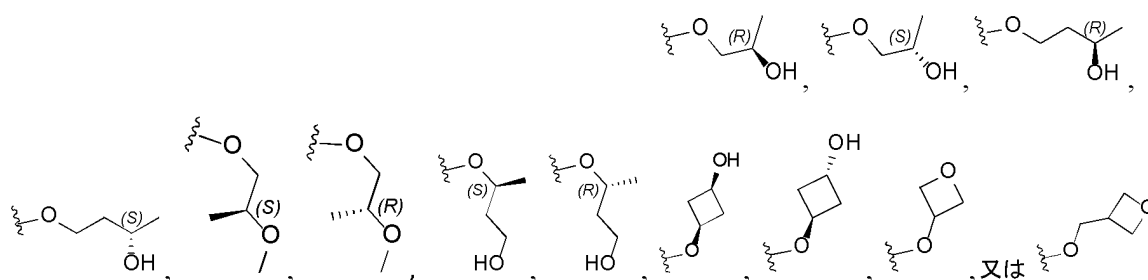
R^3 が、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_3$ 又は CH_2CH_3 である、請求項 18 又は 19 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 21】

R^5 が、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

【化 11】



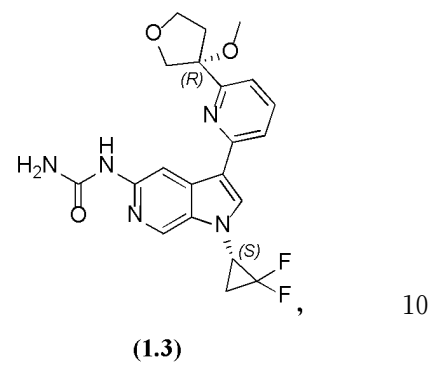
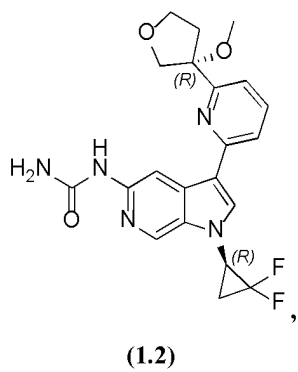
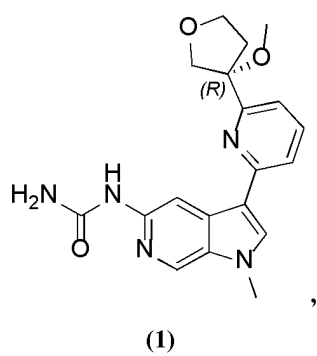
30

である、請求項 18 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

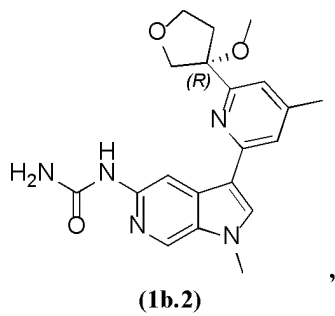
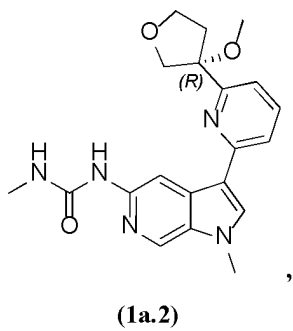
【請求項 22】

40

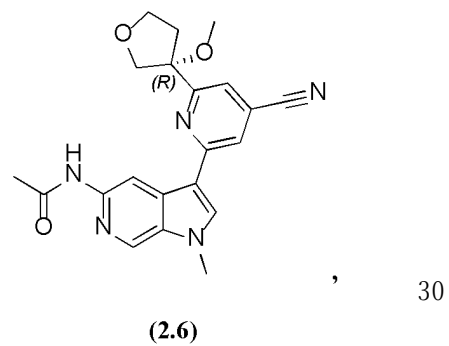
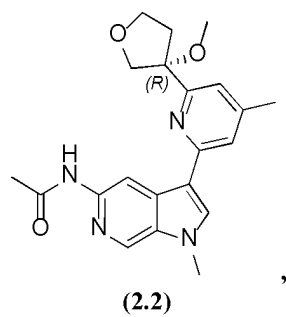
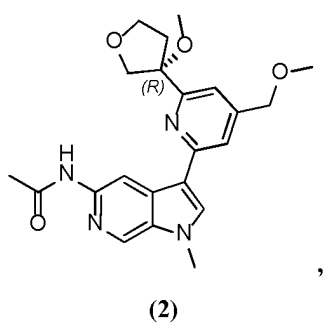
【化 1 2】



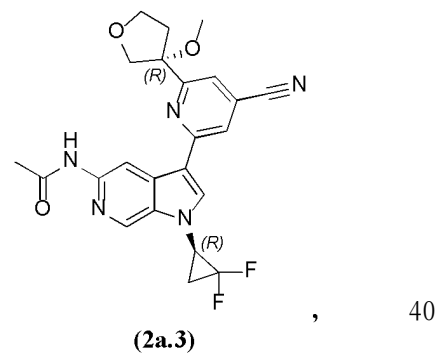
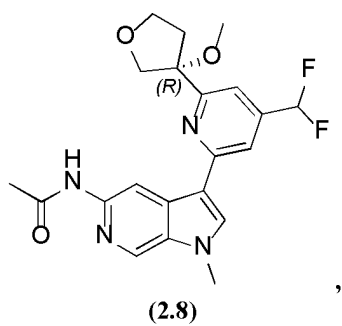
10



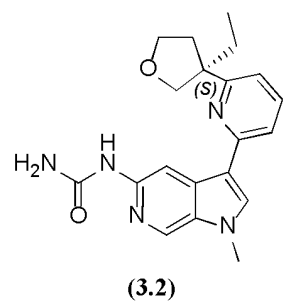
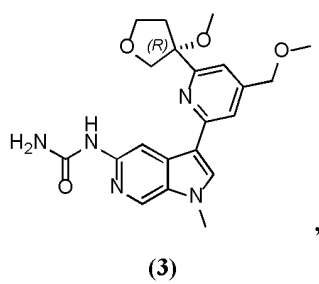
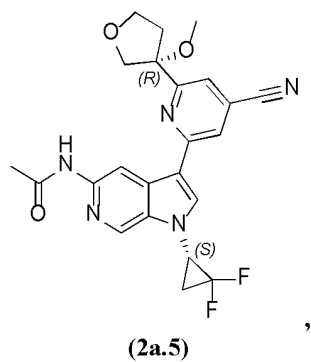
20



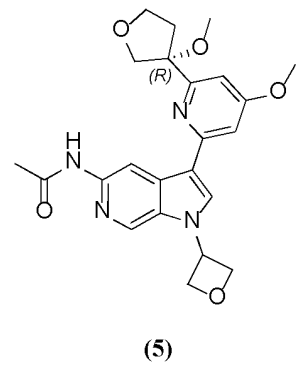
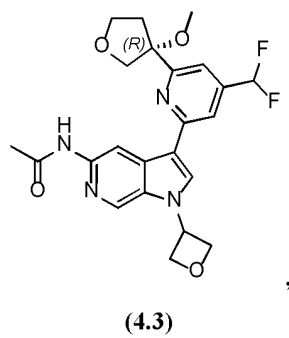
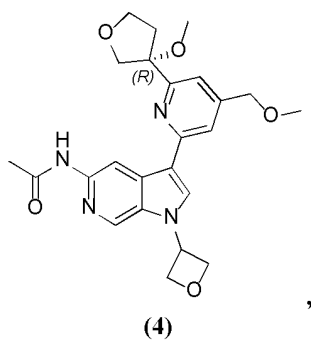
30



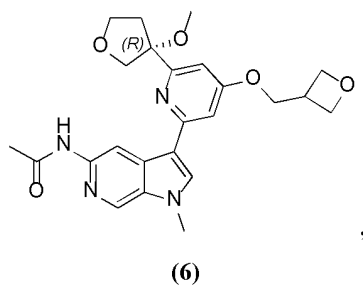
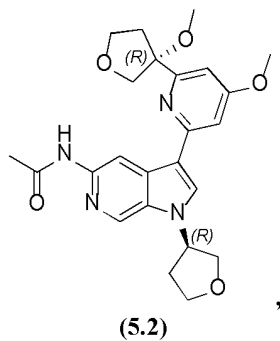
40



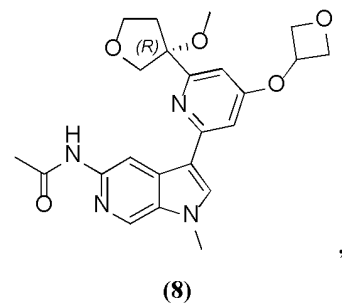
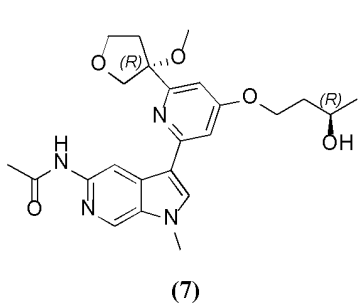
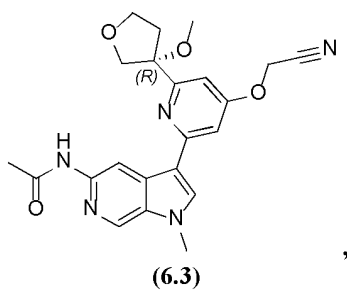
10



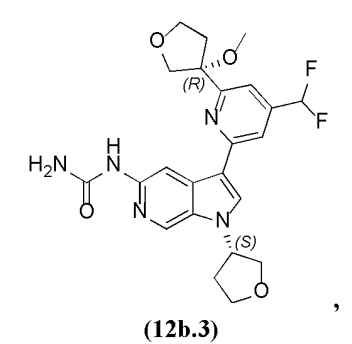
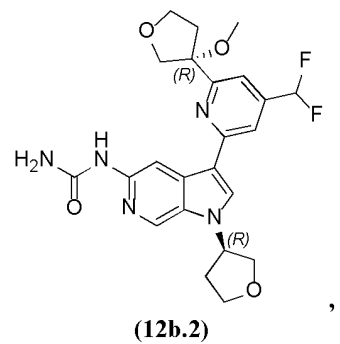
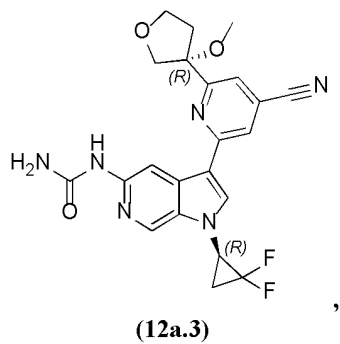
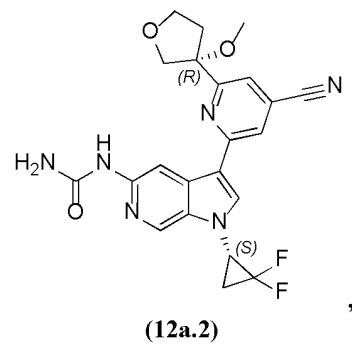
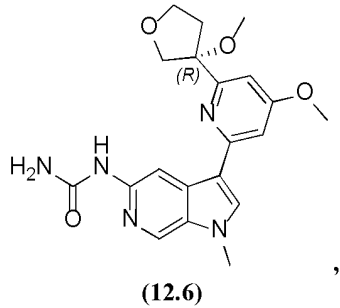
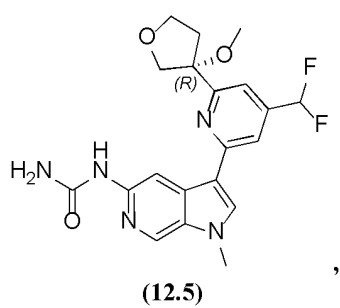
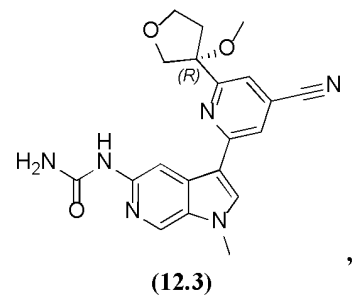
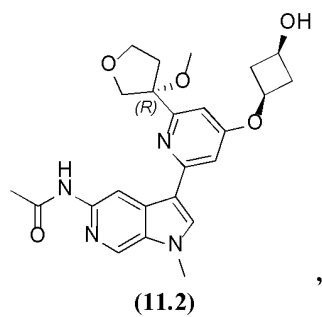
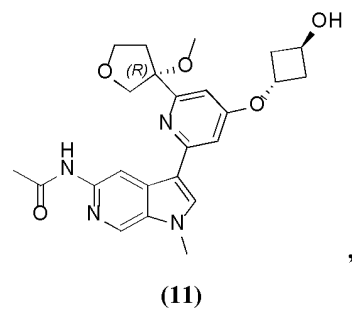
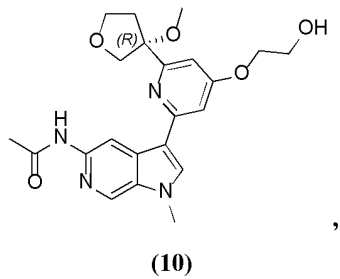
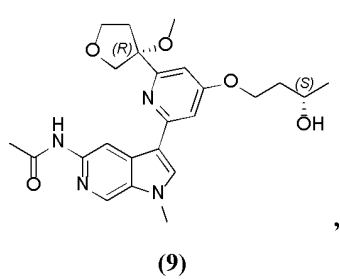
20

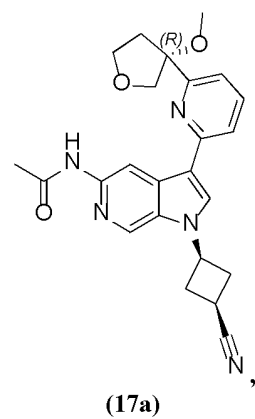
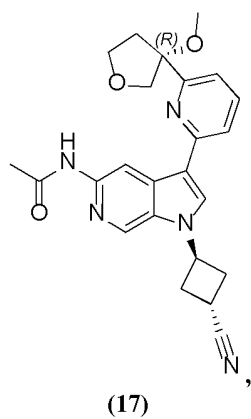
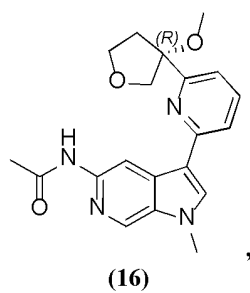
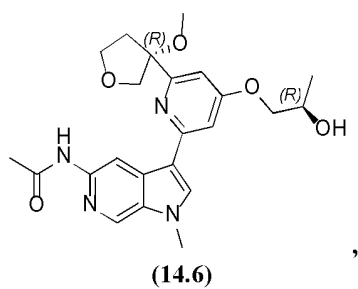
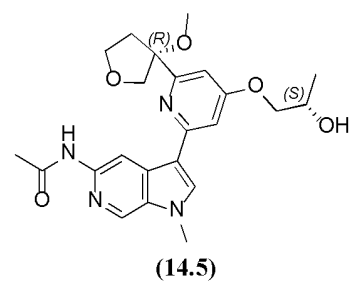
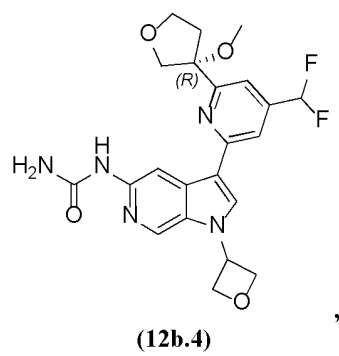


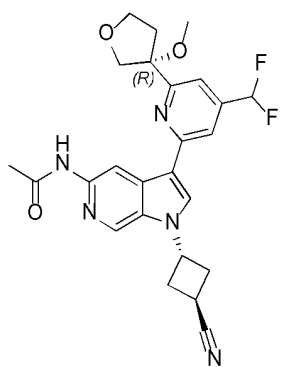
30



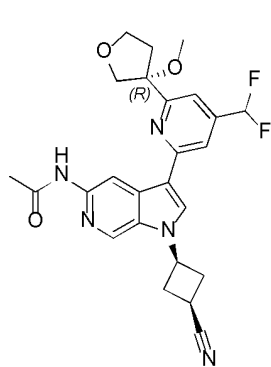
40



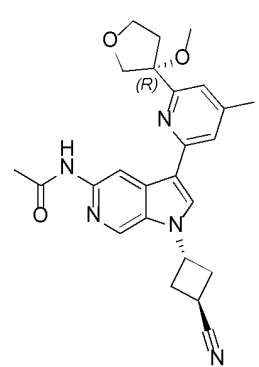




(17.2)

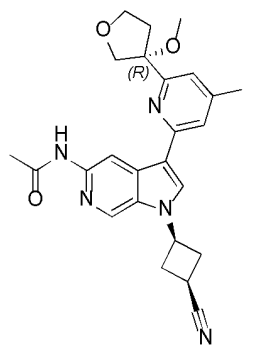


(17.3)

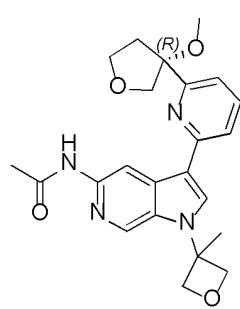


(17.4)

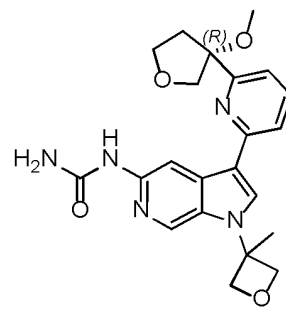
10



(17.5)

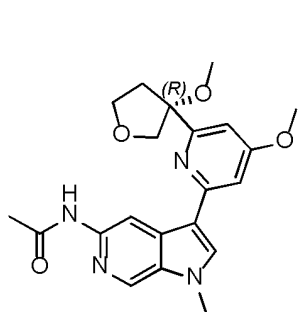


(18)

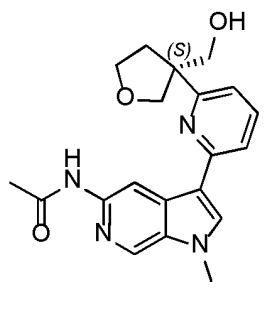


(19)

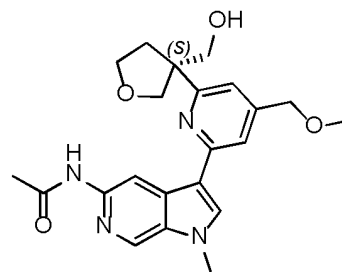
20



(20)

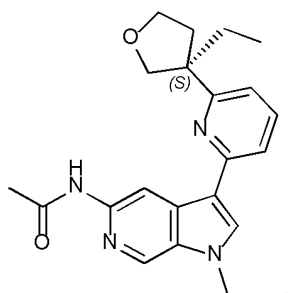


(21)

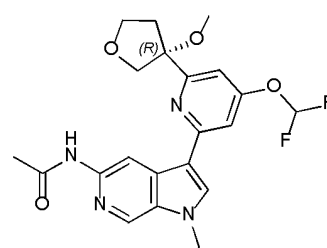


(22)

30

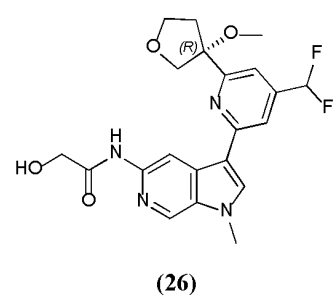
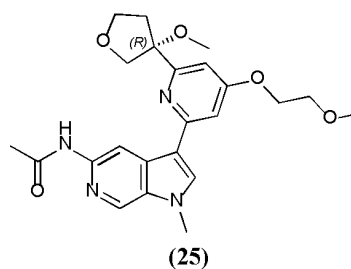
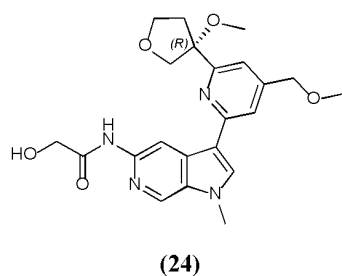
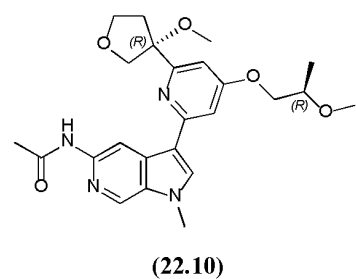
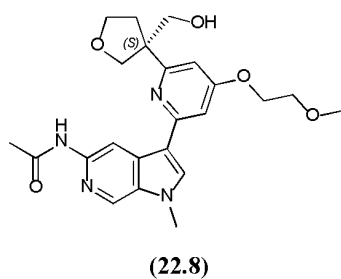
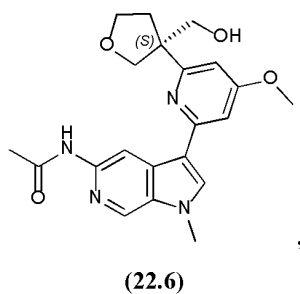
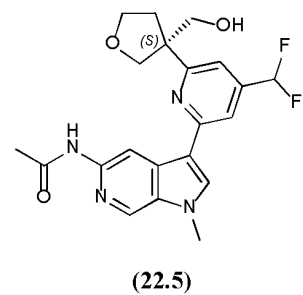
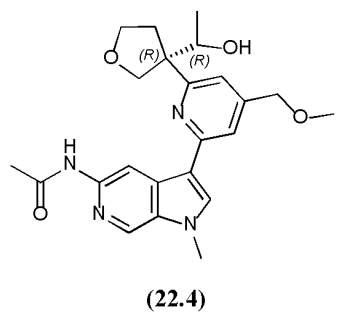
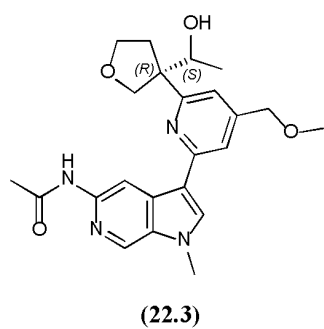


(2.3)



(22.2)

40

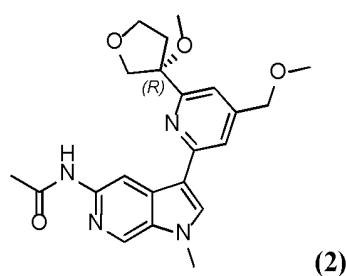


からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

式：

【化 1 3】



の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

式：

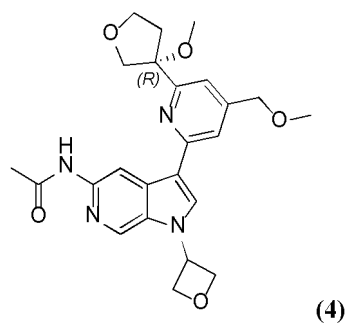
10

20

30

40

【化 1 4】



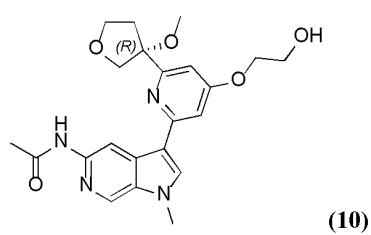
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

式：

【化 1 5】



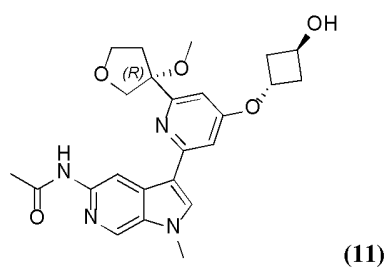
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

式：

【化 1 6】



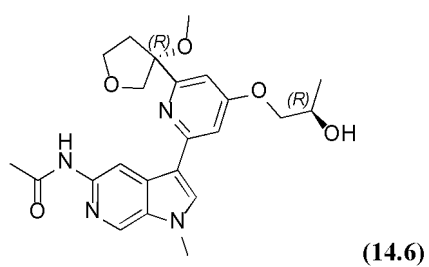
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

式：

【化 1 7】



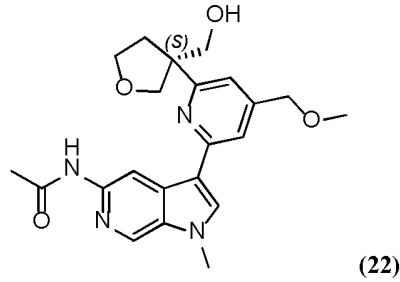
40

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

式：

【化 18】



10

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本出願は、参照によりその全内容が本明細書に組み込まれる2018年3月12日出願の米国仮特許出願第62/641,728号への優先権を主張する。

【0002】

ヤヌスキナーゼ（Jak）ファミリーは、4種のホスホトランスフェラーゼ、すなわちJak1、Jak2、Jak3及びチロシンキナーゼ2（Tyk2）からなり、これらの各々は、別個のサイトカイン受容体の組、すなわち自己リン酸化及びこの後のシグナル伝達兼転写活性化（STAT）タンパク質のカスケードの媒介に関係している。活性化STATは、サイトカイン受容体から解離して、細胞核に転座し、選択されたSTAT依存性炎症誘発性遺伝子の転写を調節する。遺伝的変異又は炎症性サイトカインの局在濃度の増加によるようなJak-STAT経路の破壊又は異常調節は、様々な病変を駆動するカギとなる。

20

【0003】

炎症及び自己免疫疾患における、炎症性サイトカイン、インターロイキン（IL）-12及びIL-23の役割に関する重要な証拠が存在する。IL-23は、IL-12とp40サブユニットを共有するが、それぞれは、固有のp19サブユニットを有する。p40、p19、IL-12又はIL-23のいずれかを欠損しているマウスは、炎症性腸疾患（IBD）及び乾癬のモデルにおいて、疾患から保護されることが実証されている。例えば、Hueら、J. Exp. Med.（2006年）203巻：2473～2483頁（IBD）；Hongら、J. Immunol.（1999年）162巻：7480～7491頁（乾癬）を参照されたい。IL-12及び／又はIL-23の調節異常発現が、乾癬及び炎症性腸疾患を罹患している患者において見出されている。例えば、Leeら、J. Exp. Med.（2004年）199巻：125～130頁（乾癬）；Piskinら、J. Immunol.（2006年）176巻：1908～1915頁（乾癬）；Piskinら、Ex. Dermatol.（2004年）13巻：764～772頁（乾癬）；Leeら、J. Exp. Med.（2004年）199巻：125～130頁（乾癬）；Duffinら、Dermatol. Ther.（2010年）23巻：101～113頁（乾癬）；Abraham及びCho、Annu. Rev. Med.（2009年）60巻：97～110頁（IBD）；及びYenら、J. Clin. Invest.（2006年）116巻：1310～1316頁（IBD）を参照されたい。抗IL-12/23 p40モノクローナル抗体である、ウステキヌマブ（Stelara（登録商標））は、乾癬及びクローン病（CD）の処置において有効であることが見出されている。例えば、Mortezaviら、Curr. Treat. Options in Rheum.（2015年）1巻：197～209頁（乾癬）；Settesoldiら、Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.（2014年）8巻：5～13頁（CD）；Rashid F.、Lichtenstein G. R.「New Non-anti-TNF-α Biological Therapies

30

40

50

for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease.」、Pediatric Inflammatory Bowel Disease. (編) Mamula P.、Grossman A.、Baldassano R.、Kelsen J.、Markowitz J. ; Cham: Springer International Publishing AG、2017年. 425～450頁 (CD) を参照されたい。抗IL-23 p19モノクローナル抗体である、リサンキスマブは、乾癬及びクローン病の処置において有効であることがやはり見出されている。例えば、Pappら、N. Engl. J. Med. (2017年) 376巻: 1551～1560頁 (乾癬) ; Rashid上記 (CD) を参照されたい。

【0004】

IL-12/23シグナル伝達経路は、STAT3/4のリン酸化を介して、Jak2/Tyk2ヘテロ二量体により媒介されるので、Jak2及びTyk2阻害剤の開発は、科学界及び医療界にとって非常に関心が持たれている。例えば、Liangら、J. Med. Chem. (2013年) 56巻: 4521～4536頁を参照されたい。しかし、Jak2活性の遮断は、Jak2もまたエリスロポエチンシグナル伝達経路を調節し、この阻害は、貧血、好中球減少及び血小板減少症のような望ましくない血液学的毒性を伴うので、問題があると概説されている。例えば、Liangの上記; Alabdulali、Hematology Reviews (2009年) 1巻: e10 56～61頁を参照されたい。Jakファミリーキナーゼメンバー間の配列相同性の程度が高いことを考慮すると、Jak2を阻害しない選択的Tyk2阻害剤の開発は、大きな難題を呈する。例えば、上記のLiangを参照されたい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Hueら、J. Exp. Med. (2006年) 203巻: 2473～2483頁

【非特許文献2】Hongら、J. Immunol. (1999年) 162巻: 7480～7491頁

【非特許文献3】Leeら、J. Exp. Med. (2004年) 199: 125～130頁

【非特許文献4】Piskinら、J. Immunol. (2006年) 176巻: 1908～1915頁

【非特許文献5】Piskinら、Ex. Dermatol. (2004年) 13巻: 764～772頁

【非特許文献6】Duffinら、Dermatol. Ther. (2010年) 23巻: 101～113頁

【非特許文献7】Abraham及びCho、Annu. Rev. Med. (2009年) 60巻: 97～110頁

【非特許文献8】Yenら、J. Clin. Invest. (2006年) 116巻: 1310～1316頁

【非特許文献9】Mortezaviら、Curr. Treat. Options in Rheum. (2015年) 1巻: 197～209頁

【非特許文献10】Settesoldiら、Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. (2014年) 8巻: 5～13頁

【非特許文献11】Rashid F.、Lichtenstein G. R. 「New Non-anti-TNF- α Biological Therapies for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease.」、Pediatric Inflammatory Bowel Disease. (編) Mamula P.、Grossman A.、Baldassano R.、Kelsen J.、Markowitz J. ; Cham: Springer

10

20

30

40

50

International Publishing AG、2017年、425～450頁

【非特許文献12】Pappら、N. Engl. J. Med. (2017年) 376巻：1551～1560頁

【非特許文献13】Liangら、J. Med. Chem. (2013年) 56巻：4521～4536頁

【非特許文献14】Alabdullaali、Hematology Reviews (2009年) 1巻：e10 56～61頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

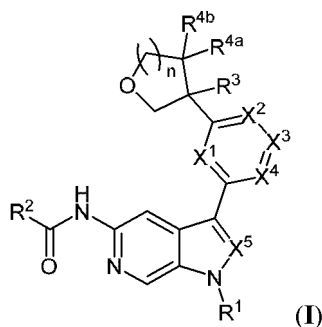
10

【0006】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩：

【0007】

【化1】



20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及び n は、本明細書で定義した通りである)、及びそれを含む医薬組成物が、本明細書に記載されている。式(I)の化合物は、 $4\mu\text{M}$ 未満の半数効果濃度(EC_{50}) (本明細書に記載されたTyk2 (Tyk2/Jak2 PSTAT4 T-芽球) アルファスクリーンアッセイ及びJak2 (PTAT5 UT7) アルファスクリーンアッセイにより測定した場合)、及びJak2よりもTyk2に対して10倍から1000倍超の選択性を伴って、Tyk2を強力かつ選択的に阻害することができる。例えば、実施例、表Cを参照されたい。

30

【0008】

有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、疾患の処置を必要とする対象に投与するステップを含む疾患を処置する方法であって、疾患が炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)又は乾癬である、方法がさらに記載されている。

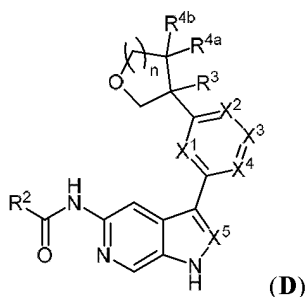
【0009】

式(I)の化合物又はその塩を調製する方法が、さらに記載されている。例えば、式(I)の化合物又はその塩は、式(D)の化合物又はその塩：

【0010】

【化2】

40



(D)

を式 R^1-LG^3 の化合物(LG^3 は脱離基である)と反応させることによって調製する

50

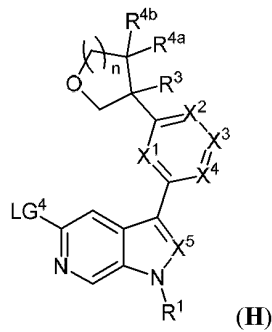
ことができる。

【0011】

代替的に、式 (I) の化合物又はその塩は、式 (H) の化合物又はその塩：

【0012】

【化3】



10

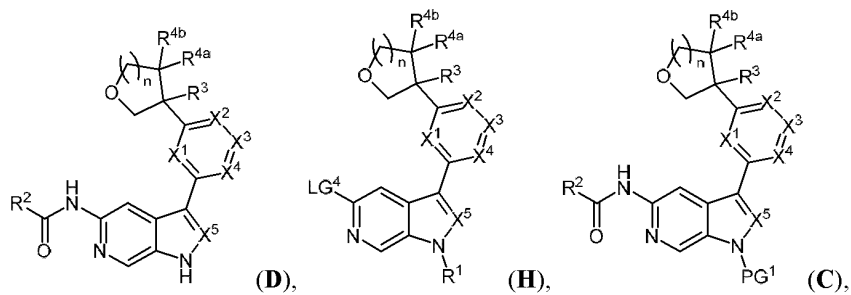
と式 $R^2 C(=O)NH_2$ の化合物又はその塩 (LG^4 は、脱離基である) とのパラジウム触媒又は銅触媒カップリングから調製することができる。

【0013】

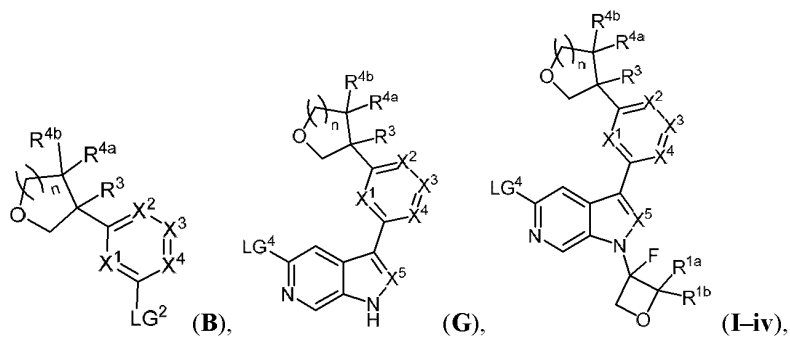
以下の式の化合物：

【0014】

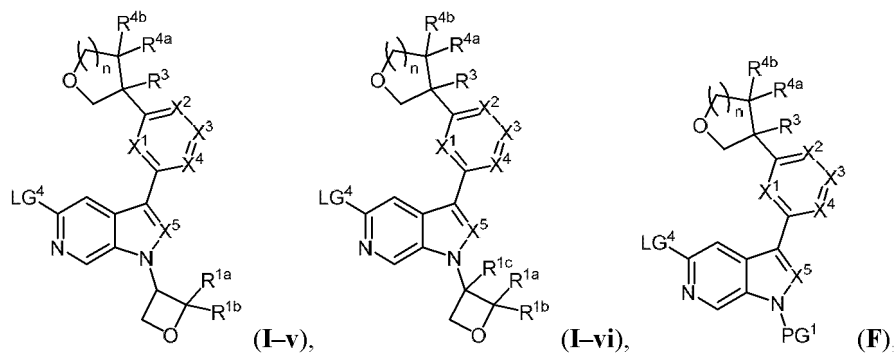
【化4】



20



30



40

及びこれらの塩 (n 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 LG^2 、 LG^4 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及び PG^1 は、本明細書で定義した通りで

50

ある)

がさらに記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】Tyk2偽キナーゼ結合性ドメインにおける、実施例#22及び#22aの化合物の結合様式を図示しており、観察されるTyk2活性に対する、構造上の作業仮説を提示している。特に、図1Aに提示されている通り、実施例#22の化合物（より活性な立体異性体）のアセチルアミノ部分のNH基及び二環式ピロロピリジニル部分のピリジニル環窒素は、それぞれ、Glu688の主鎖カルボニル及びVal690の主鎖NHと水素結合を介して相互作用する（ヒンジ結合領域Iとして表される）。環を連結しているピリジニルは、P-ループ（結合領域IIとして表される）下で疎水性空間を満たしており、テトラヒドロフラニル環のヒドロキシメチル置換基は、脂溶性の背面側ポケット（結合領域IIIとして表される）を占有する。アセチルアミノ部分及びテトラヒドロフラニル環の酸素原子は、Lys642（結合領域IVとして表される）との二座水素結合性相互作用を形成する。図1Aとは対照的に、図1Bに図示される通り、実施例#22a（それほど活性でない立体異性体）の化合物のヒドロキシメチル置換基は、脂溶性の背面側ポケットを占有する向きとなるので、テトラヒドロフラニル環の酸素は、Lys642と相互作用することができない。任意の特定の理論によって拘泥されることを望むものではないが、（実施例#22aの化合物のような式（I-b）の）この鏡像よりも（実施例#22の化合物のような）式（I-a）の立体異性体の活性の方の改善が観察されることは、Tyk2偽キナーゼ結合性ドメイン内での正の非共有結合性相互作用が最大化されていることによると考えられる。

【発明を実施するための形態】

【0016】

定義

特定の官能基及び化学用語の定義は、以下により詳細に記載されている。化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics、第75版の表紙の内側の元素周期表（CAS版）に従って特定され、特定の官能基は、本明細書に一般に定義されている。さらに、一般的な有機化学の原理、及び特定の官能部分及び反応性は、Organic Chemistry、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito、1999年；Smith及びMarch March's Advanced Organic Chemistry、第5版、John Wiley & Sons、Inc.、New York、2001年；Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、Inc.、New York、1989年；及びCarruthers、Some Modern Methods of Organic Synthesis、第3版、Cambridge University Press、Cambridge、1987年に記載されている。

【0017】

本明細書に記載された化合物は、1つ以上の不斉中心を含むことがあり、したがって、組成物中に、様々な立体異性体、例えば鏡像異性体及び／又はジアステレオマー及び／又は幾何（シス／トランス又はE／Z）異性体で存在することがある。例えば、組成物は、ラセミ（等量）混合物、1つ以上の立体異性体に富む非ラセミ（スケールミック）混合物を含めた、立体異性体の混合物を含んでもよく、又は実質的に純粋（>99%）な形態の個々の立体異性体を含んでもよい。本明細書において使用する場合、「富む」とは、組成物中に存在し得る一方の立体異性体（複数可）の合計よりも、他方の立体異性体を50%超（>50%）で含む組成物を指す。ある種の実施形態において、組成物は、組成物中に存在し得る一方の立体異性体（複数可）の合計よりも、他方の立体異性体を>60%、>65%、>70%、>75%、>80%、>85%、>90%、>91%、>92%、>93%、>94%、>95%、>96%、>97%、>98%、>99%、>99.5%

又は>99.9%で含んでいてもよいし、又は組成物中に存在し得る一方の立体異性体（複数可）の合計よりも、他方の立体異性体を0.1%未満（<0.1%）、<0.5%、<1%、<2%、<3%、<4%、<5%、<6%、<7%、<8%、<9%、<10%、<15%、<20%、<25%、<30%、<35%、<40%、<45%又は<50%で含んでいてもよい。単純にするため、組成物中に薬学的に許容される塩（複数可）として提供される場合、立体異性体（複数可）のいずれかの富化量の算出は、遊離塩基形態の仮定量に基づく。

【0018】

特に明記しない限り、本明細書において図示されている構造は、1個以上の同位体として富む原子が存在することしか違いのない、化合物も含まれることがやはり意図されている。例えば、水素が重水素又はトリチウムに置き換えられている、 ^{19}F が ^{18}F に置き換えられている、炭素が ^{13}C 若しくは ^{14}C に富む炭素に置き換えられている、及び／又は酸素原子が ^{18}O により置き換えられていることを除く本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内にある。

10

【0019】

値の範囲が列挙されている場合、これは、この範囲内の各値及び部分範囲を包含することが意図されている。例えば、「 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $\text{C}_1 \sim 6$ 、 $\text{C}_1 \sim 5$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ 、 $\text{C}_1 \sim 2$ 、 $\text{C}_2 \sim 6$ 、 $\text{C}_2 \sim 5$ 、 $\text{C}_2 \sim 4$ 、 $\text{C}_2 \sim 3$ 、 $\text{C}_3 \sim 6$ 、 $\text{C}_3 \sim 5$ 、 $\text{C}_3 \sim 4$ 、 $\text{C}_4 \sim 6$ 、 $\text{C}_4 \sim 5$ 及び $\text{C}_5 \sim 6$ アルキルを包含することが意図されている。

20

【0020】

「アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の飽和炭化水素基の一価の基（「 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル」）を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 5$ アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「 C_1 アルキル」）。一部の実施形態において、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキル」）。 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基の例には、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、*n*-プロピル（ C_3 ）、イソプロピル（ C_3 ）、*n*-ブチル（ C_4 ）、*tert*-ブチル（ C_4 ）、*sec*-ブチル（ C_4 ）、イソブチル（ C_4 ）、*n*-ペンチル（ C_5 ）、3-ペンタニル（ C_5 ）、アミル（ C_5 ）、ネオペンチル（ C_5 ）、3-メチル-2-ブタニル（ C_5 ）、三級アミル（ C_5 ）及び*n*-ヘキシル（ C_6 ）が含まれる。

30

【0021】

「ハロアルキル」は、1個以上の水素原子が、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ又はヨードによって独立して置き換えられている、アルキル基である。「パーハロアルキル」は、ハロアルキルの部分集合であり、すべての水素原子が、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ又はヨードによって独立して置き換えられている、アルキル基を指す。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～6個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル」）。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 5$ ハロアルキル」）。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～4個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキル」）。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～3個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 3$ ハロアルキル」）。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～2個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 2$ ハロアルキル」）。一部の実施形態において、ハロアルキルの水素原子のすべてが、フルオロにより置き換えられて、パーフルオロアルキル基をもたらす。ハロアルキル基の例には、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CFCl}_2$ 及び $-\text{CF}_2\text{Cl}$ が含まれる。

40

【0022】

50

「カルボシクリル」又は「炭素環式」とは、3～6個の環炭素原子及び0個の環ヘテロ原子を有する3～6員の単環式非芳香族環系の一価の基（「C_{3～6}カルボシクリル」）を指す。一部の実施形態において、カルボシクリル基は、3～4個の環炭素原子を有する（「C_{3～4}カルボシクリル」）。一部の実施形態において、カルボシクリル基は、4～6個の環炭素原子を有する（「C_{4～6}カルボシクリル」）。一部の実施形態において、カルボシクリル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「C_{5～6}カルボシクリル」）。例示的なC_{3～6}カルボシクリル基には、非限定的に、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）及びシクロヘキサジエニル（C₆）が含まれる。

10

【0023】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式」とは、環炭素原子及び1～3個の環ヘテロ原子を有する、4～6員の単環式非芳香族環系の一価の基であって、ヘテロ原子はそれぞれ、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される、一価の基を指す（「4～6員のヘテロシクリル」）。1個のヘテロ原子を含有している例示的な4員のヘテロシクリル基には、非限定的に、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが含まれる。1個のヘテロ原子を含有している例示的な5員のヘテロシクリル基には、非限定的に、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル及びジヒドロピロリルが含まれる。2個のヘテロ原子を含有している例示的な5員のヘテロシクリル基には、非限定的に、ジオキサニル、オキサチオラニル及びジチオラニルが含まれる。3個のヘテロ原子を含有している例示的な5員のヘテロシクリル基には、非限定的に、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル及びチアジアゾリニルが含まれる。1個のヘテロ原子を含有している例示的な6員のヘテロシクリル基には、非限定的に、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル及びチアニルが含まれる。2個のヘテロ原子を含有している例示的な6員のヘテロシクリル基には、非限定的に、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル及びジオキサニルが含まれる。3個のヘテロ原子を含有している例示的な6員のヘテロシクリル基には、非限定的に、トリアジナニルが含まれる。

20

【0024】

本明細書において使用する場合、「無置換又は置換C_{3～6}カルボシクリルC_{1～3}アルキル」及び「4～6員の無置換又は置換ヘテロシクリルC_{1～3}アルキル」とは、無置換C_{1～3}アルキル基に結合している無置換若しくは置換C_{3～6}カルボシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルを指し、親分子への結合点は、無置換C_{1～3}アルキル基上に存在する。

30

【0025】

本明細書において使用する場合、「エン」を接尾辞として付けると、結合点を2つ含有する、二価の基を表す。例えば、「エン」を「アルキル」に付けると（「アルキレン」となる）、二価アルキル基としてのこのような基を指し、2つの結合点は、いずれにあってもなく、直鎖又は分岐とすることができる、アルキル基の任意の炭素上に存在し得る。例示的な直鎖アルキレン基には、—CH₂—（C₁アルキレン）、—CH₂CH₂—（C₂アルキレン）、—CH₂CH₂CH₂—（C₃アルキレン）などが含まれる。例示的な分岐アルキレン基には、—CH（CH₃）—（C₂アルキレン）、—CH（CH₂CH₃）—（C₃アルキレン）、—CH₂CH（CH₃）—（C₃アルキレン）、—CH（CH₃）CH₂—（C₃アルキレン）、—C（CH₃）₂—（C₃アルキレン）などが含まれる。

40

【0026】

「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フッ素（フルオロ、—F）、塩素（クロロ、—Cl）、臭素（ブロモ、—Br）又はヨウ素（ヨード、—I）を指す。

【0027】

「塩」とは、あらゆる塩を指し、塩基性化合物と無機酸若しくは有機酸とのイオン性複合体形成、又は酸性化合物と無機塩基若しくは有機塩基とのイオン性複合体形成から生成

50

し、電子的に中性である化合物がもたらされる。「薬学的に許容される塩」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒト及び下等動物の組織に接触させて使用するのに好適であり、かつ妥当な利益／リスク比に見合う、妥当な医療的判断の範囲内にある塩を指す。B e r g e r、J. P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s (1977年) 66巻：1～19頁も参照されたい。化合物の「遊離塩基」は、化合物の中性形態であり、複合体形成ではない（例えば、塩ではない）。ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、塩（例えば、薬学的に許容される塩）であってもよい。ある種の実施形態において、例えば、薬学的に許容される塩の言及がない場合、式（I）の化合物は遊離塩基形態として存在することができる。

【0028】

「脱離基」は、一对の電子が不均一結合開裂で離れる分子断片を指し、分子断片は、陰イオン分子又は中性分子である。「脱離基」はまた、クロスカップリング反応によって離れる分子断片を指す。一对の電子と共に、不均一結合開裂で離れる例示的な脱離基には、以下に限定されないが、ハロ（例えば、クロロ、ブロモ、ヨード）、及びトリフルオロメタンスルホニル活性化ヒドロキシル基（ $-\text{OTf}$ ）4-トルエンスルホニル活性化ヒドロキシル基（ $-\text{OTs}$ ）、メタンスルホニル活性化ヒドロキシル基（ $-\text{OMs}$ ）、ベンゼンスルホニル活性化ヒドロキシル基（ $-\text{OBs}$ ）又は $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OCH}_3$ のような活性化ヒドロキシル基が含まれる。クロスカップリング反応によって離れる例示的な脱離基には、以下に限定されないが、ボロン酸又はボロン酸エステル（例えば、ジオキソボロラン基、例えば、テトラメチルジオキソボロラン）、トリアルキルスタナン（例えば、 $(\text{R}')_3\text{Sn}-$ （式中、 R' は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルである）及びハロ（例えば、クロロ、ブロモ、ヨード）が含まれる。

【0029】

アミノ保護基は、Protecting Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts、第3版、John Wiley & Sons、1999年に詳細に記載されている。例示的なアミノ保護基には、以下に限定されないが、(i) ホルミル、アセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル及び3-フェニルプロパノイルのようなアミドである $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-$ 基、(ii) カルバメートである $\text{RO}-\text{C}(=\text{O})-$ 基（式中、Rはメチル、エチル、9-フルオレニルメチル（Fmoc）、4-メトキシフェニル（Pheoc）、2,2,2-トリクロロエチル（Troc）、2-トリメチルシリルエチル（Teoc）、2-フェニルエチル（hZ）、1,1-ジメチル-2,2-ジブロモエチル（DBt-Boc）、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチル（TCBoc）、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチル（Bpoc）、1-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-1-メチルエチル（t-Bumeoc）、2-(2'-及び4'-ピリジル)エチル（Pyoc）、tert-ブチル（Boc）、1-アダマンチル（Adoc）、ビニル（Voc）、アリル（Alloc）及びベンジル（Cbz）である）；(iii) スルホンアミド $\text{R}-\text{SO}_2-$ 基（式中、Rは、トルエン、ベンゼン、メチル、トリフルオロメチル及び2-ニトロベンゼンである）；及び(iv) アルキル $\text{R}-\text{CH}_2-$ 基（式中、Rはベンゼン、トルエン、パラメトキシベンゼン（PMB）又は2-(トリメチルシリル)エトキシ（SEM）である）が含まれる。

【0030】

「対象」とは、哺乳動物を指し、以下に限定されないが、任意の年齢群のヒト（すなわち、男性及び女性）、例えば、小児科対象（例えば、幼児、小児、青年）又は成人対象（例えば、若い成人、中年成人又は老人成人）、及び／又は他の非ヒト哺乳動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ネコ及び／又はイヌを含む。

【0031】

「処置する」、「処置すること」及び「処置」とは、対象が疾患を罹患している間に行われる行為であって、疾患の重症度を軽減する、又は疾患若しくは関連症状の進行を遅延若しくは減速させる行為を指す。

10

20

30

40

50

【0032】

化合物又はその薬学的に許容される塩の「有効量」は、単独で、又は他の治療法と組み合わせて、対象が罹患している疾患の処置において、治療的利益をもたらす、又は対象が罹患している疾患に関連する1つ以上の症状を、遅延若しくは最小化する量である。

【0033】

「阻害」、「阻害すること」、「阻害する」及び「阻害剤」などは、ビヒクルに対して、細胞における、特定のインビボ又はインビトロでの生物学的過程の活性を低下させる、減速させる、停止させる又は防止する、化合物の能力（例えば、Tyk2、IL-12及び／又はIL-23活性の阻害）を指す。

【0034】

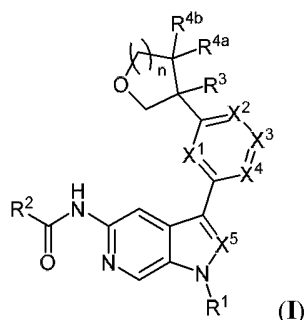
10

詳細な説明

式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩及びそれを含む医薬組成物が、本明細書に記載されている：

【0035】

【化5】



20

(式中、

R^1 は、水素であるか、又は R^1 は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、

R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、 $-OR^{2a}$ 、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル又は無置換若しくは置換 C_3 カルボシクリルであり、 R^{2a} は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル又は無置換若しくは置換 C_3 カルボシクリルであり、

30

R^3 は、水素、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m-OR^{3a}$ 、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 m は0又は1であり、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、

n は0又は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであるか、又は R^{4a} 及び R^{4b} は結合して、オキソ(=O)基を形成し、又は

n は1であり、 R^{4a} は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 R^{4b} は、 $-OH$ 、 $-OR^{4c}$ 又は $-OC(=O)R^{4d}$ であり、 R^{4c} 及び R^{4d} の各場合は、独立して、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

40

X^3 は、N又は CR^5 であり、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

X^1 、 X^2 、 X^4 及び X^5 の各場合は、独立してN又はCHであり、ただし、 X^2 、 X^3 及び X^4 の2つ以下がNであり、

置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ

50

、2つ又は3つの置換基による独立した置換である)。

【0036】

式(I)の化合物は、4 μ M未満の半数効果濃度(EC_{50}) (本明細書に記載されたTyk2 (Tyk2/Jak2 PSTAT4 T-芽球) アルファスクリーンアッセイ及びJak2 (PTAT5 UT7) アルファスクリーンアッセイにより測定した場合)、及びJak2よりもTyk2に対して10倍から1000倍超の選択性を伴って、Tyk2を強力かつ選択的に阻害することができる。例えば、実施例の表Cを参照されたい。ある種の実施形態において、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、本明細書に記載されたTyk2 (Tyk2/Jak2 PSTAT4 T-芽球) アルファスクリーンアッセイ及びJak2 (PTAT5 UT7) アルファスクリーンアッセイにより測定した場合、Tyk2に対して、3.5 μ M未満、2 μ M未満、1 μ M未満、0.5 μ M未満、0.1 μ M未満、0.05 μ M又は0.01 μ M未満の EC_{50} を有する。ある種の実施形態において、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、Jak2よりも、Tyk2に対して、>10倍、>20倍、>30倍、>40倍、>50倍、>60倍、>70倍、>80倍、>90倍、>100倍、>150倍、>200倍、>300倍、>400倍、>500倍、>600倍、>700倍、>800倍、>900倍、>1,000倍又は>2,000倍の選択性を有する。

10

【0037】

ある種のさらなる実施形態において、式(I)の化合物は、Jak1よりも、Tyk2に対して、10倍~1000倍超の選択性を伴って、Tyk2を強力かつ選択的に阻害することができる (本明細書に記載された、Jak1 (PTAT3 TF1) アルファスクリーンアッセイにより測定した場合)。例えば、実施例の表Cを参照されたい。ある種の実施形態において、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、Jak1よりも、Tyk2に対して、>10倍、>20倍、>30倍、>40倍、>50倍、>60倍、>70倍、>80倍、>90倍、>100倍、>150倍、>200倍、>300倍、>400倍、>500倍、>600倍、>700倍、>800倍、>900倍、>1,000倍又は>2,000倍の選択性を有する。

20

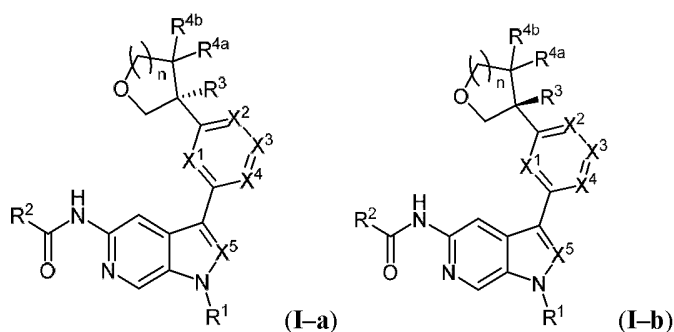
【0038】

式(I)の化合物は、1つ以上の立体中心をさらに含むことがある。ある種の実施形態において、本化合物は、基 R^3 が結合している炭素上に立体中心を含む。例えば、ある種の実施形態において、本化合物は、式(I-a)の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。ある種の実施形態において、本化合物は、式(I-b)の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

30

【0039】

【化6】



40

【0040】

ある種の好ましい実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-a)の立体異性体である。任意の特定の理論によって拘泥されることを望むものではないが、(式(I-b)の)この鏡像よりも式(I-a)の立体異性体の活性の方の改善が観察されることは、Tyk2偽キナーゼ結合性ドメイン内での正の非共有結合性相互作用が最大化されていることによると考えられる。例えば、図1A~1Bを参照されたい。

50

【0041】

(i) 基 R^1 及び R^2

本明細書に一般に記載されている通り、 R^1 は水素であるか、又は R^1 は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である。

【0042】

ある種の実施形態において、 R^1 は水素である。

10

【0043】

ある種の実施形態において、 R^1 は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、置換されている場合はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である。

【0044】

ある種の実施形態において、 R^1 は、無置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、 R^1 は、無置換 $C_1 \sim 3$ アルキル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルである。ある種の実施形態において、 R^1 は、無置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_1 \sim 2$ アルキルである。ある種の実施形態において、前述の R^1 基のいずれも、無置換であるか、又は1個、2個若しくは3個のハロゲン原子により置換されている。ある種の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である。

20

【0045】

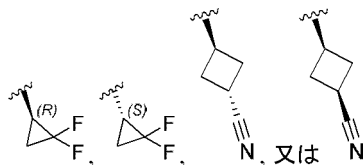
ある種の実施形態において、 R^1 は、無置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。ある種の実施形態において、 R^1 は、無置換 C_3 カルボシクリル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている C_3 カルボシクリルである。ある種の実施形態において、 R^1 は、無置換 C_4 カルボシクリル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている C_4 カルボシクリルである。ある種の実施形態において、前述の R^1 基のいずれも、無置換であるか、又は1個、2個若しくは3個のハロゲン、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ 基により置換されている。ある種の実施形態において、 R^1 は、1個、2個若しくは3個のハロゲン置換基又は1つの $-CN$ 置換基により置換されている、 $C_3 \sim 4$ カルボシクリルである。ある種の実施形態において、 R^1 は、

30

40

【0046】

【化 7】



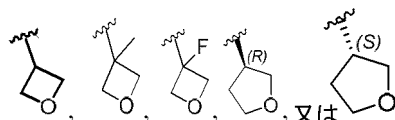
である。

【0047】

ある種の実施形態において、 R^1 は、4～6員の無置換ヘテロシクリル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び
 $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基
 により置換されている4～6員のヘテロシクリルである。ある種の実施形態において、 R^1 は、4～5員の無置換ヘテロシクリル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アル
 キル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルから
 なる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている4～5員の
 ヘテロシクリルである。ある種の実施形態において、 R^1 は、酸素及び窒素からなる群か
 ら独立して選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含有する、4～5員の無置換ヘテロ
 シクリルであるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアル
 キル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される
 1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている、酸素及び窒素からなる群から独
 立して選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含有する4～5員のヘテロシクリルであ
 る。ある種の実施形態において、 R^1 は、無置換オキセタニルであるか、又は R^1 は、ハ
 ロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アル
 キル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換
 基により置換されているオキセタニルである。ある種の実施形態において、 R^1 は、無置
 換テトラヒドロフラニルであるか、又は R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アル
 キル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルから
 なる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基により置換されているテトラヒドロ
 フラニルである。ある種の実施形態において、前述の R^1 基のいずれも、無置換であるか
 、又は1個、2個若しくは3個のハロゲン原子、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ 基により置換されている。ある種の実施形態において、 R^1 は、

【0048】

【化 8】



である。

【0049】

本明細書に一般に記載されている通り、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、 $-OR^{2a}$
 、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル又は無置換若しくは置換 C_3 カルボシクリルであ
 り、 R^{2a} は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は無置換若しくは置換 C_3 カルボ
 シクリルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル
 、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる
 群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である。

【0050】

ある種の実施形態において、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 又は $-OR^{2a}$ であり、
 R^{2a} は $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アル
 キル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの
 置換基により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、 R^2

は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2a}$ 又は $-\text{OR}^{2a}$ であり、 R^{2a} は $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ アルキル及び $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである。ある種の実施形態において、 R^2 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2a}$ 又は $-\text{OR}^{2a}$ であり、 R^{2a} は、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ アルキル及び $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルである。ある種の実施形態において、 R^2 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2a}$ 又は $-\text{OR}^{2a}$ であり、 R^{2a} は、 C_1 アルキルであるか、又はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ アルキル及び $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている C_1 アルキルである。ある種の実施形態において、 R^2 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 又は $-\text{OCH}_3$ である。

10

【0051】

ある種の実施形態において、 R^2 は、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ アルキル及び $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、 R^2 は、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ アルキル及び $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである。ある種の実施形態において、 R^2 は、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ アルキル及び $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルである。ある種の実施形態において、 R^2 は、 C_1 アルキルであるか、又はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ アルキル及び $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている C_1 アルキルである。ある種の実施形態において、 R^2 は、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

20

【0052】

ある種の実施形態において、 R^2 は、無置換 C_3 カルボシクリルであるか、又は1つ、2つ若しくは3つのハロゲン置換基により置換されている C_3 カルボシクリルである。

【0053】

30

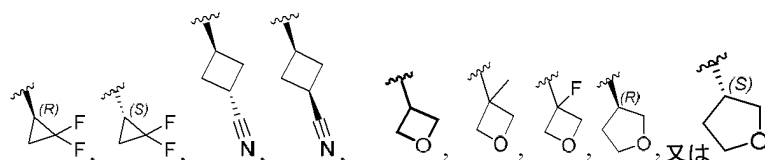
ある種の実施形態において、 R^2 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2a}$ 、無置換又は置換 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである。

【0054】

ある種の実施形態において、 R^1 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、

【0055】

【化9】



40

であり、 R^2 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0056】

(i i) 基 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 m 及び n

本明細書に一般に記載されている通り、 R^3 は、水素、 $-(\text{C}_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - \text{OR}^{3a}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3a})_2$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 m は0又は1であり、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim 3$ ハロアルキルである。

【0057】

50

ある種の実施形態において、 R^3 は水素である。

【0058】

ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルである。

【0059】

ある種の実施形態において、 R^3 は、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルである。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $C_{1 \sim 2}$ アルキル又は $C_{1 \sim 2}$ ハロアルキルである。ある種の実施形態において、 R^3 は、 C_1 アルキル又は C_1 ハロアルキルである。ある種の実施形態において、 R^3 は、 C_2 アルキル又は C_2 ハロアルキルである。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ である。

10

【0060】

m が 0 であり、 R^3 が $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 又は $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ である、ある種の実施形態において、 R^3 はまた、 $-OR^{3a}$ 又は $-N(R^{3a})_2$ として図示され得、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルである。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-OR^{3a}$ である。ある種の実施形態において、 R^{3a} の各場合は、水素である。ある種の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3a} は、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルである。ある種の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3a} は、 C_1 アルキル又は C_1 ハロアルキルである。ある種の実施形態において、 R^{3a} は、水素又は $-CH_3$ である。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-OH$ 又は $-OCH_3$ である。

20

【0061】

m が 1 であり、 R^3 が $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ である、ある種の実施形態において、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルである。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-(C_{1 \sim 2} \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 又は $-(C_{1 \sim 2} \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ であり、 m は 1 である。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-(C_1 \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 又は $-(C_1 \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ であり、 m は 1 である。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-(C_1 \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $-(C_2 \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 又は $-(C_3 \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m は 1 である。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-(C_1 \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ 、 $-(C_2 \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ 又は $-(C_3 \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ であり、 m は 1 である。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-(C_1 \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 又は $-(C_1 \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ であり、 m は 1 である。ある種の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3a} の場合は、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルである。ある種の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3a} の場合は、 C_1 アルキル又は C_1 ハロアルキルである。ある種の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3a} の場合は、 $-CH_3$ である。ある種の実施形態において、少なくとも 1 つの R^{3a} の場合は、水素である。ある種の実施形態において、 R^{3a} の各場合は、水素である。ある種の実施形態において、 R^3 は、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 又は $-CH_2NH_2$ である。

30

40

【0062】

本明細書に一般に記載されている通り、 n は 0 又は 1 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル若しくは $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであるか、又は R^{4a} 及び R^{4b} は結合して、オキソ(=O)基を形成する。又は n は 1 であり、 R^{4a} は水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル若しくは $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであり、 R^{4b} は、 $-OH$ 、 $-OR^{4c}$ 又は $-OC(=O)R^{4d}$ であり、 R^{4c} 及び R^{4d} の各場合は、独立して、無置換又は置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキルである。

【0063】

ある種の実施形態において、 n は 0 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、独立して、

50

水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル若しくは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであるか、又は R^{4a} 及び R^{4b} は結合して、オキシ(=O)基を形成する。ある種の実施形態において、 n は0であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素である。ある種の実施形態において、 n は0であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、独立して、ハロゲン(例えば、フルオロ)である。ある種の実施形態において、 n は0であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキル(例えば、 $-CH_3$ 又は $-CF_3$)である。ある種の実施形態において、 n は0であり、 R^{4a} は水素であり、 R^{4b} は、ハロゲン(例えば、フルオロ)、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキル(例えば、 $-CH_3$ 又は $-CF_3$)である。ある種の実施形態において、 n は0であり、 R^{4a} 及び R^{4b} は結合して、オキシ(=O)基を形成する。

10

【0064】

ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル若しくは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであるか、又は R^{4a} 及び R^{4b} は結合して、オキシ(=O)基を形成し、又は R^{4a} は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル若しくは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 R^{4b} は、 $-OH$ 、 $-OR^{4c}$ 又は $-OC(=O)R^{4d}$ であり、 R^{4c} 及び R^{4d} の各場合は、独立して、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルである。ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素である。ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、独立して、ハロゲン(例えば、フルオロ)である。ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキル(例えば、 $-CH_3$ 又は $-CF_3$)である。ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} は水素であり、 R^{4b} は、ハロゲン(例えば、フルオロ)、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキル(例えば、 $-CH_3$ 又は $-CF_3$)である。ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} は結合して、オキシ(=O)基を形成する。ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} は水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 R^{4b} は、 $-OH$ 、 $-OR^{4c}$ 又は $-OC(=O)R^{4d}$ であり、 R^{4c} 及び R^{4d} の各場合は、独立して、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルである。ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} は水素であり、 R^{4b} は、 $-OH$ 、 $-OR^{4c}$ 又は $-OC(=O)R^{4d}$ であり、 R^{4c} 及び R^{4d} の各場合は、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルである。ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 R^{4b} は、 $-OH$ 、 $-OR^{4c}$ 又は $-OC(=O)R^{4d}$ であり、 R^{4c} 及び R^{4d} の各場合は、独立して、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルである。

20

30

【0065】

ある種の実施形態において、 n は0又は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素である。ある種の実施形態において、 n は0又は1であり、 R^{4a} は、水素であり、 R^{4b} は、ハロゲン(例えば、フルオロ)である。ある種の実施形態において、 n は0又は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、ハロゲン(例えば、フルオロ)である。ある種の実施形態において、 n は0又は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキル(例えば、 $-CH_3$)である。ある種の実施形態において、 n は1であり、 R^{4a} は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキル(例えば、 $-CH_3$)であり、 R^{4b} は、 $-OH$ 、 $-OR^{4c}$ 又は $-OC(=O)R^{4d}$ である。

40

【0066】

ある種の実施形態において、 R^3 は、水素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、 n は0又は1である。

【0067】

(iii) 基 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及び R^5

本明細書に一般に記載されている通り、 X^1 、 X^2 、 X^4 及び X^5 の各場合は、独立して、 N 又は CH であり、 X^3 は、 N 又は CR^5 であり、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^5$

50

^a、 —NHR^{5a} 又は無置換若しくは置換 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 —CN 、 —OH 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $\text{—OC}_1 \sim 3$ アルキル及び $\text{—OC}_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換であり、ただし、 X^2 、 X^3 及び X^4 のうちの2つ以下がNである。

【0068】

ある種の実施形態において、 X^1 はNである。ある種の実施形態において、 X^1 はCH 10
である。

【0069】

ある種の実施形態において、 X^2 はNである。ある種の実施形態において、 X^2 はCH
である。

【0070】

ある種の実施形態において、 X^3 はNである。ある種の実施形態において、 X^3 はCR⁵
である。

【0071】

ある種の実施形態において、 X^4 はNである。ある種の実施形態において、 X^4 はCH 20
である。

【0072】

ある種の実施形態において、 X^5 はNである。ある種の実施形態において、 X^5 はCH
である。

【0073】

本明細書に一般に記載されている通り、 X^2 、 X^3 及び X^4 のうちの2つ以下がNであり、すなわち X^2 、 X^3 及び X^4 のいずれもNではないか、又は X^2 、 X^3 及び X^4 の1つ又は2つがNである。 X^2 、 X^3 及び X^4 のいずれもNではない、ある種の実施形態において、 X^2 はCHであり、 X^3 は、CR⁵であり、 X^4 は、CHである。 X^2 、 X^3 及び X^4 の1つがNである、ある種の実施形態において、(i) X^2 は、CHであり、 X^3 は、CR⁵であり、 X^4 は、Nであるか、又は(ii) X^2 は、CHであり、 X^3 は、N 30
であり、 X^4 は、CHである。 X^2 、 X^3 及び X^4 のうちの2つがNである、ある種の実施形態において、 X^2 は、CHであり、 X^3 は、Nであり、 X^4 は、Nである。

【0074】

ある種の実施形態において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 のうちの1つのみがNであり、例えば、ある種の実施形態において、 X^1 はNであり、 X^2 はCHであり、 X^3 はCR⁵であり、 X^4 はCHであり、 X^5 はCHである。ある種の実施形態において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の2つのみがNであり、例えば、ある種の実施形態において、(i) X^1 は、Nであり、 X^3 は、Nであり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、Nではないか、又は(ii) X^1 は、Nであり、 X^4 は、Nであり、 X^2 、 X^3 及び X^5 は、Nではない。ある種の実施形態において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 のうちの3つのみがN 40
であるが、ただし、 X^2 、 X^3 及び X^4 の2つ以下がNであり、例えば、ある種の実施形態において、(i) X^1 は、Nであり、 X^4 は、Nであり、 X^5 は、Nであり、 X^2 及び X^3 は、Nではないか、又は(ii) X^1 は、Nであり、 X^5 は、Nであり、 X^2 及び X^4 は、Nではない。ある種の実施形態において、 X^1 はNであり、 X^2 はCHであり、 X^3 はN又はCR⁵であり、 X^4 は、CH又はNであり、 X^5 は、CH又はNである。

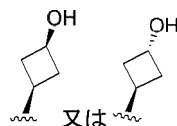
【0075】

ある種の実施形態において、 X^3 はCR⁵であり、 R^5 は水素である。

【0076】

ある種の実施形態において、 X^3 はCR⁵であり、 R^5 は、 —CN 、 —OR^{5a} 、 —NHR^{5a} 又は無置換若しくは置換 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置 50

いて、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は、 $-OR^{5a}$ 又は $-NHR^{5a}$ であり、 R^{5a} は、
 【0082】
 【化11】



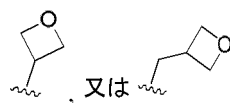
である。

【0083】

ある種の実施形態において、 X^3 は、 CR^5 であり、 R^5 は、 $-OR^{5a}$ 又は $-NHR^{5a}$ であり、 R^{5a} は、4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、4～6員の置換されているヘテロシクリル基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基により独立して置換されている。ある種の実施形態において、 X^3 は、 CR^5 であり、 R^5 は、 $-OR^{5a}$ 又は $-NHR^{5a}$ であり、 R^{5a} は、4～5員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～5員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、4～5員の置換されているヘテロシクリル基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基により独立して置換されている。ある種の実施形態において、 X^3 は、 CR^5 であり、 R^5 は、 $-OR^{5a}$ 又は $-NHR^{5a}$ であり、 R^{5a} は、4員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、4員の置換されているヘテロシクリル基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基により独立して置換されている。ある種の実施形態において、4員のヘテロシクリルはオキセタニル環である。ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は、 $-OR^{5a}$ 又は $-NHR^{5a}$ であり、 R^{5a} は、

【0084】

【化12】



である。

【0085】

ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は、無置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は、無置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される、1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は無置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は無置換 $C_1 \sim 3$ アルキルである。ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は無置換 $C_1 \sim 2$ アルキルである。ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される、1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は、ハロゲン

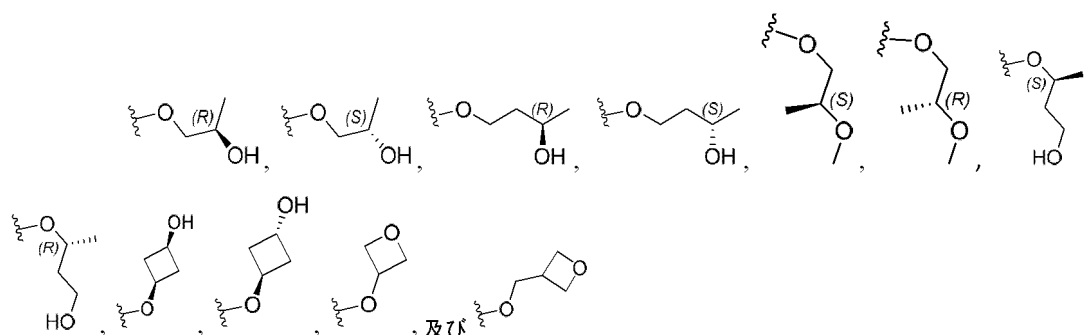
、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル及び $-\text{OC}_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される、1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルである。ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル及び $-\text{OC}_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルである。ある種のこのような実施形態において、 R^5 は、 $-\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキルである1つの置換基により置換されている $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルである。ある種の実施形態において、 X^3 は CR^5 であり、 R^5 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル及び $-\text{OC}_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される、1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキルである。ある種の実施形態において、 R^5 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル及び $-\text{OC}_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている C_1 アルキルである。ある種の実施形態において、 R^5 は、 $-\text{CH}_3$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である。

【0086】

ある種の実施形態において、 X^1 は N であり、 X^2 は CH であり、 X^4 は CH 又は N であり、 X^5 は、 CH 又は N であり、 X^3 は、 N 又は CR^5 であり、 R^5 は、水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、

【0087】

【化13】



からなる群から選択される。

【0088】

(iv) ある種の実施形態の様々な組合せ

式(I)のある種の実施形態において、 X^1 は、 N であり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ CH であり、 X^3 は、 N 又は CR^5 であり、 R^1 は、無置換若しくは置換 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、無置換若しくは置換 $\text{C}_{3\sim 4}$ カルボシクリル又は4～5員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、 R^2 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2a}$ 、無置換又は置換 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルであり、 R^3 は、 $-(\text{C}_{1\sim 3}$ アルキレン) $_m-\text{OR}^{3a}$ 、 $-(\text{C}_{1\sim 3}$ アルキレン) $_m-\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル又は $\text{C}_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル又は $\text{C}_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、 m は0又は1であり、 n は0又は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は水素であり、 R^5 は、水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{NHR}^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、無置換若しくは置換 $\text{C}_{3\sim 6}$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $\text{C}_{3\sim 6}$ カルボシクリル $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル及び $-\text{OC}_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である。

【0089】

式 (I) のある種の実施形態において、 X^1 は、Nであり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ CHであり、 X^3 は、N又は CR^5 であり、 R^1 は、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、 R^3 は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 m は 0 又は 1 であり、 n は、0 又は 1 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ水素であり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である。ある種の実施形態において、 R^5 は水素である。ある種の実施形態において、 R^5 は、 $-CN$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は $-OR^{5a}$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は $-NHR^{5a}$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は、無置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式 (I-a) の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

10

【0090】

式 (I) のある種の実施形態において、 X^1 は、Nであり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ CHであり、 X^3 は、N又は CR^5 であり、 R^1 は、無置換又は置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリルであり、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、 R^3 は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 m は 0 又は 1 であり、 n は 0 又は 1 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ水素であり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である。ある種の実施形態において、 R^5 は水素である。ある種の実施形態において、 R^5 は $-CN$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は $-OR^{5a}$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は $-NHR^{5a}$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は、無置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式 (I-a) の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

20

【0091】

式 (I) のある種の実施形態において、 X^1 は、Nであり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ CHであり、 X^3 は、N又は CR^5 であり、 R^1 は、4～5 員の無置換又は置換ヘテロシクリルであり、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、 R^3 は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 m は 0 又は 1 であり、 n は 0 又は 1 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ水素であり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である。ある種の実施形態において、 R^5 は水素である。ある種の実施形態において、 R^5 は $-CN$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は $-OR^{5a}$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は $-NHR^{5a}$ である。ある種の実施形態において、 R^5 は、無置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式 (I-a) の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

30

40

【0092】

式 (I) のある種の実施形態において、 X^1 は、Nであり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ CHであり、 X^3 は、 CR^5 であり、 R^1 は、無置換 $C_1 \sim 3$ アルキル又は 4 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、ここで置換は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m は、0 又は 1 であり、 n は 1 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ水素であり、 R^5 は、

50

—OH、—OC_{1~3} アルキル又は—OC_{1~3} ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されているC₁ アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式(I-a)の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0093】

式(I)のある種の実施形態において、X¹はNであり、X²、X⁴及びX⁵は、それぞれCHであり、X³は、CR⁵であり、R¹は、無置換C_{1~3} アルキルであり、R²は、—CH₃であり、R³は、—(C_{1~3} アルキレン)_m—OR^{3a}であり、mは0であり、nは1であり、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ水素であり、R⁵は、—OH、—OC_{1~3} アルキル又は—OC_{1~3} ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されているC₁ アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式(I-a)の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

10

【0094】

式(I)のある種の実施形態において、X¹は、Nであり、X²、X⁴及びX⁵は、それぞれCHであり、X³は、CR⁵であり、R¹は、4員の無置換又は置換ヘテロシクリルであり、ここで置換は、ハロゲン、—CN、—OH、C_{1~3} アルキル、C_{1~3} ハロアルキル、—OC_{1~3} アルキル及び—OC_{1~3} ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換であり、R²は—CH₃であり、R³は—(C_{1~3} アルキレン)_m—OR^{3a}であり、mは0であり、nは1であり、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ水素であり、R⁵は、—OH、—OC_{1~3} アルキル又は—OC_{1~3} ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されているC₁ アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式(I-a)の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

20

【0095】

式(I)のある種の実施形態において、X¹はNであり、X²、X⁴及びX⁵は、それぞれCHであり、X³は、CR⁵であり、R¹は、無置換C_{1~3} アルキルであり、R²は、—CH₃であり、R³は、—(C_{1~3} アルキレン)_m—OR^{3a}であり、mは0であり、nは1であり、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ水素であり、R⁵は—OR^{5a}であり、R^{5a}は、—OH、—OC_{1~3} アルキル又は—OC_{1~3} ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されているC_{1~6} アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式(I-a)の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

30

【0096】

式(I)のある種の実施形態において、X¹はNであり、X²、X⁴及びX⁵は、それぞれCHであり、X³は、CR⁵であり、R¹は、無置換C_{1~3} アルキルであり、R²は、—CH₃であり、R³は、—(C_{1~3} アルキレン)_m—OR^{3a}であり、mは1であり、nは1であり、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ水素であり、R⁵は、—OH、—OC_{1~3} アルキル又は—OC_{1~3} ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されているC₁ アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式(I-a)の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0097】

式(I)のある種の実施形態において、X¹は、Nであり、X²、X⁴及びX⁵は、それぞれCHであり、X³は、CR⁵であり、R¹は、4員の無置換又は置換ヘテロシクリルであり、ここで置換は、ハロゲン、—CN、—OH、C_{1~3} アルキル、C_{1~3} ハロアルキル、—OC_{1~3} アルキル及び—OC_{1~3} ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換であり、R²は—CH₃であり、R³は—(C_{1~3} アルキレン)_m—OR^{3a}であり、mは1であり、nは1であり、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ水素であり、R⁵は、—OH、—OC_{1~3} アルキル又は—OC_{1~3} ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されているC₁ アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式(I-a)の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

40

50

【0098】

式(I)のある種の実施形態において、 X^1 はNであり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、それぞれCHであり、 X^3 は、 CR^5 であり、 R^1 は、無置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^2 は、 $-CH_3$ であり、 R^3 は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m は1であり、 n は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ水素であり、 R^5 は $-OR^{5a}$ であり、 R^{5a} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル又は $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある種の実施形態において、本化合物は、式(I-a)の立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0099】

10

式(I)のある種の実施形態において、 X^1 はNであり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、それぞれCHであり、 X^3 は、 CR^5 であり、 R^1 は、無置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^2 は、 $-CH_3$ であり、 R^3 は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m は0であり、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ水素であり、 R^5 は $-OR^{5a}$ であり、 R^{5a} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている $C_3 \sim 6$ カルボシクリルであり、 n は1である。

【0100】

式(I)のある種の実施形態において、 X^1 はNであり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、それぞれCHであり、 X^3 は、 CR^5 であり、 R^1 は、無置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^2 は、 $-CH_3$ であり、 R^3 は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ水素であり、 R^5 は $-OR^{5a}$ であり、 R^{5a} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている $C_3 \sim 6$ カルボシクリルであり、 n は1である。

20

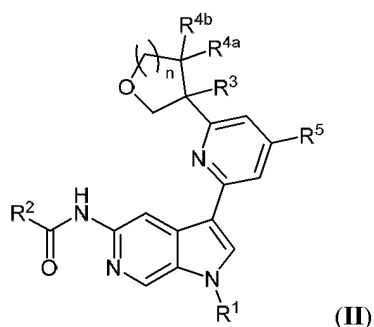
【0101】

式(I)、(I-a)又は(I-b)の他の実施形態において、 X^1 は、Nであり、 X^2 、 X^4 及び X^5 は、それぞれCHであり、 X^3 は、 CR^5 であり、ただし、式(II)、(II-a)又は(II-b)の化合物は、以下：

【0102】

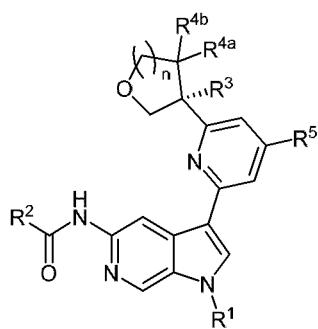
【化14】

30

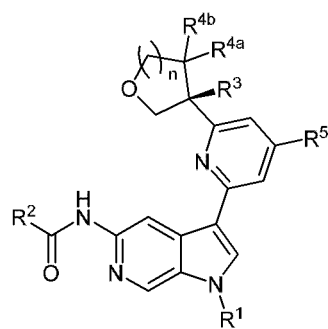


(II)

40



(II-a)



(II-b)

又はその薬学的に許容される塩である。ある種の実施形態において、本化合物は、式(I

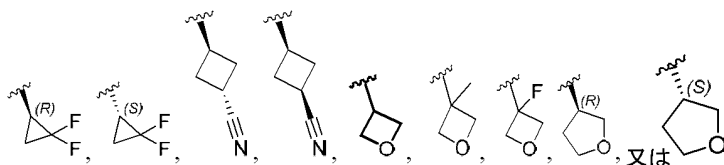
50

【 0 1 0 3 】

【 0 1 0 4 】

【化 1 5】

10



【 0 1 0 5 】

20

【 0 1 0 6 】

30

【 0 1 0 7 】

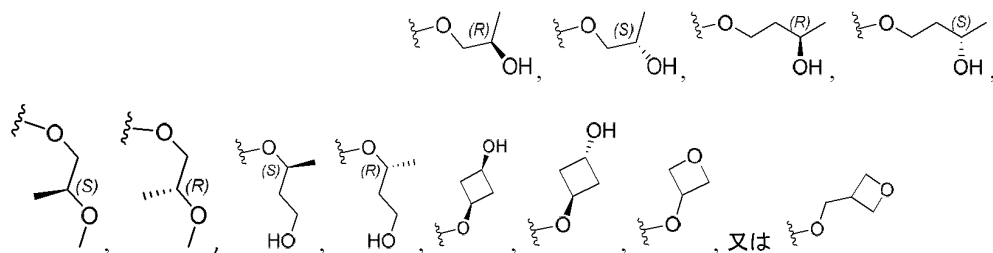
【 0 1 0 8 】

【 0 1 0 9 】

40

【 0 1 1 0 】

【化 16】



である。

10

【0111】

式 (I I - a) のある種の実施形態において、 R^1 は、無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3 \sim 4}$ カルボシクリル又は 4～5 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、 R^3 は、 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであり、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであり、 m は 0 又は 1 であり、 n は 1 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は水素であり、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3 \sim 6}$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_{3 \sim 6}$ カルボシクリル $C_{1 \sim 3}$ アルキル、4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は 4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1 \sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1 \sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である。

20

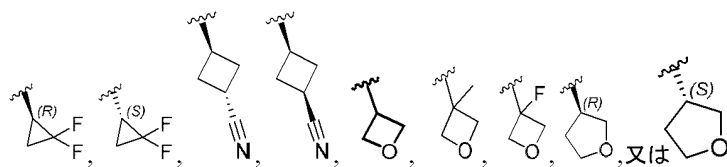
【0112】

式 (I I - a) のある種の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【0113】

30

【化 17】

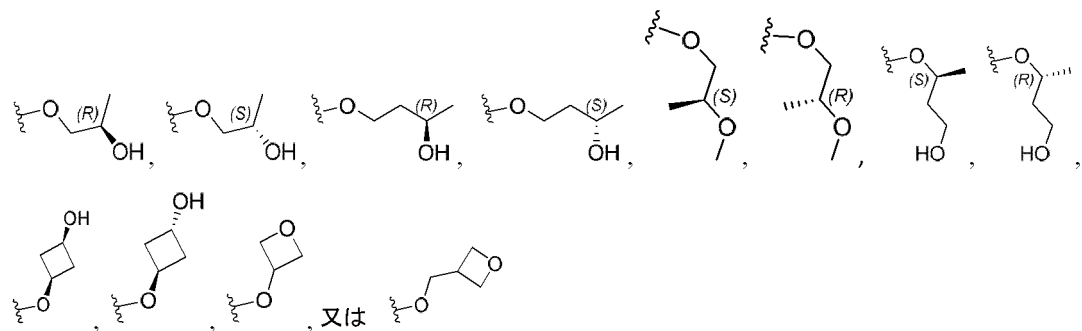


であり、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、 R^3 は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

40

【0114】

【化 1 8】



10

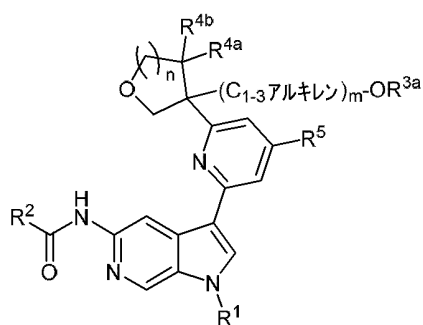
であり、 n は1である。

【0115】

式 (I I)、(I I-a) 又は (I I-b) のさらに他の実施形態において、 R^3 は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m-OR^{3a}$ であり、ただし、式 (I I I)、(I I I-a) 又は (I I I-b) の化合物は以下：

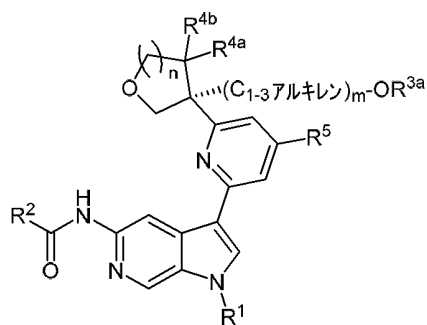
【0116】

【化 1 9】

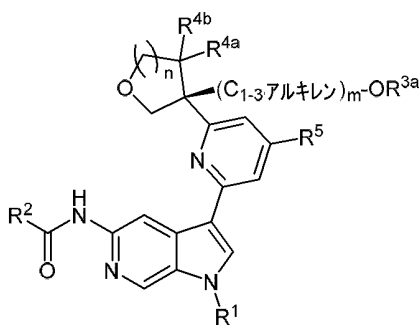


(III)

20



(III-a)



(III-b)

30

又はその薬学的に許容される塩である。ある種の実施形態において、本化合物は、式 (I I I-a)、又はその薬学的に許容される塩である。

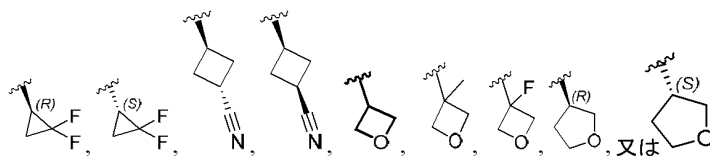
【0117】

式 (I I I-a) のある種の実施形態において、 R^1 は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 3$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル又は4～5員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である。式 (I I I-a) のある種の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

40

【0118】

【化 20】



である。

【0119】

式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、ここで置換が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である。

10

【0120】

式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は水素である。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は水素であり、 m は0である。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は水素であり、 m は1である。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は $C_{1\sim 3}$ アルキルである。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、 m は0である。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、 m は1である。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルである。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、 m は0である。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、 m は1である。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は、水素又は $-CH_3$ である。

20

【0121】

式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 n は1である。

【0122】

式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素である。

30

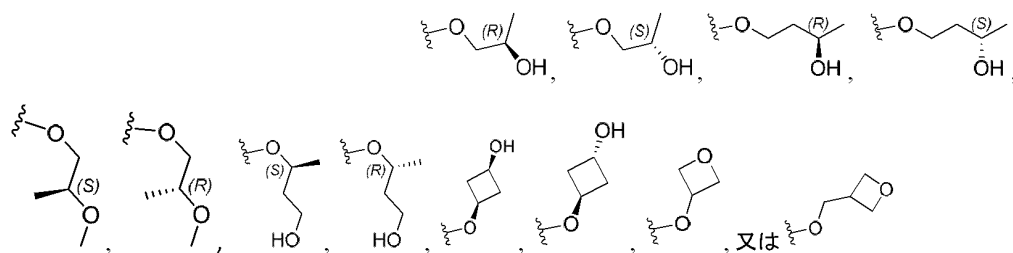
【0123】

式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3\sim 6}$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_{3\sim 6}$ カルボシクリル $C_{1\sim 3}$ アルキル、4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である。式 (I I I - a) のある種の実施形態において、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

40

【0124】

【化 2 1】



である。

10

【 0 1 2 5 】

式(III-a)のある種の実施形態において、 R^1 は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 3$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル又は4～5員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{3a} は、独立して、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 m は0又は1であり、 n は1であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は水素であり、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である。

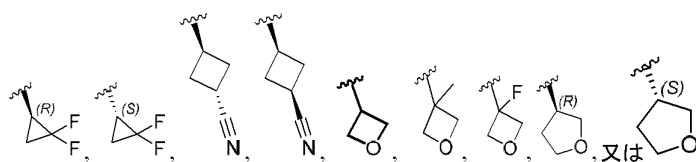
20

【 0 1 2 6 】

式(III-a)のある種の実施形態において、R¹は、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、

【 0 1 2 7 】

【化 2 2】



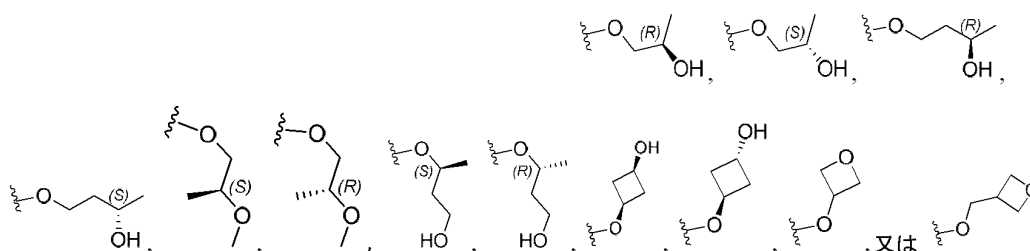
30

であり、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、 R^{3a} は、水素又は $-CH_3$ であり、 m は 0 又は 1 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

【 0 1 2 8 】

40

【化 2 3】



であり、 n は 1 である。

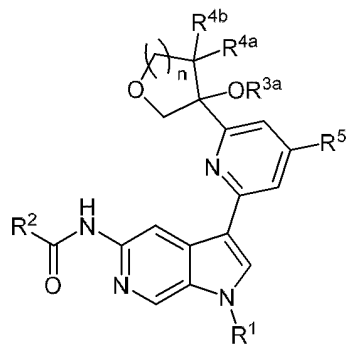
50

【0129】

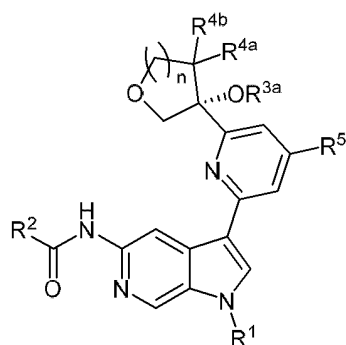
式 (I I)、(I I-a) 又は (I I-b) の他の実施形態において、 R^3 は、 $-OR^{3a}$ (m は 0 である) であり、ただし、式 (I V)、(I V-a) 又は (I V-b) の化合物は、以下：

【0130】

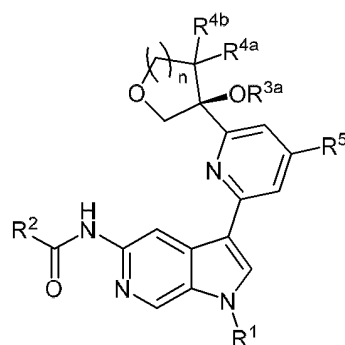
【化24】



(IV)



(IV-a)



(IV-b)

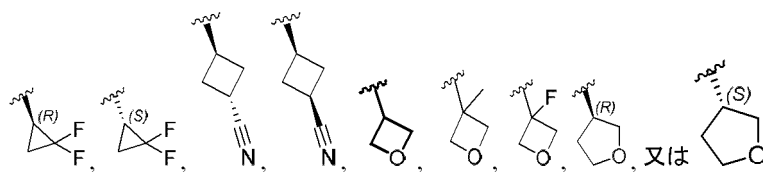
又はその薬学的に許容される塩である。ある種の実施形態において、本化合物は、式 (I V-a)、又はその薬学的に許容される塩である。

【0131】

式 (I V-a) のある種の実施形態において、 R^1 は、無置換若しくは置換 C_{1-3} アルキル、無置換若しくは置換 C_{3-4} カルボシクリル又は 4~5 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル及び $-OC_{1-3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である。式 (I V-a) のある種の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【0132】

【化25】



である。

【0133】

式 (I V-a) のある種の実施形態において、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 C_{1-3} アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 C_{1-3} アルキルであり、ここで置換が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル及び $-OC_{1-3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換で

ある。式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である。

【0134】

式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は水素である。式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は $C_1 \sim 3$ アルキルである。式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルである。式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^{3a} は水素又は $-CH_3$ である。

【0135】

式 (IV-a) のある種の実施形態において、 n は 1 である。

【0136】

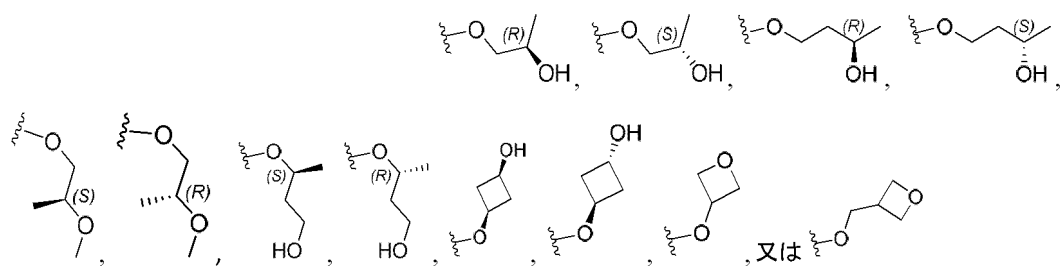
式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素である。

【0137】

式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は 4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である。式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

【0138】

【化 26】



である。

【0139】

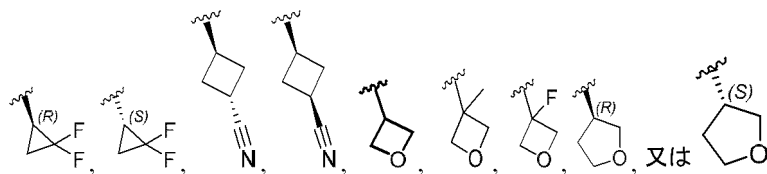
式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^1 は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 3$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル又は 4～5 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{3a} は、独立して、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 n は 1 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は 4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、ここで置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である。

【0140】

式 (IV-a) のある種の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【0141】

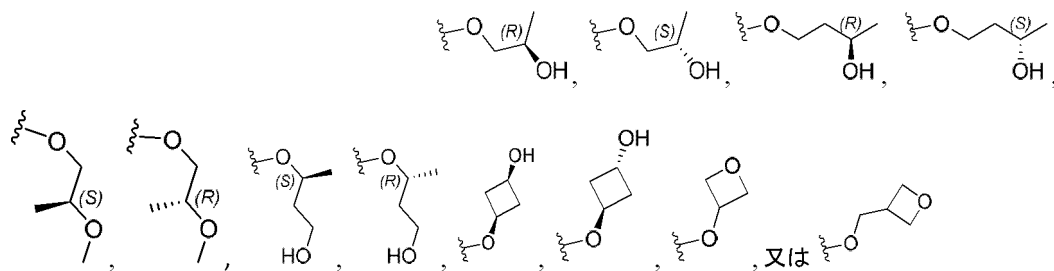
【化27】



であり、 R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、 R^{3a} は、水素又は $-CH_3$ であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

【0142】

【化28】



であり、 n は 1 である。

【0143】

例示的な式 (I) の化合物には、以下に限定されないが、表 A 1、A 2 及び B 1 に一覧表示されている化合物、及びその薬学的に許容される塩が含まれる：

【0144】

10

20

【表 1】

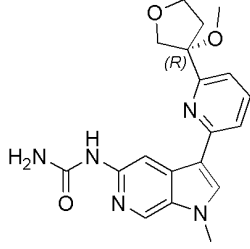
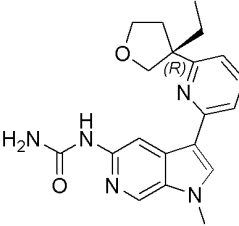
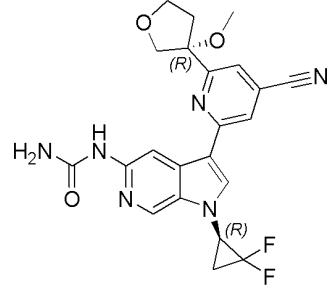
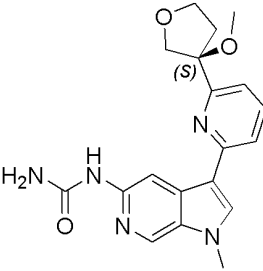
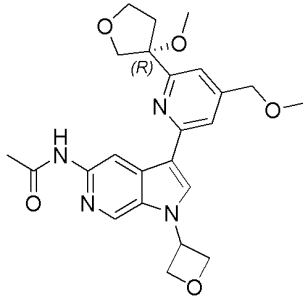
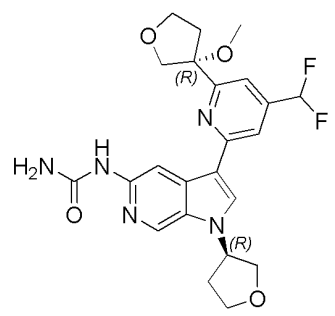
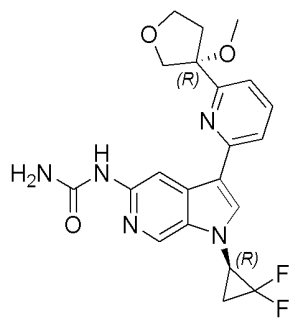
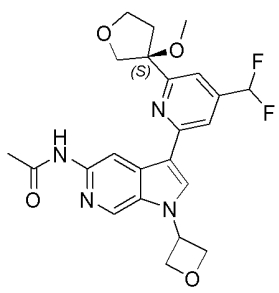
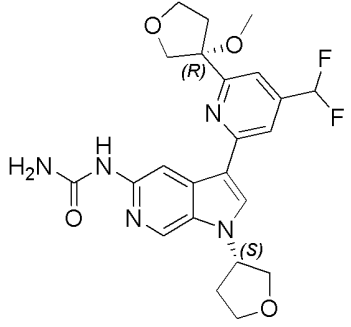
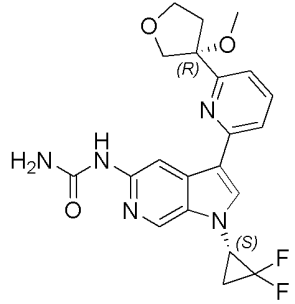
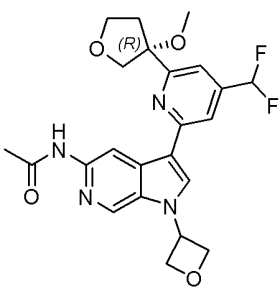
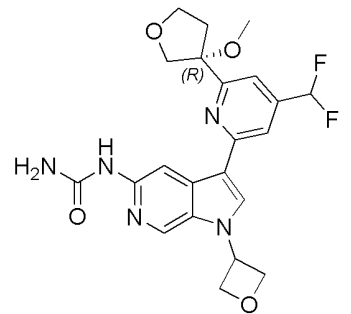
表 A1. R ¹ が水素ではない、例示的な化合物		
 (1) (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (3.3) (R)-1-(3-(6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (12a.3) 1-(3-(4-シアノ-6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素
 (1a) (S)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (4) (R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12b.2) 1-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(R)-テトラヒドロフラン-3-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

 (1.2) 1-(1-((R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-3-(6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (4.2) (S)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12b.3) 1-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素
 (1.3) 1-(1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-3-(6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (4.3) (R)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12b.4) (R)-1-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

10

20

30

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

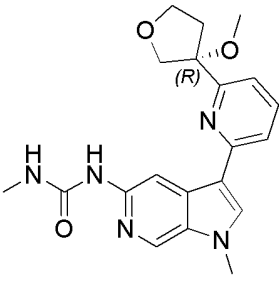
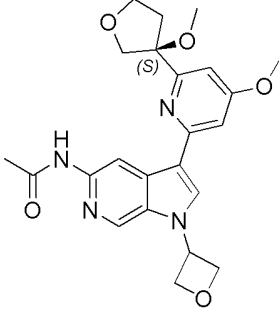
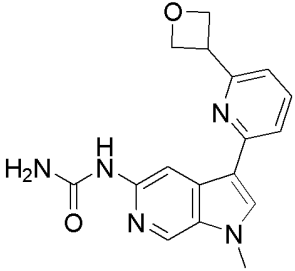
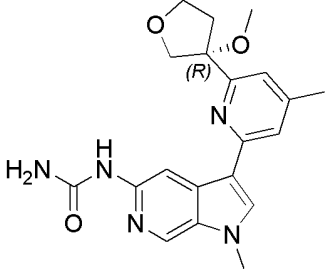
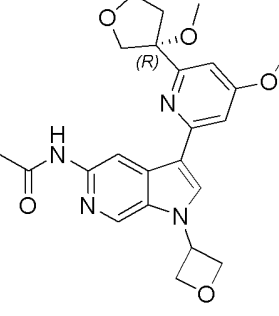
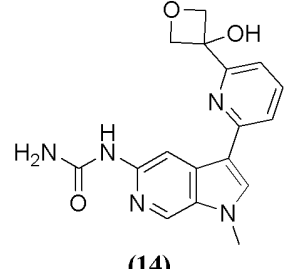
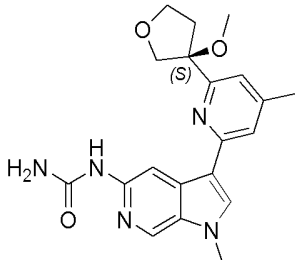
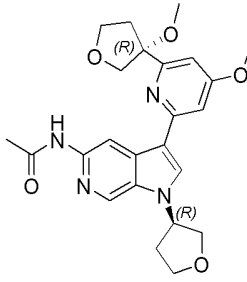
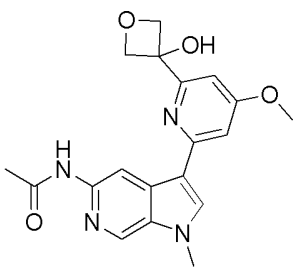
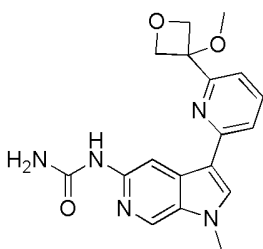
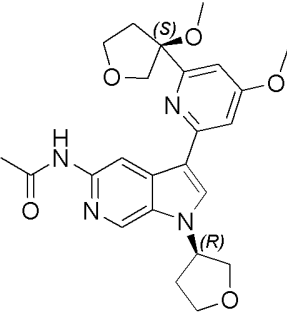
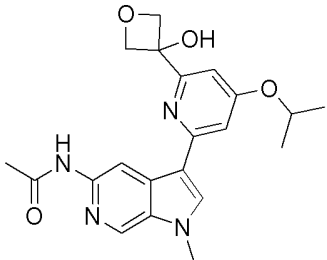
 (1a.2) (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-3-メチル尿素	 (4.4) (S)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (13) 1-(1-メチル-3-(6-(オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	10
 (1b.2) (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (5) (R)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (14) 1-(3-(6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	20
			30

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

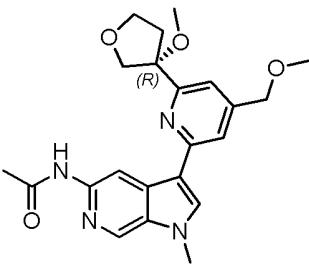
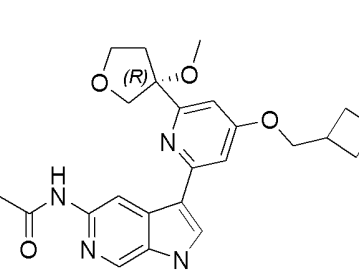
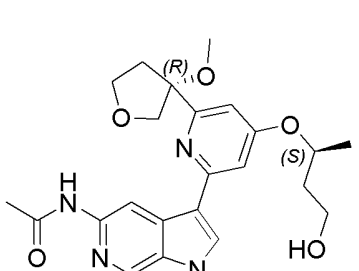
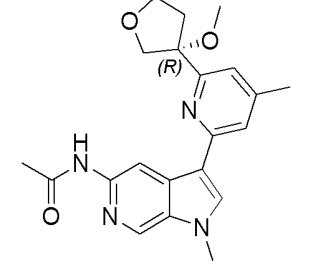
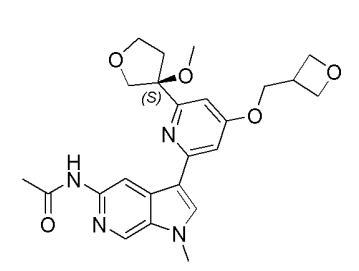
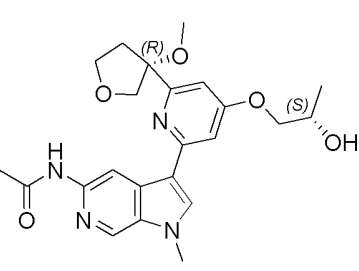
 (1b.3) (S)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (5.2) N-(3-(4-メトキシ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (14.2) N-(3-(6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-4-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (1b.4) 1-(3-(6-(3-メトキシオキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (5.3) N-(3-(4-メトキシ-6-((S)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (14.3) N-(3-(6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-4-イソプロポキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

10

20

30

表 A1. R¹が水素ではない、例示的な化合物

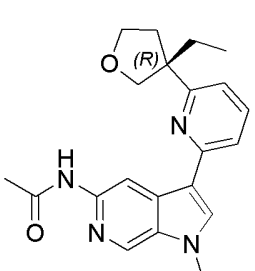
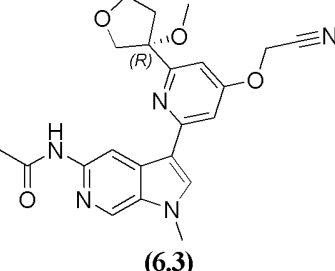
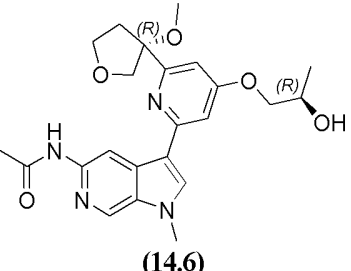
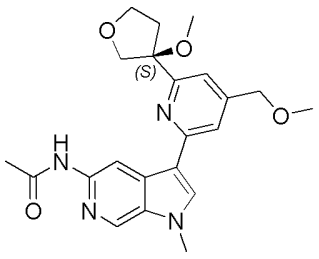
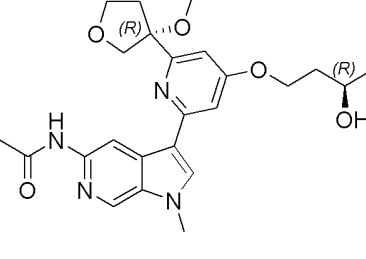
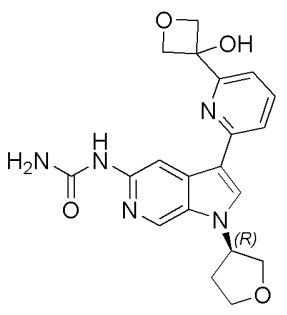
 (2) (R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (6) (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (14.4) N-(3-(4-((S)-4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (2.2) (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (6.2) (S)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (14.5) N-(3-(4-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

10

20

30

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

 (2.3a) (R)-N-(3-(6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (6.3) (R)-N-(3-(4-(シアノメトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (14.6) N-(3-(4-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (2.4) (S)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (7) N-(3-(4-((R)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (15) (R)-1-(3-(6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

10

20

30

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

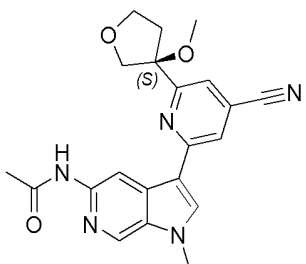
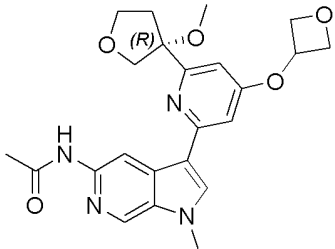
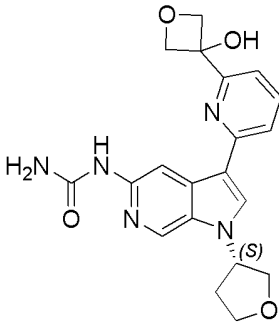
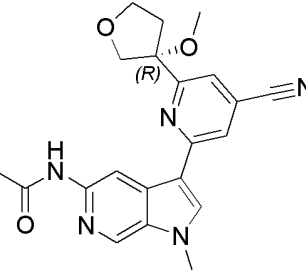
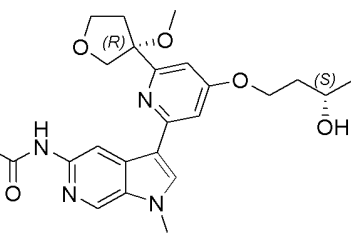
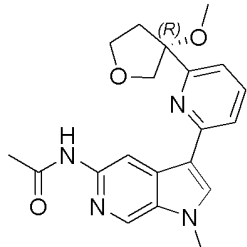
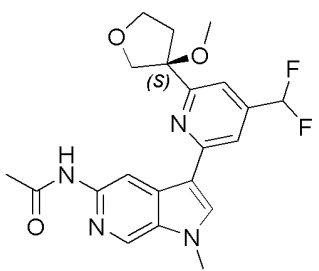
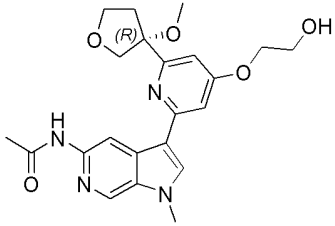
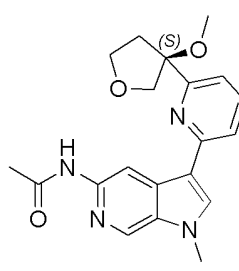
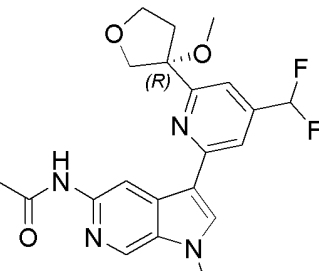
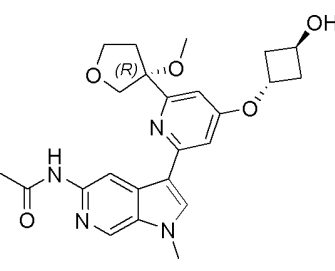
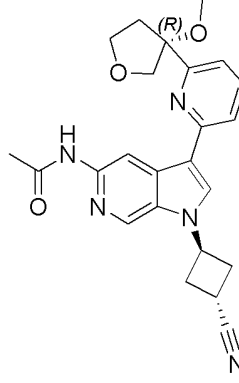
 (2.5) (S)-N-(3-(4-シアノ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (8) (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (15.2) (S)-1-(3-(6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	10
 (2.6) (R)-N-(3-(4-シアノ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (9) N-(3-(4-((S)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (16) (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	20
			30

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

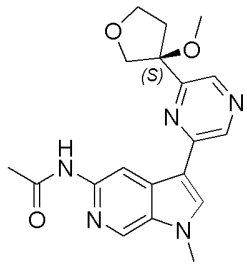
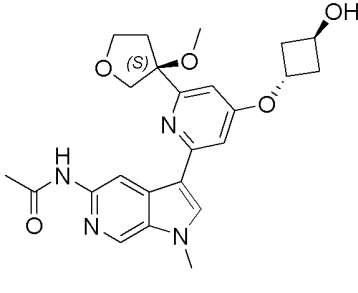
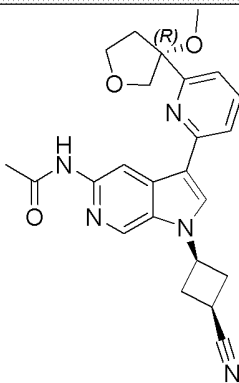
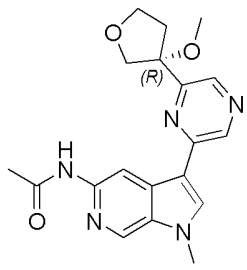
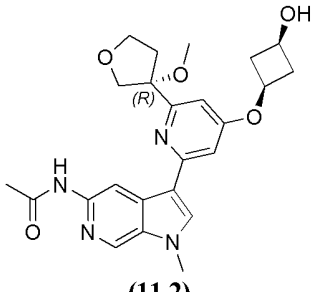
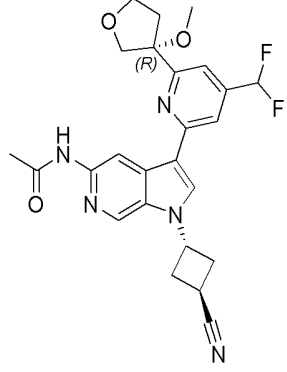
 (2.7) (S)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (10) (R)-N-(3-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (16a) (S)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (2.8) (R)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (11) N-(3-(4-((<i>trans</i>)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (17) N-(1-((<i>trans</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

10

20

30

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

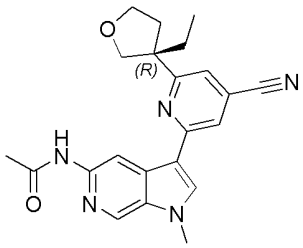
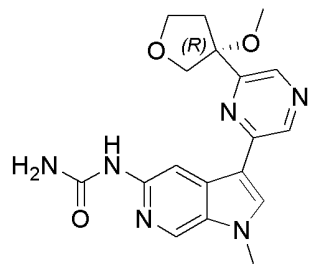
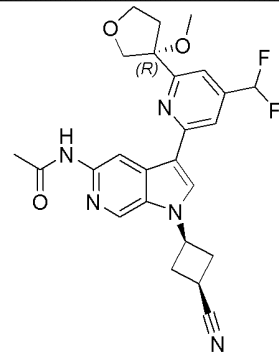
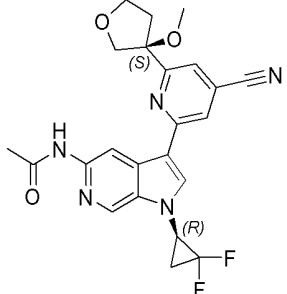
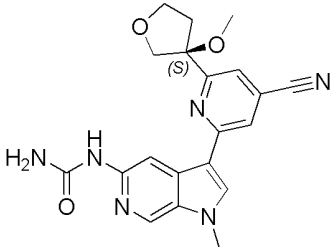
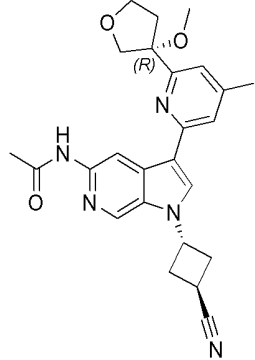
 (2.9) (S)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (11a) N-(3-(4-((<i>trans</i>)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)-6-((S)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (17a) N-(1-((<i>cis</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (2.10) (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (11.2) N-(3-(4-((<i>cis</i>)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (17.2) N-(1-((<i>trans</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(4-(ジフルオロメチル)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

10

20

30

表 A1. R¹が水素ではない、例示的な化合物

 (2.11) (R)-N-(3-(4-シアノ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12) (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (17.3) N-(1-((<i>cis</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(<i>(R)</i>-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	10
 (2a.2) N-(3-(4-シアノ-6-((<i>S</i>)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((<i>R</i>)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12.2) (<i>S</i>)-1-(3-(4-シアノ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (17.4) N-(1-((<i>trans</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(6-((<i>R</i>)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	20
			30

表A1. R¹が水素ではない、例示的な化合物

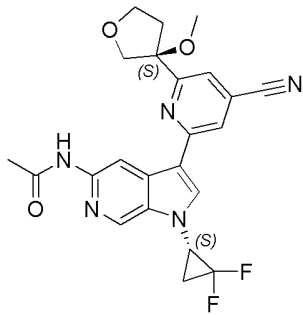
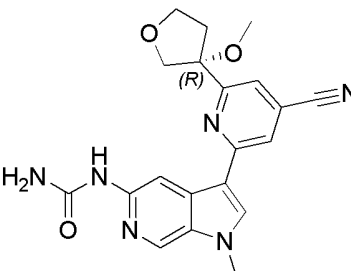
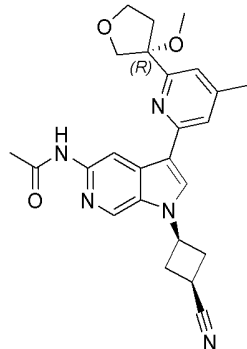
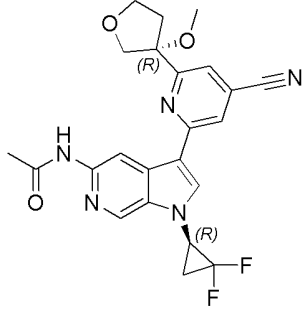
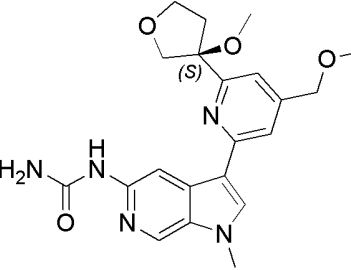
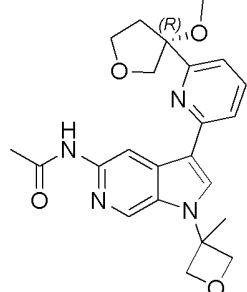
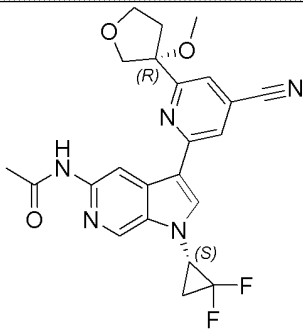
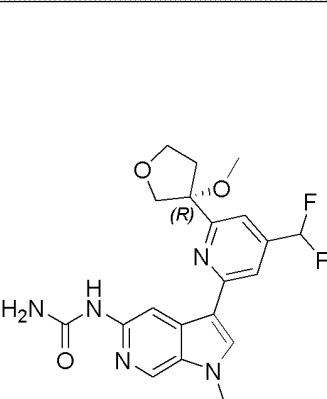
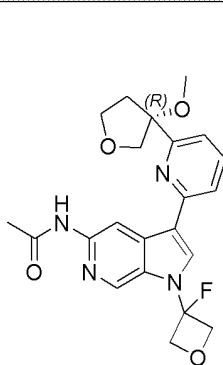
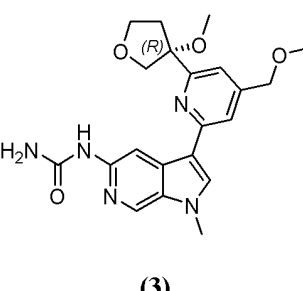
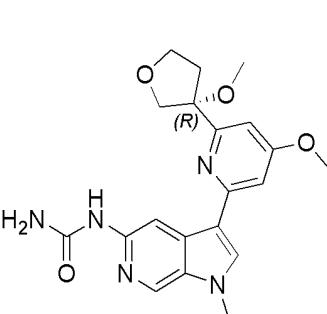
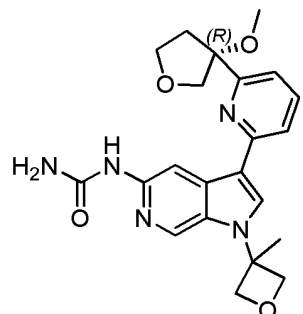
 (2a.4) N-(3-(4-シアノ-6-((S)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12.3) (R)-1-(3-(4-シアノ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (17.5) N-(1-((<i>cis</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	10
 (2a.3) N-(3-(4-シアノ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12.4) (S)-1-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (18) (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	20
			30

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

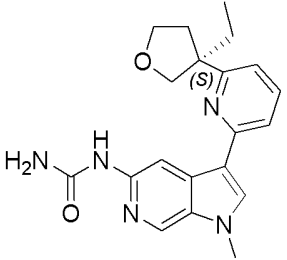
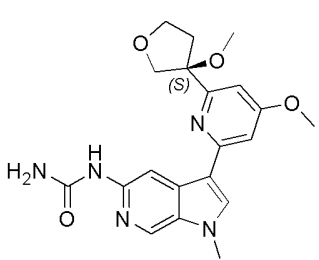
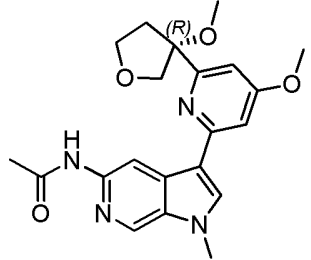
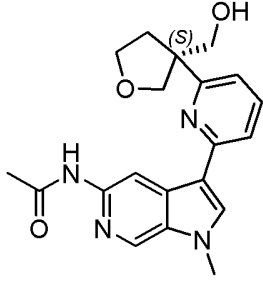
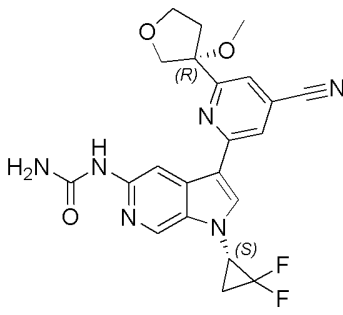
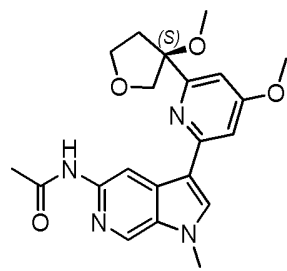
 (2a.5) N-(3-(4-シアノ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12.5) (R)-1-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (18a) (R)-N-(1-(3-フルオロオキセタン-3-イル)-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (3) (R)-1-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (12.6) (R)-1-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (19) (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

10

20

30

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

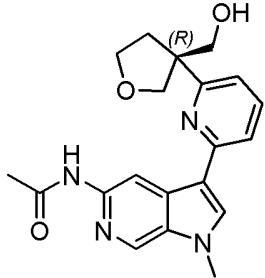
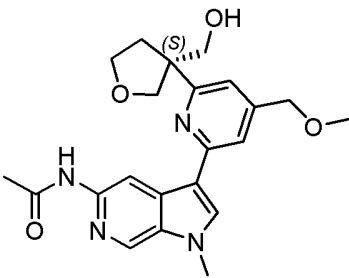
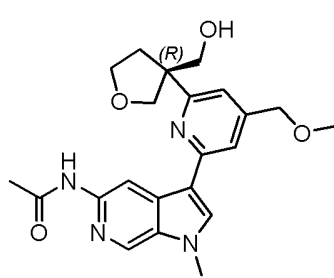
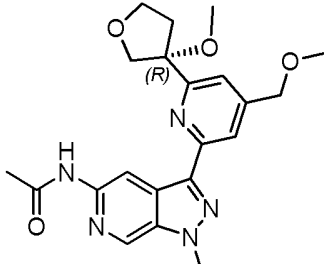
 (3.2) (S)-1-(3-(6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (12.7) (S)-1-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (20) (R)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (21) (S)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12a.2) 1-(3-(4-シアノ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (20a) (S)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

10

20

30

表 A1. R¹ が水素ではない、例示的な化合物

 (21a) (R)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (22) (S)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (22a) (R)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	10
	 (23) (R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド		20
			30

【表 2】

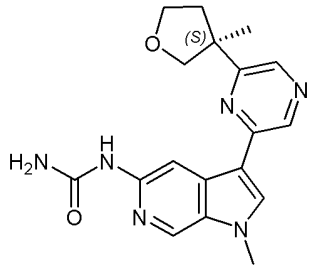
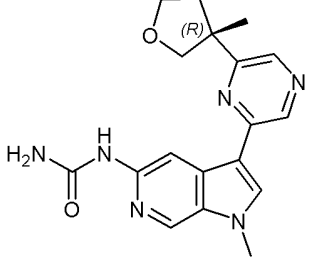
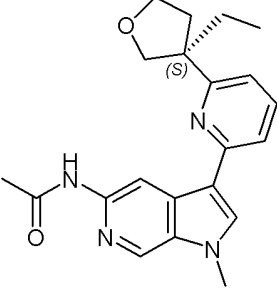
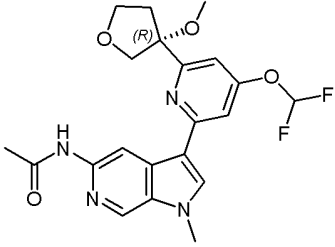
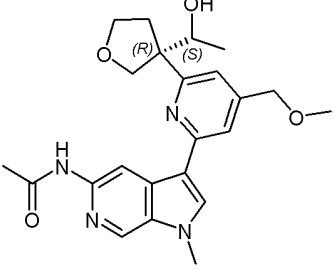
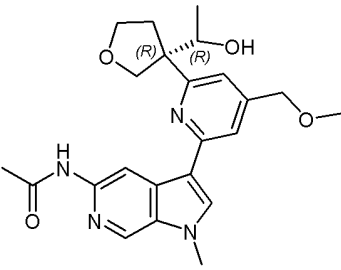
表 A2. R1 が水素ではない、例示的な化合物		
 (1b.5) (S)-1-(1-メチル-3-(6-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (1b.6) (R)-1-(1-メチル-3-(6-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (2.3) (S)-N-(3-(6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (22.2) (R)-N-(3-(4-(ジフルオロメトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (22.3) N-(3-(6-((R)-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (22.4) N-(3-(6-((R)-3-((R)-1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

表 A2. R1 が水素ではない、例示的な化合物

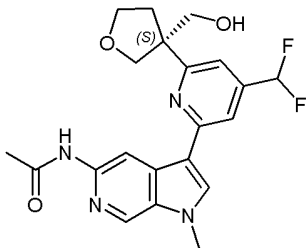
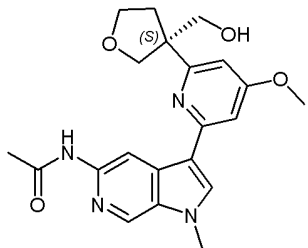
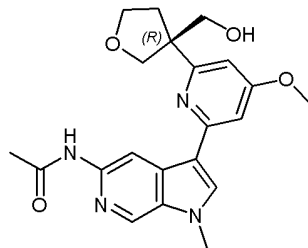
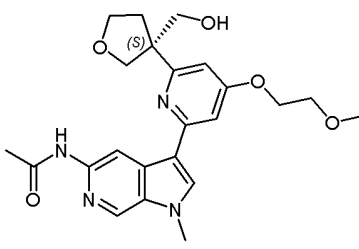
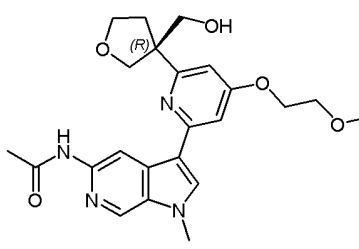
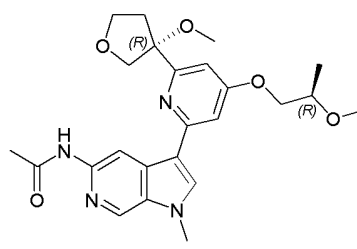
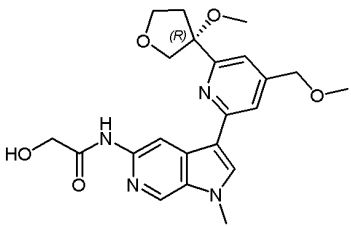
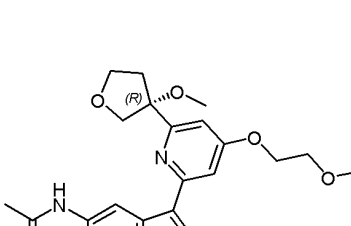
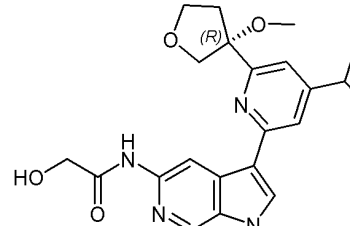
 (22.5) (S)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (22.6) (S)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (22.7) (R)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (22.8) (S)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (22.9) (R)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (22.10) N-(3-(4-((R)-2-メトキシプロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

表 A2. R1 が水素ではない、例示的な化合物

 (24) (R)-2-ヒドロキシ -N-(3-(4-(メトキシメチ ル)-6-(3-メトキシテトラヒド ロフラン-3-イル)ピリジン-2- イル)-1-メチル-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-5-イル)アセ トアミド	 (25) (R)-N-(3-(4-(2-メトキシエト キシ)-6-(3-メトキシテトラヒ ドロフラン-3-イル)ピリジン -2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-5-イル)アセ トアミド	 (26) (R)-N-(3-(4-(ジフルオロメチ ル)-6-(3-メトキシテトラヒド ロフラン-3-イル)ピリジン-2- イル)-1-メチル-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-5-イル)-2- ヒドロキシアセトアミド
---	---	--

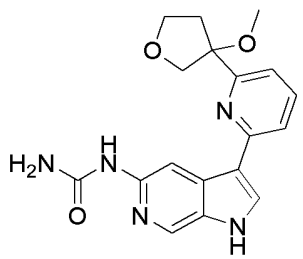
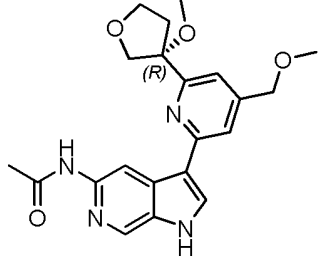
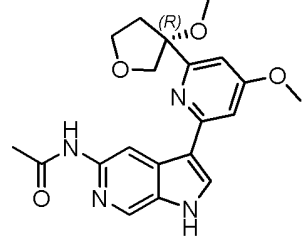
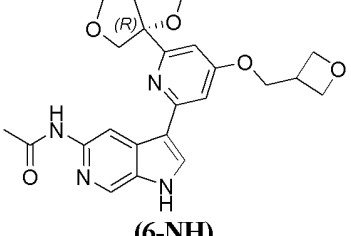
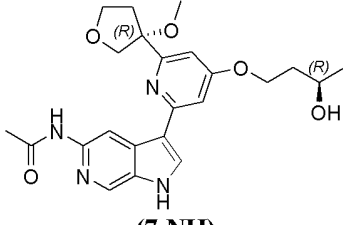
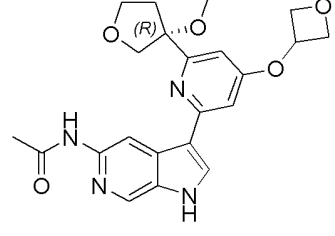
10

【 0 1 4 6 】

20

【表 3】

表 B1. R¹ が水素である、例示的な化合物

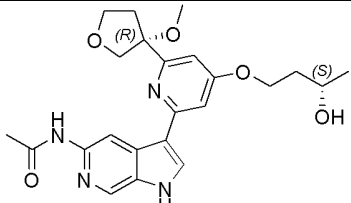
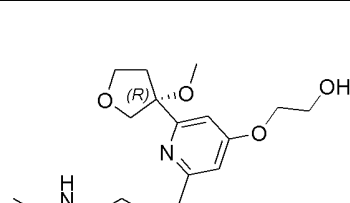
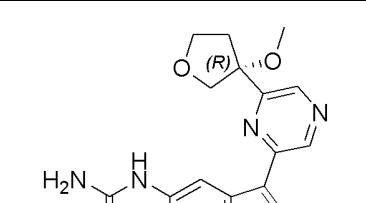
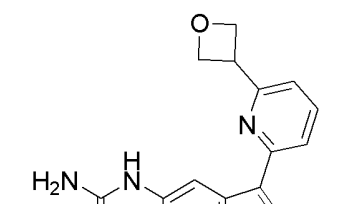
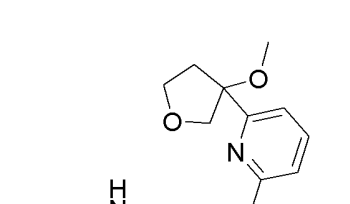
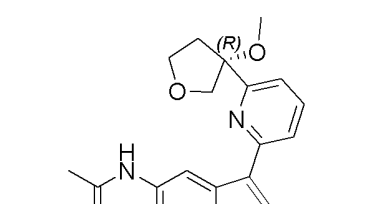
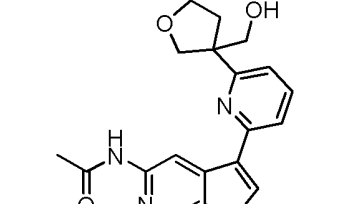
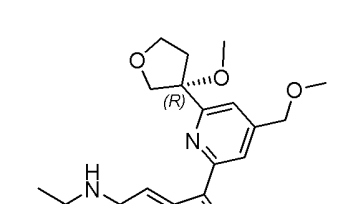
 (1-NH) 1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (2-NH) (R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (5-NH) (R)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド
 (6-NH) (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (7-NH) N-(3-(4-(R)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (8-NH) (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

10

20

30

表B1. R¹が水素である、例示的な化合物

 (9-NH) N-(3-(4-((S)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (10-NH) (R)-N-(3-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (12-NH) (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	10
 (13-NH) 1-(3-(6-(オキサタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	 (16-NH) N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (17-NH) (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	20
 (21-NH) N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	 (23-NH) (R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド		30
			40

【0147】

ある種の実施形態において、組成物は、表A1、A2若しくは表B1の化合物又はその薬学的に許容される塩を、富化量、すなわち、表A1又は表B1の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該組成物中に存在する他の立体異性体（複数可）の総計よりも、>50%、>60%、>65%、>70%、>75%、>80%、>85%、>90%、>91%、>92%、>93%、>94%、>95%、>96%、>97%、>98%、>99%、>99.5%又は>99.9%で含み、及び／又は本組成物は、該組成物中に存在する他の立体異性体（複数可）を<0.1%、<0.5%、<1%、<2%、<3%、<

4 %、< 5 %、< 6 %、< 7 %、< 8 %、< 9 %、< 10 %、< 15 %、< 20 %、< 25 %、< 30 %、< 35 %、< 40 %、< 45 %又は< 50 %で含む。

【0148】

ある種の実施形態において、本化合物又はその薬学的に許容される塩は、表A1又はA2に一覧表示されている化合物から選択される。

【0149】

表A1又はA2のある種の実施形態において、nは1であり、R³は—OR^{3a}（mは0である）であり、これらの化合物は、式（I—a）の立体異性体であり、式（I）の化合物は、実施例#1、#1.2、#1.3、#1a.2、#1b.2、#2、#2.2、#2.6、#2.8、#2.10、#2a.3、#2a.5、#3、#4、#4.3、#5、#5.2、#6、#6.3、#7、#8、#9、#10、#11、#11.2、#12、#12.3、#12.5、#12.6、#12a.2、#12a.3、#12b.2、#12b.3、#12b.4、#14.4、#14.5、#14.6、#16、#17、#17a、#17.2、#17.3、#17.4、#17.5、#18、#18a、#19、#20、#23、#22.2、#22.10、#24、#25、#26及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、実施例#1、#2、#3、#4、#5、#6、#7、#8、#9、#10、#11、#12、#14.6、#16、#17、#18、#19、#20、#24、#25、#26及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

10

【0150】

表A1又はA2のある種の実施形態において、nは1であり、R³は、C₁~₃アルキルであり、式（I）の化合物は、実施例#3.2、#3.3、#2.3、#2.3a、#2.11、#1b.5、#1b.6、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。ある種の実施形態において、nは1であり、R³は、C₁~₃アルキルであり、化合物は、式（I—a）の立体異性体であり、式（I）の化合物は、実施例#1b.5、#2.3若しくは#3.2、又はその薬学的に許容される塩である。

20

【0151】

表A1又はA2のある種の実施形態において、nは1であり、R³は、—（C₁~₃アルキレン）_m—OR^{3a}であり、mは1であり、式（I）の化合物は、実施例#21、#21a、#22、#22a、#22.3、#22.4、#22.5、#22.6、#22.7、#22.8、#22.9、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。ある種の実施形態において、nは1であり、R³は、—（C₁~₃アルキレン）_m—OR^{3a}であり、mは1であり、化合物は、式（I—a）の立体異性体であり、式（I）の化合物は、実施例#21、#22、#22.3、#22.4、#22.5、#22.6、#22.8、又はその薬学的に許容される塩である。

30

【0152】

表A1又はA2のある種の実施形態において、nは0であり、式（I）の化合物は、実施例#1b.4、#13、#14、#14.2、#14.3、#15、#15.2、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、実施例#13、#14、#15、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

40

【0153】

表A1又はA2のある種の実施形態において、nは1であり、R³は、—（C₁~₃アルキレン）_m—OR^{3a}又はC₁~₃アルキルであり、mは0又は1であり、これらの化合物は、式（I—a）の立体異性体であり、式（I）の化合物は、実施例#1、#1.2、#1.3、#1a.2、#1b.2、#2、#2.2、#2.3、#2.6、#2.8、#2.10、#2a.3、#2a.5、#3、#4、#4.3、#5、#5.2、#6、#6.3、#7、#8、#9、#10、#11、#11.2、#12、#12.3、#12.5、#12.6、#12a.2、#12a.3、#12b.2、#12b.3、#12b.4、#14.4、#14.5、#14.6、#16、#17、#17a、#17

50

． 2、＃ 17． 3、＃ 17． 4、＃ 17． 5、＃ 18、＃ 18 a、＃ 19、＃ 20、＃ 21、＃ 22、＃ 23、＃ 1 b． 5、＃ 22． 2、＃ 22． 3、＃ 22． 4、＃ 22． 5、＃ 22． 6、＃ 22． 8、＃ 22． 10、＃ 24、＃ 25、＃ 26、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0154】

ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、実施例＃ 2、＃ 4、＃ 10、＃ 11、＃ 14． 6、＃ 22、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、実施例＃ 2又はその薬学的に許容される塩である。ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、実施例＃ 4又はその薬学的に許容される塩である。ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、実施例＃ 10又はその薬学的に許容される塩である。ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、実施例＃ 11又はその薬学的に許容される塩である。ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、実施例＃ 14． 6又はその薬学的に許容される塩である。ある種の実施形態において、式（I）の化合物は、実施例＃ 22又はその薬学的に許容される塩である。

【0155】

（v）医薬組成物及び使用方法

式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が、本明細書においてさらに提供される。ある種の実施形態において、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬組成物中に有効量で提供される。

【0156】

式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、ラセミ（等量）混合物、又は1つ以上の立体異性体に富む非ラセミ（スケールミック）混合物を含む立体異性体の混合物を含んでもよい。例えば、ある種の実施形態において、本組成物は、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を富化量で、すなわち、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を>50%、>60%、>65%、>70%、>75%、>80%、>85%、>90%、>91%、>92%、>93%、>94%、>95%、>96%、>97%、>98%、>99%、>99.5%又は>99.9%で含み、及び／又は本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を<0.1%、<0.5%、<1%、<2%、<3%、<4%、<5%、<6%、<7%、<8%、<9%、<10%、<15%、<20%、<25%、<30%、<35%、<40%、<45%又は<50%で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を>95%で含み、及び／又は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を<5%で含む。他の実施形態において、本組成物は、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を富化量で、すなわち、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を>50%、>60%、>65%、>70%、>75%、>80%、>85%、>90%、>91%、>92%、>93%、>94%、>95%、>96%、>97%、>98%、>99%、>99.5%又は>99.9%で含み、及び／又は本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を<0.1%、<0.5%、<1%、<2%、<3%、<4%、<5%、<6%、<7%、<8%、<9%、<10%、<15%、<20%、<25%、<30%、<35%、<40%、<45%又は<50%で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を>95%で含み、及び／又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を<5%で含む。

【0157】

ある種の実施形態において、本医薬組成物は、立体異性体（I-b）よりも立体異性体（I-a）を>90%で含むか、又は立体異性体（I-b）を<10%で含む。ある種の

実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>91\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<9\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>92\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<8\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>93\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<7\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>94\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<6\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>95\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<5\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>96\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<4\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>97\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<3\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>98\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<2\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>99\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<1\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>99.5\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<0.5\%$ で含む。ある種の実施形態において、本組成物は、該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-a）を $>99.9\%$ で含むか、又は該組成物中に、立体異性体（I-a）及び（I-b）の合計に対して、立体異性体（I-b）を $<0.1\%$ で含む。

【0158】

薬学的に許容される賦形剤は、当業者に周知であり、水のような液状ビヒクルを含む。医薬組成物は、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を1種以上の薬学的に許容される賦形剤と一緒にして、次に、必要な場合、並びに／又は生成物を所望の形状にする、及び／又は所望の単回若しくは多回用量単位に包装することにより調製され得る。

【0159】

式（I）の化合物、これらの薬学的に許容される塩、及びこれらを含む医薬組成物は、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）及び／又は乾癬に罹患している対象に投与され得、この処置に有用となり得る。したがって、有効量の式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又はこの医薬組成物をそれを必要とする対象に投与するステップを含む疾患を処置する方法であって、該疾患が炎症性腸疾患（IBD）又は乾癬である、方法が提供される。医薬に使用するため、例えば、炎症性腸疾患（IBD）及び／又は乾癬の処置に使用するための、式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又はこれらを含む組成物がさらに提供される。ある種の実施形態において、疾患はクローン病である。ある種の実施形態において、疾患は潰瘍性大腸炎である。ある種の実施形態において、疾患は乾癬である。ある種の実施形態において、有効量は、T

10

20

30

40

50

y k 2、I L-1 2 及び／又は I L-2 3 活性を阻害するのに有効な量である。ある種の実施形態において、対象はヒト対象である。

【0160】

(v i) 調製方法

式 (I) の化合物及びその塩を調製する例示的な方法が、本明細書においてさらに提供されている。例えば、以下のスキーム 1～9、及び実施例を参照されたい。

【0161】

一態様において、スキーム 1 及び 2 に図示されている通り、遊離 NH 部分を含む式 (D) の化合物又はその塩を、官能基化試薬（すなわち、NH 基上の水素を非水素 R¹ 基により置き換えるために使用される試薬）により処理して、式 (I) の化合物を得ることを含
10
む、式 (I) の化合物又はその塩を調製する方法が提示されており、R¹ は、無置換若しくは置換 C₁～₆ アルキル、無置換若しくは置換 C₃～₆ カルボシクリル又は 4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルである。

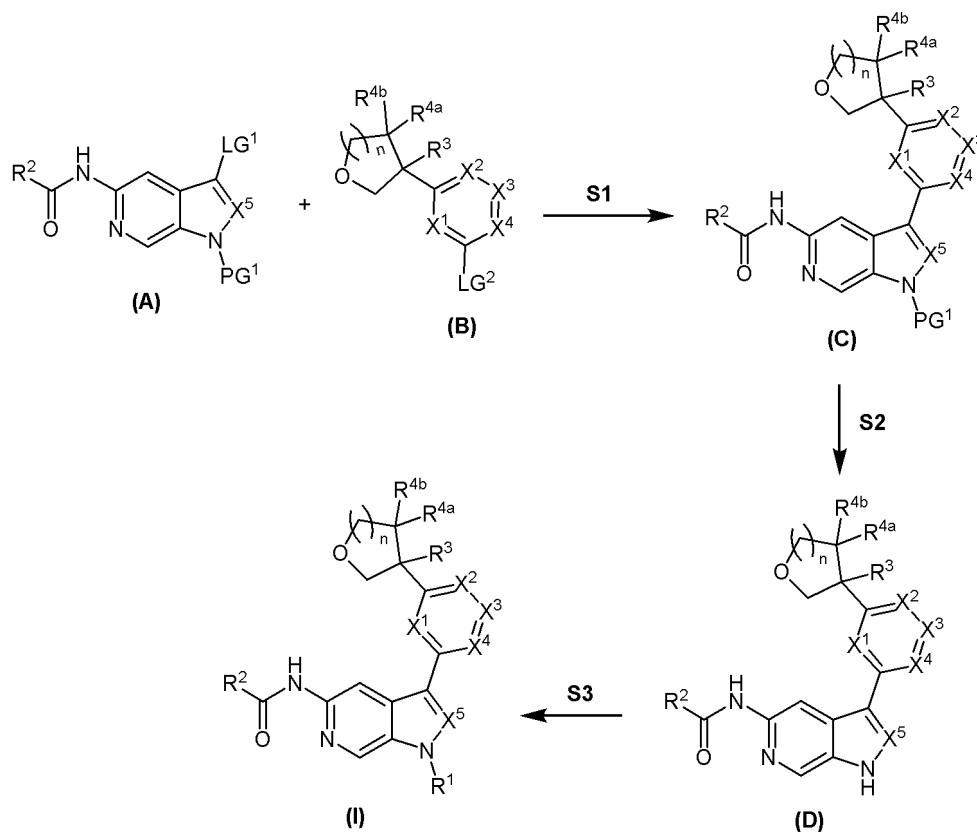
【0162】

例えば、スキーム 1、工程 S 3 に図示されている通り、ある種の実施形態において、本方法は、式 (D) の化合物又はその塩を、式 R¹-L G³ の化合物又はその塩により処理して、L G³ が脱離基であり、R¹ が、無置換若しくは置換 C₁～₆ アルキル、無置換若しくは置換 C₃～₆ カルボシクリル又は 4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルである、式 (I) の化合物を得ることを含む。スキーム 1、工程 S 3 を参照されたい。ある
20
種の実施形態において、L G³ はハロ（例えば、クロロ、ブロモ、ヨード）又は活性化ヒドロキシ基（例えば、-O T f、-O T s、-O M s 又は -O B s）である。ある種の実施形態において、本方法は、式 (D) の化合物又はその塩を、式 R¹-L G³ の化合物又はその塩（式中、R¹ は -C H₃、無置換又は置換シクロプロピル、無置換又は置換シクロブチル、無置換又は置換オキセタニル、無置換又は置換テトラヒドロフラニルであり、L G³ はハロ（例えば、クロロ、ブロモ、ヨード）又は活性化ヒドロキシ基（例えば、
30
-O T f、-O T s、-O M s 又は -O B s）である）により処理することを含む。ある種の実施形態において、本方法は、式 (D) の化合物又はその塩をジメチル硫酸、ヨウ化メチル又は臭化メチル（言い換えると、式 R¹-L G³ の化合物又はその塩であり、R¹ は -C H₃ であり、L G³ は、-O S (O)₂ O C H₃、-B r 又は -I である）により処理して、式 (I) の化合物又はその塩（式中、R¹ は、-C H₃ である）を得ることを含む。ある種の実施形態において、本方法は、式 (D) の化合物又はその塩を 3-ヨードオキセタン（言い換えると、式 R¹-L G³ の化合物又はその塩であり、R¹ はオキセタニルであり、L G³ はヨードである）により処理して、式 (I) の化合物又はその塩（式中、R¹ は 3-オキセタニルである）を得ることを含む。スキーム 1、工程 S 3 のさらに他の実施形態において、本方法は、還元アミノ化条件下において、式 (D) の化合物又はその塩をホルムアルデヒドにより処理し、R¹ が -C H₃ である、式 (I) の化合物又はその塩を得ることを含む。

【0163】

【化 2 9】

スキーム 1.



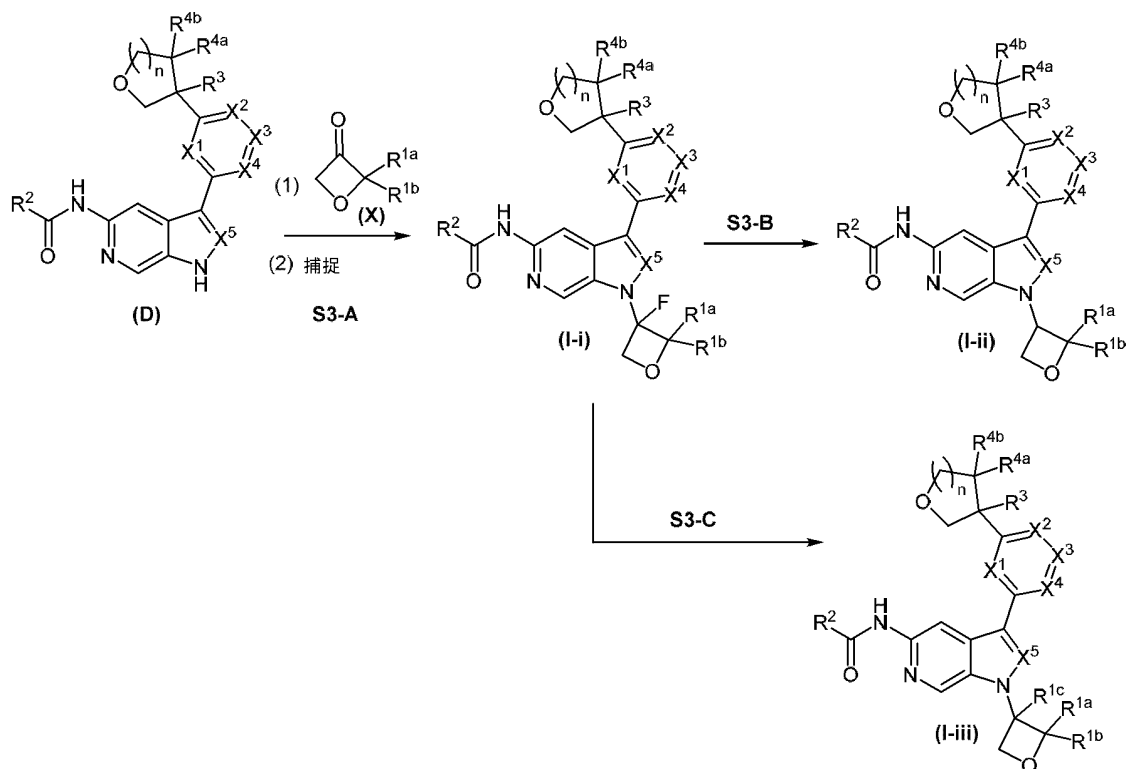
【0164】

さらに他の実施形態において、式 (I) の化合物及びその塩は、スキーム 2 に示されている手順に従い、式 (D) の化合物及びその塩から合成される。例えば、ある種の実施形態において、本方法は、式 (D) の化合物又はその塩を、式 (X) であるオキセタン-3-オン (式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は同一であってもよく又は異なってもよく、それぞれ独立して、水素又は $-CH_3$ である) により処理し、次いで、インサイチュで生成したヘミアミナルをフッ素化 (例えば、三フッ化ビス (2-メトキシエチル) アミノ硫黄、三フッ化 (ジエチルアミノ) 硫黄又は 1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンジテトラフルオロボレートのようなフッ素化試薬を使用) により捕捉して、フッ素化されている式 (I-i) の化合物又はその塩を得ることを含む。例えば、スキーム 2、工程 S3-A を参照されたい。ある種の実施形態において、本方法は、式 (I-i) の化合物又はその塩を還元剤により処理して、式 (I-ii) の化合物又はその塩を得ることをさらに含む。例えば、スキーム 2、工程 S3-B を参照されたい。ある種の代替実施形態において、本方法は、式 (I-i) の化合物又はその塩のフッ素を、基 R^{1c} (式中、 R^{1c} は、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル又は $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルである) により置き換えて、式 (I-iii) の化合物又はその塩を得ることをさらに含む。例えば、スキーム 2、工程 S3-C を参照されたい。ある種の実施形態において、式 (I-i) の化合物又はその塩は、 CH_3MgBr 、 CH_3CH_2MgBr 又は CH_3OH 中の $NaOH$ により処理されて、式 (I-iii) の化合物又はその塩 (式中、 R^{1c} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-OCH_3$ である) が得られる。

【0165】

【化 3 0】

スキーム 2.



10

20

【0166】

ある種の実施形態において、式 (D) の化合物又はその塩は、アミノ保護基 PG¹ の脱保護によって、式 (C) の化合物又はその塩から調製される。スキーム 1、工程 S 2 を参照されたい。ある種の実施形態において、PG¹ は、 $-\text{CH}_2-\text{フェニル}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^G$ 又は $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^G$ (式中、R^G は、アルキル又はフェニルであり、フェニルの各場合は、無置換であるか、又はハロゲン、 $-\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル若しくは $-\text{NO}_2$ により置換されている) である。ある種の実施形態において、PG¹ は、 t -ブトキシカルボニル (Boc) 基、又はトルエンスルホニル (Ts) 基又は 2-ニトロベンゼンスルホニル (Ns) 基、又はパラメトキシベンジル (PMB) 基である。

30

【0167】

ある種の実施形態において、式 (C) の化合物又はその塩は、式 (A) の化合物又はその塩と式 (B) の化合物又はその塩 (LG¹ 及び LG² は脱離基であり、これらは、同一であってもよく、又は異なってもよい) とのクロスカップリングから調製される。スキーム 1、工程 S 1 を参照されたい。ある種の実施形態において、LG¹ 及び LG² は、それぞれハロゲン基 (例えば、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$) であるか、又は LG¹ 及び LG² の一方は、ボロン酸又はボロン酸エステル (例えば、テトラメチルジオキソボロランのようなジオキソボロラン基) であり、LG¹ 及び LG² の他方は、ハロゲン基 (例えば、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$) であり、クロスカップリング反応は、パラジウム触媒 (例えば、PdCl₂(dppf)-DCM 付加物; Pd₂(dba)₃) を使用すると促進される。

40

【0168】

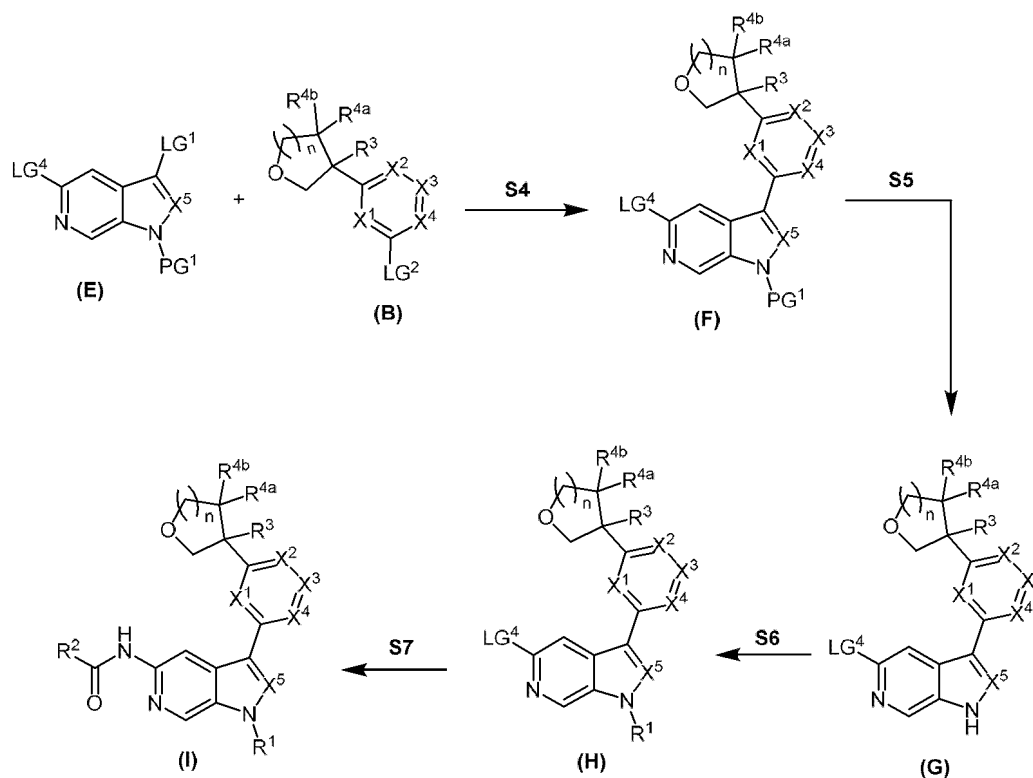
代替的に、ある種の実施形態において、式 (I) の化合物又はその塩は、パラジウム触媒 (例えば、Pd₂(dba)₃) 又は銅触媒 (例えば、LG⁴ が $-\text{I}$ であるような、ヨウ化銅 (I)) の存在下、式 (H) の化合物又はその塩 (LG⁴ は、脱離基 (例えば、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$) である) と式 R²C(=O)NH₂ の化合物とのカップリングから調製される。スキーム 3、工程 S 7 を参照されたい。ある種の実施形態において、R² は、 $-\text{NH}_2$ である。ある種の実施形態において、LG⁴ は、 $-\text{Br}$ である。ある種の実施形態において、LG⁴ は、 $-\text{I}$ である。

50

【0169】

【化31】

スキーム3.



【0170】

ある種の実施形態において、本明細書に記載されている通り、式 (H) の化合物又はその塩は、式 (G) の化合物又はその塩を、式 R^1-LG^3 の化合物又はその塩 (LG^3 は、脱離基であり、 R^1 は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルである) により処理することによって調製される。スキーム3、工程S6を参照されたい。ある種の実施形態において、 LG^3 はハロ (例えば、クロロ、ブロモ、ヨード) 又は活性化ヒドロキシル基 (例えば、 $-OTf$ 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 又は $-OBs$) である。ある種の実施形態において、本方法は、式 (G) の化合物又はその塩を、式 R^1-LG^3 の化合物又はその塩 (式中、 R^1 は、 $-CH_3$ 、無置換若しくは置換シクロプロピル、無置換若しくは置換シクロブチル、無置換若しくは置換オキセタニル又は無置換若しくは置換テトラヒドロフランニルであり、 LG^3 は、ハロ (例えば、クロロ、ブロモ、ヨード) 又は活性化ヒドロキシル基 (例えば、 $-OTf$ 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 又は $-OBs$) である) により処理することを含む。スキーム3、工程S6の他の実施形態において、本方法は、式 (G) の化合物又はその塩をジメチル硫酸、ヨウ化メチル又は臭化メチル (言い換えると、 R^1 が $-CH_3$ であり、 LG^3 が $-OS(O)_2OCH_3$ 、 $-Br$ 又は $-I$ である、式 R^1-LG^3 の化合物又はその塩) により処理して、式 (H) の化合物又はその塩 (式中、 R^1 は、 $-CH_3$ である) を得ることを含む。ある種の実施形態において、本方法は、式 (G) の化合物又はその塩を3-ヨードオキセタン (言い換えると、 R^1 がオキセタニルであり、 LG^3 がヨードである式 R^1-LG^3 の化合物又はその塩) により処理して、式 (H) の化合物又はその塩 (式中、 R^1 は、3-オキセタニルである) を得ることを含む。スキーム1、工程S3のさらに他の実施形態において、本方法は、還元アミノ化条件下において、式 (G) の化合物又はその塩をホルムアルデヒドにより処理し、 R^1 が $-CH_3$ である、式 (H) の化合物又はその塩を得ることを含む。

【0171】

スキーム3、工程S6、及びスキーム4のさらに他の実施形態において、本方法は、式

10

20

30

40

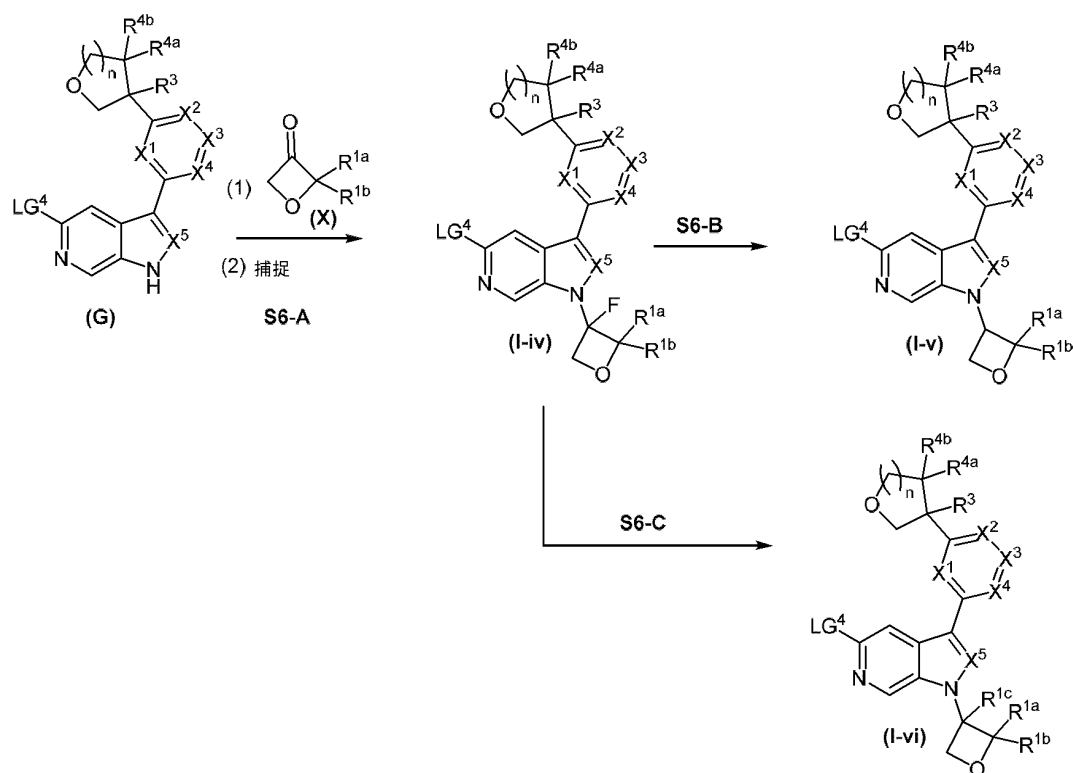
50

(G) の化合物又はその塩を、式 (X) であるオキセタン-3-オン (式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は同一であってもよく、又は異なってもよく、それぞれ独立して、水素又は $-CH_3$ である) により処理し、次いで、インサイチュで生成したヘミアミナールをフッ素化 (例えば、三フッ化ビス (2-メトキシエチル) アミノ硫黄、三フッ化 (ジエチルアミノ) 硫黄又は 1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビスクロ [2. 2. 2] オクタンジテトラフルオロボレートのようなフッ素化試薬を使用) により捕捉して、フッ素化されている式 (I-i v) の化合物又はその塩を得ることを含む。例えば、スキーム 4、工程 S6-A を参照されたい。ある種の実施形態において、本方法は、式 (I-i v) の化合物又はその塩を還元剤により処理して、式 (I-v) の化合物又はその塩を得ることをさらに含む。例えば、スキーム 4、工程 S6-B を参照されたい。ある種の代替実施形態において、本方法は、式 (I-i v) の化合物又はその塩のフッ素を、基 R^{1c} (式中、 R^{1c} は $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル又は $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルである) により置き換えて、式 (I-vi) の化合物又はその塩を得ることをさらに含む。例えば、スキーム 4、工程 S6-C を参照されたい。ある種の実施形態において、式 (I-i v) の化合物又はその塩は、 CH_3MgBr 、 CH_3CH_2MgBr 又は CH_3OH 中の $NaOH$ により処理されて、式 (I-vi) の化合物又はその塩 (式中、 R^{1c} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 又は $-OCH_3$ である) が得られる。

【0172】

【化32】

スキーム 4.



【0173】

ある種の実施形態において、式 (G) の化合物又はその塩は、アミノ保護基 PG^1 の脱保護によって、式 (F) の化合物又はその塩から調製される。スキーム 3、工程 S5 を参照されたい。ある種の実施形態において、 PG^1 は、 $-CH_2-$ フェニル、 $-S(=O)_2R^G$ 又は $-C(=O)OR^G$ (式中、 R^G は、アルキル又はフェニルであり、フェニルの各場合は、無置換であるか、又はハロゲン、 $-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル若しくは $-NO_2$ により置換されている) である。ある種の実施形態において、 PG^1 は、*t*-ブトキシカルボニル (Boc) 基、トルエンシルホニル (Ts) 基、2-ニトロ

ベンゼンスルホニル (Ns) 基、又はパラメトキシベンジル (PMB) 基である。

【0174】

ある種の実施形態において、式 (F) の化合物又はその塩は、式 (E) の化合物又はその塩と式 (B) の化合物又はその塩 (LG^1 及び LG^2 は、脱離基であり、これらは、同一であってもよい、又は異なってもよい) とのクロスカップリングから調製される。スキーム 3、工程 S 4 を参照されたい。ある種の実施形態において、 LG^1 及び LG^2 は、それぞれハロゲン基 (例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$) (LG^1 又は LG^2 の 1 つは、最初にインサイチュでボロン酸又はエステルに変換される) であり、 LG^1 及び LG^2 の一方は、ボロン酸又はボロン酸エステル (例えば、テトラメチルジオキソボロランのようなジオキソボロラン基) であり、 LG^1 及び LG^2 の他方は、ハロゲン基 (例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$) であり、クロスカップリング反応は、パラジウム触媒 (例えば、 $PdCl_2(dppf)-DCM$ 付加物; $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (XPhos-Pd-G2) 又は (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (XPhos-Pd-G3)) を使用して促進される。

10

【0175】

ある種の実施形態において、式 (B) の化合物及びその塩 (m は、0 であり、 R^3 は、 $-OR^{3a}$ 又は $-N(R^{3a})_2$ である) は、スキーム 5 に図示されている方法に従い、調製することができる。例えば、ある種の実施形態において、式 (J) の化合物又はその塩は、式 (K1) 又は (K2) の化合物又はその塩 (PG^2 は、水素又はアミノ保護基であり、 LG^2 及び LG^5 は、脱離基であり、同一であってもよく、又は異なってもよい) にカップリングされて、式 (K1A) 若しくは (K2A) の化合物又はこれらの塩を得ることができる。スキーム 5、工程 S 8 及び S 10 を参照されたい。ある種の実施形態において、 PG^2 は、水素、 $-CH_2$ -フェニル、 $-S(=O)_2R^G$ 又は $-C(=O)OR^G$ (式中、 R^G は、アルキル又はフェニルであり、フェニルの各場合は、無置換であるか、又はハロゲン、 $-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル若しくは $-NO_2$ により置換されている) である。ある種の実施形態において、 PG^2 は、水素、 t -ブトキシカルボニル (Boc) 基、トルエンスルホニル (Ts) 基、2-ニトロベンゼンスルホニル (Ns) 基、又はパラメトキシベンジル (PMB) 基である。ある種の実施形態において、式 (J) の化合物又はその塩は、式 (K1) 若しくは (K2) の化合物又はその塩との処理前にメタル化 (例えば、リチウム) された陰イオンを形成させるため、塩基 (例えば、 n -ブチルリチウム、 s -ブチルリチウム又は t -ブチルリチウム) により処理されて、式 (B1A) 若しくは (B2A) である化合物又はその塩が得られる。ある種のさらなる実施形態において、式 (B1A) の化合物又はその塩は、 $R^{3a}LG^6$ の化合物又はその塩 (式中、 R^{3a} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 LG^6 は脱離基である) により処理されて、式 (B1B) であるアルキル化生成物又はその塩が得られる。スキーム 5、工程 S 9 を参照されたい。代替的に、ある種のさらなる実施形態において、式 (B2A) の化合物又はその塩は、 $R^{3a}LG^6$ 若しくは $R^{3b}CHO$ の化合物又はこれらの塩 (式中、 R^{3a} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 R^{3b} は、 $C_1 \sim 2$ アルキル又は $C_1 \sim 2$ ハロアルキルである) により処理されて、式 (B2B) であるアルキル化生成物又はその塩 (式中、 R^{3b} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキル ($R^{3a}LG^6$ との反応から)、又は $-CH_2-C_1 \sim 2$ アルキル又は $-CH_2-C_1 \sim 2$ ハロアルキル ($R^{3b}CHO$ との反応から) であり、他の R^{3a} は、水素、又は $C_1 \sim 3$ アルキル若しくは $C_1 \sim 3$ ハロアルキル ($R^{3a}LG^6$ とのさらなる反応から) である) が得られる。スキーム 5、工程 S 11 を参照されたい。

20

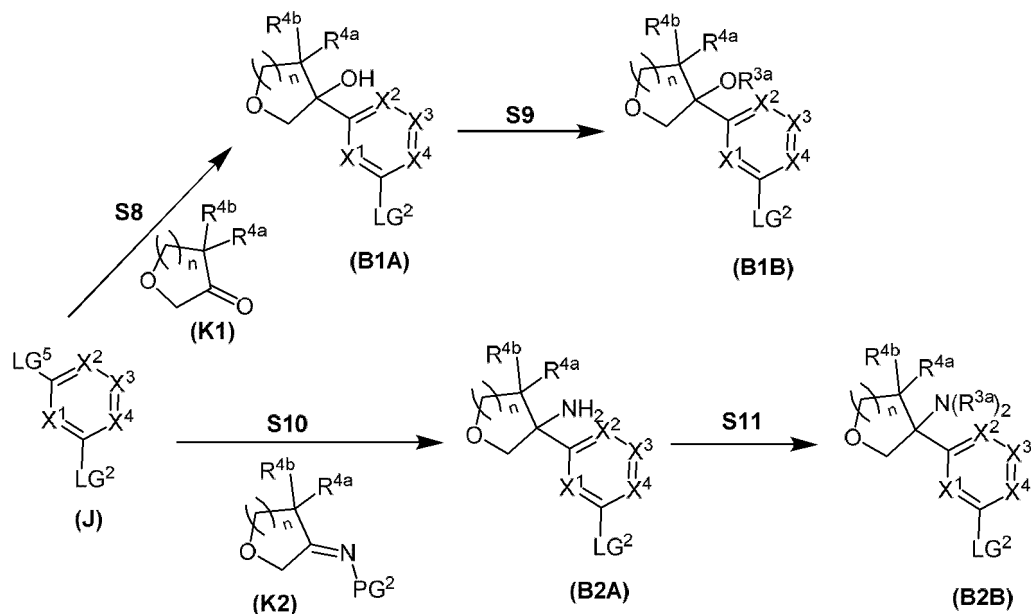
30

40

【0176】

【化 3 3】

スキーム 5.



【0177】

ある種の実施形態において、式 (B) の化合物及びその塩 (式中、 R^3 は、 $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-OR^{3a}$ 、 $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルである) は、スキーム 6 に図示されている方法に従い調製され得る。例えば、ある種の実施形態において、式 (J) の化合物又はその塩は、塩基 (例えば、炭酸セシウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム) 及びパラジウム触媒 (例えば、 $PdCl_2(dppf)-DCM$ 付加物; $Pd_2(dba)_3$) を使用する、式 (K3) の化合物又はその塩 (LG^2 及び LG^5 は、脱離基であり、これらは同一であってもよく、又は異なってもよい) へのカップリングにより、式 (B3A) の化合物又はその塩を得ることができる。スキーム 6、工程 S12 を参照されたい。

【0178】

ある種の実施形態において、式 (B3A) の化合物又はその塩は、酸化試薬 (例えば、メタクロロ過安息香酸) により処理されて、エポキシ化された式 (B3B) の化合物又はその塩が得られる。スキーム 6、工程 S13 を参照されたい。ある種の実施形態において、エポキシ化された式 (B3B) の化合物又はその塩は、酸 (例えば、スカンジウムトリフレート又は三フッ化ホウ素エーテラートのようなルイス酸又は硫酸のような無機酸) により処理されて、式 (B3C) の転位生成物又はその塩が得られる。スキーム 6、工程 S14 を参照されたい。

【0179】

式 (B3C) の化合物又はその塩のアルデヒド官能基は合成的に操作されて、様々な式 (B) の化合物及びその塩が得られる。例えば、化合物式 (B3C) 又はその塩は、式 $NH(R^{3a})_2$ の化合物又はその塩により還元アミノ化されて、式 (B3E) の化合物又はその塩を得ることができる。スキーム 6、工程 S15 を参照されたい。代替的に、アルデヒド官能基は、 $-CH_2OH$ 部分に還元 (例えば、 $NaBH_4$ を使用) されて、 $R^{3a}LG^6$ の化合物又はその塩 (LG^6 は脱離基である) により任意選択的にアルキル化されて、式 (B3D) の化合物又はその塩 (式中、 R^{3a} は、水素 (還元由来) であるか、又は R^{3a} は、 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル (続く、任意選択的アルキル化から) である) を得ることができる。スキーム 6、工程 S16 を参照されたい。代替的に、アルデヒド官能基は、オレフィンへとホモロゲーションされて (例えば、トリアルキルシリルメチルグリニャール (例えば、 $(CH_3)_3SiCH_2MgCl$ 、次いでルイス酸による処理)、又は Wittig ホモロゲーション反応による、ホスホニウムイリド (

10

20

30

40

50

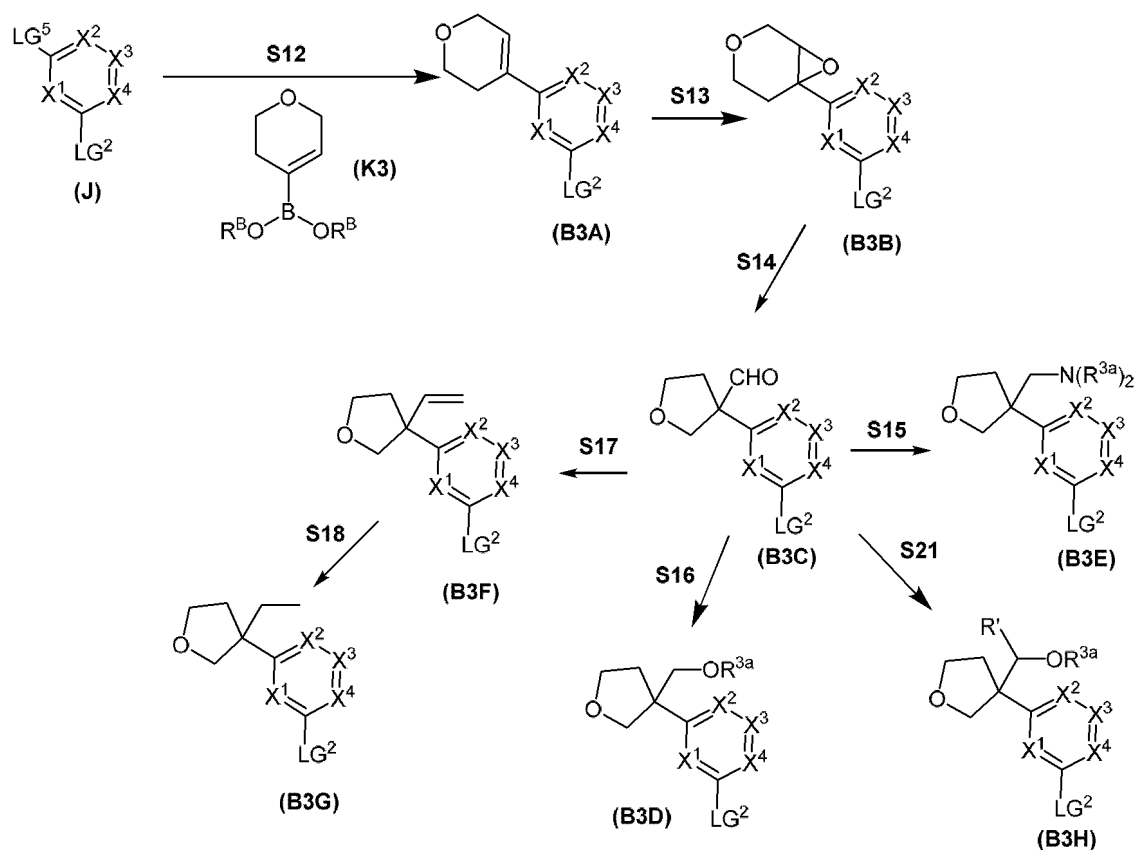
例えば、 CH_2PPh_3) による処理))、式 (B3F) の化合物又はその塩を得ることができる。スキーム 6、工程 S17 を参照されたい。式 (B3F) のオレフィン化合物又はその塩は、次に、還元 (例えば、 H_2 及び Pd/C のような水素化条件を使用) されて、式 (B3G) の化合物又はその塩を得ることができる。スキーム 6、工程 S18 を参照されたい。代替的に、アルデヒド官能基は、メチル又はエチルグリニャール試薬 (例えば、 CH_3MgBr 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$) のような求核 (アルキル化) 剤により処理されて、式 (B3H) の化合物又はその塩 (式中、 R' は、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^{3a} は、水素であり、 R^{3a} は $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim 3$ ハロアルキル (この後の任意選択的なアルキル化に由来) である) を得ることができる。スキーム 6、工程 S21 を参照されたい。

10

【0180】

【化34】

スキーム 6.



20

30

【0181】

ある種の実施形態において、式 (B) の化合物及びその塩 (式中、 R^3 は水素である) は、スキーム 7 に図示されている方法に従い、調製され得る。例えば、ある種の実施形態において、式 (J) の化合物又はその塩は、式 (K4) の化合物又はその塩 (LG^2 、 LG^5 及び LG^7 は、脱離基であり、これらは、同一であってもよく、又は異なってもよい) にカップリングされて、式 (B4A) の化合物又はその塩が得られる。ある種の実施形態において、 LG^5 及び LG^7 の 1 つは、ボロン酸又はボロン酸エステル (例えば、テトラメチルジオキソボロランのようなジオキソボロラン基である) であり、 LG^5 及び LG^7 の他方は、ハロゲン基 (例えば、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$) であり、 LG^2 は、ハロゲン基 (例えば、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$) である。ある種の実施形態において、 LG^5 は、ボロン酸又はボロン酸エステル (例えば、テトラメチルジオキソボロランのようなジオキソボロラン基) であり、 LG^7 及び LG^2 はそれぞれ、ハロゲン基であり、これらは同一であってもよく、又は異なってもよい。

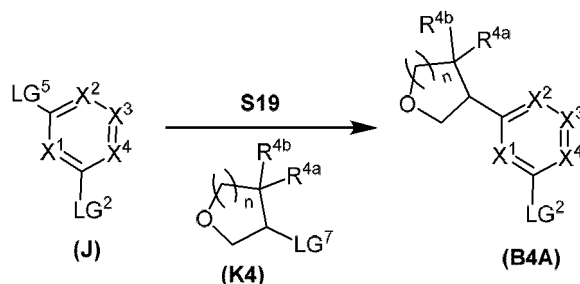
40

【0182】

50

【化 3 5】

スキーム 7.



10

【0183】

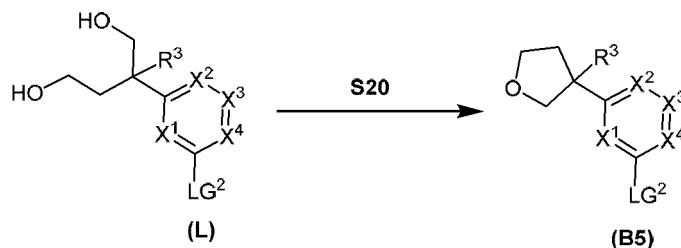
ある種の実施形態において、式 (B) の化合物及びその塩 (式中、 R^3 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルである) は、スキーム 8 に図示されている方法に従い、調製され得る。例えばある種の実施形態において、式 (L) の化合物又はその塩は、(Mitsunobu 条件 (例えば、 PPh_3 及びジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) 又はジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) のようなアゾジカルボキシレート) の使用などにより) 環化されてエーテルを生じ、式 (B5) の化合物又はその塩を得ることができる。

【0184】

20

【化 3 6】

スキーム 8.



30

【0185】

ある種の実施形態において、式 (B) の化合物及びその塩 (X^1 は N であり、 X^3 は H である) は、さらに合成により操作されて、 X^3 に $-OR^{5a}$ 基を導入され得る。例えば、ある種の実施形態において、式 (B-6A) の化合物又はその塩は、 $(R^B O)_2 B - B (OR^B)_2$ (例えば、ビス (ピナコラト) ジボロン) と組み合わせて、イリジウム又はルテニウム量体化学種 (例えば、1, 5-シクロオクタジエンメトキシイリジウム二量体又は二塩化ペンタメチルシクロペンタジエニルルテニウム二量体)、及び任意選択的に配位子 (例えば、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2', 2'-ビピリジン) により処理されて、式 (B-6B) のボロン酸エステル又はその塩 (式中、 R^B はそれぞれ、 $C_1 \sim 3$ アルキルであるか、又は R^B はそれぞれ一緒になって、1つ、2つ、3つ又は4つの $C_1 \sim 3$ アルキル基により任意選択的に置換されている、5~6 員環を形成する) を得ることができる。スキーム 9、工程 S22 を参照されたい。ある種の実施形態において、式 (B-6B) のボロン酸エステル又はその塩は、酸化試薬 (例えば、ペルオキシモノ硫酸カリウム) により処理すると、式 (B-6C) の化合物又はその塩に変換されて、次いで、この後のアルキル化 (例えば、式 $R^{5a} LG^8$ の化合物 (LG^8 は、脱離基である) による) により、式 (B-6D) の化合物又はその塩を得ることができる。スキーム 9、工程 S23~S24 を参照されたい。ある種の実施形態において、 LG^8 はハロ (例えば、クロロ、ブロモ、ヨード) 又は活性化ヒドロキシル基 (例えば、 $-OTf$ 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 又は $-OBS$) である。

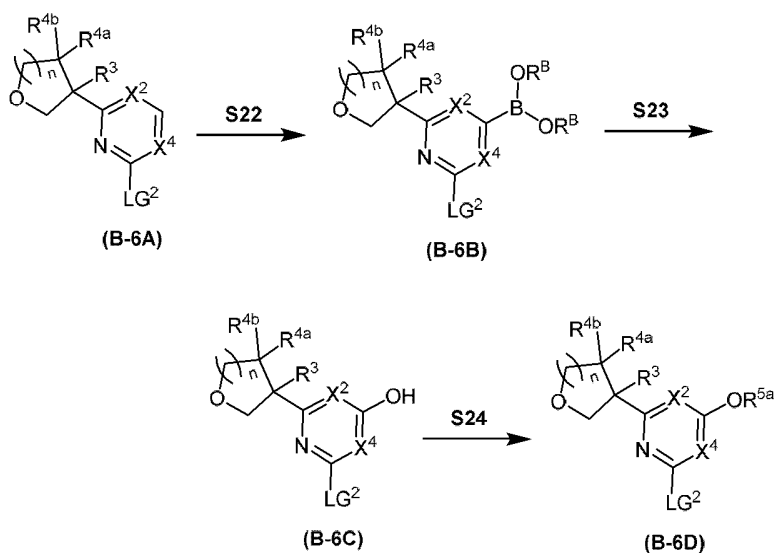
40

【0186】

50

【化 3 7】

スキーム 9.



10

【0187】

(vii) 実施形態 1 ~ 125

実施形態 1 ~ 125 が、本明細書においてさらに提供される。

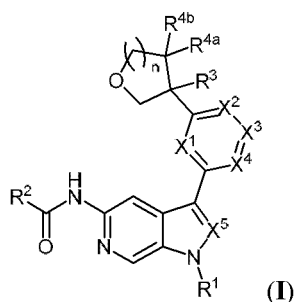
20

【0188】

実施形態 1：式 (I) の化合物：

【0189】

【化 3 8】



30

又はその薬学的に許容される塩

(式中、

R^1 は、水素であるか、又は R^1 は、無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3 \sim 6}$ カルボシクリル又は 4 ~ 6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、

R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、 $-OR^{2a}$ 、無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は無置換若しくは置換 C_3 カルボシクリルであり、 R^{2a} は、無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は無置換若しくは置換 C_3 カルボシクリルであり、

40

R^3 は、水素、 $-(C_{1 \sim 3} \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $-(C_{1 \sim 3} \text{ アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであり、 m は 0 又は 1 であり、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであり、

n は 0 又は 1 であり、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであるか、又は R^{4a} 及び R^{4b} は結合して、オキソ (=O) 基を形成し、又は

n は 1 であり、 R^{4a} は、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであり、 R^{4b} は、 $-OH$ 、 $-OR^{4c}$ 又は $-OC(=O)R^{4d}$ であり、 R^{4c} 及び R^{4d} の各

50

場合は、独立して、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

X^3 は、N 又は CR^5 であり、 R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

X^1 、 X^2 、 X^4 及び X^5 の各場合は、独立して N 又は CH であり、ただし、 X^2 、 X^3 及び X^4 の2つ以下が N であり、

置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である。 10

【0190】

実施形態2： R^1 が、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル又は4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルである、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0191】

実施形態3： R^1 が、無置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態2の化合物又はその薬学的に許容される塩。 20

【0192】

実施形態4： R^1 が、無置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_1 \sim 2$ アルキルである、実施形態3の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0193】

実施形態5： R^1 が、無置換又は置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである、実施形態2の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0194】

実施形態6： R^1 が、無置換 C_3 カルボシクリル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている C_3 カルボシクリルである、実施形態5の化合物又はその薬学的に許容される塩。 30

【0195】

実施形態7： R^1 が、無置換 C_4 カルボシクリル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている C_4 カルボシクリルである、実施形態5の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0196】

実施形態8： R^1 が、1個、2個若しくは3個のハロゲン置換基又は1つの $-CN$ 置換基により置換されている、 $C_3 \sim 4$ カルボシクリルである、実施形態5の化合物又はその薬学的に許容される塩。 40

【0197】

実施形態9： R^1 が、4～6 員の無置換又は置換ヘテロシクリルである、実施形態2の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0198】

実施形態10： R^1 が、酸素及び窒素からなる群から独立して選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含有する、4～5 員の無置換ヘテロシクリルであるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基に 50

より置換されている、酸素及び窒素からなる群から独立して選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含有する4～5員のヘテロシクリルである、実施形態9の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0199】

実施形態11： R^1 が、無置換オキセタニル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されているオキセタニルである、実施形態10の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0200】

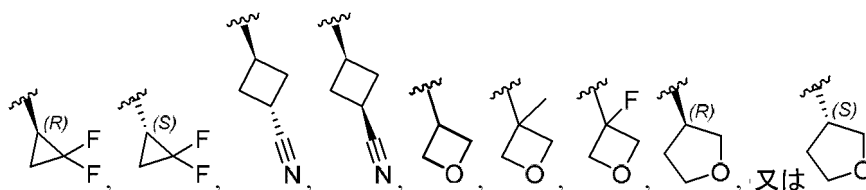
実施形態12： R^1 が、無置換テトラヒドロフランル、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されているテトラヒドロフランルである、実施形態10の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0201】

実施形態13： R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【0202】

【化39】



である、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0203】

実施形態14： R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、 $-OR^{2a}$ 、又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{2a} が、無置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態1～13のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0204】

実施形態15： R^2 が、 $-NH_2$ である、実施形態14の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0205】

実施形態16： R^2 が、無置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態14の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0206】

実施形態17： R^2 が、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態16の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0207】

実施形態18： R^2 が、無置換 C_3 カルボシクリルであるか、又は1つ、2つ若しくは3つのハロゲン置換基により置換されている C_3 カルボシクリルである、実施形態1～13のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0208】

実施形態19： R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である、実施形態1～13のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0209】

実施形態20： n が1である、実施形態1～19のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0210】

実施形態21： n が0である、実施形態1～19のいずれか1つの化合物又はその薬学

的に許容される塩。

【0211】

実施形態22： R^3 が、 $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-OR^{3a}$ 、 $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルである、実施形態1～21のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0212】

実施形態23： R^3 が、 $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-OR^{3a}$ 又は $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ である、実施形態22の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0213】

実施形態24： R^3 が、 $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-OR^{3a}$ 又は $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ であり、 m が0である、実施形態22又は23の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0214】

実施形態25： R^3 が、 $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-OR^{3a}$ 又は $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ であり、 m が1である、実施形態22又は23の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0215】

実施形態26： R^3 が、 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルである、実施形態22の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0216】

実施形態27： R^3 が水素である、実施形態1～21のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0217】

実施形態28： R^3 が、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 又は $-CH_2NH_2$ である、実施形態1～21のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0218】

実施形態29： R^4a 及び R^4b の各場合が水素である、実施形態1～28のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0219】

実施形態30： X^3 がNである、実施形態1～29のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0220】

実施形態31： X^3 が CR^5 である、実施形態1～29のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0221】

実施形態32： R^5 が水素である、実施形態31の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0222】

実施形態33： R^5 が $-CN$ である、実施形態31の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0223】

実施形態34： R^5 が、 $-OR^{5a}$ 又は $-NHR^{5a}$ であり、 R^{5a} が、無置換 $C_{1\sim 6}$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により独立して置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルである、実施形態31の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0224】

実施形態35： R^5 が、 $-OR^{5a}$ 又は $-NHR^{5a}$ であり、 R^{5a} が、無置換若しく

10

20

30

40

50

は置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル又は無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルが、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基により独立して置換されている、実施形態31の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0225】

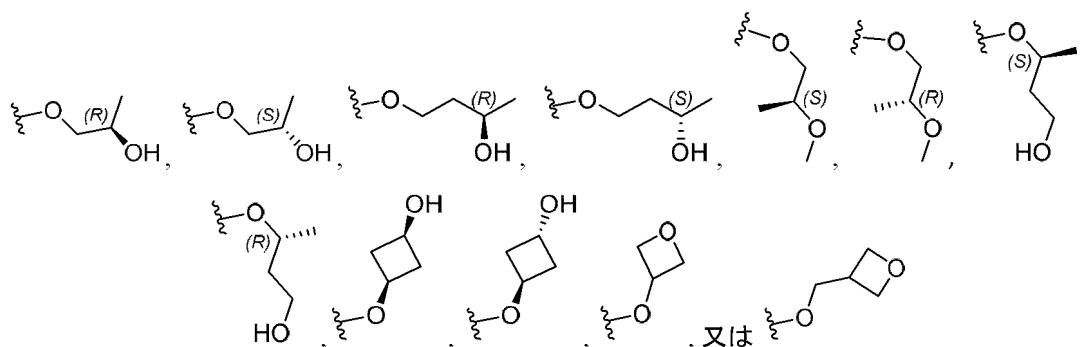
実施形態36： R^5 が、 $-OR^{5a}$ 又は $-NHR^{5a}$ であり、 R^{5a} が、4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、4～6員の置換されているヘテロシクリル基が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基により独立して置換されている、実施形態31の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0226】

実施形態37： R^5 が、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

【0227】

【化40】



である、実施形態31の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0228】

実施形態38： R^5 が、無置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態31の化合物。

【0229】

実施形態39： R^5 が、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態38の化合物。

【0230】

実施形態40： R^5 が、 $-OC_1 \sim 3$ アルキルである1つの置換基により置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルである、実施形態39の化合物。

【0231】

実施形態41： R^5 が、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている C_1 アルキルである、実施形態39の化合物。

【0232】

実施形態42： X^1 がNである、実施形態1～41のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0233】

実施形態 4 3 : X^2 が CH である、実施形態 1 ~ 4 2 のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0 2 3 4】

実施形態 4 4 : X^4 が CH である、実施形態 1 ~ 4 3 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0 2 3 5】

実施形態 4 5 : X^5 が CH である、実施形態 1 ~ 4 4 のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0 2 3 6】

実施形態 4 6 : X^2 が CH であり、 X^3 が CR^5 であり、 X^4 が CH である、実施形態 1 ~ 2 9 及び 3 1 ~ 4 1 のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩。 10

【0 2 3 7】

実施形態 4 7 : X^1 が N であり、 X^2 が CH であり、 X^4 が、CH 又は N であり、 X^5 が、CH 又は N であり、 X^3 が、N 又は CR^5 である、実施形態 1 ~ 2 9 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0 2 3 8】

実施形態 4 8 : X^1 が N であり、 X^2 が CH であり、 X^4 が CH であり、 X^5 が CH であり、 X^3 が、N 又は CR^5 である、実施形態 4 7 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0 2 3 9】

実施形態 4 9 : X^1 が N であり、 X^2 が CH であり、 X^4 が CH であり、 X^5 が CH であり、 X^3 が CR^5 である、実施形態 4 7 の化合物又はその薬学的に許容される塩。 20

【0 2 4 0】

実施形態 5 0 :

X^1 が N であり、

X^2 、 X^4 及び X^5 が、それぞれ CH であり、

X^3 が、N 又は CR^5 であり、

R^1 が、無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3 \sim 4}$ カルボシクリル又は 4 ~ 5 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、

R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、 $-OR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、 R^{2a} が、無置換又は置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、 30

R^3 が、 $-(C_{1 \sim 3} \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $-(C_{1 \sim 3} \text{ アルキレン})_m - N(R^{3a})_2$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであり、 R^{3a} の各場合が、独立して、水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル又は $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルであり、

R^{4a} 及び R^{4b} の各場合が、水素であり、

R^5 が、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3 \sim 6}$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_{3 \sim 6}$ カルボシクリル $C_{1 \sim 3}$ アルキル、4 ~ 6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は 4 ~ 6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、 40

m が、0 又は 1 であり、

n が、0 又は 1 であり、

置換が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1 \sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1 \sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である、

実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0 2 4 1】

実施形態 5 1 :

X^1 が N であり、

X^2 、 X^4 及び X^5 が、それぞれ CH であり、 50

X^3 が、N 又は CR^5 であり、

R^1 が、無置換又は置換 $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、ここで置換が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換であり、

R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、

R^3 が、 $-(C_{1\sim 3} \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ水素であり、

m が、0 又は 1 であり、

n が、0 又は 1 である、

10

実施形態 50 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0242】

実施形態 52：

X^1 が N であり、

X^2 、 X^4 及び X^5 が、それぞれ CH であり、

X^3 が、N 又は CR^5 であり、

R^1 が、無置換又は置換 $C_{3\sim 4}$ カルボシクリルであり、ここで置換は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換であり、

20

R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、

R^3 が、 $-(C_{1\sim 3} \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ水素であり、

m が、0 又は 1 であり、

n が、0 又は 1 である、

実施形態 50 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0243】

実施形態 53：

X^1 が N であり、

30

X^2 、 X^4 及び X^5 が、それぞれ CH であり、

X^3 が、N 又は CR^5 であり、

R^1 が、4～5 員の無置換又は置換ヘテロシクリルであり、ここで置換は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換であり、

R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、

R^3 が、 $-(C_{1\sim 3} \text{アルキレン})_m - OR^{3a}$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ水素であり、

40

m が、0 又は 1 であり、

n が、0 又は 1 である、

実施形態 50 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0244】

実施形態 54：

X^1 が N であり、

X^2 、 X^4 及び X^5 が、それぞれ CH であり、

X^3 が、 CR^5 であり、

R^1 が、無置換 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は 4 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、ここで置換は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル

50

、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換であり、

R^2 が、 $-CH_3$ であり、

R^3 が、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ水素であり、

R^5 が、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている C_1 アルキルであり、

m が、0 又は 1 であり、

n が 1 である、

実施形態 50 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【0245】

実施形態 55：

X^1 が N であり、

X^2 、 X^4 及び X^5 が、それぞれ CH であり、

X^3 が、 CR^5 であり、

R^1 が、無置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R^2 が、 $-CH_3$ であり、

R^3 が、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m が 0 であり、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ水素であり、

R^5 が、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている C_1 アルキルであり、

n が 1 である、実施形態 50 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0246】

実施形態 56：

X^1 が N であり、

X^2 、 X^4 及び X^5 が、 CH であり、

X^3 が、 CR^5 であり、

R^1 が、4 員の無置換又は置換ヘテロシクリルであり、ここで置換は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換であり、

R^2 が、 $-CH_3$ であり、

R^3 が、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m が 0 であり、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ水素であり、

R^5 が、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている C_1 アルキルであり、

n が 1 である、

実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【0247】

実施形態 57：

X^1 が N であり、

X^2 、 X^4 及び X^5 が、それぞれ CH であり、

X^3 が、 CR^5 であり、

R^1 が、無置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R^2 が、 $-CH_3$ であり、

R^3 が、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m が 0 であり、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ水素であり、

R^5 が、 $-OR^{5a}$ であり、 R^{5a} が、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

40

50

nが1である、
実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0248】

実施形態58：

X¹がNであり、

X²、X⁴及びX⁵が、それぞれCHであり、

X³が、CR⁵であり、

R¹が、無置換C₁～₃アルキルであり、

R²が、-CH₃であり、

R³が、-(C₁～₃アルキレン)_m-OR^{3a}であり、mが1であり、

R^{4a}及びR^{4b}が、それぞれ水素であり、

R⁵が、-OH、-OC₁～₃アルキル及び-OC₁～₃ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されているC₁アルキルであり、

nが1である、

実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0249】

実施形態59：

X¹がNであり、

X²、X⁴及びX⁵が、CHであり、

X³が、CR⁵であり、

R¹が、4員の無置換又は置換ヘテロシクリルであり、ここで置換は、ハロゲン、-CN、-OH、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、-OC₁～₃アルキル及び-OC₁～₃ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換であり、

R²が、-CH₃であり、

R³が、-(C₁～₃アルキレン)_m-OR^{3a}であり、mが1であり、

R^{4a}及びR^{4b}が、それぞれ水素であり、

R⁵が、-OH、-OC₁～₃アルキル及び-OC₁～₃ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されているC₁アルキルであり、

nが1である、

実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0250】

実施形態60：

X¹がNであり、

X²、X⁴及びX⁵が、それぞれCHであり、

X³が、CR⁵であり、

R¹が、無置換C₁～₃アルキルであり、

R²が、-CH₃であり、

R³が、-(C₁～₃アルキレン)_m-OR^{3a}であり、mが1であり、

R^{4a}及びR^{4b}が、それぞれ水素であり、

R⁵が、-OR^{5a}であり、R^{5a}が、-OH、-OC₁～₃アルキル及び-OC₁～₃ハロアルキルからなる群から選択される1つの置換基により置換されているC₁～₆アルキルであり、

nが1である、

実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0251】

実施形態61：

X¹がNであり、

X²、X⁴及びX⁵が、それぞれCHであり、

X³が、CR⁵であり、

R^1 が、無置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、
 R^2 が、 $-CH_3$ であり、
 R^3 が、 $-(C_{1 \sim 3} \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m が 0 であり、
 R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ水素であり、
 R^5 が、 $-OR^{5a}$ であり、 R^{5a} が、 $-OH$ 、 $-OC_{1 \sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1 \sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つの置換基により置換されている $C_{3 \sim 6}$ カ
 ルボシクリルであり、

n が 1 である、

実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0252】

10

実施形態 62 :

X^1 が N であり、

X^2 、 X^4 及び X^5 が、それぞれ CH であり、

X^3 が、 CR^5 であり、

R^1 が、無置換 $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、

R^2 が、 $-CH_3$ であり、

R^3 が、 $-(C_{1 \sim 3} \text{ アルキレン})_m - OR^{3a}$ であり、 m が 1 であり、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ水素であり、

R^5 が、 $-OR^{5a}$ であり、 R^{5a} が、 $-OH$ 、 $-OC_{1 \sim 3}$ アルキル及び $-OC_{1 \sim 3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つの置換基により置換されている $C_{3 \sim 6}$ カ
 ルボシクリルであり、

20

n が 1 である、

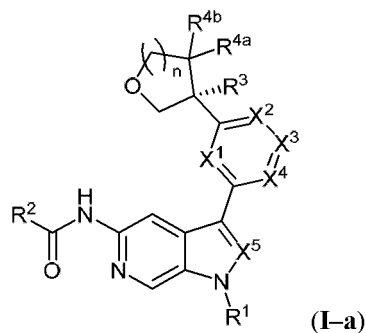
実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0253】

実施形態 63 : 式 (I-a) :

【0254】

【化 41】



30

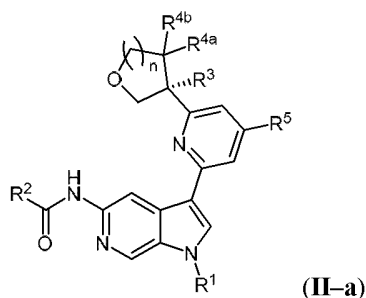
である、実施形態 1 ~ 62 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0255】

実施形態 64 : 式 (II-a) :

【0256】

【化 42】



40

50

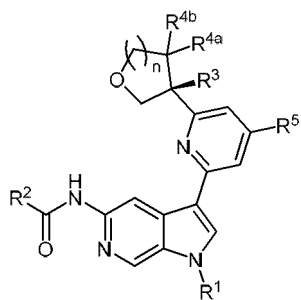
である、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0257】

実施形態 65：式 (II-b)：

【0258】

【化43】



(II-b)

10

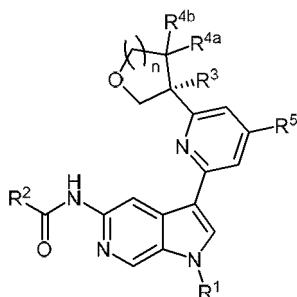
である、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0259】

実施形態 66：式 (II-a)：

【0260】

【化44】



(II-a)

20

である、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩

(式中、

R^1 は、無置換若しくは置換 $C_{1\sim3}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3\sim4}$ カルボシクリル又は 4～5 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、

R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

R^3 は、 $-(C_{1\sim3} \text{ アルキレン})_m-OR^{3a}$ 、 $-(C_{1\sim3} \text{ アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ 、 $C_{1\sim3}$ アルキル又は $C_{1\sim3}$ ハロアルキルであり、 m は 0 又は 1 であり、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $C_{1\sim3}$ アルキル又は $C_{1\sim3}$ ハロアルキルであり、

R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、

R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_{3\sim6}$ カルボシクリル $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は 4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

n は、0 又は 1 であり、

置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim3}$ アルキル及び $-OC_{1\sim3}$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である)。

【0261】

実施形態 67：式 (II-b)：

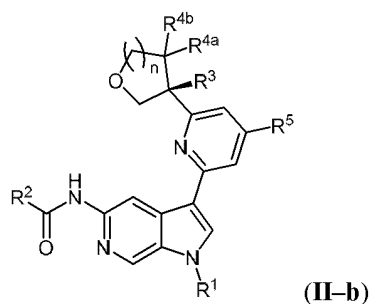
30

40

50

【0262】

【化45】



10

である、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩

(式中、

R^1 は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 3$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル又は4～5員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、

R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R^3 は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m-OR^{3a}$ 、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 m は0又は1であり、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり

20

、 R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、

R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

n は、0又は1であり、

置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である)。

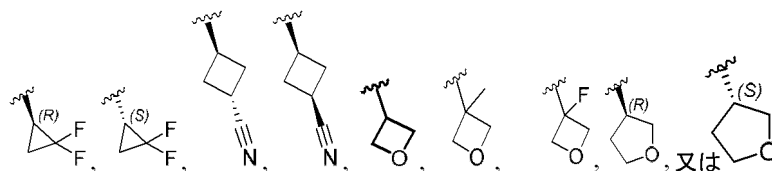
30

【0263】

実施形態68： R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【0264】

【化46】



40

である、実施形態64～67の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0265】

実施形態69： R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である、実施形態64～68のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0266】

実施形態70： R^3 が、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_3$ 又は CH_2CH_3 である、実施形態64～69のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【0267】

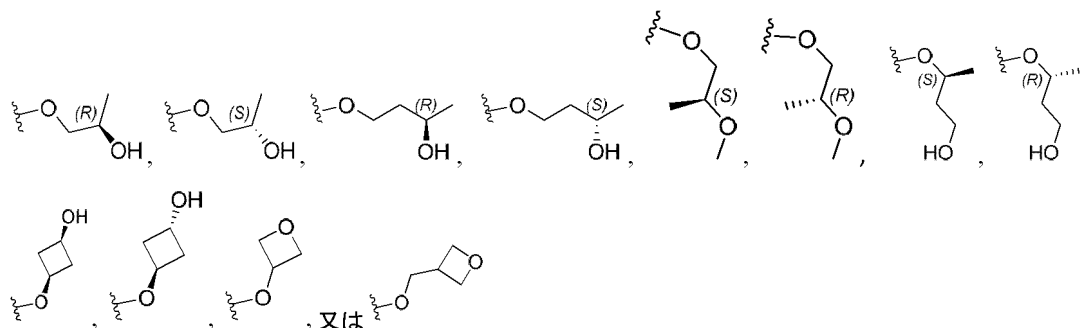
実施形態71： R^{4a} 及び R^{4b} の各場合が水素である、実施形態64～70のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0268】

実施形態72： R^5 が、水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、

【0269】

【化47】



である、実施形態64～71のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0270】

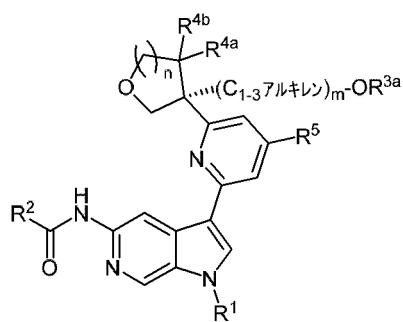
実施形態73： n が1である、実施形態64～72のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0271】

実施形態74：式(III-a)：

【0272】

【化48】



(III-a)

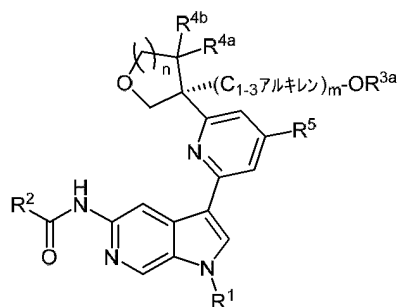
である、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0273】

実施形態75：式(III-a)：

【0274】

【化49】



(III-a)

10

20

30

40

50

である、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩

(式中、

R^1 は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 3$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル又は 4～5 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、

R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R^3 は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m-OR^{3a}$ 、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、 m は 0 又は 1 であり、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、

R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、

R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は 4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

n は、0 又は 1 であり、

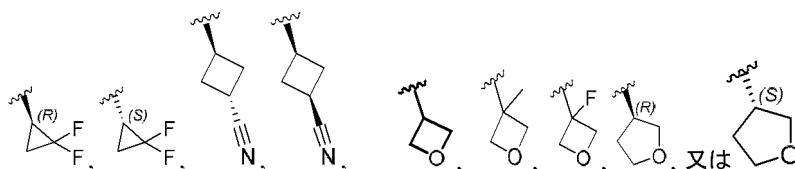
置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である)。

【0275】

実施形態 76： R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【0276】

【化50】



である、実施形態 74 若しくは 75 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0277】

実施形態 77： R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である、実施形態 74～76 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0278】

実施形態 78： R^{3a} が水素又は $-CH_3$ である、実施形態 74～77 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0279】

実施形態 79： m が 0 である、実施形態 74～78 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0280】

実施形態 80： m が 1 である、実施形態 74～79 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0281】

実施形態 81： R^{4a} 及び R^{4b} の各場合が水素である、実施形態 74～80 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0282】

実施形態 82： R^5 が、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH$

10

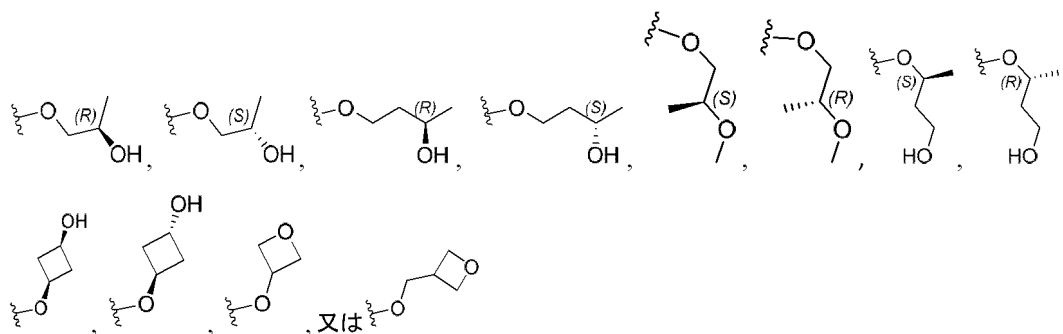
20

30

40

50

$2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、
 【0283】
 【化51】



10

である、実施形態74～81のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0284】

実施形態83：nが1である、実施形態74～82のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

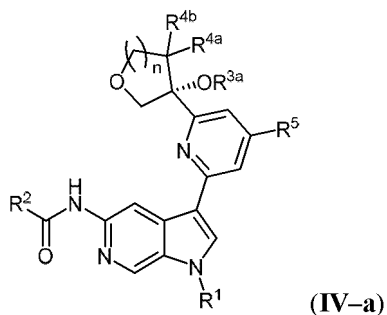
【0285】

実施形態84：式(IV-a)：

【0286】

【化52】

20



(IV-a)

30

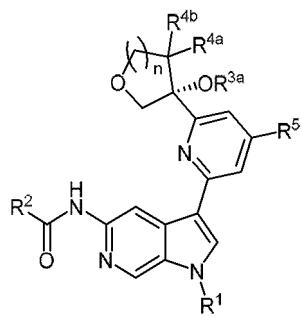
である、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0287】

実施形態85：式(IV-a)：

【0288】

【化53】



(IV-a)

40

である、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩

(式中、

R^1 は、無置換若しくは置換 $C_{1\sim3}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3\sim4}$ カルボシクリル又は4～5員の無置換若しくは置換ヘテロシクリルであり、

R^2 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

50

R^{3a} は、独立して、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ ハロアルキルであり、

R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、

R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は 4～6 員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

n は、0 又は 1 であり、

置換の各場合は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基による独立した置換である)。

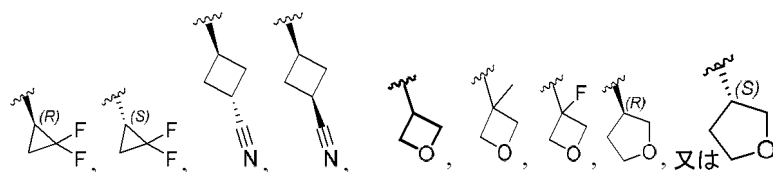
10

【0289】

実施形態 86： R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【0290】

【化54】



20

である、実施形態 84 若しくは 85 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0291】

実施形態 87： R^2 が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ である、実施形態 84～86 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0292】

実施形態 88： R^{3a} が水素又は $-CH_3$ である、実施形態 84～87 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0293】

30

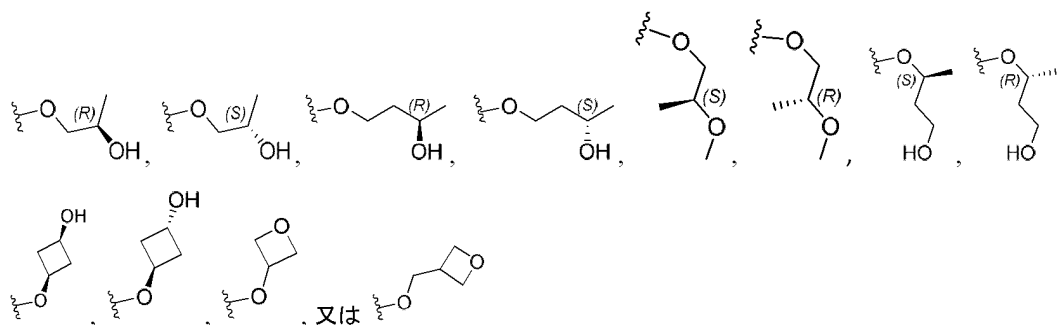
実施形態 89： R^{4a} 及び R^{4b} の各場合が水素である、実施形態 84～88 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0294】

実施形態 90： R^5 が、水素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CN$ 、

【0295】

【化55】



40

である、実施形態 84～89 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0296】

実施形態 91： n が 1 である、実施形態 84～90 のいずれか 1 つの化合物又はその薬

50

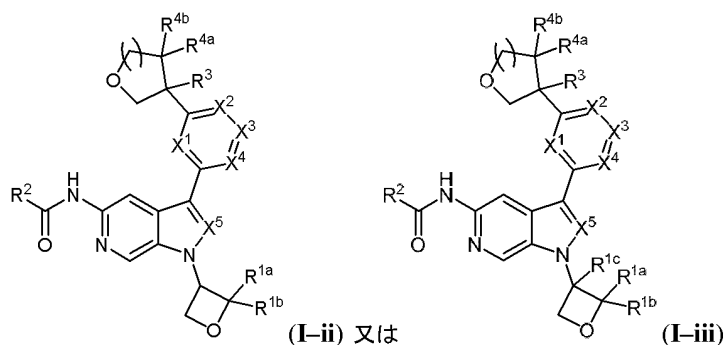
学的に許容される塩。

【0297】

実施形態92：式(I-i)又は(I-iii)：

【0298】

【化56】



10

(式中、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ、独立して水素又は $-CH_3$ であり、 R^{1c} は、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル又は $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルである)である、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

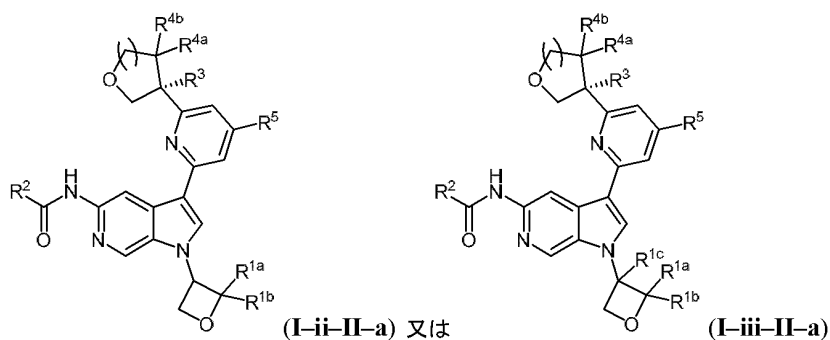
【0299】

実施形態93：式(I-ii-II-a)若しくは(I-iii-II-a)又はその薬学的に許容される塩：

20

【0300】

【化57】



30

である、実施形態64の化合物又はその薬学的に許容される塩

(式中、

R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ、独立して、水素又は $-CH_3$ であり、

R^{1c} は、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル又は $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、

R^2 は、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2a}$ 、無置換又は置換 $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、 R^{2a} は、無置換又は置換 $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、

R^3 は、 $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-OR^{3a}$ 、 $-(C_{1\sim 3}\text{アルキレン})_m-N(R^{3a})_2$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、 m は0又は1であり、 R^{3a} の各場合は、独立して、水素、 $C_{1\sim 3}$ アルキル又は $C_{1\sim 3}$ ハロアルキルであり、

40

R^{4a} 及び R^{4b} の各場合は、水素であり、

R^5 は、水素、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NHR^{5a}$ 又は無置換若しくは置換 $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、 R^{5a} は、無置換若しくは置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、無置換若しくは置換 $C_{3\sim 6}$ カルボシクリル、無置換若しくは置換 $C_{3\sim 6}$ カルボシクリル $C_{1\sim 3}$ アルキル、4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル又は4～6員の無置換若しくは置換ヘテロシクリル $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、

n は、0又は1であり、

50

置換の各場合は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ アルキル及び $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ、2つ又は3つの置換基による独立した置換である)。

【0301】

実施形態94： R^2 が、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{OH}$ である、実施形態92若しくは93の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0302】

実施形態95： R^3 が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 又は CH_2CH_3 である、実施形態92～94のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

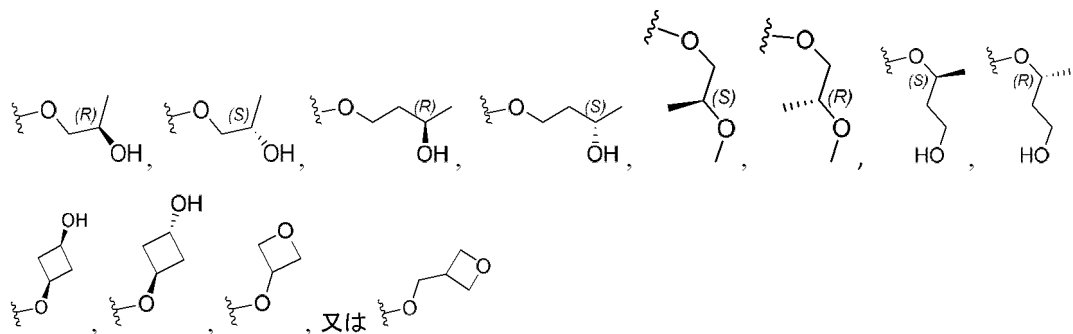
10

【0303】

実施形態96： R^5 が、水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、

【0304】

【化58】



20

である、実施形態92～95のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0305】

実施形態97： n が1である、実施形態92～96のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0306】

30

実施形態98：表A1又はA2に一覧表示されている化合物のいずれか1つからなる群から選択される、実施形態1の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0307】

実施形態99：化合物#1、#1.2、#1.3、#1a.2、#1b.2、#2、#2.2、#2.6、#2.8、#2.10、#2a.3、#2a.5、#3、#4、#4.3、#5、#5.2、#6、#6.3、#7、#8、#9、#10、#11、#11.2、#12、#12.3、#12.5、#12.6、#12a.2、#12a.3、#12b.2、#12b.3、#12b.4、#14.4、#14.5、#14.6、#16、#17、#17a、#17.2、#17.3、#17.4、#17.5、#18、#18a、#19、#20、#23、#22.2、#22.10、#24、#25、#26からなる群から選択される、実施形態98の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

40

【0308】

実施形態100：化合物#3.2、#3.3、#2.3、#2.3a、#2.11、#1b.5、#1b.6からなる群から選択される、実施形態98の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【0309】

実施形態101：#21、#21a、#22、#22a、#22.3、#22.4、#22.5、#22.6、#22.7、#22.8、#22.9からなる群から選択される、実施形態98の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【0310】

50

実施形態 102：化合物 # 1 b. 4、# 13、# 14、# 14. 2、# 14. 3、# 15、# 15. 2 からなる群から選択される、実施形態 98 の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【0311】

実施形態 103：化合物 # 1、# 1. 2、# 1. 3、# 1 a. 2、# 1 b. 2、# 2、# 2. 2、# 2. 3、# 2. 6、# 2. 8、# 2. 10、# 2 a. 3、# 2 a. 5、# 3、# 4、# 4. 3、# 5、# 5. 2、# 6、# 6. 3、# 7、# 8、# 9、# 10、# 11、# 11. 2、# 12、# 12. 3、# 12. 5、# 12. 6、# 12 a. 2、# 12 a. 3、# 12 b. 2、# 12 b. 3、# 12 b. 4、# 14. 4、# 14. 5、# 14. 6、# 16、# 17、# 17 a、# 17. 2、# 17. 3、# 17. 4、# 17. 5、# 18、# 18 a、# 19、# 20、# 21、# 22、# 23、# 1 b. 5、# 22. 2、# 22. 3、# 22. 4、# 22. 5、# 22. 6、# 22. 8、# 22. 10、# 24、# 25、# 26 からなる群から選択される、実施形態 98 の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

10

【0312】

実施形態 104：表 B1 に一覧表示されている化合物のいずれか 1 つからなる群から選択される、実施形態 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0313】

実施形態 105：実施形態 1～104 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

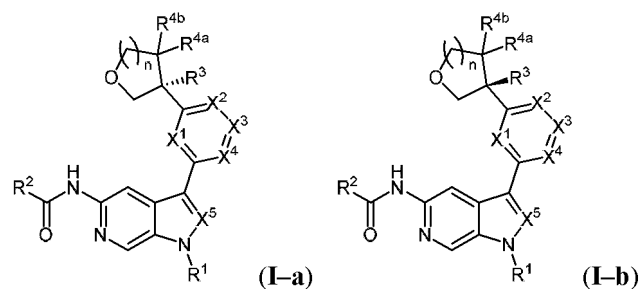
20

【0314】

実施形態 106：式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を、組成物中の立体異性体 (I-a) 及び (I-b) の合計に対して、立体異性体 (I-a) を > 90 % の量で含む、実施形態 105 の組成物：

【0315】

【化 59】



30

【0316】

実施形態 107：有効量の実施形態 1～104 のいずれか 1 つの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は実施形態 105～106 のいずれか 1 つの医薬組成物をそれを必要とする対象に投与するステップを含む疾患を処置する方法であって、疾患が炎症性腸疾患又は乾癬である、方法。

【0317】

実施形態 108：疾患が炎症性腸疾患である、実施形態 107 の方法。

40

【0318】

実施形態 109：炎症性腸疾患がクローン病である、実施形態 108 の方法。

【0319】

実施形態 110：炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、実施形態 108 の方法。

【0320】

実施形態 111：疾患が乾癬である、実施形態 107 の方法。

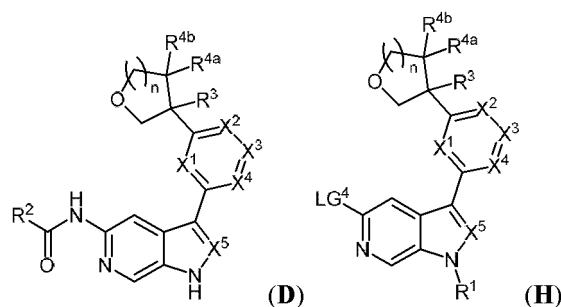
【0321】

実施形態 112：実施形態 1 の式 (I) の化合物又はその塩を、式 (D) の化合物若しくはその塩又は式 (H) の化合物若しくはその塩：

50

【0322】

【化60】



10

(式中、 LG^4 は、脱離基である)
から調製する方法であって、

(i) 式(D)の化合物又はその塩を式 R^1-LG^3 の化合物(式中、 R^1 は、任意選択的に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換されている $C_3 \sim 6$ カルボシクリル又は4~6員の任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり、 LG^3 は脱離基である)により処理して、式(I)の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法、又は

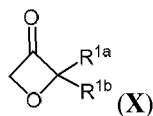
(ii) 還元アミノ化条件下において、式(D)の化合物又はその塩をホルムアルデヒドにより処理し、 R^1 が $-CH_3$ である式(I)の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法、又は

20

(iii) 式(D)の化合物又はその塩を、
式

【0323】

【化61】

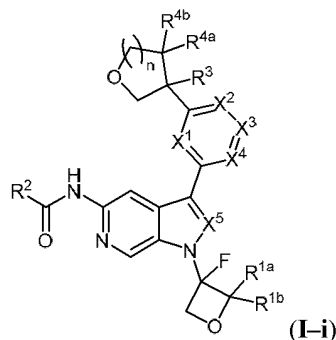


であるオキセタン-3-オン(式中、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ、独立して、水素又は $-CH_3$ である)により処理し、次いで、インサイチュで生成したヘミアミナールをフッ素化により捕捉してフッ素化された式(I-i)の化合物:

30

【0324】

【化62】

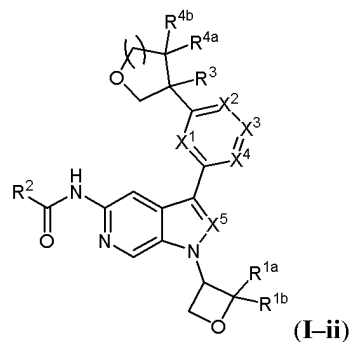


40

又はその塩を得るステップを含み、
任意選択的に、式(I-i)の化合物又はその塩は、還元剤により処理して、式(I-i)
i)の化合物:

【0325】

【化 6 3】

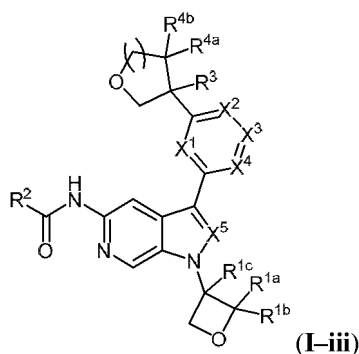


10

若しくはその塩を得る、方法、又は
 任意選択的に、式 (I-i) の化合物又はその塩のフッ素を、基 R^{1c} (式中、 R^{1c} は $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim 3}$ アルキル又は $-OC_{1\sim 3}$ ハロアルキルである) により置き換えて、式 (I-iii) の化合物：

【0326】

【化 6 4】



20

若しくはその塩を得る、方法、又は

(iv) パラジウム触媒又は銅触媒の存在下、式 (H) の化合物又はその塩を、式 $R^2C(=O)NH_2$ の化合物又はその塩とカップリングさせて、式 (I) の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法。

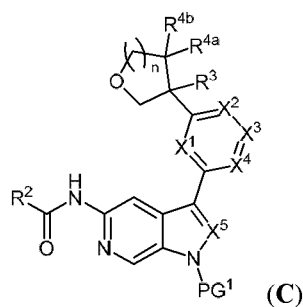
30

【0327】

実施形態 113：式 (D) の化合物又はその塩が、アミノ保護基 PG^1 の脱保護によって、式 (C) の化合物：

【0328】

【化 6 5】



40

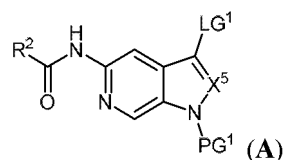
又はその塩から調製される、実施形態 112 の方法。

【0329】

実施形態 114：式 (C) の化合物又はその塩が、式 (A) の化合物：

【0330】

【化 6 6】

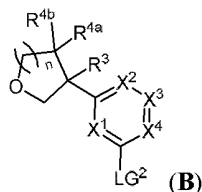


又はその塩と、式 (B) の化合物：

【0 3 3 1】

【化 6 7】

10

又はその塩（式中、 LG^1 及び LG^2 は、それぞれ独立して、脱離基である）とのクロスカップリングから調製される、実施形態 1 1 3 の方法。

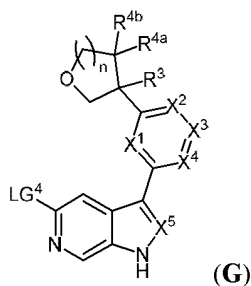
【0 3 3 2】

実施形態 1 1 5：式 (H) の化合物又はその塩が、式 (G) の化合物：

20

【0 3 3 3】

【化 6 8】



30

又はその塩

から調製される、実施形態 1 1 2 の方法であって、

(i) 式 (G) の化合物又はその塩を式 R^1-LG^3 の化合物（式中、 R^1 は、任意選択的に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換されている $C_3 \sim 6$ カルボシクリル又は 4～6 員の任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり、 LG^3 は脱離基である）により処理して、式 (H) の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法、又は

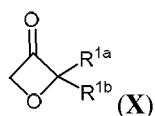
(ii) 還元アミノ化条件下において、式 (G) の化合物又はその塩をホルムアルデヒドにより処理し、 R^1 が $-CH_3$ である式 (H) の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法、又は

40

(iii) 式 (G) の化合物又はその塩を、式

【0 3 3 4】

【化 6 9】

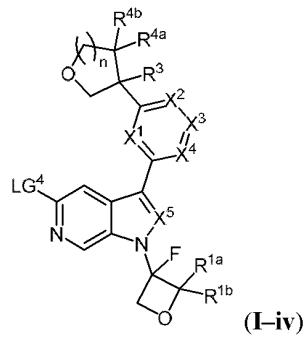


であるオキセタン-3-オン（式中、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ、独立して水素又は $-CH_3$ である）により処理し、次いで、インサイチュで生成したヘミアミナールをフッ素化により捕捉することにより、フッ素化された式 (I-iv) の化合物：

50

【0335】

【化70】



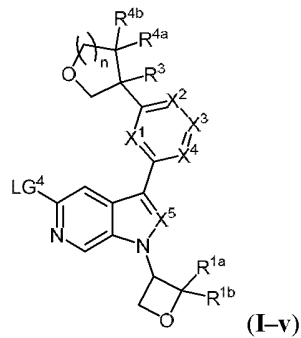
10

又はその塩を得るステップを含み、

任意選択的に、式 (I - i v) の化合物又はその塩は、還元剤により処理して、式 (I - v) の化合物：

【0336】

【化71】



20

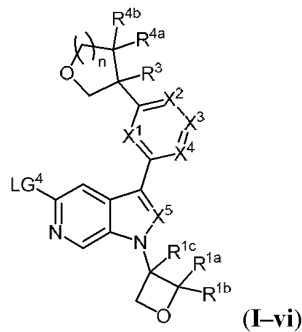
若しくはその塩を得る、方法、又は

任意選択的に、式 (I - i v) の化合物又はその塩のフッ素を、基 R^{1c} (式中、R^{1c} は C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 3 ハロアルキル、-OC₁ ~ 3 アルキル又は -OC₁ ~ 3 ハロアルキルである) により置き換えて、式 (I - v i) の化合物：

30

【0337】

【化72】



40

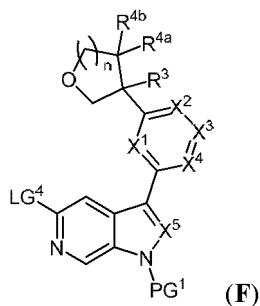
又はその塩を得る、方法。

【0338】

実施形態 116：式 (G) の化合物又はその塩が、アミノ保護基 PG¹ の脱保護によって、式 (F) の化合物：

【0339】

【化 7 3】



10

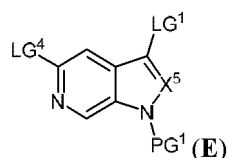
又はその塩から調製される、実施形態 1 1 5 の方法。

【0 3 4 0】

実施形態 1 1 7：式 (F) の化合物又はその塩を、式 (E) の化合物：

【0 3 4 1】

【化 7 4】

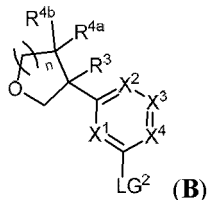


20

又はその塩と、式 (B) の化合物：

【0 3 4 2】

【化 7 5】



又はその塩（式中、 LG^1 及び LG^2 は、それぞれ独立して脱離基である）とのクロスカップリングから調製する、実施形態 1 1 6 の方法。

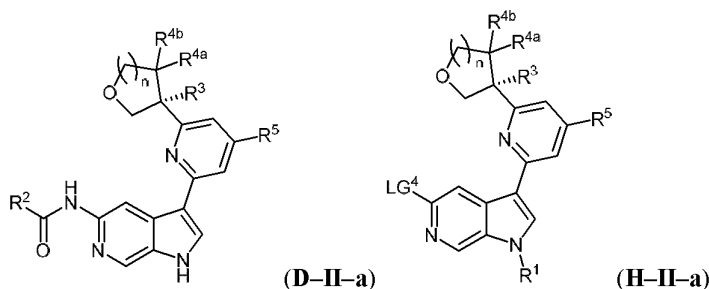
30

【0 3 4 3】

実施形態 1 1 8：実施形態 6 4～6 6 の式 (I I - a) の化合物又はその塩を、式 (D - I I - a) の化合物若しくはその塩又は式 (H - I I - a) の化合物若しくはその塩：

【0 3 4 4】

【化 7 6】



40

（式中、 LG^4 は、脱離基である）

から調製する方法であって、

（i）式 (D - I I - a) の化合物又はその塩を式 $R^1 - LG^3$ の化合物（式中、 R^1 は、任意選択的に置換されている $C_{1 \sim 6}$ アルキル、任意選択的に置換されている $C_{3 \sim 6}$ カルボシクリル又は 4～6 員の任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり、 L

50

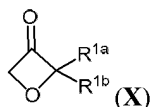
G³は脱離基である)により処理して、式(I I - a)の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法、又は

(i i)還元アミノ化条件下において、式(D - I I - a)の化合物又はその塩をホルムアルデヒドにより処理し、R¹が-CH₃である式(I)の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法、又は

(i i i)式(D - I I - a)の化合物又はその塩を、
式

【0345】

【化77】

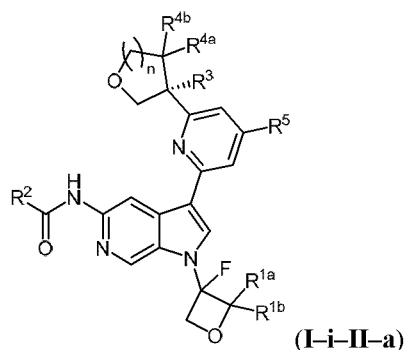


10

であるオキセタン-3-オン(式中、R^{1a}及びR^{1b}はそれぞれ、独立して、水素又は-CH₃である)により処理し、次いで、インサイチュで生成したヘミアミナルをフッ素化により捕捉してフッ素化された式(I - i - I I - a)の化合物:

【0346】

【化78】



20

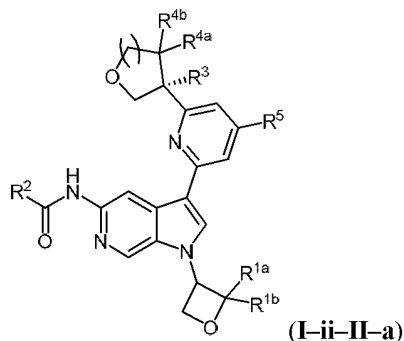
又はその塩を得るステップを含み、

任意選択的に、式(I - i - I I - a)の化合物又はその塩は、還元剤により処理して、
式(I - i i - I I - a)の化合物:

30

【0347】

【化79】



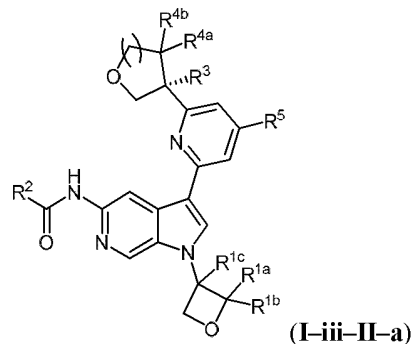
40

若しくはその塩を得る、方法、又は

任意選択的に、式(I - i - I I - a)の化合物又はその塩のフッ素を、基R^{1c}(式中、R^{1c}はC₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル、-OC₁~₃アルキル又は-OC₁~₃ハロアルキルである)により置き換えて、式(I - i i i - I I - a)の化合物:

【0348】

【化 8 0】



10

若しくはその塩を得る、方法、又は

(iv) パラジウム触媒又は銅触媒の存在下、式 (H-I I-a) の化合物又はその塩を、式 $R^2C(=O)NH_2$ の化合物又はその塩とカップリングさせて、式 (I-I I-a) の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法。

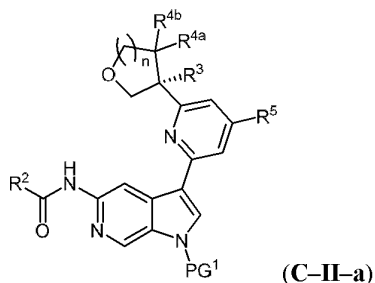
【0349】

実施形態 119：式 (D-I I-a) の化合物又はその塩が、アミノ保護基 PG^1 の脱保護によって、式 (C-I I-a) の化合物：

【0350】

【化 8 1】

20



又はその塩から調製される、実施形態 118 の方法。

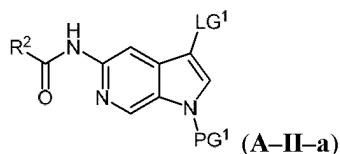
【0351】

30

実施形態 120：式 (C-I I-a) の化合物又はその塩が、式 (A-I I-a) の化合物：

【0352】

【化 8 2】

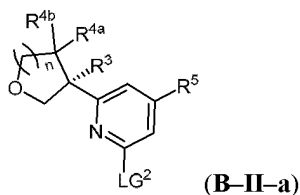


又はその塩と、式 (B-I I-a) の化合物：

40

【0353】

【化 8 3】



又はその塩 (式中、 LG^1 及び LG^2 は、それぞれ独立して、脱離基である) とのクロスカップリングから調製される、実施形態 119 の方法。

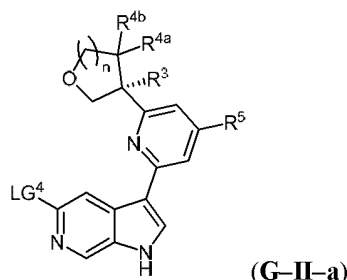
50

【0354】

実施形態121：式(H-II-a)の化合物又はその塩が、式(G-II-a)の化合物：

【0355】

【化84】



10

又はその塩

から調製される、実施形態118の方法であって、

(i) 式(G-II-a)の化合物又はその塩を式 R^1-LG^3 の化合物(式中、 R^1 は、任意選択的に置換されている $C_1\sim 6$ アルキル、任意選択的に置換されている $C_3\sim 6$ カルボシクリル又は4~6員の任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり、 LG^3 は脱離基である)により処理して、式(H-II-a)の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法、又は

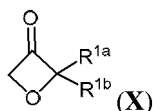
20

(ii) 還元アミノ化条件下において、式(G-II-a)の化合物又はその塩をホルムアルデヒドにより処理し、 R^1 が $-CH_3$ である式(H-II-a)の化合物又はその塩を得るステップを含む、方法、又は

(iii) 式(G-II-a)の化合物又はその塩を、式

【0356】

【化85】

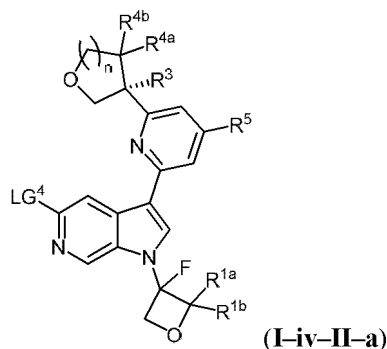


30

であるオキセタン-3-オン(式中、 R^{1a} 及び R^{1b} はそれぞれ、独立して水素又は $-CH_3$ である)により処理し、次いで、インサイチュで生成したヘミアミナールをフッ素化により捕捉することにより、フッ素化された式(I-iv-II-a)の化合物：

【0357】

【化86】



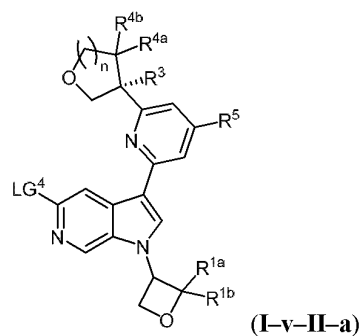
40

又はその塩を得るステップを含み、

任意選択的に、式(I-iv-II-a)の化合物又はその塩は、還元剤により処理して、式(I-v-II-a)の化合物：

【0358】

【化 8 7】

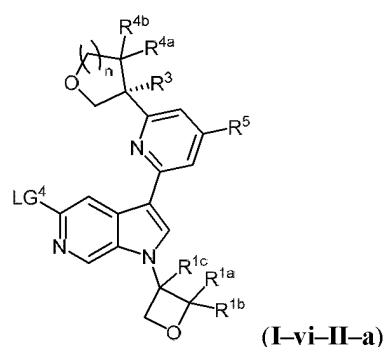


10

若しくはその塩を得る、方法、又は
 任意選択的に、式 (I-i-v-I I-a) の化合物又はその塩のフッ素を、基 R^{1c} (式中、 R^{1c} は $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1\sim3}$ アルキル又は $-OC_{1\sim3}$ ハロアルキルである) により置き換えて、式 (I-v-i-I I-a) の化合物：

【0359】

【化 8 8】



20

又はその塩を得る、方法。

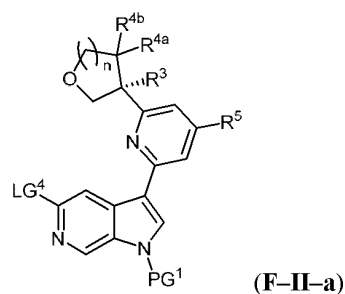
【0360】

実施形態 122：式 (G-I I-a) の化合物又はその塩が、アミノ保護基 PG^1 の脱保護によって、式 (F-I I-a) の化合物：

30

【0361】

【化 8 9】



40

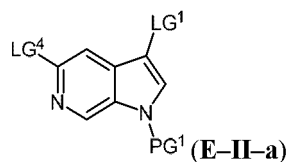
又はその塩から調製される、実施形態 121 の方法。

【0362】

実施形態 123：式 (F-I I-a) の化合物又はその塩を、式 (E-I I-a) の化合物：

【0363】

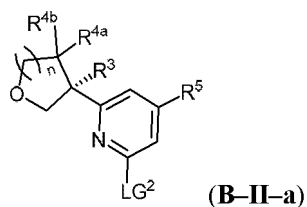
【化 9 0】



又はその塩と、式 (B-I I-a) の化合物：

【0 3 6 4】

【化 9 1】

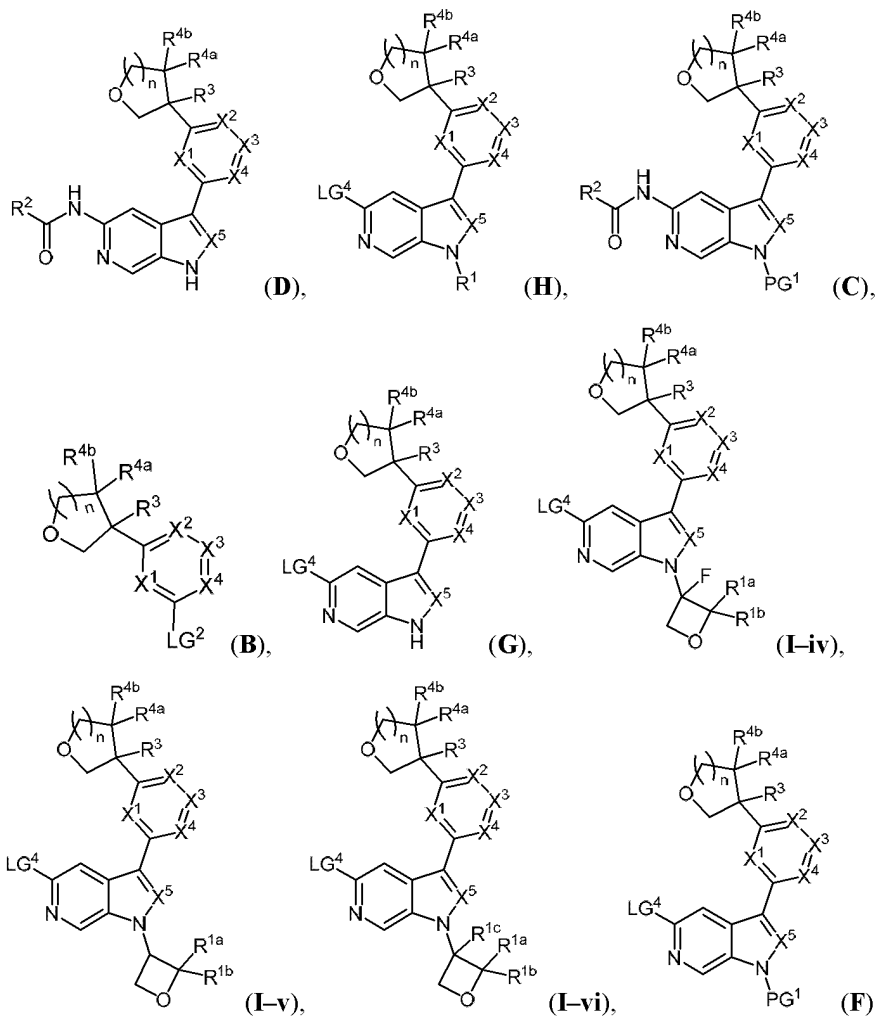
又はその塩（式中、 LG^1 及び LG^2 は、それぞれ独立して脱離基である）とのクロスカップリングから調製する、実施形態 122 の方法。

【0 3 6 5】

実施形態 124：以下、

【0 3 6 6】

【化 9 2】



からなる群から選択される化合物及びこれらの塩（式中、 n 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 LG^2 、 LG^4 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及

10

20

30

40

50

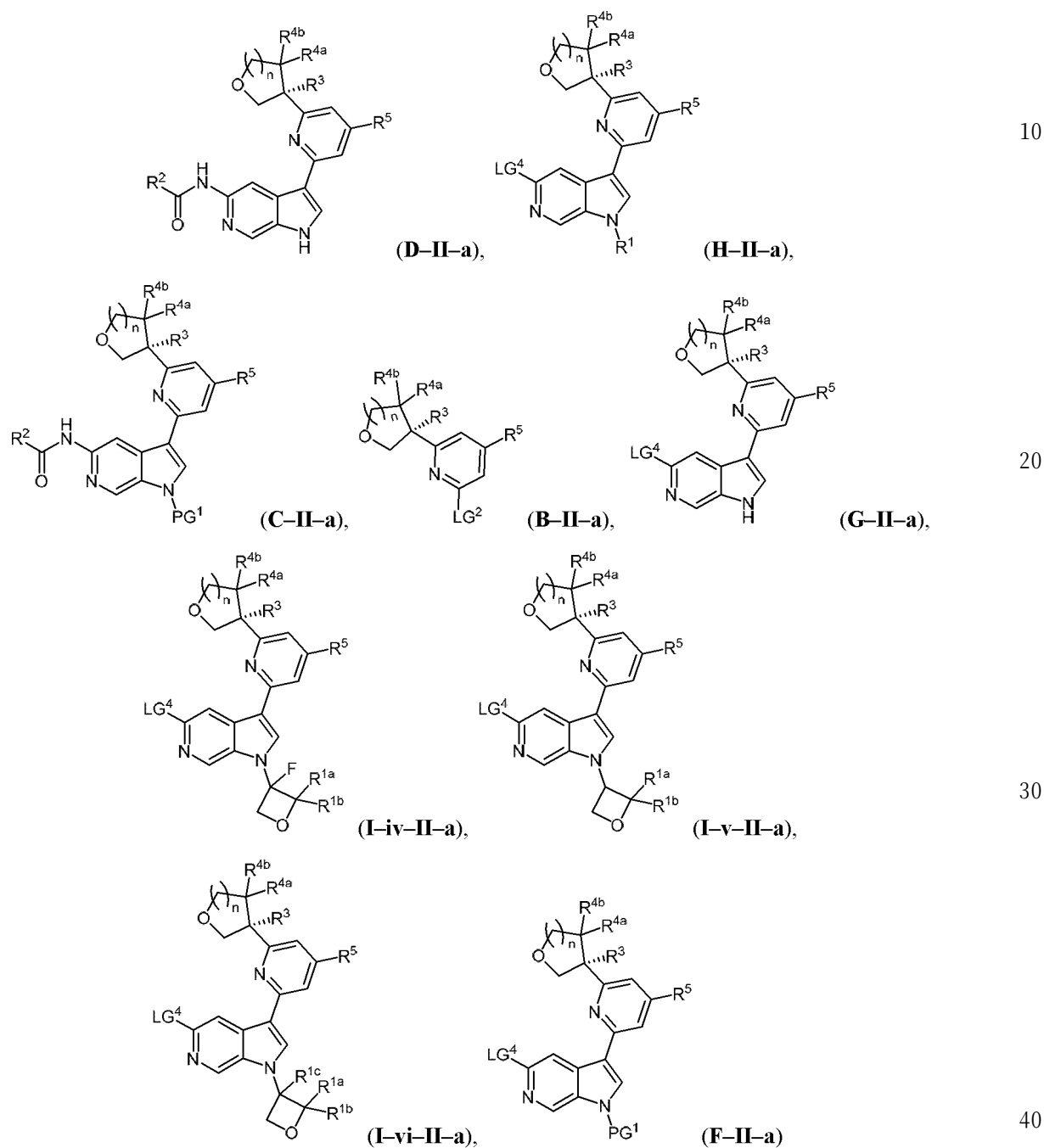
び PG^1 は、実施形態 112～117 に定義されている通りである)。

【0367】

実施形態 125：以下：

【0368】

【化93】



からなる群から選択される化合物及びこれらの塩（式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 LG^2 、 LG^4 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及び PG^1 は、実施形態 118～123 に定義されている通りである)。

【実施例】

【0369】

本開示をより詳細に理解できるようにするために、以下の実施例が記載される。これらの実施形態は、例示目的に過ぎず、本開示を限定するものとして決して解釈されるべきでないことを理解すべきである。

10

20

30

40

50

【0370】

分析方法：

分析データは、以下の手順内又は実施例の表中に含まれた。特に明記しない限り、 ^1H NMR（プロトン核磁気共鳴）データはすべて、Varian 400MHz Mercury Plus、Inova又は400-MR機器において収集し、ケミカルシフトは百万分率で記されている。LC/MS（液体クロマトグラフィー／質量分析法）データは、表Aに提示されている小文字である方法の文字を使用して、LC/MS条件の表が参照される。キラル分離法は、表Bに提示されている数を使用して参照される。逆相HPLC（高速液体クロマトグラフィー）精製は、 $19\times 100\text{mm}$ のAtlantis Prep T3 OBD（ $5\text{ }\mu\text{m}$ 粒子）カラムにおいて行った。 R_t = 保持時間。

10

【0371】

【表 4】

表 A. LC/MS 法	
方法	条件
a	グラジエントは、0.75 分間で移動相 B5～60%、次に 1.15 分まで移動相 B60～95%とし、0.75 分間、移動相 B95%において保持した(流速 1.3mL/分)。移動相 A は、10mM の酢酸アンモニウムであり、移動相 B は HPLC グレードのアセトニトリルとした。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6×50mm MAC-MOD Halo C8 カラム(2.7μm 粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) 及び蒸発光散乱 (ELSD) 検出、並びにポジティブ/ネガティブエレクトロスプレーイオン化である。
b	グラジエントは、1.6 分間で移動相 B5～60%、次に 2.2 分まで移動相 B60～95%とし、0.1 分間、移動相 B95%において保持した(流速 1.0mL/分)。移動相 A は、0.1%ギ酸緩衝液であり、移動相 B は HPLC グレードのアセトニトリルとした。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1×30mm Halo-2 C8 カラム(2μm 粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) 及び蒸発光散乱 (ELSD) 検出、並びにポジティブ/ネガティブエレクトロスプレーイオン化である。
c	グラジエントは、1.5 分間で移動相 B5～60%、次に 2.5 分まで移動相 B60～95%とし、1.2 分間、移動相 B95%において保持した(流速 1.3mL/分)。移動相 A は、10mM の酢酸アンモニウムであり、移動相 B は HPLC グレードのアセトニトリルとした。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6×50mm MAC-MOD Halo C8 カラム(2.7μm 粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) 及び蒸発光散乱 (ELSD) 検出、並びにポジティブ/ネガティブエレクトロスプレーイオン化である。
d	グラジエントは、1.6 分間で移動相 B5～60%、次に 2.2 分まで移動相 B60～95%とし、0.1 分間、移動相 B95%において保持した(流速 1.0mL/分)。移動相 A は、10mM の酢酸アンモニウムであり、移動相 B は HPLC グレードのアセトニトリルとした。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1×30mm Waters Cortecs C18 カラム(1.6μm 粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) 及び蒸発光散乱 (ELSD) 検出、並びにポジティブ/ネガティブエレクトロスプレーイオン化である。
e	グラジエントは、1.80 分間で移動相 B80～65%、次に 2.80 分まで移動相 B65～40%とし、さらに 1.20 分間、40%において保持した(流速 1.3mL/分)。移動相 A は、10mM の酢酸アンモニウムであり、移動相 B は HPLC グレードのアセトニトリルとした。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6×50mm X-bridge カラム(3.5μm 粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) 及び蒸発光散乱 (ELSD) 検出、並びにポジティブ/ネガティブエレクトロスプレーイオン化である。

10

20

30

40

表 A. LC/MS 法	
方法	条件
f	グラジエントは、3.4 分間で移動相 B1～90%、0.45 分で移動相 B90～100%、0.01 分間で B100～1%、次に、0.65 分間、移動相 B0%において保持した（流速 0.8mL/分）。移動相 A は水中の 0.0375%トリフルオロ酢酸であり、移動相 B は、アセトニトリル中の 0.018%トリフルオロ酢酸とした。クロマトグラフィーに使用したカラムは、3.0×50mm Shim-pack XR-ODS カラム(5μm 粒子)であった。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) 及び蒸発光散乱 (ELSD) 検出、並びにポジティブ/ネガティブエレクトロスプレーイオン化 (MS) である。
g	グラジエントは、1.0 分間で移動相 B5～95%、0.80 分で移動相 B95～100%、0.01 分間で移動相 B100～5%、次に、0.39 分間、移動相 B5%において保持した（流速 1.0mL/分）。移動相 A は水中の 0.0375%トリフルオロ酢酸であり、移動相 B は、アセトニトリル中の 0.018%トリフルオロ酢酸とした。クロマトグラフィーに使用したカラムは、ZORBAX Eclipse XDB-C18 2.1×30mm、3.5um であった。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) 及びポジティブエレクトロスプレーイオン化 (MS) である。

10

20

【 0 3 7 2 】

【表 5】

表 B. キラル分離方法	
方法	条件
1	グラジエントは、9.5 分間、移動相 B5%、次に、移動相 B70%まで段階を付けて、4 分間、保持した(流速 20mL/分)。移動相 B は、80:20 の HPLC イソプロピルアルコール:アセトニトリルとした。移動相 A は、0.2%ジエタノールアミン (DEA) を加えた HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、Daicel IG20 × 250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
2	グラジエントは、CO ₂ 中の 8%メタノール (80mL/分、100bar、45°C) とした。サイクルタイムは、12.5 分間の単回稼働時間で、3.5 分間とした。HPLC グレードのメタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、Daicel IG 21 × 250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
3	グラジエントは、CO ₂ 中、5.5%となる 80:20 のイソプロピルアルコール:アセトニトリル (70mL/分、100bar、35°C) とした。サイクルタイムは、5 分間の単回稼働時間で、2.2 分間とした。HPLC グレードのイソプロピルアルコール及びアセトニトリルを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、YMC-SB、30 × 150mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
4	グラジエントは、CO ₂ 中の 6%メタノール (90mL/分、90bar、25°C) とした。サイクルタイムは、6 分間の単回稼働時間で、2.4 分間とした。HPLC グレードのメタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、Daicel IG 21 × 250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
5	グラジエントは、7 分間、移動相 B5%、次に、移動相 B50%まで段階を付けて、4 分間、保持した(流速 20mL/分)。移動相 B は、80:20 の HPLC ジクロロメタン:エタノールとした。移動相 A は、HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、Daicel IF 20 × 250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
6	グラジエントは、15.5 分間、移動相 B4%とした(流速 20mL/分)。移動相 B は、80:20 の HPLC グレードのイソプロピルアルコール:アセトニトリルとした。移動相 A は、HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、YMC-SC 20 × 250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
7	グラジエントは、CO ₂ 中の 4%メタノール (80mL/分、100bar、40°C) とした。サイクルタイムは、6 分間の単回稼働時間で、4 分間とした。HPLC グレードのメタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、YMC-SA、30 × 150mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。

10

20

30

40

表 B. キラル分離方法

方法	条件
8	グラジエントは、CO ₂ 中の 5%メタノール (85mL/分、100bar、30°C) とした。サイクルタイムは、9 分間の単回稼働時間で、3 分間とした。HPLC グレードのメタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、Daicel IG 21×250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
9	グラジエントは、CO ₂ 中の 4%エタノール (80mL/分、100bar、40°C) とした。サイクルタイムは、10 分間の単回稼働時間で、4 分間とした。200 プルーフエタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、YMC-SC、30×150mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
10	グラジエントは、15 分間、移動相 B55%とした (流速 20mL/分)。移動相 B は、80:20 の HPLC グレードのジクロロメタン及びイソプロパノールとした。移動相 A は、0.2%ジエチルアミンを加えた、HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、YMC-SA、20×250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
11	グラジエントは、30 分間、移動相 B35%とした (流速 20mL/分)。移動相 B は、EtOH であり、移動相 A は、HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、Daicel IF 20×250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
12	グラジエントは、0.2%ジエチルアミン改質剤を含む、CO ₂ 中の 17%となる 1:1 のジクロロメタン:メタノール (90mL/分、100bar、30°C) とした。サイクルタイムは、9 分間の単回稼働時間で、6.5 分間とした。HPLC グレードのメタノール及びジクロロメタンを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、YMC-SB、30×150mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
13	グラジエントは、13 分間、移動相 B50%とした (流速 20mL/分)。移動相 B は、80:20 の HPLC グレードのジクロロメタン:200 プルーフエタノールとした。移動相 A は、0.2%ジエチルアミンを加えた、HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、YMC-SA、20×250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
14	グラジエントは、CO ₂ 中の 10%EtOH (60mL/分、100bar、30°C) とした。サイクルタイムは、6 分間の単回稼働時間で、3.5 分間とした。HPLC グレードの EtOH を、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、Daicel IF 20×250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。

10

20

30

40

表 B. キラル分離方法	
方法	条件
15	グラジエントは、CO ₂ 中、0.2%ジエチルアミン改質剤を含む 20%エタノール (75mL/分、100bar、35°C) とした。サイクルタイムは、11 分間の単回稼働時間で、5 分間とした。200 プルーフエタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、YMC-SB、30×150mm のカラム (5μm 粒子) を使用した。
16	グラジエントは、CO ₂ 中、0.2%ジエチルアミン改質剤を含む 25%エタノール (70mL/分、100bar、35°C) とした。サイクルタイムは、12 分間の単回稼働時間で、4.5 分間とした。200 プルーフエタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、YMC-SB、30×150mm のカラム (5μm 粒子) を使用した。
17	グラジエントは、CO ₂ 中、0.2%ジエチルアミンを含む 4%エタノール (80mL/分、100bar、40°C) とした。サイクルタイムは、10 分間の単回稼働時間で、4 分間とした。SFC グレードの CO ₂ を含む 200 プルーフエタノール。クロマトグラフィーは、YMC-SC 30×250mm のカラム (5μm 粒子) を使用した。
18	グラジエントは、25 分間、移動相 B28%とした (流速 20mL/分)。移動相 B は、HPLC グレードのイソプロピルアルコールとした。移動相 A は、HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、YMC-SB、20×250mm のカラム (5μm 粒子) を使用した。
19	グラジエントは、9.5 分間、移動相 B2%とした (流速 20mL/分)。移動相 B は、200 プルーフエタノールとした。移動相 A は、HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、YMC-SC 20×250mm のカラム (5μm 粒子) を使用した。
20	グラジエントは、25 分間、移動相 B40%とした (流速 20mL/分)。移動相 B は、0.2%ジエチルアミンを加えた HPLC グレードの 80/20 のジクロロメタン: イソプロピルアルコールとした。移動相 A は、0.2%ジエチルアミンを加えた HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、YMC-SA、21×250mm のカラム (5μm 粒子) を使用した。
21	グラジエントは、25 分間、移動相 B25%とした (流速 20mL/分)。移動相 B は、HPLC グレードのエタノールとした。移動相 A は、HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、Daicel IG 20×250mm のカラム (5μm 粒子) を使用した。

10

20

30

40

表 B. キラル分離方法	
方法	条件
22	グラジエントは、15 分間、移動相 B25%とした(流速 20mL/分)。移動相 A は HPLC グレードのヘプタンとし、移動相 B は、80/20 ジクロロメタン/イソプロピルアルコール (HPLC グレード) とした。クロマトグラフィーに使用したカラムは、21×250mm Daicel IG (5 μm 粒子) である。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) とした。
23	グラジエントは、16 分間、移動相 B20%とした(流速 20mL/分)。移動相 A は HPLC グレードのヘプタンとした。移動相 B は、80/20 ジクロロメタン/イソプロピルアルコール (HPLC グレード) とした。クロマトグラフィーに使用したカラムは、20×250mm YMC-SC (5 μm 粒子) である。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) とした。
24	グラジエントは、CO ₂ 中の 11%メタノール (70mL/分、100bar、30°C) とした。サイクルタイムは、10 分間の単回稼働時間で、6.5 分間とした。HPLC グレードのメタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、YMC-SA、30×150mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
25	グラジエントは、CO ₂ 中の 30%メタノール (60mL/分、100bar、55°C) とした。サイクルタイムは、9 分間の単回稼働時間で、4.5 分間とした。HPLC グレードのメタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、YMC-SA、30×150mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
26	グラジエントは、CO ₂ 中の 16%メタノール (95mL/分、100bar、25°C) とした。サイクルタイムは、10 分間の単回稼働時間で、6 分間とした。HPLC グレードのメタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、YMC-SA、30×150mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
27	グラジエントは、CO ₂ 中の 27%エタノール (80mL/分、100bar、40°C) とした。サイクルタイムは、6 分間の単回稼働時間で、3.15 分間とした。HPLC グレードのエタノールを、SFC グレードの CO ₂ と共に使用した。クロマトグラフィーは、Daicel IG 30×150mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。
28	グラジエントは、16 分間、移動相 B20%とした(流速 20mL/分)。移動相 B は、80:20 の HPLC グレードのジクロロメタン:イソプロピルアルコールとした。移動相 A は、HPLC グレードのヘプタンとした。クロマトグラフィーは、YMC-SC 20×250mm のカラム (5 μm 粒子) を使用した。

10

20

30

40

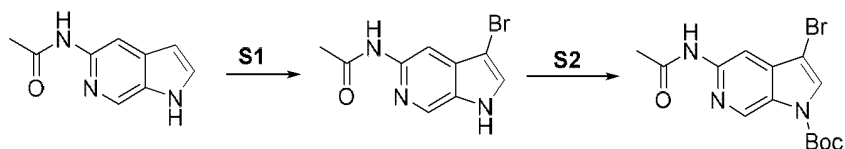
【0373】

合成方法

1. 調製例 # 1 : tert-ブチル 5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-カルボキシレート

【0374】

【化 9 4】



【0375】

ステップ1：N-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。N-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (39.9 g、228 mmol) のジメチルホルムアミド (227 mL) 中懸濁液に、N-ブ
 10
 ロモスクシンイミド (40.5 g、228 mmol) を室温で添加した。反応物を約20分間攪拌した。褐色沈殿物が形成され、これを濾過により収集し、オープン内で終夜乾燥させて、生成物 (46.5 g、183 mmol、収率80%) を得た。LC/MS (表A、方法a) $R_t = 0.19$ 分; MS m/z : 254、256 ($M+H$)⁺。

【0376】

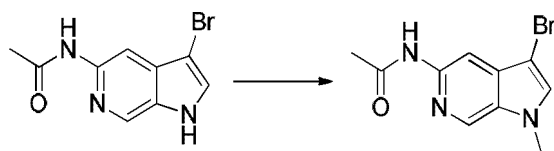
ステップ2：tert-ブチル 5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。フラスコに、アセトニトリル (295 mL) 中のN-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (15 g、59.0 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (16.27 mL、70.8 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.721 g、5.90 mmol) を入れ
 20
 た。混合物を室温で約1時間攪拌し、濾過し、濾過された物質をアセトニトリル (50 mL) で洗浄して、生成物 (14.8 g、収率71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 2.10 (d, 3H), 1.62 (s, 9H). LC/MS (表A、方法a) $R_t = 1.51$ 分; MS m/z : 354、356 ($M+H$)⁺。Boc = t-ブトキシカルボニル。

【0377】

2. 調製例#2：N-(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0378】

【化 9 5】



【0379】

N-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (19.25 g、76 mmol) (調製例#1、ステップ1) のアセトニトリル (600 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (49.4 g、152 mmol)、続いて硫酸ジメチル (7
 40
 .53 mL、80 mmol) を添加した。反応物を、機械的攪拌機を用いて周囲温度で約30分間攪拌した。30分後、硫酸ジメチルの追加分 (0.362 mL、3.79 mmol) を添加し、約10分間攪拌した。反応物を水及び酢酸エチルで希釈し、層を分離し、水性層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 (19.4 g、収率96%) を得た。LC/MS (表A、方法b) $R_t = 0.38$ 分; MS m/z : 268、270 ($M+H$)⁺。

【0380】

3. 調製例#3：1-(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

【0381】

10

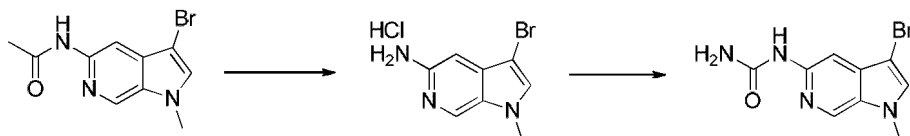
20

30

40

50

【化 9 6】



【0382】

ステップ1：3-ブロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン塩酸塩。5N HCl水溶液(29.8mL、149mmol)及びジオキサン(99mL)中のN-(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(8g、29.8mmol)(調製例#2)を、85℃に2時間加熱した。溶媒を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを10%メタノール/ジクロロメタンに溶かし、MgSO₄で脱水し、Celite(登録商標)のパッドに通して濾過して、生成物(7.11g、収率83%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.14 (s, 3H).

【0383】

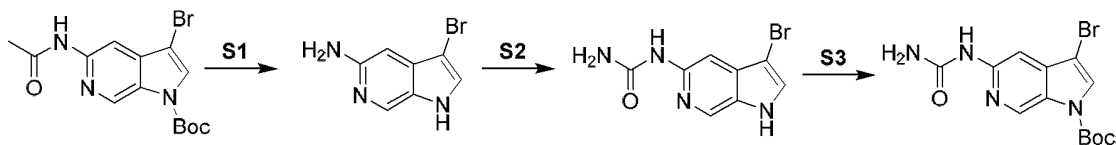
ステップ2：1-(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。テトラヒドロフラン(99mL)中の3-ブロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン塩酸塩(2.61g、9.94mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.95mL、39.8mmol)を-78℃に冷却し、ホスゲン(トルエン中15wt%) (7.84mL、10.94mmol)を15分間かけて滴下添加した。混合物を15分間攪拌した後、アンモニアの7Mメタノール溶液(11.36mL、80mmol)をシリンジにより滴下添加した。次いで、溶液を室温に加温し、1時間攪拌し、次いで水及びブラインでクエンチし、酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水性相を10%メタノール/酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を濃縮して、残留物を得、これを、アセトニトリルを使用して摩砕して、摩砕された物質を得た。水性相も濾過して、濾過された物質を得た。濾過された物質及び摩砕された物質を合わせて、生成物(1.94g、収率72%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

【0384】

4. 調製例#4：tert-ブチル3-ブロモ-5-ウレイド-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート

【0385】

【化 9 7】



【0386】

ステップ1：3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン。ジオキサン(600mL)及び5.0N HCl水溶液(144mL、720mmol)中のtert-ブチル5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(51g、144mmol)(調製例#1)を、70℃に20時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルとpH=10のNaOH/NaHCO₃水溶液との間で分配し、有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物(30.8g、収率100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.21 (br, 2H). Boc = t-ブトキシカルボニル。

【0387】

ステップ2：1-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。テトラヒドロフラン(707mL)及び4-ジメチルアミノピリジン(98mL、566mmol)中の3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン(30g、141mmol)に、ホスゲン(トルエン中15%溶液の)(111mL、156mmol)を約-60℃でシリンジにより滴下添加した。添加の完了後、混合物を-78℃で45分間攪拌し、7Mアンモニアのメタノール中溶液(162mL、1132mmol)を-78℃で添加した。混合物を2時間かけて室温に加温し、次いで200mLの2M NaOH水溶液でクエンチし、20分間攪拌し、次いで酢酸エチル(4×100mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物(36g、収率100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.52 (s, 2H).

【0388】

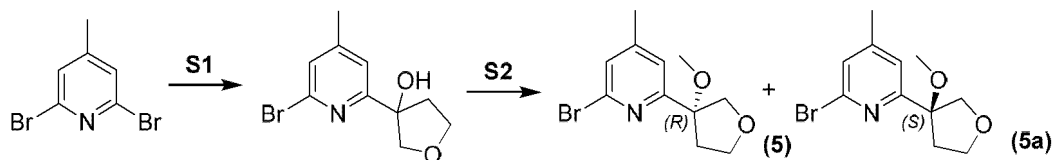
ステップ3：tert-ブチル3-ブロモ-5-ウレイド-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。テトラヒドロフラン(214mL)中の1-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素(10.94g、42.9mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(12.17g、55.8mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(14.84mL、86mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.052g、0.429mmol)を、室温で48時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(100mL)と水(100mL)との間で分配した。大量の固体が2層の間で分配された。固体を濾別し、減圧下で終夜乾燥させた。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを40℃で1時間、アセトニトリル(50mL)で摩砕し、次いで濾過し、減圧下で乾燥させて、生成物を得、これを先に収集した固体と合わせて、所望の生成物(8.21g、収率53%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 1.63 (s, 9H). Boc = t-ブトキシカルボニル。

【0389】

5. 調製例#5及び#5a：(R)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン及び(S)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン

【0390】

【化98】



【0391】

ステップ1：3-(6-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-オール。ジクロロメタン(DCM)(80mL)中の2,6-ジブロモ-4-メチルピリジン(3.76g、14.98mmol)を、窒素下で-78℃に冷却した。内部温度を-70℃未満に維持しながら、n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M)(6.59mL、16.48mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、溶液は懸濁液になり、-78℃で15分間攪拌した。内部温度を-60℃未満に保ちながら、ジヒドロフラン-3(2H)-オン(1.548g、17.98mmol)のDCM2mL中溶液を3分間かけて添加した。添加が完了した後、温度を-78℃まで下げて戻し、30分間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0~50%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルカラムにより精製して、生成物(2.13g、収率55%)を得た。

得た。LC/MS (表A、方法b) $R_t = 1.15$ 分; MS m/z : 258、260 ($M+H$)⁺。

【0392】

ステップ2: (R)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン及び(S)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン。フラスコに、3-(6-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-オール(2.525g、9.78mmol)を入れ、テトラヒドロフラン(98mL)に溶解し、0℃に冷却した後、NaH(1.1当量、鉱油中60%分散物)を添加した。反応物を室温に加温しながら15分間攪拌した後、ヨードメタン(0.918mL、14.67mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を氷浴中で冷却し、飽和NH₄Cl水溶液でゆっくりとクエンチした。反応物をジクロロメタン中に抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、ラセミ生成物(2.60g、9.55mmol、収率98%)を得た。生成物をキラルHPLC(表B、方法1)によりさらに精製して、(R)異性体(0.836g、収率32%、99%ee、 $R_t = 10.4$ 分、旋光性=(-))を得、(S)異性体(0.831g、収率31%、99%ee、 $R_t = 8.6$ 分、旋光性=(+))を得た。LC/MS (表A、方法b) $R_t = 1.33$ 分; MS m/z : 272、275 ($M+H$)⁺。

10

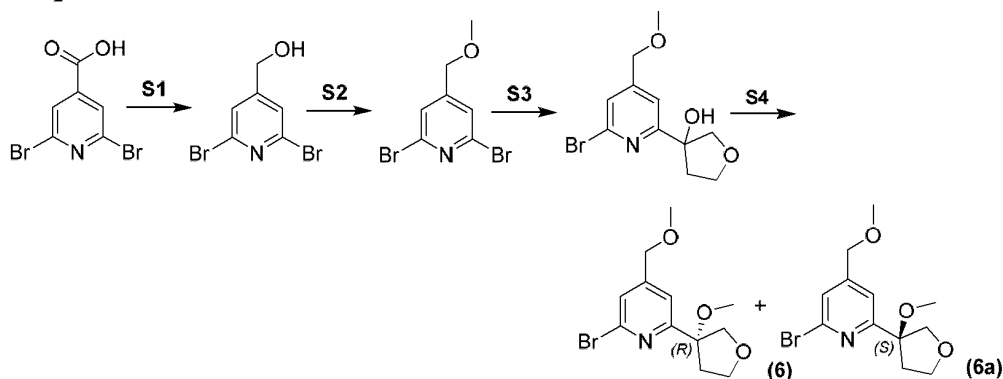
【0393】

6. 調製例#6及び#6a: (R)-2-ブロモ-4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン及び(S)-2-ブロモ-4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン

20

【0394】

【化99】



30

【0395】

ステップ1: (2,6-ジブロモピリジン-4-イル)メタノール。テトラヒドロフラン(THF)(89mL)に溶解した2,6-ジブロモイソニコチン酸(25g、89mmol)を0℃に冷却した後、ボランTHF錯体を滴下添加し、次いで混合物を50℃で3時間加熱した。反応物を冷却し、メタノール(MeOH)(30mL)を添加し、次いで反応物を50℃に10分間加熱した。次いで混合物を濃縮し、追加の50mLのMeOHで追い出した。残留物を酢酸エチルと飽和Na₂CO₃水溶液との間で分配した。合わせた有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物(23.26g、87mmol、収率98%)を得た。LC/MS (表A、方法b) $R_t = 0.86$ 分; MS m/z : 268、280 ($M+H$)⁺。

40

【0396】

ステップ2: 2,6-ジブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン。フラスコに、(2,6-ジブロモピリジン-4-イル)メタノール(7.9g、29.6mmol)を入れ、テトラヒドロフラン(118mL)に溶解した。反応物を0℃に冷却した後、NaH(鉱油中60%分散物)(1.421g、35.5mmol)を添加した。反応物を0℃で15分間攪拌し、次いでヨードメタン(2.0mL、32.6mmol)を一度に添加し

50

、反応物を30分間かけて室温に加温しながら攪拌した。反応物を水及び NH_4Cl でゆっくりとクエンチし、酢酸エチル中に抽出した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、0～60%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(5.09g、18.12mmol、収率61.2%)を得た。LC/MS(表A、方法b) $R_t = 1.41$ 分; MS m/z : 280、282 ($M+H$)⁺。

【0397】

ステップ3: 3-(6-ブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-オール。丸底フラスコ内で、2,6-ジブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン(10.72g、38.2mmol)をジクロロメタン(DCM)(127mL)に溶解した。溶液を MgSO_4 上で10分間攪拌し、次いで濾過して反応フラスコに入れた。反応物を窒素下で-78℃に冷却した後、内部温度を-70℃未満に維持しながら、*n*-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M)(16.79mL、42.0mmol)を滴下添加した。反応物を-78℃で50分間攪拌し、次いで内部温度を-60℃未満に保ちながら、ジヒドロフラン-3(2H)-オン(3.94g、45.8mmol)のDCM 5mL中溶液を添加した。添加が完了した後、温度を-78℃に冷却し、-78℃で10分間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液中にクエンチし、DCMで抽出した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。物質を、0～50%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルカラムにより精製して、生成物(5.68g、19.71mmol、収率52%)を得た。LC/MS(表A、方法b) $R_t = 1.04$ 分; MS m/z : 288、290 ($M+H$)⁺。

【0398】

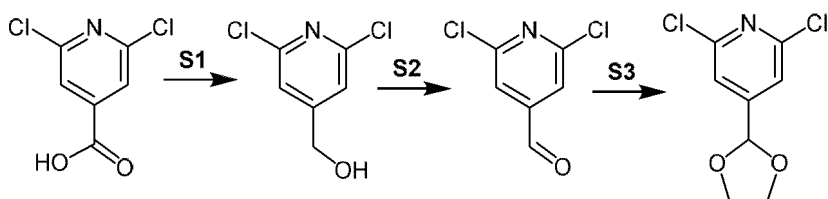
ステップ4: (R)-2-ブロモ-4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン及び(S)-2-ブロモ-4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン。フラスコに、3-(6-ブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-オール(5.68g、19.71mmol)を入れ、テトラヒドロフラン(99mL)に溶解し、0℃に冷却した後、NaH(鉱油中60%分散物)(1.183g、29.6mmol)を添加した。反応物を室温に加温しながら15分間攪拌した後、ヨードメタン(1.849mL、29.6mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を氷浴中で冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液でゆっくりとクエンチした。反応物を酢酸エチル中に抽出した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗ラセミ生成物を得、これをキラルSFC(表B、方法2)により精製して、(R)-異性体(2.3g、収率39%、96% ee、 $R_t = 2.9$ 分、旋光性=(-))及び(S)-異性体(2.2g、収率37%、>99% ee、 $R_t = 2.7$ 分、旋光性=(+))を得た。LC/MS(表A、方法b) $R_t = 1.25$ 分; MS m/z : 302、304 ($M+H$)⁺。

【0399】

7. 調製例#7: 2,6-ジクロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

【0400】

【化100】



【0401】

ステップ1: (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メタノール。0℃の2,6-ジクロロイソニコチン酸(100g、521mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(

521 mL) 中溶液に、内部温度を約 30℃ に保ちながらボラン-THF 錯体 (THF 中 1 M) (781 mL、781 mmol) を添加漏斗から滴下添加した。添加が完了した後、混合物を 50℃ で 4 時間加熱した。反応物を冷却し、発泡がおさまるまでメタノール (MeOH) (100 mL) を添加漏斗により滴下添加し、次いで 50℃ に 20 分間加熱した。この後、混合物を約 500 mL の容量に濃縮し、100 mL の MeOH を添加し、再度回転蒸発させて、粗残留物を得、次いでこれを酢酸エチルと飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配した。有機部分を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物 (105 g、収率 92%) を得た。LC/MS (表 A、方法 b) R_t = 0.84 分; MS m/z: 179、181 (M+H)⁺。

【0402】

10

ステップ 2: 2, 6-ジクロロイソニコチンアルデヒド。塩化オキサリル (2.70 mL、30.9 mmol) のジクロロメタン (DCM) (50 mL) 中溶液に、ジメチルスルホキシド (4.78 mL、67.4 mmol) の DCM (50 mL) 中溶液を窒素下、-78℃ で滴下添加した。10 分後、(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) メタノール (5 g、28.1 mmol) の DCM (50 mL) 中溶液を -78℃ で滴下添加した。混合物を 15 分間攪拌し、次いでトリエチルアミン (19.57 mL、140 mmol) を -78℃ で滴下添加した。添加後、反応物を -78℃ で 1 時間攪拌した。冷却浴を取り外し、水 (150 mL) を 20℃ で添加した。混合物を DCM (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 (4.5 g、収率 86%) を得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ = 10.01 (s, 1H), 7.68 (s, 2H)。

20

【0403】

ステップ 3: 2, 6-ジクロロ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) ピリジン。2, 6-ジクロロイソニコチンアルデヒド (25.3 g、144 mmol) のトルエン (205 mL) 及びエチレングリコール (12.06 mL、216 mmol) 中溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.54 g、2.87 mmol) を一度に添加した。反応物を、ディーンスタークトラップ装置を用いて 16 時間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、200 mL の酢酸エチルを添加し、NaHCO₃ 水溶液の添加によりクエンチした。層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出した (2×20 mL)。次いで、合わせた有機抽出物を NaHCO₃ でもう一度洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、5~40% 酢酸エチル: ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (24.8 g、収率 78%) を得た。LC/MS (表 A、方法 b) ; R_t = 1.30 分; MS m/z: 219.9、221.9 (M+H)⁺。

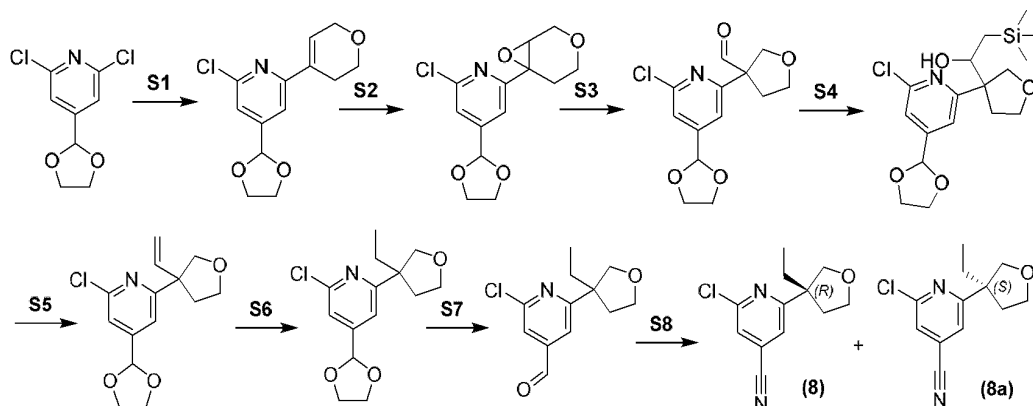
30

【0404】

8. 調製例 # 8 及び # 8a: (R)-2-クロロ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル) イソニコチノニトリル及び (S)-2-クロロ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル) イソニコチノニトリル

【0405】

【化 101】



10

【0406】

ステップ1：2-クロロ-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン。2 Lの三口フラスコ内で、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステル (12.7 g、60.5 mmol)、2,6-ジクロロ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン (14.14 g、64.3 mmol) (調製例#7) 及び炭酸セシウム (29.5 g、91 mmol) のジオキサン (580 mL) 及び水 (95 mL) 中混合物を窒素で40分間脱気し、次いで [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) -ジクロロメタン付加物 (Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物) (2.468 g、3.02 mmol) を添加した。反応物を60℃で2時間加熱した。反応物を熱から取り出し、室温に冷却した。反応物の容量を約200 mLに減少させ、次いで酢酸エチル (500 mL) 及び水 (300 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、0~40%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (9.23 g、収率57%) を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 6.86 (tt, J = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.28 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 4H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H).

20

30

【0407】

ステップ2：2-(3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル)-6-クロロ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン。0℃に冷却した2-クロロ-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン (9.23 g、34.5 mmol) のジクロロメタン (DCM) (345 mL) 中溶液に、メタクロロ過安息香酸 (m-CPPA) (8.50 g、37.9 mmol) を添加した。反応物を冷却浴から取り出し、室温で16時間攪拌した。次いで、反応物を35℃に2時間加熱した。追加のm-CPPA (0.892 g、5.17 mmol) を添加し、反応物を35℃でさらに2.5時間攪拌した。溶液をDCM (100 mL) で希釈し、有機層をNaHCO₃ (2×300 mL)、続いてブライン (300 mL) で洗浄し、次いでMgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、0~45%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (8.8 g、収率90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.48 (dt, J = 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 1.2, 0.6 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 5H), 3.89 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.00 (dt, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H).

40

【0408】

ステップ3：3-(6-クロロ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-

50

2-イル) テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド。2-(3, 7-ジオキサビシクロ[4. 1. 0]ヘプタン-6-イル)-6-クロロ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(2 g、7. 05 mmol)のジオキサン(70 mL)中溶液に、スカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(0. 347 g、0. 705 mmol)を添加した。反応物を80℃に8分間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、ジオキサンの容量を約30 mLに減少させた。残った溶媒を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液(50 mL)を添加した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を、15~60%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1. 62 g、収率81%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.2, 0.5 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.11 - 3.89 (m, 6H), 3.84 (dd, J = 7.3, 6.9 Hz, 2H), 2.65 (dt, J = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 2.41 (dt, J = 12.8, 7.3 Hz, 1H).

【0409】

ステップ4: 1-(3-(6-クロロ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)-2-(トリメチルシリル)エタン-1-オール。0℃に冷却した3-(6-クロロ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(1. 11 g、3. 91 mmol)のジエチルエーテル(39 mL)中溶液に、トリメチルシリルメチルマグネシウムクロリド(4. 7 mL、4. 69 mmol)を滴下添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いでNH₄Cl水溶液(50 mL)を添加することによりこの温度でクエンチした。次いで、反応物をジエチルエーテル(60 mL)で希釈し、有機層をブライン(15 mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物(1. 35 g、収率93%)を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 1. 70分; MS m/z: 354、372 (M+H)⁺。

【0410】

ステップ5: 2-クロロ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-6-(3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン。1-(3-(6-クロロ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)-2-(トリメチルシリル)エタン-1-オール(1. 43 g、3. 84 mmol)のアセトニトリル(54. 9 mL)中溶液に、0℃で三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート(0. 487 mL、3. 84 mmol)を滴下添加した。反応物を冷却浴から取り出し、50℃に90分間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、NaHCO₃水溶液(40 mL)を添加した。酢酸エチル(60 mL)中に抽出し、次いで有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを次のステップにおいて使用した。LC/MS (表A、方法a) R_t = 1. 32分; MS m/z: 282 (M+H)⁺。

【0411】

ステップ6: 2-クロロ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン。窒素充填フラスコに、10%パラジウム炭素(0. 355 g、0. 334 mmol)を添加し、続いて2-クロロ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-6-(3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(0. 94 g、3. 34 mmol)の酢酸エチル(60 mL)中溶液を添加した。フラスコを排気し、フラスコをバルーンからの水素で再充填した。反応物を室温で25分間攪拌した。反応物をCelite (登録商標)のパッドで濾過し、酢酸エチルですすいだ。溶媒を減圧下で濃縮して、生成物(0. 93 g、収率98%)を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 1. 38分; MS m/z: 284 (M+H)⁺。

【0412】

ステップ7: 2-クロロ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコ

10

20

30

40

50

チンアルデヒド。2-クロロ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(0.925 g, 3.26 mmol)のテトラヒドロフラン(32 mL)及びHCl(5N、水溶液)(6.52 mL、32.6 mmol)中溶液を、55℃に3時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水(80 mL)で希釈し、次いでガス発生が止むまで固体NaHCO₃を添加した。水性層から有機層を酢酸エチル(100 mL)で抽出し、次いで有機層をブライン(40 mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、0~40%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.62 g、収率79%)を得た。LC/MS(表A、方法a) R_t = 1.32分; MS m/z: 240 (M+H)⁺。

10

【0413】

ステップ8: (R)-2-クロロ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル及び(S)-2-クロロ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル。エタノール(8.57 mL)に溶解した2-クロロ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチンアルデヒド(0.616 g, 2.57 mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.714 g, 10.28 mmol)を添加した。反応物を75℃に70分間加熱した。反応物を熱から取り出し、次いで減圧下で濃縮した。混合物に、酢酸エチル(60 mL)及びNaHCO₃水溶液(40 mL)を添加した。有機部分を分離し、MgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。次いで、残留物をピリジン(3.7 mL、46.3 mmol)に溶解し、塩化メシル(0.401 mL、5.14 mmol)を添加した。反応物を75℃に15分間加熱した。次いで、反応物を熱から取り出し、水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(40 mL)を添加した。この二相混合物に、ブライン(10 mL)を添加して、層分離を補助した。次いで、有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、0~100%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ生成物を得、これをキラルSFC(表B、方法3)によりさらに精製して、(R)-異性体(0.15 g、収率25%、96% ee、R_t = 3.9分)及び(S)-異性体(0.15 g、収率25%、99% ee、R_t = 2.8分)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.00 (dd, J = 1.1, 0.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.1, 0.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 2.41 (ddd, J = 12.6, 8.2, 5.9 Hz, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.80 (qd, J = 7.5, 4.5 Hz, 2H), 0.62 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

20

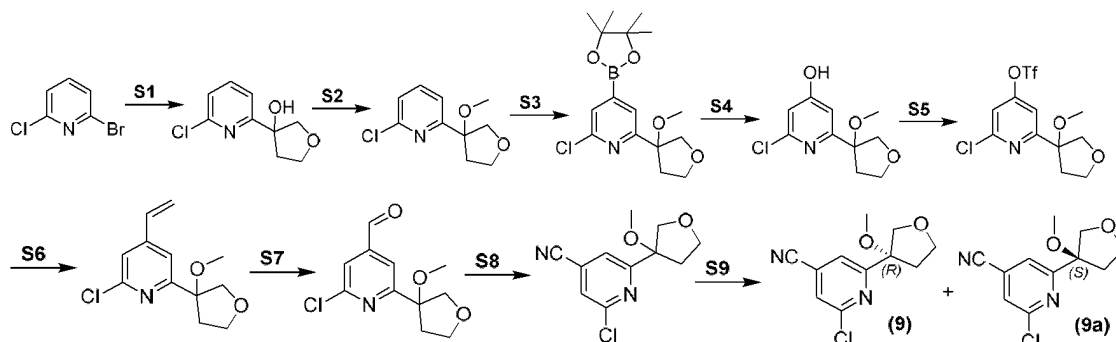
30

【0414】

9. 調製例#9及び#9a: (R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル及び(S)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル

【0415】

【化102】



40

【0416】

50

ステップ1：3-(6-クロロピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-オール。2-ブromo-6-クロロピリジン(44.44 g、231 mmol)をジクロロメタン(DCM)(770 mL)に溶解し、三口の2 L 反応フラスコ内で攪拌し、次いで-78℃に冷却した。n-ブチルリチウム(THF中1 M)(106 mL、266 mmol)をカニューレで添加漏斗に入れ、次いで温度を-69℃未満に維持しながら反応物中に滴下添加した。反応物を20分間攪拌した。ジヒドロフラン-3(2H)-オン(22.86 g、266 mmol)を最少量のDCMに溶解し、次いで反応物中に滴下添加した。反応物をゆっくりと室温に加温した。反応物が室温に達した後、これを塩化アンモニウム溶液(200 mL)でクエンチし、次いで層を分離した。水性層をDCMで抽出し、次いで有機層をブライン(200 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、次いで濃縮乾固した。粗残留物を、ヘプタン中0%~100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(33.5 g、収率71%)を得た。LCMS(表A、方法a) R_t = 0.67分; MS m/z: 200、202 (M+H)⁺。

【0417】

ステップ2：2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン。3-(6-クロロピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-オール(19.2 g、96 mmol)をテトラヒドロフラン(321 mL)に溶解し、次いで室温にて1 Lのフラスコ内で攪拌した。NaH(鉱油中60%分散物)(7.69 g、192 mmol)を添加し、次いで反応物を10分間攪拌した。発泡が止んだ後、ヨードメタン(7.82 mL、125 mmol)を添加し、次いで反応物を室温で12時間攪拌した。出発物質が変換されたら、反応物を室温に冷却し、次いで300 mLの塩化アンモニウム水溶液中に逆クエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した(2×200 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で脱水し、濃縮乾固して、生成物(19.7 g、収率86%)を得た。LCMS(表A、方法a) R_t = 0.92分; MS m/z: 214、216 (M+H)⁺。

【0418】

ステップ3：2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン。2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(19.7 g、92 mmol)をシクロヘキサン(307 mL)に溶解し、1 Lのフラスコ内で攪拌し、窒素気流で脱気した。次いで、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン(0.495 g、1.844 mmol)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I)ジクロリド(0.619 g、0.922 mmol)及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(28.1 g、111 mmol)をそれぞれフラスコに添加し、次いで反応物を75℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却した。溶媒を減圧下で濃縮し、次いで粗物質をヘプタンで摩砕し、濾過して、固体を得た。濾液を濃縮し、次いで摩砕/濾過を繰り返して、追加の固体を得た。合わせた固体を真空オーブン内で終夜乾燥させて、生成物(26.2 g、収率84%)を得た。LCMS(表A、方法a) R_t = 0.75分; MS m/z: 257、259 (M+H)⁺ (ボロン酸)¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 4H), 3.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.62 (dt, J = 13.2, 8.5 Hz, 1H), 2.36 (dddd, J = 13.3, 7.0, 4.4, 1.3 Hz, 1H), 1.34 (s, 13H)。

【0419】

ステップ4：2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール。2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(26.2 g、77 mmol)をTHF(154 mL)に溶解し、0℃にて1 Lのフラスコ内で攪拌した。ペルオキソ-硫酸カリウム(49.8 g、81 mmol)を水(15

10

20

30

40

50

4 mL) に溶解し、次いでフラスコに添加し、室温で攪拌した。20分後、反応が完了した。反応物を200 mLのチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、次いで酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、次いで濃縮乾固した。粗生成物を、10~100%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物(21.3 g、93 mmol)を得、これを次のステップにおいて使用した。LCMS(表A、方法a) $R_t = 0.79$ 分; MS m/z: 230、232 (M+H)⁺。

【0420】

ステップ5: 2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート。2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール(16.0 g、70 mmol)をジクロロメタン(DCM)(348 mL)に溶解し、500 mLの反応フラスコ内で攪拌し、0℃に冷却した。トリエチルアミン(12.6 mL、91 mmol)を反応物に添加し、次いで保冷しながらトリフル酸無水物(70 mL、DCM中1 M溶液)を反応物に滴下添加した。反応物を氷/アセトン浴中、-5℃で攪拌した。30分後、反応物を重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)でクエンチした。層を分離し、有機相を重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)、次いでブライン(50 mL)で洗浄した。次いで、有機相をMgSO₄で脱水し、濃縮乾固して、粗残留物を得、これを、0%~50%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(19.0 g、収率75%)を得た。LCMS(表A、方法a) $R_t = 1.67$ 分; MS m/z: 362、364 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.18 - 4.00 (m, 6H), 3.95 (dd, J = 9.7, 1.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 0.96 - 0.74 (m, 1H). T f = -SO₂CF₃。

【0421】

ステップ6: 2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-ビニルピリジン。2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(15 g、41.5 mmol)をジオキサン(173 mL)及び水(34.6 mL)に溶解し、窒素気流で10分間脱気した。リン酸カリウム(17.60 g、83 mmol)、[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)-ジクロロメタン付加物(Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物)(1.455 g、2.073 mmol)及び4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(7.74 mL、45.6 mmol)をそれぞれ添加し、次いで反応物を85℃に加熱した。30分後、反応物を室温に冷却し、次いで5%システイン水溶液(200 mL)に注ぎ入れ、次いで酢酸エチル(100 mL)で希釈し、10分間攪拌した。層を分離し、次いで水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で脱水し、濃縮乾固した。粗物質を、0%~50%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(8.0 g、収率80%)を得た。LCMS(表A、方法a) $R_t = 1.28$ 分; MS m/z: 240、242 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 (dd, J = 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 1.4, 0.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 17.5, 0.4 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 10.9, 0.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 9.7, 0.3 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.33 (dddd, J = 13.2, 7.0, 4.4, 1.3 Hz, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 1H)。

【0422】

ステップ7: 2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチンアルデヒド。2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-ビニルピリジン(6.26 g、26.1 mmol)をジクロロメタン(DCM)(3

10

20

30

40

50

4. 8 mL)、アセトニトリル (34. 8 mL) 及び水 (60. 9 mL) に溶解し、0 °C にて反応フラスコ内で激しく攪拌した。塩化ルテニウム (III) 水和物 (0. 118 g、0. 522 mmol) を添加し、次いで過ヨウ素酸ナトリウム (22. 34 g、104 mmol) を5分間かけてバッチ式で添加した。反応物を室温に加温した。1時間後、反応物をチオ硫酸ナトリウム (100 mL) でクエンチし、次いでDCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄ で脱水し、濃縮乾固した。粗物質を、0%~60%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (4. 02 g、収率64%) を得た。LCMS (表A、方法a) R_t = 1. 0分; MS m/z : 242、259 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.05 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.2, 0.6 Hz, 1H), 4.03 (dt, J = 9.7, 0.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 9.7, 0.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 2H).

【0423】

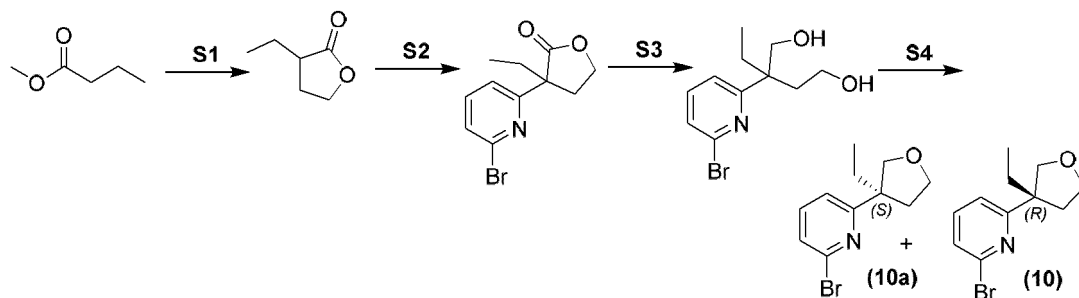
ステップ8: (R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) イソニコチノニトリル及び (S)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) イソニコチノニトリル。2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) イソニコチンアルデヒド (2. 5 g、10. 34 mmol) のエタノール (34. 5 mL) 中攪拌溶液に、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩 (2. 88 g、41. 4 mmol) を添加し、次いで反応物を75 °Cに30分間加熱した。次いで、反応物を濃縮し、次いで酢酸エチル (50 mL) に溶解し、重炭酸ナトリウム (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮乾固した。物質を室温でピリジン (15 mL、185 mmol) に溶解し、次いでメタンスルホンクロリド (1. 209 mL、15. 52 mmol) を添加し、次いで反応物を75 °Cに90分間加熱した。反応物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、次いでジクロロメタンで抽出した (2×75 mL)。合わせた有機層を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、次いで濃縮乾固した。粗物質を、ヘプタン中0~100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物をキラルSFC (表B、方法4) によりさらに精製して、(R)-異性体 (1. 2 g、収率50%、96% ee、R_t = 2. 6分) 及び (S)-異性体 (1. 107 g、収率45%、>99% ee、R_t = 2. 4分) を得た。LCMS (表A、方法a) R_t = 1. 18分; MS m/z : 239、241 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 4H), 3.94 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.58 (ddd, J = 13.3, 8.6, 7.7 Hz, 1H), 2.35 (dddd, J = 13.3, 7.2, 4.8, 1.2 Hz, 1H).

【0424】

10. 調製例 # 10 及び # 10a: (R)-2-ブロモ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル) ピリジン及び (S)-2-ブロモ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル) ピリジン

【0425】

【化103】



10

20

30

40

50

【0426】

ステップ1：3-エチルジヒドロフラン-2(3H)-オン。リチウムジイソプロピルアミドの溶液（THF中1M）（13.00mL、26.0mmol）を、-78℃で反応フラスコ内のテトラヒドロフラン（THF）（25mL）に添加し、5分間攪拌した。酪酸メチル（2.84mL、25mmol）をTHF（12.5mL）中、-78℃でゆっくりと添加し、30分間攪拌した。1,3,2-ジオキサチオラン2,2-ジオキシド（3.23g、26.0mmol）をTHF（12.5mL）中でゆっくりと添加し、次いで反応物を2時間かけてゆっくりと室温に加温した。反応物をメタノール（15mL）で希釈し、次いで蒸発させて、揮発物を除去した。粗残留物を20% H_2SO_4 水溶液（6mL）及びトルエン（50mL）に溶解し、次いで二相混合物を激しく攪拌しながら6時間加熱還流した。有機相を分離し、水性相を酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機相を重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濃縮乾固して、粗残留物を得た。残留物を、0～50%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（1.3g、収率46%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.33 (dt, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 4.31 (ddd, J = 8.9, 8.5, 3.1 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.50 (ddq, J = 13.9, 8.6, 7.4 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

10

【0427】

ステップ2：3-(6-ブロモピリジン-2-イル)-3-エチルジヒドロフラン-2(3H)-オン。3-エチルジヒドロフラン-2(3H)-オン（1.0g、8.76mmol）及び2-ブロモ-6-フルオロピリジン（1.542g、8.76mmol）をマイクロ波バイアルに添加し、トルエン（14.6mL）に溶解した。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（テトラヒドロフラン中1N）（8.76mL、13.14mmol）を添加し、次いでマイクロ波バイアルをマイクロ波中、120℃で45分間加熱した。反応物を塩化アンモニウムでクエンチし、次いで酢酸エチル（2×30mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10mL）で洗浄し、次いで MgSO_4 で脱水し、濃縮乾固した。粗残留物を、0%～50%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（1.23g、収率52%）を得た。LCMS（表A、方法a） R_t = 1.44分；MSm/z：270、272（M+H）⁺。 ^1H NMR δ （400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 7.80 (ddd, J = 8.0, 7.4, 0.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.8, 0.5 Hz, 2H), 4.38 (dddd, J = 8.8, 8.2, 4.4, 0.4 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 2.84 (dddd, J = 13.0, 7.4, 4.4, 0.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 3H).

20

30

【0428】

ステップ3：2-(6-ブロモピリジン-2-イル)-2-エチルブタン-1,4-ジオール。3-(6-ブロモピリジン-2-イル)-3-エチルジヒドロフラン-2(3H)-オン（1.26g、4.66mmol）を反応フラスコ内でテトラヒドロフラン（18mL）及びトルエン（4.66mL）に溶解し、水素化ホウ素リチウム（0.508g、23.32mmol）をフラスコに添加し、これを60℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、1M HCl水溶液で酸性化し、次いで重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。混合物をジクロロメタン（2×40mL）で抽出し、 MgSO_4 で脱水し、濃縮乾固して、粗生成物を得、これを次のステップにおいて使用した。LCMS（表A、方法a） R_t = 0.95分；MSm/z：274、276（M+H）⁺。

40

【0429】

ステップ4：(R)-2-ブロモ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン及び(S)-2-ブロモ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピ

50

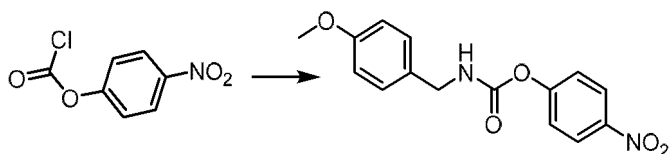
リジン。2-(6-ブロモピリジン-2-イル)-2-エチルブタン-1,4-ジオール (1055 mg、3.85 mmol) をテトラヒドロフラン (38 mL) に溶解し、0℃にて反応フラスコ内で撹拌した。トリフェニルホスフィン (1.1 g、4.24 mmol) を反応物に添加した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (749 μ l、3.85 mmol) を滴下添加し、次いで反応物をゆっくりと室温に加熱した。2時間後、反応物を水 (20 mL) で希釈し、次いで酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で脱水し、濃縮乾固した。粗物質を、0%~50%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、キラルHPLC (表B、方法5) によりさらに精製して、(R)-異性体 (380 mg、収率38%、>99% ee、R_t=7.8分) 及び (S)-異性体 (340 mg、収率34%、>99% ee、R_t=10.2分) を得た。LCMS (表A、方法a) R_t=0.96分; MS m/z: 274、276 (M+H)⁺。

【0430】

11. 調製例 # 11: 4-ニトロフェニル4-メトキシベンジルカルバメート

【0431】

【化104】



【0432】

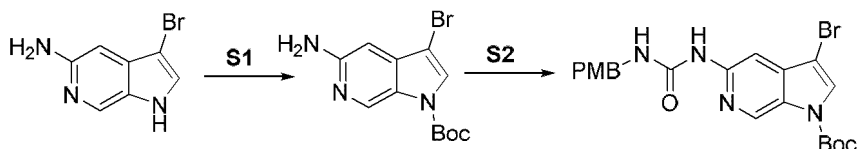
4-ニトロフェニルクロロホルメート (29.4 g、146 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 中溶液に、(4-メトキシフェニル)メタンアミン (20 g、146 mmol) 及びトリエチルアミン (20 mL、146 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 中溶液を窒素雰囲気下、0~5℃で滴下添加した。混合物を撹拌しながら25℃に1時間加熱した。4つの追加の反応物を上記の通りにセットアップし、5つすべての反応物を合わせ、混合物を0℃に冷却した。懸濁液を濾過して、生成物 (100 g、収率50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ = 3.74 (s, 3H), 4.23 (d, J=6.00 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.80 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.80 Hz, 2H), 7.41 (d, J=9.20 Hz, 2H), 8.26 (d, J=9.20 Hz, 2H), 8.53 (t, J=6.00 Hz, 1H)。

【0433】

12. 調製例 # 12: tert-ブチル3-ブロモ-5-(3-(4-メトキシベンジル)ウレイド)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート

【0434】

【化105】



【0435】

ステップ1: tert-ブチル5-アミノ-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン (50 g、236 mmol) (調製例 # 4、ステップ1) 及び4-ジメチルアミノピリジン (1.4 g、10 mmol) のアセトニトリル (1 L) 中溶液に、二炭酸tert-ブチル (54 g、248 mmol) のアセトニトリル (500 mL) 中溶液を0℃で滴下添加した。反応混合物を0~5℃で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをアセトニトリル:水 (1:10、500 mL) で摩砕し、乾燥さ

10

20

30

40

50

せて、生成物（66 g、収率85%）を得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ = 1.60 (s, 9H), 5.86 (br s, 2H), 6.46 (d, J=1.20 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.57-8.68 (m, 1H), 8.63 (s, 1H). Boc = t-ブトキシカルボニル。

【0436】

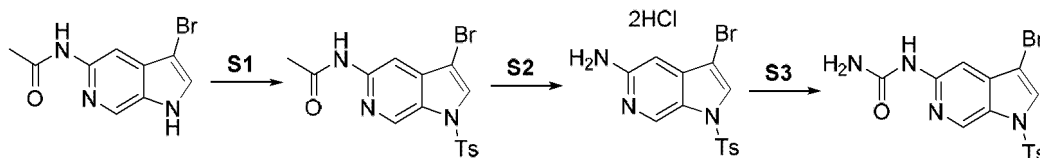
ステップ2: tert-ブチル 3-ブロモ-5-(3-(4-メトキシベンジル)ウレイド)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。tert-ブチル 5-アミノ-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート（22 g、70.5 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（49 mL、282 mmol）のトルエン（220 mL）中混合物を、25℃で10分間攪拌した。4-ニトロフェニル 4-メトキシベンジルカルバメート（32.0 g、106 mmol）（調製例#11）のトルエン（220 mL）中溶液を、窒素下で滴下添加した。得られた混合物を110℃で5時間攪拌した。反応物を25℃に冷却し、真空で濃縮して、残留物を得、これを、0~100%ジクロロメタン：テトラヒドロフランで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、残留物を得た。残留物をジメチルホルムアミド、次いで2-メチルテトラヒドロフランで摩砕して、生成物（58.8 g、収率52%）を得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ = 1.62 (s, 9H), 3.32 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.30 (d, J=5.73 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.60 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.60 Hz, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H). PMB = 4-メトキシベンジル。

【0437】

13. 調製例#13: 1-(3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

【0438】

【化106】



【0439】

ステップ1: N-(3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。約0℃で攪拌しているN-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド（40.42 g、159 mmol）（調製例#1、ステップ1）のジメチルホルムアミド（265 mL）懸濁液に、NaH（鉱油中60%分散物）（7.37 g、175 mmol）を添加した。約10分間攪拌した後、4-トルエンスルホニルクロリド（31.8 g、167 mmol）を添加した。反応物を約3時間攪拌し、次いで水（250 mL）で希釈し、反応物を濾過した。濾過された物質を水で2回すすいだ後、約70℃の真空オーブン内で乾燥させて、生成物（64 g、収率99%）を得た。LC/MS（表A、方法e） R_t = 1.48分；MS m/z: 407.8、409.9 (M+H)⁺. Ts = 4-トルエンスルホニル。

【0440】

ステップ2: 3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン、2塩酸。N-(3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド（64.02 g、157 mmol）のジオキサン（448 mL）懸濁液に、HCl（水中5M）（157 mL、784 mmol）を添加し、混合物を攪拌しながら約85℃に加熱した。4時間加熱した後、反応物を室温に冷却した。反応物を濾過し、濾過された生成物をジエチルエーテルですすぎ、約70℃の真空オーブン内で一定質量まで乾燥させて、生成物（63 g、収率91%）を得た。LC/MS（表A、方法e

) $R_t = 1.42$ 分; MSm/z : 365.9、367.8 ($M+H$)⁺.

【0441】

ステップ3: 1-(3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。フラスコに、3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン、2塩酸(30.31g、69.0mmol)をテトラヒドロフラン(690mL)中の懸濁液として入れた。この混合物に、トリエチルアミン(28.9mL、207mmol)を添加した。反応混合物を約-75℃の内部温度に冷却した後、ホスゲン(トルエン中15%溶液)(54.2mL、76mmol)をゆっくりと添加し、次いでアンモニア(MeOH中7M溶液)(79mL、552mmol)をゆっくりと添加した。反応物をゆっくりと室温に加温した。約10分後、反応物を約30mLの水の添加によりクエンチし、室温に終夜加温した。混合物を追加の120mLの水で処理し、次いで反応物を真空下で濾過し、濾過された物質を5%メタノール/酢酸エチルで摩砕した。濾過された物質を約70℃の真空オーブン内で乾燥させて、生成物(21.6g、収率71%)を得た。LC/MS(表A、方法e) $R_t = 1.37$ 分; MSm/z : 408.8、410.8 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

10

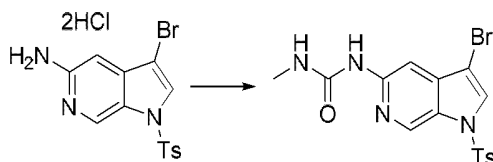
【0442】

14. 調製例#14: 1-(3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-3-メチル尿素

20

【0443】

【化107】



【0444】

丸底フラスコ内に、テトラヒドロフラン(700mL)中の3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン2塩酸(32.1g、73.1mmol)(調製例#13、ステップ2)を添加して、黄褐色懸濁液を得た。ジイソプロピルエチルアミン(50.6mL、292mmol)を添加し、溶解するまで攪拌して、暗褐色溶液を得た。溶液をドライアイス/アセトン浴中で約-78℃に冷却し、温度を約-70℃未満に保ちながらトルエン中15%ホスゲン(57.4mL、80mmol)を添加漏斗により滴下添加した。添加が完了した後、混合物を約-78℃で約30分間攪拌した。次いで、メチルアミン(テトラヒドロフラン中2.0M、292mL、585mmol)を約-78℃で添加漏斗により滴下添加した。添加が完了した後、反応混合物を室温に加温した。反応物を水(120mL)でクエンチし、約2日間攪拌した。有機層を減圧下で除去して、残留物を得、これを濾過し、水で洗浄した。残留物を5%メタノール/酢酸エチル(200mL)で1時間摩砕し、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、次いで減圧下、約50℃で乾燥させて、生成物(25.5g、収率79%)を得た。LC/MS(表A、方法b) $R_t = 1.47$ 分; MSm/z : 423、425 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H). Ts = 4-トルエンシルホニル。

30

40

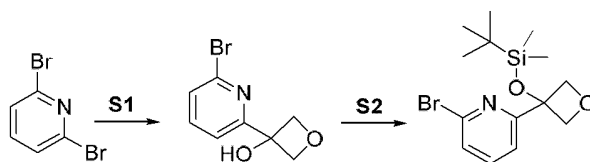
【0445】

15. 調製例#15: 2-ブロモ-6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン

50

【0446】

【化108】



【0447】

ステップ1：3-（6-ブロモピリジン-2-イル）オキセタン-3-オール。2，6-ジブロモピリジン（10 g、42.2 mmol）のジクロロメタン（DCM）（211 mL）中溶液を約-78℃に冷却し、内部温度を-68℃未満に保ちながらn-ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M、18.57 mL、46.4 mmol）を滴下添加した。反応物を約-78℃で約15分間撹拌した後、オキセタン-3-オン（3.25 mL、50.7 mmol）をニート油状物としてゆっくりと添加した。温度を約-50℃に上昇させ、反応物を約-78℃に冷却し、約30分間撹拌した後、飽和NH₄Cl水溶液及びDCMとともに容器に注ぎ入れた。反応物を室温に加温しながら1時間撹拌した。層を分離し、DCMで水性物から3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して残留物を得、これをジエチルエーテルで摩砕して、生成物（7.44 g、収率77%）を得た。LC/MS（表A、方法a）R_t = 0.65分；MSm/z：230、232（M+H）⁺。

【0448】

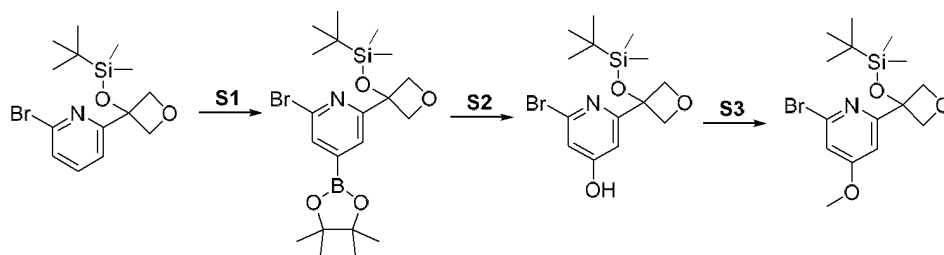
ステップ2：2-ブロモ-6-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン-3-イル）ピリジン。3-（6-ブロモピリジン-2-イル）オキセタン-3-オール（1 g、4.35 mmol）のジメチルホルムアミド（8.05 mL）中溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド（1.179 g、7.82 mmol）、イミダゾール（0.592 g、8.69 mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（0.531 g、4.35 mmol）を添加した。反応物を室温で約16時間撹拌した。次いで、反応物を水（10 mL）及びブライン（40 mL）で希釈し、ジエチルエーテル（60 mL）中に抽出した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得、これを、0～25%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（1.37 g、収率92%）を得た。LC/MS（表A、方法a）R_t = 2.10分；MSm/z：344、346（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 7.91 - 7.79（m, 1H），7.70 - 7.56（m, 2H），4.97 - 4.87（m, 2H），4.74（d, J = 1.0 Hz, 2H），0.92 - 0.85（m, 9H），-0.00（d, J = 0.4 Hz, 6H）。

【0449】

16. 調製例#16：2-ブロモ-6-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン-3-イル）-4-メトキシピリジン

【0450】

【化109】



【0451】

ステップ1：2-ブロモ-6-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）

10

20

30

40

50

オキセタン-3-イル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン。100 mLのフラスコ内に、(1, 5-シクロオクタエン)(メトキシ)イリジウム(I)二量体(0.154 g、0.232 mmol)、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン(0.125 g、0.465 mmol)及びビス(ピナコラト)ジボロン(5.90 g、23.23 mmol)を窒素気流下で添加し、続いてメチルtert-ブチルエーテル(19.36 mL)を添加し(「触媒溶液」)、反応物を約10分間脱気した。別個の250 mLのフラスコ内で、2-ブロモ-6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン(4 g、11.62 mmol)(調製例#15)及びメチルtert-ブチルエーテル(58.1 mL)(「ブロモピリジン溶液」)を窒素で脱気した。15 mLの触媒溶液をブロモピリジン溶液に添加し、窒素下で約60℃に約1時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮して残留物を得、これを、0~50%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(4.9 g、収率90%)を得た。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 1.76$ 分; MS m/z : 388、390 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 12H), 0.89 (d, J = 0.7 Hz, 9H), -0.03 (d, J = 0.7 Hz, 6H).

【0452】

ステップ2: 2-ブロモ-6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン-4-オール。2-ブロモ-6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(4.87 g、10.36 mmol)のテトラヒドロフラン(34.5 mL)中激しく攪拌した溶液に、Oxone(登録商標)(7.00 g、11.39 mmol)の水(34.5 mL)中溶液を添加した。反応物を室温で約30分間攪拌した。反応物を飽和Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)でクエンチし、酢酸エチル(120 mL)中に抽出した。有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して固体を得た。固体をヘプタンで摩砕し、濾過し、次いでジクロロメタンですすぎ、濾過して、生成物(3.21 g、収率86%)を得た。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 1.84$ 分; MS m/z : 360、362 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 1.32 (s, 1H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 2H), 4.65 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

【0453】

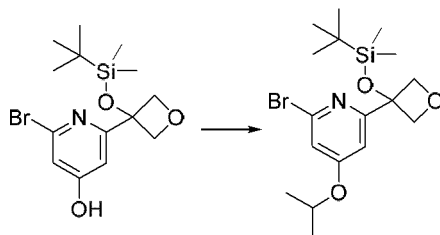
ステップ3: 2-ブロモ-6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-4-メトキシピリジン。2-ブロモ-6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン-4-オール(1.6 g、4.44 mmol)のジメチルホルムアミド(44.4 mL)中溶液に、ヨードメタン(0.555 mL、8.88 mmol)及び炭酸カリウム(1.227 g、8.88 mmol)を添加した。反応物を室温で約90分間攪拌した。反応物をブライン(40 mL)、酢酸エチル(60 mL)及び塩の溶解を補助するための少量の水(15 mL)でクエンチした。有機層を分離し、ブライン(30 mL)で再度洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~25%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1.6 g、収率96%)を得た。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 2.15$ 分; MS m/z : 374、376 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.82 (m, 2H), 4.79 - 4.64 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

【0454】

17. 調製例#17: 2-ブロモ-6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン

【0455】

【化110】



10

【0456】

2-ブロモ-6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン-4-オール (1.6 g、4.44 mmol) (調製例#16、ステップ2) のジメチルホルムアミド (44.4 mL) 中溶液に、2-ヨードプロパン (0.888 mL、8.88 mmol) 及び炭酸カリウム (1.227 g、8.88 mmol) を添加した。反応物を室温で約16時間撹拌した。反応物をブライン (40 mL) でクエンチし、次いで酢酸エチル (60 mL) 及び水 (30 mL) を添加した。有機層を分離し、ブライン (30 mL) で再度洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (1.72 g、収率96%) を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 2.32分; MS m/z: 402、404 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.17 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 2H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 1.27 (dd, J = 6.0, 0.8 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 0.8 Hz, 9H), 0.00 (d, J = 0.8 Hz, 6H).

20

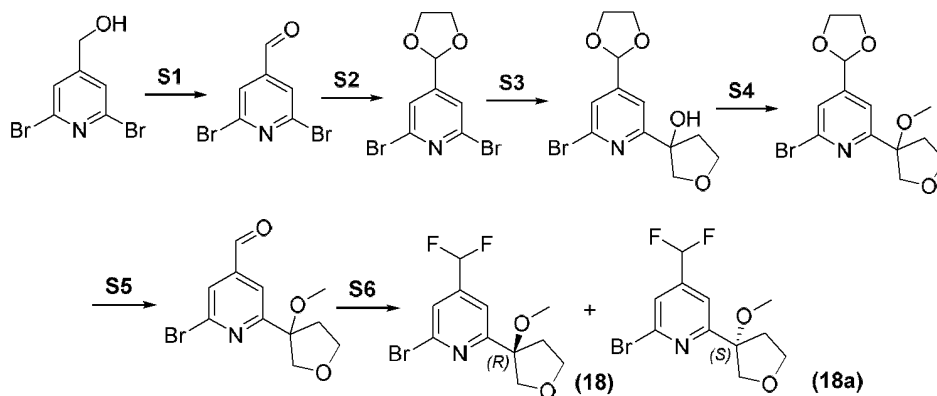
【0457】

18. 調製例#18及び#18a: (R)-2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン及び(S)-2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン

30

【0458】

【化111】



40

【0459】

ステップ1: 2,6-ジブロモイソニコチンアルデヒド。塩化オキサリル (14.43 mL、165 mmol) のジクロロメタン (DCM) (400 mL) 中溶液に、ジメチルスルホキシド (25.5 mL、360 mmol) の DCM (400 mL) 中溶液を窒素下、-78℃で滴下添加した。10分後、(2,6-ジブロモピリジン-4-イル)メタノール (40 g、150 mmol) (調製例#6、ステップ1) の DCM (400 mL) 中

50

溶液を -78°C で滴下添加した。混合物を15分間攪拌し、次いでトリエチルアミン(104 mL、749 mmol)を -78°C で滴下添加した。添加後、反応物を -78°C でさらに1時間攪拌した。冷却浴を取り外し、水(500 mL)を 20°C で反応物に添加した。混合物をDCM(200 mL)で抽出し、次いで有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物(30 g、収率67%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.97 (s, 1H), 7.86 (s, 2H).

【0460】

ステップ2: 2, 6-ジブromo-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン。2, 6-ジブromoイソニコチンアルデヒド(2.313 g、8.73 mmol)のトルエン(29 mL)中懸濁液を、エタン-1, 2-ジオール(0.732 mL、13.10 mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(0.332 g、1.746 mmol)で処理し、ディーンスタークトラップを用いて20時間還流させた。反応物は、所望の生成物への完全な変換を示した。反応物を冷却し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、12~100%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1.6 g、収率62%)を得た。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 1.33$ 分; MS m/z : 308、310 ($M+H$)⁺。

【0461】

ステップ3: 3-(6-bromo-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-オール。2, 6-ジブromo-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(19 g、61.5 mmol)のジクロロメタン(200 mL)中溶液に、 -78°C で15分間攪拌しながらn-ブチルリチウム(ヘキサン中1M)(54.1 mL、135 mmol)を滴下添加した。ジヒドロフラン-3(2H)-オン(6.35 g、73.8 mmol)を添加し、反応混合物を同一の温度で30分間攪拌した。次いで、反応物を 20°C に加温し、12時間攪拌した。この手順を同一のスケールでさらに2回繰り返し、次いで後処理のために合わせた。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液(500 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(2×250 mL)で抽出した。有機部分を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、50:1~10:1の石油エーテル:酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(26 g、収率40%)を得た。LC/MS(表A、方法f) $R_t = 0.95$ 分; MS m/z : 316、318 ($M+H$)⁺。

【0462】

ステップ4: 2-bromo-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン。3-(6-bromo-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-オール(10 g、31.6 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)中溶液に、 NaH (鉱油中60%分散物)(1.5 g、38.0 mmol)を 0°C で添加した。反応物を 0°C で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(2.9 mL、47.4 mmol)を添加した。反応物を 0°C で13時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(20 mL)及び NH_4Cl (20 mL)で抽出し、次いで有機層を分離し、濃縮して、残留物を得、これを、50:1~10:1の石油エーテル:酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(7 g、収率60%)を得た。LC/MS(表A、方法f) $R_t = 1.07$ 分; MS m/z : 330、332 ($M+H$)⁺。

【0463】

ステップ5: 2-bromo-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチンアルデヒド。2-bromo-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(18 g、54.5 mmol)の水(180 mL)中溶液に、 HCl (180 mL、5924 mmol)を添加し、反応物を 50°C で2時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、 $\text{pH} = 7$ に調整し、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。有機層を濃縮し、50:1~1:1の石油エーテル:酢酸エ

チルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（7 g、収率43%）を得た。LC/MS（表A、方法f） $R_t = 1.03$ 分；MSm/z：286、288（M+H）⁺。

【0464】

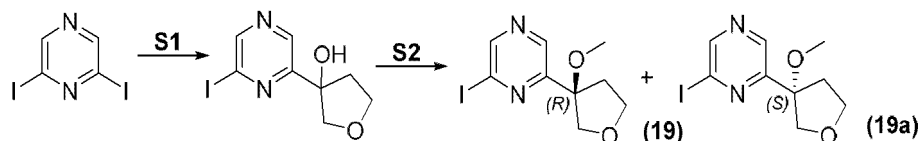
ステップ6：（R）-2-ブromo-4-（ジフルオロメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン及び（S）-2-ブromo-4-（ジフルオロメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン。2-ブromo-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）イソニコチンアルデヒド（7 g、24.47 mmol）のジクロロメタン（DCM）（70 mL）中溶液に、-78℃でジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（16.16 mL、122 mmol）を10分間かけて添加した。反応物を15℃に加温し、2時間攪拌した。反応混合物を氷水（40 mL）に慎重に注ぎ入れ、DCM（3×80 mL）で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃溶液（20 mL）、水（30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、ラセミ生成物（4.9 g）を得た。LC/MS（表A、方法f） $R_t = 3.82$ 分；MSm/z：310（M+H）⁺。ラセミ体をキラルHPLC（表B、方法6）によりさらに精製して、（R）-異性体（2.1 g、収率42%、>99% ee、 $R_t = 12.6$ 分、旋光性=（+））及び（S）-異性体（2.0 g、収率41%、>93% ee、 $R_t = 14.2$ 分、旋光性=（-））を得た。¹H NMR（400MHz、クロロホルム-d） $\delta = 7.62$ （s, 1H），7.54（s, 1H），6.78 - 6.46（m, 1H），4.19 - 4.07（m, 3H），3.98（d, J=9.7 Hz, 1H），3.25（s, 3H），2.64（td, J=8.4, 13.2 Hz, 1H），2.37（dddd, J=1.1, 4.7, 7.1, 13.1 Hz, 1H）。

【0465】

19. 調製例#19及び#19a：（R）-2-ヨード-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピラジン及び（S）-2-ヨード-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピラジン

【0466】

【化112】



【0467】

ステップ1：3-（6-ヨードピラジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-オール。2,6-ジヨードピラジン（4.931 g、14.86 mmol）のジクロロメタン（DCM）（150 mL）中溶液に、MgSO₄を添加し、溶液を15分間攪拌した。次いで、溶液を濾過して、加熱乾燥したフラスコに入れ、アセトン/ドライアイス浴中で-78℃に冷却した。温度を約-65℃未満に保ちながらヘキサン中n-ブチルリチウム（2.5 mM、6.24 mL、15.60 mmol）をシリンジにより滴下添加し、反応物を-78℃で30分間攪拌した。ジヒドロフラン-3（2-H）-オン（2.56 g、29.7 mmol）のDCM（150 mL）中溶液をシリンジにより滴下添加し、反応物を室温にした。反応物を室温で終夜攪拌した。次いで、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（150 mL）でクエンチし、層を分離し、DCM（2×75 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で脱水し、溶媒を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、30～100%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（2.4 g、収率56%）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 0.70$ 分；MSm/z：292.91（M+H）⁺。

【0468】

ステップ2：（R）-2-ヨード-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピラジン及び（S）-2-ヨード-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）

）ピラジン。3-（6-ヨードピラジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-オール（2.42 g、8.29 mmol）のテトラヒドロフラン（41 mL）中溶液を0℃に冷却し、油中60% NaH分散物（0.365 g、9.11 mmol）を少しずつ添加した。混合物を0℃で15分間攪拌し、次いでヨードメタン（1.291 mL、20.71 mmol）をシリンジにより滴下添加した。3時間後、追加のNaH（0.099 g、4.14 mmol）を添加し、15分間攪拌し、追加のヨードメタン（0.258 mL、4.14 mmol）を添加した。反応物を室温で2日間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）でクエンチし、酢酸エチル（100 mL）を添加した。層を分離し、酢酸エチル（2×75 mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗物質を、0～80%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物（2.0 g）を得、これをキラルSF₆C（表B、方法7）によりさらに精製して、（R）-異性体（0.921 g、収率36%、95% ee、R_t = 2.1分）及び（S）-異性体（0.975 g、収率38%、>99% ee、R_t = 2.3分）を得た。LC/MS（表A、方法a）R_t = 0.94分；MS m/z：306.81（M+H）⁺。

10

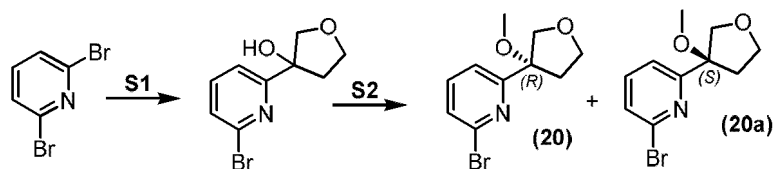
【0469】

20. 調製例#20及び#20a：（R）-2-ブロモ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン及び（S）-2-ブロモ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン

【0470】

20

【化113】



【0471】

ステップ1：3-（6-ブロモピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-オール。約-78℃に冷却した2,6-ジブロモピリジン（5 g、21.11 mmol）のジクロロメタン（DCM）（100 mL）中溶液に、内部温度を-74℃未満に維持しながらn-ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M）（9.29 mL、23.22 mmol）を滴下添加した。反応物をこの温度で15分間攪拌し、次いで3-オキシテトラヒドロフラン（2.18 g、25.3 mmol）を一度に添加した。反応物を約-78℃で約40分間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液（110 mL）及びDCM（80 mL）の混合物に注ぎ入れ、約30分間攪拌した。有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0～50%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（3.85 g、収率75%）を得た。LC/MS（表A、方法a）R_t = 0.75分；MS m/z：244、246（M+H）⁺。

30

【0472】

40

ステップ2：（R）-2-ブロモ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン及び（S）-2-ブロモ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン。丸底フラスコ内に、テトラヒドロフラン（300 mL）中の3-（6-ブロモピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-オール（7.20 g、29.5 mmol）及びNaH（油中60%分散物）（1.652 g、41.3 mmol）を添加して、黄色懸濁液を得た。反応物を15分間攪拌し、次いでヨードメタン（1.8 mL、29.5 mmol）を添加し、混合物を室温で終夜攪拌した。追加量のNaH（油中60%分散物）（0.472 g、11.80 mmol）を添加し、15分間攪拌し、次いでヨードメタン（0.735 mL、11.80 mmol）を添加した。2時間後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、これをMgSO₄で脱水し

50

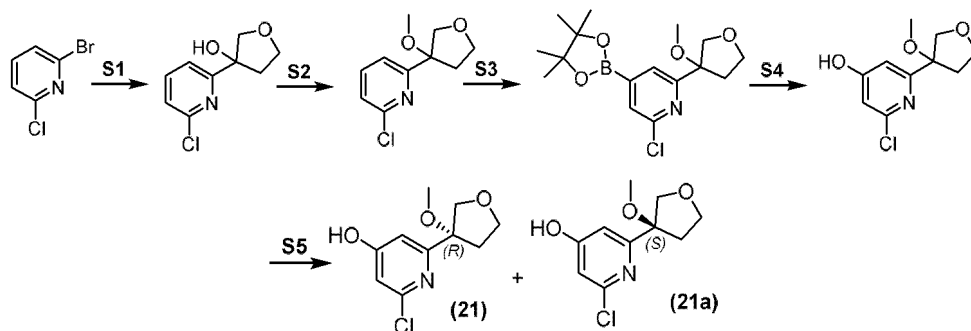
、濃縮して、ラセミ生成物（6.6 g、収率98%）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 1.06$ 分；MSm/z：258、260（M+H）⁺。ラセミ体をキラルSFC（表B、方法8）によりさらに精製して、（R）-異性体（3.33 g、収率43%、>99% ee、 $R_t = 1.22$ 分）及び（S）-異性体（3.30 g、収率42%、>99% ee、 $R_t = 1.05$ 分）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 1.06$ 分；MSm/z：258、260（M+H）⁺。

【0473】

21. 調製例#21及び#21a：（R）-2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-オール及び（S）-2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-オール

【0474】

【化114】



【0475】

ステップ1：3-（6-クロロピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-オール。2-ブロモ-6-クロロピリジン（44.44 g、231 mmol）をジクロロメタン（DCM）（770 mL）に溶解し、三口の2 L反応フラスコ内で攪拌し、次いで-78℃に冷却した。n-ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M）（106 mL、266 mmol）をカニューレで添加漏斗に入れ、次いで温度を-69℃未満に維持しながら反応物中に滴下添加した。反応物を20分間攪拌した。ジヒドロフラン-3（2H）-オン（22.8 g、266 mmol）を最少量のDCMに溶解し、次いで反応物中に滴下添加した。反応物を40分間かけてゆっくりと室温に加温しながら攪拌した。反応物を塩化アンモニウム溶液（200 mL）でクエンチし、次いで層を分離し、水性物をDCMで抽出し、次いで有機層をブライン（200 mL）で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、次いで濃縮乾固して、残留物を得、これを、0～100%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（32.7 g、収率70%）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 0.67$ 分；MSm/z：200、202（M+H）⁺。

【0476】

ステップ2：2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン。3-（6-クロロピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-オール（13.52 g、67.7 mmol）をテトラヒドロフラン（226 mL）に溶解し、NaH（油中60%分散物）（4.88 g、122 mmol）を0℃で慎重に添加し、反応物を10分間攪拌した。次いで、ヨードメタン（5.51 mL、88 mmol）を添加し、反応物を室温で終夜攪拌した。次いで、反応物を塩化アンモニウム溶液（300 mL）中にクエンチし、酢酸エチル（100 mL）で希釈した。層を分離し、水性相を酢酸エチル（2×200 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物（14.1 g、収率98%）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 0.95$ 分；MSm/z：213、215（M+H）⁺。

【0477】

ステップ3：2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン

10

20

30

40

50

。2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(42.2 g、198 mmol)及びビス(ピナコラト)ジボロン(60.3 g、238 mmol)のシクロヘキサン(660 mL)中溶液を窒素で30分間スパーキングし、次いでクロロ(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)二量体(1.33 g、1.979 mmol)及び4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン(1.06 g、3.96 mmol)を添加し、混合物を75℃で1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをヘプタンで終夜摩砕し、濾過し、濾過された物質をヘプタンで洗浄し、減圧下、50℃で乾燥させて、生成物(48 g、収率71%)を得た。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 0.77$ 分; MS m/z: 257.90 (M+H)⁺(ボロン酸質量)。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.43 (dt, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 1.32 (s, 12H).

【0478】

ステップ4: 2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール。2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(53.30 g、157 mmol)のテトラヒドロフラン(300 mL)中溶液を0℃に冷却し、温度を30℃未満に保ちながらペルオキシ-硫酸カリウム(101 g、165 mmol)の水(300 mL)中溶液を添加漏斗により滴下添加した。反応物を室温で20分間攪拌し、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(400 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×200 mL)で抽出し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、5~50%酢酸エチル:ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(46.2 g、収率98%)を得た。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 0.80$ 分; MS m/z: 230.00 (M+H)⁺。

【0479】

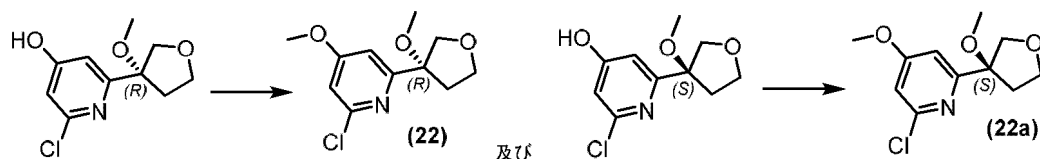
ステップ5: (R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール及び(S)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール。2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(46.2 g)をキラルSFC(表B、方法9)によりさらに精製して、(R)-異性体(21.6 g、収率49%、>99% ee、 $R_t = 5.6$ 分)及び(S)-異性体(97% ee、 $R_t = 6.1$ 分)を得た。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 0.80$ 分; MS m/z: 230.00 (M+H)⁺。

【0480】

22. 調製例#22及び#22a: (R)-2-クロロ-4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン及び(S)-2-クロロ-4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン

【0481】

【化115】



【0482】

出発物質((R)又は(S)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール)(500 mg、2.177 mmol)(調製例#21)をジメチルホルムアミド(8.7 mL)に溶解し、室温にて反応バイアル内で攪拌した。炭酸セシウム(1.0 g、3.27 mmol)及びヨードメタン(204 μ l、3.2

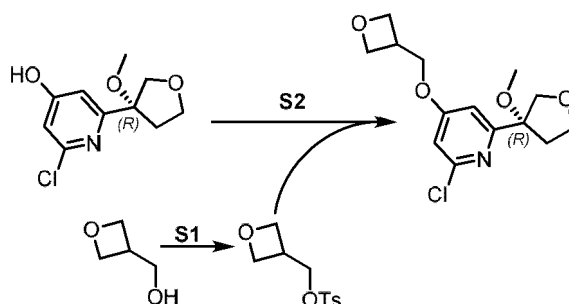
7 mmol) をバイアルに添加し、次いで反応物を 40℃で 30 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで 5 mL の水及び 10 mL の酢酸エチルで希釈した。混合物を 20 分間攪拌した。層を分離し、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。洗浄し、有機部分をブラインと合わせ、次いで MgSO_4 で脱水し、濃縮乾固して、所望の生成物：(R) - 異性体 (410 mg、収率 77%) を得た。LC/MS (表 A、方法 a) $R_t = 1.08$ 分; MS m/z : 243、245 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; 又は (S) - 異性体 (450 mg、収率 85%) を得た。LC/MS (表 A、方法 a) $R_t = 1.08$ 分; MS m/z : 243、245 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0483】

23. 調製例 # 23 : (R) - 2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン

【0484】

【化116】



【0485】

ステップ1 : オキセタン-3-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネート。丸底フラスコ内に、ジクロロメタン (DCM) (25 mL) 中の 3-オキセタンメタノール (0.919 g、10.43 mmol)、トリエチルアミン (2.181 mL、15.65 mmol) 及び 4-トリエンシルホニルクロリド (2.187 g、11.47 mmol) を添加して、無色溶液を得た。4-ジメチルアミノピリジン (0.064 g、0.522 mmol) を添加し、混合物を室温で約 16 時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、層を分離した。水性層を DCM (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で脱水し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、10~100% 酢酸エチル : ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (1.71 g、収率 66%) を得た。LC/MS (表 A、方法 a) $R_t = 1.10$ 分; MS m/z : 243 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 8.0, 6.2 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【0486】

ステップ2 : (R) - 2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン。約 0℃に冷却した (R) - 2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール (0.909 g、3.96 mmol) (調製例 # 21) のジメチルホルムアミド (DMF) (33.0 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散物、0.190 g、4.75 mmol) を添加した。反応物を約 20 分間攪拌し、次いでオキセタン-3-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネート (1.15 g、4.75 mmol) の DMF 1 mL 中溶液をゆっくりと添加した。反応物を氷浴から取り出し、約 100℃に約 90 分間加熱した。100℃にさらに 1 時間加熱を続け、次いで室温で約 2 日間放置した。ブライン (80 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) を反応混合物に添加し、溶液を清澄化するための少量の水を添加した。有機層を分離し、次いで水性層を酢酸エチル (30 mL) で再度抽出した。有

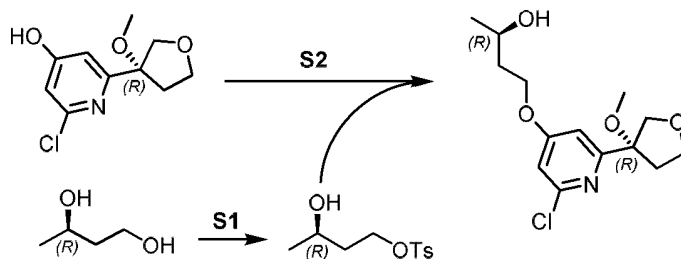
機層を合わせ、ブライン（50 mL）で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、10～70%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（0.822 g、収率69%）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 1.00$ 分；MSm/z：300（M+H）⁺。

【0487】

24. 調製例#24：（R）-4-（（2-クロロ-6-（（R）-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-イル）オキシ）ブタン-2-オール

【0488】

【化117】



【0489】

ステップ1：（R）-3-ヒドロキシブチル 4-メチルベンゼンスルホネート。フラスコに、ジクロロメタン（DCM）（27.7 mL）中の（R）-（-）-1,3-ブタンジオール（1.0 g、11.10 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（0.136 g、1.110 mmol）、トリエチルアミン（1.619 mL、12.21 mmol）及び4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド（2.327 g、12.21 mmol）を入れ、室温で1時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、DCMで抽出した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0～50%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（1.82 g、収率67%）を得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ 7.78 - 7.68 (d, 2H), 7.52 - 7.40 (d, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 1.00 (dd, J = 6.1, 0.6 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H). (NMRは、異性体の4：1混合物を示した)。Ts = 4-トルエンスルホニル

【0490】

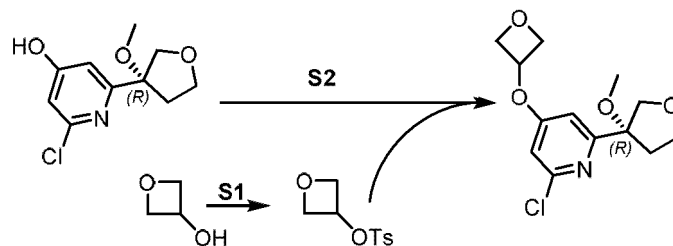
ステップ2：（R）-4-（（2-クロロ-6-（（R）-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-イル）オキシ）ブタン-2-オール。0℃に冷却した（R）-2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-オール（0.270 g、1.176 mmol）（調製例#21）のジメチルホルムアミド（DMF）（5.88 mL）中溶液に、NaH（鉱油中60%分散物）（0.056 g、1.411 mmol）を添加した。反応物を10分間攪拌し、次いで（R）-3-ヒドロキシブチル 4-メチルベンゼンスルホネート（0.373 g、1.528 mmol）のDMF 0.5 mL中溶液をゆっくりと添加した。反応物を50℃に1時間加温した。反応物を室温に冷却し、ブライン（20 mL）及び酢酸エチル（40 mL）を添加した。水性層を分離し、有機層をブライン（10 mL）で洗浄した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物（0.265 g、収率75%）を得た。LC/MS（表A、方法b） $R_t = 1.14$ 分；MSm/z：302、304（M+H）⁺。

【0491】

25. 調製例#25：（R）-2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）-4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピリジン

【0492】

【化 1 1 8】



【0 4 9 3】

ステップ1：オキセタン-3-イル4-メチルベンゼンスルホネート。丸底フラスコ内に、ジクロロメタン（DCM）（25 mL）中のオキセタン-3-オール（3.00 g、40.5 mmol）、トリエチルアミン（8.47 mL、60.7 mmol）及び4-トルエンスルホニルクロリド（8.49 g、44.5 mmol）を添加して、無色溶液を得た。4-ジメチルアミノピリジン（0.247 g、2.025 mmol）を添加し、混合物を室温で約16時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液（20 mL）でクエンチし、層を分離した。水性物をDCM（2×20 mL）で抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮して残留物を得、これを、10～100%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（7.98 g、収率86%）を得た。LC/MS（表A、方法a）R_t = 1.10分；MSm/z：243（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 7.87 - 7.78（m, 2H），7.55 - 7.46（m, 2H），4.56（dd, J = 8.0, 6.2 Hz, 2H），4.24（d, J = 6.6 Hz, 2H），4.20（t, J = 6.1 Hz, 2H），3.29 - 3.18（m, 1H），2.43（s, 3H）。Ts = 4-トルエンスルホニル。

【0 4 9 4】

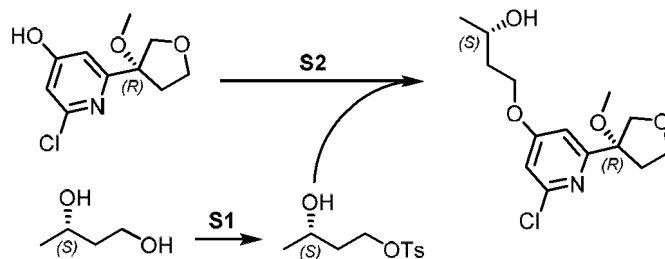
ステップ2：（R）-2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）-4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピリジン。約0℃に冷却した（R）-2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-オール（0.300 g、1.306 mmol）（調製例#21）のジメチルホルムアミド（DMF）（10.89 mL）中溶液に、NaH（鉱油中60%分散物）（0.063 g、1.568 mmol）を添加した。反応物を約10分間攪拌し、次いでオキセタン-3-イル4-メチルベンゼンスルホネート（0.358 g、1.568 mmol）のDMF 1 mL中溶液をゆっくりと添加した。反応物を約100℃に約16時間加熱した。次いで、温度を115℃に約2時間上昇させた。反応物を室温に冷却し、次いでブライン（30 mL）及び酢酸エチル（50 mL）を添加した。水性層を分離し、有機層をブライン（20 mL）で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、10～70%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（0.325 g、収率87%）を得た。LC/MS（表A、方法a）R_t = 0.99分；MSm/z：286（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 6.93（d, J = 2.1 Hz, 1H），6.91（d, J = 2.1 Hz, 1H），5.48（tt, J = 6.0, 4.7 Hz, 1H），4.95（ddd, J = 7.2, 6.0, 1.0 Hz, 2H），4.56（ddt, J = 7.4, 4.6, 1.2 Hz, 2H），3.99（dd, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H），3.96 - 3.85（m, 2H），3.77（d, J = 9.6 Hz, 1H），3.08（s, 3H），2.45 - 2.34（m, 1H），2.30（dddd, J = 13.2, 6.4, 4.5, 1.1 Hz, 1H）。

【0 4 9 5】

26. 調製例#26：（S）-4-（（2-クロロ-6-（（R）-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-イル）オキシ）ブタン-2-オール

【0 4 9 6】

【化 1 1 9】



【0 4 9 7】

ステップ1：(S)－3－ヒドロキシブチル 4－メチルベンゼンスルホネート。フラスコに、ジクロロメタン (DCM) (27 mL) 中の (S)－ブタン－1, 3－ジオール (1.00 g、11.10 mmol)、トリエチルアミン (1.347 g、13.32 mmol)、4－ジメチルアミノピリジン (0.136 g、1.110 mmol) 及び 4－メチルベンゼン－1－スルホニルクロリド (2.327 g、12.21 mmol) を入れた。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、DCM で抽出した。有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0～50% 酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0.288 g、1.179 mmol、収率 10.62%) を得た。LCMS (表A、方法b) R_t = 1.19 分; MS m/z : 245 (M+H)⁺。

【0 4 9 8】

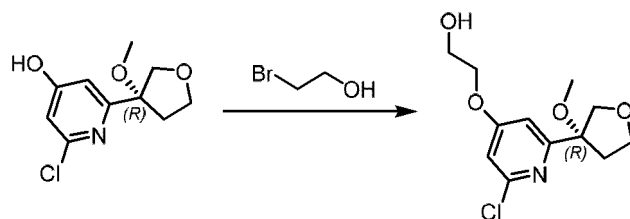
ステップ2：(S)－4－((2－クロロ－6－((R)－3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－4－イル)オキシ)ブタン－2－オール。0℃に冷却した (R)－2－クロロ－6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－4－オール (0.21 g、0.914 mmol) (調製例#21) のジメチルホルムアミド (DMF) (3.6 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中60%分散物) (0.044 g、1.097 mmol) を添加した。反応物を0℃で10分間攪拌し、次いで (S)－3－ヒドロキシブチル 4－メチルベンゼンスルホネート (0.290 g、1.189 mmol) の DMF 0.5 mL 中溶液をゆっくりと添加した。反応物を50℃に2時間加温した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 (0.270 g、収率 98%) を得た。LCMS (表A、方法b) R_t = 1.13 分; MS m/z : 302、304 (M+H)⁺。

【0 4 9 9】

27. 調製例#27：(R)－2－((2－クロロ－6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－4－イル)オキシ)エタノール

【0 5 0 0】

【化 1 2 0】



【0 5 0 1】

(R)－2－クロロ－6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－4－オール (0.300 g、1.306 mmol) (調製例#21) のジメチルホルムアミド (DMF) (6.5 mL) 中溶液を、NaH (鉱油中60%分散物) (0.063 g、1.568 mmol) で処理し、30分間攪拌した。次いで、反応物を 2－ブロモエタノール (0.326 g、2.61 mmol) で処理し、85℃で終夜攪拌した。追加当量のブロモエタノールを添加した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、MgS

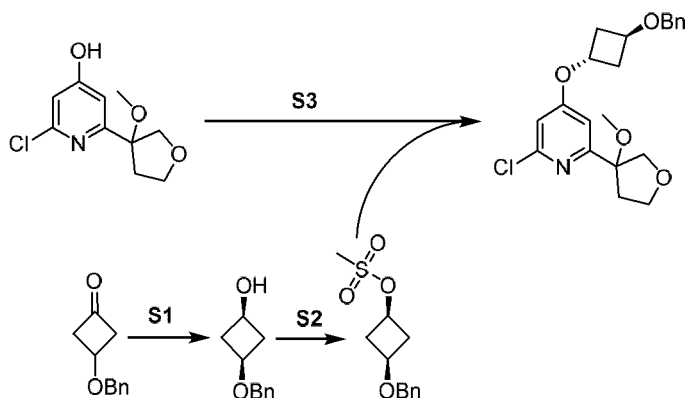
O₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物（0.350 g、収率98%）を得た。LCMS（表A、方法a）R_t = 0.77分；MSm/z：274.2（M+H）⁺。

【0502】

28. 調製例#28：4-（（Trans）-3-（ベンジルオキシ）シクロブトキシ）-2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン

【0503】

【化121】



10

【0504】

ステップ1：（cis）-3-（ベンジルオキシ）シクロブタノール。3-（ベンジルオキシ）シクロブタノン（0.700 g、3.97 mmol）のエタノール（50 mL）中溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（0.150 g、3.97 mmol）を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物を水（50 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（2×75 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（75 mL）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物（0.679 g、収率96%）を得た。（NMRによればcis：trans異性体の95：5混合物）¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 7.37 - 7.24（m，5H），4.99（d，J = 6.6 Hz，1H），4.33（s，2H），3.74 - 3.62（m，1H），3.54（ttd，J = 7.7，6.5，0.5 Hz，1H），2.58 - 2.50（m，2H），1.78 - 1.68（m，2H）。Bn = ベンジル。

20

30

【0505】

ステップ2：（cis）-3-（ベンジルオキシ）シクロブチルメタンスルホネート。（cis）-3-（ベンジルオキシ）シクロブタノール（0.679 g、3.81 mmol）及びトリエチルアミン（0.797 mL、5.71 mmol）のジクロロメタン（19 mL）中溶液を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド（0.355 mL、4.57 mmol）を滴下添加した。反応物を2時間かけて室温に加温しながら攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（20 mL）を添加した。層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（20 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄した。MgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、粗生成物（0.907 g、収率93%）を得た。LCMS（表A、方法a）R_t = 1.30分；MSm/z：256.93（M+H）⁺。

40

【0506】

ステップ3：4-（（trans）-3-（ベンジルオキシ）シクロブトキシ）-2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン。2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-オール（0.677 g、2.95 mmol）（調製例#21、ステップ4）のDMF（29.5 mL）中溶液を0℃に冷却し、NaH（鉱油中60%分散物）（0.142 g、3.54 mmol）を添加した。反応物を10分間攪拌し、次いでジメチルホルムアミド中の（cis）-3-（ベンジルオキシ）シクロブチルメタンスルホネート（0.907 g、3.54 mmol）を添加した。15分後、温度を50℃に上昇させ、16時間攪拌した。温度を80℃に上げ、16時間攪拌し続けた。温度を100℃に上げ、さらに16時間攪拌した。反応物を

50

室温に冷却し、ブライン（150 mL）及び酢酸エチル（300 mL）を添加し、溶液が清澄になるまで水を添加した。水性層を酢酸エチル（100 mL）で抽出した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、10～80%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（650 mg、収率56%）を得た。LCMS（表A、方法a） $R_t = 1.86$ 分；MSm/z：390.13（M+H）⁺。

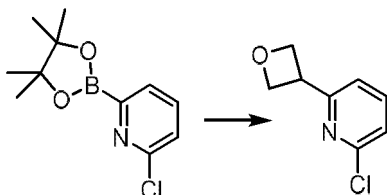
【0507】

29. 調製例#29：2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)ピリジン

【0508】

【化122】

10



【0509】

ヨウ化ニッケル（II）（0.522 g、1.670 mmol）及び（1R, 2R）-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩（0.253 g、1.670 mmol）のイソプロピルアルコール（IPA）（8.35 mL）中溶液を窒素で10分間脱気した後、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（8.77 mL、8.77 mmol）を添加し、この溶液に、2-クロロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン（2.0 g、8.35 mmol）及び3-ヨードオキセタン（3.07 g、16.70 mmol）の脱気IPA（8.35 mL）中溶液を添加した。反応物を120℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで水/ NH_4Cl と酢酸エチルとの間で分配し、相を分離した。水性層を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0～60%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（0.50 g、収率35%）を得た。LCMS（表A、方法a） $R_t = 0.70$ 分；MSm/z：169.8（M+H）⁺。

20

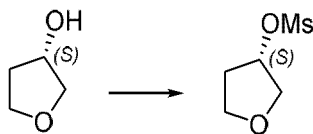
30

【0510】

30. 調製例#30：（S）-テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホネート

【0511】

【化123】



【0512】

40

ブライン氷浴中、-10℃の（S）-テトラヒドロフラン-3-オール（12.71 mL、159 mmol）のジクロロメタン（DCM）（318 mL）中溶液に、トリエチルアミン（26.6 mL、191 mmol）を添加し、続いてメタンスルホンクロリド（13.64 mL、175 mmol）を、内部温度が0℃を超えないようにシリンジにより滴下添加した。反応物を0℃で4時間攪拌した。水（15 mL）を添加し、混合物を5分間攪拌した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。層を分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、 HCl 、次いで NaHCO_3 で希釈し、 MgSO_4 で脱水し、シリカゲルのパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、生成物（22.1 g、収率80%）を得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ 5.31 - 5.27 (m, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 4H), 3.19 (d, J

50

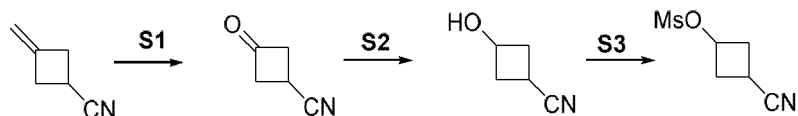
= 0.8 Hz, 3H), 2.19 (dtdd, $J = 14.4, 8.4, 6.0, 0.7$ Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H).

【0513】

31. 調製例 # 31 : 3-シアノシクロブチルメタンスルホネート

【0514】

【化124】



10

【0515】

ステップ1 : 3-オキソシクロブタンカルボニトリル。3-メチレンシクロブタンカルボニトリル (10 g、107 mmol) のジクロロメタン (DCM) (200 mL)、アセトニトリル (200 mL) 及び水 (300 mL) 中混合物に、塩化ルテニウム (III) (0.668 g、3.22 mmol)、続いて少量の過ヨウ素酸ナトリウム (92 g、430 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 20℃ で 18 時間攪拌した。この手順を同一のスケールでさらに 2 回繰り返した。次いで、反応混合物を後処理のために合わせた。混合物を濾過し、水性相を DCM (3 × 1000 mL) で抽出した。有機相を合わせ、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物 (32 g、収率 75%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.20-3.32 (m, 1H), 3.54 (d, $J=8.33$ Hz, 4H).

20

【0516】

ステップ2 : 3-ヒドロキシシクロブタンカルボニトリル。3-オキソシクロブタンカルボニトリル (32 g、336 mmol) のメタノール (330 mL) 中溶液を 0℃ に冷却した後、 $NaBH_4$ (6.37 g、168 mmol) を少しずつ添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液によりクエンチし、酢酸エチル (800 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。この手順を同一のスケールでさらに 2 回繰り返し、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製のために合わせ、10 : 1 ~ 1 : 1 の石油エーテル : 酢酸エチルで溶出して、生成物 (30.3 g、296 mmol、収率 70%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.22-2.38 (m, 2H), 2.45-2.80 (m, 1H), 2.50-2.80 (m, 2H), 2.95-3.28 (m, 1H), 4.13-4.65 (m, 1H) (NMR によれば 8 : 1 の cis : trans 生成物の混合物)。

30

【0517】

ステップ3 : 3-シアノシクロブチルメタンスルホネート。3-ヒドロキシシクロブタンカルボニトリル (5 g、51.5 mmol) のジクロロメタン (103 mL) 及びトリエチルアミン (21.53 mL、154 mmol) 中冷却 (0℃) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (4.39 mL、56.6 mmol) をシリンジにより滴下添加し、混合物を約 2 時間攪拌した。反応物を $NaHCO_3$ 及びジエチルエーテルの添加によりクエンチした。層を分離し、水性相をジエチルエーテル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で濃縮して、生成物 (8.1 g、収率 90%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.03 - 4.83 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.64 (m, 3H). $MS = -SO_2Me$.

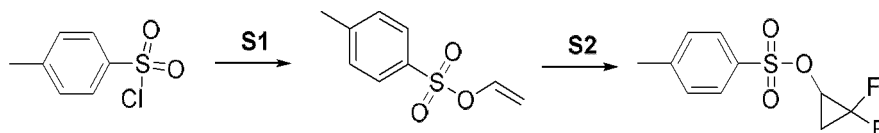
40

【0518】

32. 調製例 # 32 : 2,2-ジフルオロシクロプロピル4-メチルベンゼンスルホネート

【0519】

【化 1 2 5】



【0 5 2 0】

ステップ1：ビニル4-メチルベンゼンスルホネート。無水テトラヒドロフラン（THF）（120 mL）を含有するフラスコ内に、*n*-ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M）（50.4 mL、126 mmol）を窒素下で添加し、混合物を35℃で4時間攪拌した。−78℃に冷却した後、*p*-トルエンスルホニルクロリド（20 g、105 mmol）のTHF（50 mL）中溶液を30分間かけて滴下添加した。得られた混合物を−78℃で1時間攪拌し、室温に加温し、さらに1時間攪拌した。追加の9つの反応物を上記の通りにセットアップし、後処理のために合わせた。反応混合物を水（800 mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（3×800 mL）で抽出した。有機相をブライン（8 L）で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、100：1～10：1の石油エーテル／酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物（105 g、収率45%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-*d*） δ 7.80（d, *J* = 8.38 Hz, 2H）, 7.36（d, *J* = 8.16 Hz, 2H）, 6.61（dd, *J* = 13.45, 5.95 Hz, 1H）, 4.89（dd, *J* = 13.67, 2.43 Hz, 1H）, 4.69（dd, *J* = 5.95, 2.43 Hz, 1H）.

【0 5 2 1】

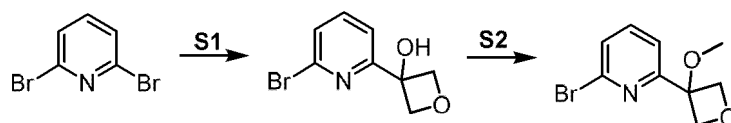
ステップ2：2,2-ジフルオロシクロプロピル4-メチルベンゼンスルホネート。ビニル4-メチルベンゼンスルホネート（10 g、45.4 mmol）のキシレン（160 mL）中溶液に、NaF（0.212 g、5.04 mmol）を20℃で添加した。混合物を120℃に加熱し、トリメチルシリル2,2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）アセテート（68.2 g、272 mmol）を120℃で添加し、34時間攪拌した。追加の5つの反応物を上記の通りにセットアップし、後処理のために合わせた。冷却した後、反応混合物を合わせ、濃縮して、残留物を得、これを、100：1～30：1の石油エーテル／酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物（30.2 g、収率37.9%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, メタノール-*d*₄） δ 1.59（ddt, *J*=15.93, 10.47, 4.99, 4.99 Hz, 1H）1.84（ddd, *J*=17.53, 14.22, 9.48 Hz, 1H）2.48（s, 3H）4.40（ddt, *J*=11.63, 9.21, 2.37, 2.37 Hz, 1H）7.48（d, *J*=8.16 Hz, 2H）7.80 - 7.89（m, 1H）7.84（d, *J*=8.38 Hz, 1H）.

【0 5 2 2】

3.3. 調製例 # 3.3：2-ブロモ-6-（3-メトキシオキセタン-3-イル）ピリジン

【0 5 2 3】

【化 1 2 6】



【0 5 2 4】

ステップ1：3-（6-ブロモピリジン-2-イル）オキセタン-3-オール。−78℃で攪拌している2,6-ジブロモピリジン（10 g、42.2 mmol）のジクロロメタン（DCM）（211 mL）中溶液に、*n*-ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M）（18.58 mL、46.4 mmol）を、内部温度が−67℃を超えないように滴下して添加した。20分後、次いで3-オキセタノン（3.25 mL、50.7 mmol）をニ

ート油状物として滴下して添加した。1時間後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加により低温でクエンチした。室温に加温した後、混合物を分離し、水性部分をDCMで抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをジエチルエーテルで摩砕して、生成物(6.8g、収率68%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 11.1, 7.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.86 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

【0525】

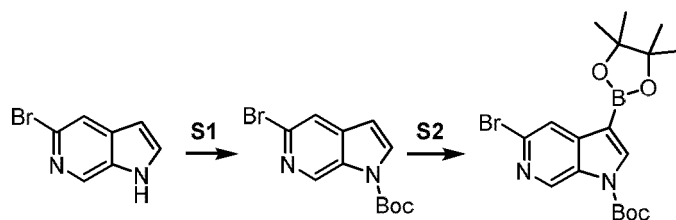
ステップ2: 2-ブロモ-6-(3-メトキシオキセタン-3-イル)ピリジン。0℃で攪拌している3-(6-ブロモピリジン-2-イル)オキセタン-3-オール(1.1g、4.85mmol)のテトラヒドロフラン(16.15mL)中溶液に、NaH(鉱油中60%分散物)(0.22g、5.33mmol)を添加した。5分後、ヨードメタン(0.348mL、5.57mmol)をニート油状物として滴下して添加した。氷浴を取り外し、混合物を室温に加温した。6時間後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)の添加によりクエンチした。混合物を分離し、水性部分を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0~30%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1.08g、収率90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 6.9, 0.9 Hz, 2H), 4.73 (dd, J = 6.9, 0.9 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H).

【0526】

34. 調製例#34: tert-ブチル5-ブロモ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート

【0527】

【化127】



【0528】

ステップ1: tert-ブチル5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(10g、50.8mmol)のアセトニトリル(50mL)中懸濁液に、室温で45分間攪拌しながら4-ジメチルアミノピリジン(0.62g、5.08mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(12.9mL、55.8mmol)を添加した。反応物を水(40mL)で希釈し、反応物を濾過して、濾過された生成物を得、これを水ですすぎ、60℃の真空オーブン内で乾燥させて、生成物(12.1g、収率80%)を得た。LC/MS(表A、方法b) R_t = 1.73分; MS m/z: 296.73, 298.71 (M+H)⁺。Boc = tert-ブトキシカルボニル。

【0529】

ステップ2: tert-ブチル5-ブロモ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。フラスコに、tert-ブチル5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(10g、33.7mmol)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン(0.181g、0.673mmol)及びシク

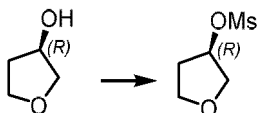
ロヘキサン（102 mL）を入れ、窒素で10分間脱気し、ビス（ピナコラト）ジボロン（25.6 g、101 mmol）及びビス（1,5-シクロオクタジエン）ジイリジウム（1）ジクロリド（0.226 g、0.337 mmol）を添加した。反応物を密封し、75℃に110分間加熱した。反応物を熱から取り出し、濾過し、濾過された生成物をアセトニトリル（10 mL）ですすぎ、オープン内で乾燥させ、次いでヘプタンでさらに摩砕して、生成物（11.02 g、収率77%）を得た。LC/MS（表A、方法b） $R_t = 2.23$ 分；MS m/z ：423、425（ $M+H$ ）⁺。

【0530】

35. 調製例#35：（R）-テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホネート

【0531】

【化128】



【0532】

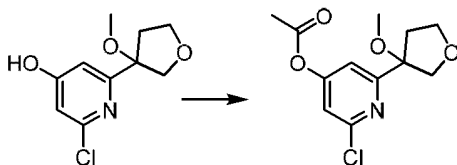
ブライン氷浴中、-10℃の（R）-テトラヒドロフラン-3-オール（9.1 mL、114 mmol）のジクロロメタン（DCM）（100 mL）中溶液に、トリエチルアミン（23 mL、170 mmol）を添加し、続いてメタンスルホンクロリド（9.7 mL、125 mmol）を、内部温度が0℃を超えないようにシリンジにより滴下添加した。反応物を0℃で3時間攪拌した。水（15 mL）を添加し、混合物を5分間攪拌した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。層を分離し、水性相をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、HCl、次いでNaHCO₃で希釈し、MgSO₄で脱水し、シリカゲルのパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、生成物（15.8 g、収率84%）を得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 5.31 - 5.27 (m, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 4H), 3.19 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.19 (dtdd, $J = 14.4, 8.4, 6.0, 0.7$ Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H). MS = -SO₂Me。

【0533】

36. 調製例#36：2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-イルアセテート

【0534】

【化129】



【0535】

丸底フラスコ内に、塩化アセチル（0.585 mL、8.23 mmol）中の2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-4-オール（0.677 g、2.95 mmol）（調製例#21、ステップ4）を添加し、テトラヒドロフラン（68.6 mL）中のトリエチルアミン（1.434 mL、10.29 mmol）を添加した。4-ジメチルアミノピリジン（0.084 g、0.686 mmol）を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得、これを、10～100%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（1.3 g、収率70%）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 1.13$ 分；MS m/z ：271.98（ $M+H$ ）⁺。

【0536】

37. 調製例#37：（S）-2-クロロ-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3

10

20

30

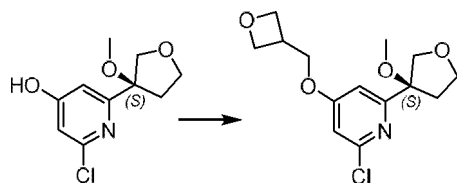
40

50

－イル)－4－(オキセタン－3－イルメトキシ)ピリジン

【0537】

【化130】



【0538】

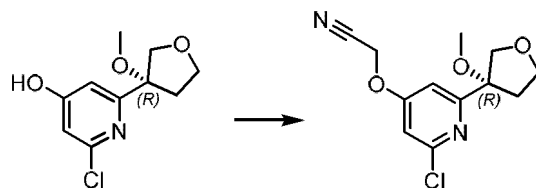
約0℃に冷却した(S)－2－クロロ－6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－4－オール(0.178g、0.775mmol)(調製例#21a)のジメチルホルムアミド(DMF)(6mL)中溶液に、NaH(鉱油中60%分散物)(0.037g、0.93mmol)を添加した。反応物を約20分間攪拌し、次いでオキセタン－3－イルメチル4－メチルベンゼンスルホネート(0.225g、0.930mmol)(調製例#23、ステップ1)のDMF1mL中溶液をゆっくりと添加した。反応物を氷浴から取り出し、約100℃に約90分間加熱した。温度を上昇させ、100℃にさらに1時間加熱し、次いで室温で約2日間放置した。次いで、ブライン(80mL)及び酢酸エチル(100mL)を反応混合物に添加した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、10～70%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.156g、収率67%)を得た。LC/MS(表A、方法a)R_t=1.01分;MSm/z:300(M+H)⁺。

【0539】

38. 調製例#38:(R)－2－((2－クロロ－6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－4－イル)オキシ)アセトニトリル

【0540】

【化131】



【0541】

(R)－2－クロロ－6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－4－オール(495mg、2.155mmol)(調製例#21)のジメチルホルムアミド(7mL)中溶液に、炭酸セシウム(1053mg、3.23mmol)及びプロモアセトニトリル(180μl、2.59mmol)を添加し、次いで反応物を室温で45分間攪拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、次いで酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100mL)、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0～70%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(458mg、収率79%)を得た。LC/MS(表A、方法a)R_t=1.35分;MSm/z:269、271(M+H)⁺。

【0542】

39. 調製例#39:4－((S)－4－((tert－ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタン－2－イル)オキシ)－2－クロロ－6－((R)－3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン

【0543】

10

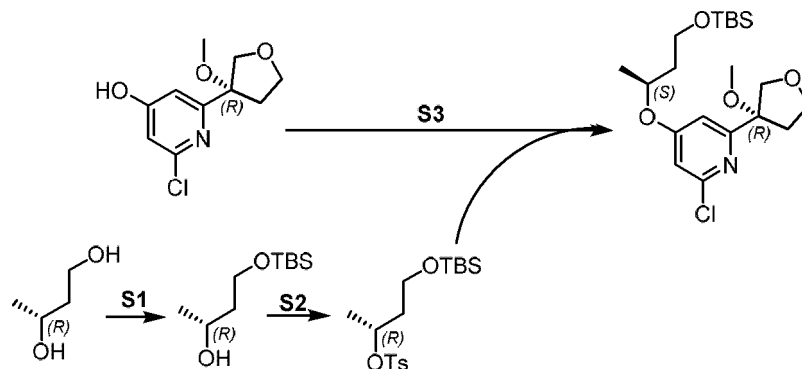
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

【0 5 4 4】

ステップ1：(R)-4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)butan-2-オール。フラスコに、ジクロロメタン (37.0 mL) 中の (R)-ブタン-1,3-ジオール (1.00 g, 11.10 mmol)、イミダゾール (1.13 g, 16.64 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.136 g, 1.110 mmol) 及び tert-butyl dimethylsilylchloride (2.00 g, 13.32 mmol) を 0℃ で入れた。反応物を室温に加温しながら攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 4.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.83 (s, 10H), 0.01 - -0.02 (m, 10H). TBS = tert-butyl dimethylsilyl.

20

【0 5 4 5】

ステップ2：(R)-4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)butan-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート。フラスコに、ピリジン (20 mL) 中の (R)-4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)butan-2-オール (2.57 g, 12.57 mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド (5.27 g, 27.7 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.538 g, 4.40 mmol) を 0℃ で入れた。反応物を室温に加温し、攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジエチルエーテル (2 × 30 mL) で抽出した。有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0~30% 酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (2.35 g, 収率 52%) を得た。LC/MS (表A、方法b) R_t = 2.27 分; MS m/z: 359 (M+H)⁺.

30

【0 5 4 6】

ステップ3：4-((S)-4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)butan-2-イル) オキシ - 2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) ピリジン。(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) ピリジン-4-オール (500 mg, 2.177 mmol) (調製例 # 21) のジメチルホルムアミド (DMF) (10.9 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散物) (113 mg, 2.83 mmol) を添加し、反応物を室温で 5 分間攪拌した。次いで、(R)-4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)butan-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (937 mg, 2.61 mmol) を最少量の DMF 中で添加し、次いで反応物を 50℃ に 4 時間加温した。反応物を水でクエンチし、次いで酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機部分を水 (50 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0~80% 酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (560 mg, 収率 62%) を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 2.32 分; MS m/z: 416, 418 (M+H)⁺.

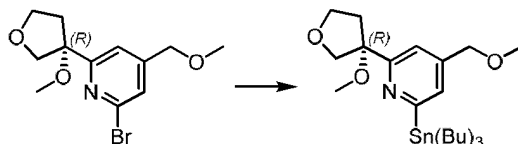
40

【0 5 4 7】

40. 調製例 # 40：(R)-4-(メトキシメチル)-2-(3-メトキシテトラヒド

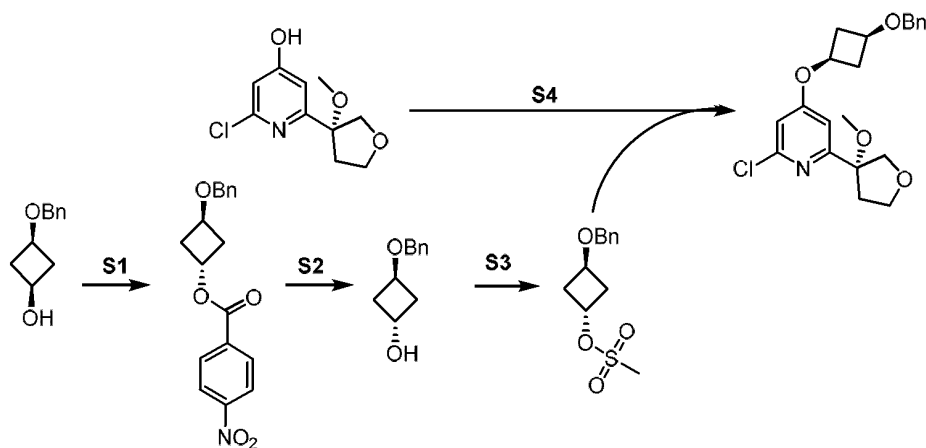
50

【化 1 3 3】



20

【化 1 3 4】



30

40

50

エーテルを除去するにつれて、固体が析出した。固体を濾別し、ヘプタンを除去して、残留物を得、これを、10～60%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(2.8g、収率82%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8.40 - 8.30 (m, 2H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.34 (tt, J = 6.0, 4.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 4H). Bn = ベンジル。

【0553】

ステップ2: trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブタノール。丸底フラスコ内に、メタノール(19.51mL)及び水(3.25mL)中のtrans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル4-ニトロベンゾエート(2.981g、9.11mmol)及び炭酸カリウム(2.52g、18.21mmol)を添加して、白色懸濁液を得た。反応物を室温で16時間攪拌した。形成された沈殿物を濾別し、濾液から溶媒を除去した。酢酸エチルを残留物に添加し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗浄した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物(1.7g、収率95%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.37 - 7.24 (m, 5H), 4.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.15 (ttd, J = 6.8, 4.1, 0.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H).

【0554】

ステップ3: trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチルメタンスルホネート。trans-3-(ベンジルオキシ)シクロブタノール(1.62g、9.09mmol)及びトリエチルアミン(1.9mL、13.63mmol)のジクロロメタン(DCM)(60mL)中溶液を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(0.846mL、10.91mmol)を滴下添加した。反応物を36時間かけて室温に加温しながら攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を反応混合物に添加した。層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物(1.86g、収率80%)を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.39 - 7.24 (m, 5H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.45 (dd, J = 6.1, 5.4 Hz, 4H).

【0555】

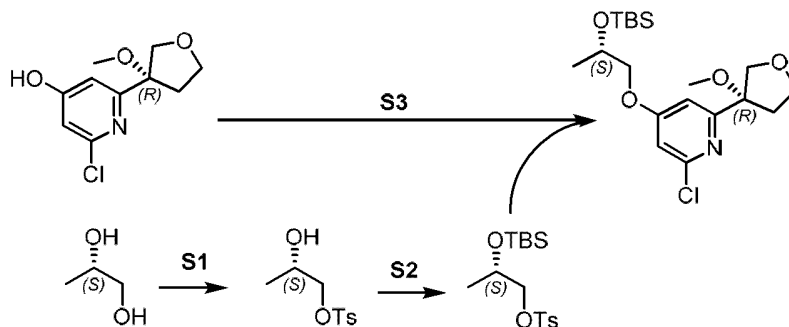
ステップ4: 4-((cis)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン。ジメチルホルムアミド(DMF)(12mL)中の(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール(0.561g、2.443mmol)(調製例#21)を0℃に冷却し、NaH(油中60%分散物)(0.117g、2.93mmol)を添加した。反応物を10分間攪拌し、次いでDMF(12mL)中のtrans-3-(ベンジルオキシ)シクロブチルメタンスルホネート(0.751g、2.93mmol)を添加した。反応物を100℃に32時間加熱した。反応物を室温に冷却し、次いでブライン(100mL)及び酢酸エチル(150mL)を添加した。塩が可溶化するまで水を添加した。層を分離し、水性部分を酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、10～80%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.717g、収率75%)を得た。LC/MS(表A、方法a) R_t = 1.82分; MS m/z: 390.14 (M+H)⁺。

【0556】

42. 調製例#42: 4-((S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン

【0557】

【化 1 3 5】



10

【0 5 5 8】

ステップ1：(S)－2－ヒドロキシプロピル4－メチルベンゼンスルホネート。(S)－(+)-1,2-プロパンジオール(2.506g、32.9mmol)及び4－メチルベンゼン－1－スルホニルクロリド(6.91g、36.2mmol)のジクロロメタン(DCM)(80mL)中溶液に、トリエチルアミン(6.89mL、49.4mmol)、続いて4－ジメチルアミノピリジン(0.201g、1.647mmol)を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)でクエンチし、層を分離した。水性部分をDCM(2×20mL)で抽出し、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、10～100%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(4.56g、収率60%)を得た。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 4.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H). Ts = 4－トルエンスルホニル。

20

【0 5 5 9】

ステップ2：(S)－2－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル4－メチルベンゼンスルホネート。(S)－2－ヒドロキシプロピル4－メチルベンゼンスルホネート(1.50g、6.51mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.080g、7.17mmol)及びイミダゾール(0.665g、9.77mmol)のジクロロメタン(DCM)(50mL)中冷却(0℃)溶液に、4－ジメチルアミノピリジン(0.080g、0.651mmol)を添加し、混合物を36時間かけて室温に加温しながら攪拌した。形成された沈殿物を濾別し、濾液から溶媒を減圧下で除去して、残留物を得、これを、0～100%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(2.08g、収率92%)を得た。LC/MS(表A、方法a) R_t = 2.22分; MS m/z : 345.10 (M+H)⁺. TBS = tert-ブチルジメチルシリル。

30

【0 5 6 0】

ステップ3：4－((S)－2－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)－2－クロロ－6－((R)－3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン。(R)－2－クロロ－6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－4－オール(0.500g、2.177mmol)(調製例#21)のジメチルホルムアミド(DMF)(10.89mL)中冷却(0℃)溶液に、NaH(油中60%分散物)(0.104g、2.61mmol)を添加した。反応物を10分間攪拌し、次いでDMF(10.89mL)中の(S)－2－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル4－メチルベンゼンスルホネート(0.900g、2.61mmol)を添加した。反応物を100℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を濃縮した。水(25mL)を添加し、水性部分をジクロロメタン(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0～60%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生

40

50

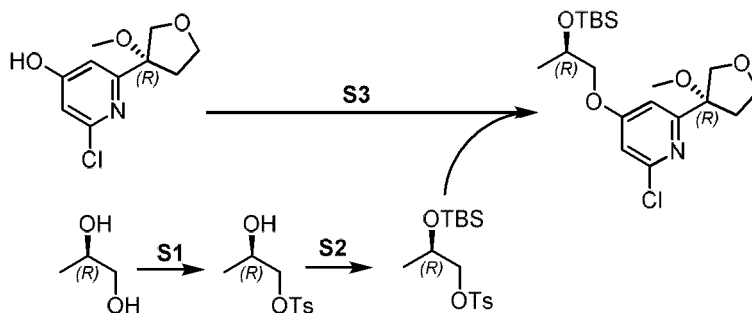
成物 (0.51 g、収率 58%) を得た。LC/MS (表 A、方法 a) $R_t = 2.26$ 分; MS m/z : 402.18 ($M+H$)⁺。

【0561】

43. 調製例 # 43: 4-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン

【0562】

【化136】



10

【0563】

ステップ1: (R)-2-ヒドロキシプロピル 4-メチルベンゼンスルホネート。(R)-(+)-1, 2-プロパンジオール (2.506 g、32.9 mmol) 及び 4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (6.91 g、36.2 mmol) のジクロロメタン (DCM) (80 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (6.89 mL、49.4 mmol)、続いて 4-ジメチルアミノピリジン (DMAPI) (0.201 g、1.647 mmol) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、層を分離した。水性部分を DCM (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機部分を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、10~100% 酢酸エチル:ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (4.8 g、収率 63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

20

30

【0564】

ステップ2: (R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル 4-メチルベンゼンスルホネート。(R)-2-ヒドロキシプロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (1.50 g、6.51 mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.080 g、7.17 mmol) 及びイミダゾール (0.665 g、9.77 mmol) のジクロロメタン (DCM) (50 mL) 中冷却 (0 °C) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (0.080 g、0.651 mmol) を添加し、混合物を 36 時間かけて室温に加温しながら攪拌した。形成された沈殿物を濾別し、濾液から溶媒を減圧下で除去して、残留物を得、これを、0~100% 酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (1.7 g、収率 75%) を得た。LC/MS (表 A、方法 a) $R_t = 2.22$ 分; MS m/z : 345.10 ($M+H$)⁺。TBS = tert-ブチルジメチルシリル。Ts = 4-トルエンスルホニル。

40

【0565】

ステップ3: 4-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン。(R)-2-クロロ-6-((3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール) (0.524 g、2.2 mmol) (調製例 # 21) のジメチルホルムアミド (DMF) (11 mL) 中溶液を 0 °C に冷却し、NaH (油中 60% 分散物) (0

50

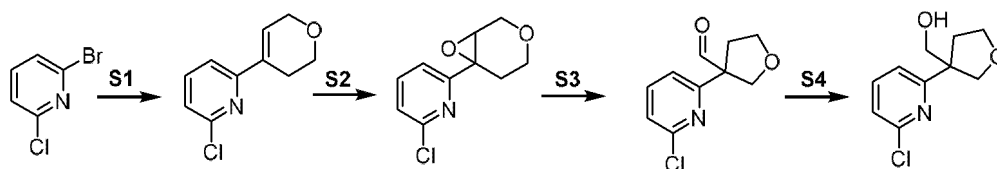
． 1 g、2． 7 mmol) を添加した。反応物を 10 分間攪拌し、次いで DMF (10． 89 mL) 中の (R) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (0． 94 g、2． 7 mmol) を添加した。反応物を 100℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を濃縮した。水 (25 mL) を添加し、水性部分をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で脱水し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0～60% 酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0． 555 g、収率 58%) を得た。LC/MS (表 A、方法 a) R_t = 2． 26 分; MS m/z : 402． 18 (M+H)⁺。

【0566】

44． 調製例 # 44 : (3 - (6-クロロピリジン-2-イル) テトラヒドロフラン-3-イル) メタノール

【0567】

【化137】



【0568】

ステップ 1 : 2-クロロ-6-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン。2-ブロモ-6-クロロピリジン (9． 62 g、50． 0 mmol)、2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (10． 0 g、47． 6 mmol) 及び炭酸セシウム (23． 26 g、71． 4 mmol) をそれぞれ 500 mL の反応フラスコに順次添加し、次いでジオキサン (204 mL) 及び水 (34． 0 mL) に溶解した。混合物を窒素気流で 10 分間脱気した後、[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) - ジクロロメタン付加物 (Pd(dppf)Cl₂-DCM 付加物) (1． 944 g、2． 380 mmol) を添加した。反応物を 65℃ で 4 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、システインを含む 200 mL の水に注ぎ入れ、100 mL の酢酸エチルとともに終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮乾固した。残留物を、ヘプタン中 0～40% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (7． 1 g、収率 76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.78 (tt, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 2.9 Hz, 3H), 3.78 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.45 - 2.43 (m, 1H)。

【0569】

ステップ 2 : 2-(3, 7-ジオキサビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-6-イル)-6-クロロピリジン。2-クロロ-6-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン (3． 0 g、15． 33 mmol) をジクロロメタン (DCM) (153 mL) に溶解し、氷浴中 0℃ に冷却した 500 mL のフラスコ内で攪拌した。メタクロロ過安息香酸 (4． 47 g、19． 93 mmol) を添加し、浴を取り外し、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を重炭酸ナトリウムでクエンチし、次いで DCM で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮乾固した。残留物をエチルエーテルに再溶解し、重炭酸塩で洗浄し、次いで MgSO₄ で脱水し、濃縮して、残留物を得、これを、0～50% 酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (4 g、収率 95%、純度 85%) を得た。LC/MS (表 A、方法 a) R_t = 0． 94 分; MS m/z : 212、214 (M+H)⁺。

【0570】

10

20

30

40

50

ステップ3：3-（6-クロロピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド。2-（3，7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル）-6-クロロピリジン（2.15 g、10.16 mmol）をジオキサン（50 mL）に溶解した後、スカンジウム（III）トリフレート（Sc（OTf）₃）を添加した。反応混合物を80℃に20分間加熱し、次いで室温に冷却し、濃縮乾固して、残留物を得、これを、0～40%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（1.3 g、収率60%）を得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.66（s，1H），7.93 - 7.84（m，1H），7.47 - 7.40（m，2H），4.38（d，J = 9.2 Hz，1H），3.91（d，J = 9.3 Hz，1H），3.81（t，J = 7.1 Hz，2H），2.64 - 2.56（m，1H），2.36（dt，J = 12.9，7.4 Hz，1H）。

10

【0571】

ステップ4：（3-（6-クロロピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-イル）メタノール。3-（6-クロロピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド（1.1 g、5.20 mmol）をエタノール（EtOH）（26 mL）に溶解した後、NaBH₄（0.197 g、5.20 mmol）を添加した。反応物を室温で30分間攪拌し、次いでEtOHを濃縮除去し、残った残留物を酢酸エチルに溶解し、pH = 7になるまで重炭酸ナトリウムで洗浄した。次いで、有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物（1.1 g、収率99%）を得た。LC/MS（表A、方法a）R_t = 0.69分；MSm/z：241、216（M+H）⁺。

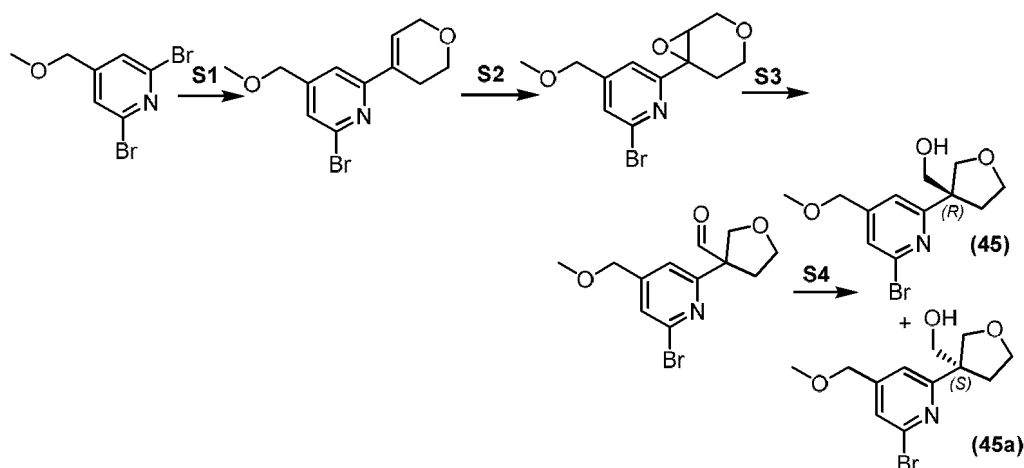
20

【0572】

45. 調製例#45及び#45a：（R）-（3-（6-ブロモ-4-（メトキシメチル）ピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-イル）メタノール及び（S）-（3-（6-ブロモ-4-（メトキシメチル）ピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-イル）メタノール

【0573】

【化138】



30

40

【0574】

ステップ1：2-ブロモ-6-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（メトキシメチル）ピリジン。2，6-ジブロモ-4-（メトキシメチル）ピリジン（2.79 g、9.93 mmol、調製例#6、ステップ2）、2-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（2.191 g、10.43 mmol）及びリン酸カリウム（4.22 g、19.86 mmol）をジオキサン（40 mL）及び水（8 mL）に溶解し、窒素気流で脱気した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（Pd₂（dba）₃）（0.227 g、0.248 mmol）及び（1S，3R，5R，7S）-1，3，5，7-テトラメチル-8-フェニル-2，4，6-トリオキサ-8-ホスファアダマンタン（PaP

50

H) (0.145 g, 0.497 mmol) をフラスコに添加し、80℃に20分間加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで5%システイン水溶液(100 mL)に注ぎ入れ、50 mLの酢酸エチルで希釈した。混合物を10分間攪拌し、次いで層を分離した。水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を50 mLのブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮乾固して、残留物を得、これを、0~50%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1.70 g、収率60%)を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 1.34分; MS m/z : 284、286 (M+H)⁺。

【0575】

ステップ2: 2-(3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル)-6-ブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン。ブロモ-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン(1.7 g, 5.98 mmol)のジクロロメタン(DCM)(59 mL)中溶液を氷浴中で10分間冷却した後、メタクロロ過安息香酸(2.011 g, 8.97 mmol)を添加した。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで20 mLの重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。有機層を分離し、次いで濃縮乾固し、残留物を50 mLのエチルエーテルに再溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液、20 mLのブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で脱水し、濃縮乾固して、残留物を得、これを、0~70%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1.45 g、収率81%)を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 1.16分; MS m/z : 301、303 (M+H)⁺。

【0576】

ステップ3: 3-(6-ブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド。2-(3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル)-6-ブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン(1.45 g, 4.83 mmol)のジオキサン(24 mL)中溶液を室温で攪拌した後、スカンジウム(III)トリフレート(Sc(OTf)₃)(0.071 g, 0.145 mmol)を添加した。反応物を80℃に20分間加熱した。次いで、反応物を濃縮乾固して、残留物を得、これを、0~75%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1.13 g、収率78%)を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 1.19分; MS m/z : 300、302 (M+H)⁺。

【0577】

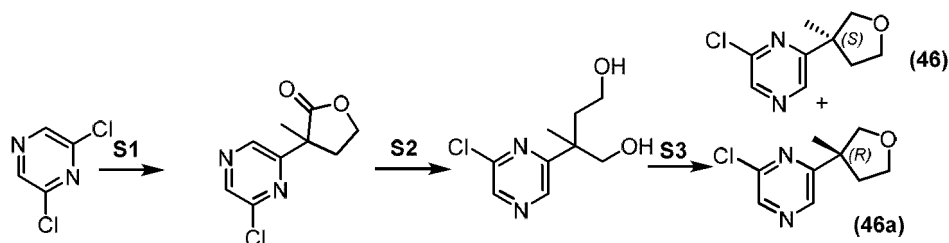
ステップ4: (R)-(3-(6-ブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール及び(S)-(3-(6-ブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール。3-(6-ブロモ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(1.13 g, 3.76 mmol)のエタノール(19 mL)中溶液を0℃に冷却した後、NaBH₄(0.142 g, 3.76 mmol)を添加した。反応物を20分間かけて室温に加温しながら攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、残留物を50 mLの酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムで洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮乾固した。残留物を、10~100%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ生成物を得た。生成物をキラルHPLC (表B、方法21)によりさらに精製して、(R)-異性体(0.346 g、収率31%、>99% ee、R_t = 12.52分)及び(S)-異性体(0.342 g、収率30%、>99% ee、R_t = 14.62分)を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 1.19分; MS m/z : 300、302 (M+H)⁺。

【0578】

46. 調製例#46及び#46a: (S)-2-クロロ-6-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン及び(R)-2-クロロ-6-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン

【0579】

【化 1 3 9】



【0580】

ステップ1：3-（6-クロロピラジン-2-イル）-3-メチルジヒドロフラン-2（3H）-オン。ジイソプロピルアミン（2.3 mL、16.16 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（37 mL）溶液に、-78℃で攪拌しながらn-ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M、5.92 mL、14.81 mmol）を添加した。5分間攪拌した後、アルファ-メチル-ガンマ-ブチロラクトン（1.416 mL、14.81 mmol）を滴下して添加した。0℃で15分間攪拌した後、反応混合物を-75℃に冷却し、2,6-ジクロロピラジン（2.0059 g、13.46 mmol）をTHF（7.5 mL）中の溶液として滴下して添加した。混合物を室温に加熱しながら終夜攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタン（2×10 mL）で抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を、0～40%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物（2.5 g、収率76%）を得た。LC/MS（表A、方法d） $R_t = 0.75$ 分；MS m/z ：213、215（M+H）⁺。

【0581】

ステップ2：2-（6-クロロピラジン-2-イル）-2-メチルブタン-1,4-ジオール。3-（6-クロロピラジン-2-イル）-3-メチルジヒドロフラン-2（3H）-オン（2.5 g、11.95 mmol）のメタノール（MeOH）（40 mL）中溶液をNaBH₄（1.3 g、35.9 mmol）で処理し、25℃で終夜攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン（DCM）で抽出した。DCM層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を、100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物（1.8 g、収率64%）を得た。LC/MS（表A、方法d） $R_t = 0.40$ 分；MS m/z ：217、219（M+H）⁺。

【0582】

ステップ3：（S）-2-クロロ-6-（3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）ピラジン及び（R）-2-クロロ-6-（3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）ピラジン。2-（6-クロロピラジン-2-イル）-2-メチルブタン-1,4-ジオール（5.5 g、25.6 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（256 mL）中溶液を、-35℃で攪拌しながら水素化ナトリウム（NaH）（鉱油中60%分散物）（2.4 g、56.3 mmol）で処理した。5分間攪拌した後、p-トルエンスルホニルクロリド（5.4 g、28.1 mmol）を反応混合物に添加した。反応物を4時間加熱還流した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル（EtOAc）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン中0～60%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ生成物を得た。生成物をキラルHPLC（表B、方法22）によりさらに精製して、（S）-2-クロロ-6-（3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）ピラジン（0.78 g、収率15%、>99% ee、 $R_t = 9.35$ 分）及び（R）-2-クロロ-6-（3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）ピラジン（0.82 g、収率16%、>99% ee、 $r_t = 6.44$ 分）を得た。LC/MS（表A、方法d） $R_t = 0.87$ 分；MS m/z ：199、201（M+H）⁺。

【0583】

10

20

30

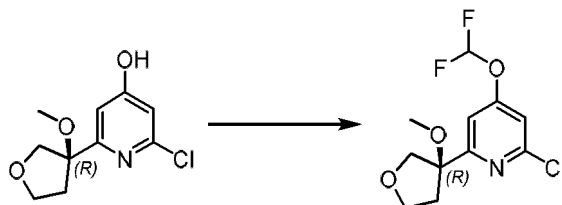
40

50

47. 調製例 # 47: (R)-2-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン

【0584】

【化140】



10

【0585】

(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール (150 mg、0.653 mmol、調製例 # 21) のジクロロメタン (DCM) (3.2 mL) 及び水酸化カリウム (水溶液、20% w/w) (1.0 g、3.92 mmol) 中懸濁液に、0℃でブロモジフルオロメチルトリメチルシラン (0.2 mL、0.30 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で30分間激しく攪拌した後、水で希釈し、DCMで抽出した (3回)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中4~40%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (0.16 g、収率89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.58 (t, J = 72.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.47-2.27 (m, 2H).

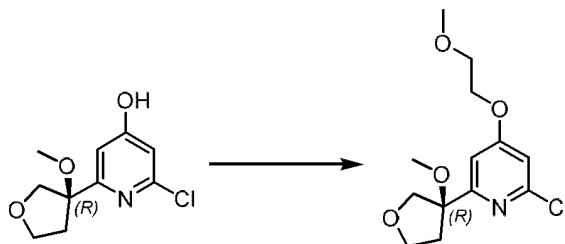
20

【0586】

48. 調製例 # 48: (R)-2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン

【0587】

【化141】



30

【0588】

フラスコに、(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-オール (15 g、65.3 mmol、調製例 # 21) 及びジメチルホルムアミド (DMF) (218 mL) を入れた。混合物に、水素化ナトリウム (鉱油中60%分散物) (3.13 g、78 mmol) を少しずつ添加した。反応混合物を室温で攪拌した。30分後、1-ブロモ-2-メトキシエタン (12.3 mL、131 mmol) を添加し、反応物を80℃に90分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、400 mLの水でクエンチし、酢酸エチル (EtOAc) 中に抽出した。合わせた有機画分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、ヘプタン中0~50% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (17.1 g、収率91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.97 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 8.1, 5.4, 2.4 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.39 (dt, J = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H)

40

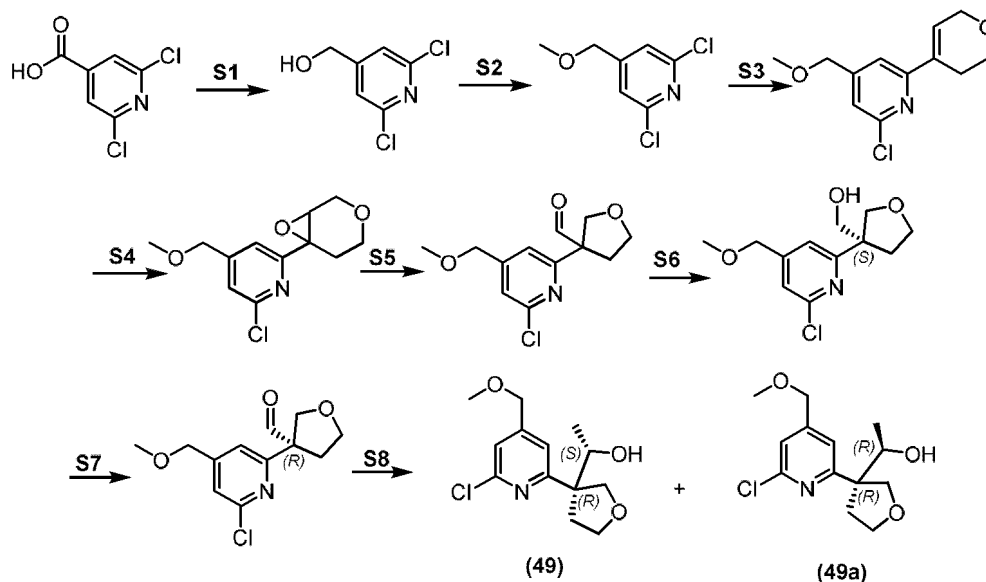
50

【0589】

49. 調製例 # 49 及び # 49 a : (S) - 1 - ((R) - 3 - (6 - クロロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) エタン - 1 - オール及び (R) - 1 - ((R) - 3 - (6 - クロロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) エタン - 1 - オール

【0590】

【化142】



【0591】

ステップ1 : (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) メタノール。2, 6 - ジクロロイソニコチン酸 (29.12 g、152 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (146 mL) 中溶液に、ボランテトラヒドロフラン錯体 (228 mL、228 mmol、THF 中 1 M) を添加した。混合物を 50 °C で 4 時間加熱した。反応物を冷却し、メタノール (MeOH) (10 mL) を滴下添加した。反応物を 50 °C に 10 分間加熱した。

【0592】

次いで、混合物を濃縮し、酢酸エチル (EtOAc) と飽和 Na_2CO_3 水溶液との間で分配した。合わせた有機相を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、所望の生成物 (20 g、収率 75%) を得た。LC/MS (表 A、方法 b) $R_t = 0.83$ 分; MS m/z : 178、180 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0593】

ステップ2 : 2, 6 - ジクロロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン。フラスコに (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) メタノール (12 g、67.4 mmol) を入れ、ジメチルホルムアミド (DMF) (169 mL) に溶解した後、炭酸セシウム (35.1 g、108 mmol) 及びヨードメタン (5.90 mL、94 mmol) を滴下添加した。反応物を 45 °C で 4 時間攪拌した。反応物を 150 mL の水でクエンチし、酢酸エチル (EtOAc) (2 × 200 mL) で抽出した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルのパッドに通過させ、200 mL の 30% EtOAc / ヘプタンで洗浄して、2, 6 - ジクロロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン (7.4 g、収率 57%) を得た。LC/MS (表 A、方法 b) $R_t = 1.30$ 分; MS m/z : 191、193 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0594】

ステップ3 : 2 - クロロ - 6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピリジン。2, 6 - ジクロロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン (15.3 g、80 mmol)、2 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4,

4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (17.63 g、84 mmol) 及びリン酸カリウム (34 g、160 mmol) のジオキサン (333 ml) 及び水 (66.6 ml) の混合物中溶液を窒素で30分間パージした後、(トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)) (1.8 g、1.99 mmol) 及び(1S, 3R, 5R, 7S)-1, 3, 5, 7-テトラメチル-8-フェニル-2, 4, 6-トリオキサ-8-ホスファアダマンタン (1.12 g、4.00 mmol) を添加した。反応物を45℃に3時間加熱した。反応物を冷却し、5% Na₂CO₃ 水溶液及びシステインでクエンチし、周囲温度で1時間攪拌した後、層を分離し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗物質を、0~50% EtOAc/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (9.5 g、収率50%) を得た。LC/MS (表A、方法b) R_t = 2.32分; MS m/z: 298、300 (M+H)⁺。

10

【0595】

ステップ4: 2-(3, 7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル)-6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン。2-クロロ-6-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン (9.5 g、39.5 mmol) のジクロロメタン (DCM) (395 mL) 中溶液を、3-クロロベンゾペルオキシ酸 (9.73 g、43.4 mmol) で処理し、室温で終夜攪拌した。反応物は不完全な変換を示し、追加の3-クロロベンゾペルオキシ酸 (2.2 g、9.87 mmol) を添加した。反応物をさらに4時間攪拌し、飽和Na₂CO₃ 水溶液でクエンチした。層を分離し、水性部分をDCMで3回抽出した。粗物質を、0~50% EtOAc/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (8.2 g、収率81%) を得た。LC/MS (表A、方法b) R_t = 1.07分; MS m/z: 256、258 (M+H)⁺。

20

【0596】

ステップ5: 3-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド。2-(3, 7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル)-6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン (8.16 g、31.9 mmol) のジオキサン (160 mL) 中溶液を、周囲温度にてスカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート (0.39 g、0.79 mmol) で処理し、50℃に20分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗物質を得、これを次のステップにおいて直接使用した。

30

【0597】

ステップ6: (S)-(3-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール及び(R)-(3-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール。3-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (8.2 g、31.9 mmol) のエタノール (160 mL) 中溶液を、周囲温度にて水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g、31.9 mmol) で処理した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、生成物を酢酸エチル (EtOAc) で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、粗ラセミ生成物を得た。生成物を、(表B、方法27)を使用するキラルSFCにより精製して、所望の生成物; (S)-(3-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール (2ステップにわたって3.4 g、収率41%、>99% ee、R_t = 2.41) 及び(R)-(3-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール (収集せず、R_t = 3.03) を得た。LC/MS (表A、方法b) R_t = 0.83分; MS m/z: 258、260 (M+H)。

40

【0598】

ステップ7: (R)-3-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル

50

）テトラヒドロフラン－３－カルバルデヒド。フラスコに、ジクロロメタン（DCM）（20 mL）中の（S）－（３－（６－クロロ－４－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）メタノール（1.05 g、4.07 mmol）及びデスーマーチンペルヨージナン（2 g、4.89 mmol）を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、DCMで抽出した。有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘプタン中10～70%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物（1.0 g、収率86%）を得た。LC/MS（表A、方法b）R_t = 1.11分；MSm/z：256、258（M+H）⁺。

【0599】

ステップ8：（S）－１－（（R）－３－（６－クロロ－４－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）エタン－１－オール及び（R）－１－（（R）－３－（６－クロロ－４－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）エタン－１－オール。（R）－３－（６－クロロ－４－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－カルバルデヒド（1.0 g、3.91 mmol）をテトラヒドロフラン（THF）（20 mL）に溶解し、－5℃に冷却した後、メチルマグネシウムブロミド（2.61 mL、7.82 mmol、THF中3M）を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、混合物を酢酸エチル（EtOAc）中に抽出した。有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘプタン中10～100% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ生成物を得た。物質をキラルHPLC（表B、方法28）によりさらに精製して、（S）－１－（（R）－３－（６－クロロ－４－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）エタン－１－オール（0.316 g、収率30%、>99% de、R_t = 11.1分）及び（R）－１－（（R）－３－（６－クロロ－４－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）エタン－１－オール（0.342 g、収率32%、>99% de、R_t = 13.7分）を得た。LC/MS（表A、方法b）R_t = 0.95分；MSm/z：272、274（M+H）⁺。

【0600】

50. 調製例#50及び#50a.（S）－（３－（６－クロロ－４－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）メタノール及び（R）－（３－（６－クロロ－４－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）メタノール

【0601】

10

20

30

The reaction scheme illustrates the synthesis of compounds (50) and (50a) from 2,6-dichloro-4-carboxypyridine.

Reaction Sequence:

- S1:** Reduction of 2,6-dichloro-4-carboxypyridine to 2,6-dichloro-4-(hydroxymethyl)pyridine.
- S2:** Oxidation of 2,6-dichloro-4-(hydroxymethyl)pyridine to 2,6-dichloro-4-formylpyridine.
- S3:** Fluorination of 2,6-dichloro-4-formylpyridine to 2,6-dichloro-4-(difluoromethyl)pyridine.

Intermediate Reactions:

- S4:** Reaction of 2,6-dichloro-4-(difluoromethyl)pyridine with a tetrahydropyran derivative to form a bicyclic acetal intermediate.
- S5:** Further transformation of the bicyclic acetal intermediate.
- S6 (first instance):** Transformation of the intermediate into a cyclic hemiacetal structure, shown in brackets.
- S6 (second instance):** Final transformation yielding the products (50) and (50a).

Products:

- (50):** A substituted tetrahydrofuran derivative with a difluoromethyl group at the 4-position and a chlorine atom at the 2-position of the pyridine ring. The stereochemistry at the chiral center is labeled as (*S*).
- (50a):** A similar substituted tetrahydrofuran derivative, but with the opposite stereochemistry at the chiral center, labeled as (*R*).

ステップ1：(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル)メタノール。2, 6-ジクロロイソニコチン酸(100 g、521 mmol)のテトラヒドロフラン(1 L)中溶液を0℃に冷却し、10M $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (156 mL、1.56 mol)をゆっくりと添加した。添加後、冷却浴を取り外し、混合物を20℃で12時間攪拌した。メタノール(400 mL)を0℃で慎重に滴下添加して、ガス発生が止むまで反応物をクエンチした。4つの追加のバイアルを上記の通りにセットアップした。5つすべての反応混合物を合わせた。溶液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を水(500 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×500 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、所望の生成物(300 g、収率62%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.39 (s, 2H), 4.64 (s, 2H).

ステップ2: 2, 6-ジクロロイソニコチンアルデヒド。塩化オキサリル (21.6 mL、247 mmol) のジクロロメタン (500 mL) 中溶液に、ジメチルスルホキシド (38.3 mL、539 mmol) のジクロロメタン (500 mL) 中溶液を-78℃で滴下添加した。10分後、(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) メタノール (40 g、225 mmol) のジクロロメタン (500 mL) 中溶液を-78℃で滴下添加した。混合物を15分間攪拌し、次いでトリエチルアミン (157 mL、1.12 mol) を-78℃で滴下添加した。添加後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。4つの追加のバイアルを上記の通りにセットアップした。5つすべての反応混合物を合わせた。冷却浴を取り外し、水 (150 mL) を20℃で添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタン (3×500 mL) でさらに抽出した。有機層を合わせ、次いでNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物 (140 g、収率68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.01 (s, 1H), 7.68 (s, 2H).

ステップ3：2，6-ジクロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン。2，6-ジクロロイソニコチンアルデヒド（30 g、170 mmol）のジクロロメタン（450 mL）中溶液に、ジクロロメタン（200 mL）中のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（90 mL、682 mmol）を-78℃で10分間かけて添加した。反応混合物を25℃に加温し、2時間攪拌した。反応混合物を氷水（500 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（3×300 mL）で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃（飽和水溶液、200 mL）で洗浄し、乾燥剤（無水硫酸ナトリウム）で乾燥させた。溶媒を減圧で蒸留し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル（60 g）を用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒：ヘキサン/エーテル（1/1）で溶出した。白色結晶（1.5 g）を得た。mp 100-101℃。1H NMR（CDCl₃）δ 8.10（d，1H，J = 8.0 Hz），7.90（d，1H，J = 8.0 Hz），7.70（d，1H，J = 8.0 Hz），7.50（d，1H，J = 8.0 Hz），7.30（d，1H，J = 8.0 Hz），7.10（d，1H，J = 8.0 Hz），6.90（d，1H，J = 8.0 Hz），6.70（d，1H，J = 8.0 Hz），6.50（d，1H，J = 8.0 Hz），6.30（d，1H，J = 8.0 Hz），6.10（d，1H，J = 8.0 Hz），5.90（d，1H，J = 8.0 Hz），5.70（d，1H，J = 8.0 Hz），5.50（d，1H，J = 8.0 Hz），5.30（d，1H，J = 8.0 Hz），5.10（d，1H，J = 8.0 Hz），4.90（d，1H，J = 8.0 Hz），4.70（d，1H，J = 8.0 Hz），4.50（d，1H，J = 8.0 Hz），4.30（d，1H，J = 8.0 Hz），4.10（d，1H，J = 8.0 Hz），3.90（d，1H，J = 8.0 Hz），3.70（d，1H，J = 8.0 Hz），3.50（d，1H，J = 8.0 Hz），3.30（d，1H，J = 8.0 Hz），3.10（d，1H，J = 8.0 Hz），2.90（d，1H，J = 8.0 Hz），2.70（d，1H，J = 8.0 Hz），2.50（d，1H，J = 8.0 Hz），2.30（d，1H，J = 8.0 Hz），2.10（d，1H，J = 8.0 Hz），1.90（d，1H，J = 8.0 Hz），1.70（d，1H，J = 8.0 Hz），1.50（d，1H，J = 8.0 Hz），1.30（d，1H，J = 8.0 Hz），1.10（d，1H，J = 8.0 Hz），0.90（d，1H，J = 8.0 Hz），0.70（d，1H，J = 8.0 Hz），0.50（d，1H，J = 8.0 Hz），0.30（d，1H，J = 8.0 Hz），0.10（d，1H，J = 8.0 Hz）。13C NMR（CDCl₃）δ 155.0，154.0，153.0，152.0，151.0，150.0，149.0，148.0，147.0，146.0，145.0，144.0，143.0，142.0，141.0，140.0，139.0，138.0，137.0，136.0，135.0，134.0，133.0，132.0，131.0，130.0，129.0，128.0，127.0，126.0，125.0，124.0，123.0，122.0，121.0，120.0，119.0，118.0，117.0，116.0，115.0，114.0，113.0，112.0，111.0，110.0，109.0，108.0，107.0，106.0，105.0，104.0，103.0，102.0，101.0，100.0，99.0，98.0，97.0，96.0，95.0，94.0，93.0，92.0，91.0，90.0，89.0，88.0，87.0，86.0，85.0，84.0，83.0，82.0，81.0，80.0，79.0，78.0，77.0，76.0，75.0，74.0，73.0，72.0，71.0，70.0，69.0，68.0，67.0，66.0，65.0，64.0，63.0，62.0，61.0，60.0，59.0，58.0，57.0，56.0，55.0，54.0，53.0，52.0，51.0，50.0，49.0，48.0，47.0，46.0，45.0，44.0，43.0，42.0，41.0，40.0，39.0，38.0，37.0，36.0，35.0，34.0，33.0，32.0，31.0，30.0，29.0，28.0，27.0，26.0，25.0，24.0，23.0，22.0，21.0，20.0，19.0，18.0，17.0，16.0，15.0，14.0，13.0，12.0，11.0，10.0，9.0，8.0，7.0，6.0，5.0，4.0，3.0，2.0，1.0，0.0。IR（KBr）ν 3400，3300，3200，3100，3000，2900，2800，2700，2600，2500，2400，2300，2200，2100，2000，1900，1800，1700，1600，1500，1400，1300，1200，1100，1000，900，800，700，600，500，400，300，200，100，0 cm⁻¹。MS（ESI）m/z 340.0，341.0，342.0，343.0，344.0，345.0，346.0，347.0，348.0，349.0，350.0，351.0，352.0，353.0，354.0，355.0，356.0，357.0，358.0，359.0，360.0，361.0，362.0，363.0，364.0，365.0，366.0，367.0，368.0，369.0，370.0，371.0，372.0，373.0，374.0，375.0，376.0，377.0，378.0，379.0，380.0，381.0，382.0，383.0，384.0，385.0，386.0，387.0，388.0，389.0，390.0，391.0，392.0，393.0，394.0，395.0，396.0，397.0，398.0，399.0，400.0，401.0，402.0，403.0，404.0，405.0，406.0，407.0，408.0，409.0，410.0，411.0，412.0，413.0，414.0，415.0，416.0，417.0，418.0，419.0，420.0，421.0，422.0，423.0，424.0，425.0，426.0，427.0，428.0，429.0，430.0，431.0，432.0，433.0，434.0，435.0，436.0，437.0，438.0，439.0，440.0，441.0，442.0，443.0，444.0，445.0，446.0，447.0，448.0，449.0，450.0，451.0，452.0，453.0，454.0，455.0，456.0，457.0，458.0，459.0，460.0，461.0，462.0，463.0，464.0，465.0，466.0，467.0，468.0，469.0，470.0，471.0，472.0，473.0，474.0，475.0，476.0，477.0，478.0，479.0，480.0，481.0，482.0，483.0，484.0，485.0，486.0，487.0，488.0，489.0，490.0，491.0，492.0，493.0，494.0，495.0，496.0，497.0，498.0，499.0，500.0，501.0，502.0，503.0，504.0，505.0，506.0，507.0，508.0，509.0，510.0，511.0，512.0，513.0，514.0，515.0，516.0，517.0，518.0，519.0，520.0，521.0，522.0，523.0，524.0，525.0，526.0，527.0，528.0，529.0，530.0，531.0，532.0，533.0，534.0，535.0，536.0，537.0，538.0，539.0，540.0，541.0，542.0，543.0，544.0，545.0，546.0，547.0，548.0，549.0，550.0，551.0，552.0，553.0，554.0，555.0，556.0，557.0，558.0，559.0，560.0，561.0，562.0，563.0，564.0，565.0，566.0，567.0，568.0，569.0，570.0，571.0，572.0，573.0，574.0，575.0，576.0，577.0，578.0，579.0，580.0，581.0，582.0，583.0，584.0，585.0，586.0，587.0，588.0，589.0，590.0，591.0，592.0，593.0，594.0，595.0，596.0，597.0，598.0，599.0，600.0，601.0，602.0，603.0，604.0，605.0，606.0，607.0，608.0，609.0，610.0，611.0，612.0，613.0，614.0，615.0，616.0，617.0，618.0，619.0，620.0，621.0，622.0，623.0，624.0，625.0，626.0，627.0，628.0，629.0，630.0，631.0，632.0，633.0，634.0，635.0，636.0，637.0，638.0，639.0，640.0，641.0，642.0，643.0，644.0，645.0，646.0，647.0，648.0，649.0，650.0，651.0，652.0，653.0，654.0，655.0，656.0，657.0，658.0，659.0，660.0，661.0，662.0，663.0，664.0，665.0，666.0，667.0，668.0，669.0，670.0，671.0，672.0，673.0，674.0，675.0，6

L)、水(200 mL)及びブライン(200 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、所望の生成物(20 g、収率57%)を得た。 ^1H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 (s, 2H), 6.77 - 6.45 (m, 1H).

【0605】

ステップ4: 2-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン。2, 6-ジクロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン(10.5 g、53.0 mmol)、2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(14.48 g、68.9 mmol)及びリン酸カリウム(22.51 g、106 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(147 mL)及び水(30 mL)中スラリーを、窒素気流で約15分間脱気した後、Pd(OAc)₂(0.23 g、1.06 mmol)及び(1S, 3R, 5R, 7S)-1, 3, 5, 7-テトラメチル-8-フェニル-2, 4, 6-トリオキサ-8-ホスファアダマンタン(0.620 g、2.121 mmol)を添加した。反応混合物を60℃に2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(150 mL)及びtert-ブチルメチルエーテル(TBME)(200 mL)の添加によりクエンチした。混合物を5分間攪拌し、次いで層を分離した。水性層をTBMEで2×100 mL抽出した。合わせた有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、15~20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(9.9 g、収率71%)を得た。LC/MS(表A、方法b) $R_t = 1.50$ 分; MS m/z: 246、248 (M+H)⁺。

【0606】

ステップ5: 2-(3, 7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル)-6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン。フラスコに、ジクロロメタン(DCM)(202 mL)中の2-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン(9.91 g、40.3 mmol)を入れ、0℃に冷却した後、メタクロロ過安息香酸(m-CPBA)(10.94 g、44.4 mmol)を添加した。反応混合物を室温に徐々に加温しながら終夜攪拌した。反応が完了したら、DCMの一部を、30℃に設定した水浴を用いて減圧下で除去した。次いで、残留物を飽和 NaHCO_3 水溶液(200 mL)、50 mLの1M NaOH 水溶液及び200 mLのジエチルエーテル(Et_2O)の間で分配した。層を分離し、水性相を Et_2O 及び酢酸エチル(EtOAc)で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を1M NaOH / NaHCO_3 で洗浄した。有機相を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物(10.9 g)を得た。LC/MS(表A、方法b) $R_t = 1.32$ 分; MS m/z: 262、264 (M+H)⁺。

【0607】

ステップ6: (S)-(3-(6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール。2-(3, 7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル)-6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン(10.9 g、41.7 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(208 mL)中溶液に、スカンジウム(III)トリフレート($\text{Sc}(\text{OTf})_3$)(0.513 g、1.041 mmol)を一度に添加し、反応混合物を50℃に加熱し、約2時間攪拌した。反応が完了して所望のアルデヒドを得た。エタノール(93 mL)を粗反応混合物に添加し、続いて0℃に冷却した。 NaBH_4 (2.366 g、62.6 mmol)を一度に添加し、反応混合物を約1時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、次いで反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。生成物を酢酸エチル(EtOAc)中に抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘプタン中50% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望のラセミ生成物を得た。生成物を、キラルSFC(表B、方法24)を使用してさらに精製して、(S)-(3-(6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(4.2 g、収率47%、>99% ee、R

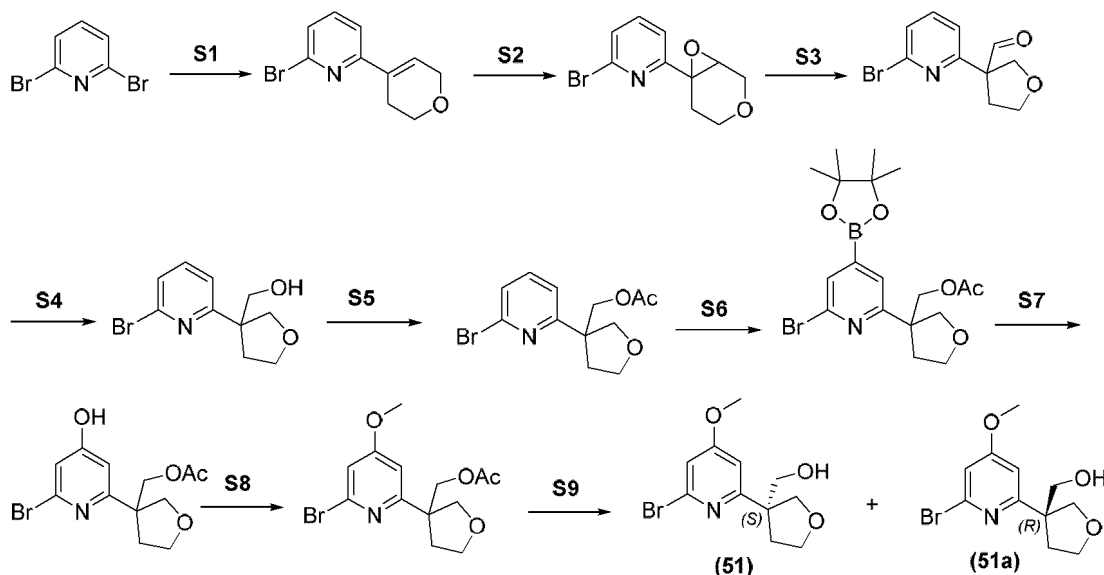
$t = 2.5$ 分) 及び (R) - (3 - (6 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノール (収集せず; $R_t = 3.3$ 分) を得た; LC/MS (表 A、方法 b) $R_t = 1.1$ 分; MS m/z: 264、266 ($M + H$)⁺。

【0608】

51. 調製例 # 51 及び # 51 a: (S) - (3 - (6 - ブロモ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノール 及び (R) - (3 - (6 - ブロモ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノール

【0609】

【化144】



【0610】

ステップ 1: 2 - ブロモ - 6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン。2, 6 - ジブロモピリジン (58.6 g、248 mmol) 及び 2 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (40 g、190 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (800 mL) 及び水 (200 mL) 中溶液に、無水炭酸ナトリウム (40.4 g、381 mmol) 及び 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) ジクロロメタン錯体 (23.3 g、28.6 mmol) を 20 °C で添加した。反応混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。さらに 4 つの追加のバイアルを上記の通りにセットアップした。5 つすべての反応混合物を合わせた。合わせた反応混合物を室温に冷却し、水 (2 L) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 2 L) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (1 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、100:1~10:1 の石油エーテル、酢酸エチル中で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (120 g、収率 50%) を得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.76 (br s, 1H), 4.36 (q, J = 2.6 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.58 (td, J = 2.5, 4.6 Hz, 2H)。

【0611】

ステップ 2: 2 - (3, 7 - ジオキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 6 - イル) - 6 - ブロモピリジン。2 - ブロモ - 6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン (20 g、83 mmol) のジクロロメタン (600 mL) 中溶液に、3 - クロロ過安息香酸 (21.5 g、100 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を 30 °C で 12 時間攪拌した。さらに 5 つの追加のバイアルを上記の通りにセットアップした。6 つすべての反応混合物を合わせた。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 L) に注

10

20

30

40

50

ぎ入れ、酢酸エチル（3×1 L）で抽出し、亜硫酸ナトリウム水溶液（15%、1 L）及びブライン（1 L）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。有機濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物（120 g、収率70%）を得た。LC/MS（表A、方法g）
 $R_t = 0.99$ 分；MS m/z：258、260 (M+H)⁺。

【0612】

ステップ3：3-（6-ブロモピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド。2-（3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル）-6-ブロモピリジン（30 g、88 mmol）のジクロロメタン（600 mL）中溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート（33.4 mL、264 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を20℃で12時間撹拌した。さらに3つの追加のバイアルを上記の通りにセットアップした。4つすべての反応混合物を合わせた。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（2 L）に注ぎ入れ、酢酸エチル（3×1 L）で抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。有機濾液を減圧下で濃縮して、所望の粗生成物（100 g、収率78%）を得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.73 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.41 (td, J = 7.5, 12.8 Hz, 1H).

10

【0613】

ステップ4：（3-（6-ブロモピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-イル）メタノール。（3-（6-ブロモピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド（25 g、68.3 mmol）のメタノール（600 mL）中溶液に、NaBH₄（2.8 g、75 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を20℃で5時間撹拌した。さらに3つの追加のバイアルを上記の通りにセットアップした。4つすべての反応混合物を合わせた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（1 L）に注ぎ入れ、濃縮して、過剰のメタノールを除去した。混合物を酢酸エチル（3×800 mL）で抽出し、有機画分を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、100:1~1:1の石油エーテル：酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物（50 g、収率69%）を得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.29 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 2H).

20

30

【0614】

ステップ5：（3-（6-ブロモピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-イル）メチルアセテート。（3-（6-ブロモピリジン-2-イル）テトラヒドロフラン-3-イル）メタノール（17.5 g、67.8 mmol）及びトリエチルアミン（18.9 mL、136 mmol）のジクロロメタン（400 mL）中溶液に、塩化アセチル（6.4 g、81 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を20℃で2時間撹拌した。さらに追加のバイアルを上記の通りにセットアップした。2つの反応混合物を合わせた。反応混合物を水（200 mL）で処理し、酢酸エチル（3×400 mL）で抽出し、塩酸水溶液（1 M、300 mL）及びブライン（300 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物（40 g、収率93%）を得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 2.36 (dd d, J = 6.7, 8.3, 13.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 3H).

40

【0615】

ステップ6：（3-（6-ブromo-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2

50

ージオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メチルアセテート。(3-(6-ブロモピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メチルアセテート(22.5 g、75.0 mmol)のシクロヘキサン(1 L)中溶液に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(B₂pin₂)(22.8 g、90 mmol)及び4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン(2 g、7.50 mmol)を添加した。反応混合物をN₂で30分間スパージングした。次いで、クロロ(1, 5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)二量体(5 g、7.50 mmol)を反応物に添加し、混合物を70℃に1時間加熱した。追加のバイアルを上記の通りにセットアップした。両方の反応混合物を合わせた。反応混合物を濃縮して、粗残留物を得、これをn-ヘプタン(500 mL)で洗浄し、濾過して、所望の生成物(60 g、収率89%)を得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 2.45 (ddd, J = 6.6, 8.3, 12.9 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

【0616】

ステップ7: (3-(6-ブロモ-4-ヒドロキシピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メチルアセテート。(3-(6-ブロモ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メチルアセテート(15 g、35.2 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(200 mL)中溶液に、ペルオキソ-硫酸カリウム(24 g、38.7 mmol)の水(200 mL)中溶液を0℃で添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(300 mL)で処理し、酢酸エチル(3×500 mL)で抽出した。合わせた有機画分を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(300 mL)及びブライン(300 mL)で洗浄した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、100/1~0/1 石油エーテル/酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(35 g、収率77%)を得た。¹H NMR: (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77 (br s, 1H), 6.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.03 (s, 3H).

【0617】

ステップ8: (3-(6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メチルアセテート。(3-(6-ブロモ-4-ヒドロキシピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メチルアセテート(1 g、3.16 mmol)のジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)中溶液を、炭酸セシウム(1.5 g、4.7 mmol)及びヨードメタン(0.29 mL、4.74 mmol)で処理した。反応混合物を40℃に1時間加熱した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、水溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機画分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。LC/MS(表A、方法a) R_t = 1.21分; MS m/z: 330、332 (M+H)⁺.

【0618】

ステップ9: (S)-(3-(6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール及び(R)-(3-(6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール。(3-(6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メチルアセテート(1.0 g、3.1 mmol)のメタノール(31.5 mL)中溶液を、周囲温度にて固体ナトリウムメタノレート(0.85 g、15.7 mmol)で処理した。反応混合物を室温で10分間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル

10

20

30

40

50

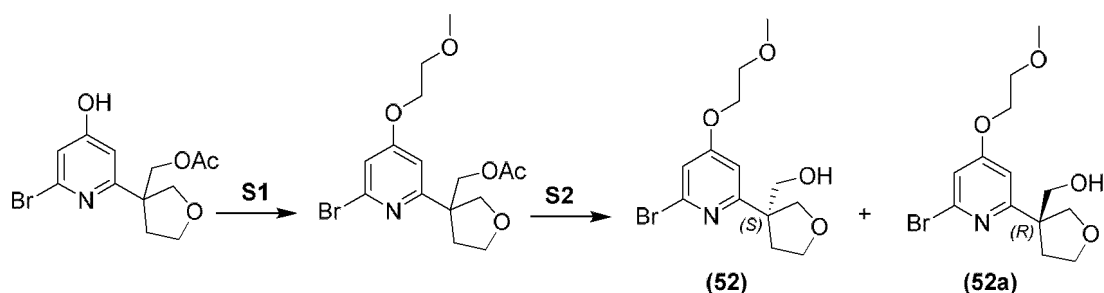
で抽出し、乾燥させ、濃縮し、30～100%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ生成物(0.78g、収率87%)を得た。ラセミ物質を、(表B、方法25)を使用するキラルSFCによりさらに精製して、(S)－(3－(6－ブロモ－4－メトキシピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メタノール(0.37g、収率41%、>99%ee、 R_t = 2.5分、旋光性 = (－))及び(R)－(3－(6－ブロモ－4－メトキシピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メタノール(0.37g、収率41%、>99%ee、 R_t = 3.3分、旋光性 = (+))を得た。LC/MS(表A、方法d) R_t = 0.95分; MS m/z: 368 (M+H)⁺。

【0619】

52. 調製例#52及び#52a: (S)－(3－(6－ブロモ－4－(2－メトキシエトキシ)ピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メタノール及び(R)－(3－(6－ブロモ－4－(2－メトキシエトキシ)ピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メタノール。

【0620】

【化145】



【0621】

ステップ1: (3－(6－ブロモ－4－(2－メトキシエトキシ)ピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メチルアセテート。(3－(6－ブロモ－4－ヒドロキシピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メチルアセテート(1g、3.16mmol、調製例#51ステップ7)のジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)中溶液を、周囲温度にて炭酸セシウム(1.5g、4.74mmol)及び1－ブロモ－2－メトキシエタン(0.659g、4.74mmol)で処理した。反応混合物を40℃に1時間加熱した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、水溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機画分をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物(1.21g、収率100%)を得た。

【0622】

ステップ2: (S)－(3－(6－ブロモ－4－(2－メトキシエトキシ)ピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メタノール及び(R)－(3－(6－ブロモ－4－(2－メトキシエトキシ)ピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メタノール。(3－(6－ブロモ－4－(2－メトキシエトキシ)ピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メチルアセテート(1.21g、3.23mmol)のメタノール(MeOH)(32mL)中溶液を、周囲温度にて固体ナトリウムメタノレート(0.87g、16.2mmol)で処理した。反応混合物を室温で10分間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。ラセミ生成物を、30～100%酢酸エチル／ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を、(表B、方法26)を使用するキラルSFCによりさらに精製して、(S)－(3－(6－ブロモ－4－(2－メトキシエトキシ)ピリジン－2－イル)テトラヒドロフラン－3－イル)メタノール(0.429g、収率40%、>99%ee、 R_t = 2.5分、旋

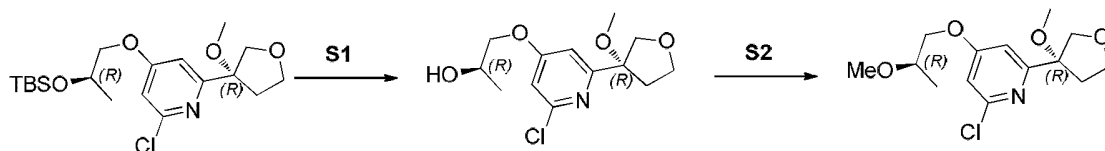
光性 = (−)) 及び (R) − (3 − (6 − ブロモ − 4 − (2 − メトキシエトキシ) ピリジン − 2 − イル) テトラヒドロフラン − 3 − イル) メタノール (0.435 g、収率 41%、>99% ee、 $R_t = 4.2$ 分；旋光性 = (+)) を得た。

【0623】

53. 調製例 # 53：2 − クロロ − 4 − ((R) − 2 − メトキシプロポキシ) − 6 − ((R) − 3 − メトキシテトラヒドロフラン − 3 − イル) ピリジン。

【0624】

【化146】



10

【0625】

ステップ1：(R) − 1 − ((2 − クロロ − 6 − ((R) − 3 − メトキシテトラヒドロフラン − 3 − イル) ピリジン − 4 − イル) オキシ) プロパン − 2 − オール。4 − ((R) − 2 − ((tert − ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) − 2 − クロロ − 6 − ((R) − 3 − メトキシテトラヒドロフラン − 3 − イル) ピリジン (300 mg、0.746 mmol、調製例 # 43) のテトラヒドロフラン (THF) (3 mL) 中溶液に、塩化水素 (3 M 水溶液) (2.5 mL、7.46 mmol) を室温で添加した。混合物を1時間攪拌した。混合物に、ガス発生が観察されなくなるまで固体 NaHCO_3 を添加した。生成物をジクロロメタン (DCM) 中に抽出した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを次のステップにおいて直接使用した。

20

【0626】

ステップ2：2 − クロロ − 4 − ((R) − 2 − メトキシプロポキシ) − 6 − ((R) − 3 − メトキシテトラヒドロフラン − 3 − イル) ピリジン。氷水浴中の粗製の (R) − 1 − ((2 − クロロ − 6 − ((R) − 3 − メトキシテトラヒドロフラン − 3 − イル) ピリジン − 4 − イル) オキシ) プロパン − 2 − オール (215 mg、0.746 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60%) (60 mg、1.49 mmol) を添加した。10 分間攪拌した後、硫酸ジメチル (0.143 mL、1.49 mmol) を混合物に添加した。1 時間後、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、ジクロロメタン (DCM) で抽出した。有機画分を濃縮した後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (0.22 g、収率 98%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.13-4.07 (dd, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.17 (s, 3H).

30

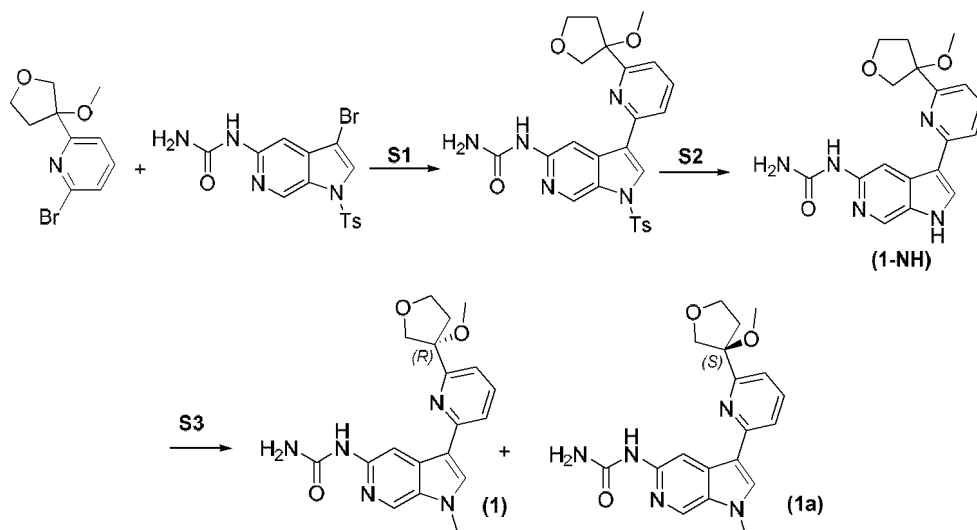
【0627】

54. 実施例 # 1 及び # 1a：(R) − 1 − (3 − (6 − (3 − メトキシテトラヒドロフラン − 3 − イル) ピリジン − 2 − イル) − 1 − メチル − 1H − ピロロ [2, 3 − c] ピリジン − 5 − イル) 尿素及び (S) − 1 − (3 − (6 − (3 − メトキシテトラヒドロフラン − 3 − イル) ピリジン − 2 − イル) − 1 − メチル − 1H − ピロロ [2, 3 − c] ピリジン − 5 − イル) 尿素

40

【0628】

【化 1 4 7】



10

【0 6 2 9】

ステップ1：1-（3-（6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）尿素。窒素で約10分間脱気した1-（3-ブromo-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）尿素（0.920g、2.248mmol）（調製例#13）、ビス（ピナコラト）ジボロン（0.856g、3.37mmol）、酢酸カリウム（0.441g、4.50mmol）及び4Åモレキュラーシーブのジオキサン（22mL）中白色懸濁液に、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）-ジクロロメタン付加物（Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物）（0.184g、0.225mmol）を添加した。反応容器を密封し、約105℃に約3時間加熱した。反応混合物を熱溶液としてCelite（登録商標）で濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得、次いでこれをジオキサン（19mL）に溶解し、これに、2-ブromo-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン（0.550g、2.131mmol）（調製例#20、ステップ1）、リン酸カリウム（1.357g、6.39mmol）及び水（1.937mL）を添加した。反応混合物を窒素で約10分間脱気し、次いで（1S,3R,5R,7S）-1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサ-8-ホスファアダマンタン（PaPH）（0.062g、0.213mmol）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（Pd₂(dba)₃）（0.098g、0.107mmol）を添加し、さらに2分間脱気した。反応物を約85℃に約1時間加熱した。熱混合物をCelite（登録商標）で濾過した。Celite（登録商標）濾過ケーキを100mLの10%メタノール/ジクロロメタン（MeOH/DCM）中で懸濁させ、加熱還流した。混合物を濾過した。Celite（登録商標）及び固体をさらに100mLの10%MeOH/DCMに溶かし、混合物を還流するまで加熱し、次いで濾過した。濾液を合わせ、減圧下で濃縮した。反応溶液の濾液を、酢酸エチル（100mL）で希釈し、80mLの5%システイン/NaHCO₃水溶液とともに攪拌し、次いで有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをDCMで摩砕し、濾過して、濾過された物質を得、DCMですすいで、生成物の第1の収穫物274mgを得た。濾液を、Celite（登録商標）すすぎ液から単離した粗生成物物質と合わせ、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをDCMで摩砕し、濾過して、濾過された物質を得、DCMですすいで、生成物の第2の収穫物として472mgを得た。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~10%MeOH/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、精製された物質を得、これをアセトンでさらに摩砕し、濾過して、濾過された生成物を得、アセトンですすいで、生成物の第3の収穫物、78mgを得た。3つすべての収穫物を合わせて、

20

30

40

50

生成物 (0.746 g、収率 69%) を得た。LC/MS (表 A、方法 a) $R_t = 1.47$ 分; MS m/z : 508 (M+H)⁺。Ts = 4-トルエンスルホニル。

【0630】

ステップ 2: 1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素 (0.824 g、1.623 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 及び水 (4.06 mL) 中混合物に、LiOH (0.176 g、7.35 mmol) を添加した。約 60℃ で約 3 時間攪拌し、次いで室温で約 2 日間放置した。反応物を約 60℃ にさらに 3 時間加熱した。さらなる LiOH (0.070 g、2.92 mmol) 及び 1 mL の水を添加し、約 6 時間攪拌した。追加の LiOH (0.078 g、3.25 mmol) を添加し、約 60℃ で約 16 時間攪拌放置した。熱から取り出し、1N HCl 水溶液で中和した。有機層を減圧下で除去し、得られた固体を濾過し、水ですすいだ。固体を真空オーブン内で約 16 時間乾燥させて、生成物 (0.645 g、収率 100%) を得た。LC/MS (表 A、方法 a) $R_t = 0.71$ 分; MS m/z : 354 (M+H)⁺。

【0631】

ステップ 3: (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素及び (S)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素 (0.574 g、1.623 mmol) 及び炭酸セシウム (1.058 g、3.25 mmol) のアセトニトリル (16 mL) 中混合物に、硫酸ジメチル (0.17 mL、1.785 mmol) を添加した。反応物を室温で 22 時間攪拌した。20 mL の水を添加し、溶液を濾過して、濾過された物質を得、これを真空オーブン内で乾燥させた (460 mg)。水濾液を酢酸エチル (40 mL) で再抽出し、有機層を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを水で摩砕し、濾過して、濾過された物質を得、これを真空オーブン内で乾燥させた (100 mg)。乾燥した濾過された物質を合わせ、キラル HPLC (表 B、方法 10) によりさらに精製して、R-異性体 (0.146 g、収率 24%、99% ee、 $R_t = 6.9$ 分) 及び S-異性体 (0.155 g、収率 26%、99% ee、 $R_t = 7.2$ 分) を得た。LC/MS (表 A、方法 d) $R_t = 0.95$ 分; MS m/z : 368 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 9.7, 1.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.71 (dt, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H)。

【0632】

表 1a に示した化合物は、1-(3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素 (調製例 #13) 及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例 #1 と同様の方法で合成し、続いて 2,2-ジフルオロシクロプロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (調製例 #32) を使用して実施例 #1、ステップ 2 及び実施例 #1、ステップ 3 を行った。生成物を、表 B、方法 14 を使用するキラル SFC により精製した。

【0633】

【表 6】

表 1a.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分 (方法)	m/z (M+H) ⁺
1.2	(R)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#20)	1-(1-((R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-3-(6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.10 (d) 6.25 (14)	430
1.3	(R)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#20)	1-(1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-3-(6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.10 (d) 6.80 (14)	430

【0634】

表 1 b に示した化合物は、1-(3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-3-メチル尿素(調製例#14)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#1と同様の方法で合成し、続いて実施例#1、ステップ2及び実施例#1、ステップ3を行った。

【0635】

【表 7】

表 1b.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分 (方法)	m/z (M+H) ⁺
1a.2	(R)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#20)	(R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-3-メチル尿素	0.92 (a)	382

【0636】

表 1 c に示した化合物は、1-(3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素(調製例#13)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#1と同様の方法で合成し、続いて実施例#1、ステップ2及び実施例#1、ステップ3を行った。

【0637】

【表 8】

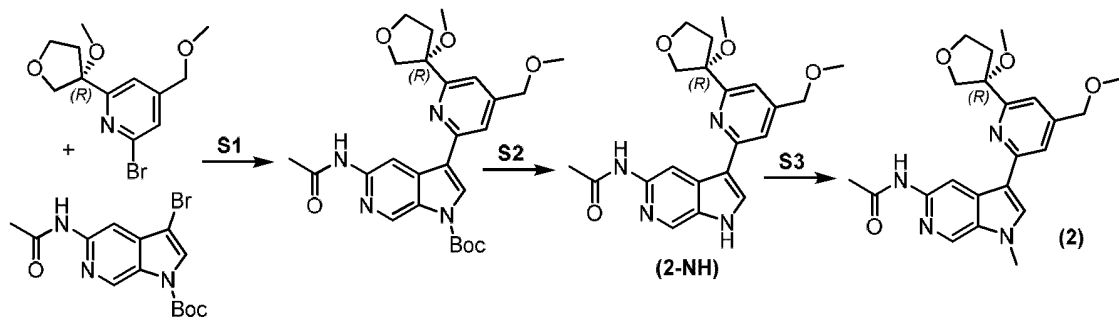
表 1c.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分 (方法)	m/z (M+H) +
1b.2	(R)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン (調製 #5)	(R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-イル) 尿素	0.98 (d)	382
1b.3	(S)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン (調製 #5a)	(S)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-イル) 尿素	0.98 (d)	382
1b.4	2-ブロモ-6-(3-メトキシオキセタン-3-イル) ピリジン (調製 #33)	1-(3-(6-(3-メトキシオキセタン-3-イル) ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-イル) 尿素	0.86 (d)	354
1b.5	(S)-2-クロロ-6-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) ピラジン (調製 #46)	(S)-1-(1-メチル-3-(6-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-イル) 尿素	0.80 (d)	353
1b.6	(R)-2-クロロ-6-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) ピラジン (調製 #46a)	(R)-1-(1-メチル-3-(6-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-イル) 尿素	0.80 (d)	353

【0638】

55. 実施例 # 2 : (R) - N - (3 - (4 - (メトキシメチル) - 6 - (3 -メトキシテトラヒドロフラン - 3 -イル) ピリジン - 2 -イル) - 1 -メチル - 1 H -ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 5 -イル) アセトアミド

【0639】

【化 148】



【0640】

ステップ1 : (R) - tert -ブチル 5 -アセトアミド - 3 - (4 - (メトキシメチル) - 6 - (3 -メトキシテトラヒドロフラン - 3 -イル) ピリジン - 2 -イル) - 1 H -ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 -カルボキシレート。バイアルに、4 Å モレキュラーシーブを含むジオキサン (18 mL) 中の tert -ブチル 5 -アセトアミド - 3 -ブ

ロモ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(2.13 g、6.02 mmol)(調製例#1)、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.06 g、12.03 mmol)及び酢酸カリウム(1.181 g、12.03 mmol)を入れた。反応物を窒素で5分間脱気した後、[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)-ジクロロメタン付加物(Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物)(0.369 g、0.451 mmol)を添加した。反応物を90℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却した。別個のバイアル内で、(R)-2-ブromo-4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(2 g、6.62 mmol)(調製例#6)及びリン酸カリウム(2.55 g、12.03 mmol)をジオキサン(18.23 mL)及び水(3.65 mL)に溶解し、窒素で5分間脱気した後、ポロネートの濾過溶液を添加した。反応物を密封し、75℃に25分間加熱した。反応物を室温に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~100%ヘプタン：酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(2.17 g、収率73%)を得た。LC/MS(表A、方法b)R_t=1.47分; MS m/z: 497 (M+H)⁺。Boc=t-ブトキシカルボニル。

【0641】

ステップ2: (R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。大きなマイクロ波バイアルに、(R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(2.16 g、4.35 mmol)を入れ、エタノール(14 mL)に溶解した。反応物をBiotage(登録商標)マイクロ波中で150℃に20分間加熱した。溶媒を濃縮して、粗残留物を得、これをアセトニトリルで摩砕して、生成物(1.18 g、収率69%)を得た。LC/MS(表A、方法b)R_t=0.74分; MS m/z: 397 (M+H)⁺。

【0642】

ステップ3: (R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。フラスコに、アセトニトリル(18.6 mL)中の(R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(0.740 g、1.867 mmol)、炭酸セシウム(1.216 g、3.73 mmol)及びヨウ化メチル(0.128 mL、2.053 mmol)を入れた。反応物を室温で30分間攪拌した。次いで、水を添加し、溶液を酢酸エチル中に抽出し、有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物(0.621 g、収率81%、96% ee)を得た。LC/MS(表A、方法d)R_t=0.94分; MS m/z: 411 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.58 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 2H), 4.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.90 (t, J = 1.4 Hz, 3H), 3.36 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.09 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.75 (dt, J = 13.2, 8.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.06 (d, J = 0.7 Hz, 3H)。

【0643】

表2aに示した化合物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-bromo-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#1)及び対応する芳香族ハロゲン化物を使用して実施例#2と同様の方法で合成し、続いて実施例#2、ステップ2及び実施例#2、ステップ3を行った。

【 0 6 4 4 】

【表 9】

表 2a.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分 (方法)	m/z (M+H) ⁺
2.2	(R)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン(調製#5)	(R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.98 (d)	381
2.3	(S)-2-ブロモ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#10a)	(S)-N-(3-(6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.12 (d)	365
2.3a	(R)-2-ブロモ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#10)	(R)-N-(3-(6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.12 (d)	365
2.4	(S)-2-ブロモ-4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#6a)	(S)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.94 (d)	411
2.5	(S)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル(調製#9a)	(S)-N-(3-(4-シアノ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.02 (d)	392
2.6	(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル(調製#9)	(R)-N-(3-(4-シアノ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.02 (d)	392
2.7	(S)-2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#18a)	(S)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.08 (d)	417

10

20

30

40

2.8	(R)-2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン (調製#18)	(R)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.08 (d)	417
2.9	(S)-2-ヨード-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン (調製#19a)	(S)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.77 (d)	368
2.10	(R)-2-ヨード-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン (調製#19)	(R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.77 (d)	368
2.11	(R)-2-クロロ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル (調製#8)	(R)-N-(3-(4-シアノ-6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.22 (d)	390

10

20

【0645】

表2bに示した化合物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (調製例#1) 及び対応する芳香族ハロゲン化物を使用して実施例#2と同様の方法で合成し、続いて2,2-ジフルオロシクロプロピル4-メチルベンゼンスルホネート (調製例#32) を使用して実施例#2、ステップ2及び実施例#2、ステップ3を行った。生成物をキラルSFC (表B、示した通りの方法を使用) により精製した。

【0646】

30

【表 10】

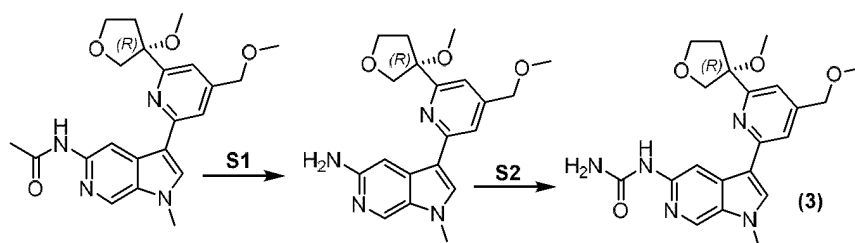
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分(方法)	m/z (M+H)
2a.2	(S)-2-クロロ-6-(3-メトキシ テトラヒドロフラン-3-イル) イソニコチノニトリル(調製 #9a)	N-(3-(4-シアノ-6-((S)-3-メトキシ テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジ ン-2-イル)-1-((R)-2,2-ジフルオロ シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c] ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.23(d) 4.4 (15)	454
2a.4	(S)-2-クロロ-6-(3-メトキシ テトラヒドロフラン-3-イル) イソニコチノニトリル(調製 #9a)	N-(3-(4-シアノ-6-((S)-3-メトキシ テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジ ン-2-イル)-1-((S)-2,2-ジフルオロ シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c] ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.23(d) 4.6 (15)	454
2a.3	(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシ テトラヒドロフラン-3-イル) イソニコチノニトリル(調製 #9)	N-(3-(4-シアノ-6-((R)-3-メトキシ テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジ ン-2-イル)-1-((R)-2,2-ジフルオロ シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c] ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.23(d) 4.6(16)	454
2a.5	(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシ テトラヒドロフラン-3-イル) イソニコチノニトリル(調製 #9)	N-(3-(4-シアノ-6-((R)-3-メトキシ テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジ ン-2-イル)-1-((S)-2,2-ジフルオロ シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c] ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.23(d) 4.8(16)	454

【 0 6 4 7 】

56. 実施例#3: (R)-1-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

【 0 6 4 8 】

【化 1 4 9】



【 0 6 4 9 】

ステップ1：(R)-3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン、塩酸。フラスコに、(R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(0.525g、1.279mmol)(実施例#2、ステップ3)及びHCl(5N、水溶液)(1.279mL、6.40mmol)を入れた。反応物を80℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を濃縮し、真空オーブン内で乾燥させて、生成物(0.540g、収率

100%)を得た。LC/MS (表A、方法b) $R_t = 0.89$ 分; MS m/z : 369 (M+H)⁺。

【0650】

ステップ2: (R)-1-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。(R)-3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン、塩酸(0.515g、1.272mmol)をテトラヒドロフラン(12mL)に溶解し、窒素下、100mLの反応フラスコ内で攪拌した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.889mL、5.09mmol)を添加し、フラスコを-78℃に冷却した。ホスゲン(トルエン中1M)(1.1mL、1.526mmol)をゆっくりと添加し、次いで5分間攪拌した後、アンモニア(メタノール中7M)(1.454mL、10.18mmol)を添加した。反応物をゆっくりと室温に加温した。反応物を水中にクエンチし、濾過して、濾過された物質を得、これを、15分間かけてアセトニトリル中20~65%0.1%酢酸アンモニウムで溶出する逆相HPLC上で精製して、生成物(0.115g、収率22%、96%ee)を得た。LC/MS (表A、方法d) $R_t = 0.89$ 分; MS m/z : 369 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (dq, J = 1.5, 0.9 Hz, 1H), 7.16 (dq, J = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.49 (t, J = 0.8 Hz, 2H), 4.18 (dt, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.36 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.08 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.69 (ddd, J = 13.2, 9.2, 8.3 Hz, 1H), 2.41 (dddd, J = 13.1, 6.7, 4.0, 1.2 Hz, 1H)。

【0651】

表3に示した化合物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#1)及び対応する芳香族ハロゲン化物を使用して実施例#2と同様の方法で合成し、続いて実施例#3、ステップ1及び実施例#3、ステップ2を行った。

【0652】

【表11】

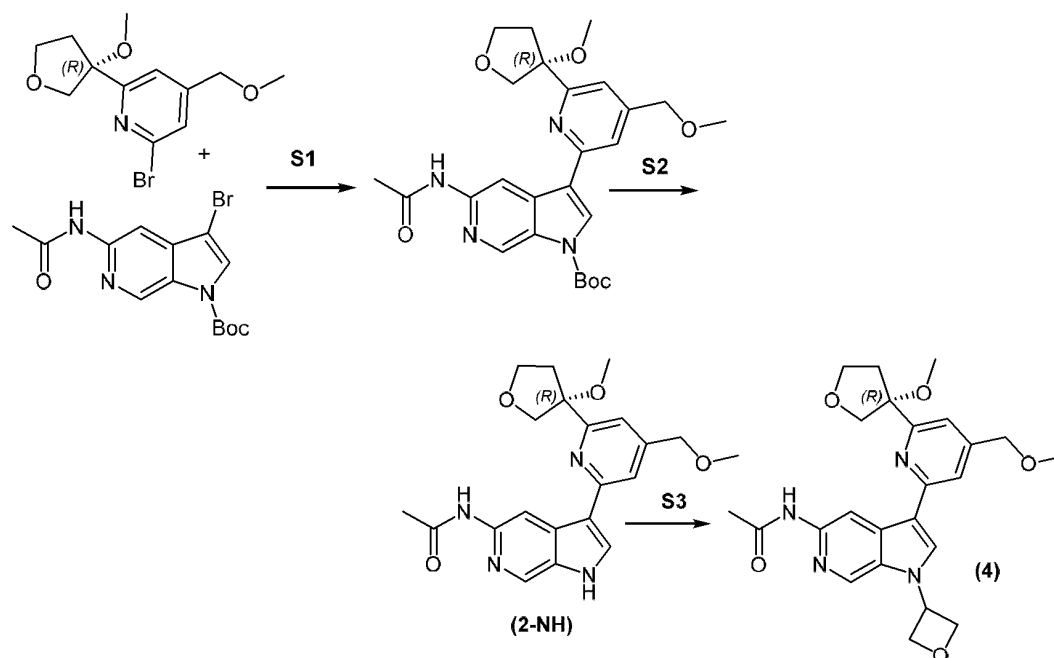
表3.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R_t 分 (方法)	m/z (M+H) ⁺
3.2	(S)-3-(3-ブロモ-5-メチルフェニル)-3-エチルテトラヒドロフラン(調製#10a)	(S)-1-(3-(6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.05 (d)	366
3.3	(R)-3-(3-ブロモ-5-メチルフェニル)-3-エチルテトラヒドロフラン(調製#10)	(R)-1-(3-(6-(3-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.05 (d)	366

【0653】

57. 実施例#4: (R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0654】

【化 1 5 0】



10

【0 6 5 5】

ステップ1：(R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。フラスコに、ジオキサン(18 mL)中のtert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(2.1 g、6.02 mmol)(調製例#1)、ビス(ピノカлат(pinocalato))ジボロン(3.06 g、12 mmol)、酢酸カリウム(1.1 g、12 mmol)を入れた。反応物を窒素で5~10分間脱気した後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I)-ジクロロメタン付加物(Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物)(0.369 g、0.45 mmol)を添加した。反応物を90℃に2時間加熱し、次いで反応物を室温に冷却し、Celite(登録商標)のパッドに通して濾過し、1,4-ジオキサンで洗浄して、ボロネートの濾過溶液を得た。別個のバイアル内で、(R)-2-ブromo-4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(2.2 g、4.37 mmol)(調製例#6)、リン酸カリウム(2.5 g、12 mmol)、1,4-ジオキサン(18.2 mL)及び水(3.6 mL)の混合物を、5分間脱気した。次いで、ボロネートの濾過溶液をこの混合物に添加し、バイアルを密封し、75℃に約25分間加熱した。反応物を室温に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~100%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(2.2 g、収率73%)を得た。LC/MS(表A、方法b)R_t=1.47分;MSm/z:497(M+H)⁺。

20

30

40

【0 6 5 6】

ステップ2：(R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。(R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(2.16 g、4.4 mmol)のエタノール(15 mL)中スラリーを、Biotage(登録商標)マイクロ波中で150℃に20分間加熱した。溶媒を減圧下で濃縮し、残った固体を3 mLのアセトニトリルで摩砕して、生成物を得た。濾液も濃縮し、濾過された固体と合わせ

50

て、追加の生成物（1.2 g、収率69%）を得た。LC/MS（表A、方法b） $R_t = 0.74$ 分；MS m/z ：397（M+H）⁺。

【0657】

ステップ3：（R）-N-（3-（4-（メトキシメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド。（R）-N-（3-（4-（メトキシメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド（200 mg、0.52 mmol）のアセトニトリル（2.6 mL）中スラリーに、炭酸セシウム（0.34 g、0.05 mmol）及び3-ヨードオキセタン（0.15 g、0.79 mmol）を添加し、混合物を75℃に16時間加熱した。追加の3-ヨードオキセタン（0.15 g、0.79 mmol）を添加し、反応物を75℃に5時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水の添加によりクエンチした。水性相を10%メタノール/ジクロロメタン（2×10 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0~10%メタノール/酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（0.13 g、収率55%）を得た。LC/MS（表A、方法d） $R_t = 0.94$ 分；MS m/z ：453（M+H）⁺。¹H NMR（400

MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.24（s, 1H），9.11（s, 1H），8.79（s, 1H），8.71（d, J = 1.0 Hz, 1H），7.81（dt, J = 1.3, 0.7 Hz, 1H），7.25（d, J = 1.3 Hz, 1H），6.00 - 5.82（m, 1H），5.09（t, J = 7.3 Hz, 2H），5.04（td, J = 6.7, 2.4 Hz, 2H），4.54（d, J = 0.8 Hz, 2H），4.22（dd, J = 9.7, 1.2 Hz, 1H），4.11 - 3.96（m, 2H），3.93（d, J = 9.7 Hz, 1H），3.40（s, 3H），3.13（s, 3H），2.79（dt, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H），2.49 - 2.38（m, 1H），2.10（s, 3H）。

【0658】

表4に示した化合物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート（調製例#1）及び対応する芳香族ハロゲン化物を使用して実施例#4と同様の方法で合成し、続いて実施例#4、ステップ2及び実施例#4、ステップ3を行った。

【0659】

【表12】

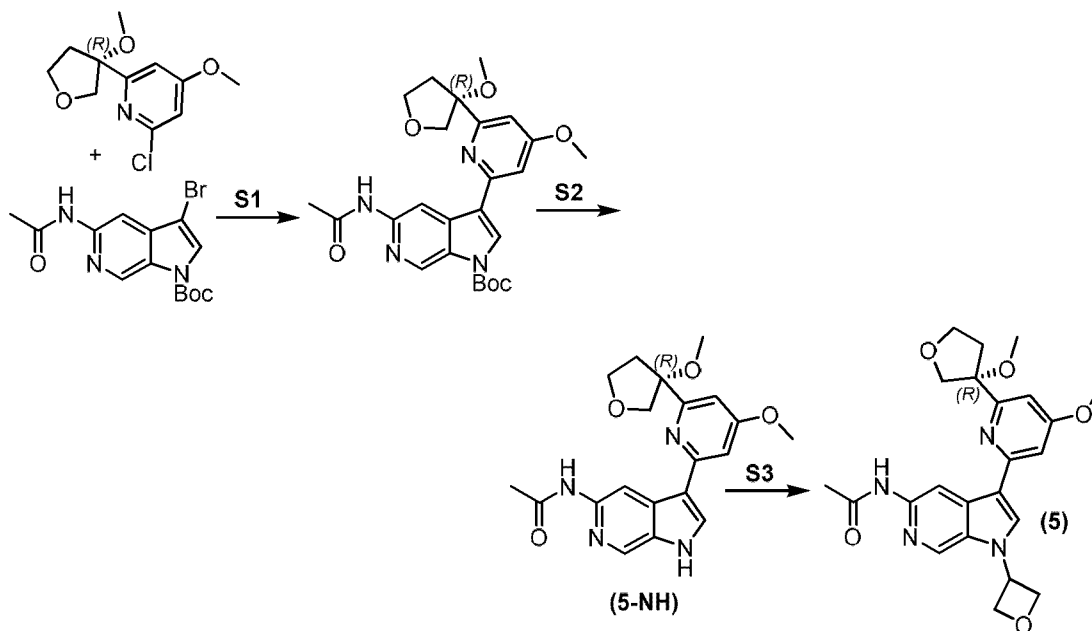
表4.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R_t 分 (方法)	m/z (M+H) ⁺
4.2	(S)-2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#18a)	(S)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.00 (d)	459
4.3	(R)-2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#18)	(R)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.07 (d)	459
4.4	(S)-2-クロロ-4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#22a)	(S)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.97 (d)	439

【0660】

58. 実施例#5: (R)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0661】

【化151】



【0662】

ステップ1: (R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。ジオキサン(5.9 mL)を別個のバイアル内にて窒素気流で脱気した。4 Åモレキュラーシーブを含有する反応バイアル内に、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(529 mg、1.492 mmol)(調製例#1)、酢酸カリウム(293 mg、2.98 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(758 mg、2.98 mmol)及び[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)-ジクロロメタン付加物(Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物)(91 mg、0.112 mmol)をそれぞれ添加し、次いでバイアルを窒素雰囲気下で3回パージした。ジオキサンをバイアルに添加し、次いでこれを95℃に2時間加熱し、次いでバイアルを室温に冷却した。(R)-2-クロロ-4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(400 mg、1.641 mmol)(調製例#22)をジオキサン(5.9 mL)に溶解し、窒素気流下で脱気した。リン酸カリウム(633 mg、2.98 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)(13.66 mg、0.015 mmol)、(1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサー-8-ホスファアダマンタン(PaPH)(8.72 mg、0.030 mmol)及び水(2984 µl)を、反応フラスコに、ボロネートのジオキサン中溶液とともに添加し、最終混合物を5分間脱気し、次いで80℃に2時間加熱した。Suzuki生成物に変換されたら、反応物を室温に冷却し、次いで5%システイン水溶液(20 mL)及びジクロロメタン(DCM)(30 mL)を添加し、次いで混合物を30分間攪拌した。層を分離し、水性層をさらなるDCMで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮して、残留物を得、これを、0~10%メタノール/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(400 mg、収率56%)を得た。LC/MS(表A、方法a)R_t=1.53分;MSm/z:483(M+H)⁺。

【0663】

ステップ2: (R)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。(R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(400mg、0.829mmol)をマイクロ波バイアル内でエタノール(2.7mL)に溶解し、135℃に45分間加熱した。溶媒を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~20%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(277mg、収率44%)を得た。LC/MS(表A、方法a)。R_t=0.86分; MS m/z: 383 (M+H)⁺。

10

【0664】

ステップ3: (R)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。(R)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(277mg、0.724mmol)をジメチルホルムアミド(3.6mL)に溶解し、反応バイアル内で攪拌した。炭酸セシウム(590mg、1.811mmol)及び3-ヨードオキセタン(176μL、2.173mmol)を添加し、反応物を50℃に5時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、反応溶液をフリット漏斗に通して濾過し、シリンジフィルターに通して再度濾過し、MeOHですすいだ。濾液を濃縮して、残留物を得、これを、25~75%アセトニトリル:0.1%酢酸アンモニウム:水で溶出する逆相HPLCにより精製して、生成物(89mg、収率28%)を得た。LC/MS(表A、方法a) R_t=0.97分; MS m/z: 439 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.99 (td, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.76 (dt, J = 13.0, 8.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H)。

20

30

【0665】

表5に示した化合物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#1)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#5と同様の方法で合成し、続いて(S)-テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホネート(調製例#30)を使用して実施例#5、ステップ2及びステップ3を行った。

【0666】

【表 1 3】

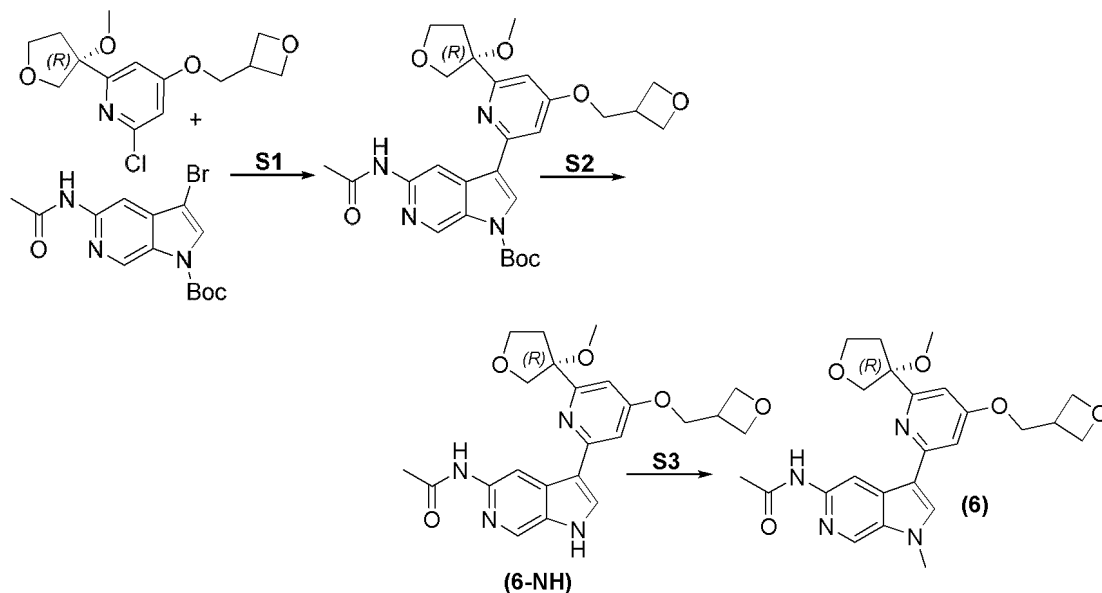
表 5.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分 (方法)	m/z (M+H) ⁺
5.2	(R)-2-クロロ-4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#22)	N-(3-(4-メトキシ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.03 (d)	453
5.3	(S)-2-クロロ-4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#22a)	N-(3-(4-メトキシ-6-((S)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.03 (d)	453

【0667】

59. 実施例 # 6 : (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0668】

【化152】



【0669】

ステップ1: (R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。4 Åモレキュラーシーブを含むtert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (0.970 g, 2.74 mmol) (調製例#1)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.182 g, 4.66 mmol) 及び酢酸カリウム (0.538 g, 5.48 mmol) のジオキサン (8.30 mL) 中混合物を、窒素で約15分間パージした。[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)-ジクロロメタン付加物 (Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物) (0.168 g, 0.205 mmol) を反応物に添加し、次いで反応物を約10

0℃で約90分間加熱した。反応物を熱から取り出し、Celite（登録商標）で濾過して、(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン(0.821g、2.74mmol)（調製例#23）を含有するフラスコに入れた。濾過ケーキをジオキサン(8.30mL)ですすいだ。濾液に、リン酸カリウム(1.163g、5.48mmol)及び水(1.660mL)を添加し、反応溶液を窒素で脱気した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)(0.100g、0.110mmol)及び(1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサ-8-ホスファアダマンタン(PaPH)(0.064g、0.219mmol)を添加し、反応混合物を約85℃で約30分間撹拌した。次いで、反応物を熱から取り出し、室温で16時間放置した。酢酸エチル(130mL)及び5%システイン/NaHCO₃水溶液(100mL)を反応混合物に添加し、約10分間撹拌した。反応混合物をCelite（登録商標）で濾過し、有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~100%酢酸エチル/ヘプタンで溶出し、次いで10%メタノール/ジクロロメタンに増加させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.559g、収率38%)を得た。LC/MS（表A、方法a）R_t=1.41分；MSm/z：539（M+H）⁺。

【0670】

ステップ2：(R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。マイクロ波バイアル内の(R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート（ステップ1、0.559g、1.038mmol）のエタノール(10.38mL)中混合物を、Biotage（登録商標）マイクロ波中、約150℃で約20分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、摩砕し、エタノール(EtOH)で濾過し、EtOHですすいで、濾過された物質を得、これを60℃の真空オーブン内で約4時間乾燥させて、生成物(0.432g、収率95%)を得た。LC/MS（表A、方法a）R_t=0.83分；MSm/z：439（M+H）⁺。

【0671】

ステップ3：(R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。(R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(0.400g、0.912mmol)及び炭酸セシウム(0.594g、1.824mmol)のアセトニトリル(9.12mL)中懸濁液に、室温でヨードメタン(0.063mL、1.003mmol)を添加した。反応物を室温で約16時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを10%メタノール/ジクロロメタン(MeOH/DCM)に溶かし、濾過し、MeOHですすいだ。次いで、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~10%MeOH/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.2978g、収率71%)を得た。LC/MS（表A、方法d）R_t=0.93分；MSm/z：453（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.17 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 7.9, 6.1 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 4H), 3.45 (ddd, J = 13.7, 7.6, 6.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.78 (dt, J = 13.1, 8.7 Hz

10

20

30

40

50

, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).

【0672】

表6に示した化合物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#1)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#6と同様の方法で合成した。

【0673】

【表14】

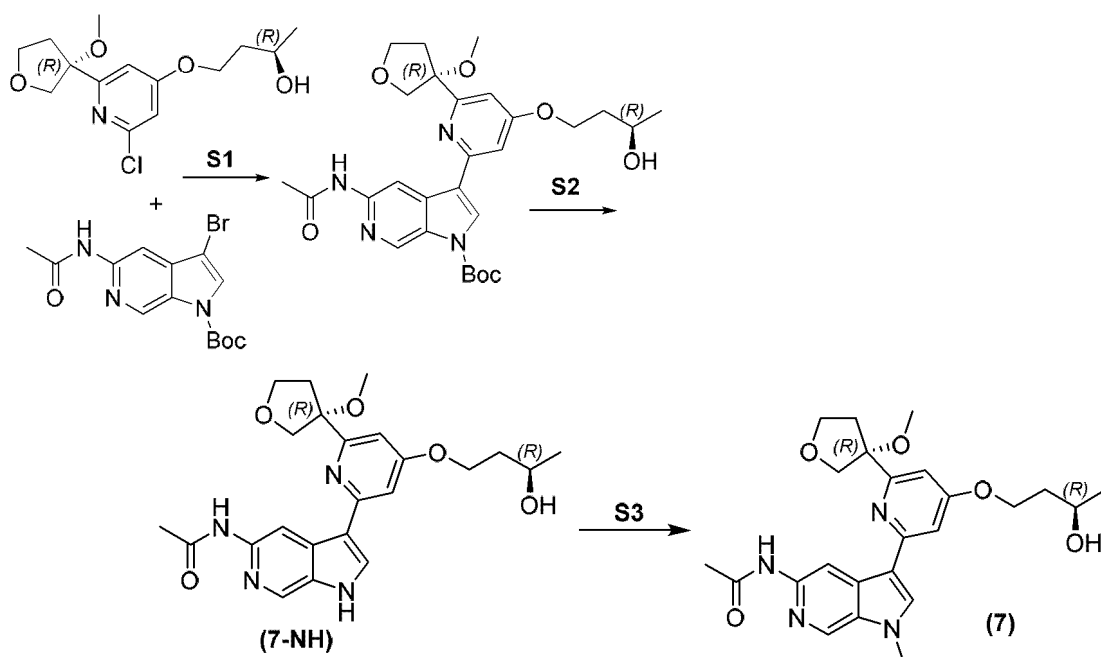
表6.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分 (方法)	m/z (M+H) +
6.2	(S)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン (調製#37)	(S)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.93 (d)	453
6.3	(R)-2-((2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)アセトニトリル(調製#38)	(R)-N-(3-(4-(シアノメトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.97 (d)	422

【0674】

60. 実施例#7: N-(3-(4-(R)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0675】

【化153】



【0676】

ステップ1: tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-(R)-3-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シブトキシ) - 6 - ((R) - 3 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - カルボキシレート。バイアルに、4 Å モレキュラーシーブを含むジオキサン (1.694 mL) 中の *tert*-ブチル 5 - アセトアミド - 3 - ブロモ - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - カルボキシレート (0.25 g, 0.706 mmol) (調製例 # 1)、ビス (ピノカрат) ジボロン (0.358 g, 1.412 mmol)、酢酸カリウム (0.139 g, 1.412 mmol) を入れた。反応物を窒素で 10 分間脱気した後、[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) - ジクロロメタン付加物 (Pd(dppf)Cl₂-DCM 付加物) (0.043 g, 0.053 mmol) を添加した。反応物を 90 °C に 1 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、Celite (登録商標) のパッドで濾過して、(R) - 4 - ((2 - クロロ - 6 - ((R) - 3 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) ブタン - 2 - オール (0.250 g, 0.828 mmol) (調製例 # 24)、リン酸カリウム (0.440 g, 2.071 mmol)、ジオキサン (2.371 mL) 及び水 (0.474 mL) を含有するフラスコに入れた。反応物を窒素で 5 分間脱気した後、(1S, 3R, 5R, 7S) - 1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 8 - フェニル - 2, 4, 6 - トリオキサ - 8 - ホスファアダマンタン (PaPH) (0.012 g, 0.041 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂(dba)₃) (0.019 g, 0.021 mmol) を添加した。反応物を密封し、75 °C に 1 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、5 % システイン水溶液と 10 % メタノール / ジクロロメタン (MeOH / DCM) との間で分配した。有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0 ~ 10 % MeOH / 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0.135 g, 収率 33 %) を得た。LC / MS (表 A、方法 b) R_t = 1.38 分; MS m/z : 541 (M+H)⁺。

【0677】

ステップ 2 : N - (3 - (4 - ((R) - 3 - ヒドロキシブトキシ) - 6 - ((R) - 3 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) アセトアミド。マイクロ波バイアルに、エタノール (2 mL) 中の *tert*-ブチル 5 - アセトアミド - 3 - (4 - ((R) - 3 - ヒドロキシブトキシ) - 6 - ((R) - 3 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - カルボキシレート (0.127 g, 0.211 mmol) を入れた。反応物を 150 °C に 20 分間加熱し、次いで室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去して、生成物 (0.087 g, 収率 84 %) を得た。LC / MS (表 A、方法 b) R_t = 0.85 分; MS m/z : 441 (M+H)⁺。

【0678】

ステップ 3 : N - (3 - (4 - ((R) - 3 - ヒドロキシブトキシ) - 6 - ((R) - 3 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) アセトアミド。バイアルに、アセトニトリル (1.9 mL) 中の N - (3 - (4 - ((R) - 3 - ヒドロキシブトキシ) - 6 - ((R) - 3 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) アセトアミド (0.085 g, 0.174 mmol)、炭酸セシウム (0.113 g, 0.347 mmol) 及びヨードメタン (0.012 mL, 0.191 mmol) を入れた。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、10 % メタノール / ジクロロメタン (MeOH / DCM) で 3 回抽出した。有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0 ~ 10 % MeOH / 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0.045 g, 収率 57 %) を得た。LC / MS (表 A、方法 d) R_t = 0.94 分; MS m/z : 455 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H),

4.57 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 3.84 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.74 (dt, $J = 13.2, 8.6$ Hz, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

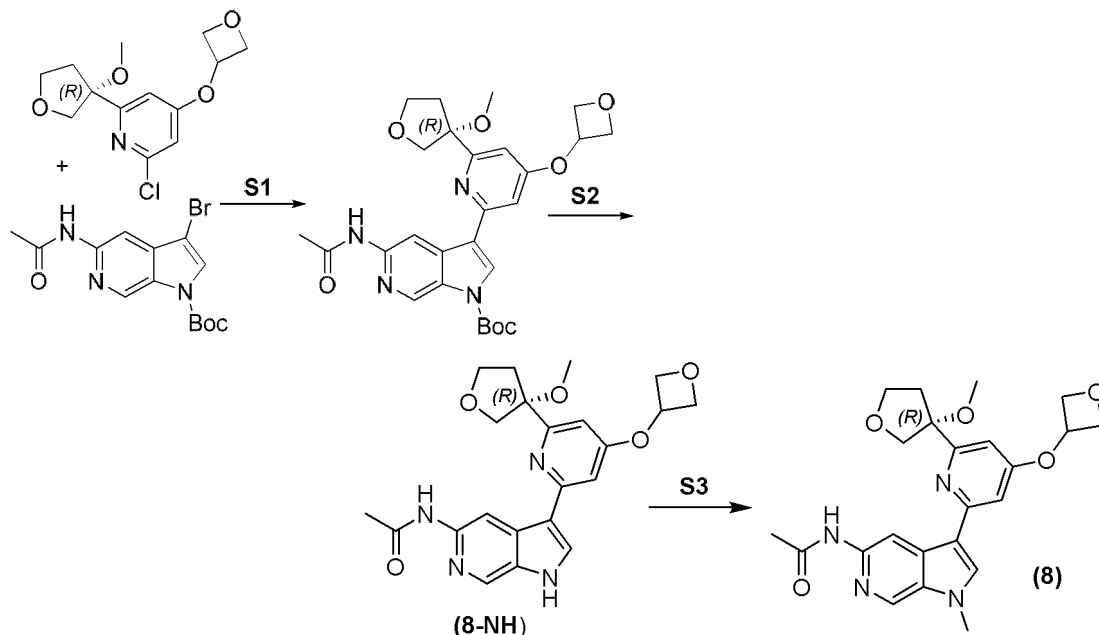
【0679】

61. 実施例#8: (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0680】

【化154】

10



20

【0681】

ステップ1: (R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。4 Åモレキュラーシーブを含むtert-ブチル5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (0.425 g, 1.2 mmol) (調製例#1)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.457 g, 1.800 mmol) 及び酢酸カリウム (0.353 g, 3.60 mmol) のジオキサン (10.00 mL) 中溶液を、窒素で約15分間パージした。[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)-ジクロロメタン付加物 (Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物) (0.098 g, 0.120 mmol) を添加し、次いで密封バイアル内にて約110℃で約90分間加熱した。反応物を熱から取り出し、Celite (登録商標) で濾過して新しい反応バイアルに入れ、4 mL のジオキサンですすいだ。濾液に、(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン (0.327 g, 1.143 mmol) (調製例#25)、リン酸カリウム (0.728 g, 3.43 mmol) 及び水 (2 mL) を添加した。窒素で約10分間脱気し、次いで (1S, 3R, 5R, 7S)-1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサ-8-ホスファアダマンタン (PaPH) (0.033 g, 0.114 mmol) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (Pd₂(dba)₃) (0.052 g, 0.057 mmol) を添加し、さらに2分間脱気した。反応物を約80℃に約25分間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、5%システイン水溶液/NaHCO₃水溶液 (30 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) で希釈し、Celite (登録商標) で濾過し、酢酸エチルですすいだ。有機層を分離し、

30

40

50

MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0～10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.659 g、収率100%)を得た。LC/MS(表A、方法a) R_t = 1.42分; MS m/z: 525 (M+H)⁺。

【0682】

ステップ2: (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。(R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(0.600 g、1.143 mmol)のエタノール(4 mL)中溶液を、Biotage(登録商標)マイクロ波中で約150℃に約20分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、次いでこれを、0～10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.276 g、収率57%)を得た。LC/MS(表A、方法a) R_t = 0.83分; MS m/z: 425 (M+H)⁺。

10

【0683】

ステップ3: (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。(R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(0.276 g、0.650 mmol)及び炭酸セシウム(0.424 g、1.301 mmol)のアセトニトリル(6.50 mL)中溶液に、室温でヨードメタン(0.045 mL、0.715 mmol)を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、有機層を減圧下で除去して、残留物及び最少量の水を得、これを水で摩砕し、濾過し、水ですすいで、濾過された物質を得た。次いで、濾過された物質をジメチルスルホキシドに溶解し、20～75%アセトニトリル/水(10 mM酢酸アンモニウム緩衝液を含む)で溶出する逆相HPLCにより精製して、生成物(0.150 g、収率50%)を得た。LC/MS(表A、方法d) R_t = 0.94分; MS m/z: 439 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.50 (tt, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 5.15 - 4.92 (m, 2H), 4.62 (ddt, J = 7.2, 4.8, 1.1 Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.75 (dt, J = 13.1, 8.6 Hz, 1H), 2.41 (dddd, J = 13.1, 6.8, 4.0, 1.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H)。

20

30

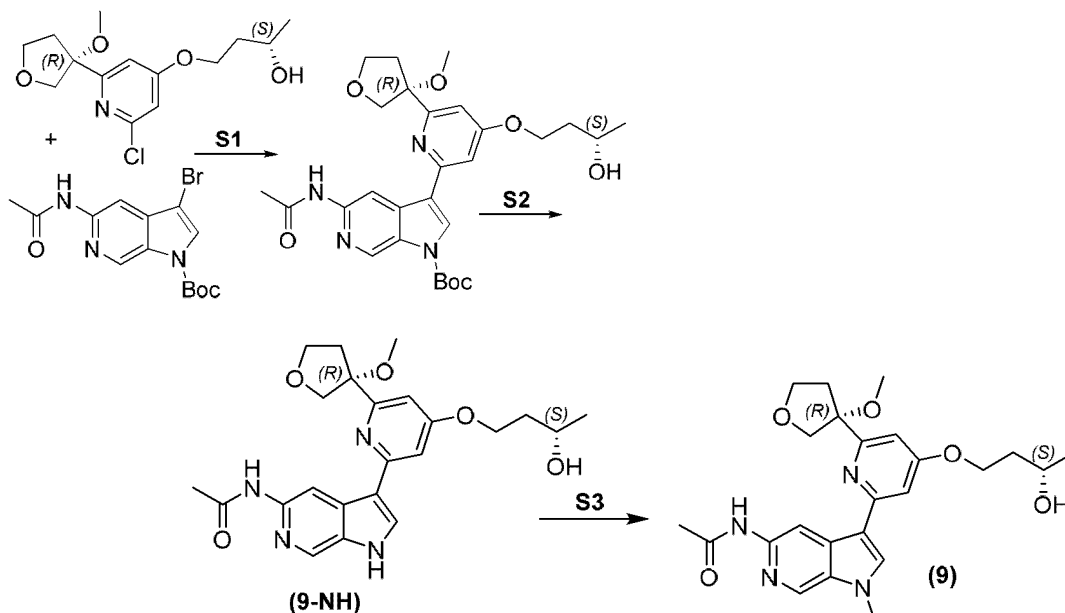
【0684】

62. 実施例#9: N-(3-(4-((S)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

40

【0685】

【化 1 5 5】



10

【0686】

ステップ1: tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-((S)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。ジオキサン(1.9 mL)を別個のバイアル内にて窒素気流で脱気した。4 Åモレキュラーシーブを含有する反応バイアル内に、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(269 mg、0.759 mmol)(調製例#1)、酢酸カリウム(149 mg、1.519 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(386 mg、1.519 mmol)及び[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)-ジクロロメタン付加物(Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物)(46.5 mg、0.057 mmol)をそれぞれ添加し、次いでバイアルを窒素雰囲気下で3回パーズした。ジオキサンをバイアルに添加し、次いでこれを95℃に2時間加熱した。臭化物からボロネートへの変換後、バイアルを室温に冷却した。(S)-4-((2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ブタン-2-オール(275 mg、0.911 mmol)(調製例#26)をジオキサン(1.3 mL)に溶解し、窒素気流下で脱気した。リン酸カリウム(322 mg、1.519 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)(20.86 mg、0.023 mmol)、(1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサ-8-ホスファアダマンタン(PaPH)(13. mg、0.046 mmol)及び水(524 µl)を、反応フラスコに、ピリジンボロネートのジオキサン中溶液とともに添加し、最終混合物を5分間脱気し、次いで80℃に1時間加熱した。Suzuki生成物に変換されたら、反応物を室温に冷却し、次いで5%システイン水溶液(20 mL)及びジクロロメタン(DCM)(30 mL)を添加し、次いで混合物を30分間攪拌した。層を分離し、水性層をDCMでもう1回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮して、残留物を得、これを、0~100%酢酸エチル:DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(180 mg、収率44%)を得た。LCMS(表A、方法a)R_t=2.35分;MSm/z:655(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.36(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.97(d, J=1.2 Hz, 1H), 8.58(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.52(d, J=2.1 Hz, 1H), 6.93(d, J=2.1 Hz, 1H), 4.57(d, J=4.9 Hz, 1H), 4.28-4.13(m, 3H), 3.95-

20

30

40

50

3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 0H), 3.10 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.08 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 1.4 Hz, 9H), 1.12 (d, J = 4.5 Hz, 2H).

【0687】

ステップ2: N-(3-(4-((S)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-((S)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (180 mg, 0.333 mmol) をエタノール (1.6 mL) に溶解し、攪拌し、マイクロ波バイアル内で約130℃に約30分間加熱した。次いで、反応物を濃縮乾固して、生成物 (145 mg, 収率99%) を得た。LCMS (表A、方法b) $R_t = 0.86$ 分; MS m/z: 441 (M+H)⁺。

10

【0688】

ステップ3: N-(3-(4-((S)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。炭酸セシウム (161 mg, 0.494 mmol) 及びヨードメタン (22.64 μ l, 0.362 mmol) を、アセトニトリル (3.3 mL) に溶解したN-(3-(4-((S)-3-ヒドロキシブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (145 mg, 0.329 mmol) を含有する反応バイアルに添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を水で希釈し、次いで10%メタノール/ジクロロメタン (MeOH/DCM) 溶液で2回抽出した。有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮乾固して、残留物を得、これを、0~10%MeOH/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (45 mg, 収率30%) を得た。LC/MS (表A、方法d) $R_t = 0.95$ 分; MS m/z: 455 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.08 (m, 4H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.89 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.10 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 2.74 (dt, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.12 (dd, J = 6.2, 0.8 Hz, 3H)。

20

30

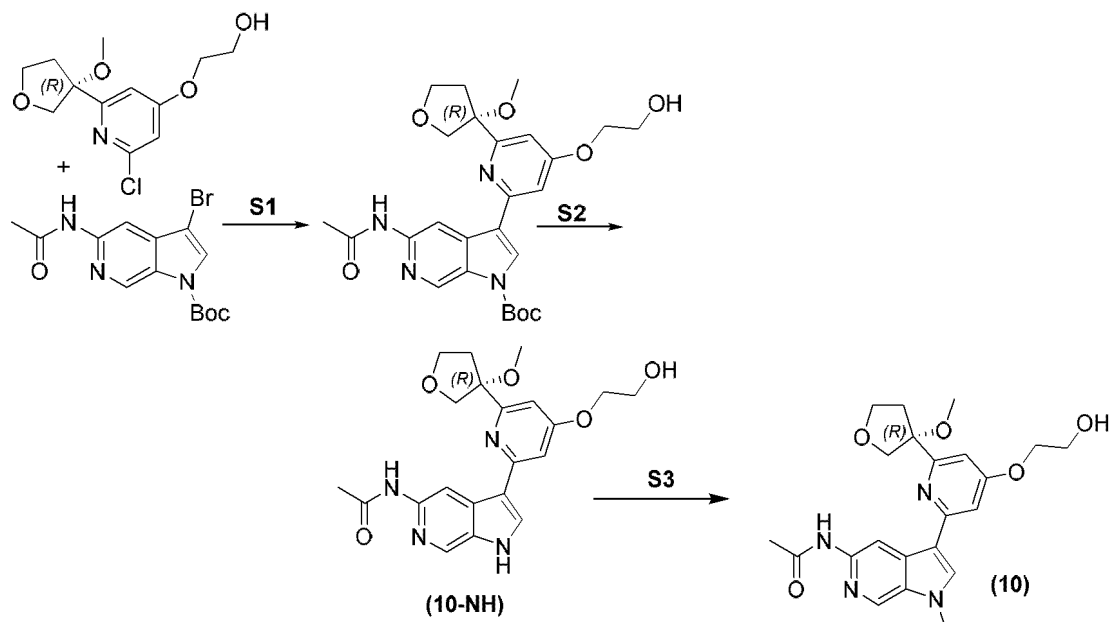
【0689】

63. 実施例#10: (R)-N-(3-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0690】

40

【化 1 5 6】



10

【0691】

ステップ1: (R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (0.571 g, 1.611 mmol) (調製例#1)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.584 g, 2.302 mmol)、酢酸カリウム (0.376 g, 3.84 mmol) 及び4 Åモレキュラーシーブのジオキサン (13 mL) 中溶液を、窒素で30分間スパーキングした後、[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)-ジクロロメタン付加物 (Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物) (0.125 g, 0.153 mmol) を添加した。反応物を95℃に2時間加熱し、Celite (登録商標) のパッドに通して濾過し、ジオキサンですすいだ。このジオキサン溶液に、(R)-2-(2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エタノール (0.420 g, 1.534 mmol) (調製例#27)、リン酸カリウム (0.977 g, 4.60 mmol) 及び水 (1.534 mL) を添加した。混合物を窒素で30分間スパーキングした後、(1S, 3R, 5R, 7S)-1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサ-8-ホスファアダマンタン (PaPH) (0.027 g, 0.092 mmol) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd₂(dba)₃) (0.042 g, 0.046 mmol) を添加した。反応物を密封し、80℃に2時間加熱した。反応物を冷却し、Celite (登録商標) のパッドに通して濾過し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~15%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0.513 g, 収率65%) を得た。LCMS (表A、方法a) R_t = 1.23分; MS m/z: 513.3 (M+H)⁺。

20

30

40

【0692】

ステップ2: (R)-N-(3-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。(R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (0.514 g, 1.003 mmol) のエタノール (3.3 mL) 中溶液を、マイク

50

ロ波中、150℃で20分間加熱した。次いで、反応物を減圧下で濃縮して、生成物（0.415 g、収率100%）を得た。LCMS（表A、方法a） $R_t = 0.67$ 分；MS m/z ：413.3（M+H）⁺。

【0693】

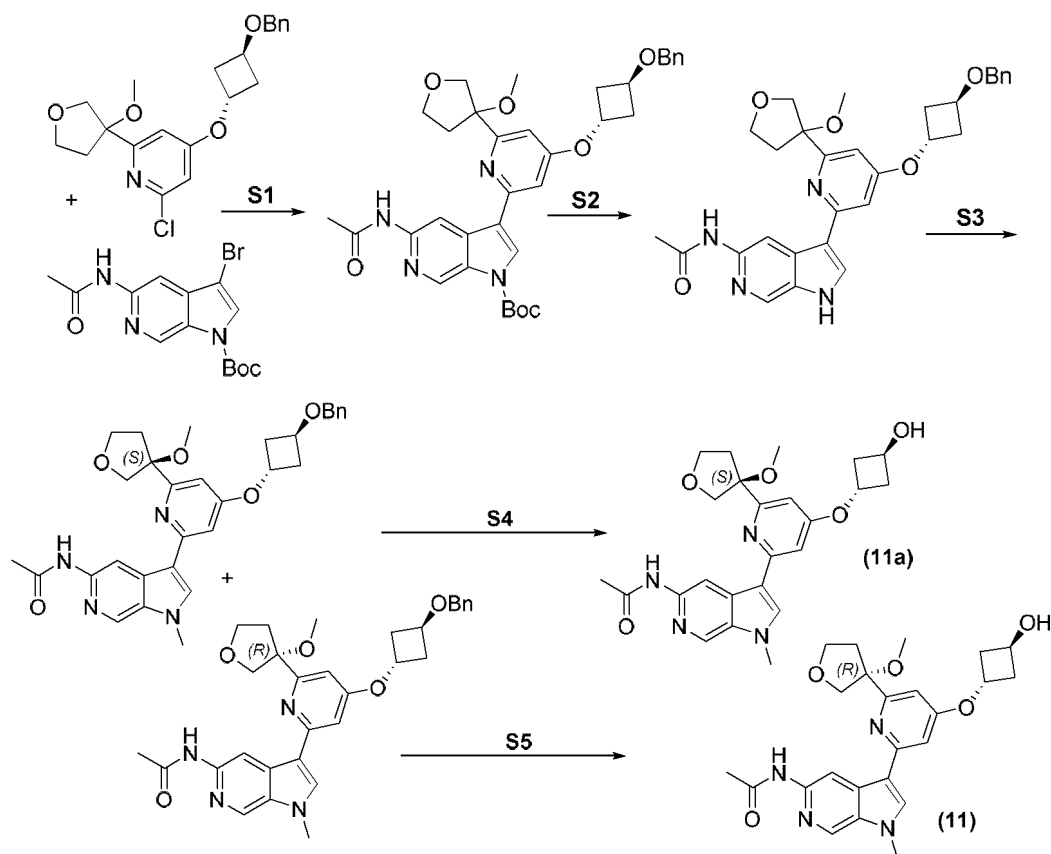
ステップ3：（R）-N-（3-（4-（2-ヒドロキシエトキシ）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド。（R）-N-（3-（4-（2-ヒドロキシエトキシ）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド（0.415 g、1.005 mmol）のアセトニトリル（10.05 mL）中溶液を、炭酸セシウム（0.491 g、1.508 mmol）、続いてヨードメタン（0.069 mL、1.106 mmol）で処理した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮して、残留物を得、これを、0～15%メタノール／ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（0.198 g、収率46%）を得た。LCMS（表A、方法c） $R_t = 0.81$ 分；MS m/z ：427.3（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-*d*₆） δ 10.17（s, 1H）, 9.04（s, 1H）, 8.61（d, $J = 1.0$ Hz, 1H）, 8.32（s, 1H）, 7.26（d, $J = 2.2$ Hz, 1H）, 6.83（d, $J = 2.2$ Hz, 1H）, 4.95 - 4.88（m, 1H）, 4.20 - 4.11（m, 3H）, 4.07 - 4.01（m, 1H）, 3.98（t d, $J = 8.2, 6.9$ Hz, 1H）, 3.93（s, 3H）, 3.91（d, $J = 9.6$ Hz, 1H）, 3.78（q, $J = 5.3$ Hz, 2H）, 3.13（s, 3H）, 2.77（dt, $J = 13.1, 8.6$ Hz, 1H）, 2.47 - 2.37（m, 1H）, 2.09（s, 3H）。

【0694】

64. 実施例#11及び#11a：N-（3-（4-（（trans）-3-ヒドロキシシクロブトキシ）-6-（（R）-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド及びN-（3-（4-（（trans）-3-ヒドロキシシクロブトキシ）-6-（（S）-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド

【0695】

【化 1 5 7】



10

20

【0 6 9 6】

ステップ1: *tert*-ブチル 5-アセトアミド-3-(4-(*trans*)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1*H*-ピロロ[2,3-*c*]ピリジン-1-カルボキシレート。反応バイアル内に、ジオキサン(12 mL)中の *tert*-ブチル 5-アセトアミド-3-ブromo-1*H*-ピロロ[2,3-*c*]ピリジン-1-カルボキシレート(0.492 g、1.389 mmol)(調製例#1)、 $B_2(Pin)_2$ (ビス(ピナコラト)ジボロン)(0.529 g、2.084 mmol)及び酢酸カリウム(0.273 g、2.78 mmol)を添加して、褐色溶液を得た。4 Åモレキュラーシーブを添加し、窒素で30分間スパーキングし、次いで[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)-ジクロロメタン付加物($Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 付加物)(0.170 g、0.208 mmol)を添加し、混合物を95℃で7時間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)のパッドに通して濾過し、ジオキサンで洗浄した。4-(*trans*)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(0.650 g、1.667 mmol)(調製例#28)、リン酸カリウム(0.295 g、1.389 mmol)及び水(1.2 mL)を添加し、混合物を窒素で15分間スパーキングした。(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*S*)-1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサー-8-ホスファアダマンタン(*PaPH*)(0.041 g、0.139 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)($Pd_2(dba)_3$)(0.064 g、0.069 mmol)を添加し、混合物を75℃で90分間加熱した。反応物を室温に冷却し、Celite(登録商標)のパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水(30 mL)と酢酸エチル(50 mL)との間で分配し、水層を分離し、酢酸エチル(10 mL)でさらに抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で脱水し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、10~100%酢酸エチル:ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(370 mg、収率

30

40

50

42%)を得た。LCMS (表A、方法a) $R_t = 2.00$ 分; $MSm/z: 629.32$ ($M+H$)⁺。

【0697】

ステップ2: N-(3-(4-((trans)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。丸底フラスコ内に、n-プロパノール(50mL)中のtert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-((trans)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(0.872g、1.708mmol)を添加して、褐色溶液を得た。10
反応物を100℃に36時間加熱し、次いでこれを室温に冷却し、減圧下で濃縮して、生成物(296mg、収率87%)を得た。LCMS (表A、方法a) $R_t = 1.45$ 分; $MSm/z: 529.16$ ($M+H$)⁺。

【0698】

ステップ3: N-(3-(4-((trans)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド及びN-(3-(4-((trans)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-6-((S)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。反応バイアル内に、アセトニトリル(10mL)中のN-(3-(4-((trans)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(0.296g、0.560mmol)、炭酸セシウム(0.049mL、0.616mmol)及びヨードメタン(0.070mL、1.120mmol)を添加して、褐色溶液を得た。20
反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、10~100%酢酸エチル/ヘプタンで溶出し、次いで10%メタノール/ジクロロメタンに増加させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ生成物(0.255g)を得た。生成物をキラルHPLC(表2、方法11)によりさらに精製して、R-異性体(0.069g、収率23%、>99% ee、 $R_t = 20.48$ 分)及びS-異性体(0.070g、収率22%、>99% ee、 $R_t = 16.45$ 分)を得た。LCMS (表A、方法a) $R_t = 1.56$ 分; $MSm/z: 543.16$ ($M+H$)⁺。30

【0699】

ステップ4: N-(3-(4-((trans)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)-6-((S)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。窒素でバージしたステンレス鋼水素化容器内に、水酸化パラジウム(0.014g、0.013mmol)を添加し、続いてN-(3-(4-((trans)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-6-((S)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(0.070g、0.129mmol)のメタノール(25mL)中溶液を添加し、混合物を80℃にて60psi(H₂ガス)で5時間水素化した。40
反応混合物を窒素上でCelite(登録商標)のパッドに通して濾過し、メタノールで洗浄し、溶媒を濃縮して、S異性体生成物(0.028g、収率45%)を得た。LCMS (表A、方法d) $R_t = 0.90$ 分; $MSm/z: 453.23$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.02 (p, J = 5.5 Hz, 1H) 50

), 4.41 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 9.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.77 (dt, $J = 13.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 6H), 2.10 (s, 3H).

【0700】

ステップ5: N-(3-(4-(trans)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)-6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。窒素でパージしたステンレス鋼水素化容器内に、水酸化パラジウム(9.06 mg、0.013 mmol)を添加し、続いてN-(3-(4-(trans)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(0.070 g、0.129 mmol)のメタノール(25 mL)中溶液を添加し、混合物を80℃にて60 psi (H₂ガス)で5時間水素化した。次いで、反応混合物を窒素上でCelite(登録商標)のパッドに通して濾過し、メタノールで洗浄し、溶媒を濃縮して、R異性体生成物(0.037 g、収率61%)を得た。LCMS(表A、方法d) $R_t = 0.90$ 分; MS m/z : 453.23 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.02 (p, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 9.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.77 (dt, $J = 13.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 6H), 2.10 (s, 3H).

【0701】

表11に示した化合物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#1)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#11と同様の方法で合成し、続いて実施例#11ステップ2~5を行った。

【0702】

【表15】

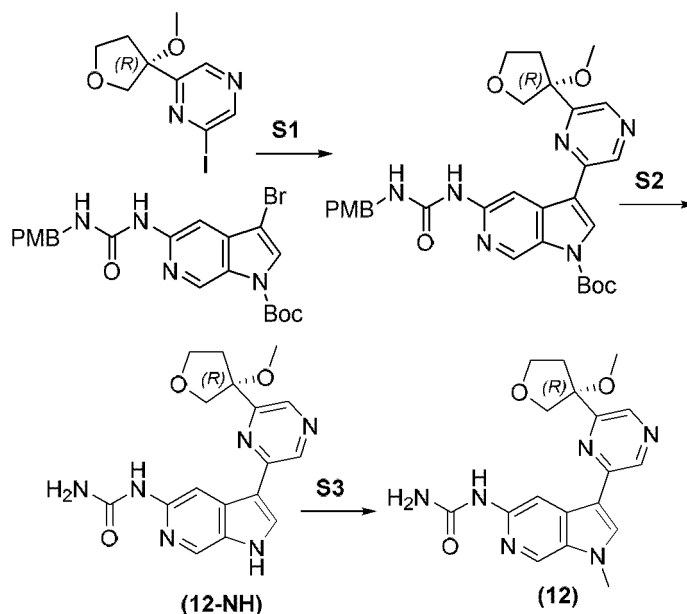
表 11.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R_t 分(方法)	m/z (M+H) ⁺
11.2	4-((cis)-3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#41)	N-(3-(4-((cis)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)-6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.88 (d)	453

【0703】

65. 実施例#12: (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

【0704】

【化 1 5 8】



10

【0705】

ステップ1: (R)-tert-ブチル5-(3-(4-メトキシベンジル)ウレイド)-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。4 Åモレキュラーシーブを含むtert-ブチル3-ブromo-5-(3-(4-メトキシベンジル)ウレイド)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(0.625g、1.315mmol)(調製例#12)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.501g、1.972mmol)及び酢酸カリウム(0.258g、2.63mmol)のジオキサン(4.98mL)中混合物を、窒素で約15分間バージした。[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)-ジクロロメタン付加物(Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物)(0.081g、0.099mmol)を添加し、次いで約95℃で約2時間加熱した。反応混合物をCelite(登録商標)で濾過して新しいフラスコに入れ、ジオキサン(4.98mL)ですすいだ。濾液に、(R)-2-ヨード-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン(0.443g、1.446mmol)(調製例#19)、リン酸カリウム(0.558g、2.63mmol)及び水(0.996mL)を添加した。混合物を約20分間脱気し、次いで[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)-ジクロロメタン付加物(Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物)(0.081g、0.099mmol)を添加した。反応物を約85℃に約20分間加熱した。反応物を室温に冷却し、窒素で脱気し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)(0.036g、0.039mmol)及び(1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサ-8-ホスファアダマンタン(PaPH)(0.023g、0.079mmol)を添加した。反応物を約85℃に約15分間加熱した。さらに追加の150mgの(R)-2-ヨード-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジンを添加し、約85℃で1時間加熱を続けた。反応物を熱から取り出し、室温に冷却した。80mLの5%システイン/NaHCO₃水溶液を添加し、10%メタノール/ジクロロメタン(MeOH/DCM)(120mL)中に抽出した。有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~5%MeOH/DCMで溶出し、次いで勾配を5~10%MeOH/DCMに増加させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.970g、収率89%)を得た。LC/MS(表A、方法a)R_t=1.72分;MSm/z:575(M+H)⁺。PMB=4-メトキシベンジル;Boc=t-ブトキシカルボ

20

30

40

50

ニル。

【0706】

ステップ2: (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。(R)-tert-ブチル5-(3-(4-メトキシベンジル)ウレイド)-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(0.970 g, 1.165 mmol)のジクロロエタン(3.88 mL)中溶液に、トリフルオロ酢酸(TFA)(1.346 mL, 17.47 mmol)を添加した。反応物を約75℃に約23時間加熱した。さらなるTFA(0.449 mL, 5.82 mmol)を添加し、約75℃にさらに2時間加熱した。反応物を、水溶液がわずかに塩基性になるまで飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、10%メタノール/ジクロロメタン溶液で抽出した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過して、濾液を得た。MgSO₄を水に溶解し、濾過して、さらなる濾液を得た。2つの濾液を合わせ、容量を減少させて、約25 mLの溶液中の残留物を得、次いでこれを、10~50%アセトニトリル/水(10 mM酢酸アンモニウム緩衝液)で溶出する逆相HPLCにより精製して、生成物(0.124 g, 収率30%)を得た。LC/MS(表A、方法a) R_t=0.63分; MS m/z: 355 (M+H)⁺。

10

【0707】

ステップ3: (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。(R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素(0.064 g, 0.181 mmol)及び炭酸セシウム(0.118 g, 0.361 mmol)のアセトニトリル(2.258 mL)中混合物に、ヨードメタン(0.012 mL, 0.199 mmol)を添加した。反応物を室温で約3.5時間攪拌した。さらなるヨードメタン(4.52 μL, 0.072 mmol)を添加し、室温で約16時間攪拌を続けた。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルを添加し、有機層を減圧下で除去して、残留物を得、次いでこれを、10~65%アセトニトリル/水(10 mM酢酸アンモニウム緩衝液)で溶出する逆相HPLCにより精製して、生成物(0.045 g, 収率61%)を得た。LC/MS(表A、方法d) R_t=0.74分; MS m/z: 369 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 6.58 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 9.8, 1.3 Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.71 (dt, J = 13.2, 8.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 1H)。

20

30

【0708】

表12aに示した化合物は、tert-ブチル3-ブロモ-5-(3-(4-メトキシベンジル)ウレイド)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#12)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#12と同様の方法で合成し、続いて実施例#12、ステップ2及びステップ3を行った。

40

【0709】

【表 16】

表 12a.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _f 分 (方法)	m/z (M+H) ⁺
12.2	(S)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル(調製#9a)	(S)-1-(3-(4-シアノ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	0.96 (d)	393
12.3	(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル(調製#9)	(R)-1-(3-(4-シアノ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	0.96 (d)	393
12.4	(S)-2-ブromo-4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#6a)	(S)-1-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	0.89 (d)	412
12.5	(R)-2-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#18)	(R)-1-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.04(d)	418
12.6	(R)-2-クロロ-4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#22)	(R)-1-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	0.93(d)	398
12.7	(S)-2-クロロ-4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#22a)	(S)-1-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	0.93(d)	398

【0710】

表 12b に示した化合物は、tert-ブチル 3-ブromo-5-(3-(4-メトキシベンジル)ウレイド)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#12)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#12と同様の方法で合成し、続いて2,2-ジフルオロシクロプロピル4-メチルベンゼンスルホネート(調製例#32)を使用して実施例#12、ステップ2及びステップ3を行った。生成物を、表2、方法17を使用するキラルSFCにより精製した。

【0711】

10

20

30

40

【表 17】

表 12b.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分 (方法)	m/z (M+H) +
12a.2	(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル(調製#9)	1-(3-(4-シアノ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.19 (d) 5.9 (17)	455
12a.3	(R)-2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)イソニコチノニトリル(調製#9)	1-(3-(4-シアノ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.19 (d) 5.6 (17)	455

【0712】

表 12c に示した化合物は、tert-ブチル 3-ブromo-5-(3-(4-メトキシベンジル)ウレイド)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例 #12) 及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例 #12 と同様の方法で合成し、続いて (S)-テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホネート(調製例 #30)、(R)-テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホネート(調製例 #35) 又は 3-ヨードオキセタンのいずれかを使用して実施例 #12、ステップ 2 及びステップ 3 を行った。

【0713】

【表 18】

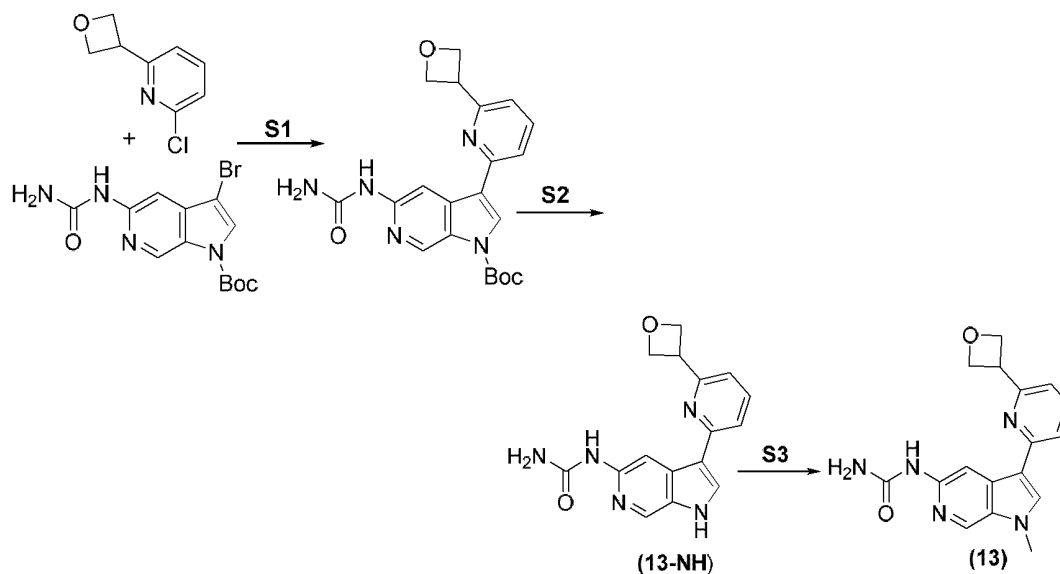
表 12c.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分 (方法)	m/z (M+H) +
12b.2	(R)-2-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#18)	1-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.08(d)	474
12b.3	(R)-2-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#18)	1-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.08(d)	474
12b.4	(R)-2-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#18)	(R)-1-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	1.02(d)	460

【0714】

66. 実施例 #13: 1-(1-メチル-3-(6-(オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

【0715】

【化 1 5 9】



10

【0716】

ステップ1: *tert*-ブチル 3-(6-(オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-5-ウレイド-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。4 Åモレキュラーシーブを含む *tert*-ブチル 3-ブromo-5-ウレイド-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (0.5 g, 1.408 mmol) (調製例 #4)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.536 g, 2.112 mmol) 及び酢酸カリウム (0.414 g, 4.22 mmol) のジオキサン (14.0 mL) 中溶液を、窒素で15分間パージした後、[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)-ジクロロメタン付加物 (Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物) (0.115 g, 0.141 mmol) を添加した。反応物を密封し、100℃に4時間加熱した。加熱を115℃に上昇させ、5時間攪拌した。反応物を冷却し、Celite (登録商標) で濾過し、濃縮した。物質をジオキサン (12.80 mL) に溶解し、これに、2-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)ピリジン (0.299 g, 1.760 mmol) (調製例 #29)、炭酸セシウム (1.376 g, 4.22 mmol) 及び水 (1.2 mL) を添加した。得られた溶液を窒素で15分間パージした後、追加の PdCl₂(dppf)-DCM付加物 (0.115 g, 0.141 mmol) を添加した。反応容器を密封し、70℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、Celite (登録商標) で濾過し、酢酸エチルですすぎ、5%システイン水溶液とともに30分間攪拌した後、層を分離し、次いで水性物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、0~25%メタノール/酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0.197 g、収率34%) を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 1.36分; MS m/z: 409.9 (M+H)⁺。

20

30

40

【0717】

ステップ2: 1-(3-(6-(オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。*tert*-ブチル 3-(6-(オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-5-ウレイド-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (0.190 g, 0.464 mmol) のジクロロメタン (4.6 mL) 中溶液を、室温にてトリフルオロ酢酸 (0.358 mL, 4.64 mmol) で処理し、40℃で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残留物を得、次いでこれをエタノールとともに超音波処理し、濃縮して、生成物 (0.1 g、収率69%) を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 0.67分; MS m/z: 309.8 (M+H)⁺。

50

【0718】

ステップ3：1-（1-メチル-3-（6-（オキセタン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）尿素。1-（3-（6-（オキセタン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）尿素（0.096g、0.310mmol）のアセトニトリル（3.1mL）中懸濁液を、炭酸セシウム（0.202g、0.621mmol）及び硫酸ジメチル（0.029mL、0.310mmol）で処理した。反応物を40℃で2時間攪拌した後、硫酸ジメチルの2回目の添加を行い、塩基を添加した。反応物をさらに1時間攪拌し、さらなる試薬を添加し、次いで反応物を50℃に16時間加熱した。反応物を水でクエンチし、10%イソプロピルアルコール/ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮して、残留物を得、これを、0~95%の0.1%酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリルで溶出する逆相HPLCにより精製して、生成物（0.017g、収率16%）を得た。LC/MS（表A、方法d）R_t=0.77分；MSm/z：323.75（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 8.83（s, 1H），8.53（d, J = 1.1 Hz, 1H），8.46（s, 1H），8.24（s, 1H），7.76（t, J = 7.8 Hz, 1H），7.59（d, J = 7.8 Hz, 1H），7.09（d, J = 7.5 Hz, 1H），6.61（d, J = 45.3 Hz, 2H），5.02 - 4.88（m, 4H），4.46（p, J = 7.7 Hz, 1H），3.91（s, 3H）。

10

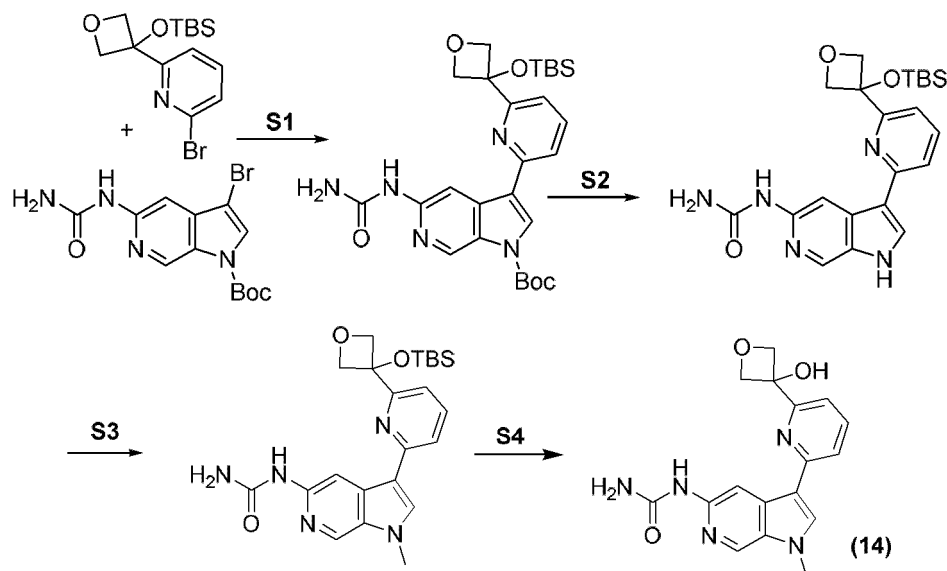
【0719】

67. 実施例#14：1-（3-（6-（3-ヒドロキシアキセタン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）尿素

20

【0720】

【化160】



30

【0721】

ステップ1：tert-ブチル3-（6-（3-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン-3-イル）ピリジン-2-イル）-5-ウレイド-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。生成物は、tert-ブチル3-ブromo-5-ウレイド-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート（調製例#4）及び2-ブromo-6-（3-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン-3-イル）ピリジン（調製例#15）を使用して、実施例#13ステップ1に記載されたようにして調製した（0.77g、収率57%）。LC/MS（表A、方法a）R_t=2.13分；MSm/z：540（M+H）⁺。TBS=tert-ブチルジメチルシリル。Boc=t-ブトキシカルボニル。

40

【0722】

ステップ2：1-（3-（6-（3-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）

50

オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。アンモニア(EtOH中2M)(2.85mL、5.70mmol)を含むtert-ブチル3-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-5-ウレイド-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(0.769g、1.425mmol)のエタノール(EtOH)(12mL)中混合物を含有するマイクロ波バイアルを、Biota(登録商標)マイクロ波中、130℃で20分間加熱した。次いで、反応物を130℃で16分間再度加熱した。溶媒を減圧下で濃縮した。生成物を、0~10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.342g、収率55%)を得た。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 1.56$ 分; MS m/z : 440 (M+H)⁺。

10

【0723】

ステップ3: 1-(3-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。生成物は、1-(3-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素を使用して、実施例#13ステップ3に記載されたようにして調製した(0.159g、収率96%)。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 1.69$ 分; MS m/z : 454 (M+H)⁺。

【0724】

20

ステップ4: 1-(3-(6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。1-(3-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素(0.130g、0.287mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(2.87mL)中溶液に、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(THF中1M)(0.315mL、0.315mmol)を添加した。反応物を室温で10分間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをジメチルスルホキシドに溶解し、5~75%アセトニトリル/水(10mM酢酸アンモニウム緩衝液)で溶出する逆相HPLCにより精製して、生成物画分を得、これを濃縮し、凍結乾燥して、粗生成物を得た。粗生成物を水に溶解した。5分後、沈殿物が形成され、次いでこれを濾過し、水ですすぎ、60℃の真空オーブン内で乾燥させた。約3時間後、追加の沈殿物が濾液中に形成された。濾液の水容量を減圧下で減少させ、追加の沈殿物を濾過により収集し、水ですすぎ、60℃の真空オーブン内で乾燥させた。次いで、濾過された沈殿物を合わせて、生成物(0.06g、収率68%)を得た。LC/MS(表A、方法d) $R_t = 0.67$ 分; MS m/z : 340 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 2H), 4.83 - 4.58 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)。

30

40

【0725】

表14に示した化合物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#1)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#14と同様の方法で合成し、続いて実施例#14、ステップ2~4を行った。実施例#14.6の化合物の追加の合成プロトコール及び特性決定も、表14に続いて提供する。

【0726】

【表 19】

表 14.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _f 分 (方法)	m/z (M+H) ⁺
14.2	2-ブロモ-6-(3-((<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル)オキシ)オキシタン-3-イル)-4-メトキシピリジン (調製#16)	N-(3-(6-(3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)-4-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.79 (d)	369
14.3	2-ブロモ-6-(3-((<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル)オキシ)オキシタン-3-イル)-4-イソプロポキシピリジン (調製#17)	N-(3-(6-(3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)-4-イソプロポキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.01 (d)	397
14.4	4-((S)-4-((<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)オキシ)-2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン (調製#39)	N-(3-(4-((S)-4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.95 (d)	455
14.5	4-((S)-2-((<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン (調製#42)	N-(3-(4-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.86 (d)	441
14.6	4-((R)-2-((<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン (調製#43)	N-(3-(4-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.86 (d)	441

【0727】

68. 実施例 # 14. 6 : N-(3-(4-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0728】

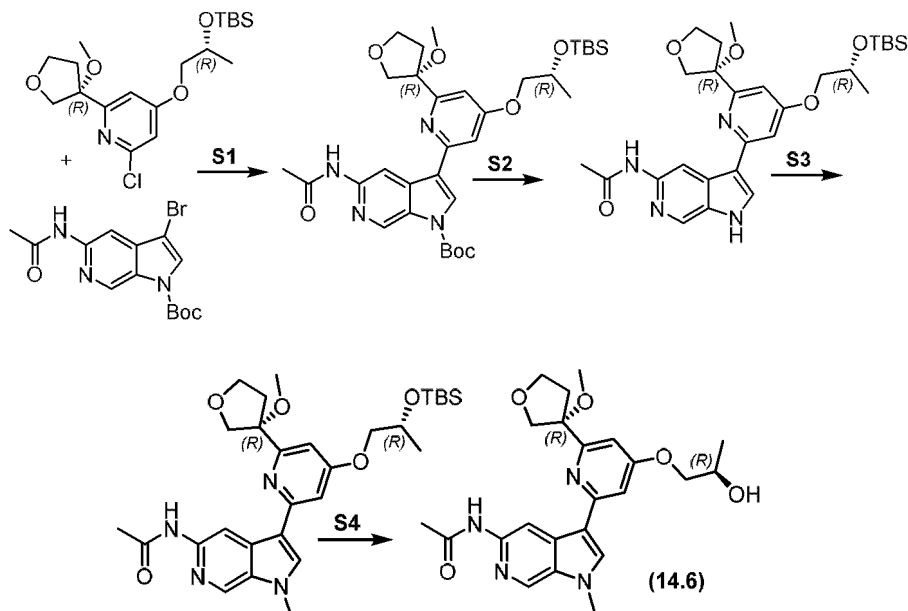
10

20

30

40

【化 1 6 1】



10

【0729】

ステップ1: tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。バイアルに、4 Åモレキュラーシーブを含むジオキサン(10 mL)中のtert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(0.25 g、0.709 mmol)(調製例#1)、ビス(ピノカラト)ジボロン(0.27 g、1.06 mmol)及び酢酸カリウム(0.139 g、1.41 mmol)を入れた。反応物を窒素で5分間脱気した後、[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)-ジクロロメタン付加物(Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物)(0.087 g、0.106 mmol)を添加した。反応混合物を100℃に2時間加熱した。混合物を室温に冷却した。別個のバイアル内で、4-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-2-クロロ-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(0.285 g、0.709 mmol)(調製例#43)及びリン酸カリウム(0.15 g、0.709 mmol)をジオキサン(10 mL)及び水(2.0 mL)に溶解し、窒素で5分間脱気した後、ボロネートの濾過溶液を添加した。反応混合物を密封し、75℃に1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~100%ヘプタン:酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.113 g、収率25%)を得た。LC/MS(表A、方法b) R_t = 2.33分; MS m/z: 641 (M+H)⁺。

20

30

40

【0730】

ステップ2: N-(3-(4-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。大きなマイクロ波バイアルに、エタノール(15 mL)に溶解したtert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(0.113 g、0.176 mmol)を入れた。反応物をBiotage(登録商標)マイクロ波中で140℃に45分間加熱した。溶媒を濃縮して、粗残留物を得、これをアセトニトリ

50

ルで摩砕して、生成物 (0.095 g、収率92%) を得た。LC/MS (表A、方法b) $R_t = 1.83$ 分; MS m/z : 541 (M+H)⁺。

【0731】

ステップ3: N-(3-(4-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。丸底フラスコ内で、アセトニトリル (15 mL) 中の N-(3-(4-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (0.095 g、0.176 mmol) 及び炭酸セシウム (0.063 g、0.193 mmol) を合わせて、黄色溶液を得た。2.0 M ヨードメタンのメチル tert-ブチルエーテル (MTBE) 中溶液 (0.176 mL、0.351 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で終夜攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。合わせた有機部分を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物 (0.089 g、収率91%) を得た。LC/MS (表A、方法d) $R_t = 1.95$ 分; MS m/z : 555 (M+H)⁺。

10

【0732】

ステップ4: N-(3-(4-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。丸底フラスコに、N-(3-(4-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-6-((R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (0.089 g、0.160 mmol) 及びテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) を入れた。テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) (0.209 mL、0.209 mmol、THF 中 1 M) を添加し、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。溶媒を除去して、生成物残留物を得た。残留物を、20~55%アセトニトリル:水性酢酸アンモニウム緩衝液 (10 mM) で溶出する逆相 HPLC により精製して、所望の生成物 (0.04 g、収率55%、>99% ee) を得た。LC/MS (表A、方法d) $R_t = 0.86$ 分; MS m/z : 441 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.16 (dd, $J = 9.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.78 (dt, $J = 13.2, 8.7$ Hz, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H)。

20

30

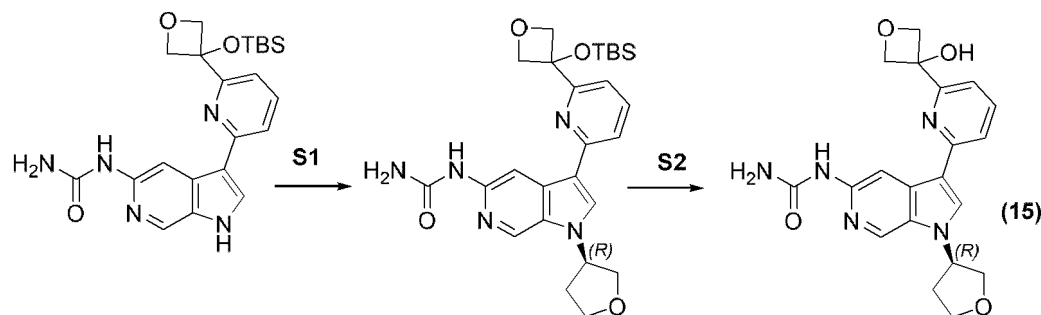
【0733】

69. 実施例 #15: (R)-1-(3-(6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

40

【0734】

【化 1 6 2】



10

【0 7 3 5】

ステップ1：(R)-1-(3-(6-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)oxetanyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-c]pyridin-5-yl)urea。1-(3-(6-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)oxetanyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-c]pyridin-5-yl)urea (実施例#14、ステップ2) 及び炭酸セシウム (0.267 g、0.819 mmol) を含有するフラスコに、ジメチルホルムアミド (DMF) (4.09 mL) 及び (S)-テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホネート (0.135 g、0.812 mmol) (調製例#30) を添加した。反応物を 80 °C で約 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを酢酸エチル (40 mL) に溶かし、水 (15 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル (10 mL) で再度洗浄した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物 (0.230 g、収率 82%) を得た。LC/MS (表A、方法a) $R_t = 1.70$ 分; MS m/z: 510 (M+H)⁺。TBS = tert-butyldimethylsilyl。

20

【0 7 3 6】

ステップ2：(R)-1-(3-(6-(3-hydroxyoxetanyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-c]pyridin-5-yl)urea。生成物は、(R)-1-(3-(6-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)oxetanyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-c]pyridin-5-yl)urea (実施例#14、ステップ4に記載されたようにして調製した (0.075 g、収率 55%))。LC/MS (表A、方法d) $R_t = 0.74$ 分; MS m/z: 396 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.34 (dq, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 6.3, 2.4 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.13 (td, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 3.83 (td, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.40 - 2.14 (m, 1H)。

30

40

【0 7 3 7】

表15に示した化合物は、1-(3-(6-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)oxetanyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-c]pyridin-5-yl)urea (実施例#14、ステップ2) 及び対応するアルキル化剤から実施例#15と同様の方法で合成した。

【0 7 3 8】

【表 20】

表 15.				
実施例	アルキル化剤	生成物	R _t 分 (方法)	m/z (M+H) ⁺
15.2	(R)-テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホネート(調製#35)	(S)-1-(3-(6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素	0.78(d)	396

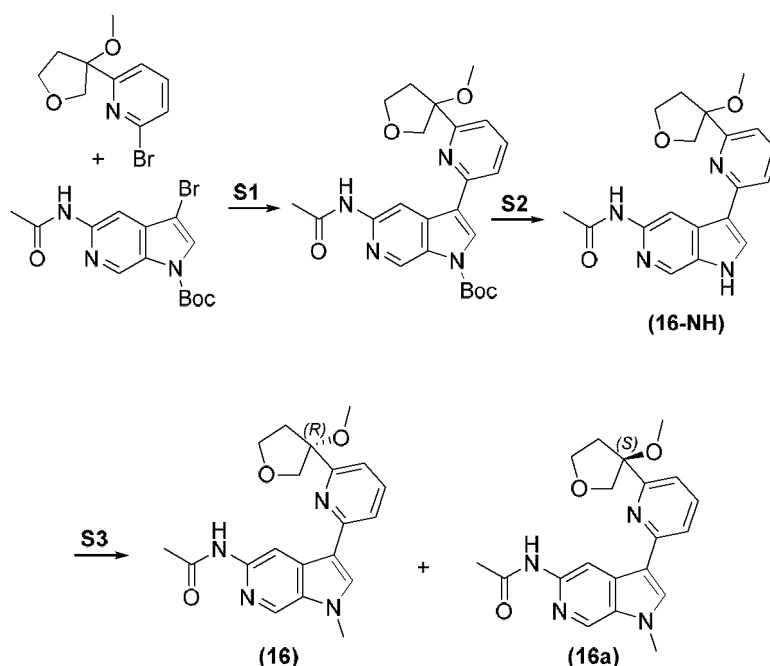
10

【0739】

70. 実施例 # 16 及び # 16 a : (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド及び(S)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0740】

【化 163】



20

30

【0741】

ステップ1: tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。生成物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#1)及び2-bromo-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製例#20、ステップ1)を使用して、実施例#2、ステップ1に記載されたようにして調製した(0.55 g、収率79%)。LC/MS(表A、方法a) R_t = 1.45分; MS m/z: 453 (M+H)⁺。

40

【0742】

ステップ2: N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。生成物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カル

50

ボキシレートを使用して、実施例# 2、ステップ2に記載されたようにして調製した（0.35 g、収率81%）。LC/MS（表A、方法d） $R_t = 0.83$ 分；MSm/z：353（M+H）⁺。

【0743】

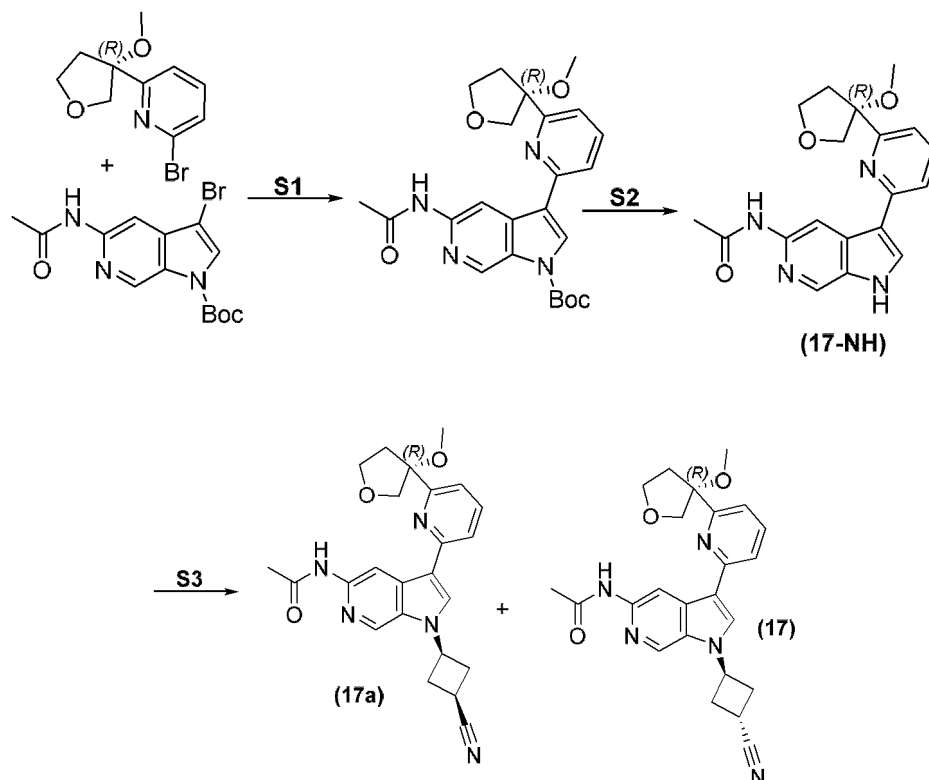
ステップ3：（R）-N-（3-（6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド及び（S）-N-（3-（6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド。生成物は、N-（3-（6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミドを使用して、実施例# 2、ステップ3に記載されたようにして調製した。生成物をキラルSFC（表2、方法12）によりさらに精製して、R-異性体（0.127 g、収率36%、>99% ee、 $R_t = 2.78$ 分）及びS-異性体（0.132 g、収率37%、99% ee、 $R_t = 2.71$ 分）を得た。LC/MS（表A、方法d） $R_t = 1.45$ 分；MSm/z：453（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.21（s, 1H），9.06（s, 1H），8.63（d, J = 1.1 Hz, 1H），8.30（s, 1H），7.82（t, J = 7.8 Hz, 1H），7.68（dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H），7.27（dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H），4.20（dd, J = 9.7, 1.3 Hz, 1H），4.09 - 3.96（m, 2H），3.93（d, J = 10.1 Hz, 4H），3.12（s, 3H），2.77（dt, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H），2.49 - 2.39（m, 1H），2.10（s, 3H）。

【0744】

71. 実施例# 17及び# 17a：N-（1-（trans）-3-シアノシクロブチル）-3-（6-（（R）-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド及びN-（1-（cis）-3-シアノシクロブチル）-3-（6-（（R）-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド

【0745】

【化 1 6 4】



10

20

【0746】

ステップ1: (R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。生成物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (調製例#1) 及び (R)-2-ブromo-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン (調製例#20) を使用して、実施例#2、ステップ1に記載されたようにして調製した (1.02 g、収率80%)。LC/MS (表A、方法a) $R_t = 1.46$ 分; MS m/z: 453.16 ($M+H$)⁺。Boc = t-ブトキシカルボニル。

30

【0747】

ステップ2: (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。生成物は、(R)-tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例#11、ステップ2に記載されたようにして調製した (0.516 g、収率56%)。LC/MS (表A、方法a) $R_t = 0.80$ 分; MS m/z: 353.09 ($M+H$)⁺。

【0748】

ステップ3: N-(1-((trans)-3-シアノシクロブチル)-3-(6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド及びN-(1-((cis)-3-シアノシクロブチル)-3-(6-(R)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。反応バイアル内に、ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (0.516 g、1.464 mmol) を添加した。炭酸セシウム (1.431 g、4.39 mmol) 及び3-シアノシクロブチルメタンスルホネート (0.513 g、2.93 mmol) (調製例#31) を添

40

50

加し、混合物を85℃で16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで水(20mL)及びジクロロメタン(DCM)(40mL)で希釈した。層を分離し、水性層をDCM(20mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをキラルHPLC(表2、方法13)により精製して、*trans*異性体生成物(0.162g、収率24%、>99% ee、R_t=8.2分)を得た。LC/MS(表A、方法d) R_t=1.09分; MS m/z: 432.17 (M+H)⁺。及び *cis*異性体生成物(0.1g、収率15%、>99% ee、R_t=10.9分)を得た。LC/MS(表A、方法d) R_t=1.09分; MS m/z: 432.17 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 7.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.08 - 2.88 (m, 4H), 2.78 (dt, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).

【0749】

表17に示した化合物は、*tert*-ブチル5-アセトアミド-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-*c*]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#1)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#17と同様の方法で合成し、続いて実施例#17、ステップ2及びステップ3を行った。

【0750】

【表21】

表17.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分(方法)	m/z (M+H) ⁺
17.2	(<i>R</i>)-2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#18)	N-(1-((<i>trans</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(4-(ジフルオロメチル)-6-((<i>R</i>)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.22 (d)	482
17.3	(<i>R</i>)-2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#18)	N-(1-((<i>cis</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(4-(ジフルオロメチル)-6-((<i>R</i>)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.23 (d)	482
17.4	(<i>R</i>)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン(調製#5)	N-(1-((<i>trans</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(6-((<i>R</i>)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.15 (d)	446
17.5	(<i>R</i>)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン(調製#5)	N-(1-((<i>cis</i>)-3-シアノシクロブチル)-3-(6-((<i>R</i>)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)アセトアミド	1.16 (d)	446

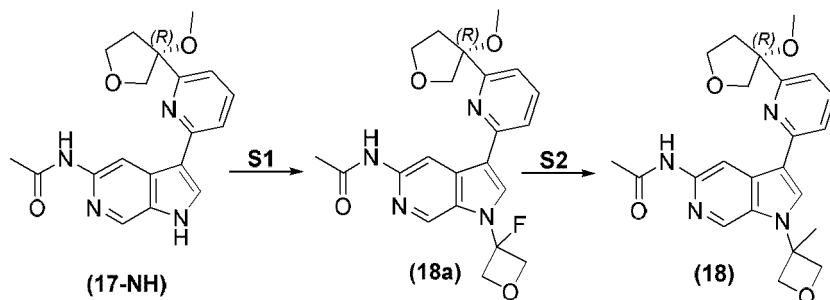
【0751】

72. 実施例#18及び#18a: (R)-N-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(3-メチルオキセタン-3-イル)

－1H－ピロロ[2, 3-c]ピリジン－5－イル) アセトアミド及び(R)－N－(1－(3－フルオロオキシタン－3－イル)－3－(6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－2－イル)－1H－ピロロ[2, 3-c]ピリジン－5－イル) アセトアミド

【0752】

【化165】



10

【0753】

ステップ1：(R)－N－(1－(3－フルオロオキシタン－3－イル)－3－(6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－2－イル)－1H－ピロロ[2, 3-c]ピリジン－5－イル) アセトアミド。(R)－N－(3－(6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－2－イル)－1H－ピロロ[2, 3-c]ピリジン－5－イル) アセトアミド (0.500 g, 1.419 mmol) (実施例# 17、ステップ2) のジメチルアセトアミド (4.73 mL) 中溶液を、オキシタン－3－オン (0.204 g, 2.84 mmol) 及びビス(2－メトキシエチル) アミノ硫黄トリフルオリド (0.576 mL, 3.12 mmol) で処理した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0～10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0.252 g、収率41%) を得た。LC/MS (表A、方法d) R_t = 1.05分; MS m/z: 427.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.52 - 5.38 (m, 2H), 5.30 (dd, J = 15.1, 8.8 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.93 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

20

30

【0754】

ステップ2：(R)－N－(3－(6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－2－イル)－1－(3－メチルオキシタン－3－イル)－1H－ピロロ[2, 3-c]ピリジン－5－イル) アセトアミド。(R)－N－(1－(3－フルオロオキシタン－3－イル)－3－(6－(3－メトキシテトラヒドロフラン－3－イル)ピリジン－2－イル)－1H－ピロロ[2, 3-c]ピリジン－5－イル) アセトアミド (0.100 g, 0.234 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (2.345 mL) 中溶液を－78℃に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (THF中3M) (0.391 mL, 1.172 mmol) で処理した。反応物を室温に加温しながら2時間攪拌した。反応物をメタノールでクエンチし、5～95%アセトニトリル/水 (5 mM塩化アンモニウム) で溶出する逆相HPLCを使用して精製し、生成物画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥して、生成物 (0.051 g、収率48%) を得た。LC/MS (表A、方法d) R_t = 0.98分; MS m/z: 423.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 6.

40

50

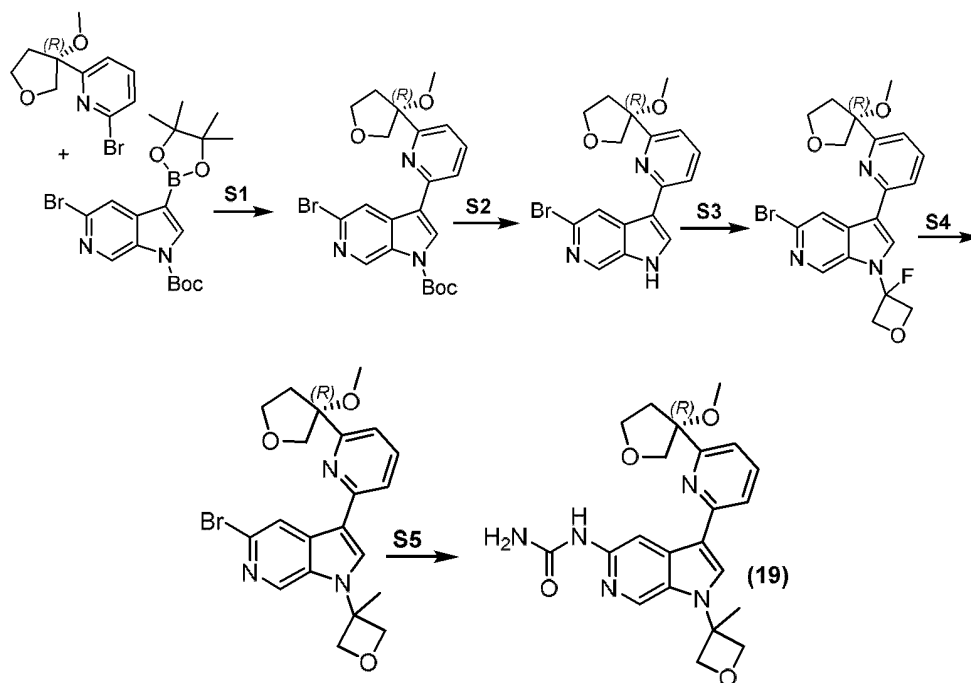
7 Hz, 2H), 4.22 (dd, $J = 9.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 3H), 3.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

【0755】

73. 実施例#19: (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素

【0756】

【化166】



【0757】

ステップ1: (R)-tert-ブチル5-ブロモ-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。フラスコに、ジオキサン(12.91mL)及び水(3.23mL)の混合物中の(R)-2-ブロモ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(1.00g、3.87mmol)(調製例#20)、tert-ブチル5-ブロモ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(2.459g、5.81mmol)(調製例#34)及び炭酸ナトリウム(1.23g、11.62mmol)を入れた。反応物を窒素気流で10分間脱気した後、[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)-ジクロロメタン付加物(Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物)(0.158g、0.194mmol)を添加した。反応物を80℃に30分間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、5%システイン水溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~50%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.955g、収率36%、純度60%)を得た。LC/MS(表A、方法b)R_t=1.97分;MSm/z:474、476(M+H)⁺。

【0758】

ステップ2: (R)-5-ブロモ-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン。マイクロ波バイアルに、エタノール(6.17mL)中の(R)-tert-ブチル5-ブロモ-3-(

10

20

30

40

50

6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(0.900g、1.233mmol)(純度60%)を入れた。反応物をBiotage(登録商標)マイクロ波中、150℃で20分間加熱した。エタノールを減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.305g、収率66%)を得た。LC/MS(表A、方法b) $R_t = 1.26$ 分; MS m/z : 374、376 (M+H)⁺。

【0759】

ステップ3: (R)-5-ブロモ-1-(3-フルオロオキシタン-3-イル)-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン。バイアルに、(R)-5-ブロモ-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(0.3g、0.802mmol)を入れ、ジメチルアセトアミド(2.67mL)に溶解した後、オキシタン-3-オン(0.094mL、1.603mmol)及びビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド(0.325mL、1.764mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を0℃に冷却し、次いで水でゆっくりとクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを、0~10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.215g、収率60%)を得た。LC/MS(表A、方法b) $R_t = 1.50$ 分; MS m/z : 48、450 (M+H)⁺。

【0760】

ステップ4: (R)-5-ブロモ-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン。バイアルに、(R)-5-ブロモ-1-(3-フルオロオキシタン-3-イル)-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(0.165g、0.368mmol)を入れ、テトラヒドロフラン(THF)(1.4mL)に溶解した。反応物を0℃に冷却した後、メチルマグネシウムブロミド(THF中3M)(0.368mL、1.104mmol)を滴下添加した。反応物を30分間かけて室温に加温しながら攪拌した。反応物をメタノールでクエンチし、濃縮して、残留物を得、これを、0~100%酢酸エチル/ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.076g、収率47%)を得た。LC/MS(表A、方法b) $R_t = 1.44$ 分; MS m/z : 444、446 (M+H)⁺。

【0761】

ステップ5: (R)-1-(3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)尿素。バイアルに、ジオキサン(1.6mL)中の(R)-5-ブロモ-3-(6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(0.075g、0.169mmol)、尿素(0.020g、0.338mmol)、カリウム2-メチルプロパン-2-オレート(0.047g、0.422mmol)を入れた。反応物を10分間脱気し、次いで[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(BrettPhos Pd G3)(7.66mg、8.44μmol)を添加し、反応物を85℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水でクエンチし、濃縮して残留物を得、次いでこれを、アセトニトリル中30~75%0.1%酢酸アンモニウムで溶出する逆相HPLCにより精製して、生成物(0.010g、収率14%)を得た。LC/MS(表A、方法d) $R_t = 0.94$ 分; MS m/z : 424 (M+H)⁺。¹H NMR (

400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.60 (s, 7H).

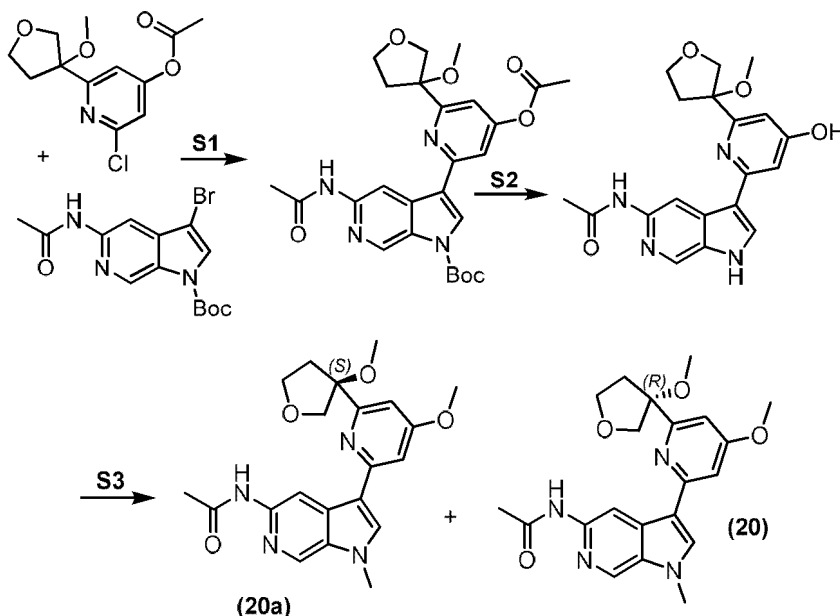
【0762】

74. 実施例#20及び#20a: (R)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド及び(S)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

10

【0763】

【化167】



20

30

【0764】

ステップ1: tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-アセトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。生成物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-プロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(調製例#1)及び2-クロロ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-4-イルアセテート(調製例#36)を使用して、実施例#2、ステップ1に記載されたようにして調製した(0.87g、収率43%)。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 1.46$ 分; MS m/z : 511.19 ($M+H$)⁺。

【0765】

40

ステップ2: N-(3-(4-ヒドロキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。生成物は、tert-ブチル5-アセトアミド-3-(4-アセトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例#11、ステップ2に記載されたようにして調製した(0.396g、収率60%)。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 0.51$ 分; MS m/z : 369.16 ($M+H$)⁺。

【0766】

ステップ3: (R)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリ

50

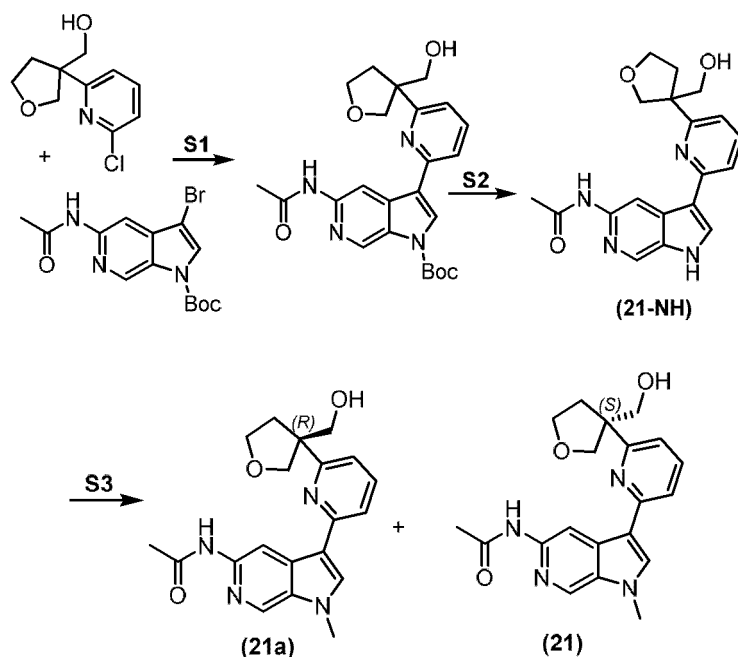
ジン-5-イル) アセトアミド及び (S)-N-(3-(4-メトキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル) アセトアミド。反応バイアル内に、アセトニトリル (10.75 mL) 中の N-(3-(4-ヒドロキシ-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル) アセトアミド (0.396 g、1.075 mmol)、ヨードメタン (0.067 mL、1.075 mmol) 及び炭酸セシウム (0.350 g、1.075 mmol) を添加して、懸濁液を得た。反応物を室温で6時間攪拌し、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を、0~50%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ物質を得、これをキラルHPLC (表2、方法18) によりさらに精製して、R-異性体 (0.003 g、収率1%、>99% ee、 R_t = 16.41分) 及びS-異性体 (0.040 g、収率9%、>99% ee、 R_t = 19.48分) を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 0.98分; MS m/z: 397 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.87 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.78 (dt, J = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).

【0767】

75. 実施例#21及び#21a: (S)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド及び (R)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0768】

【化168】



【0769】

ステップ1: tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート。バイアルに、4 Åモルシーブを含むジオキサン (19 mL) 中の tert-ブチル5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-

c] ピリジン-1-カルボキシレート (1.7 g、4.84 mmol) (調製例 #1)、
 ビス(ピナコラト)ジボロン (2.2 g、8.8 mmol)、酢酸カリウム (0.864
 g、8.8 mmol) を入れた。反応物を窒素で5分間脱気した後、[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)-ジクロロメタン付加
 物 (Pd(dppf)Cl₂-DCM付加物) (0.269 g、0.33 mmol) を添
 加した。反応物を95℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濾過した。別個のバ
 イアル内で、(3-(6-クロロピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)
 メタノール (0.94 g、4.4 mmol) (調製例 #44) 及びリン酸カリウム (1.
 8 g、8.8 mmol) をジオキサン (19 mL) 及び水 (6 mL) に溶解し、窒素で5
 分間脱気した後、ボロネートの濾過溶液、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウ
 ム(0) (Pd₂(dba)₃) (0.121 g、0.132 mmol) 及び(1S, 3
 R, 5R, 7S)-1, 3, 5, 7-テトラメチル-8-フェニル-2, 4, 6-トリオ
 キサ-8-ホスファアダマンタン (PaPH) (0.077 g、0.264 mmol) を
 添加した。反応物を密封し、80℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水と酢酸
 エチルとの間で分配した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、
 残留物を得、これを、0~100%酢酸エチル:ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマト
 グラフィーにより精製し、次いで7%メタノール:ジクロロメタンでフラッシュして、生
 成物 (0.76 g、収率38%) を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 1.30分
 ; MS m/z : 453 (M+H)⁺。

10

【0770】

20

ステップ2: N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-
 イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセト
 アミド。マイクロ波バイアルに、tert-ブチル5-アセトアミド-3-(6-(3-
 (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピ
 ロロ[2, 3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (760 mg、1.680 mmol)
 及びエタノール (6 mL) を入れた。反応物を130℃に約30分間加熱した。反応物
 を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、生成物 (0.61 g、収率100%) を得た。LC
 /MS (表A、方法a) R_t = 0.70分; MS m/z : 353 (M+H)⁺。

【0771】

ステップ3: ((R)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフ
 ラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリ
 ジン-5-イル)アセトアミド及び((S)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチ
 ル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ
 [2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。バイアルに、N-(3-(6-(3-
 (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-
 ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (340 mg、0.965 mm
 ol) 及びアセトニトリル (6 mL) を入れた後、炭酸セシウム (472 mg、1.44
 mmol) 及びヨードメタン (30.2 µl、0.482 mmol) を添加した。反応物
 を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層
 をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮乾固して、ラセミ生成物 (0.315 g
) を得た。ラセミ体をキラルHPLC (表B、方法20) によりさらに精製して、R-異
 性体 (0.107 g、収率30%、>97% ee、R_t = 13.44分) 及びS-異性体
 (0.108 g、30% y、>97% ee、R_t = 15.88分) を得た。LC/MS (表A、方法b) R_t = 0.77分; MS m/z : 367 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 2.41 - 2.19 (m, 3H), 2.06 (s, 3H)。

30

40

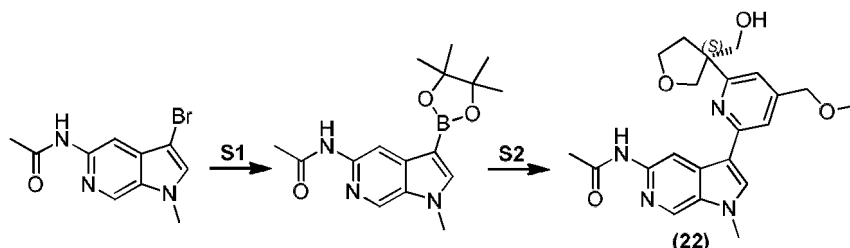
50

【0772】

76. 実施例#22: (S)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0773】

【化169】



10

【0774】

ステップ1: N-(1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。N-(3-ブromo-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (10 g、37.3 mmol、調製例#2)、4 Åモレキュラーシーブ、酢酸カリウム (12.81 g、131 mmol) 及びビス(ピナコラト)ジボロン (28.4 g、112 mmol) のジオキサン (186 mL) 中スラリーを10分間脱気した後、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-イル)ホスフィン (1.778 g、3.73 mmol) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd₂(dba)₃) (1.708 g、1.865 mmol) を添加した。混合物を90℃に16時間加熱した。溶媒を濃縮して、残留物を得、これを、ジエチルエーテルを使用して約1時間再スラリー化し、次いで濾過により収集して、生成物 (2.7 g、収率23%) を得た。LC/MS (表A、方法a) R_t = 0.76分; MS m/z: 316 (M+H)⁺。

20

【0775】

ステップ2: (S)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。フラスコに、ジオキサン (4.8 mL) 及び水 (1 mL) 中の (S)-(3-(6-ブromo-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール (350 mg、1.15 mmol、調製例#45a)、N-(1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド (402 mg、1.2 mmol) 及び炭酸セシウム (755 mg、2.3 mmol) を入れ、窒素気流で10分間脱気した後、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート (XPhos Pd G3) (49 mg、0.058 mmol) を添加した。反応物を85℃に30分間加熱し、次いで室温に冷却し、5%システイン水溶液に注ぎ入れた。混合物を50 mLの酢酸エチルで希釈し、有機部分を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮乾固して、残留物を得、これを、0~15%メタノール:ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0.272 g、収率57%) を得た。LC/MS (表A、方法b) R_t = 0.83分; MS m/z: 411 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.36 (s,

30

40

50

3H), 2.35 (ddd, $J = 12.6, 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = 12.8, 7.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H).

【0776】

表22a及び22bに示した化合物は、N-(1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(実施例#22、ステップ1)及び対応する芳香族ハロゲン化物から実施例#22と同様の方法で合成した。

【0777】

【表22】

表 22a.				
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	R _t 分(方法)	m/z (M+H) ⁺
22a	(R)-3-(6-ブromo-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(調製#45)	(R)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.83 (b)	411
22.3	(S)-1-((R)-3-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)エタン-1-オール(調製#49)	N-(3-(6-((R)-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.87 (d)	425
22.4	(R)-1-((R)-3-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)エタン-1-オール(調製#49a)	N-(3-(6-((R)-3-((R)-1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.87 (d)	425
22.5	(S)-3-(6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(調製#50)	(S)-N-(3-(4-(ジフルオロメチル)-6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.94 (d)	417
22.6	(S)-3-(6-ブromo-4-メトキシピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(調製#51)	(S)-N-(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.82 (d)	397

10

20

30

40

22.7	(<i>R</i>)-(3-(6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(調製#51a)	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.82 (d)	397	10
22.8	(<i>S</i>)-(3-(6-ブロモ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(調製#52)	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.87 (d)	441	
22.9	(<i>R</i>)-(3-(6-ブロモ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(調製#52a)	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)アセトアミド	0.87 (d)	441	

10

20

【0778】

【表23】

表 22b.			
実施例	芳香族ハロゲン化物	生成物	HRMS (+ESI)
22.2	(<i>R</i>)-2-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#47)	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(4-(ジフルオロメトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)アセトアミド	433
22.10	2-クロロ-4-((<i>R</i>)-2-メトキシプロポキシ)-6-((<i>R</i>)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン(調製#53)	<i>N</i> -(3-(4-((<i>R</i>)-2-メトキシプロポキシ)-6-((<i>R</i>)-3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)アセトアミド	455

30

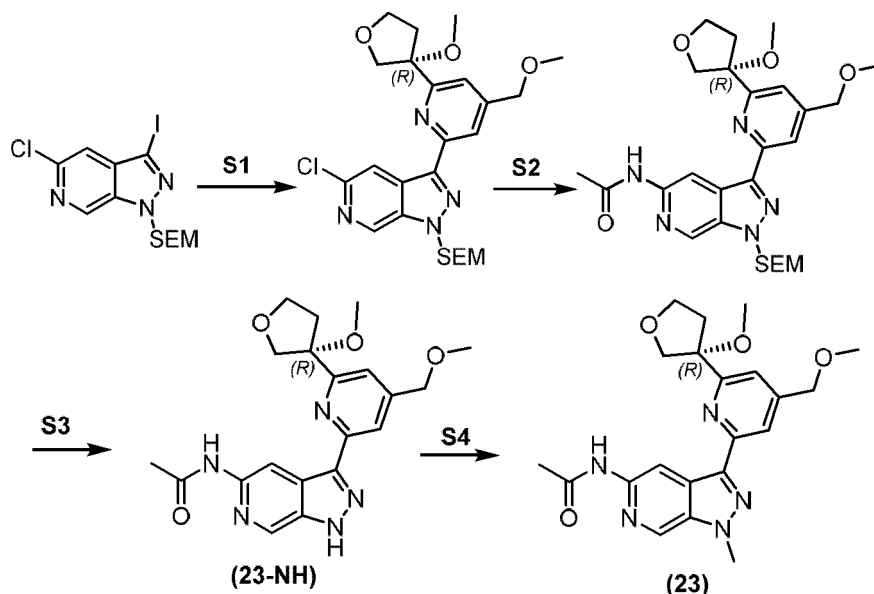
40

【0779】

77. 実施例#23: (R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0780】

【化 170】



10

【0781】

ステップ1：(R)-5-クロロ-3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン。ヨウ化銅(I) (0.069 g, 0.361 mmol)を含む(R)-4-(メトキシメチル)-2-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-6-(トリブチルスチル)ピリジン (1.695 g, 3.31 mmol、調製例#40)及び5-クロロ-3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (1.232 g, 3.01 mmol; PCT公開WO2015026683号を参照)の溶液を、窒素でスパージングしながらトルエン(15 mL)中で約20分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.348 g, 0.301 mmol)を反応混合物に添加し、反応物を100℃に終夜加熱した。反応物を室温に冷却し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0~100%酢酸エチル：ヘプタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(0.45 g、収率30%)を得た。LC/MS(表A、方法a) R_t=2.09分; MS m/z: 505、507 (M+H)⁺。SEM=2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル。

20

30

【0782】

ステップ2：(R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。(R)-5-クロロ-3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (0.458 g, 0.907 mmol)、アセトアミド (0.107 g, 1.814 mmol)及び炭酸セシウム (0.886 g, 2.72 mmol)のジメチルアミン(3.0 mL)中溶液を窒素で30分間スパージングした後、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(BrettPhos Pd G3) (0.082 g, 0.091 mmol)を添加した。反応物を120℃に40分間加熱した。反応物を室温に冷却し、Celite(登録商標)のパッドに通して濾過し、酢酸エチルですすいだ。濾液を水で希釈し、層を分離し、水性層を酢酸エチルで3回

40

50

抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで連続的に洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物（0.47 g、収率100%）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 1.75$ 分；MSm/z：528（M+H）⁺。

【0783】

ステップ3：（R）-N-（3-（4-（メトキシメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド。フラスコに、（R）-N-（3-（4-（メトキシメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド（0.47 g、0.907 mmol）及びテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン中1M溶液（4.5 mL、4.54 mmol）を入れた。反応物をBiotage（登録商標）マイクロ波中で100℃に1時間加熱した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物（0.36 g、収率100%）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 0.90$ 分；MSm/z：398（M+H）⁺。

【0784】

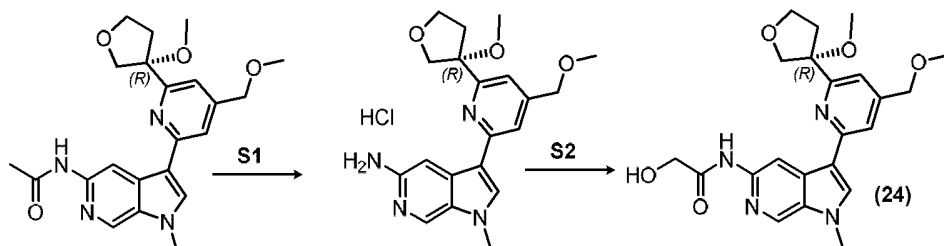
ステップ4：（R）-N-（3-（4-（メトキシメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド。（R）-N-（3-（4-（メトキシメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド（0.360 g、0.907 mmol）のアセトニトリル（9.0 mL）中溶液を、炭酸セシウム（0.591 g、1.814 mmol）及び硫酸ジメチル（0.095 mL、0.998 mmol）で処理した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを、0～15%メタノール：ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、次いで25～75%10 mM酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリルで溶出する逆相HPLCによりさらに精製して、生成物（0.05 g、収率13%）を得た。LC/MS（表A、方法d） $R_t = 1.05$ 分；MSm/z：412（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ 10.45（s, 1H），9.17（s, 1H），8.98（t, $J = 1.0$ Hz, 1H），8.03 - 7.96（m, 1H），7.40（dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H），4.59（d, $J = 0.9$ Hz, 2H），4.25 - 4.20（m, 4H），4.09（td, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H），4.06 - 3.99（m, 1H），3.92（d, $J = 9.5$ Hz, 1H），3.41（d, $J = 0.6$ Hz, 3H），3.13（d, $J = 0.6$ Hz, 3H），2.81（dt, $J = 13.2, 8.6$ Hz, 1H），2.52（s, 9H），2.50（s, 6H），2.46（s, 1H），2.13（d, $J = 0.7$ Hz, 3H）。

【0785】

78. 実施例#24：（R）-2-ヒドロキシ-N-（3-（4-（メトキシメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド

【0786】

【化171】



【0787】

10

20

30

40

50

ステップ1：(R) 3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン、塩酸塩。(R)-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド(1.0g、2.43mmol、実施例#2)及びHCl水溶液(2.4mL、12.2mmol、5N)のジオキサン(12mL)中溶液を、80℃に1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残った残留物をエタノールと共に沸かせ、真空オーブン内で乾燥させて、生成物(0.98g、収率99%)を得た。LC/MS(表A、方法a) $R_t = 0.77$ 分; MS m/z : 369 (M+H)⁺。

10

【0788】

ステップ2：(R)-2-ヒドロキシ-N-(3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド。(R)-3-(4-(メトキシメチル)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン、HCl塩の溶液を、ジクロロメタン(DCM)(8mL)及びピリジン(2mL)の混合物に溶解した。アセトキシルアセチルクロリド(0.54mL、5.08mmol)を添加し、反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノール(MeOH)(12mL)に戻し入れた後、炭酸カリウム(1.1g、2.4mmol)を添加した。混合物を室温で15分間撹拌した。過剰の塩を濾別し、残った濾液を減圧下で濃縮した。次いで、残留物をDCMに溶解し、水で洗浄した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。粗物質を、酢酸エチル中0~10%MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(0.78g、収率77%)を得た。LC/MS(表A、方法d) $R_t = 0.93$ 分; MS m/z : 427 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (dd, J = 9.7, 1.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.77 (dt, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H)。

20

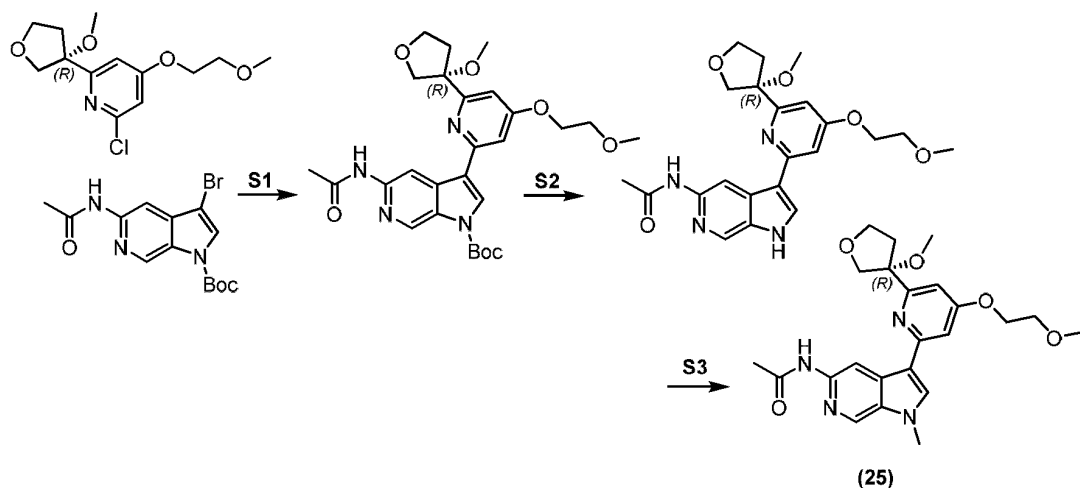
30

【0789】

79. 実施例#25：(R)-N-(3-(4-(2-メトキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)アセトアミド

【0790】

【化172】



40

50

【0791】

ステップ1: tert-ブチル (R) - 5-アセトアミド-3-(4-(2-メトキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-カルボキシレート。バイアルに、4 Åモレキュラーシーブを含むジオキサン (180 mL) 中の tert-ブチル 5-アセトアミド-3-ブromo-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-カルボキシレート (7.5 g、21.2 mmol) (調製例 #1)、ビス (ピノカト) ジボロン (7.7 g、30.3 mmol) 及び酢酸カリウム (4.9 g、50.5 mmol) を入れた。混合物を窒素で5分間脱気した後、1, 3, 5, 7-テトラメチル-6-フェニル-2, 4, 8-トリオキサ (trixa) -6-ホスファアダマンタン (phosphadamanthane) (0.41 g、0.451 mmol) 及び Pd₂ (dba)₃ (0.64 g、0.70 mmol) を添加した。反応物を 85 °C に約5時間加熱した。混合物を室温に冷却した。別個のバイアル内で、(R) - 2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン (5.81 g、20.19 mmol) (調製例 #48) 及びリン酸カリウム (12.8 g、60.6 mmol) を水 (20 mL) に溶解し、混合物を窒素で5分間脱気した後、ボロネートの濾過溶液を添加した。混合物を密封し、70 °C に90分間加熱した。混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム/L-システインの5%水溶液 (200 mL) で洗浄した。混合物を激しく攪拌した。終夜攪拌した後、黄褐色沈殿物が形成された。固体を真空濾過により単離し、脱イオン水ですすぎ、アセトニトリルですすぎ、60 °C の真空オーブン内で乾燥させて、所望の生成物 (5.75 g、収率53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 9.7, 1.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.75 (dt, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.69 (s, 10H).

【0792】

ステップ2: (R) - N-(3-(4-(2-メトキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-イル)アセトアミド。大きなマイクロ波バイアルに、エタノール (15 mL) に溶解した tert-ブチル (R) - 5-アセトアミド-3-(4-(2-メトキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-カルボキシレート (2.00 g、3.81 mmol) を入れた。混合物を Biotage (登録商標) マイクロ波中で 150 °C に20分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで氷浴中で冷却した。形成された沈殿物を真空濾過により単離し、アセトニトリルですすいで、生成物 (1.15 g、収率69%) を得た。LC/MS (表A、方法b) R_t = 0.85分; MS m/z: 427 (M+H)⁺。

【0793】

ステップ3: (R) - N-(3-(4-(2-メトキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-イル)アセトアミド。フラスコに、アセトニトリル (44 mL) 中の (R) - N-(3-(4-(2-メトキシエトキシ)-6-(3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-イル)アセトアミド (2.0 g、4.8 mmol)、炭酸セシウム (4.78 g、14.6 mmol) 及びヨウ化メチル (0.321 mL、5.13 mmol) を入れた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を 100 mL のジクロロメタン (DCM) 中10%メタノール (MeOH) で希釈し、濾過した。固体を追加の DCM 中10% MeOH ですすいだ後、濾液を MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮し、次いで DCM 中0

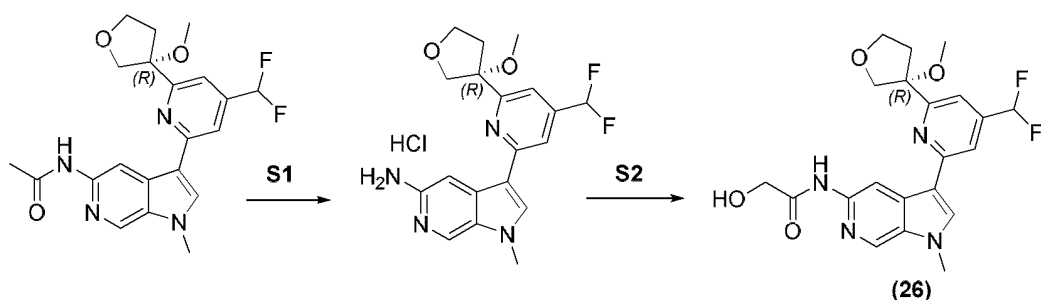
～10% MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物（1.9 g、収率90%、94% ee）を得た。LC/MS（表A、方法d） $R_t = 0.97$ 分；MS m/z ：441（M+H）。 ^1H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ 10.17（s，1H），9.04（s，1H），8.61（d， $J = 1.0$ Hz，1H），8.32（s，1H），7.27（d， $J = 2.2$ Hz，1H），6.83（d， $J = 2.1$ Hz，1H），4.34 - 4.23（m，2H），4.16（dd， $J = 9.6, 1.2$ Hz，1H），4.07 - 3.95（m，2H），3.93（s，3H），3.90（d， $J = 9.6$ Hz，1H），3.76 - 3.67（m，2H），3.34（s，3H），3.13（s，3H），2.77（dt， $J = 13.1, 8.7$ Hz，1H），2.46 - 2.38（m，1H），2.09（s，3H）。

【0794】

80. 実施例#26：（R）-N-（3-（4-（ジフルオロメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）-2-ヒドロキシアセトアミド

【0795】

【化173】



【0796】

ステップ1：（R）-3-（4-（ジフルオロメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン、塩酸塩。（R）-N-（3-（4-（ジフルオロメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド（0.280 g、0.67 mmol、実施例#2.8）及びHCl水溶液（1 mL、5.4 mmol、5 N）のジオキサン（6 mL）中溶液を、70℃に1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物（0.25 g、収率99%）を得た。LC/MS（表A、方法a） $R_t = 1.05$ 分；MS m/z ：375（M+H） $^+$ 。

【0797】

ステップ2：（R）-N-（3-（4-（ジフルオロメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）-2-ヒドロキシアセトアミド。（R）-3-（4-（ジフルオロメチル）-6-（3-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン塩酸塩（0.276 g、0.67 mmol）のジクロロメタン（DCM）（3.3 mL）中溶液に、ピリジン（0.43 mL、5.3 mmol）及びアセトキシアセチルクロリド（0.18 mL、1.68 mmol）を添加した。反応混合物を約16時間攪拌した。追加のピリジン（0.43 mL、5.38 mmol）及びアセトキシアセチルクロリド（0.181 mL、1.680 mmol）を添加し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応物をNH₄Clの添加によりクエンチし、混合物を酢酸エチル（EtOAc）中に抽出した。合わせた有機抽出物をNaHCO₃及びブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、粗残留物を得た。残留物をメタノール（MeOH）（3.3 mL）に溶かし、炭酸カリウム（0.27 g、2.01 mmol）を添加した。反応混合物を室温で約2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、0～8% M

10

20

30

40

50

e O H / D C M で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (0 . 1 4 g 、収率 4 6 %) を得た。L C / M S (表 A 、方法 d) $R_t = 1 . 0 2$ 分 ; M S m / z : 4 3 3 (M + H) ⁺ 。¹H NMR (400 MHz , ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 9.43 - 9.32 (m , 1H) , 9.13 (s , 1H) , 8.67 (d , J = 1.0 Hz , 1H) , 8.50 (s , 1H) , 7.87 (qd , J = 0.8 Hz , 1H) , 7.41 (dt , J = 1.8 , 0.9 Hz , 1H) , 7.31 - 6.95 (m , 1H) , 5.85 (t , J = 5.9 Hz , 1H) , 4.23 (dd , J = 9.6 , 1.3 Hz , 1H) , 4.14 - 3.98 (m , 4H) , 3.97 - 3.91 (m , 4H) , 3.16 (s , 3H) , 2.83 (dt , J = 13.2 , 8.6 Hz , 1H) , 2.49 - 2.43 (m , 1H) .

【 0 7 9 8 】

10

アッセイ方法

1 . T Y K 2 (T Y K 2 / J A K 2 P S T A T 4 T - 芽球) アルファスクリーンアッセイ

I L - 1 2 は、J a k 2 及び / 又は T y k 2 により、I L - 1 2 受容体を介してこのシグナルを伝達することが知られている。この理由のため、T y k 2 / J a k 2 に対する活性は、T 芽球細胞において、S T A T 4 の I L - 1 2 誘発性リン酸化の阻害を決定することにより測定した。これらの試験から、E C ₅₀ (5 0 % の最大応答の有効濃度) 値は、試験化合物の場合、 μ M で決定した。本化合物が、J a k 2 (P T A T 5 U T 7) アルファスクリーンアッセイにおいて最小限の活性を示した場合 (例えば、 $> 25 \mu$ M 活性)、T y k 2 (T y k 2 / J a k 2 T - 芽球) アルファスクリーンアッセイからの活性は、T y k 2 の阻害によって推進されると定めた。例えば、S o h n ら、J . I m m u n o l o g y (2 0 1 3 年) 2 2 0 5 ~ 2 2 1 6 頁を参照されたい。

20

【 0 7 9 9 】

a . 材料

細胞タイプ : 凍結した一次フィトヘマグルチニン (P H A) T - 芽球 ; 培養培地 : ロズウェルパーク記念研究所 (R P M I) 1 6 4 0 培地、1 0 % 熱不活性化ウシ胎児血清 (F B S) 、1 % ペニシリン / ストレプトマイシン (P e n - S t r e p) 、1 0 m M のピペラジンエタンスルホン酸ヒドロキシエチル (H E P E S) 、1 0 n g / m L 組換えヒトインターロイキン - 1 2 (r h I L - 1 2) ; アッセイ用培地 : ハンクス緩衝塩溶液 (H B S S) 、フェノールレッドなし。

30

【 0 8 0 0 】

b . プレート調製

化合物の希釈 :

i . 1 1 点の自動化 1 : 3 希釈曲線 : 2 . 5 m M となる最高濃度のものを、C o r n i n g 9 6 ウェルのポリプロピレンプレートの縦列 1 に分注した。高対照及び低対照について、縦列 1 2 にジメチルスルホキシド (D M S O) を加えた。H a m i l t o n M i c r o l a b S t a r 機器により、プレート全体に、2 0 μ L の保存溶液を 4 0 μ L の D M S O に添加することにより、化合物を 1 : 3 に段階的に希釈した。

i i . 化合物の培地希釈 : C o r n i n g 9 6 ウェルのポリプロピレンプレート中、1 9 6 μ L のアッセイ用培地に 4 μ L の化合物を添加することにより、段階希釈した化合物をアッセイ用培地において 1 : 5 0 に希釈した (この時点で 2 % D M S O) 。

40

i i i . アッセイプレートでのプレート培養 : 3 8 3 ウェルのグレイ A l p h a p l a t e (P e r k i n E l m e r) において、培地中、2 . 5 μ L の段階的に希釈した化合物を二連でプレート培養した。技術的複製物を水平にプレート培養して、横列がそれぞれ、1 1 点の化合物曲線を含有するようにする。

【 0 8 0 1 】

一晚の培養物に由来する、一次 T - 芽球を遠心分離にかけて、アッセイ用培地中で 1 回、洗浄し、ペレット化した。T - 芽球を計数し、1 2 , 5 0 0 , 0 0 0 個の細胞 / m L で再懸濁した。7 . 5 μ L となる体積の化合物を含む 3 8 4 ウェル A l p h a p l a t e の各ウェルに、5 μ L の T - 芽球懸濁液を加えた。最終 D M S O : 0 . 5 % 。最高最終化

50

物濃度：12.5 μ M。細胞及び化合物を、37℃及び5%CO₂において30分間、予備インキュベートした。

【0802】

c. IL-12刺激

組換えヒトインターロイキン-12 (rhIL-12) の4X作業用保存溶液は、4.95 mLのアッセイ用培地に48 μ Lの5 μ g/mL rhIL-12を添加することにより調製した。12 ng/mLの最終rhIL-12濃度とするため、2.5 μ LのrhIL-12の4X作業用希釈液をアッセイ用プレートの縦列1~23に加えた。2.5 μ Lのアッセイ用培地を、低対照ウェルの場合、縦列24に加えた。最終反応体積は、10 μ Lとした。プレートを、37℃及び5%CO₂において20分間、インキュベートした。

10

【0803】

d. 細胞溶解

2.5 μ Lの5X溶解緩衝液 (PerkinElmer) を、Alphaplateの各ウェルに加えた。プレートを、オービタルシェーカーにおいて、室温で30分間、インキュベートした。

【0804】

e. プロテイン (A) の受容体ビーズの調製：

PerkinElmer SureFire Ultra pSTAT4 (チロシン693) アッセイを使用して、リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子4 (pSTAT4) を定量した。ウェルあたり以下の体積：2.82 μ Lの反応緩衝液1；2.82 μ Lの反応緩衝液2；0.48 μ Lの活性化緩衝液（使用前に37℃に加温）；及び0.12 μ Lの受容体ビーズを使用して、プロテインA受容体ビーズのマスター混合物を作製する。6 μ Lを各ウェルに加えて、箔により覆った。最終体積は、16 μ Lとした。500 rpm（1分あたりの回転数）で、室温において2時間、オービタルシェーカーで振とうした。

20

【0805】

f. ストレプトアビジン供与体ビーズの調製：

ウェルあたり以下の体積：5.88 μ Lの希釈緩衝液及び0.12 μ Lの受容体ビーズを使用して、プロテインA供与体ビーズのマスター混合物を作製する。6 μ Lを各ウェルに加えて、箔により覆った。最終体積は、24 μ Lとした。500 rpmで、室温において一晩、オービタルシェーカーで振とうした。PerkinElmer Envisionにおいて、プレートを読み取る。未加工データをAssay Explorerに入力して、用量一応答曲線を作製し、高対照（縦列23）及び低対照（縦列24）からの活性率に基づいたEC₅₀データを報告した。

30

【0806】

2. JAK1 (pSTAT3 TF1) アルファスクリーンアッセイ

IL-6は、Jak1により、IL-6受容体を介してこのシグナルを伝達することが知られている。したがって、Jak1に対する活性は、TF1細胞における、STAT3のIL-6誘発性リン酸化の阻害を決定することにより測定した。これらの試験から、EC₅₀（50%の最大応答の有効濃度）値は、試験化合物の場合、 μ Mで決定した。

40

【0807】

a. 材料

細胞タイプ：TF1細胞；培養培地：RPMI 1640培地、2 mMのL-グルタミン、10%熱不活性化ウシ胎児血清 (FBS)、10 mMピペラジンエタンスルホン酸ヒドロキシエチル (HEPES) 及び2 ng/mLの組換えヒトインターロイキン-6 (IL-6)；アッセイ用培地：2 mM L-グルタミン、10 mM HEPES、100 U/mLペニシリン/ストレプトマイシン、1.5 g/L炭酸水素ナトリウム、4.5 g/Lグルコース、1 mMピルビン酸ナトリウム、10%熱不活性化FBSを含む、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM)；化合物の調製：化合物は、100%ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解する。

50

【0808】

b. プレート調製

1日目－細胞を飢餓させる：384プレートの1つに対して4個のフラスコ（遠沈@1000rpmにおいて10分間及びRPMI1640培地、2mM L-グルタミン、10% FBS、10mM HEPES（IL-6 不含）－一晚のインキュベート）。

【0809】

2日目－化合物の希釈：

i. 8点の手作業による1：5希釈曲線：5mMとなる最高濃度のものを、Corning 96ウェルのポリプロピレンプレートの縦列2～12の横列Aに分注した。DMSOを低対照及び高対照に、位置A01に分注した。10μLの保存溶液を40μLのDMSOに添加することにより、化合物を1：5に段階的に希釈し、このプレートを下げた。

ii. 化合物の培地希釈：Corning 96ウェルのポリプロピレンプレート中、46μLのアッセイ用培地に4μLの化合物を添加することにより、アッセイ用培地において、段階的に希釈した化合物をさらに1：12.5に希釈した。

【0810】

384アルファスクリーンプレートは以下に設定する：アッセイ用培地希釈プレートに由来する化合物溶液2.5μL／ウェルを移送する。複製物は縦方向にあり、96ウェル希釈プレートの1つの縦列が、384ウェルプレートの1つの縦列に2回入る。5μLで 1×10^5 個の飢餓細胞／ウェルでプレート培養した。遠沈後、10mL DMEM培地において細胞を洗浄した。細胞ペレットをアッセイ用培地において成長させた。生存細胞を計数した。希釈係数と10,000（一定）を乗算して、生存細胞の濃度を得た。細胞を成長させるために使用したアッセイ用培地の体積を乗算して、生存細胞の総数を得た。20,000,000個細胞／mLにより除算して、必要な体積を得た。細胞は、グレイアルファスクリーニング用384ウェルプレートにおいて、5μL／ウェルでプレート培養した。このプレートを300rpmにおいて60秒間、回転させて、ウェルの底に内容物を沈殿させた。最高最終化合物濃度：25μM。接着剤を用いて密封し、穏やかにタップした。プレートを、37℃において30分間、インキュベートした。

【0811】

c. IL-6刺激（pSTAT3）

細胞を一旦インキュベータに入れて、直ちに、IL-6の作業用保存溶液（100ng／mLの最終濃度）を調製した。IL-6の保存溶液＝0.1%ウシ血清アルブミンを含むリン酸緩衝生理食塩水中の10μg／mLのIL-6。60μLのIL-6の保存溶液を1440μLのアッセイ用培地に添加することにより、1：25に希釈した。各ウェルに2.5μLのIL-6を加えた。300rpmにおいて短時間、プレートを回転させた。このプレートを穏やかにタップした後、接着シールを用いて覆った。プレートを、37℃において30分間、インキュベートした。

【0812】

d. 細胞溶解

各ウェルに2.5μLの5X溶解緩衝液を加えた。オービタルシェーカーにおいて、室温で10分間、インキュベートした。

【0813】

e. プロテイン（A）の受容体ビーズの調製：

PerkinElmer SureFire pSTAT3（チロシン705）アッセイを使用して、リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子3（pSTAT3）を定量した。必要な全体積（ウェル $\times$ 15μL $\times$ 25%）を算出した。合計体積を5により除算し、活性化緩衝液の体積を得た。合計体積から活性化緩衝液の体積分を差し引き、40により除算して、受容体ビーズ（最後に添加）の体積を得た。合計体積－受容体ビーズ体積－活性化緩衝液＝反応緩衝液の体積。15μLを各ウェルに加えて、箔により覆った。500rpmで2時間、オービタルシェーカーで振とうした。

【0814】

f. ストレプトアビジン供与体ビーズの調製：

必要な全体積（ウェル×6 μL×25%）を算出した。合計体積を20により除算し、供与体ビーズ（最後に添加）の体積を得た。合計体積から供与体ビーズの体積分を差し引き、希釈緩衝液の体積を得た。6 μLを各ウェルに加えて、箔により覆った。500 rpmで一晩、オービタルシェーカーで振とうした。

【0815】

Perkin Elmer Envisionにおいて、プレートを読み取る。未加工データをAssay Explorerに入力して、用量-応答曲線を作製し、活性率に基づいたEC₅₀データを報告した。

【0816】

3. JAK2（PSTAT5 UT7）アルファスクリーンアッセイ

エリスロポエチン（EPO）は、Jak2により、EPO受容体を介してこのシグナルを伝達することが知られている。したがって、Jak2に対する活性は、UT7細胞における、PSTAT5のEPO誘発リン酸化の阻害を決定することにより測定した。これらの試験から、EC₅₀（50%の最大応答の有効濃度）値は、試験化合物の場合、μMで決定した。

【0817】

a. 材料

細胞タイプ：エリスロポエチン（EPO）受容体を発現するよう操作したUT7細胞；培養培地：2 mM L-グルタミン、10 mM ピペラジニエタンスルホン酸ヒドロキシエチル（HEPES）、10%熱不活性化ウシ胎児血清（FBS）及びEPOの保存溶液（250 μL中の5000 U、必要量5 U/mL、したがって、培地1 Lに250 μLを添加）を含むダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）；アッセイ用培地：5% FBS超低量IGG及び1% Pen/Strep。化合物は、100%ジメチルスルホキシド（DMSO）において作製した。

【0818】

b. プレート調製

1日目-細胞を飢餓させる：1つの384プレートに対して4個のフラスコ（遠沈@1000 rpmで10分間とし、EPOを含まないDMEMを添加）。

【0819】

2日目-化合物希釈：

i. 8点の手作業による1：3希釈曲線：5 mMとなる最高濃度のものを、Corning 96ウェルのポリプロピレンプレートの縦列2～12の横列Aに分注した。低対照及び高対照のために、DMSOを位置A01に分注した。10 μLの保存溶液を20 μLのDMSOに添加することにより、化合物を1：3に段階的に希釈し、このプレートを低濃度にした。

ii. 化合物の培地希釈：Corning 96ウェルのポリプロピレンプレート中、196 μLのアッセイ用培地に4 μLの化合物を添加することにより、アッセイ用培地において、段階的に希釈した化合物を1：50に希釈した。

【0820】

384アルファスクリーンプレートは以下に設定する：最後の希釈プレートに由来する化合物溶液2.5 μL/ウェルを移送した。反復は縦方向に行い、こうして、96ウェル希釈プレートの1つの縦列が、384ウェルプレートの1つの縦列に2回入る。5 μLで1×10⁵個の飢餓細胞/ウェルでプレート培養した。遠沈後、10 mLのハンス緩衝塩溶液（HBSS）において細胞を洗浄した。生存細胞を計数した。希釈係数と10,000（一定）を乗算して、生存細胞の濃度を得た。細胞の体積を乗算して、生存細胞の総数を得た。20,000,000個細胞/mLにより除算して、必要な体積を得た。元の体積分を差し引いて、添加すべき体積を得て、細胞の最終濃度を得た。必要な場合、レーザーに混合し、すべての細胞クランプを砕くのを確実にした（砕かない場合、懸濁液から細胞クランプを取り除いた）。細胞は、グレーアルファスクリーニング用384ウェル

10

20

30

40

50

プレートにおいて、 $5\ \mu\text{L}$ /ウェルでプレート培養した。このプレートを $400\ \text{rpm}$ において2分間、回転させて、ウェルの底に内容物を沈殿させた。最高最終化合物濃度： $25\ \mu\text{M}$ 。接着剤を用いて密封し、穏やかにタップした。細胞を、 37°C において30分間、インキュベートした。

【0821】

c. EPO刺激 (pSTAT5)

細胞を一旦インキュベータに入れて、直ちに、EPOの作業用保存溶液 ($1\ \text{nM}$ の最終アッセイ濃度) を調製した。EPOの保存溶液＝クエン酸ナトリウム緩衝液中の $2860\ \text{nM}$ の滅菌濾過済み液体 ($5.9\ \text{g}$ のクエン酸ナトリウム、 $5.8\ \text{g}$ の塩化ナトリウム及び $0.06\ \text{g}$ のクエン酸を含有する1リットルの ddH_2O)。 $4.4\ \mu\text{L}$ のEPOの保存溶液を $95.6\ \mu\text{L}$ のアッセイ用培地に加えることにより1:22.72に希釈し、次に、アッセイ用プレートに必要な分量に応じて、再度、1:250に希釈した。アッセイ用培地を使用して体積にした。各ウェルに $2.5\ \mu\text{L}$ のEPOを加えた。 $400\ \text{rpm}$ において短時間、プレートを回転させた。このプレートを穏やかにタップした後、接着シールを用いて覆った。細胞を、 37°C において20分間、インキュベートした。

【0822】

d. 細胞溶解

各ウェルに $2.5\ \mu\text{L}$ の5X溶解緩衝液を加えた。 $400\ \text{rpm}$ で短時間、プレートを回転させた。室温で10分間、(オービタルシェーカーにおいて) インキュベートした。

【0823】

e. プロテイン (A) の受容体ビーズの調製：(光感受性)

PerkinElmer SureFire pSTAT5 (チロシン694/699) アッセイを使用して、リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子5 (pSTAT5) を定量した。必要な全体積 (ウェル $\times 15\ \mu\text{L} \times 30\%$) を算出した。合計体積を5により除算し、活性化緩衝液の体積を得た。合計体積から活性化緩衝液の体積分を差し引き、40により除算して、受容体ビーズ (最後に添加) の体積を得た。合計体積－受容体ビーズ体積－活性化緩衝液により反応緩衝液の体積が得られる。 $15\ \mu\text{L}$ を各ウェルに加えて、箔により覆った。 $500\ \text{rpm}$ において2時間、オービタルシェーカーで振とうした。

【0824】

f. ストレプトアビジン供与体ビーズの調製：

必要な全体積 (ウェル $\times 6\ \mu\text{L} \times 30\%$) を算出した。合計体積を20により除算し、供与体ビーズ (最後に添加) の体積を得た。合計体積から供与体ビーズの体積分を差し引き、希釈緩衝液の体積を得た。 $6\ \mu\text{L}$ を各ウェルに加えて、箔により覆った。 $500\ \text{rpm}$ において一晚、オービタルシェーカーで振とうした。

【0825】

Perkin Elmer Envisionにおいて、プレートを読み取る。未加工データをAssay Explorerに入力して、用量－応答曲線を作製し、活性率に基づいた EC_{50} データを報告した。

【0826】

4. 活性及び選択性データ

表Cにおいて一覧表示されているある種の化合物に、前述のTyk2 (Tyk2/Jak2 PSTAT4 T-芽球) アルファスクリーンアッセイ及びJak2 (PTAT5 UT7) アルファスクリーンアッセイに従って、Tyk2活性を試験した。本化合物が、Jak2 (PTAT5 UT7) アルファスクリーンアッセイにおいて最小限の活性を示した場合 (例えば、 $>25\ \mu\text{M}$ 活性)、Tyk2 (Tyk2/Jak2 T-芽球) アルファスクリーンアッセイからの活性は、Tyk2の阻害によって推進されると定めた。ある種の化合物に、前述のJak1 (PTAT3 TF1) アルファスクリーンアッセイに従って、Jak1活性も試験した。表にした活性データから、Jak1に対するTyk2の選択性及びJak2に対するTyk2の選択性を算出する。

【0827】

【表 2 4】

表 C.					
実施例#	Tyk2 アルファスクリーニング (Tyk2/Jak2 PSTAT4 T-芽球) EC ₅₀ (μ M)	Jak1 アルファスクリーニング (PSTAT3 TF1) EC ₅₀ (μ M)	Jak1 に対する Tyk2 選択性	Jak2 アルファスクリーニング (PSTAT5 UT7) EC ₅₀ (μ M)	Jak2 に対する Tyk2 選択性
1	0.059	5.45	92 倍	>25	>424 倍
1a	0.468	—	—	—	—
1.2	0.045	13.5	300 倍	>25	>556 倍
1.3	2.03	—	—	—	—
1a.2	0.288	—	—	—	—
1b.2	0.025	21	840 倍	>25	>1000 倍
1b.3	0.445	4.46	10 倍	—	—
1b.4	0.142	7.6	54 倍	>25	>176 倍
1b.5	0.018	1.5	83 倍	>25	>1389 倍
1b.6	0.195	4.2	22 倍	>25	>128 倍
2	0.126	>40	>317 倍	>25	>198 倍
2-NH	0.31	—	—	—	—
2.2	0.198	41	207 倍	>25	>126 倍
2.3	0.096	18	188 倍	—	—
2.3a	2.22	—	—	—	—
2.4	0.699	—	—	—	—
2.5	0.694	—	—	—	—
2.6	0.268	—	—	—	—
2.7	0.254	—	—	—	—
2.8	0.042	17	405 倍	>25	>595 倍
2.9	0.716	—	—	—	—
2.10	0.368	—	—	—	—
2.11	0.104	7.5	72 倍	>25	>240 倍
2a.2	0.749	—	—	—	—
2a.4	2.36	—	—	—	—

表 C.					
実施例#	Tyk2 アルファスクリーニング (Tyk2/Jak2 PSTAT4 T-芽球) EC ₅₀ (μ M)	Jak1 アルファスクリーニング (PSTAT3 TF1) EC ₅₀ (μ M)	Jak1 に対する Tyk2 選択性	Jak2 アルファスクリーニング (PSTAT5 UT7) EC ₅₀ (μ M)	Jak2 に対する Tyk2 選択性
2a.3	0.127	56	440 倍	>25	>197 倍
2a.5	1.59	—	—	—	—
3	0.035	18	514 倍	>25	>714 倍
3.2	0.014	3.4	243 倍	>25	>1786 倍
3.3	0.388	—	—	—	—
4	0.137	>100	>730 倍	>25	>182 倍
4.2	0.616	—	—	—	—
4.3	0.174	54	310 倍	>25	>144 倍
4.4	0.353	—	—	—	—
5	0.111	>100	>901 倍	—	—
5.2	0.156	>100	>641 倍	—	—
5.3	0.561	—	—	—	—
6	0.050	21	420 倍	>25	>500 倍
6.2	0.103	5.2	50 倍	—	—
6.3	0.352	—	—	—	—
7	0.878	34	39 倍	>25	>28 倍
8	0.090	22	244 倍	—	—
9	0.085	42	494 倍	>25	>294 倍
10	0.091	27	297 倍	>25	>275 倍
11	0.052	23	442 倍	>25	>481 倍
11a	0.496	—	—	—	—
11.2	0.124	—	—	—	—
12	0.244	16.2	66 倍	>25	>102 倍
12.2	0.551	—	—	—	—
12.3	0.094	13	138 倍	>25	>266 倍
12.4	0.319	—	—	—	—

10

20

30

40

表 C.

実施例#	Tyk2 アルファスクリーニング (Tyk2/Jak2 PSTAT4 T-芽球) EC ₅₀ (μ M)	Jak1 アルファスクリーニング (PSTAT3 TF1) EC ₅₀ (μ M)	Jak1 に対する Tyk2 選択性	Jak2 アルファスクリーニング (PSTAT5 UT7) EC ₅₀ (μ M)	Jak2 に対する Tyk2 選択性
12.5	0.022	20	909 倍	—	—
12.6	0.039	15	385 倍	>25	>641 倍
12.7	0.185	15	81 倍	—	—
12a.2	0.578	—	—	—	—
12a.3	0.066	>100	>1515 倍	—	—
12b.2	0.015	40	2667 倍	—	—
12b.3	0.056	68	1214 倍	—	—
12b.4	0.045	40	889 倍	—	—
13	0.492	—	—	—	—
14	0.563	11.1	20 倍	—	—
14.2	0.673	—	—	—	—
14.3	0.339	—	—	—	—
14.4	0.134	63	470 倍	>25	>187 倍
14.5	0.146	71	486 倍	>25	>171 倍
14.6	0.087	49	563 倍	>25	>287 倍
15	0.908	73	80 倍	—	—
15.2	1.84	—	—	—	—
16	0.310	—	—	—	—
16-NH	3.14	—	—	—	—
16a	1.59	—	—	—	—
17	0.031	27	871 倍	>25	>806 倍
17-NH	1.52	—	—	—	—
17a	0.477	—	—	—	—
17.2	0.144	35	243 倍	>25	>174 倍
17.3	0.008	—	—	—	—
17.4	0.127	20	157 倍	—	—

10

20

30

40

表 C.					
実施例#	Tyk2 アルファスクリーニング (Tyk2/Jak2 PSTAT4 T-芽球) EC ₅₀ (μ M)	Jak1 アルファスクリーニング (PSTAT3 TF1) EC ₅₀ (μ M)	Jak1 に対する Tyk2 選択性	Jak2 アルファスクリーニング (PSTAT5 UT7) EC ₅₀ (μ M)	Jak2 に対する Tyk2 選択性
17.5	0.005	32	6400 倍	—	—
18	0.494	—	—	—	—
18a	0.537	—	—	—	—
19	0.198	—	—	—	—
20	0.137	45	328 倍	—	—
20a	0.906	—	—	—	—
21	0.08	2.8	35 倍	>25	>313 倍
21a	1.31	—	—	—	—
21-NH (<i>R</i> -異性体)	0.54	—	—	—	—
22	0.146	10.5	72 倍	>25	>171 倍
22a	1.2	—	—	>25	>21 倍
22.2	0.089	35	393 倍	>25	>281 倍
22.3	0.147	12.9	88 倍	>25	>170 倍
22.4	0.112	27.2	243 倍	>25	>223 倍
22.5	0.072	7.05	98 倍	>25	>347 倍
22.6	0.13	11.1	85 倍	>25	>192 倍
22.7	3.1	—	—	—	—
22.8	0.184	18.9	103 倍	>25	>136 倍
22.9	1.32	—	—	—	—
22.10	0.092	>25	>272 倍	>25	>272 倍
23	0.33	—	—	—	—
24	0.092	>100	>1087 倍	>25	>272 倍
25	0.025	49	1960 倍	>25	>1000 倍
26	0.050	>25	>500 倍	>25	>500 倍

【0828】

他の実施形態

本出願は、様々な発行された特許、公開特許出願、学術論文、及び他の刊行物を参照しており、これらのいずれも参照により本明細書に組み込まれている。

【0829】

上述のことは、本開示のある種の非限定的な実施形態を記載するものである。当業者で

10

20

30

40

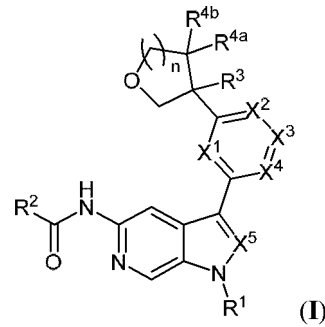
50

あれば、以下の特許請求の範囲において定義されている、本発明の主旨又は範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更及び改変を行うことができることを理解するであろう。

【要約】

【課題】チロシンキナーゼ2 媒介性シグナル伝達を阻害すること。

【解決手段】式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及び n は、本明細書で定義した通りである）、それを含む医薬組成物、並びに調製方法及び使用方法が、本明細書において開示されている。

【選択図】 図 1

【図 1】

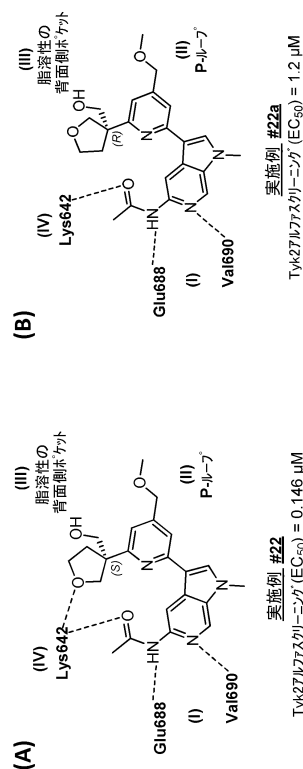


FIGURE 1

フロントページの続き

- (72)発明者 エレン・ユリン・ツァイ・チェン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94403、サン・マテオ、デル・モンテ・プレイス・23
- (72)発明者 マーロン・ディー・コワート
アメリカ合衆国、イリノイ・60073、ラウンド・レイク・ビーチ、ダリア・レイン・43
- (72)発明者 クリスティン・イー・フランク
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、ゲートウッド・レイン・364
- (72)発明者 マイケル・エム・フリードマン
アメリカ合衆国、メイン・04046、ケネバンクポート、グース・フェア・23
- (72)発明者 デイビッド・ジェイ・ハーディー
アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、ミュージアム・ブルバード・1145、ユニット・510
- (72)発明者 ジェイ・マーティン・ヘロルド
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01746、ホリストン、メトカルフ・ドライブ・3
- (72)発明者 ホアチン・リウ
アメリカ合衆国、イリノイ・60089、バッファロー・グローブ、アップル・ヒル・コート・2230・ナンバー・5
- (72)発明者 ウェイ・チウ
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ブレントウッド・レイン・7420
- (72)発明者 マーク・ジェイ・スカニオ
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、アッシュベリー・レイン・1112
- (72)発明者 マイケル・アール・シュリンプ
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、ケンブリッジ・ドライブ・327
- (72)発明者 トーマス・アール・バーゴ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01775、ストー、オーチャード・ドライブ・51
- (72)発明者 ステイシー・エイ・バン・エプス
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01721、アッシュランド、キャリエッジ・ハウス・パス・70
- (72)発明者 マシュー・ピー・ウェブスター
アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53142、ケノーシャ、シックスティナイン・ストリート・10713
- (72)発明者 アンドリュー・ジェイ・リトル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02135、ブライトン、ボスウェル・ロード・21
- (72)発明者 テレサ・エイ・ダンスタン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01701、フラミンガム、コチチュエート・ロード・46、アパートメント・ナンバー・203
- (72)発明者 マシュー・エイチ・キャッチャー
アメリカ合衆国、イリノイ・60201、エバンストン、フォスター・ストリート・1124
- (72)発明者 デイビッド・エイ・シエドラー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01507、チャールトン、ハナーズ・ウェイ・10

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第2017/144995 (WO, A1)
国際公開第2017/097224 (WO, A1)
国際公開第2017/040757 (WO, A1)
中国特許出願公開第108341814 (CN, A)
特表2011-500806 (JP, A)
国際公開第2016/119700 (WO, A1)

特表2014-521711 (JP, A)

HE, Xingrui et al., Selective Tyk2 inhibitors as potential therapeutic agents: a patent review (2015-2018), Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2019年, 29(2), pp. 137-149

Menet C. J., Toward selective TYK2 inhibitors as therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases, Pharmaceutical Patent Analyst, 2014年, 3(4), pp. 449-466

NORMAN, P., Evaluation of WO2013125543, WO2013146963 and EP2634185: the first Tyk2 inhibitors from Takeda and Sareum, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2014年, 24(3), pp. 361-368

NORMAN, P., Selective JAK1 inhibitor and selective Tyk2 inhibitor patents, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2012年, 22(10), pp. 1233-1249

LIANG, J. et al., Lead Optimization of a 4-Aminopyridine Benzamide Scaffold To Identify Potent, Selective, and Orally Bioavailable TYK2 InhibitorsLead Optimization of a 4-Aminopyridine Benzamide Scaffold To Identify Potent, Selective, and Orally Bioavailable TYK2 Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2013年, 56(11), pp. 4521-4536

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

Caplus/REGISTRY (STN)

MARPAT (STN)