

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7622043号
(P7622043)

(45)発行日 令和7年1月27日(2025.1.27)

(24)登録日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 C S P

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/519

請求項の数 62 (全790頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-513171(P2022-513171)

(86)(22)出願日 令和2年8月27日(2020.8.27)

(65)公表番号 特表2022-546043(P2022-546043
A)

(43)公表日 令和4年11月2日(2022.11.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/048194

(87)国際公開番号 WO2021/041671

(87)国際公開日 令和3年3月4日(2021.3.4)

審査請求日 令和5年6月2日(2023.6.2)

(31)優先権主張番号 63/058,188

(32)優先日 令和2年7月29日(2020.7.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/052,840

(32)優先日 令和2年7月16日(2020.7.16)

最終頁に続く

(73)特許権者 518229401

ミラティ セラピューティクス, インコ
ーポレイテッドアメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
0 8 5 4 3、プリンストン、ルート・2
0 6・アンド・プロビンス・ライン・ロ
ード

(73)特許権者 504344509

アレイ バイオファーマ インコーポレイ
テッドアメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド、
ボールダー、ウォールナット ストリー
ト 3 2 0 0

(74)代理人 110001173

弁理士法人川口国際特許事務所

最終頁に続く

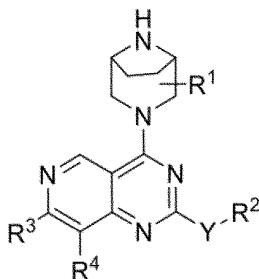
(54)【発明の名称】 K R A S G 1 2 D阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、

【化1】



式(I)

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

R¹が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁－C₃アルキル、C₁－C₃シアノアルキル、
C₁－C₃ヒドロキシアルキル、HC(=O)－、－CO₂R⁵、－C(O)N(R⁵)
2、または5～6員ヘテロアリアルであり、
Yが、結合、O、またはNR⁵であり、

R^2 が、水素、 $-N(R^5)_2$ 、ヘテロシクリル、 $C1-C6$ アルキル、 $-L$ -ヘテロシクリル、 $-L$ -アリール、 $-L$ -ヘテロアリール、 $-L$ -シクロアルキル、 $-L-N(R^5)_2$ 、 $-L-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-L-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-L-C1-C6$ ハロアルキル、 $-L-OR^5$ 、 $-L-NR^5C(O)-$ アリール、 $-L-COOH$ 、または $-LC(=O)OC1-C6$ アルキルであり、 $-L-NR^5C(O)-$ アリールのアリール部分ならびに $-L$ -ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分ならびに前記 $-L$ -シクロアルキルのシクロアルキル部分が、任意選択で、1つ以上の R^6 で置換されてもよく、前記 $-L$ -アリールおよび前記 $-L$ -ヘテロアリールのアリールまたはヘテロアリールが、任意選択で、1つ以上の R^7 で置換されてもよく、

各 L が独立して、任意選択で、ヒドロキシ、 $C1-C4$ ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリールで置換された $C1-C4$ アルキレンであり、

R^3 が、アリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールまたは前記ヘテロアリールが、任意選択で、1つ以上の R^8 で置換されており、

R^4 が、水素、ハロゲン、または $C1-C3$ アルキルであり、

各 R^5 が独立して、水素または $C1-C3$ アルキルであり、

各 R^6 が独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $C2-C3$ アルキル、 $C1-C3$ ハロアルキル、 $C1-C3$ アルコキシ、シアノ、 $-Q$ -フェニル、 $-Q$ -フェニル SO_2F 、 $-NHC(O)$ フェニル、 $-NHC(O)$ フェニル SO_2F 、 $C1-C3$ アルキル置換ピラゾリル、アラ $C1-C3$ アルキル、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ CH_2- 、 $-N(R^5)_2$ 、 $(C1-C3$ アルコキシ) $C1-C3$ アルキル、 $(C1-C3$ アルキル) $C(=O)$ 、オキソ、 $(C1-C3$ ハロアルキル) $C(=O)-$ 、 $-SO_2F$ 、 $(C1-C3$ アルコキシ) $C1-C3$ アルコキシ、 $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC1-C6$ アルキル、 $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)C1-C6$ アルキル、 $-CH_2$ (ピラゾリル)、 $-CH_2NH SO_2C1-C6$ アルキル、 $-CH_2OC(O)$ ヘテロシクリル、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル)、 $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル)フェニル($C1-C3$ アルキル) $N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル)フェニル、または $-OC(O)$ ヘテロシクリル、 $-CH_2$ ヘテロシクリルであり、 $-NHC(O)$ フェニルまたは $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル)フェニルのフェニルが、任意選択で、 $-C(O)H$ または OH で置換されており、 $-CH_2$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、任意選択で、オキソで置換されており、 Q が、結合または O であり、

各 R^7 が独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $HC(=O)-$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ ハロアルキル、 $C1-C4$ ヒドロキシアルキル、または $-N(R^5)_2$ であり、

各 R^8 が独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C1-C4$ アルキル、 $-S-C1-C3$ アルキル、 $C2-C4$ アルケニル、 $C2-C4$ アルキニル、 $C2-C4$ ヒドロキシアルキニル、 $C1-C3$ シアノアルキル、トリアゾリル、 $C1-C3$ ハロアルキル、 $-O-C1-C3$ ハロアルキル、 $-S-C1-C3$ ハロアルキル、 $C1-C3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C1-C3$ アルキル、 $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-C3-C4$ アルキニル(NR^5) $_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、ジュウテロ $C2-C4$ アルキニル、 $(C1-C3$ アルコキシ)ハロ $C1-C3$ アルキル、または $C3-C6$ シクロアルキルであり、前記 $C3-C6$ シクロアルキルが、任意選択で、ハロゲンまたは $C1-C3$ アルキルで置換されている、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、 $HC(=O)-$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-C(O)N(R^5)_2$ である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^5 が、 $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

Y が、O であり、 R^2 が、任意選択で、1 つ以上の R^6 で置換された $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-L-$ ヘテロシクリルである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記 $C_1 - C_6$ アルキルが、メチル、エチル、イソプロピル、またはイソブチルである、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

L が、メチレンであり、前記ヘテロシクリルが、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル、ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン、ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジニル、オクタヒドロインドリジニル、ヘキサヒドロピロリジン4(1H)-オキシド、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オン、オキセタニル、ピペリジニル、1-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、モルホリニル、オキサー5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-イル、チオピラニル、6-オキサー2-アザスピロ[3. 4]オクタニル、7-オキサー2-アザスピロ[3. 5]ノナニル、2', 3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 1'-インデン-1-イル、(2S)-1-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、またはテトラヒドロフラニルであり、各々が任意選択で1つ以上の R^6 で置換されている、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

L が、メチレンであり、前記ヘテロシクリルが、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルである、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルであり、 R^6 が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_2 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、フェニル、または $C_1 - C_3$ アルキル置換ピラゾリルである、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記ハロゲンが、フッ素である、請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記ヘテロシクリルが、2つの追加の R^6 基でさらに置換されたヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルであり、前記2つの追加の R^6 基が独立して、 $C_2 - C_3$ アルキルである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたアゼチジニルであり、 R^6 が、 $C_2 - C_3$ アルキルである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたピロリジニルであり、 R^6 が、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、 $C_2 - C_3$ アルキル、アルコキシ、アラ $C_1 - C_3$ アルキル、 $-Q-$ フェニル、または $-NH C(O)$ フェニルである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

前記 $-Q-$ フェニルまたは前記 $-NH C(O)$ フェニルのフェニル基が、 $SO_2 F$ で置換されている、請求項 12 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

前記ヘテロシクリルが、2つの R^6 基で置換されたピロリジニルであり、一方の R^6 が、 $C_2 - C_3$ アルキルであり、他方の R^6 が、 $C_1 - C_3$ アルコキシまたはハロゲンであ

10

20

30

40

50

る、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたピロリジン-2-オンであり、 R^6 が、C2-C3アルキルである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたピペリジニルであり、 R^6 が、アセチル、(C1-C3アルコキシ)C1-C3アルコキシ、または-C(O)CH₂CH₃である、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

Y が、O であり、L が、エチレンまたはプロピレンであり、前記ヘテロシクリルが、モルホリニルまたはオキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 18】

Y が、O であり、 R^2 が、-L-ヘテロアリールであり、ヘテロアリール部分が、任意選択で、1つ以上の R^7 で置換されている、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

L が、メチレンまたはエチレンであり、前記ヘテロアリールが、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々が任意選択で1つ以上の R^7 で置換されている、請求項 18 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 20】

前記ヘテロアリールが、1つの R^7 で置換されたピリジルであり、 R^7 が、ハロゲン、C1-C4アルキル、-N(R^5)₂、またはC1-C4アルコキシである、請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

前記ヘテロアリールが、1つの R^7 で置換されたピラゾリルであり、 R^7 が、C1-C4アルキルまたは-N(R^5)₂である、請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 22】

前記ヘテロアリールが、1つの R^7 で置換されたイミダゾリルであり、 R^7 が、C1-C4アルキル、C1-C4ハロアルキル、またはC1-C4ヒドロキシアルキルである、請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

前記ヘテロアリールが、1つの R^7 で置換されたトリアゾリルであり、 R^7 が、C1-C4アルキルである、請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

Y が、O であり、 R^2 が、-L-アリールであり、アリール部分が、任意選択で、1つ以上の R^7 で置換されている、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 25】

Y が、O であり、 R^2 が、-L-シクロアルキルであり、シクロアルキル部分が、任意選択で、1つ以上の R^6 で置換されている、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

Y が、O であり、 R^2 が、-L-N(R^5)₂である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

L が、エチレンであり、各 R^5 が、独立して選択されたC1-C3アルキルである、請求項 26 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 28】

Y が、O であり、R² が、 $-L-NC(=NH)-NH_2$ である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

L が、エチレンまたはプロピレンである、請求項 28 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

Y が、O であり、R² が、 $-L-C_1-C_6$ ハロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

Y が、O であり、R² が、 $-L-OR^5$ である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R¹ が、ヒドロキシである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

Y が、O であり、R² が、 $-L-NR^5C(O)-$ アリールである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

R³ が、任意選択で、1 つ以上の R⁸ で置換されたアリールである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

前記アリールが、フェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、または 2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルであり、各々が任意選択で 1 つ以上の R⁸ で置換されている、請求項 34 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

R³ が、任意選択で、1 つ以上の R⁸ で置換されたヘテロアリールである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

前記ヘテロアリールが、任意選択で、1 つ以上の R⁸ で置換されたイソキノリニル、インダゾリル、またはベンゾ[d][1, 3]ジオキソリルである、請求項 36 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

前記ヘテロアリールが、1 つの R⁸ で置換されたイソキノリニルであり、R⁸ が、ハロゲンまたは C₂-C₄ アルキニルである、請求項 37 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 39】

前記ヘテロアリールが、1 つの R⁸ で置換されたインダゾリルであり、R⁸ が、C₁-C₄ アルキルである、請求項 37 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 40】

前記ヘテロアリールが、2 つの R⁸ 基で置換されたベンゾ[d][1, 3]ジオキソリルであり、前記 R⁸ 基が、独立して選択されたハロゲンである、請求項 37 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 41】

R⁴ が、ハロゲン、または C₁-C₃ アルキルである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

前記ハロゲンが、フッ素である、請求項 41 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 43】

前記 C₁-C₃ アルキルが、メチルである、請求項 41 に記載の化合物またはその薬学

10

20

30

40

50

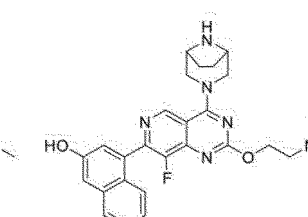
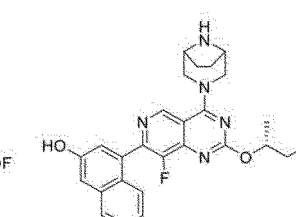
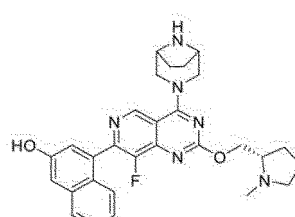
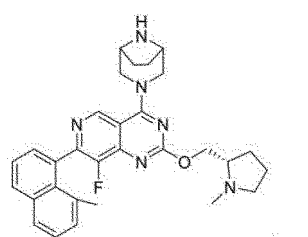
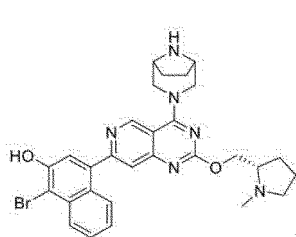
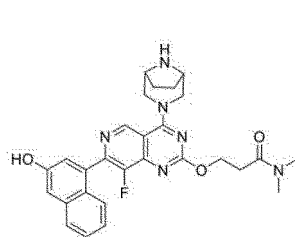
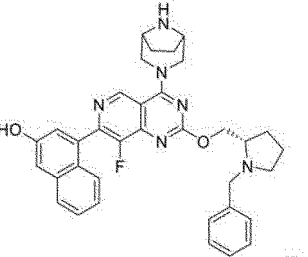
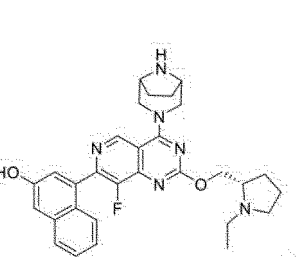
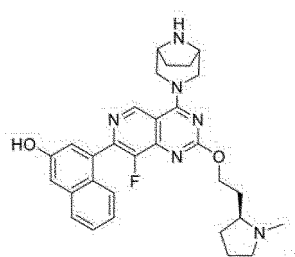
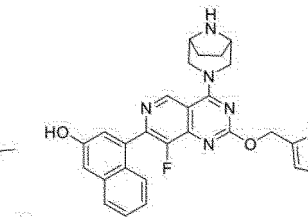
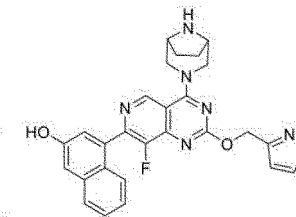
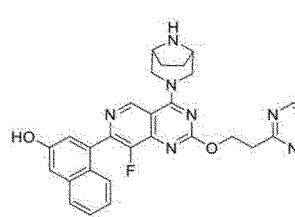
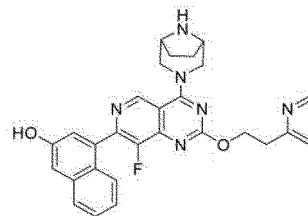
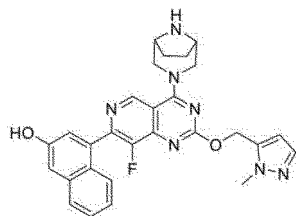
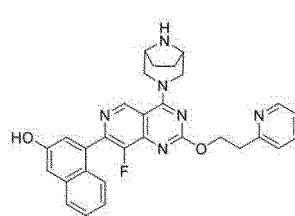
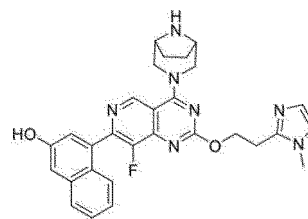
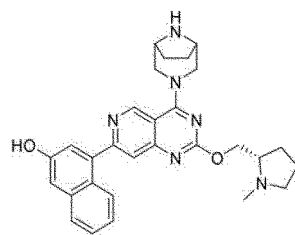
的に許容される塩。

【請求項 4 4】

R^1 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

【化 2 - 1】



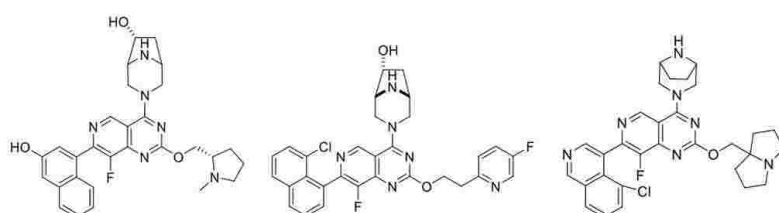
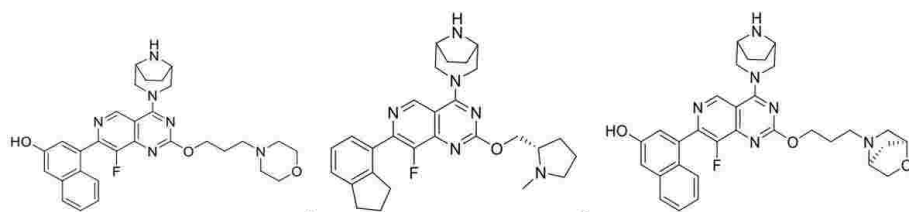
10

20

30

40

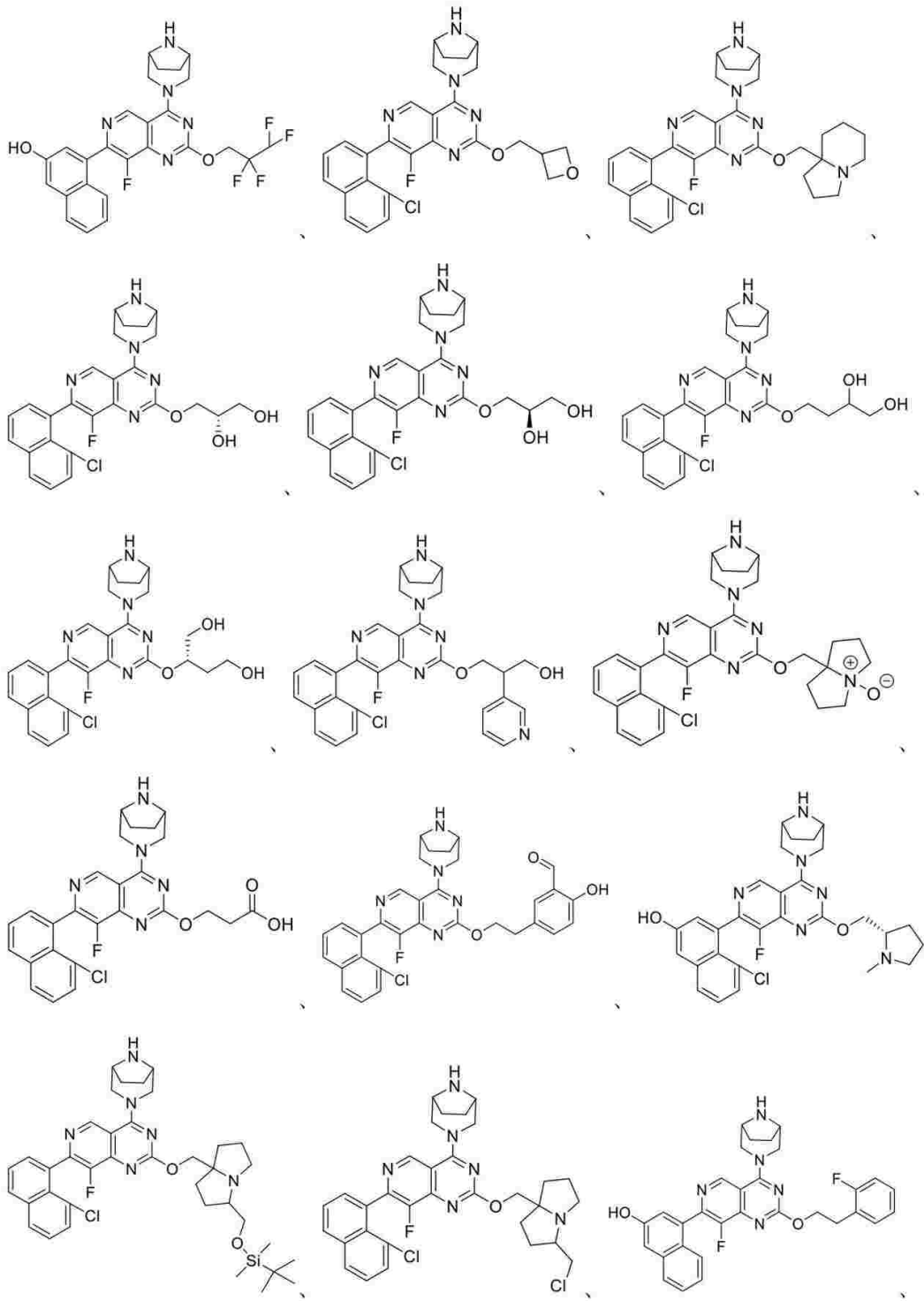
50



40

40

【化 2 - 4】



10

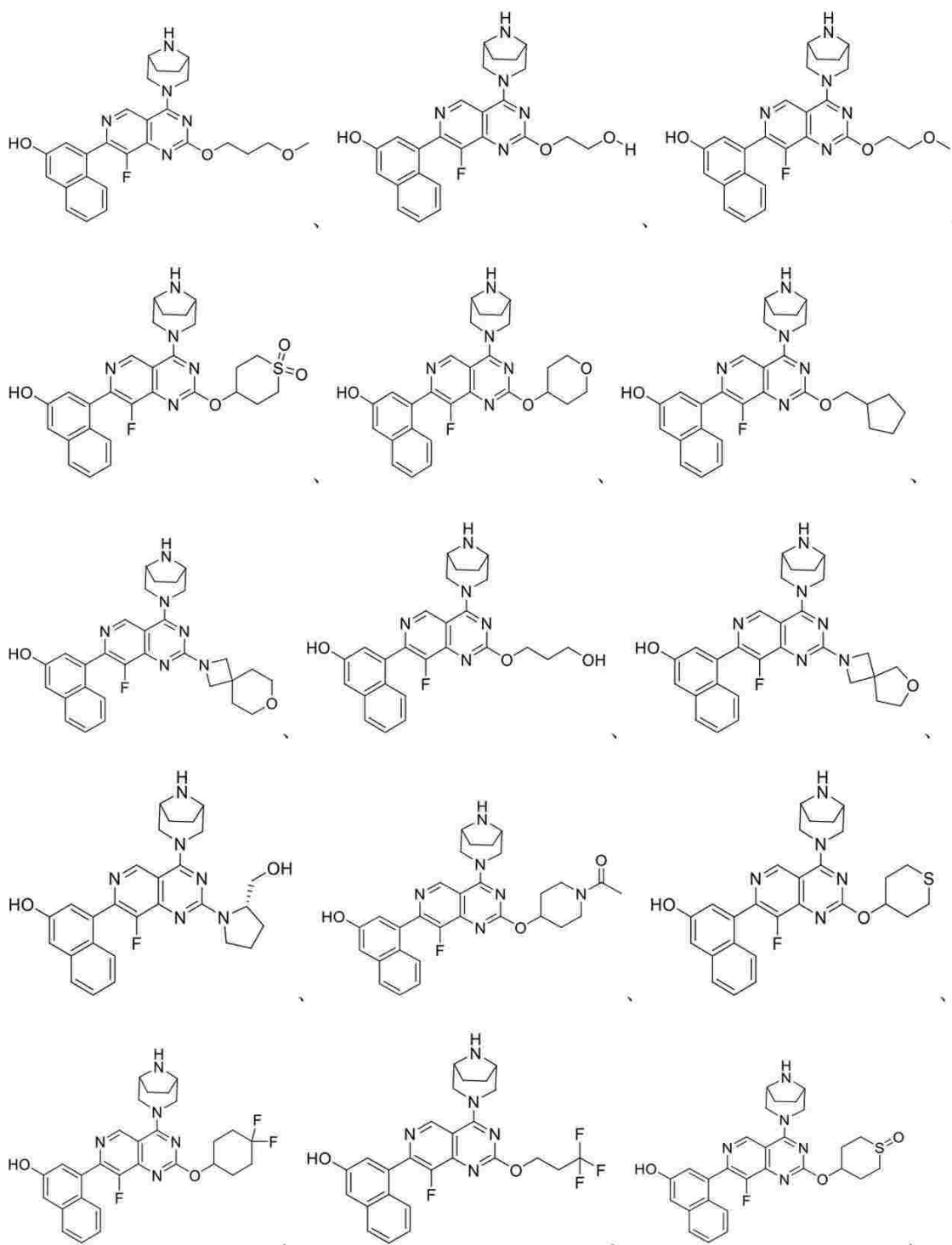
20

30

40

50

【化 2 - 5】



10

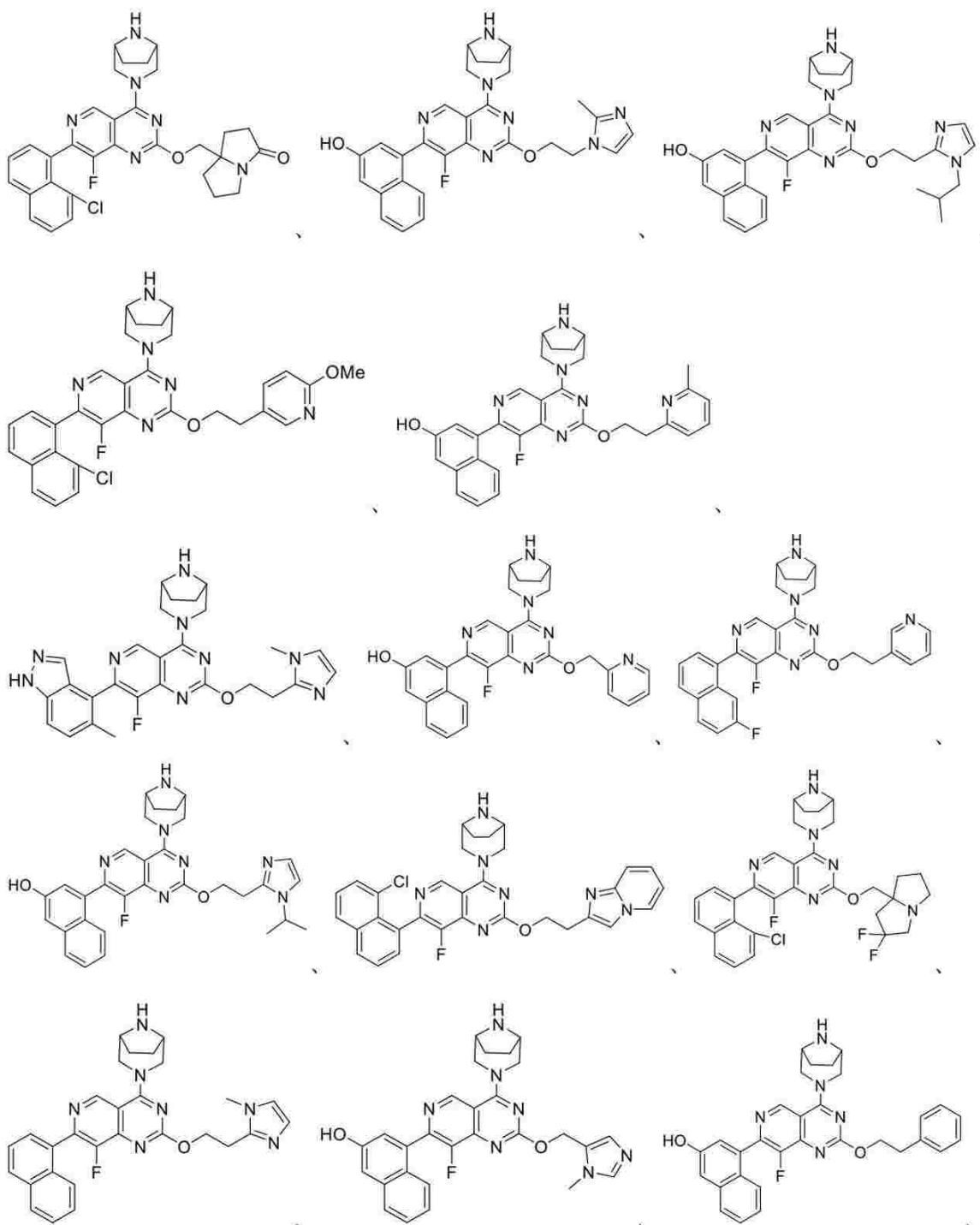
20

30

40

50

【化 2 - 6】



10

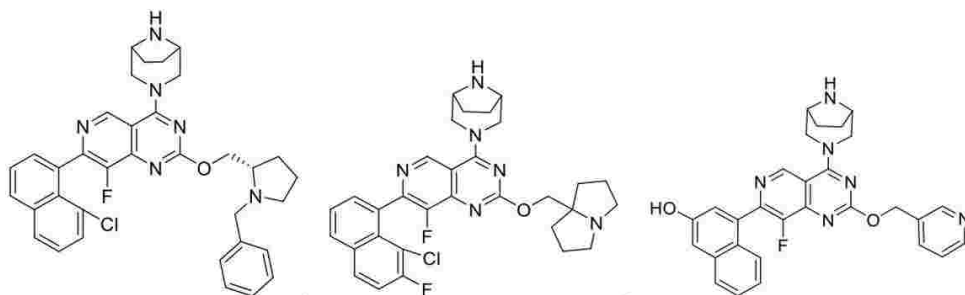
20

30

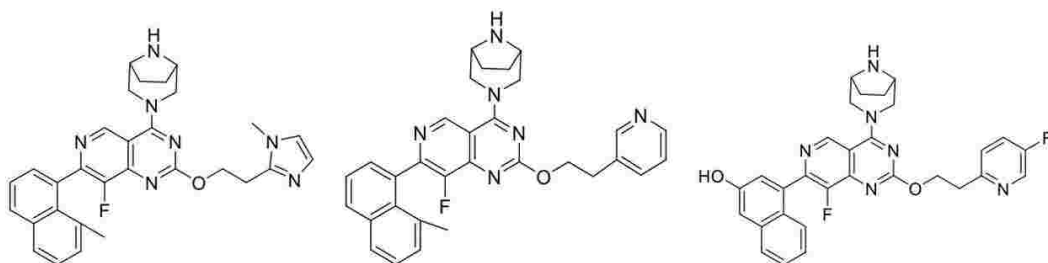
40

50

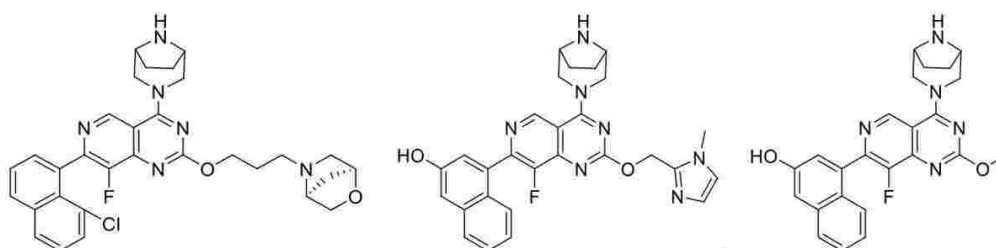
【化 2 - 7】



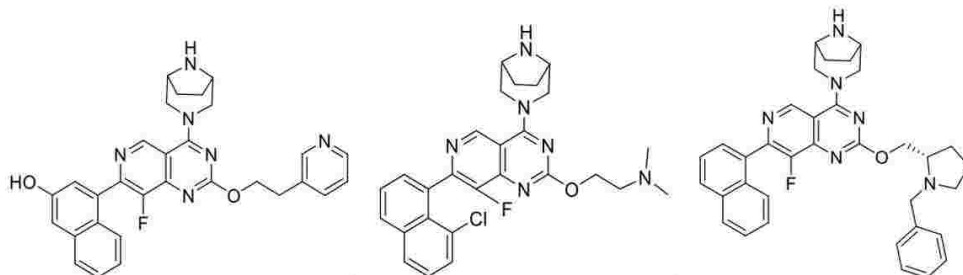
10



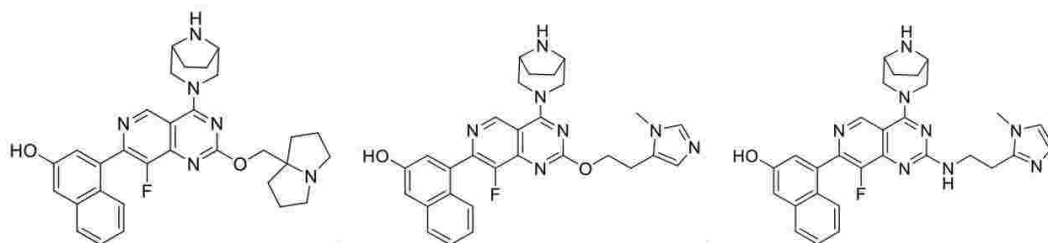
20



30

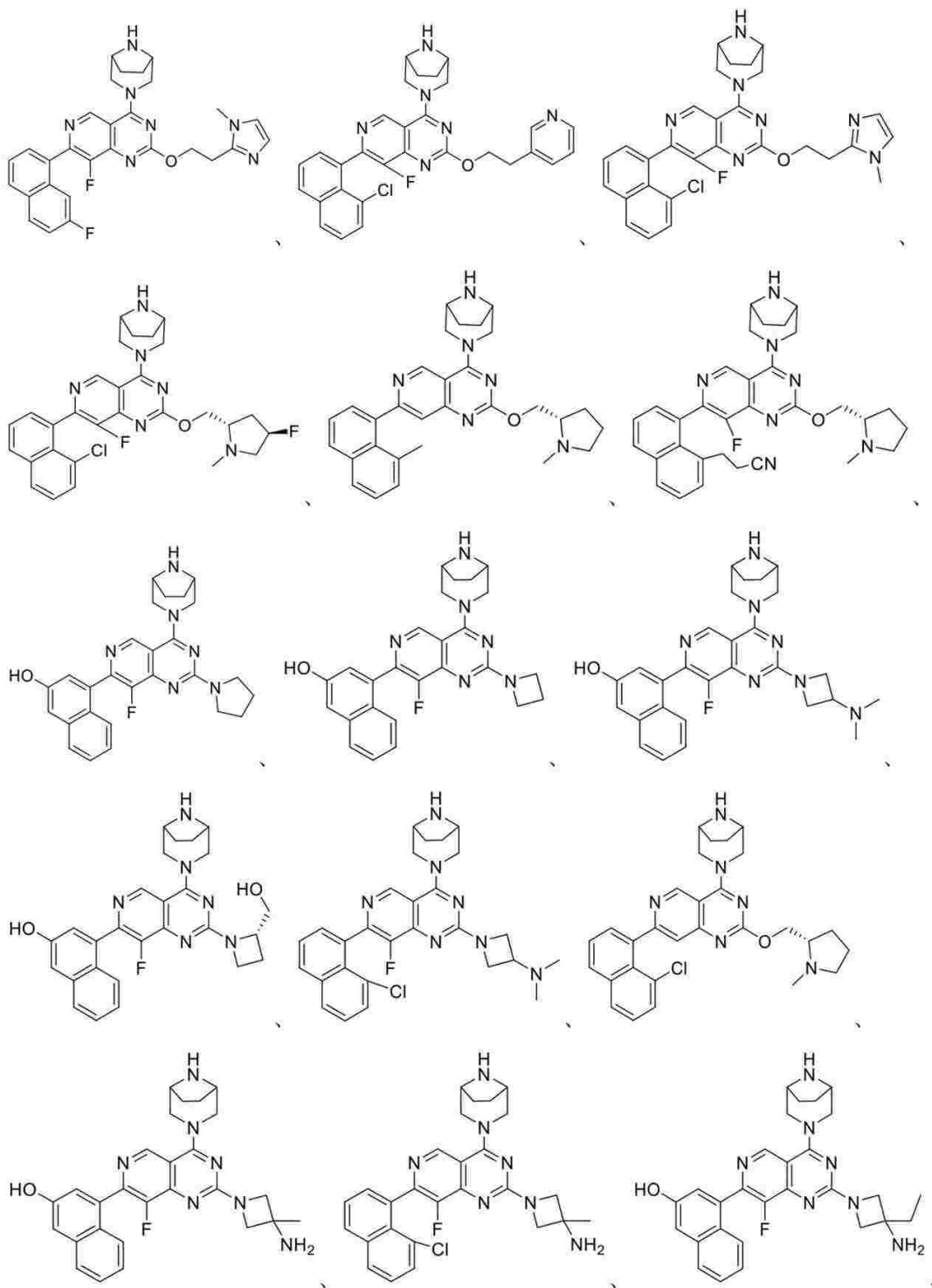


40



50

【化 2 - 8】



10

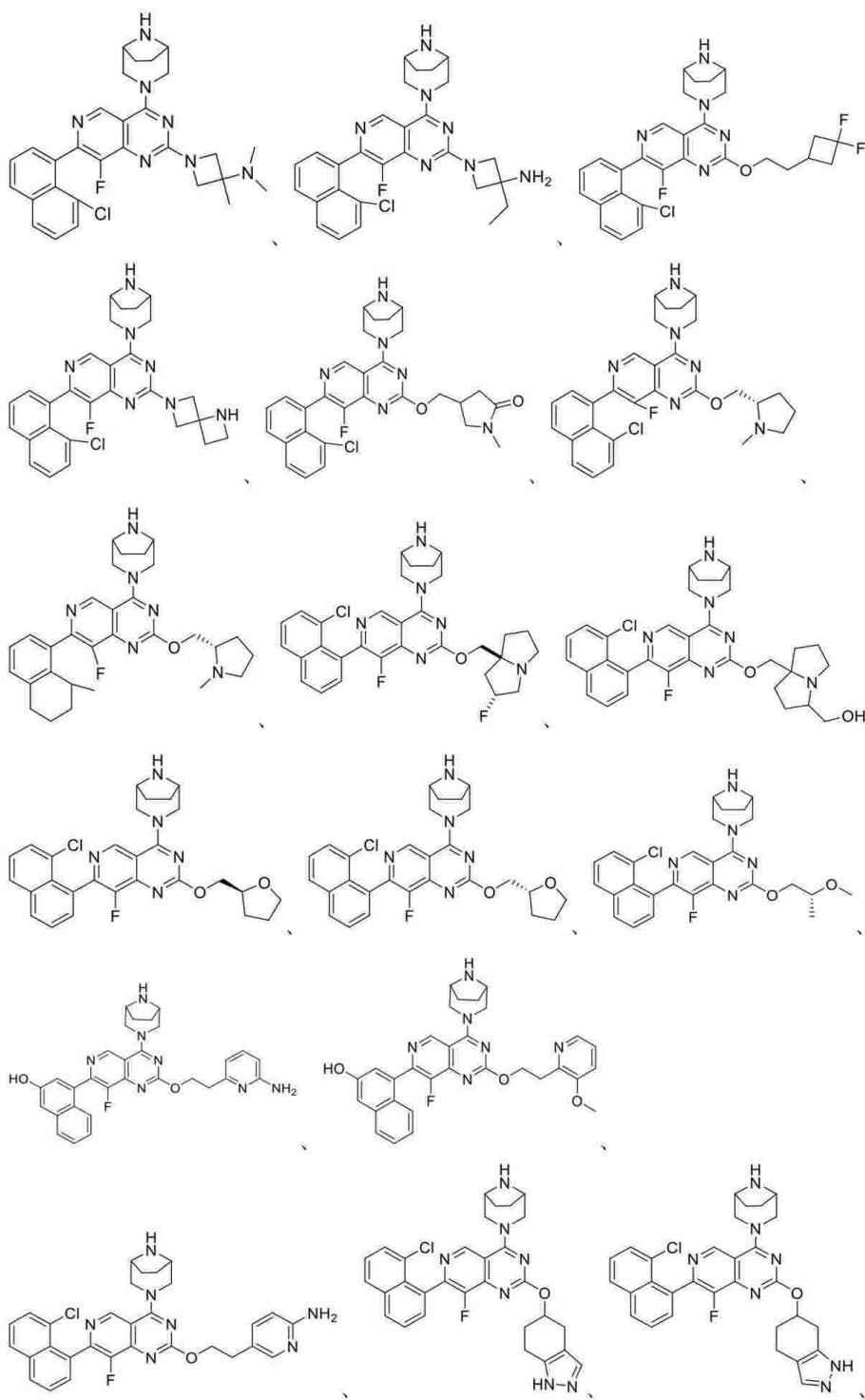
20

30

40

50

【化 2 - 9】



10

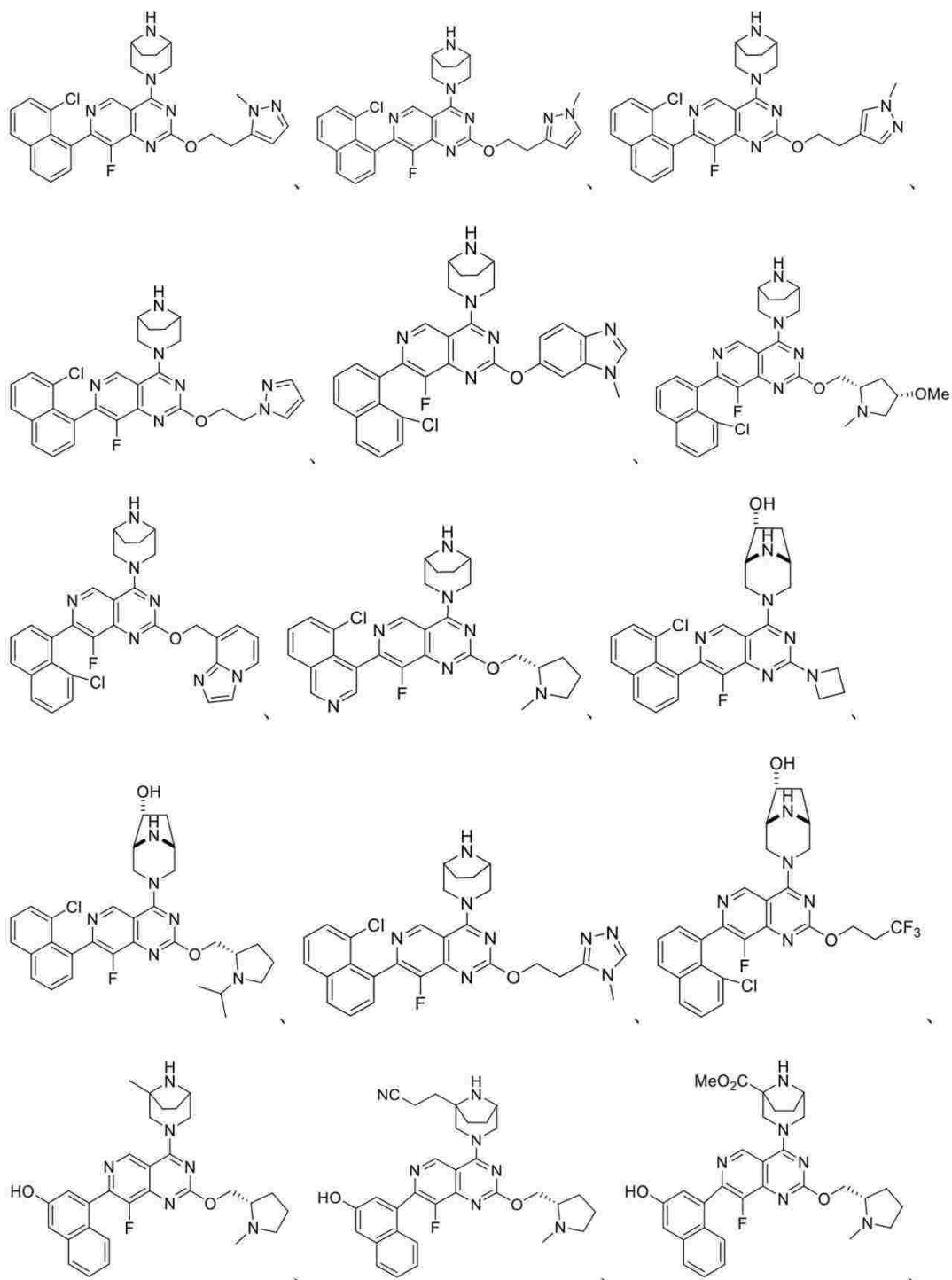
20

30

40

50

【化 2 - 1 0】



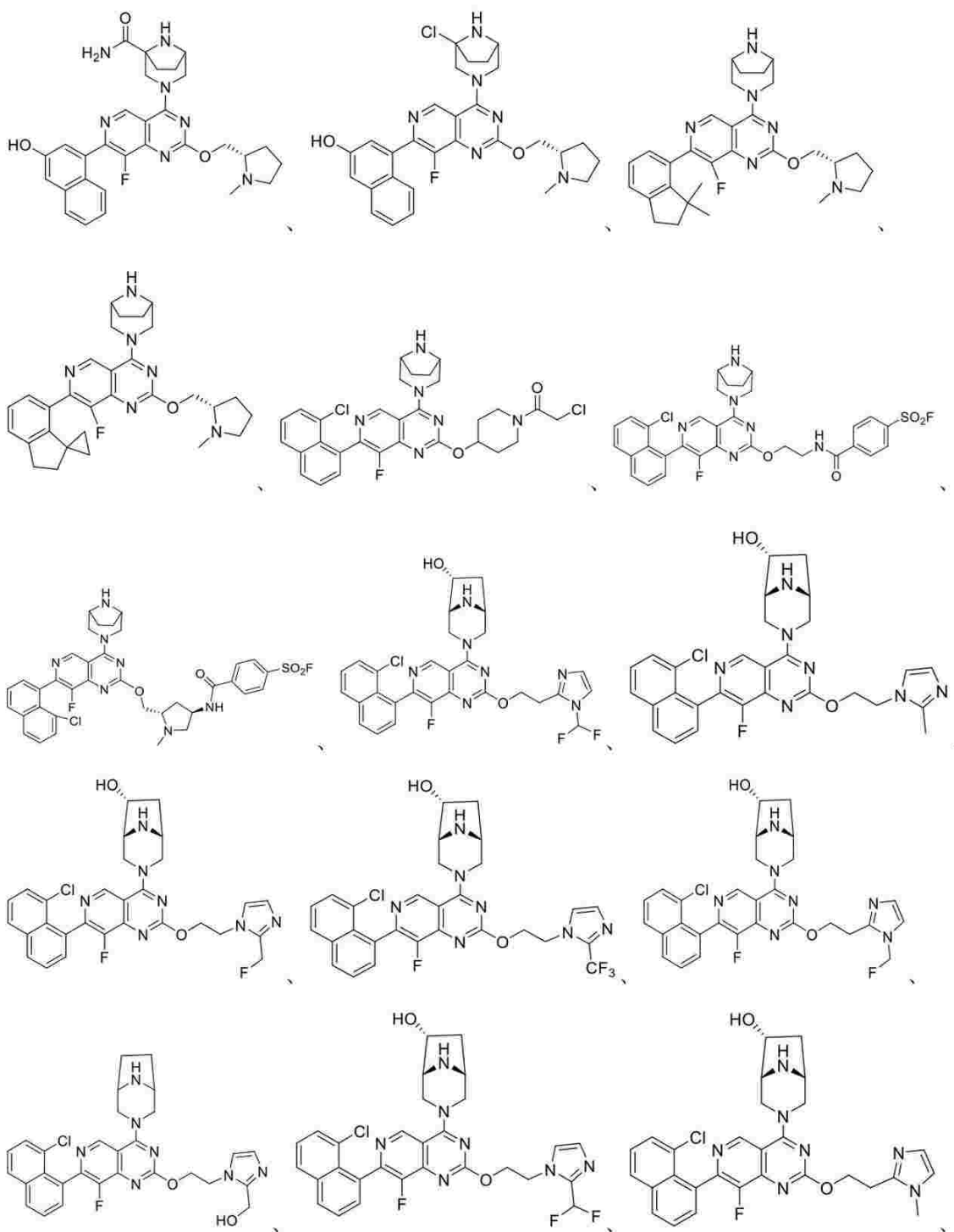
10

20

30

40

【化 2 - 1 1】



10

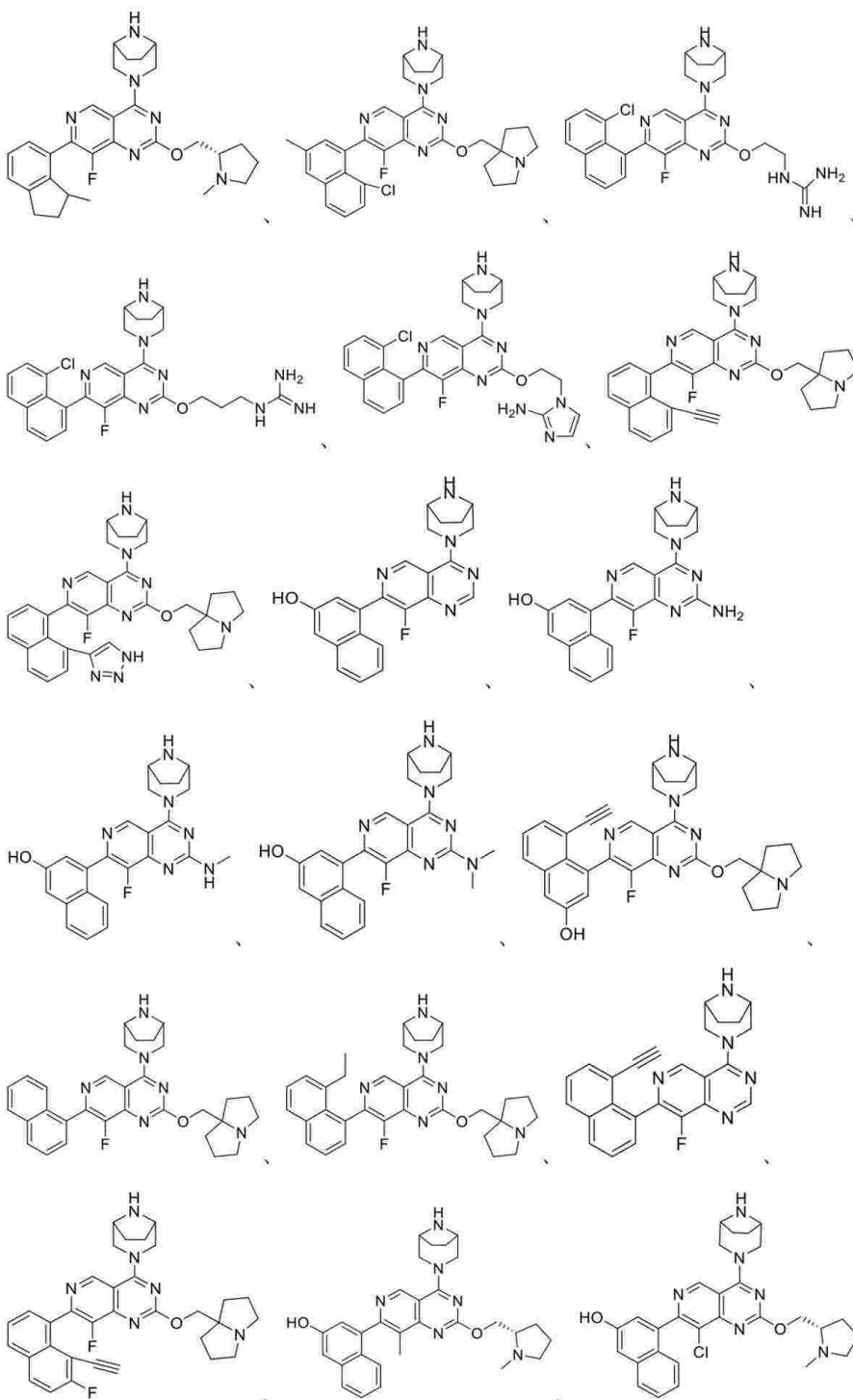
20

30

40

50

【化 2 - 1 2】



10

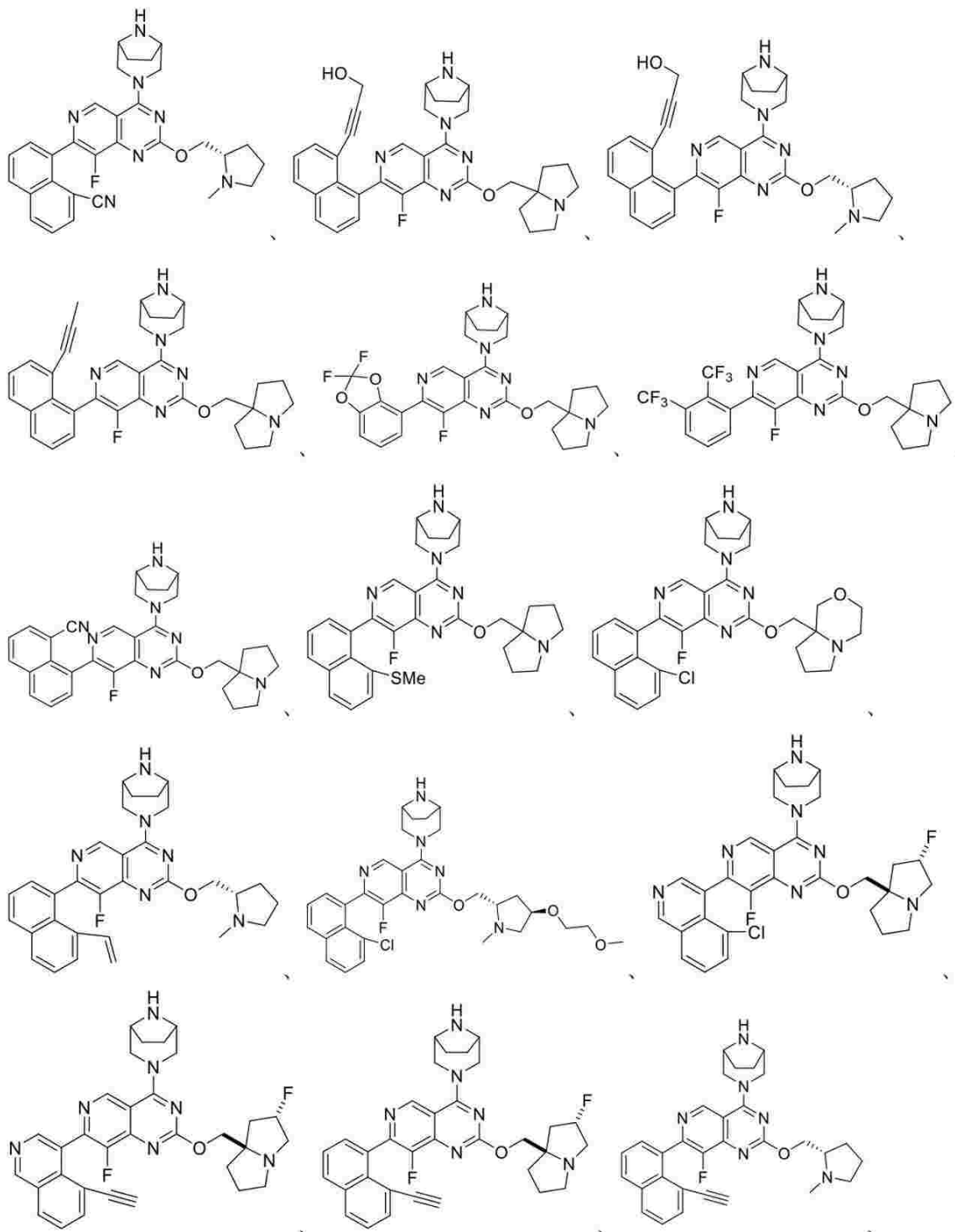
20

30

40

50

【化 2 - 1 3】



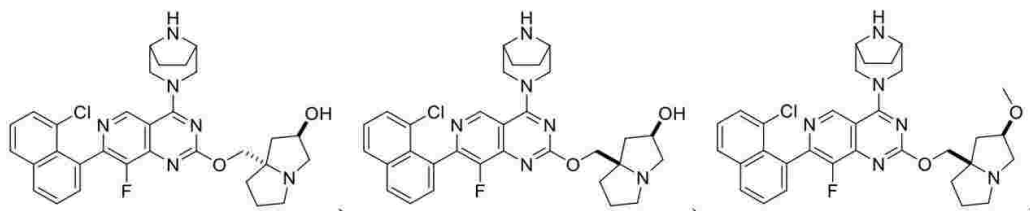
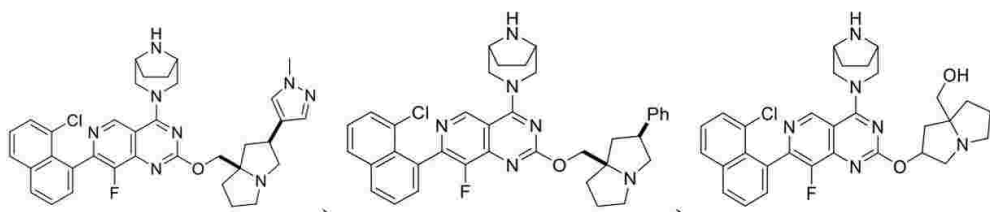
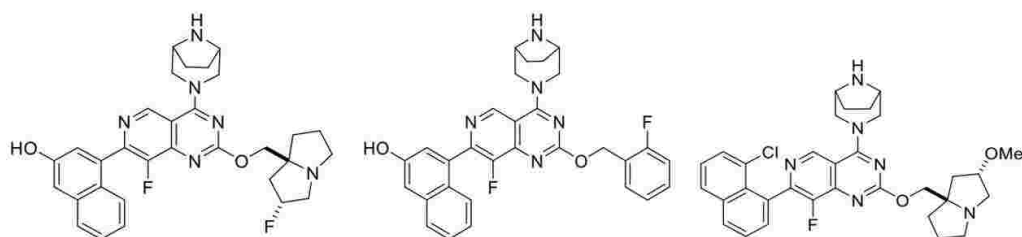
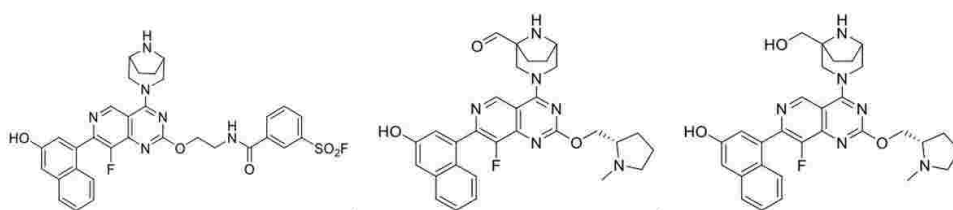
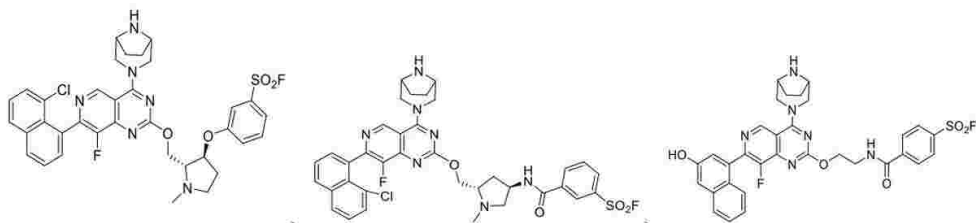
10

20

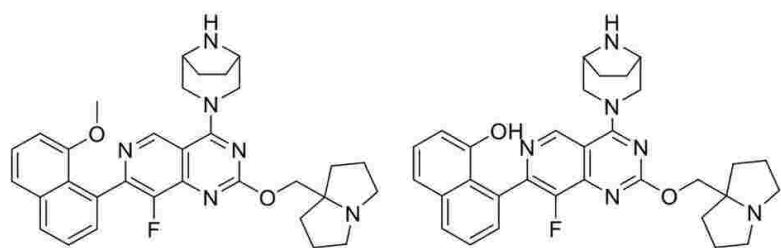
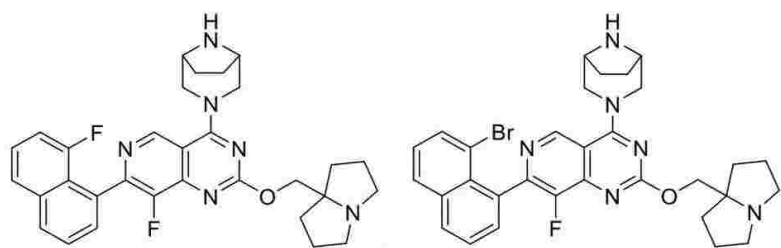
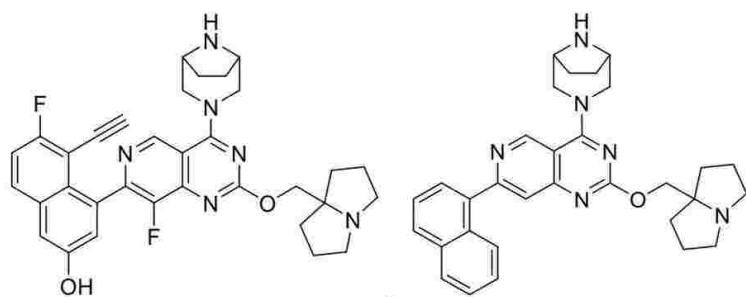
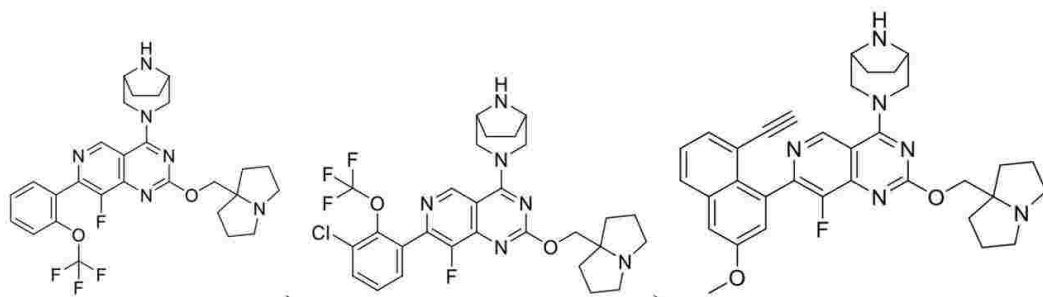
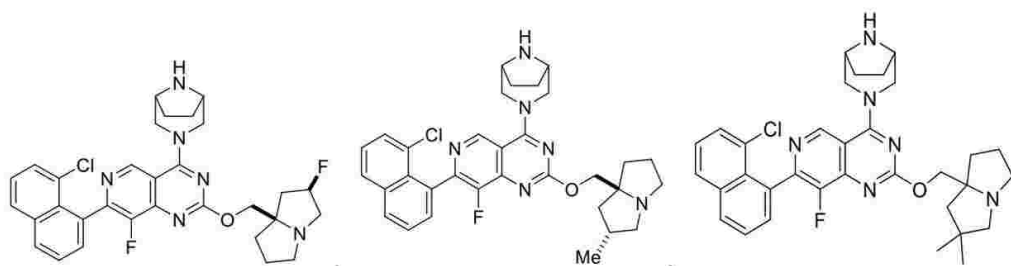
30

40

50



【化 2 - 1 5】



10

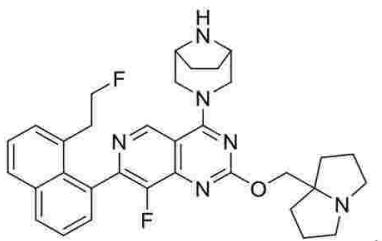
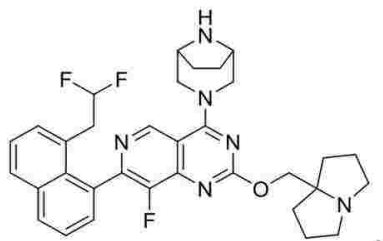
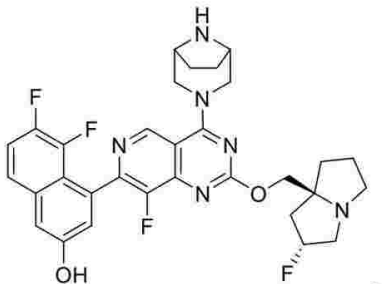
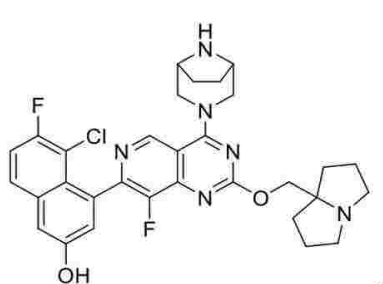
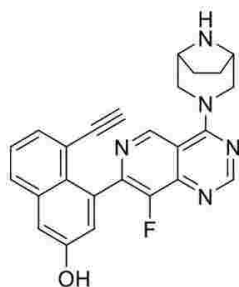
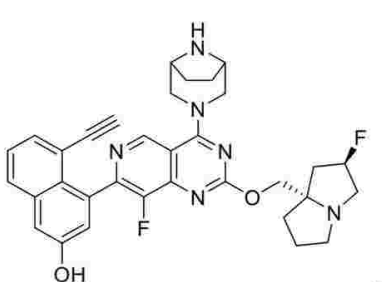
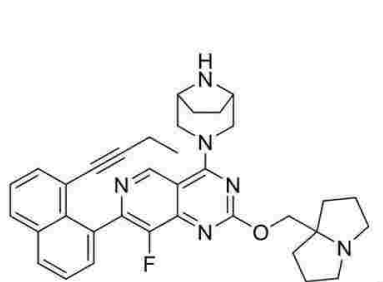
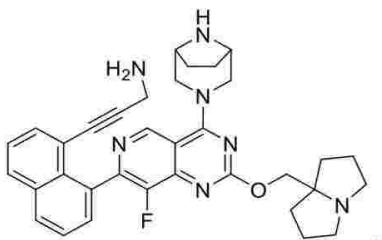
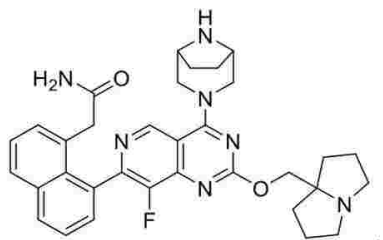
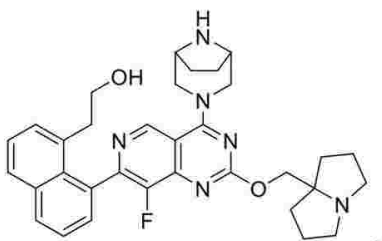
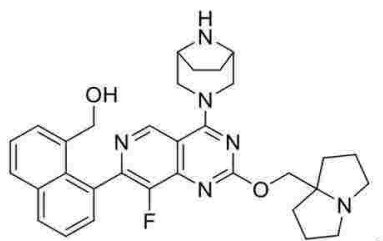
20

30

40

50

【化 2 - 1 6】



10

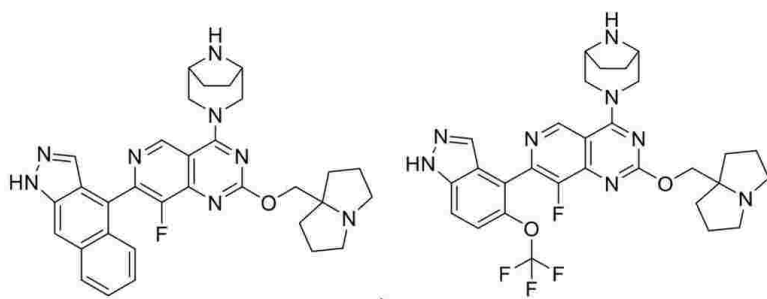
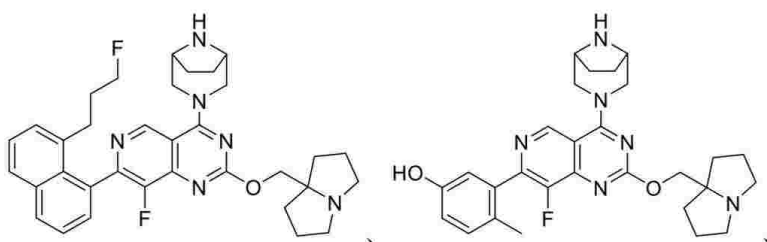
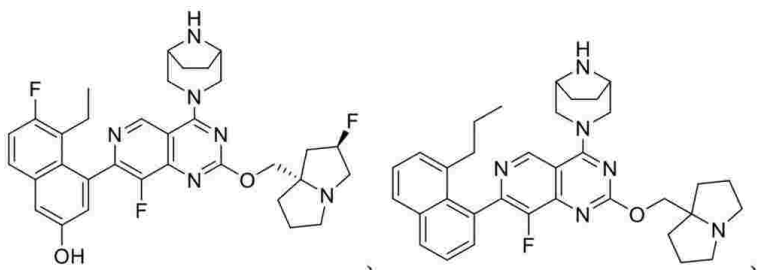
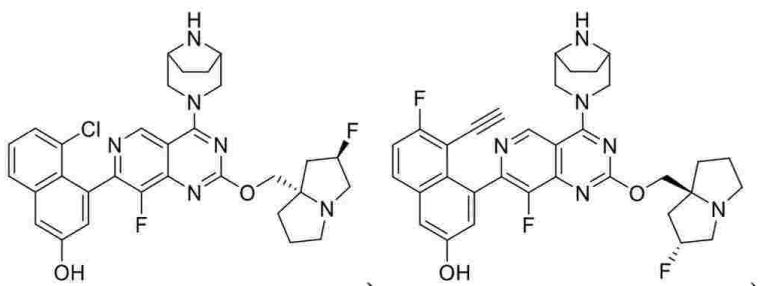
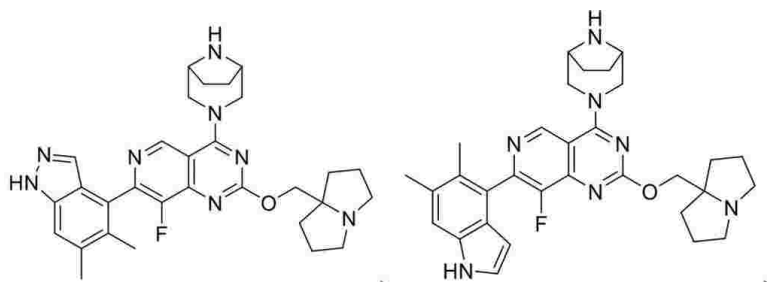
20

30

40

50

【化 2 - 1 7】



10

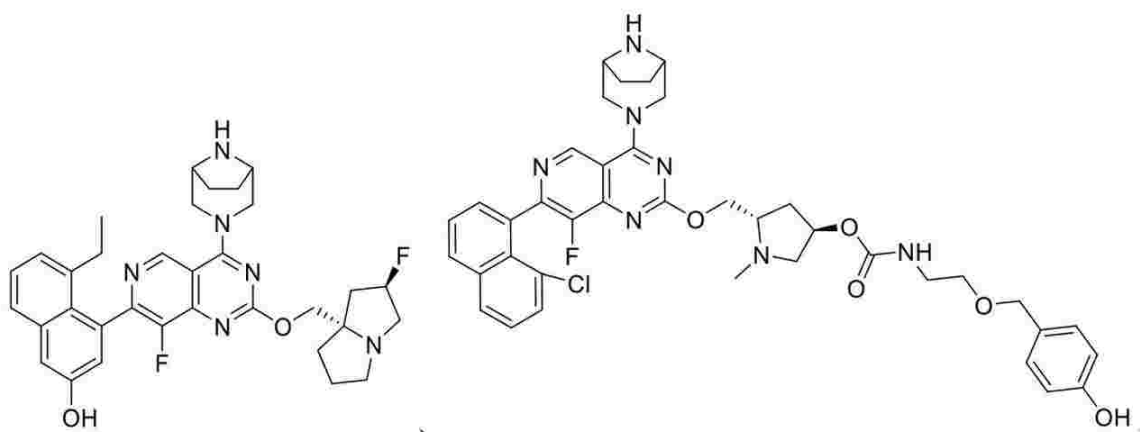
20

30

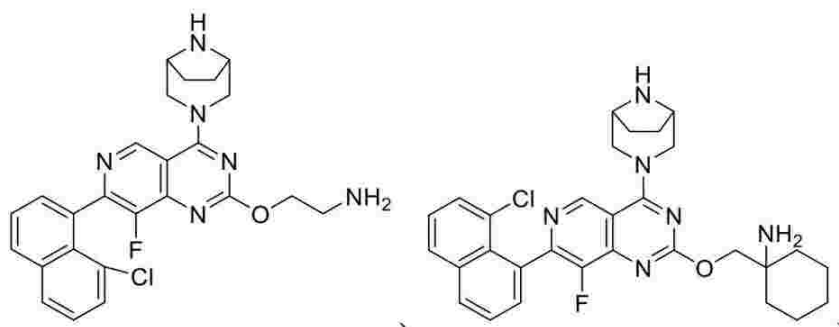
40

50

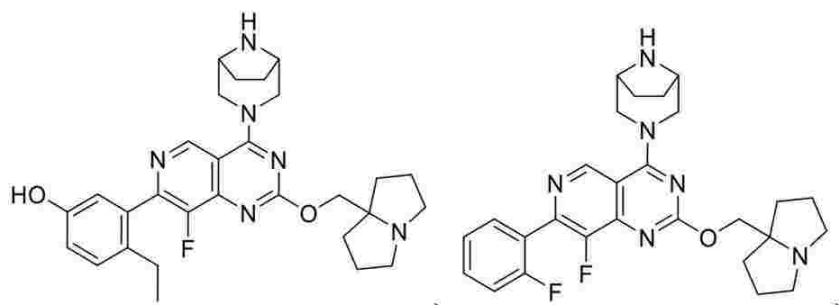
【化 2 - 1 8】



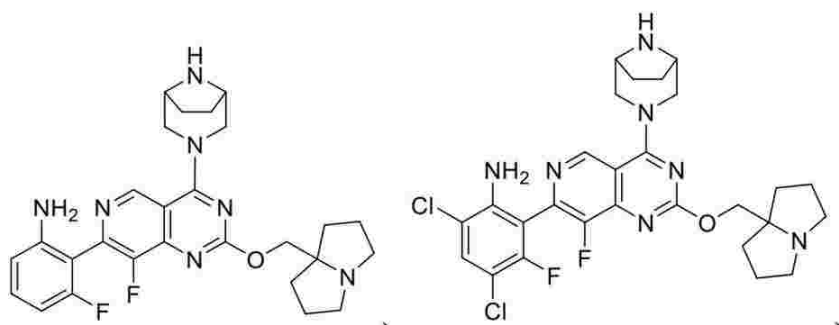
10



20



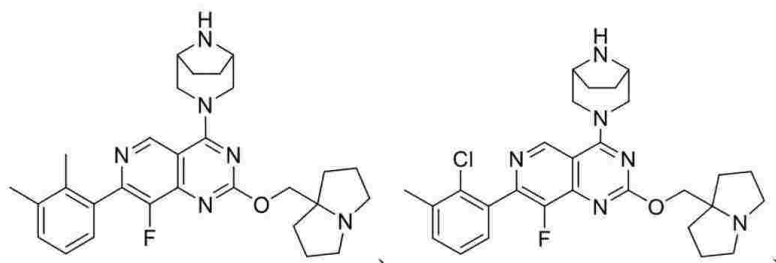
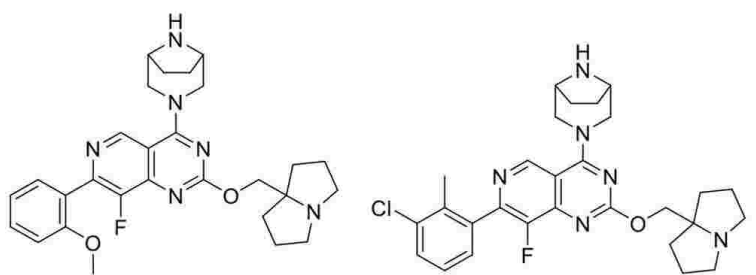
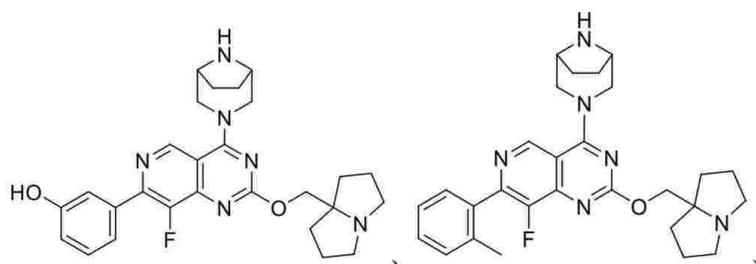
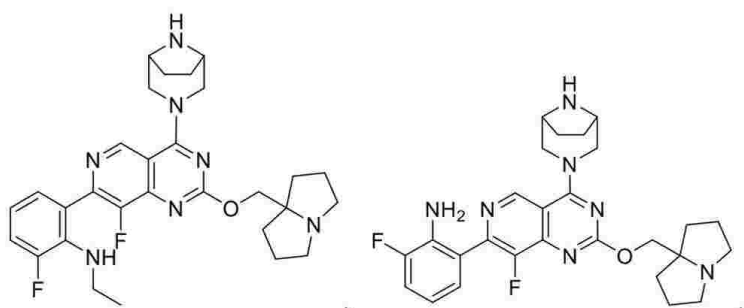
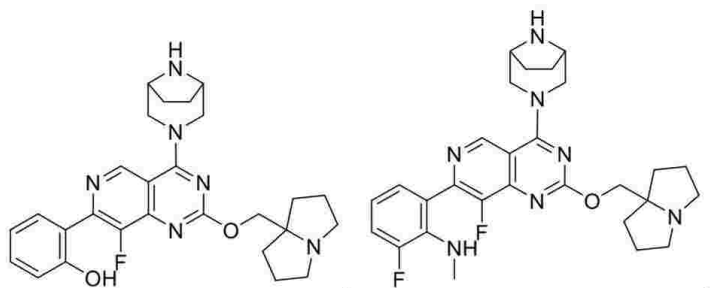
30



40

50

【化 2 - 1 9】



10

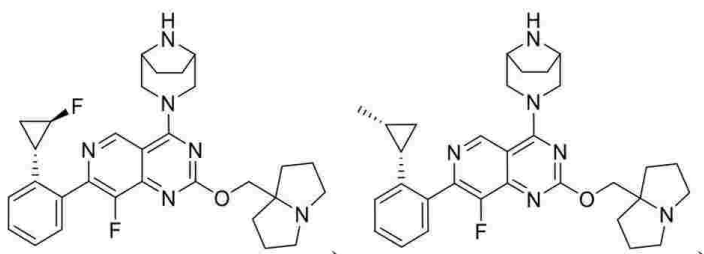
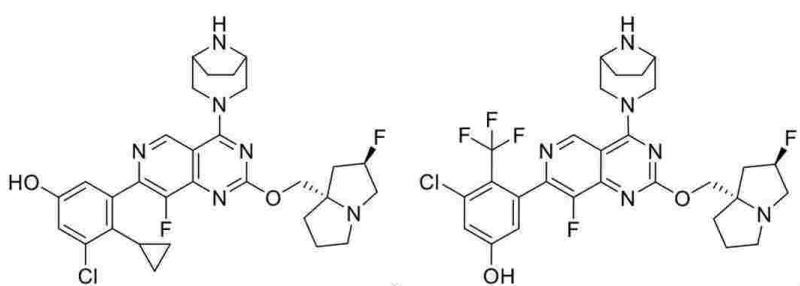
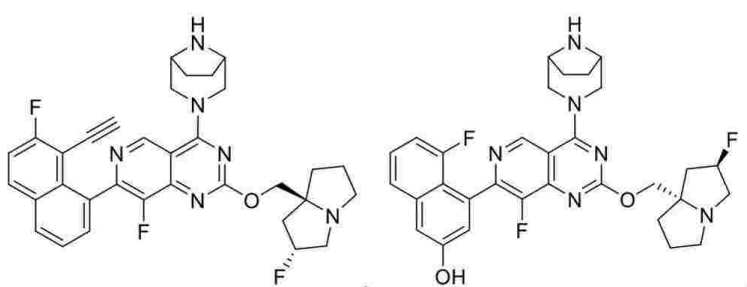
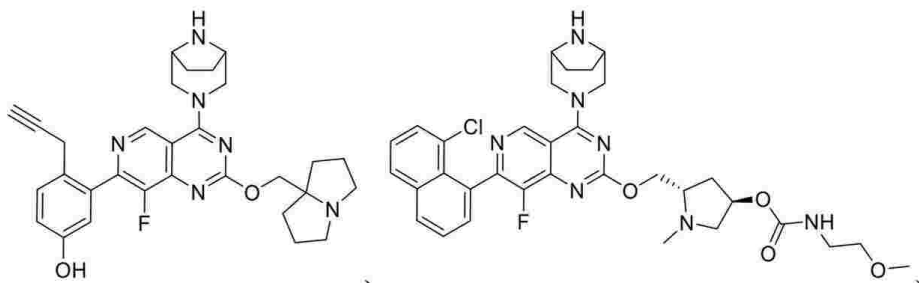
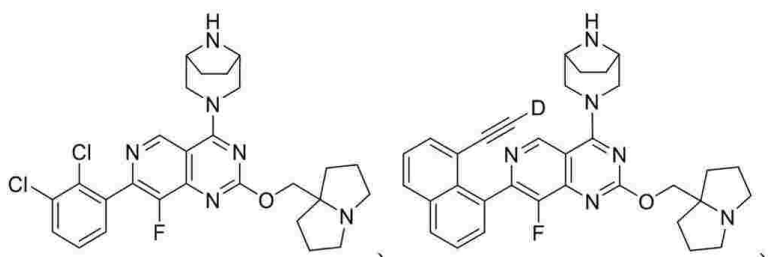
20

30

40

50

【化 2 - 2 0】



10

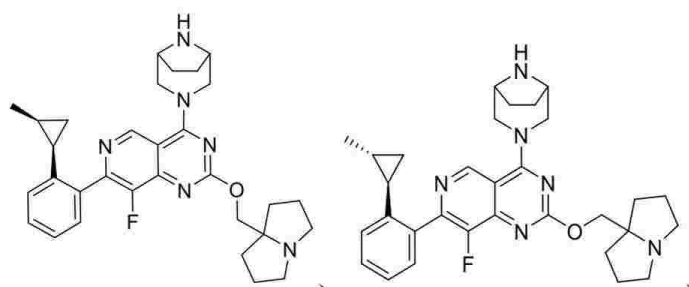
20

30

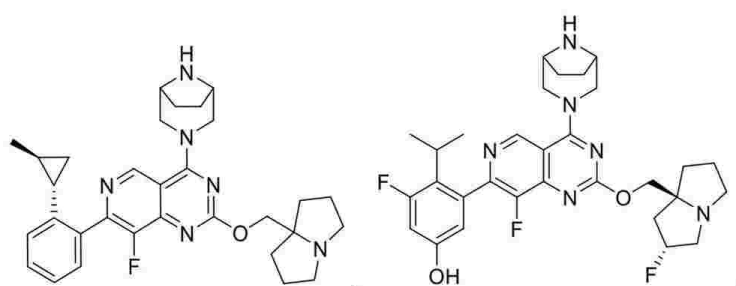
40

50

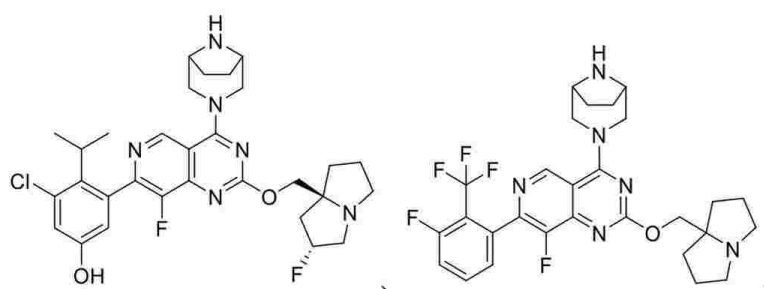
【化 2 - 2 1】



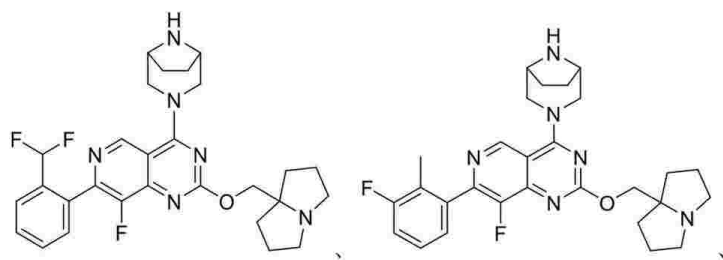
10



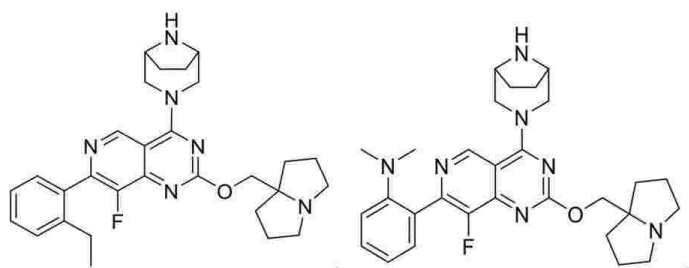
20



30

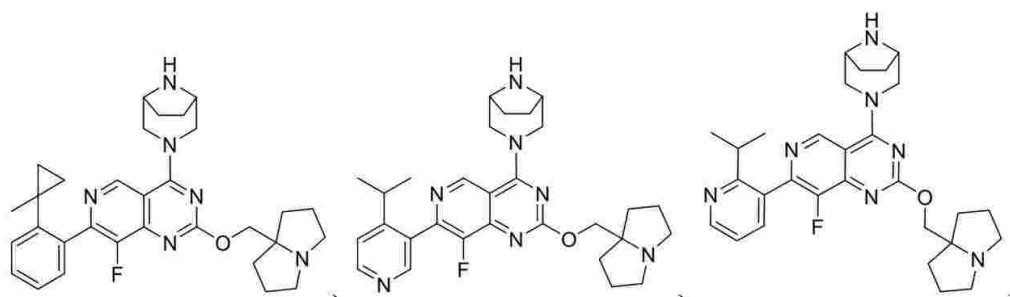
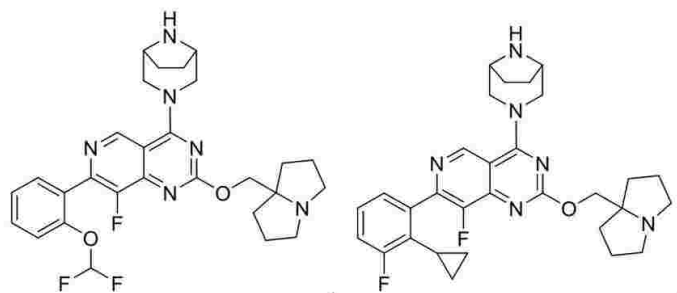
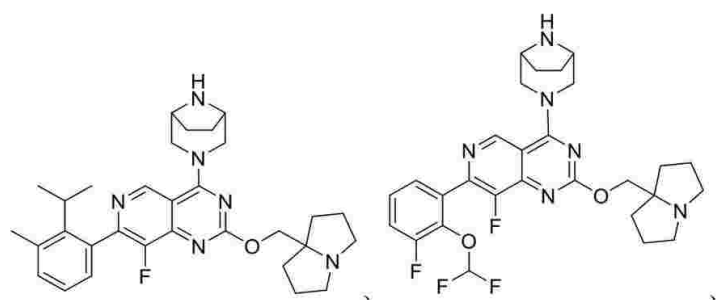
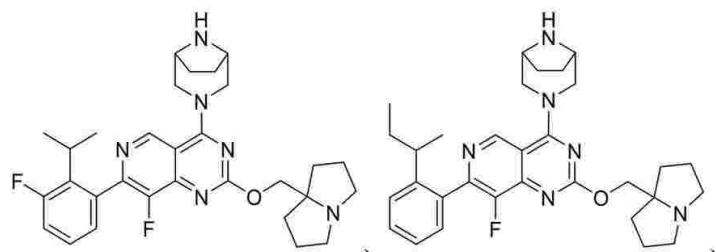
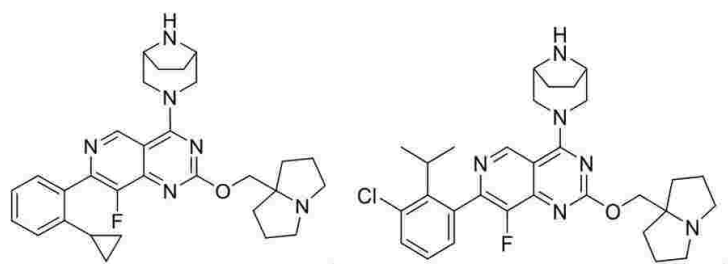


40



50

【化 2 - 2 2】



10

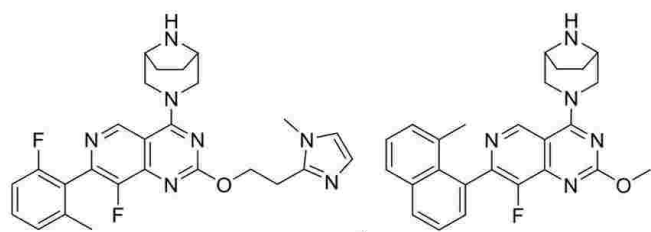
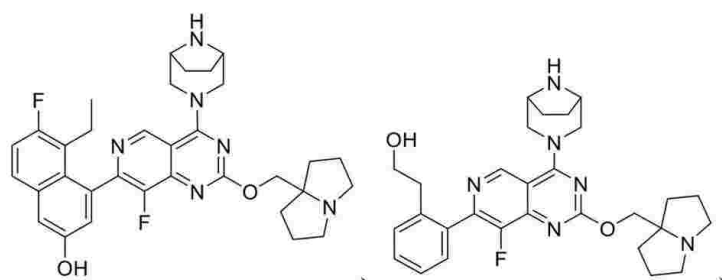
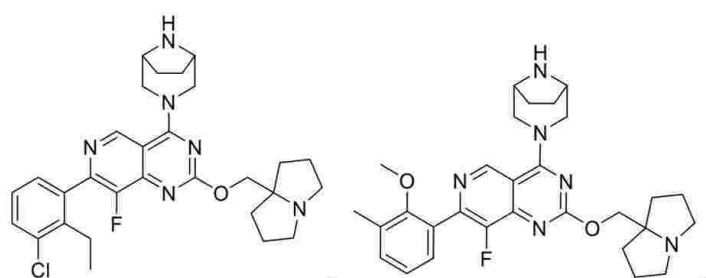
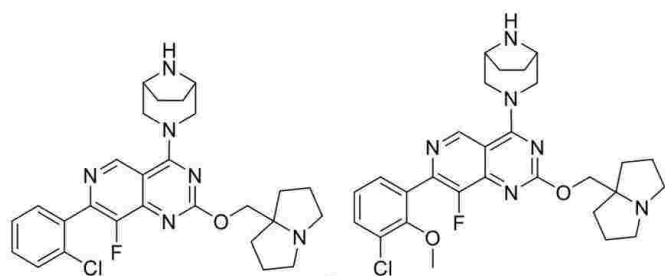
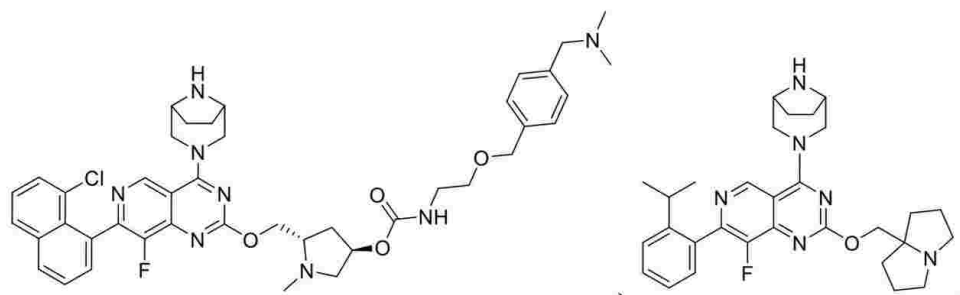
20

30

40

50

【化 2 - 2 3】



10

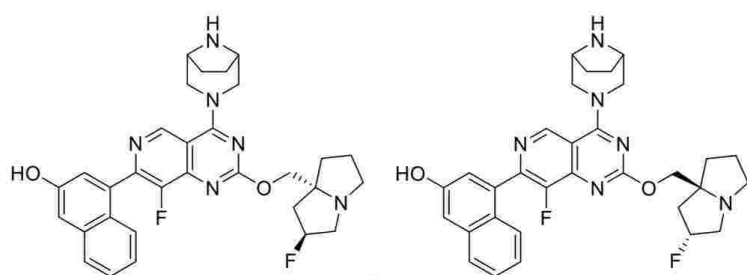
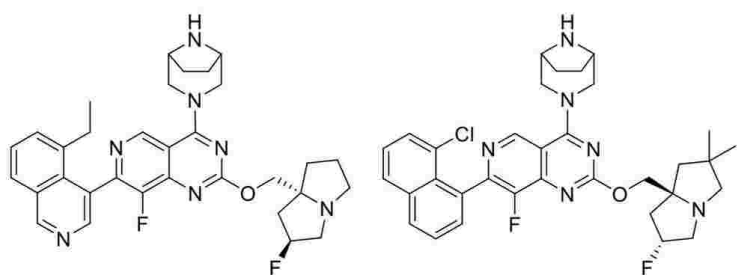
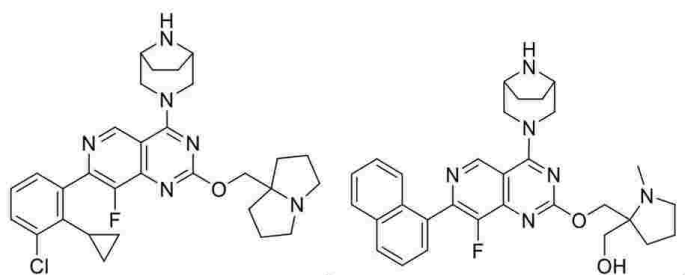
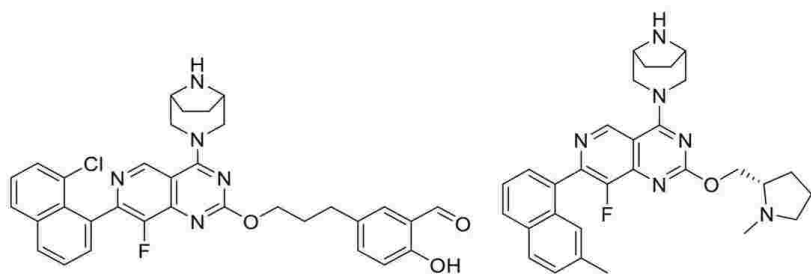
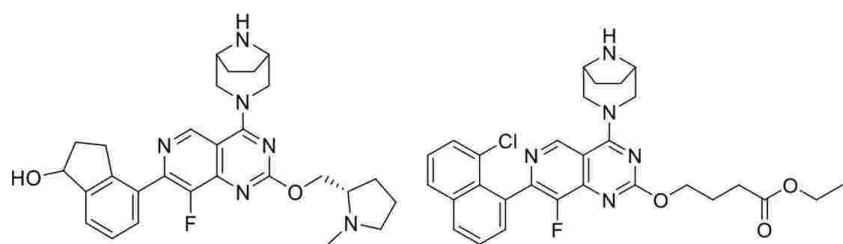
20

30

40

50

【化 2 - 2 4】



10

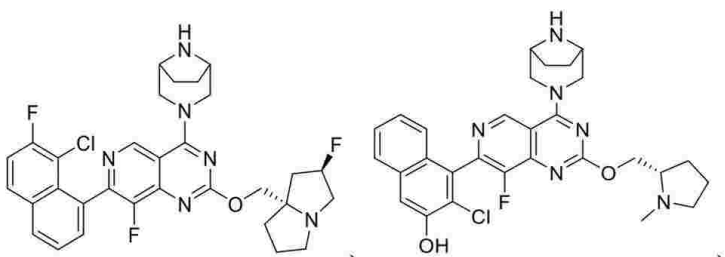
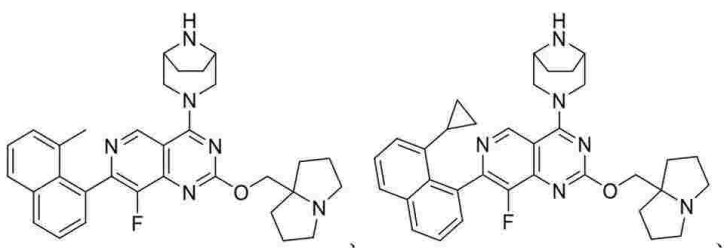
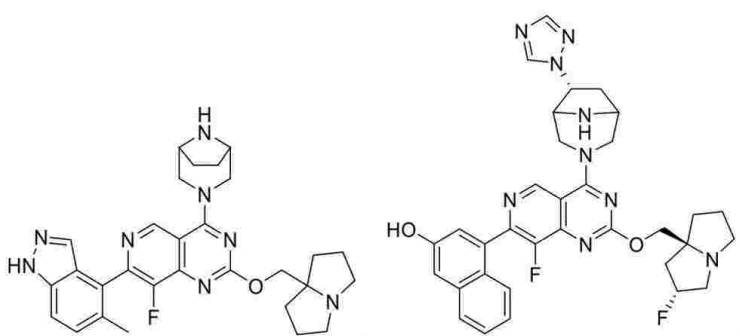
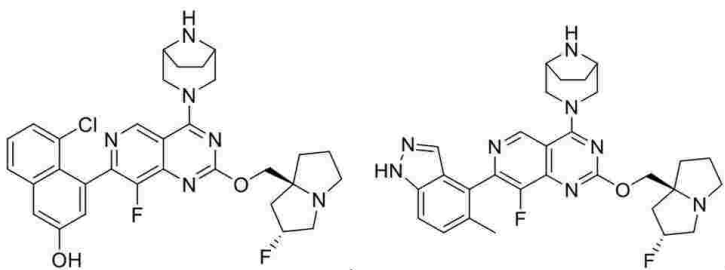
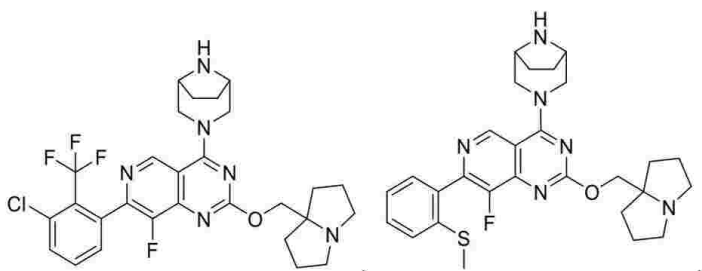
20

30

40

50

【化 2 - 2 5】



10

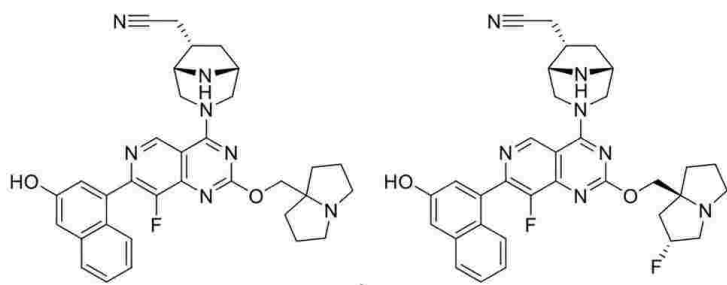
20

30

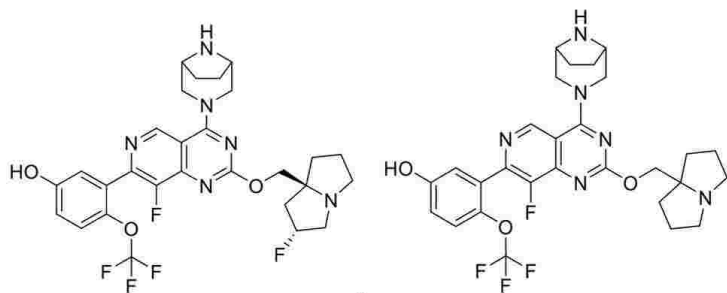
40

50

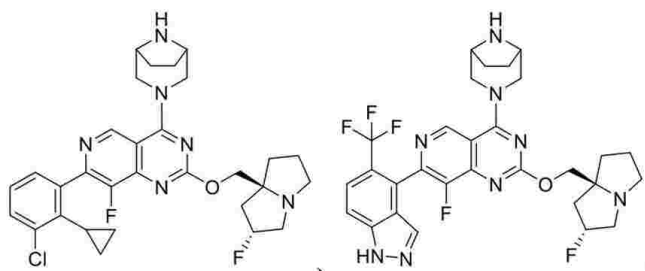
【化 2 - 2 6】



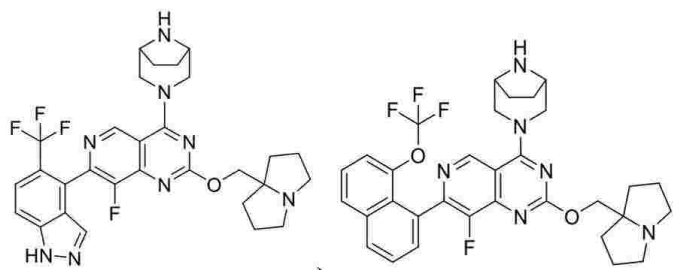
10



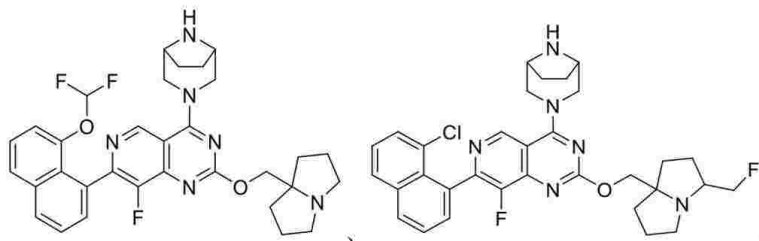
20



30

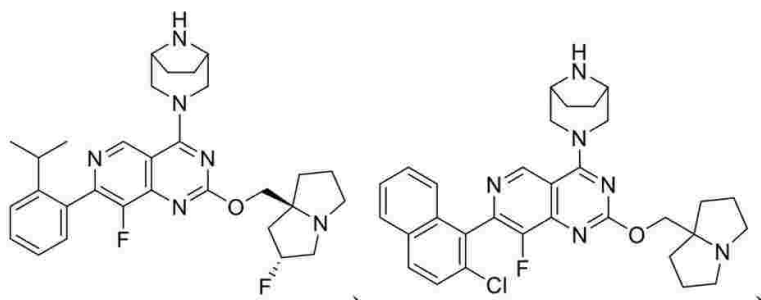


40

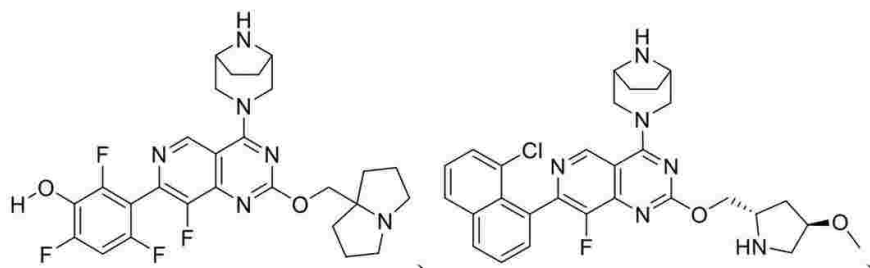


50

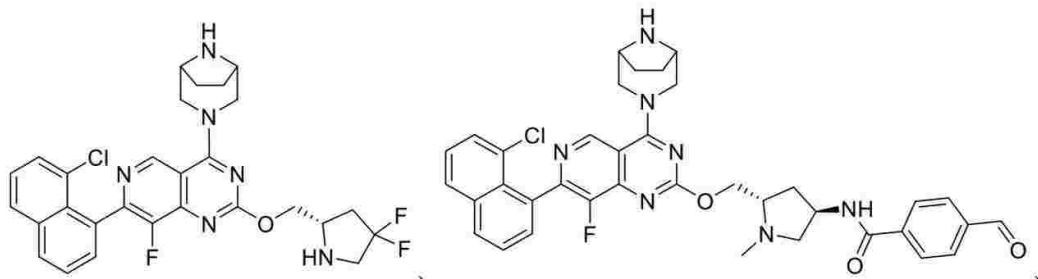
【化 2 - 2 7】



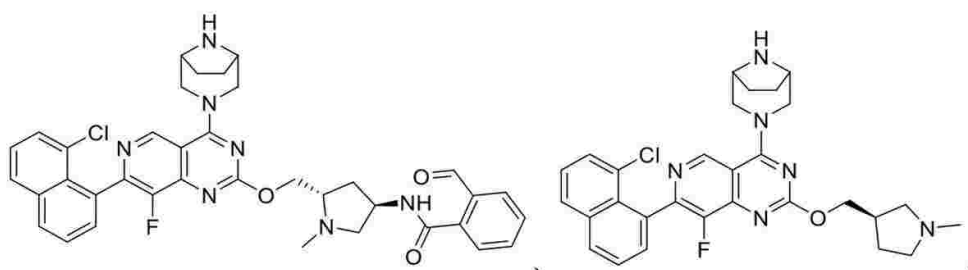
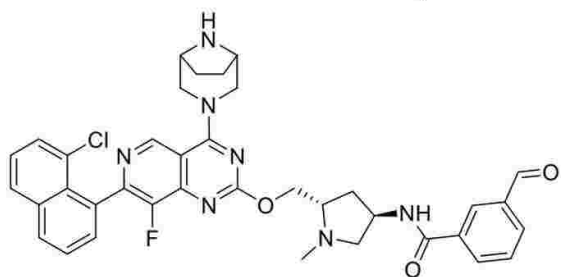
10



20



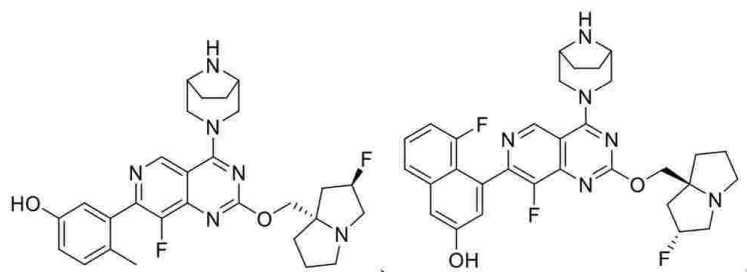
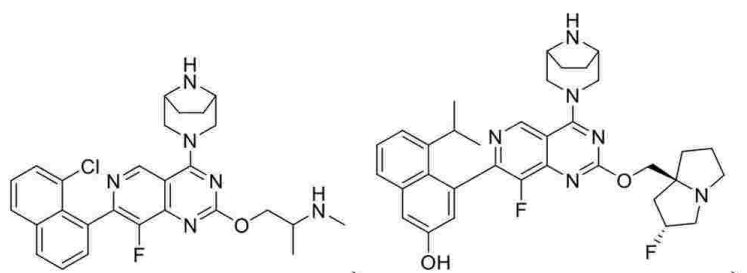
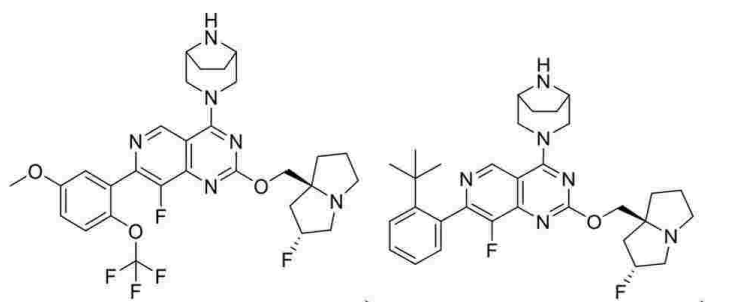
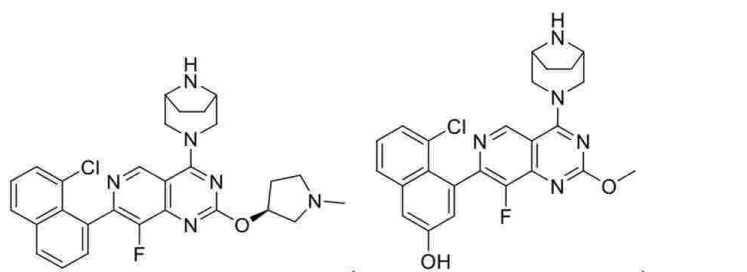
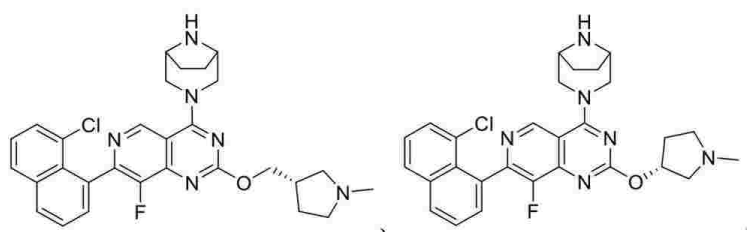
30



40

50

【化 2 - 2 8】



10

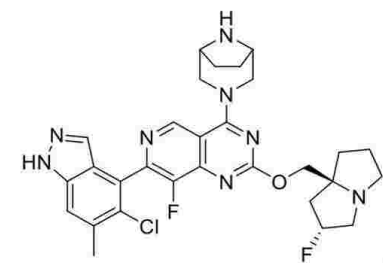
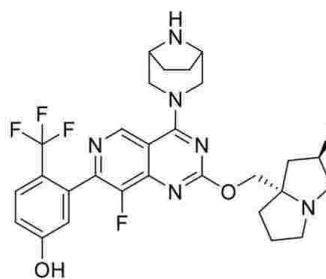
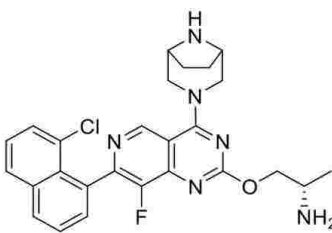
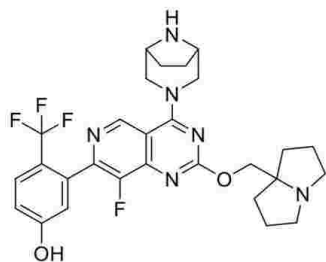
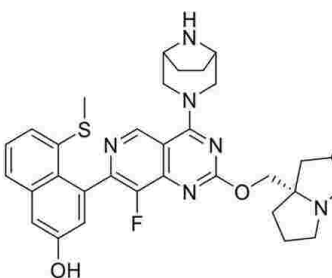
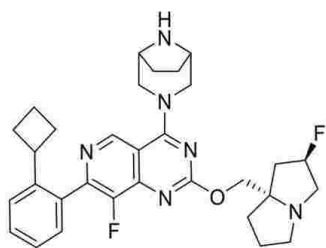
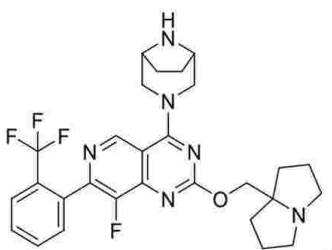
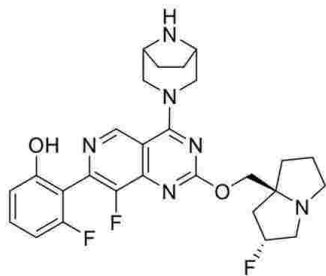
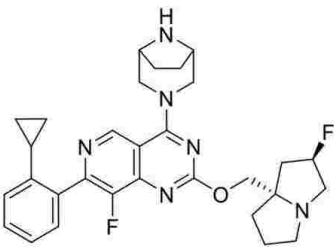
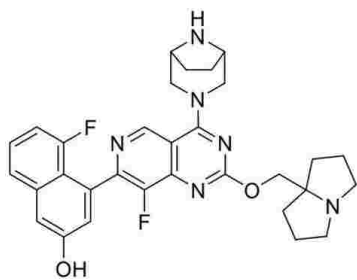
20

30

40

50

【化 2 - 2 9】



10

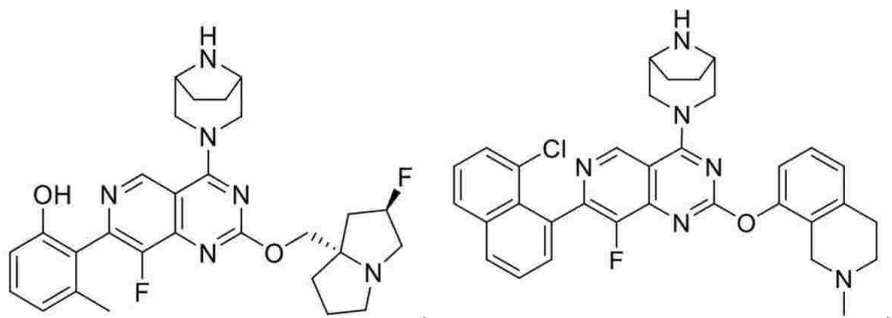
20

30

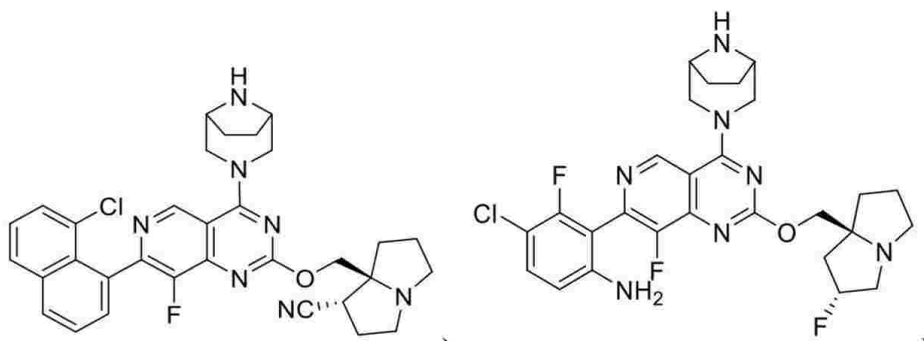
40

50

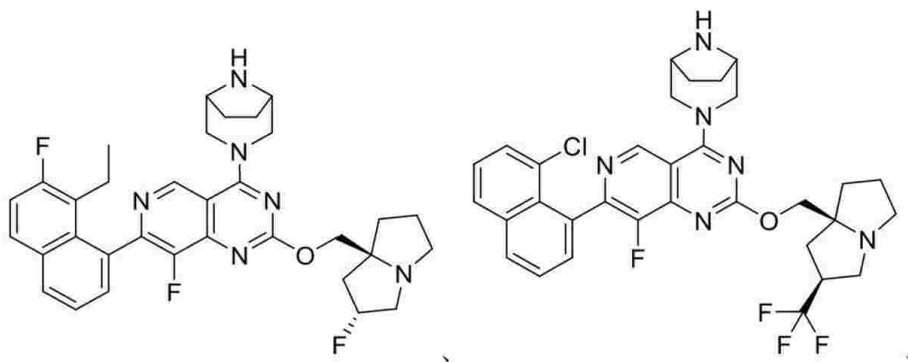
【化 2 - 3 0】



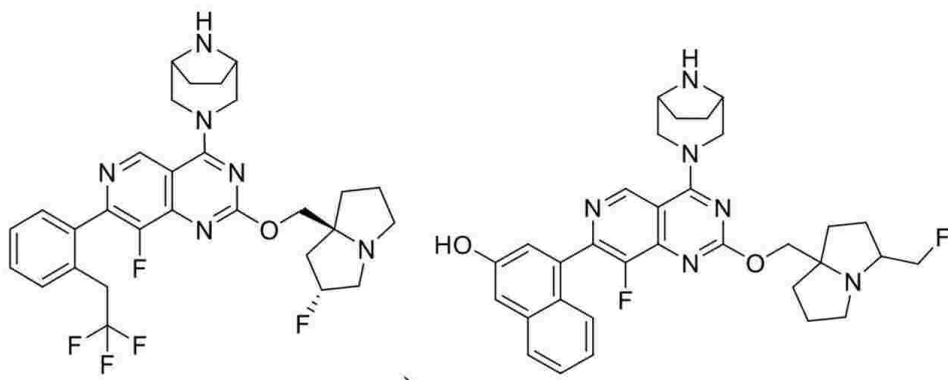
10



20



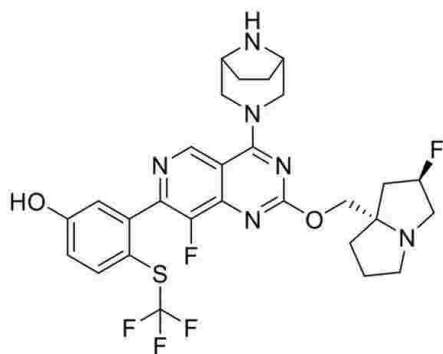
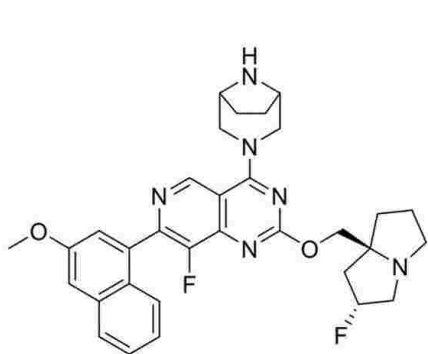
30



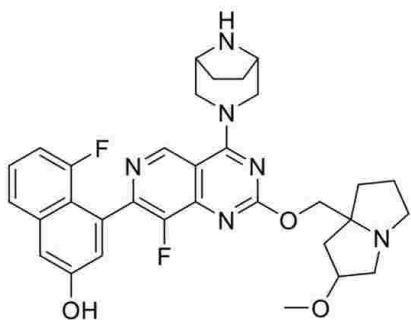
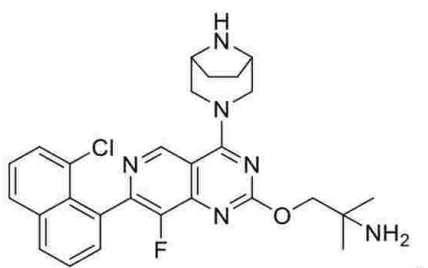
40

50

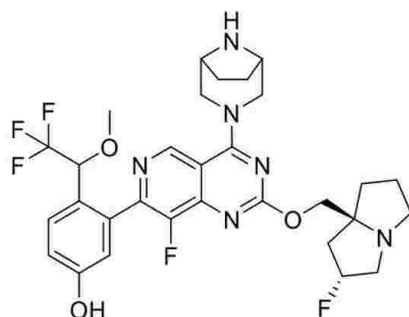
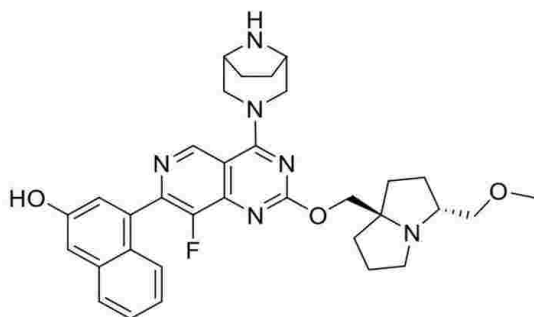
【化 2 - 3 1】



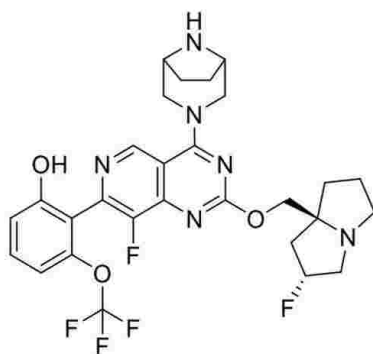
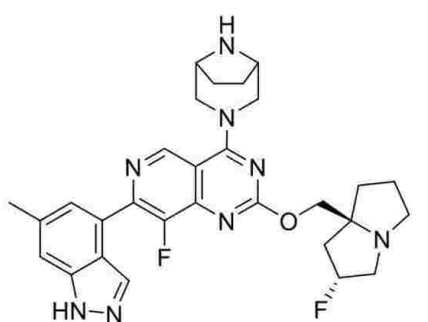
10



20

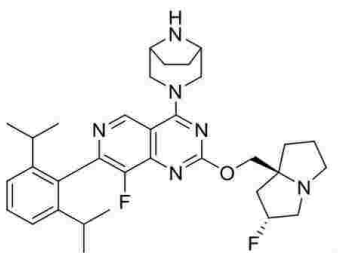
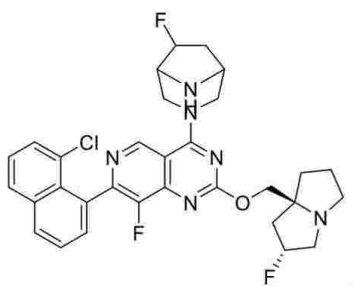
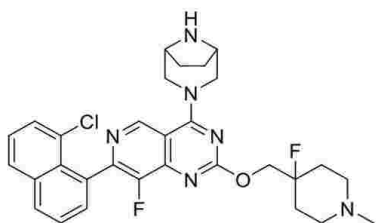
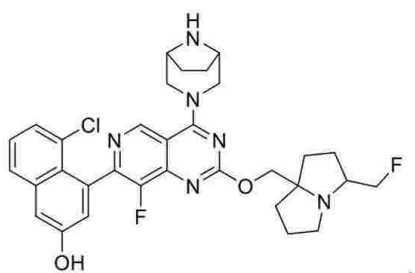
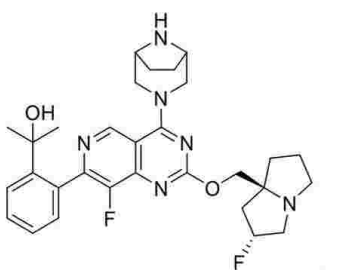


30

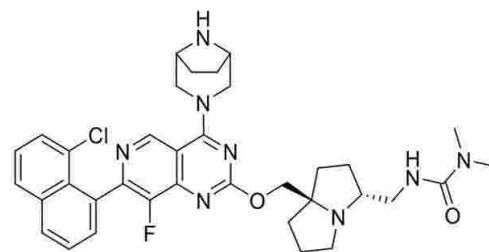
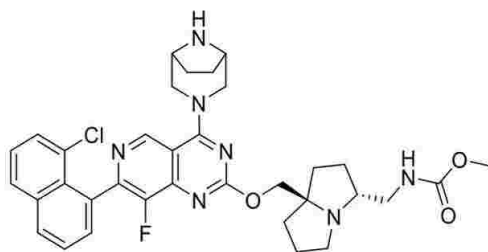
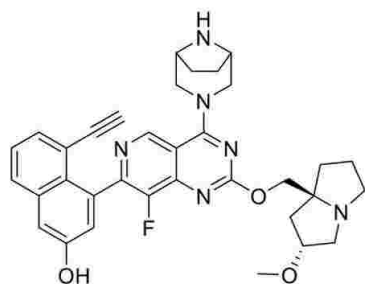
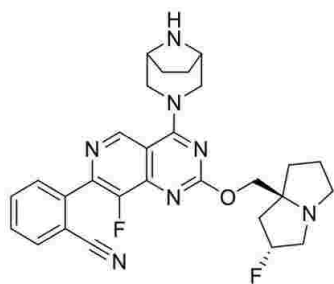
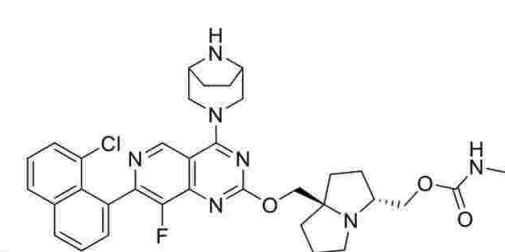
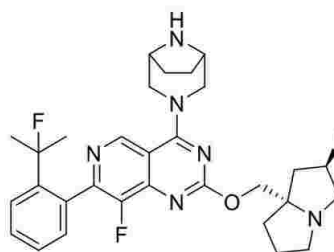
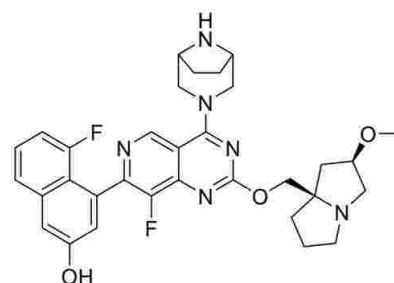
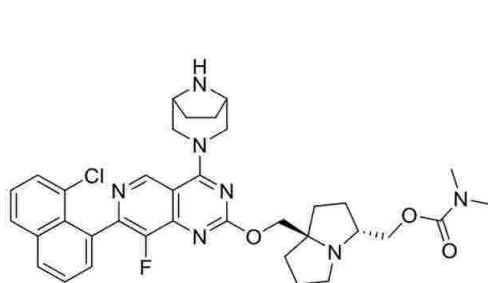
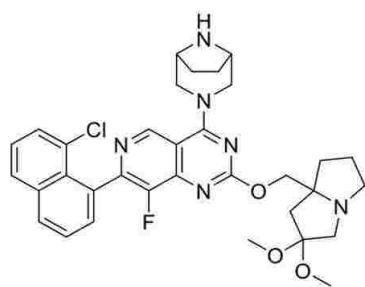
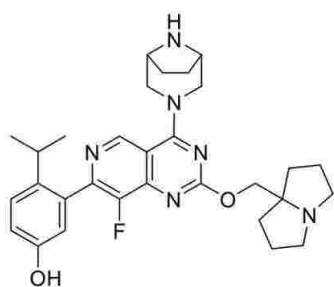


40

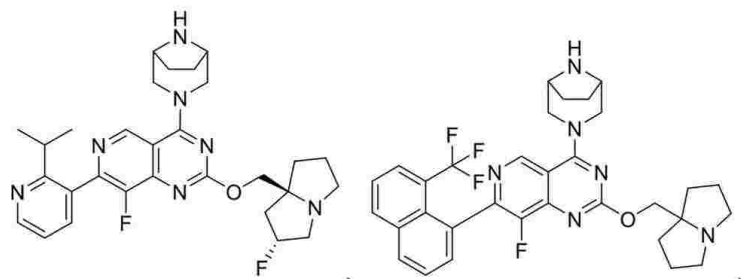
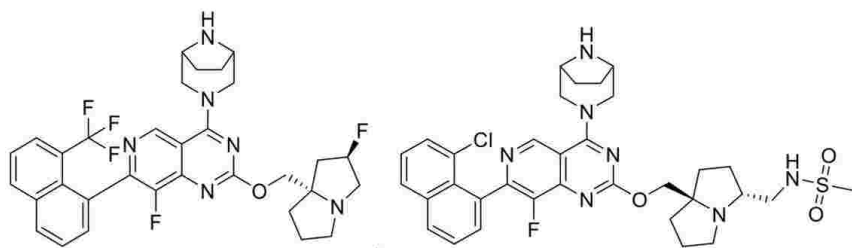
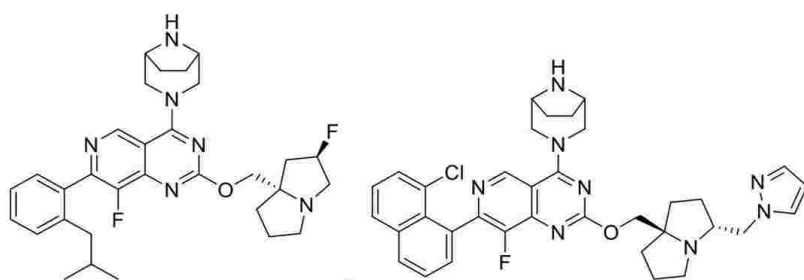
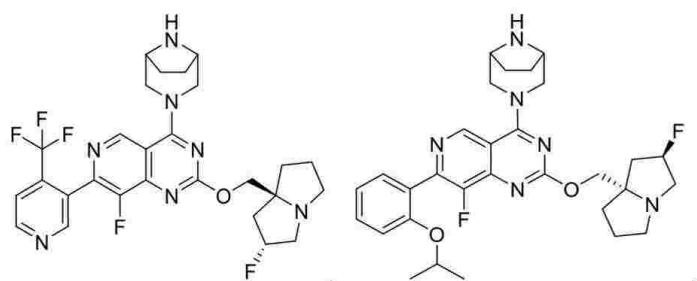
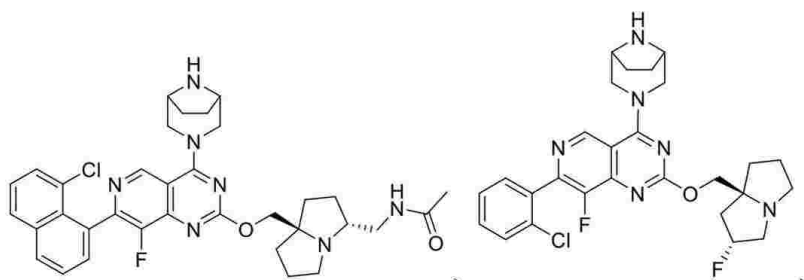
50

Oc1ccc2c(c1)c3cc(Cl)cc(c3n2)c4cc(F)c5nnc(OCCC(F)(F)F)n5N6C7CCNCC7C6Oc1ccc2c(c1)nc3c2nc(OC4CCN(C4)c5ccccc5)c3c(F)c2nc6ccc(Cl)c7ccccc67C1CN2C(C1)CCN2C1=NC(=C2C(=N1)N=CN=C2C(F)=Nc3ccc4c(c3)ccc(Cl)c4)OC56CCN(C5)CC6CC1=CC=C(C=C1C2=NC(=C(N=C2N3C(=N3)OC[C@H]4C[C@@H](F)CC5CCN(CC5)C4)N6C7CCN(CC7)CC6)C(F)=CCc1cc(Cl)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4)nc5c2nc(OC6C(F)CCN6)c7nnc8c5cnc8N9CCCC9

【化 2 - 3 3】



【化 2 - 3 4】



10

20

30

40

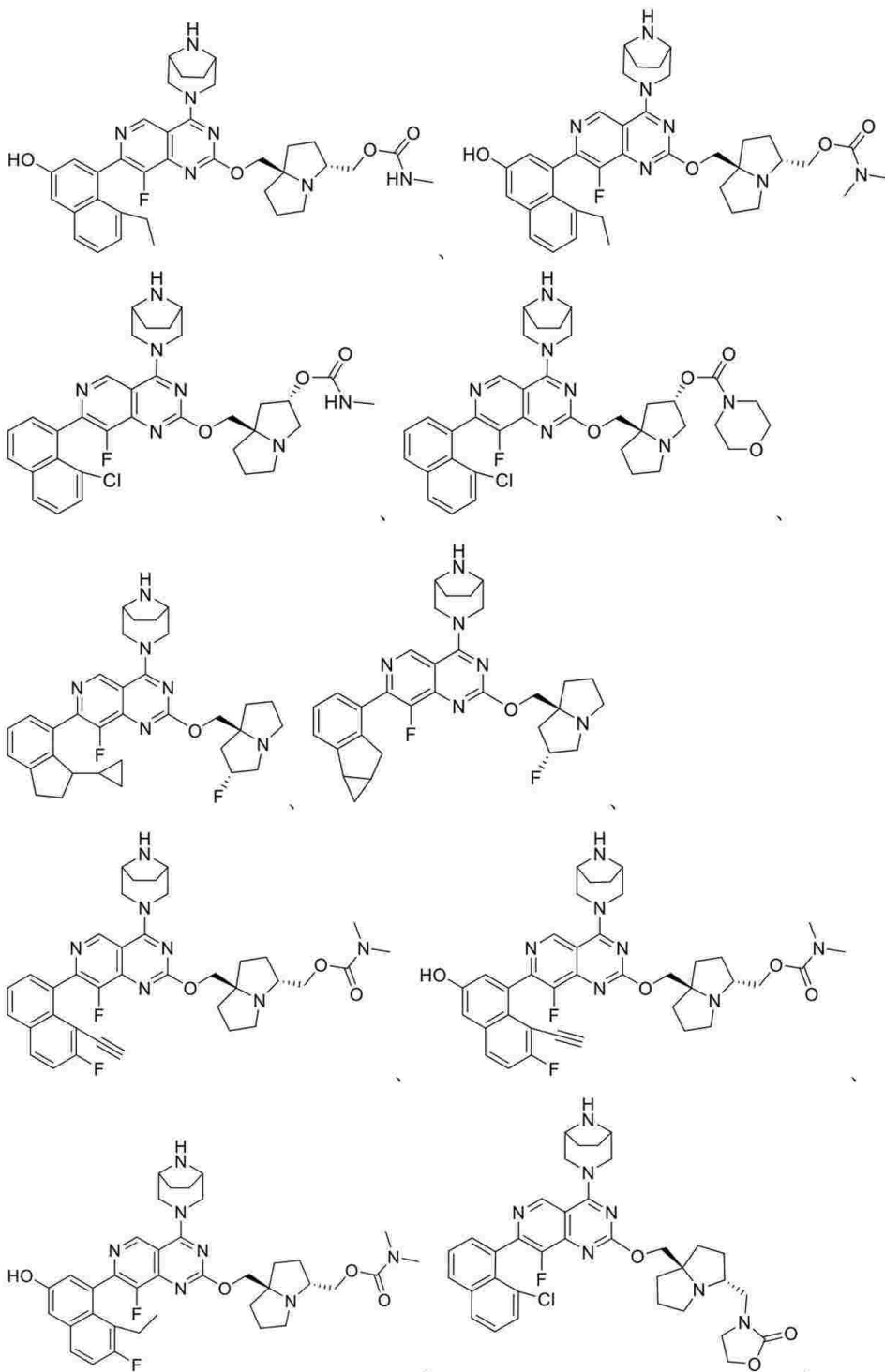
50

Chemical structures of 12 compounds (1-12) are shown, all featuring a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine core. The structures are as follows:

- 1**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-methoxyphenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 2**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-(trifluoromethyl)-4-hydroxyphenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 3**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-chloro-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 4**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 5**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 6**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 7**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 8**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 9**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 10**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 11**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.
- 12**: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine, 2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-amine.

40

【化 2 - 3 6】



10

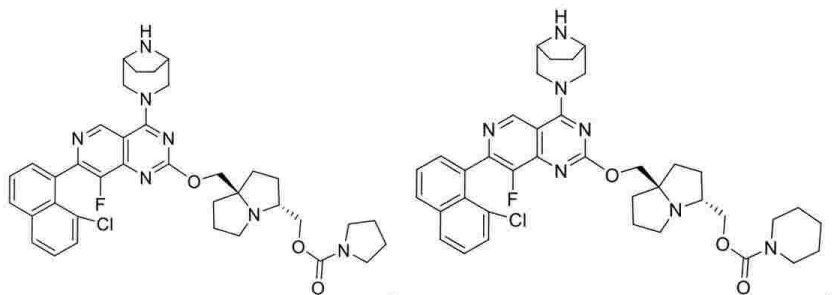
20

30

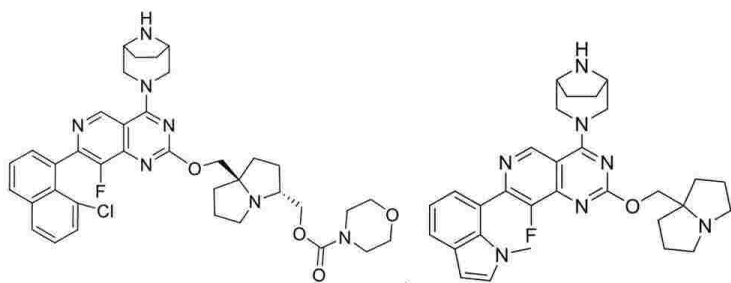
40

50

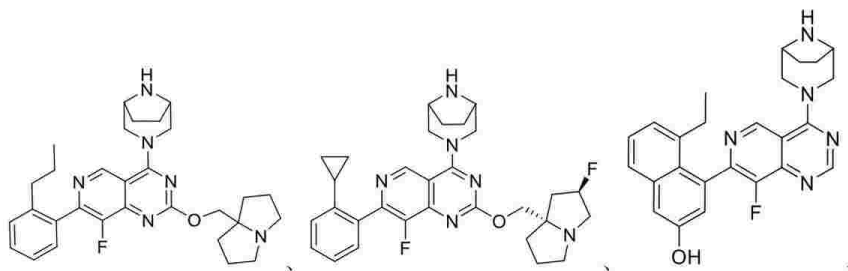
【化 2 - 3 7】



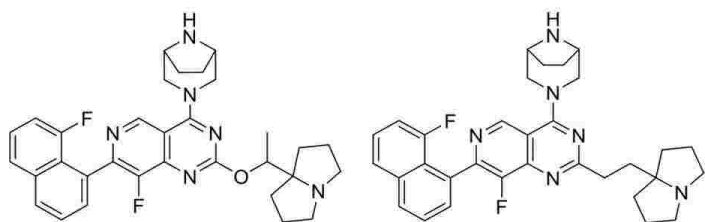
10



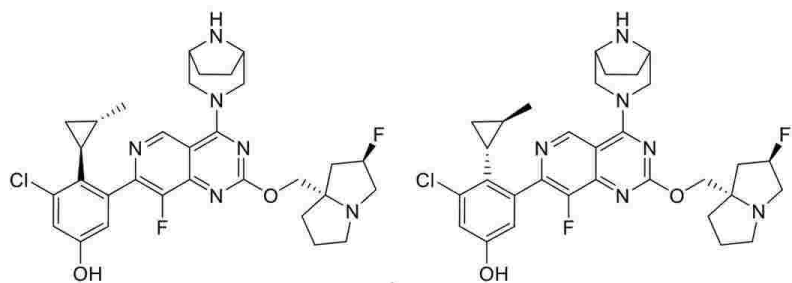
20



30

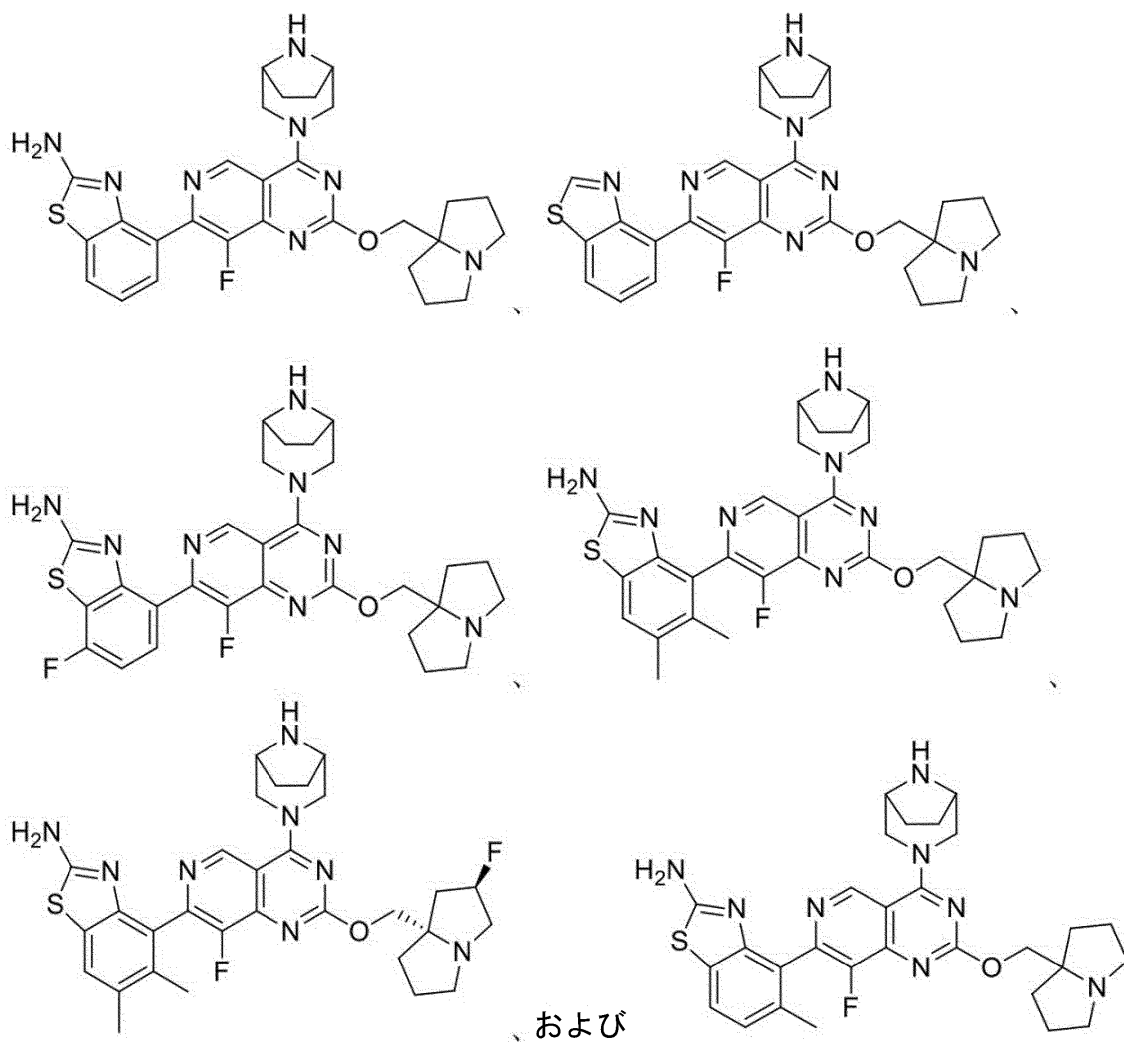


40



50

【化 2 - 3 8】

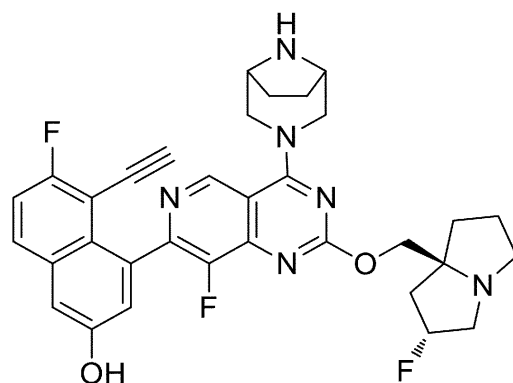


から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

以下の構造：

【化 3】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

以下の構造：

10

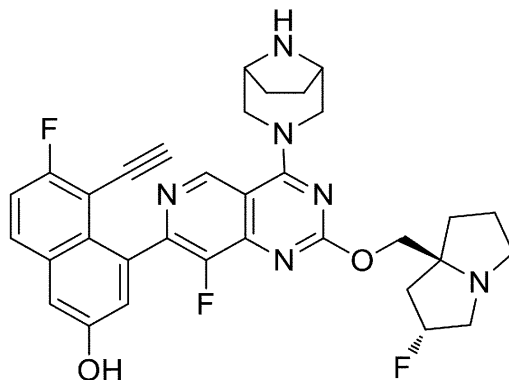
20

30

40

50

【化 4】



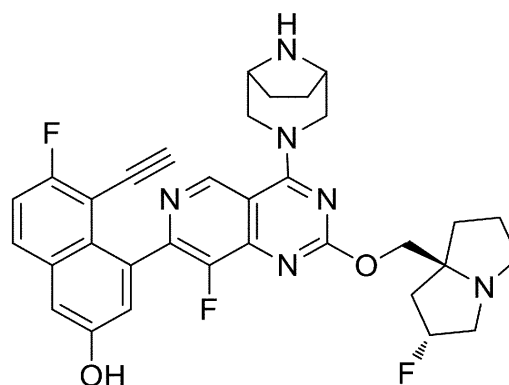
10

を有する化合物。

【請求項 48】

以下の構造：

【化 5】



20

を有する化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

治療有効量の請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

30

【請求項 50】

細胞における K R a s G 1 2 D 活性を阻害するための方法であって、K R a s G 1 2 D 活性の阻害が望まれる前記細胞を、有効量の請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩とインビトロで接触させることを含む、方法。

【請求項 51】

細胞における K R a s G 1 2 D 活性を阻害するための方法において使用するための請求項 49 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、K R a s G 1 2 D 活性の阻害が望まれる前記細胞を、請求項 49 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、医薬組成物。

【請求項 52】

K R a s G 1 2 D 関連がんを治療するための方法において使用するための請求項 49 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、それを必要とする患者に、請求項 49 に記載の医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

40

【請求項 53】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、1日当たり約 0.01～100mg/kg である、請求項 52 に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

前記 K R a s G 1 2 D 関連がんが、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫；肺：気管支原性がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺泡（細気管支）がん、気管支

50

腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮がん、腺がん、平滑筋腫、リンパ腫）、胃（がん腫、リンパ腫、平滑筋腫）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖器管：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞がん（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆道：胆嚢がん、膨大部がん、胆管がん；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（網状細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞性腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性脊索腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、および巨細胞腫；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜がん）、子宮頸部（子宮頸がん、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん（漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん）、顆粒膜莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、黒色腫）、陰（明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫））、卵管（がん腫）；血液学：血液（骨髄性白血病（急性および慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、ほくろ異形成性母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫；ならびに副腎：神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項52に記載の医薬組成物。

【請求項55】

前記がんが、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大腸がん、直腸がん、または膵臓がんである、請求項52に記載の医薬組成物。

【請求項56】

がんの治療を必要とする患者においてそれを治療するための方法において使用するための請求項49に記載の医薬組成物であって、前記方法が、（a）前記がんがKRAS G12D変異に関連していること（例えば、KRAS G12D関連がん）を決定することと、及び（b）請求項49に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、医薬組成物。

【請求項57】

前記投与が、非経口、腹腔内、皮内、心臓内、脳室内、頭蓋内、脳脊髄内、滑液嚢内、髄腔内投与、筋肉内注射、硝子体内注射、静脈内注射、動脈内注射、経口、頬側、舌下、経皮、気管内、直腸内、皮下、および局所投与からなる群から選択される経路を介して行われる、請求項56に記載の医薬組成物。

【請求項58】

前記投与が、静脈内注射を介して行われる、請求項57に記載の医薬組成物。

【請求項59】

前記投与が、筋肉内注射を介して行われる、請求項57に記載の医薬組成物。

【請求項60】

前記投与が、送達デバイスを利用することを含む、請求項57に記載の医薬組成物。

【請求項61】

前記投与が、病院において行われる、請求項57に記載の医薬組成物。

【請求項62】

前記投与が、動脈内注射を介して行われる、請求項57に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、KRas G12Dを阻害する化合物に関する。特に、本発明は、KRas G12Dの活性を阻害する化合物、その化合物を含む医薬組成物、およびその使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

カーステンラット肉腫2ウイルスがん遺伝子ホモログ（「KRas」）は、低分子量GTPaseであり、がん遺伝子のRasファミリーのメンバーである。KRasは、非活性（GDP結合）状態と活性（GTP結合）状態との間を循環する分子スイッチとして機能し、複数のチロシナーゼから受け取った上流の細胞シグナルを下流のエフェクターに形質導入して、細胞増殖を含む様々なプロセスを制御する（例えば、Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401を参照されたい）。

【0003】

悪性腫瘍における活性化KRasの役割は、30年以上前に観察された（例えば、Santos et al., (1984) Science 223:661-664を参照されたい）。KRasの異常な発現は、すべてのがんの最大20%を占め、GTP結合を安定化し、かつKRasの構成的活性化および下流のシグナル伝達をもたらす発がん性KRas変異は、肺腺がんの25~30%で報告されている（例えば、Samatar and Poulikakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12):928-942 doi:10.1038/nrd428を参照されたい）。KRas一次アミノ酸配列のコドン12および13でミスセンス変異をもたらす単一ヌクレオチド置換は、肺腺がんにおけるこれらのKRasドライバ変異の約40%を含む。KRAS G12D変異は、すべての膵臓導管腺がん患者の25.0%、すべての大腸がん患者の13.3%、すべての直腸がん患者の10.1%、すべての非小細胞肺がん患者の4.1%、およびすべての小細胞肺がん患者の1.7%に存在する（例えば、The AACR Project GENIE Consortium, (2017) Cancer Discovery; 7(8):818-831. Dataset Version 4を参照されたい）。

【0004】

悪性腫瘍におけるKRasの周知の役割と、様々な腫瘍タイプのKRasにおけるこれらの頻繁な変異の発見により、KRasはがん療法の製薬業界の非常に魅力的な標的となった。がん療法のためのKRasの阻害剤を開発するための30年間の大規模な発見努力にもかかわらず、KRas阻害剤は規制当局の承認を得るのに十分な安全性および／または有効性をまだ示していない（例えば、McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21(8):1797-1801を参照されたい）。

【0005】

KRas活性を阻害する化合物は、グアニンヌクレオチド交換因子（例えば、Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi:10.1002/anie.201201358を参照されたい）などのエフェクターを破壊するものを含め、依然として非常に望ましく、調査中であり、KRas G12Cのアロステリックポケットの共有結合標的化における最近の進歩でもある（例えば、Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551およびFell et al., (2018) ACS Med. Chem. Lett. 9:1230-1234を参照されたい）。明らかに、KRasの阻害剤、具体的には、KRas変異体、特にKRas G12Dを活性化する阻害剤を開発するための継続的な関心および努力が残っている。

【0006】

したがって、KRas G12D媒介性がんを治療するのに十分な有効性を示す新しいKRas G12D阻害剤を開発する必要がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【文献】Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401

【文献】Santos et al., (1984) Science 223:661-664

【文献】Samatar and Poulikakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13 (12):928-942 doi:10.1038/nrd428

【文献】The AACR Project GENIE Consortium, (2017) Cancer Discovery; 7 (8):818-831. Dataset Version 4

【文献】McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8):1797-1801

【文献】Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51 (25):6140-6143 doi:10.1002/anie.201201358

【文献】Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551

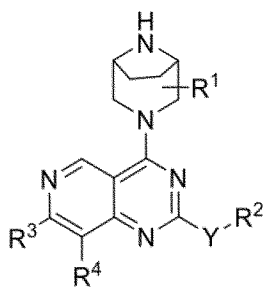
【文献】Fell et al., (2018) ACS Med. Chem. Lett. 9:1230-1234

【発明の概要】

【0008】

本発明の一態様では、KRas G12Dキナーゼ活性を阻害する化合物が提供される。ある特定の実施形態では、化合物は、式(I)によって表されるか、

【化1】



式(I)

【0009】

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

R¹は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C1-C3アルキル、C1-C3シアノアルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、HC(=O)-、-CO₂R⁵、-CO₂N(R⁵)₂、または5~6員ヘテロアリールであり、

Yは、結合、O、またはNR⁵であり、

R²は、水素、-N(R⁵)₂、ヘテロシクリル、C1-C6アルキル、-L-ヘテロシクリル、-L-アリール、-L-ヘテロアリール、-L-シクロアルキル、-L-N(R⁵)₂、-L-NHC(=NH)NH₂、-L-C(O)N(R⁵)₂、-L-C1-C6ハロアルキル、-L-OR⁵、-L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵、-L-NR⁵C(O)-アリール、-L-COOH、または-LC(=O)OC1-C6アルキルであ

り、 $-L-NR^5C(O)-$ アリールのヘテロシクリルおよびアリール部分ならびに $-L-$ ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分ならびに $-L-$ シクロアルキルのシクロアルキル部分は、任意選択で、1つ以上の R^6 で置換されてもよく、 $-L-$ アリールおよび $-L-$ ヘテロアリールのアリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上の R^7 で置換されてもよく、

各 L は独立して、任意選択で、ヒドロキシ、 $C1-C4$ ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリールで置換された $C1-C4$ アルキレンであり、

R^3 は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上の R^8 で置換されており、

R^4 は、水素、ハロゲン、または $C1-C3$ アルキルであり、

各 R^5 は独立して、水素または $C1-C3$ アルキルであり、

各 R^6 は独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ ハロアルキル、 $C1-C3$ アルコキシ、シアノ、 $-Q-$ フェニル、 $-Q-$ フェニル SO_2F 、 $-NHC(O)$ フェニル、 $-NHC(O)$ フェニル SO_2F 、 $C1-C3$ アルキル置換ピラゾリル、アラ $C1-C3$ アルキル、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ CH_2- 、 $-N(R^5)_2$ 、 $(C1-C3$ アルコキシ) $C1-C3$ アルキル、 $(C1-C3$ アルキル) $C(=O)$ 、オキソ、 $(C1-C3$ ハロアルキル) $C(=O)-$ 、 $-SO_2F$ 、 $(C1-C3$ アルコキシ) $C1-C3$ アルコキシ、 $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC1-C6$ アルキル、 $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)C1-C6$ アルキル、 $-CH_2$ (ピラゾリル)、 $-CH_2NH SO_2C1-C6$ アルキル、 $-CH_2OC(O)$ ヘテロシクリル、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル)、 $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル)フェニル($C1-C3$ アルキル) $N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル)フェニル、または $-OC(O)$ ヘテロシクリル、 $-CH_2$ ヘテロシクリルであり、 $-NHC(O)$ フェニルまたは $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル)フェニルのフェニルは、任意選択で、 $-C(O)H$ または OH で置換されており、 $-CH_2$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、任意選択で、オキソで置換されており、
 Q は、結合または O であり、

各 R^7 は独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $HC(=O)-$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ ハロアルキル、 $C1-C4$ ヒドロキシアルキル、または $-N(R^5)_2$ であり、

各 R^8 は独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C1-C4$ アルキル、 $-S-C1-C3$ アルキル、 $C2-C4$ アルケニル、 $C2-C4$ アルキニル、 $C2-C4$ ヒドロキシアルキニル、 $C1-C3$ シアノアルキル、トリアゾリル、 $C1-C3$ ハロアルキル、 $-O-C1-C3$ ハロアルキル、 $-S-C1-C3$ ハロアルキル、 $C1-C3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C1-C3$ アルキル、 $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-C3-C4$ アルキニル($NR^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、ジウテロ $C2-C4$ アルキニル、 $(C1-C3$ アルコキシ)ハロ $C1-C3$ アルキル、または $C3-C6$ シクロアルキルであり、 $C3-C6$ シクロアルキルは、任意選択で、ハロゲンまたは $C1-C3$ アルキルで置換されている。

【0010】

本発明の別の態様では、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0011】

本発明のさらに別の態様では、細胞における $KRas$ $G12D$ 活性を阻害するための方法は、細胞を、本明細書で定義される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物と接触させることを含む。一実施形態では、接触は、インビトロである。一実施形態では、接触は、インビボである。

【0012】

インビトロまたはインビボで細胞増殖を阻害する方法もまた本明細書に提供され、方法

は、細胞を、本明細書で定義される有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物と接触させることを含む。

【0013】

治療有効量の本発明の化合物もしくは医薬組成物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、患者におけるがんを治療するための方法もまた提供される。

【0014】

かかる治療を必要とする患者におけるKRAS G12D関連疾患または障害を治療する方法もまた本明細書に提供され、方法は、本明細書で定義される治療有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む。

10

【0015】

療法で使用するための、本明細書で定義される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物もまた本明細書に提供される。

【0016】

がんの治療で使用するための、本明細書で定義される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物もまた本明細書に提供される。

【0017】

KRAS G12Dの阻害に使用するための式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もまた本明細書に提供される。

20

【0018】

KRAS G12D関連疾患または障害の治療で使用するための、本明細書で定義される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物もまた本明細書に提供される。

【0019】

がんの治療のための薬剤の製造における、本明細書で定義される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に提供される。

【0020】

KRAS G12Dの活性の阻害のための薬剤の製造における、本明細書で定義される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に提供される。

30

【0021】

KRAS G12D関連疾患または障害の治療のための薬剤の製造における、本明細書で定義される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に提供される。

【0022】

がんの治療を必要とする患者においてそれを治療するための方法もまた本明細書に提供され、方法は、(a) がんがKRAS G12D変異に関連していること（すなわち、KRAS G12D関連がん）を決定することと、(b) 治療有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む。

【0023】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスもまた本明細書に提供される。

40

【0024】

本明細書で定義される化合物を調製するプロセスによって得られる式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もまた本明細書に提供される。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明は、KRAS G12Dの阻害剤に関する。特に、本発明は、KRAS G12Dの活性を阻害する化合物、治療有効量の化合物を含む医薬組成物、およびその使用方法に関する。

50

【0026】

定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で言及されるすべての特許、特許出願、および刊行物は、参照により組み込まれる。

【0027】

本明細書で使用される場合、「KRas G12D」は、アミノ酸位置12でグリシンのアスパラギン酸のアミノ酸置換を含む、哺乳類のKRasタンパク質の変異型を指す。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基位置の割り当ては、UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p. Gly12Aspによって同定されるアミノ酸配列に基づく。

10

【0028】

本明細書で使用される場合、「KRas G12D阻害剤」は、本明細書に記載される式(I)によって表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、KRas G12Dの酵素活性のすべてまたは一部を負に調節または阻害することができる。

【0029】

本明細書で使用される「KRas G12D関連疾患または障害」は、KRas G12D変異に関連するか、またはそれによって媒介されるか、またはそれを有する疾患もしくは障害を指す。KRas G12D関連疾患または障害の非限定的な例は、KRas G12D関連がんである。

20

【0030】

本明細書で使用される場合、「対象」、「個体」、または「患者」という用語は、交換可能に使用され、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトなどの哺乳類を含む任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療および／または予防されるべき疾患または障害の少なくとも1つの症状を経験および／または呈した。いくつかの実施形態では、対象は、KRas G12D変異を有するがんを有すると同定または診断されている（例えば、規制当局が承認した、例えば、FDA承認のアッセイまたはキットを使用して決定される）。いくつかの実施形態では、対象は、KRas G12D変異に対して陽性である腫瘍を有する（例えば、規制当局が承認したアッセイまたはキットを使用して決定される）。対象は、KRas G12D変異に対して陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る（例えば、規制当局が承認した、例えば、FDA承認のアッセイまたはキットを使用して陽性と同定される）。対象は、腫瘍がKRas G12D変異を有する対象であり得る（例えば、規制当局が承認した、例えば、FDA承認のキットまたはアッセイを使用して、腫瘍がそのように同定される場合）。いくつかの実施形態では、対象は、KRas G12D遺伝子関連がんを有することが疑われる。いくつかの実施形態では、対象は、対象がKRas G12D変異を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（および任意選択で、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかで治療されるべきであることを示す）。

30

【0031】

本明細書に記載される方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、試料（例えば、患者（例えば、KRas G12D関連がんを有することが疑われる患者、KRas G12D関連がんの1つ以上の症状を有する患者、および／またはKRas G12D関連がんを発症するリスクが増加した患者）からの生物学的試料または生検試料（例えば、パラフィン包埋生検試料））を使用して、患者がKRas G12D変異を有するかどうかを決定するために使用されるアッセイには、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡検査、ブレイクアパートFISH分析、サザンブロッティング、ウェスタンブロッティング、FACS分析、ノーザンブロッティング、およびPCRベースの増幅（例えば、RT-PCRおよび定量的リアルタイムRT-PCR）が含まれ得る。当該技術分野で周知であるように、アッセイは、典型的には、例えば、少なくとも1つの標識

40

50

された核酸プローブまたは少なくとも1つの標識された抗体もしくはその抗原結合断片を用いて行われる。

【0032】

「規制当局」という用語は、その国での薬学的剤の医療使用を承認するための国の機関である。例えば、規制当局の非限定的な例は、米国食品医薬品局（FDA）である。

【0033】

「アシル」という用語は、 $C(O)CH_3$ を指す。

【0034】

本明細書で用いられる「C1-C6アルキル」、「C1-C4アルキル」、および「C1-C3アルキル」という用語は、それぞれ、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子、または1～3個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖脂肪族基を指す。アルキル基の例としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられる。

【0035】

「C1-C3ハロアルキル」および「C1-C4ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義されるように、それぞれ、1つ以上の水素がハロゲンで置き換えられているC1-C4アルキル鎖またはC1-C4アルキル鎖を指す。例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、およびフルオロメチルが挙げられる。

【0036】

「C1-C4アルキレン」基は、本明細書で上記に定義されるように、他の2つの化学基の間に配置され、かつそれらを接続するのに役立つC1-C4アルキル基である。例示的なアルキレン基には、これらに限定されないが、メチレン、エチレン、プロピレン、およびブチレンが含まれる。

【0037】

「C1-C3アルコキシ」および「C1-C4アルコキシ」という用語は、それぞれ、 $-OC1-C3$ アルキルおよび $-OC1-C4$ アルキルを指し、アルキル部分は、本明細書で上記に定義される通りである。

【0038】

本明細書で用いられる「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素、例えば、3～8個の炭素、およびさらなる例として3～6個の炭素を有する飽和および部分的に不飽和の環状炭化水素基を含み、シクロアルキル基は、任意選択で、本明細書に定義されるように、1つ以上の R^6 基で置換されている。シクロアルキル基の例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。「シクロアルキル」という用語には、ビスシクロ[1.1.1]ペンタニルなどの架橋シクロアルキルも含まれる。

【0039】

本明細書で使用される場合、「C1-C3ヒドロキシアルキル」および「C1-C4ヒドロキシアルキル」という用語は、それぞれ、 $-C1-C3$ アルキレン-OHおよび $-C1-C4$ アルキレン-OHを指す。

【0040】

本明細書で使用される場合、「C2-C4ヒドロキシアルキニル」という用語は、 $-C2-C4$ アルキニレン-OHを指す。

【0041】

「アリール」基は、1～3個の芳香族環を含む C_6-C_{14} 芳香族部分であり、それは、任意選択で、本明細書で定義されるように、1つ以上の R^6 または1つ以上の R^7 で置換されている。一実施形態では、アリール基は、 C_6-C_{10} アリール基である。アリール基の例には、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、およびジヒドロベンゾフラニルが挙げられる。「アリール」はまた、当該アリール環

10

20

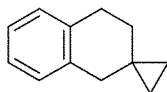
30

40

50

系の1つまたは2つの環がそれぞれ、飽和または部分的に飽和であり得る二環式または三環式環系を指し、当該環系が2つの飽和環を含む場合、当該飽和環は融合され得るか、またはスピロ環式であり得る。環がスピロ環式である2つの飽和環を含むアリール環系の例には、以下の環系が挙げられる。

【化2】



10

【0042】

「アラC1-C6アルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合されたアリール基を含み、そのいずれかは独立して、任意選択で置換または非置換であり得る。アラルキル基の例は、(C6-C10)アリール(C1-C6)アルキルであり、これらに限定されないが、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルが含まれる。置換アラC1-C6アルキルの例は、アルキル基がヒドロキシアリールで置換されている場合である。

【0043】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」基は、3~12個の原子、例えば、4~8個の原子を有する環構造であり、1つ以上の原子は、N、O、およびSからなる基から選択され、環N原子は、N-Oに酸化され得、環S原子は、S-OまたはS-O₂に酸化され得、環原子の残りは炭素である。ヘテロシクリルは、単環式、二環式、スピロ環式、または架橋環系であり得る。複素環式基は、任意選択で、1つ以上の位置で環炭素または環窒素上の1つ以上のR⁶で置換されており、R⁶は、式Iについて定義される通りである。複素環式基はまた独立して、任意選択で、環窒素原子上でアルキル、アラルキル、アルキルカルボニルで、または硫黄上で低級アルキルで置換されている。複素環式基の例には、これらに限定されないが、エポキシ、アゼチジニル、アジリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾピリジニル、チアゾリジニル、ジチアニル、トリチアニル、ジオキサニル、オキサゾリジニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル1,1-オキシド、モルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、アザビシクロヘキサニル、アザビシクロヘプタニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロノナニル（例えば、オクタヒドロインドリジニル）、アザスピロヘプタニル、ジヒドロ-1H,3H,5H-オキサゾロ[3,4-c]オキサゾリル、テトラヒドロ-1'H,3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピロリジジン]、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル、ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジニル、オクタヒドロインドリジニル、オキサアザスピロノナニル、オキサアザスピロオクタニル、ジアザスピロノナニル、オキサアザビシクロヘプタニル、ヘキサヒドロピロリジニル4(1H)-オキシド、テトラヒドロ-2H-チオピラニル1-オキシド、およびテトラヒドロ-2H-チオピラニル1,1-ジオキシドが挙げられる。この用語の範囲から特に除外されるのは、隣接する環状のOおよび/またはS原子を有する化合物である。

20

30

40

【0044】

本明細書に記載される場合、「ヘテロアリール」という用語は、5~14個の環原子、好ましくは5、6、9、または10個の環原子を有する、円形アレイで共有される6、10、または14個のπ電子を有する、および炭素原子に加えて、N、O、およびSからなる群から選択される環当たり1~3個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基の例には、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロ

50

メニル、シンノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。「ヘテロアリアル」はまた、炭素原子に加えて、1つの環系が飽和または部分的に飽和であり得るN、O、およびSからなる群から選択される環当たり1~3個のヘテロ原子を有する二環式環系を指す。

【0045】

本明細書で使用される場合、化合物の「有効量」は、KRAS G12Dキナーゼの活性を負に調節または阻害するのに十分な量である。そのような量は、単回投与量として投与され得るか、またはレジメンに従って投与され得、それにより、それは効果的である。

【0046】

本明細書で使用される場合、化合物の「治療有効量」は、症状を改善するか、もしくはいくつかの方法で低減するか、または状態の進行を停止もしくは逆転させるか、またはKRAS G12Dの活性を負に調節もしくは阻害するのに十分な量である。そのような量は、単回投与量として投与され得るか、またはレジメンに従って投与され得、それにより、それは効果的である。

【0047】

本明細書で使用される場合、治療とは、状態、障害、または疾患の症状または病状が改善されるか、またはそうでなければ有益に変更される任意の方法を意味する。治療はまた、本明細書の組成物の任意の薬学的使用を包含する。

【0048】

本明細書で使用される場合、特定の医薬組成物の投与による特定の障害の症状の改善は、組成物の投与に起因または関連し得る、永続的または一時的、持続的または一過性の任意の軽減を指す。

【0049】

化合物

本発明の一態様では、式(I)によって表されて提供されるか、

10

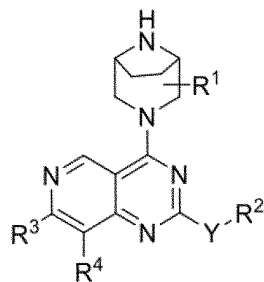
20

30

40

50

【化 3】



式 (I)

10

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

R^1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ シアノアルキル、 $C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $HC(=O)-$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CO_2N(R^5)_2$ 、または $5\sim 6$ 員ヘテロアリールであり、

Y は、結合、 O 、または NR^5 であり、

R^2 は、水素、 $-N(R^5)_2$ 、ヘテロシクリル、 $C1-C6$ アルキル、 $-L-$ ヘテロシクリル、 $-L-$ アリール、 $-L-$ ヘテロアリール、 $-L-$ シクロアルキル、 $-L-N(R^5)_2$ 、 $-L-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-L-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-L-C1-C6$ ハロアルキル、 $-L-OR^5$ 、 $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$ 、 $-L-NR^5C(O)-$ アリール、 $-L-COOH$ 、または $-LC(=O)OC1-C6$ アルキルであり、 $-L-NR^5C(O)-$ アリールのヘテロシクリルおよびアリール部分ならびに $-L-$ ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分ならびに $-L-$ シクロアルキルのシクロアルキル部分は、任意選択で、1つ以上の R^6 で置換されてもよく、 $-L-$ アリールおよび $-L-$ ヘテロアリールのアリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上の R^7 で置換されてもよく、

20

各 L は独立して、任意選択で、ヒドロキシ、 $C1-C4$ ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリールで置換された $C1-C4$ アルキレンであり、

R^3 は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上の R^8 で置換されており、

30

R^4 は、水素、ハロゲン、または $C1-C3$ アルキルであり、

各 R^5 は独立して、水素または $C1-C3$ アルキルであり、

各 R^6 は独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ ハロアルキル、 $C1-C3$ アルコキシ、シアノ、 $-Q-$ フェニル、 $-Q-$ フェニル SO_2F 、 $-NHC(O)$ フェニル、 $-NHC(O)$ フェニル SO_2F 、 $C1-C3$ アルキル置換ピラゾリル、アラ $C1-C3$ アルキル、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ CH_2- 、 $-N(R^5)_2$ 、 $(C1-C3$ アルコキシ) $C1-C3$ アルキル、 $(C1-C3$ アルキル) $C(=O)$ 、オキソ、 $(C1-C3$ ハロアルキル) $C(=O)-$ 、 $-SO_2F$ 、 $(C1-C3$ アルコキシ) $C1-C3$ アルコキシ、 $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC1-C6$ アルキル、 $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)C1-C6$ アルキル、 $-CH_2$ (ピラゾリル)、 $-CH_2NH SO_2C1-C6$ アルキル、 $-CH_2OC(O)$ ヘテロシクリル、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル)、 $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル) フェニル $(C1-C3$ アルキル) $N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル) フェニル、または $-OC(O)$ ヘテロシクリル、 $-CH_2$ ヘテロシクリルであり、 $-NHC(O)$ フェニルまたは $-OC(O)NH(C1-C3$ アルキル) $O(C1-C3$ アルキル) フェニルのフェニルは、任意選択で、 $-C(O)H$ または OH で置換されており、 $-CH_2$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、任意選択で、オキソで置換されており、

40

50

Qは、結合またはOであり、

各 R^7 は独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $HC(=O)-$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ ハロアルキル、 $C1-C4$ ヒドロキシアルキル、または $-N(R^5)_2$ であり、

各 R^8 は独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C1-C4$ アルキル、 $-S-C1-C3$ アルキル、 $C2-C4$ アルケニル、 $C2-C4$ アルキニル、 $C2-C4$ ヒドロキシアルキニル、 $C1-C3$ シアノアルキル、トリアゾリル、 $C1-C3$ ハロアルキル、 $-O-C1-C3$ ハロアルキル、 $-S-C1-C3$ ハロアルキル、 $C1-C3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C1-C3$ アルキル、 $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-C3-C4$ アルキニル(NR^5)₂、 $-N(R^5)_2$ 、ジウテロ $C2-C4$ アルキニル、($C1-C3$ アルコキシ)ハロ $C1-C3$ アルキル、または $C3-C6$ シクロアルキルであり、 $C3-C6$ シクロアルキルは、任意選択で、ハロゲンまたは $C1-C3$ アルキルで置換されている。

10

【0050】

式(I)の化合物の一実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ シアノアルキル、 $C1-C3$ ヒドロキシアルキル、 $HC(=O)-$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-CO_2N(R^5)_2$ である。

【0051】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0052】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシである。

20

【0053】

他の実施形態では、 R^1 は、 $-CO_2R^5$ である。ある特定の実施形態では、 R^5 は、水素である。他の実施形態では、 R^5 は、 $C1-C3$ アルキルである。

【0054】

別の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)_2N(R^5)_2$ である。ある特定の実施形態では、各 R^5 は、水素であり、各 R^5 は、独立して選択された $C1-C3$ アルキルであり、または1つの R^5 は、水素であり、第2の R^5 は、 $C1-C3$ アルキルである。

【0055】

一実施形態では、Yは、結合である。

【0056】

式(I)の化合物の一実施形態では、Yは、結合であり、 R^2 は、水素、 $-N(R^5)_2$ 、または任意選択で1つ以上の R^6 で置換されたヘテロシクリルである。

30

【0057】

ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^5)_2$ である。一実施形態では、各 R^5 は、水素である。一実施形態では、各 R^5 は、独立して選択された $C1-C3$ アルキルである。一実施形態では、 R^5 は、水素であり、第2の R^5 は、 $C1-C3$ アルキルである。ある特定の実施形態では、Yは、結合であり、 R^2 は、 $-N(R^5)_2$ である。

【0058】

他の実施形態では、 R^2 は、ヘテロシクリルである。一実施形態では、 R^2 は、ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキソドまたは

40

【数1】

1, 6 λ^2

ージアザスピロ[3.3]ヘプタニルである。ある特定の実施形態では、Yは、結合であり、 R^2 は、ヘテロシクリルである。

【0059】

ある特定の実施形態では、ヘテロシクリルは、1つの R^6 で置換されたアゼチジニルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリルは、1つの R^6 で置換されたアゼチジニ

50

ルであり、 R^6 は、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、または $-N(R^5)_2$ である。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリルは、独立して、 $-N(R^5)_2$ およびC1-C3アルキルから選択される2つの R^6 基で置換されたアゼチジニルである。ある特定の実施形態では、Yは、結合であり、ヘテロシクリルは、1つの R^6 で置換されたアゼチジニルであり、 R^6 は、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、または $-N(R^5)_2$ である。ある特定の実施形態では、Yは、結合であり、ヘテロシクリルは、独立して、 $-N(R^5)_2$ およびC1-C3アルキルから選択される2つの R^6 基で置換されたアゼチジニルである。

【0060】

一実施形態では、Yは、Oである。

【0061】

一実施形態では、Yは、Oであり、 R^2 は、C1-C6アルキルであり、-L-ヘテロシクリルは、任意選択で、1つ以上の R^6 、-L-ヘテロアリアルで置換されており、ヘテロアリアル部分は、任意選択で、1つ以上の R^7 、-L-アリアルで置換されており、アリアル部分は、任意選択で、1つ以上の R^7 、-L-シクロアルキルで置換されており、シクロアルキル部分は、任意選択で、1つ以上の R^6 、-L- $N(R^5)_2$ 、-L-NC(=NH)-NH₂、-L-C(O)N(R⁵)₂、-L-C1-C6ハロアルキル、-L-COR⁵、-L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵、-L-NR⁵C(O)-アリアルで置換されている。

【0062】

式(I)の化合物の一実施形態では、Yは、Oであり、 R^2 は、C1-C6アルキルである。ある特定の実施形態では、C1-C6アルキルは、メチル、エチル、イソプロピル、またはイソブチルである。

【0063】

式(I)の化合物の一実施形態では、Yは、Oであり、 R^2 は、任意選択で、1つ以上の R^6 で置換された-L-ヘテロシクリルである。

【0064】

一実施形態では、Yは、Oであり、 R^2 は、ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは、任意選択で、2つのハロゲンで置換されたテトラヒドロピラニルである。ある特定の実施形態では、2つのハロゲンは、両方ともフルオロである。

【0065】

別の実施形態では、Yは、Oであり、 R^2 は、L-ヘテロシクリルであり、Lは、メチレンであり、ヘテロシクリルは、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル、ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン、ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジニル、オクタヒドロインドリジニル、ヘキサヒドロピロリジン4(1H)-オキシド、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オン、オキセタニル、ピペリジニル、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、モルホリニル、オキサー5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、チオピラニル、6-オキサー

【数2】

2×2

-アザスピロ[3.4]オクタニル、7-オキサー

【数3】

2×2

-アザスピロ[3.5]ノナニル、2',3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,1'-インデニル]、(2S)-1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、またはテトラヒドロフラニルである。

【0066】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、 R^2 は、-L-ヘテロシクリルであり、L

は、メチレンであり、ヘテロシクリルは、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルである。

【0067】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロシクリルであり、Lは、メチレンであり、ヘテロシクリルは、任意選択で1つのR⁶で置換されているヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルであり、R⁶は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、C1-C3ハロアルキル、C1-C3アルキル、C1-C3アルコキシ、フェニル、tert-ブチルジメチルシリルオキシCH₂-、またはピラゾリルであり、ピラゾリルは、任意選択で、C1-C3アルキルで置換されている。一実施形態では、C1-C3ハロアルキルは、クロロメチルである。別の実施形態では、ピラゾリルは、C1-C3アルキルで置換されている。他の実施形態では、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルは、2つのR⁶基で置換されており、各R⁶は、独立して選択されたC1-C3アルキルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリルは、非置換であるヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルである。

10

【0068】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロシクリルであり、Lは、メチレンであり、ヘテロシクリルは、1つのR⁶で置換されたアゼチジニルであり、R⁶は、C1-C3アルキルである。

【0069】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロシクリルであり、Lは、メチレンであり、ヘテロシクリルは、1つのR⁶で置換されたピロリジニルであり、R⁶は、C1-C3ヒドロキシアルキル、C1-C3ハロアルキル、C1-C3アルキル、C1-C3アルコキシ、C1-C3アラルキル、または-Q-フェニルであり、Qは、O、および-NHC(O)フェニルである。一実施形態では、-Q-フェニルのフェニル基は、SO₂Fで置換されている。別の実施形態では、-NHC(O)フェニルのフェニル基は、SO₂Fで置換されている。一実施形態では、C1-C3アラルキルは、ベンジルである。

20

【0070】

他の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロシクリルであり、Lは、メチレンであり、ピロリジニルは、2つのR⁶基で置換されており、一方のR⁶は、C1-C3アルキルであり、他方のR⁶は、C1-C3アルコキシまたはハロゲンである。

30

【0071】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロシクリルであり、Lは、メチレンであり、ヘテロシクリルは、1つのR⁶で置換されたピロリジン-2-オンであり、R⁶は、C1-C3アルキルである。

【0072】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロシクリルであり、Lは、メチレンであり、ヘテロシクリルは、1つのR⁶で置換されたピペリジニルであり、R⁶は、アセチル、(C1-C3アルコキシ)C1-C3アルコキシ、または-C(O)CH₂CH₂である。

【0073】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロシクリルであり、Lは、メチレンであり、ヘテロシクリルは、(2S)-1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルである。

40

【0074】

式(I)の化合物の一実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロシクリルであり、Lは、エチレンまたはプロピレンであり、ヘテロシクリルは、モルホリニルまたはオキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルである。

【0075】

式(I)の化合物の一実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、ヘテロアリール部分は、任意選択で、1つ以上のR⁷で置換されている。ある特

50

定の実施形態では、Lは、エチレンであり、ヘテロアリールは、任意選択で1つ以上のR⁷で置換されたベンズイミダゾリルである。一実施形態では、R⁷は、C1-C4アルキルである。

【0076】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールである。

【0077】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、Lは、メチレンまたはエチレンである。ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、Lは、メチレンまたはエチレンであり、ヘテロアリールは、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、またはピリミジニルである。

【0078】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、1つのR⁷で置換されたピリジルである。ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、1つのR⁷で置換されたピリジルであり、R⁷は、ハロゲン、C1-C4ハロアルキル、C1-C4ヒドロキシアリル、C1-C4アルキル、-N(R⁵)₂、またはC1-C4アルコキシである。

【0079】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、Lは、メチレンまたはエチレンであり、ヘテロアリールは、1つのR⁷で置換されたピラゾリルである。ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、Lは、メチレンまたはエチレンであり、ヘテロアリールは、1つのR⁷で置換されたピラゾリルであり、R⁷は、ハロゲン、C1-C4ハロアルキル、C1-C4ヒドロキシアリル、C1-C4アルキル、アルコキシ、または-N(R⁵)₂である。

【0080】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、Lは、メチレンまたはエチレンであり、ヘテロアリールは、1つのR⁷で置換されたイミダゾリルである。ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、Lは、メチレンまたはエチレンであり、ヘテロアリールは、1つのR⁷で置換されたイミダゾリルであり、R⁷は、C1-C4アルキル、C1-C4ハロアルキル、またはC1-C4ヒドロキシアリルである。

【0081】

ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、Lは、メチレンまたはエチレンであり、ヘテロアリールは、1つのR⁷で置換されたトリアゾリルである。ある特定の実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-ヘテロアリールであり、Lは、メチレンまたはエチレンであり、ヘテロアリールは、1つのR⁷で置換されたトリアゾリルであり、R⁷は、C1-C4アルキルである。

【0082】

式(I)の化合物の一実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-アリールであり、アリール部分は、任意選択で、1つ以上のR⁷で置換されている。ある特定の実施形態では、Lは、エチレンであり、アリールは、フェニルである。一実施形態では、フェニルは、1つのR⁷で置換されている。一実施形態では、フェニルは、1つのR⁷で置換されており、R⁷は、ハロゲンである。一実施形態では、フェニルは、2つのR⁷基で置換されている。一実施形態では、フェニルは、2つのR⁷基で置換されている。一実施形態では、フェニルは、2つのR⁷基で置換されており、1つのR⁷は、ヒドロキシであり、1つのR⁷は、HC(=O)-である。

【0083】

式(I)の化合物の一実施形態では、Yは、Oであり、R²は、-L-シクロアルキル

であり、シクロアルキル部分は、任意選択で、1つ以上の R^6 で置換されている。一実施形態では、 L は、メチレンである。一実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある特定の実施形態では、シクロプロピルおよびシクロペンチルは各々、1つの R^6 で置換されている。ある特定の実施形態では、シクロプロピルおよびシクロペンチルは各々、1つの R^6 で置換されており、 R^6 は、ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロブチルおよびシクロヘキシルは各々、2つの R^6 基で置換されている。ある特定の実施形態では、シクロブチルおよびシクロヘキシルは各々、2つの R^6 基で置換されており、各 R^6 基は、ハロゲンである。

【0084】

式(I)の化合物の一実施形態では、 Y は、 O であり、 R^2 は、 $-L-N(R^5)_2$ である。ある特定の実施形態では、 L は、エチレンである。ある特定の実施形態では、 R^5 は、 $C1-C3$ アルキルである。

【0085】

式(I)の化合物の一実施形態では、 Y は、 O であり、 R^2 は、 $-L-NC(=NH)-NH_2$ である。ある特定の実施形態では、 L は、エチレンまたはプロピレンである。

【0086】

式(I)の化合物の一実施形態では、 Y は、 O であり、 R^2 は、 $-L-C(O)N(R^5)_2$ である。ある特定の実施形態では、 L は、エチレンであり、各 R^5 は、 $C1-C3$ アルキルである。

【0087】

式(I)の化合物の一実施形態では、 Y は、 O であり、 R^2 は、 $-L-C1-C6$ ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、 L は、メチレンである。ある特定の実施形態では、ハロアルキルは、1, 1, 3, 3-テトラフルオロプロパニルまたはトリフルオロメチルである。他の実施形態では、 L は、エチレンまたはプロピレンであり、ハロアルキルは、トリフルオロメチルである。

【0088】

式(I)の化合物の一実施形態では、 Y は、 O であり、 R^2 は、 $-L-COR^5$ である。ある特定の実施形態では、 L は、プロピレンであり、 R^5 は、水素または $C1-C3$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 L は、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリールで置換されたプロピレンであり、 R^5 は、水素または $C1-C3$ アルキルである。一実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジルである。

【0089】

式(I)の化合物の一実施形態では、 Y は、 O であり、 R^2 は、 $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$ である。ある特定の実施形態では、 L は、メチレンであり、各 R^5 は独立して、水素または $C1-C3$ アルキルであり、 n は、1または2である。

【0090】

式(I)の化合物の一実施形態では、 Y は、 O であり、 R^2 は、 $-L-NR^5C(O)-$ アリールである。ある特定の実施形態では、 L は、メチレンであり、 R^5 は、水素である。一実施形態では、アリールは、フェニルである。一実施形態では、フェニルは、1つの R^6 で置換されており、 R^6 は、 $-SO_2F$ である。

【0091】

式(I)の化合物の一実施形態では、 R^3 は、任意選択で、1つ以上の R^8 で置換されたアリールである。ある特定の実施形態では、アリールは、フェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、および2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルからなる群から選択され、各々が任意選択で1つ以上の R^8 で置換されている。

【0092】

一実施形態では、アリールは、1つ以上の R^8 基で置換されたフェニルである。一実施形態では、アリールは、独立して、ハロゲン、 $C1-C3$ ハロアルキル、および $-O-C1-C3$ ハロアルキルから選択される1つ以上の R^8 基で置換されたフェニルである。あ

10

20

30

40

50

る特定の実施形態では、フェニルは、2つのR⁸基で置換されている。ある特定の実施形態では、フェニルは、2つのR⁸基で置換されており、2つのR⁸基は、2つの独立して選択されたC1-C3ハロアルキル基、または-O-C1-C3ハロアルキルおよびハロゲンである。

【0093】

一実施形態では、アリールは、任意選択で1つ以上のR⁸で置換された2,3-ジヒドロ-1H-インデニルである。一実施形態では、アリールは、任意選択で1つのR⁸で置換された2,3-ジヒドロ-1H-インデニルである。一実施形態では、R⁸は、C1-Cアルキルである。

【0094】

一実施形態では、アリールは、1つ以上のR⁸基で置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-C3アルキル、-S-C1-C3アルキル、C2-C4アルケニル、C2-C4アルキニル、C2-C4ヒドロキシアルキニル、C1-C3シアノアルキル、トリアゾリル、C1-C3ハロアルキル、および-O-C1-C3ハロアルキルから選択される1つ以上のR⁸基で置換されたナフチルである。

【0095】

一実施形態では、アリールは、ヒドロキシで置換されたナフチルである。一実施形態では、アリールは、ハロゲンで置換されたナフチルである。ある特定の実施形態では、ハロゲンは、塩素、フッ素、または臭素である。他の実施形態では、ハロゲンは、塩素である。

【0096】

一実施形態では、アリールは、C1-C3アルキルで置換されたナフチルであり、C1-C3アルキルは、メチルまたはエチルである。

【0097】

一実施形態では、アリールは、C2-C4アルケニルで置換されたナフチルである。ある特定の実施形態では、C2-C4アルケニルは、プロプ-2-エニルである。

【0098】

一実施形態では、アリールは、C2-C4アルキニルで置換されたナフチルである。ある特定の実施形態では、C2-C4アルキニルは、エチンまたはプロプ-2-イニルである。

【0099】

一実施形態では、アリールは、1つまたは2つのR⁸で置換されたナフチルであり、各R⁸は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1-C3アルキル、-S-C1-C3アルキル、C2-C4アルケニル、C2-C4アルキニル、C2-C4ヒドロキシアルキニル、C1-C3シアノアルキル、またはトリアゾリルである。一実施形態では、アリールは、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C1-C3アルキル、およびC2-C4アルキニルから選択される2つのR⁸基で置換されたナフチルである。

【0100】

式(I)の化合物の一実施形態では、R³は、任意選択で、1つ以上のR⁸で置換されたヘテロアリールである。一実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で1つ以上のR⁸で置換されたイソキノリニル、インダゾリル、またはベンゾ[1,3]ジオキサソリルである。一実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で1つ以上のR⁸で置換されたインダゾリルである。一実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択でC1-C3アルキルで置換されたインダゾリルである。他の実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で1つ以上のR⁸で置換されたイソキノリニルである。他の実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択でハロゲンまたはC2-C4アルキニルで置換されたイソキノリニルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で2つのR⁸基で置換されたベンゾ[1,3]ジオキサソリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で2つのR⁸基で置換されたベンゾ[1,3]ジオキサソリルであり、各R⁸基は、独立して選択されたハロゲンである。一実施形態では、2つのハロゲンは、

10

20

30

40

50

gem-ジフルオロ置換である。

【0101】

式(I)の化合物の一実施形態では、 R^4 は、水素である。

【0102】

式(I)の化合物の一実施形態では、 R^4 は、ハロゲンである。一実施形態では、 R^4 は、フッ素である。一実施形態では、 R^4 は、塩素である。

【0103】

式(I)の化合物の一実施形態では、 R^4 は、C1-C3アルキルである。一実施形態では、 R^4 は、メチルである。

式(I)の化合物の非限定的な例は、以下からなる群から選択される：

10

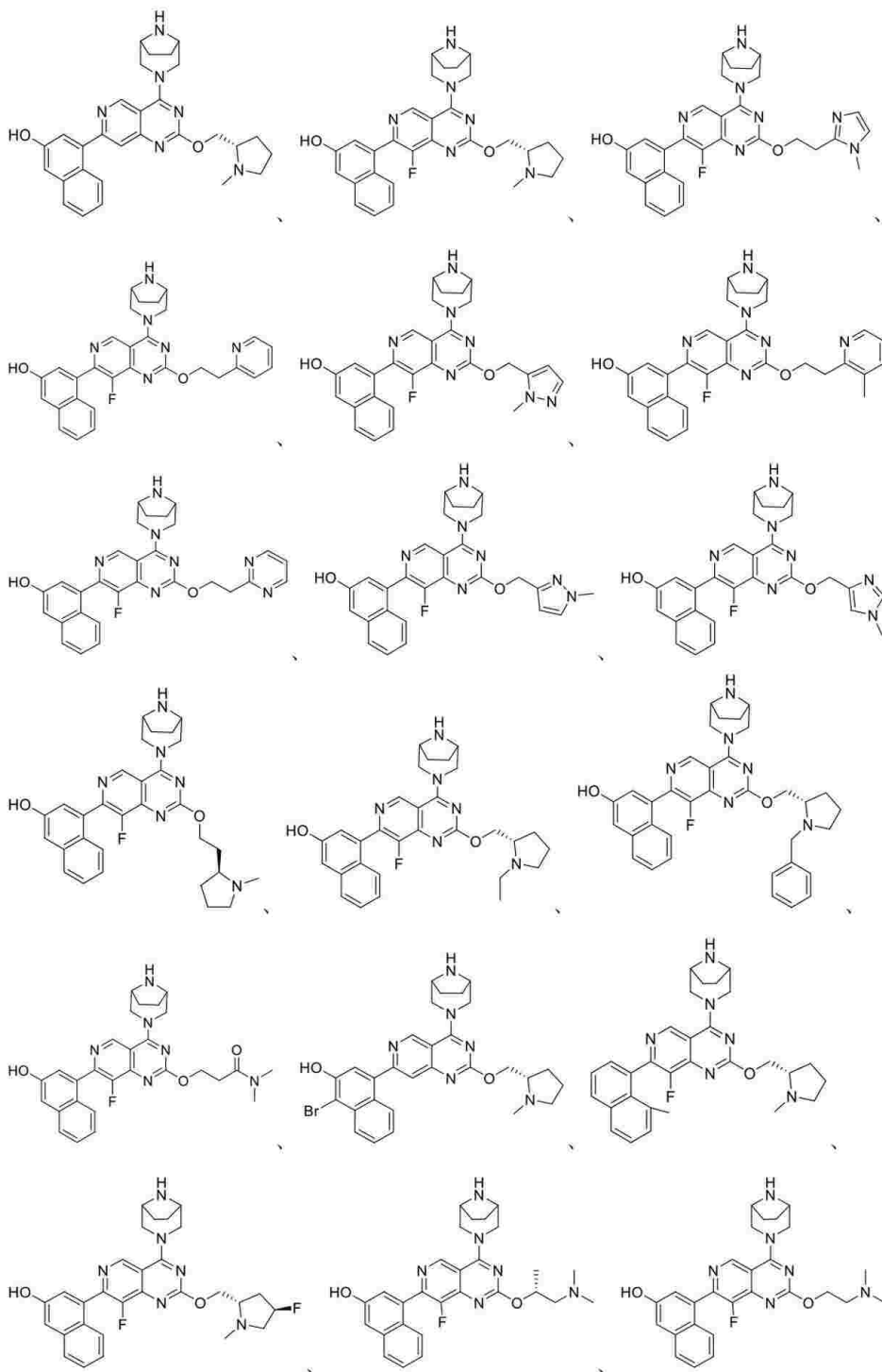
20

30

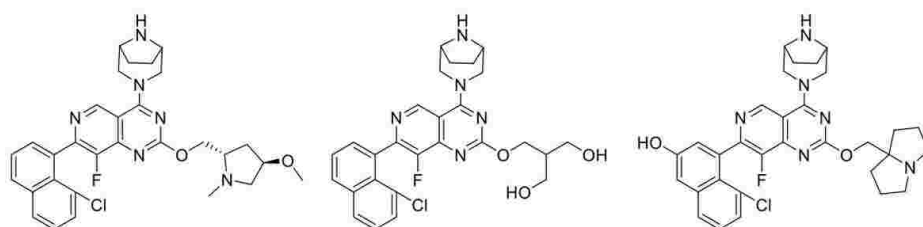
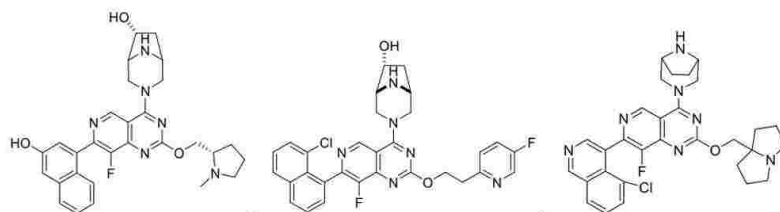
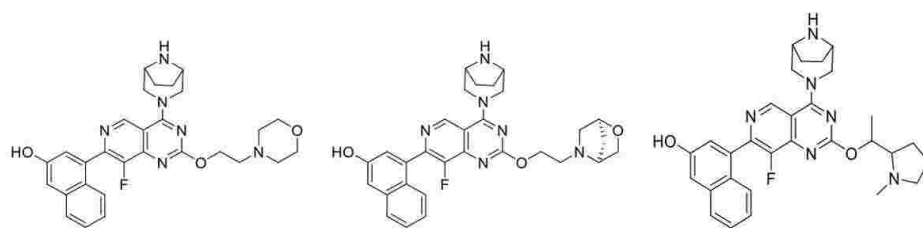
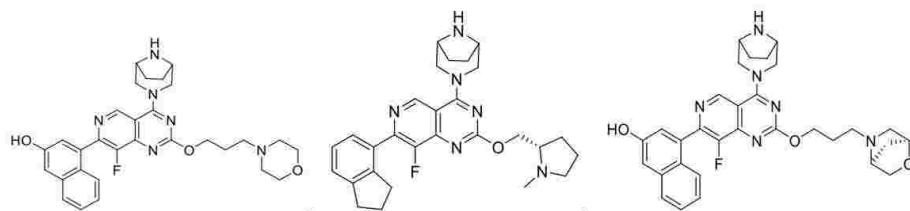
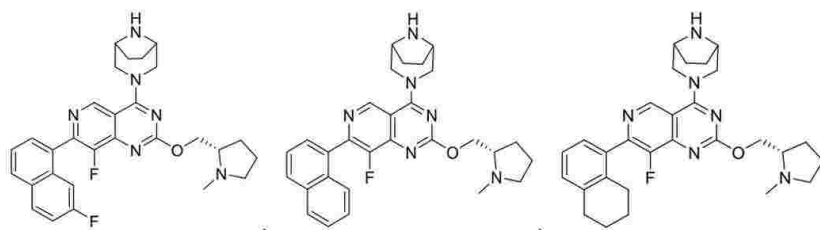
40

50

【化 4 - 1】



【化 4 - 2】



10

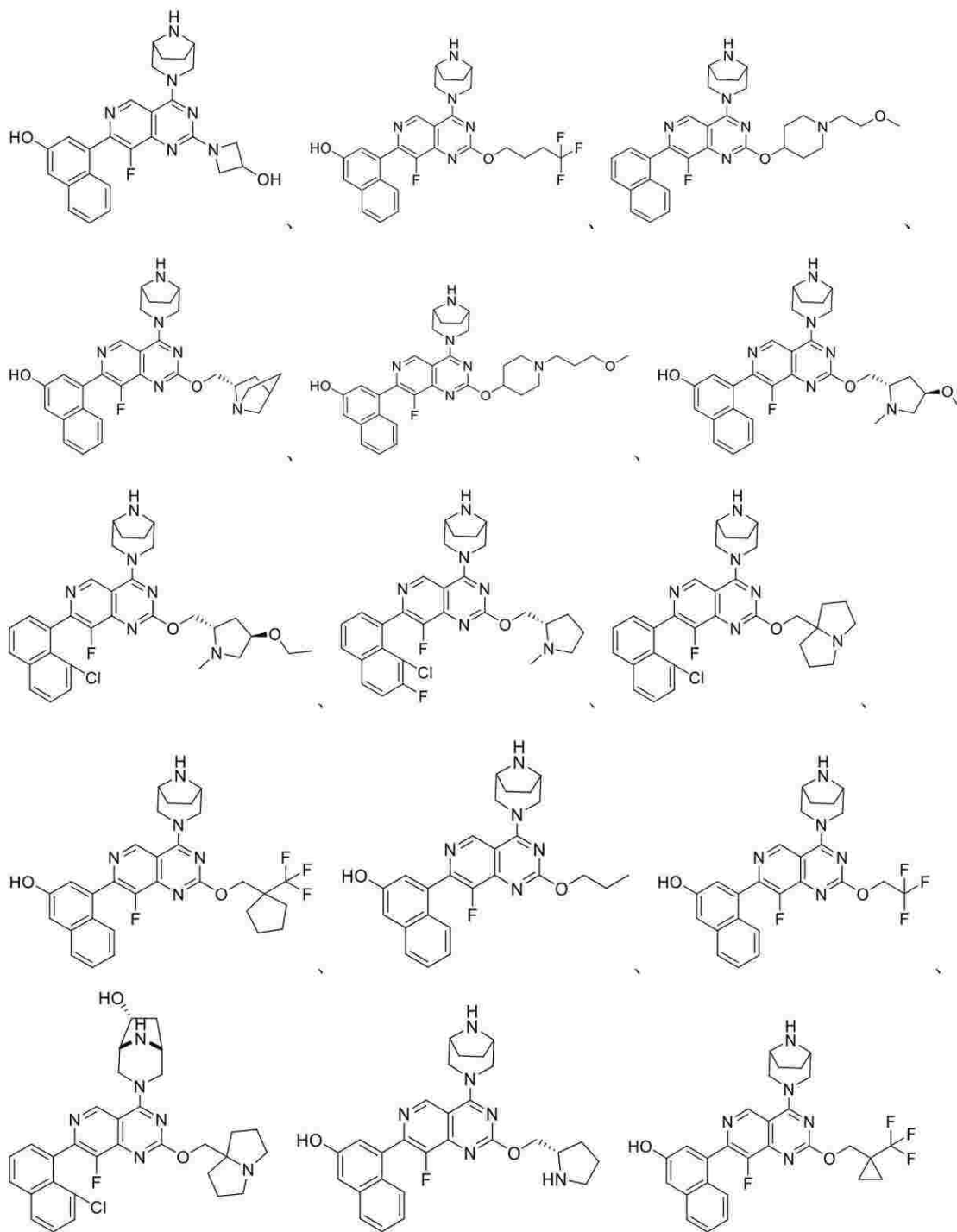
20

30

40

50

【化 4 - 3】



10

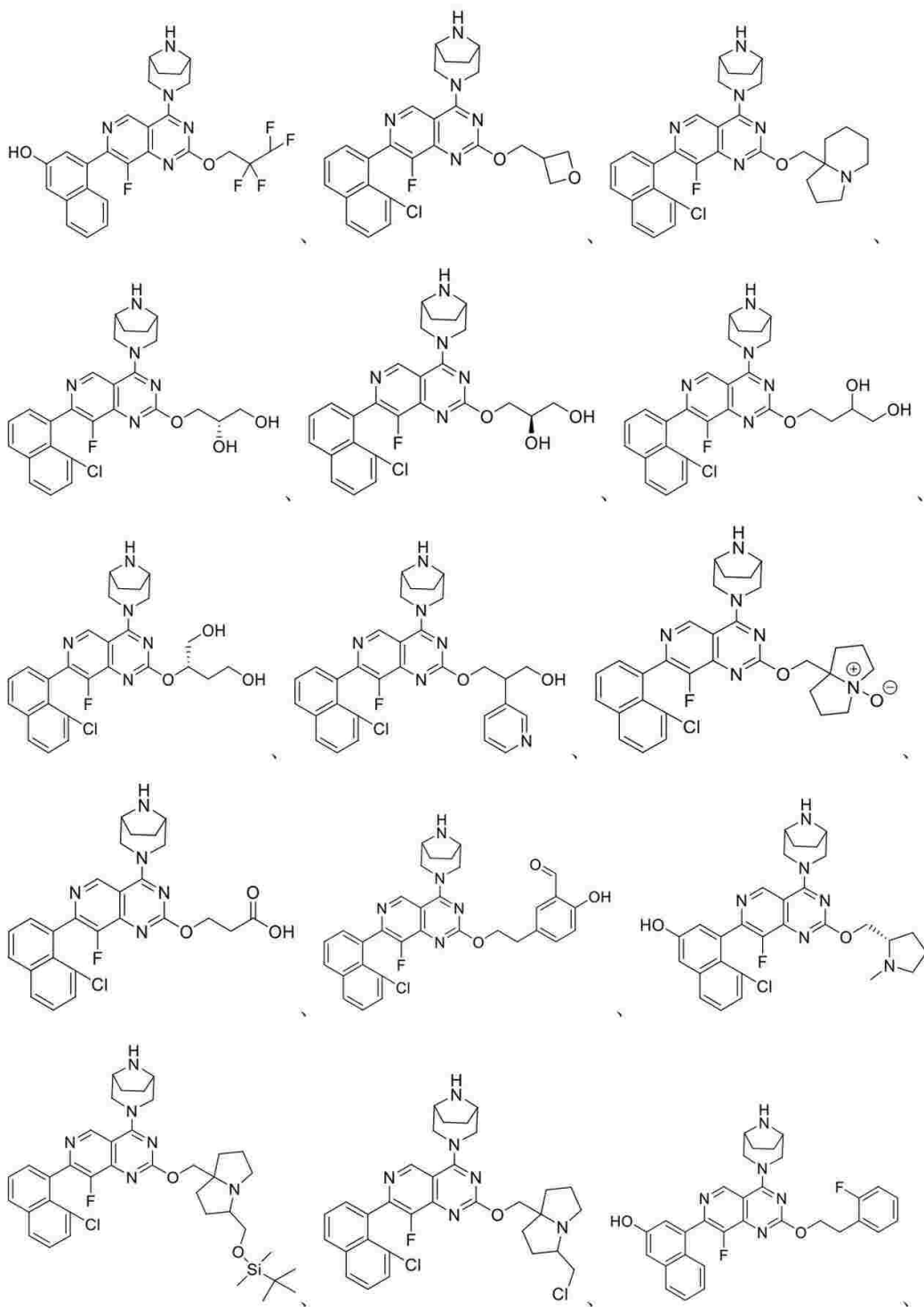
20

30

40

50

【化 4 - 4】



10

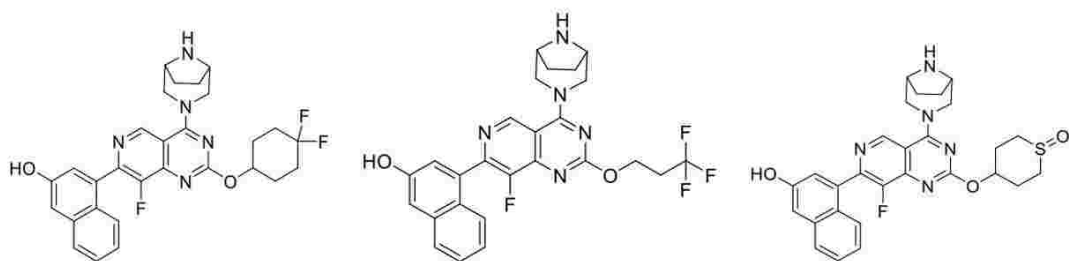
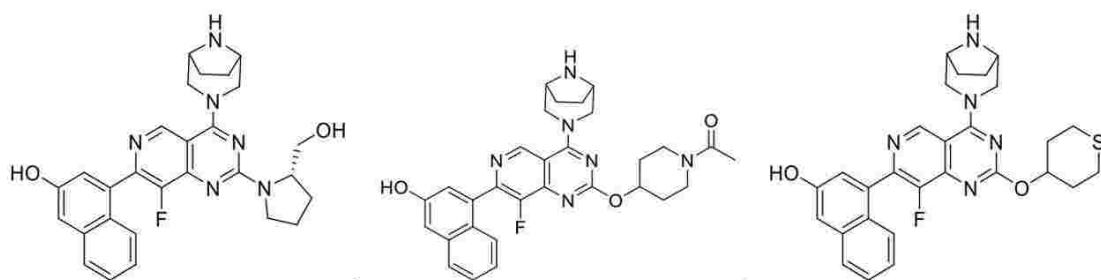
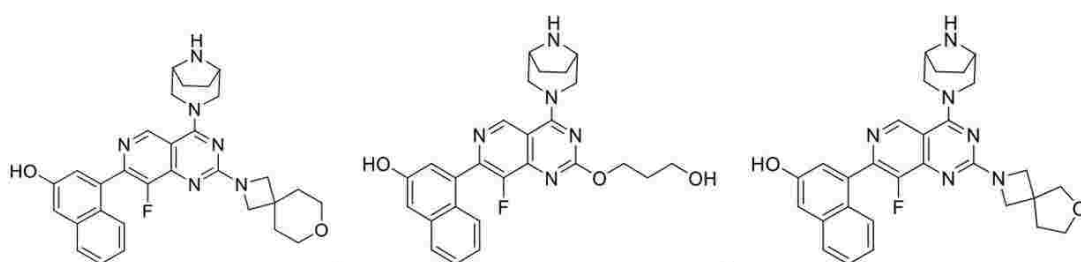
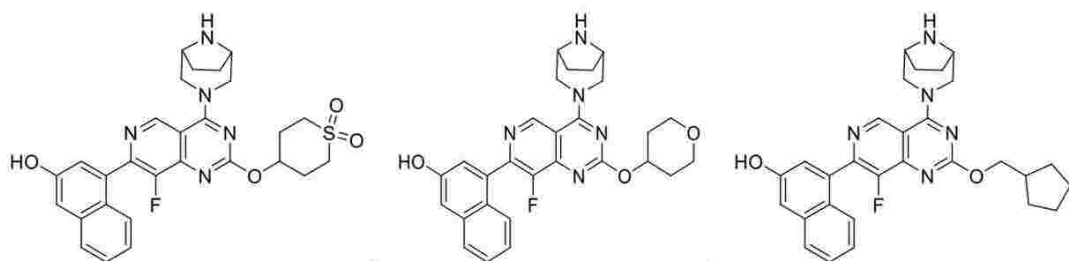
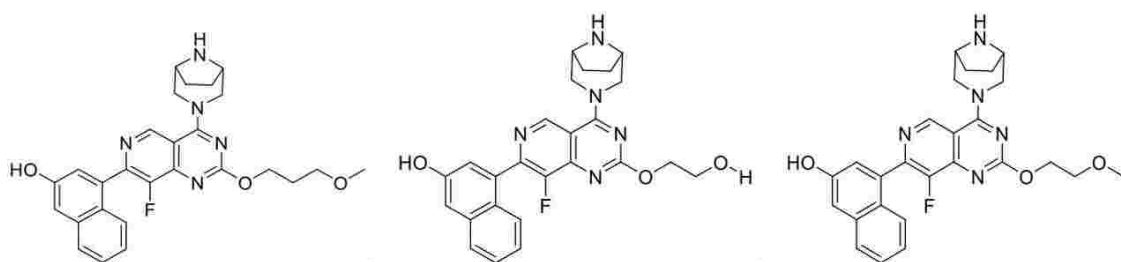
20

30

40

50

【化 4 - 5】



10

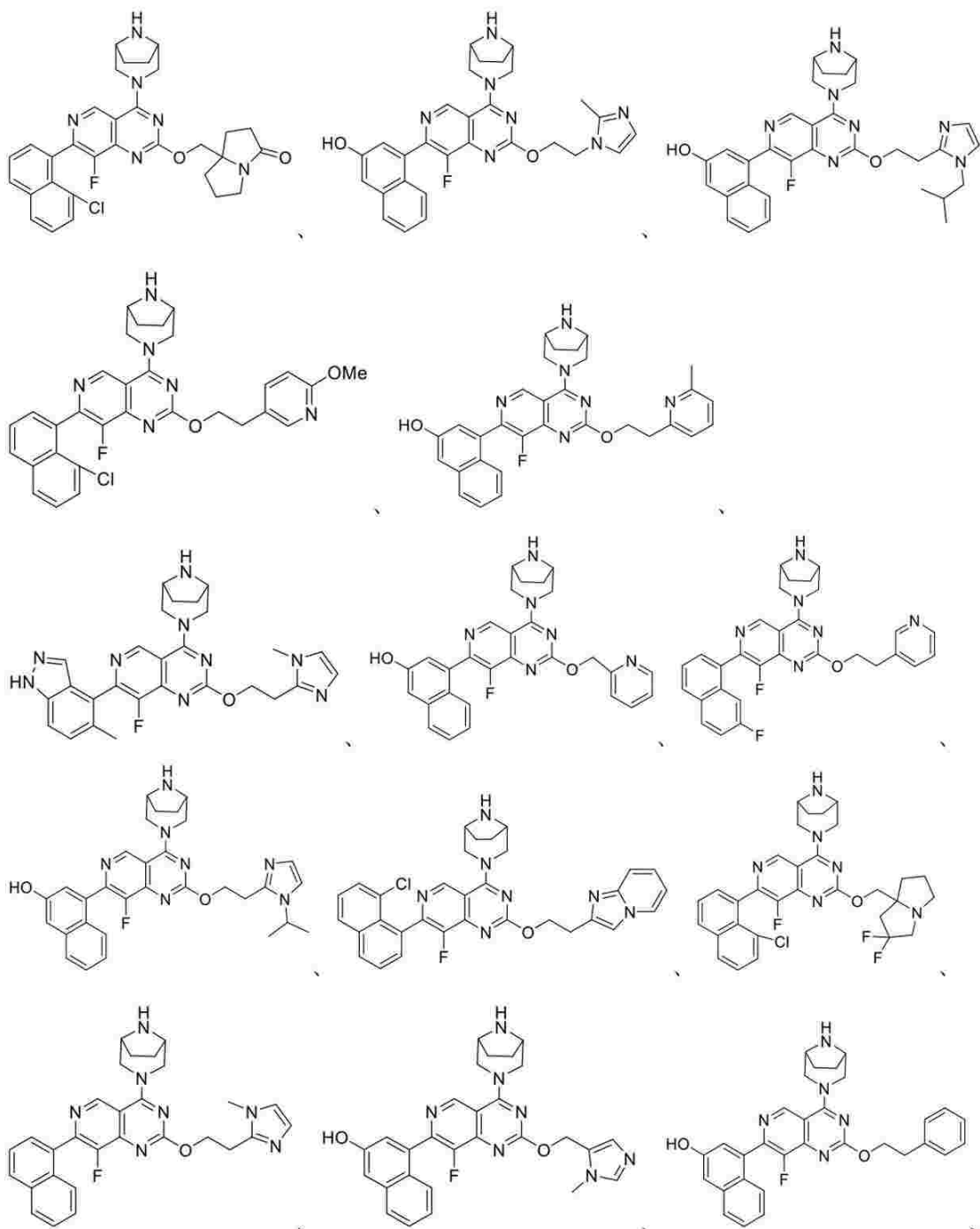
20

30

40

50

【化 4 - 6】



10

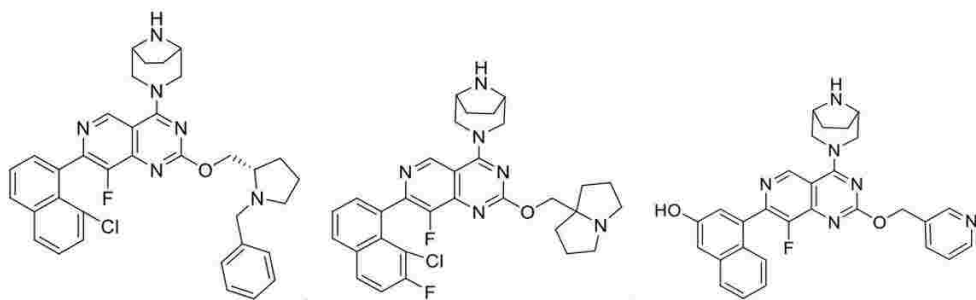
20

30

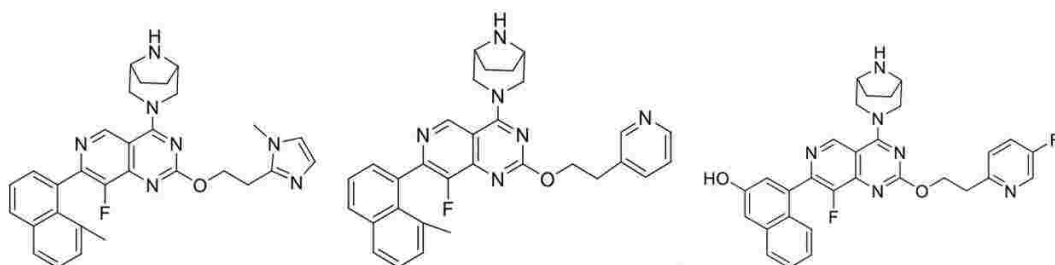
40

50

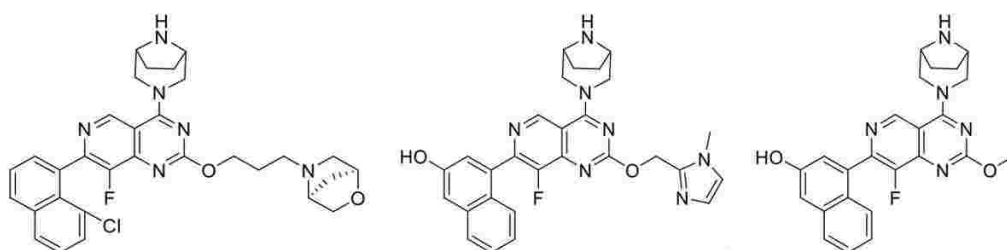
【化 4 - 7】



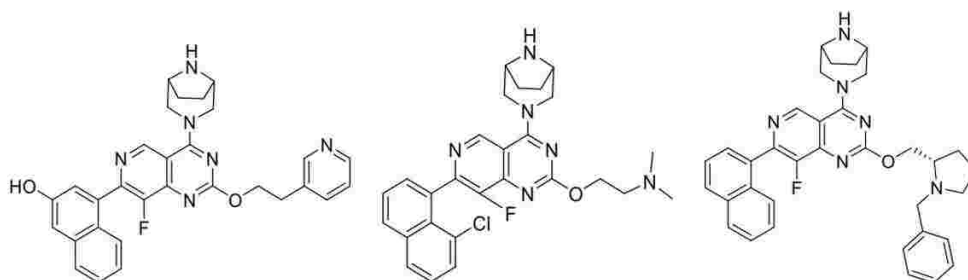
10



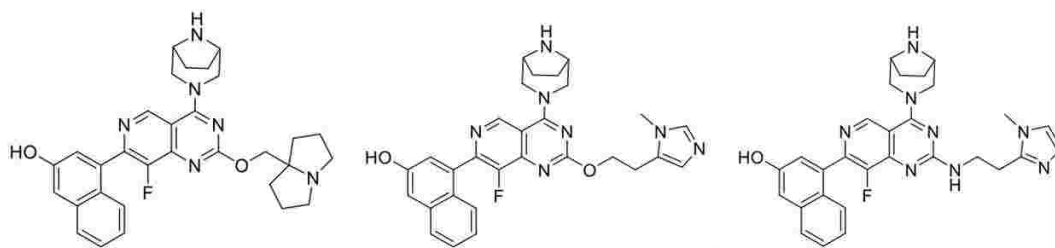
20



30

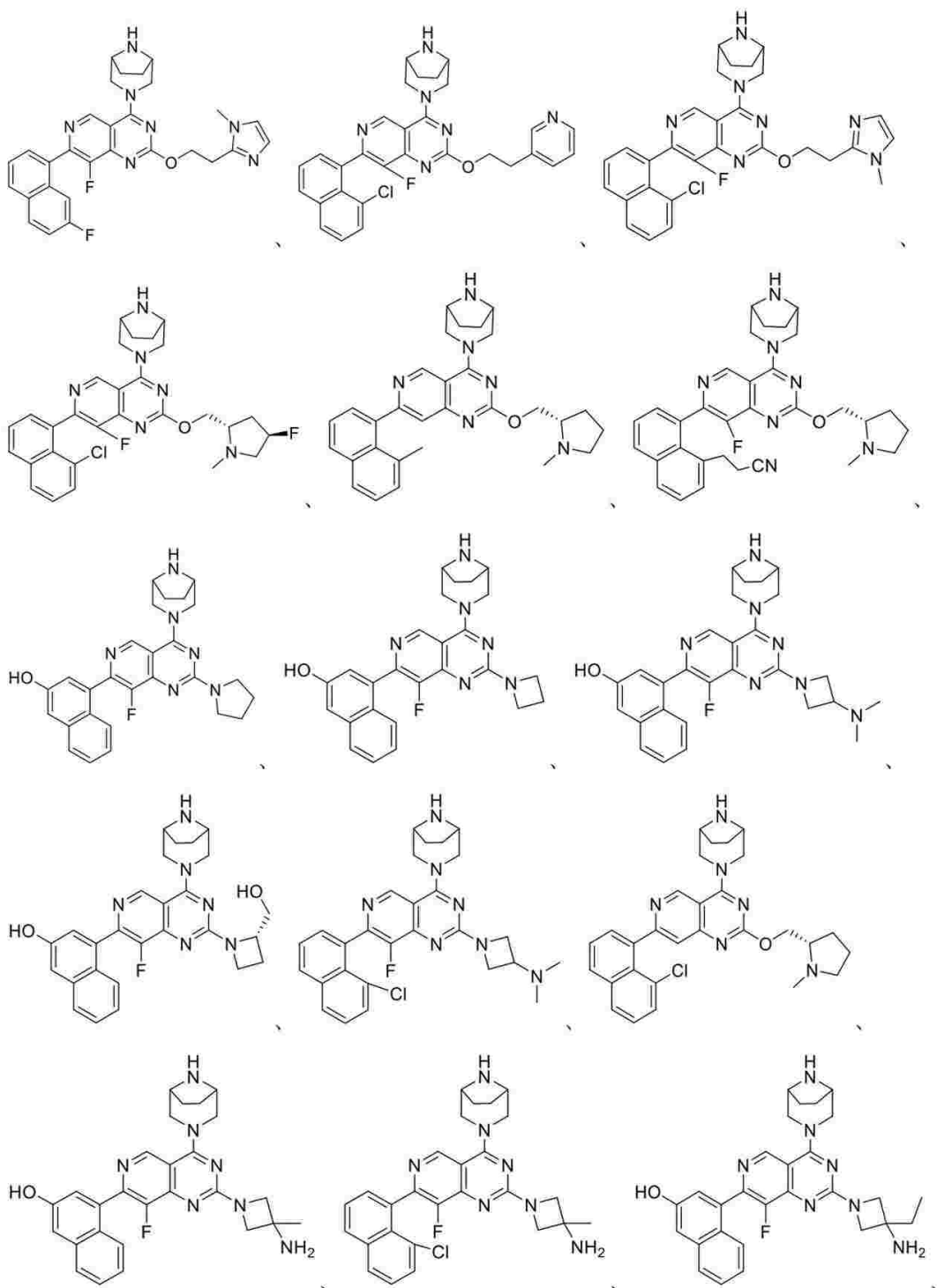


40



50

【化 4 - 8】



10

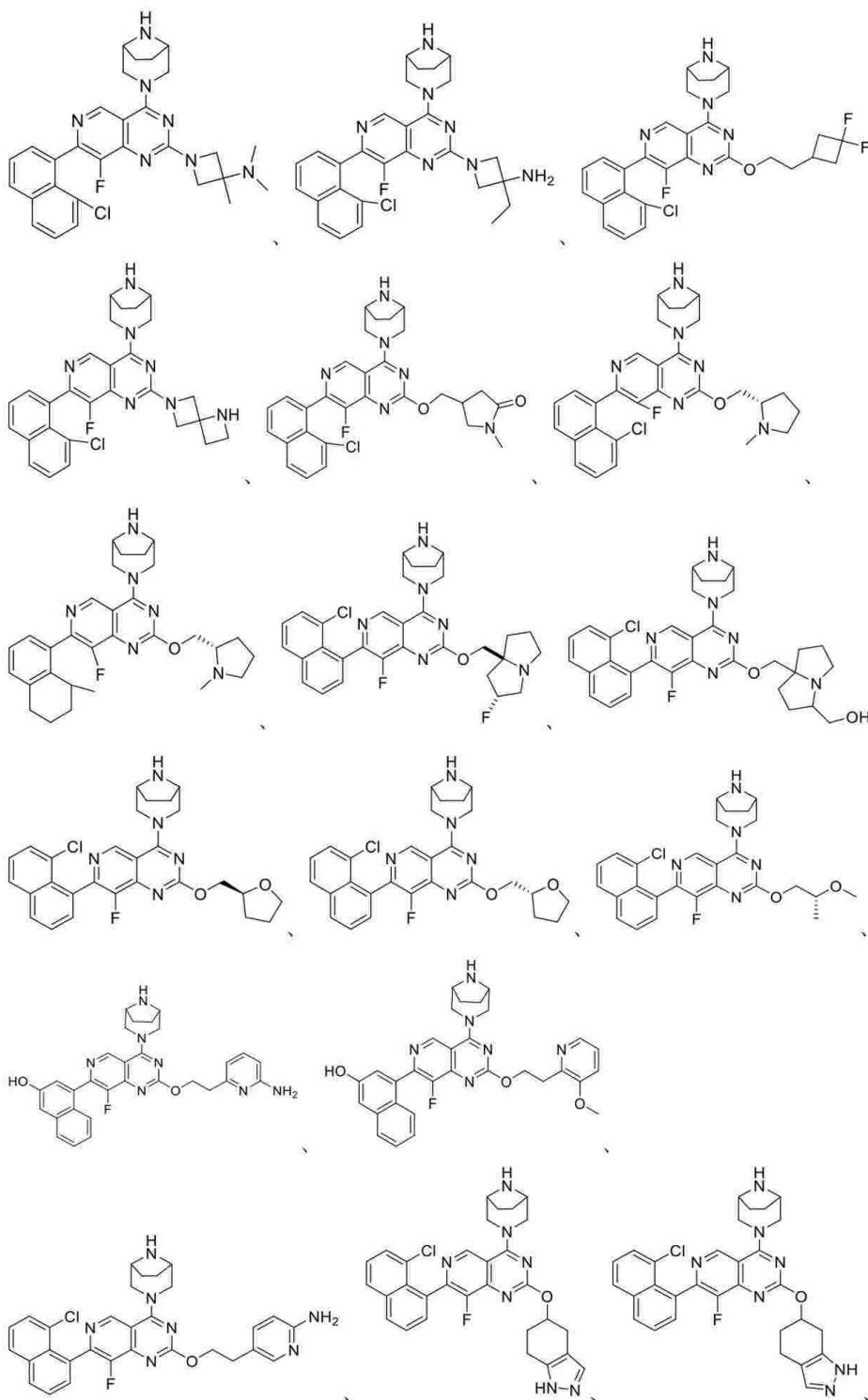
20

30

40

50

【化 4 - 9】



10

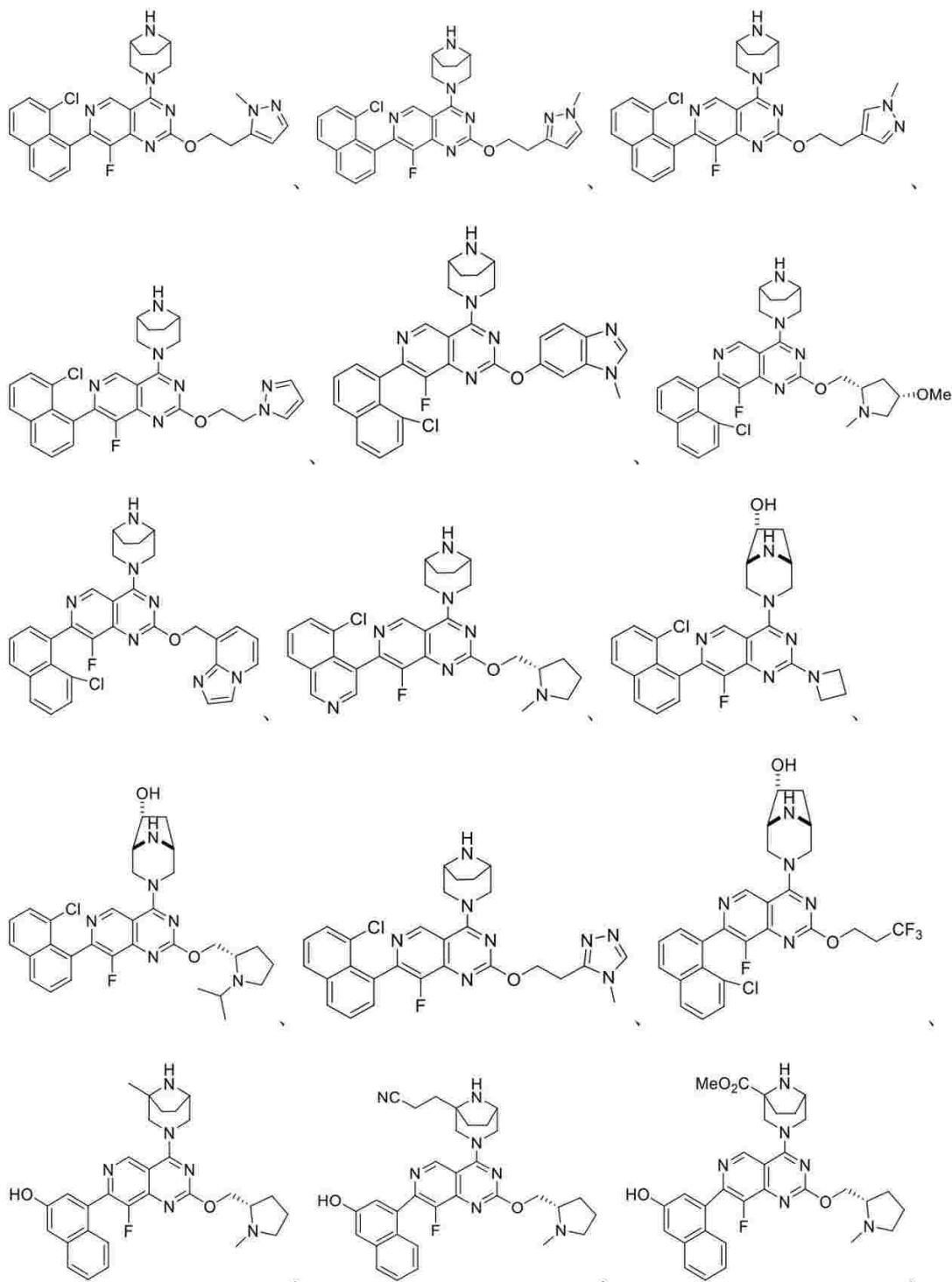
20

30

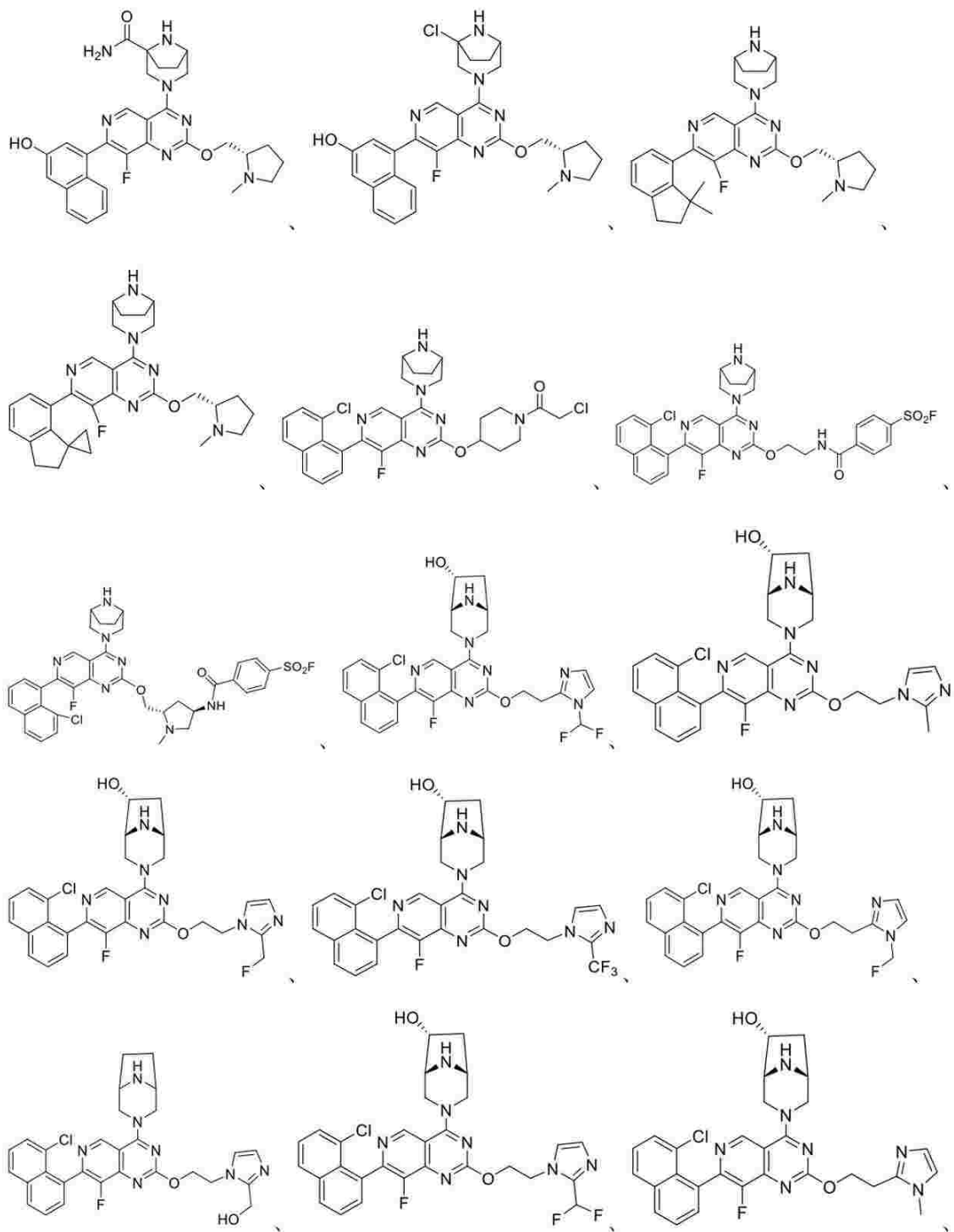
40

50

【化 4 - 1 0】



【化 4 - 1 1】



10

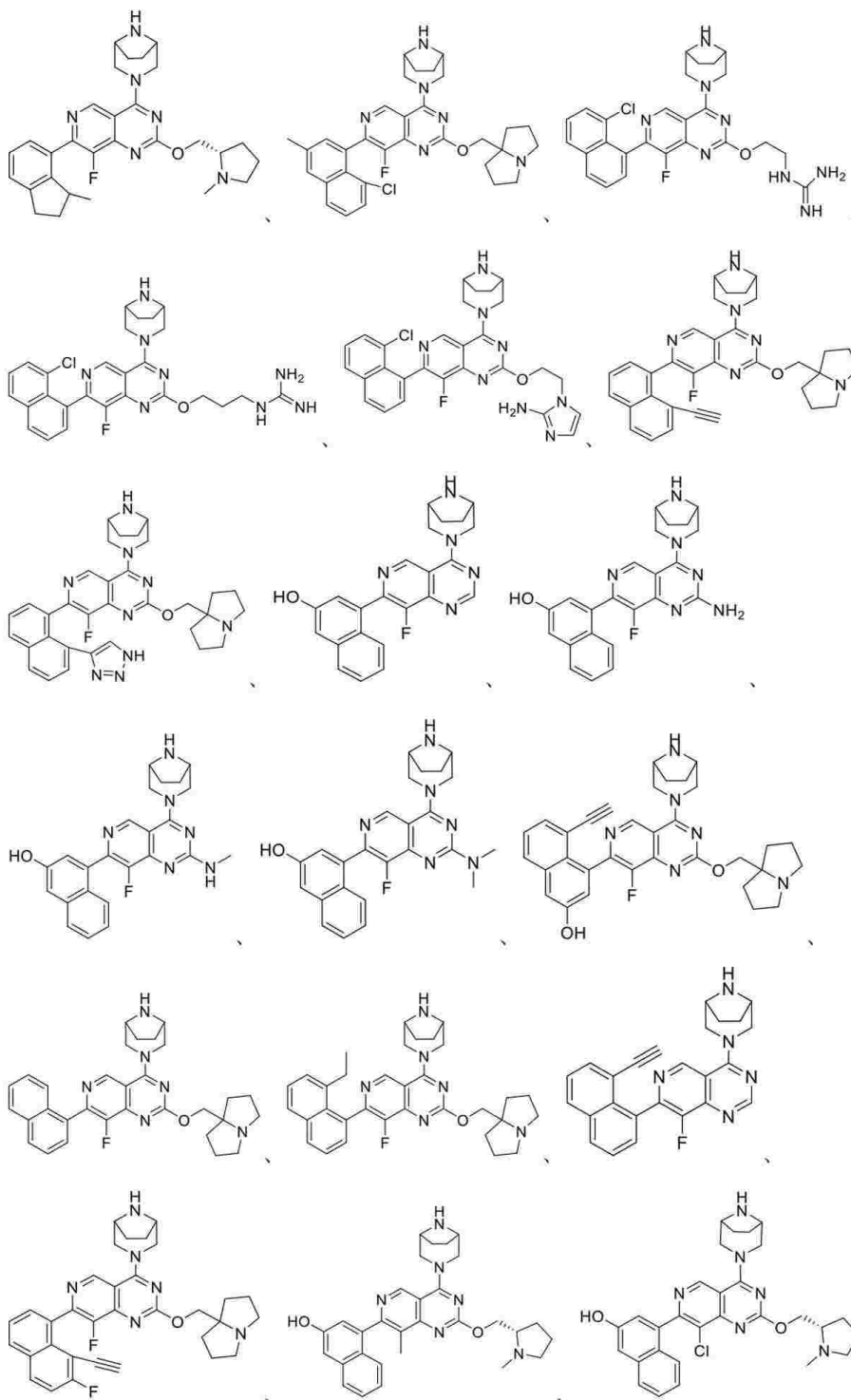
20

30

40

50

【化 4 - 1 2】



10

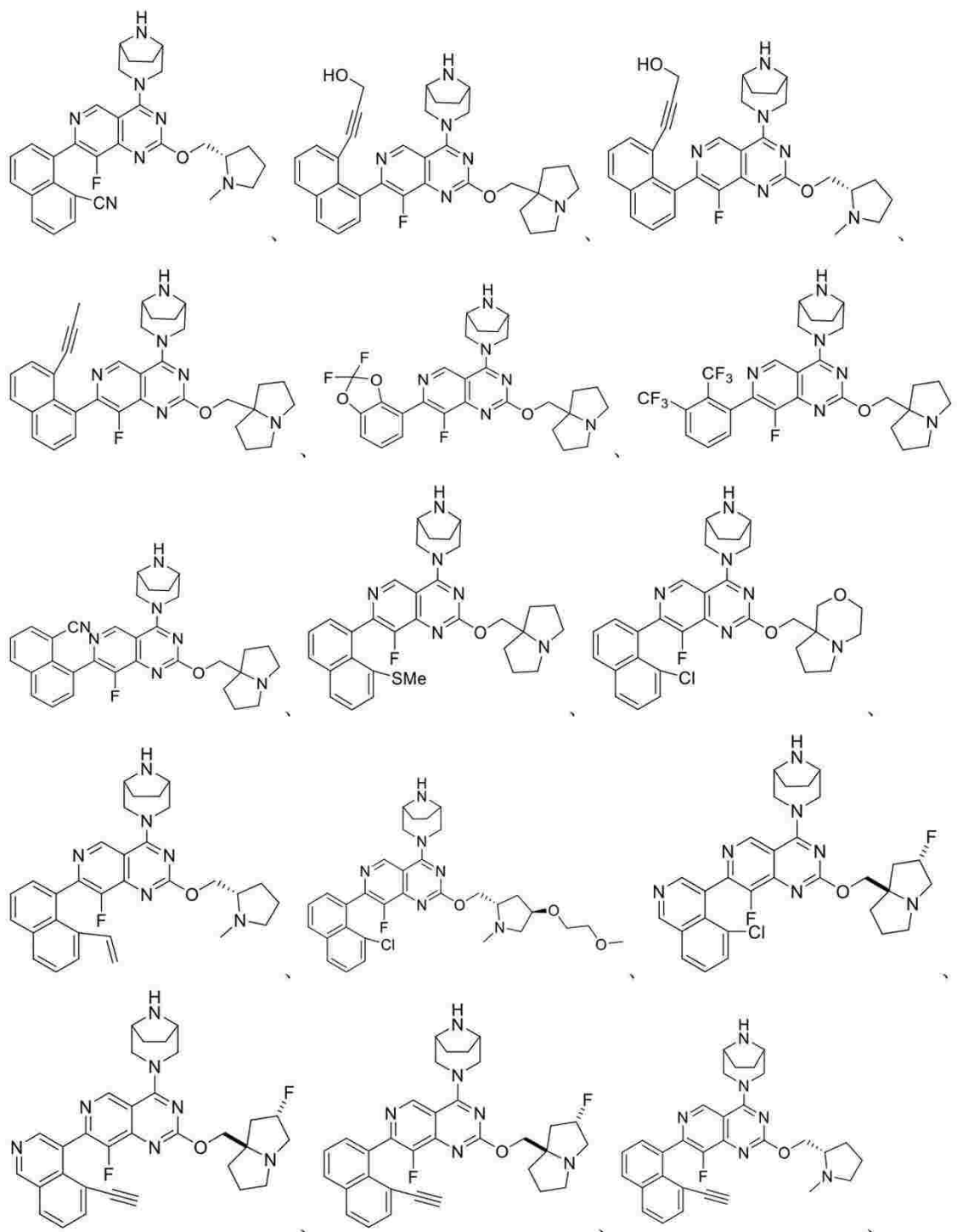
20

30

40

50

【化 4 - 1 3】



10

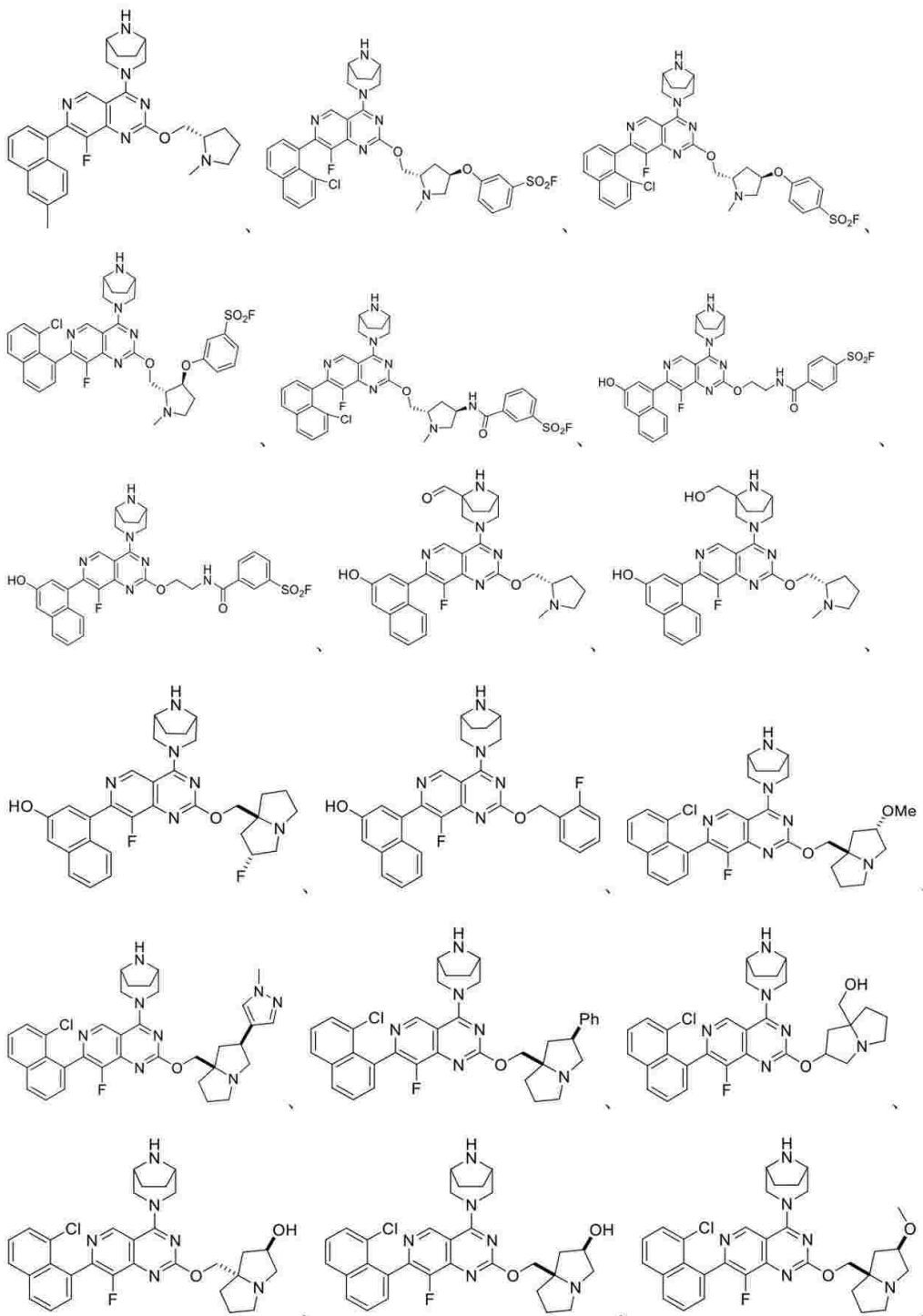
20

30

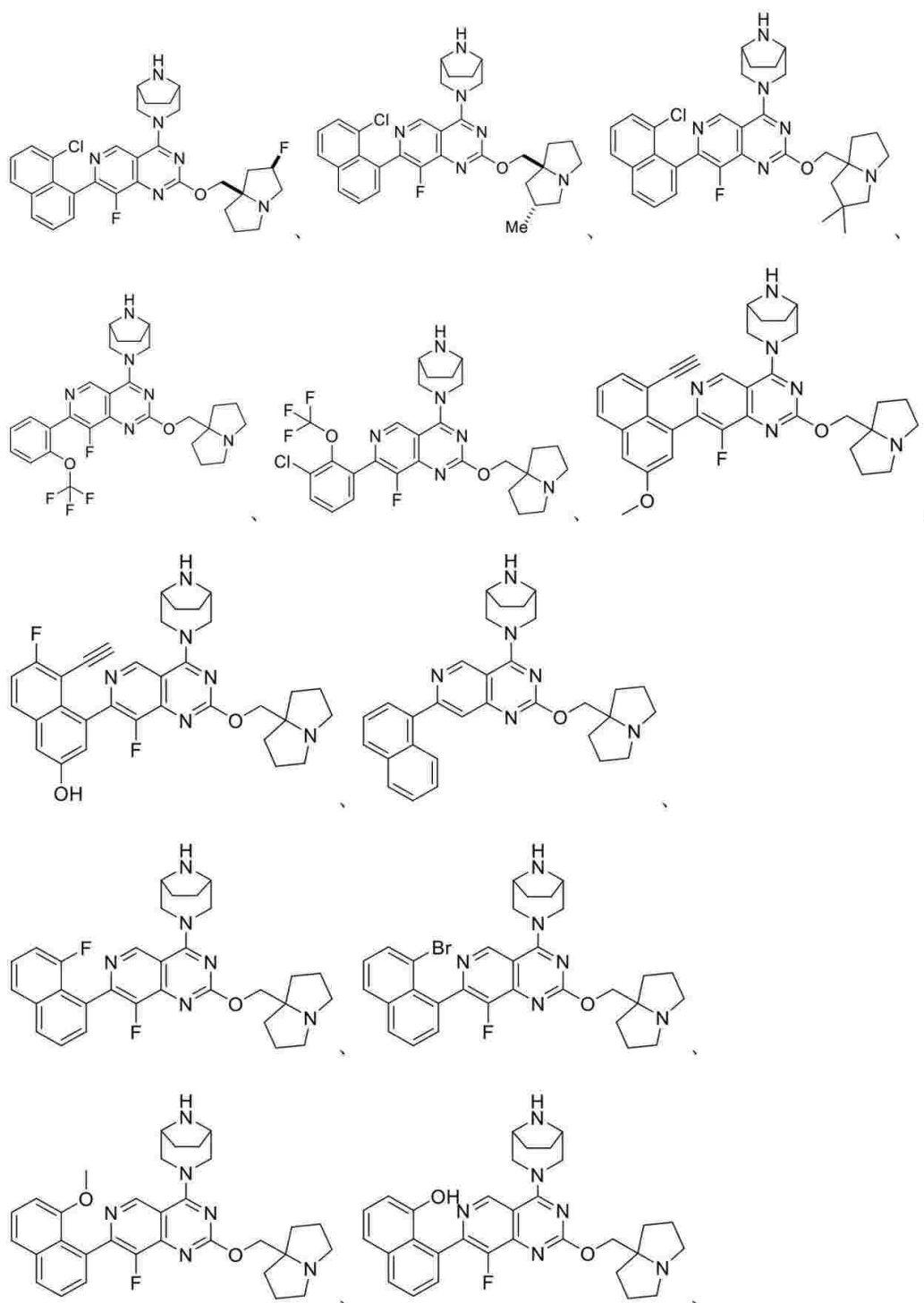
40

50

【化 4 - 1 4】



【化 4 - 1 5】



10

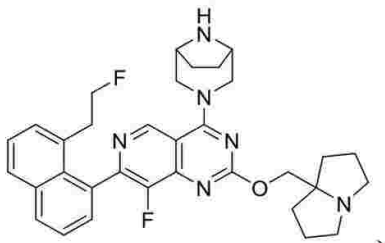
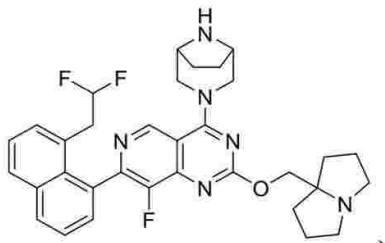
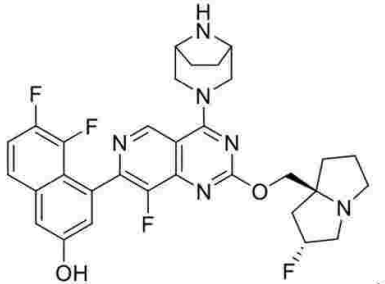
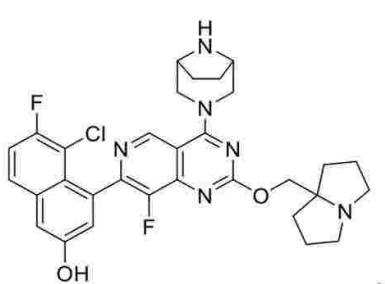
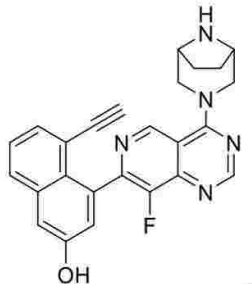
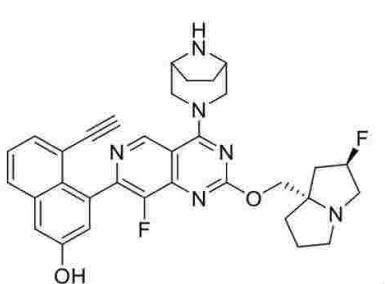
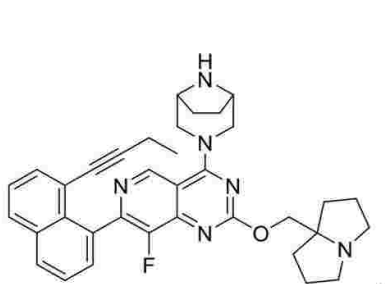
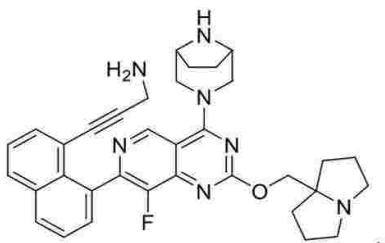
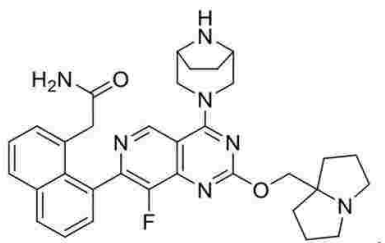
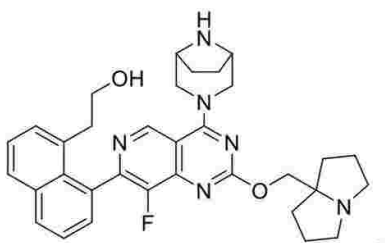
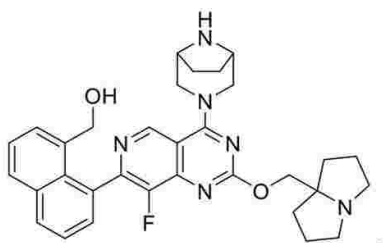
20

30

40

50

【化 4 - 1 6】



10

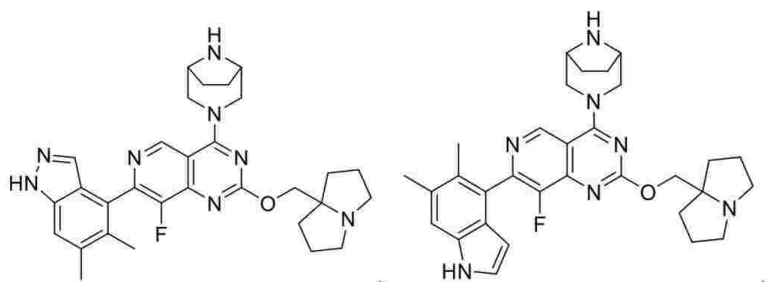
20

30

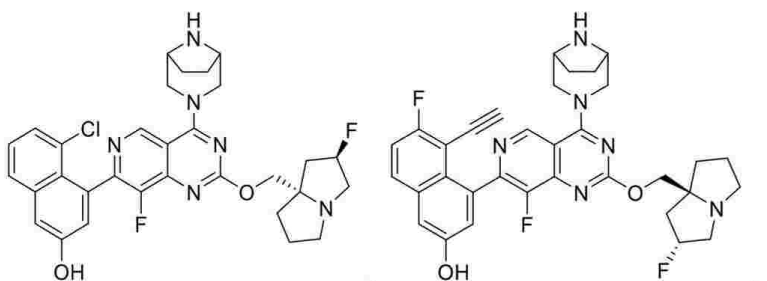
40

50

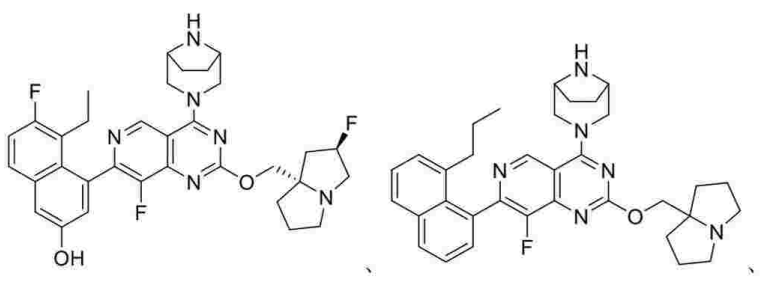
【化 4 - 1 7】



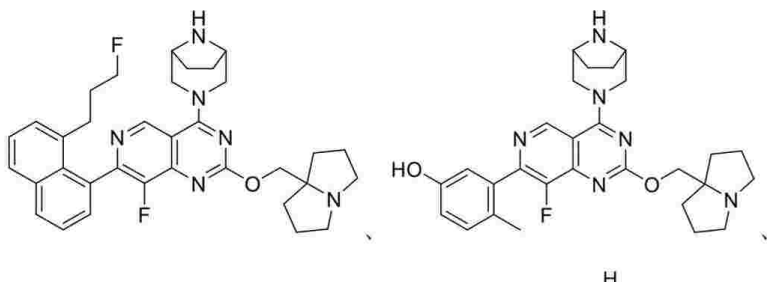
10



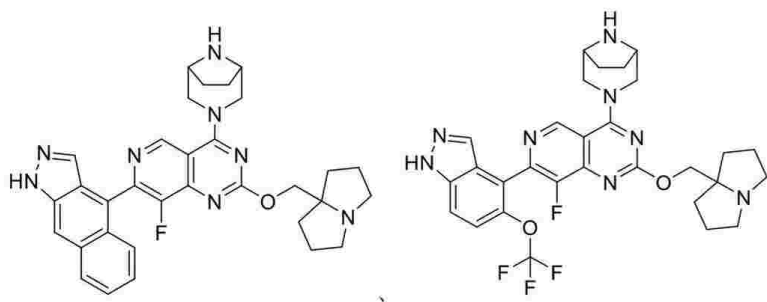
20



30

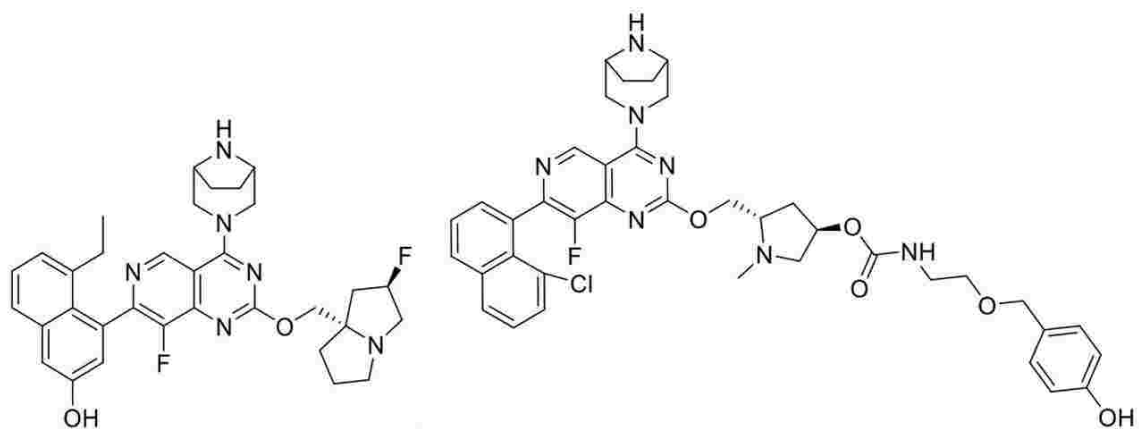


40

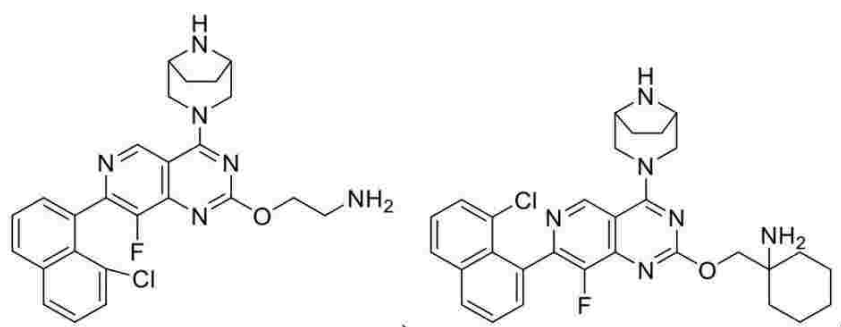


50

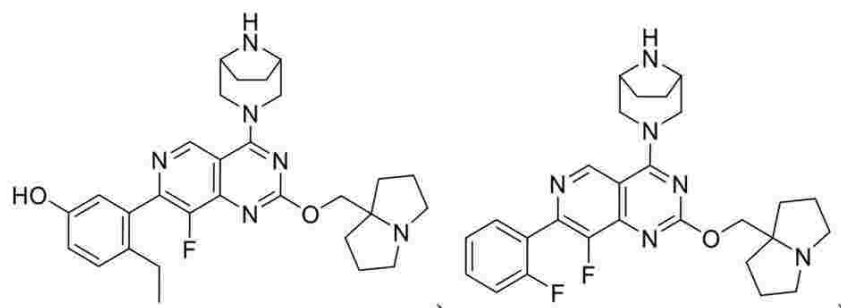
【化 4 - 1 8】



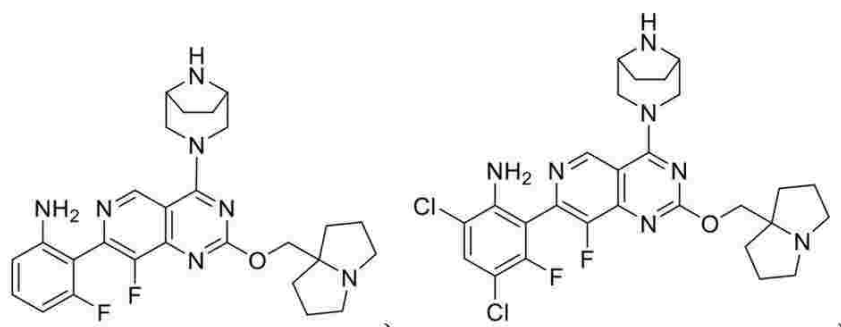
10



20



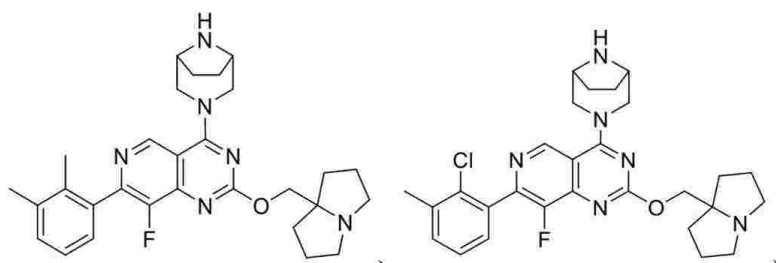
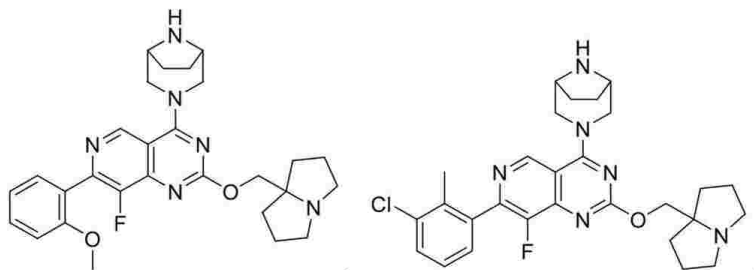
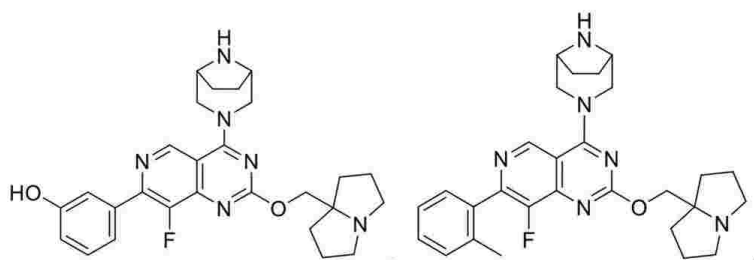
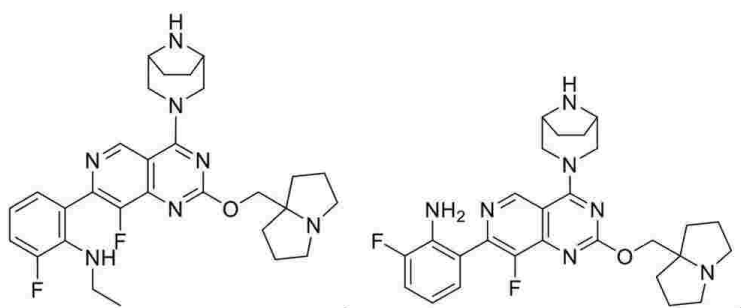
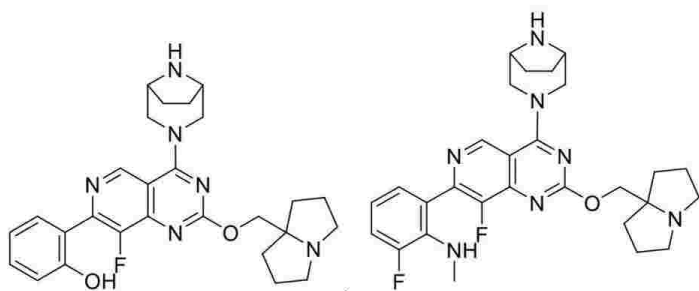
30



40

50

【化 4 - 1 9】



10

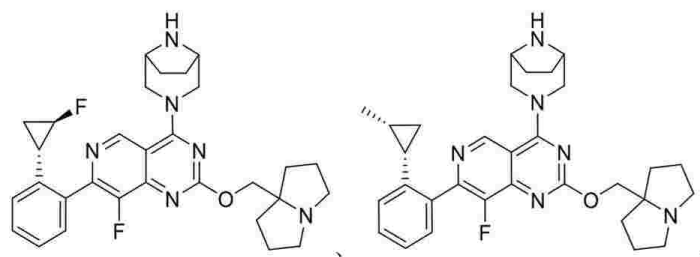
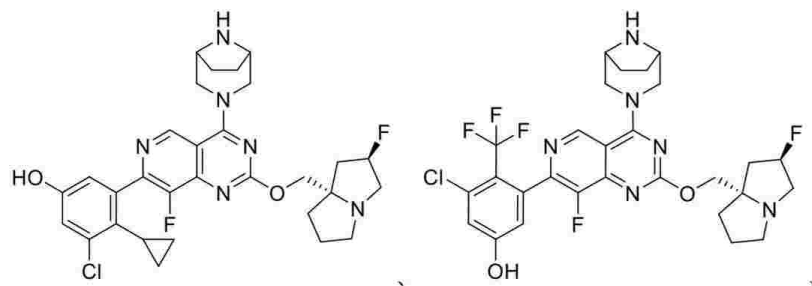
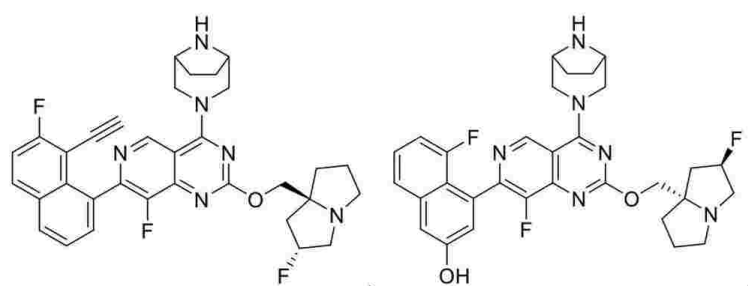
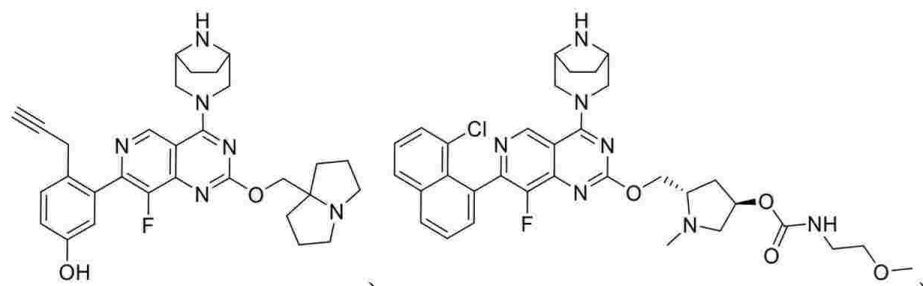
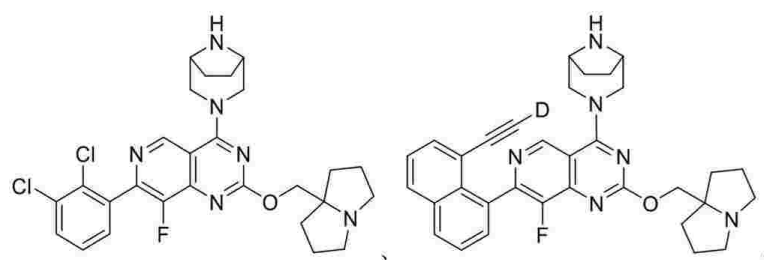
20

30

40

50

【化 4 - 2 0】



10

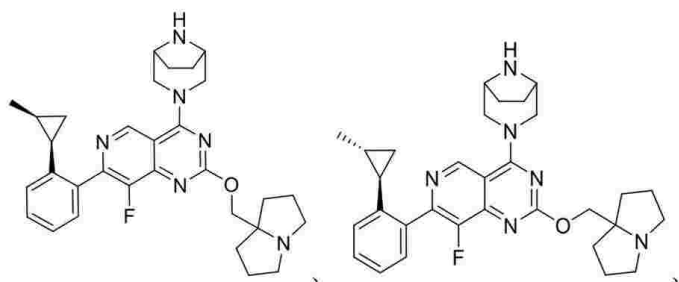
20

30

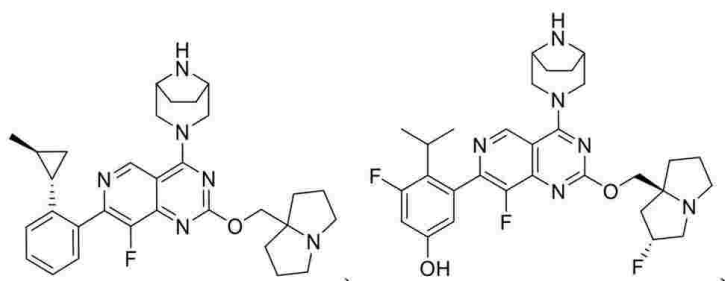
40

50

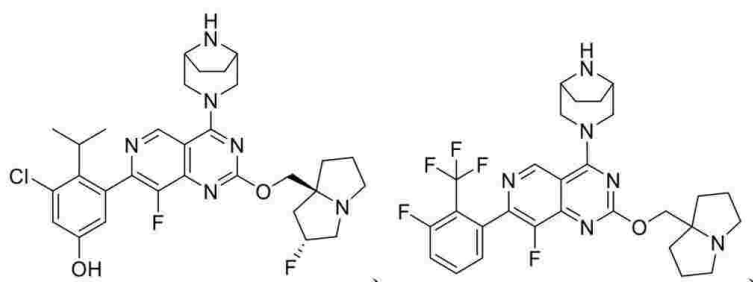
【化 4 - 2 1】



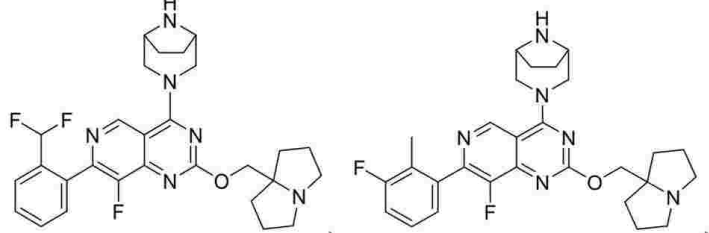
10



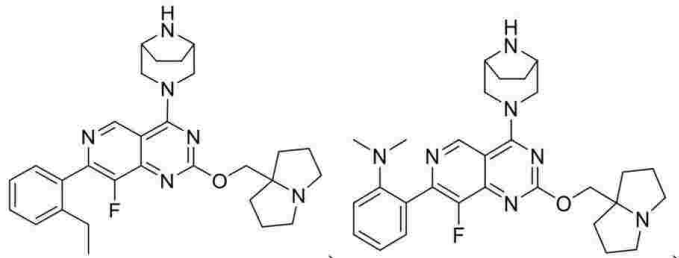
20



30

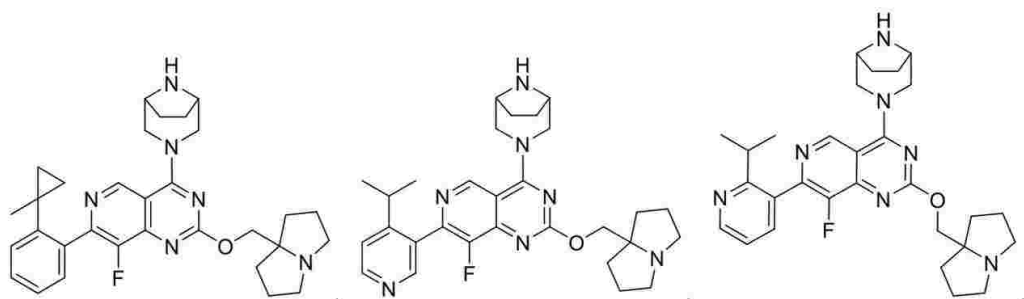
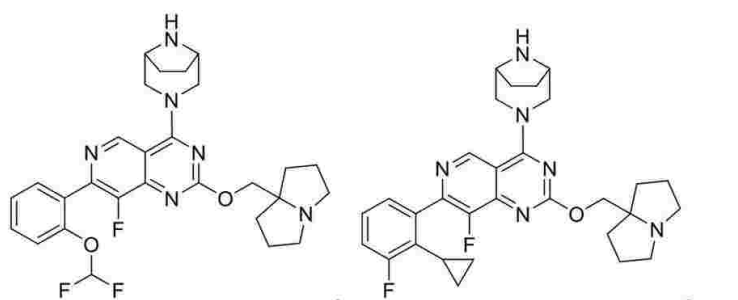
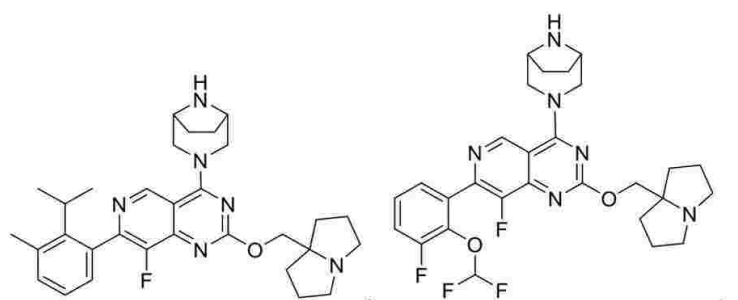
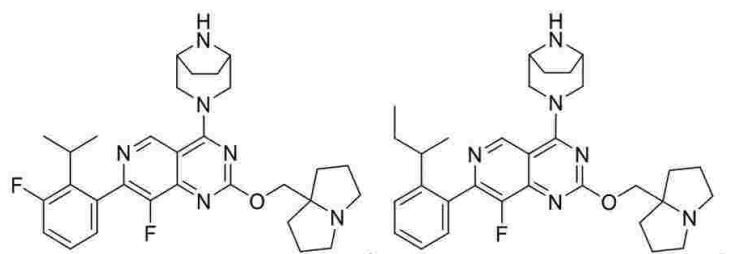
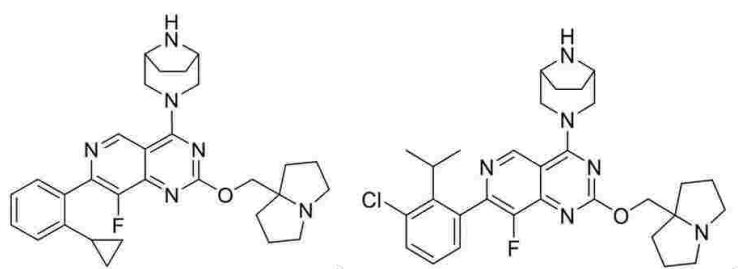


40



50

【化 4 - 2 2】



10

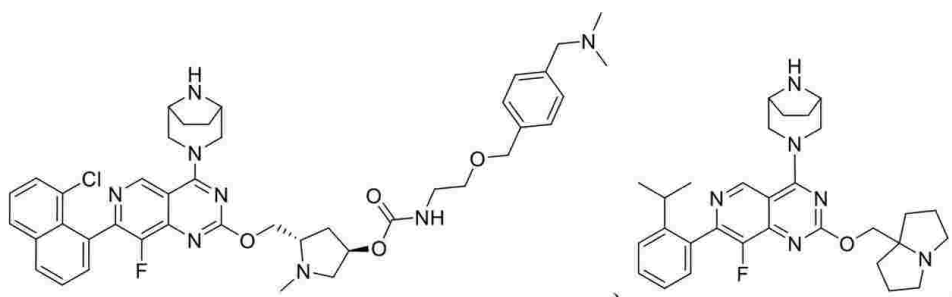
20

30

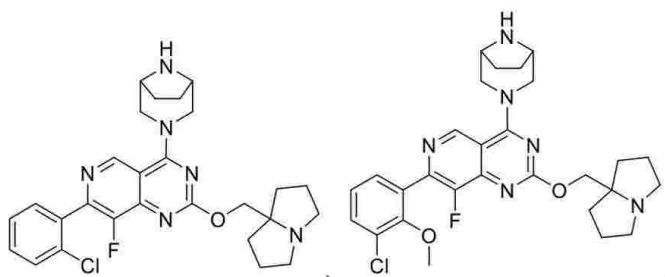
40

50

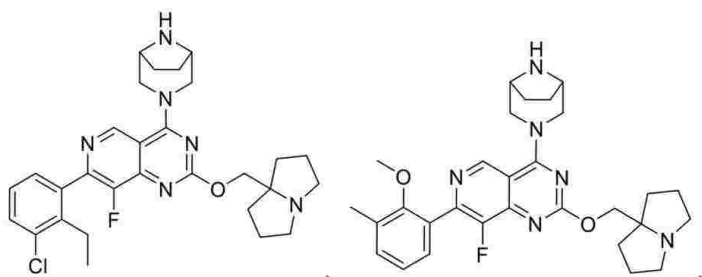
【化 4 - 2 3】



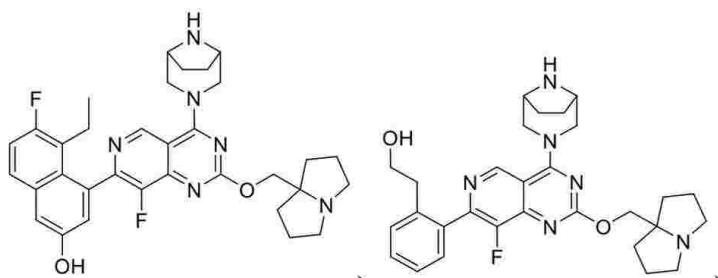
10



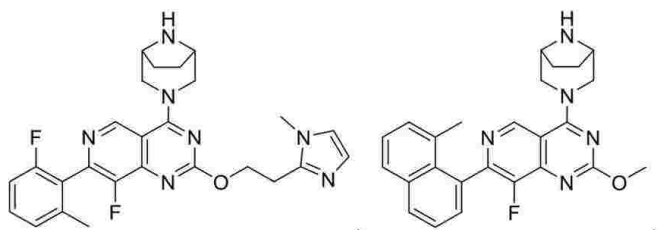
20



30

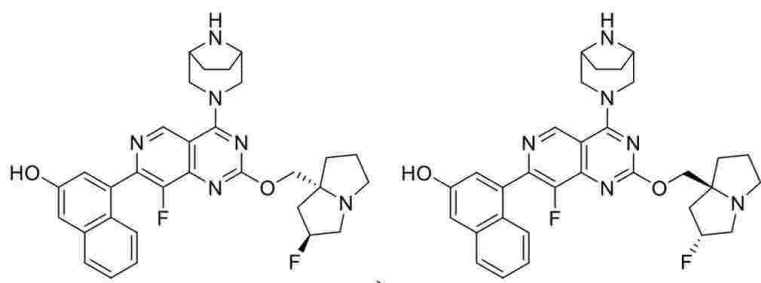
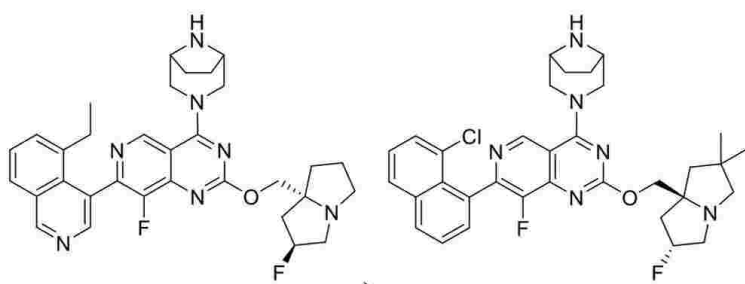
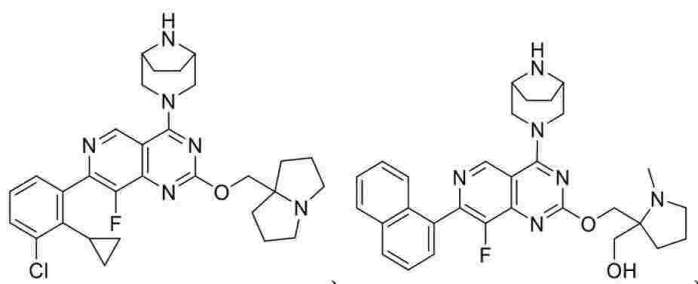
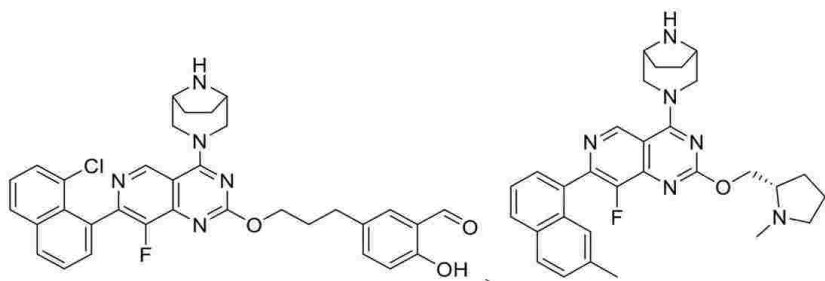
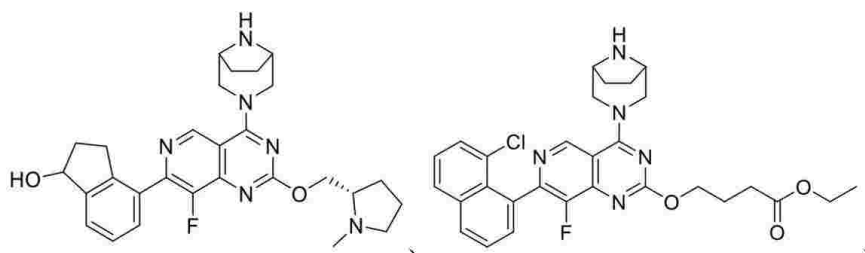


40



50

【化 4 - 2 4】



10

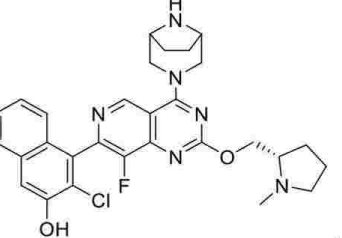
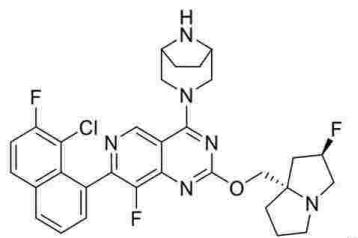
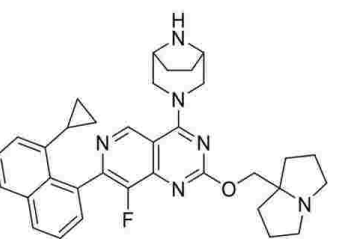
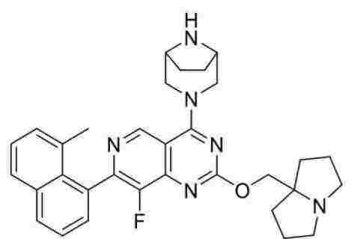
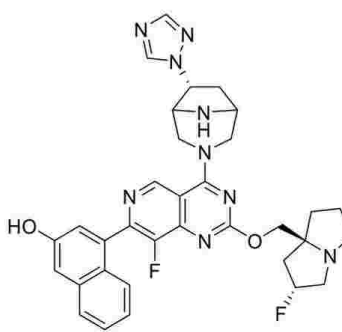
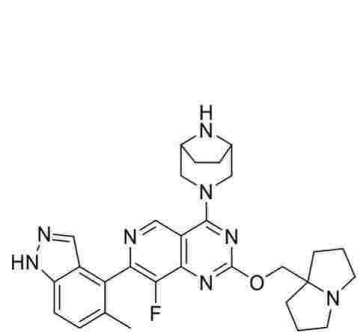
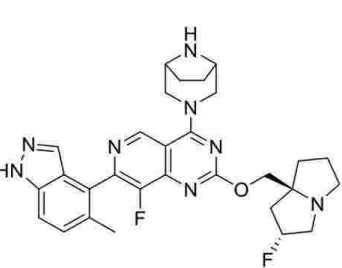
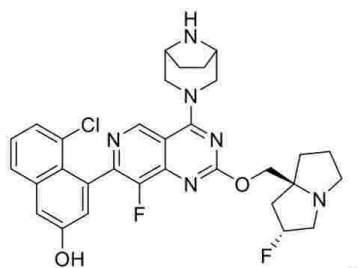
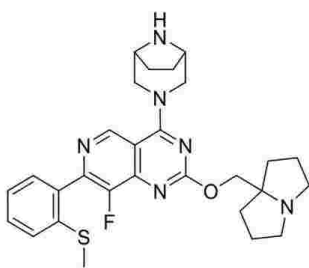
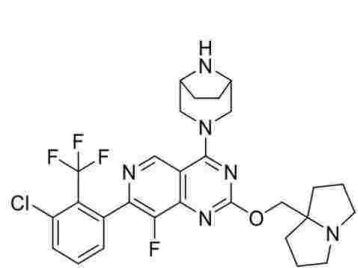
20

30

40

50

【化 4 - 2 5】



10

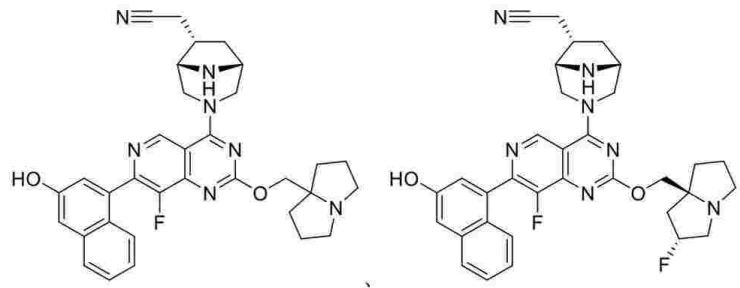
20

30

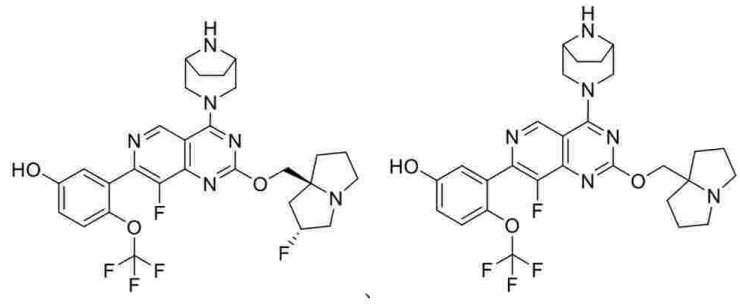
40

50

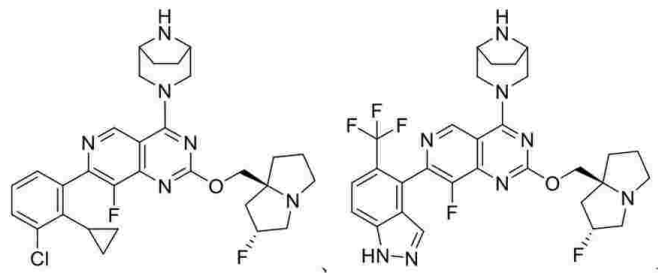
【化 4 - 2 6】



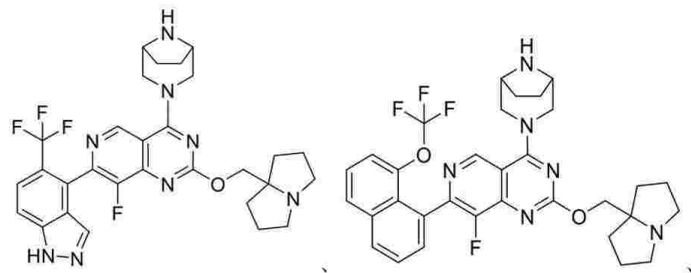
10



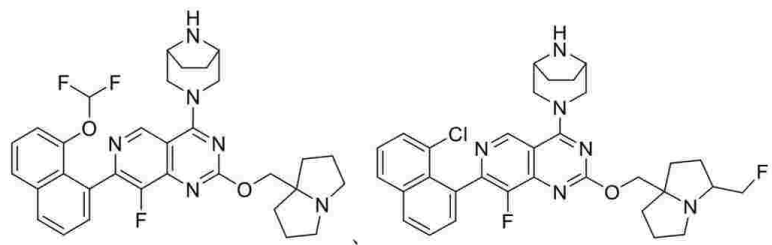
20



30

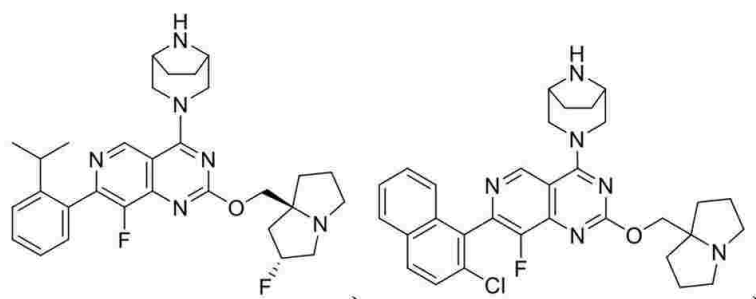


40

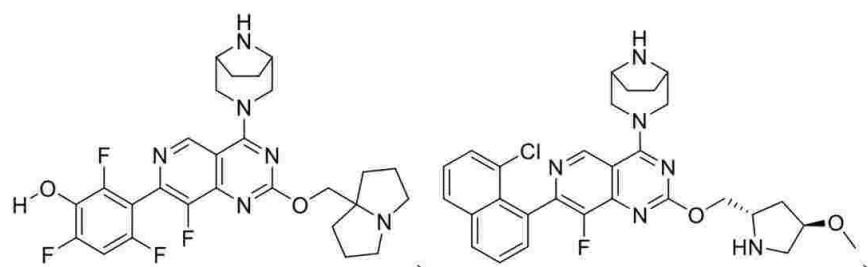


50

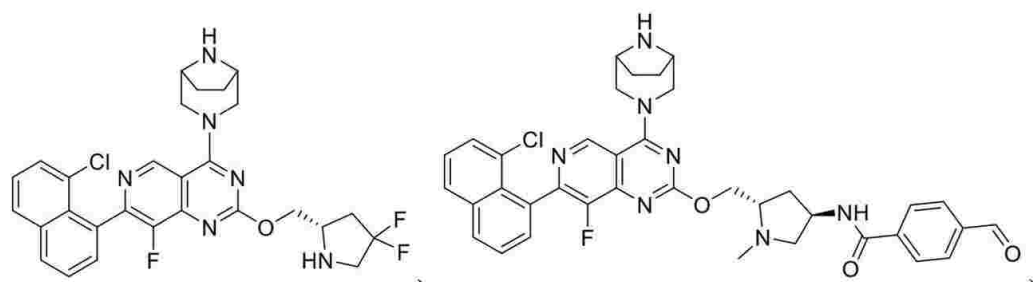
【化 4 - 2 7】



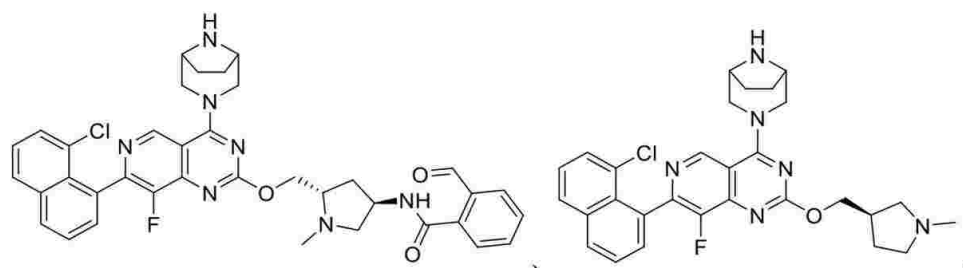
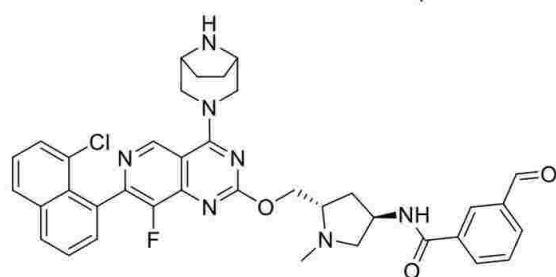
10



20



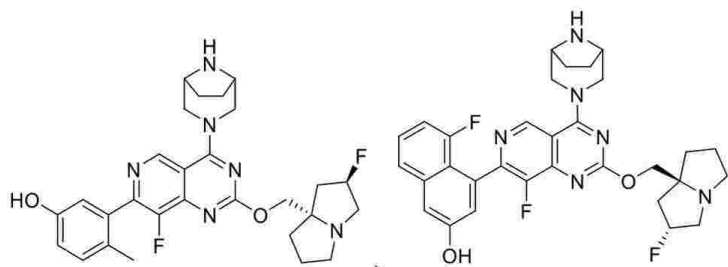
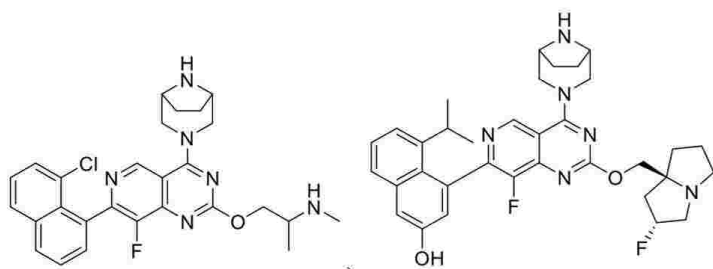
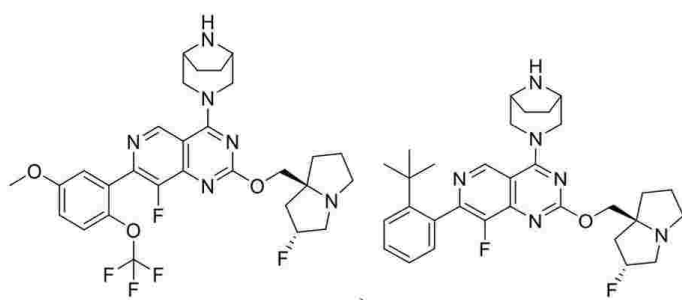
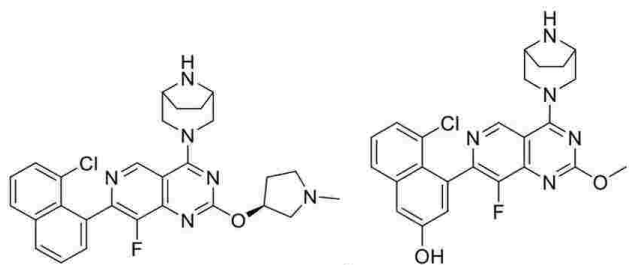
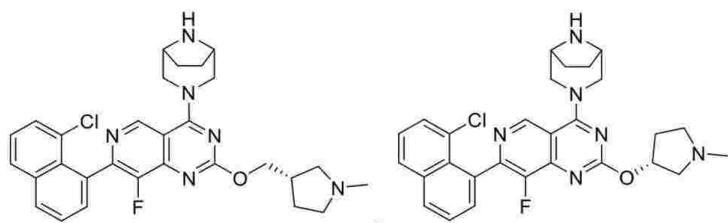
30



40

50

【化 4 - 2 8】



10

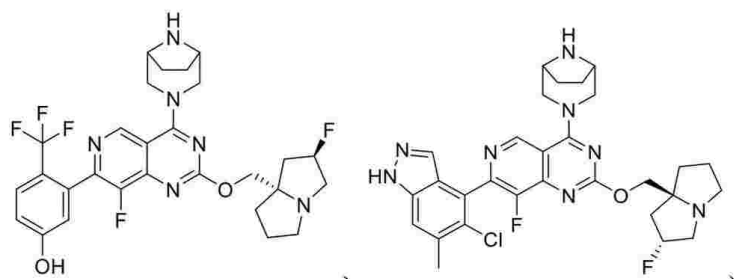
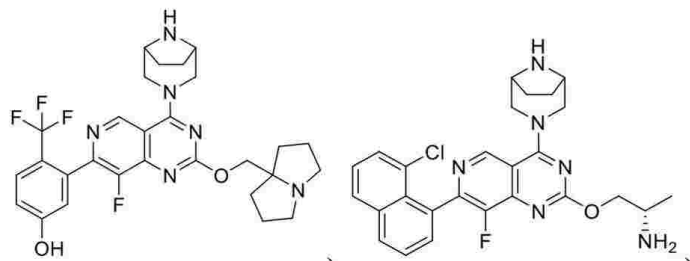
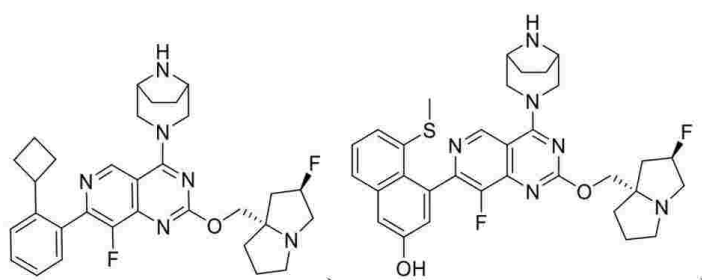
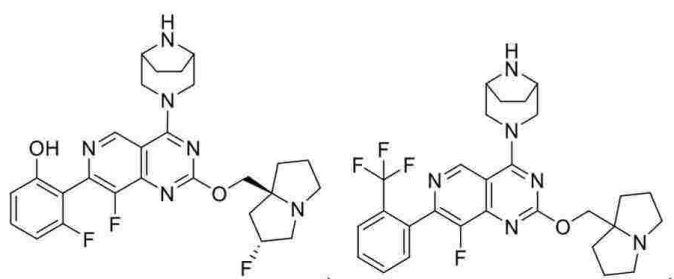
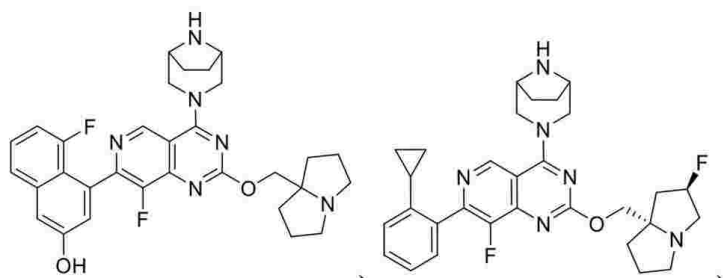
20

30

40

50

【化 4 - 2 9】



10

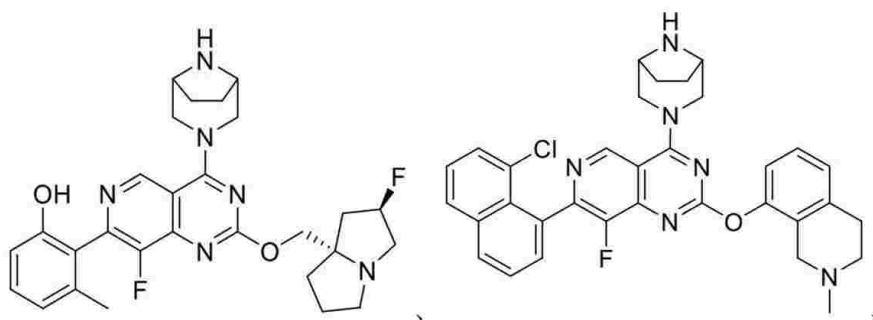
20

30

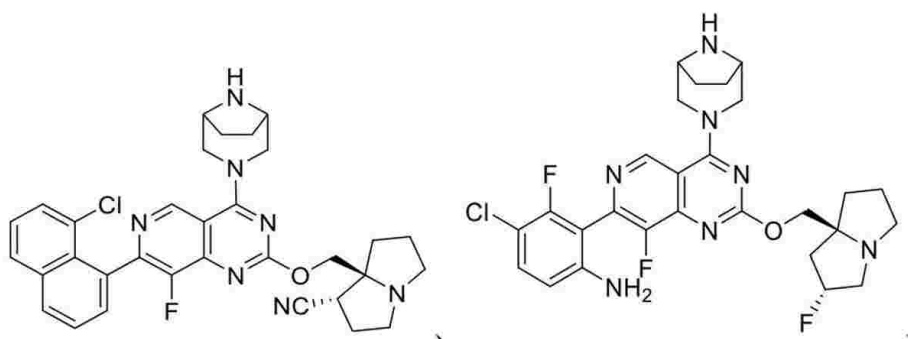
40

50

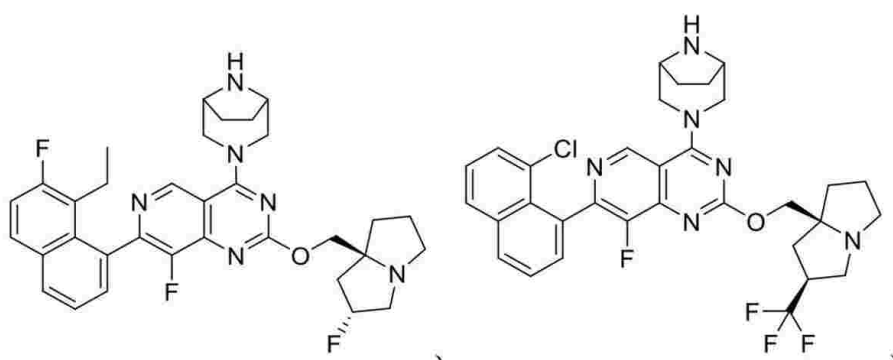
【化 4 - 3 0】



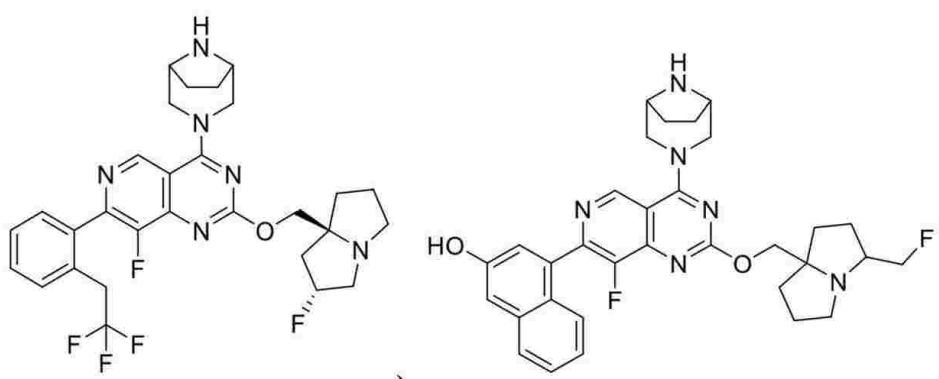
10



20



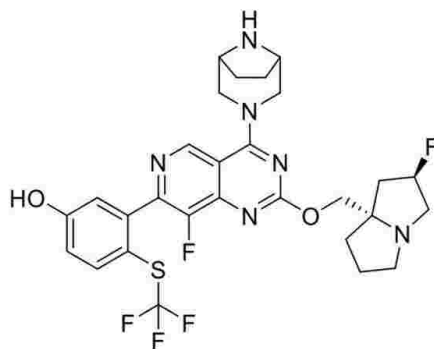
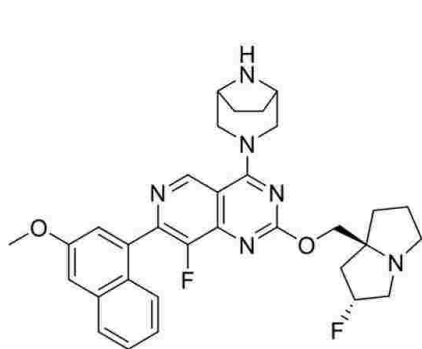
30



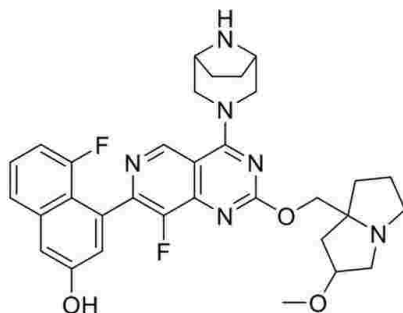
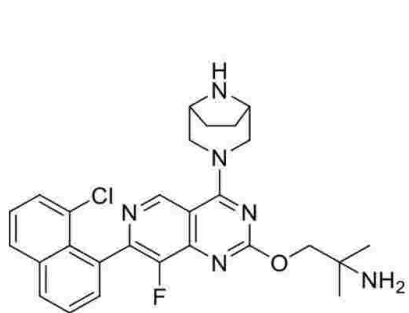
40

50

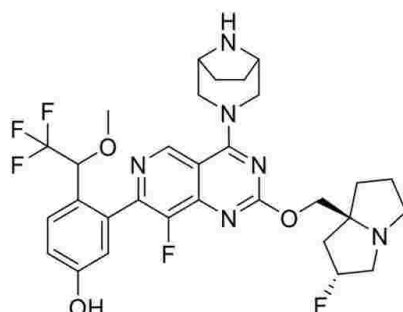
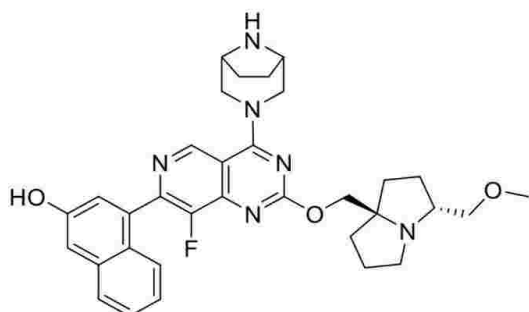
【化 4 - 3 1】



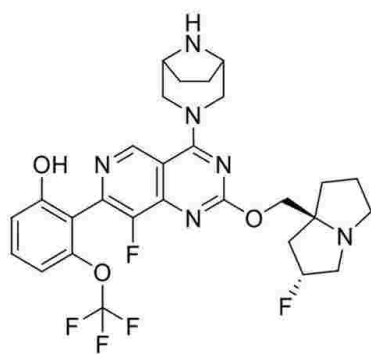
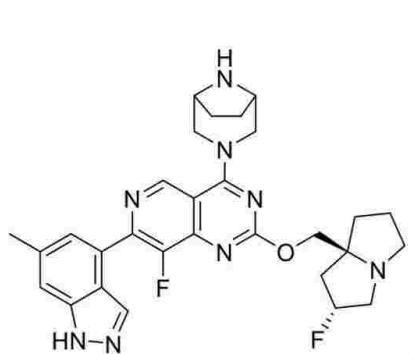
10



20



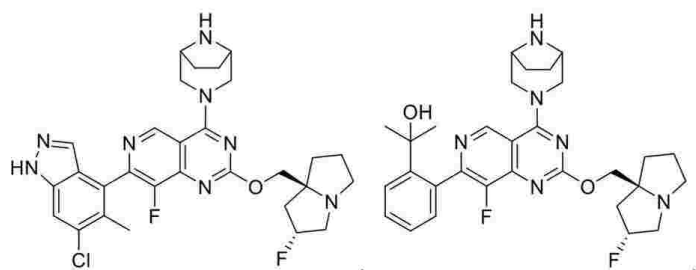
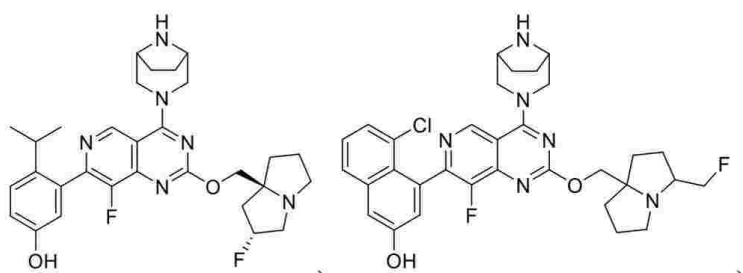
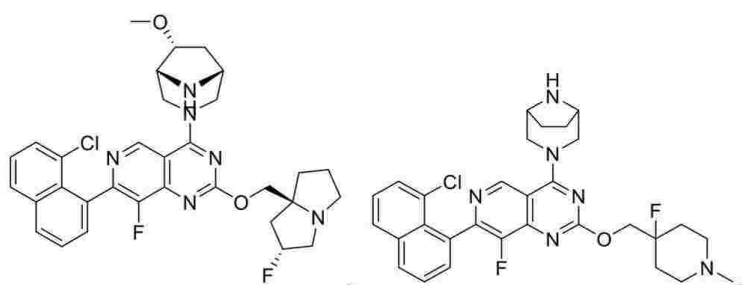
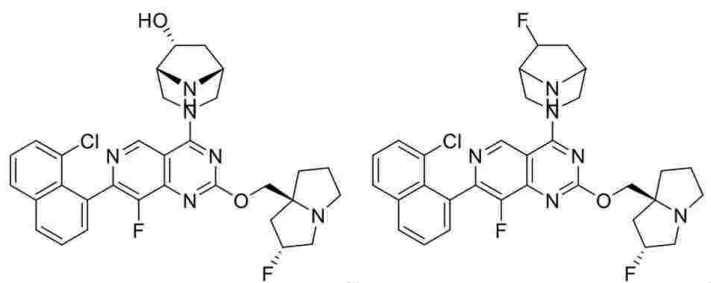
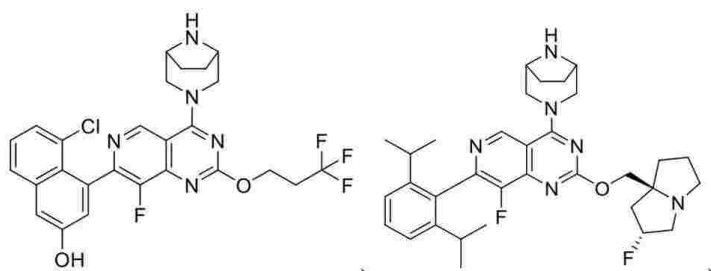
30



40

50

【化 4 - 3 2】



10

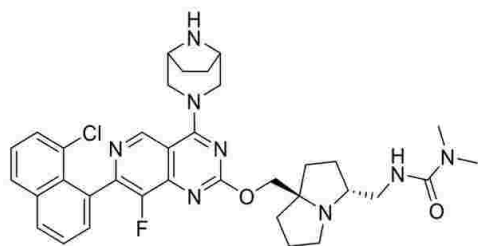
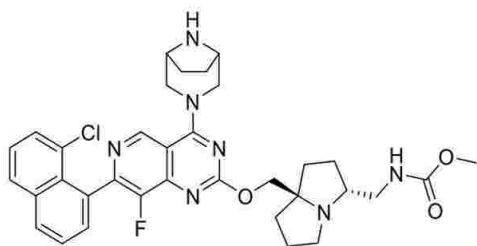
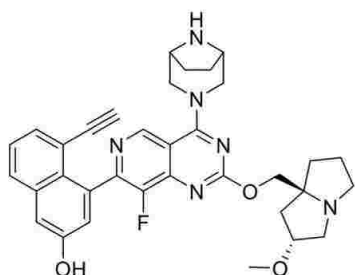
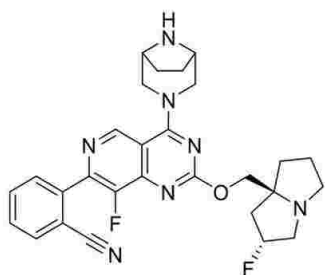
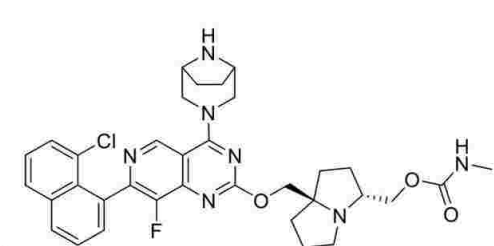
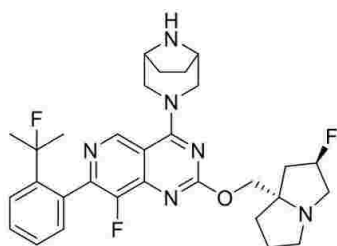
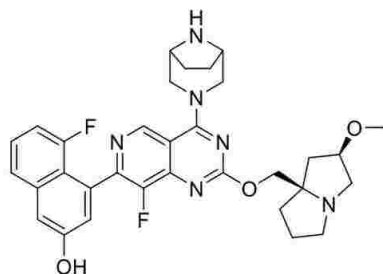
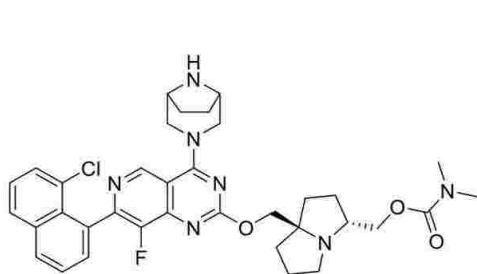
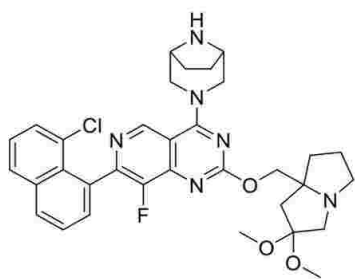
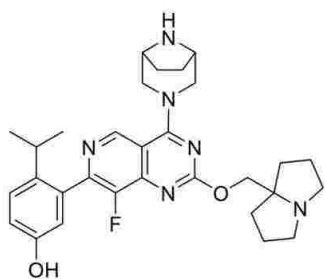
20

30

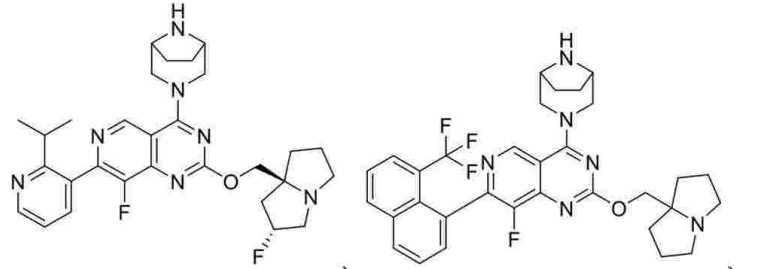
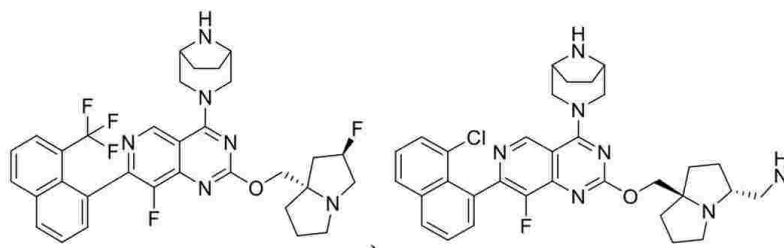
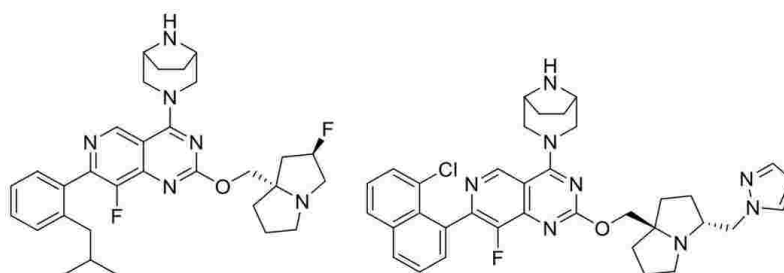
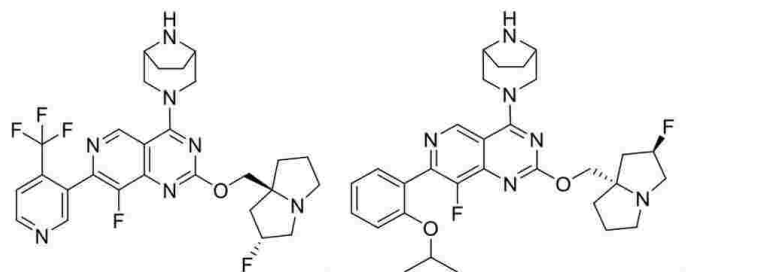
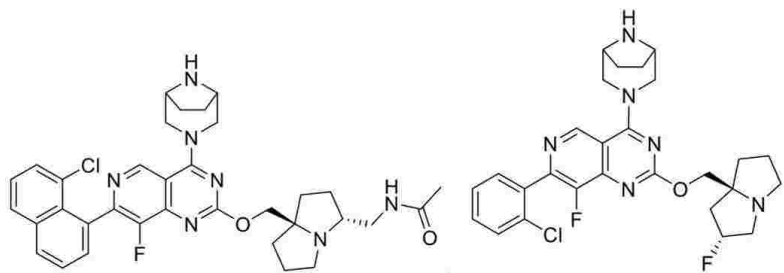
40

50

【化 4 - 3 3】



【化 4 - 3 4】



10

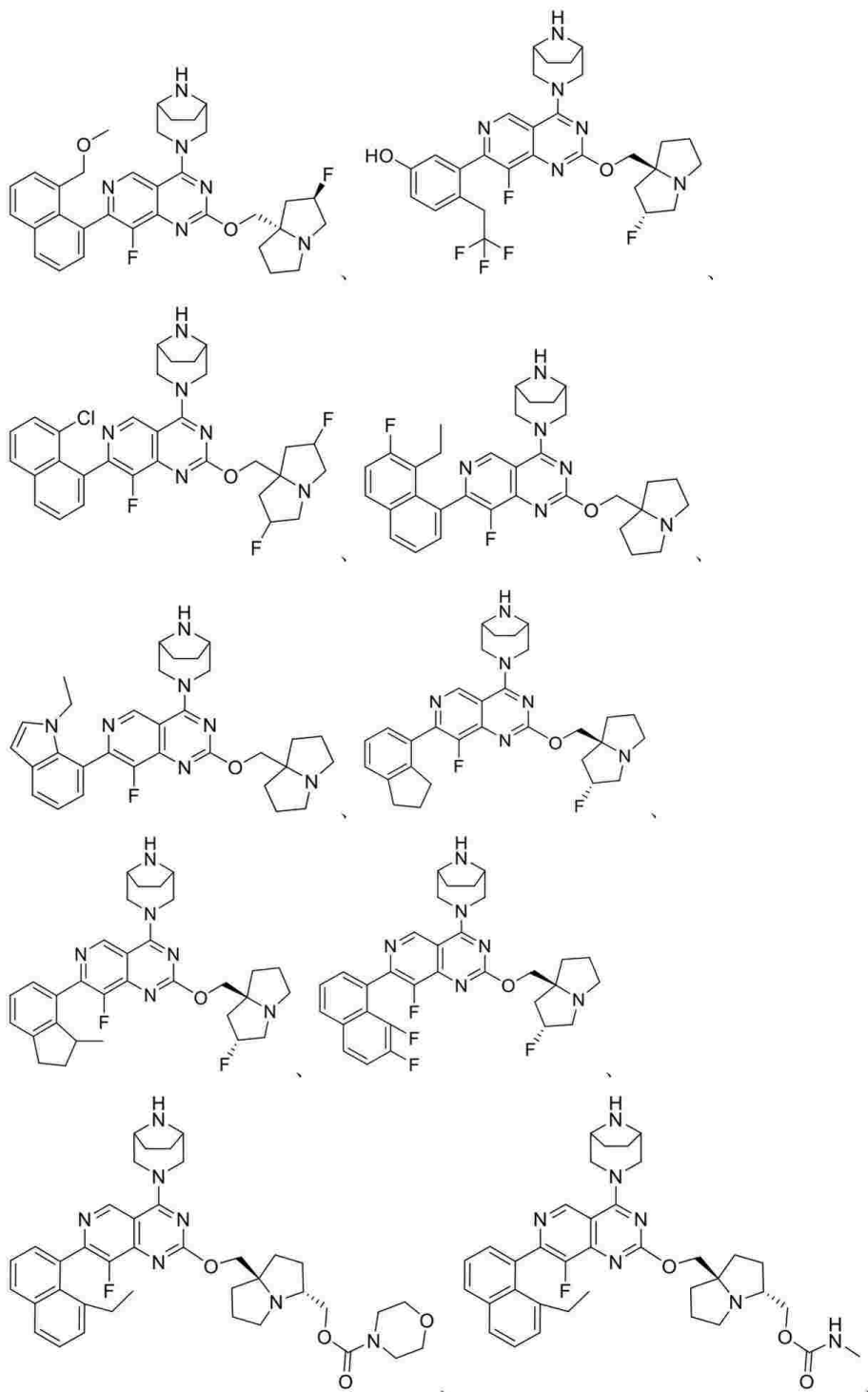
20

30

40

50

【化 4 - 3 5】



10

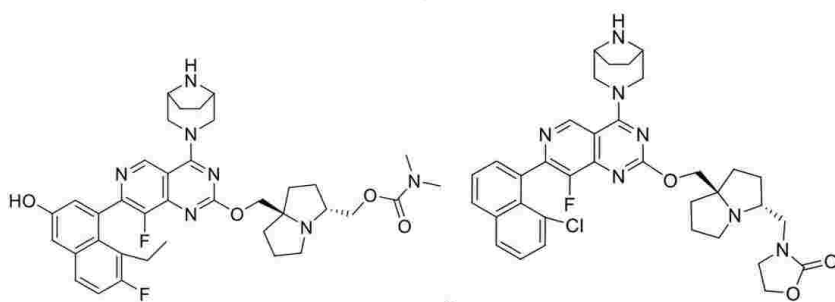
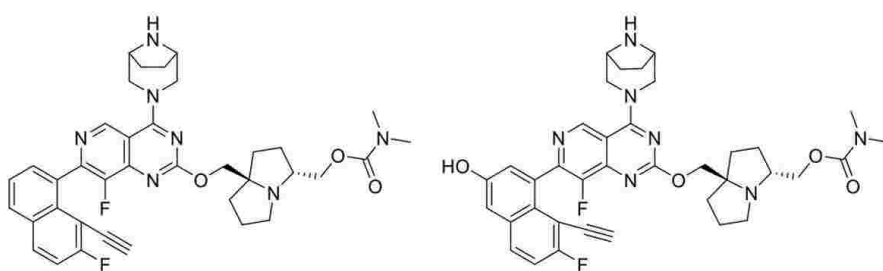
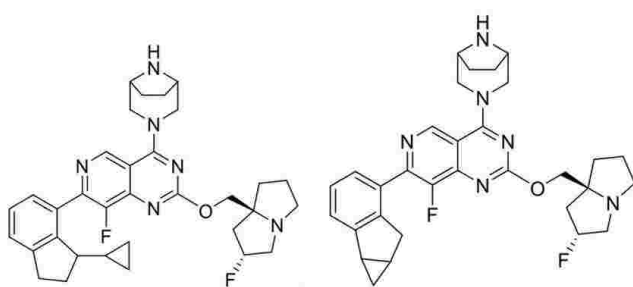
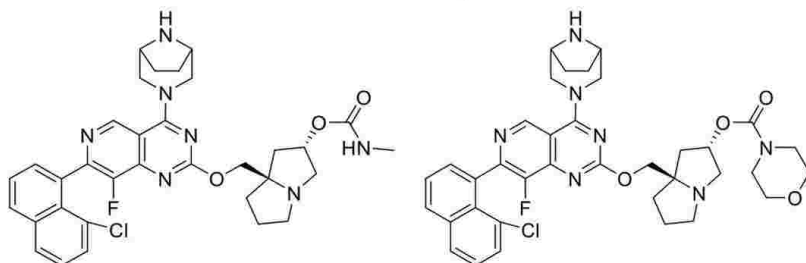
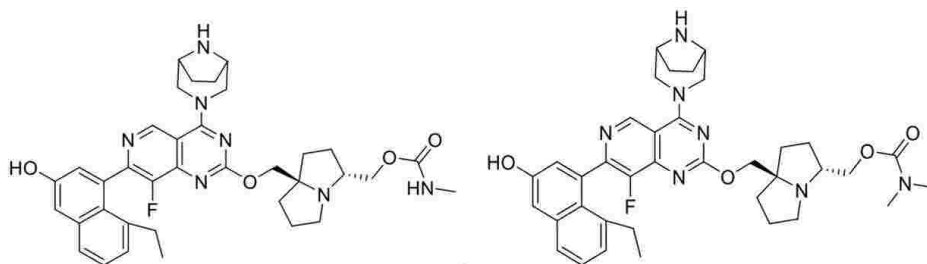
20

30

40

50

【化 4 - 3 6】



10

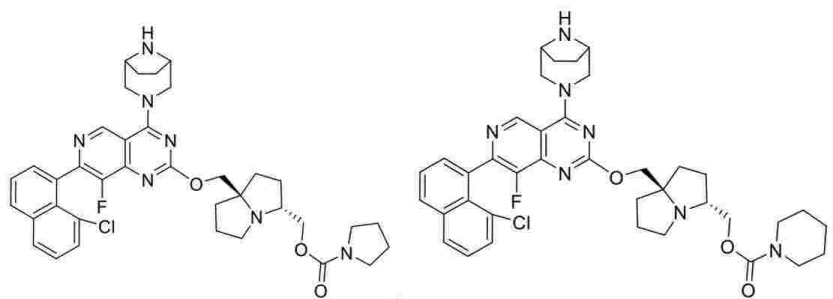
20

30

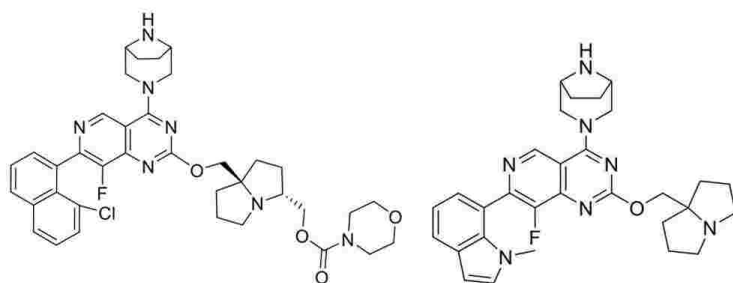
40

50

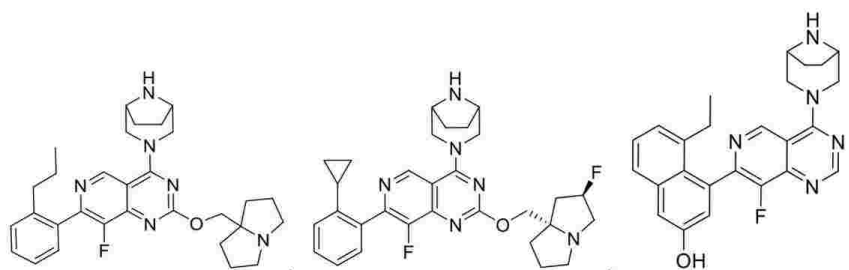
【化 4 - 3 7】



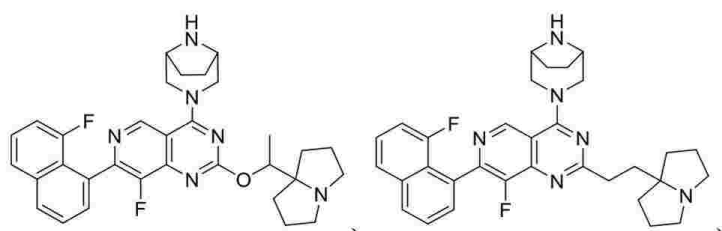
10



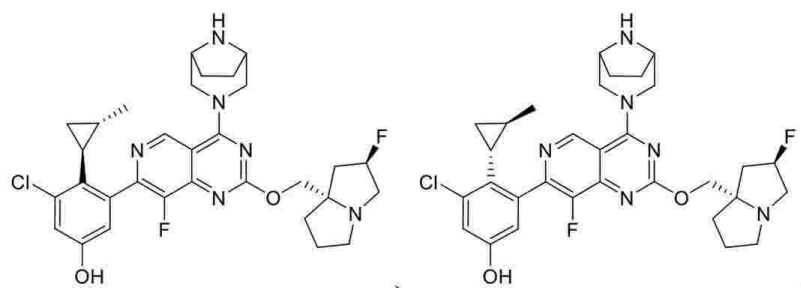
20



30

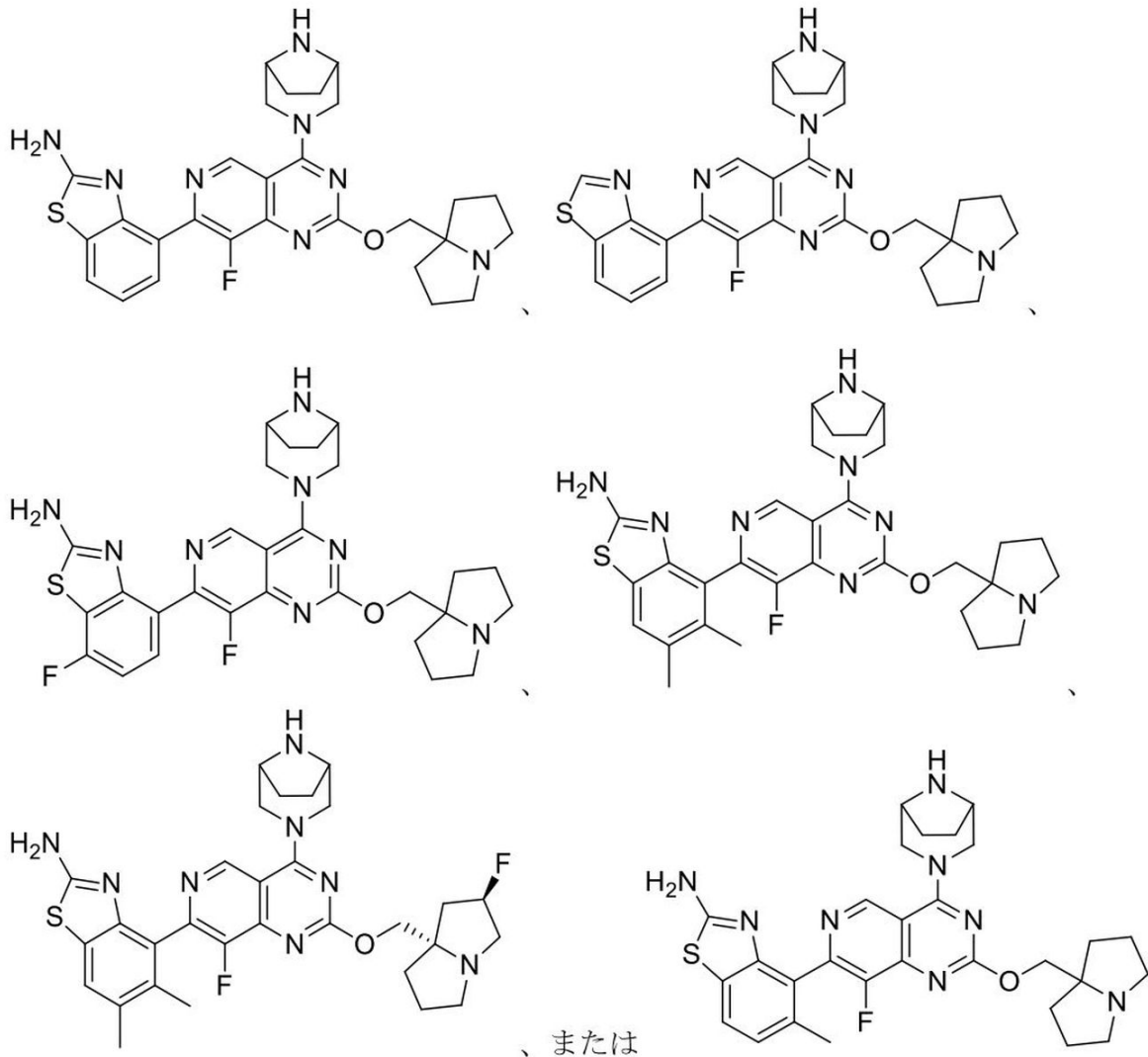


40



50

【化 4 - 3 8】



【0104】

およびその薬学的に許容される塩。一実施形態では、式（I）の化合物は、上記の化合物のビスー塩酸塩、トリスー塩酸塩、トリフルオロ酢酸、ビスートリフルオロ酢酸、およびトリスートリフルオロ酢酸塩を含む。式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩は、医薬組成物に製剤化され得る。

【0105】

医薬組成物

別の態様では、本発明は、本発明によるKRAS G12D阻害剤および薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物は、当該技術分野で周知の任意の方法によって製剤化され得、これらに限定されないが、非経口、腹腔内、皮内、心臓内、脳室内、頭蓋内、脳脊髄内、滑液嚢内、髄腔内投与、筋肉内注射、硝子体内注射、静脈内注射、動脈内注射、経口、頬側、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、直腸内、皮下、および局所投与を含む任意の経路による投与のために調製され得る。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、病院において静脈内投与される。一実施形態では、投与は、経口経路によるものであり得る。いくつかの実施形態では、提供される医薬組成物は、静脈内注射などによる全身注射によって、またはシリンジを介した直接注射、もしくは部位が手術で露出している場合の部位への直接適用などによる関連部位への注射もしくは適用によって、または局所投与によって、治療を必要とする対象に投与され得る。

10

20

30

40

50

【0106】

非経口投与は、ボーラス注射または持続注入によって行われ得る。注射用の医薬組成物は、単位剤形で、例えば、アンプルまたは複数回用量容器に、防腐剤を添加して与えられる。

【0107】

提供される医薬組成物はまた、デポー調製物として製剤化することができる。そのような長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）によって、または筋肉内注射によって投与され得る。したがって、例えば、製剤は、好適なポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂とともに、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として修飾され得る。

10

【0108】

医薬組成物は、所望である場合、これに限定されないが、有効成分を含む1つ以上の単位剤形を含み得るディスペンサーデバイスを含む、バイアル、パック、または医療デバイスで与えられる。一実施形態では、ディスペンサーデバイスは、注射の準備ができた液体製剤の単回用量を有するシリンジを含み得る。シリンジは、投与のための説明書が添付され得る。

【0109】

担体の特徴は、投与経路に依存する。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、細胞、細胞培養物、組織、または生物などの生体系と適合性があり、かつ有効成分（複数可）の生物学的活性の有効性を干渉しない、非毒性材料を意味する。したがって、本発明による組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定剤、可溶化剤、および当該技術分野で周知の他の材料を含み得る。薬学的に許容される製剤の調製は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990に記載されている。

20

【0110】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容される塩という用語は、上記で同定された化合物の所望の生物学的活性を保持し、かつ望ましくない毒性学的効果を最小限呈するかまたは全く呈さない塩を指す。そのような塩の例としては、これらに限定されないが、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）で形成される酸付加塩、ならびに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、およびポリガラクトロン酸などの有機酸で形成される塩が挙げられる。化合物はまた、当業者に既知である薬学的に許容される四級塩として投与することができ、これは具体的に、式-NR⁺Z⁻の四級アンモニウム塩を含み、式中、Rは、水素、アルキル、またはベンジルであり、Zは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、-O-アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、またはカルボン酸塩（安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、ベンジル酸塩、およびジフェニル酢酸塩など）を含む対イオンである。

30

40

【0111】

活性化合物は、治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく、治療有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体または希釈剤に含まれる。一実施形態では、上述のすべての条件に対する活性化合物の用量は、1日当たり約0.01～300mg/kg、例えば、0.1～100mg/kg、およびさらなる例として1日当たりレシピエントの体重1キログラム当たり0.5～約25mgの範囲である。典型的な局所投与量は、好適な担体中0.01～3%重量/重量の範囲になる。薬学的に許容される誘導体の有効な投与量範囲は、送達されるべき親化合物の重量に基づいて計算することができる。誘導体がそれ自体で活性を呈する場合、有効投与量は、誘導体の重量を使用して、または当業者に既知である他の手段によって、上記のように推定することができる。

50

【0112】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、本明細書に記載される使用方法で使用され得る。

【0113】

使用方法

さらに別の態様では、本発明は、KRas G12D活性の阻害が望まれる細胞を、有効量の式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、または化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含む、細胞におけるKRas G12D活性を阻害するための方法を提供する。一実施形態では、接触は、インビトロである。一実施形態では、接触は、インビボである。

【0114】

本明細書で使用される場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において示された部分を一緒にすることを指す。例えば、本明細書に提供される化合物とKRas G12Dを「接触させる」ことは、KRas G12Dを有するヒトなどの個体または患者への、本明細書に提供される化合物の投与、ならびに例えば、本明細書に提供される化合物を、KRas G12Dを含む細胞または精製された調製物を含む試料に導入することを含む。

【0115】

一実施形態では、KRas G12D活性の阻害が望まれる細胞を、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させて、KRas G12Dの活性を負に調節する。

【0116】

KRas G12Dの活性を負に調節することにより、本明細書に記載される方法は、細胞内のKRas G12D活性の増強によりもたらされる望ましくない細胞増殖を阻害するように設計される。細胞を、特定の治療レジメンに従って単回用量または複数回用量で接触させて、KRas G12Dの所望の負の調節をもたらすことができる。化合物がKRas G12Dに結合する能力は、以下の実施例AおよびBに記載される方法を含む、周知の方法を使用してインビトロでモニタリングされ得る。さらに、細胞における例示的な化合物の阻害活性は、例えば、以下の実施例Cに記載される方法を使用して、例えば、リン酸化ERKの量のKRas G12D活性の阻害を測定することによってモニタリングされ得る。

【0117】

別の態様では、治療有効量の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または化合物もしくは薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を当該患者に投与することを含む、がんの治療を必要とする患者においてそれを治療する方法が提供される。

【0118】

治療有効量の式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、または化合物もしくは薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を当該患者に投与することを含む、KRas G12D関連がんの治療を必要とする患者におけるその治療のために使用され得る本明細書に提供される組成物および方法が提供される。一実施形態では、KRas G12D関連がんは、肺がんである。

【0119】

本明細書に提供される組成物および方法は、肺、前立腺、乳房、脳、皮膚、子宮頸がん、精巣がんなどの腫瘍を含む多種多様ながんの治療に使用され得る。より具体的には、本発明の組成物および方法によって治療され得るがんには、これらに限定されないが、星状細胞、乳房、子宮頸部、結腸直腸、子宮内膜、食道、胃、頭頸部、肝細胞、喉頭、肺、口腔、卵巣、前立腺、および甲状腺のがんおよび肉腫が含まれる。より具体的には、これらの化合物は、以下を治療するために使用され得る：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫；肺：気管支原性がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺泡（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮がん

10

20

30

40

50

、腺がん、平滑筋腫、リンパ腫)、胃(がん腫、リンパ腫、平滑筋腫)、膵臓(導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍)、小腸(腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫);尿生殖器管:腎臓(腺がん、ウィルムス腫瘍(腎芽細胞腫)、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん)、前立腺(腺がん、肉腫)、精巣(セミノーマ、奇形腫、胎児性がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫);肝臓:肝細胞がん(hepatoma)(肝細胞がん(hepatocellular carcinoma))、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫;胆道:胆嚢がん、膨大部がん、胆管がん;骨:骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(網状細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞性腫瘍脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性外骨腫)、良性脊索腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、および巨細胞腫;神経系:頭蓋骨(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚腫(松果体腫)、多形膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫);婦人科:子宮(子宮内膜がん)、子宮頸部(子宮頸がん、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣(卵巣がん(漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん)、顆粒膜莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫))、外陰部(扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、黒色腫)、膣(明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫))、卵管(がん腫);血液学:血液(骨髄性白血病(急性および慢性)、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫);皮膚:悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、ほくろ異形成性母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬;ならびに副腎:神経芽細胞腫。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大腸がん、直腸がん、または膵臓がんである。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌である。

【0120】

患者に対する濃度および投与経路は、治療すべきがんによって異なる。化合物、その薬学的に許容される塩、ならびにそのような化合物および塩を含む医薬組成物はまた、他の抗腫瘍性化合物、例えば、化学療法と同時投与され得るか、または放射線もしくは外科的介入などの他の治療と組み合わせて、手術前または手術後のいずれかにアジュバントとして使用され得る。

【0121】

療法で使用するための、本明細書で定義される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物もまた本明細書に提供される。

【0122】

がんの治療で使用するための、本明細書で定義される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物もまた本明細書に提供される。

【0123】

K R a s G 1 2 D の阻害に使用するための式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物もまた本明細書に提供される。

【0124】

K R a s G 1 2 D 関連疾患または障害の治療で使用するための、本明細書で定義される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物もまた本明細書に提供される。

【0125】

がんの治療のための薬剤の製造における、本明細書で定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に提供される。

【0126】

K R a s G 1 2 Dの活性の阻害のための薬剤の製造における、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に提供される。

【0127】

K R a s G 1 2 D関連疾患または障害の治療のための薬剤の製造における、本明細書で定義される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に提供される。

【0128】

がんの治療を必要とする患者においてそれを治療するための方法もまた本明細書に提供され、方法は、(a) がんがK R a s G 1 2 D変異に関連していること(例えば、K R a s G 1 2 D関連がん)を決定すること(例えば、規制当局が承認した、例えば、F D A承認のアッセイまたはキットを使用して決定される)、(b) 治療有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を患者に投与することを含む。

【0129】

当業者は、好適で、既知であり、一般に受け入れられている細胞および／または動物モデルを使用するインビボおよびインビトロ試験の両方が、所与の障害を治療または予防する試験化合物の能力を予測することを認識するであろう。

【0130】

当業者は、健康な患者および／または所与の障害に苦しむ患者における、ヒト初の用量範囲および有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床および医療分野で周知である方法に従って完了され得ることをさらに認識するであろう。

【0131】

反応スキームおよび実施例

本発明の化合物は、本明細書に記載される合成方法および反応スキームを使用して、または当業者に周知の他の試薬および従来の方法を使用して、市販の試薬から調製され得る。

【0132】

例えば、本発明の化合物は、一般的な反応スキームI～Vに従って調製され得る。

【0133】

一般的な反応スキーム

10

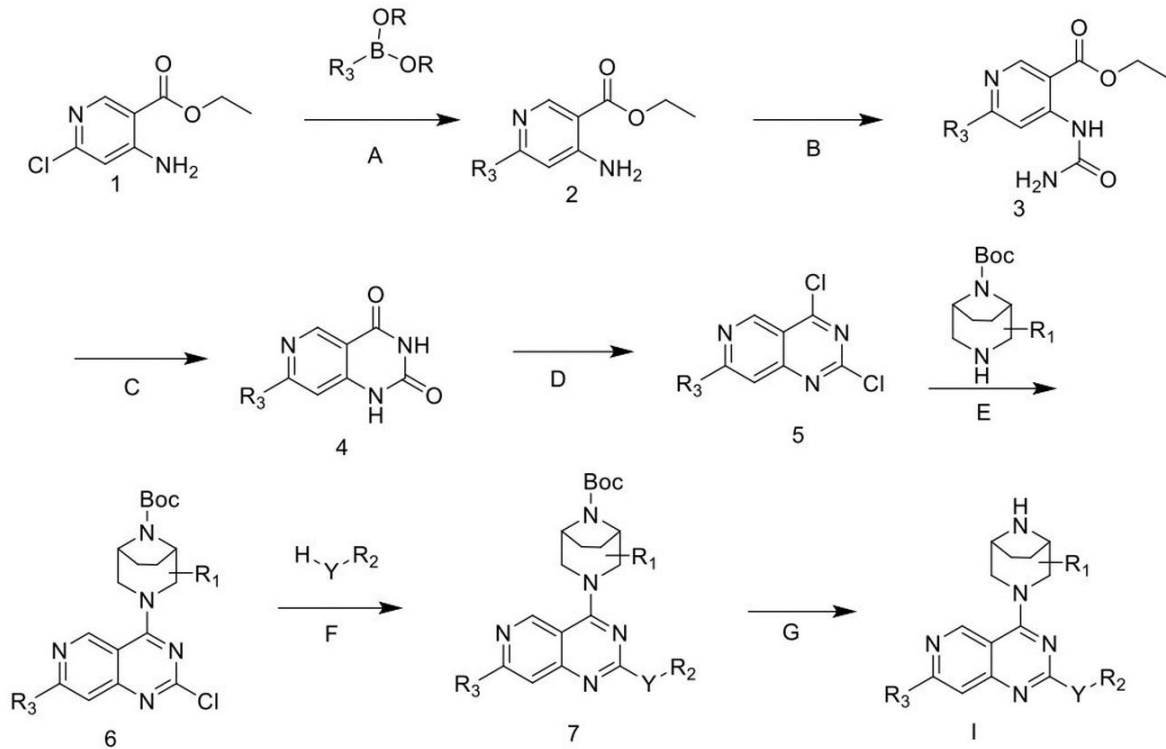
20

30

40

50

【化 5】



スキーム I

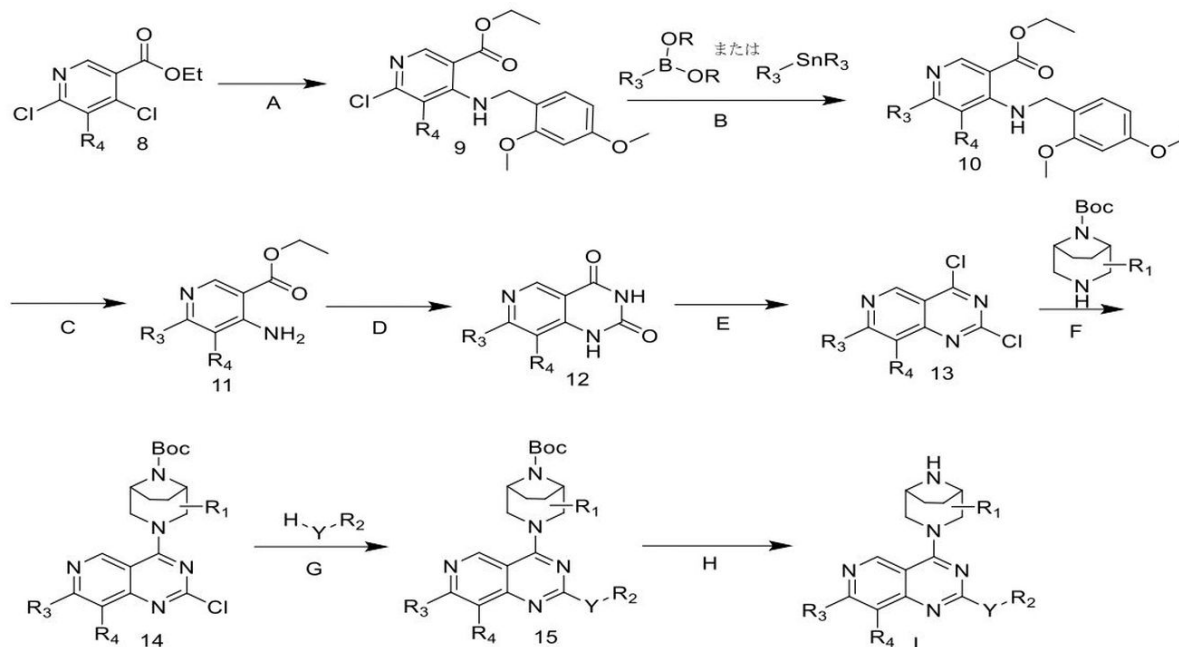
$-Y-R^2$ が水素以外であることを除いて、すべての置換基が式 I について定義される通りである式 (I) の化合物は、スキーム I に従って調製され得る。ステップ A において、4-アミノ-6-クロロニコチネート (1) は、アリールボロン酸 (エステル) にカップリングされて、化合物 (2) を提供する。この鈴木カップリングは、ジオキサンなどの溶媒中で、ならびに炭酸カリウムなどの塩基および $Xphos/Pd_2(dba)_3$ などの触媒の存在下で進行する。ステップ B において、化合物 (2) は、ホスゲンに供され、次いで、ジクロロメタンなどの溶媒中で、および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンなどの塩基の存在下でアンモニアと反応して、尿素 (3) を形成する。ステップ C において、トルエンなどの溶媒中の炭酸セシウムなどの塩基の存在下での、高温での化合物 (3) の環化により、化合物 (4) が得られる。ステップ D において、ジクロロアザキナゾリン (5) は、ホスホリトリクロリドおよび N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを用いて化合物 (4) から調製される。ステップ E において、化合物 (5) は、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンなどの塩基の存在下で、任意選択で置換されたモノ-Boc 保護ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンとの S_NAr 反応を受けて、化合物 (6) が得られる。ステップ F において、置換基 $-Y-R^2$ は、炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、ジオキサンなどの極性溶媒中で式 $H-Y-R^2$ を有する求核剤で塩素を置換することによって導入されて、化合物 (7) を提供する。ステップ G において、化合物 (7) の Boc 基は、当該技術分野で既知の条件を使用して、例えば、ジオキサンなどの溶媒中の冷 4 N HCl を用いて除去されて、化合物 (I) を提供する。いくつかの場合、種 R^2 および/または R^3 はまた、保護基 (複数可) を含み、これは、合成配列のステップ G の前または後に除去することができる。

【0134】

スキーム I について上に示され、記載される化合物 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、および (6) は、式 (I) の化合物を調製するための中間体として有用であり、本発明のさらなる態様として提供される。

【0135】

【化 6】



スキーム I I

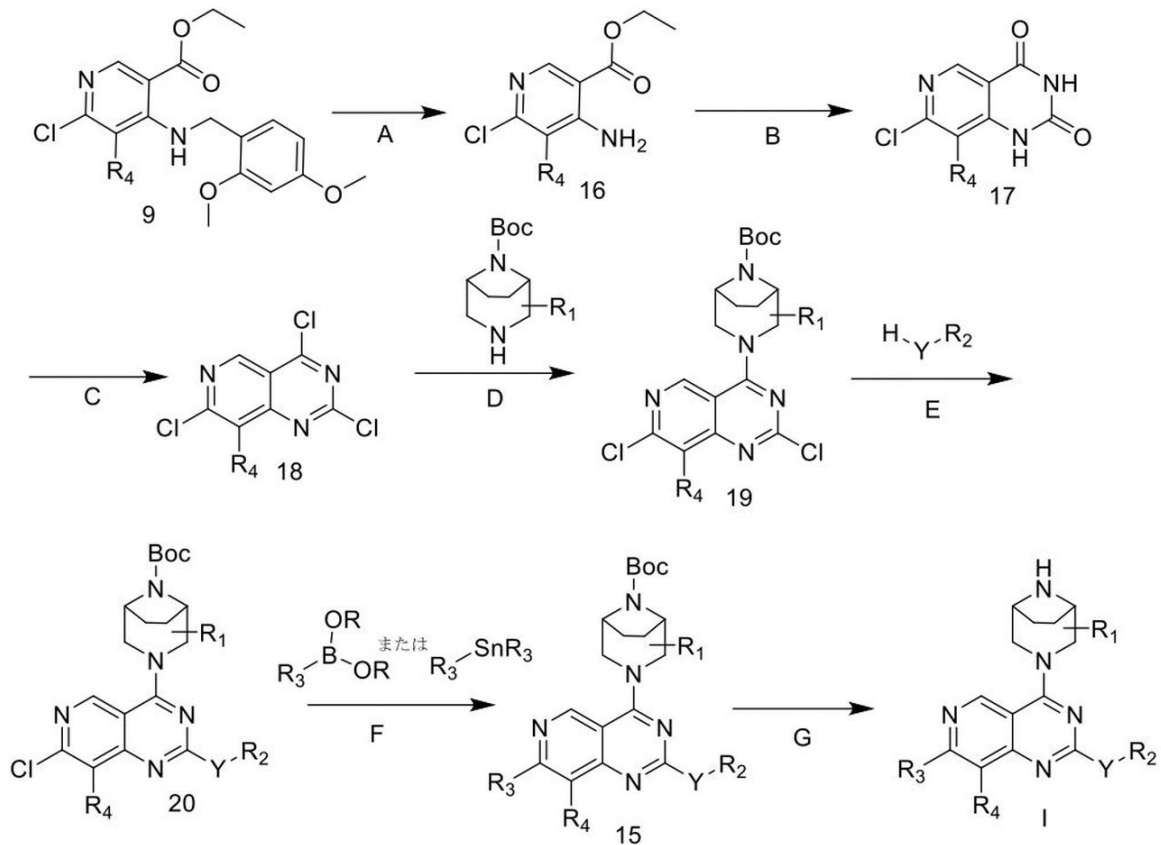
$-Y-R^2$ が水素以外であることを除いて、すべての置換基が式 I について定義される通りである式 (I) の化合物は、スキーム I I に従って調製され得る。ステップ A において、ニコチン酸誘導体の 4-塩素 (8) は、ジオキサンなどの極性溶媒中で、および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンなどの塩基の存在下で、2,4-ジメトキシベンジルアミンで置換されて、化合物 (9) が得られる。ステップ B において、化合物 (9) は、鈴木またはスティル反応条件下でアリアルボロン酸エステルまたはアリアルスタンナンとカップリングされて、化合物 (10) が得られる。ステップ C において、化合物 (10) の 2,4-ジメトキシベンジル基は、トリフルオロ酢酸も用いて、およびジクロロメタンなどの溶媒中で除去されて、化合物 (11) が得られる。ステップ D では、化合物 (11) は、THF 中のトリクロロアセチルイソシアネート、次いでメタノール中のアンモニアで処理され、熱で環化を促進して、ピリドピリミジンジオン (12) が得られる。ステップ E において、ジクロロアザキナゾリン (13) は、ホスホリルトリクロリドおよび N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを用いて化合物 (12) から調製される。ステップ F において、化合物 (13) は、N,N-ジメチルアセトアミドなどの溶媒中で、および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンなどの塩基の存在下で、任意選択で置換されたモノ-Boc 保護ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンとの S_NAr 反応を受けて、化合物 (14) が得られる。ステップ G において、置換基 $-Y-R^2$ は、炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、ジオキサンなどの極性溶媒中で式 HYR^2 を有する求核剤で塩素を置換することによって導入されて、化合物 (15) を提供

【0136】

スキーム I I について上に示され、記載される化合物 (8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、および (15) は、式 (I) の化合物を調製するための中間体として有用であり、本発明のさらなる態様として提供される。

【0137】

【化 7】



スキーム I I I

$-Y-R^2$ が水素以外であることを除いて、すべての置換基が式 I について定義される通りである式 (I) の化合物は、スキーム I I I に従って調製され得る。ステップ A において、化合物 (9) の 2, 4-ジメトキシベンジル基は、ジクロロメタンなどの溶媒中で、トリフルオロ酢酸を用いて除去されて、化合物 (16) が得られる。ステップ B では、化合物 (16) は、THF 中のトリクロロアセチルイソシアネート、次いでメタノール中のアンモニアで処理され、熱で環化を促進して、ピリドピリミジンジオン (17) が得られる。ステップ C において、トリクロロアザキナゾリン (18) は、ホスホリルトリクロリドおよび N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを用いて化合物 (17) から調製される。ステップ D において、化合物 (18) は、任意選択で置換されたモノ-Boc 保護ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンとの S_NAr 反応を受けて、N, N-ジメチルアセトアミドなどの溶媒中で、および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンなどの塩基の存在下で化合物 (19) が得られる。ステップ E において、置換基 $-Y-R^2$ は、ジオキサンなどの極性溶媒中で、および炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、式 $H-Y-R^2$ を有する求核剤で化合物 (19) の 2-塩素を置換することによって導入されて、化合物 (20) を提供する。ステップ F において、化合物 (20) は、鈴木またはスティール反応条件下でアリールボロン酸エステルまたはアリールスタンナンとカップリングされて、化合物 (15) が得られる。ステップ G において、化合物 (15) の Boc 基は、当該技術分野で既知の条件を使用して、例えば、ジクロロメタンなどの溶媒中のトリフルオロ酢酸を用いて除去されて、化合物 (I) を提供する。いくつかの場合、種 R^2 および/または R^3 はまた、保護基 (複数可) を含み、これは、合成配列のステップ G の前または後に除去することができる。

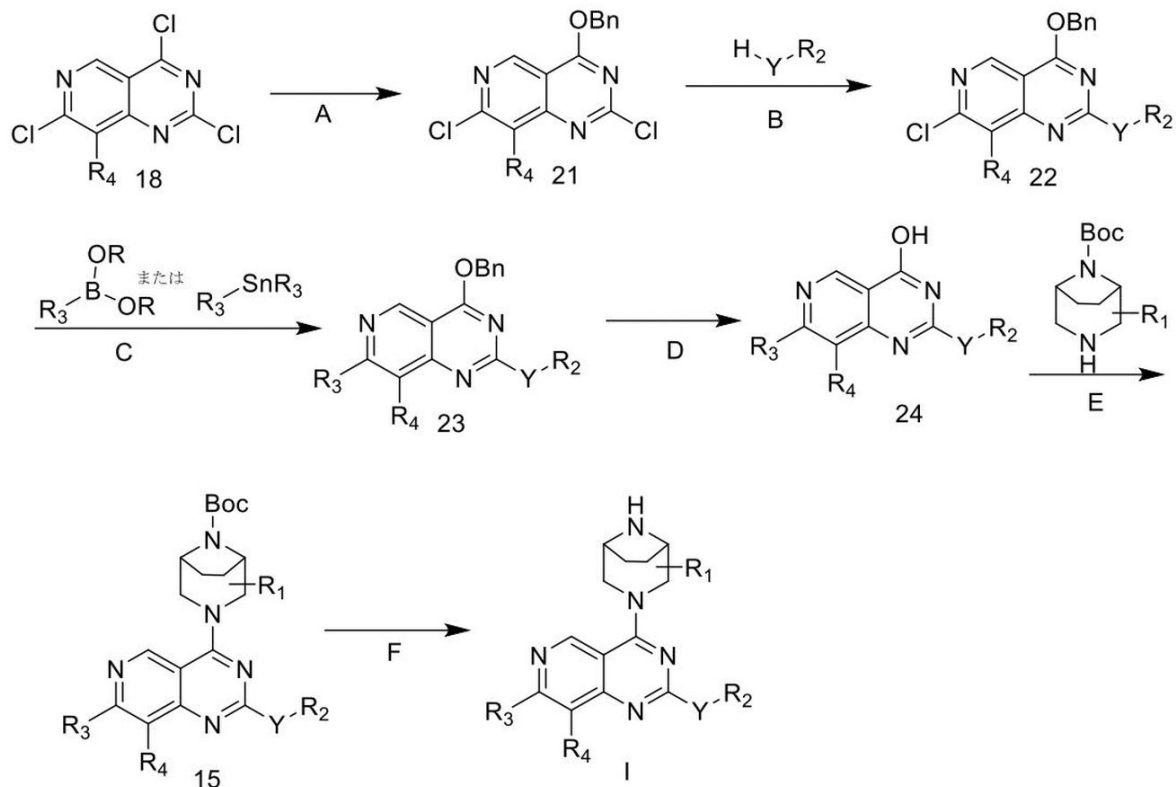
【0138】

スキーム I I I について上に示され、記載される化合物 (16)、(17)、(18)

、(19)、および(20)は、式(I)の化合物を調製するための中間体として有用であり、本発明のさらなる態様として提供される。

【0139】

【化8】



スキーム I V

—Y—R²が水素以外であることを除いて、すべての置換基が式Iについて定義される通りである式(I)の化合物は、スキームIVに従って調製され得る。ステップAにおいて、トリクロロアザキナゾリンの4-塩素(18)は、ジオキサンなどの極性溶媒中で、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンなどの塩基の存在下で、ベンジルアルコールで置換されて、化合物(21)を提供する。ステップBにおいて、置換基—Y—R²は、ジオキサンなどの極性溶媒中で、および炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、式H—Y—R²を有する求核剤で化合物(21)の2-塩素を置換することによって導入されて、化合物(20)を提供する。ステップCにおいて、化合物(22)は、鈴木またはスティル反応条件下でアリアルボロン酸エステルまたはアリアルスタンナンとカップリングされて、化合物(23)が得られる。ステップDにおいて、化合物(23)のベンジル基は、酢酸エチルなどの溶媒中でパラジウム触媒水素化条件下で除去されて、化合物(24)が得られる。ステップEにおいて、化合物(24)は、任意選択で置換されたモノBoc保護ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンとカップリングされて、化合物(15)を提供する。この反応は、N,N-ジメチルアセトアミドなどの極性溶媒中の2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)などの活性化試薬で進行する。ステップFにおいて、化合物(15)のBoc基は、当該技術分野で既知の条件を使用して、例えば、ジクロロメタンなどの溶媒中のトリフルオロ酢酸を用いて除去されて、化合物(I)を提供する。いくつかの場合、種R²および/またはR³はまた、保護基(複数可)を含み、これは、合成配列のステップGの前または後に除去することができる。

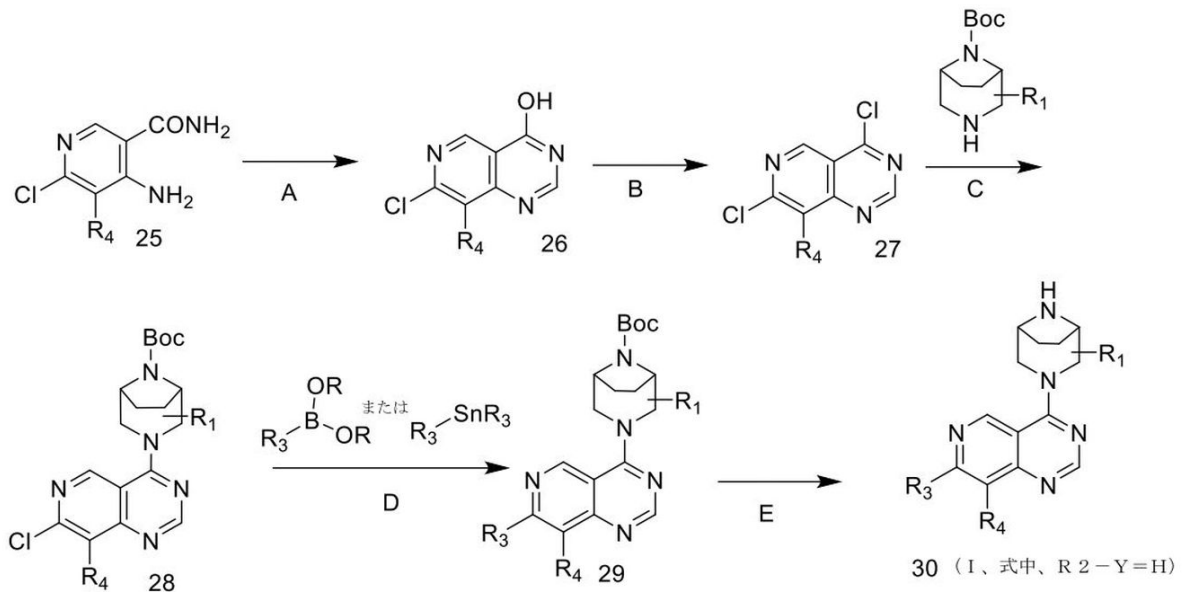
【0140】

スキームIVについて上に示され、記載される化合物(21)、(22)、(23)、

および(24)は、式(I)の化合物を調製するための中間体として有用であり、本発明のさらなる態様として提供される。

【0141】

【化9】



Yが結合であり、R²が水素であり、R¹、R³、およびR⁴が式Iについて定義される通りである式(I)の化合物は、スキームVに従って調製され得る。ステップAにおいて、ニコチンアミド誘導体(25)は、酢酸中のトリメトキシメタンと反応して、アザキナゾリン化合物(26)が得られる。ステップBにおいて、ホスホリルトリクロリドおよびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンによる化合物26の塩素化は、ジクロロアザキナゾリン(27)を提供する。ステップCにおいて、化合物(27)は、N,N-ジメチルアセトアミドなどの溶媒中で、およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンなどの塩基の存在下で、任意選択で置換されたモノ-Boc保護ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンとのS_NAr反応を受けて、化合物(28)が得られる。ステップDにおいて、化合物(28)は、鈴木またはスティル反応条件下でアリールボロン酸エステルまたはアリールスタンナンとカップリングされて、化合物(29)が得られる。ステップEにおいて、化合物(29)のBoc基は、当該技術分野で既知の条件を使用して、例えば、冷4N HClを用いて、およびジオキサンなどの溶媒中で除去されて、化合物(30)を提供する。いくつかの場合、種R³はまた、保護基を含み、これは、合成配列のステップGの前または後に除去することができる。

【0142】

スキームVについて上に示され、記載される化合物(25)、(26)、(27)、(28)、および(29)は、式(I)の化合物を調製するための中間体として有用であり、本発明のさらなる態様として提供される。

【0143】

10

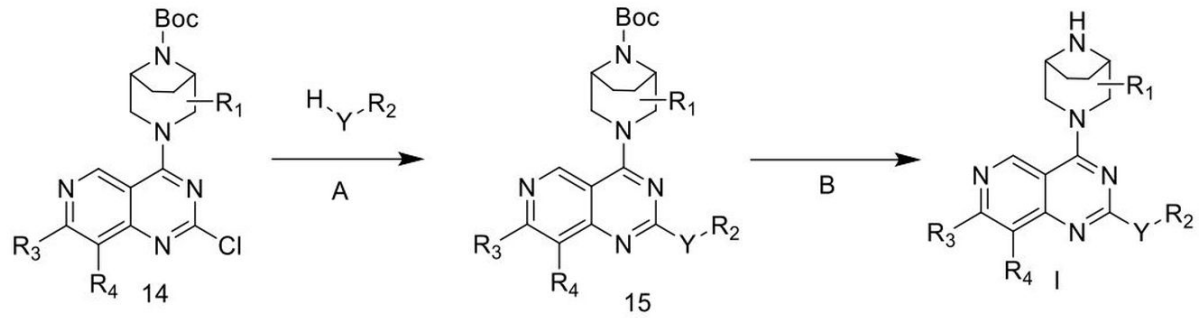
20

30

40

50

【化 10】



10

—Y—R² が水素以外であることを除いて、すべての置換基が式 I について定義される通りである式 (I) の化合物は、スキーム V I に従って調製され得る。ステップ A において、化合物 (14) は、アセトニトリルなどの極性溶媒中で、菌頭カップリング反応を受けて、化合物 (15) を提供する。ステップ B において、化合物 (15) の Boc 基は、当該技術分野で既知の条件を使用して、例えば、ジクロロメタンなどの溶媒中のトリフルオロ酢酸を用いて除去されて、化合物 (I) を提供する。いくつかの場合、種 R² および／または R³ はまた、保護／マスキング基（複数可）を含み、これは、合成配列のステップ B の前または後に除去することができる。

20

【0144】

本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を有し得、立体異性体混合物、空間におけるそれらの原子の配置が異なる同一の構成の異性体として合成され得る。化合物は、混合物として使用され得るか、または個々の構成成分／異性体は、市販の試薬および当該技術分野で周知の立体異性体および鏡像異性体を単離するための従来の方法を使用して、例えば、製造業者の説明書に従って CHIRALPAK（登録商標）（Sigma-Aldrich）または CHIRALCEL（登録商標）（Diacel Corp）キラルクロマトグラフィー HPLC カラムを使用して、調製され得る。あるいは、本発明の化合物は、光学的に純粋なキラル試薬および中間体を使用して合成され、個々の異性体または鏡像異性体を調製することができる。特に指定のない限り、すべてのキラル（鏡像異性体およびジアステレオマー）およびラセミ形態は、本発明の範囲内である。特に指定のない限り、特許請求の範囲を含む明細書が本発明の化合物に言及するときはいつでも、「化合物」という用語は、すべてのキラル（鏡像異性体およびジアステレオマー）およびラセミ形態を包含すると理解されるべきである。

30

【0145】

本発明の化合物は、無水、溶媒和または水和形態であり得、そのような形態はすべて、本発明の範囲内に含まれる。

【0146】

以下の中間体は、本発明のさらなるある特定の実施形態を説明することを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図していない。

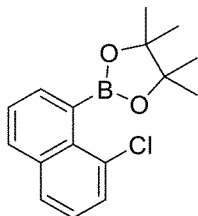
40

【0147】

中間体 1

50

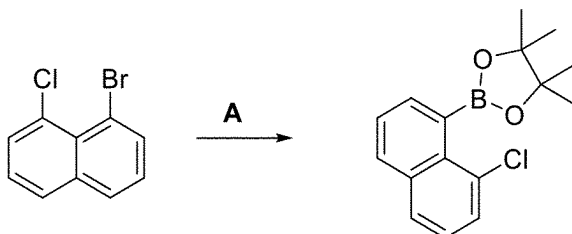
【化 1 1】



2-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

10

【化 1 2】



ステップA. ジオキサン (414 mL、82.8 mmol) 中の1-ブロモ-8-クロ
ロナフタレン (20.0 g、82.81 mmol) の溶液に、KOAc (24.38 g、
248.4 mmol) および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) (63.09 g、248.4 mmol) を添加し
、反応物をArで15分間脱気し、続いて、PdCl₂(dppf) (6.059 g、8
.281 mmol) を添加した。反応物を95℃まで18時間加熱した。暗色の混合物を
濾過し、濾液を水 (400 mL) とEtOAc (400 mL) とに分配した。水層をEt
OAc (2×200 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し
、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黒色の固体を得た。固体を、ヘキサンで
10% EtOAc / ヘキサンに溶出する2 Lのフリット漏斗中のシリカゲルプラグを通し
て濾過して、部分的に精製された生成物を明るい黄色の固体として得た。これを、半分
に分割し、0~8% EtOAc / ヘキサンで溶出する330 gのRedi sepカートリッ
ジ (Isolera) で精製することによってさらに精製した。両方のロットからのきれ
いな画分を合わせて、濃縮し、生成物を淡い黄色の固体として得た。(14.8 g、62
%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃)) δ 7.86 (dd, J=8.0, 1
.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd
, J=7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.5, 1.1 Hz, 1H)
, 7.50 (dd, J=7.1, 6.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.2, 7
.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 12H)。

20

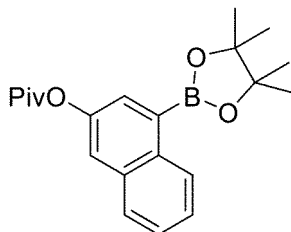
30

【0148】

中間体 2

【化 1 3】

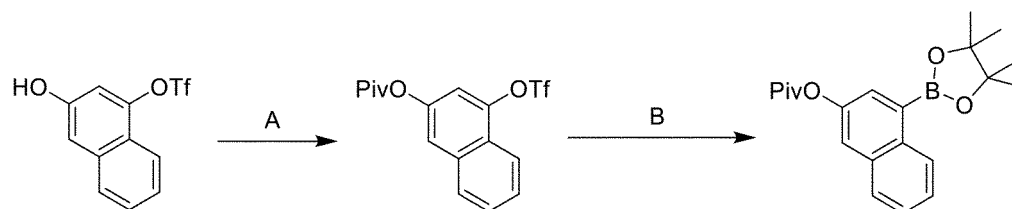
40



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)ナフ
タレン-2-イルピバレート

50

【化 1 4】



ステップ A：4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ナフタレン-2-イルピバレート。DCM (17 mL) 中の 3-ヒドロキシナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (1.00 g、3.42 mmol) の溶液を、0℃に冷却した。トリエチルアミン (0.52 mL、3.8 mmol)、続いて、塩化ピバロイル (0.46 mL、3.8 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応物を室温まで温め、ヘキサン (100 mL) に注ぎ入れた。有機物を、飽和 NaHCO₃、水およびブライン (各 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を、2～10% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ナフタレン-2-イルピバレート (1.229 g、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.07–8.02 (m, 1H), 7.87–7.82 (m, 1H), 7.64–7.56 (m, 3H), 7.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

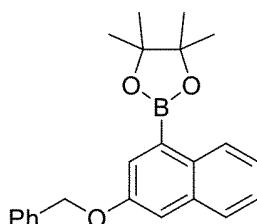
【0149】

ステップ B：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)ナフタレン-2-イルピバレート。N₂ 雰囲気下での 4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ナフタレン-2-イルピバレート (1.220 g、3.24 mmol)、酢酸カリウム (0.95 g、9.7 mmol、3 当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (90 mg、0.16 mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物 (132 mg、0.16 mmol、0.05 当量)、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) (1.207 g、4.76 mmol)、およびジオキサン (15 mL) の混合物を、100℃で 5 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、EtOAc およびヘキサン (20 mL / 100 mL) の混合物と水 (50 mL) とに分配した。層を分離した。有機層を水およびブライン (各 20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、20～50% ジクロロメタン / ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、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)ナフタレン-2-イルピバレート (0.778 g、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.75 (dm, J ~ 8.3 Hz, 1H), 7.79–7.71 (m, 2H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51–7.43 (m, 2H), 1.40 (s, 12H), 1.39 (s, 9H).

【0150】

中間体 3

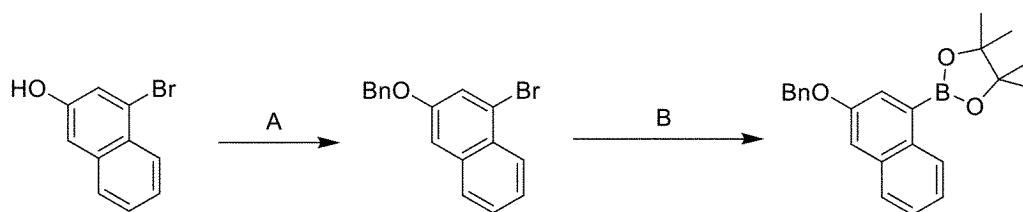
【化 1 5】



2-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル

－ 1, 3, 2－ジオキサボロラン

【化 16】



ステップ A. 3－（ベンジルオキシ）－1－ブromoナフタレン。DMF（50 mL）中の 4－ブromoナフタレン－2－オール（5.0 g、22.41 mmol）の溶液を、水素化ナトリウム（986 mg、60%、24.66 mmol）で処理し、N₂ 下で 1 時間 50℃ まで加熱した。室温まで冷却した後、臭化ベンジル（3.47 mL、29.1 mmol）、続いて、ヨウ化テトラブチルアンモニウム（828 mg、2.24 mmol）を添加した。混合物を 16 時間攪拌し、次いで、水（200 mL）と EtOAc（200 mL）とに分配した。水層を EtOAc（2×100 mL）で抽出し、合わせた有機相を水（4×100 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0～15% EtOAc／ヘキサンで溶出し、次いで、再度 0～5% EtOAc／ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、3－（ベンジルオキシ）－1－ブromoナフタレン（6.16 g、19.7 mmol、88%）を得た。

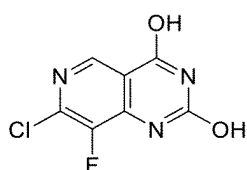
【0151】

ステップ B. 2－（3－（ベンジルオキシ）ナフタレン－1－イル）－4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン。3－（ベンジルオキシ）－1－ブromoナフタレン（1.23 g、3.93 mmol）、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）（2.99 g、11.8 mmol）、および酢酸カリウム（1.16 g、11.8 mmol）を、ジオキサン（20 mL）中で合わせ、Ar で 5 分間パージした。PdCl₂（dppf）（0.287 g、0.393 mmol）を添加し、反応物を 95℃ まで 6 時間加熱し、次いで、室温で 16 時間攪拌した。混合物を水（100 mL）と EtOAc（50 mL）とに分配し、水層を EtOAc（2×30 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0～15% EtOAc／ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2－（3－（ベンジルオキシ）ナフタレン－1－イル）－4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン（1.25 g、3.47 mmol、88%）を得た。¹H NMR（400 MHz, (CDCl₃) δ 8.66（d, J=8.3 Hz, 1H）, 7.85（d, J=2.3 Hz, 1H）, 7.49（d, J=8.2 Hz, 2H）, 7.35（m, 7H）, 5.19（s, 2H）, 1.41（s, 12H）。

【0152】

中間体 4

【化 17】



7－クロロ－8－フルオロ－ピリド [4, 3－d] ピリミジン－2, 4－ジオール

10

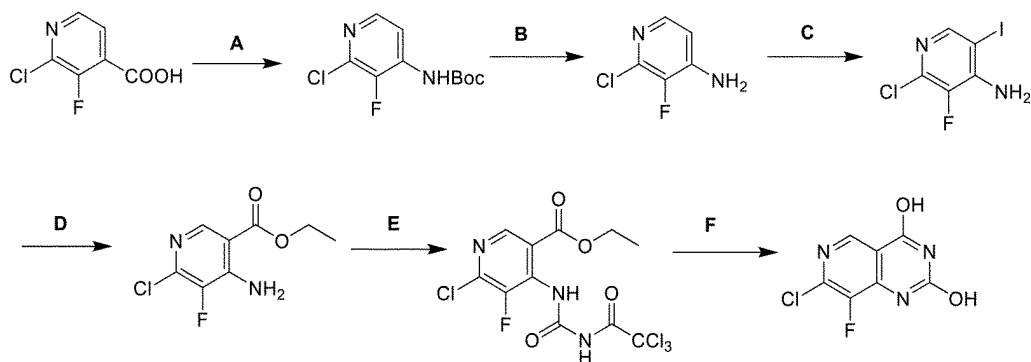
20

30

40

50

【化 18】



10

ステップA. *tert*-ブチルN-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ピリジル)カルバメート。トルエン (1.3 L) および *t*-BuOH (1.01 kg、13.6 mol、1.3 L、13.3 当量) 中の2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸 (180 g、1.03 mol、1.0 当量)、4 Å分子篩 (300 g)、および Et₃N (311 g、3.08 mol、428 mL、3.0 当量) の混合物を、窒素下で、110℃で0.5時間攪拌した。混合物を25℃まで冷却し、ジフェニルホスホリルアジド (423 g、1.54 mol、333 mL、1.5 当量) を添加した。混合物を110℃で5時間攪拌した。完了すると、混合物を水 (2000 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×2000 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×2000 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~5/1) によって精製した。*tert*-ブチルN-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ピリジル)カルバメート (197 g、799 mmol、収率78%、純度100%) を白色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 247; LCMS [ESI, M-55]: 191. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.11 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H)。

20

【0153】

ステップB. 2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-アミン。MeCN (250 mL) 中の *tert*-ブチルN-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ピリジル)カルバメート (199 g、807 mmol、1.0 当量) の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M、796 mL、3.95 当量) を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。完了すると、混合物を濾過し、フィルターケーキを飽和 NaHCO₃ 溶液 (2000 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×2000 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-アミン (107 g、731 mmol、収率91%、純度99.9%) を黄色の固体として得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS [ESI, M+1]: 147. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.61 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.67 (t, J=6.0 Hz, 1H)。

30

40

【0154】

ステップC. 2-クロロ-3-フルオロ-5-ヨード-ピリジン-4-アミン。MeCN (550 mL) 中の2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-アミン (107 g、730 mmol、1.0 当量) およびNIS (197 g、876 mmol、1.2 当量) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (6.94 g、36.5 mmol、0.05 当量) を添加した。混合物を70℃で16時間攪拌した。完了すると、混合物を、水 (300 mL) および酢酸エチル (2×2000 mL) で希釈した。有機層を、飽和 Na₂CO₃ 溶液 (2×1500 mL)、飽和 Na₂SO₃ (1×2000 mL) 溶液、およびブライン (1×1500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。2-クロロ-3-フルオロ-5-ヨード-ピリジン-4-アミン (190 g、676 mmol、収率91%、純度99.9%) を黄色の固体として得た。

50

mol、収率93%、純度97.2%)を黄色の固体として得ると、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS [ESI, M+1]: 273. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=8.06 (s, 1H)。

【0155】

ステップD. 4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート。EtOH (1500 mL) 中の2-クロロ-3-フルオロ-5-ヨード-ピリジン-4-アミン (78.4 g, 288 mmol, 1.0当量)の溶液に、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20.2 g, 28.8 mmol, 0.1当量)およびEt₃N (105 g, 1.04 mol, 144 mL, 3.61当量)を窒素下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、窒素で数回バージした。混合物を、CO₂ (15.0 psi)下で、80℃で15時間
10 攪拌した。完了すると、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、70%のMeOHを除去し、残留物を濾過した。合わせたフィルターケーキを真空下で濃縮した。エチル4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート (142 g、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 219. ¹H NMR (400 MHz, dms o-d₆) δ=8.36 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 4.31 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0156】

ステップE. エチル-6-クロロ-5-フルオロ-4-[(2,2,2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート。THF (60 mL) 中のエチル4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート (20.3 g, 73.2 mmol, 1.0当量)の溶液に、2,2,2-トリクロロアセチル
20 イソシアネート (20.7 g, 110 mmol, 13.0 mL, 1.5当量)を25℃で添加した。混合物を25℃で10分間攪拌した。完了すると、混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、MTBE (200 mL)を用いて25℃で5分間粉碎した。エチル6-クロロ-5-フルオロ-4-[(2,2,2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (29.3 g, 67.74 mmol、収率92%、純度94.1%)を灰色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 408。

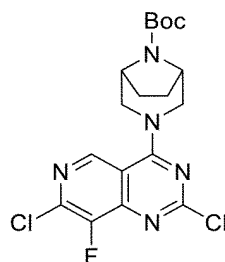
【0157】

ステップF. 7-クロロ-8-フルオロ-ピリド [4,3-d]ピリミジン-2,4-ジオール。MeOH (290 mL) 中のエチル6-クロロ-5-フルオロ-4-[(2,2,2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (29.3 g, 63.1 mmol, 1.0当量)の溶液に、NH₃MeOH (29 mL、純度20%)を25℃で添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。完了すると、混合物
30 を真空下で濃縮した。粗生成物を、MTBE (200 mL)を用いて、25℃で10分間粉碎した。7-クロロ-8-フルオロ-ピリド [4,3-d]ピリミジン-2,4-ジオール (18 g、粗製)を茶色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 216. ¹H NMR (400 MHz, dms o-d₆) δ=8.35 (br s, 1H)。

【0158】

中間体5

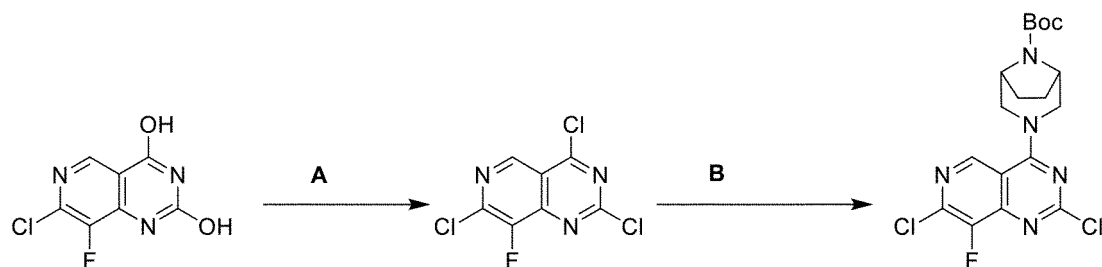
【化19】



tert-ブチル3-(2,7-ジクロロ-8-フルオロ-ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレ
50

ート

【化 2 0】



ステップA. 2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン。POCl₃ (82.5 g、538 mmol、50 mL、23.2 当量) 中の7-クロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール (5 g、23.2 mmol、1.0 当量) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (15 g、116 mmol、20.2 mL、5.0 当量) の混合物を、100℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮して、2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン (6.5 g、粗製) を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。黄色の油。

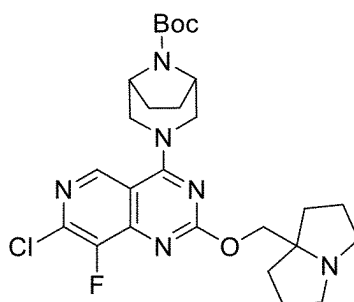
【0159】

ステップB. tert-ブチル-3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。ジクロロメタン (20 mL) 中の2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン (6.5 g、粗製) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (20 g、155 mmol、26.9 mL) の溶液に、tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (4.92 g、23.2 mmol) を-40℃で添加した。-40℃で0.5時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、tert-ブチル-3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (4 g、2つのステップで収率42%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 428.

【0160】

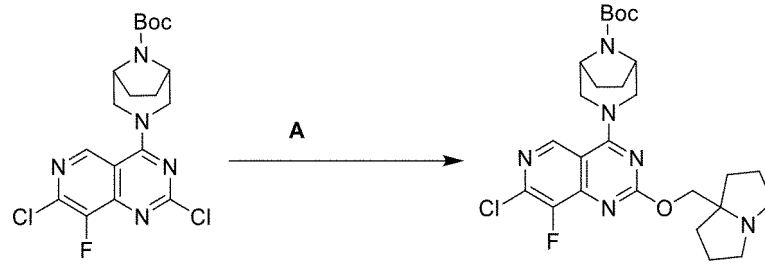
中間体 6

【化 2 1】



tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 2 2】

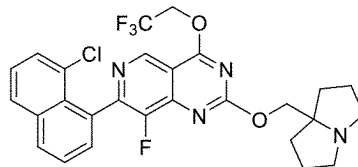


ステップA. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (30 mL) 中の tert-ブチル-3 - (2, 7-ジクロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (2 g、4.67 mmol、1.0 当量)、(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メタノール (1.32 g、9.34 mmol、2.0 当量)、および DIEA (1.81 g、14.0 mmol、2.44 mL、3.0 当量) の混合物を、80℃で6時間撹拌した。完了後、混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (ギ酸、0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (1.83 g、収率73%) を得た。黄色の固体。LCMS (ESI, M+1) : 533.

【0161】

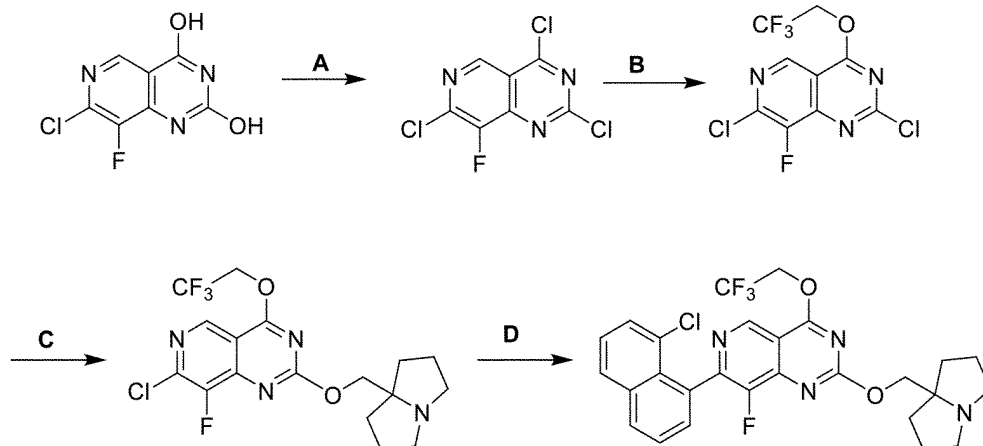
中間体7

【化 2 3】



7 - (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン

【化 2 4】



10

20

30

40

50

ステップA. 2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン。トルエン (100 mL) 中の2-クロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール (20 g、92.8 mmol、1.00 当量) の混合物に、 POCl_3 (42.7 g、278 mmol、25.9 mL、3.00 当量) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (36.0 g、278 mmol、48.5 mL、3.00 当量) を0℃で添加した。混合物を110℃で3時間攪拌した。完了後、混合物を、40℃で、減圧下で乾燥するまで濃縮して、2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン (23.4 g、粗製) 黒色の油として得た。

【0162】

ステップB. 2, 7-ジクロロ-8-フルオロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。トルエン (200 mL) 中の2, 2, 2-トリフルオロエタノール (11.1 g、111 mmol、8.01 mL、1.20 当量) の溶液に、 t-BuONa (26.7 g、278 mmol、3.00 当量) を0℃で添加した。混合物を、最初に10℃で0.5時間攪拌した。次いで、上記の混合物を、トルエン (200 mL) 中の2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン (23.4 g、92.7 mmol、1.00 当量) に-10℃で添加した。添加後、混合物を-10℃~25℃で16時間攪拌した。モニタリング後、トルエン (20.0 mL) 中の t-BuONa (1.78 g、18.5 mmol、0.2 当量) および2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1.85 g、18.5 mmol、1.33 mL、0.20 当量) の混合物を、そこに0℃で添加した。混合物を25℃で30時間攪拌し続けた。完了後、混合物を SiO_2 カラムに注ぎ入れ、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=30/1~10/1) によって精製し、次いで、逆相フラッシュ (0.1% 酢酸条件) によってさらに精製して、2, 7-ジクロロ-8-フルオロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (16.3 g、収率55.6%) を得た；黄色の固体；LCMS [ESI, M+1] : 316.

【0163】

ステップC. 7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。2-メチルテトラヒドロフラン (200 mL) 中の(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メタノール (17.9 g、126 mmol、2.00 当量)、4 Å MS (15.0 g)、およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (16.4 g、126 mmol、22.0 mL、2.00 当量) の混合物に、2-メチルテトラヒドロフラン (200 mL) 中の2, 7-ジクロロ-8-フルオロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (20.0 g、63.3 mmol、1.00 当量) を0~5℃で添加した。混合物を0~25℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾液を飽和 NH_4Cl 水溶液 (300 mL) によってクエンチし、有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を、40℃で、減圧下で乾燥するまで濃縮した。粗生成物を、 CH_3CN (20 mL) を用いて、25℃で15分間粉碎し、濾過し、フィルターケーキを、40℃で、真空中で乾燥させ、表題化合物 (18.2 g、収率64.6%) を得た。淡い黄色の固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 5.03 (q, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.23-3.05 (m, 2H), 2.67 (td, $J=6.8, 10.4$ Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H)；LCMS [ESI, M+1] : 421.

【0164】

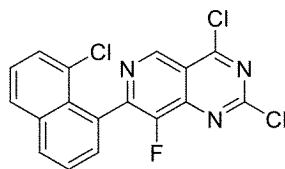
ステップD. 7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。トルエン (150 mL) 中の7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イ

ル)メトキシ) - 4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(5.00 g、11.9 mmol、1.00当量)、(8-クロロナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン(7.73 g、23.8 mmol、2.00当量)の混合物に、4 Å MS(5.00 g)を25℃で添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、CuI(792 mg、4.16 mmol、0.35当量)、Pd(dppf)Cl₂(1.30 g、1.78 mmol、0.15当量)、およびBINAP(1.85 g、2.97 mmol、0.25当量)を、そこに25℃で添加した。混合物を真空下で脱気し、30分間にわたってN₂で数回パージした。次いで、混合物を90℃まで加熱し、2時間攪拌した。混合物を25℃まで冷却し、次いで、(8-クロロナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン(1.93 g、5.94 mmol、0.50当量)を、そこに25℃で添加した。混合物を90℃まで加熱し、1時間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、濾液を、40℃で、減圧下で乾燥するまで濃縮した。粗生成物を、逆相フラッシュ(0.1%ギ酸条件)によって精製して、表題化合物(2.3 g、収率33.9%)を得た；黄色の固体。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.25(s, 1H), 8.02(dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.89(dd, J=0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.59-7.53(m, 2H), 7.46-7.41(m, 1H), 5.08(q, J=8.0 Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 3.32(br d, J=3.8 Hz, 2H), 2.83-2.70(m, 2H), 2.20-2.09(m, 2H), 2.03-1.90(m, 4H), 1.82-1.72(m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 547.

【0165】

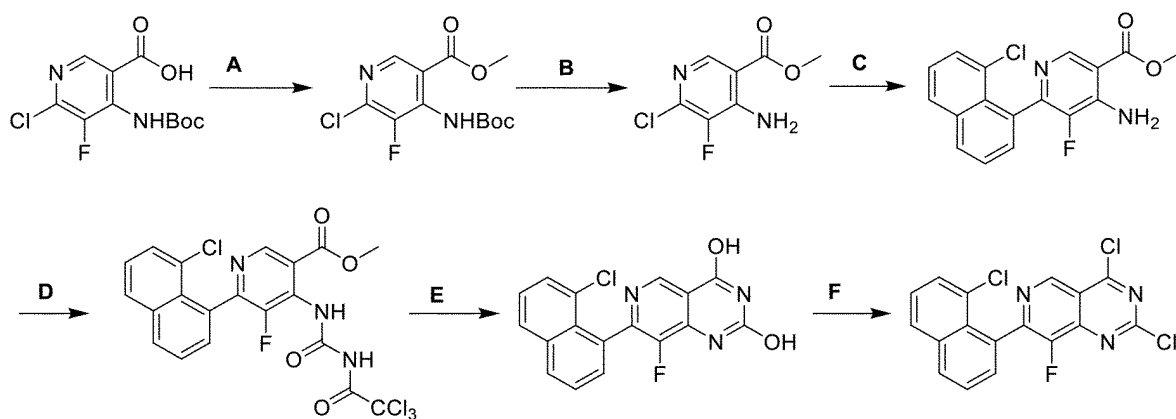
中間体8

【化25】



2, 4-ジクロロ-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化26】



ステップA. メチル4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-カルボキシレート。MeOH(70 mL)およびトルエン(210 mL)中の4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-クロロ-5-フルオロニコチン酸(14.3 g、49.2 mmol、1当量)の溶液に、MSCN₂(ヘキサン中2 M、44.3 mL、1.8当量)をゆっくりと添加した。15℃で2時間攪拌した後、混合物を2 N HCl(100 mL)でクエンチし、層を分離した。有機相を

飽和 NaHCO_3 水溶液 (150 mL)、続いて、ブライン (150 mL) で洗浄した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (10/1~1/1の石油エーテル/酢酸エチル) によって精製して、メチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート (15 g、91%) を得た。無色の油; $R_f = 0.50$ (3:1の石油エーテル/酢酸エチル); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.85 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.57-1.49 (m, 9H); LCMS [ESI, $M+1$]: 305.

【0166】

ステップ B. メチル 4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート。MeCN (150 mL) 中のメチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート (15 g、49.2 mmol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、290 mL、23.6 当量) を 0°C で添加した。混合物を 15°C で 0.5 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、飽和 Na_2CO_3 溶液 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、メチル 4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート (9.07 g、89%) を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。橙色の固体; LCMS [ESI, $M+1$]: 205.

【0167】

ステップ C. メチル 4-アミノ-6-(8-クロロ-1-ナフチル)-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート。トルエン (120 mL) 中のメチル 4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート (6 g、29.3 mmol、1.0 当量)、(8-クロロナフタレン-1-イル) トリメチルスタンナン (21.0 g、64.5 mmol、2.2 当量)、CuI (1.68 g、8.80 mmol、0.3 当量)、Pd(dppf) Cl_2 (2.15 g、2.93 mmol、0.1 当量)、および BINAP (3.65 g、5.87 mmol、0.2 当量) の混合物を脱気し、次いで、 N_2 下で 100°C まで 11 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×60 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (Al_2O_3 、30/1~1/1の石油エーテル/酢酸エチル) によって精製した。生成物を、混合溶液 (1/2のDMAc/メタノール、30 mL) を用いて、15°C で 10 分間粉碎し、メチル 4-アミノ-6-(8-クロロ-1-ナフチル)-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート (5.33 g、54%) を得た。黄色の固体; $R_f = 0.20$ (3:1の石油エーテル/酢酸エチル); LCMS [ESI, $M+1$]: 331.

【0168】

ステップ D. メチル 6-(8-クロロ-1-ナフチル)-5-フルオロ-4-[(2,2,2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート。THF (82 mL) 中のメチル 4-アミノ-6-(8-クロロ-1-ナフチル)-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート (5.5 g、16.6 mmol、1.0 当量) の溶液に、2,2,2-トリクロロアセチルイソシアネート (3.45 g、18.3 mmol、2.17 mL、1.1 当量) を滴下で添加した。混合物を 15°C で 10 分間攪拌し、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、MTBE (20 mL) を用いて、15°C で 15 分間粉碎し、メチル 6-(8-クロロ-1-ナフチル)-5-フルオロ-4-[(2,2,2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (8 g、粗製) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, $M+1$]: 520.

【0169】

ステップ E. 7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド [4,3-d]ピリミジン-2,4-ジオール。 NH_3MeOH (20 mL、純度 20%) 中のメチル 6-(8-クロロ-1-ナフチル)-5-フルオロ-4-[(2,2,2-トリクロロア

10

20

30

40

50

セチル)カルバモイルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(8g、15.4mmol、1.0当量)の懸濁液を、15℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、MTBE(30mL)を用いて、15℃で15分間粉碎し、7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4-ジオール(5.3g、2つのステップで93%)を得た。黄色の固体;¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 9.59-8.27(m, 1H), 8.24-8.13(m, 1H), 8.11-8.03(m, 1H), 7.74-7.61(m, 2H), 7.60-7.52(m, 2H), 3.59-3.31(m, 2H); LCMS[ESI, M+1]: 342.

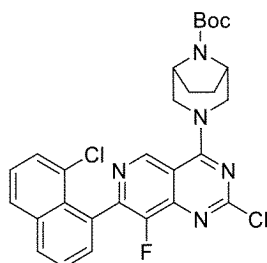
【0170】

ステップF. 2,4-ジクロロ-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン。POCl₃(1.62g、10.6mmol、985 μ L、36.2当量)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(189mg、1.46mmol、255 μ L、5.0当量)の溶液を、0℃で攪拌し、続いて、7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4-ジオール(0.1g、293 μ mol、1.0当量)を添加した。懸濁液を110℃で1時間攪拌し、混合物を真空下で濃縮して、2,4-ジクロロ-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン(0.11g、粗製)を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。黒色の油。

【0171】

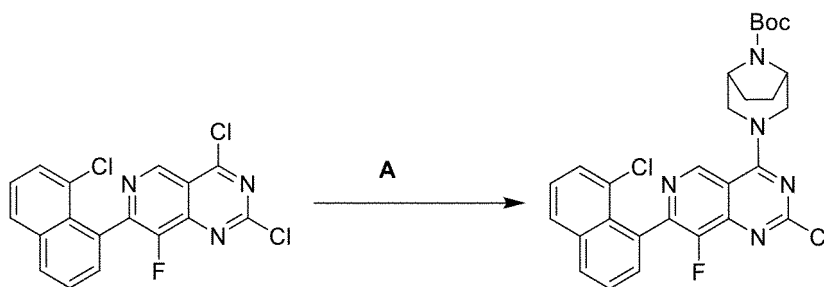
中間体9

【化27】



tert-ブチル3-[2-クロロ-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化28】



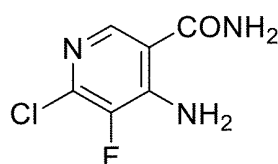
ステップA. tert-ブチル3-[2-クロロ-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DCM(40mL)中の2,4-ジクロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(2.11g、5.57mmol、1.0当量)の溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(3.60g、27.9mmol、4.85mL、5

． 0 当量) を、得られた混合物の pH が 8 に調節されるまで、 -40°C で添加し、続いて、*tert*-ブチル 3, 8-ジアザピシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (1. 06 g、5. 02 mmol、0. 9 当量) を添加した。次いで、混合物を -40°C で 0. 5 時間攪拌し、混合物を水 (50 mL) に添加し、層を分離した。水相を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (Al_2O_3 、10/1~1/1 の石油エーテル/酢酸エチル) によって精製して、*tert*-ブチル 3-[2-クロロ-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザピシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (2 g、63%) を得た。黄色の固体; $R_f = 0. 30$ (3/1 の石油エーテル/酢酸エチル); LCMS [ESI, M+1]: 554.

【0172】

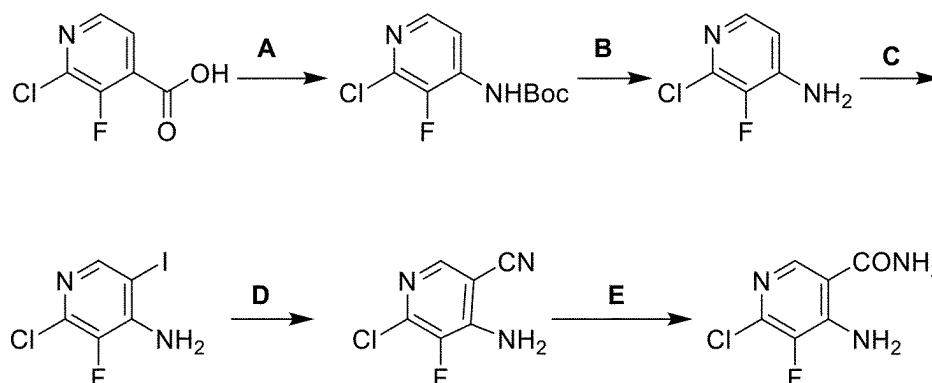
中間体 10

【化29】



4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキサミド

【化30】



ステップ A. *tert*-ブチル N-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ピリジル) カルバメート。トルエン (1. 3 L) および *t*-BuOH (1. 01 kg、13. 6 mol、1. 3 L、13. 3 当量) 中の 2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸 (180 g、1. 03 mol、1. 0 当量)、4A 分子篩 (300 g)、および Et_3N (311 g、3. 08 mol、428 mL、3. 0 当量) の混合物を、窒素下で、 110°C で 0. 5 時間攪拌した。混合物を 25°C まで冷却し、ジフェニルホスホリルアジド (423 g、1. 54 mol、333 mL、1. 5 当量) を添加した。混合物を 110°C で 5 時間攪拌した。完了すると、混合物を水 (2000 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×2000 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×2000 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1~5/1) によって精製した。*tert*-ブチル N-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ピリジル) カルバメート (197 g、799 mmol、収率 78%、純度 100%) を白色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 247; LCMS [ESI, M-55]: 191. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) $\delta = 8. 11$ (t, $J = 5. 6$ Hz, 1H), 7. 99 (d, $J = 5. 6$ Hz, 1H), 1. 52 (s, 9H).

【0173】

10

20

30

40

50

ステップB. 2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-アミン。MeCN (250 mL) 中のtert-ブチルN-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ピリジル)カルバメート (199 g、807 mmol、1.0当量)の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M、796 mL、3.95当量)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。完了すると、混合物を濾過し、フィルターケーキを飽和NaHCO₃溶液 (2000 mL)で希釈し、酢酸エチル (2×2000 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-アミン (107 g、収率91%)を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 147. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

10

【0174】

ステップC. 2-クロロ-3-フルオロ-5-ヨードピリジン-4-アミン。MeCN (550 mL)中の2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-アミン (107 g、730 mmol、1.0当量)およびNIS (197 g、876 mmol、1.2当量)の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (6.94 g、36.5 mmol、0.05当量)を添加した。混合物を70℃で16時間攪拌した。完了すると、混合物を、水 (300 mL)および酢酸エチル (2000 mL)で希釈した。有機層を、飽和Na₂CO₃溶液 (2×1500 mL)、飽和Na₂SO₃ (2000 mL)溶液、およびブライン (1500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。2-クロロ-3-フルオロ-5-ヨードピリジン-4-アミン (190 g、収率93%)を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 273. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.06 (s, 1H).

20

【0175】

ステップD. 4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-カルボニトリル。DMF (3.5 L)中の2-クロロ-3-フルオロ-5-ヨードピリジン-4-アミン (440 g、1.61 mol、1.0当量)および4A MS (150 g)の混合物に、Pd(PPh₃)₄ (93.31 g、80.75 mmol、0.05当量)およびZn(CN)₂ (246.54 g、2.10 mol、133.27 mL、1.3当量)を、N₂下で、25℃で一度に添加した。次いで、混合物を、100℃まで加熱し、2時間攪拌した。混合物を20℃まで冷却し、次いで、ブライン (2000 mL)に注ぎ入れ、5分間攪拌した。水相を酢酸エチル (2000 mL×6)で抽出した。合わせた有機相を、ブライン (2000 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物 (1100 g)を、酢酸エチル (100 mL)を用いて、25℃で30分間粉碎し、濾過し、真空中で濃縮した。4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-カルボニトリル (230 g、収率83%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H).

30

【0176】

ステップE. 4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-カルボキサミド。H₂SO₄ (146 g、1.46 mol、79.3 mL、純度98%、5.0当量)に、4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-カルボニトリル (50 g、291 mmol、1.0当量)を10℃で添加した。反応混合物を60℃まで1時間加熱した。完了すると、反応混合物を、攪拌しながら水 (1 L)に注ぎ入れた。黄色の固体が沈殿した。混合物を濾過した。フィルターケーキを、飽和NaHCO₃ (50 mL)を用いて粉碎し、濾過した。合わせた濾液を、固体のNa₂CO₃によってpH=7に塩基性化した。黄色の固体が沈殿した。混合物を濾過した。フィルターケーキを水 (2×10 mL)で洗浄した。合わせたフィルターケーキを真空中で乾燥させて、4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-カルボキサミド (44 g、収率80%)を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 190; ¹H ¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.77-7.

40

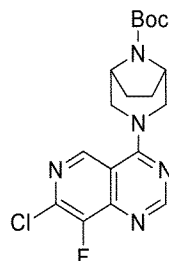
50

4.7 (m, 3H).

【0177】

中間体 11

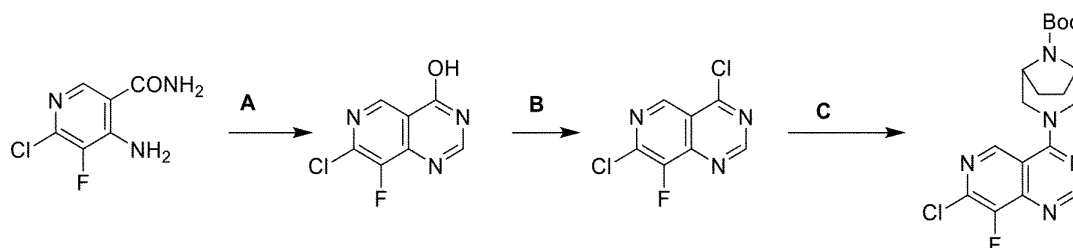
【化31】



10

(1R, 5S)-tert-butyl 3-(7-chloro-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate

【化32】



20

ステップA. 7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール。酢酸(40mL)中の4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロニコチンアミド(4g、21.1mmol、1.0当量)の溶液に、トリメトキシメタン(49.3g、464mmol、50.9mL、22当量)を滴下で添加した。混合物を135℃で2時間攪拌した。混合物を水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(60mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、アセトニトリル(10mL)を用いて粉碎して、7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール(2.2g、収率52%)を得た。黄色の固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=12.99(b s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.40(s, 1H)。LCMS[ESI, M+1]: 200。

30

【0178】

ステップB. 4,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン。7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール(2.2g、11.0mmol、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(2.85g、22.0mmol、3.84mL、2当量)中の1.0当量)の溶液に、POCl₃(82.5g、538mmol、50mL、48.8当量)を添加した。混合物を110℃で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、4,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(8.3g、粗製)を得た。黄色の油。

40

【0179】

ステップC. (1R, 5S)-tert-butyl 3-(7-chloro-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate。ジクロロメタン(80mL)中の4,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(7.8g、粗製)および(1R, 5S)-tert-butyl 3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate(9.11g、42.9mmol)の溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-

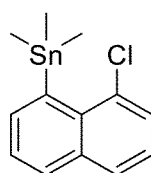
50

2-アミン (23.1 g、179 mmol、31.2 mL) を添加した。混合物を 15℃ で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、酢酸エチル (8 mL) を用いて粉碎し、濾過した。フィルターケーキを真空中で乾燥させて、(1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-クロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (2 g、2つのステップで 46%) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 4.56 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.38 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.67 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H). LCMS [ESI, M+1]: 394.

【0180】

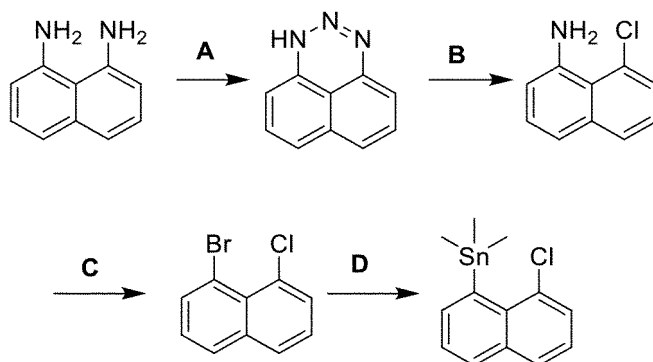
中間体 12

【化33】



(8-クロロ-1-ナフチル)-トリメチルスタナン

【化34】



ステップ A. 1H-ナフト [1, 8-de] [1, 2, 3] トリアジン。AcOH (200 mL) および EtOH (1000 mL) 中のナフタレン-1, 8-ジアミン (100 g、632 mmol、1 当量) の溶液に、亜硝酸イソアミル (72.6 g、619 mmol、83.4 mL、0.98 当量) を、冷水浴下で、18~21℃ に調整された温度で、2 時間の間にわたって滴下で添加した。添加後、得られた赤色の懸濁液を 25℃ で 16 時間攪拌した。固体を濾過によって収集し、エタノール (2 × 500 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、1H-ナフト [1, 8-de] [1, 2, 3] トリアジン (84 g、496 mmol、収率 79%) を得た。赤色の結晶性固体; LCMS [ESI, M+1]: 170.

【0181】

ステップ B. 8-クロロナフタレン-1-アミン。HCl (1.5 L) 中の 1H-ナフト [1, 8-de] [1, 2, 3] トリアジン (84 g、496 mmol、1 当量) の溶液に、Cu (2.10 g、33.1 mmol、234 μL、0.07 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。得られた混合物を、水 (500 mL) で希釈し、85℃ で 30 分間加熱した。得られたほぼ透明の水溶液を濾過し、冷却し、アンモニア水溶液で塩基性化し (リトマス紙が青色になるまで)、溶液を酢酸エーテル (2 × 1000 mL)

L) で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝200／1～5／1) によって精製して、8-クロロナフタレン-1-アミン (57 g、259 mmol、収率52%、純度81%) を得た。赤色固体；LCMS [ESI, M+1] : 178.

【0182】

ステップC. 1-ブロモ-8-クロロナフタレン。MeCN (1000 mL) 中の8-クロロナフタレン-1-アミン (57 g、320 mmol、1当量) および $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (219 g、1.16 mol、3.6当量) の溶液に、 H_2O (120 mL) 中の NaNO_2 (39.8 g、577 mmol、1.8当量) および CuBr (138 g、963 mmol、29.3 mL、3当量) の溶液を -5°C で添加し、次いで、反応混合物を 25°C で12時間撹拌した。反応混合物を、飽和 Na_2SO_3 溶液 (100 mL) に添加し、15分間撹拌し、次いで、酢酸エチル ($3 \times 1000 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (500 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル) によって精製して、1-ブロモ-8-クロロナフタレン (56 g、229 mmol、収率72%、純度99%) を得た。白色の固体； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (dd, $J=1.2, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=1.2, 8.4, 1 \text{ H}$), 7.79 (dd, $J=1.2, 8.4, 1 \text{ H}$), 7.67 (dd, $J=1.2, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H).

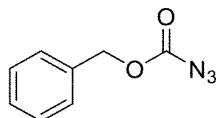
【0183】

ステップD. (8-クロロナフタレン-1-イル) トリメチルスタンナン。トルエン (750 mL) 中の1-ブロモ-8-クロロナフタレン (37 g、153 mmol、1.0当量) およびトリメチル (トリメチルスタンニル) スタンナン (151 g、460 mmol、95.3 mL、3当量) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17.7 g、15.3 mmol、0.1当量) を、 N_2 下で、 100°C で一度に添加した。混合物を 100°C で12時間撹拌した。反応混合物を、 H_2O (500 mL) で希釈し、酢酸エチル ($2 \times 1 \text{ L}$) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン ($3 \times 500 \text{ mL}$) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル＝1：0) によって精製し、次いで、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% FA／アセトニトリル)] によってさらに精製して、(8-クロロナフタレン-1-イル) トリメチルスタンナン (47 g、144 mmol、収率94%) を得た。黄色の油。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88–7.82 (m, 2H), 7.82–7.76 (m, 1H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.41–7.34 (m, 1H), 0.52–0.34 (m, 9H).

【0184】

中間体13

【化35】



ベンジルカルボンアジデート

10

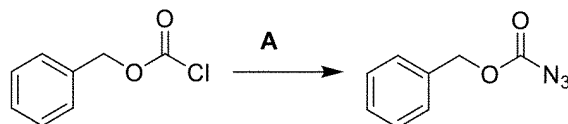
20

30

40

50

【化 3 6】

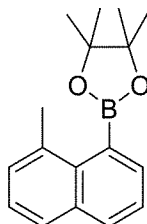


ステップ A．ベンジルカルボンアジデート。ベンジルカルボノクロリデート（100 mg、586 μmol 、83.3 μL 、1.0 当量）を、アセトン（10 mL）中の NaN_3 （45.7 mg、703 μmol 、1.2 当量）の十分に攪拌した懸濁液に 10℃で添加した。混合物を 10℃で 1 時間攪拌した。次いで、混合物をセライトパッドに注ぎ入れた。濾液を収集して、回転蒸発によって濃縮して、ベンジル N-ジアゾカルバメート（100 mg、粗製）を無色の油として得ると、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0185】

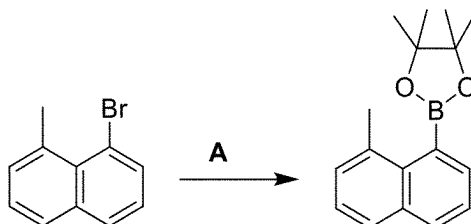
中間体 14

【化 3 7】



4,4,5,5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 3 8】



ステップ A．4,4,5,5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン（15.8 mL）中の 1-ブロモ-8-メチルナフタレン（0.700 g、3.17 mmol）の溶液に、酢酸カリウム（0.932 g、9.50 mmol）および 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）（2.41 g、9.50 mmol）を添加し、反応物を N_2 で 15 分間スパージし、続いて、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （0.232 g、0.317 mmol）を添加した。反応物を 95℃まで 18 時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、DCM に入れた。スラリーを、GF/F 濾紙を通して濾過し、有機物を真空中で濃縮した。材料を、溶出液として 10～100% 酢酸エチル／ヘキサンを使用するクロマトグラフィーに 2 回付して、4,4,5,5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（576 mg、2.15 mmol、収率 68%）を得た。HPLC（5～95% ACN/H₂O + 0.1% TFA）3.701 分。

【0186】

中間体 15

10

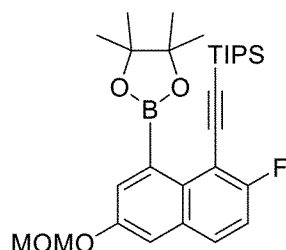
20

30

40

50

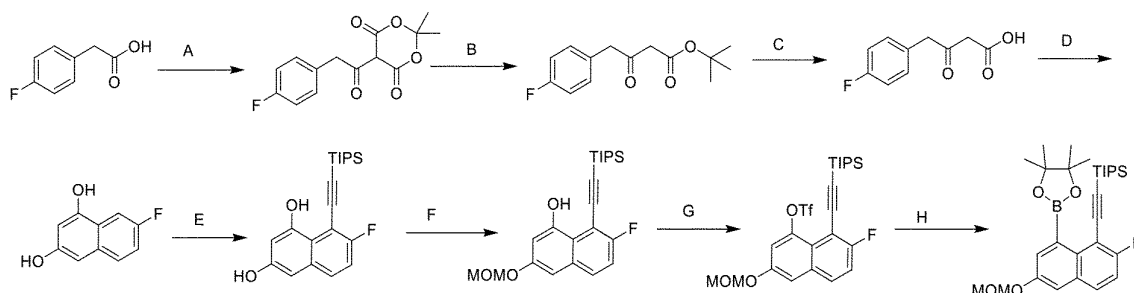
【化 3 9】



10

((2 - フルオロ - 6 - (メトキシメトキシ) - 8 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 1 - イル) エチニル) トリイソプロピルシラン

【化 4 0】



20

ステップ A. 5 - (2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン。CH₃CN (1500 mL) 中の 2 - (4 - フルオロフェニル) 酢酸 (500 g、3.24 mol、1 当量)、メルドラム酸 (514 g、3.57 mol、1.1 当量)、DMAP (33.7 g、275 mmol、0.085 当量) の溶液に、45℃未満の温度を維持しながら、DIPEA (901 g、6.97 mol、1.21 L、2.15 当量) を添加し、次いで、塩化ピバロイル (430 g、3.57 mol、439 mL、1.1 当量) を、45℃未満の温度を維持しながら、3 時間にわたってゆっくりと添加した。得られた溶液を 45℃で 3 時間攪拌した。混合溶液を 0℃まで冷却し、次いで、1 N HCl (5 L) をゆっくりと添加し、得られた溶液を 0℃で 2 時間攪拌した。多くの固体が生成され、混合物を濾過して、黄色の粗固体を得た。粗製物を CH₃CN / H₂O (3 L / 12 L) で洗浄して、5 - (2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (800 g、収率 88%) を得た。白色の固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ = 15.35 (s, 1 H), 7.40 - 7.38 (m, 2 H), 7.05 - 7.01 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 1.72 (s, 6 H)。

30

【0187】

ステップ B. tert-ブチル 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソブタノエート。t-BuOH (3 L) 中の 5 - (2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (1 kg) の溶液を、90℃で 2 時間攪拌し、次いで、混合溶液を濃縮して、粗固体を得ると、粗固体を石油エーテル (350 mL) で洗浄して、tert-ブチル 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソブタノエート (850 g、収率 94%) を得た。淡い黄色の固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ = 7.27 - 7.18 (m, 2 H), 7.18 - 7.08 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 1.40 (s, 9 H)。

40

【0188】

ステップ C. 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソブタン酸。DCM (1.6 L) 中の tert-ブチル 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソブタノエート (80

50

0 g、3.17 mol、1当量) および TFA (2.46 kg、21.6 mol、1.6 L、6.81 当量) の溶液を、20℃で1時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物を、石油エーテル (500 mL) で洗浄して、4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソブタン酸 (516 g、収率83%) を得た。白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=10.01 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H)。

【0189】

ステップD. 7-フルオロナフタレン-1, 3-ジオール。CF₃SO₃H (8.5 kg、56 mol、5 L、25 当量) 中の4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソブタン酸 (450 g、2.29 mol、1当量) の溶液を、25℃で24時間攪拌し、反応物を0℃まで冷却し、氷水 (15 L) にゆっくりと添加した。沈殿物が形成され、混合物を濾過して、粗生成物を得た。次いで、粗製物を、石油エーテル (1 L) を用いてスラリー化し、濾過して、7-フルオロナフタレン-1, 3-ジオール (325 g、収率79%) を得た。淡い黄色の固体。

【0190】

ステップE. 7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1, 3-ジオール。ジオキサン (800 mL) 中の7-フルオロナフタレン-1, 3-ジオール (120 g、673 mmol、1当量)、2-ブロモエチニル(トリイソプロピル)シラン (184 g、707 mmol、1.05 当量)、AcOK (132 g、1.34 mol、2当量) の混合物に、ジクロロルテニウム; 1-イソプロピル-4-メチルベンゼン二量体 (41.3 g、67.4 mmol、0.1 当量) をN₂下で添加した。混合物を110℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、残留物を得た。次いで、残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~5/1) によって精製して、7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1, 3-ジオール (213 g、収率88%) を得た。黒色の油; LCMS [ESI, M+1]: 359.2

【0191】

ステップF. 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-オール。7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1, 3-ジオール (170 g、474 mmol、1当量)、DIEA (184 g、1.42 mol、3当量)、およびDCM (1700 mL) の混合物に、MOMCl (49.8 g、618 mmol、1.3 当量) を0℃で添加した。混合物を15℃まで温め、0.5時間攪拌した。反応混合物を、氷水 (1000 mL) で希釈し、酢酸エチル (500 mL×2) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン (1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~50/1) によって精製して、7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-オール (96 g、収率50%) を得た。黄色の固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=9.13 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.24-1.17 (m, 21H)。LCMS [ESI, M+1]: 403.2。

【0192】

ステップG: 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート。DCM (1200 mL) 中の7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-オール (80 g、198 mmol、1当量)、DIEA (77.0 g、596 mmol、104 mL、3当量) の溶液に、Tf₂O (84.

1 g、298 mmol、49.2 mL、1.5 当量) を -40°C で添加し、混合物を -40°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (500 mL) で希釈し、次いで、DCM (300 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 1／0～60／1) によって精製して、7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート (100 g、収率 94%) を得た。黄色の油；

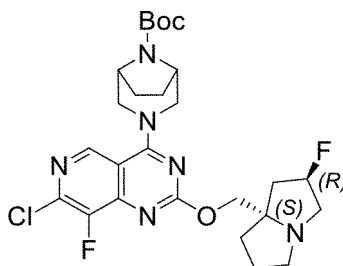
【0193】

ステップ H. ((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン。トルエン (1100 mL) 中の 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート (105 g、196 mmol、1 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (100 g、393 mmol、2 当量)、AcOK (57.8 g、589 mmol、3 当量) の混合物に、Pd(dppf) Cl_2 (14.4 g、20 mmol、0.1 当量) を添加した。混合物を脱気し、 130°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物に、EtOAc (1000 mL) および水 (800 mL) を添加した。有機相を、ブライン (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 100／1～3／1) によって精製し、MeCN (40 mL) を用いて粉碎して、((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (41 g、収率 43%) を得た。黄色の固体； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.69–7.65 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.44 (s, 12H), 1.18–1.16 (m, 21H)；LCMS [ESI, M+1] : 513.4.

【0194】

中間体 16

【化 41】



tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

10

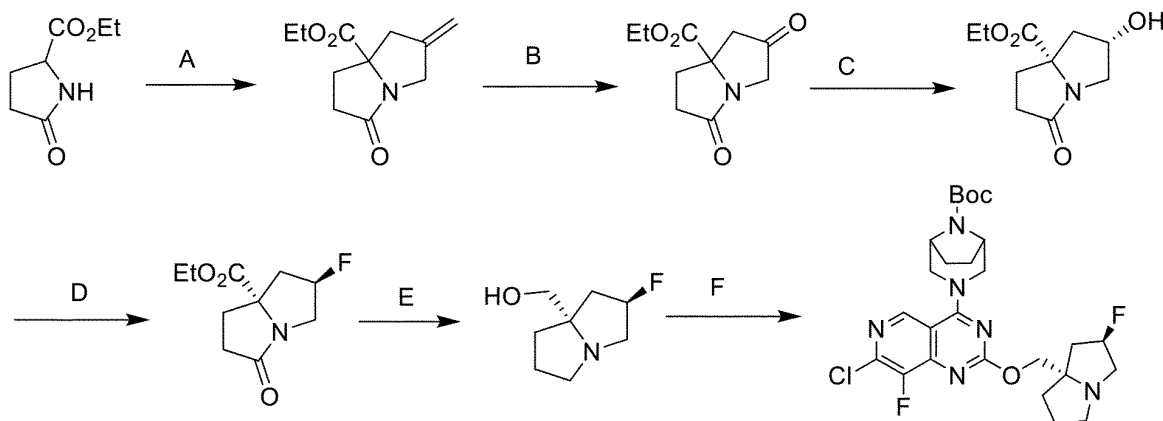
20

30

40

50

【化 4 2】



10

ステップ A. エチル 2-メチレン-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート。THF (7.50 L) 中のエチル 5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート (1.50 kg、9.54 mol、1.00 当量) および 3-クロロ-2-(クロロメチル)プロプ-1-エン (1.91 kg、15.3 mol、1.77 L、1.60 当量) の混合物に、LiHMDS (1M、19.1 L、2.00 当量) を、N₂ 下で、-40℃で、滴下で添加した。混合物を 25℃で 20 時間攪拌した。反応混合物を HCl (1M、2.50 L) に注ぎ入れ、pH を、0℃で、HCl (2M) で 7 に調節した。混合物を EtOAc (4.50 L×3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (4.50 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1~1/1、R_f = 0.40) によって精製して、表題化合物 (898 g、3.88 mol、収率 40.6%、純度 82%) を黄色の油として得た。LCMS: R_t = 0.716 分、m/z = 210.1 (M+H). ¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 5.02–5.07 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.16–4.22 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.73–2.80 (m, 1H), 2.57–2.64 (m, 1H), 2.41–2.49 (m, 2H), 2.03–2.17 (m, 2H), 1.24–1.30 (m, 3H).

20

30

【0195】

ステップ B. エチル 2,5-ジオキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート。DCM (1650 mL) および MeOH (165 mL) 中のエチル 2-メチレン-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (165 g、646 mmol、1.00 当量) の混合物に、O₃ (15 psi) を、N₂ 下で、-70℃で添加した。溶液は、薄い青色になり、次いで、混合物を N₂ によって 30 分間パージした。Me₂S (80.4 g、1.29 mol、95.0 mL、2.00 当量) を、-70℃で混合物に添加した。混合物を 25℃で 16 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た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1~1/1、R_f = 0.50) によって精製して、表題化合物 (821 g、3.62 mol、収率 93.3%、純度 93.1%) を黄色の油として得た。LCMS: R_t = 0.543 分、m/z = 212.1 (M+H). ¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 4.23 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.96–3.01 (m, 2H), 2.77–2.86 (m, 1H), 2.43–2.50 (m, 2H), 2.14–2.22 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).

40

【0196】

ステップ C. エチル 2-ヒドロキシー-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート。EtOH (1300 mL) 中のエチル 2,5-ジオキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (257 g、1.2

50

2 mol、1.00当量)の溶液に、 NaBH_4 (13.8 g、365 mmol、0.30当量)を、 N_2 下で、0℃でゆっくりと添加した。混合物を0℃で10分間攪拌した。反応物を、飽和 NH_4Cl (65.0 mL)で、5℃でクエンチし、5℃で0.5時間攪拌し、次いで、混合物を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1)によって精製して、表題化合物 (収率56.8%)を黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$: 400 MHz CDCl_3 δ : 4.65 (s, 1H), 4.14 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.95 (dd, $J=12.8$, 6.0 Hz, 1H), 3.10 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.75–2.84 (m, 2H), 2.49–2.49 (m, 2H), 2.39–2.45 (m, 1H), 2.02–2.10 (m, 1H), 1.84 (dd, $J=13.6$, 6.0 Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H).

【0197】

ステップD. エチル (2S, 7aR)–2–フルオロ–5–オキソテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–カルボキシレート。DCM (750 mL) 中のエチル 2–ヒドロキシ–5–オキソテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–カルボキシレート (150 g、642 mmol、1.00当量)の溶液に、DAST (131 g、813 mmol、1.07 mL、1.50当量)の溶液を、 N_2 下で、–70℃で、滴下で添加した。反応混合物を25℃まで温め、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を、 MeOH (40.0 mL)で、10℃でクエンチし、次いで、水 (750 mL)で希釈し、DCM (750 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (750 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~0/1、 $R_f=0.30$)によって精製して、エチル 2–フルオロ–5–オキソテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–カルボキシレート (収率50.6%、純度74.7%)を黄色の油として得た。この化合物 (61 g、283.43 mmol、1.00当量)を、HPLC (カラム: Welch ultimate XB– NH_2 250×50×10 μm 、移動相: [ヘプタン– EtOH (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)]、B%: 10%~10%、10分)によってさらに精製して、黄色の油 (49.0 g、226.08 mmol、純度99.3%)を得た。 $^1\text{H NMR}$: 400 MHz CDCl_3 δ : 5.30 (m, 1H), 4.10–4.23 (m, 3H), 3.11–3.14 (m, 1H), 2.67–2.76 (m, 3H), 2.41–2.45 (m, 1H), 2.03–2.12 (m, 2H), 1.23–1.29 (m, 3H)。ラセミ材料 (280 g、1.22 mol、1当量)のSFC分離 (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm×50 mm、10 μm)、移動相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]、B%: 40%~40%、4.7分、200分、所望の生成物: ピーク2、 $R_t=1.959$ 分)により、表題化合物 (114 g、純度96.0%)を得た。

【0198】

ステップE. ((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–イル)メタノール。THF (625 mL) 中の LiAlH_4 (33.1 g、871 mmol、1.50当量)の懸濁液に、THF (375 mL) 中のエチル (2S, 7aR)–2–フルオロ–5–オキソテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–カルボキシレート (125 g、581 mmol、1.00当量)の溶液を、 N_2 下で、0℃で、滴下で添加した。反応混合物を70℃まで温め、70℃で3時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却した。次いで、混合物に、水 (33.0 mL)、 NaOH (15%、99.0 mL)、および水 (99 mL)を、0℃で順番に滴下で添加した。添加後、混合物を0℃で攪拌し、5分間攪拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキを、 EtOAc (1000 mL×2)で洗浄した。濾液を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM: MeOH =100/1~10/1)によって精製して、表題化合物 (180 g、1.10 mol、収率94.7%、純度97.3%)を黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$: 400 MHz

CDCl_3 δ : 5.12–5.27 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.14–3.18 (m, 2H), 3.12–3.13 (m, 1H), 3.02–3.09 (m, 1H), 2.01–2.11 (m, 2H), 1.75–1.86 (m, 4H).

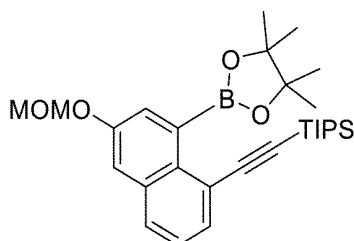
【0199】

ステップF. *tert*-ブチル (1R, 5S)–3–(7-クロロ–8-フルオロ–2–((2R, 7aS)–2-フルオロテトラヒドロ–1H-ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン–4–イル)–3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–8-カルボキシレート。ジオキサン(6mL)中の*tert*-ブチル (1R, 5S)–3–(2, 7-ジクロロ–8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン–4–イル)–3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–8-カルボキシレート(538mg、1.26mmol、1.0当量)、((2R, 7aS)–2-フルオロテトラヒドロ–1H-ピロリジン–7a(5H)–イル)メタノール(200mg、1.26mmol、1.0当量)、DIEA(487mg、3.77mmol、3.0当量)の混合物に、4A MS(150mg)を添加した。混合物を90℃で24時間撹拌した。完了後、反応混合物を、酢酸エチル(20mL)および水(15mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン20mLで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(260mg、収率37%)を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 551.2.

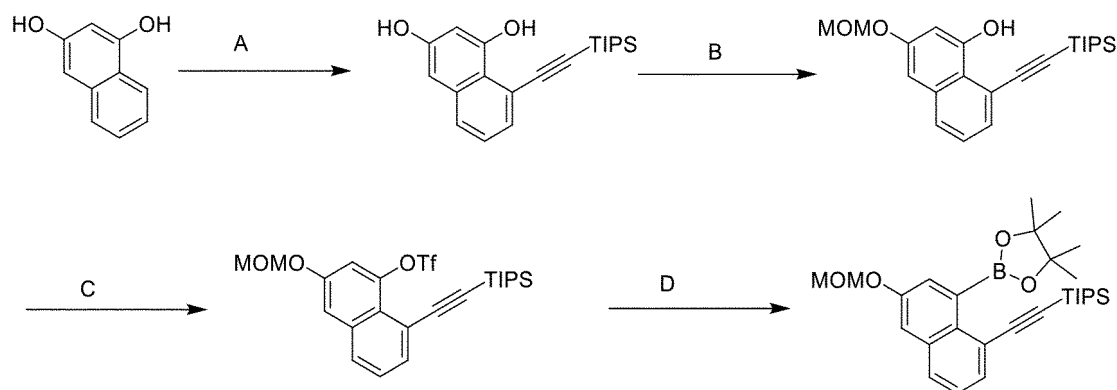
【0200】

中間体17

【化43】



トリイソプロピル–[2–[6–(メトキシメトキシ)–8–(4, 4, 5, 5-テトラメチル–1, 3, 2-ジオキサボロラン–2-イル)–1-ナフチル]エチニル]シラン
【化44】



ステップA. 8–(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ナフタレン–1, 3-ジオール。ジオキサン(600mL)中のナフタレン–1, 3-ジオール(50g、312mmol、1当量)、2-ブロモエチニル(トリイソプロピル)シラン(97.9g、375mmol、1.2当量)、ジクロロルテニウム；1-イソプロピル–4-メチル–ベンゼン(19.1g、31.2mmol、0.1当量)、AcOK(61.3g、624mmol、2.0当量)の混合物に、4A MS(150mg)を添加した。混合物を90℃で24時間撹拌した。完了後、反応混合物を、酢酸エチル(20mL)および水(15mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン20mLで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(260mg、収率37%)を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 551.2.

mol、2当量)の混合物を、110℃で12時間撹拌した。完了後、混合物を、濾過し、水(1L)で希釈し、酢酸エチル(2×1L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3/1、Rf=0.68)によって精製して、表題化合物(100g、収率89%)を得た。黄色の油。Rf=0.68(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)。LCMS[ESI, M+1]:341.3.

[0201]

ステップB. 3-(メトキシメトキシ)-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ナフタレン-1-オール。ジクロロメタン(1500mL)中の8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ナフタレン-1,3-ジオール(180g、529mmol、1当量)およびDIEA(205g、1.59mol、276mL、3当量)の混合物に、MOMCl(63.8g、793mmol、60.2mL、1.5当量)を0℃で添加した。0℃で0.5時間撹拌した後、混合物を水(1L)で希釈し、分離した。水相を、ジクロロメタン(500mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3/1、Rf=0.6)によって精製して、表題化合物(126g、収率60%)を得た。黒色の固体。LCMS[ESI, M+1]:285.3. ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.25(s, 1H), 7.69(dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H), 7.50(dd, J=1.2, 7.2Hz, 1H), 7.31(dd, J=7.2, 8.4Hz, 1H), 6.98(d, J=2.4Hz, 1H), 6.78(d, J=2.4Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 3.51(s, 3H), 1.20-1.16(m, 21H).

[0202]

ステップC. [3-(メトキシメトキシ)-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル]トリフルオロメタンスルホネート。ジクロロメタン(2000mL)中の3-(メトキシメトキシ)-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ナフタレン-1-オール(200g、520.04mmol、1当量)およびDIEA(202g、1.56mol、272mL、3当量)の混合物に、Tf₂O(220g、780mmol、129mL、1.5当量)を-40℃で添加した。-40℃で0.5時間撹拌した後、混合物を水(2L)でクエンチし、分離した。水相を、ジクロロメタン(500mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1、Rf=0.24)によって精製して、表題化合物(250g、収率92%)を得た。黄色の油。

[0203]

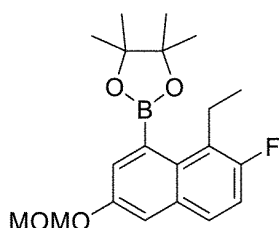
ステップD. トリイソプロピル-[2-[6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフチル]エチニル]シラン。トルエン(2L)中の[3-(メトキシメトキシ)-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル]トリフルオロメタンスルホネート(230g、445mmol、1当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(226g、890mmol、2当量)、Pd(dppf)Cl₂(32.6g、44.5mmol、0.1当量)、およびKOAc(152.92g、1.56mol、3.5当量)の混合物を、N₂下で、110℃で3時間撹拌した。完了後、混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、水(1L)で希釈し、酢酸エチル(1L×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1、Rf=0.39)によって精製した。化合物を、アセトニトリル(500mL)を用いて粉碎し、98gの純粋な生成物を得た。濾液を、逆相フラッシュク

ロマトグラフィー [水 (F A、0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、27 g の生成物をさらに得た。表題化合物の合計は、125 g (収率57%) である。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.72–7.67 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.44 (s, 12H), 1.19–1.15 (m, 21H)。

【0204】

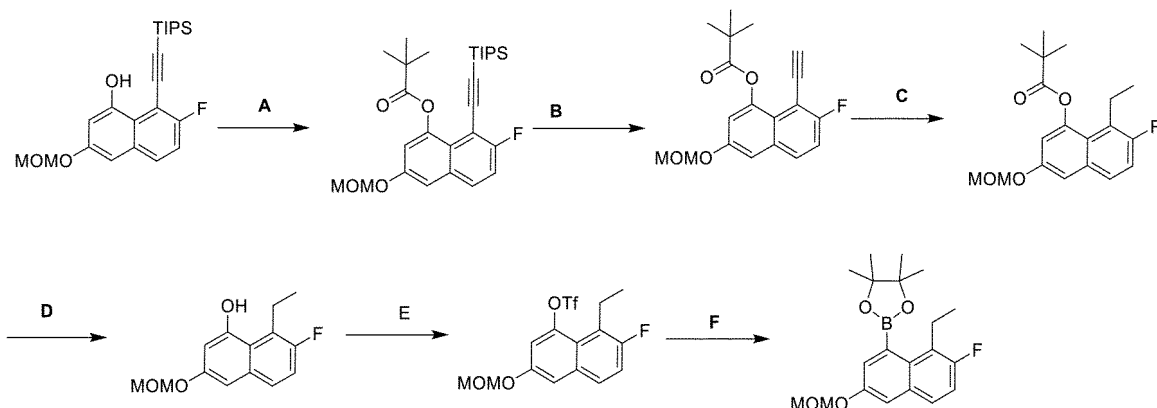
中間体18

【化45】



2-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化46】



ステップA. 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イルピバレート。DCM (20 mL) 中の7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-オール (2.00 g, 4.97 mmol, 1.0当量)、DMAP (122 mg, 999 μ mol, 0.2当量)、TEA (1.51 g, 14.9 mmol, 3.0当量) の溶液に、2,2-ジメチルプロパノイルクロリド (1.80 g, 14.9 mmol, 3.0当量) を、0℃で、滴下で添加し、次いで、混合物を20℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をDCM (15 mL) および水 (15 mL) で希釈し、次いで、水層をDCM (10 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~15/1) によって精製して、表題化合物 (3.00 g、粗製) を得た。黄色の油。LCMS [ESI, M+1]: 487.2。

【0205】

ステップB. 8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イルピバレート。DMF (50 mL) 中の7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イルピバレート (3.00 g, 6.16 mmol, 1.0当量) の溶液に、CsF (9.36 g, 61.6 mmol, 10当量) を添加し、混合物を20℃で0.25時間攪拌した。完了後、反応混合物

に、水（250 mL）を添加し、次いで、混合物を酢酸エチル（2×120 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン100 mLで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（2.20 g、粗製）を得た。黄色の油。LCMS [ESI, M+1] : 331.1.

【0206】

ステップC. 8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イルピバレート。MeOH (20 mL) 中の8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イルピバレート (2.00 g、6.05 mmol、1.0 当量) の溶液に、Pd/C (200 mg、純度10%) を N_2 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を、 H_2 (15 psi) 下で、20℃で20分間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物 (1.06 g、粗製) を得た。LCMS [ESI, M+1] : 335.1.

【0207】

ステップD. 8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-オール。MeOH (15 mL) 中の8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イルピバレート (1.00 g、2.99 mmol、1.0 当量) の溶液に、KOH (504 mg、8.98 mmol、3.0 当量) を添加し、混合物を20℃で0.5時間攪拌した。完了後、反応溶液を、0℃で、0.5 M HClでpH=4に調節し、酢酸エチル (80 mL×2) で抽出し、合わせた有機相を、ブライン50 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~10/1) によって精製して、表題化合物 (570 mg、4つのステップで収率51%) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.55-7.43 (m, 1H), 7.18 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 2H), 1.30 (t, J=7.6 Hz, 3H).

【0208】

ステップE. 8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート。DCM (10 mL) 中の8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-オール (520 mg、2.08 mmol、1.0 当量)、DIEA (806 mg、6.24 mmol、3.0 当量) の溶液に、トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (879 mg、3.12 mmol、1.5 当量) を、-40℃で、滴下で添加し、次いで、混合物を-40℃で0.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を、氷水 (15 mL) でクエンチし、次いで、DCM (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~30/1) によって精製して、表題化合物 (620 mg、収率78%) を得た。黄色の油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.67-7.59 (m, 1H), 7.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.33-3.14 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.6 Hz, 3H).

【0209】

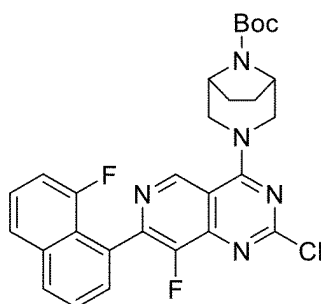
ステップF. 2-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (6 mL) 中の8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (500 mg、1.31 mmol、1.0 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (665 mg、2.62 mmol、2.0 当量)、AcOK (385 mg、3.92 mmol、3.0 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (96.0 mg、131 μmol、0.1 当量) を N_2

下で添加した。混合物を脱気し、 100°C で1時間撹拌した。完了後、混合物を、酢酸エチル(20 mL)および水(10 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(10 mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~25/1)によって精製して、表題化合物(143 mg、収率30%)を得た。黄色の油。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ = 7.62–7.53 (m, 1H), 7.44–7.34 (m, 2H), 7.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.20–3.06 (m, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.30–1.25 (m, 3H)。

【0210】

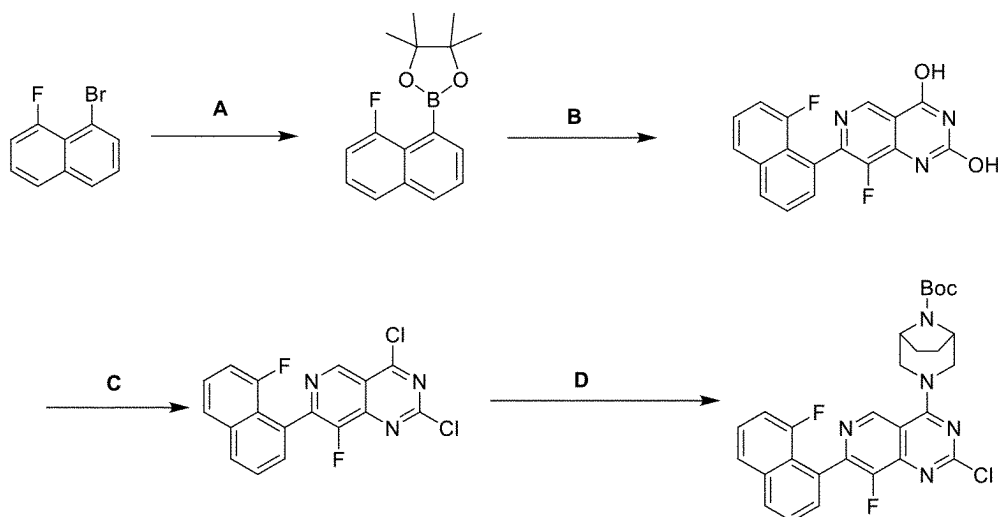
中間体19

【化47】



tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-クロロ-8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート

【化48】



ステップA. 2-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。THF(850 mL)中の1-ブロモ-8-フルオロナフタレン(55.0 g、244 mmol、1.00当量)の溶液を、脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、117 mL、1.20当量)を、 -70°C で、滴下で添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で、 -70°C で1時間撹拌した。次いで、THF(150 mL)中の2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(63.6 g、342 mmol、69.8 mL、1.40当量)の溶液を -70°C で添加した。得られた混合物を -70°C で1時間撹拌した。LCMSは、1-ブロモ-8-フルオロナフタレンが完全に消費され、所望の質量での1つのメインピーク(RT = 1.073分)が検出されたことを示した。反応混合物を、 NH_4

Cl 溶液 (500 mL) によって 10℃ でクエンチし、次いで、H₂O (300 mL) で希釈し、PE (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 100 g の SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~4% 酢酸エチル/石油エーテルの溶出液、TLC : 石油エーテル/酢酸エチル = 10/1、R_f = 0.67) によって精製して、化合物表題化合物 (30.0 g、110 mmol、収率 45.1%、純度 100%) を淡い黄色の固体として得た。LCMS : M+1, 273.

【0211】

ステップ B. 8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオール。EtOH (15 mL) 中の 2-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (947 mg、3.48 mmol、1.50 当量) および 7-クロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオール (0.50 g、2.32 mmol、1.0 当量) の溶液に、K₃PO₄ (1.50 M、4.64 mL、3.0 当量) および Ad₂nBuP Pd G3 (cataCXium (登録商標) A Pd G3) (253 mg、348 μmol、0.15 当量) を N₂ 下で添加した。混合物を 80℃ で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、水中 0.1% FA、0~40% ACN) によって精製して、表題化合物 (800 mg、収率 50%) を得た；白色の固体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.24-9.47 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.01-7.85 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.09-6.96 (m, 1H). LCMS [ESI, M+1] : 326.1.

【0212】

ステップ C. 2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d]ピリミジン。POCl₃ (10 mL) 中の 8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオール (800 mg、2.46 mmol、1.0 当量) の溶液に、DIEA (954 mg、7.38 mmol、1.29 mL、3.0 当量) を N₂ 下で添加した。混合物を 110℃ で 1 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、表題化合物 (900 mg、粗製) を得た。黒色の油。

【0213】

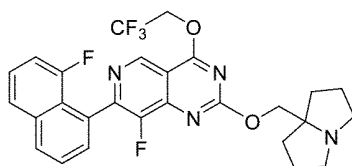
ステップ D. (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(2-クロロ-8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。DMAc (10 mL) 中の 2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d]ピリミジン (390 mg、872 μmol、純度 81%、1.0 当量) の溶液に、DIEA (338 mg、2.62 mmol、456 μL、3.0 当量) および tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (194 mg、916 μmol、1.05 当量) を添加した。混合物を 20℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、水中 0.1% FA、0~90% ACN) によって精製して、表題化合物 (420 mg、2つのステップでの収率 : 32%) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 4.80-4.51 (m, 2H), 4.50-4

. 27 (m, 2H), 3.95–3.56 (m, 2H), 2.04–1.93 (m, 2H), 1.85–1.72 (m, 2H), 1.53 (s, 9H). LCMS [ESI, M+1]: 538.2.

【0214】

中間体 20

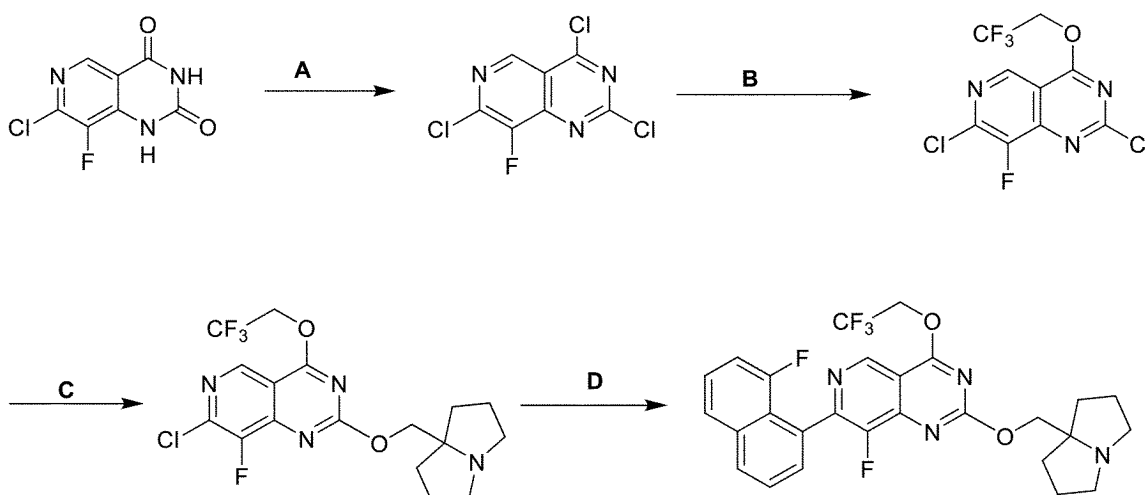
【化49】



10

8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化50】



20

30

ステップA. 2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン。トルエン(500mL)中の7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(100g、463mmol、1.00当量)の溶液に、POCl₃(213g、1.39mol、129mL、3.00当量)およびDIEA(179g、1.39mol、242mL、3.00当量)を0℃で添加した。混合物を110℃で5時間攪拌した。反応物を真空中で蒸留して(80℃、水ポンプ)、2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(100g、396.10mmol、収率85.39%)を茶色の油として得た。

【0215】

ステップB. 2,7-ジクロロ-8-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。トルエン(2L)中の2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(100g、396mmol、1.00当量)および2,2,2-トリフルオロエタノール(59.4g、594mmol、42.7mL、1.50当量)の溶液に、t-BuONa(152g、1.58mol、4.00当量)を25℃で添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、ブライン(3L×2)で洗浄し、減圧下で濃縮して、残留物を得ると、それを逆相HPLC(0.1%FA条件)によって精製して、2,7-ジクロロ-8-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(45.0g、140mmol、収率35.5%、純度99.0%)を茶色の

40

50

固体として得た。LCMS: M+1, 316.

【0216】

ステップC. 7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。2-メチルテトラヒドロフラン(400mL)中の(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(35.7g、253mmol、2.00当量)、DIEA(32.7g、253mmol、44.0mL、2.00当量)、および4ÅMS(40.0g)の混合物を、25℃で1時間攪拌した。次いで、2-メチルテトラヒドロフラン(400mL)中の2,7-ジクロロ-8-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(40.0g、126mmol、1.00当量)の溶液を添加し、得られた混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を、飽和NH₄Cl水溶液(1L×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、アセトニトリル(300mL)を用いて、25℃で30分間粉碎して、7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(26.0g、61.1mmol、収率48.3%、純度99.0%)を淡い黄色の固体として得た。LCMS: M+1, 421.

10

【0217】

ステップD. 8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。トルエン(170mL)中の7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(17.0g、40.4mmol、1.00当量)、2-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(16.4g、60.6mmol、1.50当量)、BrettPhosPdG3(4.25g、4.69mmol、1.16e-1当量)、K₃PO₄(1.5M、80.8mL、3.00当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、65℃で4時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液をトルエン(170mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相HPLC(0.1%FA条件)によって精製して、8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(10.85g、16.6mmol、収率41.2%、純度95.8%)を黄色の固体として得た。NMR: δ 9.28(s, 1H), 8.23(d, J=8.1Hz, 1H), 7.97(d, J=8.1Hz, 1H), 7.81-7.76(m, 1H), 7.68(dd, J=0.9, 7.2Hz, 1H), 7.61(dt, J=5.1, 7.9Hz, 1H), 7.34(dd, J=7.1, 13.3Hz, 1H), 5.47-5.37(m, 2H), 4.77-4.67(m, 2H), 3.56-3.49(m, 2H), 3.22(td, J=6.0, 11.7Hz, 2H), 2.27-2.00(m, 8H); LCMS: M+1, 531.

20

30

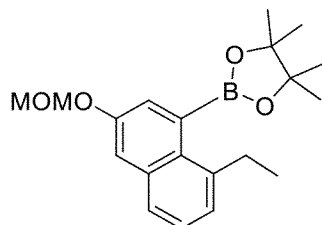
40

【0218】

中間体21

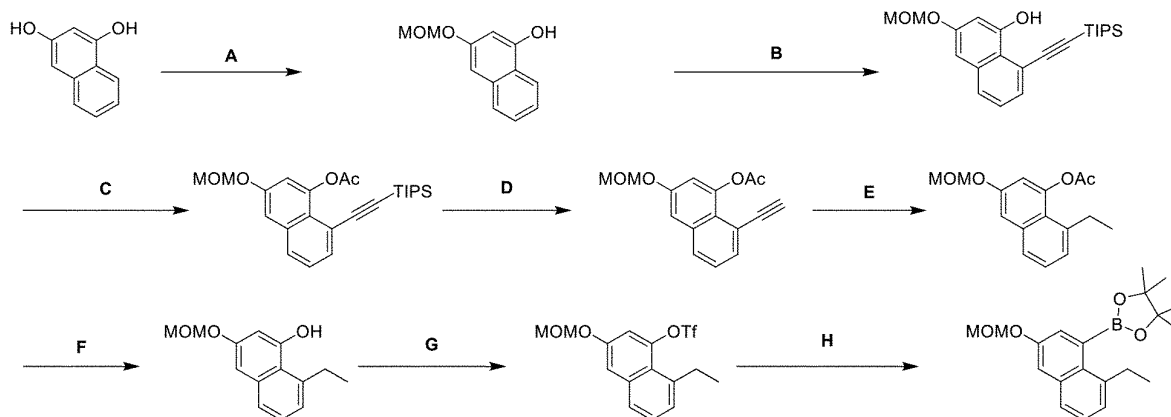
50

【化 5 1】



2-[8-エチル-3-(メトキシメトキシ)-1-ナフチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 5 2】



ステップ A. 3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-オール。ジクロロメタン (400 mL) 中のナフタレン-1,3-ジオール (50 g、312 mmol、1.0 当量) および DIEA (120 g、935 mmol、1.63 mL、3.0 当量) の溶液に、クロロ(メトキシ)メタン (27.5 g、342 mmol、1.1 当量) を、30 分間にわたって 0~5℃ で、滴下で添加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を、5℃ 未満で、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) でクエンチし、H₂O (300 mL) で希釈した。有機層を分離し、H₂O (100 mL) を添加した。混合物の pH を 10℃ 未満で、2 N HCl で 3~4 に調節した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1、8/1) によって精製して、表題化合物 (31.3 g、収率 49%) を得た。赤茶色の液体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ=8.17-8.08 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.02-6.63 (m, 2H), 5.38-5.28 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 3H)。

【0219】

ステップ B. 3-(メトキシメトキシ)-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ナフタレン-1-オール。DCE (200 mL) 中の 3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-オール (20 g、97.9 mmol、1.0 当量)、(ブromoエチニル)トリイソプロピルシラン (32 g、粗製)、K₂CO₃ (13.6 g、98.4 mmol、1.0 当量)、酢酸ナトリウム (2 g、24.4 mmol、0.25 当量)、およびジクロロロテニウム；1-イソプロピル-4-メチルベンゼン二量体 (9.00 g、14.7 mmol、0.15 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下で、40℃ で 13 時間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~50/1) によって精製して、表題化合物 (10.6 g、収率 28%) を得た。黄色の液体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.26 (s, 1H), 7.69 (dd, J=0.8, 8

． 4 H z , 1 H) , 7 . 5 0 (d d , J = 1 . 2 , 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 9 (m , 1 H) , 6 . 9 7 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 7 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 5 . 2 7 (s , 2 H) , 3 . 5 2 (s , 3 H) , 1 . 2 9 - 1 . 1 4 (m , 2 1 H) .

【 0 2 2 0 】

ステップ C . 3 - (メ ト キ シ メ ト キ シ) - 8 - (2 - ト リ イ ソ プ ロ ピ ル シ リ ル エ チ ニ ル) - 1 - ナ フ チ ル ア セ テ ー ト . ジ ク ロ ロ メ タ ン (1 0 0 m L) 中 の 3 - (メ ト キ シ メ ト キ シ) - 8 - (2 - ト リ イ ソ プ ロ ピ ル シ リ ル エ チ ニ ル) ナ フ タ レ ン - 1 - オ ー ル (1 0 g , 2 6 . 0 m m o l , 1 . 0 当 量) お よ び D I E A (8 . 4 0 g , 6 5 . 0 m m o l , 1 1 . 3 m L , 2 . 5 当 量) の 混 合 物 に 、 塩 化 ア セ チ ル (3 . 0 6 g , 3 9 . 0 m m o l , 2 . 7 8 m L , 1 . 5 当 量) を 0 ° C で 添 加 し た . 混 合 物 を 0 ° C で 0 . 5 時 間 攪 拌 し た . 完 了 後 、 混 合 物 を 、 水 (1 0 0 m L) で 希 釈 し て 、 分 離 し た . 水 相 を 、 ジ ク ロ ロ メ タ ン (5 0 m L) で 抽 出 し た . 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン (7 0 m L) で 洗 浄 し 、 Na_2SO_4 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 真 空 下 で 濃 縮 し た . 残 留 物 を 、 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (SiO_2 、 石 油 エ ー テ ル / 酢 酸 エ チ ル = 3 / 1) に よ っ て 精 製 し て 、 表 題 化 合 物 (9 g 、 収 率 8 0 %) を 得 た . 黄 色 の 油 . $R_f = 0 . 2 8$ (石 油 エ ー テ ル / 酢 酸 エ チ ル = 3 / 1) . $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , ク ロ ロ ホ ル ム - d) $\delta = 7 . 7 2$ (d d , J = 0 . 8 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 7 (d d , J = 1 . 2 , 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 6 (d d , J = 7 . 2 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 6 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 5 . 2 8 (s , 2 H) , 3 . 5 2 (s , 3 H) , 2 . 4 4 (s , 3 H) , 1 . 1 9 (s , 2 1 H) .

【 0 2 2 1 】

ステップ D . 8 - エ チ ニ ル - 3 - (メ ト キ シ メ ト キ シ) ナ フ タ レ ン - 1 - イ ル ア セ テ ー ト . D M F (9 0 m L) 中 の 3 - (メ ト キ シ メ ト キ シ) - 8 - (2 - ト リ イ ソ プ ロ ピ ル シ リ ル エ チ ニ ル) - 1 - ナ フ チ ル ア セ テ ー ト (9 . 3 g , 2 1 . 8 m m o l , 1 当 量) お よ び C s F (2 3 . 2 g , 1 5 3 m m o l , 5 . 6 3 m L , 7 当 量) の 混 合 物 を 、 2 5 ° C で 1 時 間 攪 拌 し た . 完 了 後 、 混 合 物 を 、 酢 酸 エ チ ル (1 5 0 m L) で 希 釈 し 、 ブ ラ イ ン (3 × 1 0 0 m L) で 洗 浄 し 、 Na_2SO_4 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 真 空 下 で 濃 縮 し た . 残 留 物 を 、 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (SiO_2 、 石 油 エ ー テ ル / 酢 酸 エ チ ル = 3 / 1) に よ っ て 精 製 し て 、 表 題 化 合 物 (2 . 5 g 、 収 率 4 2 %) を 得 た . 黄 色 の 油 . $R_f = 0 . 2 1$ (石 油 エ ー テ ル / 酢 酸 エ チ ル = 3 / 1) . [E S I , M + 1] : 2 7 1 . 2

【 0 2 2 2 】

ステップ E . [8 - エ チ ル - 3 - (メ ト キ シ メ ト キ シ) - 1 - ナ フ チ ル] ア セ テ ー ト . メ タ ノ ー ル (1 0 m L) 中 の [8 - エ チ ニ ル - 3 - (メ ト キ シ メ ト キ シ) - 1 - ナ フ チ ル] ア セ テ ー ト (2 . 5 g , 9 . 2 5 m m o l , 1 当 量) お よ び P d / C (6 0 m g 、 純 度 1 0 %) の 混 合 物 を 、 1 5 p s i で の H_2 下 で 、 2 5 ° C で 1 0 分 間 攪 拌 し た . 完 了 後 、 混 合 物 を 濾 過 し 、 真 空 下 で 濃 縮 し て 、 表 題 化 合 物 (2 . 1 g 、 収 率 8 3 %) を 得 る と 、 そ れ を さ ら に 精 製 す る こ と な く 次 の ス テ ッ プ で 使 用 し た . 黄 色 の 油 . [E S I , M - 4 1] : 2 3 3 . 3 .

【 0 2 2 3 】

ステップ F . 8 - エ チ ル - 3 - (メ ト キ シ メ ト キ シ) ナ フ タ レ ン - 1 - オ ー ル . T H F (2 0 m L) お よ び H_2O (6 m L) 中 の [8 - エ チ ル - 3 - (メ ト キ シ メ ト キ シ) - 1 - ナ フ チ ル] ア セ テ ー ト (2 g , 7 . 2 9 m m o l , 1 当 量) お よ び L i O H (8 7 3 m g , 3 6 . 5 m m o l , 5 当 量) の 混 合 物 を 、 2 5 ° C で 1 時 間 攪 拌 し た . 完 了 後 、 混 合 物 を 水 (5 0 m L) で 希 釈 し 、 酢 酸 エ チ ル (2 × 5 0 m L) で 抽 出 し た . 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン で 洗 浄 し た . 残 留 物 を 、 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (SiO_2 、 石 油 エ ー テ ル / 酢 酸 エ チ ル = 5 / 1) に よ っ て 精 製 し て 、 表 題 化 合 物 (1 . 4 2 g 、 収 率 6 6 %) を 得 た . 黄 色 の 油 . $R_f = 0 . 2 6$ (石 油 エ ー テ ル / 酢 酸 エ チ ル = 5 / 1) . $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , ク ロ ロ ホ ル ム - d) $\delta = 7 . 5 3$ (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 (t , J = 3 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (d ,

$J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.55 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.30 (q, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H), 1.33 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H).

【0224】

ステップG. [8-エチル-3-(メトキシメトキシ)-1-ナフチル]トリフルオロメタンスルホネート。ジクロロメタン (20 mL) 中の8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-オール (1.4 g、6.03 mmol、1当量) およびDIEA (3.12 g、24.1 mmol、4.20 mL、4当量) の混合物に、 TF_2O (2.55 g、9.04 mmol、1.49 mL、1.5当量) を -40°C で添加した。混合物を -40°C で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を、水 (20 mL) で希釈して、分離した。水相を、ジクロロメタン (10 mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5/1、 $R_f = 0.67$) によって精製して、表題化合物 (1.87 g、収率83%) を得た。黄色の油。 $R_f = 0.67$ (石油エーテル/酢酸エチル=5/1)。

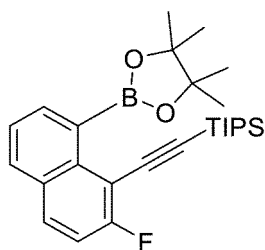
【0225】

ステップH. 2-[8-エチル-3-(メトキシメトキシ)-1-ナフチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (20 mL) 中の[8-エチル-3-(メトキシメトキシ)-1-ナフチル]トリフルオロメタンスルホネート (1.8 g、4.94 mmol、1当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (3.14 g、12.4 mmol、2.5当量)、 KOAc (1.21 g、12.4 mmol、2.5当量)、および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (362 mg、494 μmol 、0.1当量) の混合物を、 110°C で2時間攪拌した。完了後、混合物を水 (20 mL) で希釈し、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 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=30/1) によって精製して、表題化合物 (810 mg、収率46%) を得た。黄色の油。 $R_f = 0.7$ (石油エーテル/酢酸エチル=10/1)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.60$ (dd, $J = 0.8, 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.42 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.40 – 7.33 (m, 2 H), 7.27 – 7.24 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.19 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 1.45 (s, 12 H), 1.36 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H).

【0226】

中間体22

【化53】



((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン

10

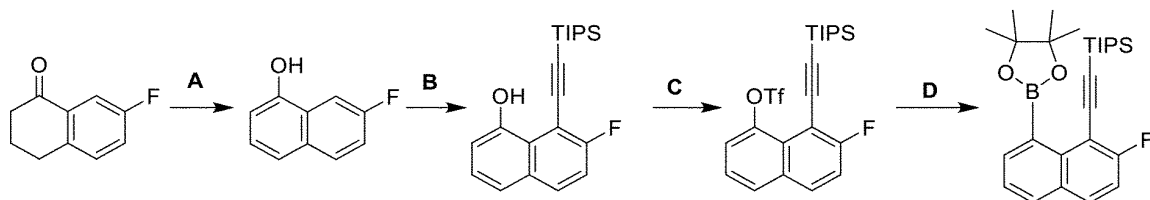
20

30

40

50

【化 5 4】



ステップA．7-フルオロナフタレン-1-オール。酢酸（1.50L）中の7-フルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1（2H）-オン（75.0g、457mmol、1.00当量）およびAcOH（33%、7.50mL）中の臭化水素の溶液に、酢酸（50mL）中の臭素（80.3g、503mmol、25.9mL、1.1当量）を0℃で添加し、混合物を25℃で3時間撹拌した。混合物をDCM（1.5L）で希釈し、水（3×500mL）で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、茶色の油を得ると、それをDMF（750mL）中に溶解した。臭化リチウム（67.4g、777mmol、19.5mL、1.70当量）、炭酸リチウム（57.4g、777mmol、1.70当量）を添加した。反応混合物を160℃で3.5時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（1.00L）で希釈し、ブライン（2×500mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～5／1）によって精製して、表題化合物（61.0g、収率82%）を得た。茶色の固体；¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ＝7.84－7.77（m，2H），7.44（d，J＝8.0Hz，1H），7.31－7.24（m，2H），6.84（d，J＝7.6Hz，1H），5.39（s，1H）。

【0227】

ステップB．7-フルオロ-8-（2-トリイソプロピルシリルエチニル）ナフタレン-1-オール。DCE（500mL）中の（プロモエチニル）トリイソプロピルシラン（72.0g、275mmol、1.20当量）および7-フルオロナフタレン-1-オール（37.2g、230mmol、1.0当量）の溶液に、ジクロロルテニウム；1-イソプロピル-4-メチル-ベンゼン（21.1g、34.4mmol、0.15当量）、K₂CO₃（31.7g、230mmol、1.0当量）、およびNaOAc（3.77g、45.9mmol、0.20当量）を添加した。混合物を40℃で12時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～50／1）によって精製して、表題化合物（73.0g、収率93%）を得た。黄色の油；¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 9.10（s，1H），7.79（dd，J＝5.6，8.8Hz，1H），7.41－7.33（m，2H），7.23（t，J＝8.8Hz，1H），7.08－7.00（m，1H），1.24－1.14（m，21H）；LCMS [ESI，M+1，2M+1]：343.1，685.3。

【0228】

ステップC．[7-フルオロ-8-（2-トリイソプロピルシリルエチニル）-1-ナフチル]トリフルオロメタンスルホネート。DCM（600mL）中の7-フルオロ-8-（2-トリイソプロピルシリルエチニル）ナフタレン-1-オール（73.0g、213mmol、1.00当量）の溶液に、DIEA（55.1g、426mmol、74.2mL、2.00当量）およびTf₂O（90.2g、320mmol、52.7mL、1.50当量）を-40℃で添加した。混合物を-40℃で0.5時間撹拌した。合わせた反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。混合物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～50／1）によって精製して、表題化合物（78.0g、収率77%）を得た。黄色の固体；¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 7.88－7.79（m，2H），7.59－7.52（m，1

H), 7.46 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.8 Hz, 1H), 1.32–1.16 (m, 21H).

【0229】

ステップD. ((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシリル。ジオキサン(6.00 mL)中の[7-フルオロ-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル]トリフルオロメタンスルホネート(20.0 g、42.1 mmol、1.00当量)およびビス(ピナコラート)ジボロン(16.0 g、63.2 mmol、1.50当量)の溶液に、KOAc(8.27 g、84.3 mmol、2.0当量)およびPd(dppf)Cl₂(3.08 g、4.21 mmol、0.10当量)を添加した。混合物を110℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1)によって精製して、表題化合物(9.0 g、収率47%)を得た。黄色の固体; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.85–7.75 (m, 3H), 7.43 (dd, J=7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 1H), 1.45 (s, 12H), 1.21–1.14 (m, 21H); LCMS [ESI, M+1]: 453.2.

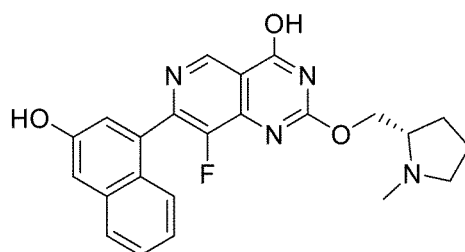
10

【0230】

中間体23

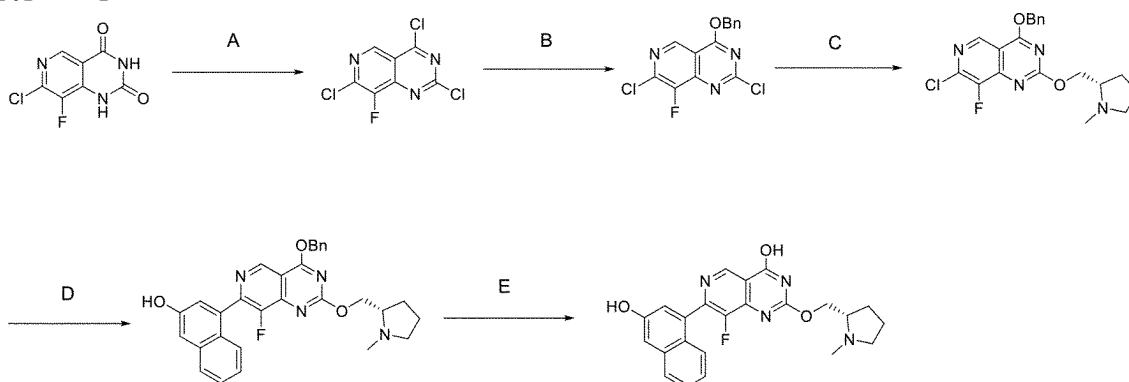
【化55】

20



(S)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール
【化56】

30



40

ステップA. 2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン。7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.93 g、4.3 mmol)を含むフラスコに、POCl₃(8 mL、86 mmol)を添加した。混合物を氷浴で冷却し、DIPEA(2 mL、13 mmol)を添加した。氷浴を除去し、混合物を100℃で20時間攪拌した。溶液を冷却し、濃縮して、茶色の油を得た。油をDCM中に溶解し、溶液を、K₃PO₄(37%、10 mL)および氷(20 g)の混合物でクエンチした。混合物を10分間攪拌した。2つの層を分離

50

し、有機層をブラインでさらに洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗 2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジンを得ると、それを収率 100%と想定して精製することなく直ちに使用した。

【0231】

ステップ B. 4-(ベンジルオキシ)-2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン。粗 2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (1.5 g, 4.3 mmol) を含むフラスコに、分子篩 (3 Å, 0.4 g)、1, 4-ジオキサン (22 mL)、ベンジルアルコール (0.50 mL, 4.7 mmol)、および DIPEA (2.0 mL, 13 mmol) を添加した。混合物を、 N_2 下で、60°C で 7 時間撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、EtOAc で希釈した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、0~25% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4-(ベンジルオキシ)-2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (0.68 g, 49%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 324.1 (M+H)。

【0232】

ステップ C. (S)-4-(ベンジルオキシ)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。1, 4-ジオキサン (40 mL) 中の 4-(ベンジルオキシ)-2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (1.3 g, 4.0 mmol) の溶液に、(S)-((1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール (0.67 mL, 5.6 mmol)、続いて、 Cs_2CO_3 (3.27 g, 10 mmol) を添加した。混合物を、 N_2 下で、80°C で 3 時間加熱し、続いて、室温で 15 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を濾過し、残留物を、分取 C18 HPLC (Gilson、修飾剤として 0.1% TFA を用いる 0~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製した。所望の画分を合わせ、 Na_2CO_3 (2M) で塩基性化し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、(S)-4-(ベンジルオキシ)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (0.91 g, 56%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 403.1 (M+H)。

【0233】

ステップ D. (S)-4-(4-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール。ジオキサン (16 mL) 中の 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)ナフタレン-2-オール (0.58 g, 2.1 mmol)、(S)-4-(ベンジルオキシ)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (0.66 g, 1.6 mmol)、 Na_2CO_3 (2 mL, 4 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.19 g, 0.16 mmol) の溶液を含むフラスコを、 N_2 でスパージした。混合物を、 N_2 下で、80°C で 7 時間加熱し、室温まで冷却した。得られた混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、分取 C18 HPLC (Gilson、0.1% TFA を用いる 5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製した。所望の画分を合わせ、 NaHCO_3 (飽和) で塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-4-(4-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール (0.39 g, 収率 46%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 511.2 (M+H)。

【0234】

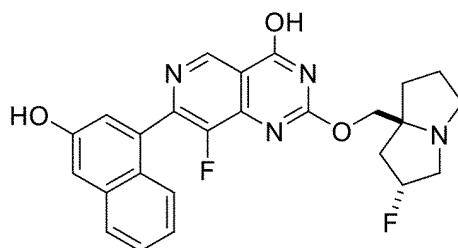
ステップ E. (S)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-

2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール。攪拌棒を備えたフラスコに、Pd/C (160mg、0.15mmol) を添加した。EtOAc (15mL) 中の (S)-4-(4-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール (0.39g、0.75mmol) の溶液を添加した。フラスコをセブタムで密閉し、H₂のバルーン下で、室温で15時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、セライトをDCM/MeOH (2:1、200mL) でさらに洗浄した。合わせた有機物を濃縮し、乾燥させて、(S)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール (0.29g、収率92%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 421.2 (M+H)。

【0235】

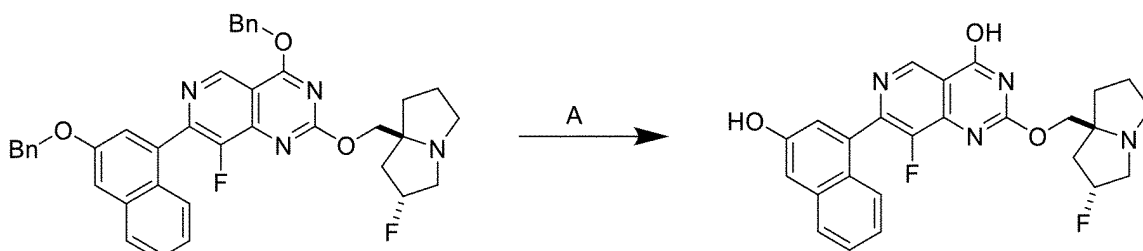
中間体24

【化57】



8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール (ラセミ、トランス)

【化58】



4-(ベンジルオキシ)-7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。ステップCでラセミ((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに、およびステップDで2-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを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)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、中間体23に従って合成した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 645.3 (M+H)。

【0236】

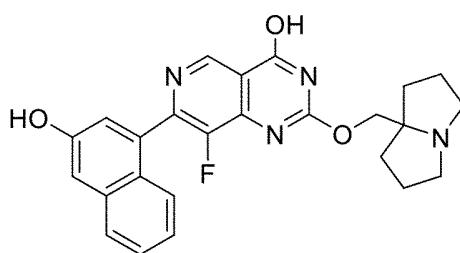
ステップA. 8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール。DCM (200mL) 中の4-(ベンジルオキシ)-7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-

フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(1.0g、1.6mmol)に、-70℃で、1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン(1.2g、7.8mmol)を添加し、トリクロロボラン(8.0mL、7.7mmol)を滴下で添加した。反応物を-70℃で30分間攪拌し、0℃まで温めた。反応物を0℃で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃(150mL)でクエンチした。水層をIPA/DCM(20%、3回)で抽出した。合わせた有機相を次いで、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料を、エーテルを用いて粉碎し、固形分を濾過して、8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オール(0.59g、収率82%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 465.1(M+H).

【0237】

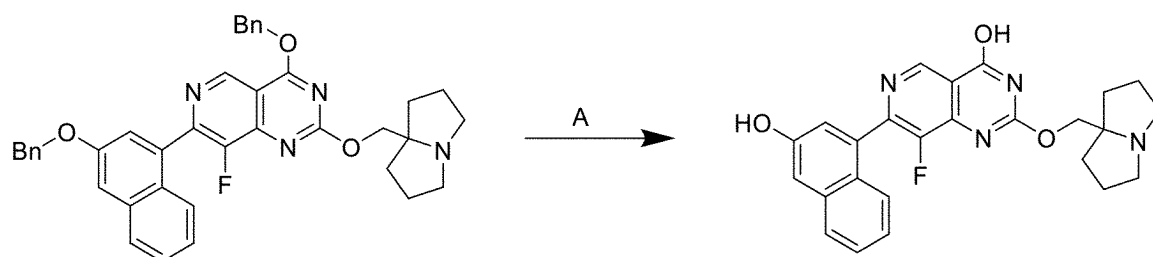
中間体25

【化59】



8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オール

【化60】



4-(ベンジルオキシ)-7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。ステップCでテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに、およびステップDで2-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを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)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、中間体23に従って合成した。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 627.3(M+H).

【0238】

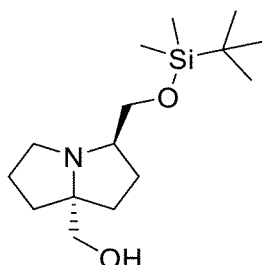
ステップA. 8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オール。THF/MeOH(10mL/6mL)中の4-(ベンジルオキシ)-7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3

−d] ピリミジン (5.3 g、8.38 mmol) に、Pd(OH)₂/C (4.7 g、3.4 mmol) を添加した。混合物をN₂およびH₂でフラッシュし、次いで、45 psiのH₂で16時間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過し、セライトを20% MeOH/DCMで洗浄した。濾液を濃縮して、8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール (2.1 g、収率56%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 447.3 (M+H)。

【0239】

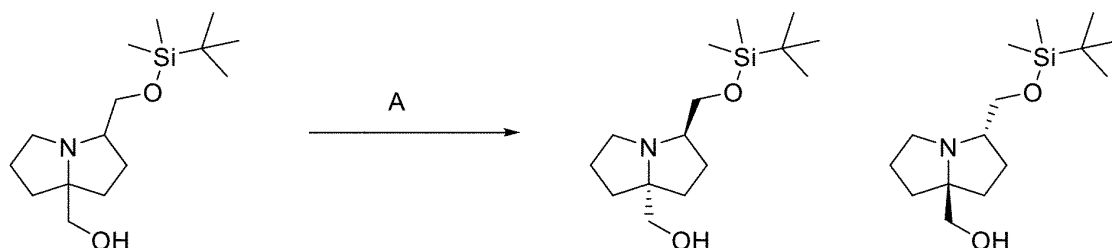
中間体26

【化61】



((3R, 7aR)-3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-1H-pyrolizine-7a(5H)-yl)methanol

【化62】



((3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-1H-pyrolizine-7a(5H)-yl)methanol)の混合物を、70 mL/分の流量および220 nMでのモニタリングで、100バールの圧力で、20%メタノール/CO₂で溶出する、1 mLのメタノール中20 mg/mLの化合物溶液を注入するAD-H (3 x 25 cm) カラムを使用するキラルSFCを使用して、Lotus Separation sによって分離した。

【0240】

以下の実施例は、本発明のさらに特定の実施形態を説明することを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図していない。

【0241】

実施例1

10

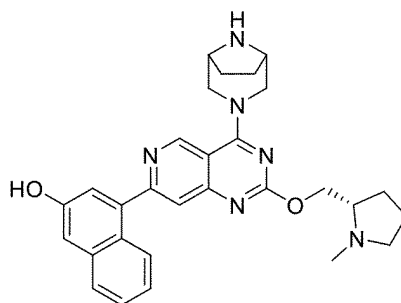
20

30

40

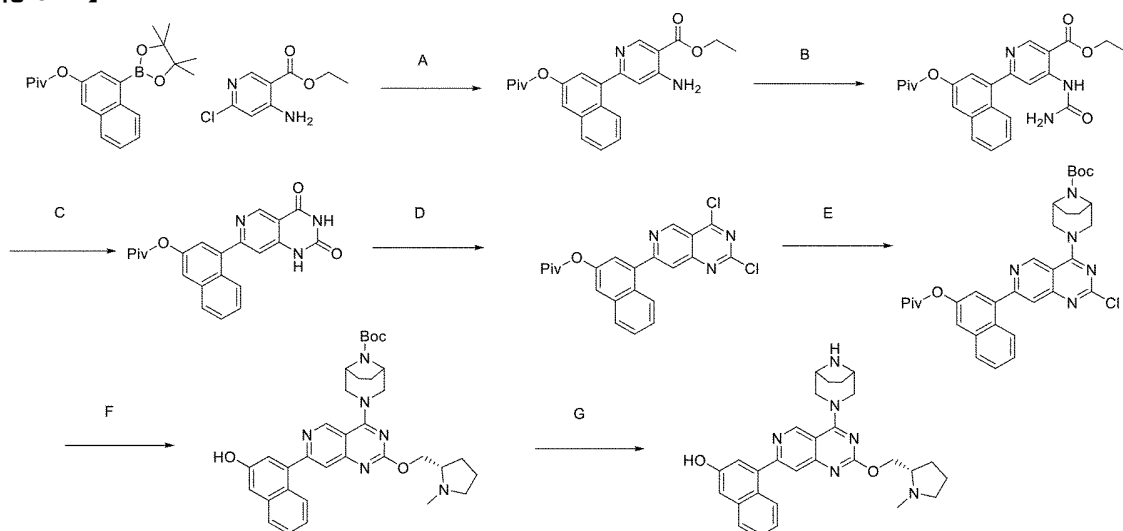
50

【化 6 3】



4- (4- ((1 R, 5 S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -2- (((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オールトリス-塩酸塩

【化 6 4】



ステップ A. エチル 4-アミノ-6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ニコチネート。ジオキサン中のエチル 4-アミノ-6-クロロニコチネート (0.850 g、4.24 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (2.00 M 溶液、10.6 ml、21.2 mmol) および 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)ナフタレン-2-イルピバレート (2.25 g、6.36 mmol) を添加し、反応物を窒素で 15 分間スパージした。混合物に、Xphos (0.150 g、0.318 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.150 g、0.159 mmol) を添加し、反応物を 80℃で 24 時間加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、溶出液として 0~100% EtOAc / CH_2Cl_2 を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 4-アミノ-6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ニコチネート (1.23 g、3.13 mmol、収率 74.0%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 393.2 (M+H)。

【0242】

ステップ B. エチル 6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4-ウレイドニコチネート。0℃まで冷却した CH_2Cl_2 (5.48 ml、0.20 M) 中の 20% ホスゲン (813 mg、1.64 mmol) の溶液に、 CH_2Cl_2 (5.48 ml) 中のエチル 4-アミノ-6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ニコチネート (430 mg、1.10 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (393 μL 、2.19 mmol) の溶液を添加した。反応物を、周囲温度に温めながら 1 時間攪拌した。反応混合物に、ジオキサン (4.40 ml、2.19

mmol) 中のアンモニアを添加し、得られた混合物をさらに1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残留物をMeOHで希釈し、濾過して、固体を収集し、MeOH(2回)で洗浄した。固体を真空中で24時間乾燥させて、エチル6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4-ウレイドニコチネート(337mg、0.774mmol、70.6%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 436.3(M+H)。

【0243】

ステップC. 4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート。トルエン(10.0ml、0.269mmol)中のエチル6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4-ウレイドニコチネート(130mg、0.269mmol)およびCs₂CO₃(500mg、1.53mmol)の溶液を、還流で1時間加熱した。反応混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで洗浄し、HCl(6N)でpH5に酸性化した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート(118mg、0.273mmol、純度90%、収率100%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 393.2(M+H)。

【0244】

ステップD. 4-(2,4-ジクロロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート。4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート(104mg、0.240mmol)、ホスホリルトリクロリド(0.500ml、5.37mmol)、およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.209ml、1.20mmol)の混合物を、100℃で加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、水(3mL)とEtOAc(20mL)とに分配した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、さらに精製することなく使用した。4-(2,4-ジクロロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート(70.0mg、0.168mmol、70%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 426.1(100%) / 428.1(60%)(M, M+2)。

【0245】

ステップE. tert-ブチル3-(2-クロロ-7-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N,N-ジメチルアセトアミド(1.00ml)中の4-(2,4-ジクロロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート(70.0mg、0.164mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(42.4mg、0.328mmol)、およびtert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(52.3mg、0.246mmol)の溶液を、周囲温度で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を、EtOAcと10%NaHCO₃とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、20~50%EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル3-(2-クロロ-7-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(22.0mg、0.037mmol、22.3%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 602.3(100%) / 604.3(30%)(M, M+2)。

【0246】

ステップF. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(3-ヒドロキシナフタレ

10

20

30

40

50

ン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド
[4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ
ン-8-カルボキシレート。ジオキサン (0. 500 mL) 中のtert-ブチル3-(
2-クロロ-7-(3-(ピバロイルオキシ) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-
d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カル
ボキシレート (22. 0 mg、0. 037 mmol)、(S)-(1-メチルピロリジ
ン-2-イル) メタノール (13. 0 mg、0. 110 mmol)、Cs₂CO₃ (36
. 0 mg、0. 11 mmol) の混合物を、アルゴンでスパージし、80℃で5時間加熱
した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、EtOAcと水とに分配した。有機相を水、ブ
ラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、5% MeOH
+ 0. 5% NH₄OH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精
製して、所望の生成物 (11. 0 mg、0. 018 mmol、50. 0%) を得た。LC
MS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 597. 4 (M+H) .

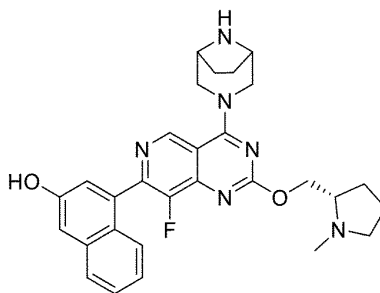
【0247】

ステップG. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オ
クタン-3-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピ
リド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オールトリス-塩酸塩。C
H₂Cl₂ (0. 500 mL) 中のtert-ブチル3-(7-(3-ヒドロキシナフタ
レン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリ
ド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オク
タン-8-カルボキシレート (11. 0 mg、0. 018 mmol) の攪拌溶液に、ジオ
キサン (922 μL、3. 69 mmol) 中の冷4N HClを添加し、反応混合物を周
囲温度で2時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、4-(4-((1R, 5S)-3,
8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-2-(((S)-1-メチル
ピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタ
レン-2-オールトリス-塩酸塩 (11. 0 mg、0. 018 mmol、100%) を得
た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 497. 3 (M+H) .

【0248】

実施例2

【化65】



4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イ
ル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピ
リド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オールビス (2, 2, 2-
トリフルオロアセテート)

10

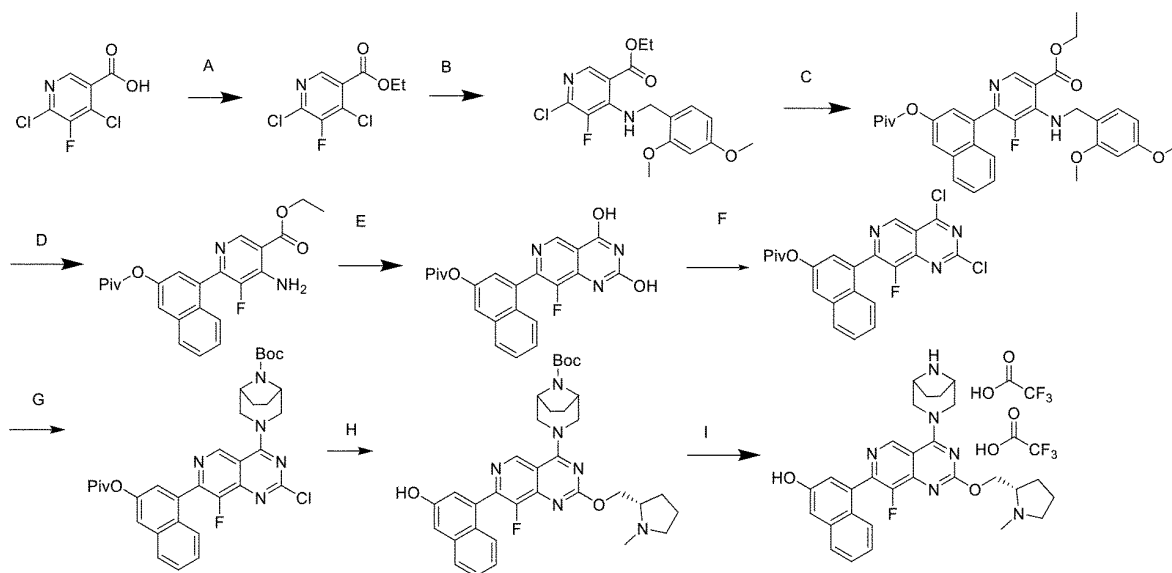
20

30

40

50

【化 6 6】



ステップ A. エチル 4, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチネート。エタノール (23 8 ml、47.6 mmol) 中の 4, 6-ジクロロ-5-フルオロ-3-ピリジナルカルボン酸 (10.0 g、47.6 mmol) の溶液を、80℃で加熱し、チオニルクロリド (6.95 ml、95.2 mmol) をコンデンサにより滴下で添加した。混合物を 65℃で一晩攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を、EtOAc/水に分配した。有機層を NaHCO₃ で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、0~100 酢酸エチル/ヘキサン の勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製された残留物を得た。生成物の画分を収集し、濃縮して、所望の生成物 (9.61 g、40.4 mmol、85%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 237.9 (100%), 240.1 (50%) (M, M+2)。

【0249】

ステップ B. エチル 6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロニコチネート。ジオキサン (15.8 ml、3.15 mmol) 中のエチル 4, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチネート (750 mg、3.15 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1.38 ml、7.88 mmol) の混合物に、2, 4-ジメトキシベンジルアミン (521 μL、3.47 mmol) を添加し、混合物を 40℃で 18 時間加熱した。混合物を EtOAc および水で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc (3 回) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~25% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロニコチネート (862 mg、2.34 mmol、収率 74%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 369.1 (M+H)。

【0250】

ステップ C. エチル 4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロ-6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ニコチネート。ジオキサン (11.7 ml) 中のエチル 6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロニコチネート (0.862 g、2.34 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (2.0 M、5.84 ml、11.7 mmol) および 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)ナフタレン-2-イルピバレート (1.04 g、2.92 mmol) を添加し、反応混合物を、アルゴンでスパージし、続いて、Pd₂dba₃ (0.080 g、0.088 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル (0.084 g 50

、0.175 mmol) (XPhos) を添加した。混合物を80℃で5時間加熱した。反応物を、セライトを通して濾過し、EtOAcで希釈し、有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、溶出液として0~25% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル4-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5-フルオロ-6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ニコチネート(835 mg、1.49 mmol、収率64%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 561.2 (M+H)。

【0251】

ステップD. エチル4-アミノ-5-フルオロ-6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ニコチネート。CH₂Cl₂ (14.4 ml) 中のエチル4-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5-フルオロ-6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ニコチネート(810 mg、1.44 mmol)の混合物を、TFA (1.11 ml、14.4 mmol) で、0℃で処理した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を、飽和NaHCO₃の溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をMg₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、エチル4-アミノ-5-フルオロ-6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ニコチネート(528 mg、1.29 mmol、収率89%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 411.2 (M+H)。

【0252】

ステップE. 4-(8-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート。0℃でのTHF (6.48 ml、3.24 mmol) 中のエチル4-アミノ-5-フルオロ-6-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ニコチネート(1.33 g、3.24 mmol)の溶液に、トリクロロアセチルイソシアネート(0.461 ml、3.89 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、MeOH (16.2 ml、3.24 mmol) およびアンモニア(16.2 ml、3.24 mmol) (MeOH中の7M)を残留物に添加した。混合物を70℃で2時間加熱した。溶媒を真空中で除去した(熱なし)。残留物をCH₂Cl₂で希釈し、固形分を濾過によって除去し、生成物の最初の収穫(941 mg)を得た。濾液を0~100% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、202 mgさらに多い生成物を得た。4-(8-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート(合計1.14 g、1.96 mmol、収率60.4%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 408.1 (M+H)。

【0253】

ステップF. 4-(2,4-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート。オキシ塩化リン(1.39 ml、0.278 mmol)中の4-(8-フルオロ-2,4-ジヒドロキシピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート(162 mg、0.278 mmol)の混合物を、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(139 μL、0.278 mmol)で処理した。混合物を110℃で18時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させた。残留物を、CH₂Cl₂で溶解し、NaHCO₃(飽和水溶液)で洗浄し、層を分離した。有機物を濾過し、真空中で濃縮し、4-(2,4-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート(149 mg、0.168 mmol、収率60.2%、粗製物を使用)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 444.1 (100%), 446 (70%) (M, M+2)。

【0254】

ステップG. tert-ブチル(1R,5S)-3-(2-クロロ-8-フルオロ-7

ー (3- (ピバロイルオキシ) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。DMA (1. 51 mL) 中の4- (2, 4-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-イルピバレート (149 mg、0. 302 mmol) および8-boc-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (51. 3 mg、0. 241 mmol) の混合物を、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (264 μ L、1. 51 mmol) を室温で処理した。混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を水で希釈し、水層をEtOAc (3回) で抽出した。合わせた有機層を、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~20% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3- (2-クロロ-8-フルオロ-7- (3- (ピバロイルオキシ) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (77. 0 mg、0. 124 mmol、収率41%) で得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 620. 2 (100%), 621. 3 (40%) (M, M+2)。

【0255】

ステップH. tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル (1R, 5S) -3- (2-クロロ-8-フルオロ-7- (3- (ピバロイルオキシ) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (77 mg、0. 12 mmol) およびジオキサン (1. 24 mL) の混合物を、(S) - (1-メチルピロリジン-2-イル) メタノール (21. 0 mg、0. 18 mmol) およびCs₂CO₃ (81. 0 mg、0. 250 mmol) で、室温で処理した。混合物を70℃で18時間攪拌した。混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液) で希釈し、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~20% MeOH/CH₂Cl₂+0. 25% NH₄OHで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (17. 0 mg、0. 022 mmol、収率18%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 615. 3 (100%) (M+H)。

【0256】

ステップI. 4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オールビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。CH₂Cl₂ (163 μ L) 中のtert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (10. 0 mg、0. 016 mmol) の溶液に、TFA (13. 0 μ L、0. 160 mmol) を0℃で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0. 1% TFAを用いる5~95% CH₃CN/H₂O) によって精製して、4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オールビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (9. 00 mg、0. 012 mmol、収率74%) を得た。LCMS (MM-ES+AP

10

20

30

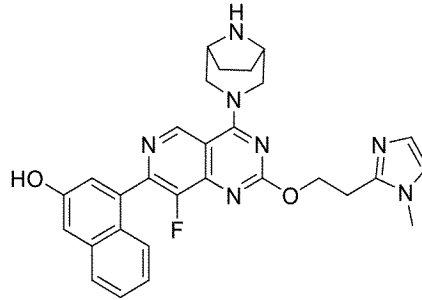
40

50

CI, Pos) : m/z 515.2 (100%) (M+H).
【0257】

実施例 3

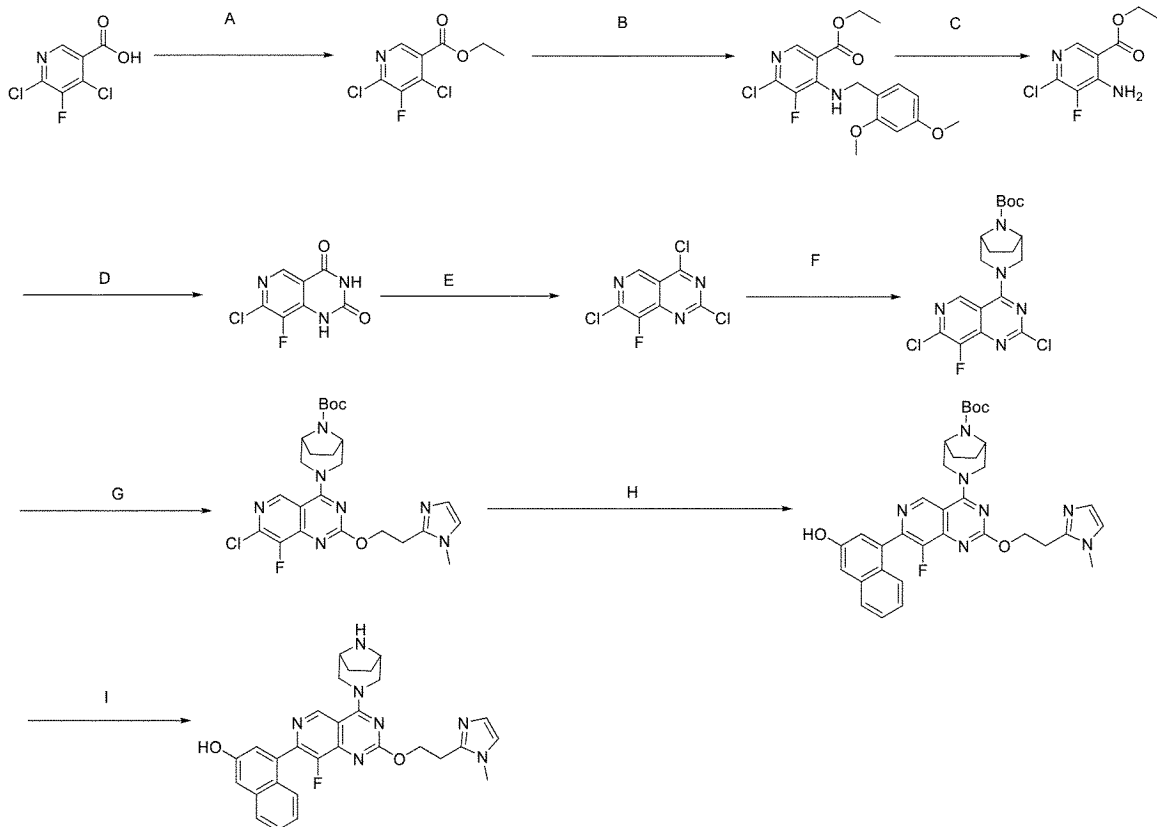
【化67】



10

4-(4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

【化68】



20

30

ステップA. エチル 4,6-ジクロロ-5-フルオロニコチネート: エタノール (1191 mL) 中の 4,6-ジクロロ-5-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (50 g, 238 mmol) の溶液を 80℃で加熱し、チオニルクロリド (34.8 mL, 476 mmol) を滴下で添加した。混合物を 65℃で攪拌し、次いで、冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc と水とに分配し、有機相を、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 4,6-ジクロロ-5-フルオロニコチネート (50.4 g, 収率 89%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 248.1 (M+H).

【0258】

ステップB. エチル 6-クロロ-4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5

40

50

ーフルオロニコチネート：ジオキサン（605 mL）中のエチル 4, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチネート（50.4 g、212 mmol）およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（92.4 mL、529 mmol）の混合物に、2, 4-ジメトキシベンジルアミン（35.0 mL、233 mmol）を添加し、混合物を50℃で18時間攪拌した。混合物を、EtOAcと水とに分配し、水層をEtOAc（2回）で抽出した。合わせた有機相を、濾過し、シリカゲル上に乾燥充填し、0~50% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 6-クロロ-4-（（2, 4-ジメトキシベンジル）アミノ）-5-フルオロニコチネート（55.0 g、収率70%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 369.1（M+H）。

10

【0259】

ステップC. エチル 4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロニコチネート：0℃でのCH₂Cl₂（19.2 mL）中のエチル 6-クロロ-4-（（2, 4-ジメトキシベンジル）アミノ）-5-フルオロニコチネート（1.06 g、2.87 mmol）の溶液を、TFA（4.43 mL、57.5 mmol）で、滴下で処理した。混合物を45分間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂（30.0 mL）で希釈し、1M K₃PO₄（30.0 mL）で処理した。混合物を、GF紙を通して濾過し、濾液層を分離した。水層をCH₂Cl₂（2×20 mL）で抽出し、合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロニコチネート（657 mg、収率105%）を白色の固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 219.0（M+H）。

20

【0260】

ステップD. 7-クロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオン：THF（6 mL）中のエチル 4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロニコチネート（628 mg、2.87 mmol）の懸濁液に、0℃まで冷却し、トリクロロアセチルイソシアネート（0.410 mL、3.45 mmol）を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残留物を、MeOH（14.4 mL）中に懸濁し、0℃まで冷却し、アンモニア（MeOH中7M、14.4 mL、101 mmol）で処理した。混合物を室温で16時間攪拌した。固形分を濾過し、メタノールで洗浄し、真空中で乾燥させて、7-クロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオン（656 mg、収率106%）を白色の固体として得た。

30

【0261】

ステップE. 2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン：オキシ塩化リン（15.4 mL、3.08 mmol）中の7-クロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオール（663 mg、3.08 mmol）の混合物を、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（1.54 mL、3.08 mmol）で処理した。混合物を110℃まで加熱し、そこで18時間攪拌した。冷却した混合物を真空中で濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂中に溶解し、水（3回）および飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層を濾過し、真空中で濃縮し、2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン（656 mg、2.60 mmol、収率85%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 219.0（M+H）。

40

【0262】

ステップF. tert-ブチル（1R, 5S）-3-（（2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート：0℃でのDMA（2.5 mL）中の2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン（254 mg、0.500 mmol）の溶液を、8-Boc-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン（85.4 mg、0.400 mmol）およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミ

50

ン (439 μ L、2.52 mmol) で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、EtOAcと水とに分配した。水層をEtOAc (2回) で抽出し、合わせた有機相を濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~50% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (110 mg、収率51%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 429.1 (M+H)。

【0263】

ステップG. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート: ジオキサン (11.7 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (50.0 mg、0.117 mmol) の混合物を、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オール (29.5 mg、0.233 mmol) および Cs₂CO₃ (114 mg、0.350 mmol) で処理し、70℃で18時間攪拌した。混合物をブライン (40 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (34.3 mg、収率57%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 518.2 (M+H)。

【0264】

ステップH. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート: ジオキサン (662 μ L) 中の 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) ナフタレン-2-オール (26.8 mg、0.099 mmol)、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (34.3 mg、0.066 mmol)、K₂CO₃ (0.099 mL、2.00 M、0.200 mmol)、および Pd(PPh₃)₄ (7.65 mg、0.007 mmol) の混合物を、アルゴンでスパージし、85℃で18時間加熱し、次いで、室温で48時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、15~100% EtOAc/ヘキサンで溶出し、次いで、再度0~10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (23.7 mg、収率57%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 626.3 (M+H)。

【0265】

ステップI. 4-(4-(1R, 5S) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2

10

20

30

40

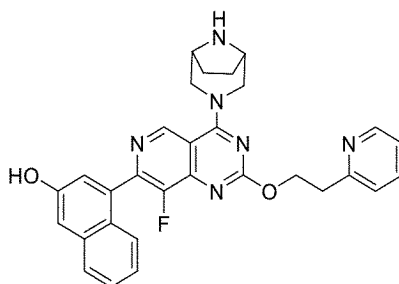
50

ーイル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール: 0℃でのCH₂Cl₂ (0.760mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (23.7mg、0.038mmol) の溶液に、TFA (58.4μL、0.758mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、TFA (58.4μL、0.758mmol) を添加した。さらに2時間攪拌した後、溶液を、飽和NaHCO₃ (20mL) およびEtOAc (15mL) の混合物に注ぎ入れた。水層をEtOAc (2×15mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~20% MeOH/CH₂Cl₂、2% NH₄OHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、次いで、Gilson分取HPLC (20分間にわたって0~95% ACN/水/0.1% TFA) によって精製した。純粋な画分を、飽和NaHCO₃ (20mL) およびEtOAc (15mL) の混合物に添加した。水層をEtOAc (2×15mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール (9mg、収率43%) をベージュ色のフィルムとして得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 526.2 (M+H).

【0266】

実施例 4

【化69】



4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(ピリジン-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

2-(ピリジン-2-イル) エタン-1-オールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した (28.1mg、64%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 523.2 (M+H).

【0267】

実施例 5

10

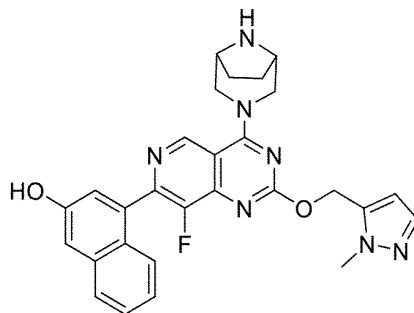
20

30

40

50

【化 7 0】



10

4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

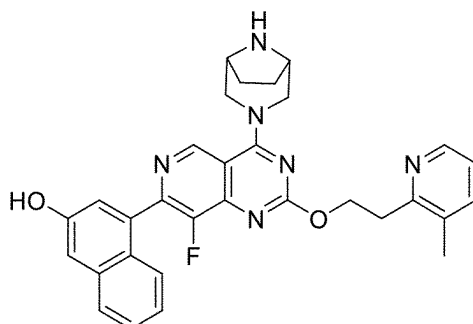
(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノールを2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した (23. 7mg、63%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 512. 2 (M+H)。

【0268】

実施例6

20

【化 7 1】



30

4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- (2- (3-メチルピリジン-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

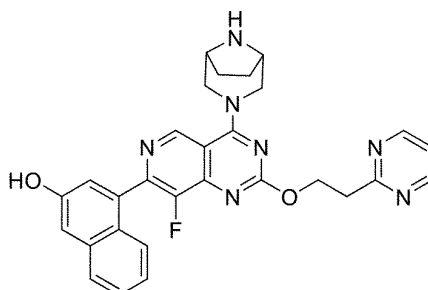
2- (3-メチルピリジン-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した (14. 9mg、30%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 537. 2 (M+H)。

【0269】

実施例7

40

【化 7 2】



50

4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(ピリミジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

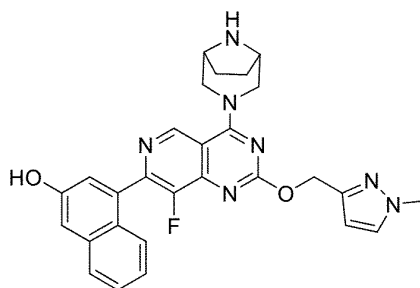
2-(ピリミジン-2-イル)エタン-1-オールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(7.1mg、x mmol、17%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 524.2 (M+H)。

【0270】

実施例8

【化73】

10



4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(9.2mg、11%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 512.2 (M+H)。

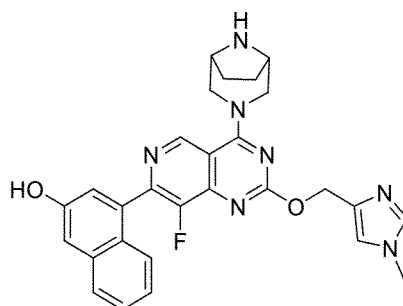
【0271】

実施例9

【化74】

20

30



4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(8.6mg、36%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 512.2 (M+H)。

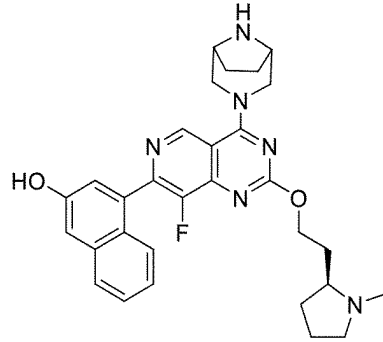
【0272】

実施例10

40

50

【化 7 5】



10

4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

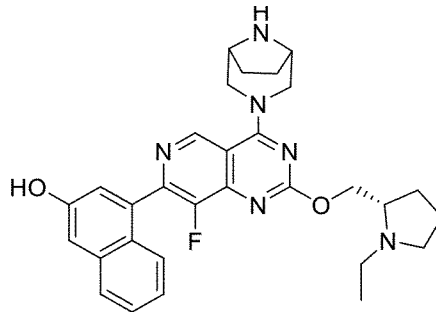
(S)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)ethanol)を2-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethanol)の代わりに用いて、実施例3のステップG~Iと同様に合成した(1.03mg、0.00195mmol、3.5%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 529.3 (M+H)。

【0273】

20

実施例11

【化 7 6】



30

4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

2-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethanol)の代わりに、[(2S)-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]メタノールを用いて、実施例3のステップG~Iと同様に合成した(1.38mg、0.00262mmol、2.4%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 529.3 (M+H)。

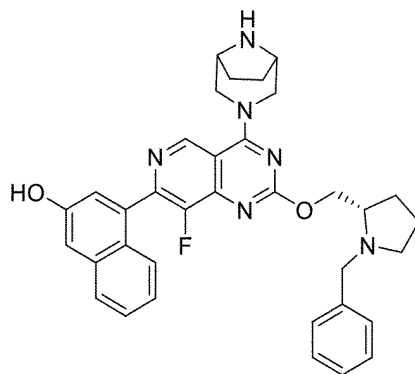
【0274】

40

実施例12

50

【化 7 7】



10

4 - (2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール

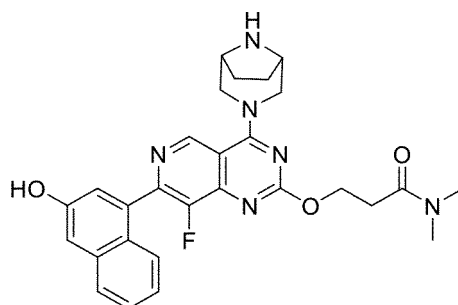
(S) - (-) - 1 - ベンジル - 2 - ピロリジンメタノールを 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G ~ I と同様に合成した (2 . 6 7 m g 、 0 . 0 0 4 5 2 m m o l 、 1 0 . 4 %) 。 L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 5 9 1 . 2 (M + H) .

【 0 2 7 5 】

20

実施例 1 3

【化 7 8】



30

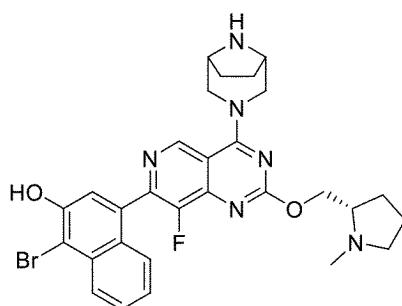
3 - ((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルプロパンアミド

3 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルプロパンアミドを 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G ~ I と同様に合成した (0 . 8 8 5 m g 、 0 . 0 0 1 7 1 m m o l 、 3 . 5 2 %) 。 L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 5 1 7 . 2 (M + H) .

【 0 2 7 6 】

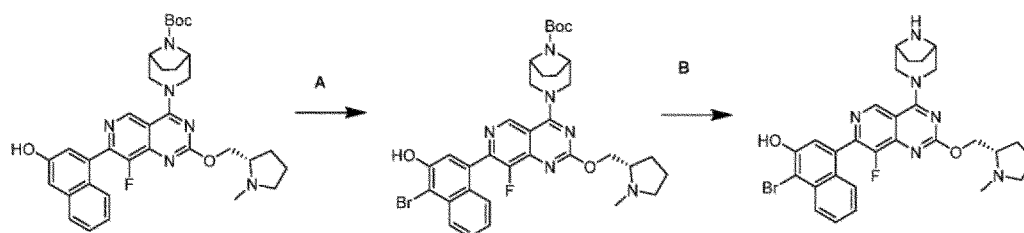
実施例 1 4

【化 7 9】



50

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ブロモナフタレン-2-オール
【化80】



10

ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(4-ブロモ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DMF中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(79.0mg、0.130mmol、実施例2で合成)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(27.0mg、0.150mmol)を添加した。溶液を室温で5時間攪拌した。水を反応物に添加し、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機層を、水で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム(24g、0~20%MeOH/DCM)によって精製して、所望の生成物(36.0mg、0.052mmol、40%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 693.2(M+H)。

20

【0277】

ステップB. 4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ブロモナフタレン-2-オール。DCM(1.04mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(4-ブロモ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(36mg、0.052mmol)の0℃の溶液に、TFA(160μL、2.08mmol)を添加し、反応物を0℃で15分間攪拌した。反応物を室温まで温め、数時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を、10~70%MeOH/DCMで溶出するシリカゲルカラムによって精製して、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。生成物を、1M Na₂CO₃(水溶液)とクロロホルム/イソプロパノール(3:1)とに分配した。有機層を分離し、濃縮した。クロロホルムを残留物に添加した。混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物を黄色の固体(5.16mg、8.70mmol、17%)として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 593.2(M+H)。

30

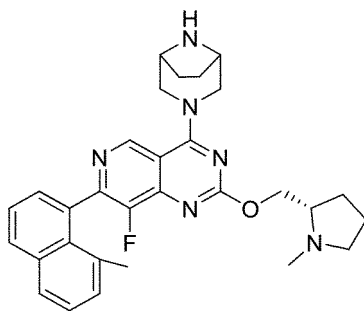
40

【0278】

実施例15

50

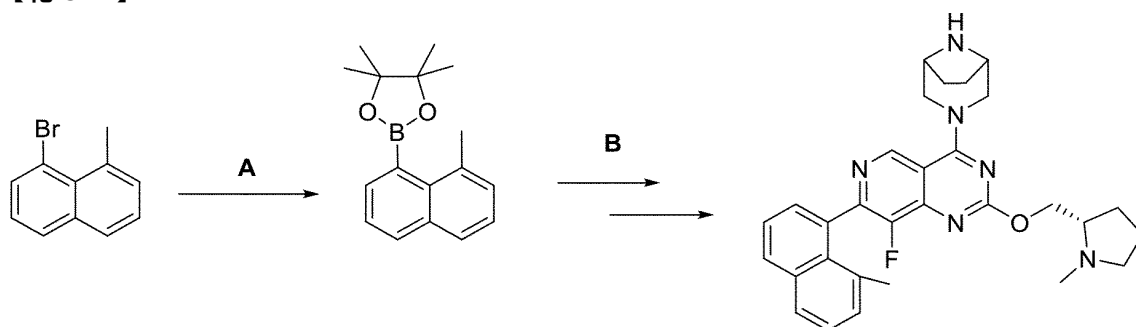
【化 8 1】



10

4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-メチルナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化 8 2】



20

ステップA. 4,4,5,5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン(15.8mL)中の1-ブromo-8-メチルナフタレン(0.700g、3.17mmol)の溶液に、酢酸カリウム(0.932g、9.50mmol)および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)(2.41g、9.50mmol)を添加し、反応物をN₂で15分間スパージし、続いて、PdCl₂(dppf)(0.232g、0.317mmol)を添加した。反応物を95℃まで18時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、DCMに入れた。スラリーを、GF/F紙を通して濾過し、有機物を真空中で濃縮した。材料を、溶出液として10~100%酢酸エチル/ヘキサンを使用するクロマトグラフィーに2回付して、4,4,5,5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(576mg、2.15mmol、収率68%)を得た。HPLC(5~95%ACN/H₂O+0.1%TFA)3.701分。

30

【0279】

ステップB. 4,4,5,5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロランを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)ナフタレン-2-イルピバレートの代わりに用いて、実施例2のステップC~Iに従って、表題化合物を合成した(17.0mg、78%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 513.3[M+H]。

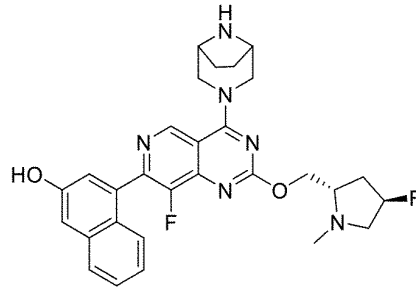
40

【0280】

実施例16

50

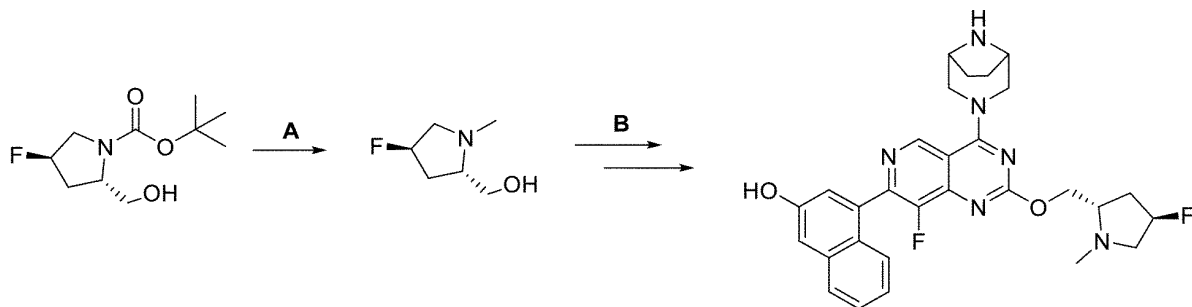
【化 8 3】



10

4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

【化 8 4】



20

ステップA. ((2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール。ギ酸(14.6ml)中に溶解した(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-2-ヒドロキシメチルピロリジン(1.70g、7.75mmol)、次いで、ホルムアルデヒド(11.7ml、155mmol)(37%水溶液)を添加した。混合物を65℃まで加熱し、そこで4時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、高真空下で3時間さらに乾燥させて、((2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(1.00g、5.26mmol、収率67.8%)を得ると、それを次の反応で粗製物として使用した。

30

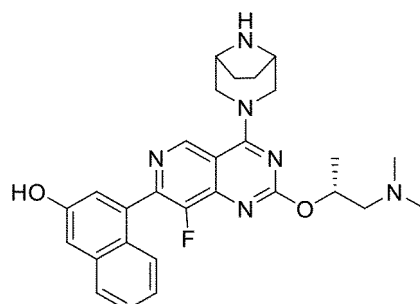
【0281】

ステップB. ((2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って表題化合物を合成した(8.00mg、65%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.2 [M+H]。

【0282】

実施例17

【化 8 5】



50

4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((R)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

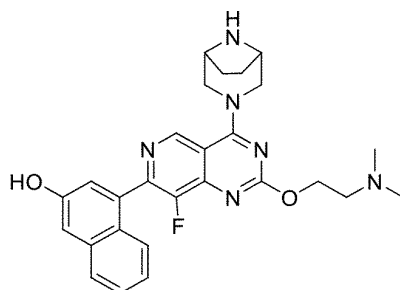
(R)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オールを(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例2のステップD~Iに従って合成した(4.00mg、33%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 503.2 [M+H] .

【0283】

実施例18

【化86】

10



4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

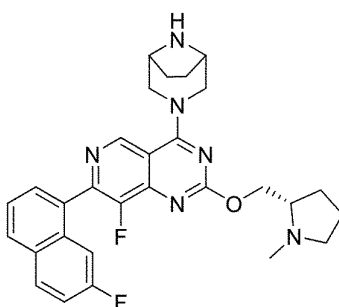
N, N-ジメチルエタノールアミンを(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例2のステップD~Iに従って合成した(7.00mg、58%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 489.2 [M+H] .

【0284】

実施例19

【化87】

30

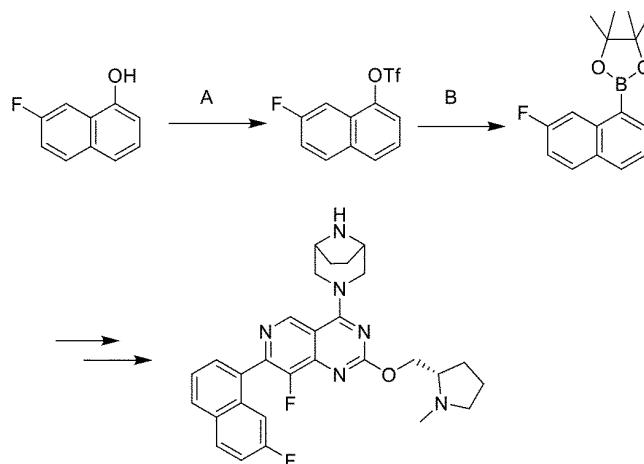


4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

40

50

【化 8 8】



10

ステップ A. 7-フルオロナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート。DMA (15.4 ml) 中の 7-フルオロナフタレン-1-オール (500 mg、3.08 mmol) の溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.539 ml、3.08 mmol)、および次いで、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.65 g、4.62 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出し、有機層を濾過した。濾液を、真空中で蒸発させ、0~50% EtOAc / ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーによって精製して、7-フルオロナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (905 mg、3.08 mmol、収率 99%) を得た。LCMS 3.577 分。

20

【0285】

ステップ B. 2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (8.49 ml) 中の 7-フルオロナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート (0.500 g、1.69 mmol) の溶液に、酢酸カリウム (467 mg、5.07 mmol) および 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) (1.29 g、5.07 mmol) を添加し、反応物を N₂ で 15 分間スパージし、続いて、PdCl₂(dppf) (124 mg、0.169 mmol) を添加し、反応混合物を 95℃ まで 18 時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、DCM に入れた。スラリーを、GF/F 紙を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、溶出液として 10~>100% DCM / ヘキサンを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (180 mg、0.661 mmol、39%) を得た。HPLC 3.86 分。

30

【0286】

(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、および 2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを 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)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G~I に従って表題化合物を合成した (6 mg、50%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 517.3 (M+H)。

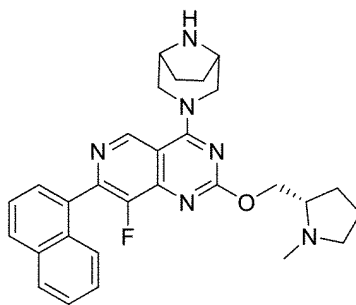
40

【0287】

実施例 20

50

【化 89】



10

4-((1R,5S)-3,8-giaza[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naphthalen-1-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidine

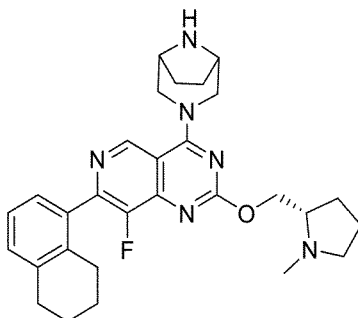
(S)-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol)を2-(1-methyl-1H-イミダゾール-2-yl)エタン-1-オール代わりに、およびナフタレン-1-イルボロン酸を4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(2.00mg、8%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 499.2(M+H)。

20

【0288】

実施例21

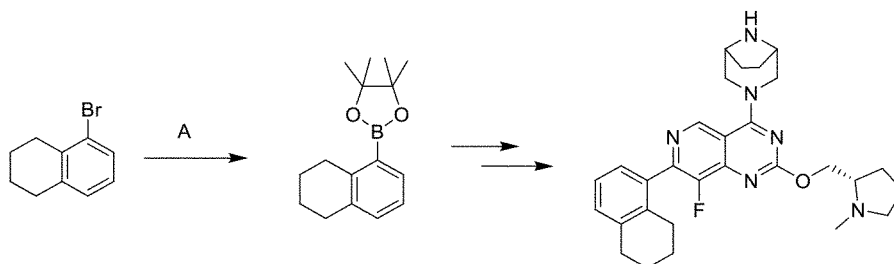
【化90】



30

4-((1R,5S)-3,8-giaza[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidine

【化91】



40

ステップA. 4,4,5,5-テトラメチル-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン(16.6ml)中の5-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(700mg、3.32mmol)の溶液に、酢酸カリウム(976mg、9.95mmol)および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)(2

50

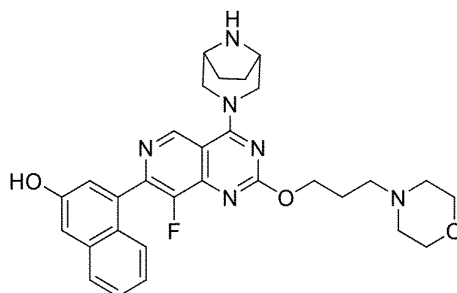
． 53 g、9.95 mmol) を添加し、反応物を N_2 で 15 分間スパージし、続いて、 $PdCl_2(dppf)$ (243 mg、0.332 mmol) を添加した。反応物を 95 °C で 18 時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、DCM に入れた。スラリーを、GF/F 紙を通して濾過し、有機物を真空中で濃縮した。材料を、溶出液として 0 ~ 30 % 酢酸エチル／ヘキサンを使用するクロマトグラフィーに付して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.27 g、3.94 mmol、収率 119%) を得た。LC 4.02 分。【0289】

(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、および 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを 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)ナフタレン-2-オールに用いて、実施例 3 のステップ G ~ I に従って表題化合物を合成した (23.0 mg、100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 503.3 (M+H)。

【0290】

実施例 22

【化 92】



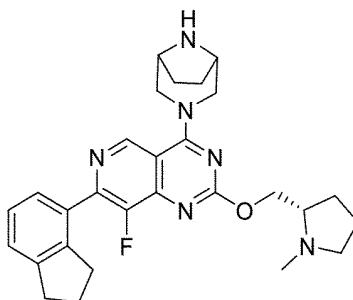
4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(3-モルホリノプロポキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

N-3-モルホリノプロパン-1-オールを 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに用いて、実施例 3 のステップ G ~ I に従って合成した (6.00 mg、100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.3 (M+H)。

【0291】

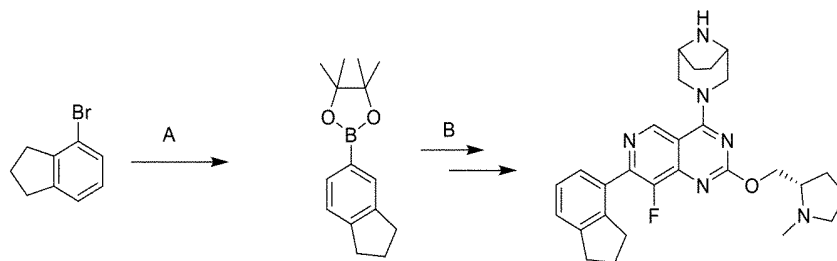
実施例 23

【化 93】



4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 9 4】



ステップA. 2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン(12.7ml)中の4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン(500mg、2.54mmol)の溶液に、酢酸カリウム(747mg、7.61mmol)および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)(1.93g、7.61mmol)を添加した。反応物をN₂で15分間スパージし、続いて、PdCl₂(dppf)(186mg、0.254mmol)を添加し、反応物を95℃まで18時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、DCMに入れた。スラリーを、GF/F紙を通して濾過し、有機物を真空中で濃縮した。材料を、溶出液として0〜30%酢酸エチル/ヘキサンを使用するクロマトグラフィーに付して、2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(340mg、1.39mmol、収率55%)を得た。HPLC 3.916分。

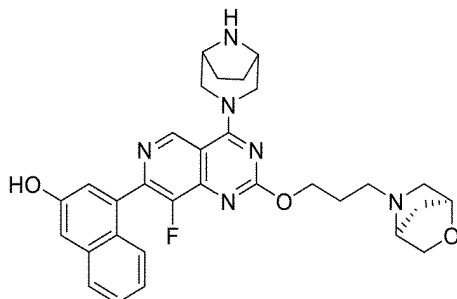
【0292】

ステップB. (S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、および2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを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)ナフタレン-2-オールに用いて、実施例3のステップG〜Iに従って表題化合物を合成した(2.00mg、21%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 489.2(M+H)。

【0293】

実施例24

【化 9 5】



4-(2-(3-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

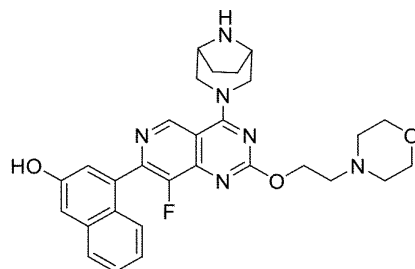
3-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)プロパン-1-オールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG〜Iに従って合成した(4.00mg、100%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 557.3

(M + H) .

【0294】

実施例25

【化96】



10

4-(4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-morpholinoethyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

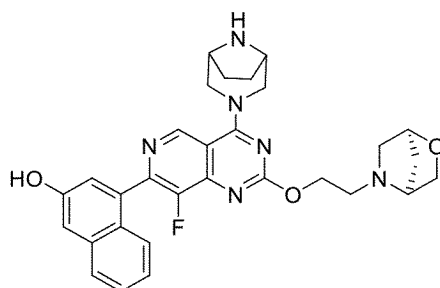
N-ヒドロキシエチルモルホリンを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(15.0mg、100%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 531.2(M+H) .

【0295】

20

実施例26

【化97】



30

4-(2-(2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)ethyl)ethyl)-4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)エタン-1-オールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って表題化合物を合成した(4mg、0.005mmol、56%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 543.2(M+H) .

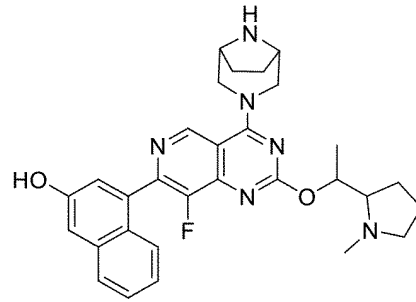
【0296】

40

実施例27

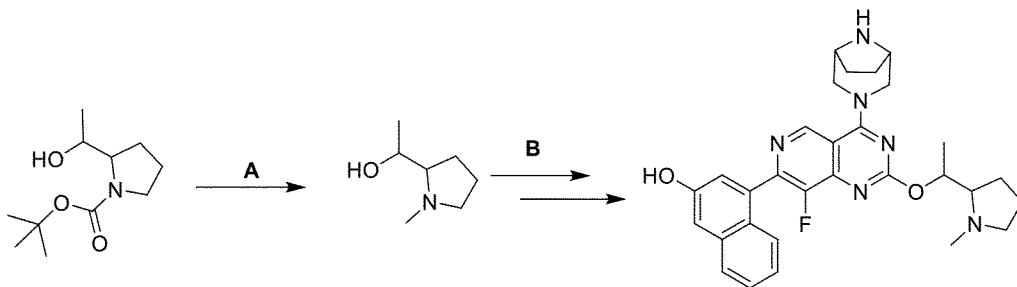
50

【化 9 8】



10

4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (1 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール
【化 9 9】



20

ステップ A : 1 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オール。ギ酸 (4 . 3 8 m l) 中の *tert*-ブチル 2 - (1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 5 0 0 g 、 2 . 3 2 m m o l) の混合物を、ホルムアルデヒド (3 . 4 9 m l 、 4 6 . 4 m m o l) (3 7 % 水溶液) に添加し、混合物を 6 5 ° C まで加熱し、4 時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、高真空下で 3 時間さらに乾燥させて、1 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オール (4 6 2 m g 、 2 . 1 5 m m o l 、 収率 9 2 %) を得た。

30

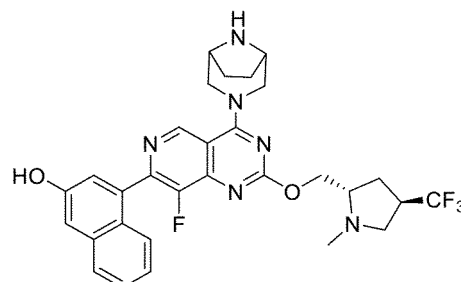
【 0 2 9 7】

ステップ B : 1 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オールを 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G ~ I に従って表題化合物を合成した (4 . 0 0 m g 、 8 3 %) 。 L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 5 2 9 . 3 (M + H) .

【 0 2 9 8】

実施例 2 8

【化 1 0 0】



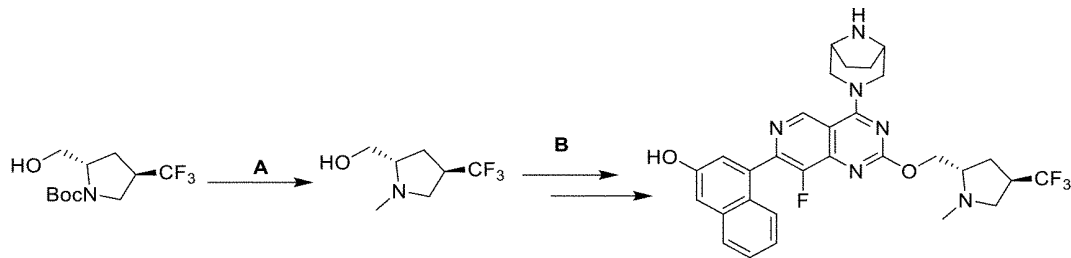
40

4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 S , 4 R) - 1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル

50

) ピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

【化101】



10

ステップA. ((2S, 4R)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル)メタノール。ギ酸(3.50ml)中のtert-ブチル((2S, 4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.500g, 1.86mmol)の混合物を、ホルムアルデヒド(2.79ml, 37.1mmol)(37%水溶液)に添加し、混合物を65℃まで加熱し、4時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、高真空下で18時間さらに乾燥させて、((2S, 4R)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル)メタノール(769mg, 2.52mmol、収率136%)を得た。

【0299】

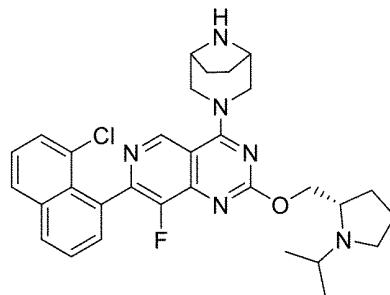
20

ステップB. ((2S, 4R)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル)メタノールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って表題化合物を合成した(3.00mg, 42%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 583.2(M+H)。

【0300】

実施例29

【化102】

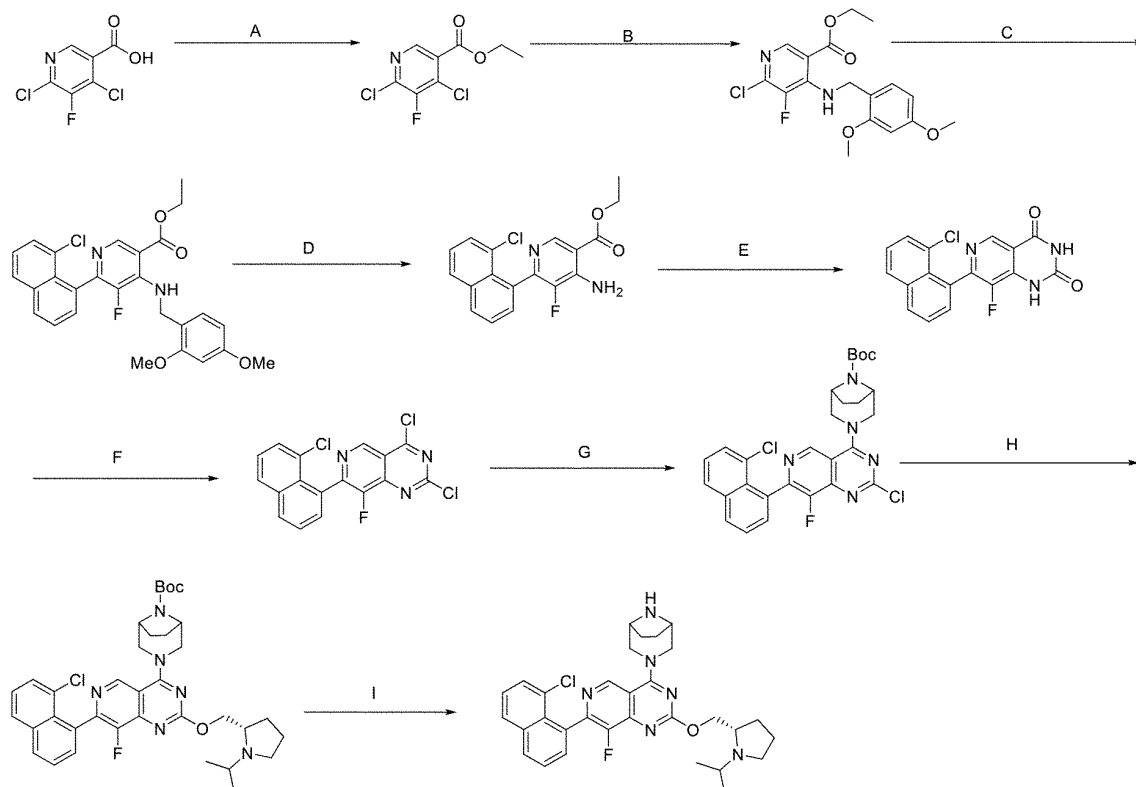


30

4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

40

【化 103】



10

20

ステップA. エチル 4, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチネート。エタノール (238 ml、47.6 mmol) 中の 4, 6-ジクロロ-5-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (10.0 g、47.6 mmol) の溶液を、80℃で加熱し、チオニルクロリド (6.95 ml、95.2 mmol) をコンデンサにより滴下で添加した。得られた混合物を 65℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を EtOAc / 水に分配した。有機層を NaHCO₃ で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、0~100 EtOAc / ヘキサン の勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製された残留物を得た。生成物の画分を収集し、濃縮して、所望の生成物 (9.61 g、40.4 mmol、85%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 237.9 (100%), 240.1 (50%) (M, M+2)。

30

【0301】

ステップB. エチル 6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロニコチネート。ジオキサン (15.8 ml、3.15 mmol) 中のエチル 4, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチネート (750 mg、3.15 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1.38 ml、7.88 mmol) の混合物に、2, 4-ジメトキシベンジルアミン (520 μL、3.47 mmol) を添加し、得られた混合物を 40℃で 18 時間加熱した。混合物を EtOAc および水で希釈した。水層を EtOAc (3 回) で抽出し、合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~25% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロニコチネート (862 mg、2.34 mmol、収率 74%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 369.1 (M+H)。

40

【0302】

ステップC. エチル 6-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロニコチネート。エチル 6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロニコチネート (4.48 g、12.4 mmol) をジオキサン (15.8 ml、3.15 mmol) 中のエチル 6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロニコチネート (4.48 g、12.4 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1.38 ml、7.88 mmol) の混合物に、2, 4-ジメトキシベンジルアミン (520 μL、3.47 mmol) を添加し、得られた混合物を 40℃で 18 時間加熱した。混合物を EtOAc および水で希釈した。水層を EtOAc (3 回) で抽出し、合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~25% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 6-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-5-フルオロニコチネート (4.48 g、12.4 mmol、収率 74%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 409.1 (M+H)。

50

1 mmol)、2-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(10.5 g、36.4 mmol)、 K_2CO_3 (8.39 g、60.7 mmol)、および $Pd(PPh_3)_4$ (1.40 g、1.21 mmol)を、密封された容器中のトルエン(100 mL)、EtOH(50 mL)、および水(25 mL)中で合わせて、100℃で2時間撹拌した。冷却した混合物を、水(300 mL)とEtOAc(300 mL)とに分配し、水相をEtOAc(2×200 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~40から50% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル6-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ-5-フルオロニコチネート(2.51 g、5.07 mmol、収率42%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 495.1 (M+).

【0303】

ステップD. エチル4-アミノ-6-(8-クロロナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチネート。DCM(35 mL)中のエチル6-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ-5-フルオロニコチネート(2.51 g、5.07 mmol)の溶液に、TFA(7.81 mL、101 mmol)を添加した。混合物を1.5時間撹拌し、次いで、1M K_3PO_4 で慎重に塩基性化した。GF紙を通して濾過した後、濾液をDCM(3×30 mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(30 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル4-アミノ-6-(8-クロロナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチネート(1.74 g、5.05 mmol、収率99%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 345.0 (M+).

【0304】

ステップE. 7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン。THF(10 mL)中のエチル4-アミノ-6-(8-クロロナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチネート(1.74 g、5.05 mmol)の懸濁液に、0℃まで冷却し、トリクロロアセチルイソシアネート(718 μ L、6.06 mmol)を添加した。混合物を30分間撹拌し、次いで、濃縮し、MeOH(25.2 mL)中に懸濁し、0℃まで冷却し、アンモニア(MeOH中7M、14.4 mL、101 mmol)で処理した。混合物を、16時間にわたって室温まで温め、濾過し、最小限のメタノールで洗浄し、真空中で乾燥させて、7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(1.38 g、4.04 mmol、収率80%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 342.0 (M+H).

【0305】

ステップF. 2,4-ジクロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン。POCl₃(14.1 mL)中の7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.96 g、2.82 mmol)の懸濁液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.41 mL)を添加した。混合物を110℃まで温め、1.5時間撹拌した。冷却した混合物を真空中で濃縮し、乾燥させた。残留物を、EtOAc(50 mL)と水(50 mL)とに分配し、次いで、 $NaHCO_3$ を塩基性になるまで添加した。水層をEtOAc(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機相を $NaHCO_3$ (20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2,4-ジクロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジンを得ると、それを収率100%と想定して精製することなく使用した。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 378.0 (M+).

【0306】

ステップG. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2-クロロ-7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。DCM (30 mL) 中の2, 4-ジクロロ-7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン (1. 07 g、2. 83 mmol) の溶液に、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (540 mg、2. 54 mmol)、続いて、Et₃N (1. 18 mL、8. 48 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物を、飽和NaHCO₃ (50 mL) とDCM (50 mL) とに分配した。水層をDCM (2×30 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、5~40% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2-クロロ-7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (1. 29 g、2. 33 mmol、収率82%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 554. 2 (M⁺) .

【0307】

ステップH. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2- (((S) - 1-イソプロピルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (0. 9 mL) 中の*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2-クロロ-7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、0. 09 mmol) および (S) - (1-イソプロピルピロリジン-2-イル) メタノール (65 mg、0. 45 mmol) の混合物を、Cs₂CO₃ (88 mg、0. 27 mmol) で処理し、70℃で16時間、密封されたチューブ中で攪拌した。冷却した混合物を水 (10 mL) とEtOAc (10 mL) とに分配し、水層をEtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~20から50~100% (20% MeOH / DCM) / DCMの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2- (((S) - 1-イソプロピルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (19 mg、0. 029 mmol、収率32%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 661. 3 (M⁺) .

【0308】

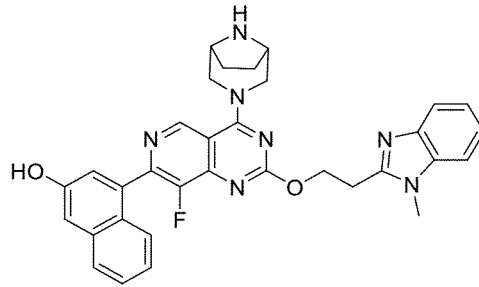
ステップI. 4- ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2- (((S) - 1-イソプロピルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン。DCM (1 mL) 中の*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2- (((S) - 1-イソプロピルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (19 mg、0. 029 mmol) の溶液に、TFA (200 μ L) を添加した。混合物を室温で1. 5時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残留物を、逆相分取HPLC (20分間にわたって5~95% ACN / 水 / 0. 1% TFA) によって精製した。所望の生成物を含むきれいな画分を合わせ、飽和NaHCO₃で塩基性化し、DCM (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4- ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 7- (8-クロロナフタレン-1-

イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((S) - 1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (11 mg 、 0 . 02 mmol 、 収率 68 %) を得た。LCMS (MM - ES + APCI , Pos) : m / z 561 . 2 (M +) .

【 0309 】

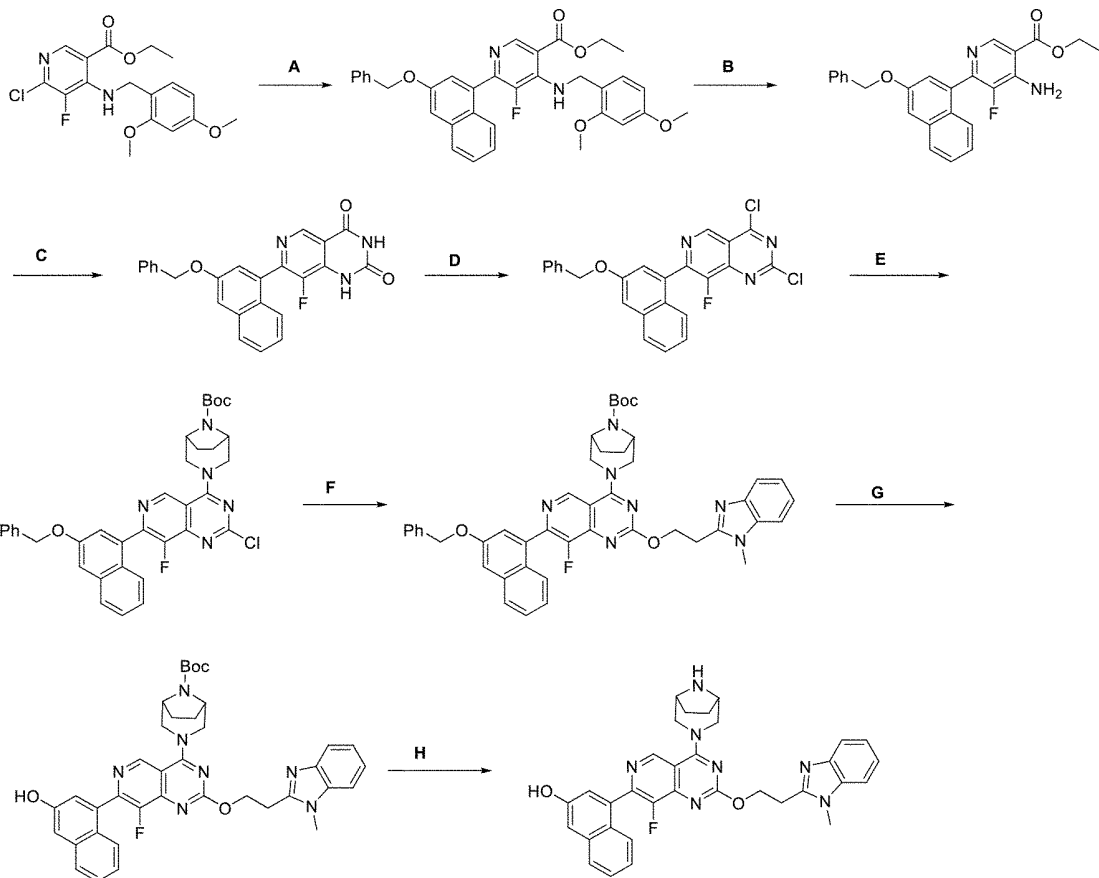
実施例 30

【 化 104 】



10

4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール
【 化 105 】



20

30

40

ステップ A . エチル 6 - (3 - (ベンジルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4 - ((2 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) - 5 - フルオロニコチネート。エチル 6 - クロロ - 4 - ((2 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) - 5 - フルオロニコチネート (1 . 0 g 、 2 . 71 mmol) 、 2 - (3 - (ベンジルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 . 75 g 、 3 . 25 mmol) 、 および Pd (PPh₃)₄ (313 mg 、 0 . 271 mmol) を、ジオキサン (14 mL) 中で合わせ、K₂CO₃ (4 . 07 mL 、 2 M 、 8 . 13 mmol) で処理

50

した。混合物を、85℃で16時間、密封された容器中で攪拌し、次いで、冷却し、水(50mL)とEtOAc(50mL)とに分配した。水層をEtOAc(2×30mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、5~40%EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル6-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5-フルオロニコチネート(1.21g、2.14mmol、79%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 567.2(M+H)。

[0310]

ステップB. エチル4-アミノ-6-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチネート。乾燥DCM(14.2mL)中のエチル6-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5-フルオロニコチネート(1.21g、2.14mmol)の溶液に、TFA(3.29mL、42.7mmol)を添加した。混合物を1時間攪拌し、次いで、1M K₃PO₄で慎重に塩基性化し、GF紙を通して濾過した。濾液をDCM(3×30mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル4-アミノ-6-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチネート(0.884g、2.12mmol、99%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 417.1(M+H)。

[0311]

ステップC. 7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン。0℃に冷却したTHF(5mL)中のエチル4-アミノ-6-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチネート(884mg、2.12mmol)の懸濁液に、トリクロロアセチルイソシアネート(302μL、2.55mmol)を添加した。混合物を30分間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を、MeOH(10mL)中に懸濁し、0℃まで冷却し、アンモニア(MeOH中7M、6mL、42.5mmol)で処理した。混合物を、16時間にわたって室温まで温め、固形分を濾過し、最小限のメタノールで洗浄し、真空中で乾燥させて、7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(720mg、1.74mmol、82%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 414.1(M+H)。

[0312]

ステップD. 7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-2,4-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン。POCl₃(2.42mL)中の7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(200mg、0.484mmol)の懸濁液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(242μL)を添加した。混合物を110℃まで温め、2時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残留物を、EtOAc(20mL)とNaHCO₃(20mL)とに分配した。水層をEtOAc(2×10mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-2,4-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(247mg、0.55mmol、113%)を得ると、それを収率100%と想定して粗製物として使用した。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 450.0(M+)。

[0313]

ステップE. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-2-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DCE(5mL)中の7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-2,4-

10

20

30

40

50

ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (218 mg、0.48 mmol) の懸濁液に、tert-ブチル (1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (82 mg、0.39 mmol)、続いて、Et₃N (202 μL、1.45 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、水 (20 mL) とDCM (20 mL) とに分配した。水層をDCM (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~40% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (3- (ベンジルオキシ) ナフタレン-1-イル) -2-クロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (201 mg、0.32 mmol、66%) を発泡体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 626.2 (M+).

【0314】

ステップF. tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (3- (ベンジルオキシ) ナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2- (2- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (3- (ベンジルオキシ) ナフタレン-1-イル) -2-クロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、0.08 mmol) および2- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) エタン-1-オール二水和物 (25 mg、0.12 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (78 mg、0.24 mmol) を添加した。混合物を、70℃で16時間、密封されたチューブ中で攪拌し、次いで、冷却し、水 (20 mL) とEtOAc (20 mL) とに分配した。水層をEtOAc (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~20% (MeOH / DCM) / DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (3- (ベンジルオキシ) ナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2- (2- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (28 mg、0.037 mmol、46%) を白色の固体として得た。

【0315】

ステップG. tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- (2- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。MeOH (2 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (3- (ベンジルオキシ) ナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2- (2- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (28 mg、0.037 mmol) の懸濁液に、10% Pd / C (ウェット、Degussaタイプ、10 mg) を添加した。混合物を、二重壁バルーン下で16時間水素化し、次いで、GF紙を通して濾過した。濾液を濃縮して、tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- (2- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (22 mg、0.033 mmol、89%) を固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 676.3 (M+H).

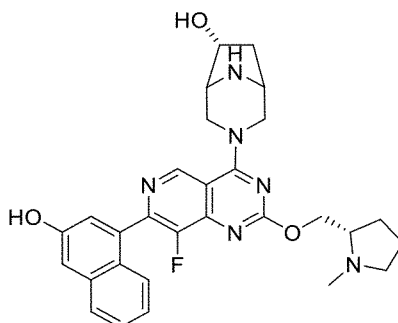
【0316】

ステップH. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール。DCM (0.65 mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (22 mg, 0.033 mmol) の溶液に、TFA (50 μ L, 0.65 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ (20 mL) と DCM (20 mL) とに分配した。水層を DCM (2 $\times$ 5 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~40から100% (20% MeOH/DCM) /DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール (6.3 mg, 0.011 mmol, 34%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 576.2 (M+H).

【0317】

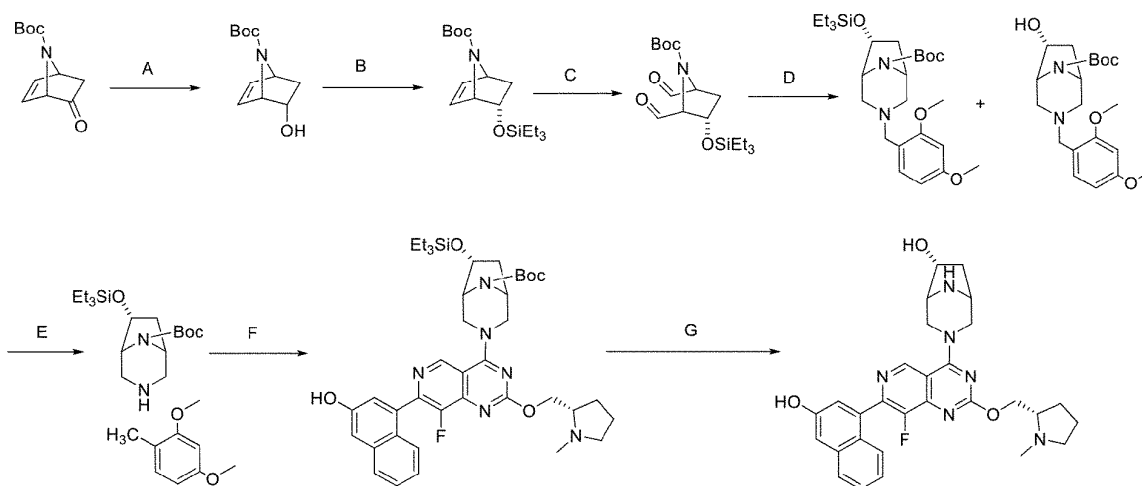
実施例31

【化106】



3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-(2-(1-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール

【化107】



ステップA. *tert*-ブチル (1S, 4S, 5S)-5-ヒドロキシ-7-アザビシ

クロ [2.2.1] ヘプター-2-エン-7-カルボキシレート。エタノール (5 mL) 中の *tert*-ブチル-5-オキソ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプター-2-エン-7-カルボキシレート (500 mg、2.39 mmol) の攪拌溶液に、固体水素化ホウ素ナトリウム (45 mg、1.19 mmol) を数回に分けて添加した。懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) と EtOAc (30 mL) とに分配し、層を分離した。有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。無色の固体を、空気乾燥させ、20% EtOAc/ヘキサン (3×0.5 mL) で洗浄した。合わせた水相を、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、主な材料からの洗浄物と合わせて、20~50% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。生成物を含む画分を、最初に得られた固体と合わせて、*tert*-ブチル-5-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプター-2-エン-7-カルボキシレート (500 mg、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.59 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 2.35 (ddd, J=11.9, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 1.49 (br. s., 1H), 1.40 (s, 9H), 1.40 (m, 1H).

【0318】

ステップ B *tert*-ブチル-5-((トリエチルシリル)オキシ)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプター-2-エン-7-カルボキシレート。ジクロロメタン (4.7 mL) 中の *tert*-ブチル-5-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプター-2-エン-7-カルボキシレート (500 mg、2.37 mmol) およびトリエチルアミン (660 μL、4.73 mmol) の攪拌溶液に、クロロトリエチルシラン (0.60 mL、3.6 mmol) を滴下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を、水 (10 mL) と MTBE (15 mL) とに分配し、有機層を分離し、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、溶出液として 10~40% EtOAc/ヘキサンを使用するシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付して、*tert*-ブチル-5-((トリエチルシリル)オキシ)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプター-2-エン-7-カルボキシレート (718 mg、93%) を無色の液体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 226.3 (M-Boc+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.47 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.57 (br. s., 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 2.22 (ddd, J=11.5, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, J=7.8 Hz, 9H), 0.87 (dd, J=11.5, 2.3 Hz, 1H), 0.57 (q, J=7.9 Hz, 6H).

【0319】

ステップ C. *tert*-ブチル(2R, 3S, 5S)-2, 5-ジホルミル-3-((トリエチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート。ジクロロメタン (11 mL) 中の *tert*-ブチル-5-((トリエチルシリル)オキシ)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプター-2-エン-7-カルボキシレート (718 mg、2.21 mmol) の攪拌溶液を、乾燥氷エタノール浴中で冷却し、オゾン (O₂ 中約 1%) 流を導入した。反応混合物が青色に達した後 (約 45 分)、それを N₂ でフラッシュし、DCM (5 mL) 中のトリフェニルホスフィン (1446 mg、5.51 mmol) の溶液を、滴下で添加した。粗製 *tert*-ブチル 2, 5-ジホルミル-3-((トリエチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの得られた溶液を、1 時間にわたって室温まで温め、次の反応で直ちに使用した。

【0320】

ステップ D. *tert*-ブチル 3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-6-((トリエチルシリル)オキシ)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートおよび *tert*-ブチル 3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-6-ヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジクロロメ

10

20

30

40

50

タン (45 mL) 中の粗製 *tert*-ブチル-2,5-ジホルミル-3-((トリエチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (789 mg、2.21 mmol) の攪拌溶液に、固体トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1169 mg、5.52 mmol) を一度に添加し、続いて、DCM (1 mL) 中の (2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (369 mg、2.21 mmol) の溶液を、約 0.1 mL/分の速度で少しずつ添加した。添加の完了後、反応物を室温で 90 分間攪拌し、次いで、2 M Na₂CO₃ (10 mL) を添加した。反応物をもう 1 時間攪拌し、層を分離した。有機相を、水およびブライン (各 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を、溶出液として 10~20 から 40% EtOAc/ヘキサンを使用するシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付して、*tert*-ブチル 3-((2,4-ジメトキシベンジル)-6-((トリエチルシリル)オキシ)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (251 mg、23%) および *tert*-ブチル 3-((2,4-ジメトキシベンジル)-6-ヒドロキシ-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (155 mg、19%) を無色の結晶性固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 493.3 (M+H).
【0321】

ステップ E. *tert*-ブチル 3-((2,4-ジメトキシベンジル)-6-((トリエチルシリル)オキシ)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート: MeOH (4 mL) 中の *tert*-ブチル 3-((2,4-ジメトキシベンジル)-6-((トリエチルシリル)オキシ)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (251 mg、0.509 mmol) の攪拌溶液に、20% 水酸化パラジウム炭素 (200 mg) を添加し、反応混合物を脱気した。水素雰囲気 (ラバーバルーン) を導入し、反応物を 1 時間攪拌した。スラリーをセライトを通して濾過し、セライトを MeOH (3×2 mL) で洗浄した。合わせた有機層を真空中で蒸発させた。残留物を、MTBE (1 mL) 中に溶解し、コットンプラグを通して濾過し、N₂ 流下で濃縮して、*tert*-ブチル-3-((2,4-ジメトキシベンジル)-6-((トリエチルシリル)オキシ)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートを、2,4-ジメトキシトルエンとの 1:1 の混合物として得た。材料を、さらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 343.3 (M+H).
【0322】

ステップ F. *tert*-ブチル 3-((8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル)-6-((トリエチルシリル)オキシ)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。N₂ 下での N,N-ジメチルアセトアミド (0.6 mL) 中の (S)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-オール (50 mg、0.119 mmol) の攪拌溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.1 mL、0.6 mmol) を添加し、溶液を、室温で 15 分間攪拌した。固体 2-(3H-[1,2,3] トリアゾロ [4,5-b] ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム (HATU 試薬、181 mg、0.476 mmol) を添加した。反応物を 10 分間攪拌し、次いで、氷浴で冷却した。DMA (0.1 mL) 中の *tert*-ブチル 6-((トリエチルシリル)オキシ)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートおよび 2,4-ジメトキシ-1-メチルベンゼン (1:1) (59 mg、0.12 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。トリエチルアミン (0.1 mL) および水 (0.2 mL) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。反応物を真空中で蒸発させ、残留物を、溶出液として 4~10% [10% NH₄OH/メタノール]/ジクロロメタンを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付して、*tert*-ブチル 3-((8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2

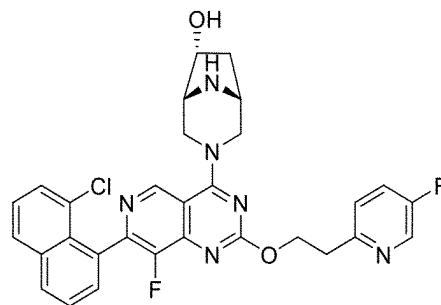
－（（（S）－1－メチルピロリジン－2－イル）メトキシ）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－6－（（トリエチルシリル）オキシ）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボキシレートを無色の固体（37mg、42%）として得た。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）：m/z 745.3（M＋H）。

【0323】

ステップG．3－（8－フルオロ－7－（3－ヒドロキシナフタレン－1－イル）－2－（（（S）－1－メチルピロリジン－2－イル）メトキシ）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－6－オール。tert－ブチル3－（8－フルオロ－7－（3－ヒドロキシナフタレン－1－イル）－2－（（（S）－1－メチルピロリジン－2－イル）メトキシ）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－6－（（トリエチルシリル）オキシ）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボキシレートを、tert－ブチル（1R，5S）－3－（8－フルオロ－7－（3－ヒドロキシナフタレン－1－イル）－2－（（（S）－1－メチルピロリジン－2－イル）メトキシ）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボキシレートの代わりに使用して、実施例2のステップIに従って合成した。無色の固体、収率30%。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）：m/z 531.2（M＋H）。

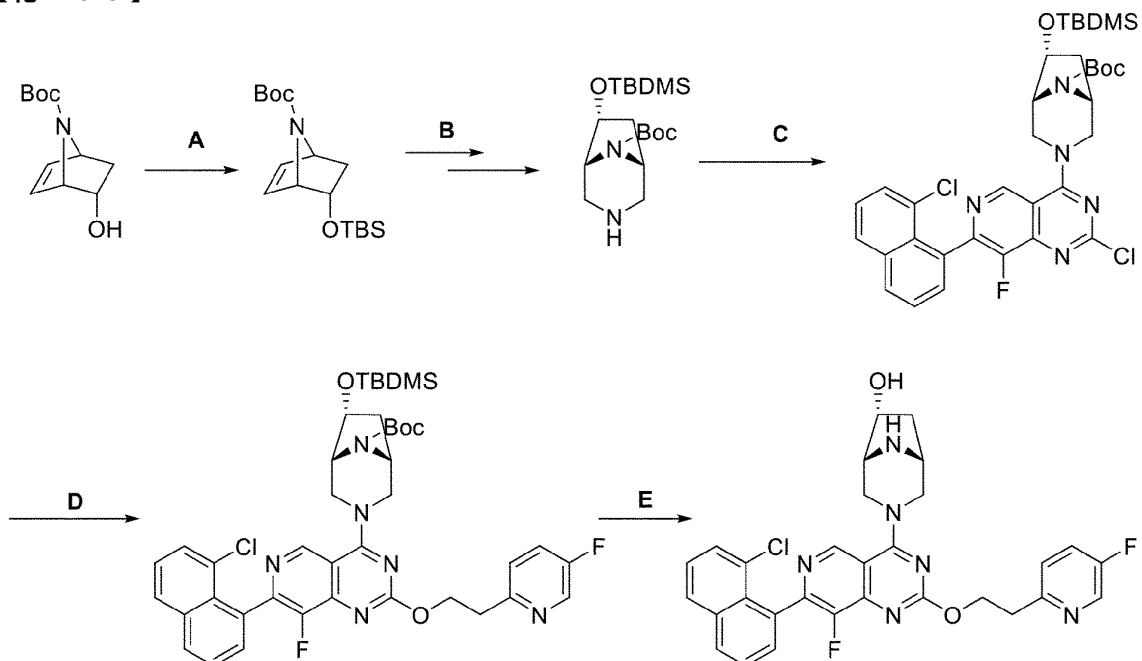
実施例32

【化108】



（1R，5R，6R）－3－（7－（8－クロロナフタレン－1－イル）－8－フルオロ－2－（2－（5－フルオロピリジン－2－イル）エトキシ）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－6－オール

【化109】



10

20

30

40

50

ステップA. *tert*-ブチル (1*S*, 4*S*, 5*S*) - 5 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ-2-エン-7-カルボキシレート。N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の *tert*-ブチル (1*S*, 4*S*, 5*S*) - 5 - ヒドロキシ-7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ-2-エン-7-カルボキシレート (4.1 g、19 mmol)、イミダゾール (2.0 g、29 mmol)、および *tert*-ブチルククロジメチルシラン (3.5 g、23 mmol) の混合物を、30℃で1時間、次いで、室温で一晩攪拌した。反応混合物をMeOH (2 mL) でクエンチし、室温で1時間攪拌し、水 (50 mL) とMTBE (100 mL) とに分配した。有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させ、10~40% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、表題化合物を無色の油 (5.6 g、89%) として得た。

10

【0324】

ステップB. *tert*-ブチル (6*R*) - 6 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ステップCで *tert*-ブチル (1*S*, 4*S*, 5*S*) - 5 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ-2-エン-7-カルボキシレートを、*tert*-ブチル (1*S*, 4*S*, 5*S*) - 5 - ((トリエチルシリル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ-2-エン-7-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例31のステップC~Eに従って合成した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 343.2 (M+H)。

20

【0325】

ステップC. *tert*-ブチル (1*R*, 5*R*, 6*R*) - 6 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - (2-クロロ-7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。DCE (24 mL) 中の2, 4-ジクロロ-7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン (0.90 g、2.4 mmol) の懸濁液に、*tert*-ブチル (1*R*, 5*R*, 6*R*) - 6 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (810 mg、2.4 mmol)、続いて、Et₃N (0.99 mL、7.1 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃ (50 mL) とDCM (50 mL) とに分配した。水層をDCM (2×30 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、5~35% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*R*, 6*R*) - 6 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - (2-クロロ-7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.08 g、1.58 mmol、収率66%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 684.2 (M+H)。

30

【0326】

ステップD. *tert*-ブチル (1*R*, 5*R*, 6*R*) - 6 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - (7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2- (2- (5-フルオロピリジン-2-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (1 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*R*, 6*R*) - 6 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - (2-クロロ-7- (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (75 mg、0.11 mmol) および2- (5-フルオロピリジン-2-イル) エタン-1-オール (62, 0.44 mmol) の混合物を、Cs₂CO₃ (110 mg、0.33 mmol) で処理

40

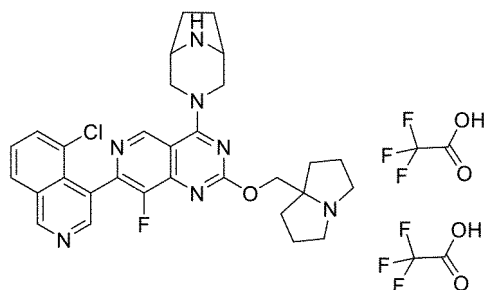
50

し、70℃で16時間、密封されたチューブ中で撹拌した。冷却した混合物を水(10 mL)とEtOAc(10 mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0～50% EtOAc／ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R, 5R, 6R)-6-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(22 mg、0.028 mmol、収率25%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 789.3 (M+H).
【0327】

ステップE. (1R, 5R, 6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール。THF(2 mL)中のtert-ブチル(1R, 5R, 6R)-6-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(22 mg、0.03 mmol)の溶液を、TBFA(42 μL、0.04 mmol)を処理し、室温で2時間撹拌した。混合物を水(10 mL)とEtOAc(10 mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、DCM(1 mL)中に溶解し、TFA(100 μL)で処理した。2時間撹拌した後、さらに300 μLのTFAを添加し、2時間撹拌し続けた。混合物を真空中で濃縮し、次いで、Gilson分取HPLC(20分間にわたって0～95% ACN／水／0.1% TFA)上で精製した。画分を、飽和NaHCO₃およびDCMで後処理し、(1R, 5R, 6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール(5 mg、0.0087 mmol、収率31%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.2 (M+H).
【0328】

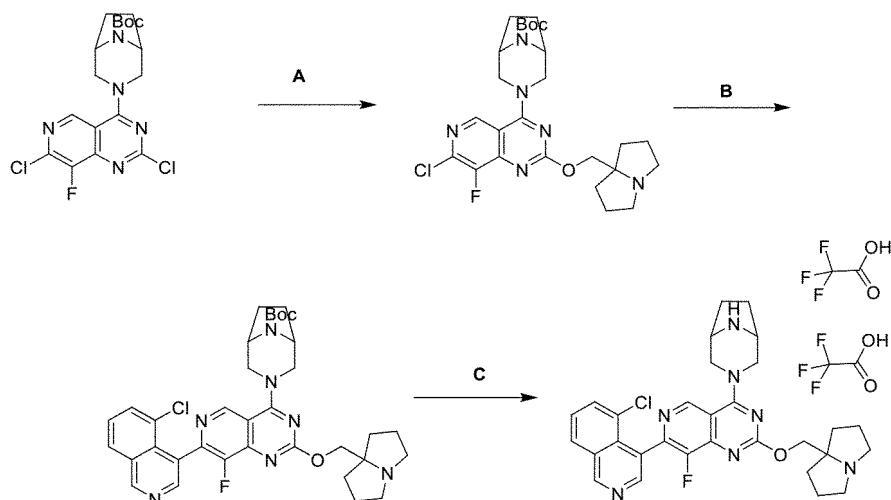
実施例33

【化110】



4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

【化 1 1 1】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。 (テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メタノールを、2 - (1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップGに従って合成し、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (155 mg、0. 291 mmol、42%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 533. 2 (M+H) .

【0329】

ステップB. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (5-クロロイソキノリン-4-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート：トルエン (3. 13 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、0. 094 mmol)、5-クロロ-4 - (トリメチルスタンニル) イソキノリン (91. 9 mg、0. 281 mmol)、BINAP (11. 7 mg、0. 019 mmol)、およびヨウ化銅 (I) (5. 4 mg、0. 028 mmol) の混合物を、5分間アルゴンで脱気した。PdCl₂ (dppf) (6. 9 mg、0. 009 mmol) を添加し、混合物を、90℃で16時間、密封されたチューブ中で攪拌した。冷却した混合物を、EtOAc (15 mL) と水 (20 mL) とに分配し、次いで、GF紙を通して濾過した。水層をEtOAc (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~100% (20% MeOH/CH₂Cl₂) /CH₂Cl₂、次いで、100% (20% MeOH/CH₂Cl₂、2% NH₄OH) /CH₂Cl₂ で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (5-クロロイソキノリン-4-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (10. 3 mg、0. 016 mmol、17%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Po

s) : m/z 660.3 (M+H).

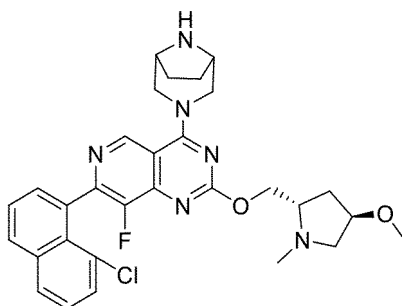
【0330】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート): CH₂Cl₂ (0.312 mL) 中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (10.3 mg、0.016 mmol) の溶液に、TFA (0.024 mL、0.312 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残留物を、Gilson分取HPLC (20分間にわたって5~95% ACN/H₂O) 上で精製し、次いで、凍結乾燥させて、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (6.4 mg、0.008 mmol、52%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 560.2 (M+H).

【0331】

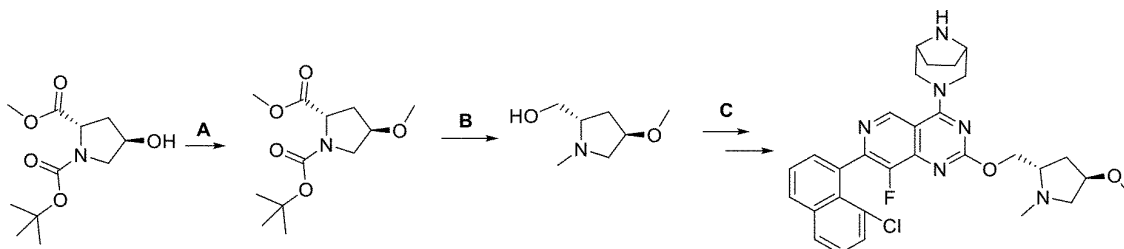
実施例34

【化112】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化113】



ステップA. 1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-メトキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート: アセトニトリル (2.1 mL) 中の1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (500 mg、2.04 mmol)、ヨードメタン (0.330 mL、5.30 mmol)、および酸化銀 (520 mg、2.24 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。追加の酸化銀 (520 mg、2.24 mmol) およびヨードメタン (0.330 mL、5.30 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。水を反応混合物に

添加し、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。プールの有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を、シリカゲルカラムによって精製して、1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-メトキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートを油として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃)) δ 4.31 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).
【0332】

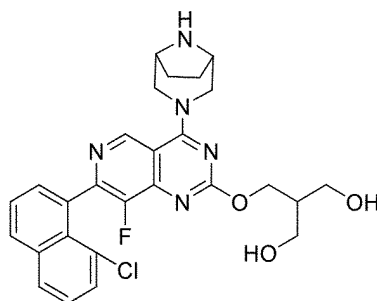
ステップB. ((2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール: 氷浴中でのオキソラン(54 mL)中の1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-メトキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(422 mg、163 mmol)を、水素化アルミニウムリチウム(4.88 mL、4.88 mmol)に滴下で添加した。反応物を30分間攪拌し、続いて、66℃まで3時間加熱し、室温で一晩攪拌した。反応物を、1.5 mLの飽和硫酸ナトリウム(水溶液)を0℃で、滴下で添加することによってクエンチし、反応物を1時間攪拌した。混合物を、セライトのベッドを通して濾過した。濾液を濃縮した。残留物を、クロロホルムに入れ、濾過して、((2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを油として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃)) δ 3.89-3.83 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H).
【0333】

ステップC. ((2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップHに従って、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンを合成し、続いて、実施例2のステップIを使用して脱保護した(13.10 mg、0.023 mmol、収率26%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 563.2 [M+H].
【0334】

【0334】

実施例35

【化114】



2-(((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)プロパン-1, 3-ジオール

10

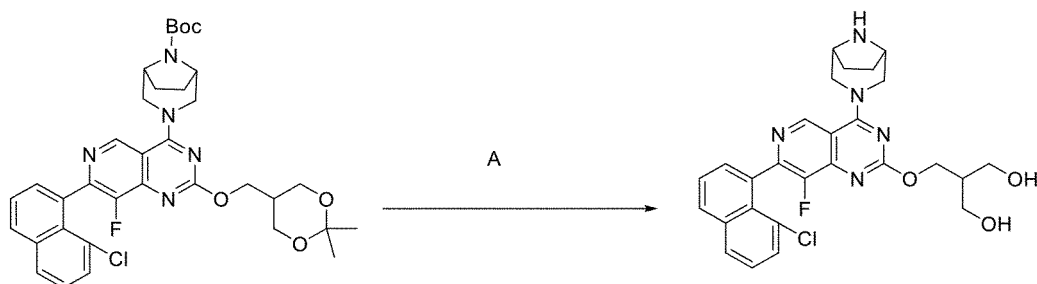
20

30

40

50

【化 1 1 5】



10

tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) メトキシ) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート : (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) メタノールを、(S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 29 のステップ H に従って合成した。

【0 3 3 5】

ステップ A. 2 - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) プロパン - 1, 3 - ジオール : tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) メトキシ) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (60 mg、0. 09034 mmol) の粗混合物に、DCM (0. 5 ml)、TFA (0. 25 ml)、および水 (0. 25 ml) を添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を、分取 HPLC (0. 1% TFA を用いる 5 ~ 95% CH₃CN : H₂O、15 分間) によって精製して、不純な生成物を得ると、それを分取 HPLC (0. 1% TFA を用いる 5 ~ 95% CH₃CN : H₂O、20 分間) によってさらに精製して、所望の生成物 (TFA 塩) を得た。生成物を含む画分を、飽和 NaHCO₃ に添加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物 (遊離塩基) を白色の固体 (4. 31 mg、0. 00823 mmol、収率 9. 1%) として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 524. 2 [M+H] .

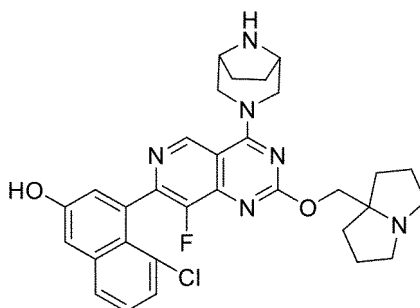
20

30

【0 3 3 6】

実施例 36

【化 1 1 6】

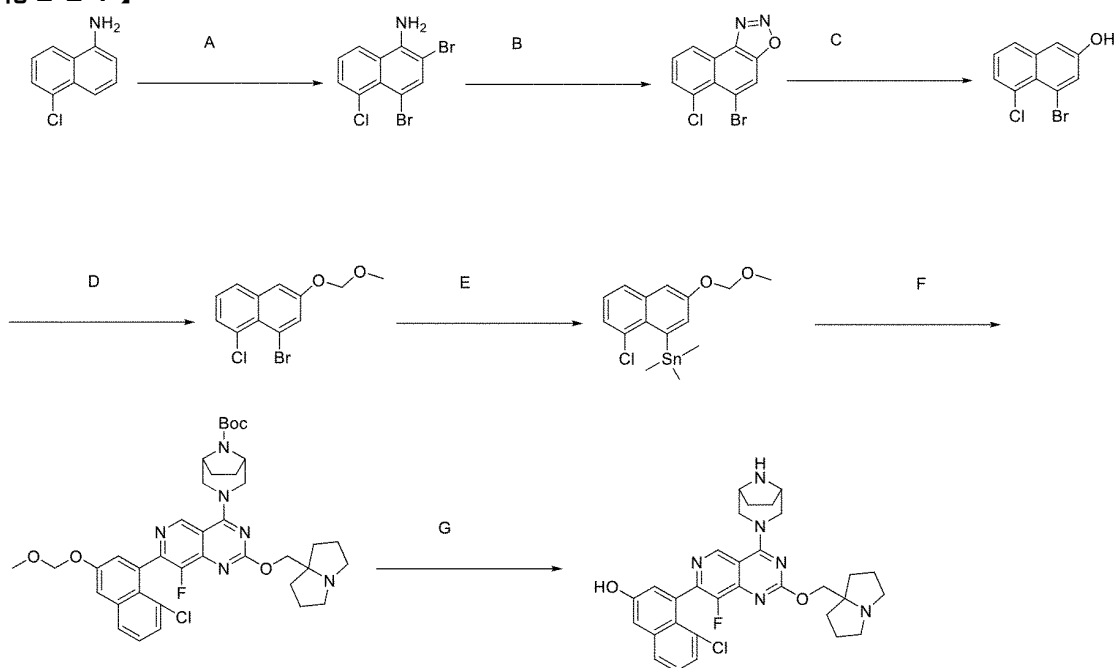


40

4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - クロロナフタレン - 2 - オール

50

【化 1 1 7】



10

ステップA. 2, 4-ジブロモ-5-クロロナフタレン-1-アミン: クロロホルム (30 ml) 中の5-クロロナフタレン-1-アミン (1000 mg、5.63 mmol) の溶液に、クロロホルム (30 ml) 中の臭素 (0.58 ml、11.3 mmol) を滴下で添加した。混合物を50℃で一晩加熱した。30 mlのクロロホルム中の追加の臭素 (0.58 ml、11.3 mmol) を、室温で、滴下で添加し、混合物を50℃までさらに4時間温めた。反応物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。水を残留物に添加し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムによって精製して、2, 4-ジブロモ-5-クロロナフタレン-1-アミンを茶色の固体として得た。¹H NMR 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.36 (t, 1H, J=8.0 Hz), 4.46 (bs, 2H).

20

【0337】

ステップB. 5-ブロモ-6-クロロナフト [1, 2-d] [1, 2, 3] オキサジアゾール: 2, 4-ジブロモ-5-クロロナフタレン-1-アミン (900 mg、2.68 mmol) を、酢酸 (22 ml) およびプロピオン酸 (2.2 ml) 中に溶解し、氷浴中で冷却し、続いて、亜硝酸ナトリウム (278 mg、4.02 mmol) を添加し、反応物を、0℃で1時間、および室温で1時間撹拌した。水を反応物に添加し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムによって精製して、5-ブロモ-6-クロロナフト [1, 2-d] [1, 2, 3] オキサジアゾールを茶色/黄色の固体として得た。¹H NMR 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, J=8.0, 4.0 Hz).

40

【0338】

ステップC. 4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-オール: 5-ブロモ-6-クロロナフト [1, 2-d] [1, 2, 3] オキサジアゾール (282 mg、0.995 mmol) を、0℃でエタノール (15 ml) およびTHF (15 ml) 中に溶解した。水素化ホウ素ナトリウム (86.5 mg、2.29 mmol) を添加し、2時間にわたって室温まで温めた。溶媒を除去し、水を残留物に添加した。混合物を、2M HCl (水溶液) で酸性化し、酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムによって精製して、4-ブロ

50

モー５－クロロナフタレン－２－オールを黄色の固体として得た。¹H NMR 500 MHz, (CDCl₃) δ 7.61–7.58 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.15 (s, 1H), 5.02 (s, 1H).

【0339】

ステップD. １－ブロモ－８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン：0℃でのTHF（3900 μL）中の４－ブロモ－５－クロロナフタレン－２－オール（203 mg、0.788 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（47.3 mg、1.18 mmol）を添加した。混合物を、0℃で30分間攪拌し、続いて、クロロメチルメチルエーテル（77.8 μL、1.02 mmol）を添加し、混合物を2時間にわたって室温まで温めた。反応物を真空中で濃縮した。残留物を、EtOAcと水とに分配し、層を分離した。水層を、追加の酢酸エチルで抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、シリカゲルカラムによって精製して、１－ブロモ－８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレンを固体として得た。¹H NMR 500 MHz, (CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).

【0340】

ステップE. （８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）トリメチルスタンナン：１－ブロモ－８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン（200 mg、0.663 mmol）、1, 1, 1, 2, 2, 2－ヘキサメチルジスタンナン（0.69 mL、3.32 mmol）、およびトルエン（4.1 mL）の混合物を、アルゴンで5分間スパージした。テトラキス（トリフェニルホスフィン）Pd（0）（76.6 mg、0.0663 mmol）を添加し、反応物をさらに数分間アルゴンでスパージした。混合物を110℃で一晩加熱した。反応物を水で希釈し、水層をヘキサンで2回抽出した。プールした有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムによって精製して、（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）トリメチルスタンナンを油として得た。¹H NMR 500 MHz, (CDCl₃) δ 7.67 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 5.30 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 0.42 (s, 9H).

【0341】

ステップF. tert-ブチル（1R, 5S）－３－（７－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－１H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン－4－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン－８－カルボキシレート：トルエン（4.0 mL）中のtert-ブチル（1R, 5S）－３－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－１H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン－4－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン－８－カルボキシレート（192 mg、0.36 mmol）、（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）トリメチルスタンナン（208 mg、0.54 mmol）、ヨウ化銅（I）（20.6 mg、0.108 mmol）、およびBINAP（44.9 mg、0.072 mmol）の混合物を、5分間アルゴンで脱気した。ジクロロ〔1, 1'-ビス（ピフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロロメタン付加物（29.4 mg、0.036 mmol）を添加し、混合物をさらに5分間アルゴンでスパージした。混合物を90℃で一晩加熱した。反応物を水で希釈し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、シリカゲルカラムによって精製して、tert-ブチル（1R, 5S）－３－（７－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－

フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):
 m/z 719.3 [M+H].

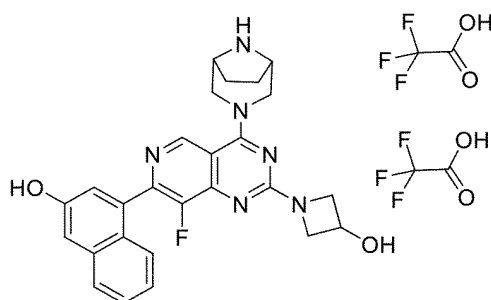
【0342】

ステップG. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール: MeOH(1.1mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-((7-((8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フル
 オロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オク
 タン-8-カルボキシレート(80mg、0.11mmol)の溶液に、塩酸溶液(1,
 4-ジオキサン中4.0M、139 μ L、0.556mmol)を添加した。混合物を室
 温で4時間撹拌した。追加の塩酸溶液(139 μ L、0.556mmol)を添加し、反
 応物を1.5時間室温で撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC C
 18(Gilson、0.1%TFAを用いる5~50%ACN/H₂O)によって精製
 して、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-
 3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-
 イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン
 -2-オール(7.86mg、0.00978mmol、収率8.8%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):
 m/z 575.1 [M+H].

【0343】

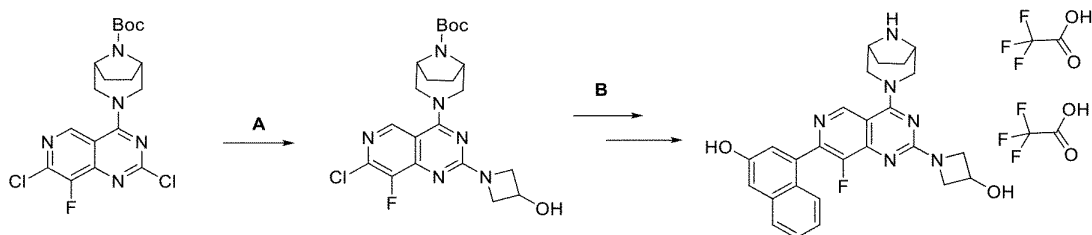
実施例37

【化118】



1-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-オールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

【化119】



ステップA. tert-ブチル(1R,5S)-3-((7-クロロ-8-フルオロ-2-
 -((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル

)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート:ジオキサン(4ml)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(100mg, 0.233mmol)の混合物に、アゼチジン-3-オール(HCl塩、95%; 27mg, 0.234mmol)、およびCs₂CO₃(228mg, 0.700mmol)を室温で添加した。混合物を80℃で18時間攪拌した。追加のアゼチジン-3-オール(HCl塩、27mg, 0.234mmol)およびCs₂CO₃(228mg, 0.700mmol)を添加し、混合物を80℃で3.5時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、シリカゲルカラム(24g, 20~50%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(19mg, 0.0409mmol, 収率17%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 465.2(M+H)。

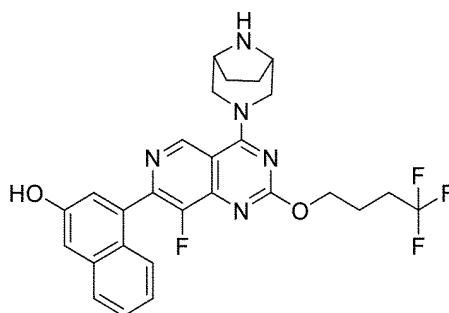
【0344】

ステップB:tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例3のステップHに従って、続いて実施例2のステップIに従って、表題化合物を合成した(1.16mg, 0.0024mmol, 70%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 473.2(M+H)。

【0345】

実施例38

【化120】



4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(4, 4, 4-トリフルオロブトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

4, 4, 4-トリフルオロブタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップGおよびHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIを使用して脱保護した(45.0mg, 0.085mmol, 80%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 528.2[M+H]。

【0346】

実施例39

10

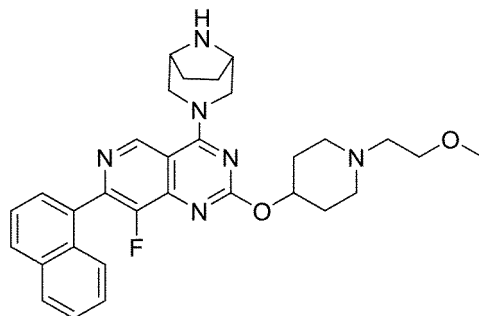
20

30

40

50

【化 1 2 1】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

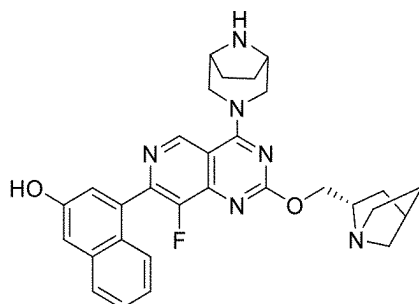
1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップGに従い、ナフタレン-1-イルボロン酸を、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(7.26mg、0.012mmol、収率91%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 543.2 [M+H] .

20

【0347】

実施例40

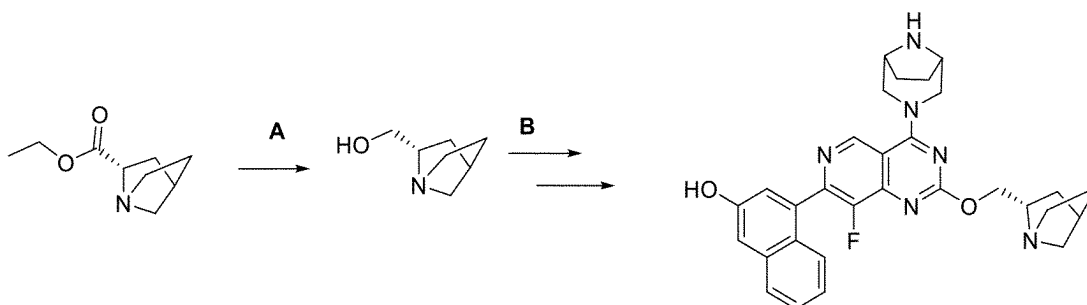
【化 1 2 2】



30

4-(2-((2S)-1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

【化 1 2 3】



40

ステップA. (1R, 2S, 4R)-1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メタノール：水素化アルミニウムリチウム(THF中1M、2.56mL、2.56mmol)を攪拌し、氷浴中で冷却した。THF(2mL)中の(1R, 2S, 4R)

50

ーエチル 1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボキシレート (0.255 g、1.51 mmol) を、滴下で添加した。反応物を室温まで温め、一晚攪拌した。反応物を、0.8 ml の飽和硫酸ナトリウム (水溶液) を 0℃ で、滴下で添加することによってクエンチし、反応物を 1 時間攪拌した。混合物を、セライトのベッドを通して濾過した。濾液を濃縮した。残留物を、クロロホルムに入れ、濾過して、粗 ((1R, 2S, 4R) - 1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) メタノールを得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 3.32-3.21 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.41 (d, 1H, J=10.0 Hz), 2.17 (d, 1H, J=10.0 Hz), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 1H).

10

【0348】

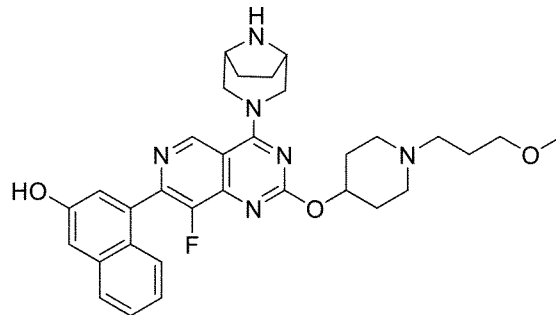
ステップ B: ((1R, 2S, 4R) - 1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G および H に従って表題化合物を合成し、続いて、実施例 2 のステップ I を使用して脱保護した (15.59 mg、0.030 mmol、収率 22%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 527.3 [M+H].

【0349】

実施例 4 1

20

【化 124】



30

4-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

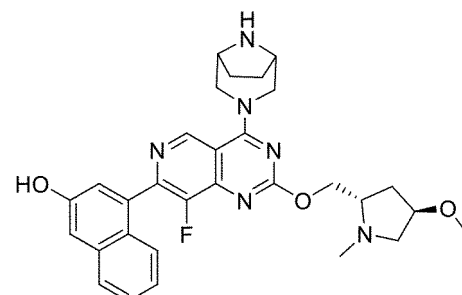
1-(3-メトキシプロピル)-4-ピペリジノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに用いて、実施例 3 のステップ G および H に従って合成し、続いて、実施例 2 のステップ I を使用して脱保護した (11.6 mg、0.020 mmol、収率 34%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.3 [M+H].

【0350】

実施例 4 2

40

【化 125】



50

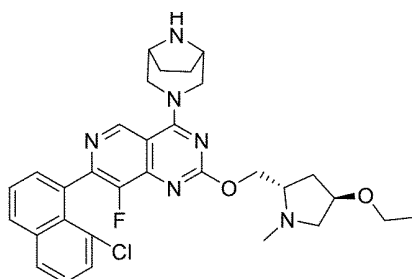
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

((2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップGおよびHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIを使用して脱保護した(8.32mg、0.015mmol、収率35%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.3 [M+H]。

【0351】

実施例43

【化126】



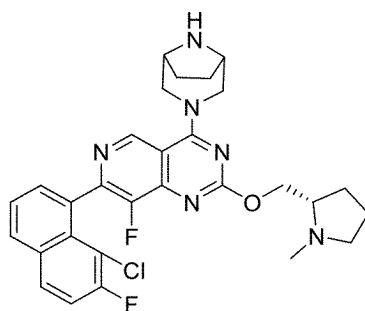
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(((2S, 4R)-4-エトキシ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン

ステップAでヨウ化エチルをヨウ化メチルの代わりに用いて、実施例34に従って合成した(6.95mg、0.00897mmol、収率87%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.2 [M+H]。

【0352】

実施例44

【化127】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

10

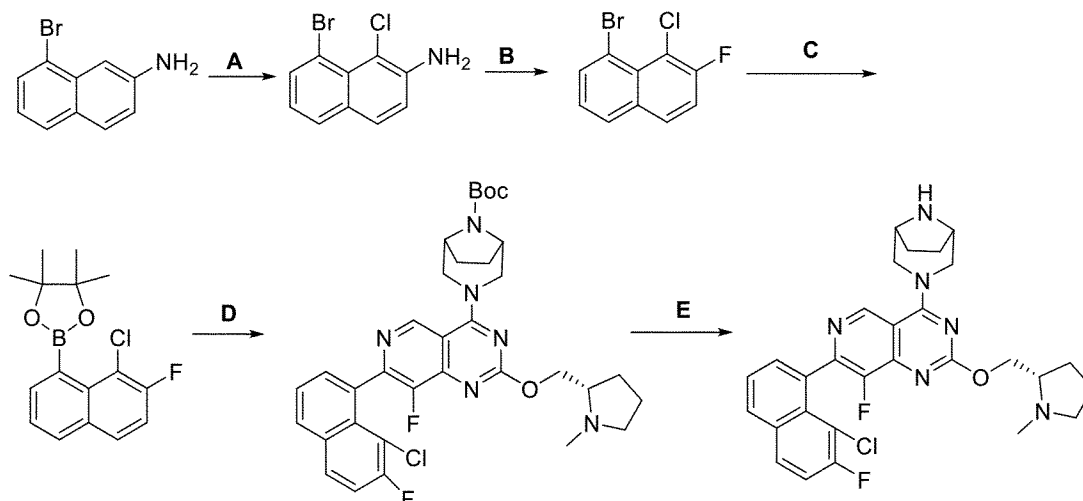
20

30

40

50

【化 1 2 8】



ステップA．8-ブロモ-1-クロロナフタレン-2-アミン：CCl₄（104ml、10mmol）中の8-ブロモナフタレン-2-アミン（2.3g、10mmol）の混合物に、NCS（1.4g、10mmol）を添加し、得られた混合物を50℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、一晚攪拌した。スラリーを濾過して、固体生成物を単離した。固体を、0～20%ヘキサン/EtOAcで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物（1.9g、72%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 256.1, 258.1 [M+H]

【0353】

ステップB．8-ブロモ-1-クロロ-2-フルオロナフタレン：DCM（2.5ml）中のテトラフルオロホウ酸ニトロソニウムのスラリー（378mg、3.23mmol）を、氷浴中で冷却した。8-ブロモ-1-クロロナフタレン-2-アミン（680mg、2.65mmol）を添加した。混合物を1時間攪拌し、溶媒を除去した。1,2-ジクロロベンゼン（10ml）を添加し、反応混合物を160～180℃で1時間加熱した。溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラム（80g、100%ヘキサン）によって精製して、8-ブロモ-1-クロロ-2-フルオロナフタレンを白色の固体として得た。¹H NMR 400MHz, (CDCl₃) δ 7.95-7.93 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.0, 4.0Hz), 7.36 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.26 (t, 1H, J=8.0Hz)。

【0354】

ステップC．2-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン：ジオキサン（4.3ml）中の8-ブロモ-1-クロロ-2-フルオロナフタレン（223mg、0.859mmol）の溶液に、酢酸カリウム（253mg、2.58mmol）および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）（436mg、1.72mmol）を添加した。反応混合物を5分間アルゴンでスパージした。PdCl₂(dppf)（31.4mg、0.0430mmol）を添加し、反応混合物を95℃まで6時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水を添加した。水層を、酢酸エチル/ヘキサン（1：1）で2回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、シリカゲルカラム（24g、0～10%EtOAc/ヘキサン）によって精製して、2-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを白色の固体として得た。¹H NMR 400MHz, (CDCl₃) δ 7.84 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.0, 4.0Hz), 7.70 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.32 (t, 1H, J=8.0Hz),

10

20

30

40

50

1.45 (s, 12H).

【0355】

ステップD. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロ - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート : トルエン (2.4 mL)、EtOH (0.64 mL)、および水 (0.32 mL) 中の 2 - (8 - クロロ - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (157 mg、0.514 mmol)、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート ((S) - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メタノールを、2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例3のステップA~Gに従って合成) (124 mg、0.245 mmol)、K₂CO₃ (169 mg、1.22 mmol)、および Pd(PPh₃)₄ (28.3 mg、0.0245 mmol) の混合物を、5 分間アルゴンでスパージし、85 °Cで一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、水を添加し、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラム (24 g、0~10% MeOH / DCM) によって精製して、粗生成物を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 651.1 [M+H].

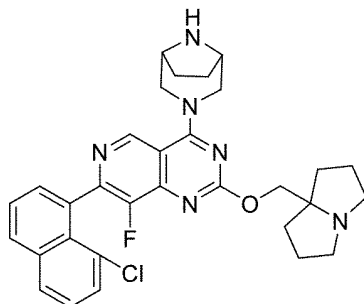
【0356】

ステップE : 4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロ - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン。実施例2のステップIの方法に従って表題化合物を合成した (6.93 mg、0.093 mmol、収率86%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 551.2 [M+H].

【0357】

実施例45

【化129】



4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - メタノールを、(S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIを使用して脱保護した (5.93 mg、0.00786 mmol、収率18%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 559.2 [M+H].

【0358】

実施例46

10

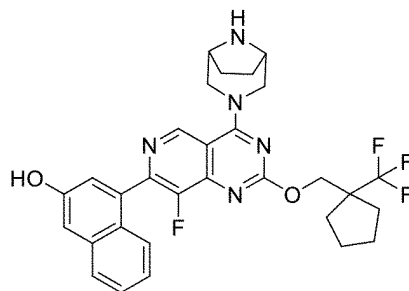
20

30

40

50

【化 130】



10

4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((1-(trifluoromethyl)cyclopentyl)methoxy)pyridin-3-yl)naphthalen-2-ol

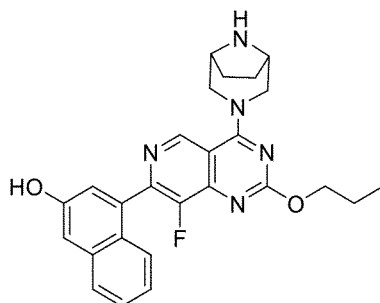
[1-(trifluoromethyl)cyclopentyl]methanolを、2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-olの代わりに用いて、実施例3のステップGおよびHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(10.29mg、0.013mmol、収率9%)。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos): m/z 568.2 [M+H] .

【0359】

20

実施例47

【化 131】



30

4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-propoxy)pyridin-3-yl)naphthalen-2-ol

1-propanolを、2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-olの代わりに用いて、実施例3のステップGおよびHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(37.91mg、0.0578mmol、収率32%)。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos): m/z 460.2 [M+H] .

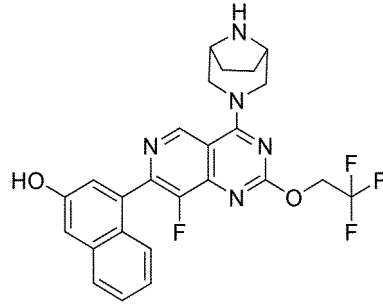
【0360】

40

実施例48

50

【化 1 3 2】



10

4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol)

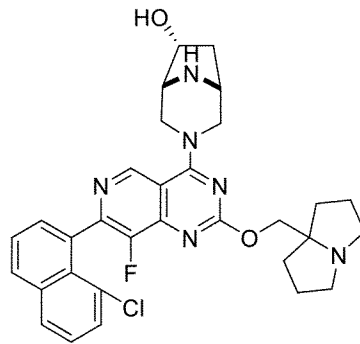
2,2,2-trifluoroethanolを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-yl)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップGおよびHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(42.15mg、0.0606mmol、収率33%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 500.2[M+H]。

【0361】

実施例49

20

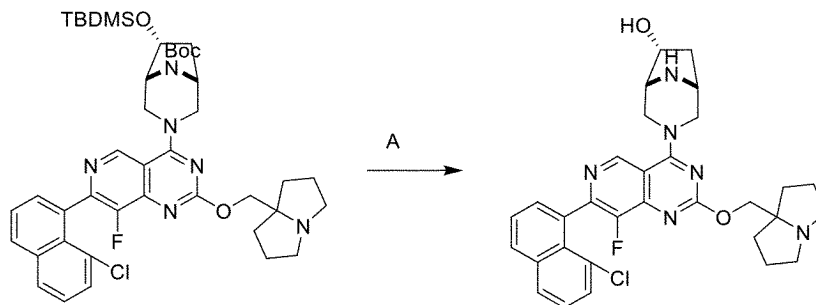
【化 1 3 3】



30

((1R,5R,6R)-3-(7-(8-chloro-1-naphthyl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ol)

【化 1 3 4】



40

tert-butyl 6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-3-(7-(8-chloro-1-naphthyl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)

50

－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボキシレー：tert－ブチル6－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－3－（2－クロロ－7－（8－クロロナフタレン－1－イル）－8－フルオロピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボキシレートおよびヘキサヒドロ－1H－ピロリジン－7a－イルメタノールを、tert－ブチル（1R，5S）－3－（2－クロロ－8－フルオロ－7－（3－（ピバロイルオキシ）ナフタレン－1－イル）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボキシレートおよび（S）－（1－メチルピロリジン－2－イル）メタノールの代わりに用いて、実施例2のステップHに従って合成した。

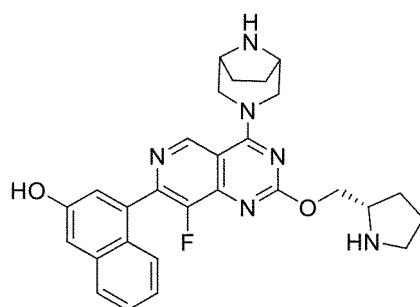
【0362】

ステップA：3－（7－（8－クロロナフタレン－1－イル）－8－フルオロ－2－（（テトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－6－オール：tert－ブチル6－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－3－（7－（8－クロロナフタレン－1－イル）－8－フルオロ－2－（（テトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボキシレート（27mg、0.034200mmol）の混合物を、7：3のDCM：TFA（1mL）中に入れ、室温で3時間攪拌した。溶媒を除去し、エタノール（3mL）中の2.5M HClを残留物に添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を濃縮して、残留物を、分取HPLC（0.1％TFAを用いる5～95％CH₃CN：H₂O）によって精製して、3－（7－（8－クロロナフタレン－1－イル）－8－フルオロ－2－（（テトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－6－オール（10.29、0.0128mmol、収率38％）を得た。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）：m/z 575.2〔M＋H〕。

【0363】

実施例50

【化135】



4－（4－（（1R，5S）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－イル）－8－フルオロ－2－（（（S）－ピロリジン－2－イル）メトキシ）ピリド〔4，3－d〕ピリミジン－7－イル）ナフタレン－2－オール

tert－ブチル（S）－2－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－1－カルボキシレーートを、2－（1－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）エタン－1－オールの代わりに用いて、実施例3のステップGおよびHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した（53.03mg、0.0761mmol、収率97％）。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）：m/z 501.2〔M＋H〕。

【0364】

実施例51

10

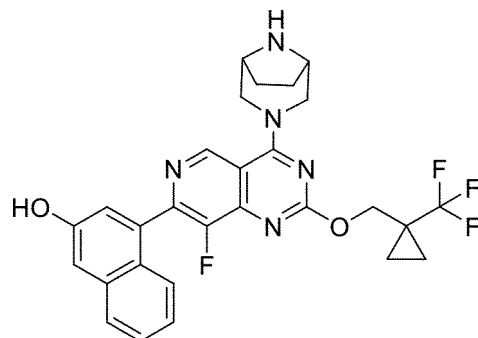
20

30

40

50

【化 1 3 6】



10

4-(4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)methoxy)pyridine-3-yl)naphthalen-2-ol

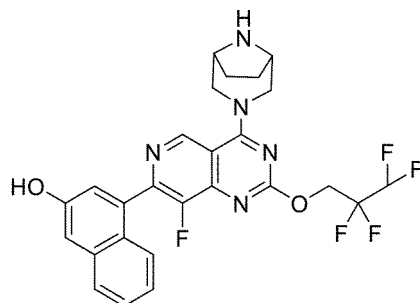
[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]methanolを、2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethanol-1-olの代わりに用いて、実施例3のステップGおよびHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(18.0mg、0.0245mmol、収率15.7%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 540.2 [M+H] .

【0365】

20

実施例52

【化 1 3 7】



30

4-(4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2,2,3,3-tetrafluoro-2-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)ethoxy)pyridine-3-yl)naphthalen-2-ol

2,2,3,3-tetrafluoro-2-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)ethanolを、2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethanol-1-olの代わりに用いて、実施例3のステップGおよびHに従って合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(31.7mg、0.0435mmol、収率33.5%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 532.2 [M+H] .

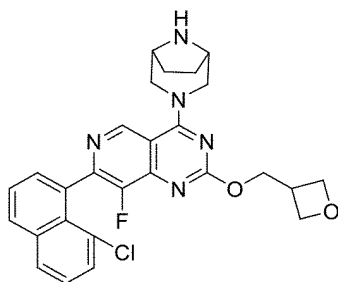
【0366】

40

実施例53

50

【化 1 3 8】



10

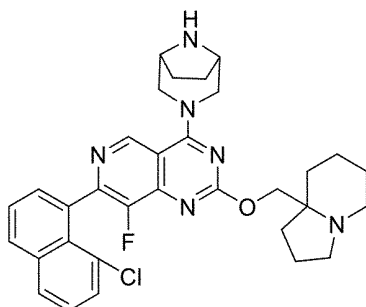
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

オキセタン-3-イルメタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIを使用して脱保護した(10.4 mg、0.0206 mmol、収率34%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 506.2 [M+H]⁺.
【0367】

実施例54

【化 1 3 9】

20



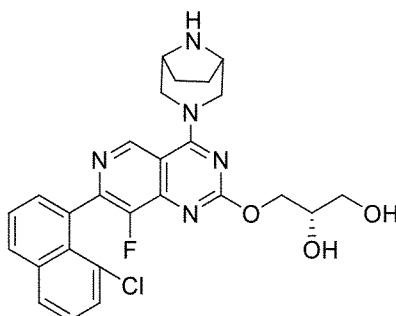
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロインドリジン-8a(1H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

(ヘキサヒドロインドリジン-8a(1H)-イル)メタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIを使用して脱保護した(6.20 mg、0.00806 mmol、収率42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.3 [M+H]⁺.
【0368】

実施例55

【化 1 4 0】

40



50

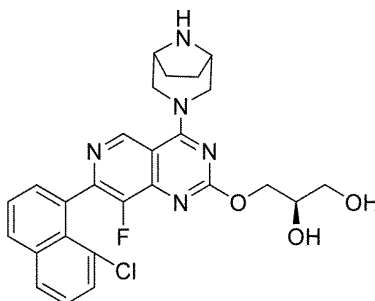
(S) - 3 - ((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール

(R) - (-) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールを、(S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 29 のステップ H に従って合成し、続いて、実施例 35 のステップ A を使用して脱保護した (15 . 1 , 0 . 025 mmol , 収率 23 %) 。 LCMS (MM - ES + APC I , Pos) : m / z 510 . 2 [M + H] .

【 0369 】

実施例 56

【 化 141 】



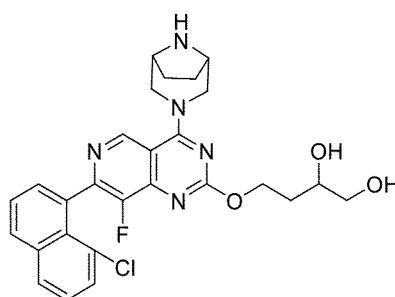
(R) - 3 - ((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール

(s) - (+) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールを、(S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 29 のステップ H に従って合成し、続いて、実施例 35 のステップ A を使用して脱保護した (16 . 6 mg , 0 . 0324 mmol , 収率 30 %) 。 LCMS (MM - ES + APC I , Pos) : m / z 510 . 2 [M + H] .

【 0370 】

実施例 57

【 化 142 】



4 - ((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) ブタン - 1 , 2 - ジオール

2 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノールを、(S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 29 のステップ H に従って合成し、続いて、実施例 35 のステップ A を使用して脱保護した (12 . 1 mg , 0 . 0194 mmol , 収率 31 %) 。 LCMS (MM - ES + APC I , Pos) : m / z 524 . 2 [M + H] .

【 0371 】

10

20

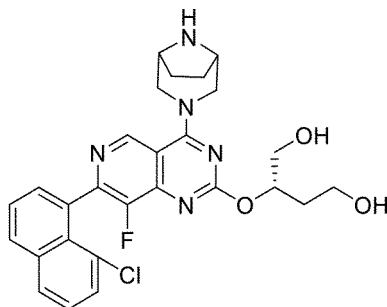
30

40

50

実施例 58

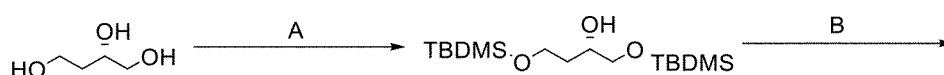
【化 143】



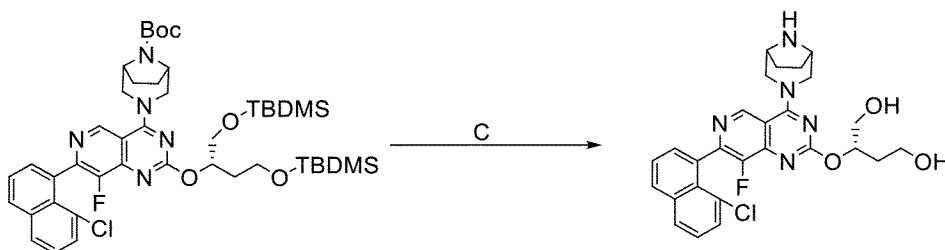
10

(S)-2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)ブタン-1,4-ジオール

【化 144】



20



ステップA. (S)-2,2,3,3,10,10,11,11-オクタメチル-4,9-ジオキサ-3,10-ジシラドデカン-6-オール：ジクロロメタン(15.6ml)中の(S)-(-)-1,2,4-ブタントリオール(776mg、7.3mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(2425mg、16.1mmol)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(89.3mg、0.73mmol)の混合物に、トリエチルアミン(1.77g、17.55mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。クロロホルムを混合物に添加し、有機物を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムによって精製して、(S)-2,2,3,3,10,10,11,11-オクタメチル-4,9-ジオキサ-3,10-ジシラドデカン-6-オールを得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 335.3[M+H]。

30

【0372】

ステップB. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-2,2,3,3,10,10,11,11-オクタメチル-4,9-ジオキサ-3,10-ジシラドデカン-6-イル)オキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート：氷浴中で冷却したジメチルホルムアミド(0.5ml)中の(S)-2,2,3,3,10,10,11,11-オクタメチル-4,9-ジオキサ-3,10-ジシラドデカン-6-オール(30mg、0.090mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(5.6mg、0.23mmol)を添加した。5分後、反応物を室温まで温め、室温で50分間攪拌した。反応物を氷浴中で冷却し、tert-ブチル(1R,5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]

40

50

〕オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、0.090 mmol) を添加した。反応物を3時間にわたって室温まで温めた。反応物を水でクエンチし、水層を酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、シリカゲルカラムによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-2,2,3,3,10,10,11,11-オクタメチル-4,9-ジオキサ-3,10-ジシラドデカン-6-イル)オキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。

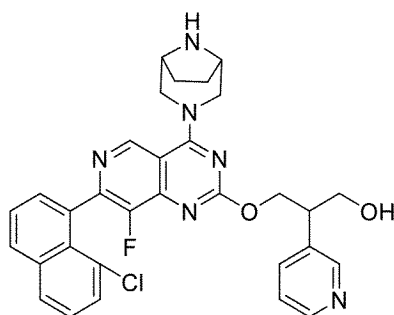
【0373】

ステップC. (S)-2-((4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)ブタン-1,4-ジオール: tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-2,2,3,3,10,10,11,11-オクタメチル-4,9-ジオキサ-3,10-ジシラドデカン-6-イル)オキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (11 mg、0.013 mmol) を、HCl (2 ml、エタノール中2.5 M) を0℃で添加し、混合物を2時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残留物にDCM (0.75 ml) およびTFA (0.25 ml) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して、残留物を、分取HPLC (0.1% TFAを用いる5~95% CH₃CN:H₂O、20分間) によって精製して、(S)-2-((4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)ブタン-1,4-ジオール (3.52 mg、0.00566 mmol、収率44%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 524.2 [M+H].

【0374】

実施例59

【化145】



3-((4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-1-オール 2-(ピリジン-3-イル)プロパン-1,3-ジオールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIを使用して脱保護した (25.23 mg、0.0377 mmol、収率87%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 571.3 [M+H].

【0375】

実施例60

10

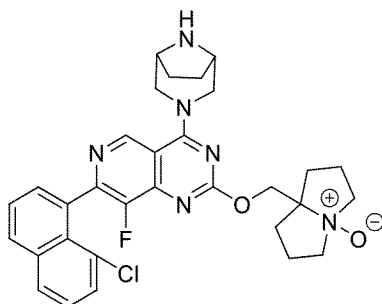
20

30

40

50

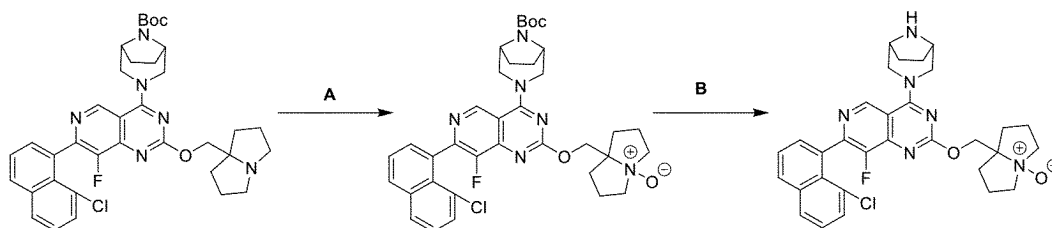
【化 1 4 6】



10

7 a - (((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロリジン 4 (1 H) - オキシド

【化 1 4 7】



20

ステップ A. 7 a - (((4 - ((1 R , 5 S) - 8 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロリジン 4 (1 H) - オキシド : ジクロロメタン (0 . 4 m l) 中の t e r t - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (2 6 m g , 0 . 0 3 9 m m o l) の溶液に、3 - クロロ過安息香酸 (1 2 m g , 0 . 0 5 1 m m o l) を室温で添加した。溶液を 1 時間攪拌した。追加の 3 - クロロ過安息香酸 (1 2 m g , 0 . 0 5 1 m m o l) を添加し、反応物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応物に、飽和 N a H C O ₃ を添加し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムによって精製して、7 a - (((4 - ((1 R , 5 S) - 8 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロリジン 4 (1 H) - オキシドを得た。¹H NMR 400MHz, (CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.87 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.41 (t, 1H, J=8.0), 4.85 (s, 2H), 4.7-4.3 (m, 4H), 3.71-3.68 (m, 6H), 2.50-2.31 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.80 (bs, 2H), 1.51 (s, 9H).

30

40

【0376】

ステップ B : 7 a - (((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロリジン 4

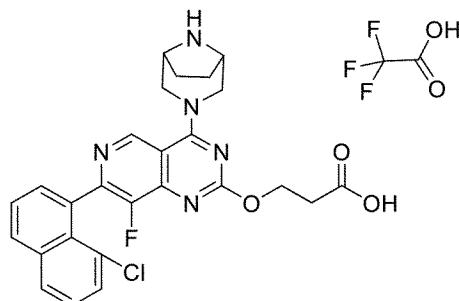
50

(1H) -オキシド。7a - ((4 - ((1R, 5S) - 8 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロリジン 4 (1H) - オキシドを、実施例 2 のステップ I の方法に従って脱保護した (5. 55mg、0. 00825mmol、収率 37%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 575. 3 [M+H] .

【0377】

実施例 61

【化148】



10

32, 2, 2 - トリフルオロアセトアルデヒドを含む - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロパン酸化合物

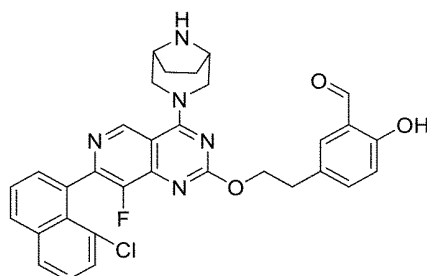
20

エチル 3 - ヒドロキシプロパノエートを、(S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 29 のステップ H に従って合成し、続いて、実施例 2 のステップ I を使用して脱保護した (1. 66mg、0. 00275mmol、収率 16%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 530. 3 [M+Na] .

【0378】

実施例 62

【化149】



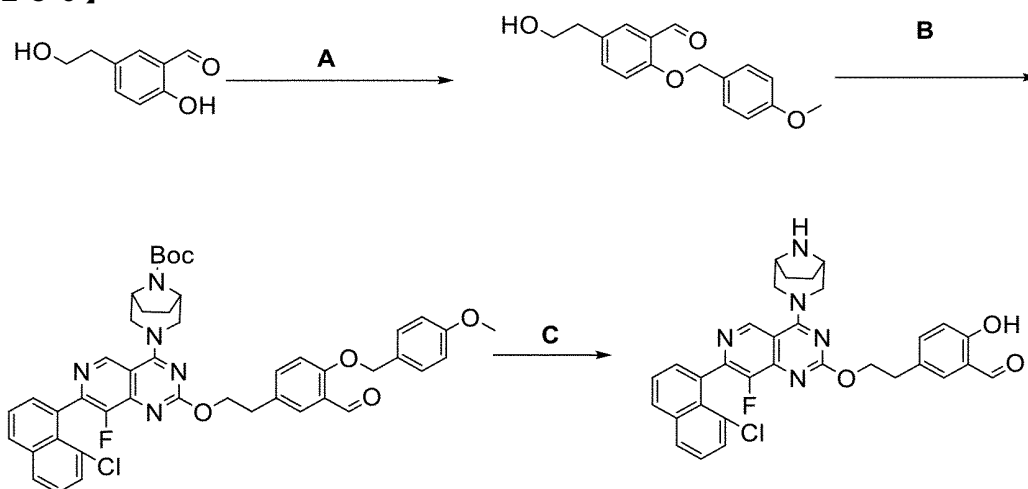
30

5 - (2 - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド

40

50

【化150】



ステップA. 5-(2-ヒドロキシエチル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)ベンズアルデヒド: DMF (1.86 mL) 中の2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-ベンズアルデヒド (220 mg、1.32 mmol)、4-メトキシベンジルクロリド (248 mg、1.58 mmol)、および炭酸カリウム (366 mg、2.64 mmol) の混合物を、60℃で2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水を添加した。混合物水溶液を酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機層を、水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を、シリカゲルカラムによって精製して、5-(2-ヒドロキシエチル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)ベンズアルデヒドを得た。¹H NMR 400 MHz, (CDCl₃) δ 10.48 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=4.0 Hz), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.84-3.81 (m, 5H), 2.82 (t, 2H, J=8.0 Hz)。

【0379】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(3-ホルミル-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)フェネトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート: トルエン (0.45 mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、0.090 mmol)、5-(2-ヒドロキシエチル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)ベンズアルデヒド (189 mg、0.66 mmol)、およびBINAP (11.2 mg、0.018 mmol) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (88.1 mg、0.27 mmol) を、窒素下で、室温で固体としてニートで添加した。反応物を5分間アルゴンでスパージし、次いで、酢酸パラジウム (II) (2.02 mg、0.009 mmol) を添加した。反応物を110℃で3時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水を添加し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、シリカゲルカラム (24 g、溶出液として0~15%酢酸エチル/DCM) によって精製して、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(3-ホルミル-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)フェネトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 804.2 [M+H]。

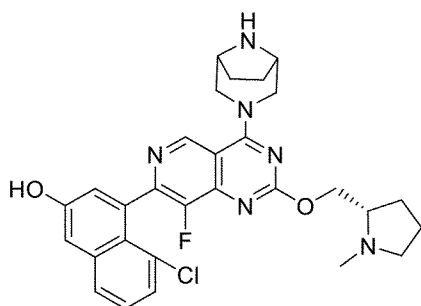
【0380】

ステップC. 5-(2-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド: DCM (0.75 mL) 中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(3-ホルミル-4-(4-メトキシベンジル)オキシ)フェネトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (27 mg, 0.033 mmol) の溶液に、TFA (0.25 mL) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応溶液を、飽和NaHCO₃と酢酸エチルとに分配し、層を分離した。水層を、追加の酢酸エチルで抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を、シリカゲルカラムによって精製して、5-(2-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (8.83 mg, 0.015 mmol, 収率45%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 584.2 [M+H].

【0381】

実施例63

【化151】



4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール

ステップFでtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート((S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップA~Gに従って合成)を、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例36のステップA~Gに従って合成した(6.08 mg, 0.00816 mmol, 収率7.2%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.3 [M+H].

【0382】

実施例64

10

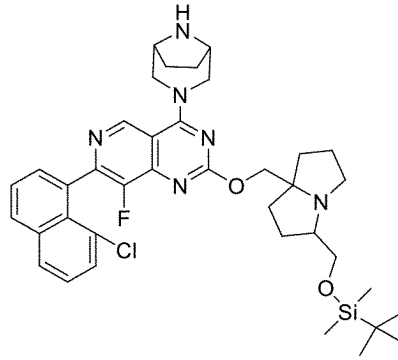
20

30

40

50

【化 1 5 2】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン

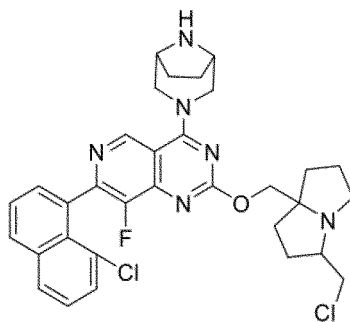
出発材料としてtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートおよび3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを使用して、実施例2のステップHに従って合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(5.72mg、0.00614mmol、収率21%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 703.3[M+H]。

20

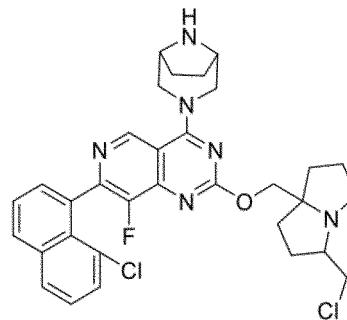
【0383】

実施例65および66

【化 1 5 3】



第1の溶出ピーク



第2の溶出ピーク

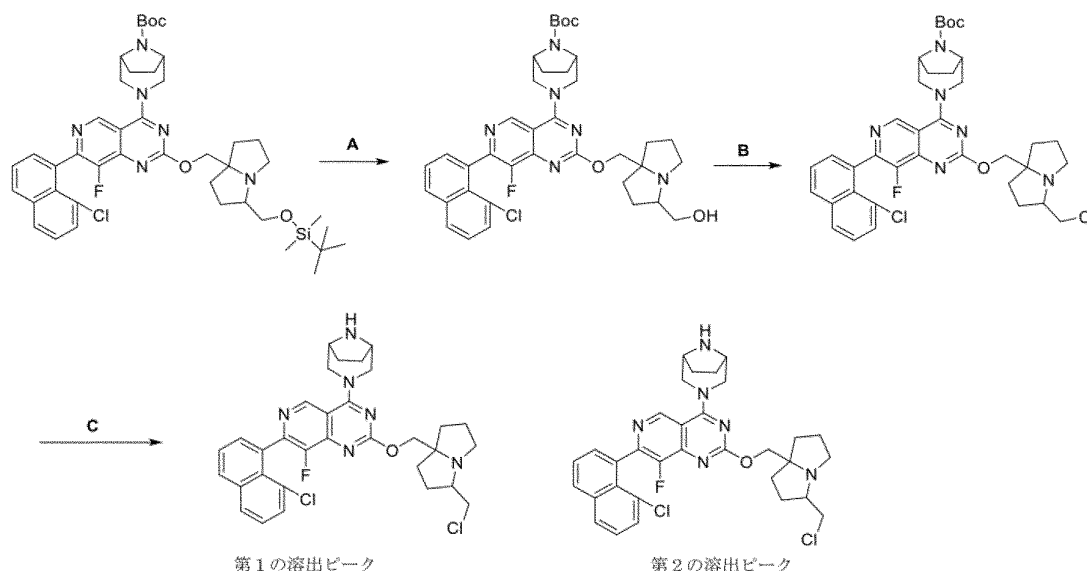
30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((3-(クロロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン異性体1および4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((3-(クロロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン異性体2

40

50

【化 1 5 4】



10

ステップA. *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート : テトラヒドロフラン (1. 1ml) 中の *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - ((3 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (90mg, 0. 11mmol) の攪拌溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (123μL, 0. 12mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。追加のフッ化テトラブチルアンモニウム (123μL, 0. 12mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を、シリカゲルカラムによって精製して、粗 *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートを得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 689. 3 [M+H] .

20

30

【0384】

ステップB. *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - ((3 - (クロロメチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート : ジクロロメタン (0. 8ml) 中の *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (55mg, 0. 080mmol) およびピリジン (19μL, 0. 24mmol) の溶液を、0℃まで冷却し、チオニルクロリドを添加した (17μL, 0. 239mmol) 。反応物を、0℃で30分間および室温で1時間攪拌した。追加のピリジン (19μL, 0. 24mmol) およびチオニルクロリド (17. 4μL, 0. 239mmol) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、材料を次のステップで使用した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 707. 3 [M+H] .

40

50

ステップC：4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((3R, 7aS)-3-(クロロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジンおよび4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((3S, 7aS)-3-(クロロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン：実施例2のステップIに従って合成して、2つの異性体生成物を得た。(9.45 mg、0.0113 mmol)。LCMS (MM-ESI+APCI, Pos) : m/z 607.2 [M+H] . (3.57 mg、0.00428 mmol)。LCMS (MM-ESI+APCI, Pos) : m/z 607.2 [M+H] .

实施例 67

Oc1ccc2ccccc2c1-c1nc2nc(N3C4CC5CC6CC4CC3N5)nc(OCc7ccc(F)cc7)n2

4- (4- ((1 R, 5 S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- (2-フルオロフェネトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナфтаレン-2-オール

2-フルオロフェネチルアルコールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに代わりて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(67.5mg、0.125mmol、53%)。LCMS(MM-ESI, POS): m/z 540.2 (M+H)。

实施例 68

COCCOC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(F)=C3C=C(C=C3)C(=C4C=CC=CC=C4O)

4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- (3-メトキシプロポキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

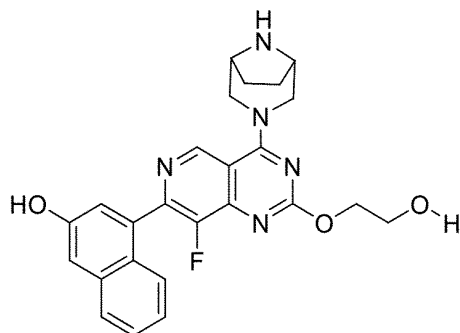
3-メトキシプロパン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(86.5mg、0.177mmol)

、95%）。LCMS（MM-ES+APCI，Pos）： m/z 490.2（M+H）。

【0388】

実施例69

【化157】



10

4-(4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-hydroxyethoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

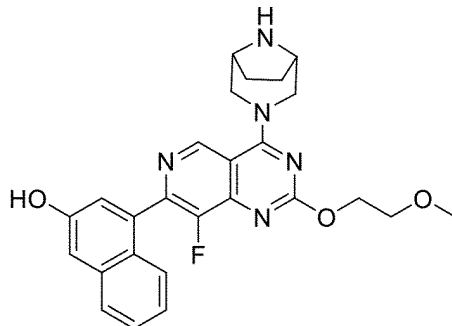
エチレングリコール（40当量）を、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した（86.0mg、0.186mmol、95%）。LCMS（MM-ES+APCI，Pos）： m/z 462.2（M+H）。

20

【0389】

実施例70

【化158】



30

4-(4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

2-メトキシエタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した（28.0mg、0.0588mmol、68%）。LCMS（MM-ES+APCI，Pos）： m/z 476.2（M+H）。

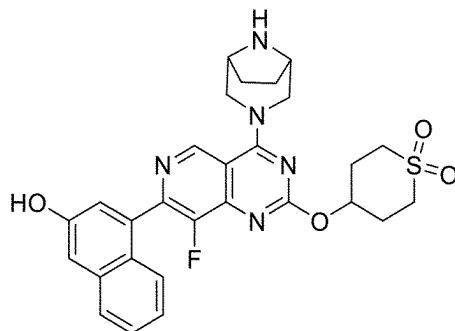
40

【0390】

実施例71

50

【化 1 5 9】



10

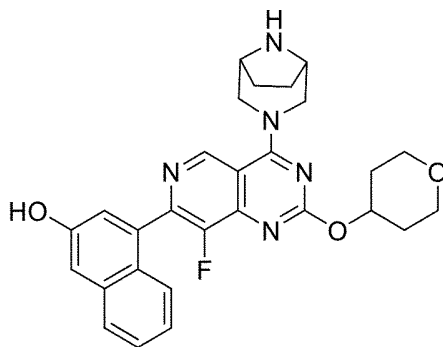
4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-thiopyran-1,1-dioxide
1,1-dioxo-hexahydro-2H-thiopyran-4-olを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-yl)エタン-1-オールに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(10.6mg、0.0192mmol、42%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 550.2 (M+H)。

【0391】

20

実施例72

【化 1 6 0】



30

4-(4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

tetrahydro-2H-pyran-4-olを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-yl)エタン-1-オールに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(75.9mg、0.151mmol、91%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 502.3 (M+H)。

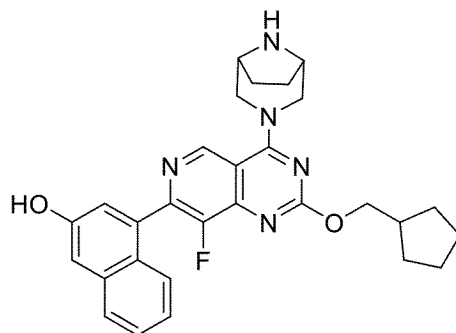
40

【0392】

実施例73

50

【化 1 6 1】



10

4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-((cyclopentylmethoxy)methyl)pyrimidin-6-yl)naphthalen-1-ol

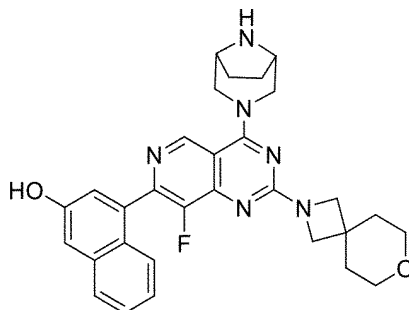
シクロペンタンメタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに代わりて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(28.0mg、0.056mmol、26%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 500.3 (M+H)。

【0393】

実施例74

20

【化 1 6 2】



30

4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-((7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)methyl)pyrimidin-6-yl)naphthalen-1-ol

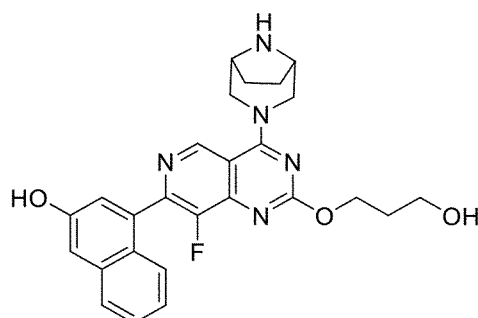
7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナンHClを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに代わりて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(94.1mg、0.179mmol、64%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 527.2 (M+H)。

【0394】

実施例75

40

【化 1 6 3】



50

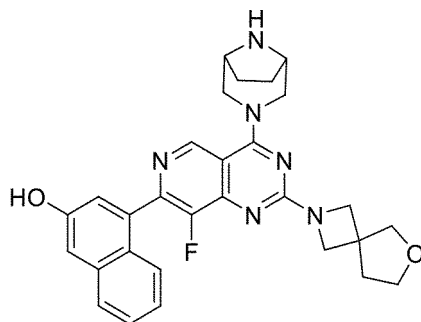
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

1, 3-プロパンジオール(40当量)を、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(11.4mg、0.0239mmol、20%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 476.2 (M+H)。

【0395】

実施例76

【化164】



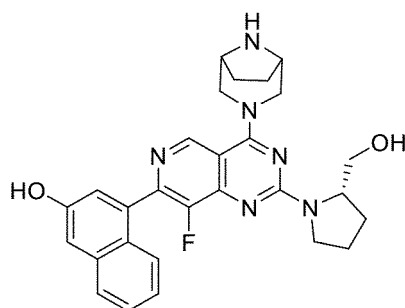
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタンを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(52.0mg、0.101mmol、79%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 513.3 (M+H)。

【0396】

実施例77

【化165】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

(S)-ピロリジン-2-イルメタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(50.0mg、0.100mmol、17%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 501.2 (M+H)。

10

20

30

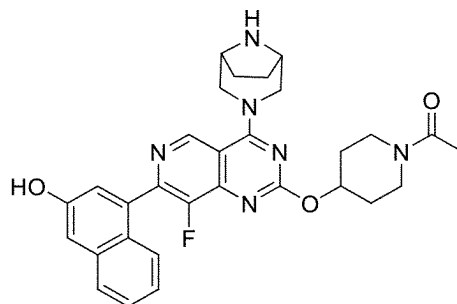
40

50

【0397】

実施例78

【化166】



10

1-(4-((4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)ethan-1-on

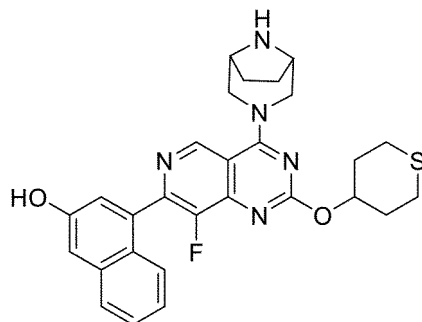
1-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エタン-1-オンを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(6.50mg、0.0120mmol、38%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 543.3(M+H)。

20

【0398】

実施例79

【化167】



30

4-(4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(53.9mg、0.104mmol、82%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 518.2(M+H)。

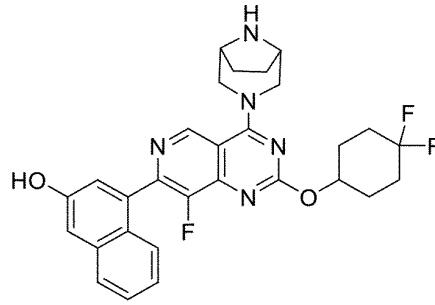
40

【0399】

実施例80

50

【化 1 6 8】



10

4-(4-(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(2-(4,4-difluorocyclohexyloxy)-ethyl)ethyl ether

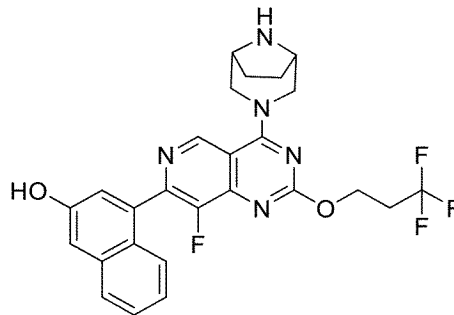
4,4-difluorocyclohexanolを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(14.3mg、0.0268mmol、24%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 536.2(M+H)。

【0400】

実施例81

20

【化 1 6 9】



30

4-(4-(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(2-(3,3,3-trifluoropropoxy)-ethyl)ethyl ether

3,3,3-trifluoropropanolを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに用いて、実施例3のステップG~Hと同様に合成し、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した(77.2mg、0.150mmol、62%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 514.2(M+H)。

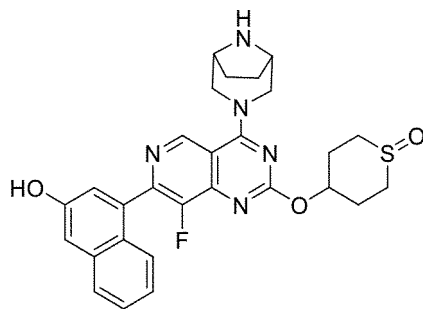
【0401】

実施例82

40

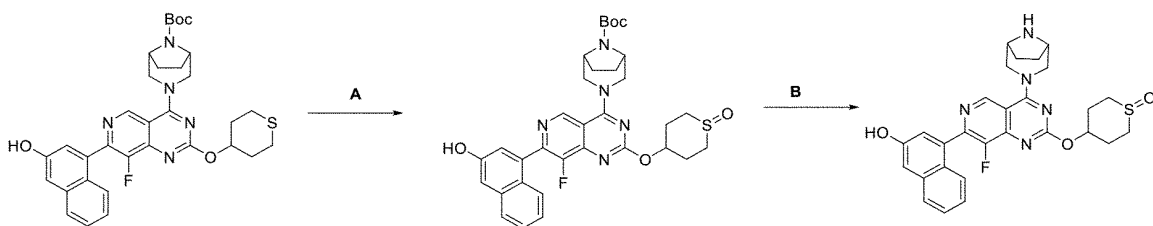
50

【化170】



4-((4-((1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1-オキシド

【化171】



ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート: THF (3. 0ml) 中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (93mg、0. 15mmol) の溶液を、3-クロロ過安息香酸 (35mg、0. 15mmol) 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、水層を酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムによって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレートを固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 634. 2 [M+H].

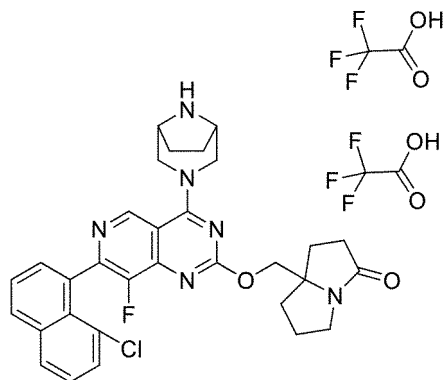
【0402】

ステップB: 4-((4-((1R, 5S)-3-(8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1-オキシド: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレートを、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した (37. 9mg、0. 0498mmol、85%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 534. 1 (M+H).

【0403】

実施例83

【化 1 7 2】



10

7a-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)hexahydro-3H-pyridizin-3-one bis(2,2,2-trifluoroacetate)

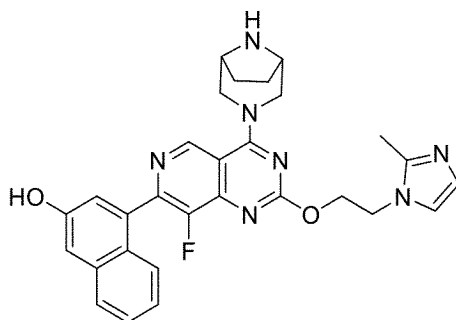
ステップGで7a-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オンを、(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(39.6mg、0.25mmol、68%)。最終生成物をTFA塩として調製した。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 573.2 [M+H] .

20

【0404】

実施例84

【化 1 7 3】



30

4-(4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)エタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-(4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol(13.1mg、0.24mmol、40%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 526.2 (M+H) .

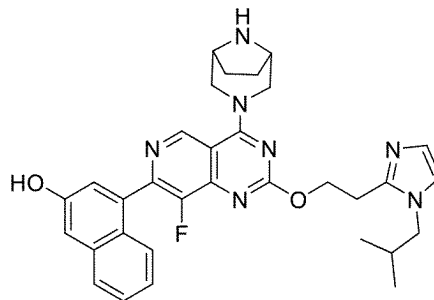
40

【0405】

実施例85

50

【化 1 7 4】



10

4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-(1-isobutyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy)pyridin-4,3-d)pyrimidin-7-yl naphthalen-2-ol

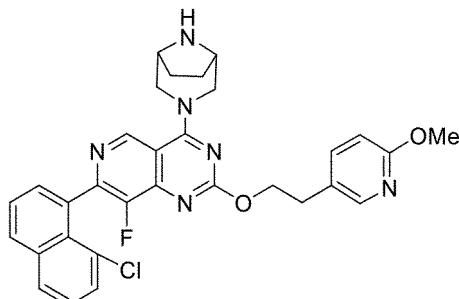
2-(1-isobutyl-1H-imidazol-2-yl)ethanolを、2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethanolの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-(1-isobutyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy)pyridin-4,3-d)pyrimidin-7-yl naphthalen-2-ol (42.4 mg、0.71 mmol、55%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 568.2 (M+H)。

20

【0406】

実施例86

【化 1 7 5】



30

4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-(2-(6-methoxypyridin-3-yl)ethoxy)pyridin-4,3-d)pyrimidin-7-yl naphthalen-2-ol

2-(6-methoxypyridin-3-yl)ethanolを、(S)-(1-isopropylpyrrolidin-2-yl)methanolの代わりに用いて、実施例29のステップH~Iに従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-(2-(6-methoxypyridin-3-yl)ethoxy)pyridin-4,3-d)pyrimidin-7-yl naphthalen-2-ol (36.6 mg、0.027 mmol、42%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 571.2 (M+H)。

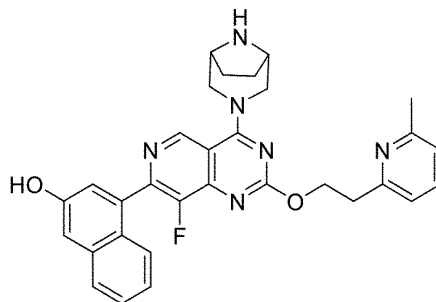
40

【0407】

実施例87

50

【化 1 7 6】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

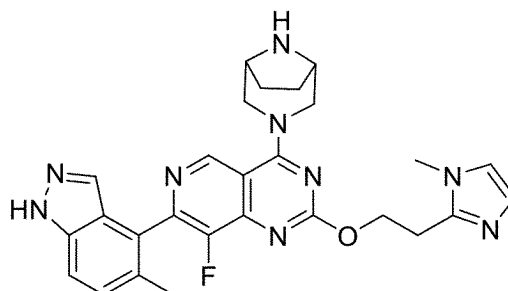
2-(6-メチルピリジン-2-イル)エタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール(33. 8mg、0. 061mmol、56%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 537. 2(M+H)。

20

【0408】

実施例88

【化 1 7 7】



30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ボロン酸を、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)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップH~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(7. 1mg、0. 013mmol、48%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 514. 2(M+H)。

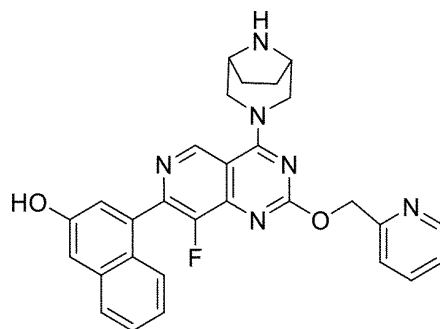
40

【0409】

実施例89

50

【化 1 7 8】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

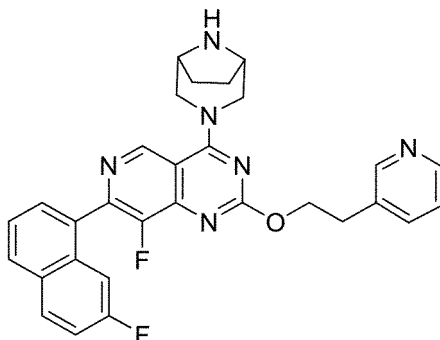
ピリジン-2-イルメタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール(2.8mg、0.053mmol、56%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 509.2 (M+H).

20

【0410】

実施例90

【化 1 7 9】



30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

ステップGで2-(ピリジン-3-イル)エタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、およびステップHで2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを、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)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(16.9mg、0.032mmol、54%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 525.2 (M+H).

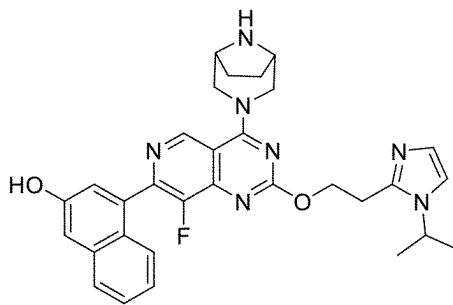
40

【0411】

実施例91

50

【化180】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

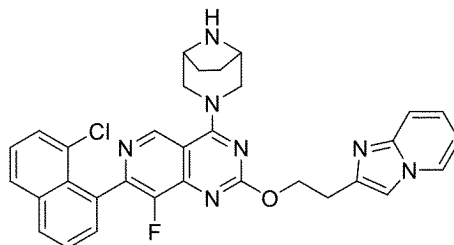
2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール (30.9 mg、0.053 mmol、64%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 554.3 (M+H).

20

【0412】

実施例92

【化181】



30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

ステップAで2-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを、2-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに、およびステップFで2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール二水和物の代わりに用いて、実施例30のステップA~F、Hに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン (5.2 mg、0.009 mmol、55%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 580.2 (M+H).

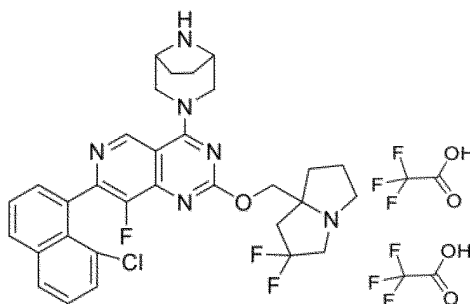
40

【0413】

実施例93

50

【化 1 8 2】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

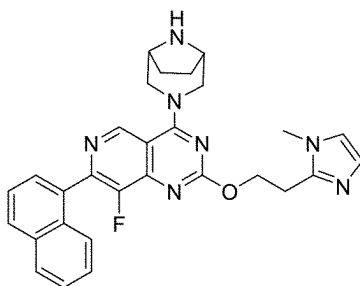
(2, 2-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップH~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(9. 4mg、0. 011mmol、25%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 595. 2(M+H).

20

【0414】

実施例94

【化 1 8 3】



30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(ナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを、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)ナフタレン-2-オールに用いて、実施例3のステップH~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(8. 1mg、0. 015mmol、49%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 510. 2(M+H).

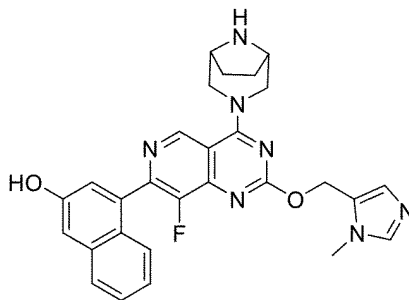
40

【0415】

実施例95

50

【化 1 8 4】



10

4- (4- ((1 R, 5 S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((1-メチル-1 H-イミダゾール-5-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

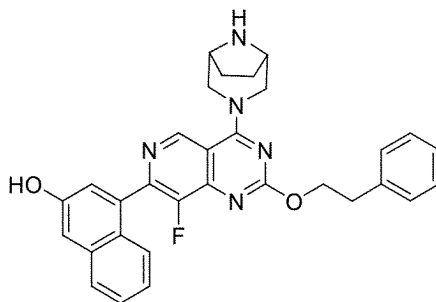
(1-メチル-1 H-イミダゾール-5-イル) メタノールを、2- (1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G~I に従って合成して、4- (4- ((1 R, 5 S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((1-メチル-1 H-イミダゾール-5-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール (10. 6 mg、0. 019 mmol、45%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 512. 3 (M+H) .

20

【0 4 1 6】

実施例 9 6

【化 1 8 5】



30

4- (4- ((1 R, 5 S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-フェネトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

2-フェニルエタン-1-オールを、2- (1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G~I に従って合成して、4- (4- ((1 R, 5 S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-フェネトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール (29. 8 mg、0. 055 mmol、75%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 522. 2 (M+H) .

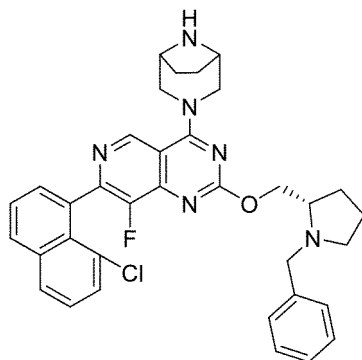
40

【0 4 1 7】

実施例 9 7

50

【化 1 8 6】



10

2-((S)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン

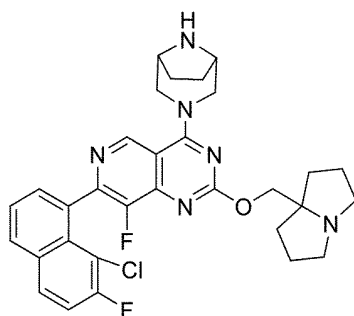
ステップAで2-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを、2-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに、およびステップFで(S)-(1-ベンジルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール二水和物の代わりに用いて、実施例30のステップA~F、Hに従って合成して、2-((S)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン(1.4mg、0.002mmol、4%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 609.3 (M+H)。

20

【0418】

実施例98

【化 1 8 7】



30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

40

ステップCで2-(8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(実施例44のステップA~Cに従って合成)を、2-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに、およびステップHで(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップC~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-

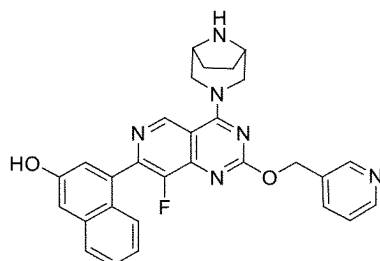
50

イル) - 7 - (8 - クロロ - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジンビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート) (10.4 mg, 0.013 mmol, 22%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.2 (M+H)。

【0419】

実施例 99

【化188】



10

4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール

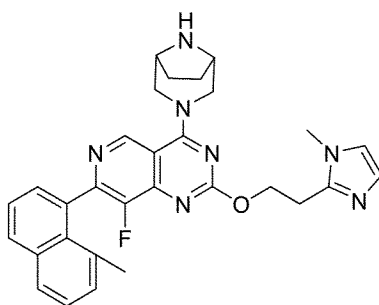
20

ピリジン - 3 - イルメタノールを、2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G ~ I に従って合成して、4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール (22.1 mg, 0.042 mmol, 47%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 509.2 (M+H)。

【0420】

実施例 100

【化189】



30

4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エトキシ) - 7 - (8 - メチルナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

40

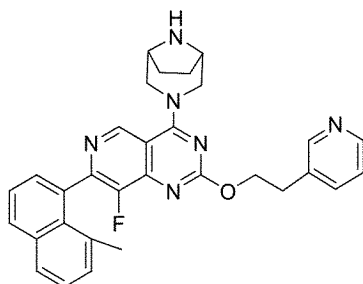
4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (8 - メチルナフタレン - 1 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ H ~ I に従って合成して、4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エトキシ) - 7 - (8 - メチルナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (4.1 mg, 0.007 mmol, 30%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 524.2 (M+H)。

50

【0421】

実施例101

【化190】



10

(1S, 4S) - 5 - (3 - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン

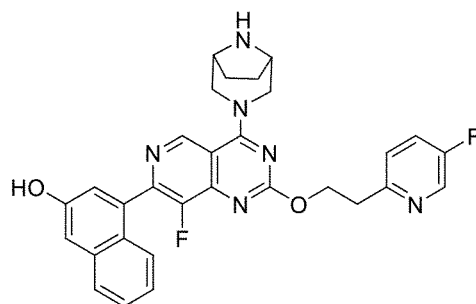
ステップGで2 - (ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オールを、2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに、およびステップHで4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (8 - メチルナフタレン - 1 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オールの代わりに用いて、実施例3のステップG ~ Iに従って合成して、4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 7 - (8 - メチルナフタレン - 1 - イル) - 2 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (13.0 mg、0.024 mmol、36%) を得た。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 521.2 (M + H) .

20

【0422】

実施例102

【化191】



30

4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール

40

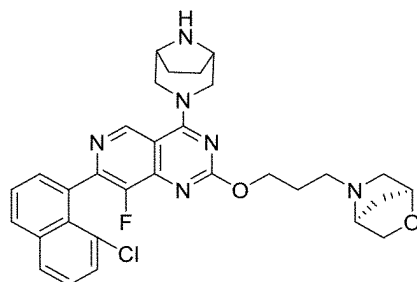
2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オールを、2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例3のステップG ~ Iに従って合成して、4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール (79.2 mg、0.145 mmol、76%) を得た。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 541.2 (M + H) .

【0423】

50

実施例 103

【化192】



10

(1S, 4S) - 5 - (3 - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

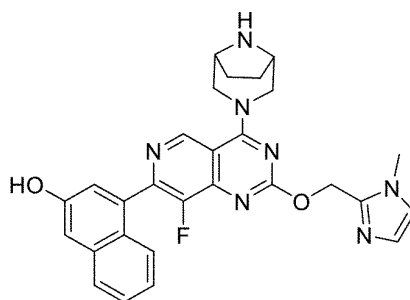
ステップGで3 - ((1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) プロパン - 1 - オールを、2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに、およびステップHで2 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オールの代わりに用いて、実施例3のステップG～Iに従って合成して、(1S, 4S) - 5 - (3 - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (5. 1mg、0. 009mmol、29%) を得た。LCMS (MM - ES + API, Pos) : m/z 575. 2 (M+H) .

20

【0424】

実施例 104

【化193】



30

4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール

40

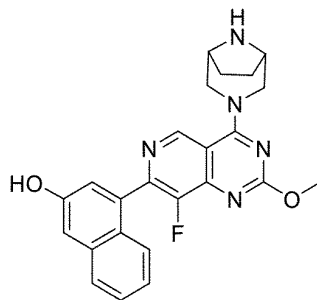
(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メタノールを、2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例3のステップG～Iに従って合成して、4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール (12. 8mg、0. 025mmol、42%) を得た。LCMS (MM - ES + API, Pos) : m/z 512. 2 (M+H) .

【0425】

実施例 105

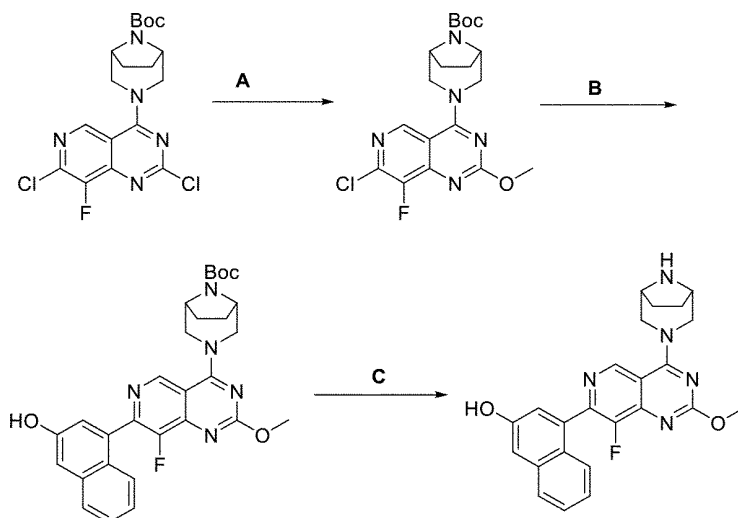
50

【化 1 9 4】



4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-メトキシピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

【化 1 9 5】



ステップA. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-メトキシピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート:室温での無水THF(20mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(200mg、0.467mmol)の溶液に、NaOMe(0.117mL、0.514mmol)を添加した。混合物を16時間攪拌した。混合物を、飽和NH₄Cl(75mL)とEtOAc(30mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、5~60%EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-メトキシピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(97.2mg、0.229mmol、49%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 424.1(M+H)。

【0426】

ステップB. tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-メトキシピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート:ジオキサン(2.3mL、0.229mmol)中の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)ナフタレン-2-オール(93mg、0.34

4 mmol)、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (97 mg, 0.229 mmol)、K₂CO₃ (0.344 mL, 0.688 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (26.5 mg, 0.023 mmol) の混合物を、アルゴンでスパージし、85℃で16時間加熱した。混合物を水 (60 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~50% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (106.4 mg, 0.200 mmol, 87%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 532.2 (M+H) .

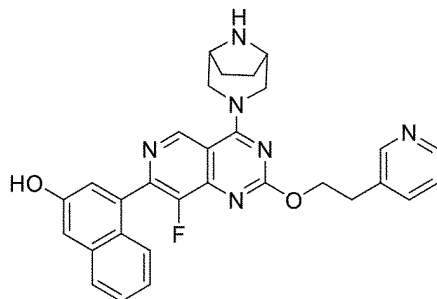
【0427】

ステップC. 4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール : CH₂Cl₂ (4 mL, 0.2002 mmol) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (106 mg, 0.2002 mmol) の溶液に、TFA (0.308 mL, 4.003 mmol) を0℃で添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。溶液を、飽和重炭酸塩 (20 mL) および EtOAc (15 mL) の混合物に注ぎ入れた。水層を EtOAc (2×15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を、飽和重炭酸塩 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、0~100% (20% MeOH / CH₂Cl₂) / CH₂Cl₂ 勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール (71.9 mg, 0.167 mmol, 83%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 432.1 (M+H) .

【0428】

実施例 106

【化196】



4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - (2 - (ピリジン-3-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

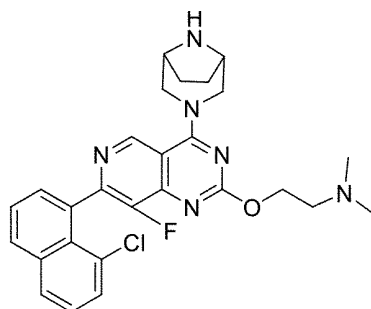
2 - (ピリジン-3-イル) エタン-1-オールを、2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - (2 - (ピリジン-3-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール (16.5 mg, 0

・ 0.31 mmol、38%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 523.2 (M+H)。

【0429】

実施例107

【化197】



10

2-((4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylethan-1-amine

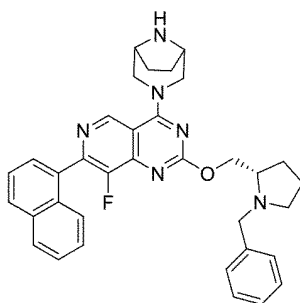
ステップGで2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、およびステップHで2-(8-chloronaphthalen-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolaneを、4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、2-((4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylethan-1-amine (5.1 mg、0.010 mmol、9%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 507.2 (M+H)。

20

【0430】

実施例108

【化198】



30

2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(naphthalen-1-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl

40

ステップGで(S)-1-benzylpyrrolidin-2-ylmethanolを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、およびステップHで4,4,5,5-tetramethyl-2-(naphthalen-1-yl)-1,3,2-dioxaborolaneを、4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(naphthalen-1-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl (2.3 m

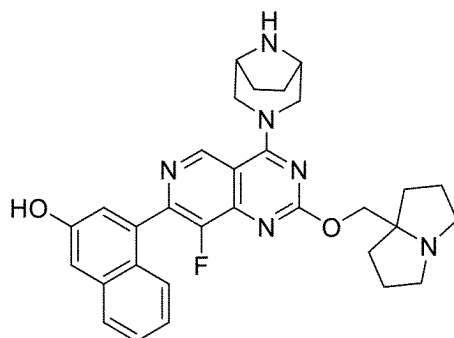
50

g、0.039mmol、56%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos)
: m/z 575.3 (M+H)。

【0431】

実施例109

【化199】

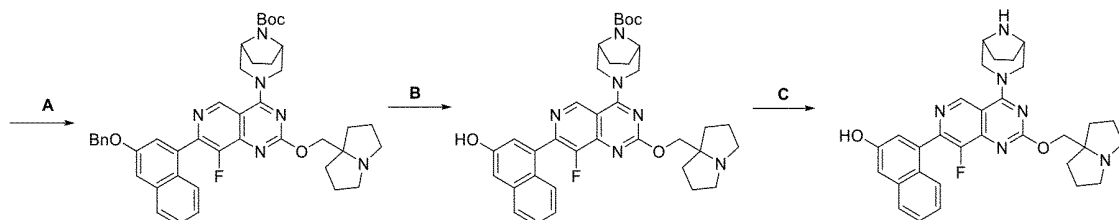


10

4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オールビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

【化200】

20



ステップA: ステップGで(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、およびステップHで2-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを、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)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Hに従って合成して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(28.6mg、0.039mmol、42%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 731.4 (M+H)。

【0432】

ステップB. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート: MeOH(0.196mL、0.039mmol)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(28.6mg、0.039mmol)、およびPd/C(5%Degussaタイプ、15mg、0.141mmol)の攪拌混合物を、脱気し、H₂雰囲気下で2時間攪拌した。Pd/Cを、濾過して除去し、MeOHで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、tert-ブチル(1

30

40

50

R, 5 S) - 3 - (8-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(20.3mg、0.032mmol、81%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 641.3 (M+H).

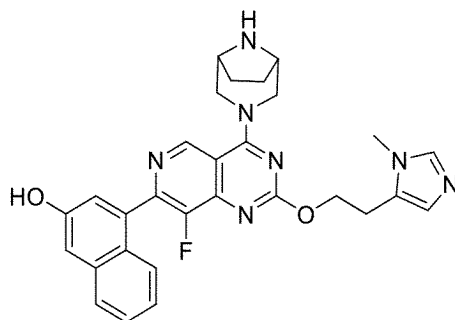
【0433】

ステップC. 4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オールビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート): CH₂Cl₂(0.634mL、0.032mmol)中のtert-ブチル(1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(20.3mg、0.032mmol)の溶液に、TFA(0.049mL、0.634mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残留物を、Gilson分取HPLC(20分間にわたって5~95%ACN/H₂O)によって精製し、次いで、凍結乾燥させて、4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オールビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(7.5mg、0.010mmol、30%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 541.3 (M+H).

【0434】

実施例110

【化201】



4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - (2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エタン-1-オールを、2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - (2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール(14.6mg、0.027mmol、57%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 526.2 (M+H).

【0435】

実施例111

10

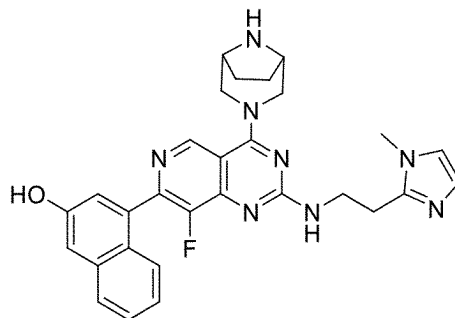
20

30

40

50

【化 2 0 2】



10

4-((4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)amino)pyrid[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

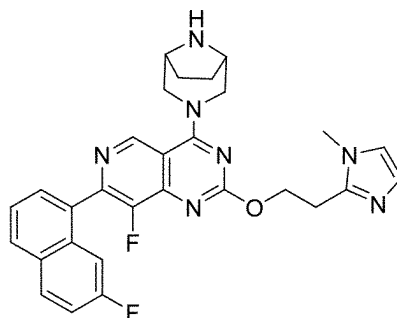
2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-amine ジヒドロクロリドを、2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-olの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)amino)pyrid[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol (16.9 mg、0.032 mol、39%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 525.2 (M+H).

20

【0436】

実施例112

【化 2 0 3】



30

4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-(7-fluoronaphthalen-1-yl)-2-((2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)ethoxy)pyrid[4,3-d]pyrimidin

2-(7-fluoronaphthalen-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporanを、4-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)naphthalen-2-ol)の代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-(7-fluoronaphthalen-1-yl)-2-((2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)ethoxy)pyrid[4,3-d]pyrimidin (12.5 mg、0.024 mmol、65%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 528.2 (M+H).

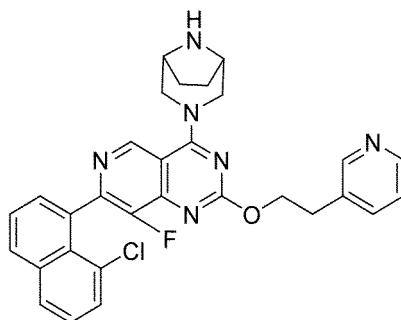
40

【0437】

実施例113

50

【化 2 0 4】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

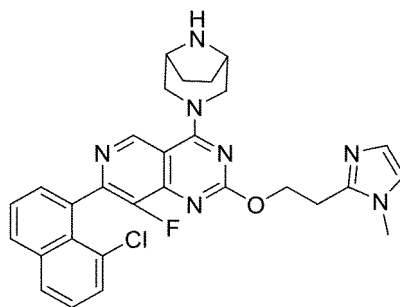
ステップGで2-(ピリジン-3-イル)エタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、およびステップHで2-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(9.0mg、0.016mmol、28%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 541.2 (M+H)。

20

【0438】

実施例114

【化 2 0 5】



30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

2-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを、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)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(3.7mg、0.007mmol、20%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 544.2 (M+H)。

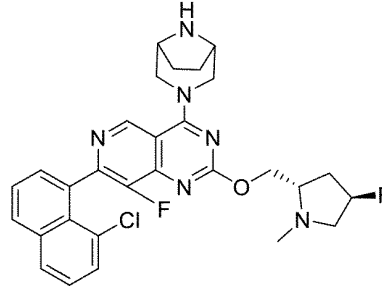
40

【0439】

実施例115

50

【化 2 0 6】



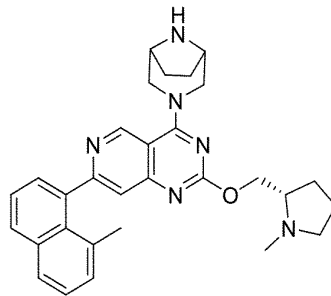
4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((2S, 4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxypyrido[4,3-d]pyrimidine

ステップGで((2S, 4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)メタノールを、2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)エタン-1-オールの代わりに、およびステップHで2-(8-chloronaphthalen-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporanを、4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)naphthalen-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((2S, 4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxypyrido[4,3-d]pyrimidine (6.5mg、0.012mmol、19%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 551.2 (M+H).

【0440】

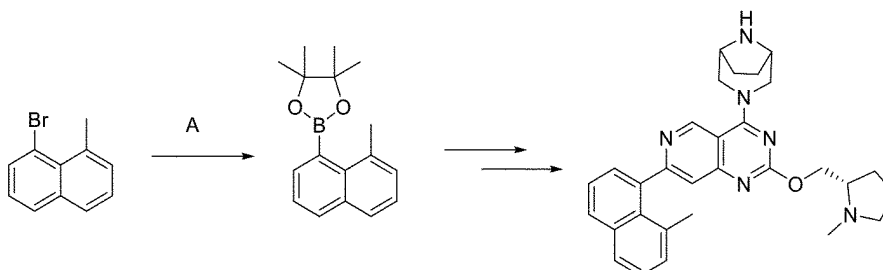
実施例116

【化 2 0 7】



4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-methylnaphthalen-1-yl)-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxypyrido[4,3-d]pyrimidine

【化 2 0 8】



10

20

30

40

50

ステップA: 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン(23 mL)中の1-ブロモ-8-メチルナフタレン(1 g、4.5 mmol)の溶液に、酢酸カリウム(1.3 g、14 mmol)および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)(3.4 g、14 mmol)を添加し、反応物をN₂で15分間スパージし、続いて、PdCl₂(dppf)(330 mg、0.45 mmol)を添加した。反応物を95℃まで18時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、DCMに入れた。スラリーを、GF/F紙を通して濾過し、有機物を真空中で濃縮した。粗材料を、溶出液として0~>30%酢酸エチル/ヘキサンを使用するクロマトグラフィーに付して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.5 g、4.5 mmol、収率99%)を得た。HPLC(5~95%ACN/H₂O+0.1%TFA)4.67分。

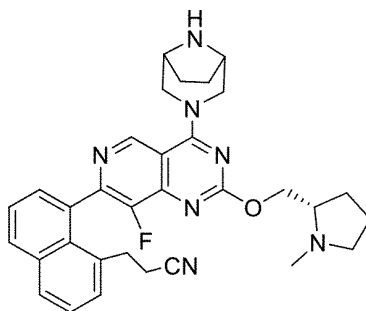
【0441】

ステップB: 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-メチルナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、および4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを、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)ナフタレン-2-オール

【0442】

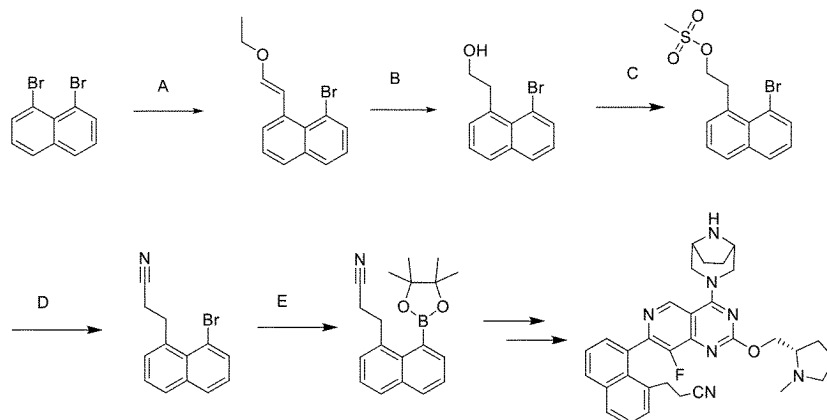
実施例117

【化209】



3-((8-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-1-イル)プロパンニトリルビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

【化 2 1 0】



ステップA. (E)-1-ブromo-8-(2-エトキシビニル)ナフタレン。1, 8-ジブロモナフタレン (1.00 g、3.50 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.404 g、0.350 mmol)、2 M Na₂CO₃ (5.25 mL、10.5 mmol)、および1, 4-ジオキサン (20 mL) の混合物を、脱気し、ニートの(E)-2-(2-エトキシビニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.83 g、4.2 mmol) をシリンジを介して添加した。反応混合物を95℃で2.5日間攪拌した。混合物を冷却し、EtOAc (30 mL) と水 (100 mL) とに分配した。層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、デカンテーションし、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物を、2% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、(E)-1-ブromo-8-(2-エトキシビニル)ナフタレンを黄色の油として得ると、-20℃で結晶化した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.22 (dd, J=8.0, 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=12.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0443】

ステップB. 2-(8-ブromoナフタレン-1-イル)エタン-1-オール。テトラヒドロフラン (2.5 mL) 中の(E)-1-ブromo-8-(2-エトキシビニル)ナフタレン (200 mg、0.72 mmol) の攪拌溶液に、濃縮塩化水素水溶液 (0.5 mL、3.00 mmol) を一度に添加し、反応混合物を1時間攪拌した。混合物をEtOAc (20 mL) と水 (10 mL) とに分配し、層を分離した。有機層を0.5 M NaHCO₃で洗浄し、フラスコに注ぎ入れた。水素化ホウ素ナトリウム (273 mg、7.2 mmol) を、激しく攪拌しながら添加した。1時間後、有機層をデカンテーションし、飽和NaHCO₃およびブライン (各5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させて、2-(8-ブromoナフタレン-1-イル)エタン-1-オールを淡い黄色の結晶性固体として得ると、収率はほぼ定量的であった。

【0444】

ステップC. 2-(8-ブromoナフタレン-1-イル)エチルメタンスルホネート。ジクロロメタン (5 mL) 中の粗2-(8-ブromoナフタレン-1-イル)エタン-1-オール (181 mg、0.721 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.19 mL、1.1 mmol) の攪拌溶液を、氷塩浴中で冷却し、メタンスルホニルクロリド (67 μL、0.87 mmol) を滴下で添加した。反応混合物を室温まで2時間温め、次いで、ヘキサン-EtOAc (1:1、15 mL) と0.5 M NaHCO₃ (5 mL) とに分配した。層を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を、MTBE (2 mL) 中に溶解し、濾過し、N₂下で蒸発させて、粗2-(8-ブromoナフタレン-1-イル)エ

チルメタンスルホネートを無色の油として得た。

【0445】

ステップD. 3-(8-ブロモナフタレン-1-イル)プロパンニトリル。粗2-(8-ブロモナフタレン-1-イル)エチルメタンスルホネート(393mg、1.19mmol)、シアン化ナトリウム(88mg、1.8mmol)、およびN,N-ジメチルアセトアミド(2.4mL)の混合物を、室温で3日間攪拌し、次いで、50℃まで4時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAc(15mL)と水(10mL)とに分配した。層を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を、10%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、3-(8-ブロモナフタレン-1-イル)プロパンニトリルを無色の重油(290mg、93%)として得た。

10

【0446】

ステップE. 3-(8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)プロパンニトリル。ジオキサン(1.42mL)中の3-(8-ブロモナフタレン-1-イル)プロパンニトリル(74mg、0.28mmol)の溶液に、酢酸カリウム(1.3g、0.85mmol)および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)(217mg、0.85mmol)を添加し、反応物をN₂で15分間スパージし、続いて、PdCl₂(dppf)(21mg、0.028mmol)を添加した。反応物を95℃まで18時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、DCMに入れた。スラリーを、GF/F紙を通して濾過し、有機物を真空中で濃縮した。材料を、溶出液として0~>30%酢酸エチル/ヘキサンを使用するクロマトグラフィーに付して、3-(8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)プロパンニトリル(48mg、0.08mmol、収率27%)を得た。1H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.93(m, 2H), 7.72-7.8(m, 2H), 7.38-7.55(m, 2H), 3.45(t, 2H), 2.77(t, 2H), 1.26(s, 12H)。

20

【0447】

ステップF: 3-(8-(4-(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-1-イル)プロパンニトリルビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)。(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、および3-(8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)プロパンニトリル(32.5mg、0.074mmol)を、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)ナフタレン-2-オールに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(5.0mg、0.006mmol、60%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 552.3(M+H)。

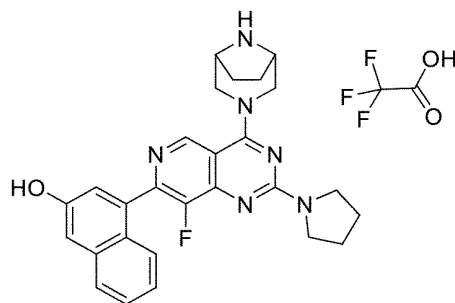
30

【0448】

実施例118

40

【化 2 1 1】



10

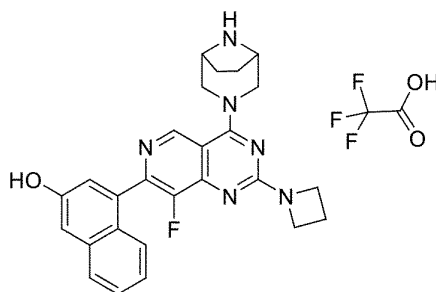
4-(4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(pyrrolidin-1-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol 2,2,2-trifluoroacetate

ピロリジンを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール
の代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(49mg、0.08
4mmol、68%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 471.
2(M+H)。

【0449】

実施例119

【化 2 1 2】



20

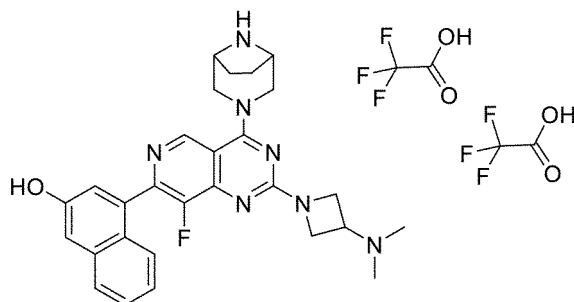
4-(2-(azetidin-1-yl)-4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol 2,2,2-trifluoroacetate

アゼチジンを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール
の代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(34mg、0.06
mmol、88%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 457.2
(M+H)。

【0450】

実施例120

【化 2 1 3】



40

4-(4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol 2,2,2-trifluoroacetate

50

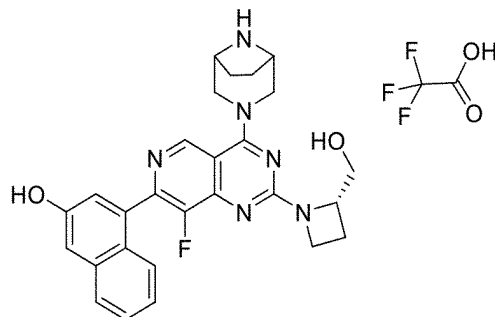
， 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オールビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

N, N-ジメチルアゼチジン-3-アミンヒドロクロリドを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G~I に従って合成した (30 mg、0.041 mmol、88%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 500.3 (M+H)。

【0451】

実施例 121

【化 214】



10

4-(4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((S)-2-((hydroxymethyl)azetidin-1-yl)pyridine-4,3-d)pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol 2,2,2-trifluoroacetate

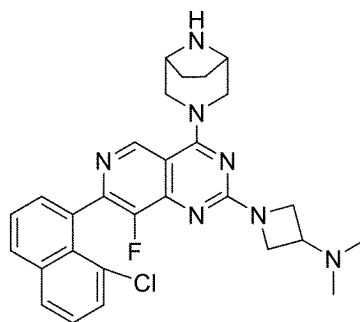
20

(S)-2-azetidinmethanolを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G~I に従って合成した (20.9 mg、0.035 mmol、100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 487.2 (M+H)。

【0452】

実施例 122

【化 215】



30

1-(4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyridine-4,3-d)pyrimidin-2-yl)-N,N-dimethylazetidin-3-amine

40

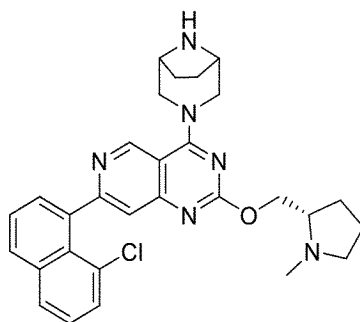
N, N-ジメチルアゼチジン-3-アミンヒドロクロリドを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに、および 2-(8-chloronaphthalen-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporanを、4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)naphthalen-2-オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G~I に従って合成した (5 mg、0.01 mmol、37%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 518.2 (M+H)。

50

【 0 4 5 3 】

実施例 1 2 3

【 化 2 1 6 】



10

4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin

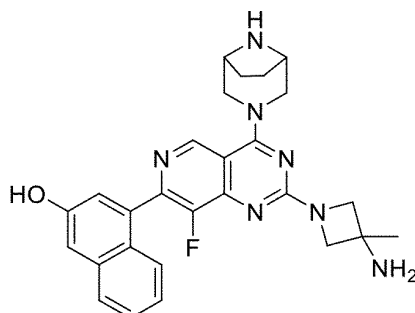
ステップDでエチル4-アミノ-6-クロロニコチネートを、エチル4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロニコチネートの代わりに用いるが、一方で、ステップGで(S)-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol)を、2-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-ol)の代わりに、およびステップHで2-(8-chloronaphthalen-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolaneを、4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-olの代わりに用いて、実施例3のステップD~Iに従って合成した(6mg、0.012mmol、21%)。LCMS(MM-ESI, POS): m/z 515.2 (M+H)。

20

【 0 4 5 4 】

実施例 1 2 4

【 化 2 1 7 】



30

4-(2-(3-amino-3-methylazetidin-1-yl)-4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

3-(Boc-amino)-3-methylazetidin-1-olを、2-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethan-1-ol)の代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(24mg、0.05mmol、42%)。LCMS(MM-ESI, POS): m/z 486.2 (M+H)。

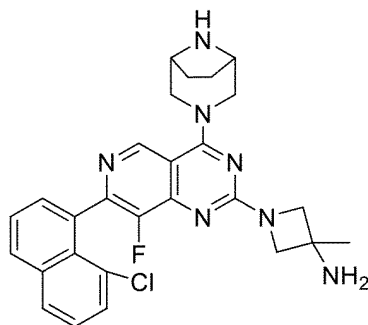
40

【 0 4 5 5 】

実施例 1 2 5

50

【化 2 1 8】



10

1- (4- ((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7- (8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) -3-メチルアゼチジン-3-アミン

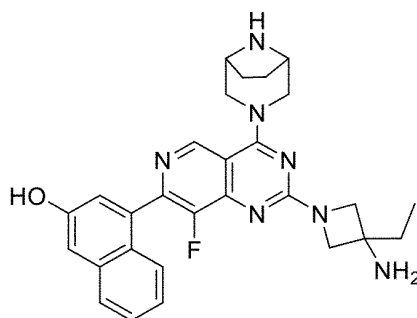
3- (Boc-アミノ) -3-メチルアゼチジンヒドロクロリドを、2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オール の代わりに、および 2- (8-クロロナフタレン-1-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを、4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G~I に従って合成した (54 mg、0. 11 mmol、51%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 504. 2 (M+H) .

20

【0 4 5 6】

実施例 1 2 6

【化 2 1 9】



30

4- (2- (3-アミノ-3-エチルアゼチジン-1-イル) -4- ((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

3- (Boc-アミノ) -3-エチルアゼチジンヒドロクロリドを、2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G~I に従って合成した (34 mg、0. 068 mmol、41%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 500. 2 (M+H) .

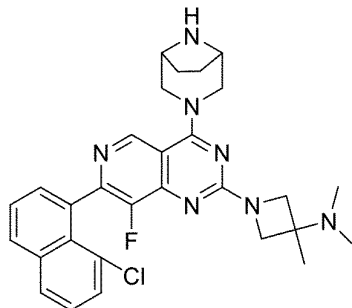
40

【0 4 5 7】

実施例 1 2 7

50

【化 2 2 0】



10

1 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - N, N, 3 - トリメチルアゼチジン - 3 - アミン

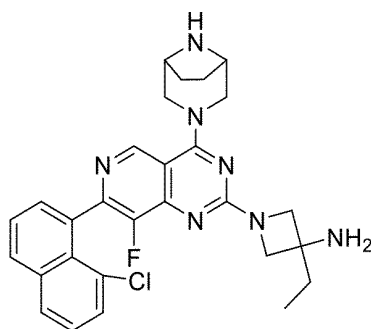
N, N, 3 - トリメチルアゼチジン - 3 - アミンヒドロクロリドを、(S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 29 のステップ H ~ I に従って合成した (21 mg、0. 039 mmol、100%)。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 532. 2 (M + H)。

【0458】

実施例 128

20

【化 2 2 1】



30

1 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - エチルアゼチジン - 3 - アミン

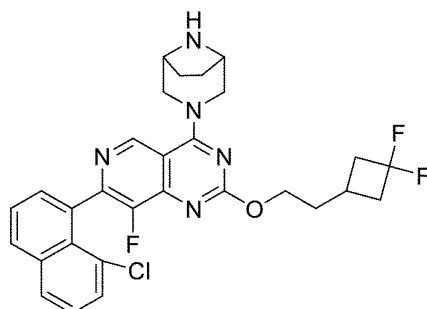
3 - (Boc - アミノ) - 3 - エチルアゼチジンヒドロクロリドを、(S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 29 のステップ H ~ I に従って合成した (7 mg、0. 013 mmol、88%)。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 518. 2 (M + H)。

【0459】

実施例 129

40

【化 2 2 2】



50

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(2-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)エトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン

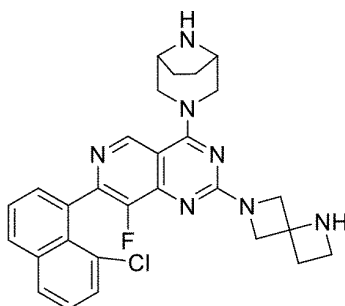
(3, 3-ジフルオロシクロブチル)エタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップH~Iに従って合成した(15mg、0.027mmol、59%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 554.2(M+H)。

【0460】

実施例130

【化223】

10



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

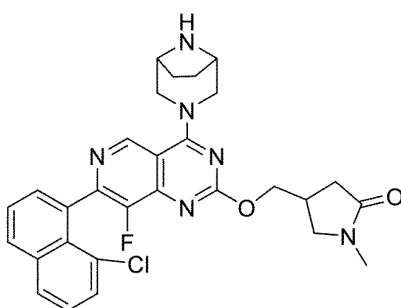
3, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップH~Iに従って合成した(7mg、0.014mmol、18%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 516.2(M+H)。

【0461】

実施例131

【化224】

20



30

4-(((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-2-オン

4-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピロリジン-2-オンを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップH~Iに従って合成した(25mg、0.046mmol、67%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 547.2(M+H)。

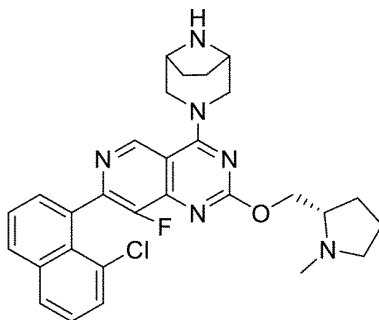
【0462】

実施例132

40

50

【化 2 2 5】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

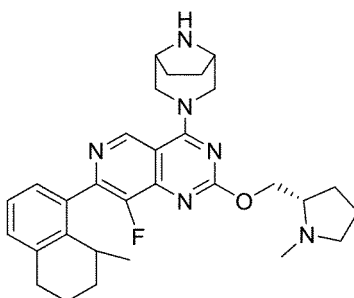
(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、および2-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成した(7mg、0. 013mmol、72%)。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos): m/z 533. 2 (M+H)。

20

【0 4 6 3】

実施例 1 3 3

【化 2 2 6】



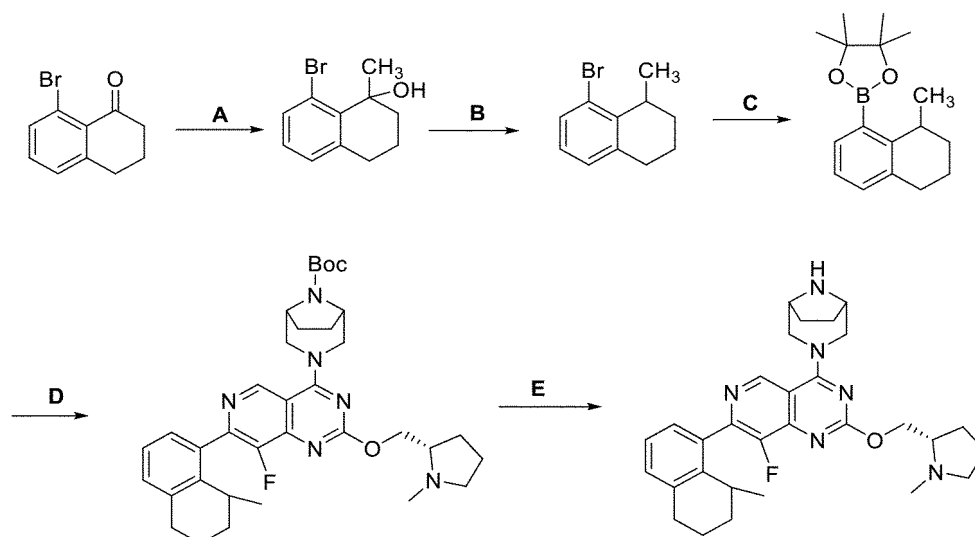
30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

40

50

【化 2 2 7】



ステップA．8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール。テトラヒドロフラン（22 mL）中の8-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン（1500 mg、6.66 mmol）の攪拌溶液を、氷アセトン浴上で冷却し、ジエチルエーテル中のメチルマグネシウムブロミド（2.67 mL、8.00 mmol）を滴下で添加した。反応混合物を-30℃で1時間攪拌し、室温まで温めた。混合物を、氷浴中で冷却し、氷（50 g）および酢酸（10 mL）の攪拌混合物に滴下で添加した。懸濁液をMTBE（100 mL）で抽出した。有機層を、分離し、水、2 M Na_2CO_3 、およびブライン（各20 mL）で洗浄し、合わせた水相をMTBEで再抽出した。合わせた有機抽出物を、真空中で蒸発させ、メタノール（10 mL）中に再溶解し、35%ヒドラジン（2 mL）を添加した。反応混合物を還流するまで1時間加熱した。反応物を冷却し、ヘキサンと水（各50 mL）とに分配し、層を分離した。有機相を水およびブライン（各20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。合わせた水相をヘキサン（30 mL）で再抽出し、真空中で濃縮し、以前の抽出物と合わせた。材料を、溶出液として10% EtOAc／ヘキサンを使用するシリカゲル上でのクロマトグラフィーに付して、8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール（937 mg、58%）を無色の悪臭い固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 223.1（M-OH）。

【0464】

ステップB．8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン。ジクロロメタン（10 mL）中の8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール（500 mg、2.07 mmol）の攪拌溶液を、乾燥氷アセトン浴中で冷却し、トリエチルシラン（1.66 mL、10.4 mmol）を添加し、続いて、2,2,2-トリフルオロ酢酸（0.48 mL、6.2 mmol）を滴下で添加した。反応混合物を、20分間にわたって-30℃まで、次いで、1時間にわたって-20℃まで、および一晩室温まで温めた。混合物を水（10 mL）とヘキサン（30 mL）とに分配し、有機層を分離した。有機相を、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で慎重に蒸発させ、溶出液としてペンタンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン（310 mg、66%）を無色の油として得た。

【0465】

ステップC．4,4,5,5-テトラメチル-2-（8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン。 N_2 下でのテトラヒドロフラン（7 mL）中の8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン（300 mg、1.33 mmol）の攪拌溶液を、 CO_2 アセトン浴中で冷却し

、ブチルリチウム（0.59 mL、1.47 mmol）を5分間にわたって滴下で添加した。溶液を−78℃で5分間攪拌し、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（0.33 mL、1.60 mmol）を滴下で添加した。反応混合物を室温まで2時間にわたって温め、ヘキサン（30 mL）と飽和NH₄Cl（10 mL）とに分配した。有機層を分離した。有機層を水およびブライン（各10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、溶出液として2~10%酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、4,4,5,5-テトラメチル-2-（8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（289 mg、80%）を無色の粘性油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：7.58（dm, J=7.1 Hz, 2H）, 7.11（dm, J=7.5 Hz, 2H）, 7.06（t, J=7.2 Hz, 2H）, 3.72–3.63（m, 1H）, 2.84–2.69（m, 2H）, 1.93–1.83（m, 2H）, 1.76–1.66（m, 2H）, 1.35（s, 6H）, 1.34（s, 6H）, 1.20（d, J=7.0 Hz, 3H）。

【0466】

ステップD. tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-7-（8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）-2-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ステップGで（S）-（1-メチルピロリジン-2-イル）メタノールを、2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）エタン-1-オールの代わりに用いて、および4,4,5,5-テトラメチル-2-（8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）-1,3,2-ジオキサボロランを、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）ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Hに従って合成して、表題化合物を無色の固体（26%）として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 617.3（M+H）。

【0467】

ステップE. 4-（（1R, 5S）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-7-（8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）-2-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン。tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-7-（8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）-2-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを、tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-7-（3-ヒドロキシナフタレン-1-イル）-2-（2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）エトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例3のステップIと同様に合成した。遊離塩基として提出した。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 517.3（M+H）。

【0468】

実施例134

10

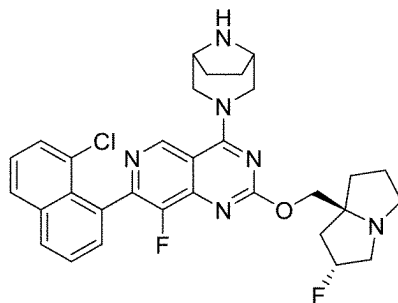
20

30

40

50

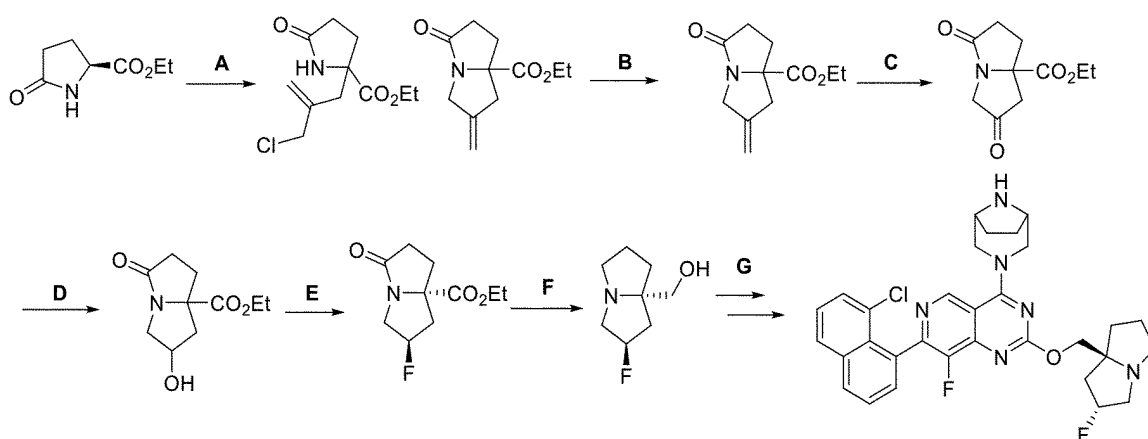
【化 2 2 8】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化 2 2 9】



20

ステップ A. エチル 2-(2-(クロロメチル)アリル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート。窒素下で、 -40°C での 36 mL の THF 中のエチル (S)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート (5.7 g、36.3 mmol) および 3-クロロ-2-(クロロメチル)プロプ-1-エン (16.8 mL、145 mmol) の攪拌溶液に、LiHMDS (76.2 mL、76.2 mmol) (THF 中 1M) をゆっくりとカニュレ挿入することによって添加した。15 分後、冷却浴を除去した。反応物を室温まで温め、2 時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) でクエンチし、次いで、約 60 mL に部分的に濃縮した。残りの材料を、酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) とに分配し、層を分離した。有機物を、 $1 \times 100\text{ mL}$ のブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン勾配 (20%~80% 酢酸エチル) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物 (合計 5.55 g) は、エチル 2-(2-(クロロメチル)アリル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレートおよびエチル 2-メチレン-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート (ステップ B の生成物) の混合物 (約 2.7 : 1) を含み、それをさらに精製することなく粗製で進めた。

30

40

【0 4 6 9】

ステップ B. エチル 2-メチレン-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート。窒素下で、 0°C での 40 mL の THF 中の NaH (139 mg、3.47 mmol) の攪拌懸濁液に、エチル 2-(2-(クロロメチル)アリル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレートおよびエチル 2-メチレン-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート (710 mg、2.

50

89 mmol) の 2.7 : 1 の混合物を、シリンジによって 20 mL の THF 中の溶液として添加した。添加が完了した後、混合物を還流するまで一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、水 (20 mL) でクエンチした。ほとんどの THF を回転蒸発によって除去し、残りの溶液を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) とに分配した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 2-メチレン-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレートをオレンジ色の油として得ると、それをさらに精製することなく粗製で進めた。

【0470】

ステップ C. エチル 2, 5-ジオキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート。-78°C での 14 mL のジクロロメタン中の粗エチル 2-メチレン-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (1.1 g、5.26 mmol) の攪拌溶液に、溶液に挿入されたピペットを介してオゾンガスを添加した。オゾンを、淡い青色が見られるまで溶液に連続的に通した (約 15 分間)。オゾン発生器をオフにし、次いで、酸素を反応物に 5 分間通した。オゾン発生器を取り外し、窒素ガスを溶液にさらに 5 分間通した。ポリマー結合トリフェニルホスフィン (3.50 g、10.5 mmol) を、-78°C で固体としてニートで添加した。反応物を室温まで温め、一晩ゆっくりと攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、1 g の淡い黄色の油を得ると、それをさらに精製することなく粗製で進めた。

【0471】

ステップ D. エチル 2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート。エチル 2, 5-ジオキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (1.08 g、5.113 mmol) を、メタノール (17 mL、5.1 mmol) を含む、攪拌棒および窒素入口を備えた 50 mL の丸底フラスコに充填した。攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.14 g、3.8 mmol) をニートで添加した。5 分後、混合物を 10% K_2CO_3 水溶液でゆっくりとクエンチし、水層を 5 分量の 25% IPA/DCM で抽出した。合わせた有機物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、969 mg の白色の固体として得ると、それをさらに精製することなく粗製で進めた。

【0472】

ステップ E. エチル 2-フルオロ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート。-78°C でのジクロロメタン (14.2 mL、4.69 mmol) 中の粗エチル 2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (4.8 : 1 のシス : トランス異性体) (1 g、4.69 mmol) の攪拌溶液に、シリンジによってデオキソフルオール (0.86 mL、4.7 mmol) をニートで添加した。反応物を一晩攪拌し、室温まで温めた。次いで、混合物を、25% IPA/DCM と水とに分配し、層を分離した。水層を、25% IPA/DCM で 3 回洗浄し、有機物を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン勾配 (0% ~ 60% 酢酸エチル) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して濃縮して、エチル 2-フルオロ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレートを、単一のラセミトランスジアステレオマーを含む透明の油として得た (210 mg、0.98 mmol、21%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30, (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.73 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.28 (m, 3H)。

【0473】

ステップ F. (2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノール。エチル 2-フルオロ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (2.1 g、0.990 mmol) および乾燥 THF (2 mL) を、攪拌棒を備えた 25 mL の梨型フラスコに充填した。混合物を 0°C まで冷却し、LAH (THF 中 1M) (2.97 mL、2.97 mmol) を、滴下で添加した。容器に

、冷水コンデンサを備え、70℃まで4時間加熱した。混合物を、エチルエーテルで希釈し、0℃まで冷却し、110μLのDI水でクエンチした。110μLの15%NaOH水溶液を、混合物に添加し、続いて、330μLのDI水を添加した。容器を室温まで温め、15分間攪拌した。混合物に、無水硫酸マグネシウムを添加した。混合物を15分間攪拌した後、濾過し、真空中で濃縮した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 160.2 (M+H) .

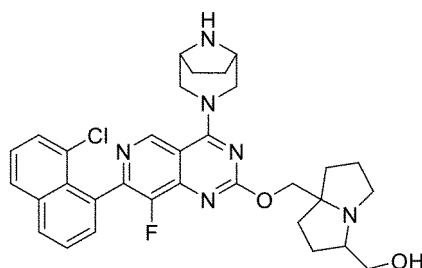
【0474】

ステップG. ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メタノールを、(S) - (1-イソプロピルピロリジン-2-イル) メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップH~Iに従って4-((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2-(((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ) ピリド[4, 3-d] ピリミジンを合成した(34mg、0.058mmol、62%)。TFA塩として提出した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 577.2 (M+H) .

【0475】

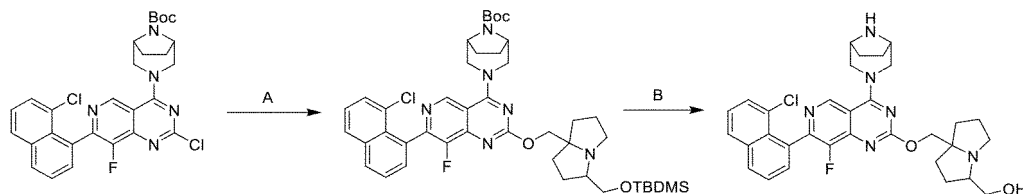
実施例135

【化230】



(7a-(((4-((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド[4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル) メタノール

【化231】



ステップA. tert-ブチル(1R, 5S) - 3-(2-((3-(((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ) - 7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド[4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート: 0.27mLのトルエン中の(3-(((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メタノール(0.046g、0.16mmol)、tert-ブチル(1R, 5S) - 3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド[4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.03g、0.054mmol)、炭酸カリウム(0.022g、0.16mmol)、およびBINAP(0.0067g、0.011mmol)

の混合物に、攪拌棒を備えた10mLのガラス圧力容器中の酢酸パラジウム（II）（0.0012g、0.0054mmol）を添加した。混合物をアルゴンで5分間スパージし、次いで、密封し、110℃まで8時間加熱した。容器を室温まで冷却し、混合物を濾過し、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Redisepp 4g、1%NH₄OHを用いる0~20%MeOH/DCM）によって精製した。（15mg、0.019mmol、35%）。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 803.3（M+H）。

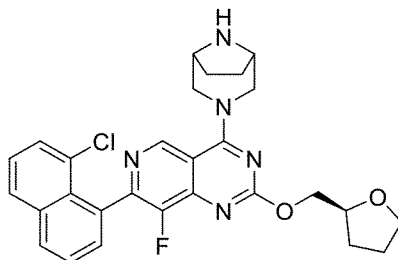
【0476】

ステップB.（7a-（（4-（（1R,5S）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル）オキシ）メチル）ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル）メタノール：tert-ブチル（1R,5S）-3-（2-（（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（0.015g、0.0187mmol）を、ジクロロメタン（0.5mL、0.0187mmol）中で構成し、室温で攪拌した。2,2,2-トリフルオロ酢酸（0.5mL、0.0187mmol）を、容器に滴下で添加し、混合物を室温で2.25時間攪拌した。混合物を、真空中で濃縮し、逆相分取HPLC（20分間にわたって5~95%ACN/水/0.1%TFA）によって精製した。生成物を含む画分を、凍結し、一晚凍結乾燥させて、所望の生成物を白色の固体として提供した。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 589.3（M+H）。

【0477】

実施例136

【化232】



4-（（1R,5S）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（S）-テトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン

（S）-（テトラヒドロフラン-2-イル）メタノールを、（S）-（1-イソプロピルピロリジン-2-イル）メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップH~Iに従って合成した（21mg、0.033mmol、49%）。TFA塩として提出した。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 520.2（M+H）。

【0478】

実施例137

10

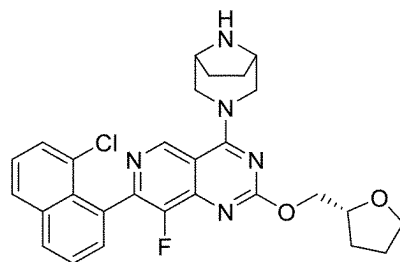
20

30

40

50

【化 2 3 3】



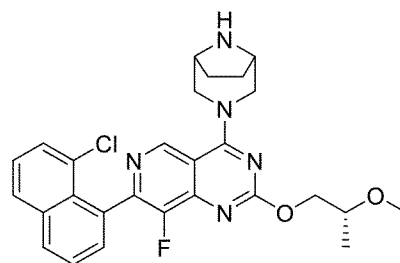
4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloro-1-naphthyl)-8-fluoro-2-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidine

(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methanolを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-yl)methanolの代わりに用いて、実施例29のステップH~Iに従って合成した(21mg、0.033mmol、49%)。TFA塩として提出した。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 520.2(M+H)。

【0479】

実施例138

【化 2 3 4】



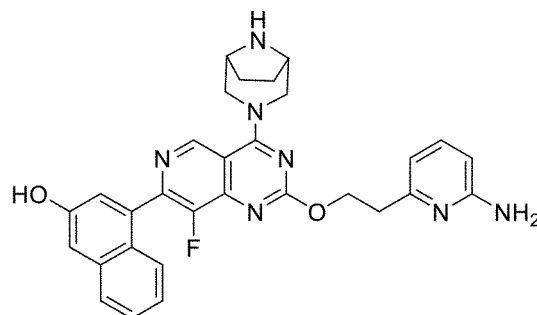
4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloro-1-naphthyl)-8-fluoro-2-((R)-2-methoxypropyl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidine

(R)-2-methoxypropan-1-olを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-yl)methanolの代わりに用いて、実施例29のステップH~Iに従って合成した(1mg、0.0014mmol、4%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 508.2(M+H)。

【0480】

実施例139

【化 2 3 5】



4-(2-(2-(6-amino-1-pyridinyl)ethoxy)-4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-1-naphthyl)-2-ethylpyridine

10

20

30

40

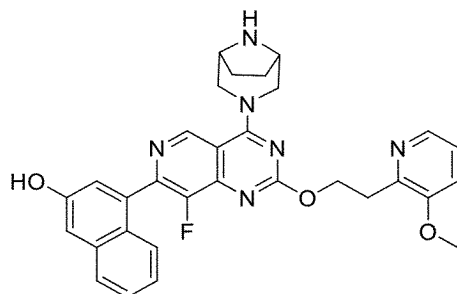
50

ステップFで2-(6-アミノピリジン-2-イル)エタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール二水和物の代わりに用いて、実施例30に従って合成した(9.7mg、0.018mmol、46%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 538.2 (M+H)。

【0481】

実施例140

【化236】



10

4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(3-メトキシピリジン-2-イル)エトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

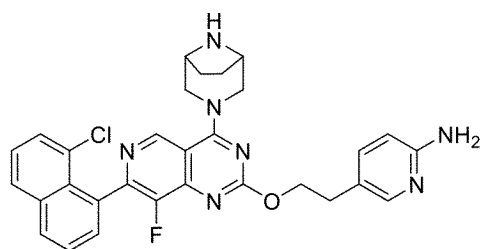
20

ステップFで2-(3-メトキシピリジン-2-イル)エタン-1-オールを、2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール二水和物の代わりに用いて、実施例30に従って合成した(12.7mg、0.023mmol、68%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 553.2 (M+H)。

【0482】

実施例141

【化237】



30

5-(2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)ピリジン-2-アミン

ステップHで2-(6-アミノピリジン-3-イル)エタン-1-オールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(21mg、0.038mmol、69%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 556.2 (M+H)。

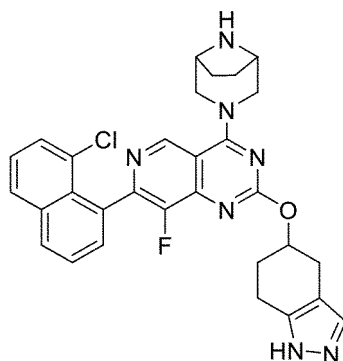
【0483】

実施例142

40

50

【化 2 3 8】



10

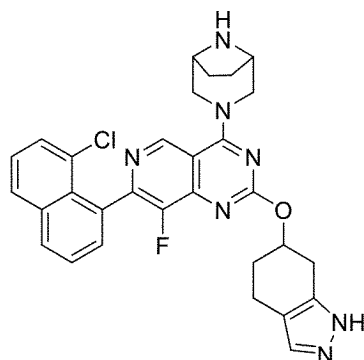
4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン
ステップHで4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-オールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(8.6mg、0.015mmol、41%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 556.2(M+H)。

【0484】

20

実施例143

【化 2 3 9】



30

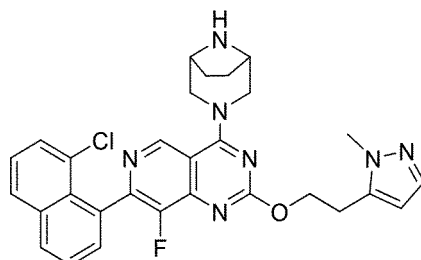
4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)オキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン
ステップHで4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-オールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(16mg、0.029mmol、56%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 556.2(M+H)。

【0485】

40

実施例144

【化 2 4 0】



50

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

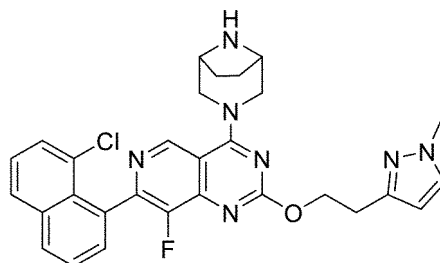
ステップHで2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エタン-1-オールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(11mg、0.020mmol、52%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 544.2(M+H)。

【0486】

実施例145

【化241】

10



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

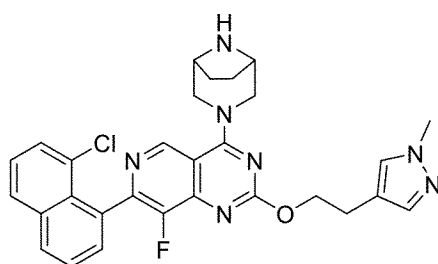
ステップHで2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エタン-1-オールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(10mg、0.018mmol、39%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 544.2(M+H)。

【0487】

実施例146

【化242】

20



30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

ステップHで2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(19mg、0.035mmol、70%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 544.2(M+H)。

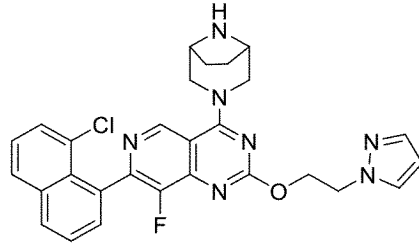
【0488】

実施例147

40

50

【化 2 4 3】



2-((1H-pyrazol-1-yl) ethoxy)-4-((1R, 5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1] octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d] pyrimidine

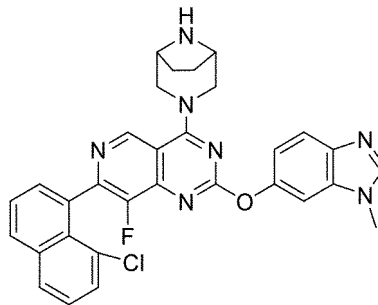
10

ステップHで2-(1H-pyrazol-1-yl)エタン-1-オールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-yl)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(12mg、0.023mmol、22%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 530.2 (M+H)。

【0489】

実施例148

【化 2 4 4】



20

4-((1R, 5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1] octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-(1-methyl-1H-benzod[d]imidazol-6-yl)oxy)pyrido[4,3-d] pyrimidine

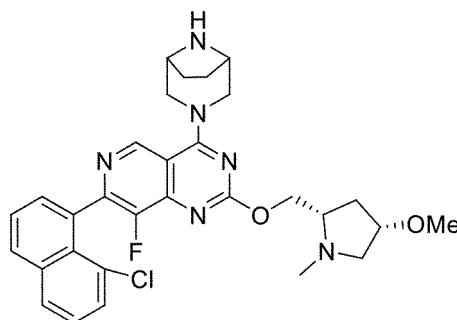
30

ステップHで1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-オールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-yl)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(20mg、0.035mmol、57%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 566.2 (M+H)。

【0490】

実施例149

【化 2 4 5】



40

4-((1R, 5S)-3,8-giaza-bicyclo[3.2.1] octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((2S, 4S)-4

50

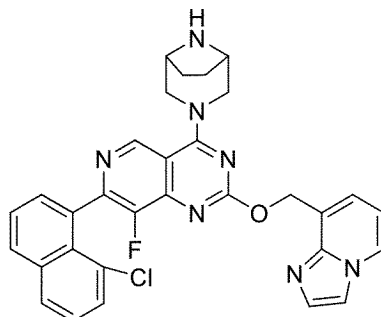
ーメトキシー１ーメチルピロリジンー２ーイル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

ステップHで((2S,4S)-4-メトキシー１ーメチルピロリジンー２ーイル)メタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジンー２ーイル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(16mg、0.028mmol、67%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 563.3(M+H)。

【0491】

実施例150

【化246】



10

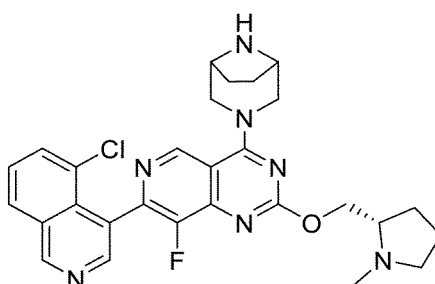
4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルメトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

ステップHでイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルメタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(17mg、0.030mmol、43%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 566.2(M+H)。

【0492】

実施例151

【化247】



30

4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

ステップGで(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例33に従って合成した(14mg、0.026mmol、44%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 534.2(M+H)。

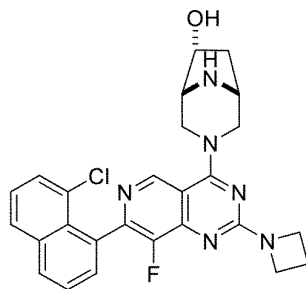
【0493】

実施例152

40

50

【化 2 4 8】



10

(1R, 5R, 6R) - 3 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - オール

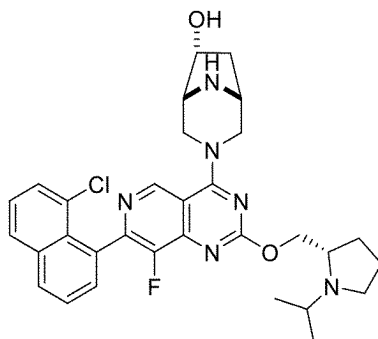
ステップ B でアゼチジンを、2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例 32 に従って合成した (26 mg、0. 053 mmol、収率 52%)。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 491. 2 (M + H)。

【0494】

実施例 153

【化 2 4 9】

20



30

(1R, 5R, 6R) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - オール

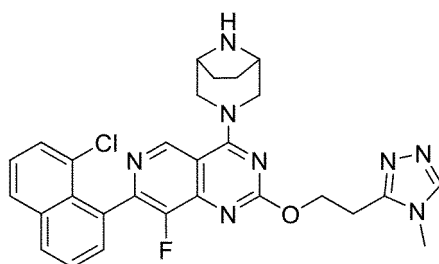
ステップ B で (S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールを、2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例 32 に従って合成した (5 mg、0. 0087 mmol、収率 62%)。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 577. 3 (M + H)。

【0495】

実施例 154

【化 2 5 0】

40



4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) -

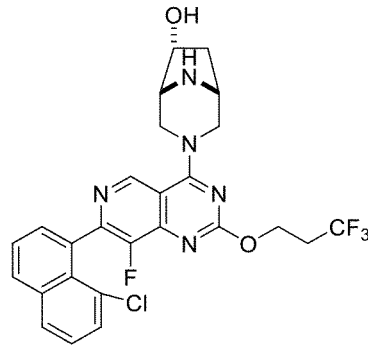
50

7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン
 ステップHで2-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エタン-1-オールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成した(19mg、0.035mmol、収率53%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 545.2(M+H)。

【0496】

実施例155

【化251】

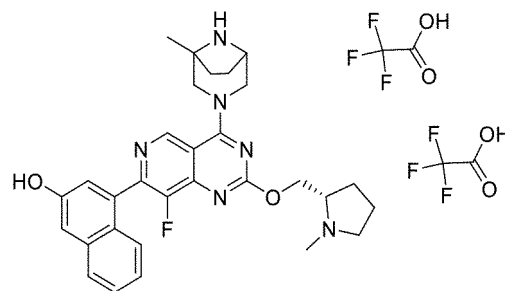


(1R,5R,6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール

ステップBで3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オールを、2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例32に従って合成した(12mg、0.022mmol、収率24%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 548.2(M+H)。

実施例156

【化252】



4-(8-フルオロ-4-(1-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

10

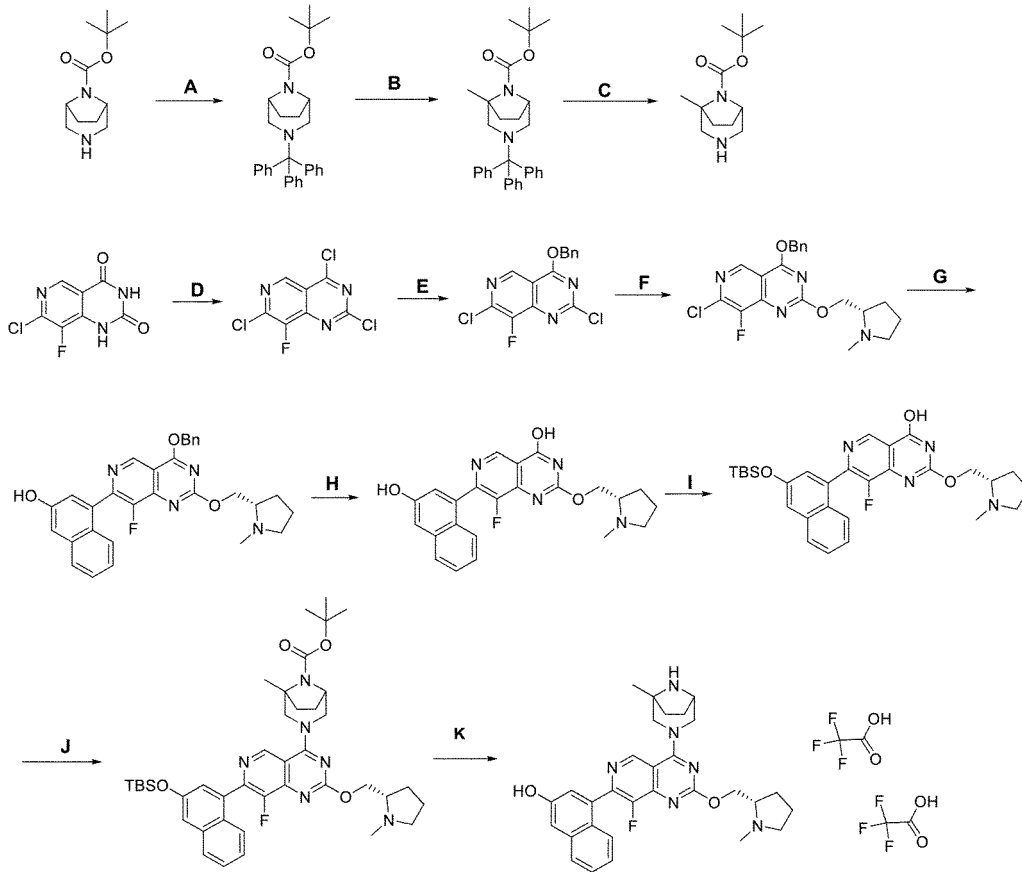
20

30

40

50

【化 2 5 3】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-トリチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。DCM (23 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (1. 0 g, 4. 7 mmol) およびトリエチルアミン (0. 79 mL, 5. 6 mmol) の溶液に、トリチル-Cl (1. 4 g, 5. 0 mmol) を添加し、反応物を室温で1日攪拌した。追加の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0. 40 g) を添加し、反応物を8時間攪拌した。反応物をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機物を残留物に濃縮して、0~50% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (2. 0 g, 93%) を得た。

【0497】

ステップB. *tert*-ブチル 1-メチル-3-トリチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。N₂ 下で-30℃でのジエチルエーテル (4. 4 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-トリチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0. 30 g, 0. 66 mmol) およびN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (0. 23 mL, 1. 5 mmol) の懸濁液に、sBuLi (シクロヘキサン中1. 4 M, 1. 1 mL, 1. 5 mmol) を添加した。添加後、混合物を0℃までゆっくりと温め、黄色の懸濁液を得た。混合物を0℃で30分間攪拌し、続いて、ヨードメタン (0. 041 mL, 0. 66 mmol) を添加した。添加後、得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、NH₄Cl (飽和) でクエンチした。次いで、混合物をDCMで抽出し、DCM抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物 (0. 29 g, 0. 62 mmol, 94%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 227. 3 (M+H-Ph₃C) .

【0498】

ステップC. *tert*-ブチル1-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。室温での1,4-ジオキサン(6.0 ml)中の*tert*-ブチル1-メチル-3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.28 g、0.60 mmol)の溶液に、HCl(1.0 N、1.8 ml、1.8 mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで、固体NaHCO₃(0.15 g、1.8 mmol)で処理した。混合物を室温で10分間攪拌した。得られた混合物を乾燥するまで濃縮して、白色の固体を得た。固体をDCM(10 ml)で抽出し、得られた懸濁液をセライトの短いパッドに通した。濾液を濃縮して、所望の粗生成物(0.31 g)を白色の半固体として得た。

【0499】

ステップD. 2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン。7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.93 g、4.3 mmol)を含むフラスコに、POCl₃(8.0 ml、86 mmol)を添加した。混合物を氷浴で冷却し、DIPEA(2.2 ml、13 mmol)を添加した。氷浴を除去し、混合物を、透明の溶液が得られるまで100~110℃に加熱した(約20時間)。得られた溶液を冷却し、濃縮して、茶色の油を得た。油をDCM中に溶解し、溶液を、K₃PO₄(37%、10 ml)および氷(20 g)の混合物でクエンチした。得られた混合物を、10分間激しく攪拌した。得られた2つの層を分離し、有機層をブラインでさらに洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物(1.5 g)を茶色の固体として得た。

【0500】

ステップE. 4-(ベンジルオキシ)-2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン。粗2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(1.5 g、約4.3 mmol)を含むフラスコに、MS(3A、0.40 g)、1,4-ジオキサン(22 ml)、ベンジルアルコール(0.49 ml、4.7 mmol)、およびDIPEA(2.3 ml、13 mmol)を添加した。混合物を、N₂下で、60℃で7時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、EtOAcで希釈した。得られた混合物を、セライトの短いパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、0~25%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(0.68 g、2.1 mmol、49%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 324.1(M+H)。

【0501】

ステップF. (S)-4-(ベンジルオキシ)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。1,4-ジオキサン(40 ml)中の4-(ベンジルオキシ)-2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(1.30 g、4.01 mmol)の溶液に、(S)-((1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(0.667 ml、5.61 mmol)、続いて、Cs₂CO₃(3.27 g、10.0 mmol)を添加した。混合物を、N₂下で3時間80℃加熱し、室温で15時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトの短いパッドを通して濾過した。濾液を濾過し、残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、Na₂CO₃(2M)で塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物(0.91 g、2.26 mmol、56%)を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 403.1(100%)、405.1(50%)(M+H, M+3H)。

【0502】

ステップG. (S)-4-(4-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール。ジオキサン(16.4 ml)中の(S)-4-(ベンジルオキシ

)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(1.63mmol)、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)ナフタレン-2-オール(0.575g、2.13mmol)、 Na_2CO_3 (2.05ml、4.10mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.19g、0.16mmol)の混合物を含むフラスコを、 N_2 でスパージした。混合物を、 N_2 下で、80℃で7時間加熱し、室温まで冷却した。得られた混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせたEtOAc抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)によって精製した。所望の画分を合わせ、 NaHCO_3 (飽和)で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせたDCM抽出物を、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、所望の生成物(385mg、0.75mmol、46%)を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 511.2(M+H)。

【0503】

ステップH.(S)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール。攪拌棒を備えたフラスコに、 Pd/C (160mg、0.151mmol)を添加した。次いで、EtOAc(15ml)中の(S)-4-(4-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール(385mg、0.75mmol)の溶液を添加した。フラスコをセプタムで密閉し、 H_2 のバルーン下で、室温で15時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、セライトをDCM/MeOH(2:1、200ml)でさらに洗浄した。合わせた有機物を、濃縮し、乾燥させて、所望の生成物(290mg、0.69mmol、92%)を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 421.2(M+H)。

【0504】

ステップI.(S)-7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール。DMF(5.9ml)中の(S)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール(250mg、0.60mmol)およびイミダゾール(202mg、2.97mmol)の溶液に、TBS-Cl(448mg、2.97mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、EtOAcで希釈した。有機物を水(50ml×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物を、MeOH/EtOAc(2%Et₃Nを用いる1~30%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(230mg、0.43mmol、72%)を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 535.2(M+H)。

【0505】

ステップJ.tert-ブチル3-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N,N-ジメチルアセトアミド(0.50ml)中のtert-ブチル1-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(23mg、0.10mmol)、(S)-7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール(27mg、0.050mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(38mg、0.10mmol)

ol) の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (26 μ L、0.15 mmol) を添加した。溶液を室温で15時間攪拌し、EtOAcでクエンチした。得られた溶液、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物を茶色の油として得た (17.0 mg、0.023 mmol、45%)。LCMS (MM-ESI, Pos) : m/z 743.3 (M+H)。

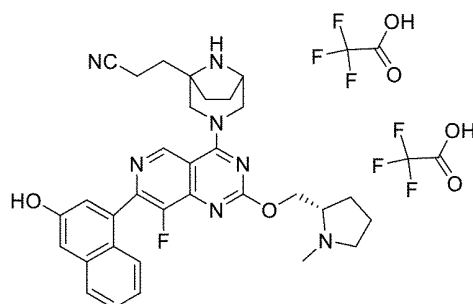
【0506】

ステップK. 4-(8-フルオロ-4-(1-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)。DCM (1.0 mL) 中の粗tert-ブチル3-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (17 mg、0.023 mmol) の溶液に、TFA (0.3 mL) を添加した。溶液を室温で3時間攪拌した。次いで、混合物に、TBFA (0.1 mL、1 M、0.1 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる5~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (6 mg、0.008 mmol、2つのステップにわたって35%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ESI, Pos) : m/z 529.3 (M+H)。

【0507】

実施例157

【化254】



3-(3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-1-イル)プロパンニトリルビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

10

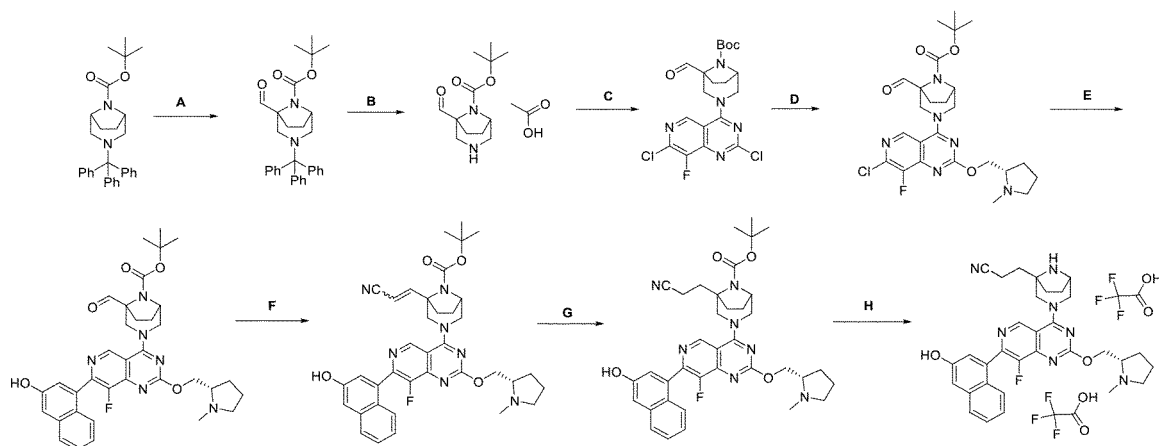
20

30

40

50

【化 2 5 5】



ステップA. *tert*-ブチル1-ホルミル-3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのジエチルエーテル(19.9 ml)中の*tert*-ブチル(1*R*, 5*S*)-3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.36 g、2.99 mmol)およびN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(0.77 ml、5.1 mmol)の懸濁液に、*s*BuLi(3.6 ml、5.1 mmol)を添加した。混合物を0℃で1.5時間攪拌し、オレンジ色の懸濁液を得た。エチルホルメート(0.73 ml、8.97 mmol)を添加し、混合物を0℃で15分間攪拌し続けた後、NH₄Cl(飽和)でクエンチした。混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、0~20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(689 mg、1.43 mmol、48%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 185.2(M+H-Ph3C-イソブテン)。

【0508】

ステップB. *tert*-ブチル1-ホルミル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートアセテート。DCM(2.5 ml)中の*tert*-ブチル1-ホルミル-3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(600 mg、1.24 mmol)の溶液に、酢酸(2.5 ml)を添加した。混合物を50℃で1時間攪拌し、次いで、乾燥するまで濃縮した。残留物を、ヘプタン(5 ml×3)で共蒸発させて、所望の粗生成物を固体として得た。

【0509】

ステップC. *tert*-ブチル(1*R*, 5*S*)-3-(2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-ホルミル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートアセテート(0.42 g、1.4 mmol)の溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.98 ml、5.60 mmol)、続いて、2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-*d*]ピリミジン(0.50 g、1.96 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、0~50%EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(0.24 g、0.53 mmol、38%)を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 456.1(100%), 458.1(50%)(M+H, M+3)。

【0510】

ステップD. *tert*-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル

) - 1 - ホルミル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。1, 4 - ジオキサン (2. 5 ml) 中の *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2, 7 - ジクロロ - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ホルミル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (0. 23 g、0. 504 mmol) の溶液に、(S) - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メタノール (0. 078 ml、0. 66 mmol)、続いて、Cs₂CO₃ (0. 25 g、0. 76 mmol) を添加した。混合物を 70 °C で 1. 5 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。得られた混合物を、EtOAc (30 ml) で希釈し、水 (30 ml) および NH₄Cl (飽和、20 ml) で洗浄した。次いで、溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、乾燥するまで濃縮して、油を得た。油を、0 ~ 10 % MeOH / EtOAc で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (186 mg、0. 35 mmol、69 %) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 567. 2 (100 %), 569. 3 (50 %) (M+H, M+3) .

【0511】

ステップ E. *tert*-ブチル 3 - (8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ホルミル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。ジオキサン (3. 7 ml) 中の *tert*-ブチル 3 - (7 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ホルミル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (140 mg、0. 26 mmol)、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) ナフタレン - 2 - オール (106 mg、0. 39 mmol)、Na₂CO₃ (0. 39 ml、0. 79 mmol)、および Pd (PPh₃)₄ (30. 2 mg、0. 026 mmol) の混合物を、N₂ でスパージし、85 °C で 15 時間、密封されたチューブ中で加熱した。混合物を室温まで冷却し、EtOAc (30 ml)、水 (20 ml)、および NH₄Cl (飽和) でクエンチした。得られた 2 つの層を分離した。有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物を、0 ~ 15 % MeOH / EtOAc で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (136 mg、0. 21 mmol、81 %) を淡い黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 643. 3 (M+H) .

【0512】

ステップ F. *tert*-ブチル 1 - (2 - シアノビニル) - 3 - (8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。0 °C での THF (1. 0 ml) 中の *tert*-ブチル 3 - (8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ホルミル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (33 mg、0. 051 mmol) の溶液に、ジエチルシアノメチルホスホネート (25 μL、0. 15 mmol)、続いて、NaH (6. 2 mg、0. 15 mmol) を添加した。溶液を室温で 0. 5 時間攪拌した。次いで、混合物を乾燥するまで濃縮して、黄色の固体を得た。固体を、NaHCO₃ (飽和) と DCM / IPA (5 : 1) とに分配した。2 つの層を分離し、有機層を乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物 (40 mg、0. 060 mmol、117. 0 %) を淡い茶色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 666. 3 (M+H) .

【0513】

ステップ G. *tert*-ブチル 1 - (2 - シアノエチル) - 3 - (8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシ

クロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル 1-((E)-2-シアノビニル)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル))-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (25 mg, 0.038 mmol)、Pd/C (40.0 mg, 0.038 mmol)、および MeOH (2 ml) の混合物を、H₂ のバルーン下で、室温で 3 時間攪拌した。混合物を、セライトの短いパッドを通して濾過した。セライトを MeOH ですすぎ、合わせた濾液を濃縮して、所望の粗生成物 (24 mg, 0.036 mmol, 95%) を淡い黄色の材料として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 668.2 (M+H)。

10

【0514】

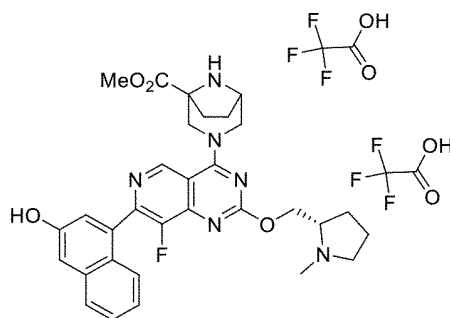
ステップ H. 3-(3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル))-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-1-イル)プロパンニトリルビス (2,2,2-トリフルオロアセテート)。DCM (1.0 ml) 中の tert-ブチル 1-(2-シアノエチル)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル))-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (24 mg, 0.036 mmol) の溶液に、TFA (0.3 ml) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物を、分取 C18 HPLC (Gilson, 0.1% TFA を用いる 0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (13 mg, 0.016 mmol, 45%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 568.2 (M+H)。

20

【0515】

実施例 158

【化 256】



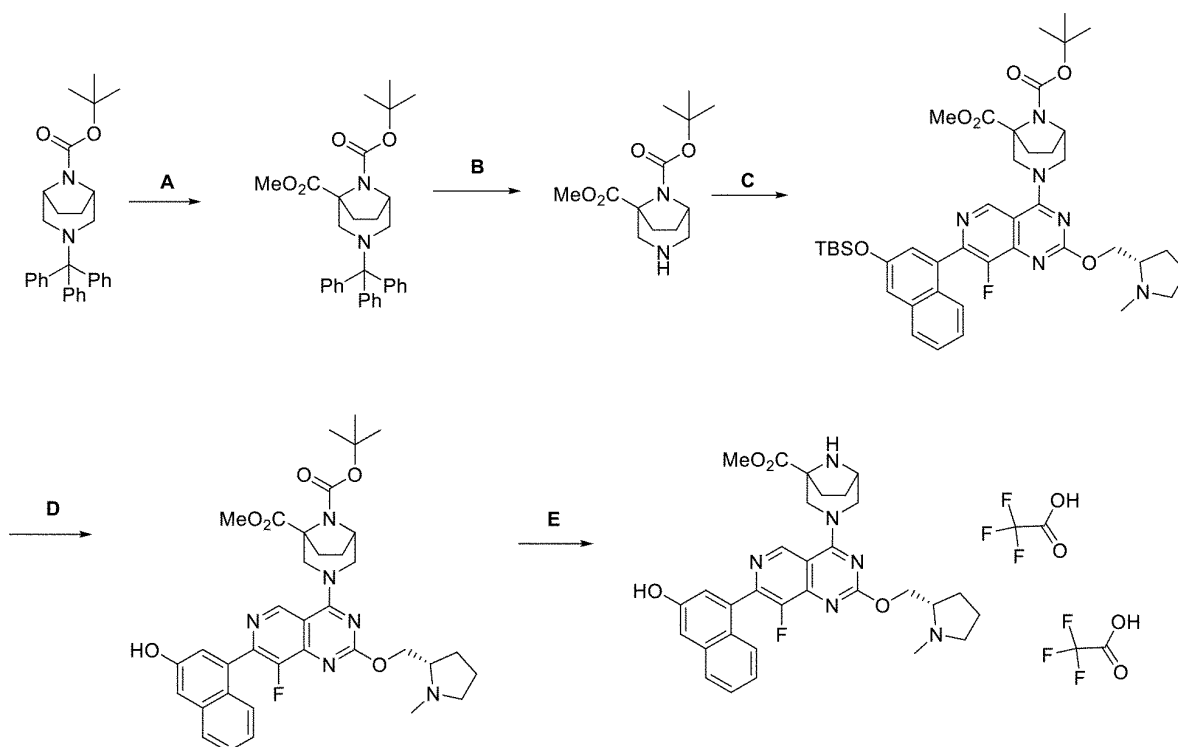
30

メチル 3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル))-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-1-カルボキシレートビス (2,2,2-トリフルオロアセテート)

40

50

【化 2 5 7】



10

20

ステップA. 8-(tert-ブチル)1-メチル3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-1,8-ジカルボキシレート。-40℃でのジエチルエーテル(9.9ml)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.45g、0.99mmol)の懸濁液に、N1,N1,N2,N2-テトラメチルエタン-1,2-ジアミン(0.22ml、1.48mmol)を添加し、続いて、sec-ブチルリチウム(1.06ml、1.48mmol)をゆっくりと添加した。混合物を0℃まで温め、その温度で30分間維持した後、-70℃まで冷却した。次いで、メチルククロホルメート(0.15ml、1.98mmol)をゆっくりと添加した。混合物を室温まで温め、NH₄Cl(飽和)でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、0~40%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(505mg、0.99mmol、100%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 271.2(M+H-Ph₃C)。

30

【0516】

ステップB. tert-ブチル1-ホルミル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートアセテート。室温での1,4-ジオキサン(3.1ml)中の8-(tert-ブチル)1-メチル3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-1,8-ジカルボキシレート(157mg、0.31mmol)の溶液に、HCl(1.0N、0.77ml、0.77mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで、NaHCO₃(77.2mg、0.92mmol)で処理した。混合物を室温で30分間攪拌し、乾燥するまで濃縮して、白色の固体を得た。固体を、DCM(10ml)で抽出し、フィルタープラグに通した。濾液を濃縮して、所望の粗生成物を白色の固体として得た。

40

【0517】

ステップC. 8-(tert-ブチル)1-メチル3-(7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-

50

イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-1, 8-ジカルボキシレート。N, N-ジメチルアセトアミド (1. 3 ml) 中の8-(tert-ブチル) 1-メチル3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-1, 8-ジカルボキシレート (71 mg、0. 26 mmol)、(S)-7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オール (実施例156に従って合成) (70 mg、0. 13 mmol)、2-(3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (100 mg、0. 26 mmol) の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (69 μ L、0. 39 mmol) を添加した。溶液を室温で1. 5時間攪拌し、次いで、EtOAcでクエンチした。得られた混合物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を、0~100%酢酸エチル/ヘキサン (2% Et₃Nを用いる) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (87 mg、0. 11 mmol、84%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 787. 3 (M+H)。

【0518】

ステップD. 8-(tert-ブチル) 1-メチル3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-1, 8-ジカルボキシレート。THF (1. 0 ml) およびメタノール (0. 50 ml、0. 10 mmol) 中の8-(tert-ブチル) 1-メチル3-(7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-1, 8-ジカルボキシレート (80 mg、0. 10 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (0. 30 ml、0. 61 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、NH₄Cl (飽和) でクエンチした。混合物を、EtOAcで抽出し、抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~100% MeOH/EtOAc (2% Et₃Nを用いる) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (8. 0 mg、0. 012 mmol、12%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 673. 2 (M+H)。

【0519】

ステップE. メチル3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-1-カルボキシレートビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。DCM (1. 0 ml) 中の8-(tert-ブチル) 1-メチル3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-1, 8-ジカルボキシレート (8. 0 mg、0. 012 mmol) の溶液に、TFA (0. 3 ml) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC (Gilsen、0. 1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、所望の生成物 (8. 0 mg、0. 010 mmol、84%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573. 2 (M+H)。

【0520】

実施例159

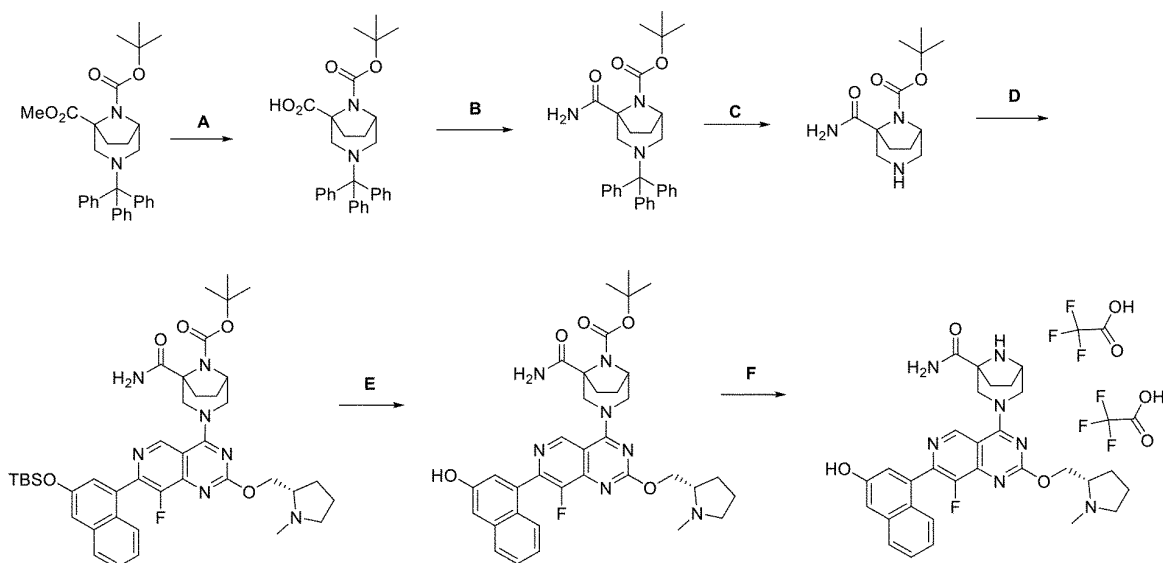
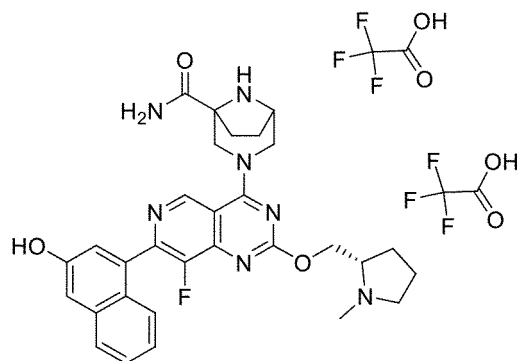
10

20

30

40

50



50

得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物を、EtOAcでスクエンチし、クエン酸(10%、20ml)、NaHCO₃(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶出液としてヘキサン中のEtOAc(0~100%)を使用するシリカカラムで精製して、所望の生成物(49mg、0.098mmol、51%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 256.3 (M+H-Ph₃C). [0522]

ステップC. tert-ブチル1-カルバモイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。室温での1,4-ジオキサン(0.99ml)中のtert-ブチル1-カルバモイル-3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(49mg、0.098mmol)の溶液に、HCl(0.20ml、0.20mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を、固体NaHCO₃(17mg、0.20mmol)で処理し、室温で30分間攪拌した。得られた混合物を乾燥するまで濃縮して、白色の固体を得た。固体を、DCM(10ml)を用いて粉碎し、フィルタープラグに通した。濾液を濃縮して、所望の粗生成物を白色の固体として得た。

[0523]

ステップD. tert-ブチル3-(7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-カルバモイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N,N-ジメチルアセトアミド(0.56ml)中のtert-ブチル1-カルバモイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(24mg、0.095mmol)、(S)-7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール(実施例156に従って合成)(30mg、0.056mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(43mg、0.11mmol)の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(29μL、0.17mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の反応物を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、不純な所望の生成物(50mg、0.039mmol、115%)を黄色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 772.2 (M+H).

[0524]

ステップE. tert-ブチル1-カルバモイル-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのTHF(0.90ml)中のtert-ブチル3-(7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-カルバモイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50mg、0.065mmol)の溶液に、TBAF(0.18ml、0.18mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物(31mg、0.047mmol、72%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 658.3 (M+H).

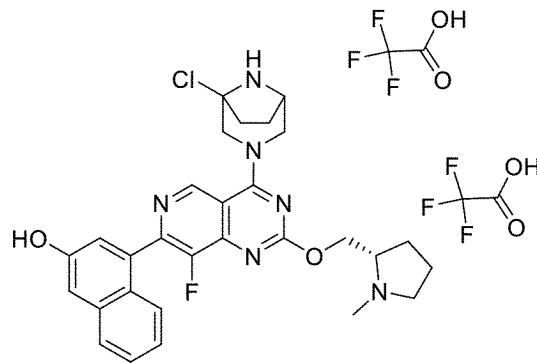
【0525】

ステップF. 3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-1-カルボキサミドビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)。ジクロロメタン(1.0ml)中のtert-ブチル1-カルバモイル-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(25mg、0.038mmol)の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.3.0ml)を添加した。混合物を濃縮し、残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、表題化合物(5mg、0.0064mmol、17%)を、吸湿性の黄色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 558.2(M+H)。

【0526】

実施例160

【化260】



4-(4-(1-クロロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

10

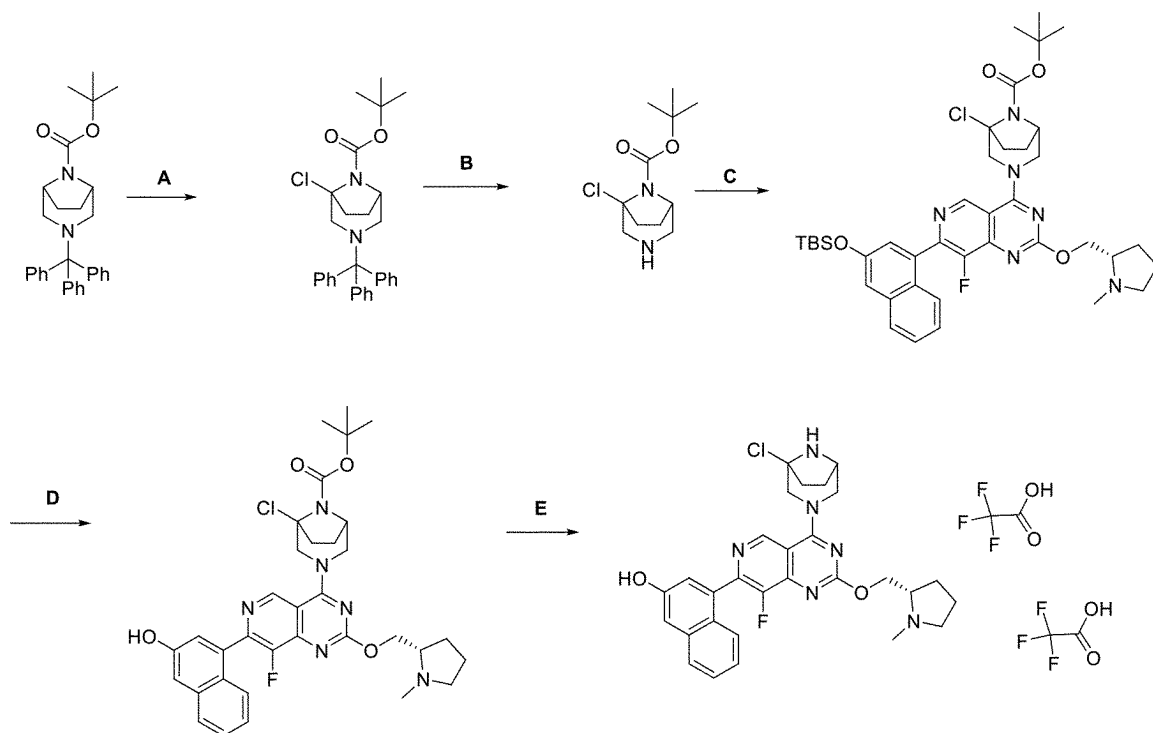
20

30

40

50

【化 2 6 1】



ステップA. *tert*-ブチル1-クロロ-3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。-40℃でのエトキシエタン(3.0ml、0.30mmol)中の*tert*-ブチル(1*R*, 5*S*)-3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(136mg、0.30mmol)の懸濁液に、N1,N1,N2,N2-テトラメチルエタン-1,2-ジアミン(68μL、0.45mmol)を添加し、続いて、*sec*-ブチルリチウム(0.32ml、0.45mmol)をゆっくりと添加した。混合物を0℃まで温め、その温度で20分間維持した後、-70℃まで冷却した。次いで、ヘキサクロロエタン(142mg、0.60mmol)を添加した。混合物を室温まで温め、NH₄Cl(飽和)でクエンチした。混合物を、EtOAcで抽出し、EtOAc抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中のEtOAc(0~20%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(123mg、0.25mmol、84%)を白色の発泡体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 191.2(100%), 193.1(40%)(M+H-Ph₃C-イソブテン, M+3-Ph₃C-イソブテン)。

【0527】

ステップB. *tert*-ブチル1-クロロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。室温での1,4-ジオキサン(2.5ml、0.25mmol)中の*tert*-ブチル1-クロロ-3-トリチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(123mg、0.25mmol)の溶液に、HCl(0.63ml、0.63mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を、固体NaHCO₃(63mg、0.76mmol)で処理し、室温で30分間攪拌した。得られた混合物を乾燥するまで濃縮して、白色の固体を得た。固体を、DCM(10ml)を用いて粉碎し、フィルタープラグに通した。濾液を濃縮して、所望の粗生成物を白色の固体として得た。

【0528】

ステップC. *tert*-ブチル3-(7-(3-(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((*S*)-1-メチルピロリ

ジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-クロロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N,N-ジメチルアセトアミド(0.56ml)中のtert-ブチル1-クロロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(28mg、0.11mmol)、(S)-7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール(30mg、0.056mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(43mg、0.11mmol)の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(29μL、0.17mmol)を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌した。混合物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物(30mg、0.039mmol、70%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 763.3(100%),765.2(50%)(M+H,M+3)。

【0529】

ステップD. tert-ブチル1-クロロ-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのTHF(1.0ml)中のtert-ブチル3-(7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-クロロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(30mg、0.039mmol)の溶液に、TBAF(0.20ml、1.0M、0.20mmol)を添加した。混合物を0℃で30分間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機溶液を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物を白色の固体として得た。

【0530】

ステップE. 4-(4-(1-クロロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)。DCM(2.0ml、0.040mmol)中のtert-ブチル1-クロロ-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(26mg、0.04mmol)の溶液に、TFA(0.40ml、0.040mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題化合物(16mg、0.020mmol、50%)を黄色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 549.2(M+H)。

【0531】

実施例161

10

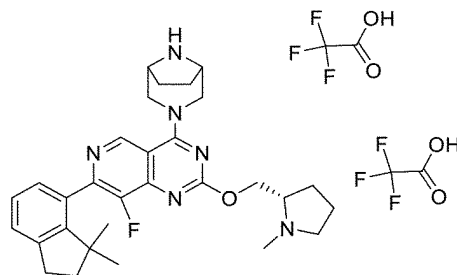
20

30

40

50

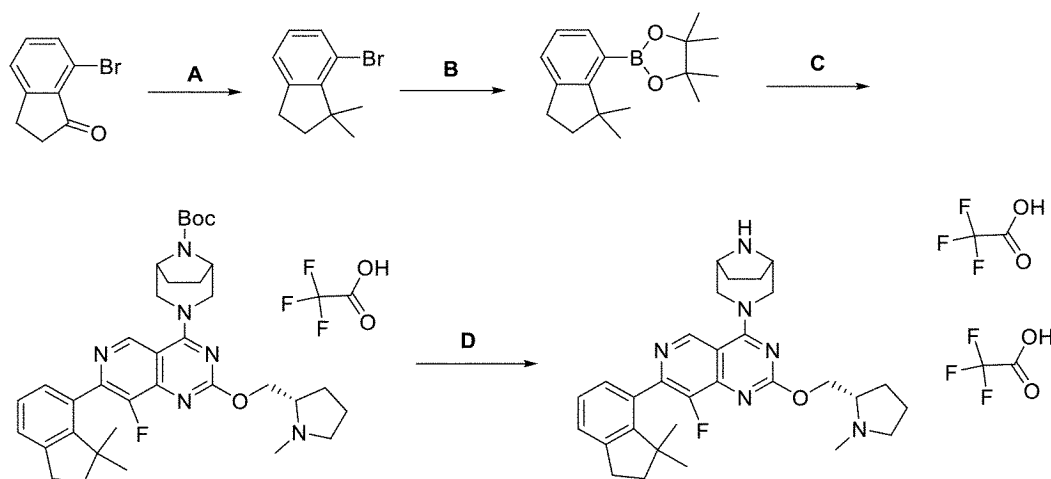
【化 2 6 2】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

【化 2 6 3】



20

ステップA. 7-ブロモ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン。-40℃でのDCM (5. 0ml) 中のTiCl₄ (0. 49ml, 4. 40mmol) の懸濁液に、ジメチル亜鉛 (2M, 2. 2ml, 4. 40mmol) を滴下で添加した。添加後、得られた混合物を、-40℃および-30℃で20分間撹拌した。次いで、DCM (2. 0ml) 中の7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (422mg, 2. 00mmol) の溶液を、滴下で添加した。添加後、混合物を室温まで温め、室温で15時間撹拌した。混合物をNH₄Cl (飽和) でクエンチし、DCMで抽出した。DCM抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、セライトの短いパッドを通して濾過した。濾液を乾燥するまで濃縮して、黄色の油を得た。油をDCM (5ml) 中に溶解し、0℃まで冷却した。mCPBA (70%, 492mg, 2. 0mmol) を添加した。得られた混合物を0℃で1時間撹拌し、次いで、Na₂S₂O₃ (10%, 5ml) およびNaHCO₃ (飽和, 5ml) でクエンチし、層を分離した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (297mg, 1. 32mmol, 66%) を無色の油として得た。¹H NMR (400MHz, (CDCl₃) δ 7. 30 (d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 11 (d, J=7. 6Hz, 1H), 6. 97 (t, J=7. 6Hz, 1H), 2. 87 (t, J=7. 4Hz, 2H), 1. 94 (d, J=7. 4Hz, 2H), 1. 42 (s, 6H)。

30

【0 5 3 2】

ステップB. 2-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。-70℃でのTH

50

F (20 ml) 中の7-ブromo-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (280 mg、1.24 mmol) の溶液に、ブチリチウム (0.75 ml、1.87 mmol) を添加した。反応物を-70℃で1時間攪拌した。次いで、2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.38 ml、1.87 mmol) を、混合物に添加した。冷浴を除去し、反応物を室温まで温め、室温でさらに2時間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和) でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、0~100% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (380 mg、1.40 mmol、112%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.55 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.85 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.88 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.35 (s, 12H) .

【0533】

ステップC. tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -8-フルオロ-2- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート 2, 2, 2-トリフルオロアセテート。To a vial containing の混合物を、tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7-クロロ-8-フルオロ-2- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (S) - (1-メチルピロリジン-2-イル) メタノールを、2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールに代わり用いて、実施例3のステップA~Gに従って合成) (50 mg、0.098 mmol)、K₃PO₄ (42 mg、0.20 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14 mg、0.015 mmol)、およびS-Phos (12 mg、0.030 mmol) の混合物を含むバイアルに、2-メチルブタン-2-オール (1.0 ml) 中の2- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (54 mg、0.20 mmol) の溶液を添加した。バイアルをN₂でパージし、キャップで密封し、90℃で15時間加熱した。混合物を、室温まで冷却し、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、所望の生成物 (11 mg、0.015 mmol、15%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 617.4 (M+H) .

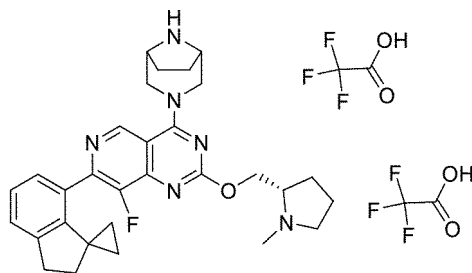
【0534】

ステップD. 4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -7- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -8-フルオロ-2- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジンビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。DCM (1.0 ml) 中のtert-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) -8-フルオロ-2- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (11 mg、0.018 mmol) の溶液に、TFA (0.30 ml) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (8 mg、0.015 mmol、87%) を黄色の材料として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 517.3 (M+H) .

【0535】

実施例 162

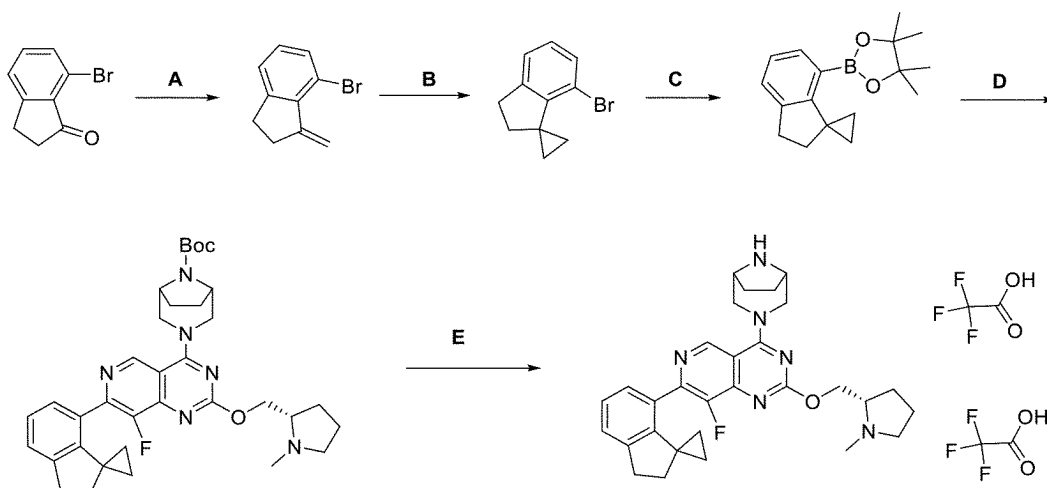
【化264】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2', 3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 1'-インデン]-7'-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

【化265】



20

30

ステップA. 7-ブromo-1-メチレン-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン。テトラヒドロフラン(28.4ml)中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.32g、3.70mmol)の懸濁液に、カリウム2-メチルプロパン-2-オレート(3.70ml、3.70mmol)を添加し、反応物を1時間攪拌して、黄色の懸濁液を得た。7-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(0.60g、2.84mmol)を混合物に添加し、それを室温で2時間攪拌して、灰色の懸濁液を得た。混合物をNH₄Cl(飽和)でクエンチし、ヘキサンで抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、0~10% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(528mg、2.53mmol、89%)を淡い黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz, (CDCl₃) δ 7.39(d, J=7.2Hz, 1H), 7.20(d, J=7.2Hz, 1H), 7.02(t, J=7.2Hz, 1H), 6.24(m, 1H), 5.22(m, 1H), 2.95(m, 2H), 2.83(m, 2H)。

40

【0536】

ステップB. 7'-ブromo-2', 3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 1'-インデン。N₂下で、0℃でのDCM(6.2ml)の溶液に、ヘキサン中のジエチル亜鉛(5.0ml、4.97mmol)を添加した。溶液0℃で5分間攪拌し、DCM(2.5ml)中のTFA(0.38ml、4.97mmol)の溶液を、滴下で添加した。添加後、溶液0℃で20分間攪拌し続けた後、DCM(2.5ml)中のジヨードメタン(0.40ml、4.97mmol)の溶液を導入した。得られた混合物を0℃で20分間攪

50

拌し、次いで、DCM (2.5 ml) 中の7-ブロモ-1-メチレン-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (520 mg、2.49 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温まで温め、室温で1時間攪拌し続けた。次いで、混合物を、HCl (1.0 M、5 ml、5.0 mmol) および水 (5 ml) でクエンチした。混合物を室温で3分間攪拌し、2つの層を分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (485 mg、2.17 mmol、87%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 2.98 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.07 (t, J=7.6 Hz, 1H), 1.78 (dd, J=4.4 Hz, 6.4 Hz, 2H), 0.74 (dd, J=4.4 Hz, 6.4 Hz, 2H)。

10

【0537】

ステップC. 2-(2',3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1,1'-インデン]-7'-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (11 ml) 中の7'-ブロモ-2',3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1,1'-インデン] (485 mg、2.17 mmol) の溶液に、酢酸カリウム (640 mg、6.52 mmol)、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) (1.66 g、6.52 mmol)、およびPdCl₂(dppf) (159 mg、0.22 mmol) を添加した。混合物をN₂で1分間フラッシュし、キャップで密閉し、100°Cで7時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、NaHSO₄ (10%、10 ml) で洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、0~100% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (160 mg、0.59 mmol、27%) を淡い黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.46 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 2.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.03 (t, J=7.6 Hz, 1H), 1.46 (dd, J=4.4 Hz, 6.4 Hz, 2H), 0.81 (dd, J=4.4 Hz, 6.4 Hz, 2H)。

20

【0538】

ステップD. tert-ブチル (1R,5S)-3-(7-(2',3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1,1'-インデン]-7'-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル (1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート ((S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールを用いて、実施例3のステップA~Gに従って合成) (50 mg、0.099 mmol)、K₃PO₄ (42 mg、0.20 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14 mg、0.015 mmol)、およびS-Phos (12 mg、0.030 mmol) の混合物に、2-メチルブタン-2-オール (0.99 ml) 中の2-(2',3'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1,1'-インデン]-7'-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (53 mg、0.20 mmol) の溶液を添加した。バイアルをN₂でパージし、バイアルを密封し、100°Cで20時間加熱した。混合物を、室温まで冷却し、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮した。得られた溶液をNaHCO₃ (飽和) でクエンチし、DCMで抽出した。DCM抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 (12 mg、0.020 mmol、20%) を淡い黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 615.3 (M+H)。

30

40

【0539】

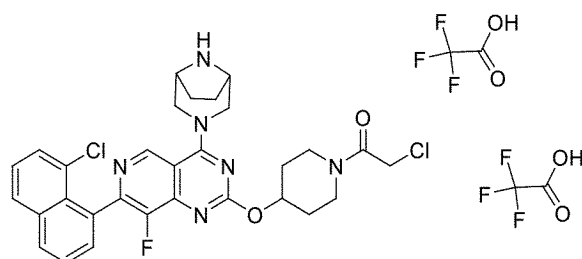
50

ステップE. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2', 3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 1'-インデン]-7'-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。DCM (1.2 ml) 中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-((7-(2', 3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 1'-インデン]-7'-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (12 mg, 0.020 mmol) の溶液に、TFA (0.3 ml) を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC (Gilson, 0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (10 mg, 0.013 mmol, 69%) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 515.3 (M+H)。

【0540】

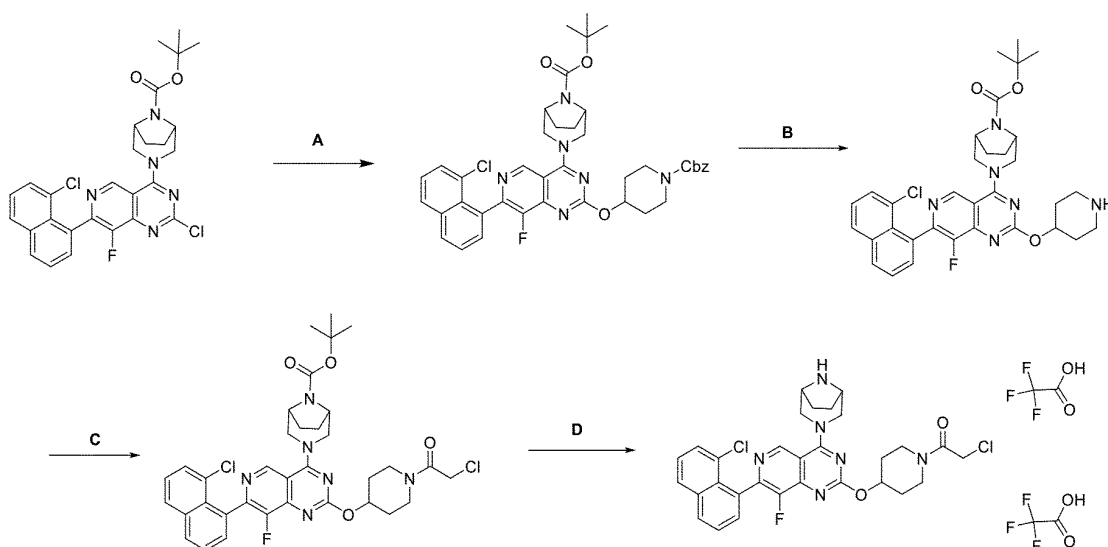
実施例163

【化266】



1-((4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタン-1-オンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

【化267】



ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-((2-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。1, 4-ジオキサン (3.6 m

l) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、0. 18 mmol) およびベンジル 4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレート (84. 9 mg、0. 36 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (118 mg、0. 36 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 16 時間、次いで、100 °C で 24 時間攪拌した。混合物を冷却し、ブラインと EtOAc とに分配した。EtOAc 層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物を 0 ~ 100 EtOAc / ヘキサン勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題生成物 (114 mg、0. 15 mmol、84 %) を無色の油として得た。LCMS (MM-ESI, Pos) : m/z 754. 3 ($M+H$) .

10

【0541】

ステップ B. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2-(1-(ベンジルオキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) オキシ) - 7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (110 mg、0. 15 mmol) 、Pd-C (7. 8 mg、0. 0073 mmol) 、および EtOH (2. 9 ml) の混合物を、 H_2 のバルーン下で、室温で 6 時間攪拌し、セライトを混合物に添加した。混合物を、セライトの短いパッドを通して濾過し、MeOH (5 ml) で抽出した。濾液を濃縮して、所望の粗生成物 (70 mg、0. 11 mmol、77 %) を白色の発泡体として得た。LCMS (MM-ESI, Pos) : m/z 619. 3 (100 %) , 621. 3 (50 %) ($M+H$, $M+3$) .

20

【0542】

ステップ C. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2-(1-(2-クロロアセチル) ピペリジン-4-イル) オキシ) - 7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート. 0 °C での DCM (1. 0 ml) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (31 mg、0. 0501 mmol) の溶液に、 Et_3N (21 μL 、0. 15 mmol) 、続いて、クロロアセチル クロリド (12 μL 、0. 15 mmol) を添加した。混合物を 0 °C で 20 分間攪拌し、 NaHCO_3 (飽和溶液) でクエンチした。混合物を DCM で抽出した。抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、0 ~ 100 EtOAc / ヘキサン勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題生成物 (13 mg、0. 019 mmol、37 %) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ESI, Pos) : m/z 695. 2 (100 %) , 697. 3 (50 %) ($M+H$, $M+3$) .

30

40

【0543】

ステップ D. 1-(4-(4-(1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-2-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) - 2-クロロエタン-1-オンビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) 。DCM (1. 0 ml) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2-(1-(2-クロロアセチル) ピペリジン-4-イル) オキシ) - 7-(8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (13 mg、0. 019 mmol) の溶液に、TF

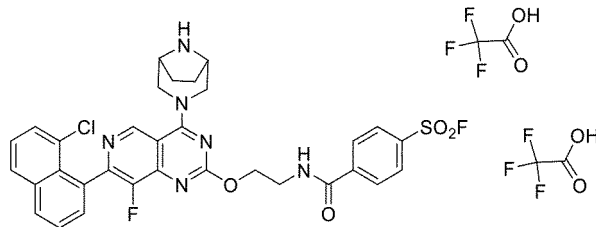
50

A (1.0 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、DCM (1 mL) 中に溶解し、続いて、ヘキサン (1 mL) を添加した。得られた懸濁液を濃縮し、乾燥させて、表題化合物 (15 mg, 0.018 mmol, 97%) を淡い黄色の固体として得た。注意：粗生成物は、約2:1の比率の所望の生成物および Des-Cl 生成物を含んでいた。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595.2 (100%), 597.2 (50%) (M+H, M+3)。

【0544】

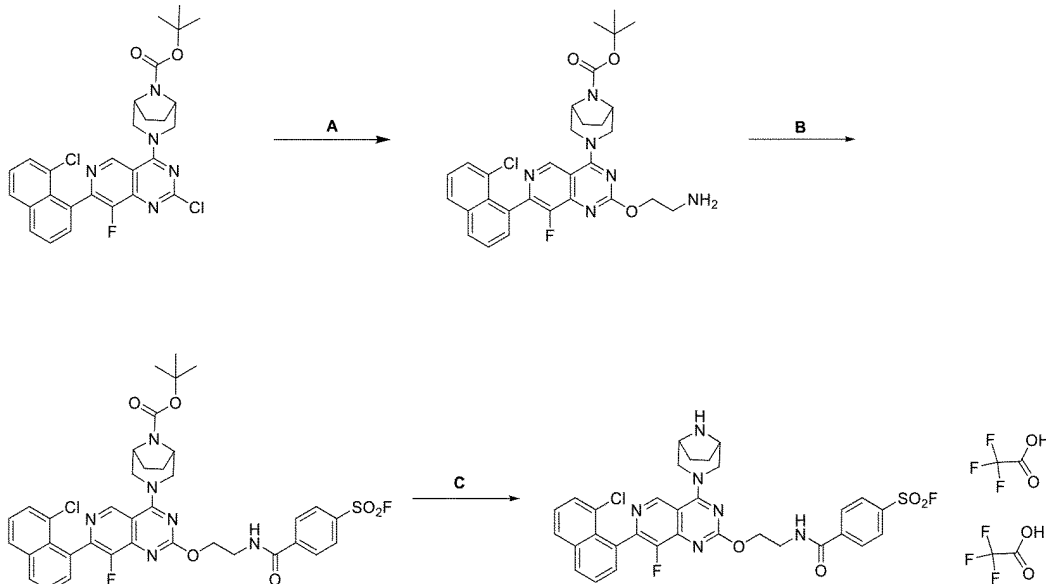
実施例 164

【化268】



4-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバモイル)ベンゼンスルホニルフルオリドビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

【化269】



ステップA. tert-ブチル (1R,5S)-3-(2-(2-アミノエトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのTHF (2.0 mL) 中のNaH (40 mg, 1.0 mmol) の懸濁液に、2-アミノエタン-1-オール (60 μL, 1.0 mmol) を添加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、-10℃まで冷却した。次いで、tert-ブチル (1R,5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (111 mg, 0.20 mmol) を添加した。得られた混合物を-10℃~-5℃で1時間攪拌し、NH₄Cl (飽和) でクエンチした。混合物を濃縮し、分取C18 HPLC (Gilson, 0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮した。残留物を、DCMおよ

びヘキサン中に溶解し、濃縮して、表題生成物（68 mg、0.12 mmol、59%）を白色の固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 579.3（100%），581.2（50%）（M+H, M+3）。

【0545】

ステップB. tert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（2-（4-（フルオロスルホニル）-ベンズアミド）エトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのDCM（0.98 ml）中の4-（フルオロスルホニル）ベンジルクロリド（15 mg、0.059 mmol）の懸濁液に、tert-ブチル（1R, 5S）-3-（2-（2-アミノエトキシ）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（17 mg、0.029 mmol）、続いて、Et₃N（8 μL、0.059 mmol）を添加した。溶液を0℃で30分間攪拌し、NaHCO₃（飽和溶液）でクエンチした。有機層を収集し、濃縮し、0~100 EtOAc／ヘキサン勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題生成物（13 mg、0.017 mmol、58%）を白色の固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 765.2（100%），767.2（50%）（M+H, M+3）。

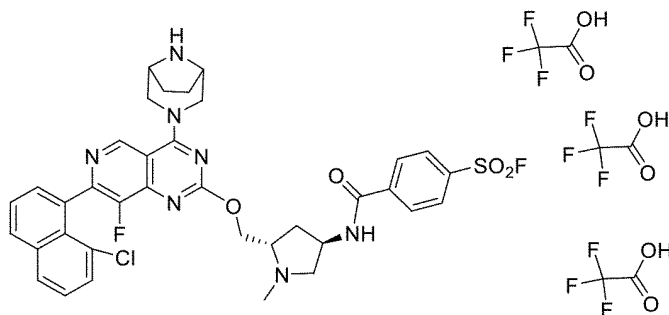
【0546】

ステップC. 4-（（2-（（4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル）オキシ）エチル）カルバモイル）ベンゼンスルホニルフルオリドビス（2, 2, 2-トリフルオロアセテート）。DCM（1.0 ml）中のtert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（2-（4-（フルオロスルホニル）ベンズアミド）エトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（13 mg、0.017 mmol）の溶液に、TFA（1.0 ml）を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物をDCM中に溶解し、ヘキサンを含むバイアルに移した。懸濁液を乾燥するまで濃縮して、粗製表題化合物（16 mg、0.018 mmol、105%）を白色の固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 665.2（100%），667.1（50%）（M+H, M+3）。

【0547】

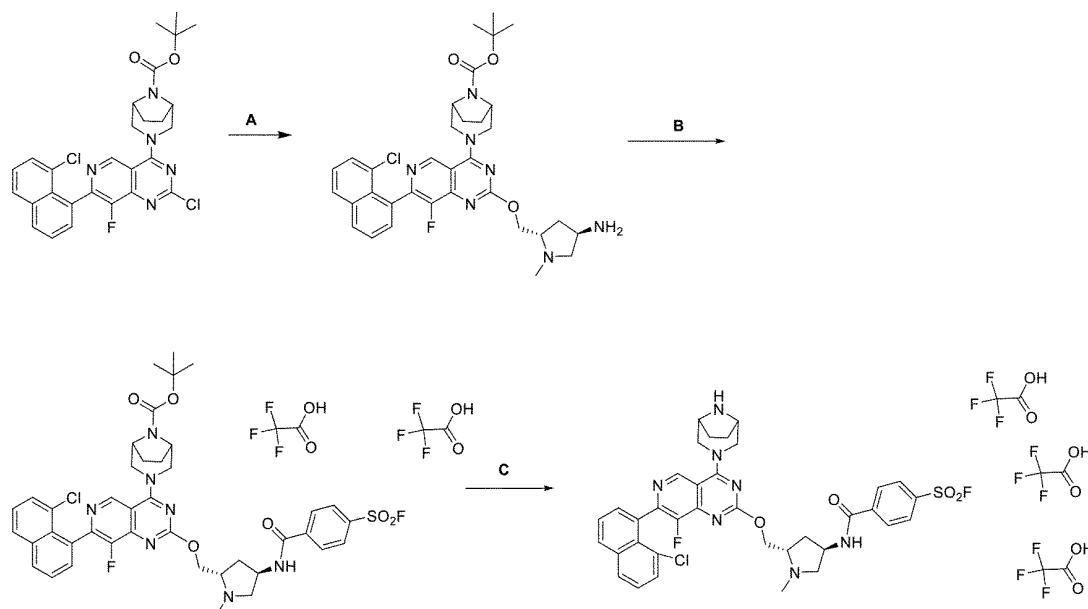
実施例 165

【化270】



4-（（（3R, 5S）-5-（（（4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル）オキシ）メチル）-1-メチルピロリジン-3-イル）カルバモイル）ベンゼンスルホニルフルオリドトリス（2, 2, 2-トリフルオロアセテート）

【化 2 7 1】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(2-((2*S*, 4*R*)-4-アミノ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。-10℃でのDMF (4. 5ml) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (248mg、0. 45mmol) の溶液に、NaH (48mg、1. 2mmol) を添加し、続いて、((2*S*, 4*R*)-4-アミノ-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール (64. 1mg、0. 492mmol) を添加した。混合物を0℃で15時間攪拌した。混合物を、分取C18 HPLC (Gilson、0. 1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、DCM/IPA (10:1) で抽出した。合わせた抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、表題生成物 (72mg、0. 11mmol、25%) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 648. 3 (100%), 650. 3 (50%) (M+H, M+3)。

【0548】

ステップB. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2*S*, 4*R*)-4-(4-(フルオロスルホニル)ベンズアミド)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート。0℃でのDCM (1. 1ml) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(2-((2*S*, 4*R*)-4-アミノ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (22mg、0. 034mmol) の溶液に、Et₃N (9. 5μL、0. 068mmol)、続いて、4-(フルオロスルホニル)ベンジルクロリド (17mg、0. 068mmol) を添加した。混合物を0℃で0. 5時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0. 1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、所望の生成物 (30mg、0. 028mmol、収率83%) を白色の固体として得た。

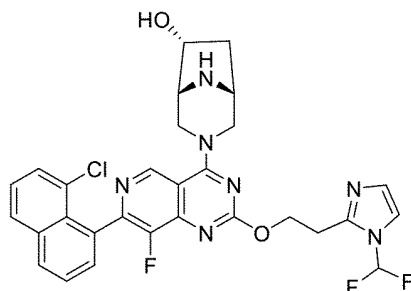
【0549】

ステップC. 4-((3R, 5S)-5-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホニルフルオリドトリス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。ジクロロメタン(0.95 mL、0.024 mmol)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4R)-4-(4-(フルオロスルホニル)ベンズアミド)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(25 mg、0.02354 mmol)の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(0.47 mL)を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、乾燥するまで濃縮して、表題化合物(26 mg、0.024 mmol、収率103%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 734.2(100%), 736.2(50%) (M+H, M+3)。

【0550】

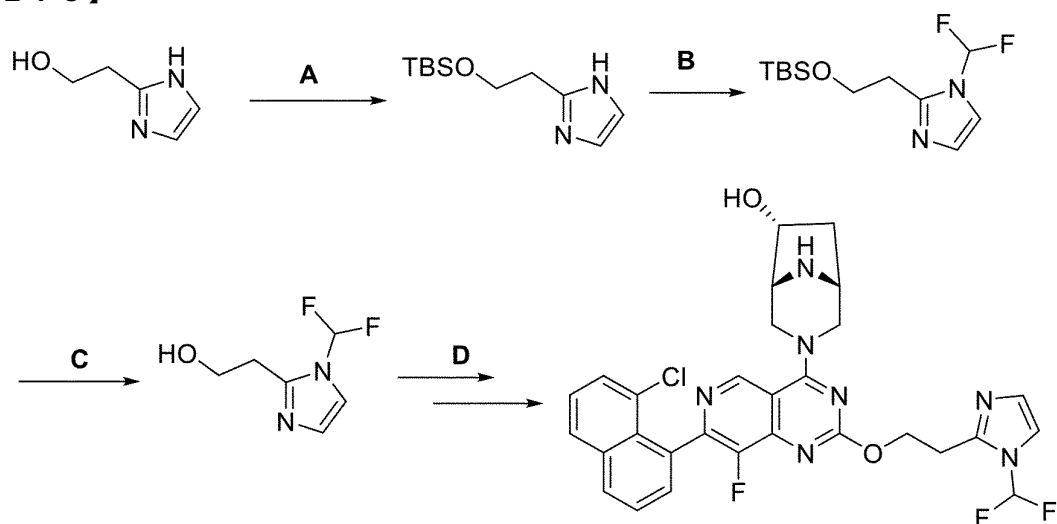
実施例166

【化272】



(1R, 5R, 6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール

【化273】



ステップA: 2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-イミダゾール。DMF(10 mL)中の2-(1H-イミダゾール-2-イル)エタ

ン-1-オール (1.00 g、8.92 mmol) に、1H-イミダゾール (3.04 g、44.6 mmol) および tert-ブチルククロジメチルシラン (1.48 g、9.81 mmol) を添加した。反応物を室温で18時間攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。混合物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、溶出液としてヘキサン中0~100% EtOAc を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (1.81 g、7.97 mmol、89%) を提供した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 227.1 (M+H) .

【0551】

ステップB : 2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール。DMF (20 mL) 中の2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-イミダゾール (1.00 g、4.42 mmol) に、水素化ナトリウム (0.265 g、6.63 mmol) を添加した。混合物を30分間攪拌した。次いで、クロロジフルオロメタン (0.420 g、4.86 mmol) を、反応混合物を通して5分間バブリングした。次いで、反応物を密封し、50℃で3時間攪拌した。混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。材料を、溶出液としてヘキサン中0~100% EtOAc を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (380 mg、1.37 mmol、32%) を提供した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 277.1 (M+H)

【0552】

ステップC : 2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール。0℃でのTHF (15 mL) 中の2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール (380 mg、1.37 mmol) に、TBAF (2 mL、2.06 mmol) を添加した。冷浴を除去し、反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。材料を、溶出液としてヘキサン中0~100% EtOAc を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (180 mg、1.1 mmol、81%) を提供した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 163.2 (M+H) .

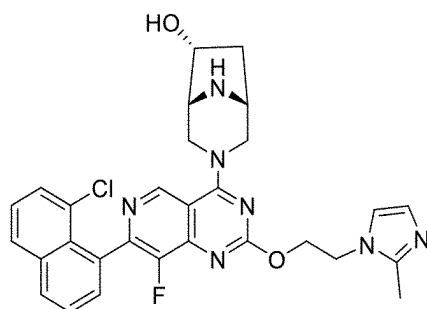
【0553】

ステップD : (1R, 5R, 6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール。ステップBで2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールを、2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例32に従って合成した (15 mg、0.024 mmol、収率65%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 596.2 (M+H) .

【0554】

実施例167

【化274】



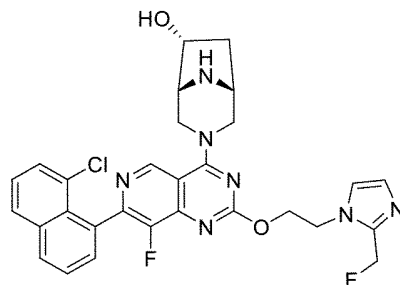
(1R, 5R, 6R) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - オール

ステップ B で 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オール を、2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例 32 に従って合成した (10 mg、0.017 mmol、収率 53%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 560.1 (M+).

【0555】

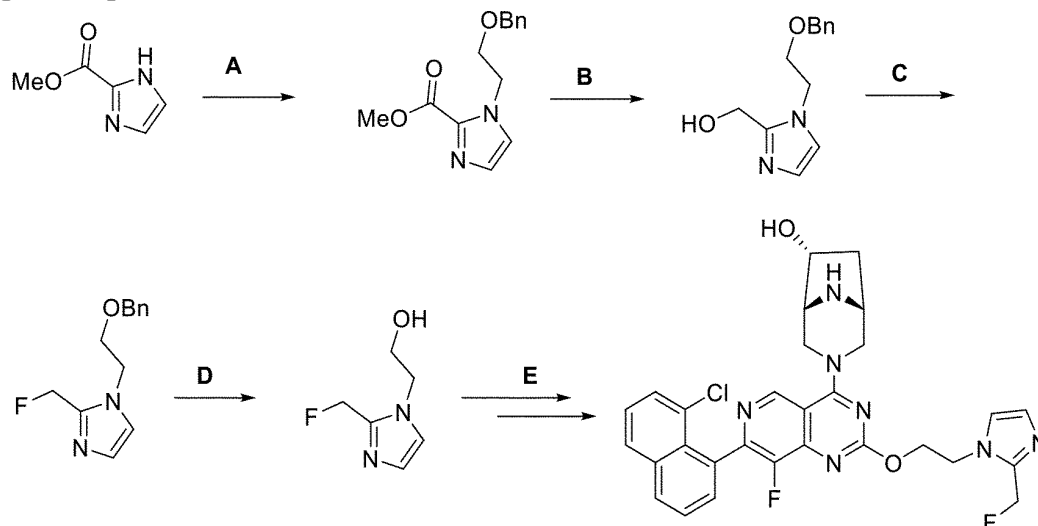
実施例 168

【化275】



(1R, 5R, 6R) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (2 - (フルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - オール

【化276】



ステップ A : メチル 1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキシレート。DMF (30 mL) 中のメチル 1H - イミダゾール - 2 - カルボキシレート (2.87 g、22.8 mmol) に、K₂CO₃ (4.72 g、34.1 mmol) および ((2 - ブロモエトキシ) メチル) ベンゼン (3.96 mL、25.0 mmol) を添加した。反応物を 80℃ で 3 時間加熱した。混合物を、EtOAc (200 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を、溶出液としてヘキサン中 0 ~ 100% EtOAc を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (3.91 g、15.0 mmol、66%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 261.1 (M+H).

【0556】

10

20

30

40

50

ステップB：（1－（2－（ベンジルオキシ）エチル）－1H－イミダゾール－2－イル）メタノール。THF（30mL）中のメチル1－（2－（ベンジルオキシ）エチル）－1H－イミダゾール－2－カルボキシレート（3.8g、15mmol）に、LiBH₄（3.6mL、7.3mmol）を添加した。反応物を室温で一晩時間攪拌した。混合物を、EtOAc（200mL）で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を、溶出液としてヘキサン中0～100%でEtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物（2.51g、10.77mmol、80%）を得た。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）：m/z 233.1（M＋H）。

【0557】

ステップC：1－（2－（ベンジルオキシ）エチル）－2－（フルオロメチル）－1H－イミダゾール。0℃でのMeCN（10mL）中のトリエチルアミン（1.07mL、7.75mmol）、1，1，2，2，3，3，4，4，4－ノナフルオロブタン－1－スルホニルフルオリド（0.464mL、2.58mmol）、およびトリエチルアミントリヒドロフルオリド（0.429mL、2.58mmol）を、（1－（2－（ベンジルオキシ）エチル）－1H－イミダゾール－2－イル）メタノール（0.200g、0.861mmol）の溶液に逐次的に添加した。冷浴を15分後に除去し、混合物を2時間攪拌した。次いで、反応混合物を水（20mL）で希釈し、EtOAc（3×20mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（70mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、溶出液として0～100%EtOAc／ヘプタンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、生成物（101mg、0.43mmol、50%）を得た。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）：m/z 235.1（M＋H）。

【0558】

ステップD：2－（2－（フルオロメチル）－1H－イミダゾール－1－イル）エタン－1－オール。MeOH（10mL）中の1－（2－（ベンジルオキシ）エチル）－2－（フルオロメチル）－1H－イミダゾール（100mg、0.427mmol）に、Pd（OH）₂/C（65.1mg、0.0854mmol）を添加した。反応混合物をN₂および次いでH₂でフラッシュし、H₂下で16時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、MeOHで洗浄した。次いで、濾液を濃縮して、粗生成物を得ると、それをさらに精製することなく次のステップの反応で使用した（60mg、0.41mmol、99%）。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）：m/z 145.1（M＋H）。

【0559】

ステップE：（1R，5R，6R）－3－（7－（8－クロロナフタレン－1－イル）－8－フルオロ－2－（2－（2－（フルオロメチル）－1H－イミダゾール－1－イル）エトキシ）ピリド[4，3－d]ピリミジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－6－オール。ステップBで2－（2－（フルオロメチル）－1H－イミダゾール－1－イル）エタン－1－オールを、2－（5－フルオロピリジン－2－イル）エタン－1－オールの代わりに用いて、実施例32に従って合成した（10mg、0.016mmol、収率37%）。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）：m/z 578.2（M＋H）。

【0560】

実施例169

10

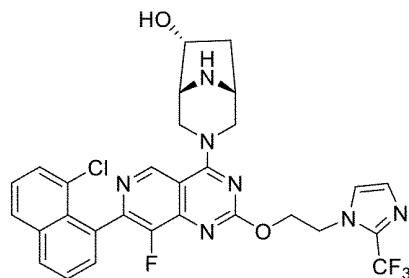
20

30

40

50

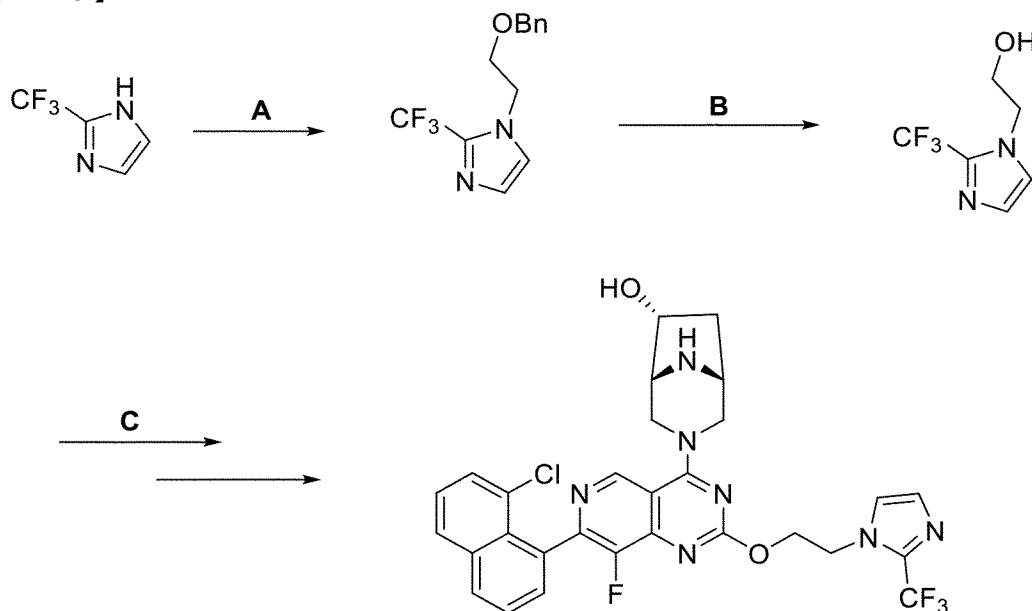
【化 2 7 7】



10

(1R, 5R, 6R) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - オール

【化 2 7 8】



20

30

ステップ A : 1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール。DMF (30 mL) 中の 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール (2 g、14.7 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (3.05 g、22.0 mmol) および (2 - ブロモエトキシ) メチル ベンゼン (2.56 mL、16.2 mmol) を添加した。反応物を 80℃ で 3 時間加熱した。混合物を、EtOAc (200 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を、溶出液として 0 ~ 100% EtOAc / ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (3.51 g、12.95 mmol、88%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 271.1 (M+).

40

【0561】

ステップ B : 2 - (2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オール。MeOH (20 mL) 中の 1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール (450 mg、1.67 mmol) の溶液に、Pd(OH)₂/C (127 mg、0.167 mmol) を添加した。反応混合物を N₂ および H₂ でフラッシュし、次いで、H₂ 下で 16 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、MeOH で洗浄した。次いで、濾液を濃縮して、粗生成物を得ると、それをさらに精製することなく次のステップの反応で使用した (280 mg、1.55 mmol、93%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 181.2 (

50

$M + H) \cdot$

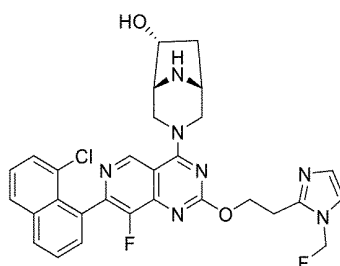
【 0 5 6 2 】

ステップC：(1R, 5R, 6R) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - オール。ステップBで2 - (2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オールを、2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに用いて、実施例32に従って合成した(15mg、0.023mmol、収率77%)。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 614.2 (M+H)。

【 0 5 6 3 】

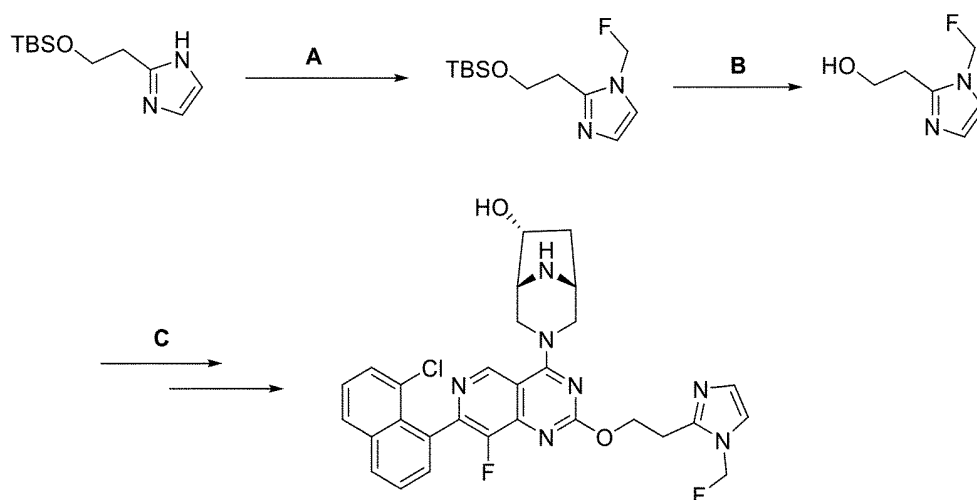
实施例 170

【化 2 7 9】



(1R, 5R, 6R) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (2 - (1 - (フルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) エトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - オール

【化 2 8 0】



ステップA：2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1-(フルオロメチル)-1H-イミダゾール。DMF(20mL)中の2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-イミダゾール(1.00g、4.42mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(0.265g、6.63mmol)を添加した。混合物を30分間攪拌した。次いで、クロロフルオロメタン(0.333g、4.86mmol)を、反応混合物を通して5分間バブリングした。次いで、反応物を密封し、70℃で18時間攪拌した。混合物を、EtOAc(50mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。材料を、溶出液としてヘキサン中0~100%でEtOAc(0~100%)を使用するフラッシュクロマトグラフィ

10

20

30

40

50

ーによって精製して、生成物（650mg、2.51mmol、57%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 259.2（M+H）。

【0564】

ステップB：2-（1-（フルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）エタン-1-オール。0℃でのTHF（20mL）中の2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）-1-（フルオロメチル）-1H-イミダゾール（500mg、1.93mmol）の溶液に、TBAF（1935μL、1.93mmol）を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。混合物を、EtOAc（50mL）で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。材料を、溶出液としてヘキサン中0～100%EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物（150mg、1.03mmol、54%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 145.2（M+H）。

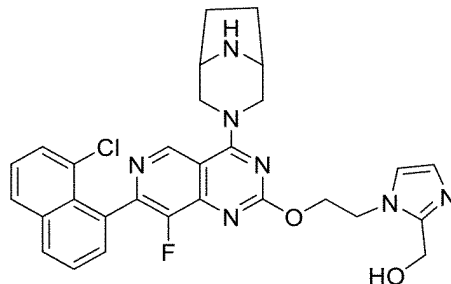
【0565】

ステップC：（1R, 5R, 6R）-3-（7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（2-（1-（フルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）エトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール。ステップBで2-（1-（フルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）エタン-1-オールを、2-（5-フルオロピリジン-2-イル）エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例32に従って合成した（6mg、0.01mmol、収率33%）。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 578.2（M+H）。

【0566】

実施例171

【化281】



（1-（2-（（4-（3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル）オキシ）エチル）-1H-イミダゾール-2-イル）メタノール

10

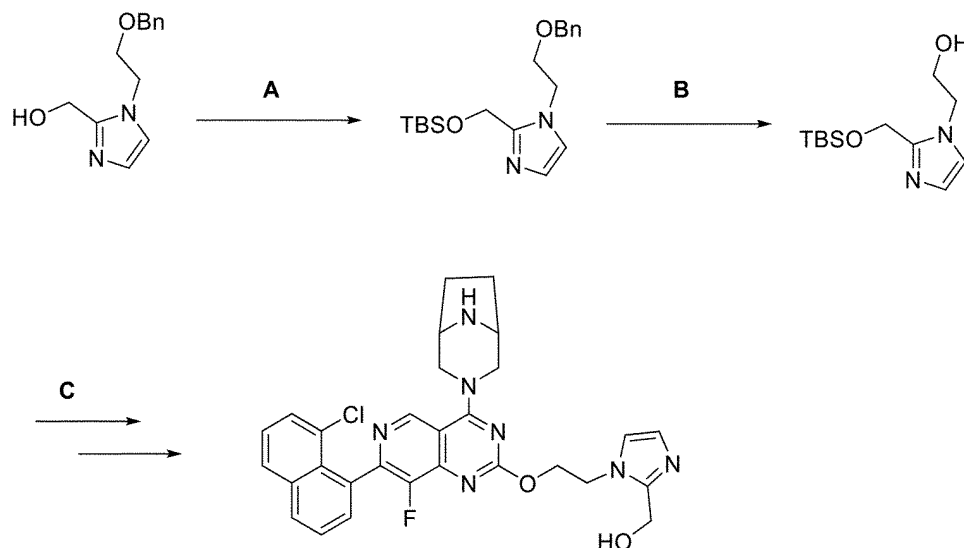
20

30

40

50

【化 2 8 2】



ステップA：1-（2-（ベンジルオキシ）エチル）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル-1H-イミダゾール。DMF（3mL）中の1-（2-（ベンジルオキシ）エチル）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル-1H-イミダゾール-2-イル）メタノール（400mg、1.72mmol）の溶液に、1H-イミダゾール（586mg、8.61mmol）およびtert-ブチルククロジメチルシラン（519mg、3.44mmol）を添加した。反応物を室温で一晩時間攪拌した。混合物を、EtOAc（20mL）で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。材料を、溶出液としてヘキサン中0～100%でEtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物（500mg、1.44mmol、84%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI，Pos）：m/z 347.2（M+H）。

【0567】

ステップB：2-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-1H-イミダゾール-1-イル）エタン-1-オール。MeOH（15mL）中の1-（2-（ベンジルオキシ）エチル）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル-1H-イミダゾール（500mg、1.44mmol）の溶液に、Pd（OH）₂/C（500mg、0.712mmol）を添加した。反応物を、N₂およびH₂でパージし、H₂バルーン下で、室温で一晩攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、セライトをMeOHで洗浄した。溶液を濃縮して、粗生成物（350mg、1.36mmol、95%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI，Pos）：m/z 257.2（M+H）。

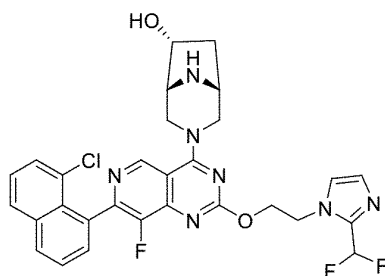
【0568】

ステップC：（1-（2-（（4-（3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4，3-d]ピリミジン-2-イル）オキシ）エチル）-1H-イミダゾール-2-イル）メタノール。ステップAでtert-ブチル（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートと、6-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに、およびステップBで2-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-1H-イミダゾール-1-イル）エタン-1-オールを、2-（5-フルオロピリジン-2-イル）エタン-1-オールに用いて、実施例32に従って合成した（22mg、0.037mmol、収率58%）。LCMS（MM-ES+APCI，Pos）：m/z 560.2（M+H）。

【0569】

実施例 172

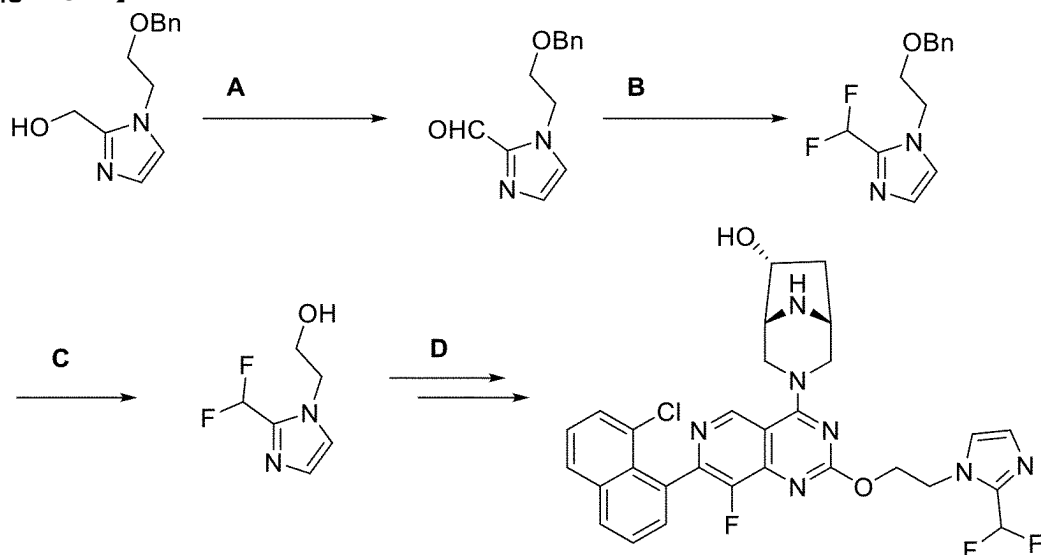
【化 283】



10

(1R, 5R, 6R) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - オール

【化 284】



20

30

ステップ A : 1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド。0℃での DCM (50 mL) 中の (1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール (2.4 g, 10.3 mmol) に、デスマーチン (6.57 g, 15.5 mmol) を少しずつ添加した。反応物を 0℃で 3 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL) で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を、溶出液としてヘキサン中 0 ~ 100% EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (1.61 g, 6.97 mmol, 68%) を得た。LCMS (MM - E S + APCI, Pos) : m/z 231.1 (M+H)。

40

【0570】

ステップ B : 1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 1H - イミダゾール。1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (620 mg, 2.69 mmol) を、窒素下で、事前乾燥させたフラスコに添加した。無水 DCM (15 mL) を添加し、続いて、デオキソフルオール (993 μL, 5.39 mmol) および最後に EtOH (2 滴) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ (水溶液) と DCM とに分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を、溶出液として 0 ~ 100% EtOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、

50

生成物 (320 mg、1.26 mmol、47%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 253.1 (M+H).

【0571】

ステップC: 2-(2-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタン-1-オール。MeOH (15 mL) 中の1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-2-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール (310 mg、1.23 mmol) に、Pd(OH)₂/C (187 mg、0.246 mmol) を添加した。反応混合物をN₂およびH₂でフラッシュし、50 psiのH₂下で16時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、MeOHで洗浄した。次いで、濾液を濃縮して、粗生成物を得ると、それをさらに精製することなく次のステップの反応で利用した (160 mg、0.98 mmol、80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 163.1 (M+H).

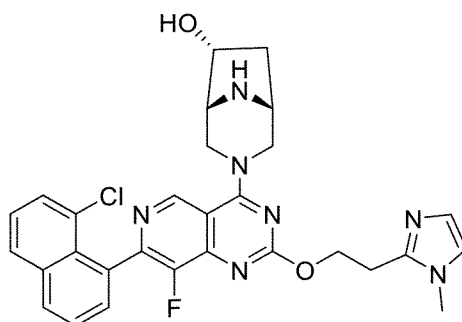
【0572】

ステップD: (1R, 5R, 6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(2-(2-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール。ステップBで2-(2-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタン-1-オールを、2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オールに代わって、実施例32に従って合成した (15 mg、0.024 mmol、収率64%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 596.2 (M+H).

【0573】

実施例173

【化285】



(1R, 5R, 6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール

ステップBで2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールを、2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オールに代わって、実施例32に従って合成した (15 mg、0.024 mmol、収率64%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 560.1 (M+H).

【0574】

実施例174

10

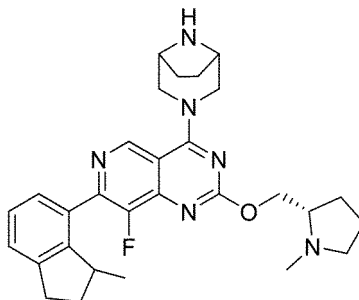
20

30

40

50

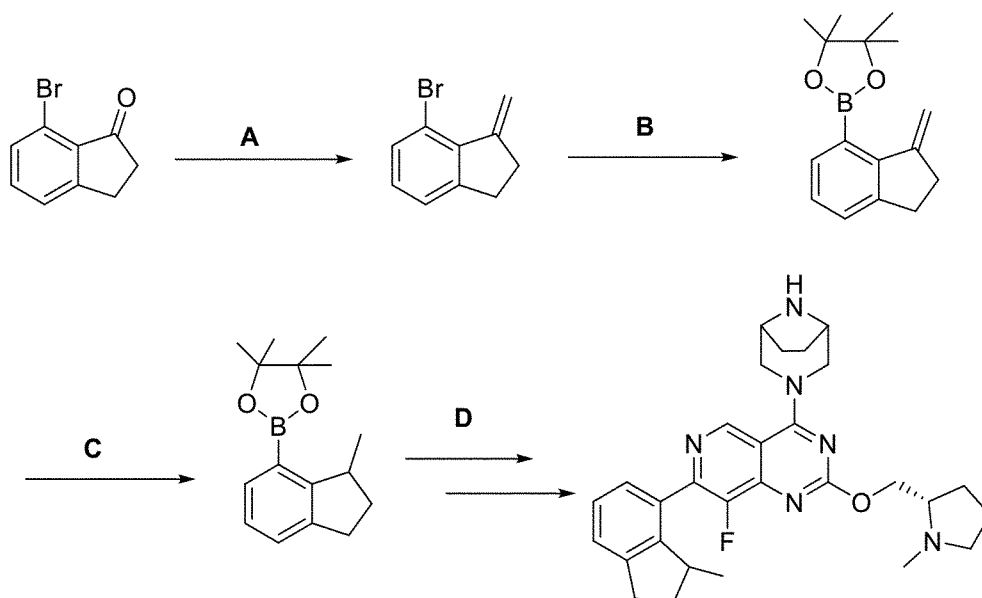
【化 2 8 6】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 2 8 7】



20

30

ステップA. 7-ブromo-1-メチレン-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン。THF (30 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1320 mg、3.70 mmol) に、カリウム2-メチルプロパン-2-オレート (3600 μL、3.70 mmol) を添加し、反応物を1時間攪拌した。次いで、THF (10 mL) 中の7-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (600 mg、2.84 mmol) を、混合物に添加し、反応物を3時間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和溶液でクエンチし、Et₂O (2回) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、0~30% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、7-ブromo-1-メチレン-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (490 mg、2.34 mmol、82%) を得た。

40

【0575】

ステップB. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチレン-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。-70℃でのTHF (20 mL) 中の7-ブromo-1-メチレン-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (500 mg、2.39 mmol) に、ブチルリチウム (1148 μL、2.87 mmol) を添加した。反応物を-70℃で1時間攪拌した。次いで、2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (634 μL、3.11 mmol)

50

を、混合物に添加し、冷浴を除去した。反応物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 飽和溶液でクエンチし、 Et_2O (2回) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮し、0~30% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチレン-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (280mg、1.09mmol、46%) を得た。

【0576】

ステップC. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。MeOH (10mL) 中の4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチレン-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (280mg、1.09mmol) に、Pd-C (50mg、0.0470mmol) を添加した。反応物を、 N_2 および H_2 (3回) でパージし、次いで、 H_2 バルーン下で1時間攪拌した。次いで、反応物を、 N_2 でパージし、セライトを通して濾過した。セライトをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (252mg、0.98mmol、89%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.81 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 3.62 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.19 (3H, d, $J=7.8\text{Hz}$) .

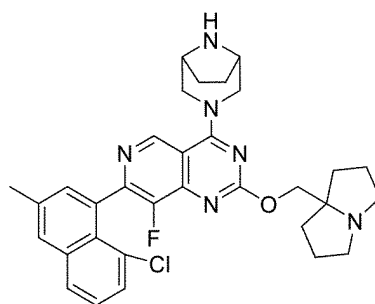
【0577】

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを、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) ナフタレン-2-イルピバレートに代わって、実施例2のステップC~Iに従って合成した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 503.3 ($\text{M}+\text{H}$) .

【0578】

実施例175

【化288】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロ-3-メチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

10

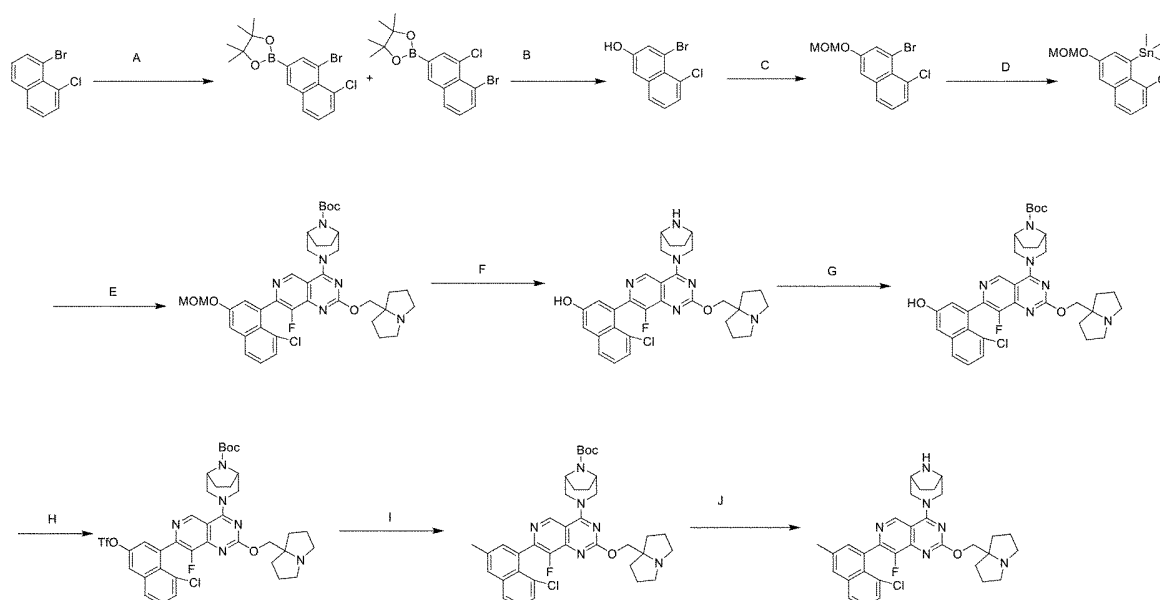
20

30

40

50

【化 2 8 9】



10

ステップA. 2-(4-ブromo-5-クロロナフタレン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランおよび2-(5-ブromo-4-クロロナフタレン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。THF(20mL)中の1-ブromo-8-クロロナフタレン(1.5g、6.21mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.38g、18.6mmol、2.70mL、3.0当量)、(1,5-シクロオクタジエン)(メトキシ)イリジウム(I)二量体(205mg、310μmol、0.05当量)、および4-tert-ブチル-2-(4-tert-ブチル-2-ピリジル)ピリジン(100mg、372μmol、0.06当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、60℃で10時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル]によって精製して、2-(4-ブromo-5-クロロナフタレン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランおよび2-(5-ブromo-4-クロロナフタレン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(合計4.5g)を茶色の油として得た。

20

30

【0579】

ステップB. 4-ブromo-5-クロロナフタレン-2-オール。H₂O(35mL)およびTHF(10mL)中の2-(4-ブromo-5-クロロナフタレン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランおよび2-(5-ブromo-4-クロロナフタレン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(3.5g、9.52mmol、1.0当量)の溶液に、AcOH(36.7g、611mmol、35.0mL、64.2当量)およびH₂O₂(20.6g、182mmol、17.5mL、純度30%、19.1当量)を添加した。混合物を10℃で1時間撹拌した。反応混合物を、飽和NaHSO₃溶液(30mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3/1)によって精製して、SFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm、5μm)、移動相:[0.1%NH₃H₂O MEOH]、B%:30%~30%、3.4分;950分)および(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm、5μm)、移動相:[0.1%NH₃・H₂O MEOH]、B%:35%~35%、2.4分、680分)によって精製して、4-ブromo-5

40

50

ークロロナフタレンー2-オール (1.5 g、収率61%)を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M-1]: 257.

【0580】

ステップC. 1-ブロモ-8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン。ジクロロメタン (15 mL) 中の4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-オール (700 mg、2.72 mmol、1.0当量)の溶液に、MOMCl (1.7 g、21.1 mmol、1.60 mL、7.77当量)およびDIEA (702 mg、5.44 mmol、946 μ L、2.0当量)を0℃で添加した。混合物を10℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL)で希釈し、ジクロロメタン (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~3/1)によって精製して、1-ブロモ-8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン (700 mg、収率85%)を得た。白色の固体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ =7.71-7.63 (m, 2H), 7.51 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

【0581】

ステップD. (8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン。1トルエン (50 mL) 中の1-ブロモ-8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン (2.3 g、7.63 mmol、1.0当量)、トリメチル(トリメチルスタンニル)スタンナン (7.50 g、22.9 mmol、4.74 mL、3.0当量)、およびPd (PPh₃)₄ (881 mg、762 μ mol、0.1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、110℃で12時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL)で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~5/1)によって精製して、(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン (1.5 g、収率51%)を得た。無色の油。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ =7.72-7.66 (m, 1H), 7.57 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 0.45 (s, 9H).

【0582】

ステップE. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (10 mL) 中の(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン (867 mg、2.25 mmol、3.0当量)、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (400 mg、750 μ mol、1.0当量)、CuI (42.9 mg、225 μ mol、0.3当量)、BINAP (93.4 mg、150 μ mol、0.2当量)、およびPd (dppf)Cl₂ (54.9 mg、75.1 μ mol、0.1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、100℃で8時間攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1%ギ酸)/アセトニ

トリル)] によって精製して、(1 R, 5 S) -tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(300mg、収率52%)を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 719. [0583]

ステップF. 4-(4-((1 R, 5 S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール。HCl MeOH (4M, 3mL, 28. 8当量) 中の(1 R, 5 S) -tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(300mg、417 μ mol、1. 0当量)の溶液を、10℃で30分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、4-(4-((1 R, 5 S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール(270mg、粗製、2HCl)を得た。黄色の固体。固体を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。LCMS [ESI, M+1] : 575. [0584]

ステップG. (1 R, 5 S) -tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。DCM (5mL) 中の4-(4-((1 R, 5 S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール(270mg、416 μ mol、1. 0当量、2HCl)の溶液に、DIEA (269mg、2. 08mmol、362 μ L、5. 0当量)およびBoc₂O (90. 9mg、416 μ mol、95 μ L、1. 0当量)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、DCM (3×5mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0. 1%ギ酸)/アセトニトリル]によって精製して、(1 R, 5 S) -tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(210mg、収率65%)を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 675. [0585]

ステップH. (1 R, 5 S) -tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。DCM (3mL) 中の(1 R, 5 S) -tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(70mg、103 μ mol、1. 0当量)の溶液に、Tf₂O (58. 5mg、207 μ mol、34. 4 μ L、2. 0当量)およびDIEA (53. 6mg、414 μ mol、72. 0当量)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、DCM (3×5mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0. 1%ギ酸)/アセトニトリル]によって精製して、(1 R, 5 S) -tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(210mg、収率65%)を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 675. [0585]

2 μL、4.0当量)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(5 mL)で希釈し、DCM(3×10 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取TLC(SiO₂、DCM:MeOH=10:1)によって精製して、(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(60 mg、収率72%)を得た。黄色の固体。LCMS[ESI, M+1]: 807. [0586]

10

ステップI. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-メチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(1 mL)およびH₂O(0.3 mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(40 mg、49.5 μmol、1.0当量)、メチルボロン酸(29.7 mg、495 μmol、10.0当量)、Na₂CO₃(15.7 mg、148 μmol、3.0当量)、Pd(PPh₃)₄(5.73 mg、4.96 μmol、0.1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3分間パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(5 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×5 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取TLC(SiO₂、DCM:MeOH=5:1)によって精製して、(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-メチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(20 mg、収率57%)を得た。黄色の固体。LCMS[ESI, M+1]: 673. [0587]

20

30

ステップJ. 4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロ-3-メチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。MeCN(150 μL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-3-メチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(20 mg、29.7 μmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4 M、148 μL、1.0当量)を添加した。混合物を20℃で30分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、水(1 mL)で希釈した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でpH約8に調節し、酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 28%~58%、10分)によって精製して、4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロ-3-メチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(4 mg、収率23%)を得た。白色の固体。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ=9.00(s, 1H), 7.81-7.73(m, 2

40

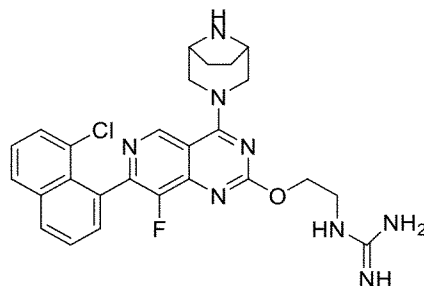
50

H), 7.49 – 7.33 (m, 3H), 4.64 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.29 (br s, 2H), 3.72 – 3.57 (m, 4H), 3.25 (br s, 2H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 7H), 1.78 – 1.67 (m, 3H). LCMS [ESI, $M+1$]: 573.

【0588】

実施例 176

【化290】

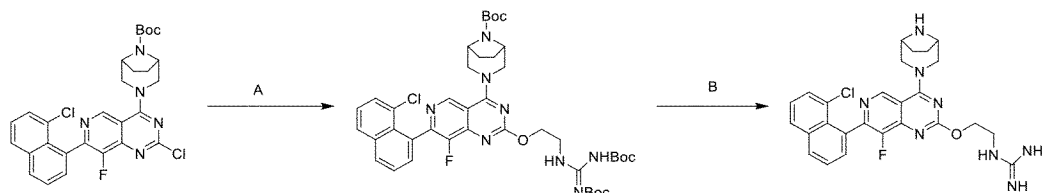


10

1 – [2 – [7 – (8 – クロロ – 1 – ナフチル) – 4 – (3, 8 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 3 – イル) – 8 – フルオロ – ピリド [4, 3 – d] ピリミジン – 2 – イル] オキシエチル] グアニジン

20

【化291】



ステップA. tert-ブチル 3 – [2 – [2 – [(Z) – N, N' – ビス (tert-ブトキシカルボニル) カルバミミドイル] アミノ] エトキシ] – 7 – (8 – クロロ – 1 – ナフチル) – 8 – フルオロ – ピリド [4, 3 – d] ピリミジン – 4 – イル] – 3, 8 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 8 – カルボキシレート。THF (3 mL) 中の tert-ブチル N – [(tert-ブトキシカルボニルアミノ) – (2 – ヒドロキシエチルアミノ) メチレン] カルバメート (123 mg、406 μ mol、1.5 当量) の混合物に、NaH (21.6 mg、541 μ mol、純度 60%、2.0 当量) を 0°C で添加した。混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌した後、tert-ブチル (1R, 5S) – 3 – (2 – クロロ – 7 – (8 – クロロナフタレン – 1 – イル) – 8 – フルオロピリド [4, 3 – d] ピリミジン – 4 – イル) – 3, 8 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 8 – カルボキシレート (150 mg、271 μ mol、1.0 当量) を添加した。混合物を、 N_2 下で、0°C で 0.5 時間攪拌した。完了後、混合物を H_2O (3 mL) によって 0°C でクエンチした。次いで、混合物を酢酸エチル (6 mL) および水 (5 mL) で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機層を飽和ブライン (8 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (ギ酸 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (169 mg、収率 51%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ = 11.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.69 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=0.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 4.69 – 4.58 (m, 3H), 4.52 (br d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.41 (br d, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.81 – 3.57 (m, 2H

30

40

50

), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.88–1.77 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (s, 9H); LCMS [ESI, M+1]: 821.

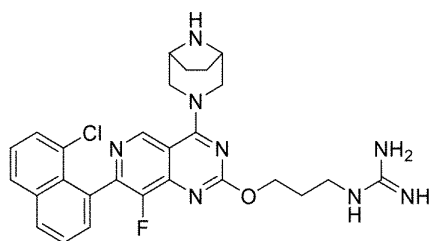
【0589】

ステップB. 1-[2-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]オキシエチル]グアニジン。tert-ブチル3-[2-[2-[[(Z)-N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバミミドイル]アミノ]エトキシ]-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50.0mg、60.9μmol、1.0当量)およびTFA(1mL)の混合物を、20℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。次いで、pH値を飽和Na₂CO₃溶液で9に調節し、メタノール(24mL)を添加した。沈殿した固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm、移動相:[水(0.225%ギ酸)-ACN]、B%:0%~30%、10分)によって精製して、1-[2-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]オキシエチル]グアニジン(8.72mg、収率25%、ギ酸)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δ=9.10(s,1H),8.49(b r s,1H),8.17–8.12(m,1H),8.04–8.00(m,1H),7.72–7.67(m,1H),7.63–7.57(m,2H),7.55–7.49(m,1H),4.78(b r d,J=13.6Hz,2H),4.62(t,J=5.2Hz,2H),4.15(b r s,2H),3.93(b r d,J=13.2Hz,2H),3.66(t,J=5.2Hz,2H),2.13–2.00(m,4H); LCMS(ESI,M/2+1,M+1):261,521.

【0590】

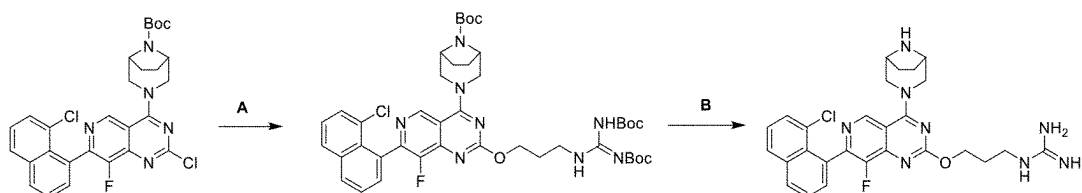
実施例177

【化292】



1-[3-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]オキシプロピル]グアニジン

【化293】



ステップA. tert-ブチル3-[2-[3-[[(Z)-N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバミミドイル]アミノ]プロポキシ]-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8

ージアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。THF (2 mL) 中のtert-ブチルN-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)メチレン]カルバメート (85.9 mg、270 μmol、1.5当量)の溶液に、NaH (14.4 mg、361 μmol、純度60%、2.0当量)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した後、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、180 μmol、1.0当量)を添加した。混合物を、0℃で0.5時間攪拌し、水 (2 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×5 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1%ギ酸) / アセトニトリル] によって精製した。所望の画分を収集し、固体NaHCO₃で中和し、真空下で濃縮して、MeCNを除去して、tert-ブチル3-[2-[3-[[(Z)-N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバミドイル]アミノ]プロポキシ]-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (140 mg、92%) をピンク色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.53-11.45 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (br t, J=5.2 Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.89 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 1H), 4.66-4.49 (m, 4H), 4.48-4.29 (m, 2H), 3.79-3.57 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

【0591】

ステップB. 1-[3-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル]オキシプロピル]グアニジン。tert-ブチル3-[2-[3-[[(Z)-N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバミドイル]アミノ]プロポキシ]-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (70 mg、83.8 μmol、1.0当量) およびTFA (191 mg、1.68 mmol、124 μL、20当量)の混合物を、15℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を、MeOH (0.5 mL) で希釈し、飽和Na₂CO₃溶液 (0.3 mL) で中和した。混合物を濾過し、濾液を、分取HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm、移動相: [水 (0.225%ギ酸)-ACN]、B%: 4%~34%、10分) によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、1-[3-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル]オキシプロピル]グアニジン (23.2 mg、収率47%、ギ酸) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.15 (dd, J=0.8, 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=12, 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 4.80 (br d, J=14.0 Hz, 2H), 4.58 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.15 (br s, 6H); LCMS [ESI, M+1]: 535.

【0592】

実施例178

10

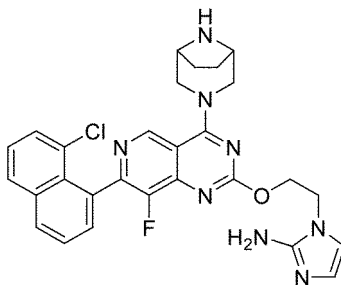
20

30

40

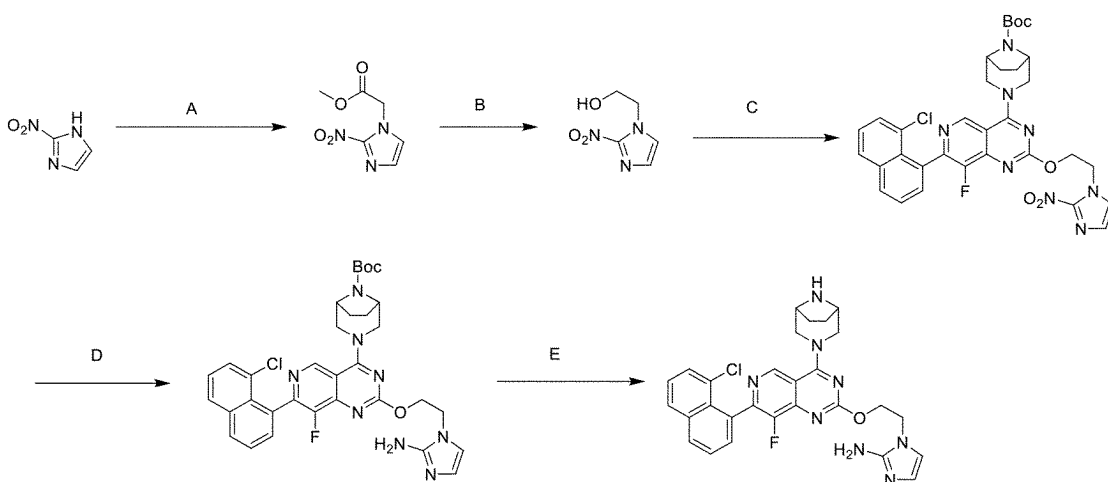
50

【化 2 9 4】



1 - [2 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 4 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシエチル] イミダゾール - 2 - アミン

【化 2 9 5】



ステップ A. メチル 2 - (2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセテート。DMF (50 mL) 中の 2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール (5 g、44.2 mmol、1.0 当量)、CH₃ONa (3.58 g、66.3 mmol、1.5 当量) の溶液に、メチル 2 - クロロアセテート (4.80 g、44.2 mmol、3.90 mL、1.0 当量) を、90℃で、滴下で添加した。混合物を 110℃で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メチル 2 - (2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセテート (6.7 g、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1] : 186.

【0593】

ステップ B. 2 - (2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エタノール。エタノール (60 mL) 中のメチル 2 - (2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセテート (6.7 g、粗製) の溶液に、NaBH₄ (6.85 g、181 mmol) を 0℃で少しずつ添加した。混合物を 15℃で 1.5 時間攪拌した。完了後、混合物を真空中で濃縮した。残留物を、逆相クロマトグラフィー (0.1% ギ酸) によって精製し、凍結乾燥させて、2 - (2 - ニトロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エタノール (1.4 g、2 つのステップで収率 20%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.59 - 4.57 (m, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 2H).

【0594】

ステップ C. tert-ブチル 3 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 8 - フルオロ - 2 - [2 - (2 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) エトキシ] ピリド [4, 3 - d]

ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (10 mL) 中の *tert*-ブチル 3-[2-クロロ-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0.2 g、361 μ mol、1.0 当量)、2-(2-ニトロ-1*H*-イミダゾール-1-イル) エタノール (113 mg、721 μ mol、2.0 当量)、BINAP (44.9 mg、72.1 μ mol、0.2 当量)、Cs₂CO₃ (353 mg、1.08 mmol、3.0 当量)、および Pd(OAc)₂ (8.10 mg、36.1 μ mol、0.1 当量) の混合物を、N₂ 下で、100℃で5時間攪拌した。完了後、混合物を水 (30 mL) で希釈し、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 (10 mL) で洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相クロマトグラフィー [水 (ギ酸、0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、*tert*-ブチル 3-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-2-[2-(2-ニトロイミダゾール-1-イル) エトキシ] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (40 mg、収率 16%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 675.

【0595】

ステップD. *tert*-ブチル 3-[2-[2-(2-アミノイミダゾール-1-イル) エトキシ]-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。EtOH (2.0 mL) 中の *tert*-ブチル 3-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-2-[2-(2-ニトロイミダゾール-1-イル) エトキシ] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (40 mg、59.3 μ mol、1.0 当量)、Fe (33.1 mg、593 μ mol、10 当量)、および NH₄Cl (6.34 mg、119 μ mol、2.0 当量) の混合物を、60℃で1時間を攪拌した。完了後、混合物を濾過し、水 (6.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5.0 mL) で洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相クロマトグラフィー [水 (ギ酸、0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、*tert*-ブチル 3-[2-[2-(2-アミノイミダゾール-1-イル) エトキシ]-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (40 mg、粗製) を黄色の油として得た。LCMS [ESI, M+1]: 645.

【0596】

ステップE. 1-[2-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル] オキシエチル] イミダゾール-2-アミン。ジクロロメタン (2.0 mL) 中の *tert*-ブチル 3-[2-[2-(2-アミノイミダゾール-1-イル) エトキシ]-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (35 mg、粗製) の溶液に、2, 6-ルチジン (69.8 mg、651 μ mol、75.8 μ l) で-40℃で添加し、混合物を-40℃で10分間攪拌し、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (72.4 mg、326 μ mol、58.8 μ l) を添加した。混合物を0℃で10分間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μ m、移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]、B%: 20%~50%、10分) を使用して精製して、1-[2-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル] オキシエチル] イミダゾール-2-アミン (6.

10

20

30

40

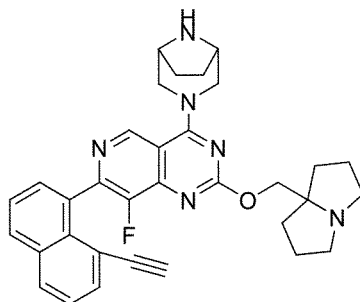
50

63 mg、2つのステップで収率20%)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.06 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.65–7.55 (m, 3H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 1.6, 18.4 Hz, 2H), 4.73–4.64 (m, 2H), 4.62–4.47 (m, 4H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.68–3.59 (m, 2H), 1.83 (br s, 4H). LCMS [ESI, M+1]: 545.

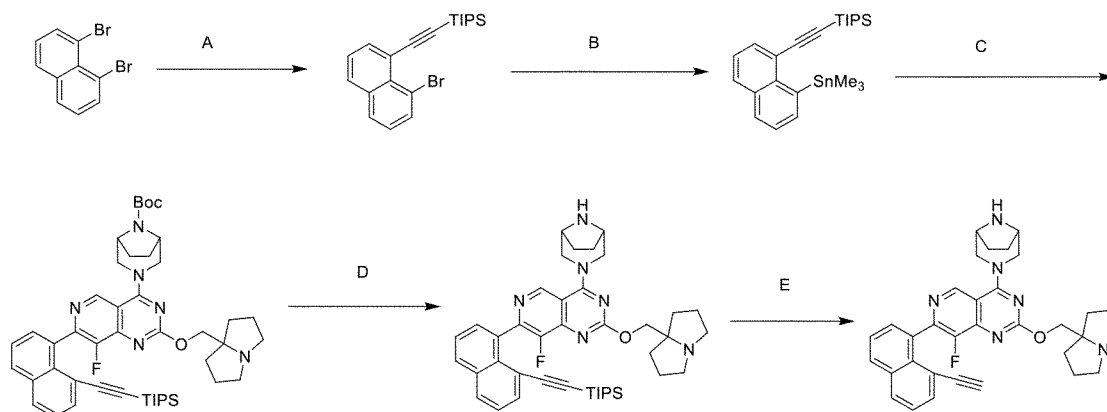
【0597】

実施例179

【化296】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン
【化297】



ステップA. ((8-ブロモナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン。TEA (100 mL) 中の1, 8-ジブロモナフタレン (7 g、24.5 mmol、1.0 当量)、エチニル(トリイソプロピル)シラン (4.91 g、26.9 mmol、6.04 mL、1.1 当量)、CuI (466 mg、2.45 mmol、0.1 当量)、PPh₃ (642 mg、2.45 mmol、0.1 当量)、およびPd(PPh₃)₂Cl₂ (859 mg、1.22 mmol、0.05 当量)の混合物を、N₂下で、80℃で3時間攪拌した。完了後、混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0)によって精製して、2-((8-ブロモ-1-ナフチル)エチニル)トリイソプロピルシラン(7 g、収率74%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.87 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.82–7.73 (m, 3H), 7.41–7.34 (m, 1H), 7.

. 25 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.19 – 1.16 (m, 21H).

【0598】

ステップB. トリイソプロピル- [2- (8-トリメチルスタンニル-1-ナフチル) エチニル] シラン。トルエン (100 mL) 中の2- (8-ブロモ-1-ナフチル) エチニル-トリイソプロピル-シラン (6.5 g, 16.8 mmol, 1.0当量)、トリメチル (トリメチルスタンニル) スタンナン (27.5 g, 83.9 mmol, 17.4 mL, 5.0当量)、およびPd (PPh₃)₄ (1.94 g, 1.68 mmol, 0.1当量) の混合物を、N₂下で、110℃で48時間を撹拌した。完了後、混合物を、水 (100 mL) で希釈した。混合物を、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、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/石油エーテル=0/1) によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー [水 (ギ酸、0.1%) /アセトニトリル] で再精製して、トリイソプロピル- [2- (8-トリメチルスタンニル-1-ナフチル) エチニル] シラン (0.65 g, 収率8%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.90$ (dd, $J = 1.2$, 7.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 3H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 21H), 0.54 – 0.44 (m, 9H).

【0599】

ステップC. (1R, 5S)-tert-ブチル-3- (8-フルオロ-2- (ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) -7- (8- (トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (5 mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S)-3- (7-クロロ-8-フルオロ-2- (テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (250 mg, 469 μmol , 1.0当量)、トリイソプロピル- [2- (8-トリメチルスタンニル-1-ナフチル) エチニル] シラン (331 mg, 703 μmol , 1.5当量)、CuI (26.8 mg, 140 μmol , 0.3当量)、BINAP (58.4 mg, 93.8 μmol , 0.2当量)、およびPd (dppf) Cl₂ (34.3 mg, 46.9 μmol , 0.1当量) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、90℃で8時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/メタノール=100/1~10/1) によって精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1%ギ酸) /アセトニトリル] によってさらに精製して、(1R, 5S)-tert-ブチル-3- (8-フルオロ-2- (ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) -7- (8- (トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg, 収率25%) を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 805.

【0600】

ステップD. 4- ((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- (ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) -7- (8- (トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン。ACN (500 μL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル-3- (8-フルオロ-2- (ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) -7- (8- (トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (60 mg, 74.5 μmol , 1当量) の溶液

に、HCl・ジオキサン（4M、372μL）を添加した。混合物を0℃で30分間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、水（2mL）で希釈し、pHを、飽和NaHCO₃水溶液で約8に調節した。混合物を、酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）-7-（8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン（50mg、収率95%）を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1] : 705.

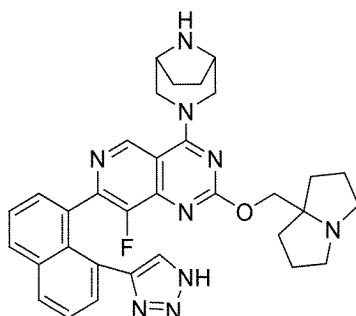
【0601】

ステップE. 4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-エチニルナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン。DMF（1mL）中の4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）-7-（8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン（45mg、63.8μmol、1当量）およびCsF（96.9mg、638μmol、23.5μL、10当量）の混合物を、15℃で3時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（10mL）で希釈し、水（3×5mL）で洗浄した。合わせた有機層を、ブライン（5mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150×25 mm×5μm、移動相：[水（10mM NH₄HCO₃）-ACN]、B%：28%~58%、10分）によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-エチニルナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン（6.17mg、収率17%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, クロロホルム-d）δ=8.99（s, 1H）, 8.03-7.92（m, 2H）, 7.75（dd, J=1.2, 7.2Hz, 1H）, 7.64-7.56（m, 2H）, 7.46（dd, J=7.2, 8.0Hz, 1H）, 4.73-4.50（m, 2H）, 4.32-4.15（m, 2H）, 3.72-3.53（m, 4H）, 3.24-3.07（m, 2H）, 2.72-2.60（m, 2H）, 2.56（s, 1H）, 2.21-2.07（m, 2H）, 1.94-1.75（m, 10H）; LCMS [ESI, M+1] : 549.

【0602】

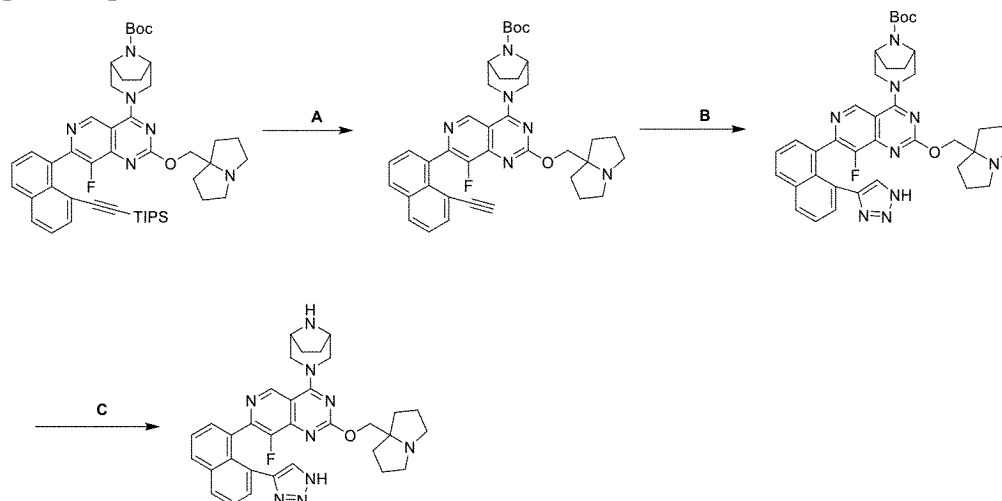
実施例180

【化298】



7-（8-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ナフタレン-1-イル）-4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド

[4, 3-d] ピリミジン
【化299】



ステップA. (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。DMF (1mL) 中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (30mg、37.3 μ mol、1.0当量) およびCsF (28.3mg、186 μ mol、5.0当量) を、15℃で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (10mL) で希釈し、水 (3×5mL) で洗浄した。有機層を、ブライン (5mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (24mg、収率99%) を黄色の油として得ると、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS [ESI, M+1] : 649.

【0603】

ステップB. (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。CHCl₃ (1mL) 中の(1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (50mg、77.1 μ mol、1.0当量) の溶液に、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート (2.87mg、7.71 μ mol、0.1当量) およびベンジルN-ジアゾカルバメート (27.3mg、154 μ mol、2.0当量) を添加した。混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150×25mm×10 μ m、移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]、B% : 22%~52%、10分) によって精製して、(1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-

7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザ
ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(10mg、収率15%、TFA)
を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ =8
.97(s,1H),8.10(dd,J=1.6,7.8Hz,1H),8.05(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),
7.76-7.64(m,2H),7.63-7.50(m,2H),7.13(s,1H),4.85(d,J=12.0Hz,1H)
,4.71-4.22(m,5H),3.89(br s,2H),3.83-3.74(m,1H),3.67-3.54(m,1H),
3.19-3.01(m,2H),2.61-2.46(m,1H),2.41-2.23(m,3H),2.22-2.08(m,2H),
2.06-1.74(m,6H),1.53(s,9H). LCMS[ESI,M+1]:692.

10

【0604】

ステップC. 7-(8-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)-4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。アセトニトリル(100 μ l)中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-(8-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(10mg、12.4 μ mol、1.0当量、TFA)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、100 μ l)を添加した。混合物を10℃で30分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をアセトニトリル(2.0mL)で希釈した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でpH約7に調節した。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μ m、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:12%~42%、9分)によって精製して、7-(8-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)-4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(2.73mg、収率36%)を灰色がかった白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ =8.87(s,1H),8.2(t,J=7.6Hz,2H),7.80-7.63(m,3H),7.53(d,J=6.4Hz,1H),7.36(s,1H),4.95(br s,1H),4.72-4.50(m,3H),4.14-3.97(m,3H),3.81-3.62(m,3H),3.31-3.23(m,2H),2.39-2.02(m,12H). LCMS[ESI,M+1]:592. SFC分析:カラム:Chiralcel OD-3 50 $\times$ 4.6mm ID、3 μ m、移動相:CO₂については相A、およびMeOHについては相B(0.05%DEA)、勾配溶出:CO₂中40%MeOH(0.05%DEA)、流量:3mL/分、波長:220nm、カラム温度:35℃、背圧:100バール。

20

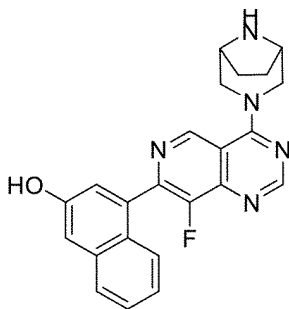
30

【0605】

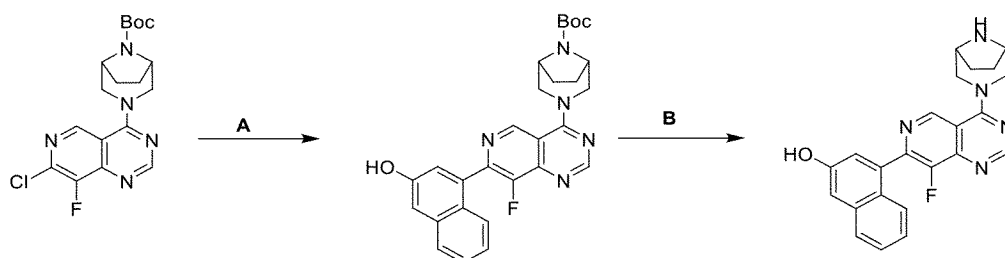
実施例181

40

【化 3 0 0】



4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール
【化 3 0 1】



ステップ A. (1 R, 5 S) -tert-ブチル 3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (5 mL) および水 (0. 5 mL) 中の (1 R, 5 S) -tert-ブチル 3- (7-クロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (200 mg、508 μ mol、1. 0 当量)、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) ナフタレン-2-オール (206 mg、762 μ mol、1. 5 当量)、および Cs_2CO_3 (414 mg、1. 27 mmol、2. 5 当量) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58. 7 mg、50. 8 μ mol、0. 1 当量) を添加した。混合物を 100℃で 3 時間攪拌した。完了後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、逆相クロマトグラフィー (0. 1% ギ酸) によって精製して、(1 R, 5 S) -tert-ブチル 3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (180 mg、収率 71%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10. 10 (br s, 1H), 9. 33 (s, 1H), 8. 74 (s, 1H), 7. 80 (d, J = 8. 0 Hz, 1H), 7. 56 (br d, J = 8. 4 Hz, 1H), 7. 44 (dt, J = 0. 9, 7. 5 Hz, 1H), 7. 30 (dd, J = 2. 4, 13. 3 Hz, 2H), 7. 24 (ddd, J = 1. 2, 6. 8, 8. 4 Hz, 1H), 4. 63 (br d, J = 12. 4 Hz, 2H), 4. 28 (br s, 2H), 3. 70 (br d, J = 12. 4 Hz, 2H), 1. 90-1. 76 (m, 2H), 1. 66 (br d, J = 7. 6 Hz, 2H), 1. 47 (s, 9H). LCMS [ESI, $M+1$] : 502.

【0 6 0 6】

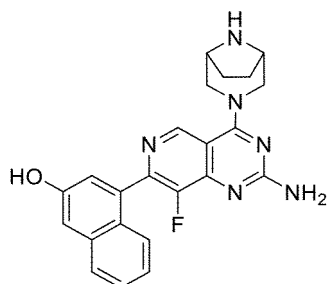
ステップ B. 4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール。アセトニトリル (2 mL) 中の (1 R, 5 S) -tert-ブチル 3

- (8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d]
 ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボ
 キシレート (160mg、319 μmol 、1.0当量) の溶液に、HCl / ジオキサン
 (4M、1mL、12.5当量) を滴下で添加した。混合物を15℃で1時間攪拌した。
 混合物を真空中で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: Shim-pack C
 18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm 、移動相: [水 (0.225%ギ酸) - ACN]、B%:
 5% ~ 35%、10分) によって精製し、凍結乾燥させて、4-(4-(1R, 5S)
 -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロピリド [
 4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール (51.7mg、収率39
 %) を灰色がかった白色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ
 = 9.39-9.18 (m, 1H), 8.93-8.69 (m, 1H), 7.77 (d,
 J=8.0Hz, 1H), 7.55 (br d, J=8.4Hz, 1H), 7.49-7
 .40 (m, 1H), 7.31 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.29-7.21 (m
 , 2H), 4.89 (br s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.90 (br
 dd, J=4.0, 13.6Hz, 2H), 2.11-1.88 (m, 4H). LCMS
 [ESI, M+1]: 402.

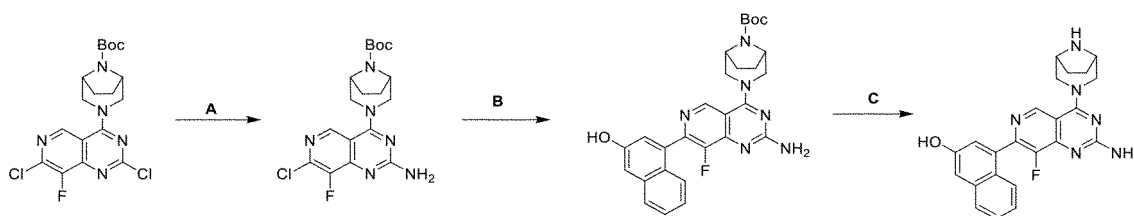
【0607】

実施例182

【化302】



4-[2-アミノ-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)
 -8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル] ナフタレン-2-オール
 【化303】



ステップA. tert-ブチル 3-(2-アミノ-7-クロロ-8-フルオロ-ピリド
 [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オク
 タン-8-カルボキシレート. i-PrOH (1.5mL) 中の tert-ブチル (1R,
 5S) - 3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4
 -イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0
 .3g、700 μmol 、1.0当量) の懸濁液に、NH₃H₂O (1.96g、14.
 0mmol、2.16mL、20当量) を滴下で添加した。得られた混合物を70℃まで
 加熱し、70℃で6時間、密封されたチューブ中で攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。
 残留物を、逆相クロマトグラフィー [水 (0.1%ギ酸) / アセトニトリル] によって精
 製した。所望の画分を収集し、固体NaHCO₃で中和し、真空下で濃縮して、MeCN
 を除去し、酢酸エチル (2 $\times$ 20mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、
 真空下で濃縮して、tert-ブチル-3-(2-アミノ-7-クロロ-8-フルオロ-

ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、収率34%) を黄色の固体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.62 (s, 1H), 7.48-6.92 (m, 2H), 4.47-4.27 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) .

【0608】

ステップB. tert-ブチル3-[2-アミノ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (2 mL) および H₂O (0.4 mL) 中の tert-ブチル-3-(2-アミノ-7-クロロ-8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0.09 g、220 μmol、1.0 当量)、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) ナフタレン-2-オール (101 mg、374 μmol、1.7 当量)、Pd(PPh₃)₄ (25.4 mg、22.0 μmol、0.1 当量)、および Cs₂CO₃ (143 mg、440 μmol、2.0 当量) の混合物を、脱気し、次いで、N₂ 下で、100℃まで7時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を水 (3 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×5 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、逆相クロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル] によって精製した。所望の画分を収集し、固体 NaHCO₃ で中和し、真空下で濃縮して、MeCN を除去し、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、tert-ブチル3-[2-アミノ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (102 mg、収率77%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.93 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.51-4.34 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.46 (s, 9H) .

【0609】

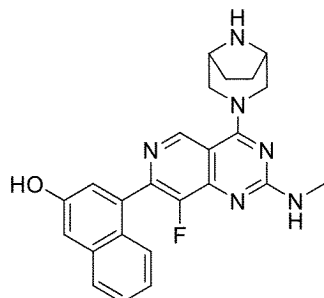
ステップC. 4-[2-アミノ-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル] ナフタレン-2-オール。DCM (90 μL) 中の tert-ブチル3-[2-アミノ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (97 mg、161 μmol、1.0 当量) の溶液に、TFA (276 mg、2.42 mmol、179 μL、15 当量) を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (3 mL) で中和し、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm、移動相: [水 (0.225% ギ酸) - ACN]、B% : 1%~26%、10分) によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、4-[2-アミノ-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル] ナフタレン-2-オール (43.7 mg、収率58%、ギ酸) を得た。黄色の固体; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) : δ 8.47 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.29 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.45-4.37 (m,

2 H), 4.12–4.05 (m, 2 H), 3.67 (br d, $J=14.0$ Hz, 2 H), 1.98–1.87 (m, 2 H), 1.86–1.72 (m, 2 H); LCMS [ESI, $M+1$]: 417.

【0610】

実施例 183

【化304】

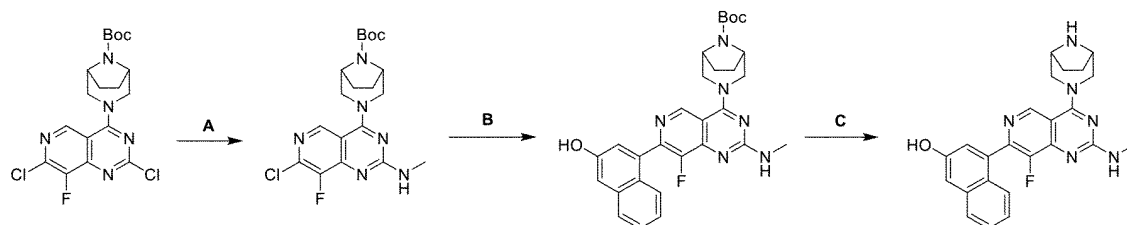


10

4-[4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(メチルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ナフタレン-2-オール

【化305】

20



ステップA. tert-ブチル-3-[7-クロロ-8-フルオロ-2-(メチルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(1.0 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.1 g、233 μ mol、1.0当量)の溶液に、メタンアミン(THF中2 M、1.17 mL、10当量)を添加した。混合物を、15℃で2時間、密封されたチューブ中で攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、tert-ブチル-3-[7-クロロ-8-フルオロ-2-(メチルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(102 mg、収率98%)を黄色の固体として得ると、それをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。LCMS [ESI, $M+1$]: 423.

30

【0611】

40

ステップB. tert-ブチル3-[8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-2-(メチルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(1.4 mL)およびH₂O(0.14 mL)中のtert-ブチル-3-[7-クロロ-8-フルオロ-2-(メチルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(75.0 mg、177 μ mol、1.0当量)、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)ナフタレン-2-オール(71.9 mg、266 μ mol、1.5当量)、Cs₂CO₃(144 mg、443 μ mol、2.5当量)、およびPd(PPh₃)₄(20.5 mg、17.8 μ mol、0.1当量)の混合物を、脱気し、次いで、N₂

50

下で、90℃まで3時間加熱した。完了後、反応混合物を1mLの水に注ぎ入れ、酢酸エチル（1mL×2）で抽出した。合わせた有機相を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、分取TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝1：1）によって精製して、tert-ブチル3-[8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-2-(メチルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（40mg、収率31%）を黄色の固体として得た。R_f=0.67（1/1の石油エーテル／酢酸エチル）；LCMS[ESI, M+1]：531.

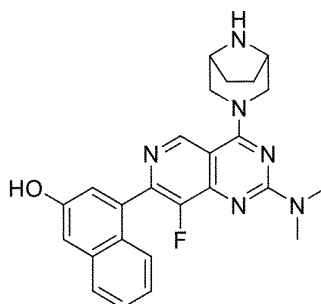
【0612】

ステップC. 4-[4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(メチルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ナフタレン-2-オール。ACN（0.2mL）中のtert-ブチル3-[8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-2-(メチルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（40mg、75.4μmol、1.0当量）の混合物に、HCl・ジオキサン（4.0M、0.4mL、21当量）を添加した。混合物を15℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空中で濃縮した。pHを、飽和Na₂CO₃溶液で8に調節した。水層を、混合した混合物（酢酸エチル／メタノール＝10/1、1.5mL×2）で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：[水（10mM NH₄HCO₃）-ACN]、B%：15%～45%、10分）によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、4-[4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(メチルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ナフタレン-2-オール（12.7mg、収率38%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 8.90（s, 1H）, 7.79-7.72（m, 1H）, 7.70（br d, J=8.4Hz, 1H）, 7.50-7.42（m, 1H）, 7.41-7.35（m, 1H）, 7.27-7.20（m, 2H）, 5.96-5.75（m, 1H）, 4.62-4.26（m, 2H）, 3.69-3.46（m, 4H）, 3.02（br s, 3H）, 1.84-1.76（m, 4H）；LCMS[ESI, M+1]：431.

【0613】

実施例184

【化306】



4-[4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル]ナフタレン-2-オール

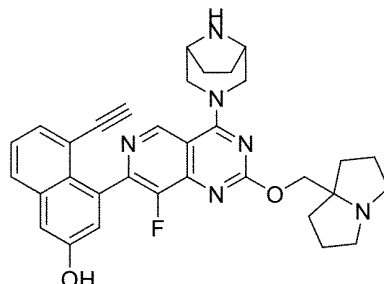
ジメチルアミンを、白色の固体として、メチルアミンの代わりに用いて、実施例183に従って合成した（15.0mg、収率24%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 8.87（s, 1H）, 7.67（br d, J=8.4Hz, 1H）, 7.63（d, J=8.0Hz, 1H）, 7.40-7.35（m, 1H）, 7.33-7.31（m, 1H）, 7.26-7.21（m, 1H）, 7.14-7.11（m, 1H）,

4.45-4.36 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 1.87-1.78 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 445.

【0614】

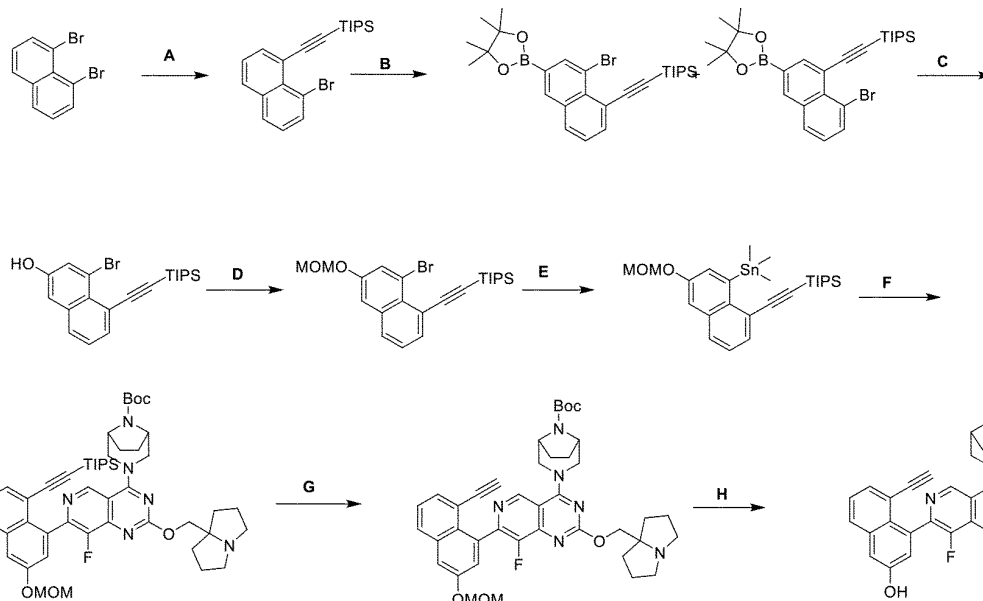
実施例185

【化307】



10

4-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール
【化308】



20

30

ステップA. ((8-ブロモナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン。TEA (650 mL) 中のエチニル(トリイソプロピル)シラン (25.51 g、140 mmol、31.4 mL、1.0 当量)、1,8-ジブロモナフタレン (40 g、140 mmol、1.0 当量)、CuI (2.66 g、14.0 mmol、0.1 当量)、PPh₃ (3.67 g、14.0 mmol、0.1 当量)、およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (4.91 g、6.99 mmol、0.05 当量) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(800 mL)で希釈し、水(3×500 mL)で洗浄した。有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1)によって精製して、ブロモナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (51 g、収率94%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ=7.87-7.85 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.26

40

50

−7.24 (m, 1H), 1.18 −1.15 (m, 21H).

【0615】

ステップB. ((8-ブロモ-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)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン。THF (200 mL) 中のブromoナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (15 g, 38.7 mmol, 1.0 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (12.4 g, 96.8 mmol, 14.0 mL, 2.5 当量)、1,5-シクロオクタジエン) (メトキシ) イリジウム (I) 二量体 (2.57 g, 3.87 mmol, 0.1 当量)、4-tert-ブチル-2-(4-tert-ブチル-2-ピリジル)ピリジン (1.25 g, 4.65 mmol, 0.12 当量) の混合物を、グローブボックス中で脱気し、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、60℃で10時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、((8-ブロモ-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)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシランおよび[8-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)-1-ナフチル]エチニルトリイソプロピルシラン (20 g、粗製) の混合物を茶色の油として得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0616】

ステップC. 4-ブロモ-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-オール。H₂O (150 mL) およびTHF (300 mL) 中の[8-ブロモ-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)-1-ナフチル]エチニルトリイソプロピルシラン and [8-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)-1-ナフチル]エチニルトリイソプロピルシラン (20 g, 39.0 mmol, 1.0 当量) の溶液に、H₂O₂ (36.3 g, 320 mmol, 30.8 mL, 純度30%、8.2 当量) およびAcOH (161 g, 2.69 mol, 154 mL, 69 当量) を添加した。混合物を10℃で1時間攪拌した。完了すると、反応混合物を、飽和NaHSO₃溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~3/1) によって精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1%ギ酸)/アセトニトリル] によってさらに精製した。SFCクロマトグラフィーは、ピーク1 (保持時間: 1.223分) /ピーク2 (保持時間: 1.429分) = 66/33を示した。残留物を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm×50 mm, 10 μm)、移動相: [0.1% NH₃ H₂O IPA]、B%: 25%~25%、2.7分; 135分) によって分離して、4-ブロモ-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-オール (ピーク1、1.5 g、収率9.54%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.73 −7.72 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, J=2.8 Hz, 1H), 1.20 −1.16 (m, 21H).

【0617】

ステップD. ((8-ブロモ-6-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン。DCM (20 mL) 中の4-ブロモ-5-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ナフタレン-2-オール (1 g, 2.48 mmol, 1.0 当量) の溶液に、DIEA (961 mg, 7.44 mmol, 1.30 mL, 3.0 当量) およびメトキシメチルクロリド (299 mg, 3.72 mmol, 282 μL, 1.5 当量) を添加した。混合物を0℃で30分間攪拌した。完了すると、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、

カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～5／1) によって精製して、(8-ブロモ-6-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン(900mg、収率81%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=7.76-7.74(m, 2H), 7.60(d, J=2.8Hz, 1H), 7.37-7.35(m, 2H), 5.27(s, 2H), 3.53(s, 3H), 1.20-1.16(m, 21H).

【0618】

ステップE. トリイソプロピル((6-(メトキシメトキシ)-8-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-1-イル)エチニル)シラン。トルエン(20mL)中の2-[8-ブロモ-6-(メトキシメトキシ)-1-ナフチル]エチニルトリイソプロピルシラン(1.10g、2.46mmol、1.0当量)、トリメチル(トリメチルスタンニル)スタンナン(4.03g、12.29mmol、2.55mL、5当量)、Pd(PPh₃)₄(284mg、246μmol、0.1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、110℃で12時間攪拌した。完了すると、反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)／アセトニトリル]によって精製して、トリイソプロピル((6-(メトキシメトキシ)-8-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-1-イル)エチニル)シラン(300mg、収率23%)を黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=7.76-7.72(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.38-7.34(m, 2H), 5.30(s, 2H), 3.54(s, 3H), 1.20-1.18(m, 21H), 0.49(s, 9H).

【0619】

ステップF. (1R, 5S)-tert-ブチル-3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(3-(メトキシメトキシ)-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン(3mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150mg、281.4μmol、1.0当量)、トリイソプロピル((6-(メトキシメトキシ)-8-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-1-イル)エチニル)シラン(299mg、563μmol、2.0当量)、CuI(16.1mg、84.4μmol、0.3当量)、BINAP(35.0mg、56.3μmol、0.2当量)、およびPd(dppf)Cl₂(20.6mg、28.1μmol、0.1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、100℃で12時間攪拌した。完了すると、反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)／アセトニトリル]によって精製して、(1R, 5S)-tert-ブチル-3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(3-(メトキシメトキシ)-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(60mg、収率18.24%)を黄色の固体として得た。LCMS[ESI, M+1]: 865.

【0620】

ステップG. (1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-(8-エチニル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1

H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DMF(1 mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル-3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50.0 mg、57.8 μmol 、1.0当量)の溶液に、CsF(87.8 mg、578 μmol 、21.3 μL 、10当量)を添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、水(3×5 mL)で洗浄した。合わせた有機層を、飽和ブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル]によって精製して、(1R,5S)-tert-ブチル-3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(30 mg、収率72.50%)を茶色の固体として得た。LCMS[ESI, M+1]: 709.

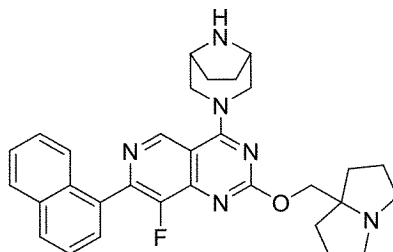
【0621】

ステップH. 4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール。(1R,5S)-tert-ブチル-3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(25.0 mg、35.3 μmol 、1.0当量)およびHCl/MeOH(4M、300 μL 、34当量)の混合物を、10℃で20分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm 、移動相:[水(0.225%ギ酸-ACN)、B%:2%~32%、10分]によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール(2.12 mg、収率8.8%、2FA)を茶色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ =9.09(s, 1H), 8.49(br s, 2H), 7.83(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.51(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.42-7.34(m, 2H), 7.16(d, J=2.8 Hz, 1H), 4.72-4.61(m, 4H), 4.04(s, 2H), 3.90(m, 2H), 3.72-3.68(m, 2H), 3.26(m, 2H), 3.04(s, 1H), 2.33-1.98(m, 12H). LCMS[ESI, M+1]: 565.

【0622】

実施例186

【化309】



10

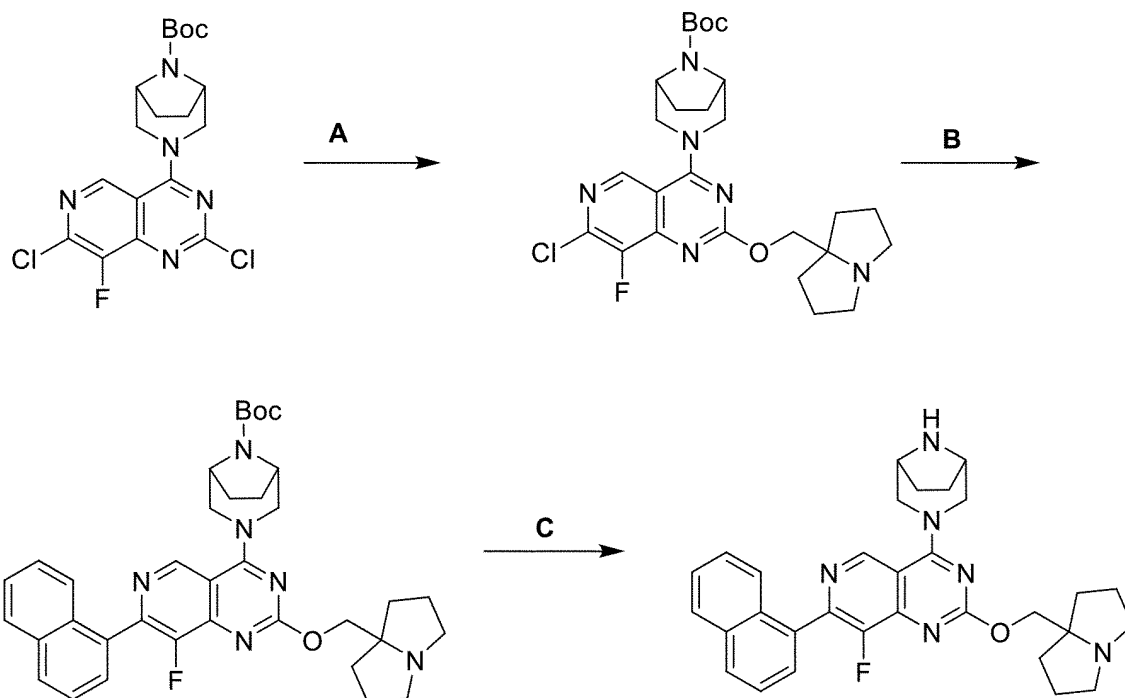
20

30

40

50

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン
【化310】



10

20

ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(6mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(300mg、700μmol、1.0当量)および(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(247mg、1.75mmol、2.5当量)の混合物に、DIEA(272mg、2.10mmol、366μL、3.0当量)を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(6mL)および水(6mL)で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層を、飽和ブライン(7mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(ギ酸、0.1%)／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(245mg、収率65%)を黄色の固体として得た。LCMS[ESI, M+1]: 533。

30

【0623】

40

ステップB. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(3mL)およびH₂O(1mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(215mg、403μmol、1.0当量)、1-ナフチルボロン酸(208mg、1.21mmol、3.0当量)、およびCs₂CO₃(394mg、1.21mmol、3.0当量)の混合物に、Pd(PPh₃)₄(46.6mg、40.3μmo

50

し、0.10当量)をN₂下で添加した。混合物を90℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(6mL)および水(7mL)で希釈した。水相を酢酸エチル(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層を、飽和ブライン(8mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(ギ酸、0.1%)／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(281mg、収率82%)を黄色の固体として得た。LCMS[ESI, M+1]: 625.

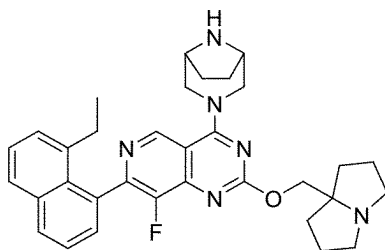
【0624】

ステップC. 4-((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-7-(ナフタレン-1-イル) - 2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。アセトニトリル(1.5mL)中のtert-ブチル(1R, 5S) - 3-(8-フルオロ-7-(ナフタレン-1-イル) - 2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150mg、175μmol、1.0当量)の混合物に、HCl・ジオキサン(4M、3mL、68当量)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。次いで、pH値を、飽和Na₂CO₃溶液で9に調節し、混合物をメタノール(2×6mL)で洗浄し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相: [水(10mM NH₄HCO₃) - ACN]、B%: 30%~60%、10分)によって2回精製して、表題化合物(22.5mg、収率24%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ=9.10(s, 1H), 7.95(dd, J=7.6, 18.0Hz, 2H), 7.85-7.80(m, 1H), 7.68(d, J=7.2Hz, 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.55-7.42(m, 2H), 4.61(br d, J=11.2Hz, 2H), 4.21(s, 2H), 3.72-3.60(m, 4H), 3.18-3.07(m, 2H), 2.71-2.60(m, 2H), 2.17-2.07(m, 2H), 1.92-1.81(m, 8H), 1.73-1.64(m, 2H); LCMS[ESI, M/2+1, M+1]: 263, 525.

【0625】

実施例187

【化311】



4-((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 7-(8-エチルナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

10

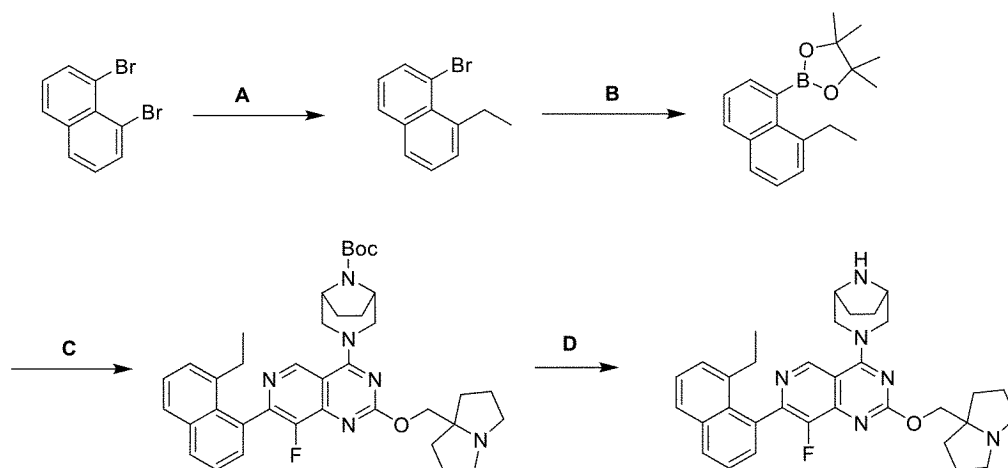
20

30

40

50

【化 3 1 2】



10

ステップ A. 1-ブromo-8-エチル-ナフタレン。THF (75 mL) 中の 1, 8-ジブromonaフタレン (10 g、34.9 mmol、1.0 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (1.79 g、2.45 mmol、0.07 当量) の混合物に、ZnEt₂ (1 M、17.5 mL、0.5 当量) を -78℃ で添加し、混合物を 20℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) を抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮した。粗生成物を、石油エーテル (50 mL) を用いて、25℃ で 20 分間粉碎し、次いで、濾過し、石油エーテル (20 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィー (0.1% 酢酸条件) によって精製して、1-ブromo-8-エチル-ナフタレン (3.3 g、収率 38%) を得た。黄色の油; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.70 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 2H), 7.12–7.04 (m, 1H), 3.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

20

【0626】

ステップ B. 2-(8-エチル-1-ナフチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。DMF (12 mL) 中の 1-ブromo-8-エチル-ナフタレン (600 mg、2.55 mmol、1.0 当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.62 g、6.38 mmol、2.5 当量)、KOAc (1.50 g、15.3 mmol、6.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (187 mg、255 μmol、0.1 当量) の混合物を、N₂ 下で、80℃ で 12 時間撹拌した。混合物を酢酸エチル (20 mL)、水 (20 mL) で希釈し、分離した。有機層を、水 (3×15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0) によって精製して、2-(8-エチル-1-ナフチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (450 mg、収率 60%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.88 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.76–7.61 (m, 2H), 7.48–7.37 (m, 3H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

【0627】

ステップ C. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシク

50

ロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (5. 0 mL) および H_2O (1. 0 mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (200 mg、375 μ mol、1. 0 当量)、2-(8-エチル-1-ナフチル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (265 mg、938 μ mol、2. 5 当量)、 $Pd(PPh_3)_4$ (43. 4 mg、37. 5 μ mol、0. 1 当量)、 Cs_2CO_3 (367 mg、1. 13 mmol、3. 0 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 で 3 回パージし、次いで、混合物を、 N_2 雰囲気下で、90℃で 10 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 15 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 0/1) によって精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0. 1% ギ酸) / アセトニトリル] によってさらに精製して、表題化合物 (40 mg、収率 15%) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M+1]: 653.

【0628】

ステップ D. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。アセトニトリル (0. 5 mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (45 mg、68. 9 μ mol、1 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、1. 0 mL) を 0℃で添加し、混合物を 0℃で 30 分間撹拌した。混合物を濃縮し、水 (1. 0 mL) で希釈した。混合物の pH を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で約 8 に調節し、ジクロロメタン (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters X bridge 150 × 2. 5 mm × 5 μ m、移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]、B%: 28% ~ 58%、10 分) によって精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。混合物を凍結乾燥させて、表題化合物 (15. 2 mg、収率 39%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ = 8. 99 (s, 1H), 7. 96 (d, J = 8. 0 Hz, 1H), 7. 80 (d, J = 8. 0 Hz, 1H), 7. 54-7. 41 (m, 3H), 7. 36 (d, J = 6. 8 Hz, 1H), 4. 65 (br d, J = 12. 0 Hz, 1H), 4. 52 (br d, J = 11. 6 Hz, 1H), 4. 23-4. 16 (m, 2H), 3. 72-3. 56 (m, 4H), 3. 15-3. 06 (m, 2H), 2. 69-2. 60 (m, 2H), 2. 49-2. 33 (m, 2H), 2. 14-2. 08 (m, 2H), 1. 94-1. 81 (m, 8H), 1. 72-1. 63 (m, 2H), 0. 96 (t, J = 7. 6 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1]: 553.

【0629】

実施例 188

10

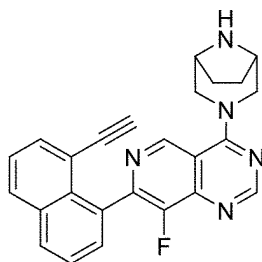
20

30

40

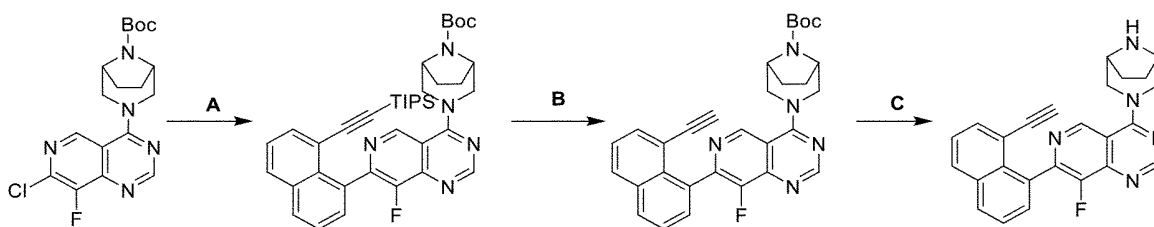
50

【化 3 1 3】



4 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチニル - 1 - ナフチル) - 8 - フルオロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【化 3 1 4】



ステップ A. tert-ブチル 3 - [8 - フルオロ - 7 - [8 - (2 - トリイソプロピルシリルエチニル) - 1 - ナフチル] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。トルエン (4 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - クロロ - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (200 mg、508 μmol 、1.0 当量)、トリイソプロピル ((8 - (トリメチルスタンニル) ナフタレン - 1 - イル) エチニル) シラン (359 mg、762 μmol 、1.5 当量)、CuI (29.0 mg、152 μmol 、0.30 当量)、および BINAP (63.2 mg、102 μmol 、0.20 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (37.2 mg、50.8 μmol 、0.10 当量) を N₂ 下で添加した。混合物を 95℃ で 14 時間攪拌した。完了後、混合物を濾過した。次いで、混合物を酢酸エチル (8 mL) および水 (10 mL) で希釈し、次いで、分離した。水相を、酢酸エチル (1 × 8 mL) で抽出し、有機層を、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (Al₂O₃、石油エーテル：酢酸エチル = 3 / 1 ~ 0 / 1) および逆相クロマトグラフィー [水 (ギ酸、0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、tert-ブチル 3 - [8 - フルオロ - 7 - [8 - (2 - トリイソプロピルシリルエチニル) - 1 - ナフチル] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (167 mg、収率 49%) を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1] : 666.

【0630】

ステップ B. tert-ブチル 3 - [7 - (8 - エチニル - 1 - ナフチル) - 8 - フルオロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。DMF (2 mL) 中の tert-ブチル 3 - [8 - フルオロ - 7 - [8 - (2 - トリイソプロピルシリルエチニル) - 1 - ナフチル] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (130 mg、195 μmol 、1.0 当量) の混合物に、CsF (297 mg、1.95 mmol、72.0 μL 、10 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 0.5 時間攪拌した。完了後、残留物を、逆相クロマトグラフィー [水 (ギ酸、0.1%) / アセトニトリル] によって直接精製して、tert-ブチル 3 - [7 - (8 - エチニル - 1 - ナフチル) - 8 - フルオロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4

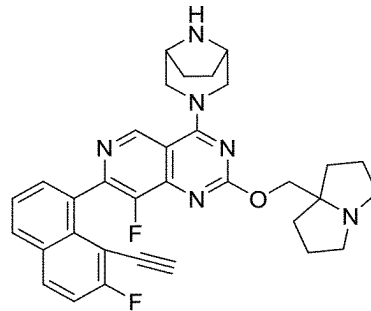
－イル]－3，8－ジアザビシクロ[3．2．1]オクタン－8－カルボキシレート（70mg、収率69％）を茶色の固体として得た。LCMS[ESI，M+1]：510．
[0631]

ステップC．4－（3，8－ジアザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル）－7－（8－エチニル－1－ナフチル）－8－フルオロ－ピリド[4，3－d]ピリミジン。アセトニトリル（1mL）中のtert－ブチル3－[7－（8－エチニル－1－ナフチル）－8－フルオロ－ピリド[4，3－d]ピリミジン－4－イル]－3，8－ジアザビシクロ[3．2．1]オクタン－8－カルボキシレート（70mg、137μmol、1．0当量）の溶液に、HCl・ジオキサン（4M、2mL、58当量）を0℃で添加した。混合物を0℃で0．5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。pHを、飽和Na₂CO₃溶液で9に調節し、混合物を酢酸エチル（10mL）で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相：[水（10mM NH₄HCO₃）－ACN]、B%：18％～48％、10分）によって精製して、4－（3，8－ジアザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル）－7－（8－エチニル－1－ナフチル）－8－フルオロ－ピリド[4，3－d]ピリミジン（35．7mg、収率63％）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃－d）δ＝9．12（s，1H），8．81－8．77（m，1H），8．04－7．95（m，2H），7．77（dd，J＝1．2，7．2Hz，1H），7．64－7．60（m，2H），7．48（dd，J＝7．2，8．0Hz，1H），4．69－4．56（m，2H），3．73－3．63（m，4H），2．49（s，1H），1．86－1．72（m，4H）；LCMS[ESI，M+1]：410．

[0632]

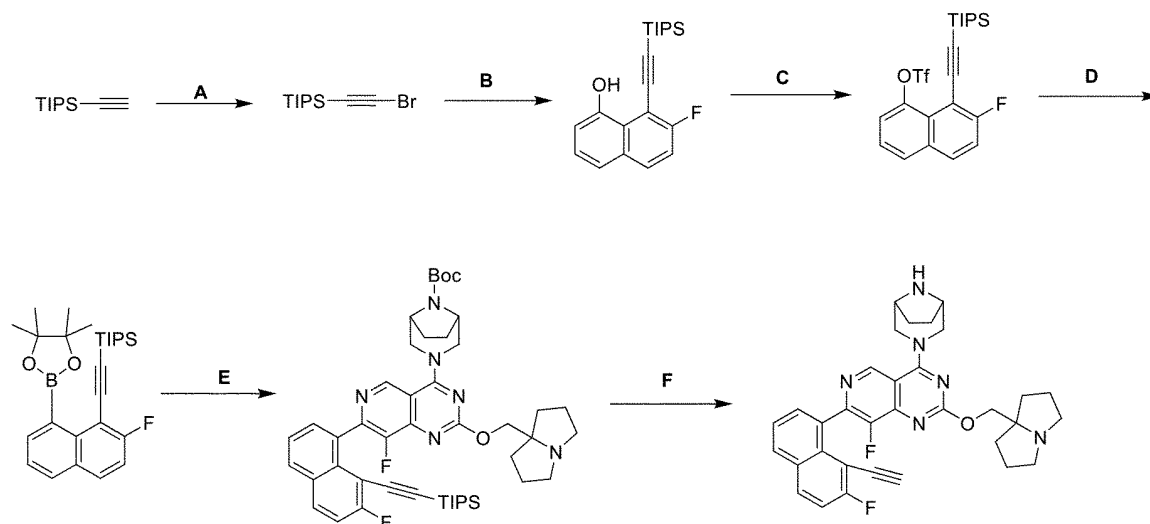
実施例189

[化315]



4－（（1R，5S）－3，8－ジアザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル）－7－（8－エチニル－7－フルオロナフタレン－1－イル）－8－フルオロ－2－（（テトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド[4，3－d]ピリミジン

【化 3 1 6】



ステップA. (ブromoエチニル) トリイソプロピルシラン。アセトン (30.0 mL) 中のエチニルトリイソプロピルシラン (1.00 g、5.48 mmol、1.23 mL、1.00 当量) の溶液に、NBS (1.13 g、6.36 mmol、1.16 当量)、続いて、硝酸銀 (93.1 mg、548 μmol、0.10 当量) を添加し、反応物を 25 °C で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を氷に注ぎ入れた。氷を溶かした後、水層を石油エーテル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(ブromoエチニル) トリイソプロピルシラン (1.20 g、収率 84%) を茶色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25–0.83 (m, 21 H)。

【0633】

ステップB. 7-フルオロ-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル) ナフタレン-1-オール。DCE (4.00 mL) 中の (ブromoエチニル) トリイソプロピルシラン (445 mg、1.70 mmol、1.20 当量) および 7-フルオロナフタレン-1-オール (230 mg、1.42 mmol、1.00 当量) の溶液に、炭酸カリウム (196 mg、1.42 mmol、1.00 当量)、酢酸ナトリウム (23.3 mg、284 μmol、0.20 当量)、およびジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II)二量体 (217 mg、355 μmol、0.25 当量) を添加した。混合物を 40 °C で 12 時間攪拌した。反応物を 25 °C まで冷却し、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) によって精製して、7-フルオロ-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル) ナフタレン-1-オール (450 mg、収率 93%) を茶色の固体として得た。LCMS [ESI, 2M+1]: 685.1。

【0634】

ステップC. [7-フルオロ-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル] トリフルオロメタンスルホネート。7-フルオロ-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル) ナフタレン-1-オール (450 mg、1.31 mmol、1.00 当量) の溶液に、DCM (5.00 mL) 中のDIEA (509 mg、3.94 mmol、687 μL、3.00 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (556 mg、1.97 mmol、325 μL、1.50 当量) を -40 °C で添加した。混合物を 25 °C で 0.5 時間攪拌した。混合物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 100/1) によって精製して、[7-フルオロ-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル] トリフルオロメタンスルホネート (560 mg、収率 90%) を得た。黄色の油; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 0.

8, 8.0 Hz, 1H), 7.80–7.75 (m, 1H), 7.74–7.70 (m, 1H), 7.69–7.66 (m, 1H), 1.22–1.10 (m, 21H).

【0635】

ステップD. 2-[2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフチル]エチニルトリイソプロピルシラン。ジオキサン(6.00 mL)中の[7-フルオロ-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル]トリフルオロメタンスルホネート(250 mg、527 μ mol、1.00当量)および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(200 mg、790 μ mol、1.50当量)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(38.5 mg、52.7 μ mol、0.10当量)および乾燥酢酸カリウム(103 mg、1.05 mmol、2.00当量)を、窒素雰囲気下で添加した。混合物を、窒素雰囲気下で、110℃で12時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取TLC(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1)によるカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-[2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフチル]エチニルトリイソプロピルシラン(80.0 mg、粗製)を赤色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (dd, J=6.0, 9.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.52 (dd, J=1.6, 6.8 Hz, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.24–1.21 (m, 2H), 1.14–1.09 (m, 19H).

【0636】

ステップE. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(0.80 mL)および水(0.10 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(94.2 mg、177 μ mol、1.00当量)および2-[2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフチル]エチニルトリイソプロピルシラン(80.0 mg、177 μ mol、1.00当量)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(20.4 mg、17.7 μ mol、0.10当量)、酸性フッ化カリウム(13.8 mg、177 μ mol、5.83 μ L、1.00当量)、および炭酸セシウム(173 mg、530 μ mol、3.00当量)を、窒素雰囲気下で添加した。混合物を100℃で6時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取TLC(SiO₂、ジクロロメタン/メタノール=10/1)によって精製して、表題化合物(25.0 mg、収率17%)を赤色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 823.3.

【0637】

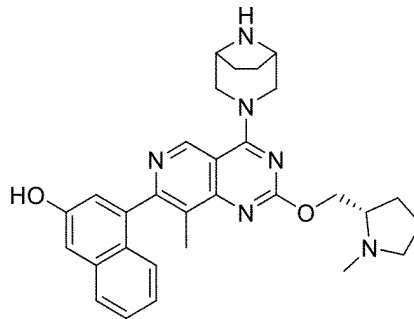
ステップF. 4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。DMF(0.50 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(25.0 mg、30.3 μ mol

l、1.00当量)の溶液に、フッ化セシウム(36.9mg、243 μ mol、8.96 μ L、8.00当量)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。残留物を、水(1.00mL)に注ぎ入れ、5分間攪拌した。水相を酢酸エチル(2 $\times$ 3mL)で抽出した。合わせた有機相を、ブライン(2 $\times$ 3mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。次いで、残留物をアセトニトリル(0.50mL)中に溶解し、HCl・ジオキサン(0.50mL)を添加した。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。得られた混合物を、水酸化アンモニウム(1.00mL)でpH約8に調節し、DMF(1.00mL)中に溶解した。混合物を、分取HPLC(中和条件カラム:Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μ m、移動相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%:28%~58%、10分)によって精製して、表題化合物(6.00mg、収率34%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.98(s, 1H), 7.99–7.92(m, 2H), 7.64–7.56(m, 2H), 7.34(t, J=8.8Hz, 1H), 4.70–4.51(m, 2H), 4.28–4.16(m, 2H), 3.68(br d, J=4.4Hz, 3H), 3.61(br d, J=12.8Hz, 1H), 3.20–3.07(m, 2H), 2.84(s, 1H), 2.72–2.58(m, 2H), 2.20–2.07(m, 2H), 1.93–1.80(m, 8H), 1.68–1.64(m, 2H); LCMS[ESI, M+1]:567.2.

【0638】

実施例190

【化317】



4-(4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-methyl-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)pyridine-3-yl)naphthalen-2-ol

10

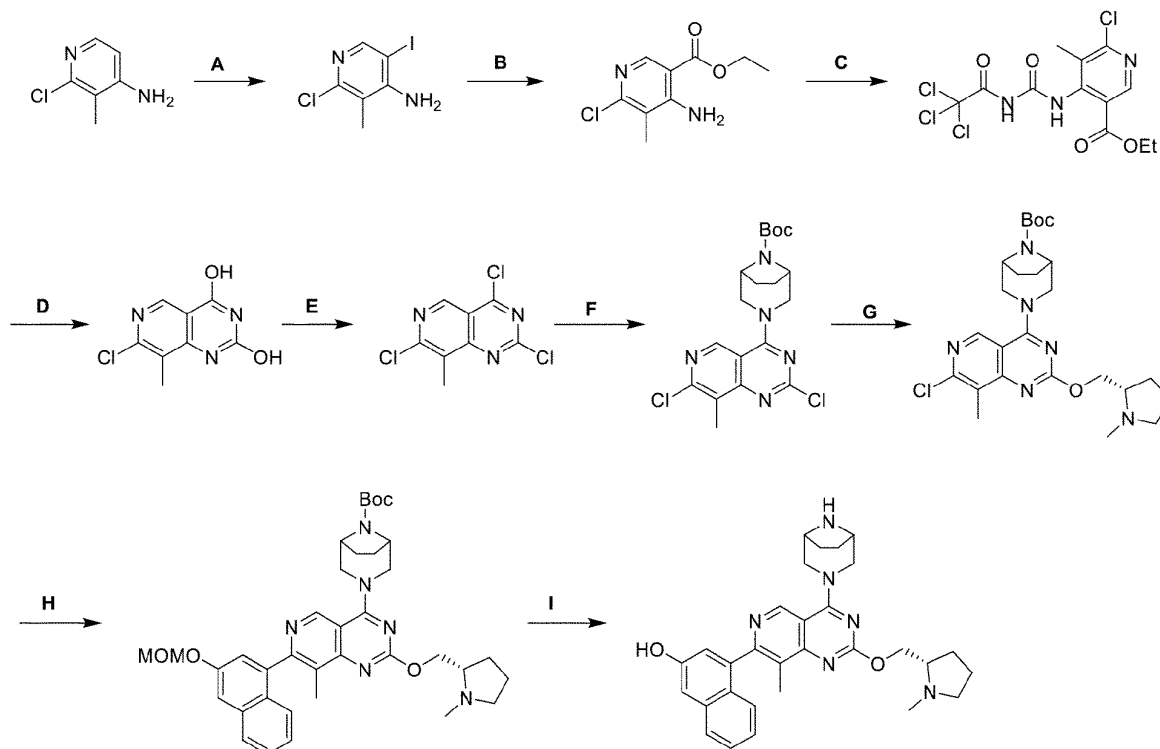
20

30

40

50

【化 3 1 8】



10

20

ステップ A. 2-クロロ-5-ヨード-3-メチルピリジン-4-アミン。アセトニトリル (25.0 mL) 中の 2-クロロ-3-メチルピリジン-4-アミン (1.00 g、7.01 mmol、1.00 当量) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (1.89 g、8.42 mmol、1.20 当量) を添加した。混合物を 70℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) によって精製して、2-クロロ-5-ヨード-3-メチルピリジン-4-アミン (760 mg、2.83 mmol、収率 40%) を得た。茶色の固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 6.25 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

30

【0639】

ステップ B. エチル-4-アミノ-6-クロロ-5-メチルニコチネート。エチルアルコール (25.0 mL) 中の 2-クロロ-5-ヨード-3-メチルピリジン-4-アミン (710 mg、2.64 mmol、1.00 当量) の溶液に、トリエチルアミン (5.16 g、51.0 mmol、7.10 mL、19.3 当量) および Pd(PPh₃)₂Cl₂ (186 mg、264 μmol、0.10 当量) を、窒素下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、一酸化炭素で数回パージした。混合物を、一酸化炭素 (15.0 psi) 下で、80℃ で 15 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1 ~ 2 : 1) によって精製して、エチル-4-アミノ-6-クロロ-5-メチルニコチネート (453 mg、2.11 mmol、収率 80%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

【0640】

ステップ C. エチル 6-クロロ-5-メチル-4-(3-(2,2,2-トリクロロアセチル)ウレイド)ニコチネート。THF (5.00 mL) 中のエチル-4-アミノ-6-クロロ-5-メチルニコチネート (450 mg、2.10 mmol、1.00 当量) の溶液に、2,2,2-トリクロロアセチルイソシアネート (474 mg、2.52 mmol、298 μL、1.20 当量) を添加した。混合物を 20℃ で 2 時間撹拌した。反応混

50

合物を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、メチル *tert*-ブチルエーテル (10.0 mL) を用いて粉碎して、エチル 6-クロロ-5-メチル-4-(3-(2, 2-トリクロロアセチル)ウレイド)ニコチネート (1.00 g、粗製) を白色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1] : 403.9.

【0641】

ステップD. 7-クロロ-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール。メチルアルコール (20.0 mL) 中のエチル 6-クロロ-5-メチル-4-(3-(2, 2-トリクロロアセチル)ウレイド)ニコチネート (1.00 g、2.48 mmol、1.00 当量) の溶液に、アンモニア (3.1 M、800 μ L、1.00 当量) を添加した。混合物を 20°C で 2 時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、7-クロロ-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール (1.05 g、粗製) を黄色の固体として得た。

【0642】

ステップE. 2, 4, 7-トリクロロ-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン。オキシ塩化リン (16.5 g、108 mmol、10.0 mL、25.3 当量) 中の 7-クロロ-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール (900 mg、4.25 mmol、1.00 当量) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.10 g、8.51 mmol、1.48 mL、2.00 当量) を添加した。混合物を 120°C で 2 時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=10:1~1:1) によって精製して、2, 4, 7-トリクロロ-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン (400 mg、1.60 mmol、収率 38%、純度 99%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 2.79 (s, 3H); LCMS [ESI, M+1] : 247.8.

【0643】

ステップF. (1R, 5S)-*tert*-ブチル 3-(2, 7-ジクロロ-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジクロロメタン (10.0 mL) 中の 2, 4, 7-トリクロロ-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン (300 mg、1.21 mmol、1.00 当量) の溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (312 mg、2.41 mmol、420 μ L、2.00 当量)、*tert*-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (256 mg、1.21 mmol、1.00 当量)、および 4 Å MS (300 mg) を添加した。混合物を -78°C で 0.5 時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=5:1~2:1) によって精製して、(1R, 5S)-*tert*-ブチル 3-(2, 7-ジクロロ-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (448 mg、1.06 mmol、収率 87%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 4.44 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.70-3.52 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.60 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

【0644】

ステップG. (1R, 5S)-*tert*-ブチル 3-(7-クロロ-8-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (5.00 mL) 中の (1R, 5S)-*tert*-ブチル 3-(2, 7-ジクロロ-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (290 mg、683 μ mol、1.00 当量) の溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (4

42 mg、3.42 mmol、595 μ L、5.00 当量) および [(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メタノール (394 mg、3.42 mmol、406 μ L、5.00 当量) を添加した。混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 0 : 1) によって精製して、(1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-クロロ-8-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (130 mg、249 μ mol、収率 36%、純度 96%) を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1] : 503.0.

【0645】

ステップ H. (1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-クロロ-8-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (110 mg、219 μ mol、1.00 当量)、2-[3-(メトキシメトキシ)-1-ナフチル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (229 mg、437 μ mol、2.00 当量)、炭酸カリウム (60.4 mg、437 μ mol、2.00 当量)、ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (14.3 mg、21.9 μ mol、0.10 当量) の混合物を、脱気し、窒素で 3 回パージした。混合物を、窒素雰囲気下で、120 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (10.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 10.0 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (10.0 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 0 : 1) によって精製して、(1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (35.0 mg、48.8 μ mol、収率 22%、純度 91%) を茶色の油として得た。LCMS [ESI, M+1] : 655.2.

【0646】

ステップ I. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル)-8-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール。アセトニトリル (0.50 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (15.0 mg、20.9 μ mol、1.00 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4.00 M、0.50 mL、95.6 当量) を添加した。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (HCl 条件および TFA 条件) によって精製して、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル)-8-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール (5.29 mg、8.17 μ mol、収率 39%、純度 96%、TFA) を黄色のガムとして得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (br s, 1H), 9.51-9.46 (m, 1H), 9.27 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.81-

10

20

30

40

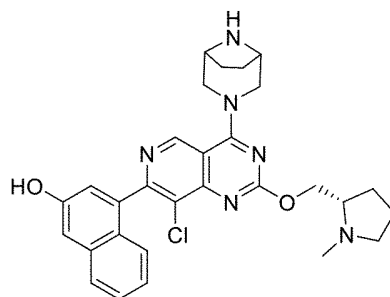
50

4.75 (m, 1H), 4.74–4.63 (m, 3H), 4.21 (br s, 2H), 3.92–3.84 (m, 3H), 3.17–3.12 (m, 1H), 2.97 (br s, 3H), 2.91–2.75 (m, 1H), 2.37–2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15–1.88 (m, 8H); LCMS [ESI, M+1]: 511.1.

【0647】

実施例191

【化319】

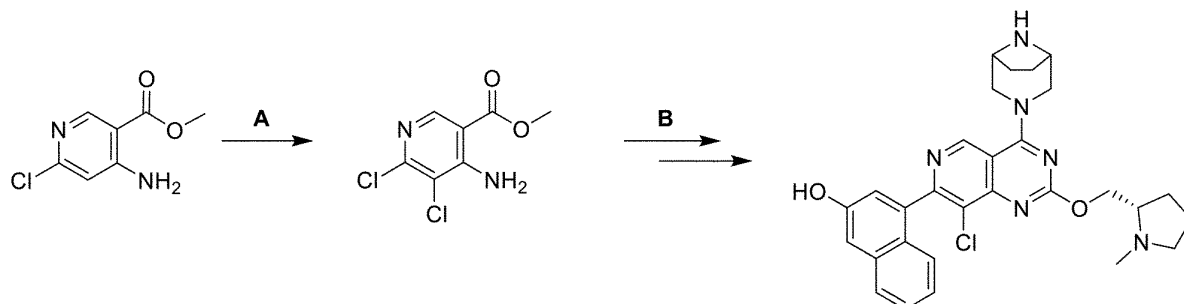


10

4-(4-(4-(1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-chloro-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)pyridin-5-yl)naphthalen-2-ol

20

【化320】



30

ステップA. メチル4-アミノ-5,6-ジクロロニコチネート。アセトニトリル(1.00mL)中のメチル4-アミノ-6-クロロ-ピリジン-3-カルボキシレート(100mg、536μmol、1.00当量)の溶液に、N-クロロスクシンイミド(286mg、2.14mmol、4.00当量)を添加した。混合物を50℃で2時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20:1)によって精製して、表題化合物(70.0mg、317μmol、収率59%)を得た。白色の固体; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ 8.64 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。

【0648】

ステップB. 4-(4-(4-(1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-chloro-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)pyridin-5-yl)naphthalen-2-ol。メチル4-アミノ-5,6-ジクロロニコチネートを、エチル4-アミノ-6-クロロ-5-メチルニコチネートの代わりに用いて、実施例190のステップB~Iに従って合成して、表題化合物(16.1mg、24.5μmol、収率33%、純度98.4%、TFA)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46–7.37 (m, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 1H), 7.09 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.84–4.76 (m, 1H), 4.73–4.65 (m, 3H), 4.22–4.18 (m, 2H), 3.91 (br d, J=13.6Hz

40

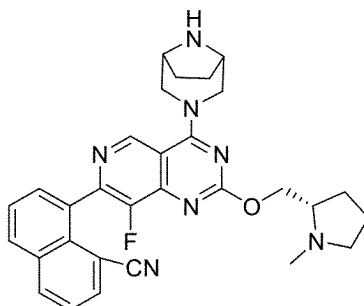
50

, 2 H), 3.89–3.84 (m, 1 H), 3.70–3.62 (m, 1 H), 3.18–3.12 (m, 1 H), 2.96 (br s, 3 H), 2.30–2.23 (m, 1 H), 2.10–2.02 (m, 1 H), 1.99–1.82 (m, 6 H); LCMS [ESI, M+1]: 531.3.

【0649】

実施例 192

【化321】



10

4-(4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethoxy)pyrid[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

20

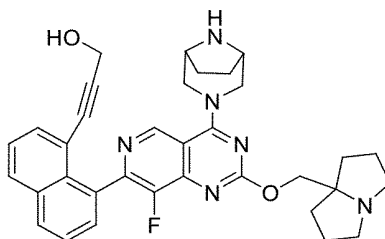
ステップGでS-プロリノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-yl)エタン-1-オールに用いて、およびステップHで8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-yl)-1-ナフトニトリルを、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-yl)ナフタレン-2-オールに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-(4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethoxy)pyrid[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol (15 mg, 36%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 524.3 (M+H).

【0650】

30

実施例 193

【化322】

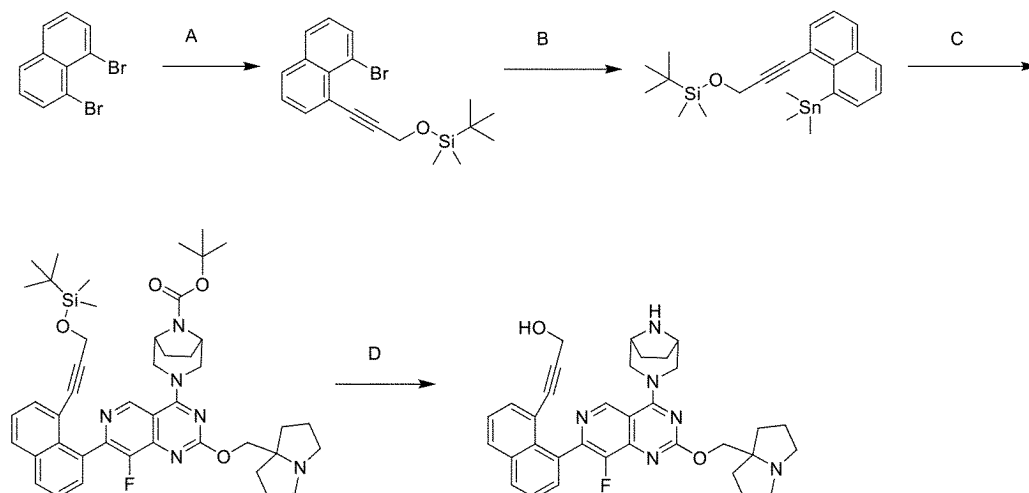


40

3-(8-(4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrid[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-ol

50

【化 3 2 3】



ステップA. ((3-(8-ブロモナフタレン-1-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン。1,8-ジブロモナフタレン(7.5 g、26 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.50 g、2.6 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.69 g、2.6 mmol)、およびtert-ブチルジメチル(2-プロピニルオキシ)シラン(5.4 g、31 mmol)の混合物に、トリエチルアミン(50 mL)を添加し、反応物をArで10分間スパージし、続いて、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.92 g、1.3 mmol)およびヨウ化銅(I)(0.50 g、2.6 mmol)を添加した。反応物を80℃まで3時間加熱した。追加のtert-ブチルジメチル(2-プロピニルオキシ)シラン(3 g)を添加し、反応物をさらに3時間攪拌した。反応物を水に注ぎ入れ、MTBEで抽出した。層を分離した。有機物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、溶出液としてヘキサンを使用するクロマトグラフィーに付して、不純な生成物を得た。残留物を、修飾剤として0.1%ギ酸を用いる50~>100%ACN/水を使用する逆分取HPLCによって精製して、((3-(8-ブロモナフタレン-1-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(1.0 g、2.7 mmol、収率10%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm. [0651]

ステップB. tert-ブチルジメチル((3-(8-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-1-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)シラン。Arの雰囲気下で、-78℃まで冷却したTHF(30 mL)中の((3-(8-ブロモナフタレン-1-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(1.0 g、2.7 mmol)の溶液に、ブチルリチウム(1.2 mL、2.9 mmol)を添加し、反応物を-78℃で30分間保持し、続いて、クロロトリメチルスタンナン(0.58 g、2.9 mmol)を添加した。反応物を室温まで温め、4時間攪拌した。反応物を水に注ぎ入れ、MTBEで抽出した。層を分離した。有機物を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、溶出液として0.2%ギ酸を用いる80~100%ACN/水を使用する逆分取HPLCによって精製して、所望の生成物(0.74 g、60%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.44 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm. [0652]

ステップC. tert-ブチル3-(7-(8-(3-((tert-ブチルジメチル

シリル) オキシ) プロブ-1-イン-1-イル) ナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。マイクロ波バイアル中のヨウ化銅 (I) (0. 011 g、0. 056 mmol)、BINAP (0. 023 g、0. 038 mmol)、PdCl₂ (dppf) -CH₂Cl₂ 付加物 (0. 015 g、0. 019 mmol)、tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0. 10 g、0. 19 mmol)、および tert-ブチルジメチル (3-(8-(トリメチルスタンニル) ナフタレン-1-イル) プロブ-2-イン-1-イル) オキシ) シラン (0. 22 g、0. 49 mmol) の混合物に、トルエン (2 mL) を添加し、スラリーを10分間 Ar でスパージした。反応物をキャッピングし、100℃まで一晩加熱した。反応物をカラムに直接充填し、1:1のDCM/EtOAc、続いて、修飾剤として0. 2% NH₄OHを用いる0~10% MeOH/DCMで溶出して、3-(7-(8-(3-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロブ-1-イン-1-イル) ナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (純度70%、0. 050 g、0. 063 mmol、収率34%) を得た。

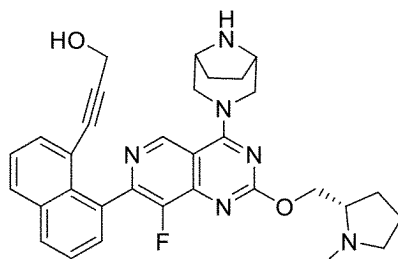
【0653】

ステップD. 3-(8-(4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-1-イル) プロブ-2-イン-1-オール。DCM (1 mL) 中の tert-ブチル 3-(7-(8-(3-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロブ-1-イン-1-イル) ナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0. 050 g、0. 063 mmol) の溶液に、TFA (0. 5 mL) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、材料を、修飾剤として0. 1% TFAを用いる0~95% ACN/水を使用するGilsonによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、EtOAcと飽和重炭酸塩とに分配した。層を分離した。有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、3-(8-(4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-1-イル) プロブ-2-イン-1-オール (0. 004 g、0. 0069 mmol、収率11%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 579. 3 (M+H) .

【0654】

実施例194

【化324】



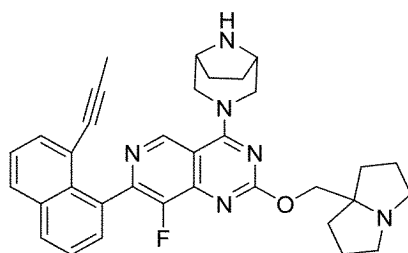
3-(8-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-1-イル)プロプ-2-イン-1-オール

tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート、tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例 193 に従って合成して、表題化合物 (11.4 mg、31%) を得た。LCMS (MM-ES + API, Pos): m/z 553.3 (M+H).

【0655】

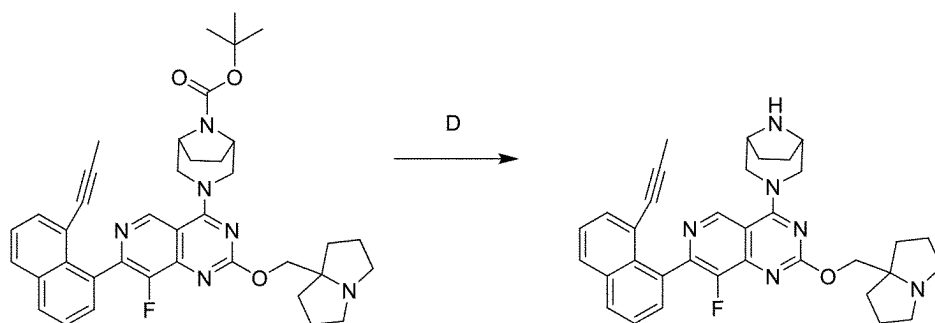
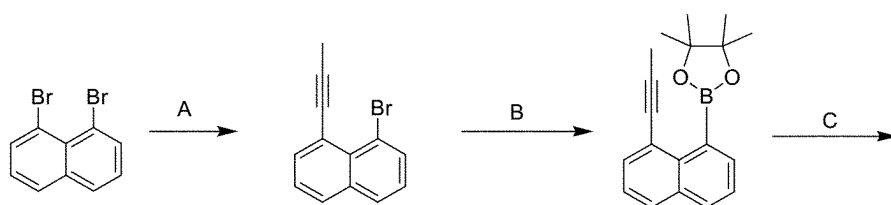
実施例 195

【化325】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化326】



ステップ A. 1-ブロモ-8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン。DMSO (40 mL) 中の 1, 8-ジブロモナフタレン (2.0 g、7.0 mmol) の溶液に、ブタ-2-イン酸 (0.71 g、8.4 mmol)、1, 4-ビス(ジフェニルホスファニル)ブタン (0.30 g、0.70 mmol)、2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-

オクタヒドロピリミド [1, 2-a] アゼピン (3.2 g、21 mmol)、およびトランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.25 g、0.35 mmol) を添加し、反応物を Ar で 10 分間スパージし、100℃まで 1 時間加熱した。反応物を冷却し、MTBE と水とに分配し、層を分離した。有機物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、溶出液として 0~50% DCM/ヘキサンを使用するクロマトグラフィーに付して、1-ブromo-8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン (0.40 g、1.6 mmol、収率 23%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (dd, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.38 (dd, J=8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.43 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm.

10

【0656】

ステップ B: 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。-78℃まで冷却した THF (15 mL) 中の 1-ブromo-8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン (0.39 g、1.6 mmol) の溶液に、ブチリチウム (0.70 mL、1.8 mmol) を添加し、反応混合物を -78℃で 20 分間攪拌し、続いて、2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.30 g、1.6 mmol) を添加した。反応物を室温まで 1 時間温めた。反応混合物を、水と MTBE とに分配し、層を分離した。有機物を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。材料を、溶出液として 0~50% DCM/ヘキサンを使用するクロマトグラフィーによって精製して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.30 g、1.0 mmol、収率 65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 1.44 (s, 12H) ppm.

20

【0657】

ステップ C. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (2 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (0.070 g、0.13 mmol) および 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.12 g、0.39 mmol) のスラリーに、K₂CO₃ (2M, 0.26 mL、0.53 mmol) を添加し、反応物を Ar で 10 分間スパージし、続いて、RuPhos Pd G3 (40 mg) を添加した。反応物を 90℃まで 2 時間加熱した。反応混合物を、1:1 の DCM/EtOAc、続いて、修飾剤として 0.2% NH₄OH を用いる 0~10% MeOH/DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (0.10 g、0.15 mmol、収率 115%) を得た。

30

40

【0658】

ステップ D. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-(プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。DCM (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5

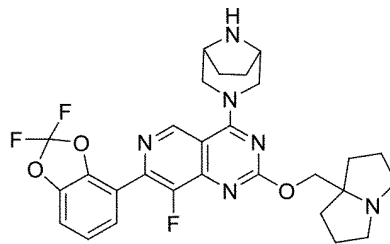
50

S) - 3 - (8-フルオロ-7-(8-(プロブ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.050g、0.0754mmol)の溶液に、TFA(0.5mL)を添加し、反応物を室温で1時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、材料を、修飾剤として0.2%TFAを用いる5~95%ACN/水で溶出するGilson逆分取HPLCによって精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、EtOAcと飽和NaHCO₃とに分配した。層を分離した。有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、4-(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-(プロブ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(0.0113g、0.0201mmol、収率26.6%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 563.3(M+H)。

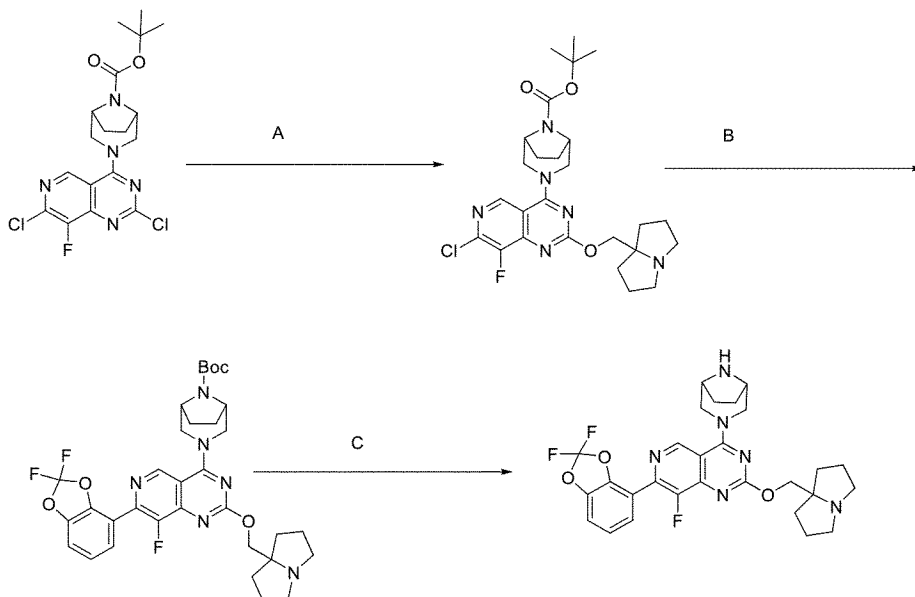
【0659】

実施例196

【化327】



4-(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソル-4-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン
【化328】



ステップA: tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8

ーカルボキシレート。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(1g、2. 33mmol)および1, 4-ジオキサン(23. 3mL)の混合物を、(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(0. 5g、3. 5mmol)および炭酸セシウム(2. 28g、7mmol)で、室温で処理した。混合物を95℃で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。濃縮物を、0%~10%DCM:MeOH(2%NH₄OH修飾剤として)で溶出するクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(0. 592g、1. 11mmol、収率47. 6%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 533. 3(M+H).

【0660】

ステップB: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(1. 9mL)中の2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキソール-4-ボロン酸(114mg、0. 563mmol)、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(100mg、0. 188mmol)、および炭酸カリウム(2M水溶液)(0. 281mL、0. 563mmol)を、攪拌棒を備えた圧力容器中で混合した。混合物をアルゴンで15分間スパージし、RuPhos Palladacycle Gen. 3(62. 8mg、0. 075mmol)を添加した。反応物を直ちにキャッピングし、90℃で一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却し、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(2%NH₄OHを用いる0%~15%MeOH/DCM)によって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(85mg、0. 13mmol、収率69. 2%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 655. 3(M+H).

【0661】

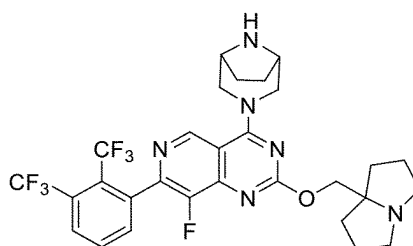
ステップC: 4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(85mg、0. 13mmol)を、DCM(1. 3mL)中に溶解し、TFA(0. 05mL、0. 65mmol)で処理した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、分取HPLC(Gilson、修飾剤として0. 1%TFAを用いる5~95%ACN)によって精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、DCMと1M NaOHとに分配し、層を分離した。合わせた有機物を、ブラインで

洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(55.2mg、0.1mmol、収率76.7%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 555.3 (M+H).

【0662】

実施例197

【化329】



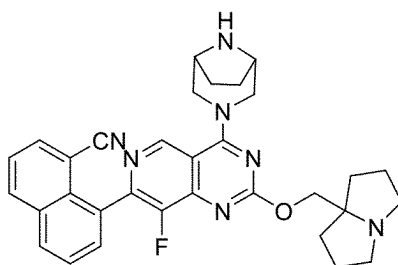
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2, 3-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

ステップBで(2, 3-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を、2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキサール-4-ボロン酸の代わりに用いて、実施例196に従って合成して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2, 3-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(39.3mg、0.06mmol、収率29.5%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 611.2 (M+H).

【0663】

実施例198

【化330】



8-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-1-ナフトニトリル

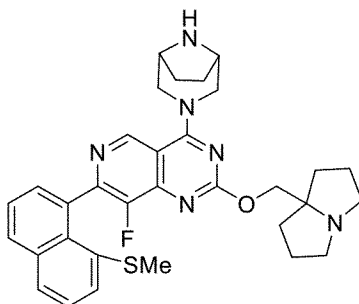
ステップBで8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフトニトリルを、2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキサール-4-ボロン酸の代わりに、およびメタンスルホナート(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)を、RuPhos Palladacycle Gen. 3の代わりに用いて、実施例196に従って合成して、8-(4-((1

R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) - 1-ナフトニトリル (10. 8 mg、0. 02 mmol、収率 42. 6%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 550. 3 (M+H) .

【0664】

実施例 199

【化 331】

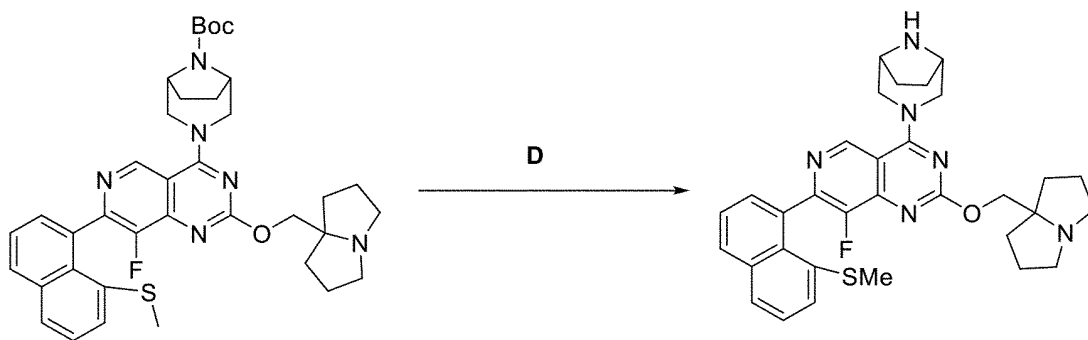
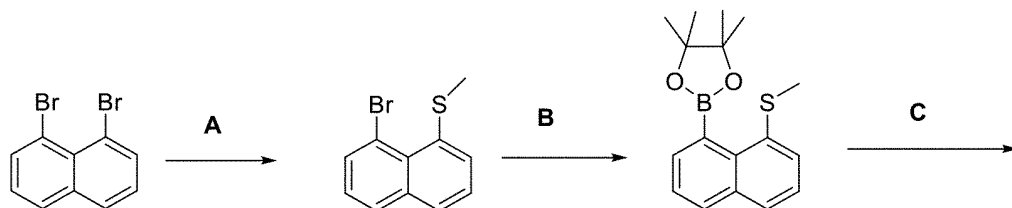


10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-7-(8-(メチルチオ)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン

20

【化 332】



30

ステップ A. (8-ブロモナフタレン-1-イル) (メチル) スルファン。-78℃まで冷却した N₂ 下でのテトラヒドロフラン (25 mL) 中の 1, 8-ジブロモナフタレン (500 mg、1. 75 mmol) の攪拌溶液に、ブチルリチウム (0. 77 mL、1. 9 mmol) を滴下で添加し、溶液を -78℃で 30 分間攪拌した。ジメチルジスルフィド (0. 17 mL、1. 9 mmol) を滴下で添加し、反応混合物を、0℃まで温めながら攪拌した。反応物に、1 : 1 の水-THF (10 mL) 中のテトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (749 mg、2. 01 mmol) の溶液を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過し、セライトを MTBE (2×5 mL) で洗浄した。濾液を、N₂ 下で約 5 mL まで濃縮し、水 (5 mL) とヘキサン (20 mL) とに分配した。層を分離した。有機相を、水および飽和 NaHCO₃ (各 5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を、溶

40

50

出液としてヘキサンを使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、(8-ブロモナフタレン-1-イル)(メチル)スルファン(328mg、74%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.82(dd, J=7.4, 1.2Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.61(dd, J=6.6, 2.8Hz, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.24(t, J=7.9Hz, 1H), 2.55(s, 3H) ppm.

【0665】

ステップB. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-(メチルチオ)ナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。-78℃まで冷却したN₂下でのテトラヒドロフラン(8mL)中の(8-ブロモナフタレン-1-イル)(メチル)スルファン(200mg、0.79mmol)の攪拌溶液に、ブチルリチウム(0.35mL、0.87mmol)を滴下で添加し、溶液を-78℃で30分間攪拌した。2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(176mg、0.95mmol)を滴下で添加し、反応物を0℃まで温めながら攪拌した。反応物を、0.5M NaHCO₃(5mL)でクエンチし、混合物をMTBE(20mL)で抽出した。層を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を、溶出液として5~10%EtOAc/ヘキサンを使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-(メチルチオ)ナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(188mg、79%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.83(dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 7.80(d, J=7.6Hz, 2H), 7.62(dd, J=6.8, 1.2Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.1, 6.9Hz, 1H), 7.41(t, J=7.6Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 1.45(s, 12H) ppm.

【0666】

ステップC. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-(メチルチオ)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。1, 4-ジオキサン(1mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50mg、0.094mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-(メチルチオ)ナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(42mg、0.14mmol)、Pd(PPh₃)₄(11mg、0.0094mmol)の混合物を、2M Na₂CO₃(0.14mL、0.28mmol)に添加し、混合物を脱気した。混合物をキャッピングし、60℃で一晩、および次いで、90℃で4時間攪拌した。混合物を冷却し、水(5mL)とEtOAc(10mL)とに分配した。層を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を、約1%TFA(2mL)を用いて1:1のMeOH-H₂O中でスラリー化し、分離し、残りの油を、約1%TFA(1mL)を用いて1:1のMeOH-H₂Oで抽出した。合わせた水相を濾過し、修飾剤として0.1%TFAを用いる5~95%MeCN/水を使用する逆分取HPLCによるクロマトグラフィーに付した。最も純粋な画分を遊離塩基化し、DCM(2×10mL)で抽出した。有機相をNa₂CO₃で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-(メチルチオ)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(4.0mg、6.3%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 671.3[M+H].

10

20

30

40

50

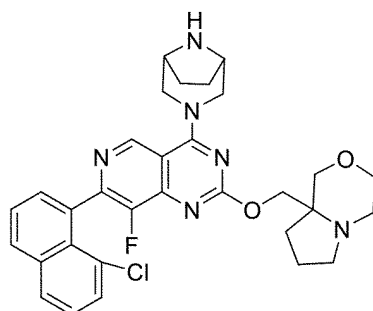
【0667】

ステップD. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-(メチルチオ)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-(メチルチオ)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを使用して、実施例1のステップGの脱保護に従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-(メチルチオ)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(3.28mg、96%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 571.3 [M+H].

【0668】

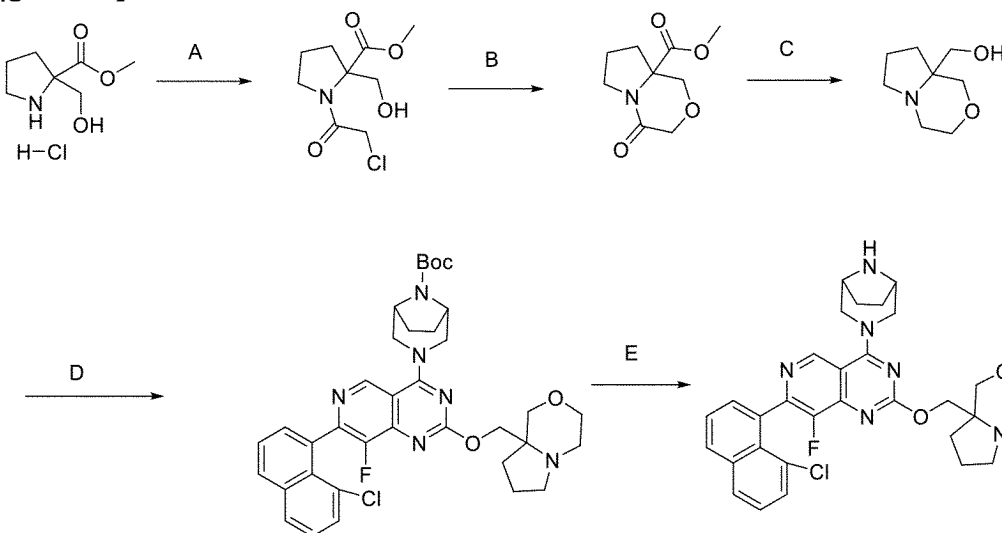
実施例200

【化333】



8a-(((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン

【化334】



ステップA. メチル1-(2-クロロアセチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート。メチル2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシレートヒドロクロリド(978mg、5.00mmol)およびジクロロメタン(50mL)の混合物を、トリエチルアミン(1.74mL、12.5mmol)に添加し、反

応物を、結晶が溶解するまで攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、2-クロロアセチルクロリド(0.44 mL、5.5 mmol)を滴下で添加した。混合物を室温まで温め、2時間攪拌し、次いで、1時間還流させた。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を、溶出液として4~20% MeOH/DCMを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、メチル1-(2-クロロアセチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシレートを得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 236.1 [M+H].

【0669】

ステップB. メチル4-オキソテトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-カルボキシレート。2-メチルプロパン-2-オール(18 mL)中のメチル1-(2-クロロアセチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート(830 mg、3.52 mmol)の攪拌溶液に、カリウム2-メチルプロパン-2-オレート(0.44 g、3.9 mmol)を数回に分けて添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。水およびEtOAcを添加した(各5 mL)。有機物を真空中で濃縮し、水層を濾過した。濾液をN₂下で蒸発させ、H₃PO₄でpH2まで酸性化し、NaClで飽和させ、10% MeOH/DCM(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させ、溶出液として60~100% EtOAc/ヘキサンを使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、メチル4-オキソテトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-カルボキシレート(528 mg、75%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 200.2 [M+H].

【0670】

ステップC. (テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-イル)メタノール。ジエチルエーテル中のメチル4-オキソテトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-カルボキシレート(528 mg、2.65 mmol)の溶液を、LiAlH₄(402 mg、10.6 mmol)およびジエチルエーテル(53 mL)の攪拌および還流した混合物に、N₂雰囲気下で、滴下で添加した。反応物を、還流で2時間攪拌し、続いて、室温で一晩攪拌した。反応物をH₂OおよびNaOHでクエンチし、スラリーを濾過した。水層をKOHで飽和させ、層を分離した。エーテル層を、KOHで乾燥させ、濾過し、N₂下で濃縮した。粗材料を、メタノール(5 mL)中に溶解し、ジヒドロキシパラジウム炭素(20%、372 mg)を添加した。反応混合物を脱気し、水素雰囲気下で3時間攪拌した。スラリーを、セライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、添加剤として10% NH₄OHを用いる4~8% MeOH/DCMを使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、(テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-イル)メタノール(0.15 g、36%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 158.2 [M+H].

【0671】

ステップD. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。(テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-イル)メタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに使用して、実施例29のステップHに従って合成して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-8a(6H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(37 mg、61%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 675.3 [M+H].

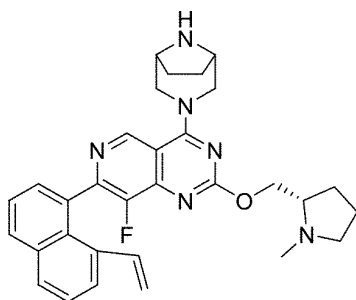
【0672】

ステップE. 8a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8a(6H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを使用して、実施例29のステップIの脱保護に従って合成して、8a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン (22mg、71%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.2 [M+H].

【0673】

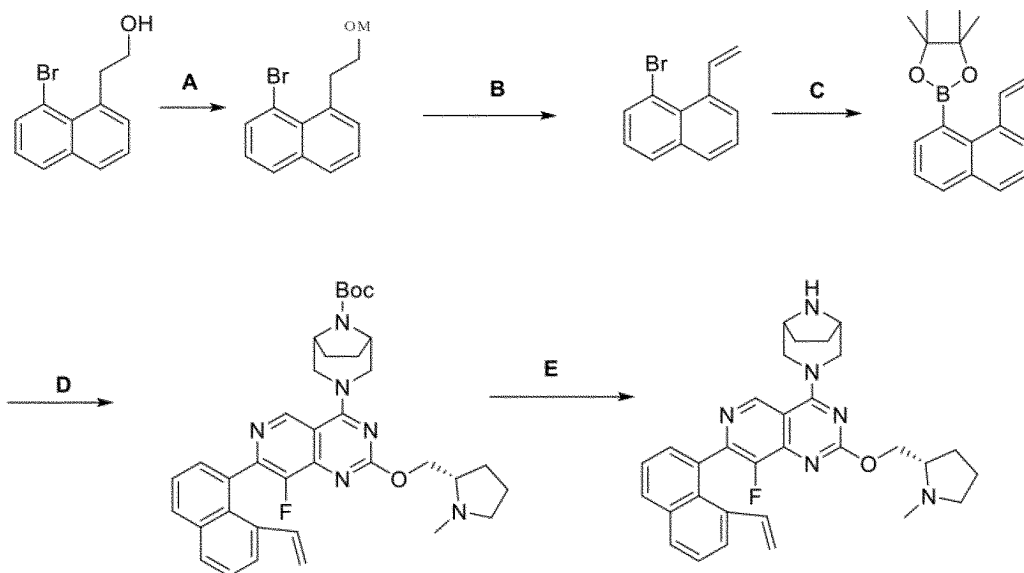
実施例201

【化335】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-ビニルナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化336】



ステップA. 2-(8-ブロモナフタレン-1-イル)エチルメタンスルホネート。ジクロロメタン(5mL)中の粗2-(8-ブロモナフタレン-1-イル)エタン-1-オール(0.18g、0.72mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-

2-アミン (0.19 mL、1.1 mmol) の攪拌溶液を、0℃まで冷却し、メタンスルホニルクロリド (0.067 mL、0.87 mmol) を滴下で添加した。反応混合物を、2時間にわたって室温まで温め、ヘキサン/EtOAc (1:1、15 mL) と 0.5 M NaHCO₃ (5 mL) とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。材料を、MTBE (2 mL) 中に溶解し、濾過し、N₂ 下で蒸発させて、粗生成物 (0.22 g、93%) を得た。

【0674】

ステップB. 1-ブロモ-8-ビニルナフタレン。-10℃まで冷却したN₂下でのテトラヒドロフラン (12 mL) 中の2-(8-ブロモナフタレン-1-イル) エチルメタンスルホネート (1.19 mmol) の溶液を、カリウム2-メチルプロパン-2-オレート (0.34 g、3 mmol) を数回に分けて添加した。溶液を室温まで温め、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) とヘキサン (30 mL) とに分配し、層を分離した。有機層を、水、飽和NaHCO₃、およびブライン (各5 mL) で洗浄し、Na₂CO₃ で乾燥させ、真空中で蒸発させ、溶出液としてヘキサンを使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、1-ブロモ-8-ビニルナフタレンを無色の油 (0.25 g、90%) として得た。

【0675】

ステップC. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-ビニルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。1-ブロモ-8-ビニルナフタレンを、1-ブロモ-8-クロロナフタレンの代わりに使用して、中間体1に従って合成して4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-ビニルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (108 mg、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J=7.0, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 5.77 (dd, J=17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=10.3, 1.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 12H) ppm.

【0676】

ステップD. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-ビニルナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート ((S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップA~Gに従って合成) および4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-ビニルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを、カップリングパートナーとして使用して、実施例1のステップAに従って合成して、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-ビニルナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (7 mg、11%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 625.3 [M+H] .

【0677】

ステップE. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-ビニルナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-ビニルナフタレン-1-イル)ピリド [4,

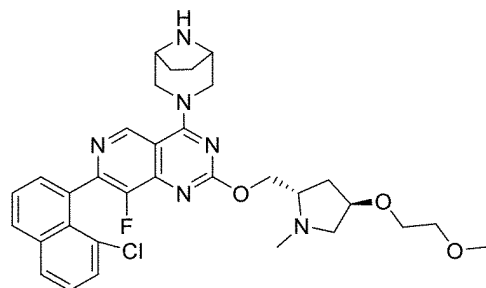
3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを、tert-ブチル 3-(7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 のステップ G に従って合成して、表題化合物 (1. 8 mg、30%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 525. 3 [M+H] .

【0678】

実施例 202

【化 337】

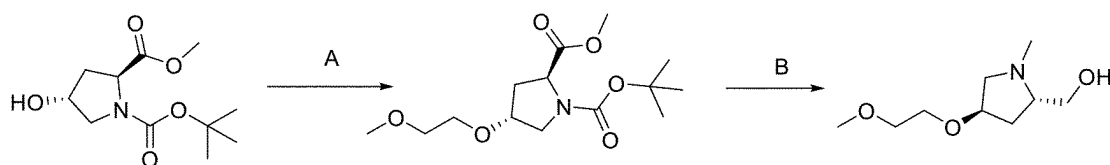
10



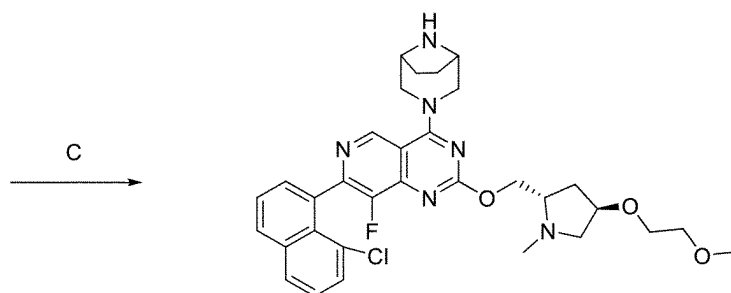
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4R)-4-(2-メトキシエトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン

【化 338】

20



30



ステップ A. 1-(tert-ブチル) 2-メチル (2S, 4R)-4-(2-メトキシエトキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート。N₂ 下で、室温での DMF (20 mL) 中の 1-(tert-ブチル) 2-メチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (1. 0 g、4. 1 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (196 mg、60%、4. 89 mmol) を少しずつ添加した。バブリングが停止した後 (30 分)、1-ブロモ-2-メトキシエタン (575 μL、6. 12 mmol) を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。さらなる 300 μL の 1-ブロモ-2-メトキシエタンを添加し、攪拌を 16 時間続けた。混合物を水 (100 mL) と EtOAc (50 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (6×30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~25% (20% MeOH/DCM)/DCM で

40

50

溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-(2-メトキシエトキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(0.29g, 0.97mmol、収率24.0%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 304.1(M+H).

【0679】

ステップB. ((2S, 4R)-4-(2-メトキシエトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール。N₂下で、0℃でのTHF(10mL)中の1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-(2-メトキシエトキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(295mg, 0.97mmol)の溶液に、水素化アルミニウムリチウム溶液(2.92mL, 1M, 2.92mmol)を、10分間にわたって滴下で添加した。混合物を30分間攪拌し、3時間還流するまで加熱し、次いで、0℃まで冷却し、0.5mLの飽和硫酸ナトリウムを滴下で添加することによってクエンチした。1時間攪拌した後、混合物を、セライトのベッドを通して濾過した。濾液を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、((2S, 4R)-4-(2-メトキシエトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(0.15g, 0.80mmol、収率83%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 190.1(M+H).

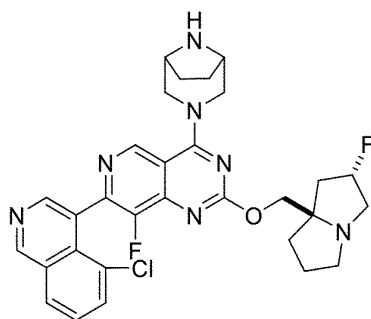
【0680】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 4R)-4-(2-メトキシエトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。ステップHで((2S, 4R)-4-(2-メトキシエトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29に従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 4R)-4-(2-メトキシエトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(12.7mg, 0.02mmol、収率74%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 607.3(M+H).

【0681】

実施例203

【化339】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

10

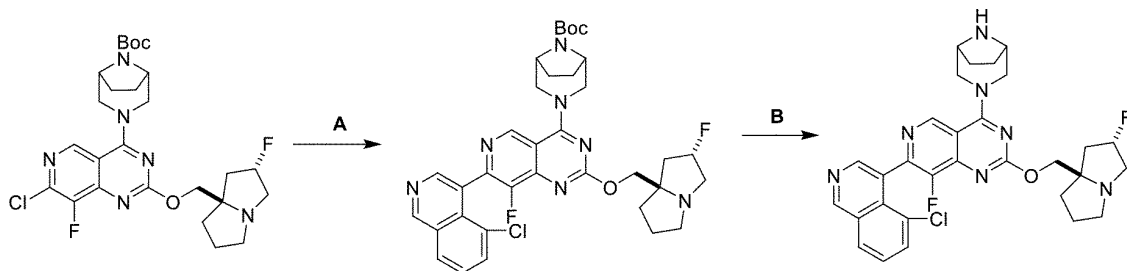
20

30

40

50

【化 3 4 0】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例33のステップBに従って合成して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (100mg、0.133mmol、73%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 679.2 (M+H)。

【0682】

ステップB. 4-((1*R*, 5*S*)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン。CH₂Cl₂ (1mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (33mg、0.049mmol) の溶液に、HCl (1mL、ジオキサン中4*N*) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。生成物を、真空濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、4-((1*R*, 5*S*)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジンをジヒドロクロリド塩 (16mg、0.025mmol、51%) として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 578.2 (M+H)。

【0683】

実施例204

10

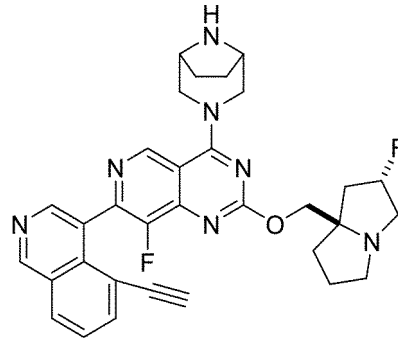
20

30

40

50

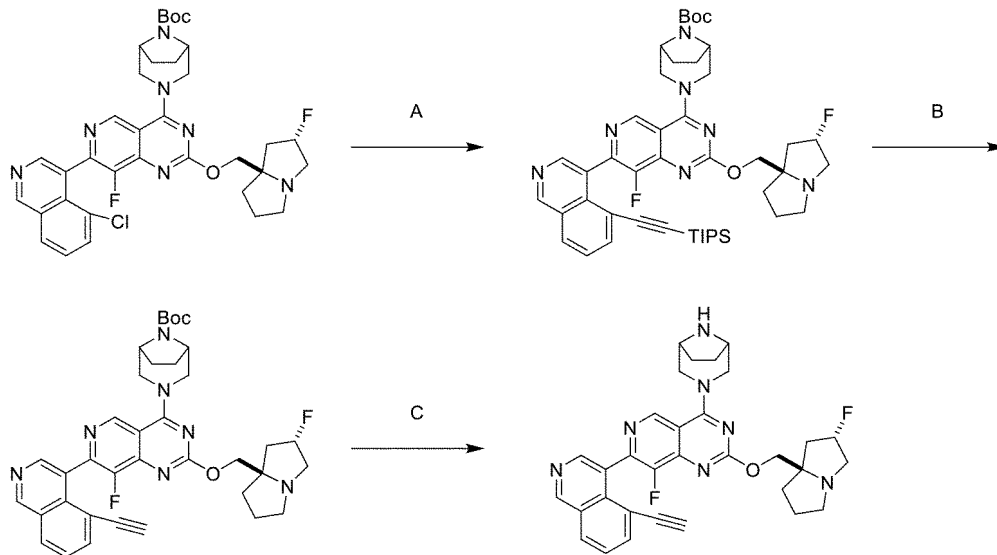
【化 3 4 1】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-エチニルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 3 4 2】



20

30

ステップA: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-(((2S, 7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-(トリイソプロピルシリル)エチニル)イソキノリン-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。CH₃CN(1.5mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(49mg、0.072mmol)の溶液に、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)ホスファン(21mg、0.044mmol)、炭酸セシウム(47mg、0.145mmol)、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド(4mg、0.015mmol)、およびトリイソプロピルシリルアセチレン(81μL、0.361mmol)を添加した。アルゴンでパージした後、バイアルを85℃まで2.5時間加熱した。冷却した混合物をEtOAcで希釈し、セライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~50%(20%MeOH/CH₂Cl₂)/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-(((2S, 7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロ

40

50

リジン-7a (5H)-イル)メトキシ)-7-(5-(トリイソプロピルシリル)エチニル)イソキノリン-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(28mg、0.034mmol、47%)を得た。LCMS(MM-ESI+APCI,Pos):m/z 825.2(M+H)。

【0684】

ステップB.tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(5-エチニルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(0.7mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-(トリイソプロピルシリル)エチニル)イソキノリン-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(28mg、0.034mmol)の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(0.175mL、0.175mmol、THF中1M)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、EtOAcと水とに懸濁し、層を分離した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機物を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(5-エチニルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(23mg、0.034mmol、>99%)を得た。LCMS(MM-ESI+APCI,Pos):m/z 668.3(M+H)。

【0685】

ステップC.4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-エチニルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(5-エチニルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例203のステップBに従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-エチニルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンを、ジヒドロクロリド塩(1.8mg、0.003mmol、8%)として得た。LCMS(MM-ESI+APCI,Pos):m/z 568.2(M+H)。

【0686】

実施例205

10

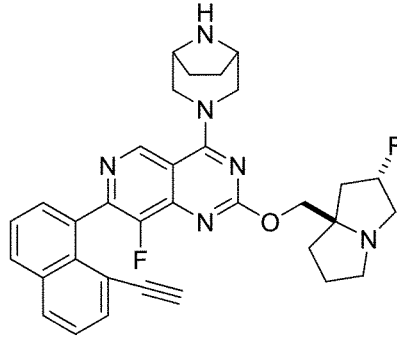
20

30

40

50

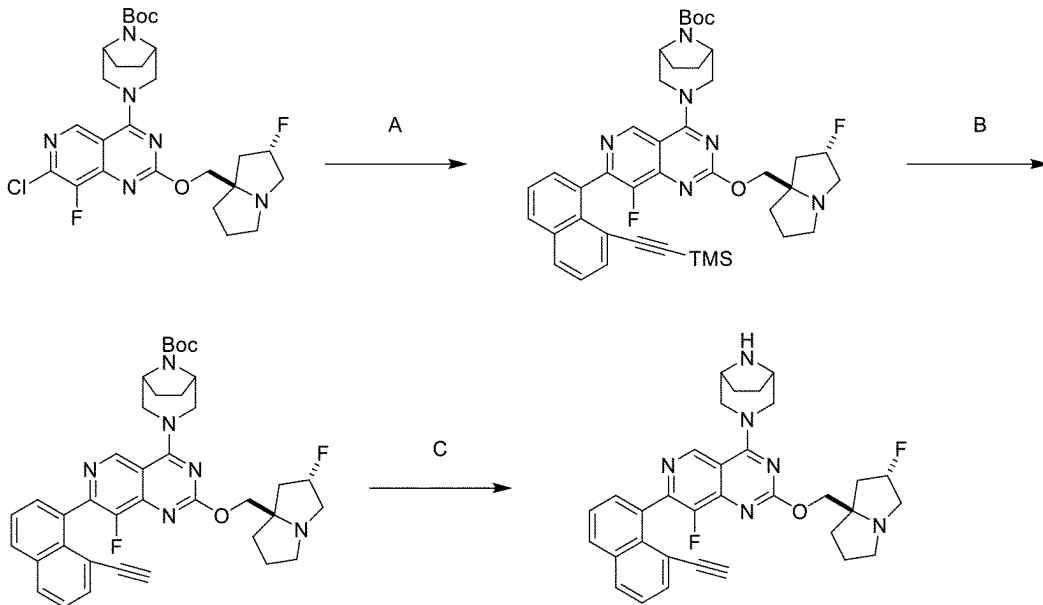
【化 3 4 3】



10

4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチニルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化 3 4 4】



20

30

ステップA. tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(トリメチルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン(500ul)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(75mg、0.14mmol)およびトリメチル((8-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-1-イル)エチニル)シラン(79mg、0.2mmol)を含むバイアルを、アルゴンでパージした。ヨウ化銅(I)(8mg、0.04mmol)およびパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(31mg、0.027mmol)を添加し、懸濁液をアルゴンで5分間スパージした。バイアルを密封し、100℃で16時間加熱した。反応混合物に、追加のトリメチル((8-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-1-イル)エチニル)シラン(79mg、0.20mmol)、ヨウ化銅(I)(8mg、0.041mmol)、およびパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(31mg、0.027mmol)を添加した。3.5時間100℃で撹拌した後、反応

40

50

混合物を冷却し、酢酸エチル（5 mL）で希釈した。有機物を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、0～50%（20% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）/ CH_2Cl_2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-2-（（2S, 7aR）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-（（トリメチルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（27 mg、0.037 mmol、27%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 740.3（M+H）。

【0687】

ステップB. tert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-（8-エチニルナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（2S, 7aR）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-2-（（2S, 7aR）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-（（トリメチルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを、tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-2-（（2S, 7aR）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（5-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）イソキノリン-4-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例204のステップBに従って合成して、tert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-（8-エチニルナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（2S, 7aR）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（26 mg、0.039 mmol、>99%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 667.3（M+H）。

【0688】

ステップC. 4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-エチニルナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（2S, 7aR）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン。tert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-（8-エチニルナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（2S, 7aR）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを、tert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-（5-クロロイソキノリン-4-イル）-8-フルオロ-2-（（2S, 7aR）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例204のステップCに従って合成して、4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-エチニルナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（2S, 7aR）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジンを、ジヒドロクロリド塩（3.9 mg、0.006 mmol、45%）として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 567.3（M+H）。

【0689】

実施例206

10

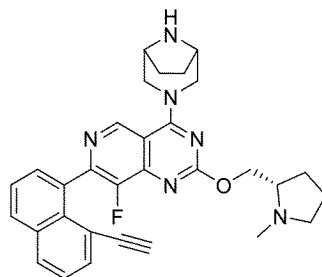
20

30

40

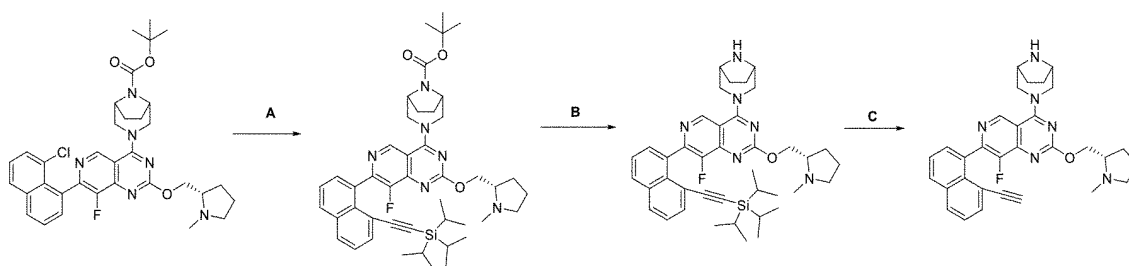
50

【化 3 4 5】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチニルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 3 4 6】



ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂下でのtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(実施例132に従って合成、33mg、0.042mmol、純度80%)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)(2.2mg、0.0083mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 4, 6-トリイソプロピルビフェニル(11.9mg、0.025mmol)、および炭酸セシウム(27mg、0.083mmol)を含むバイアルに、アセトニトリル(0.80mL)、続いて、トリイソプロピルシリルアセチレン(47μL、0.21mmol)を添加した。バイアルを密閉し、85℃で2.5時間加熱した。次いで、それを室温まで冷却し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。得られた溶液を濃縮して、所望の生成物(23mg、0.030mmol、収率71%)を茶色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 779.5(M+H)。

【0690】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。0℃でのDCM(0.9mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2.

1] オクタン-8-カルボキシレート (22 mg、0.028 mmol) の溶液に、 BCl_3 (DCM中1.0 M、0.10 mL、0.10 mmol) を添加した。混合物を0℃で20分間攪拌し、 NaHCO_3 (飽和) でクエンチした。混合物をDCMで抽出した。抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物を茶色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 679.4 (M+H)。

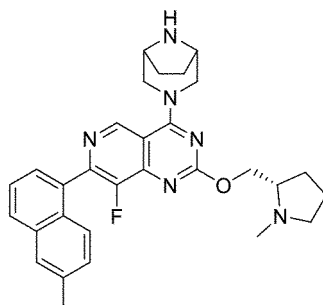
【0691】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。HF (0.6 mL) 中の4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-(トリイソプロピルシリル)エチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジンの溶液に、TBAF (1.0 M、0.050 mL、0.050 mmol) を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% NH_4OAc を用いる0~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製した。所望の画分を合わせ、 NaHCO_3 (飽和) で中和した。混合物を、DCM/IPA (5:1) で抽出した。抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 (12 mg、0.023 mmol、2つのステップで収率82%) を茶色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 523.3 (M+H)。

【0692】

実施例207

【化347】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(6-メチルナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

10

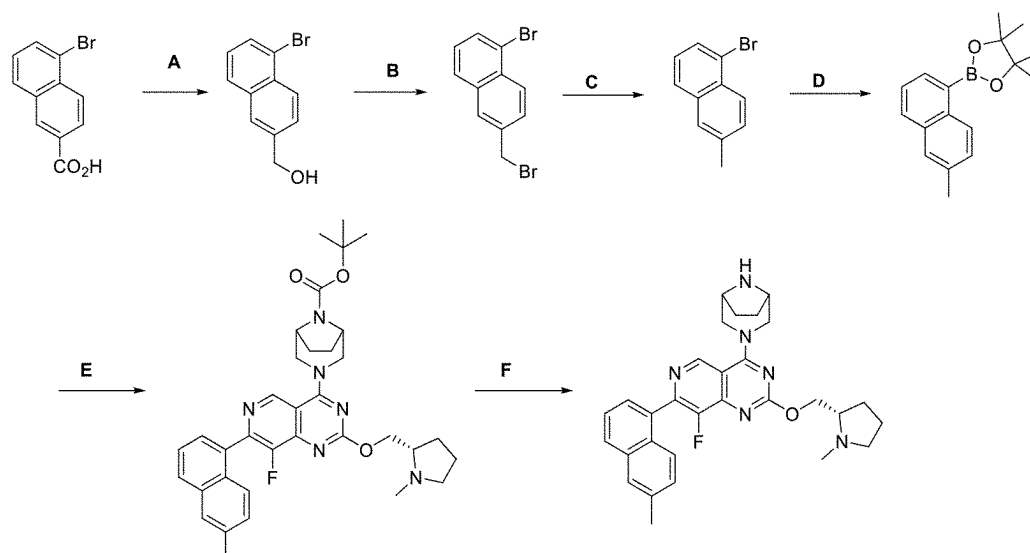
20

30

40

50

【化 3 4 8】



ステップ A. (5-ブロモナフタレン-2-イル) メタノール。0℃での THF (10 mL、2.0 mmol) 中の 5-ブロモ-2-ナフトエ酸 (0.51 g、2.0 mmol) の懸濁液に、ボラン-メチルスルフィド複合体 (0.48 mL、5.1 mmol) をゆっくりと添加した。添加後、氷浴を除去し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を 45℃で 2 時間加熱し、透明の溶液を得た。溶液を 0℃まで冷却し、MeOH (2 mL) でクエンチした。溶液を 0℃で 10 分間攪拌し、続いて、氷 (2 g) および水 (10 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、溶液を、EtOAc (40 mL) で抽出した。有機物を、水 (40 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物 (0.47 g、2.0 mmol、収率 98%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 8.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.89 (s, 2H) ppm.

【0693】

ステップ B. 1-ブロモ-6-(ブロモメチル) ナフタレン。DCM (3.4 mL) 中の (5-ブロモナフタレン-2-イル) メタノール (120 mg、0.51 mmol) の溶液に、三臭化リン (72 μL、0.76 mmol) を添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、DCM で希釈した。層を分離し、有機物を、水、NaHCO₃ (飽和)、およびブラインで洗浄した。有機物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物 (88 mg、0.29 mmol、収率 58%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 8.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.62 (dd, J=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H) ppm.

【0694】

ステップ C. 1-ブロモ-6-メチルナフタレン。DMSO (2.8 mL) 中の 1-ブロモ-6-(ブロモメチル) ナフタレン (84 mg、0.28 mmol) の溶液に、NaBH₄ (85 mg、2.2 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc/ヘキサン (1:1) で抽出した。抽出物を、水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物 (24 mg、0.11 mmol、収率 39%) を淡い紫色の油として得た。

【0695】

ステップ D. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(6-メチルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。1-ブロモ-6-メチルナフタレン (24 mg、0

． 11mmol)、酢酸カリウム(32mg、0.33mmol)、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)(84mg、0.33mmol)、およびPdCl₂(dppf)(8.0mg、0.011mmol)を含むバイアルに、ジオキサン(1.1mL)を添加した。混合物をN₂で1分間フラッシュし、キャップで密閉し、90℃まで15時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、EtOAcおよびヘキサンでクエンチした。混合物を、フィルタープラグを通して濾過し、濾液を濃縮し、0~25%EtOAc/ヘキサン(0~15%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(27mg、0.10mmol、収率92%)を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz, (CDCl₃)) δ 8.64(d, J=8.6Hz, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 1H), 7.84(dd, J=1.4, 8.0Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.42(t, J=7.6, 1H), 7.36(dd, J=1.4, 8.6Hz, 1H), 2.50(s, 3H), 1.42(s, 12H) ppm.

【0696】

ステップE. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(6-メチルナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート((S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップA~Gに従って合成)(38mg、0.075mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(6-メチルナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(28mg、0.11mmol)、およびPd(PPh₃)₄(8.7mg、0.0075mmol)の混合物を含むバイアルに、ジオキサン(0.75mL)およびNaOH(2.0M、75μL、0.15mmol)を添加した。混合物をN₂でスパージし、バイアルを密閉した。混合物を85℃で20時間加熱した。混合物を、室温まで冷却し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で中和した。混合物をDCMで抽出し、層を分離した。合わせた抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物(46mg、0.075mmol、収率100%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 613.3(M+H).

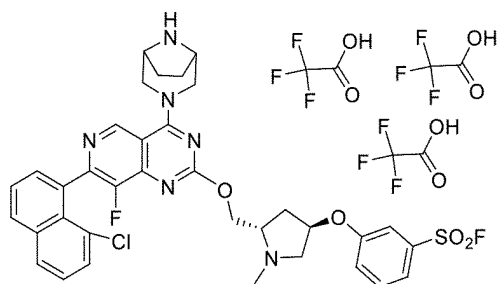
【0697】

ステップF. 4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(6-メチルナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。DCM(1.0mL、0.065mmol)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(6-メチルナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(40mg、0.065mmol)の溶液に、TFA(0.50mL、0.065mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で中和した。混合物をDCMで抽出した。合わせた抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物(20mg、0.039mmol、収率60%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 513.3(M+H).

【0698】

実施例 208

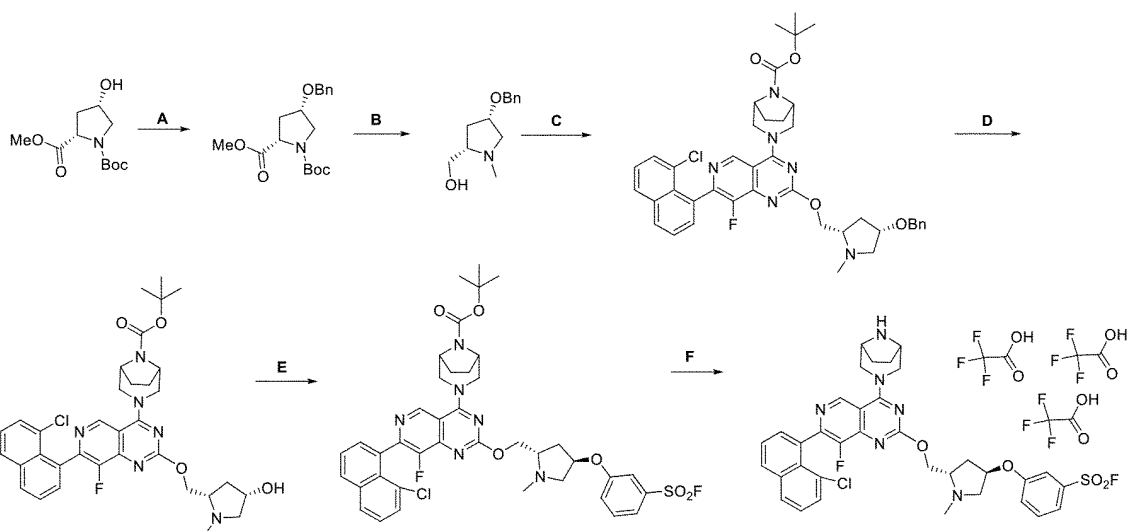
【化 349】



10

3-((3R,5S)-5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloro-1-naphthyl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)benzenesulfonyl trifluoroacetate

【化 350】



20

30

ステップA. 1-(tert-ブチル)2-メチル(2S,4S)-4-(ベンジルオキシ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート。0℃でのテトラヒドロフラン(13mL)中の1-(tert-ブチル)2-メチル(2S,4S)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(0.49g、2.00mmol)およびTBAI(0.15g、0.40mmol)の混合物に、BnBr(0.31mL、2.60mmol)、続いて、NaH(96mg、60%、2.40mmol)を添加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、室温まで温め、室温で15時間攪拌した。混合物をNH₄Cl(飽和)でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせたEtOAcをNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、0~15%EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(458mg、1.37mmol、68%)を黄色の油として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 236.2(M+H-Boc)。

40

【0699】

ステップB. ((2S,4S)-4-(ベンジルオキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール。N₂下で、0℃でのTHF(13mL)中の1-(tert-ブチル)2-メチル(2S,4S)-4-(ベンジルオキシ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(450mg、1.34mmol)の溶液に、LAH(粉末)(102mg、2.68mmol)を、5分間にわたって3つに分けて添加した。混合物を、バブリング

50

が停止するまで0℃で20分間攪拌し、次いで、60℃で2.5時間加熱した。混合物を0℃まで冷却し、ブライン(1.5mL)をゆっくりと添加した。添加後、混合物を、0℃でさらに30分間攪拌し、セライトの短いパッドを通して濾過した。セライトをTHFで洗浄した。合わせた濾液をブラインで洗浄した。ブライン溶液をDCMでさらに抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物(0.28g、1.27mmol、収率94.3%)を黄色の油として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 222.3 (M+H)。

【0700】

ステップC. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((2S, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのTHF(6.0mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.33g、0.60mmol)および((2S, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(0.17g、0.77mmol)の溶液に、NaH(31mg、60%、0.77mmol)を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、室温まで温め、室温で1時間攪拌した。混合物をNH₄Cl(飽和、0.5mL)でクエンチした。混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、CH₃CNを除去した。得られた溶液を塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物(298mg、0.40mmol、収率68%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 739.3 (100%), 741.3 (50%) (M+H, M+3)。

【0701】

ステップD. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4S)-4-ヒドロキシー-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのDCM(4.0mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((2S, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(290mg、0.39mmol)の溶液に、BCl₃(1.6mL、1.0M、1.6mmol)を添加した。添加後、溶液を室温までゆっくりと温め、室温で1時間攪拌した。混合物を氷およびNaHCO₃(飽和)でクエンチし、DCM/IPA(5:1)で抽出した。合わせた抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、灰色がかった白色の固体を得た。固体を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で中和した。水層をDCMで抽出した。合わせたDCM抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、白色の固体を得た。固体を、DCM(4mL)中に溶解し、Boc-無水物(86mg、0.39mmol)で処理した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で中和した。水層をDCMで抽出した。合わせたDCM抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物(42mg、0.065mmol、収率17%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 649.3 (100%), 651.3 (50%) (M+H, M+3)。

【0702】

ステップE. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2*S*, 4*R*) - 4 - (3 - (フルオロスルホニル) フェノキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。N₂下でのバイアル中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2*S*, 4*S*) - 4 - ヒドロキシー - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (20 mg、0.031 mmol)、3 - ヒドロキシベンゼンスルホニルフルオリド (11 mg、0.062 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (16 mg、0.062 mmol) の混合物に、THF (616 μL)、続いて、DIAD (12 μL、0.062 mmol) を添加した。溶液を45℃で1時間攪拌した。混合物を、室温まで冷却し、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で中和した。水層をDCMで抽出した。合わせたDCM抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 (20 mg、0.025 mmol、収率80%) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 807.3 (100%), 809.3 (50%) (M+H, M+3)。

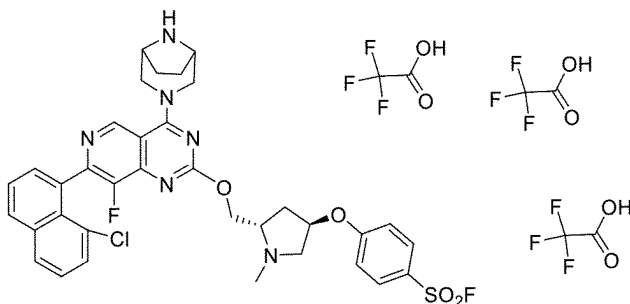
【0703】

ステップF. 3 - (((3*R*, 5*S*) - 5 - (((4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) ベンゼンスルホニルフルオリドトリス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート)。室温でのDCM (1.0 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2*S*, 4*R*) - 4 - (3 - (フルオロスルホニル) フェノキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (20 mg、0.025 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (22 mg、0.021 mmol、収率85%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 707.2 (100%), 709.2 (50%) (M+H, M+3)。

【0704】

実施例209

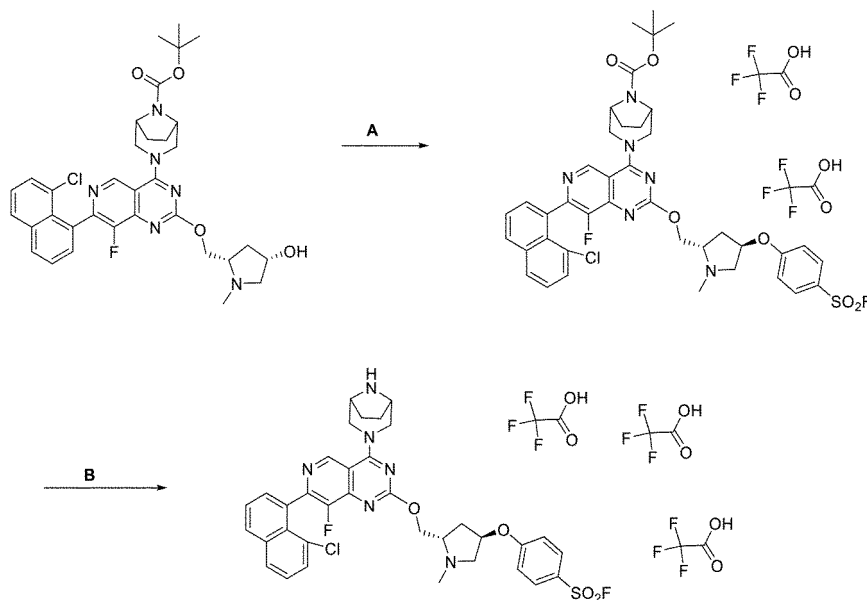
【化351】



4 - (((3*R*, 5*S*) - 5 - (((4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロ

リジン-3-イル) オキシ) ベンゼンスルホニルフルオリドトリス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

【化352】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2*S*, 4*R*)-4-(4-(フルオロスルホニル)フェノキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。N₂下でのバイアル中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2*S*, 4*S*)-4-ヒドロキシー-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (15 mg、0. 023 mmol)、4-ヒドロキシベンゼンスルホニルフルオリド (8. 1 mg、0. 046 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (12 mg、0. 046 mmol) の混合物に、THF (0. 46 mL)、続いて、DIAD (9. 0 μL、0. 046 mmol) を添加した。溶液を室温で15時間攪拌し、分取C18 HPLC (Gilson、0. 1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、所望の生成物 (9 mg、0. 0087 mmol、収率38%) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 807. 3 (100%), 809. 3 (50%) (M+H, M+3)。

【0705】

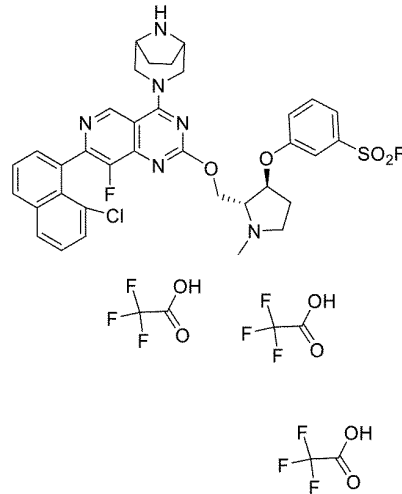
ステップB. 4-((3*R*, 5*S*)-5-((4-((1*R*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)ベンゼンスルホニルフルオリドトリス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。室温でのDCM (1. 0 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2*S*, 4*R*)-4-(4-(フルオロスルホニル)フェノキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (9 mg、0. 009 mmol) の溶液に、TFA (0. 5 mL) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (9 mg、0. 009 mmol、収率99%) を白色の固体として得た。LCMS (M

M-ES+APCI, Pos): m/z 707.2 (100%), 709.2 (50%) (M+H, M+3).

【0706】

実施例210

【化353】

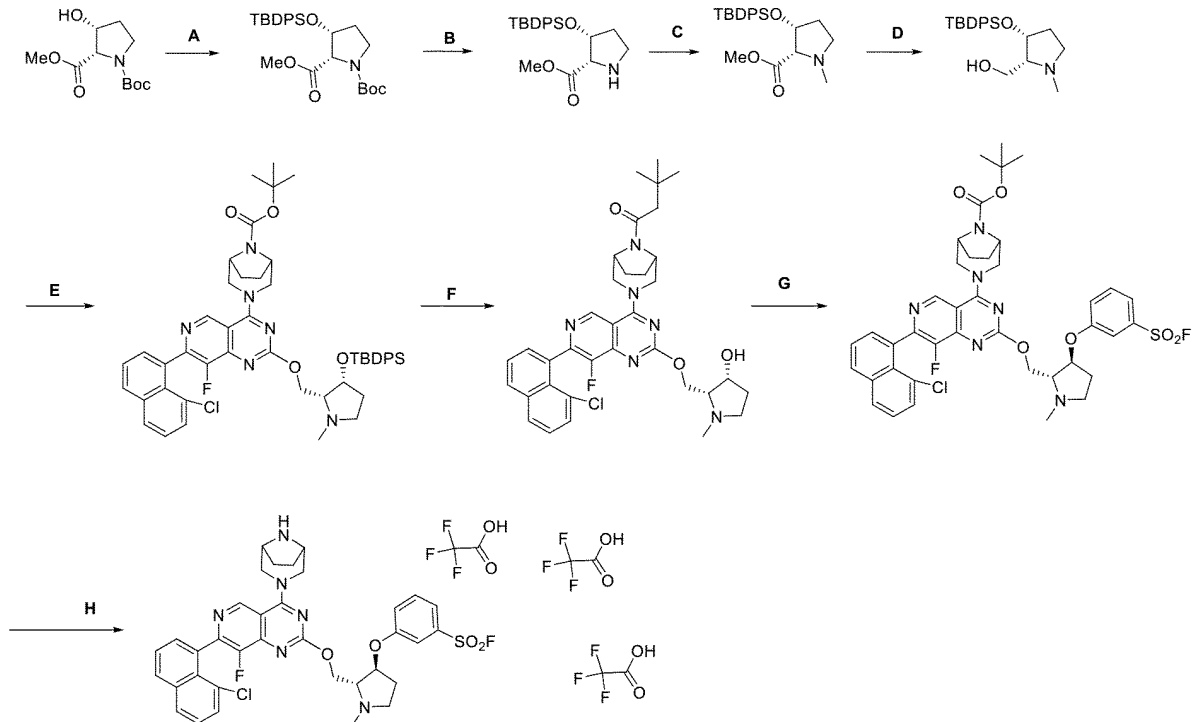


10

3-((2R,3S)-2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)ベンゼンスルホニルフルオリドトリス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

20

【化354】



30

40

ステップA. 1-(tert-ブチル)2-メチル(2S,3R)-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート。DMF(4.5mL)中の1-(tert-ブチル)2-メチル(2S,3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(222mg、0.91mmol)、イミダゾール(185mg、2.72mmol)の溶液に、tert-ブチルクロロジフェニル

50

シラン (0.47 mL、1.81 mmol) を添加した。混合物を室温で22時間撹拌した。追加のtert-ブチルククロジフェニルシラン (1当量) を添加した。混合物を50℃で3時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応物をEtOAc/ヘキサン (1:1、50 mL) で希釈し、水 (50 mL × 2) で洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、0~20% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (385 mg、0.80 mmol、88%) を無色のゲルとして得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 384.3 (M+H-Boc)。

【0707】

ステップB. メチル (2S, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピロリジン-2-カルボキシレート。DCM (3.6 mL) 中の1-(tert-ブチル) 2-メチル (2S, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (350 mg、0.72 mmol) の溶液に、TFA (0.9 mL) を添加した。溶液を室温で0.5時間撹拌し、NaHCO₃ (飽和) でpH9に塩基性化した。混合物をDCMで抽出した。DCM抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物 (280 mg、0.72 mmol、100%) を無色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 384.2 (M+H)。

【0708】

ステップC. メチル (2S, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1-メチルピロリジン-2-カルボキシレート。MeOH (3.6 mL) 中のメチル (2S, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピロリジン-2-カルボキシレート (276 mg、0.72 mmol) の溶液に、パラホルムアルデヒド (0.27 mL、37%、3.60 mmol) および酢酸 (41 μL、0.72 mmol)、続いて、NaBH₃CN (181 mg、2.88 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、次いで、NaHCO₃でクエンチした。混合物をMTBEで抽出した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の粗生成物 (290 mg、0.73 mmol、101%) を淡い黄色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 398.2 (M+H)。

【0709】

ステップD. ((2R, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1-メチルピロリジン-2-イル) メタノール。メチル (2S, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1-メチルピロリジン-2-カルボキシレート (129 mg、0.32 mmol)、水素化ホウ素カリウム (105 mg、1.95 mmol)、亜鉛クロリド (133 mg、0.97 mmol)、およびジオキサン (6.5 mL) の混合物を、100℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、スラリーを濾過した。フィルターケーキをEtOAcでさらに洗浄した。濾液を、HCl (1M、5 mL) で処理し、次いで、混合物を、NaHCO₃ (飽和) で塩基性化した。有機物を分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で中和した。水層をDCMで抽出した。有機物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 (65 mg、0.18 mmol、収率54%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 370.3 (M+H)。

【0710】

ステップE. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - ((2R, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7 - (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。-10℃でのTHF (1.8 mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S

) - 3 - (2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (117 mg, 0.21 mmol) および ((2R, 3R)-3-(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル) メタノール (65 mg, 0.18 mmol) の溶液に、NaH (16 mg, 60%, 0.40 mmol) を添加した。混合物を室温まで温め、室温で18時間攪拌した。次いで、混合物をNH₄Cl (飽和) でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、0~10% MeOH/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (150 mg, 96%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 787.2 (100%), 789.2 (50%) (M+H-Boc, M+3-Boc) .

10

【0711】

ステップF. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。THF (0.80 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - (((2R, 3R) - 3 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (145 mg, 0.16 mmol) の溶液に、TBAF (0.82 mL, 1.0 M, 0.82 mmol) を添加した。溶液を室温で16時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、0~10% MeOH/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (56 mg, 0.086 mmol, 収率53%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 649.3 (100%), 651.3 (50%) (M+H, M+3) .

20

【0712】

ステップG. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2R, 3S) - 3 - (3 - (フルオロスルホニル) フェノキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。N₂下でのバイアル中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (20 mg, 0.031 mmol)、3-ヒドロキシベンゼンスルホニルフルオリド (11 mg, 0.062 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (16 mg, 0.062 mmol) の混合物に、THF (0.6 mL)、続いて、DIAD (12 μL, 0.062 mmol) を添加した。溶液を45℃で1時間攪拌した。混合物を、室温まで冷却し、分取C18 HPLC (Gilson, 0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で中和した。水層をEtOAcで抽出した。有機物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 (11 mg, 0.014 mmol, 収率44%) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 807.3 (100%), 809.3 (50%) (M+H, M+3) .

30

40

【0713】

ステップH. 3 - (((2R, 3S) - 2 - (((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) -

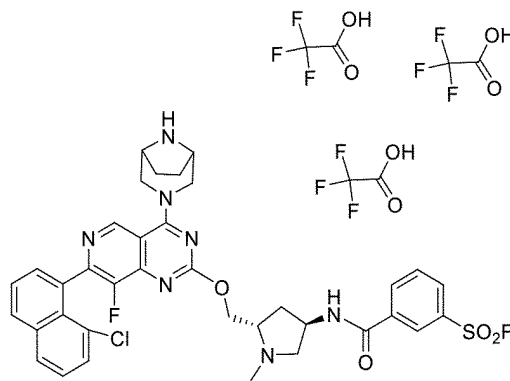
50

1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)ベンゼンスルホニルフルオリドトリス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。室温でのDCM(1.0mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 3S)-3-(3-(フルオロスルホニル)フェノキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(11mg、0.014mmol)の溶液に、TFA(0.5mL)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、表題化合物(11mg、0.011mmol、収率77%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 707.2(100%), 709.2(50%)(M+H, M+3)。

【0714】

実施例211

【化355】



3-((3R, 5S)-5-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホニルフルオリドトリス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

10

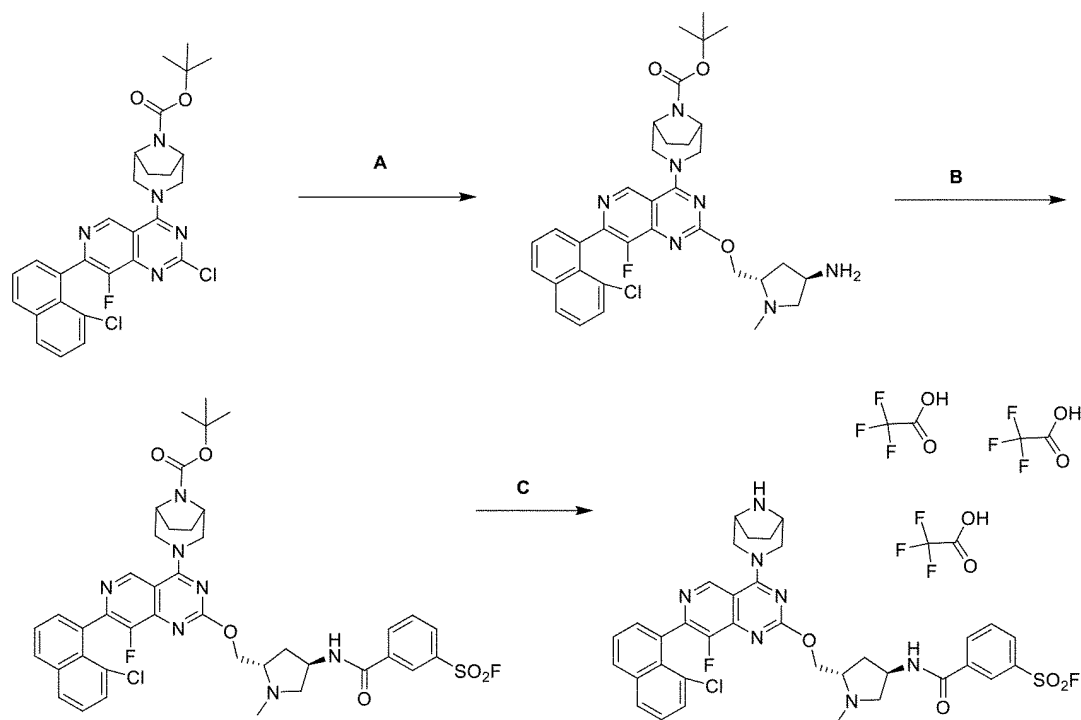
20

30

40

50

【化 3 5 6】



10

20

ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 - ((2*S*, 4*R*) - 4 - アミノ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。 - 10℃でのDMF (4. 5 mL) 中の ((2*S*, 4*R*) - 4 - アミノ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メタノール (64. 1 mg、0. 49 mmol) の溶液に、NaH (47. 3 mg、60%、1. 18 mmol) を添加した。混合物を - 10℃で5分間攪拌し、続いて、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 - クロロ - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (248 mg、0. 45 mmol) を添加した。混合物を0℃まで温め、0℃で15時間攪拌した。混合物を、分取C18 HPLC (Gilson、0. 1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、水層をDCM/IPA (10:1) で抽出した。有機物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 (72 mg、0. 11 mmol、収率25%) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 648. 3 (100%), 650. 3 (50%) (M+H, M+3)。

30

【0715】

ステップB. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2*S*, 4*R*) - 4 - (3 - (フルオロスルホニル) ベンズアミド) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート)。DCM (1. 1 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 - ((2*S*, 4*R*) - 4 - アミノ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (22 mg、0. 034 mmol)、3 - (フルオロスルホニル) 安息香酸 (20. 8 mg、0. 10 mmol)、3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - *N*, *N*-ジメチルプロパン - 1 - アミンヒドロクロリド (1

40

50

9.5 mg、0.10 mmol)、およびトリエチルアミン (24 μ L、0.17 mmol) の混合物を、室温で2時間攪拌し、水 (2滴) およびCH₃CNでクエンチした。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、所望の生成物 (26 mg、0.025 mmol、収率72%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 834.3 (100%), 836.3 (50%) (M+H, M+3)。

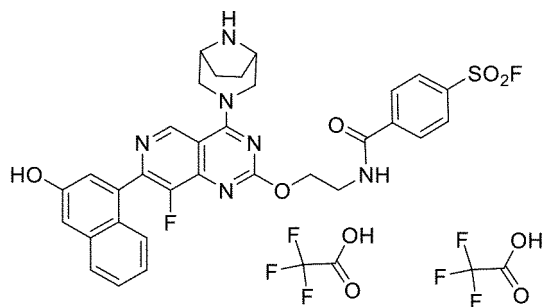
【0716】

ステップC. 3-((3R, 5S)-5-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)カルバモイル)ベンゼンスルホニルフルオリドトリセ(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。DCM (1.0 mL) 中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4R)-4-(3-(フルオロスルホニル)ベンズアミド)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (20 mg、0.019 mmol) の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.50 mL) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (21 mg、0.020 mmol、収率104%) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 734.2 (100%), 736.2 (50%) (M+H, M+3)。

【0717】

実施例212

【化357】



4-((2-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバモイル)ベンゼンスルホニルフルオリドビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

10

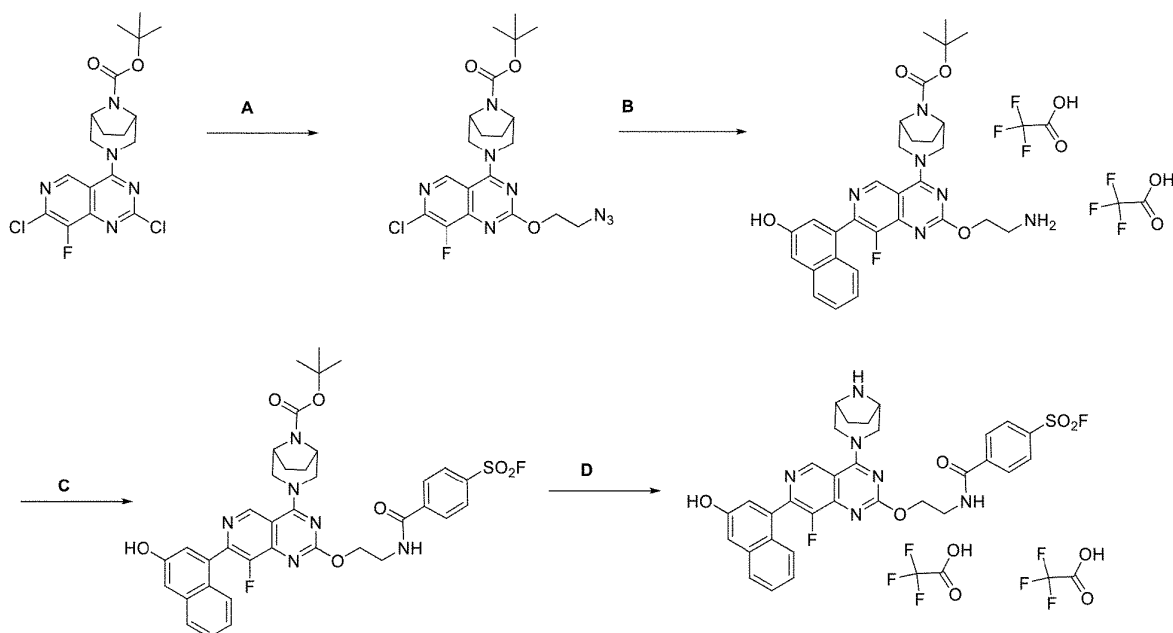
20

30

40

50

【化 3 5 8】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 - (2 - アジドエトキシ) - 7 - クロロ - 8 - フルオロピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。0℃でのTHF (5. 0 mL) 中の2 - アジドエタン - 1 - オール (43. 5 mg、0. 50 mmol) の溶液に、NaH (26. 0 mg、60%、0. 65 mmol) を添加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2, 7 - ジクロロ - 8 - フルオロピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (214 mg、0. 50 mmol) を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物をNH₄Cl (飽和) でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、0 ~ 70% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (207 mg、0. 43 mmol、収率87%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 479. 2 (100%), 481. 2 (50%) (M+H, M+3)。

【0718】

ステップB. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート)。Ar下での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) ナフタレン - 2 - オール (135 mg、0. 50 mmol)、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 - (2 - アジドエトキシ) - 7 - クロロ - 8 - フルオロピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (200 mg、0. 42 mmol) およびPd (PPh₃)₄ (48. 3 mg、0. 042 mmol) の混合物を含むバイアルに、K₂CO₃ (0. 63 mL、2. 0 M、1. 26 mmol) およびジオキサンを添加した。バイアルを密閉し、80℃で18時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、分取C18 HPLC (Gilson、0. 1% TFAを用いる0 ~ 95% CH₃CN / H₂O) によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥させて、所望の生成物 (37 mg、0. 047 mmol、収率11%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 561. 3 (M+H)

【0719】

ステップC. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - (2 - (4 - (フルオロスルホニル) ベンズアミド) エトキシ) - 7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート 2, 2, 2-トリフルオロアセテート。0℃でのDCM (0. 80 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 - (2-アミノエトキシ) - 8-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (16 mg、0. 020 mmol) の溶液に、Et₃N (9. 0 μL、0. 065 mmol)、続いて、4 - (フルオロスルホニル) ベンジルクロリド (7. 5 mg、0. 030 mmol) を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、水 (2 滴) およびCH₃CNでクエンチした。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0. 1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、所望の生成物 (11 mg、0. 013 mmol、収率63%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 747. 1 (M+H) .

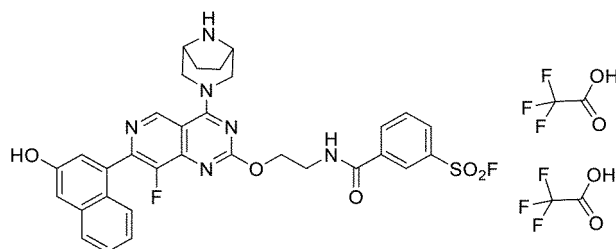
【0720】

ステップD. 4 - ((2 - ((4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-2-イル) オキシ) エチル) カルバモイル) ベンゼンスルホニルフルオリドビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。DCM (1. 0 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - (2 - (4 - (フルオロスルホニル) ベンズアミド) エトキシ) - 7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (11 mg、0. 013 mmol) の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0. 50 mL) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (5 mg、0. 0058 mmol、収率45%) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 647. 1 (M+H) .

【0721】

実施例 213

【化359】



3 - ((2 - ((4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-2-イル) オキシ) エチル) カルバモイル) ベンゼンスルホニルフルオリドビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)

10

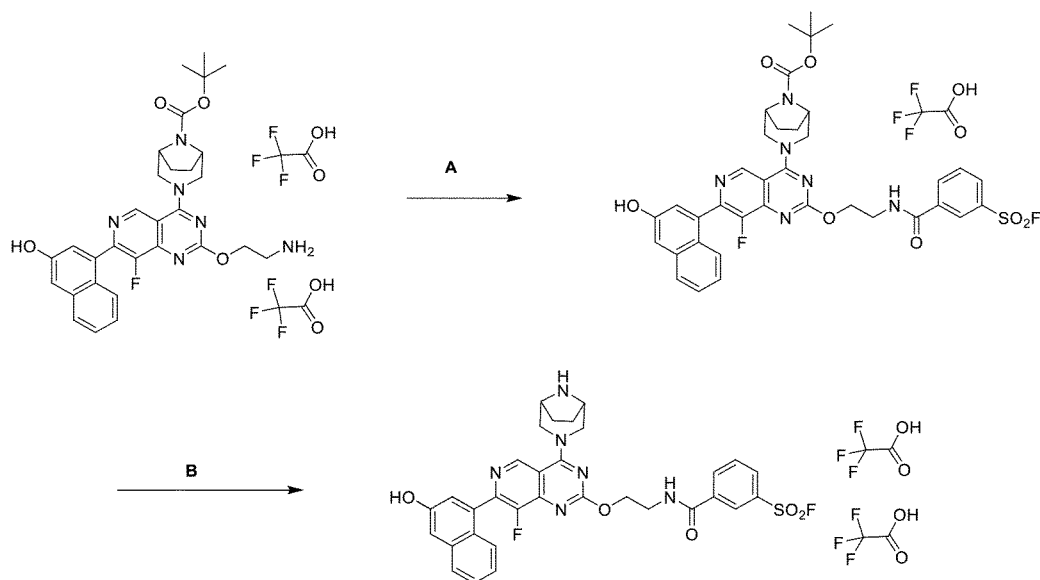
20

30

40

50

【化 3 6 0】



10

ステップA. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - (2 - (3 - (フルオロスルホニル) ベンズアミド) エトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート。DCM (1. 0 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (15 mg、0. 019 mmol) の攪拌溶液に、HCl (ジオキサン中 4. 0 M) (19 μ L、0. 076 mmol) を滴下で添加し、黄色の懸濁液を得た。懸濁液を乾燥するまで濃縮した。残留物を、DCM (0. 76 mL) 中に懸濁し、続いて、3 - (フルオロスルホニル) 安息香酸 (7. 8 mg、0. 038 mmol)、3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミンヒドロクロリド (7. 3 mg、0. 038 mmol)、およびトリエチルアミン (19 μ L、0. 13 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。追加の 3 - (フルオロスルホニル) 安息香酸 (7. 8 mg、0. 038 mmol)、3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミンヒドロクロリド (7. 3 mg、0. 038 mmol)、および Et₃N (8 μ L、0. 057 mmol) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (2 滴) および CH₃CN でクエンチした。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を、分取 C18 HPLC (Gilson、0. 1% TFA を用いる 0 ~ 95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、所望の生成物 (11 mg、0. 013 mmol、収率 67%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 747. 1 (M+H)。

20

30

40

【0722】

ステップB. 3 - ((2 - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバモイル) ベンゼンスルホニルフルオリドビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート)。DCM (1. 0 mL、0. 013 mmol) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - (2 - (3 - (フルオロスルホニル) ベンズアミド) エトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (11 mg、0. 013 mmol) の溶液に、2, 2, 2 - トリフル

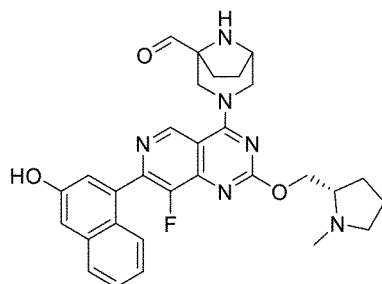
50

オロ酢酸（0.50 mL）を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮して、表題化合物（12 mg、0.014 mmol、収率107%）を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 647.1（M+H）。

【0723】

実施例214

【化361】

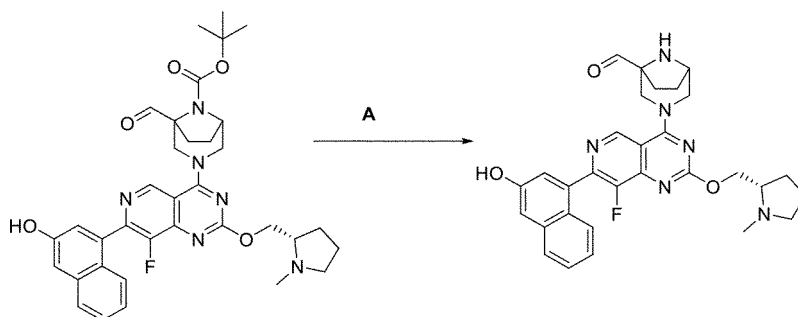


10

3-（8-フルオロ-7-（3-ヒドロキシナフタレン-1-イル）-2-（（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-1-カルバルデヒド

20

【化362】



30

ステップA. 3-（8-フルオロ-7-（3-ヒドロキシナフタレン-1-イル）-2-（（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-1-カルバルデヒド。DCM（0.78 mL）中のtert-ブチル3-（8-フルオロ-7-（3-ヒドロキシナフタレン-1-イル）-2-（（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-4-イル）-1-ホルミル-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-カルボキシレート（実施例157で合成）（50.0 mg、0.078 mmol）の溶液に、TFA（0.26 mL、0.078 mmol）を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、乾燥するまで濃縮して、黄色の固体を得た。固体を、NaHCO₃（飽和）とDCM/IPA（5：1）とに分配した。2つの層を分離し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（36 mg、85%）を淡い茶色の固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 543.2（M+H）。

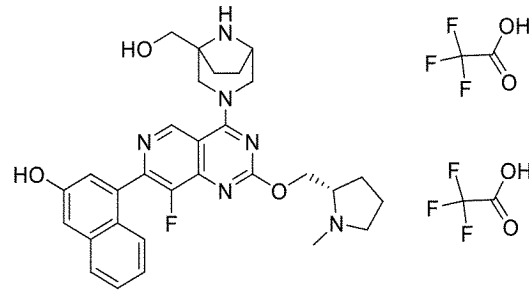
40

【0724】

実施例215

50

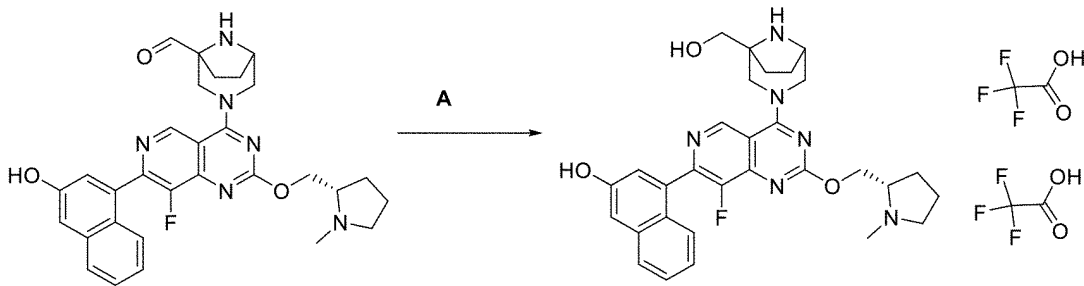
【化 3 6 3】



10

4-((8-フルオロ-4-(1-(ヒドロキシメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

【化 3 6 4】



20

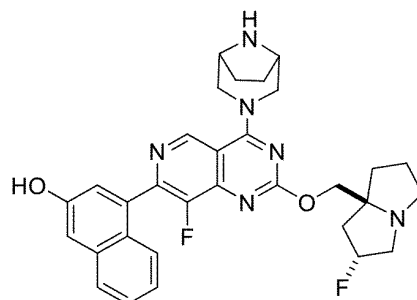
ステップ A. 4-((8-フルオロ-4-(1-(ヒドロキシメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)。メタノール(1.0 mL)中の3-((8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-1-カルバルデヒド(実施例 158)(18 mg、0.033 mmol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(2.5 mg、0.066 mmol)を添加した。溶液を室温で15分間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取 C18 HPLC(Gilson、0.1% TFAを用いる 0~95% CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題化合物(15 mg、59%)を黄色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.2 (M+H)。

30

【0 7 2 5】

実施例 216

【化 3 6 5】



40

50

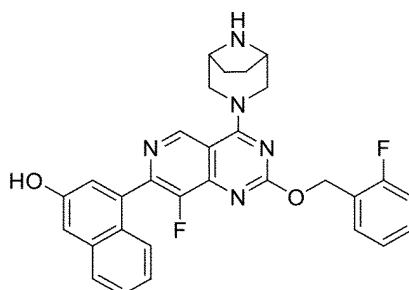
4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- (((2R) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール (ラセミ、トランス)

ステップGで ((2R, 7a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メタノールを、2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- (((2R) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール (1.5 mg、0.002 mmol、2%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 559.2 (M+H) .

【0726】

実施例217

【化366】



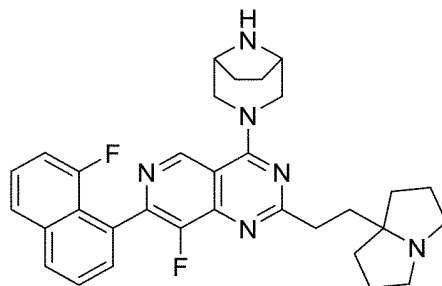
4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((2-フルオロベンジル) オキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-2-オール

2-フルオロベンジルアルコールを、2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップGおよびHに従って合成し、続いて、実施例2のステップIの方法に従って脱保護した (4.17 mg、0.00794 mmol、16%) 。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 526.2 [M+H] .

【0727】

実施例218

【化367】



4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-7- (8-フルオロナフタレン-1-イル) -2- (2- (テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) エチル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン

10

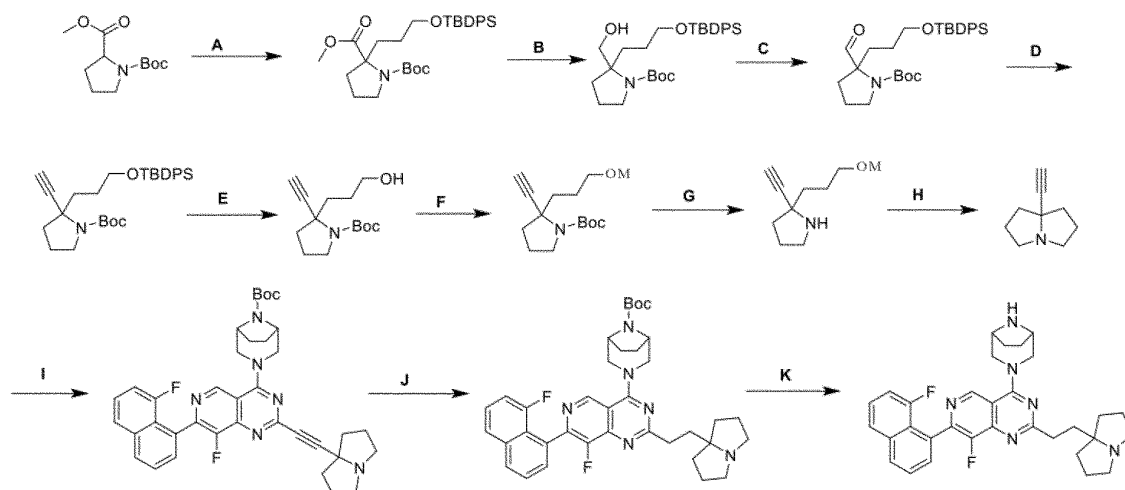
20

30

40

50

【化 3 6 8】



10

ステップA. 1-tert-ブチル2-メチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート。THF (200 mL) 中の1-(tert-ブチル)2-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (10.0 g、43.6 mmol、1.0 当量) の溶液に、LDA (2.0 M、26.2 mL、1.20 当量) を添加した。混合物を-70℃で1時間攪拌した。反応混合物に、(3-ブロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジフェニルシラン (16.5 g、43.6 mmol、1.0 当量) を-70℃で添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、1/0~1/1の石油エーテル/酢酸エチル) によって精製して、表題化合物 (9.50 g、収率41%) を得た。黄色の油；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.71-7.62 (m, 4H), 7.48-7.33 (m, 6H), 3.78-3.57 (m, 6H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.34-2.05 (m, 2H), 2.03-1.69 (m, 4H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 9H), 1.11-1.02 (m, 9H)。LCMS [ESI, M-99]: 426.1。

20

30

【0728】

ステップB. tert-ブチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート。THF (100 mL) 中の1-tert-ブチル2-メチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (5.0 g、9.51 mmol、1.0 当量) の溶液に、LiAlH₄ (1.08 g、28.5 mmol、3.0 当量) を、N₂ 雰囲気下で、-40℃で30分間の期間、少しずつ添加し、混合物を-40℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、0℃で、飽和Na₂SO₄ 水溶液 (10 mL) によってクエンチした。混合物をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (4.2 g、収率88%) を得た。白色の固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.65-7.55 (m, 4H), 7.49-7.38 (m, 6H), 4.78-4.63 (m, 1H), 3.71-3.47 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.42 (m, 7H), 1.34 (d, J=7.6 Hz, 9H), 0.98 (d, J=3.2 Hz, 9H)。LCMS [ESI, M-99, M+1]: 398.4, 498.3。

40

【0729】

ステップC. tert-ブチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オ

50

キシ) プロピル) - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート。DCM (20 mL) 中のtert-ブチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g、2.01 mmol、1.0 当量) の溶液に、(1, 1-ジアセトキシ-3-オキソ-1, 2-ベンジオドキソール-1-イル) アセテート (1.28 g、3.01 mmol、1.5 当量) を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 20/1~8/1) によって精製して、表題化合物 (0.85 g、収率85%) を得た。無色の油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (br d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.48-7.39 (m, 6H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.86-1.41 (m, 7H), 1.39-1.27 (m, 9H), 0.99 (d, J = 4.8 Hz, 9H)。LCMS [ESI, M-99] : 396.1.

【0730】

ステップD. tert-ブチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - エチニルピロリジン - 1 - カルボキシレート。MeOH (60 mL) 中のtert-ブチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート (5.50 g、11.1 mmol、1.0 当量) の溶液に、K₂CO₃ (4.60 g、33.3 mmol、3.0 当量) および1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オン (3.20 g、16.6 mmol、1.50 当量) を添加した。混合物を15℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 100/1~5/1) によって精製して、表題化合物 (5.50 g、収率95%) を得た。黄色の油；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.72-7.64 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 3.78-3.52 (m, 3H), 3.37-3.21 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.06 (s, 9H)。LCMS [ESI, M-99] : 392.3.

【0731】

ステップE. tert-ブチル2-エチニル-2-(3-ヒドロキシプロピル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート。MeOH (20 mL) 中のtert-ブチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - エチニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.0 g、4.07 mmol、1.0 当量) の溶液に、KF (2.36 g、40.7 mmol、953 μL、10.0 当量) を添加した。混合物を60℃で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 10/1~1/1) によって精製して、表題化合物 (900 mg、収率87%) を得た。黄色の油。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.74-3.50 (m, 3H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

【0732】

ステップF. tert-ブチル2-エチニル-2-(3-((メチルスルホニル) オキシ) プロピル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート。DCM (10 mL) 中のtert-ブチル2-エチニル-2-(3-ヒドロキシプロピル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (800 mg、3.16 mmol、1.0 当量) の溶液に、TEA (959 mg、9.47 mmol、1.32 mL、3.0 当量) およびMsCl (543 mg、4.74 mmol、367 μL、1.50 当量) を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。完了後

、反応混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、DCM (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~3/1) によって精製して、表題化合物 (1.0 g、収率95%) を得た。黄色の油、¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.35–4.19 (m, 2H), 3.74–3.47 (m, 1H), 3.37–3.25 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.55–2.14 (m, 3H), 2.01–1.88 (m, 3H), 1.87–1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0733】

ステップG. 3-(2-エチニルピロリジン-2-イル)プロピルメタンスルホネート。ACN (5.0 mL) 中のtert-ブチル2-エチニル-2-(3-(メチルスルホニル)オキシ)プロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、3.02 mmol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4.0 M、5.0 mL、6.63 当量) を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。次いで、混合物を15℃まで温め、12時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.0 g、粗製) を得た；白色の固体。

【0734】

ステップH. 7a-エチニルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン。ACN (20 mL) 中の3-(2-エチニルピロリジン-2-イル)プロピルメタンスルホネート (1.0 g、4.32 mmol、1.0 当量) の溶液に、K₂CO₃ (5.97 g、43.2 mmol、10.0 当量) を添加した。混合物を15℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (270 mg、2つのステップで収率：66%) を得た；黄色の油。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 3.87–3.53 (m, 2H), 3.19–3.10 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.75–2.63 (m, 2H), 2.57–2.42 (m, 1H), 2.31–2.21 (m, 1H), 2.21–2.11 (m, 1H), 2.01–1.84 (m, 4H)。

【0735】

ステップI. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)エチニル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。TEA (1.0 mL) およびACN (1.0 mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S)-3-(2-クロロ-8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、186 μmol、1.0 当量) および7a-エチニルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン (126 mg、929 μmol、5.0 当量) の溶液に、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26.1 mg、37.2 μmol、0.2 当量)、CuI (35.4 mg、186 μmol、1.0 当量) を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物をH₂O (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×10 mL) を抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取TLC (SiO₂、DCM:MeOH=10:1) によって精製して、表題化合物 (80 mg、収率67%) を得た；黄色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 637.2。

【0736】

ステップJ. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)エチル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。MeOH (3 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)エチニル)ピリド [4, 3-d]

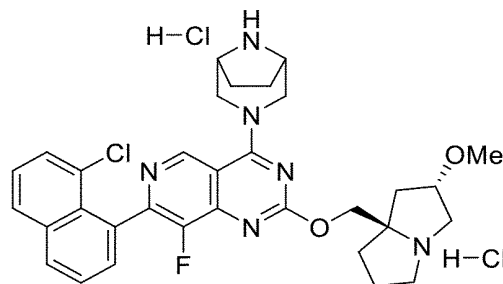
〕ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(80mg、126 μ mol、1.0当量)の溶液に、Pd/C(20mg、純度10%)を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物を、H₂(15psi)下で、20℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(80mg、粗製)を得た。黄色の固体。LCMS[ESI, M+1]:641.3.

ステップK. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)エチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン。ACN(1.0mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)エチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(80mg、125 μ mol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4.0M、1.14mL、36.6当量)を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10 μ m、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:7%~37%、11分)によって精製し、凍結乾燥させて、表題化合物(15.7mg、1.6FA、2つのステップで収率:20%)を得た;黄色の固体。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 9.24(s,1H),8.15(br d,J=8.0Hz,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.77-7.69(m,1H),7.68-7.62(m,1H),7.60-7.52(m,1H),7.26-7.14(m,1H),4.95-4.90(m,2H),4.13-3.98(m,2H),3.97-3.83(m,2H),3.67-3.55(m,2H),3.28-3.13(m,4H),2.44-2.34(m,2H),2.27-1.88(m,12H).LCMS[ESI,M+1]:541.3.

【0737】

実施例219

【化369】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス-ヒドロクロリド

10

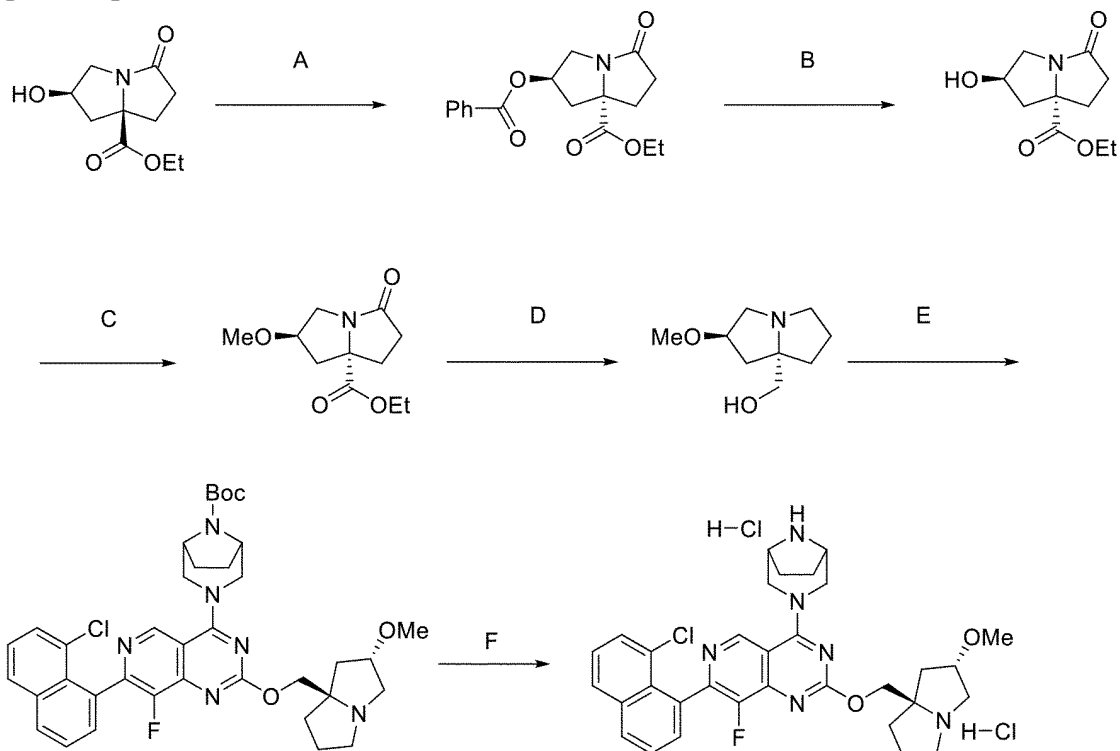
20

30

40

50

【化 3 7 0】



ステップ A. エチル 2- (ベンジルオキシ) -5-オキサテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -カルボキシレート。エチル 2-ヒドロキシ-5-オキサテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -カルボキシレート (2.7:1 のシス:トランス) (0.25 g、1.17 mmol)、THF (5.86 mL)、トリフェニルホスフィン (0.461 g、1.76 mmol)、および安息香酸 (0.214 g、1.76 mmol) の混合物を、0℃まで冷却した。ジイソプロピル (E) -ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート (0.34 mL、1.76 mmol) を滴下で添加し、混合物を室温まで温めた。1.5 時間後、混合物を酢酸エチルで希釈し、10% K_2CO_3 で 1 回洗浄した。有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料を、溶出液として 10~70% EtOAc / ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2- (ベンジルオキシ) -5-オキサテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -カルボキシレートを透明の油 (126 mg、0.397 mmol、34%) として得ると、それを NMR 分析に基づいてトランスジアステレオマー (ラセミ) のみであると決定した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.24 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 2.72-2.90 (m, 3H), 2.42-2.53 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 2H), 1.32 (t, 6.8 Hz, 3H) ppm.

【0738】

ステップ B. メチル 2-ヒドロキシ-5-オキサテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -カルボキシレート。エチル 2- (ベンジルオキシ) -5-オキサテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -カルボキシレート (0.233 g、0.734 mmol)、MeOH (1.47 mL、0.734 mmol)、および炭酸カリウム (0.0203 g、0.147 mmol) を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を少量の水および EtOAc で希釈し、水層を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料を、溶出液として酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 2-ヒドロキシ-5-オキサテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -カルボキシレート (トランスラセミ体) を白色の粉末

(99.0 mg、0.497 mmol、68%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (s, 1H), 3.85 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.17–3.25 (m, 1H), 2.64–2.84 (m, 2H), 2.51–2.59 (m, 1H), 2.39–2.48 (m, 1H), 2.21 (q, J=10.8 Hz, 1H), 1.96 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H) ppm.

【0739】

ステップC. メチル2-メトキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート。メチル2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (トランスラセミ体) (0.04 g、0.201 mmol)、酸化銀 (I) (0.186 g、0.803 mmol) and アセトニトリル (1.00 mL) の混合物に、ヨードメタン (0.100 mL、1.61 mmol) を滴下で添加した。混合物を室温で48時間攪拌し、次いで、酢酸エチルで希釈し、濾過し、真空中で濃縮し、さらに精製することなく使用した。

【0740】

ステップD. (2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノール。THF (0.37 mL) 中のメチル2-メトキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (0.0395 g、0.185 mmol) を0℃まで冷却し、水素化アルミニウムリチウム (1M THF 溶液) (0.55 mL、0.55 mmol) を滴下で添加した。混合物を70℃まで4時間加熱した。混合物を、エチルエーテルで希釈し、0℃まで冷却し、21 μLの水でクエンチし、続いて、21 μLの15% NaOH水溶液および63 μLの水を添加した。容器を室温まで温め、15分間攪拌した。混合物に、無水硫酸マグネシウムを添加した。混合物を15分間攪拌した後、濾過し、濃縮した。材料を、次の反応で粗製で使用した。

【0741】

ステップE. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (0.21 mL)、(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノール (トランスラセミ体) (17.5 mg、0.0254 mmol)、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (0.030 g、0.054 mmol)、RuPhos Palladacycle G3 (1.77 mg、0.00212 mmol)、および炭酸セシウム (0.0414 g、0.127 mmol) を、攪拌棒を備えた10 mLのガラス圧力容器に充填した。混合物をアルゴンで5分間スパージし、次いで、密封し、90℃まで8時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、濾過し、真空中で濃縮し、修飾剤として1% NH₄OHを用いる5~15% MeOH/DCMで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (17.5 mg、0.0254 mmol、60%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 689.3 (M+H)。

【0742】

ステップF. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジンビス-ヒドロクロリド。tert-ブチル (1R, 5S)-3-(

10

20

30

40

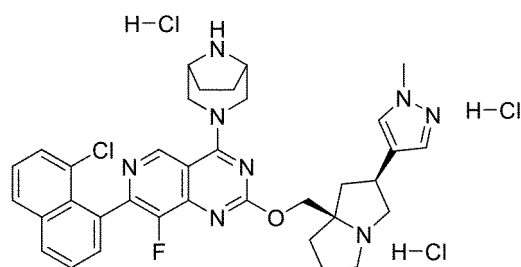
50

7-((8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.0175g, 0.025mmol)を、ジクロロメタン(1mL)で希釈した。攪拌混合物に、HCl(ジオキサン中4M)(1mL, 0.025mmol)を添加した。25分後、揮発物を、真空中で除去し、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-((8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス-ヒドロクロリドを黄色の固体(13.1mg, 0.0198mmol, 78%)として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 589.3(M+H)。

【0743】

実施例220

【化371】



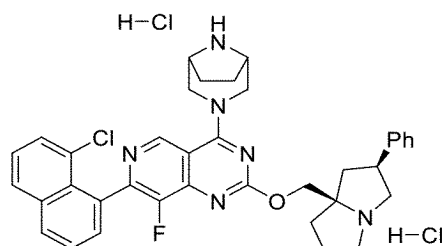
4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-((8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジントリス-塩酸塩

(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールヒドロクロリド(シスラセミ体)を、(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例219のステップE~Fに従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-((8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス-ヒドロクロリドをシスラセミ体(0.033g, 0.044mmol, 収率98%)として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 639.3(M+H)。

【0744】

実施例221

【化372】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-((8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フェニルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリ

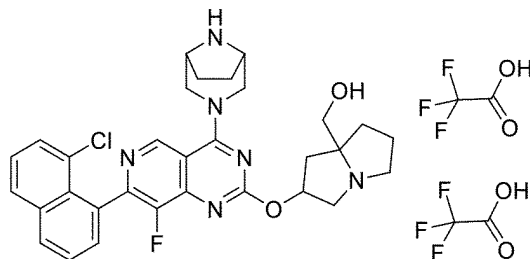
ミジンビス-塩酸塩

(2-フェニルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(シスラセミ体)を、(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例219のステップE~Fに従って合成した。(14.2mg、0.0200mmol、95%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 635.3 (M+H)。

【0745】

実施例222

【化373】

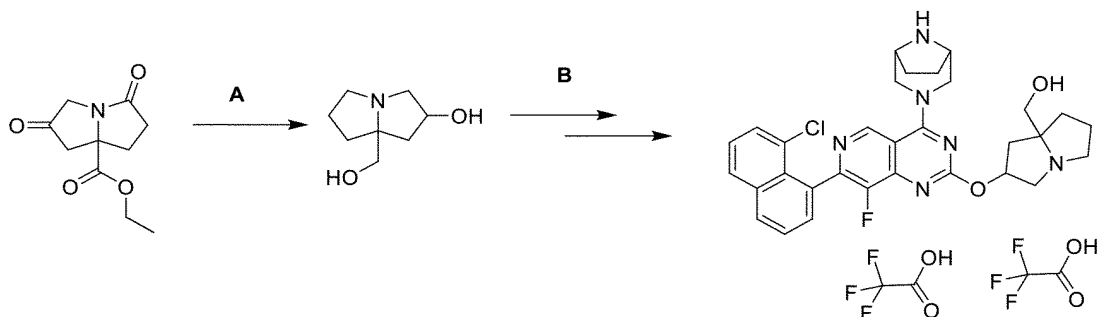


10

(2-((4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-((8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyridin-4,3-d)pyrimidin-2-yl)oxy)tetrahydro-1H-pyridine-7a(5H)-イル)メタノールビス-TFA塩

20

【化374】



30

ステップA: 7a-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-2-オール。THF(9.5mL、4.7mmol)中のエチル2,5-ジオキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート(1g、4.7mmol)を0℃まで冷却し、水素化アルミニウムリチウム(THF中1.0M)(14mL、14mmol)を滴下で添加した。10分間攪拌した後、混合物を70℃まで2時間加熱した。混合物を、エチルエーテルで希釈し、0℃まで冷却し、539μLの水、539μLの15%NaOH水溶液、および1617μLの水を添加してクエンチした。容器を室温まで温め、15分間攪拌した。混合物に、無水硫酸マグネシウムを添加した。混合物を15分間攪拌した後、濾過した。溶液を、真空中で濃縮し、次の反応で粗製で使用した。

40

【0746】

ステップB: 7a-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-2-オールを、(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例219のステップE~Fに従って表題化合物を合成した。粗残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる5~50%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の生成物を含む画分を、プールし、凍結乾燥させて、(2-((4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-((8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyridin-4,3-d)pyrimidin-2-yl)oxy)tetrahydro-1H-pyridine-7a(5H

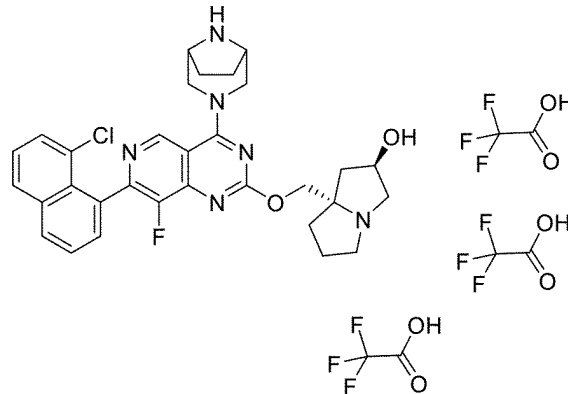
50

）－イル）メタノールをビスTFA塩（5.00mg、0.00623mmol、16.2%）として得た。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）： m/z 575.3（M＋H）。

【0747】

実施例223

【化375】



10

7a-（（（4-（（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4，3-d]ピリミジン-2-イル）オキシ）メチル）ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-2-オールビス-2，2，2-トリフルオロアセテート

20

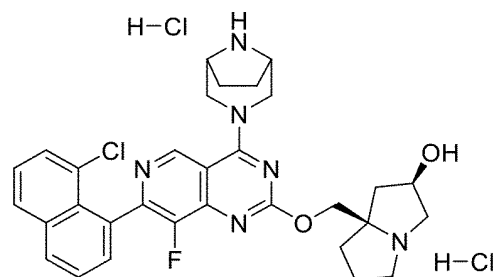
7a-（ヒドロキシメチル）ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-2-オールを、（（2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メタノールの代わりに用いて、実施例219のステップE～Fに従って合成した。粗残留物を、分取C18 HPLC（Gilson、0.1%TFAを用いる5～50%CH₃CN/H₂O）によって精製した。所望の生成物を含む画分を、プールし、一晚凍結乾燥させて、7a-（（（4-（（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4，3-d]ピリミジン-2-イル）オキシ）メチル）ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-2-オールビス-2，2，2-トリフルオロアセテート（5.00mg、0.00623mmol、16.2%）を得た。LCMS（MM－ES＋APCI，Pos）： m/z 575.3（M＋H）。

30

【0748】

実施例224

【化376】



40

7a-（（（4-（（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4，3-d]ピリミジン-2-イル）オキシ）メチル）ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-2-オールビス-ヒドロクロリド

7a-（ヒドロキシメチル）ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-2-オールを、（2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メタノールの代わりに

50

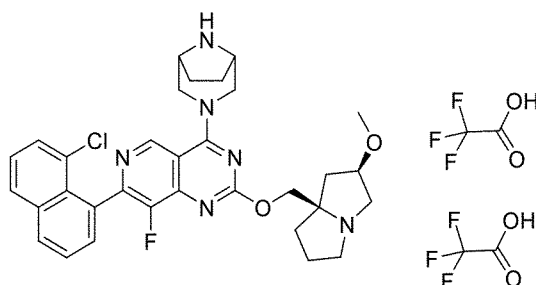
用いて、実施例 219 のステップ E ~ F に従って合成して、(2 - ((4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メタノールビス - ヒドロクロリドを無色の固体、シスラセミ体 (6. 07 mg、0. 0099 mmol、100%) として得た。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 575. 3 (M + H) .

【0749】

実施例 225

【化377】

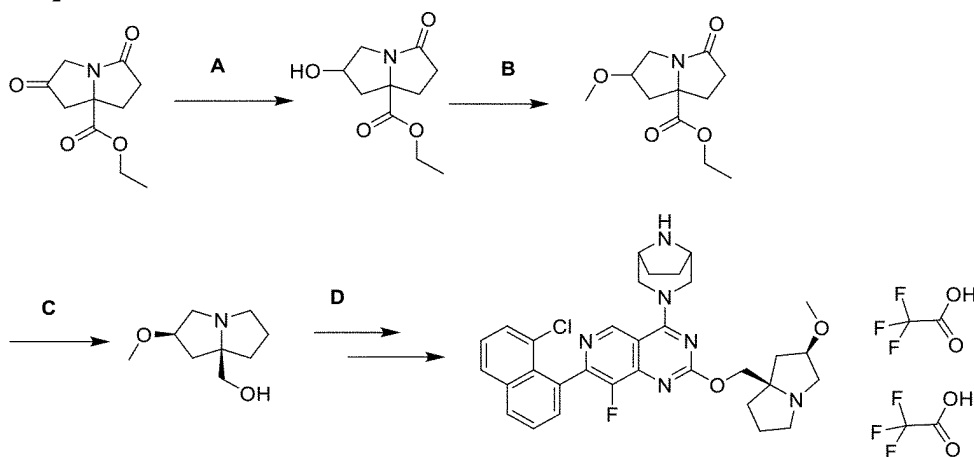
10



4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジンビス - 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート

20

【化378】



30

ステップ A. エチル 2 - ヒドロキシ - 5 - オキソテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - カルボキシレート。0℃での MeOH (35. 5 mL) 中のエチル 2, 5 - ジオキソテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - カルボキシレート (2. 25 g、10. 7 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (0. 101 g、2. 66 mmol) をニートで固体として添加した。15 分後、反応物を 10% 炭酸カリウム水溶液でゆっくりとクエンチし、層を分離した。水層を、25% イソプロピルアルコール / ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、エチル 2 - ヒドロキシ - 5 - オキソテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - カルボキシレートを黄褐色の固体 (1. 85 g、8. 68 mmol、81. 4%) として得た。

40

【0750】

ステップ B. エチル 2 - メトキシ - 5 - オキソテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - カルボキシレート。エチル 2 - ヒドロキシ - 5 - オキソテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - カルボキシレート (0. 235 g、1. 10 mmol) およ

50

びDMF（2.20mL、1.10mmol）を、10mLの梨型フラスコに充填し、0℃まで冷却した。水素化ナトリウム（0.0529g、1.32mmol）を添加し、混合物を5分間攪拌した。ヨードメタン（0.0823mL、1.32mmol）を滴下で添加し、混合物を室温まで温めた。16時間後、混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。層を分離した。有機層をブラインで5回洗浄し、真空中で濃縮して、生成物を得ると、それを次の反応で粗製で使用した。

【0751】

ステップC. 2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール。THF（0.55mL、0.28mmol）中の粗エチル2-メトキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート（0.063g、0.28mmol）を、0℃まで冷却し、水素化アルミニウムリチウム（THF中1M）（0.83mL、0.83mmol）を滴下で添加した。10分間攪拌した後、混合物を70℃まで2時間加熱した。混合物をエチルエーテルで希釈し、0℃まで冷却し、32μLの水、32μLの15%NaOH水溶液、続いて、96μLの水によってクエンチした。容器を室温まで温め、15分間攪拌した。混合物に、無水硫酸マグネシウムを添加した。混合物を15分間攪拌した後、濾過した。溶液を、真空中で濃縮し、次の反応で粗製で使用した。

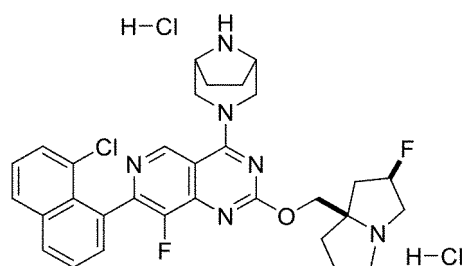
【0752】

ステップD. 実施例219のステップE～Fに従って表題化合物を合成した。粗残留物を、修飾剤として0.1%TFAを用いる5～95%CH₃CN/H₂Oで溶出する分取HPLCで精製した。生成物を含む画分を、プールし、一晚凍結乾燥させて、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス-2,2,2-トリフルオロアセテートをしスラセミ体（3.63mg、0.00616mmol、76%）として得た。LCMS（MM-ES+APCI,Pos）：m/z 589.2（M+H）。

【0753】

実施例226

【化379】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス-ヒドロクロリド

10

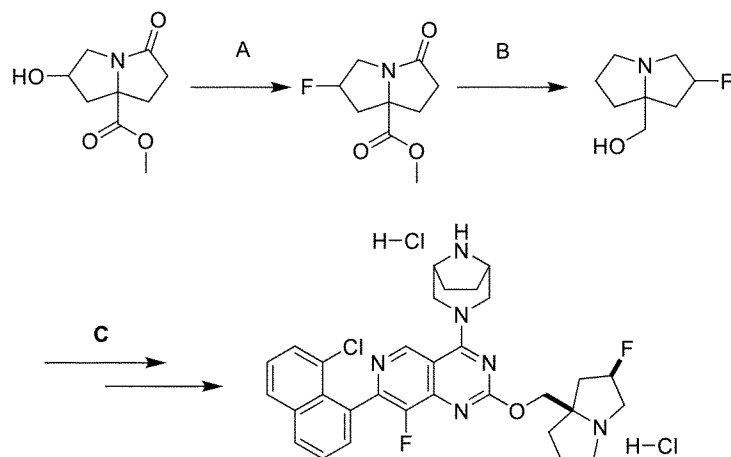
20

30

40

50

【化 3 8 0】



ステップ A. メチル 2-フルオロ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート。-78℃でのジクロロメタン (0.67 mL、0.22 mmol) 中のメチル 2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (0.0490 g、0.250 mmol) の攪拌溶液に、シリンジによってデオキソフルオール (0.044 mL、0.25 mmol) をニートで添加した。反応物を室温までゆっくりと温め、一晚攪拌した。混合物を 40℃まで 4 時間加熱し、室温まで冷却し、メタノールでクエンチし、5 分間攪拌した。粗材料を、真空中で濃縮し、0~100% EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含む画分を、プールし、濃縮して、メチル 2-フルオロ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレートを透明の油 (7.00 mg、0.033 mmol、13%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30–5.49 (m, 1H), 3.91–4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32–3.47 (m, 1H), 2.77–3.01 (m, 2H), 2.39–2.54 (m, 2H), 2.09–2.22 (m, 1H), 1.73–1.92 (m, 1H) ppm.

【0754】

ステップ B. (2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノール。THF (0.139 mL、0.0697 mmol) 中のメチル 2-フルオロ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (0.015 g、0.0697 mmol) を、0℃まで冷却し、水素化アルミニウムリチウム (THF 中 1M) (0.209 mL、0.209 mmol) を滴下で添加した。混合物を 70℃まで 4 時間加熱した。混合物をエチルエーテルで希釈し、0℃まで冷却し、8 μL の水、8 μL の 15% NaOH 水溶液、続いて、24 μL の水を添加することによってクエンチした。容器を室温まで温め、15 分間攪拌した。混合物に、無水硫酸マグネシウムを添加した。混合物を 15 分間攪拌した後、濾過した。揮発物を、真空中で除去し、(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノールを黄色の油として得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0755】

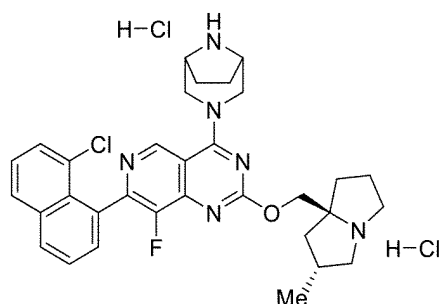
ステップ C. (2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノールを、(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 219 のステップ E~F に従って 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジンビス-ヒドロクロリドを合成し、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-

(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス-ヒドロクロリドをシスラセミ体(3.84mg、0.00591mmol、80%)として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.2 (M+H)。

【0756】

実施例227

【化381】

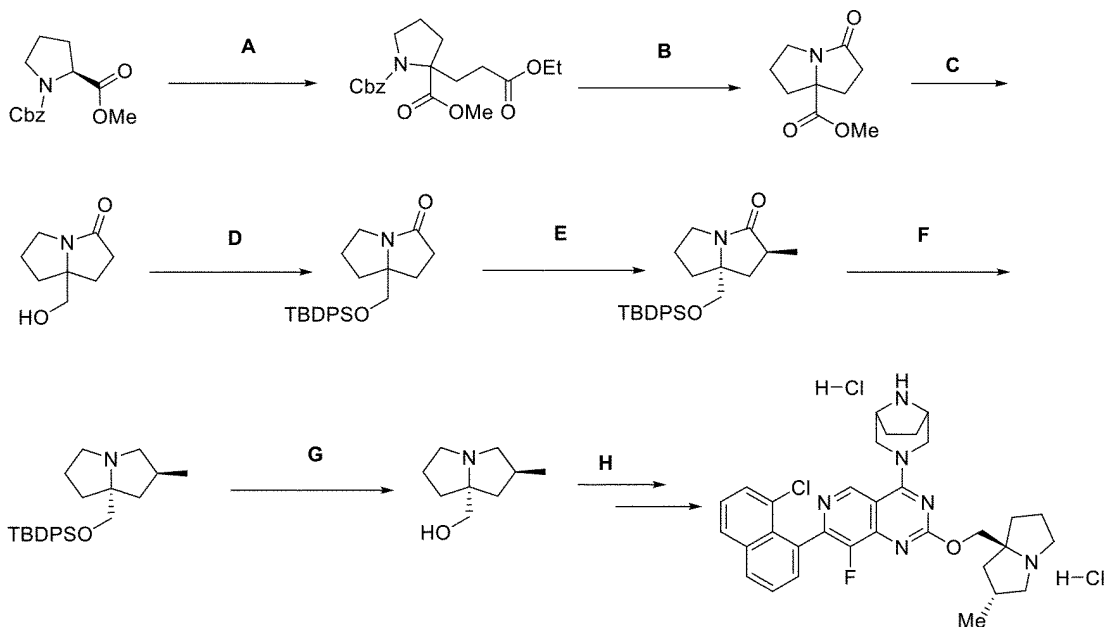


10

4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス-ヒドロクロリド

20

【化382】



30

ステップA. 1-ベンジル2-メチル2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート。テトラヒドロフラン(76mL)中の1-ベンジル2-メチル(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(3.40mL、15.2mmol)を、-78℃まで冷やし、次いで、リチウムジイソプロピルアミド(2M THF溶液)(9.11mL、18.2mmol)を、5分間の期間にわたってシリンジによって添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。エチル3-ブロモプロパノエート(5.827mL、45.58mmol)をニートで添加した。一旦添加が完了すると、冷却浴を除去した。混合物を3時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液および水でクエンチし、EtOAcで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を、20~70% EtOAc/ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。材料を、次の反応で粗製で使用した。

40

50

【0757】

ステップB. メチル3-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート。1-ベンジル2-メチル2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2.97g、8.17mmol)、メタノール(81.7mL)、およびジヒドロキシパラジウム(1.15g、1.63mmol)を、密封したフラスコに入れ、窒素下で、室温で攪拌した。混合物を、二重壁バルーンを介してH₂でパージした。混合物を室温で1時間攪拌した。容器をN₂で5分間パージし、次いで、GF/F紙を通して濾過した。揮発物を、真空中で除去し、混合物をトルエン(81.7mL、8.17mmol)中で構成した。混合物を110℃で一晩加熱し、濃縮し、添加剤として1%NH₄OHを用いる0~10%MeOH/DCMで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル3-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート(860mg、4.69mmol、57%)をオレンジ色の油として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.76(s, 3H), 3.63-3.71(m, 1H), 3.11-3.19(m, 1H), 2.75-2.86(m, 1H), 2.52-2.58(m, 1H), 2.38-2.47(m, 2H), 2.02-2.12(m, 3H), 1.63-1.17(m, 1H) ppm.

10

【0758】

ステップC. 7a-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン。メチル3-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート(0.86g、4.7mmol)およびメタノール(9.4mL)を0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(0.71g、19mmol)をゆっくりと添加した。混合物を室温まで温めると、そこで著しい発熱が観察された。容器を氷浴中に10分間入れ、攪拌した。氷浴を除去し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、5分間攪拌し、水および酢酸エチルで希釈した。層を分離した。水層を25%IPA/DCMで3回洗浄した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物を得ると、次の反応で粗製で使用した。

20

【0759】

ステップD. 7a-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン。7a-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(0.59g、3.8mmol)、ジクロロメタン(7.6mL)、1H-イミダゾール(0.39g、5.8mmol)、およびtert-ブチルクロロジフェニルシラン(1mL、4mmol)を合わせ、室温で72時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、有機物を水で2回洗浄した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、溶出液として0~100%EtOAc/ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、7a-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オンを白色の粉末(760mg、1.93mmol、51%)として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.66(m, 4H), 7.36-7.47(m, 6H), 3.63-3.72(m, 1H), 3.45-3.54(m, 2H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.26-2.43(m, 2H), 1.78-2.02(m, 4H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.06(s, 9H) ppm.

30

40

【0760】

ステップE. 7a-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2-メチルヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン。7a-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(0.76g、1.93mmol)およびテトラヒドロフラン(5.52mL、1.93mmol)を、N₂下に置き、-78℃まで冷却した。リチウムジイソプロピルアミド(2M THF溶液)(1.26mL、2.51mmol)を、シリンジを介して攪拌溶液に滴下で添加し、混合物を30分間攪拌した。ヨードメタン(0.15mL、2.5mmol)を、シリンジを介して滴下で添加し、反応物を3時間攪拌した。混合物を、飽和NH₄Cl

50

水溶性でクエンチした。溶液をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。混合物を、溶出液として10～90%酢酸エチル／ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2-メチルヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オンを黄色の油(384mg、942mmol、49%)として得ると、トランスラセミ体を単離した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.64(d, J=7.2Hz, 4H), 7.36-7.47(m, 6H), 3.62-3.72(m, 1H), 3.44-3.55(m, 2H), 2.86-2.98(m, 2H), 2.47-2.55(m, 1H), 1.88-2.00(m, 3H), 1.38-1.52(m, 2H), 1.13(d, J=7.2Hz, 3H), 1.05(s, 9H) ppm.

10

【0761】

ステップF. 7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン。THF(1.9mL)中の(2R, 7aS)-7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2-メチルヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(0.192g、0.471mmol)を、0℃まで冷却し、水素化アルミニウムリチウム(THF 1M溶液)(1.41mL、1.41mmol)を滴下で添加した。混合物を70℃まで4時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、エチルエーテルで希釈し、0℃まで冷却し、54μLの水、54μLの15%NaOH水溶液、続いて、162μLの水でクエンチした。容器を室温まで温め、15分間攪拌した。混合物に、無水硫酸マグネシウムを添加した。混合物を15分間攪拌した後、濾過した。フィルターケーキをエチルエーテルで洗浄し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、生成物を次の反応で粗製で使用した。

20

【0762】

ステップG. (2-メチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール。7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン(141mg、0.358mmol)およびTHF(1.1mL)を、シリンジを介して、HFピロリジン溶液(70%HF、0.46mmol、120μL)で、滴下で処理し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を、10%K₂CO₃水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出した。次いで、水層をブラインで希釈し、25%IPA/DCMで4回抽出した。合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色の油を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

30

【0763】

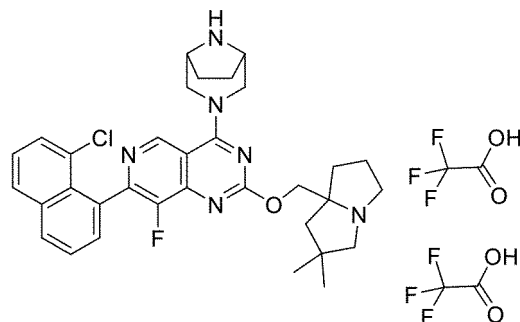
ステップH. (2-メチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを、(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例219のステップE～Fに従って表題化合物を合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス-ヒドロクロリド、トランスラセミ体(10.0mg、0.0155mmol、99%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.3(M+H).

40

【0764】

実施例228

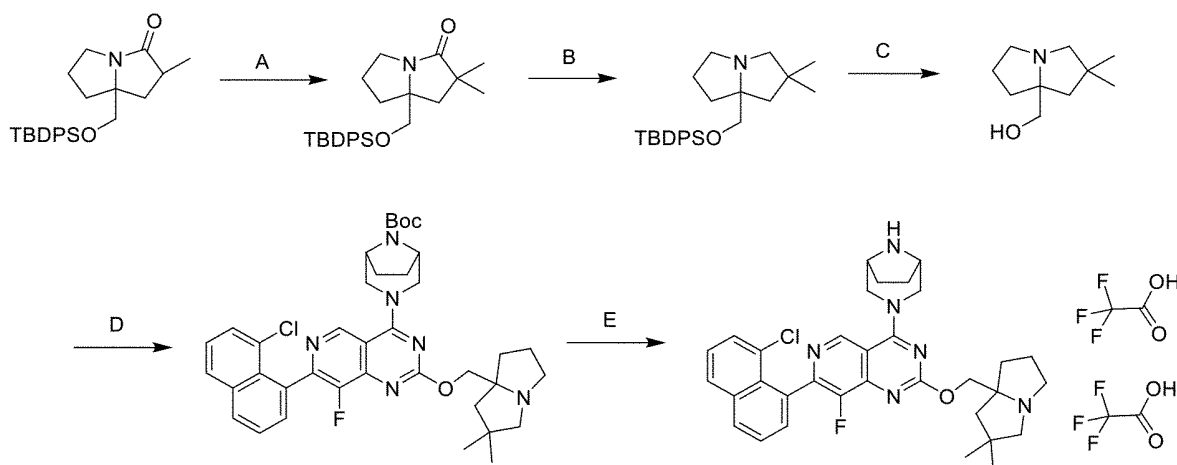
【化 3 8 3】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジビス-2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【化 3 8 4】



20

ステップA. 7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2, 2-ジメチルヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン。7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2-メチルヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(0.07g, 0.17mmol)およびテトラヒドロフラン(0.49mL)を、N₂下に置き、-78℃まで冷却した。リチウムジイソプロピルアミド(2M THF溶液)(0.17mL, 0.34mmol)を、シリンジを介して攪拌溶液に滴下で添加し、混合物を45分間攪拌した。ヨードメタン(0.0160mL, 0.258mmol)を、シリンジを介して滴下で添加し、3時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。溶液をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。混合物を、0~80% EtOAc/Hexを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2, 2-ジメチルヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オンを黄色の油(60mg, 0.142mmol, 83%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.67(m, 4H), 7.36-7.47(m, 6H), 3.68-3.77(m, 1H), 3.55(d, J=10.0 Hz, 1H), 3.46(d, J=10.0 Hz, 1H), 2.96-3.04(m, 1H), 2.10-2.19(m, 2H), 1.91-2.00(m, 2H), 1.75(d, J=13.2 Hz, 1H), 1.34-1.43(m, 1H), 1.15(s, 6H), 1.06(s, 9H) ppm.

30

【0765】

ステップB. 7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2

50

、2-ジメチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン。乾燥THF（0.57mL、0.14mmol）中の7a-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）-2，2-ジメチルヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン（0.06g、0.14mmol）を0℃まで冷却し、水素化アルミニウムリチウム（THF中1M）（0.43mL、0.43mmol）を滴下で添加した。混合物を70℃まで4時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、エチルエーテルで希釈し、0℃まで冷却し、16μLの水でクエンチした。16μLの15%NaOH水溶液を、混合物に添加し、続いて、48μLの水を添加した。容器を室温まで温め、15分間攪拌した。混合物に、無水硫酸マグネシウムを添加した。混合物を15分間攪拌した後、濾過した。濾液をエチルエーテル洗浄し、合わせた有機物を真空中で濃縮した。生成物を、さらに精製することなく無色の油で使用した。

10

【0766】

ステップC.（2，2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メタノール。7a-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）-2，2-ジメチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン（0.051g、0.13mmol）を、ジオキサン（1.6mL、6.3mmol）中の4M HClと合わせた。混合物を室温で16時間攪拌した。揮発物を、真空中で除去し、粗混合物を、5mLのACN中で構成し、2mLのヘキサンで4回洗浄した。アセトニトリルの層を真空中で濃縮して、黄褐色の油を得ると、生成物をさらに精製することなく使用した。

【0767】

ステップD. tert-ブチル（1R，5S）-3-（7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-2-（（2，2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-8-フルオロピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン（0.30mL）、（（2，2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メタノール（0.020g、0.12mmol）、tert-ブチル（1R，5S）-3-（2-クロロ-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-8-フルオロピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（0.033g、0.06mmol）、炭酸カリウム（0.025g、0.18mmol）、BINAP（0.0075g、0.012mmol）、およびジアセトキシパラジウム（0.0013g、0.0060mmol）を、攪拌棒を備えた10mLのガラス圧力容器に充填した。混合物をアルゴンで5分間スパージし、次いで、密封し、110℃まで12時間加熱した。容器を室温まで冷却し、混合物を濾過し、真空中で濃縮し、添加剤として1%NH₄OHを用いる0~20%MeOH/DCMで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル（1R，5S）-3-（7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-2-（（2，2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-8-フルオロピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（15mg、0.022mmol、36%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI，Pos）：m/z 687.3（M+H）。

20

30

【0768】

ステップE. 4-（（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-2-（（2，2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-8-フルオロピリド[4，3-d]ピリミジンビス-2，2，2-トリフルオロアセテート。tert-ブチル（1R，5S）-3-（7-（8-クロロナフタレン-1-イル）-2-（（2，2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-8-フルオロピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（0.015g、0.022mmol）、および2，2，2-トリフルオロ酢酸（1mL）を、室温で15分間攪拌した。揮発物を、真空中で除去し、粗残留物を、修飾剤として0.1%TFAを用いる5~95%CH₃CN/H₂

40

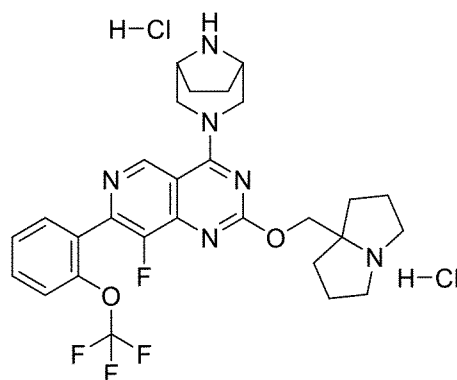
50

Oで溶出する分取C18 HPLC Gilsonによって精製して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジンビス-2, 2-トリフルオロアセテートをラセミ体(3.60mg、0.0044mmol、20%)として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 587.2 (M+H)。

【0769】

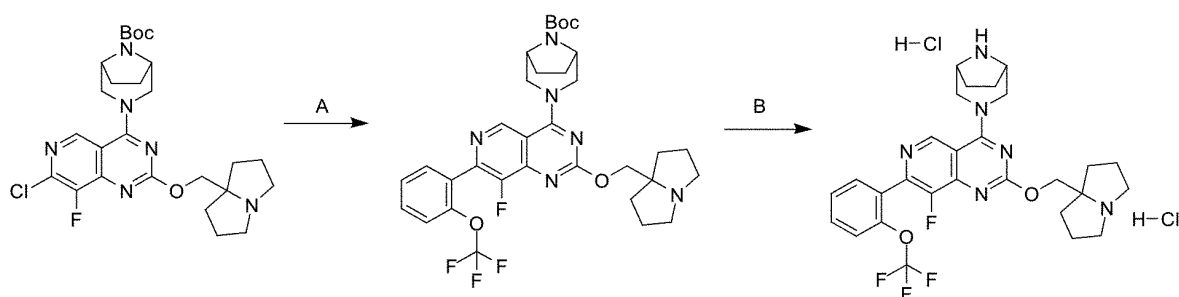
実施例229

【化385】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス-ヒドロクロリド

【化386】



ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(0.625mL)、(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(0.0193g、0.0937mmol)、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.0333g、0.0625mmol)、RuPhos Palladacycle Gen. 3(0.0026g、0.0031mmol)、および炭酸カリウム(2M水溶液)(0.093mL、0.19mmol)を、攪拌棒を備えた10mLのガラス圧力容器に充填した。混合物をアルゴンで5分間スパージし、次いで、密封し、90℃まで8時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水およびEtOAcで希釈した。水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、添加剤として1%NH₄OHを用いる0~20%MeOH/DCMで溶

出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) - 7 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (246 mg, 0.0373 mmol, 60%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 659.3 (M+H) .

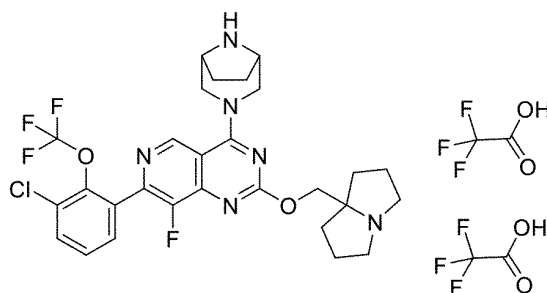
【0770】

ステップB. 4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) - 7 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジンビス-ヒドロクロリド。 *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) - 7 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0.03 g, 0.046 mmol)、ジクロロメタン (0.5 mL, 0.046 mmol)、およびジオキサン中の4*M* HCl (1.14 mL, 4.55 mmol) を、25 mLの梨型フラスコに充填した。混合物を、室温で15分間攪拌し、次いで、揮発物を、真空中で除去して、4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) - 7 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジンビス-ヒドロクロリド (25.0 mg, 0.0396 mmol, 87%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 559.2 (M+H) .

【0771】

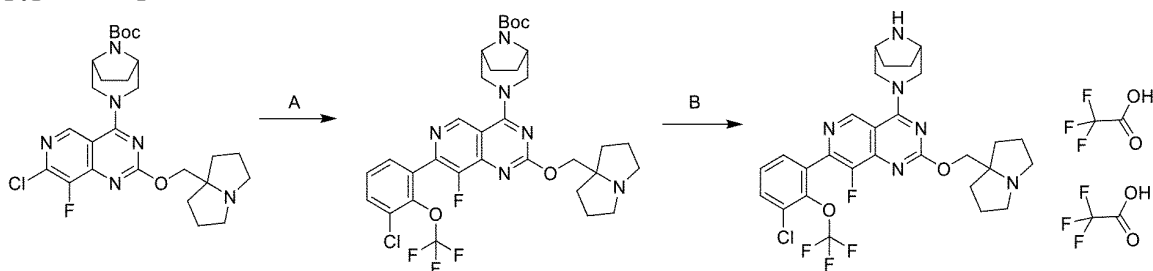
実施例230

【化387】



4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 7 - (3-クロロ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジンビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【化388】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (3-クロロ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3

， 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (0.044 g, 0.083 mmol)、(3-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸 (0.01 g, 0.042 mmol)、2M K₂CO₃水溶液 (0.062 mL, 0.12 mmol)、ジオキサン (0.42 mL)、および RuPhos Palladacycle G3 (0.0017 g, 0.0021 mmol) を、攪拌棒を備えた 10 mL のガラス圧力容器に充填した。混合物をアルゴンで 5 分間スパージし、次いで、密封し、90℃まで 8 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。層を分離した。水層を、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、添加剤として 1% NH₄OH を用いる 0~20% MeOH / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、不純な生成物を得ると、それを次の反応に粗製で進めた。

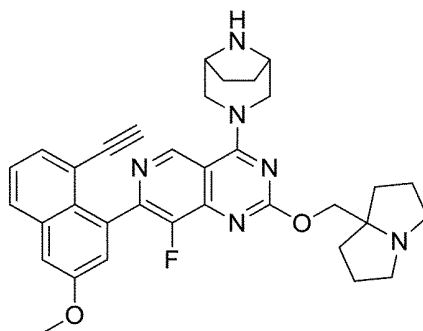
【0772】

ステップ B. 4-((1R, 5S) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -7-(3-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジンビス-2,2,2-トリフルオロアセテート。tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(3-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (0.02 g, 0.0072 mmol) を、25 mL の梨型フラスコに充填し、ジクロロメタン (0.5 mL) および塩化水素 (ジオキサン中 4M) (0.5 mL, 0.0072 mmol) で希釈した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残留物を、添加剤として 0.1% TFA を用いる 5~95% CH₃CN / H₂O で溶出する分取 C18 HPLC によって精製した。所望の生成物を含む画分を、プールし、一晚凍結乾燥させて、4-((1R, 5S) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -7-(3-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジンビス (2,2,2-トリフルオロアセテート) (0.001 g, 0.0012 mmol, 収率 17%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 593.2 (M+H)。

【0773】

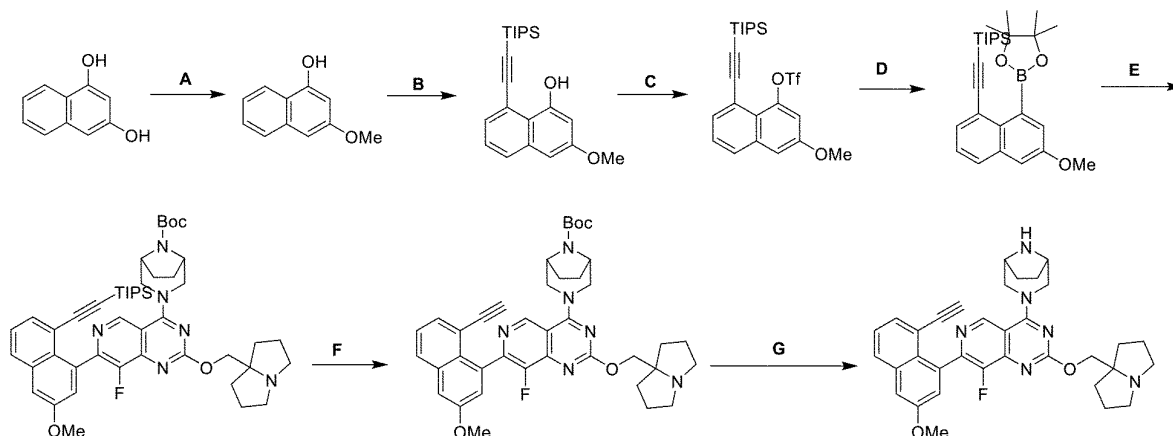
実施例 231

【化389】



4-((1R, 5S) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -7-(8-エチニル-3-メトキシナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d] ピリミジン

【化 3 9 0】



ステップ A. 3-メトキシナフタレン-1-オール。HCl を、MeOH (10 mL) 中のナフタレン-1, 3-ジオール (15 g、93.6 mmol、1.0 当量) の溶液に、0℃で10分間バブリングし、混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物を、逆相 HPLC (0.1% FA 条件) によって精製して、表題化合物 (10.7 g、56.9 mmol、収率 61%) を得た。茶色の固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.99 (s, 1H). LCMS (ESI, M+1): 175.

【0774】

ステップ B. 3-メトキシ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-オール。DCE (3 mL) 中の 3-メトキシナフタレン-1-オール (5 g、28.7 mmol、1.0 当量)、(プロモエチニル)トリイソプロピルシラン (9 g、34.4 mmol、1.2 当量)、K₂CO₃ (3.97 g、28.7 mmol、1.0 当量)、ジクロロルテニウム；1-イソプロピル-4-メチルベンゼン (2.64 g、4.31 mmol、0.15 当量)、および NaOAc (470.93 mg、5.74 mmol、0.2 当量) の混合物を、40℃で16時間攪拌した。完了後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、逆相 HPLC (0.1% FA 条件) によって精製して、表題化合物 (10.5 g、28.13 mmol、収率 98%) を得た。茶色の油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.23 (s, 1H), 7.70~7.68 (d, J = 8.0, 1H), 7.49~7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33~7.29 (m, 1H), 6.76~6.75 (m, 1H), 6.70~6.69 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.29~1.09 (m, 21H). LCMS (ESI, M+1): 355.

【0775】

ステップ C. [3-メトキシ-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル]トリフルオロメタンスルホネート。ジクロロメタン (30 mL) 中の 3-メトキシ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニルナフタレン-1-オール (3.0 g、8.46 mmol、1.0 当量) の混合物に、DIEA (2.19 g、16.9 mmol、2.95 mL、2.0 当量) および Tf₂O (3.58 g、12.7 mmol、2.09 mL、1.5 当量) を -30℃で添加した。混合物を -40℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を、水 (20 mL) で希釈して、次いで、分離した。有機層を、飽和ブライン (15 mL) で洗浄した。水相を、酢酸エチル (2×15 mL) で抽出し、合わせた有機層を、飽和ブライン (6 mL) で洗浄した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥

させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0）によって精製して、表題化合物（3.76 g、収率91%）を得た。黄色の油。 $R_f=0.5$ （10：1、石油エーテル／酢酸エチル）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 -d） $\delta=7.74-7.70$ （m, 2H）, 7.43（dd, $J=7.2, 8.4$ Hz, 1H）, 7.23（d, $J=2.4$ Hz, 1H）, 7.15（d, $J=2.4$ Hz, 1H）, 3.93（s, 3H）, 1.20-1.14（m, 19H）。LCMS（ESI, $M+1$ ）：487。

ステップD．トリイソプロピル-[2-[6-メトキシ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフチル]エチニル]シラン。ジオキサン（20 mL）中の[3-メトキシ-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル]トリフルオロメタンスルホネート（1.28 g、2.63 mmol、1.0当量）および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（1.34 g、5.26 mmol、2.0当量）の混合物に、KOAc（774 mg、7.89 mmol、3.0当量）を添加した。混合物を脱気し、次いで、Pd(dppf) Cl_2 （192 mg、263 μmol 、0.10当量）を、 N_2 下で、上記の混合物に添加した。混合物を、 N_2 下で、110℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル（20 mL）および水（25 mL）で希釈し、次いで、分離した。水相を、酢酸エチル（20 mL）で抽出し、合わせた有機層を、飽和ブライン（25 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1）によって2回精製した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水（FA 0.1%）／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物（555 mg、収率23%）を得た。赤い油。 $R_f=0.6$ （10：1、石油エーテル／酢酸エチル）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 -d） $\delta=7.70-7.66$ （m, 2H）, 7.42（d, $J=2.8$ Hz, 1H）, 7.35（t, $J=7.6$ Hz, 1H）, 7.12（d, $J=2.8$ Hz, 1H）, 3.91（s, 3H）, 1.43（s, 12H）, 1.16（s, 21H）。LCMS（ESI, $M+1$ ）：465。

【0776】

ステップE．tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-7-（3-メトキシ-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン（1.5 mL）および H_2O （0.5 mL）中のtert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（55 mg、103 μmol 、1.0当量）、トリイソプロピル-[2-[6-メトキシ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフチル]エチニル]シラン（62.3 mg、134 μmol 、1.30当量）、および Cs_2CO_3 （101 mg、310 μmol 、3.0当量）の混合物を、脱気した。次いで、Pd(dppf) Cl_2 （7.55 mg、10.3 μmol 、0.10当量）を、上記の混合物に添加し、混合物を、 N_2 下で、100℃で2.5時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル（10 mL）および水（15 mL）で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（15 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、酢酸エチル／メタノール＝10／1）および逆相フラッシュ[水（FA、0.1%）／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物（21 mg、収率8.8%）を得た。茶色の固体。 $R_f=0.25$ （10：1、ジクロロメタン：メタノール）。LCMS（ESI, $M+1$ ）：835。

10

20

30

40

50

【0777】

ステップF. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチニル - 3 - メトキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。DMF (2 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8 - フルオロ - 7 - (3 - メトキシ - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (77.0 mg、33.2 μ mol、1.0 当量、純度 36%) の混合物に、CsF (25.2 mg、166 μ mol、6.12 μ L、5.0 当量) を添加した。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を、後処理なしで直接精製した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (33 mg、粗製) を得た。

10

【0778】

ステップG. 4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチニル - 3 - メトキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン。アセトニトリル (0.5 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチニル - 3 - メトキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (33.0 mg、33.5 μ mol、1.0 当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4 M、1 mL、119 当量) を 0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 0.5 時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮して、pH 値を濃縮 NaHCO₃ (3 mL) で 9 に調節した。次いで、混合物を酢酸エチル (4 mL) および水 (2 mL) で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル (2 × 4 mL) で抽出し、合わせた有機層を、飽和ブライン (6 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Shim-pack C18 150 × 2.5 × 10 μ m、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 7% ~ 37%、10 分) によって精製して、表題化合物 (8.92 mg、2 つのステップで収率 44%) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ = 9.09 (s, 1 H), 8.49 (s, 2 H), 7.97 (dd, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.49 - 7.44 (m, 1 H), 7.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 4.77 (m, 2 H), 4.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 4.02 (br s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.90 (br t, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 3.73 - 3.64 (m, 2 H), 3.29 - 3.23 (m, 2 H), 3.07 (s, 1 H), 2.38 - 2.29 (m, 2 H), 2.25 - 2.02 (m, 8 H), 2.00 - 1.92 (m, 2 H). LCMS (ESI, M/2 + 1, M + 1): 290, 579.

20

30

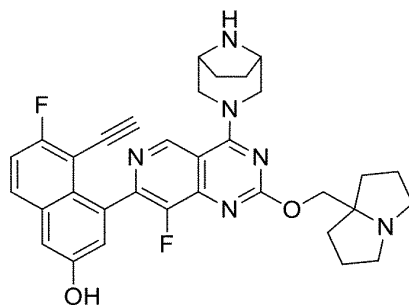
40

【0779】

実施例 232

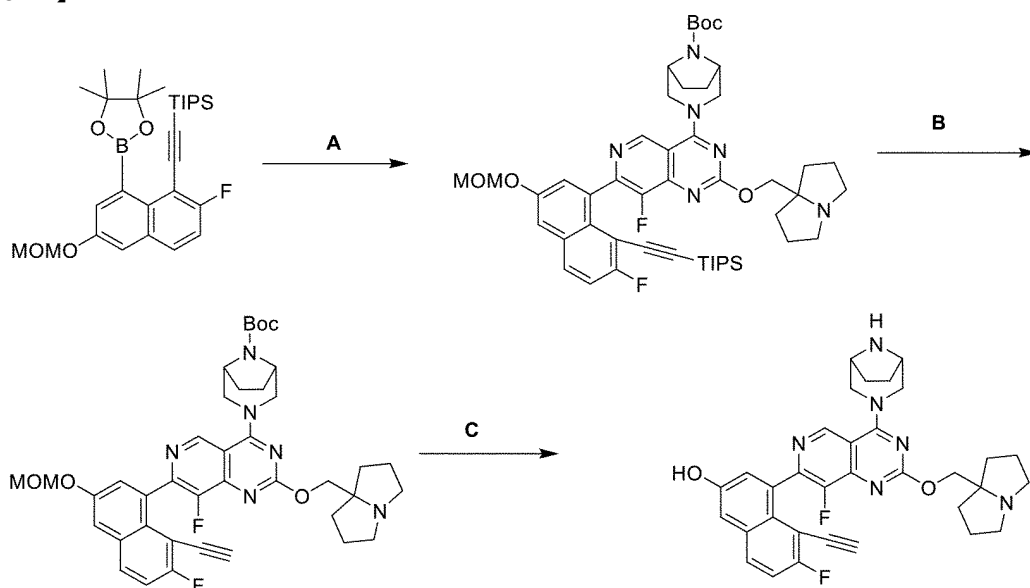
50

【化 3 9 1】



4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - エチニル - 6 - フルオロ ナフタレン - 2 - オール

【化 3 9 2】



ステップA. *tert*-ブチル(1*R*, 5*S*)-3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(3. 00 mL)および水(1. 00 mL)中の*tert*-ブチル(1*R*, 5*S*)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(100 mg、188 μmol、1. 00当量)、炭酸セシウム(122 mg、375 μmol、2. 00当量)の混合物を、真空下で脱気し、窒素で数回パージした。次いで、Pd(dppf)Cl₂(13. 7 mg、18. 8 μmol、0. 1当量)および((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン(144 mg、281 μmol、1. 50当量)を添加し、窒素で数回パージした。反応物を、窒素雰囲気下で、100℃で1時間攪拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物に、シリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~ジクロロメタン/メタノール=10/1)によって精製して、表題化合物(40. 0 mg、収率24%)を得た。茶色の固体; LCM

10

20

30

40

50

S [ESI, M+1] : 883.5.

【0780】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DMF (0.50 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (40.0 mg、45.3 μmol、1.00 当量) の溶液に、フッ化セシウム (34.4 mg、226 μmol、8.35 μL、5.00 当量) を添加し、反応物を 25℃で1時間攪拌した。反応物を酢酸エチル (10.0 mL) で希釈し、ブライン (2×10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (20.0 mg、収率61%) を得た。茶色の油; LCMS [ESI, M+1] : 727.3.

10

ステップC. 4-(4-(1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール。アセトニトリル (0.50 mL) および HCl・ジオキサン (0.50 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (20.0 mg、27.5 μmol、1.00 当量) の溶液を、25℃で0.5時間攪拌した。反応物を、25℃で、真空中で濃縮して、残留物を得た。次いで、残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (0.50 mL) で pH 約7に調節し、水相を DCM (2×10.0 mL) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン (2×10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm、移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]、B% : 22%~52%、10分) によって精製して、表題化合物 (6.42 mg、収率39%) を得た。黄色の固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.90 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 4.61 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.45 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71-3.45 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 6H); LCMS [ESI, M+1] : 583.2.

20

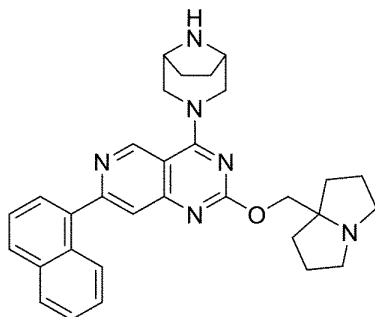
30

【0781】

実施例 233

40

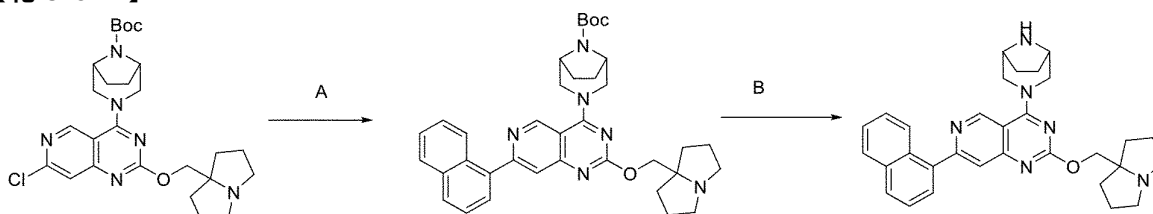
【化 3 9 3】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 3 9 4】



20

ステップA. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。ジオキサン(6 mL)およびH₂O(2 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(300 mg、524 μmol、1.0当量)、1-ナフチルボロン酸(180 mg、1.05 mmol、2.0当量)の混合物に、Cs₂CO₃(512 mg、1.57 mmol、3.0当量)、Pd(PPh₃)₄(60.6 mg、52.4 μmol、0.1当量)を、N₂下で一度に添加した。混合物を90℃で2時間撹拌した。反応混合物を、水(10 mL)によってクエンチし、次いで、水(10 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL)で希釈した。合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム溶液(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM:MeOH=50:1~10:1)によって精製して、(1R, 5S)-tert-ブチル3-(2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.31 g、収率77%)を得た。黄色の固体; LCMS(ESI, M+1): 607.

30

【0782】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(300 mg、494 μmol、1当量)およびMeCN(2 mL)の混合物に、HCl/ジオキサン(4 M、1 mL、8.09当量)を一度に添加した。混合物を25℃で1時間撹拌

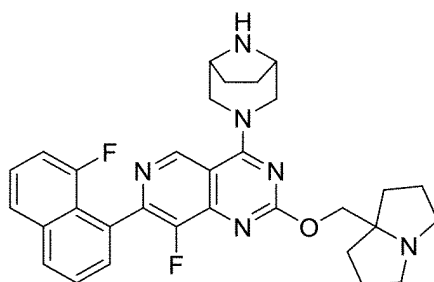
50

した。残留物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC（カラム：Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm、移動相：[水（0.225%FA）-ACN]、B%：15%～45%、9分）によって精製して、4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）-7-（ナフタレン-1-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン（8.97mg、収率3.5%）を得た。灰色がかった白色の固体；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ=9.35（s, 1H）, 8.31（s, 1H）, 8.10（s, 1H）, 8.05-8.01（m, 1H）, 7.69-7.68（m, 1H）, 7.66-7.64（m, 1H）, 7.61-7.64（m, 3H）, 4.54（d, J=12.4Hz, 2H）, 4.41（s, 2H）, 3.71-3.68（m, 4H）, 3.38-3.34（m, 2H）, 3.06-3.01（m, 2H）, 2.09-2.01（m, 4H）, 1.96-1.87（m, 4H）, 1.80-1.78（m, 2H）, 1.76-1.69（m, 2H）。LCMS（ESI, M+1）：507。

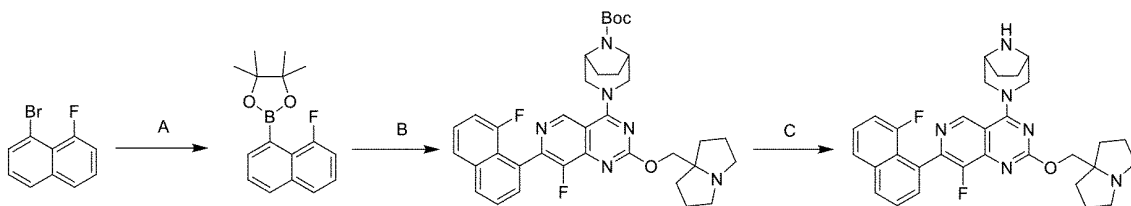
【0783】

実施例234

【化395】



4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-7-（（8-フルオロナフタレン-1-イル）-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン
【化396】



ステップA. 2-（8-フルオロ-1-ナフチル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。DMSO（6mL）中の1-ブromo-8-フルオロナフタレン（300mg、1.33mmol、1.0当量）、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン（1.02g、4.00mmol、3.0当量）、およびKOAc（457.88mg、4.67mmol、3.5当量）の混合物に、Pd（dppf）Cl₂（48.8mg、66.7μmol、0.05当量）を、N₂下で添加した。混合物を、N₂下で、80℃で3時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル（8mL）で希釈し、水（15mL）で洗浄し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル（10mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（3×10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=0／1～10／1）によって精製して、2-（8-フルオロ-1-ナフチル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

(220 mg、収率61%)を得た。黄色の固体。R_f=0.7 (5:1、石油エーテル／酢酸エチル)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.90-7.86 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, J=6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.16 (ddd, J=0.8, 7.6, 11.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 12H)。

【0784】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (3 mL) および H₂O (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (120 mg、225 μmol、1.0 当量)、2-(8-フルオロ-1-ナフチル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (79.6 mg、293 μmol、1.3 当量)、および Cs₂CO₃ (220 mg、675 μmol、3.0 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (16.47 mg、22.51 μmol、0.10 当量) を、N₂ 下で添加した。混合物を 90 °C で 5 時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (8 mL) および水 (8 mL) で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル (2×8 mL) で抽出し、合わせた有機層を、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA, 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、tert-ブチル tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (33 mg、収率22%) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=9.02 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.70-4.52 (m, 2H), 4.39 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.65 (td, J=6.8, 10.0 Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.0-1.94 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。LCMS [ESI, M+1]: 643。

【0785】

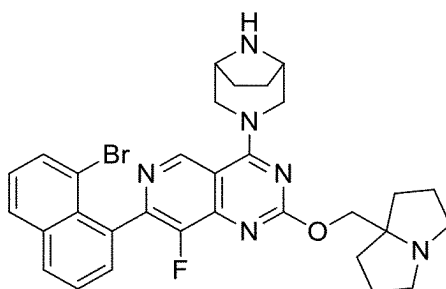
ステップC. 4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。アセトニトリル (0.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (45 mg、70.0 μmol、1.0 当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4 M、1 mL、57 当量) を 0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 0.5 時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。次いで、pH 値を、飽和 Na₂CO₃ 溶液で 9 に調節し、混合物を EtOAc (2×8 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) ~ ACN]、B%: 18%~48%、10 分) によって精製して、4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オク

タン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(
(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]
ピリミジン(18.69mg、収率49%)を得た。白色の固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ=9.02(s, 1H), 7.98(td, J=1.6, 7.6Hz, 1H), 7.76-7.71(m, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.48-7.41(m, 1H), 7.11(ddd, J=0.8, 7.6, 12.4Hz, 1H), 4.65(br d, J=12.4Hz, 1H), 4.54(br d, J=11.6Hz, 1H), 4.19(s, 2H), 3.67(br s, 3H), 3.59(br d, J=12.4Hz, 1H), 3.15-3.07(m, 2H), 2.64(td, J=6.8, 10.0Hz, 2H), 2.14-2.06(m, 2H), 1.92-1.82(m, 8H), 1.70-1.64(m, 2H). LCMS[ESI, M+1, M/2+1]: 543, 272.

【0786】

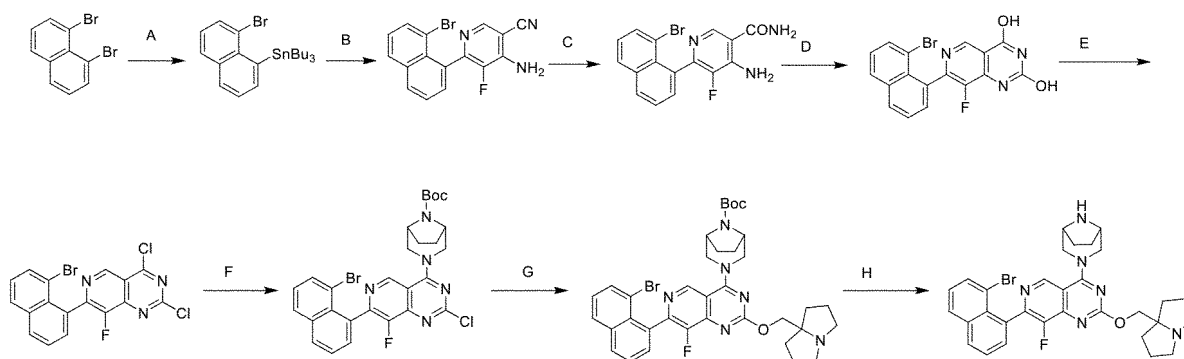
実施例235

【化397】



4-(1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]オクタン-3-イル)-
7-(8-ブロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(
(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化398】



ステップA. (8-ブロナフタレン-1-イル)トリブチルスタナン。THF(550mL)中の1,8-ジブロナフタレン(12g、41.9mmol、1.0当量)の溶液を、n-BuLi(2.5M、16.8mL、1.0当量)を、-70℃で40分間、滴下で添加し、次いで、トリブチル(クロロ)スタナン(13.7g、41.9mmol、11.3mL、1.0当量)を混合物を添加した。混合物を-50℃で1時間攪拌し、最大20℃まで12時間温めた。反応混合物を水(500mL)で希釈し、酢酸エチル(3×500mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル]によって精製して、(8-ブロナフタレン-1-イル)トリブチルスタナン(14g、収率67%)を黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=7.

8.9–7.78 (m, 4H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.64–1.50 (m, 6H), 1.42–1.19 (m, 12H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 9H).

【0787】

ステップB. 4-アミノ-6-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチノニトリル。トルエン (20 mL) 中の (8-ブロモナフタレン-1-イル) トリブチルスタンナン (2.0 g, 4.03 mmol, 1.0 当量)、4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロニコチノニトリル (中間体10に従って合成、1.18 g, 6.85 mmol, 1.7 当量)、CuI (230 mg, 1.21 mmol, 0.3 当量)、BINAP (502 mg, 806 μ mol, 0.2 当量)、およびPd(dppf)Cl₂ (294 mg, 403 μ mol, 0.1 当量) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、100℃で12時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~3/1) によって精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% 酢酸) /アセトニトリル] によってさらに精製して、4-アミノ-6-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチノニトリル (1 g, 収率23%) を得た。黄色の固体; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ =8.42 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=0.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.63–7.52 (m, 2H), 7.36 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.07 (br s, 2H). LCMS [ESI, M+1]: 344.

【0788】

ステップC. 4-アミノ-6-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチンアミド。H₂SO₄ (4.60 g, 46.9 mmol, 2.50 mL, 32.1 当量) 中の4-アミノ-6-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチノニトリル (500 mg, 1.46 mmol, 1.0 当量) の溶液を、30℃で1時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を氷冷水 (10 mL) に注ぎ入れた。混合物を、飽和Na₂CO₃水溶液でpH約8に調節し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-アミノ-6-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチンアミド (400 mg, 収率76%) を黄色の固体として得ると、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS [ESI, M+1]: 362.

【0789】

ステップD. 7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール。DMF (8 mL) 中の4-アミノ-6-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-5-フルオロニコチンアミド (400 mg, 1.11 mmol, 1.0 当量) の溶液に、NaH (88.8 mg, 2.22 mmol, 純度60%, 2.0 当量) を0℃で添加した。反応混合物を0℃で1時間撹拌した。混合物に、CDI (270 mg, 1.67 mmol, 1.5 当量) を添加した。反応混合物を75℃で2時間撹拌した。反応混合物を氷水 (20 mL) に注ぎ入れ、HCl (2 M) によってpH約5に酸性化した。混合物を濾過し、フィルターケーキを水 (3×10 mL) で洗浄した。7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール (300 mg, 収率70%) を黄色の固体として得ると、精製することなく次のステップに使用した。LCMS [ESI, M+1]: 388.

【0790】

ステップE. 7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-2, 4-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン。POCl₃ (4.12 g, 26.9 mmol, 2.50 mL, 41.5 当量) 中の7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-8-フルオ

ロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール (250 mg、647 μmol 、1.0 当量) の溶液に、DIEA (418 mg、3.24 mmol、563 μL 、5.0 当量) を添加し、混合物を 110°C で 1 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-2, 4-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (270 mg、粗製) を茶色の油として得ると、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS [ESI, M+1] : 424.

【0791】

ステップ F. (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-2-クロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジクロロメタン (5 mL) 中の 7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-2, 4-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (270 mg、638 μmol 、1.0 当量) の溶液に、DIEA (824 mg、6.38 mmol、1.11 mL、10.0 当量) および tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (203 mg、957 μmol 、1.5 当量) を添加した。混合物を -40°C で 0.5 時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1~3/1) によって精製して、表題化合物 (290 mg、収率 73%) を黄色の固体として精製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.13 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77-4.30 (m, 4H), 3.76 (br s, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 9H). LCMS [ESI, M+1] : 600.

【0792】

ステップ G. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (5 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-2-クロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (200 mg、333 μmol 、1.0 当量) の溶液に、DIEA (129 mg、1.0 mmol、174 μL 、3.0 当量) および tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (94.3 mg、667 μmol 、2.0 当量) を添加した。混合物を 90°C で 12 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×10 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸)/アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (130 mg、収率 54%) を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1] : 705.

【0793】

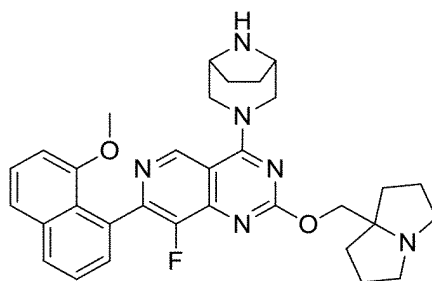
ステップ H. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。ACN (0.5 mL) 中の (tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロ

リジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(40mg、56.8 μ mol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、284 μ L、1.0当量)を添加した。混合物を30℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、水(2mL)で希釈した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でpH約8に調節し、酢酸エチル(3 $\times$ 10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム:Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μ m、移動相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%:20%~50%、10分)によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物(10mg、収率29%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ =9.07(s,1H),8.14(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),8.06(dd,J=1.0,8.0Hz,1H),7.85(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.72-7.60(m,2H),7.43(t,J=7.6Hz,1H),4.64(dd,J=5.2,12.0Hz,2H),4.38(s,2H),3.80-3.61(m,4H),3.29-3.21(m,2H),2.98-2.79(m,2H),2.21-2.10(m,2H),2.07-1.72(m,10H).LCMS[ESI,M+1]:605.

【0794】

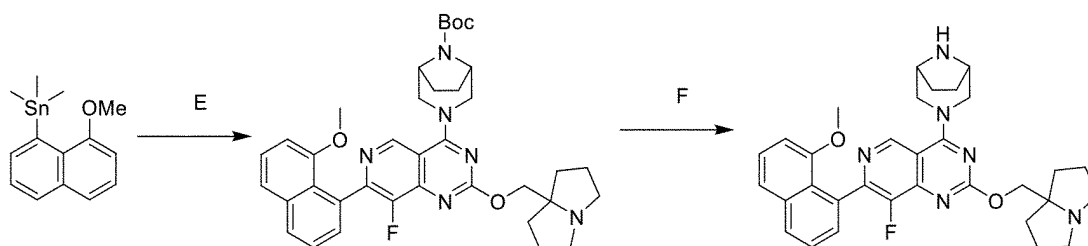
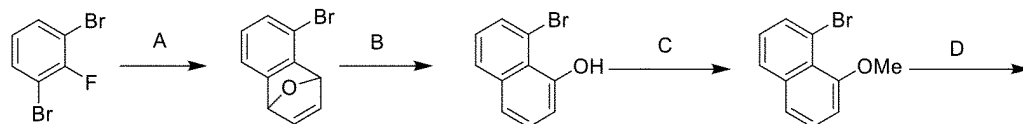
実施例236

【化399】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(8-メトキシナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化400】



ステップA. 5-ブロモ-1,4-ジヒドロ-1,4-エポキシナフタレン。トルエン(70mL)中の1,3-ジブロモ-2-フルオロベンゼン(5.0g、19.7mmol、1.0当量)およびフラン(2.68g、39.4mmol、2.86mL、2.0当量)の混合物に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M、9.45mL、1.2当量)を

、 N_2 下で、 $-20^\circ C$ で一度に添加した。混合物を $-20^\circ C$ で30分間攪拌し、次いで、最大 $25^\circ C$ まで温め、15.5時間攪拌した。完了すると、反応混合物を水(100 mL)によってクエンチした。反応混合物を濾過し、溶液を分離した。水層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[C18、水中0.1% FA、0~65% MeCN]によって精製して、5-ブロモ-1,4-ジヒドロ-1,4-エポキシナフタレン(2.1 g、収率47%)を得た；黄色の油； ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ =7.17(d, J =7.2 Hz, 1H), 7.12-7.06(m, 3H), 6.86(dd, J =7.2, 8.0 Hz, 1H), 5.65-5.55(m, 2H)。

10

【0795】

ステップB. 8-ブロモナフタレン-1-オール。EtOH(50.0 mL)中の5-ブロモ-1,4-ジヒドロ-1,4-エポキシナフタレン(2.10 g、1.0当量)の溶液に、HCl(5.15 g、141 mmol、11.7 mL、純度30%、15.0当量)を、 N_2 下で、 $25^\circ C$ で一度に添加した。混合物を $78^\circ C$ で2時間攪拌した。完了すると、反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[C18、水中0.1% FA、0~80% MeCN]によって精製して、8-ブロモナフタレン-1-オール(1.8 g、収率88%)を得た。赤色の油； ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ =7.98(s, 1H), 7.70(dd, J =0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.55(dd, J =1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.30(m, 2H), 7.15(dd, J =8.0, 15.6 Hz, 1H), 7.00(dd, J =1.6, 7.2 Hz, 1H)。

20

【0796】

ステップC. 1-ブロモ-8-メトキシナフタレン。 CH_3CN (30 mL)中の8-ブロモナフタレン-1-オール(2.90 g、1.0当量)の混合物に、 K_2CO_3 (5.39 g、3.0当量)およびMeI(18.5 g、10.0当量)を、 N_2 下で、 $25^\circ C$ で一度に添加した。混合物を $25^\circ C$ で3時間攪拌した。反応混合物を、 H_2O (30 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(80 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[C18、水中0.1% FA、0~78% MeCN]によって精製して、1-ブロモ-8-メトキシナフタレン(2.86 g、93%)を得た。白色の固体； ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ =7.80-7.72(m, 2H), 7.48-7.38(m, 2H), 7.26-7.21(m, 1H), 6.94(dd, J =1.6, 7.2 Hz, 1H), 3.98(s, 3H)。

30

【0797】

ステップD. (8-メトキシ-1-ナフチル)-トリメチルスタンナン。トルエン(30 mL)中の1-ブロモ-8-メトキシナフタレン(2.56 g、1.0当量)およびトリメチル(トリメチルスタンニル)スタンナン(10.6 g、32.4 mmol、6.72 mL、3.0当量)の混合物に、 $Pd(PPh_3)_4$ (1.25 g、1.08 mmol、0.1当量)を、 N_2 下で、 $25^\circ C$ で一度に添加した。混合物を $110^\circ C$ で16時間攪拌した。反応混合物を、 H_2O (30 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(80 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~100/1)によって精製して、(8-メトキシ-1-ナフチル)-トリメチルスタンナン(12.6 g、収率73%)を得た。白色の固体； ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ 7.82(dd, J =1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.70(dd, J =1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.51-7.43(m, 2H), 7.41-7.36(m, 1H), 6.84(d, J =7.6 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 0.31(s, 9H)。

40

50

【0798】

ステップE. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-7- (8-メトキシナフタレン-1-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (20.0 mL) およびトルエン (8 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、1.0 当量) および (8-メトキシ-1-ナフチル) -トリメチル-スタンナン (150 mg、2.5 当量) の溶液に、Pd (dppe) Cl₂ (13.7 mg、18.8 μmol、0.1 当量) および BINAP (23.4 mg、37.5 μmol、0.2 当量) および CuI (10.7 mg、56.3 μmol、0.3 当量) を、N₂ 下で、25℃で一度に添加した。混合物を、N₂ 下で、90℃で12時間撹拌した。完了すると、反応混合物をH₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [C18、水中0.1% FA、0~60% MeCN] によって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-7- (8-メトキシナフタレン-1-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (40.0 mg、収率29%) を得た。黄色の油; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 8.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.59 (br t, J = 10.4 Hz, 2H), 4.36 (br s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 5H), 1.76-1.65 (m, 5H), 1.48-1.46 (m, 9H). LCMS [ESI, M+1]: 655.

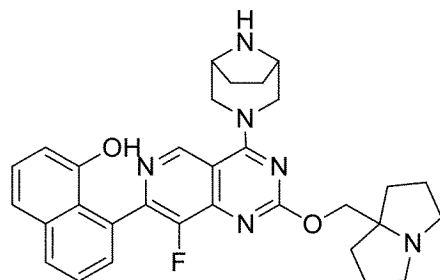
【0799】

ステップF. 4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-7- (8-メトキシナフタレン-1-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン。ACN (0.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-7- (8-メトキシナフタレン-1-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (45 mg、68.7 μmol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、0.5 mL) を、N₂ 下で、0℃で一度に添加した。混合物を0℃で1時間撹拌した。完了すると、反応混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、塩基性化し、酢酸エチル (3×10 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC (Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm、移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]、B%: 22%~52%、10分) によって精製し、次いで、凍結乾燥させて、4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-7- (8-メトキシナフタレン-1-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン (13.9 mg、収率35%) を得た。白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.6 H

z, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.65–4.55 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.70–3.60 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.13–3.06 (m, 2H), 2.70–2.60 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.90–1.76 (m, 10H). LCMS [ESI, M+1]: 555.

実施例 237

【化 401】

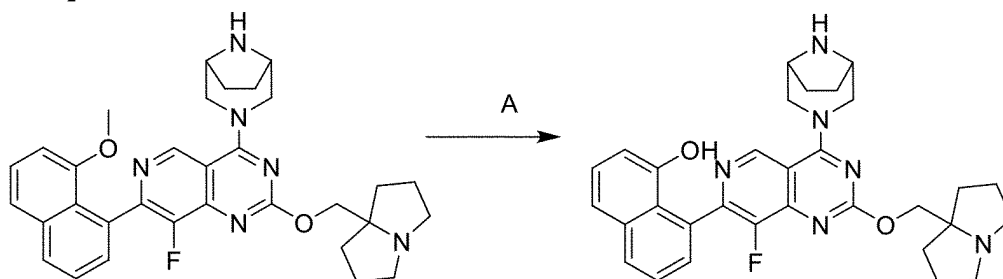


10

8-(4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrid[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-1-ol

【化 402】

20



ステップ A. 8-(4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrid[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-1-ol. DCM (0.5 mL) 中の 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-(8-methoxynaphthalen-1-yl)-2-((tetrahydro-1H-pyridin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrid[4,3-d]pyrimidin (40.0 mg, 61.1 μmol, 1.0 当量) の溶液に、BBr₃ (115 mg, 458 μmol, 7.5 当量) を、N₂ 下で、0℃ で一度に添加した。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (5 mL) および ACN (1 mL) で希釈した。溶液を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 10%~40%、10 分) によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、8-(4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrid[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-1-ol (4.89 mg、収率 14%) を得た。黄色の固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.06 (s, 1H), 8.44 (br s, 2H), 8.02–7.93 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.38–7.28 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 4.75–4.71 (m, 2H), 4.61–4.52 (m, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.84 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.70–3.60 (m, 2H), 3.27–3.22 (m, 2H), 2.35–2.

30

40

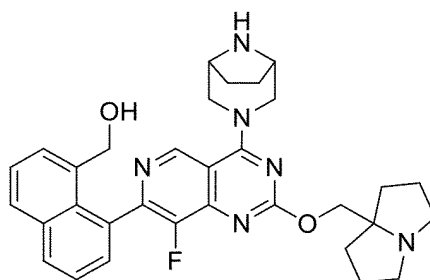
50

0.6 (m, 8H), 2.05–1.86 (m, 4H). LCMS [ESI, M+1]: 541.

【0800】

実施例 238

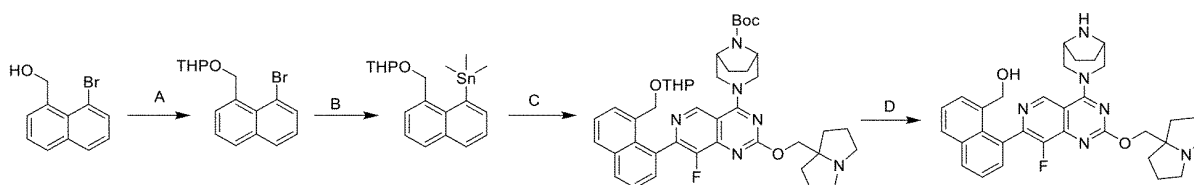
【化403】



10

(8-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-1-イル)メタノール

【化404】



20

ステップA. 2-[(8-ブromo-1-ナフチル)メトキシ]テトラヒドロピラン。ジクロロメタン(42 mL)中の(8-ブromo-1-ナフチル)メタノール(2.1 g、8.86 mmol、1.0当量)の溶液に、TsOH・H₂O(168 mg、886 μmol、0.1当量)およびDHP(1.49 g、17.7 mmol、1.62 mL、2.0当量)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌し、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(10/1~3/1の石油エーテル/酢酸エチル)によって精製して、2-[(8-ブromo-1-ナフチル)メトキシ]テトラヒドロピラン(2.7 g、収率95%)を得た。無色の油；R_f=0.80(石油エーテル/酢酸エチル10/1)。

30

【0801】

ステップB. トリメチル-[8-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1-ナフチル]スタンナン。トルエン(14 mL)中の2-[(8-ブromo-1-ナフチル)メトキシ]テトラヒドロピラン(700 mg、2.18 mmol、1.0当量)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(252 mg、218 μmol、0.1当量)およびトリメチル(トリメチルスタンニル)スタンナン(2.86 g、8.72 mmol、1.81 mL、4.0当量)を添加した。混合物を、N₂下で、110℃で12時間攪拌した。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル]によって精製して、トリメチル-[8-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1-ナフチル]スタンナン(500 mg、収率56%)を得た。黄色の油；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ=7.90–7.72 (m, 4H), 7.53–7.38 (m, 2H), 5.47 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.85–4.77 (m, 1H), 3.99–3.90 (m, 1H), 3.65–3.54 (m, 1H), 2.04–1.91 (m, 1

40

50

H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 3H), 0.58 – 0.36 (m, 9H).

【0802】

ステップC. tert-ブチル (1R, 5S) – 3 – (8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) – 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (6.0 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) – 3 – (7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) – 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (270 mg、506 μmol、1.0 当量)、トリメチル- [8-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-1-ナフチル] スタンナン (410 mg、1.01 mmol、2.0 当量)、BINAP (63.1 mg、101 μmol、0.2 当量)、CuI (28.9 mg、152 μmol、0.3 当量)、および Pd(dppf)Cl₂ (37.1 mg、50.6 μmol、0.1 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージし、次いで、混合物を、N₂ 雰囲気下で、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル] によって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) – 3 – (8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) – 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、収率 23%) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M+1]: 739.

【0803】

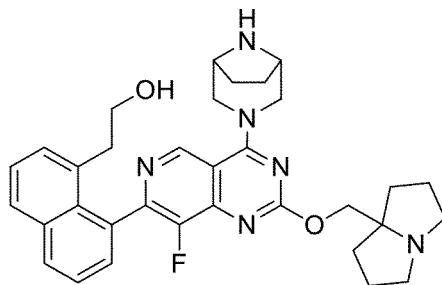
ステップD. (8-(4-((1R, 5S) – 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) – 8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)ナフタレン-1-イル)メタノール。アセトニトリル (0.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) – 3 – (8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) – 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、67.7 μmol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、1.0 mL) を添加した。混合物を 0℃で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、反応混合物を水 (1.0 mL) で希釈した。次いで、混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 約 8 に調節し、ジクロロメタン (3×5.0 mL) で抽出し、ブライン (5.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters X bridge 150×25 mm×5 μm、移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) – ACN]、B%: 15%~45%、10 分) によって精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。混合物を凍結乾燥させて、表題化合物 (11.9 mg、収率 31%) を得た。黄色の固体; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 8.96 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 0.9, 7.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.70 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.28 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.75 – 3.61 (m, 3H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 6H), 1.75 – 1.62 (m, 4H); LC

MS [ESI, M+1] : 555.

【0804】

実施例239

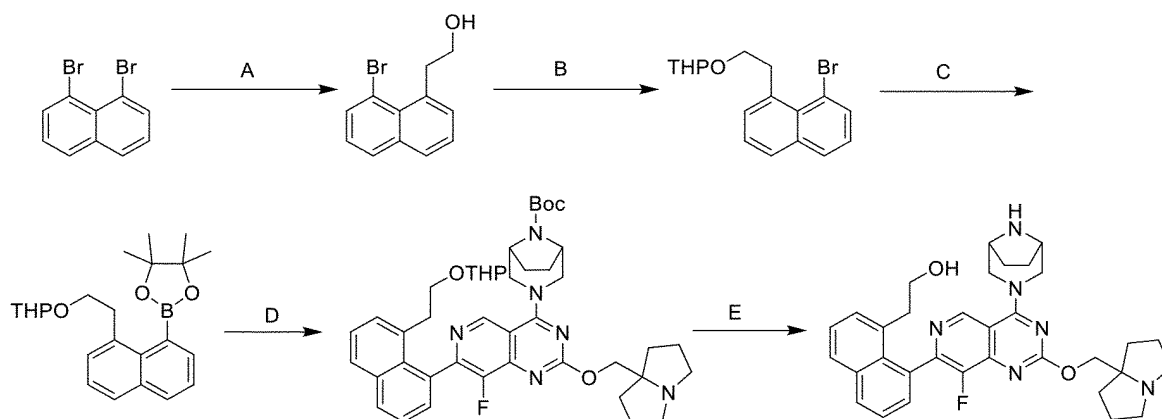
【化405】



10

2-(8-(4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)naphthalen-1-yl)ethan-1-ol

【化406】



20

30

ステップA. 2-(8-ブromo-1-ナフチル)エタノール。-65℃でのTHF (150mL)中の1,8-ジブromonaフタレン(10g、35.0mmol、1.0当量)の溶液に、n-BuLi (2.5M、15.4mL、1.1当量)を添加し、得られた溶液を、-65℃で30分間攪拌した。次いで、オキシラン(30.8g、699mmol、34.9mL、20当量)を添加し、得られた溶液を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を、H₂O (100mL)で希釈し、酢酸エチル(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(3×200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：0～石油エーテル：酢酸エチル=3：1)によって精製して、2-(8-ブromo-1-ナフチル)エタノール(4.7g、収率54%)を得た。黄色の固体。R_f=0.43。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ=7.75-7.64 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H)。

40

【0805】

ステップB. 2-[2-(8-ブromo-1-ナフチル)エトキシ]テトラヒドロピラン。ジクロロメタン(40mL)中の2-(8-ブromo-1-ナフチル)エタノール(3.0g、12.0mmol、1.0当量)、DHP (1.51g、17.9mmol、1.64mL、1.5当量)、およびTsOH・H₂O (227mg、1.19mmol、0.10当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、25℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を、水(20mL)で希釈して、分離し

50

た。次いで、有機層を飽和ブライン（15 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（FA、0.1%）／アセトニトリル〕によって精製して、2-〔2-（8-ブロモ-1-ナフチル）エトキシ〕テトラヒドロピラン（2.8 g、収率69%）を得た。黄色の油。Rf=0.8（3:1、石油エーテル／酢酸エチル）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 -d） δ =7.81（tdd, J =1.2, 7.6, 19.6 Hz, 3H）, 7.49（dd, J =1.2, 6.8 Hz, 1H）, 7.41（t, J =7.6 Hz, 1H）, 7.23（t, J =7.6 Hz, 1H）, 4.63（t, J =3.6 Hz, 1H）, 4.15-4.05（m, 1H）, 3.94-3.87（m, 2H）, 3.84-3.75（m, 2H）, 3.49-3.40（m, 1H）, 1.89-1.78（m, 1H）, 1.76-1.62（m, 2H）, 1.59-1.48（m, 3H）。

【0806】

ステップC. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-〔8-（2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル）-1-ナフチル〕-1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン（20 mL）中の2-〔2-（8-ブロモ-1-ナフチル）エトキシ〕テトラヒドロピラン（1.50 g、4.47 mmol、1.0当量）、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン（2.27 g、8.95 mmol、2.0当量）およびK OAc（1.32 g、13.4 mmol、3.0当量）の混合物に、Pd（dppf） Cl_2 （327 mg、447 μmol 、0.10当量）を、 N_2 下で添加した。混合物を脱気し、次いで、 N_2 下で、110℃まで1時間加熱した。完了後、混合物を酢酸エチル（5 mL）および水（10 mL）で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル（10 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（15 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（FA、0.1%）／アセトニトリル〕およびカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル=30/1）によって精製して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-〔8-（2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル）-1-ナフチル〕-1, 3, 2-ジオキサボロラン（596 mg、収率28%）を得た。茶色の油。Rf=0.4（10:1、石油エーテル／酢酸エチル）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 -d） δ =7.87（dd, J =1.2, 8.0 Hz, 1H）, 7.74-7.69（m, 1H）, 7.67（dd, J =1.2, 6.8 Hz, 1H）, 7.46-7.39（m, 3H）, 4.64（t, J =3.6 Hz, 1H）, 4.16-4.07（m, 1H）, 3.85-3.76（m, 2H）, 3.62-3.43（m, 3H）, 1.87-1.77（m, 1H）, 1.74-1.66（m, 1H）, 1.59-1.48（m, 4H）, 1.47（d, J =4.4 Hz, 12H）。

【0807】

ステップD. tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-（2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エチル）ナフタレン-1-イル）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン（9 mL）および H_2O （3 mL）中のtert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレート（420 mg、788 μmol 、1.0当量）、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-〔8-（2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチル）-1-ナフチル〕-1, 3, 2-ジオキサボロラン（602 mg、1.58 mmol、2.0当量）、および Cs_2CO_3 （770 mg、2.36 mmol、3.0当量）の混合物を、脱気した。次いで、Pd（dppf） Cl_2 （57.7 mg、78.8 μmol 、0.10当量）を、上記の混合物に添加し、混合物を、 N_2 下で、90℃で3時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル（

8 mL) および水 (8 mL) で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル (8 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、酢酸エチル/メタノール=10/1) および逆相フラッシュ [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (170 mg、収率 27%) を得た。茶色の固体。Rf=0.4 (10:1、ジクロロメタン:メタノール)。LCMS [ESI, M+1]: 753.

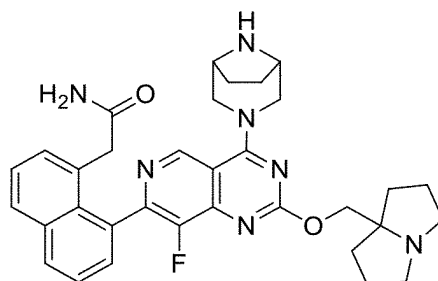
【0808】

ステップ E. 2-(8-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)ナフタレン-1-イル)エタン-1-オール。アセトニトリル (0.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、133 μmol 、1.0 当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4 M、1 mL、30 当量) を 0°C で添加した。混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。次いで、残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150×40 mm×15 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 1%~30%、9 分) によって精製して、表題化合物 (15.1 mg、収率 20%、2 FA) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ =9.13 (s, 1H), 8.07 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.40 (dd, J=1.2, 6.8 Hz, 1H), 4.78 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.05 (br s, 2H), 3.97 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 3.85 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.33 (ddd, J=2.0, 6.8, 12.4 Hz, 2H), 2.24-1.96 (m, 10H)。LCMS [ESI, M+1]: 569.

【0809】

実施例 240

【化 407】



2-(8-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)ナフタレン-1-イル)アセトアミド

10

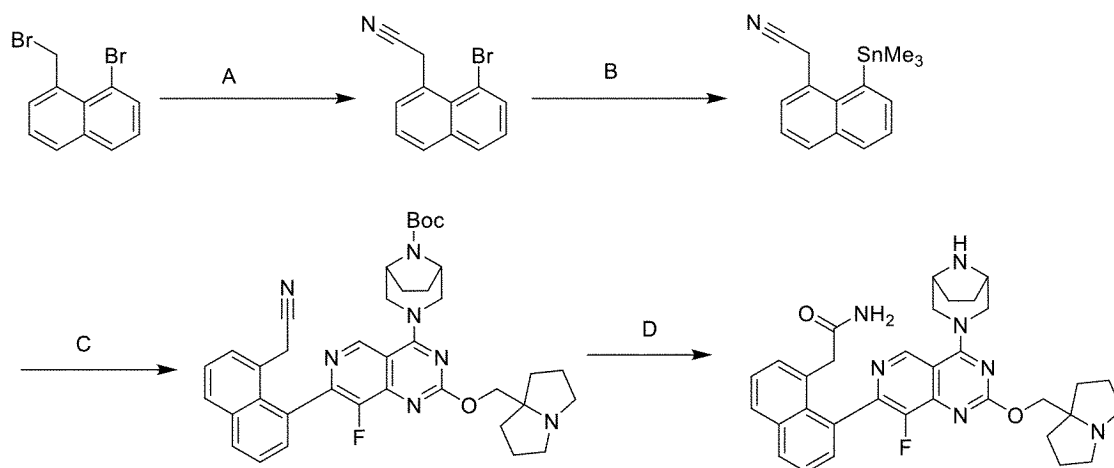
20

30

40

50

【化 4 0 8】



ステップ A. 2-(8-ブロモナフタレン-1-イル) アセトニトリル。DMF (2 mL) 中のブromo-8-(ブromoメチル) ナフタレン (100 mg、333 μmol 、1.0 当量) の溶液に、NaCN (24.5 mg、500 μmol 、1.5 当量) および H_2O (300 μL) を添加した。反応物を 50°C で 1 時間攪拌した。反応物に、水 (2 mL)、飽和 NaHCO_3 (1 mL)、および酢酸エチル (5 mL) を添加した。層を分離し、水層を酢酸エチル (3 $\times$ 5 mL) で抽出した。合わせた有機物を、ブライン (2 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 300/1 ~ 10/1) によって精製して、2-(8-ブロモナフタレン-1-イル) アセトニトリル (80 mg、収率 97%) を得た。白色の固体。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ = 7.95 – 7.82 (m, 3 H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.79 (s, 2 H)。

【0810】

ステップ B. 2-(8-(トリメチルスタンニル) ナフタレン-1-イル) アセトニトリル。トルエン (2 mL) 中の 2-(8-ブロモナフタレン-1-イル) アセトニトリル (100 mg、406 μmol 、1.0 当量)、トリメチル (トリメチルスタンニル) スタンナン (532 mg、1.63 mmol、337 μL 、4.0 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46.9 mg、40.6 μmol 、0.1 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 で 3 回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下で、100°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、水 (3 $\times$ 10 mL) で洗浄した。有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル] によって精製して、2-(8-(トリメチルスタンニル) ナフタレン-1-イル) アセトニトリル (60 mg、収率 45%) を得た。黒色の固体。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ = 7.91 – 7.81 (m, 3 H), 7.78 (dd, J = 1.2, 6.8 Hz, 1 H), 7.54 – 7.43 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 0.49 (s, 9 H)。

【0811】

ステップ C. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-(シアノメチル) ナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (10 mL) 中の 2-(8-(トリメチルスタンニル) ナフタレン-1-イル) アセトニトリル (330 mg、999 μmol 、2.67 当量)、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イ

ル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(200mg、375μmol、1.0
当量)、CuI(21.4mg、112μmol、0.3当量)、BINAP(46.7
mg、75.0μmol、0.2当量)、およびPd(dppf)Cl₂(27.4mg
、37.5μmol、0.1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物
を、N₂雰囲気下で、100℃で12時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈
し、酢酸エチル(3×30mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mL)
で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物
を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)／アセトニトリル]によ
って精製して、表題化合物(80mg、収率29%)を得た。黄色の固体。LCMS[E
SI, M+1]:664.

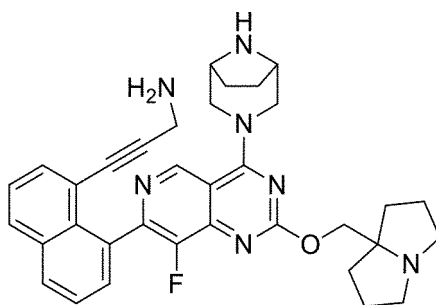
【 0 8 1 2 】

ステップD. 2- (8- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-1-イル) アセトアミド。H₂SO₄ (368mg、3.68mmol、200μL、純度98%、61.0当量) およびTFA (1.54g、13.5mmol、1mL、224当量) 中のtert-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (8- (シアノメチル) ナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (40mg、60.2μmol、1当量) の溶液を、30℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷冷水 (1mL) に注ぎ入れた。混合物を、飽和Na₂CO₃水溶液でpH約9に調節し、ジクロロメタン (3×5mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (3mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃) -ACN]、B%: 10%~40%、10分) によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物 (5.84mg、収率16%) を得た。白色の固体。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ=8.95 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 -7.56 (m, 1H), 7.55 -7.47 (m, 2H), 7.44 -7.38 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.76 -4.53 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.74 -3.37 (m, 6H), 3.21 -3.02 (m, 2H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.19 -2.03 (m, 2H), 1.96 -1.77 (m, 10H)。LCMS [ESI, M+1]: 582.

【 0 8 1 3 】

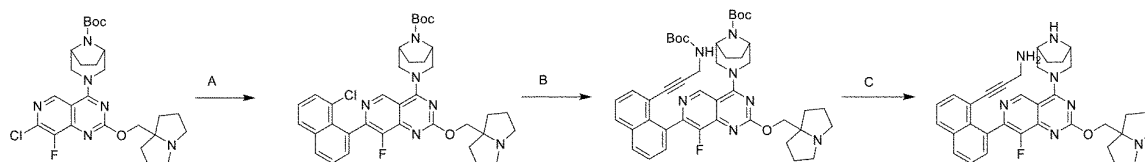
实施例 241

【化 4 0 9】



3-(8-(4-(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-

イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) ナフタレン-1-イル)
 プロプ-2-イン-1-アミン
 【化410】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (20 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (1. 55 g、2. 91 mmol、1. 0 当量)、(8-クロロ-1-ナフチル)-トリメチルスタナン (3. 79 g、11. 6 mmol、4. 0 当量)、CuI (166 mg、872 μ mol、0. 3 当量)、BINAP (362 mg、582 μ mol、0. 2 当量)、および Pd(dppf)Cl₂ (213 mg、291 μ mol、0. 1 当量) の混合物を、N₂ 下で、100℃で6時間攪拌した。完了後、混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL)、合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0. 1%) / アセトニトリル] によって精製して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (700 mg、収率36%) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M+1]: 659.

【0814】

ステップB. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(8-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。アセトニトリル (5. 0 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、151 μ mol、1. 0 当量)、*tert*-ブチル*N*-プロプ-2-イニルカルバメート (471 mg、3. 03 mmol、20 当量)、XPhos (43. 4 mg、91. 0 μ mol、0. 6 当量)、アセトニトリル; ジクロロパラジウム (7. 87 mg、30. 3 μ mol、0. 2 当量)、および Cs₂CO₃ (148 mg、455 μ mol、3. 0 当量) の混合物を、N₂ 下で、90℃で5時間攪拌した。完了後、混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/メタノール=10/1、R_f=0. 15) および逆相フラッシュ [水 (FA、0. 1%) / アセトニトリル] によって精製して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(8-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (700 mg、収率36%) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M+1]: 659.

(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(24mg、収率16%)を得た。黄色の油。LCMS[ESI, M+1]: 778.

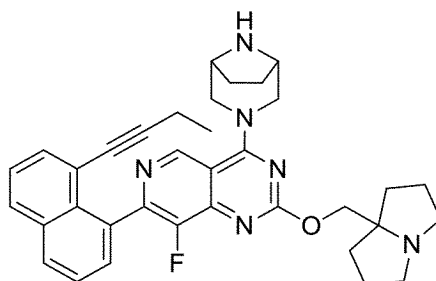
【0815】

ステップC. 3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-1-イル)プロプ-2-イン-1-アミン。HCl・ジオキサン(4M、1.0mL、56.6当量)およびアセトニトリル(0.5mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロプ-1-イン-1-イル)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(55mg、70.7μmol、1.0当量)の混合物を、0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、飽和炭酸ナトリウム(2.0mL)によってpHを8に調節し、酢酸エチル/メタノール=10/1(5mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 22%~52%、10分)によって精製して、3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-1-イル)プロプ-2-イン-1-アミン(18.9mg、収率46%)を得た。黄色の固体。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.06(s, 1H), 7.97(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.91(dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=1.2, 7.2Hz, 1H), 7.61-7.56(t, J=7.6, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.45(dd, J=7.2, 8.0Hz, 1H), 4.67-4.53(m, 2H), 4.42-4.31(m, 2H), 3.72-3.61(m, 4H), 3.44-3.31(m, 2H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.81-2.72(m, 3H), 2.26-2.20(m, 2H), 1.98(m, 4H), 1.83-1.73(m, 6H). LCMS[ESI, M+1]: 578.

【0816】

実施例242

【化411】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-(tert-butyl-1-yl)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

10

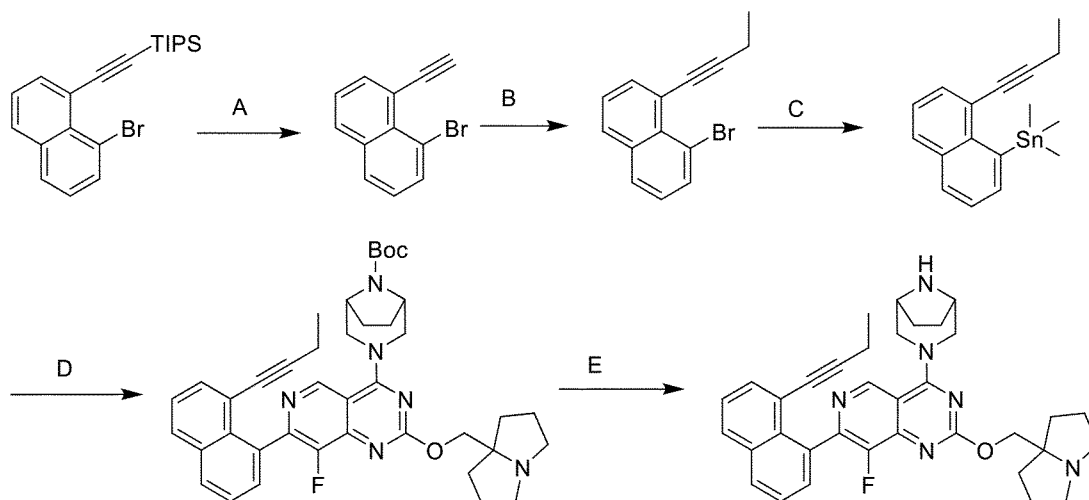
20

30

40

50

【化 4 1 2】



ステップA．1-ブロモ-8-エチニル-ナフタレン。DMF（40 mL）中の2-（8-ブロモ-1-ナフチル）エチニル-トリイソプロピル-シラン（実施例179に従って合成、5.0 g、12.9 mmol、1.0当量）の溶液に、CsF（9.80 g、64.5 mmol、5.0当量）を添加した。混合物を25℃で30分間攪拌した。混合物を酢酸エチル（40 mL）および水（50 mL）で希釈し、分離した。有機層を、水（3×50 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（0.1%ギ酸）／アセトニトリル〕によって精製して、1-ブロモ-8-エチニル-ナフタレン（2.0 g、収率67%）を得た。茶色の固体。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ=7.91–7.72（m，4H），7.45–7.35（m，1H），7.28–7.21（m，1H），3.56（s，1H）。

【0817】

ステップB．1-ブロモ-8-ブター-1-イニル-ナフタレン。THF（20 mL）中の1-ブロモ-8-エチニル-ナフタレン（1.2 g、5.19 mmol、1.0当量）およびHMPA（1.21 g、6.75 mmol、1.19 mL、1.3当量）の溶液に、LiHMDS（1M、6.75 mL、1.3当量）を、-70℃で、滴下で添加した。添加後、混合物を-70℃で1時間攪拌し、CH₃CH₂I（4.05 g、25.9 mmol、2.08 mL、5.0当量）を、-70℃で、滴下で添加した。得られた混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）を抽出した。合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（0.1%ギ酸）／アセトニトリル〕によって精製して、1-ブロモ-8-ブター-1-イニル-ナフタレン（600 mg、収率44%）を得た。黄色の油。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ=7.86–7.73（m，4H），7.39（t，J=7.6 Hz，1H），7.27–7.23（m，1H），2.54（q，J=7.6 Hz，2H），1.31（t，J=7.6 Hz，3H）。

【0818】

ステップC．（8-ブター-1-イニル-1-ナフチル）-トリメチル-スタンナン。トルエン（2.0 mL）中の1-ブロモ-8-ブター-1-イニル-ナフタレン（100 mg、386 μmol、1.0当量）、トリメチル（トリメチルスタンニル）スタンナン（379 mg、1.16 mmol、240 μL、3.0当量）、Pd（PPh₃）₄（44.6 mg、38.6 μmol、0.1当量）の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、110℃で12時間攪拌した。反応混合物を水（5.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×5.0 mL）を抽出した。合わせた有機層を、ブライ

イン (5.0 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル] によって精製して、(8-ブター-1-イニル-1-ナフチル)-トリメチル-スタンナン (80 mg、収率 60%) を得た。黄色の油。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.88 - 7.68$ (m, 4H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 2.53 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.44 (s, 9H)。

【0819】

ステップ D. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - (ブター-1-イン-1-イル) ナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (6.0 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (300 mg、563 μmol 、1.0 当量)、(8-ブター-1-イニル-1-ナフチル)-トリメチル-スタンナン (386 mg、1.13 mmol、2.0 当量)、CuI (32.2 mg、169 μmol 、0.3 当量)、BINAP (70.1 mg、112 μmol 、0.2 当量)、および Pd(dppf)Cl₂ (41.2 mg、56.3 μmol 、0.1 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージし、次いで、混合物を、N₂ 雰囲気下で、90℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 酢酸エチル/メタノール = 10/1) によって精製した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル] によってさらに精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - (ブター-1-イン-1-イル) ナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (85 mg、収率 20%) を得た。白色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 677。

【0820】

ステップ E. 4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 7 - (8 - (ブター-1-イン-1-イル) ナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン。アセトニトリル (1.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - (ブター-1-イン-1-イル) ナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (80 mg、118 μmol 、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4.0 M、0.75 mL) を添加した。混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を水 (1.0 mL) で希釈した。次いで、混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 約 8 に調節し、(ジクロロメタン/メタノール = 10/1) (3×5.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters X bridge C18 150×50 mm×10 μm 、移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]、B%: 35%~65%、10 分) によって精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。混合物を凍結乾燥させて、表題化合物 (29.2 mg、収率 42%) を得た。白色の固体、 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 9.05$ (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H),

10

20

30

40

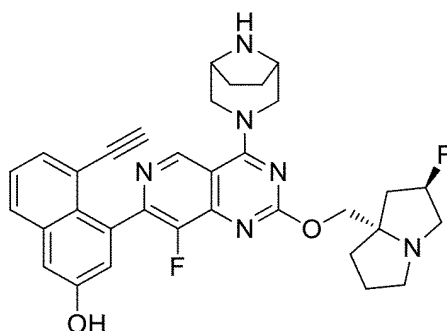
50

7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.63 (br d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.54 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 3.71 – 3.55 (m, 4H), 3.07 – 3.14 (m, 2H), 2.56 – 2.69 (m, 2H), 2.04 – 2.14 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 8H), 1.71 – 1.62 (m, 4H), 0.75 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); LCMS [ESI, $M+1$]: 577.

【0821】

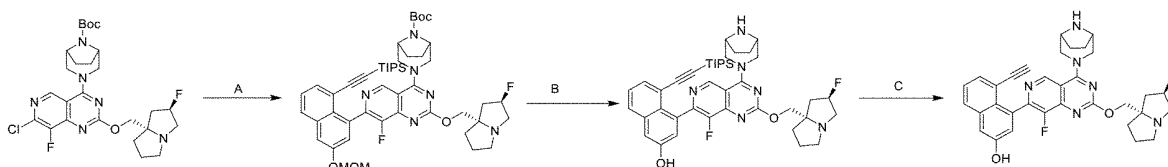
実施例 243

【化413】



4 – (4 – ((1R, 5S) – 3, 8 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 3 – イル) – 8 – フルオロ – 2 – (((2R, 7a S) – 2 – フルオロヘキサヒドロ – 1H – ピロリジン – 7a – イル) メトキシ) ピリド [4, 3 – d] ピリミジン – 7 – イル) – 5 – エチルナフタレン – 2 – オール

【化414】



ステップA. tert-ブチル (1R, 5S) – 3 – (8 – フルオロ – 2 – (((2R, 7a S) – 2 – フルオロテトラヒドロ – 1H – ピロリジン – 7a (5H) – イル) メトキシ) – 7 – (3 – (メトキシメトキシ) – 8 – ((トリイソプロピルシリル) エチル) ナフタレン – 1 – イル) ピリド [4, 3 – d] ピリミジン – 4 – イル) – 3, 8 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 8 – カルボキシレート。ジオキサン (3mL) および H_2O (1mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) – 3 – (7 – クロロ – 8 – フルオロ – 2 – (((2R, 7a S) – 2 – フルオロテトラヒドロ – 1H – ピロリジン – 7a (5H) – イル) メトキシ) ピリド [4, 3 – d] ピリミジン – 4 – イル) – 3, 8 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 8 – カルボキシレート (71.5mg、129.87 μmol 、1.0当量) および Cs_2CO_3 (127mg、390 μmol 、3.0当量) の混合物に、Pd(dppf) Cl_2 (19.0mg、26.0 μmol 、0.2当量)、トリイソプロピル ((6 – (メトキシメトキシ) – 8 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) ナフタレン – 1 – イル) エチル) シラン (86.5mg、169 μmol 、1.3当量) を、 N_2 下で一度に添加した。混合物を 100°C で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を H_2O (10mL) で希釈し、EtOAc mL (20mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム溶液 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% FA) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (60mg、収率40%) を得た。黄色の固体。LCMS

(ESI, M+1) : 883.

【0822】

ステップB. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-オール。MeCN (2.5 mL) 中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-((8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (55 mg、62.28 μmol、1当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4M、0.5 mL、32.11当量) を、N₂ 下で一度に添加した。混合物を0℃で30分間撹拌した。完了後、残留物を、減圧下で濃縮して、表題化合物 (50 mg、収率80%) を得ると、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。黄色の固体；LCMS [ESI, M+1] : 739.

【0823】

ステップC. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチニルナフタレン-2-オール。DMF (2 mL) 中の4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-オール (50 mg、67.66 μmol、1当量) の混合物に、CsF (51.39 mg、338.30 μmol、12.47 μL、5当量) を、N₂ 下で一度に添加した。混合物を20℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を、分取HPLC (カラム：Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm、移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]、B% : 25%~55%、10分) によって精製して、表題化合物 (7.28 mg、収率18%) を得た。黄色の固体；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.01 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.42 - 5.22 (m, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 4H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.40 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.77 (m, 5H)；LCMS [ESI, M+1] : 583.

【0824】

実施例244

10

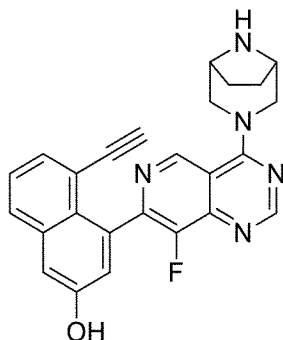
20

30

40

50

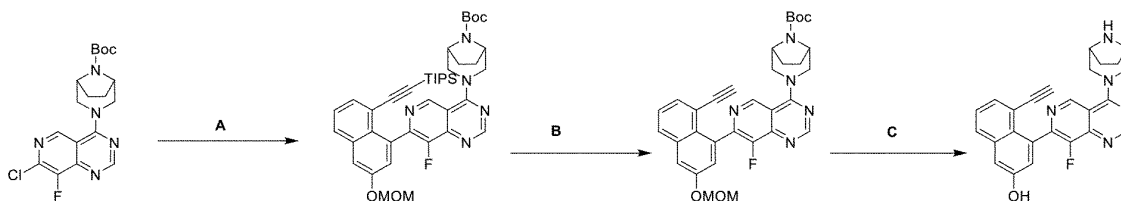
【化 4 1 5】



10

4-((4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-ethynyl-naphthalen-2-ol)

【化 4 1 6】



20

ステップA. tert-ブチル 3-[8-フルオロ-7-[3-(メトキシメトキシ)-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル]ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(9mL)およびH₂O(3mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150mg、381μmol、1.0当量)およびCs₂CO₃(372mg、1.14mmol、3.0当量)の混合物を、脱気した。次いで、Pd(dppf)Cl₂(27.9mg、38.1μmol、0.1当量)およびトリイソプロピル(6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニルシラン(282mg、571μmol、1.5当量)を添加し、混合物を、N₂下で、95℃で3.5時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(10mL)および水(10mL)で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル(10mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)および逆相フラッシュ[水(FA、0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(102mg、収率35%)を得た。黄色の油。R_f=0.4(3:1、石油エーテル/酢酸エチル)。LCMS[ESI, M+1]: 726.

30

40

【0825】

ステップB. tert-ブチル 3-[7-[8-エチニル-3-(メトキシメトキシ)-1-ナフチル]-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DMF(3mL)中の3-[8-フルオロ-7-[3-(メトキシメトキシ)-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)-1-ナフチル]ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(170mg、234μmol、1.0当量)の混合物に、CsF(178mg、1.17mmol、4.3

50

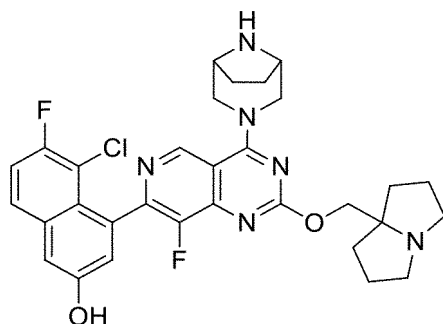
【 0 8 2 6 】

20

【 0 8 2 7 】

30

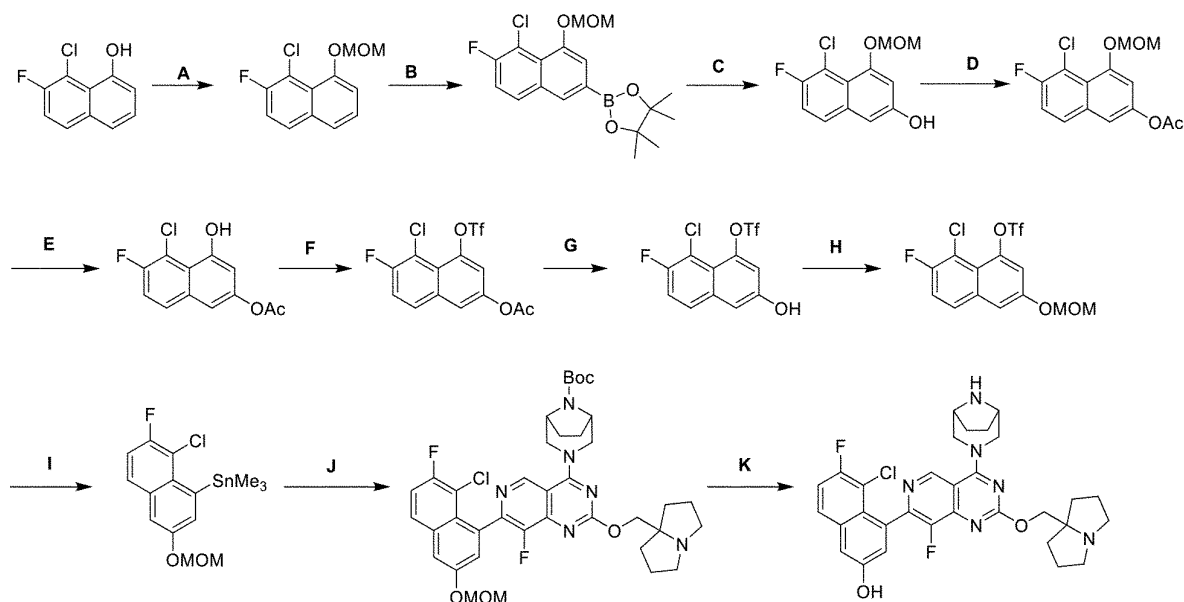
【化 4 1 7】



40

50

【化 4 1 8】



10

ステップ A. 1-クロロ-2-フルオロ-8-(メトキシメトキシ)ナフタレン。8-クロロ-7-フルオロナフタレン-1-オール (50.0 g、254 mmol、1.0 当量) および DCM (1000 mL) の混合物に、DIEA (98.7 g、763 mmol、3.0 当量) およびクロロ(メトキシ)メタン (41.0 g、509 mmol、2.0 当量) を、N₂ 下で、0℃で一度に添加した。混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を、水 (800 mL) でクエンチした。有機相を分離し、濃縮した。残留物に、飽和 NH₄Cl 溶液 (600 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (500 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 30/1 ~ 10/1) によって精製して、表題化合物 (52.0 g、収率 82%) を得た。無色の油。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.66 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.57 (s, 3H)。

20

30

【0828】

ステップ B. 2-[5-クロロ-6-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)-2-ナフチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。THF (500 mL) 中の 1-クロロ-2-フルオロ-8-(メトキシメトキシ)ナフタレン (25.0 g、104 mmol、1.0 当量)、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) (26.4 g、104 mmol、1.0 当量)、Ir(OMe)(cod)₂ (3.44 g、5.19 mmol、0.05 当量)、dtbbpy (3.35 g、12.5 mmol、0.12 当量) の混合物を、脱気し、次いで、混合物を 60℃で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 8/1) によって精製して、表題化合物 (40.0 g、粗製) を得た。黄色の油。

40

【0829】

ステップ C. 5-クロロ-6-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)ナフタレン-2-オール。THF (400 mL) および H₂O (200 mL) 中の 2-[5-クロロ-6-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)-2-ナフチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (40.0 g、粗製) の溶液に、H₂O₂ (100 g、882 mmol、純度 30%、8.08 当量) および AcOH (328 g、5.46 mol、50.0 当量) を 10℃で添加した。混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。完了後、混

50

合物を、飽和 Na_2SO_3 溶液 (800 mL × 2) でクエンチし、酢酸エチル (500 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、飽和ブライン (800 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 20 / 1 ~ 8 / 1) によって精製して、表題化合物 (3.95 g、2つのステップで収率15%) を得た。灰色がかった白色の固体。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.49 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.27 (br s, 1H), 3.60 (s, 3H). LCMS [ESI, M+1]: 257

【0830】

ステップD. [5-クロロ-6-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)-2-ナフチル] アセテート。DCM (10 mL) 中の5-クロロ-6-フルオロ-4-(メトキシメトキシ) ナフタレン-2-オール (0.500 g、1.95 mmol、1.0当量)、TEA (394 mg、3.90 mmol、2.0当量)、DMAP (23.8 mg、195 μ mol、0.1当量) の溶液に、塩化アセチル (229 mg、2.92 mmol、1.5当量) を、0℃で、滴下で添加した。次いで、反応混合物を、25℃まで温め、0.5時間攪拌した。完了後、混合物を、水 (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相をDCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 20 / 1 ~ 6 / 1) によって精製して、表題化合物 (540 mg、収率93%) を得た。白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.64 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

【0831】

ステップE. (5-クロロ-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ナフチル) アセテート。ACN (5 mL) 中の[5-クロロ-6-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)-2-ナフチル] アセテート (540 mg、1.81 mmol、1.0当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、5 mL、11.1当量) を0℃で添加し、次いで、混合物を0℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮した。残留物を、飽和 NaHCO_3 溶液 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン50 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (400 mg、収率86%) を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 8.06 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

【0832】

ステップF. [5-クロロ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2-ナフチル] アセテート。DCM (8 mL) 中の(5-クロロ-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ナフチル) アセテート (400 mg、1.57 mmol、1当量)、DIPEA (609 mg、4.71 mmol、3.0当量) の溶液に、トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (665 mg、2.36 mmol、1.5当量) を、-40℃で、滴下で添加し、次いで、反応物を25℃まで温め、0.5時間攪拌した。完了後、混合物を水 (15 mL) でクエンチし、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン30 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 15 / 1 ~ 3 / 1) によって精製して、表題化合物 (270 mg、収率44%) を得た。黄色の固体。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-

d) $\delta = 7.79$ (dd, $J = 5.2, 9.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), $7.50 - 7.40$ (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

【0833】

ステップG. (8-クロロ-7-フルオロ-3-ヒドロキシ-1-ナフチル)トリフルオロメタンスルホネート。[5-クロロ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2-ナフチル]アセテート (1.70 g、4.40 mmol、1.0当量)、 H_2O (8 mL)、およびTHF (30 mL)の混合物に、LiOH (211 mg、8.79 mmol、2.0当量)を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮し、そのpHをAcOHで6に調節した。得られた混合物を、酢酸エチル (60 mL $\times$ 2)で抽出し、合わせた有機相をブライン50 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (1.80 g、粗製)を得た。茶色の油； ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.62$ (dd, $J = 5.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)

10

【0834】

ステップH. 8-クロロ-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート。DCM (40 mL)中の(8-クロロ-7-フルオロ-3-ヒドロキシ-1-ナフチル)トリフルオロメタンスルホネート (1.80 g、粗製)およびDIEA (2.02 g、15.7 mmol、3.0当量)の溶液に、MOCl (841 mg、10.5 mmol、2.0当量)を0℃で添加し、混合物を0℃で1時間撹拌した。完了後、反応物を、0℃で水40 mLによってクエンチし、次いで、DCM 100 mLで抽出した。有機層を、ブライン60 mLで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 6/1)によって精製し、表題化合物 (920 mg、2つのステップで収率54%)を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.70$ (dd, $J = 5.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), $7.42 - 7.35$ (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

20

【0835】

ステップI. (8-クロロ-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン。トルエン (15 mL)中の8-クロロ-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート (620 mg、1.59 mmol、1.0当量)、トリメチル(トリメチルスタンニル)スタンナン (1.57 g、4.78 mmol、3.0当量)、LiCl (203 mg、4.78 mmol、3.0当量)の混合物に、Pd(PPh₃)₄ (184 mg、160 μ mol、0.1当量)を、N₂下で添加した。混合物を脱気し、110℃で16時間撹拌した。完了後、混合物を水 (50 mL)でクエンチし、酢酸エチル (60 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機相を、飽和ブライン60 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 10/1)によって精製した。無色の油。次いで、油を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物 (416 mg、収率64%)によって精製した。無色の油。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.70 - 7.64$ (m, 1H), 7.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 0.44 (s, 9H).

30

40

【0836】

ステップJ. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(8-クロロ-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-

50

4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (2 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3- (7-クロロ-8-フルオロ-2- ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (216 mg、405 μ mol、1.0 当量)、(8-クロロ-7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) トリメチルスタナン (245 mg、607 μ mol、1.5 当量)、CuI (23.2 mg、122 μ mol、0.3 当量)、BINAP (50.5 mg、81.1 μ mol、0.2 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (29.7 mg、40.5 μ mol、0.1 当量) を、N₂ 下で添加し、混合物を 90℃ で 5.5 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 50 mL でクエンチし、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (60 mL × 2) で抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (Al₂O₃、石油エーテル/酢酸エチル = 1/1 ~ 0/1、次いで、MeOH/酢酸エチル = 1:10) によって精製して、黄色の油を得た。次いで、油を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (76.7 mg、収率 25%) によって精製した。無色の油。LCMS [ESI, M+1]: 737.

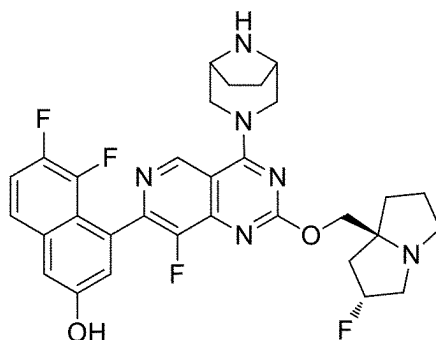
【0837】

ステップ K. 4- (4- ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2- ((ヘキサヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-7-イル) - 5-クロロ-6-フルオロナフタレン-2-オール。ACN (1 mL) 中の (1*R*, 5*S*) - *tert*-ブチル 3- (7- (8-クロロ-7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2- ((ヘキサヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (60.0 mg、81.4 μ mol、1.0 当量) の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M、2 mL、98.3 当量) を 0℃ で添加し、混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。完了後、反応混合物を 25℃ で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μ m、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 7% ~ 27%、8 分) によって精製して、表題化合物 (25.7 mg、収率 45%) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ = 9.13 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (br s, 2H), 3.87 (br t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.28 (br s, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 1.94 (m, 10H). LCMS [ESI, M+1]: 593.

【0838】

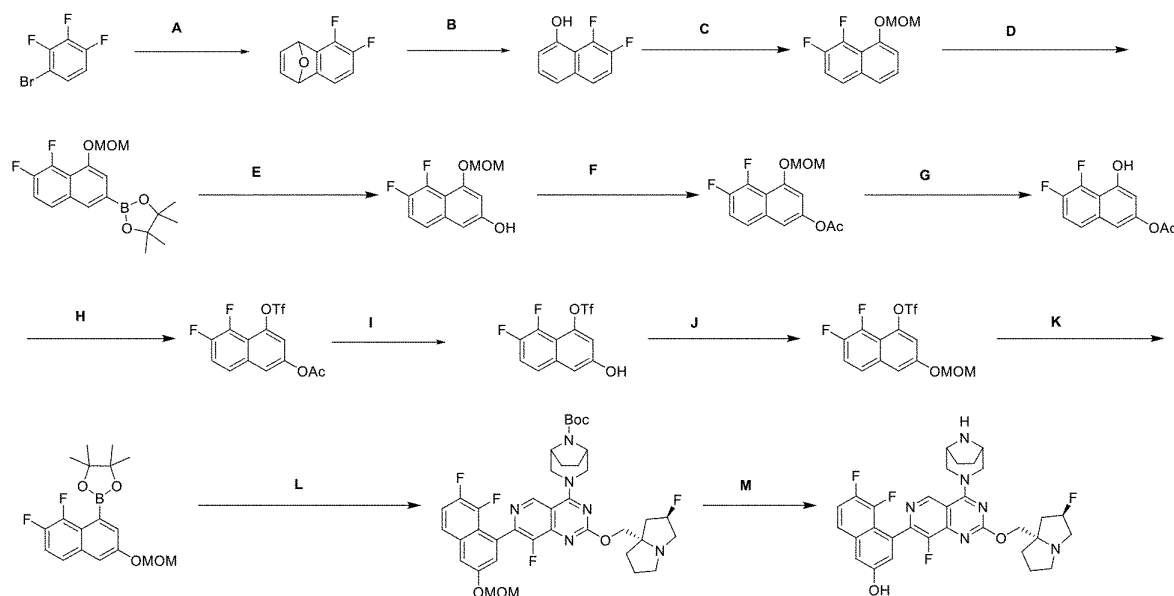
実施例 246

【化 419】



4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール

【化420】



10

20

ステップA. 5, 6-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-1, 4-エポキシナフタレン。トルエン(1000mL)中の1-ブromo-2, 3, 4-トリフルオロベンゼン(100g、474mmol、56.2mL、1.0当量)およびフラン(64.5g、948mmol、68.9mL、2.0当量)の溶液に、*n*-BuLi(2.5M、227mL、1.20当量)を-15℃で添加した。混合物を25℃で12時間撹拌した。完了すると、反応混合物を水(100mL)によってクエンチし、濾過した。濾液を分離した。水層を酢酸エチル(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18、水中0.1%FA、0~40%ACN)によって精製して、表題化合物(39.0g、収率46%)を得た。黄色の油；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.02(m, 2H), 6.93(dd, J=3.6, 8.0Hz, 1H), 6.82-6.71(m, 1H), 5.98(s, 1H), 5.72(s, 1H)。

30

【0839】

ステップB. 7, 8-ジフルオロナフタレン-1-オール。EtOH(500mL)中の5, 6-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-1, 4-エポキシナフタレン(39.0g、216mmol、1.0当量)の溶液に、HCl(12M、252mL、14.0当量)を添加した。混合物を78℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、EtOHを除去した。残留物を、NaOH固体でpH7に調節し、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。粗生成物を、石油エーテル(100mL)を用いて、25℃で0.5時間粉碎して、表題化合物(26.0g、収率61%)を得た。灰色がかった白色の固体；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.54(m, 1H), 7.43-7.36(m, 2H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.07-6.97(m, 1H), 6.71-6.58(m, 1H)。

40

【0840】

ステップC. 7, 8-ジフルオロナフタレン-1-オール。DCM(300mL)中の7, 8-ジフルオロナフタレン-1-オール(26.0g、144mmol、1.0当量)の溶液に、DIEA(56.0g、433mmol、75.4mL、3.0当量)およ

50

びクロロ（メトキシ）メタン（23.2 g、289 mmol、21.9 mL、2.0 当量）を0℃で添加した。混合物を25℃で2時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮してDCMを除去した。残留物をH₂O（200 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×200 mL）を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（300 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～5／1）によって精製して、表題化合物（28.8 g、収率89%）を得た。白色の固体；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.57–7.51 (m, 1H), 7.48–7.43 (m, 1H), 7.39–7.29 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.60 (s, 3H)。

【0841】

ステップD. 2-（5, 6-ジフルオロ-4-（メトキシメトキシ）ナフタレン-2-イル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。THF（20.0 mL）中の7, 8-ジフルオロナフタレン-1-オール（1.75 g、7.81 mmol、1 当量）および4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（2.50 g、19.5 mmol、2.83 mL、2.5 当量）の溶液に、(Ir(OMe)(cod))₂（517 mg、781 μmol、0.1 当量）およびdtbbpy（251 mg、937 μmol、0.12 当量）を添加した。混合物を70℃で2時間撹拌した。完了すると、反応混合物を真空下で濃縮して、表題化合物（22 g、粗製）を得た。黒茶色の油。

【0842】

ステップE. 5, 6-ジフルオロ-4-（メトキシメトキシ）ナフタレン-2-オール。THF（200 mL）中の2-（5, 6-ジフルオロ-4-（メトキシメトキシ）ナフタレン-2-イル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（22.0 g、62.8 mmol、1 当量）の溶液に、AcOH（264 g、4.40 mol、252 mL、70 当量）およびH₂O₂（64.1 g、565 mmol、54.3 mL、純度30%、9 当量）を0℃で添加した。混合物を25℃で1時間撹拌した。完了すると、反応混合物を、飽和NaHSO₃水溶液（500 mL）で希釈し、EA（3×200 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、PE／EA＝100／1～5／1）によって精製し、分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna c18 250 mm×100 mm×15 μm、移動相：[水（0.05% HCl）-ACN]、B%：35%～60%、25分）によって再精製して、表題化合物（700 mg、2.89 mmol、2つのステップで収率4.6%、純度99.2%）を得た。黄色の固体；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ＝7.33–7.28 (m, 1H), 7.26–7.20 (m, 1H), 6.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.76 (t, J=2.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.25 (br s, 1H), 3.56 (s, 3H)；LCMS [ESI, M-1]：239.0。

【0843】

ステップF. 5, 6-ジフルオロ-4-（メトキシメトキシ）ナフタレン-2-イルアセテート。DCM（4 mL）中の5, 6-ジフルオロ-4-（メトキシメトキシ）ナフタレン-2-オール（740 mg、3.08 mmol、1 当量）の溶液に、Et₃N（623 mg、6.16 mmol、858 μL、2 当量）およびDMAP（37.6 mg、308 μmol、0.1 当量）を添加した。次いで、DCM（3.00 mL）中の塩化アセチル（484 mg、6.16 mmol、440 μL、2 当量）を、0℃で、滴下で添加した。混合物を25℃で0.5時間撹拌した。完了すると、反応混合物を水（15.0 mL）で希釈し、DCM（3×5.00 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、PE／EA＝100／1～20／1）によって精製して、表題化合物（710 mg、2.39 mmol、収率78%、純度95.0%）を得た。黄色の油；¹H NMR（400

10

20

30

40

50

MHz, CDCl₃) δ = 7.51–7.44 (m, 1H), 7.37–7.29 (m, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

【0844】

ステップG. 5, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシナフタレン-2-イルアセテート。EA (1.00 mL) 中の5, 6-ジフルオロ-4-(メトキシメトキシ)ナフタレン-2-イルアセテート (710 mg、2.52 mmol、1当量) の溶液に、HCl/EA (4M、7.00 mL、11.13当量) を-40℃で添加した。混合物を、-40℃で0.5時間および0℃でさらに0.5時間撹拌した。完了すると、反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液 (50.0 mL) で希釈し、EA (3×20.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (600 mg、粗製) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M-1]: 237.0.

【0845】

ステップH. 5, 6-ジフルオロ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ナフタレン-2-イルアセテート。DCM (6.00 mL) 中の5, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシナフタレン-2-イルアセテート (580 mg、2.44 mmol、1当量) およびDIPEA (944 mg、7.31 mmol、1.27 mL、3当量) の溶液に、Tf₂O (824 mg、2.92 mmol、482 μL、1.2当量) を-78℃で添加した。混合物を-78℃で0.5時間撹拌した。完了すると、反応混合物を水 (20.0 mL) で希釈し、DCM (3×15.0 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EA = 1/0~30/1) によって精製して、表題化合物 (450 mg、1.15 mmol、2つのステップで収率47%、純度95.0%) を得た。白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69–7.67 (m, 1H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

【0846】

ステップI. 7, 8-ジフルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート。THF (3.00 mL) およびH₂O (1.00 mL) 中の5, 6-ジフルオロ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ナフタレン-2-イルアセテート (430 mg、1.16 mmol、1当量) の溶液に、LiOH (33.4 mg、1.39 mmol、1.2当量) を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間撹拌した。完了すると、反応混合物をAcOHでpH約6に調節した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EA (3×20.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (400 mg、粗製) を得た。黄色の油。

【0847】

ステップJ. 7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート。DCM (5.00 mL) 中の7, 8-ジフルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート (400 mg、1.22 mmol、1当量) の溶液に、DIPEA (473 mg、3.66 mmol、637 μL、3当量) を0℃で添加し、次いで、MOMCl (196 mg、2.44 mmol、185 μL、2当量) を滴下で添加した。混合物を0℃で1時間撹拌した。完了すると、反応混合物を水 (30.0 mL) で希釈し、DCM (3×20.0 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EA = 1/1~30/1) によって精製して、表題化合物 (350 mg、846 μmol、収率69%、純度90.0%) を得た。白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.58–7.52 (m, 1H), 7.46–7.44 (m, 1H), 7.43–7

. 36 (m, 1H), 7.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).

【0848】

ステップK. 2-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。DMF (4.00 mL) 中の7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (330 mg、886 μ mol、1当量) および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (450 mg、1.77 mmol、2当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (64.9 mg、88.7 μ mol、0.1当量) およびKOAc (435 mg、4.43 mmol、5当量) を添加した。混合物を、N₂雰囲気下で、80℃で12時間撹拌した。完了すると、反応混合物を水 (20.0 mL) で希釈し、EA (3×10.0 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EA=1/0~100/1) によって精製して、表題化合物 (230 mg、624 μ mol、収率70%、純度95.0%) を得た。白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =7.49-7.44 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.45 (s, 12H).

【0849】

ステップL. (1R,5S)-tert-ブチル3-(7-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。H₂O (500 μ L) およびジオキサン (3.00 mL) 中のtert-ブチル (1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (157 mg、286 μ mol、1当量) および2-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (200 mg、571 μ mol、2当量) の溶液に、K₃PO₄ (182 mg、857 μ mol、57.1 μ L、3当量)、4-ジ-tert-ブチルホスファニル-N,N-ジメチル-アニリン (15.2 mg、57.1 μ mol、0.2当量)、およびPd₂(dba)₃ (26.2 mg、28.6 μ mol、0.1当量) を、N₂雰囲気下で添加した。混合物を、N₂雰囲気下で、70℃で12時間撹拌した。完了すると、反応混合物を濾過した。濾液を水 (20.0 mL) で希釈し、EA (3×10.0 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、分取TLC (SiO₂、DCM/MeOH=10/1) によって精製して、表題化合物 (100 mg、126 μ mol、収率44%、純度93.8%) を得た。黄色の油; LCMS [ESI, M+1]: 739.4.

【0850】

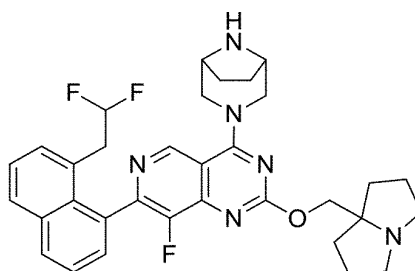
ステップM. 4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5,6-ジフルオロナフタレン-2-オール。HCl EtOAc (2.00 mL) 中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4,

3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(90.0mg、122 μ mol、1当量)の溶液を、0℃で1時間攪拌した。完了すると、反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(20.0mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Waters Xbridge BEH C18 100×25mm×5 μ m、移動相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%:30%~70%、10分)によって精製して、表題化合物(18.8mg、31.0 μ mol、収率25%、純度98.4%)を得た。白色の固体;¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ =9.06(s, 1H), 7.66-7.56(m, 1H), 7.46-7.35(m, 1H), 7.34-7.31(m, 1H), 7.23(d, J=2.0Hz, 1H), 5.44-5.20(m, 1H), 4.69-4.54(m, 2H), 4.38-4.18(m, 2H), 3.82-3.58(m, 4H), 3.27-3.12(m, 3H), 3.08-2.94(m, 1H), 2.41-2.09(m, 3H), 2.07-1.69(m, 7H); LCMS[ESI, M+1]: 595.1.

【0851】

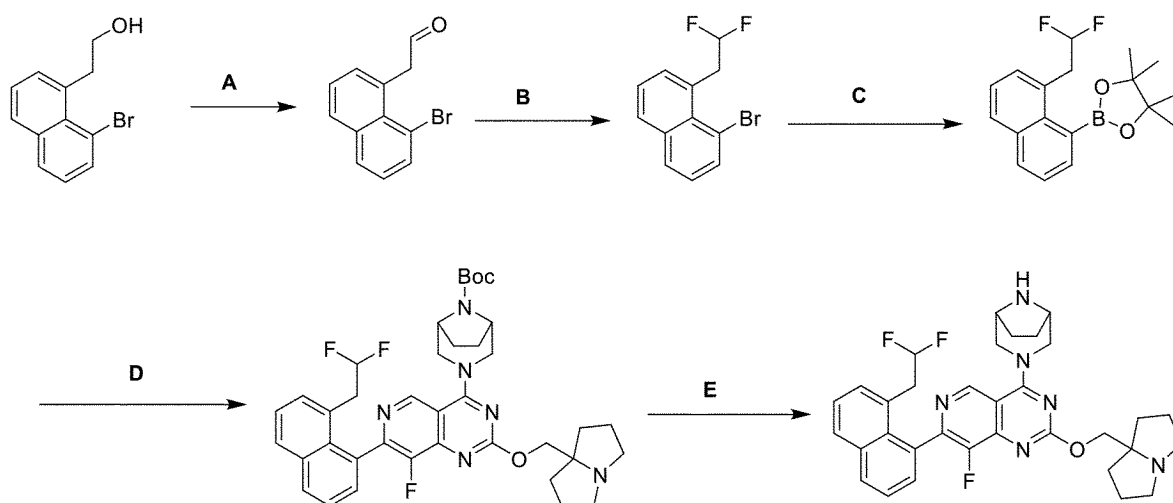
実施例247

【化421】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-(2, 2-ジフルオロエチル)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7 α -イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化422】



ステップA. 2-(8-ブロモ-1-ナフチル)アセトアルデヒド。0℃での乾燥DCM(10mL)中のデスマーチン試薬(1.18g、2.79mmol、863 μ L、1.4当量)を、2-(8-ブロモナフタレン-1-イル)エタン-1-オール(実施例239に従って合成、0.5g、1.99mmol、1.0当量)の溶液に添加した。混合物を25℃で1時間攪拌し、飽和Na₂S₂O₃水溶液(10mL)によってクエンチし

た。室温（25℃）で15分間攪拌した後、層を分離した。水相を酢酸エチル（10 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（10／1～4／1の石油エーテル／酢酸エチル）によって精製し、表題化合物（0.2 g、40%）を得た。黄色の油；R_f=0.43（3／1 石油エーテル／酢酸エチル）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 10.05–10.00（m, 1H）, 7.88–7.82（m, 3H）, 7.49–7.43（m, 1H）, 7.36（d, J=7.2 Hz, 1H）, 7.32–7.27（m, 1H）, 4.73–4.67（m, 2H）。

【0852】

ステップB. 1-ブromo-8-(2,2-ジフルオロエチル)ナフタレン。DCM（4.0 mL）中の2-(8-ブromo-1-ナフチル)アセトアルデヒド（195 mg、783 μmol、1.0当量）の溶液に、DAST（505 mg、3.13 mmol、414 μL、4.0当量）を-40℃でゆっくりと添加した。反応混合物を25℃で1時間攪拌し、氷飽和NaHCO₃水溶液（6 mL）でクエンチした。層を分離した。水相を酢酸エチル（4 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（1／0～100／1の石油エーテル／酢酸エチル）によって精製し、表題化合物（160 mg、75%）を得た。黄色の油；R_f=0.90（石油エーテル／酢酸エチル100／1）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.95–7.79（m, 3H）, 7.53–7.41（m, 2H）, 7.32–7.23（m, 1H）, 6.49–6.13（m, 1H）, 4.26–4.09（m, 2H）。

【0853】

ステップC. 2-[8-(2,2-ジフルオロエチル)-1-ナフチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。DMSO（0.5 mL）中の1-ブromo-8-(2,2-ジフルオロエチル)ナフタレン（50 mg、184 μmol、1.0当量）、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（141 mg、553 μmol、3.0当量）、Pd(dppf)Cl₂（13.5 mg、18.4 μmol、0.1当量）、およびKOAc（54.3 mg、553 μmol、3.0当量）を、脱気し、次いで、N₂下で、110℃まで0.5時間加熱した。完了後、混合物を水（1 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×3 mL）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（1／0～100／1の石油エーテル／酢酸エチル）によって精製し、表題化合物（40 mg、68%）を得た。黄色の油；R_f=0.10（石油エーテル）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.92（dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H）, 7.85–7.76（m, 2H）, 7.51–7.43（m, 3H）, 6.33–5.99（m, 1H）, 3.82–3.68（m, 2H）, 1.45（s, 12H）。

【0854】

ステップD. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-(2,2-ジフルオロエチル)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。H₂O（0.1 mL）およびジオキササン（0.5 mL）中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（20 mg、37.5 μmol、1.0当量）、2-[8-(2,2-ジフルオロエチル)-1-ナフチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（19.1 mg、60.0 μmol、1.6当量）、Pd(PPh₃)₄（4.34 mg、3.75 μmol、0.1当量）、およびCs₂CO₃（24.5 mg、75.0 μmol、2.0当量）の混合物を、脱気

し、次いで、 N_2 下で、 $90^\circ C$ まで5時間加熱した。完了後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（ $0.1\% FA$ ）／アセトニトリル〕によって精製した。所望の画分を収集し、固体 $NaHCO_3$ で中和し、真空下で濃縮して、 $MeCN$ を除去し、酢酸エチル（ $2 \times 5 mL$ ）で抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物（ $12 mg$ 、 40% ）を得た。黄色の固体；LCMS〔ESI, $M+1$ 〕：689。

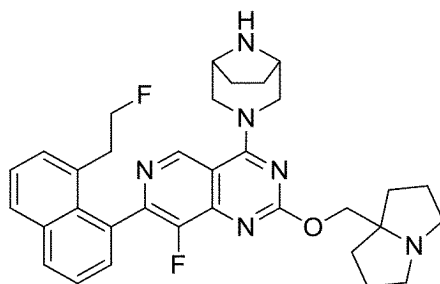
【0855】

ステップE. 4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル）-7-（8-（2, 2-ジフルオロエチル）ナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン。 $MeCN$ （ $0.4 mL$ ）中のtert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-（8-（2, 2-ジフルオロエチル）ナフタレン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレート（ $37 mg$ 、 $46.2 \mu mol$ 、 1.0 当量）の混合物に、 HCl ／ジオキサン（ $4 M$ 、 $0.37 mL$ 、 32.0 当量）を添加した。混合物を $25^\circ C$ で 0.5 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、飽和 Na_2CO_3 水溶液（ $0.5 mL$ ）で中和し、酢酸エチル（ $3 \times 1 mL$ ）で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge $150 \times 25 mm \times 5 \mu m$ 、移動相：〔水（ $10 mM NH_4HCO_3$ ）-ACN〕、B%： $24\% \sim 54\%$ 、 10 分）によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物（ $8.91 mg$ 、 32% ）を得た。白色の固体； ^1H NMR（ $400 MHz$, $CDCl_3$ ）： δ 8.99（s, 1H）, 8.04-7.98（m, 1H）, 7.95-7.89（m, 1H）, 7.60-7.53（m, 1H）, 7.53-7.45（m, 2H）, 7.45-7.38（m, 1H）, 6.06-5.68（m, 1H）, 4.79-4.62（m, 1H）, 4.59-4.44（m, 1H）, 4.20（s, 2H）, 3.76-3.63（m, 3H）, 3.62-3.54（m, 1H）, 3.20-3.06（m, 2H）, 3.01-2.86（m, 2H）, 2.65（td, $J=7.2$, $9.6 Hz$, 2H）, 2.19-2.05（m, 2H）, 1.96-1.72（m, 10H）；LCMS〔ESI, $M+1$ 〕：589。

【0856】

実施例248

【化423】



4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル）-8-フルオロ-7-（8-（2-フルオロエチル）ナフタレン-1-イル）-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン

10

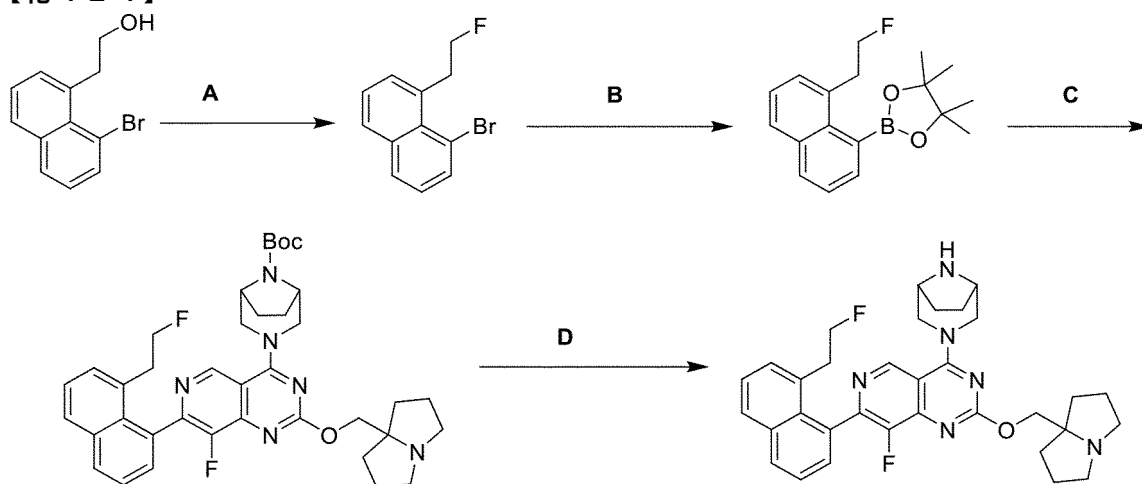
20

30

40

50

【化 4 2 4】



10

ステップ A. 1-ブromo-8-(2-フルオロエチル)ナフタレン。DCM (12 mL) 中の 2-(8-ブromoナフタレン-1-イル)エタン-1-オール (実施例 239 に従って合成、900 mg、3.58 mmol、1 当量) の溶液に、DCM (0.5 mL) 中の DAST (671.00 mg、4.16 mmol、1.16 当量) を、0~5℃で、滴下で添加し、混合物を 5~30℃で 45 分間攪拌した。反応混合物を、H₂O (20 mL) で、10℃未満でクエンチし、DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0) によって精製して、表題化合物 (606 mg、収率 66%) を得た。淡い黄色の液体；R_f=0.90 (石油エーテル/酢酸エチル=3/1)；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.92-7.83 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H)。

20

【0857】

ステップ B. 2-[8-(2-フルオロエチル)-1-ナフチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (12 mL) 中の 4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (870.00 mg、3.43 mmol、1.5 当量)、1-ブromo-8-(2-フルオロエチル)ナフタレン (580 mg、2.29 mmol、1.0 当量)、AcOK (453 mg、4.62 mmol、2.0 当量)、および Pd(dppf)Cl₂ (84 mg、115 μmol、0.05 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 4 回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下で、100℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (50 mL) で希釈し、EA (4×25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (1/0~50/1 の石油エーテル/酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (350 mg、収率 50%) を得た。黄色の発泡体；R_f=0.05 (石油エーテル/酢酸エチル=1/0)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.91-7.90 (m, 1H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 4.86-4.71 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 12H)；¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ=-212.78。

40

【0858】

ステップ C. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-(2

50

ーフルオロエチル)ナフタレンー1ーイル)ー2ー((テトラヒドロー1Hーピロリジンー7a(5H)ーイル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンー4ーイル)ー3,8ージアザビシクロ[3.2.1]オクタンー8ーカルボキシレート。ジオキサン(3mL)およびH₂O(1mL)中のtert-ブチル(1R,5S)ー3ー(7ークロロー8ーフルオロー2ー((テトラヒドロー1Hーピロリジンー7a(5H)ーイル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンー4ーイル)ー3,8ージアザビシクロ[3.2.1]オクタンー8ーカルボキシレート(120mg、225μmol、1.0当量)、2ー[8ー(2ーフルオロエチル)ー1ーナフチル]ー4,4,5,5ーテトラメチルー1,3,2ージオキサボロラン(110mg、366μmol、1.63当量)、Cs₂CO₃(220mg、675μmol、3当量)、およびPd(dppf)Cl₂(20mg、27.3μmol、0.12当量)の混合物を、脱気し、N₂で4回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、100℃で6時間撹拌した。反応混合物を、H₂O(15mL)およびブライン(5mL)で希釈し、EA(4×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュ[水(FA、0.1%)／アセトニトリル=11／9]によって精製して、表題化合物(100mg、収率60%)を得た。淡い黄色のガム；LCMS[ESI, M+1]: 671.

【0859】

ステップD. 4ー((1R,5S)ー3,8ージアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーイル)ー8ーフルオロー7ー(8ー(2ーフルオロエチル)ナフタレンー1ーイル)ー2ー((テトラヒドロー1Hーピロリジンー7a(5H)ーイル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。MeCN(0.6mL)中のtert-ブチル(1R,5S)ー3ー(8ーフルオロー7ー(8ー(2ーフルオロエチル)ナフタレンー1ーイル)ー2ー((テトラヒドロー1Hーピロリジンー7a(5H)ーイル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンー4ーイル)ー3,8ージアザビシクロ[3.2.1]オクタンー8ーカルボキシレート(45mg、61.57μmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、0.6mL)を10℃未満で添加した。混合物を25℃で1時間撹拌した。反応混合物を、H₂O(10mL)およびEA(5mL)で希釈した。混合物のpHを、10℃未満で、固体NaHCO₃で8～9に調節した。混合物を酢酸エチル(3×20mL)で希釈した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm、移動相:[水(0.225%FA)ーACN]、B%:6%～36%、10分)によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物(10.30mg、収率26%、2FA)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δ=9.21ー9.09(m, 1H), 8.63ー8.38(m, 2H), 8.13ー8.03(m, 1H), 8.00ー7.90(m, 1H), 7.68ー7.56(m, 1H), 7.55ー7.47(m, 2H), 7.46ー7.41(m, 1H), 4.79ー4.71(m, 2H), 4.70ー4.63(m, 2H), 4.50ー4.19(m, 2H), 4.04ー3.94(m, 2H), 3.93ー3.82(m, 2H), 3.77ー3.60(m, 2H), 3.27(q, J=6.0Hz, 1H), 2.82ー2.66(m, 2H), 2.40ー2.29(m, 2H), 2.28ー1.90(m, 10H)；¹⁹F NMR(377MHz,メタノール-d₄)δ=ー139.76, ー214.10；LCMS[ESI, M+1]: 571.

【0860】

実施例249

10

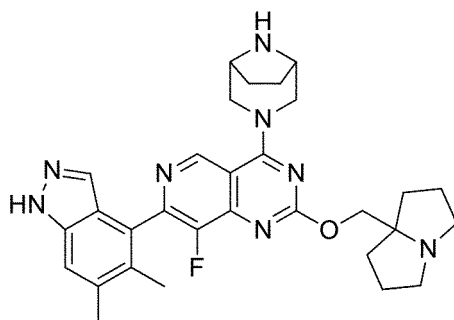
20

30

40

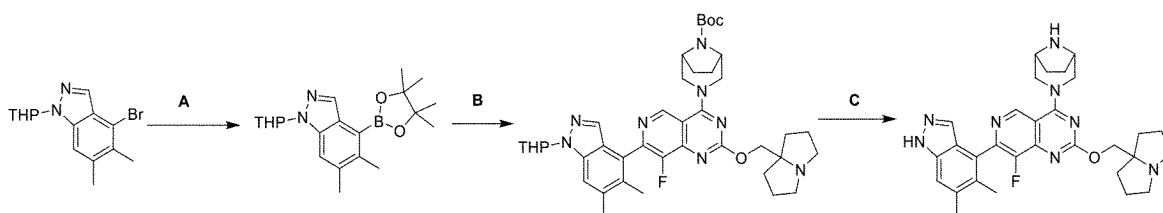
50

【化 4 2 5】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン
【化 4 2 6】



20

ステップA. 5, 6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-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)-1H-インダゾール。DMSO (5.0 mL) 中の4-ブromo-5, 6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (500 mg、1.62 mmol、1.0当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.23 g、4.85 mmol、3.0当量) の溶液に、KOAc (476 mg、4.85 mmol、3.0当量) およびPd(dppf)Cl₂ (118 mg、162 μmol、0.1当量) を添加した。混合物を110℃で0.5時間攪拌し、Al₂O₃のパッドを通して濾過した。濾液を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(5.0×3)を抽出した。合わせた有機相を、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(300/1~10/1の石油エーテル/酢酸エチル)によって精製して、表題化合物(400 mg、67%)を得た。黄色の油；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ=8.30(s, 1H), 7.45(s, 1H), 5.68(dd, J=2.8, 9.2 Hz, 1H), 4.04-3.97(m, 1H), 3.77-3.69(m, 1H), 2.54(s, 4H), 2.41(s, 3H), 2.22-2.10(m, 1H), 2.05-1.98(m, 1H), 1.83-1.64(m, 3H), 1.42(s, 12H)；LCMS [ESI, M+1]: 357.

30

【0861】

ステップB. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(5, 6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(2.0 mL)およびH₂O(0.4 mL)中の5, 6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-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)-1H-インダゾール(134 mg、375 μmol、2.0当量)、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7

50

ークロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(100mg、188 μ mol、1.0当量)、Pd(PPh₃)₄(22.0mg、18.8 μ mol、0.1当量)、およびCs₂CO₃(122mg、375 μ mol、2.0当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。次いで、混合物を90℃で1時間攪拌した。水(3.0mL)を添加し、水相を酢酸エチル(3.0mL×2)で抽出した。合わせた有機相を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%FA)/アセトニトリル]によって精製した。所望の画分を収集し、固体NaHCO₃中和し、真空下で濃縮して、MeCNを除去した。水相を酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。合わせた有機相を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(90mg、60%)を得た。白色の固体；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ = 9.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.75–5.68 (m, 1H), 4.66 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.54 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.48–4.30 (m, 2H), 4.29–4.16 (m, 2H), 4.04 (br dd, J = 13.6, 16.4 Hz, 1H), 3.84–3.56 (m, 3H), 3.19–3.08 (m, 2H), 2.65 (td, J = 6.8, 10.0 Hz, 2H), 2.61–2.51 (m, 1H), 2.51–2.47 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (td, J = 6.0, 12.8 Hz, 3H), 2.02–1.81 (m, 10H), 1.69 (td, J = 7.6, 12.8 Hz, 4H), 1.53 (s, 9H); LCMS [ESI, M+1]: 727.

【0862】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5,6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。ACN(0.5mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(5,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50.0mg、68.8 μ mol、1.0当量)の溶液に、HCl/ジオキサン(4M、0.5mL、29当量)を0℃で添加した。混合物を25℃で30分間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残留物を、メタノール(1.0mL)で希釈し、Na₂CO₃で中和した。混合物を濾過し、濾液を、分取HPLC(カラム: Waters X bridge 150×25mm×5 μ m、移動相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 28%~58%、10分)によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物(11.3mg、30%)を得た。白色の固体；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 10.85–9.91 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.69–4.50 (m, 2H), 4.25–4.14 (m, 2H), 3.73–3.57 (m, 4H), 3.19–3.08 (m, 2H), 2.65 (td, J = 6.9, 10.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.11 (td, J = 6.0, 12.4 Hz, 2H), 1.96–1.84 (m, 8H), 1.72–1.65 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 543.

【0863】

実施例250

10

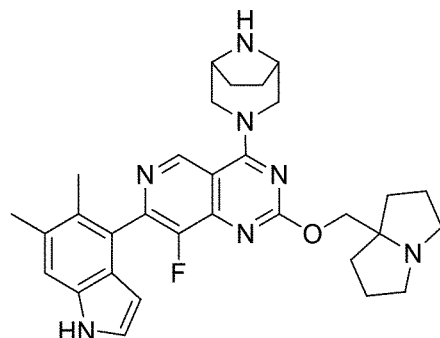
20

30

40

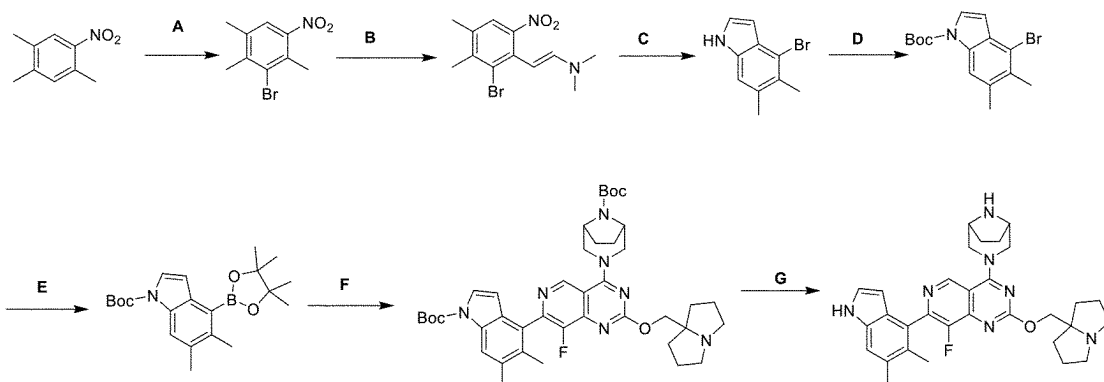
50

【化 4 2 7】



10

4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-8-fluoro-2-((hexahydro-1H-pyridizin-7a-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin
【化 4 2 8】



20

ステップ A. 3-ブromo-1,2,4-トリメチル-5-ニトロベンゼン。1,2,4-トリメチル-5-ニトロベンゼン (10 g、60.5 mmol、1 当量) および DCE (200 mL) の混合物に、FeBr₃ (358 mg、1.21 mmol、0.02 当量)、Fe (879 mg、15.7 mmol、0.26 当量)、および Br₂ (24.2 g、151 mmol、7.80 mL、2.5 当量) を、25℃で一度に添加した。混合物を 40℃まで加熱し、12 時間攪拌した。混合物を 25℃まで冷却し、飽和 Na₂SO₃ (200 mL) を添加した。混合物を分離し、水相を酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (17 g、粗製) を得た。黄色の固体。

30

【0864】

ステップ B. (E)-2-(2-ブromo-3,4-ジメチル-6-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルエテンアミン。DMF (100 mL) 中の 3-ブromo-1,2,4-トリメチル-5-ニトロベンゼン (17 g、69.7 mmol、1 当量) の混合物に、DMF-DMA (49.8 g、418 mmol、55.5 mL、6 当量) を、25℃で一度に添加した。混合物を 130℃まで加熱し、10 時間攪拌した。完了後、混合物を 25℃まで冷却し、40℃で、減圧で濃縮し、化合物 (25 g、粗製) を得た。

40

【0865】

ステップ C. 4-ブromo-5,6-ジメチル-1H-インドール。EtOH (200 mL) 中の (E)-2-(2-ブromo-3,4-ジメチル-6-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルエテンアミン (25 g、83.6 mmol、1 当量) および AcOH (50.2 g、836 mmol、47.8 mL、10 当量) の混合物に、Fe (23.4 g、418 mmol、5 当量) を、N₂ 下で、25℃で一度に添加した。混合物を 60℃まで加熱

50

し、3時間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（カラム高さ：250mm、直径：100mm、100～200メッシュシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝5／1、3／1）によって精製して、表題化合物（1g、3つのステップで収率5%）を得た。黄色の油；LCMS [ESI, M+1] : 226.

【0866】

ステップD. tert-ブチル4-ブロモ-5, 6-ジメチル-1H-インドール-1-カルボキシレート。4-ブロモ-5, 6-ジメチル-1H-インドール（1.00g、4.46mmol、1当量）およびBoc₂O（4.87g、22.3mmol、5.13mL、5当量）の混合物に、DMAP（54.5mg、446μmol、0.1当量）を添加し、混合物を40℃で0.5時間攪拌した。混合物を25℃まで冷却し、次いで、N, N-ジメチルエチレンジアミン（5mL）を添加した。混合物を25℃で10分間攪拌した。混合物を水（10mL）で希釈し、次いで、水相を酢酸エチル（3×10mL）を抽出した。合わせた有機相を、ブライン（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル）によって精製して、表題化合物（1.5g、収率93%）を得た。白色の固体；¹H NMR（400MHz, CDCl₃-d）δ=7.94（s, 1H）, 7.50（d, J=3.6Hz, 1H）, 6.58（d, J=4.0Hz, 1H）, 2.45（s, 6H）, 1.67（s, 9H）.

【0867】

ステップE. tert-ブチル5, 6-ジメチル-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）-1H-インドール-1-カルボキシレート。ジオキサン（10mL）中のtert-ブチル4-ブロモ-5, 6-ジメチル-1H-インドール-1-カルボキシレート（1g、3.08mmol、1当量）および4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン（1.17g、4.63mmol、1.5当量）の混合物に、KOAc（605mg、6.17mmol、2当量）およびPd（dppf）Cl₂（226mg、308μmol、0.1当量）を、N₂下で、25℃で一度に添加した。混合物を110℃まで加熱し、3時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC（TFA条件）によって精製して、表題化合物（490mg、収率40%）を得た。白色の油；¹H NMR（400MHz, CDCl₃-d）δ=8.04（br s, 1H）, 7.47（br s, 1H）, 6.91（d, J=3.6Hz, 1H）, 2.52（s, 3H）, 2.38（s, 3H）, 1.67（s, 9H）, 1.42（s, 12H）.

【0868】

ステップF. tert-ブチル4-（4-（（1R, 5S）-8-（tert-ブトキシカルボニル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル）-5, 6-ジメチル-1H-インドール-1-カルボキシレート。ジオキサン（5mL）およびH₂O（1mL）中のtert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（300mg、563μmol、1当量）およびtert-ブチル5, 6-ジメチル-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）-1H-インドール-1-カルボキシレート（230mg、619μmol、1.1当量）の混合物に、Pd（dppf）Cl₂（41.2mg、56.3μmol、0.1当量）およびCs₂CO₃（367mg、1.13mmol、2当量）を、N₂下で、25℃で一度に添加した。混合物を90℃まで加熱し、2時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、分取HPLC（TFA条件）によって精製して、表題化合物（60mg、収率14%）を得

た。黄色の固体；LCMS [ESI, M+1] : 742.

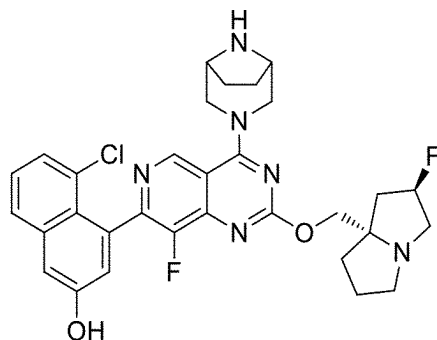
【0869】

ステップG. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5, 6-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。tert-ブチル 4-(4-((1R, 5S)-8-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジメチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (60mg、80.8 μmol、1当量) の溶液に、HCl MeOH (4 M、20.2 μL、1当量) を、N₂ 下で、0℃で一度に添加した。混合物を0℃で30分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を、分取HPLCカラム：Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3 μm、移動相：[水(0.225% FA)-ACN]、(B%：6%~36%、7分) によって精製して、表題化合物 (7.69mg、収率15%、2FA) を得た。黄色の固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ=9.14 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.16-1.91 (m, 11H), 1.86-1.69 (m, 4H)；LCMS [ESI, M+1] : 542.

【0870】

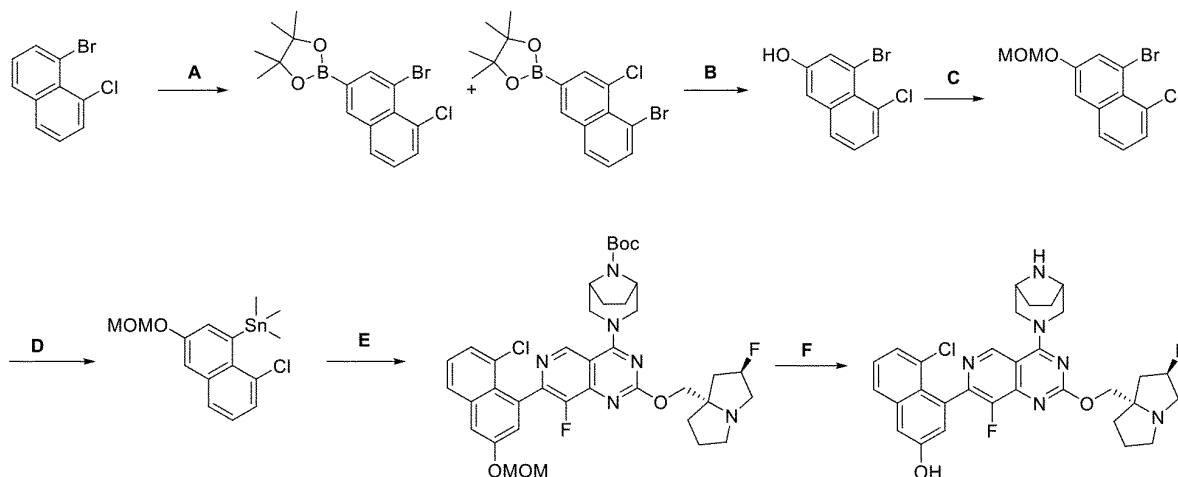
実施例251

【化429】



4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール

【化 4 3 0】



ステップ A. 2- (4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランおよび 2- (5-ブロモ-4-クロロナフタレン-2-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。THF (20 mL) 中の 1-ブロモ-8-クロロ-ナフタレン (1.5 g、6.21 mmol、1.0 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.38 g、18.6 mmol、2.70 mL、3.0 当量)、(Ir(OMe)(cod))₂ (205 mg、310 μmol、0.05 当量)、4-tert-ブチル-2- (4-tert-ブチル-2-ピリジル) ピリジン (100 mg、372 μmol、0.06 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下で、60℃で 10 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (合計 4.5 g) を茶色の油として得た。

【0871】

ステップ B. 4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-オール。H₂O (35 mL) および THF (10 mL) 中の 2- (4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランおよび 2- (5-ブロモ-4-クロロナフタレン-2-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (3.5 g、9.52 mmol、1.0 当量) の溶液に、AcOH (36.7 g、611 mmol、35.0 mL、64.2 当量) および H₂O₂ (20.6 g、182 mmol、17.5 mL、純度 30%、19.1 当量) を添加した。混合物を 10℃で 1 時間撹拌した。反応混合物を、飽和 NaHSO₃ 溶液 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3/1) によって精製して、SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm、5 μm)、移動相: [0.1% NH₃H₂O MEOH]、B%: 30%~30%、3.4 分; 950 分) および (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm、5 μm)、移動相: [0.1% NH₃H₂O MEOH]、B%: 35%~35%、2.4 分、680 分) によって精製して、表題化合物 (1.5 g、収率 61%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M-1]: 257。

【0872】

ステップ C. 1-ブロモ-8-クロロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン。ジクロロメタン (15 mL) 中の 4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-オール (700 mg、2.72 mmol、1.0 当量) の溶液に、MOMCl (1.7 g、21.1 mmol、1.60 mL、7.77 当量) および DIEA (702 mg、5.44 mmol、9.4

6 u L、2.0 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 10℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 50 / 1 ~ 3 / 1) によって精製して、表題化合物 (700 mg、収率 85 %) を得た。白色の固体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

【0873】

ステップ D. (8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン。トルエン (50 mL) 中の 1-ブロモ-8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン (2.3 g、7.63 mmol、1.0 当量)、トリメチル(トリメチルスタンニル)スタンナン (7.50 g、22.9 mmol、4.74 mL、3.0 当量)、Pd(PPh₃)₄ (881 mg、762 μmol、0.1 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下で、110℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 20 / 1 ~ 5 / 1) によって精製して、表題化合物 (1.5 g、収率 51 %) を得た。無色の油。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 0.45 (s, 9H)。

【0874】

ステップ E. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (0.5 g、907 μmol、1.0 当量) および (8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン (770 mg、2.00 mmol、2.2 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (66.4 mg、90.7 μmol、0.1 当量)、BINAP (113 mg、181 μmol、0.2 当量)、および CuI (51.8 mg、272 μmol、0.3 当量) を、N₂ 下で、25℃ で一度に添加した。次いで、それを脱気し、N₂ で 3 回パージした。混合物を 90℃ で 12 時間攪拌した。完了すると、反応混合物を水 (20 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 10 / 1 ~ 酢酸エチル／メタノール = 10 / 1) によって精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1 % ギ酸) / アセトニトリル] によってさらに精製して、表題化合物 (100 mg、収率 15 %) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M+1]: 737.3。

【0875】

ステップ F. 4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7

10

20

30

40

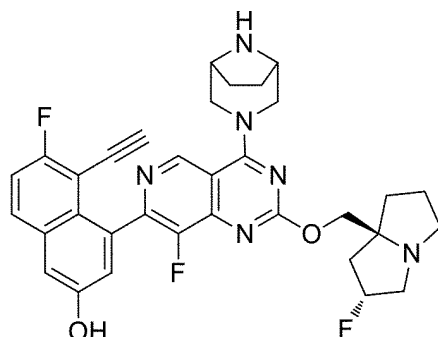
50

－イル)－5－クロロナフタレン－2－オール。tert-ブチル(1R, 5S)－3－(7－(8－クロロ－3－(メトキシメトキシ)ナフタレン－1－イル)－8－フルオロ－2－((2R, 7aS)－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a(5H)－イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン－4－イル)－3, 8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－8－カルボキシレート(330mg、448μmol、1.0当量)に、HCl/MeOH(4M、5.21mL、47.0当量)を、N₂下で、0℃で一度に添加した。混合物を0℃で10分間攪拌した。完了すると、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150×40mm×15μm、移動相: [水(0.225%FA)－ACN]、B%: 1%～30%、10分)によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物(140mg、収率43%、2FA)を得た。黄色の固体; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=9.11(s, 1H), 7.82–7.76(m, 1H), 7.43–7.34(m, 3H), 7.17(d, J=2.4Hz, 1H), 5.59–5.40(m, 1H), 4.84–4.74(m, 2H), 4.63–4.51(m, 2H), 4.06(br s, 2H), 3.95–3.59(m, 5H), 3.32–3.26(m, 1H), 2.66–2.44(m, 2H), 2.39–2.17(m, 3H), 2.16–1.95(m, 5H). LCMS[ESI, M+1]: 593.2.

【0876】

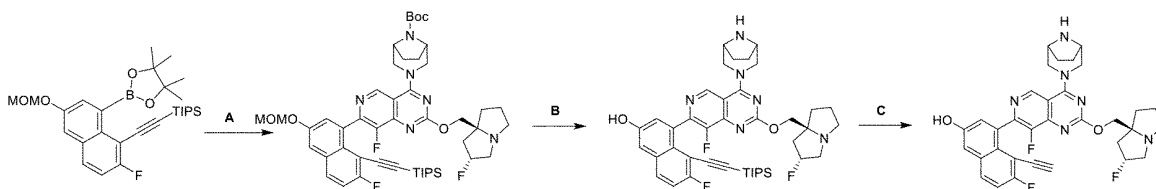
実施例252

【化431】



4－(4－((1R, 5S)－3, 8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－3－イル)－8－フルオロ－2－((2R, 7aS)－2－フルオロヘキサヒドロ－1H－ピロリジン－7a－イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン－7－イル)－5－エチニル－6－フルオロナフタレン－2－オール

【化432】



ステップA. (1R, 5S)－tert-ブチル3－(8－フルオロ－7－(7－フルオロ－3－(メトキシメトキシ)－8－((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン－1－イル)－2－((2R, 7aS)－2－フルオロヘキサヒドロ－1H－ピロリジン－7a－イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン－4－イル)－3, 8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－8－カルボキシレート。ジオキサン(7.5mL)およびH₂O(2.5mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)－3－(7－クロロ－8－フルオロ－2－((2R, 7aS)－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a(5H)－イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン－4－イル)－3, 8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－8－カルボキシレート(100m

g、 $181\mu\text{mol}$ 、 1.0 当量)および Cs_2CO_3 (177mg 、 $544\mu\text{mol}$ 、 3.0 当量)の混合物を、脱気した。次いで、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13.3mg 、 $18.1\mu\text{mol}$ 、 0.1 当量)および((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (121mg 、 $236\mu\text{mol}$ 、 1.3 当量)を添加し、混合物を、 N_2 下で、 100°C で 2.5 時間撹拌した。完了後、反応混合物を水 (10mL) でクエンチし、酢酸エチル ($5\text{mL}\times 3$) で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン ($5\text{mL}\times 2$) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー ($0.1\%\text{FA}$ 条件) によって精製して、表題化合物 (76mg 、粗製) を得た。黄色の油。LCMS (ESI, $\text{M}+1$): 901.4 .

10

【0877】

ステップB. 4-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-6-フルオロ-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-オール。(1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (55mg 、 $61.0\mu\text{mol}$ 、 1.0 当量)および MeCN (2.5mL) の混合物に、 HCl /ジオキサン (4M 、 0.5mL) を、 N_2 下で一度に添加した。混合物を 0°C で 30 分間撹拌した。完了後、残留物を、減圧下で濃縮して、表題化合物 (40mg 、粗製) を得ると、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。黄色の固体; LCMS (ESI, $\text{M}+1$): 757.7 .

20

【0878】

ステップC. 4-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール。DMF (1mL) 中の(4-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-6-フルオロ-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-オール (40mg 、粗製)の混合物に、 CsF (40.13mg 、 $264\mu\text{mol}$ 、 5.0 当量)を、 N_2 下で一度に添加した。混合物を 20°C で 1 時間撹拌した。完了後、混合物を、分取HPLC (カラム: Waters Xbridge C18 $150\times 50\text{mm}\times 10\mu\text{m}$ 、移動相: [水 ($10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]、B%: $25\%\sim 55\%$ 、 10 分)によって精製して、表題化合物 (4.88mg 、収率 15%)を得た。黄色の固体; $^1\text{H NMR}$ (400MHz , メタノール- d_4) $\delta=9.03$ (s, 1H), 7.88 (dd, $J=5.7, 9.1\text{Hz}$, 1H), $7.38-7.31$ (m, 2H), 7.23 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), $5.42-5.23$ (m, 1H), $4.70-4.55$ (m, 5H), $4.36-4.21$ (m, 2H), 3.73 (br dd, $J=7.1, 12.4\text{Hz}$, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.25 (br s, 1H), $3.23-3.19$ (m, 1H), 3.03 (dt, $J=5.8, 9.5\text{Hz}$, 1H), $2.41-2.21$ (m, 2H), $2.20-2.11$ (m, 1H), $2.06-1.97$ (m, 2H), $1.92-1.78$ (m, 5H); LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 601.3 .

30

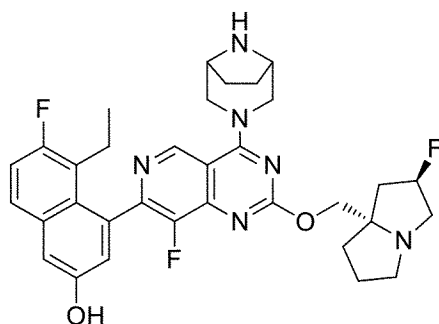
40

【0879】

50

実施例 253

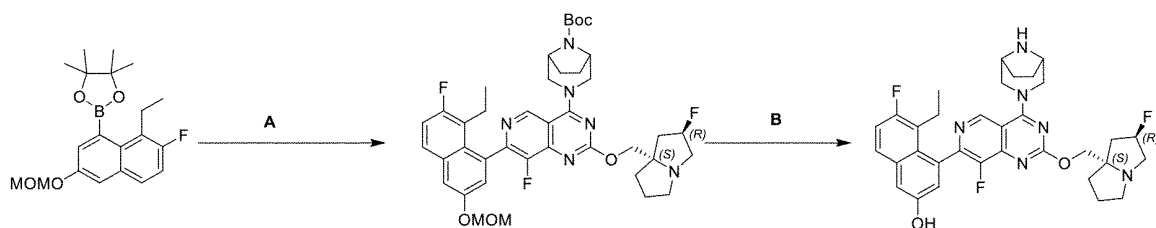
【化 433】



10

4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((2R,7aS)-2-fluoro-6,6-dimethyl-1H-pyridin-7-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-ethyl-6-fluoro-1-naphthol

【化 434】



20

ステップ A. (1R,5S)-tert-butyl 3-((7-((8-ethyl-7-fluoro-3-((methoxymethoxymethyl)naphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((2R,7aS)-2-fluoro-6,6-dimethyl-1H-pyridin-7-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)carboxylate. THF (1.5 mL) 中の tert-butyl (1R,5S)-3-((7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)carboxylate (40.0 mg、72.6 μmol、1.0 当量)、2-((8-ethyl-7-fluoro-3-((methoxymethoxymethyl)naphthalen-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan (36.0 mg、100 μmol、1.4 当量)、K₃PO₄ (1.5 M、145 μL、3.0 当量) の混合物に、[2-((2-amino-phenyl)phenyl)parajium (1+); bis(1-adamantyl)-butyl-hosufan; metansulphonate (5.29 mg、7.26 μmol、0.1 当量) を、N₂ 下で添加した。混合物を 60℃ まで 1 時間温めた。完了後、反応混合物を、酢酸エチル (10 mL) および水 (5 mL) で希釈し、次いで、酢酸エチル (5 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン 10 mL で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (39.4 mg、収率 71%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 749.2.

30

40

【0880】

ステップ B. 4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((2R,7aS)-2-fluoro-6,6-dimethyl-1H-pyridin-7-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-ethyl-6-fluoro-1-naphthol. ACN (1 mL) 中の (1R,5S)-tert-butyl 3-((7-((8-ethyl-7-fluoro-3-((methoxymethoxymethyl)naphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((2R,7aS)-2-fluoro-6,6-dimethyl-1H-pyridin-7-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)carboxylate (40.0 mg、72.6 μmol、1.0 当量)、2-((8-ethyl-7-fluoro-3-((methoxymethoxymethyl)naphthalen-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan (36.0 mg、100 μmol、1.4 当量)、K₃PO₄ (1.5 M、145 μL、3.0 当量) の混合物に、[2-((2-amino-phenyl)phenyl)parajium (1+); bis(1-adamantyl)-butyl-hosufan; metansulphonate (5.29 mg、7.26 μmol、0.1 当量) を、N₂ 下で添加した。混合物を 60℃ まで 1 時間温めた。完了後、反応混合物を、酢酸エチル (10 mL) および水 (5 mL) で希釈し、次いで、酢酸エチル (5 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン 10 mL で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (39.4 mg、収率 71%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 749.2.

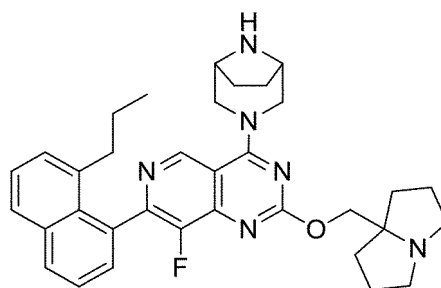
50

シメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(60.0mg、80.1 μ mol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、2mL)を0℃で添加し、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を20℃で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Unisil 3-100C18 ultra 150 $\times$ 50mm $\times$ 3 μ m、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:8%~28%、10分)によって精製して、表題化合物(15.24mg、収率26%、2FA)を得た。灰色がかった白色の固体。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ =9.13(s,1H),8.40(br s,2H),7.73-7.65(m,1H),7.35-7.20(m,2H),7.04(d,J=2.4Hz,1H),5.63-5.35(m,1H),4.85-4.73(m,2H),4.65-4.52(m,2H),4.11(br d,J=9.2Hz,2H),4.00-3.86(m,2H),3.85-3.62(m,3H),3.39-3.32(m,1H),2.71-2.41(m,3H),2.40-2.31(m,1H),2.30-2.15(m,3H),2.14-1.96(m,5H),0.85-0.73(m,3H).LCMS[ESI,M+1]:605.2.

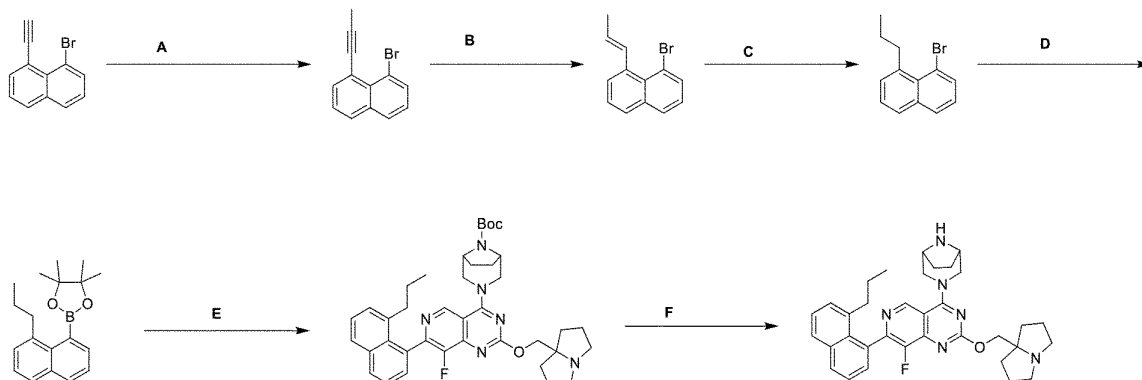
【0881】

実施例254

【化435】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(8-プロピルナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン
【化436】



ステップA. 1-ブromo-8-プロプ-1-イニル-ナフタレン。THF(30mL)中の1-ブromo-8-エチニルナフタレン(2.80g、12.1mmol、1.0当量)およびHMPA(3.91g、21.8mmol、3.8mL、1.8当量)の溶液に、LiHMDS(1M、21.8mL、1.8当量)を、-70℃で、滴下で添加した。添加後、混合物を-70℃で1時間攪拌し、次いで、CH₃I(17.2g、121mmol、7.5mL、10当量)、-70℃で、滴下で添加した。得られた混合物を25℃

で12時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(2.3mg、収率77%)を得た。黄色の油；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=7.87–7.72(m, 4H), 7.39(t, J=7.6Hz, 1H), 7.26–7.22(m, 1H), 2.16(s, 3H)。

【0882】

ステップB. 1-ブロモ-8-[(E)-プロプ-1-エニル]ナフタレン。酢酸エチル(20mL)中の1-ブロモ-8-プロプ-1-エニルナフタレン(2.0g、8.16mmol、1.0当量)の溶液に、PtO₂(1.85g、8.16mmol、1.0当量)を、N₂下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物を、H₂(15psi)下で、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、フィルターを濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(1.3mg、収率64%)を得た。黄色の油。

【0883】

ステップC. 1-ブロモ-8-プロピルナフタレン。酢酸エチル(20mL)中の1-ブロモ-8-[(E)-プロプ-1-エニル]ナフタレン(1.0g、4.05mmol、1.0当量)の溶液に、PtO₂(459mg、2.02mmol、0.5当量)を、N₂下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物を、H₂(15psi)下で、25℃で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶液を濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(340mg、収率34%)を得た。黄色の油；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=7.85(dd, J=1.6, 7.2Hz, 1H), 7.81(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.76–7.70(m, 1H), 7.43–7.36(m, 2H), 7.25–7.19(m, 1H), 3.52–3.45(m, 2H), 1.82–1.71(m, 2H), 1.04(t, J=7.2Hz, 3H)。

【0884】

ステップD. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-プロピルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン(3.0mL)中の1-ブロモ-8-プロピルナフタレン、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-イオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(583mg、2.30mmol、1.5当量)、KOAc(450mg、4.59mmol、3.0当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(114mg、156μmol、0.1当量)を、N₂下で添加した。混合物を脱気し、100℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を、酢酸エチル(20mL)で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=1/0~20/1)によって精製して、表題化合物(220mg、収率48%)を得た。黄色の油；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=7.92–7.83(m, 1H), 7.74–7.62(m, 2H), 7.49–7.35(m, 3H), 3.27–3.13(m, 2H), 1.91–1.75(m, 2H), 1.46(s, 12H), 1.02(t, J=7.2Hz, 3H)。

【0885】

ステップE. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(8-プロピルナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(4.0mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピ

10

20

30

40

50

ロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (240 mg、450 μmol 、1.0 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-プロピルナフタレン-1-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (160 mg、540 μmol 、1.2 当量) の溶液に、 K_3PO_4 (1.5 M、905 μL 、3.0 当量) および [2-(2-アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1+) ; ビス (1-アダマンチル) -ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (65.6 mg、90.1 μmol 、0.2 当量) を添加し、混合物を脱気し、60°C で2時間撹拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (125 mg、収率41%) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M+1] : 667.4.

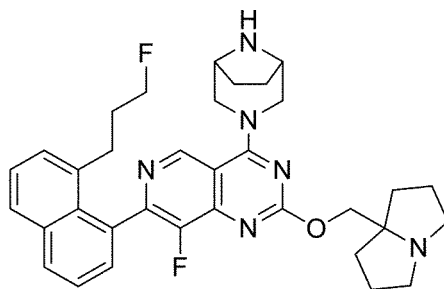
【0886】

ステップF. 4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) -7-(8-プロピルナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン。アセトニトリル (1.0 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) -7-(8-プロピルナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (70.0 mg、105 μmol 、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、2.0 mL) を0°C で添加し、混合物を0°C で30分間撹拌した。完了後、混合物を25°C で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 ultra 150 $\times$ 50 mm $\times$ 3 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]、B% : 8% ~ 38%、10分) によって精製して、表題化合物 (28.8 mg、収率41%) を得た。黄色の固体; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 9.14 (s, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.89 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 2.27 (br d, J = 3.2 Hz, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 4H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 2H), 0.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1] : 567.3.

【0887】

実施例 255

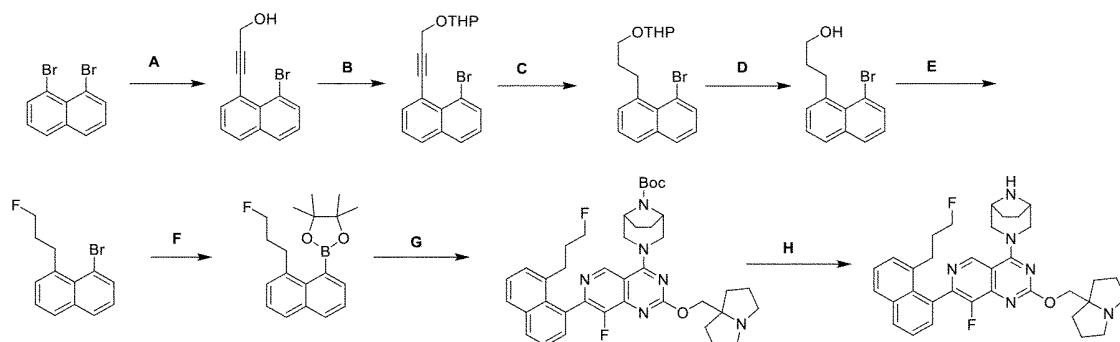
【化437】



4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-7-(8-(3-フルオロプロピル) ナフタレン-1-イル) -2-((

ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化438】



ステップA. 3-(8-ブロモ-1-ナフチル)プロプ-2-イン-1-オール。TEA (100 mL) 中の1, 8-ジブロモナフタレン (10 g、35.0 mmol、1.0 当量)、プロプ-2-イン-1-オール (1.96 g、35.0 mmol、2.07 mL、1.0 当量)、CuI (2.00 g、10.5 mmol、0.3 当量)、PPh₃ (1.83 g、6.99 mmol、0.2 当量)、およびPd(PPh₃)₂Cl₂ (2.45 g、3.50 mmol、0.1 当量)の混合物を、N₂下で、80℃で2時間撹拌した。完了後、混合物を水(200 mL)、酢酸エチル(200 mL)で希釈し、濾過した。混合物を分離した。有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3/1、Rf=0.22)によって精製して、表題化合物(4 g、収率43%)を得た。黄色の固体。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.87–7.75 (m, 4H), 7.41 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H)。

【0888】

ステップB. 2-[3-(8-ブロモ-1-ナフチル)プロプ-2-イノキシ]テトラヒドロピラン。ジクロロメタン(25 mL)中の3-(8-ブロモ-1-ナフチル)プロプ-2-イン-1-オール(2.5 g、9.57 mmol、1.0 当量)、DHP(1.21 g、14.4 mmol、1.31 mL、1.5 当量)、およびTsOH・H₂O(182 mg、957 μmol、0.1 当量)の混合物を、20℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3/1、Rf=0.53)によって精製して、表題化合物(3 g、収率89%)を得た。黄色の油。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.87–7.75 (m, 4H), 7.41 (dd, J=7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.30–7.25 (m, 1H), 5.01 (t, J=3.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.99–3.90 (m, 1H), 3.63–3.55 (m, 1H), 1.91–1.61 (m, 6H)。

【0889】

ステップC. 2-[3-(8-ブロモ-1-ナフチル)プロボキシ]テトラヒドロピラン。酢酸エチル(6 mL)中の2-[3-(8-ブロモ-1-ナフチル)プロプ-2-イノキシ]テトラヒドロピラン(2.4 g、6.95 mmol、1 当量)およびPtO₂(30 mg)の混合物を、15 psiでのH₂下で、25℃で2時間撹拌した。完了後、混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1、Rf=0.64)によって精製して、表題化合物(0.5 g、収率21%)を得た。黄色の油。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.89–7.70 (m, 3H), 7.46–7.36 (m, 2H), 7.25–7.19 (m, 1H), 4.71–4.58 (m, 1H), 3.96–3.82 (m, 2H), 3.66–3.58 (m, 2H), 3.57–3.47 (m, 2H), 2.

1.2–2.02 (m, 2H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.67–1.55 (m, 4H).

【0890】

ステップD. 3-(8-ブロモ-1-ナフチル)プロパン-1-オール。HCl/MeOH (4M、3mL、9.3当量)中の2-[3-(8-ブロモ-1-ナフチル)プロポキシ]テトラヒドロピラン (450mg、1.29mmol、1.0当量)の混合物を、25℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウムでpH>8に調節し、酢酸エチル (2×3.0mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン (3.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (400mg、粗製)を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。黄色の油。LCMS [ESI, M-15]: 249.1.

【0891】

ステップE. 1-ブロモ-8-(3-フルオロプロピル)ナフタレン。ジクロロメタン (10mL)中の3-(8-ブロモ-1-ナフチル)プロパン-1-オール (400mg、1.51mmol、1.0当量)の混合物に、DAST (365mg、2.26mmol、299μL、1.5当量)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1)によって精製して、表題化合物 (260mg、2つのステップで収率76%)を得た。黄色の油。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ=7.78–7.64 (m, 3H), 7.36–7.29 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 1H), 4.50 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.38 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.65–3.51 (m, 2H), 2.14–2.00 (m, 2H).

【0892】

ステップF. 2-[8-(3-フルオロプロピル)-1-ナフチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (3mL)中の1-ブロモ-8-(3-フルオロプロピル)ナフタレン (0.15g、562μmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (285mg、1.12mmol、2.0当量)、Pd(dppf)Cl₂ (41.1mg、56.2μmol、0.1当量)、およびKOAc (165mg、1.68mmol、3.0当量)の混合物を、110℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を水 (5.0mL)で希釈し、酢酸エチル (2×5.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (5.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1、R_f=0.66)によって精製して、表題化合物 (50mg、収率28%)を得た。黄色の油。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ=7.82–7.78 (m, 1H), 7.63 (ddd, J=1.6, 7.2, 11.6Hz, 2H), 7.40–7.29 (m, 3H), 4.47 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.35 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.33–3.21 (m, 2H), 2.19–2.01 (m, 2H), 1.40–1.35 (m, 12H).

【0893】

ステップG. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-(3-フルオロプロピル)ナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (1mL)およびH₂O (0.3mL)中のtert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (30mg、56.3μmol、1.0当量

)、2-[8-(3-フルオロプロピル)-1-ナフチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(21.2mg、67.5 μ mol、1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂(4.12mg、5.63 μ mol、0.1当量)、およびCs₂CO₃(55.0mg、169 μ mol、3.0当量)の混合物を、90℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA、0.1%)／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(20mg、収率44%)を得た。黄色の油。LCMS[ESI, M+1]:658.4.

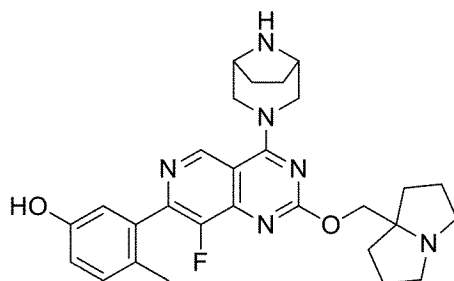
【0894】

ステップH. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-(3-フルオロプロピル)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。HCl／ジオキサン(4M、2mL)およびアセトニトリル(0.1mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-(3-フルオロプロピル)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの混合物を、15℃で10分間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Shim-pack C18 150×25×10 μ m、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:15%~35%、9分)によって精製して、表題化合物(4.62mg、収率24%、2FA)を黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ =9.11(s,1H),8.48(br s,2H),8.08(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),7.91(d,J=7.6Hz,1H),7.59(t,J=7.6Hz,1H),7.53-7.40(m,3H),4.72-4.56(m,4H),4.19-4.07(m,1H),4.04-3.91(m,4H),3.79(br d,J=12.8Hz,1H),3.73-3.65(m,2H),3.30-3.23(m,2H),2.63-2.42(m,2H),2.39-2.29(m,2H),2.28-2.08(m,6H),2.03-1.81(m,4H),1.78-1.62(m,2H).FNMR:-139.603,-221.664.LCMS[ESI, M+1]:585.3.

【0895】

実施例256

【化439】



3-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メチルフェノール

10

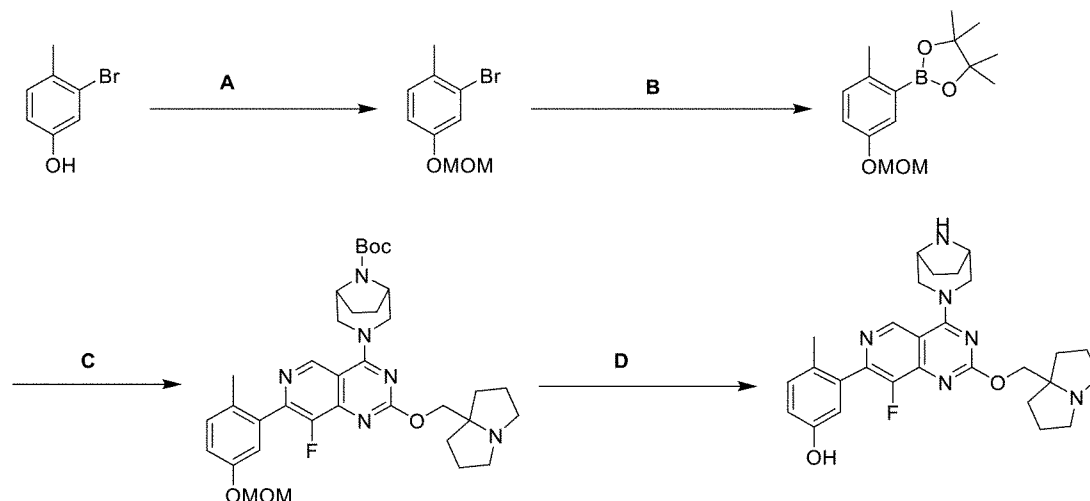
20

30

40

50

【化 4 4 0】



ステップ A. 2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)-1-メチルベンゼン。DCM (20 mL) 中の 3-ブromo-4-メチルフェノール (2.0 g、10.7 mmol、1.0 当量) および DIEA (3.46 g、26.7 mmol、4.66 mL、2.5 当量) の混合物に、MOMCl (1.12 g、13.9 mmol、1.3 当量) を、N₂ 下で、0℃ で一度に添加した。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。完了すると、混合物を濃縮した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (3×10 mL) を抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~100/1) によって精製して、表題化合物 (2.1 g、収率 85%) を得た；無色の油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.27 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

【0896】

ステップ B. 2-[5-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (20 mL) 中の 2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)-1-メチルベンゼン (1.90 g、8.22 mmol、1.0 当量) および 4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (5.22 g、20.6 mmol、2.5 当量) の混合物に、KOAc (2.42 g、24.7 mmol、3.0 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (602 mg、822 μmol、0.1 当量) を、N₂ 下で、25℃ で一度に添加した。混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。完了すると、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) を抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=500/1~10/1) によって精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸)/アセトニトリル] によってさらに精製して、表題化合物 (1.7 g、収率 73%) を得た。黄色の油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.41 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0897】

ステップ C. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(5-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (8 mL

）および H_2O （2 mL）中の tert -ブチル（1 R, 5 S）-3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a（5 H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート（300 mg、563 μmol 、1.0当量）および2-〔5-（メトキシメトキシ）-2-メチルフェニル〕-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（313 mg、1.13 mmol、2.0当量）の混合物に、Pd（dppf） Cl_2 （41.2 mg、56.3 μmol 、0.1当量）および Cs_2CO_3 （550 mg、1.69 mmol、3.0当量）を、 N_2 下で、25℃で一度に添加した。混合物を90℃で1時間撹拌した。反応混合物を、 H_2O （20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（0.1%ギ酸）／アセトニトリル〕によって精製して、表題化合物（200 mg、収率55%）を得た。黄色の固体； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 -d） δ =9.00（s, 1H）, 7.23（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.12（d, J=2.4 Hz, 1H）, 7.05（dd, J=2.8, 8.4 Hz, 1H）, 5.19（s, 2H）, 4.57（br d, J=12.4 Hz, 2H）, 4.38（br s, 2H）, 3.79-3.55（m, 2H）, 3.48（s, 3H）, 3.17-3.05（m, 2H）, 2.70-2.60（m, 2H）, 2.24（s, 3H）, 2.14-2.05（m, 2H）, 2.00-1.93（m, 2H）, 1.95-1.82（m, 4H）, 1.80-1.74（m, 2H）, 1.72-1.66（m, 4H）, 1.53（s, 9H）；LCMS〔ESI, M+1〕：649.7. [0898]

ステップD. 3-（4-（（1 R, 5 S）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a（5 H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル）-4-メチルフェノール。ACN（2 mL）中の tert -ブチル（1 R, 5 S）-3-（8-フルオロ-7-（5-（メトキシメトキシ）-2-メチルフェニル）-2-（（テトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a（5 H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート（100 mg、154 μmol 、1.0当量）の混合物に、HCl・ジオキサン（4 M、2.00 mL、52.0当量）を、 N_2 下で、0℃で一度に添加した。混合物を0℃で0.5時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC（カラム：3__Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm 、移動相：〔水（0.225% FA）-ACN〕、B%：0%～18%、8分）によって精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物（26.7 mg、収率28%、2 FA）を得た。黄色の固体； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 -d） δ =9.14（s, 1H）, 7.20（d, J=8.4 Hz, 1H）, 6.91-6.81（m, 2H）, 4.85-4.80（m, 2H）, 4.69（s, 2H）, 4.05（br s, 2H）, 3.90（br d, J=13.2 Hz, 2H）, 3.78-3.66（m, 2H）, 3.32-3.26（m, 2H）, 2.40-2.29（m, 2H）, 2.23-2.17（m, 4H）, 2.16（s, 3H）, 2.15-2.09（m, 2H）, 2.08-2.02（m, 2H）, 2.01-1.92（m, 2H）；LCMS〔ESI, M+1〕：505.5. [0899]

実施例257

10

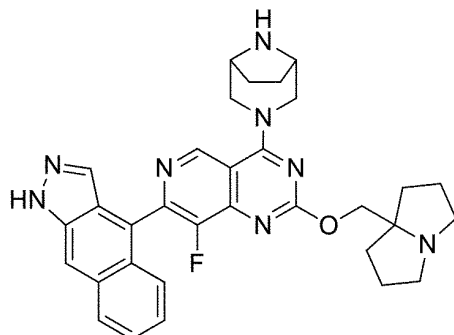
20

30

40

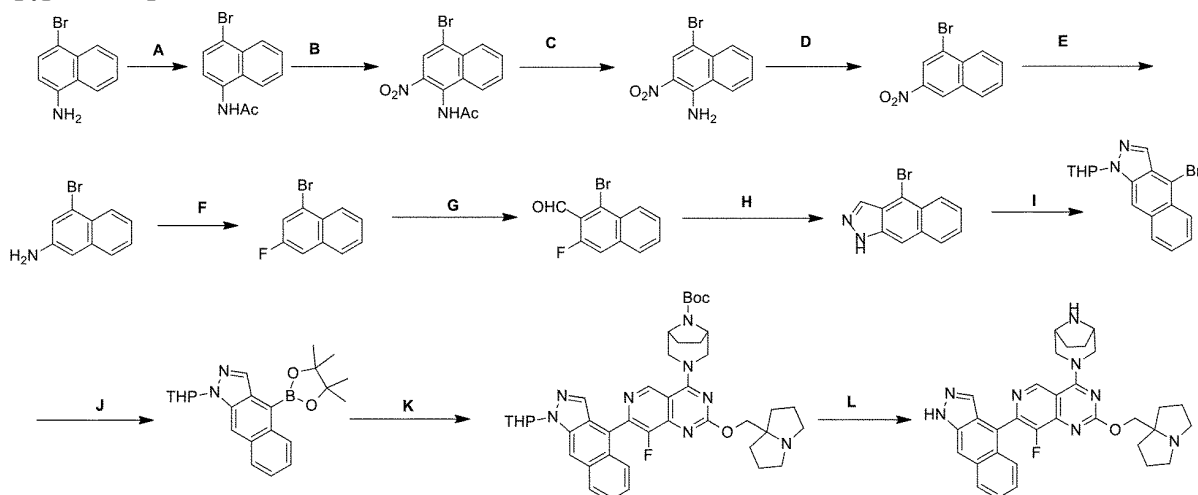
50

【化 4 4 1】



4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 1 H - ベンゾ [f] インダゾール

【化 4 4 2】



ステップA. N-(4-ブロモナフタレン-1-イル)アセトアミド。MeOH(400 mL)中の4-ブロモナフタレン-1-アミン(50.0 g、225 mmol、1.0当量)の溶液に、無水酢酸(27.6 g、270 mmol、25.3 mL、1.2当量)を添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。混合物を、MTBE(200 mL)を用いて粉碎した。混合物を濾過し、フィルターケーキをMTBE(100 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物(57.0 g、収率94%)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ=10.02 (br s, 1H), 8.20–8.13 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.76–7.64 (m, 3H), 2.21 (s, 3H)。[ESI, M+1]: 265.9。

【 0 9 0 0 】

ステップB. N-(4-ブロモ-2-ニトロナフタレン-1-イル)アセトアミド。AcOH (400 mL) 中のN-(4-ブロモナフタレン-1-イル)アセトアミド (50.0 g、189 mmol、1.0 当量) の溶液に、発煙硝酸 (13.1 g、208 mmol、8.57 mL、1.1 当量) を、45℃で、滴下で添加した。混合物を75℃で0.5時間攪拌した。完了後、懸濁液を濾過し、冷MeOH (120 mL) およびMTBE (360 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (45.0 g、収率77%) を得た。黄色の固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.62 (s, 1H), 8.35 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98–7.91 (m, 1H), 7.90–7.83 (m, 1H), 2.19 (s, 3H). [ESI, M+1]: 310.9. 生成物を、さらに精製することなく次の

ステップに使用した。

【0901】

ステップC. 4-ブロモ-2-ニトロナフタレン-1-アミン。HCl (4M、270 mL、7.4当量) および EtOH (250 mL) および THF (500 mL) 中のN-(4-ブロモ-2-nitronafタレン-1-イル) アセトアミド (45.0 g、145 mmol、1.0当量) の溶液を、80℃まで50時間加熱した。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。混合物を濾過し、EA (300 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (36.5 g、収率88%) を得た。赤色の固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.99–8.71 (m, 1H), 8.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74–7.67 (m, 1H). [ESI, M+1]: 268.9. 生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【0902】

ステップD. 1-ブロモ-3-ニトロナフタレン。AcOH (100 mL) および H₂SO₄ (184 g、1.84 mol、100 mL、純度98%、49.1当量) 中の4-ブロモ-2-ニトロナフタレン-1-アミン (10.0 g、37.4 mmol、1.0当量) の溶液に、NaNO₂ (4.65 g、67.4 mmol、1.8当量) を5℃で添加した。反応物を5~20℃で2時間攪拌した。混合物に EtOH (100 mL) を添加した。得られた溶液を、CuSO₄ (7.17 g、44.9 mmol、6.9 mL、1.2当量) および H₃PO₂ (30.0 g、148 mmol、100 mL、純度32%、3.9当量) の混合物に添加し、反応物を65℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をH₂O (150 mL) で希釈し、EA (3×100 mL) を抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂、PE:EA=10:1) によって精製して、表題化合物 (7.8 g、収率88%) を得た。黄色の固体; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 1.2, 7.1, 8.4 Hz, 1H), 7.78–7.70 (m, 1H).

【0903】

ステップE. 4-ブロモナフタレン-2-アミン。EtOH (80 mL) および H₂O (40 mL) 中の1-ブロモ-3-nitronafタレン (7.80 g、30.9 mmol、1.0当量)、HCl (3.05 g、30.9 mmol、3.0 mL、純度37%、1.0当量) の溶液に、Fe (8.64 g、155 mmol、5.0当量) を80℃で添加した。反応混合物を80℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂、PE:EA=5:1) によって精製して、表題化合物 (6.3 g、収率83%) を得た。黄色の固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39–7.31 (m, 2H), 7.22 (ddd, J = 1.3, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H). [ESI, M+1]: 221.9.

【0904】

ステップF. 1-ブロモ-3-フルオロナフタレン。4-ブロモナフタレン-2-アミン (5.00 g、22.5 mmol、1.0当量) およびヒドロフルオリドピリジン (55.0 g、555 mmol、50 mL、24.6当量) の混合物に、NaNO₂ (2.02 g、29.3 mmol、1.3当量) を、N₂下で、0℃で一度に添加した。混合物を80℃で8時間攪拌した。完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をH₂O (100 mL) で希釈し、EA (2×100 mL) を抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂、PE:EA=10:1) によって精製して

、表題化合物（2.5 g、収率49%）を得た。黄色の固体；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ=8.09–8.04（m，1H），7.96–7.92（m，1H），7.88（dd，J=2.6，8.4 Hz，1H），7.79（dd，J=2.4，9.7 Hz，1H），7.63–7.57（m，2H）。

【0905】

ステップG．1-ブロモ-3-フルオロ-2-ナフトアルデヒド。無水THF（20 mL）中のジイソプロピルアミン（1.08 g、10.7 mmol、1.51 mL、1.2当量）の溶液に、N-ブチルリチウム（2.5 M、3.55 mL、1.0当量）を、0℃で、N₂下で5分間にわたって滴下で添加した。10分後、反応混合物を-78℃まで冷却し、1-ブロモ-3-フルオロナフタレン（2.0 g、8.89 mmol、1.0当量）を5分間にわたって滴下で添加した。-78℃で1時間後、DMF（779 mg、10.7 mmol、820 μL、1.2当量）を10分間にわたって滴下で添加した。完了後、反応混合物を、20℃で、水（50 mL）でクエンチし、次いで、水（50 mL）で希釈した。混合物をEtOAc（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム溶液（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（2.0 g、収率83%）を得た。黄色の固体；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ=10.49（s，1H），8.44（dd，J=1.0，8.0 Hz，1H），8.12–8.07（m，1H），8.02（d，J=11.8 Hz，1H），7.89–7.78（m，2H）。生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【0906】

ステップH．4-ブロモ-1H-ベンゾ[f]インダゾール。DMSO（20 mL）中の1-ブロモ-3-フルオロ-2-ナフトアルデヒド（2.0 g、7.90 mmol、1.0当量）の混合物に、ヒドラジン水和物（2.02 g、39.5 mmol、1.96 mL、純度98%、5.0当量）およびDIEA（8.17 g、63.2 mmol、11.0 mL、8.0当量）を、N₂下で、一度に添加した。混合物を130℃で8時間撹拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC（C18、水中0.1% FA、0~100% MeCN）によって精製して、表題化合物（410 mg、収率18%）を得た。灰色がかった白色の固体；[ESI，M+1]：246.9。

【0907】

ステップI．4-ブロモ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ベンゾ[f]インダゾール。DCM（2 mL）中の4-ブロモ-1H-ベンゾ[f]インダゾール（150 mg、607 μmol、1.0当量）およびDHP（153 mg、1.82 mmol、166 μL、3.0当量）の混合物に、TsOH（5.23 mg、30.3 μmol、0.05当量）を、N₂下で、20℃で一度に添加した。混合物を20℃で12時間撹拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、PE：EA=20/1~10/1）によって精製して、表題化合物（110 mg、収率54%）を得た。黄色の固体；[ESI，M+1]：331.0。

【0908】

ステップJ．1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-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）-1H-ベンゾ[f]インダゾール。ジオキサン（2 mL）中の4-ブロモ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ベンゾ[f]インダゾール（110 mg、332 μmol、1.0当量）および4，4，5，5-テトラメチル-2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン（101 mg、398 μmol、1.2当量）の混合物に、KOAc（97.8 mg、996 μmol、3.0当量）およびPd（dppf）Cl₂（24.3 mg、33.2 μmol、0.1当量）を、N₂下で一度に添加した。混合物を90℃で1時間撹拌した。完了後、反応混

合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE:EA=20/1~10/1) によって精製して、表題化合物 (90 mg、収率 55%) を得た。黄色の固体; [ESI, M+1]: 379.2.

【0909】

ステップK. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[f]インダゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン(2 mL)中の1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-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)-1H-ベンゾ[f]インダゾール(90 mg、238 μmol、1.0当量)およびtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(127 mg、238 μmol、1.0当量)の混合物に、Ad₂nBup-Pd-G3(26 mg、35.7 μmol、0.15当量)およびK₃PO₄(1.5 M、476 μL、3.0当量)を、N₂下で一度に添加した。混合物を90℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC(C18、水中0.1%FA、0~100%MeCN)によって精製して、表題化合物(45 mg、収率23%)を得た。黄色の固体; [ESI, M+1]: 749.4

【0910】

ステップL. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-1H-ベンゾ[f]インダゾール。DCM(2.0 mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[f]インダゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(40 mg、53.4 μmol、1.0当量)の混合物に、TFA(3.08 g、27.0 mmol、2.0 mL、506当量)を、N₂下で、0℃で一度に添加した。混合物を20℃で10分間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 5%~35%、8.5分)によって精製して、表題化合物(5.39 mg、収率16%、1.1FA)を得た。黄色の固体; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ=9.31(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.11(d, J=8.7 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.85-7.79(m, 1H), 7.55-7.48(m, 1H), 7.38(ddd, J=1.2, 6.6, 8.7 Hz, 1H), 4.94-4.91(m, 1H), 4.84(br s, 1H), 4.72(s, 2H), 4.08(br s, 2H), 3.95(br t, J=13.5 Hz, 2H), 3.78-3.66(m, 2H), 3.32-3.26(m, 2H), 2.45-2.32(m, 1H), 2.30-2.01(m, 10H). [ESI, M+1]: 565.3.

【0911】

実施例258

10

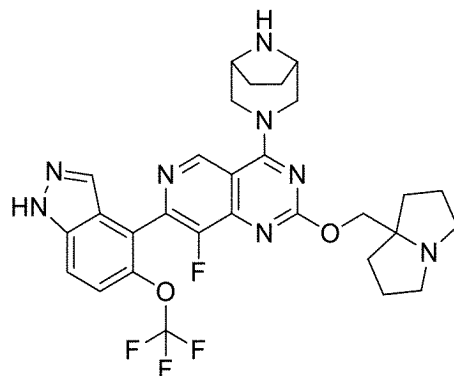
20

30

40

50

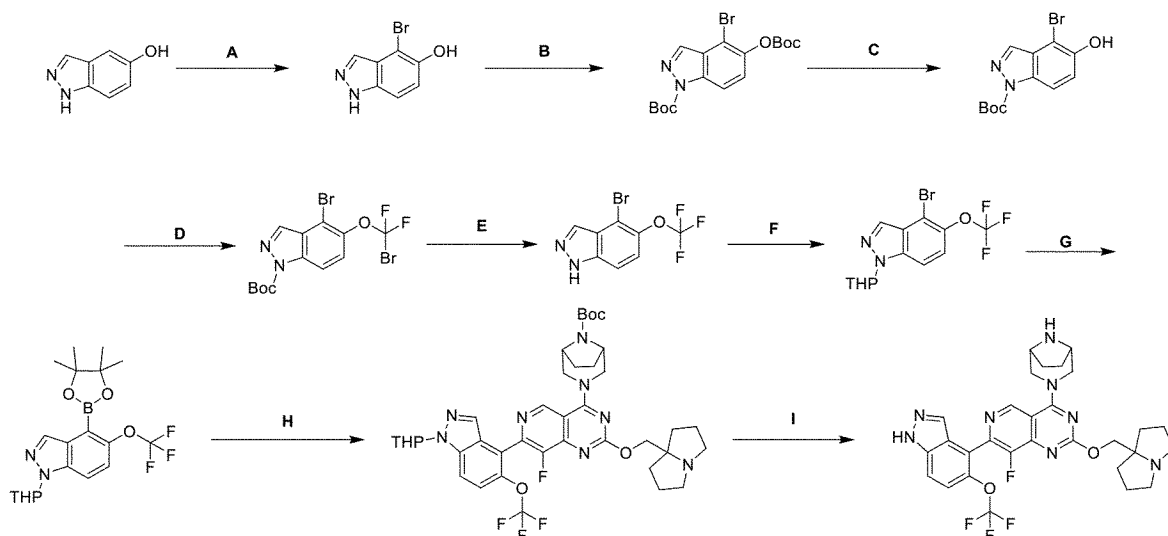
【化 4 4 3】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 4 4 4】



20

30

ステップ A. 4-ブromo-1H-インダゾール-5-オール。THF (300 mL) 中の 1H-インダゾール-5-オール (14 g、104 mmol、1.0 当量) の溶液に、NBS (18.6 g、104 mmol、1.0 当量) を添加した。混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~1/1) によって精製して、表題化合物 (20 g、収率 90%) を得た。オレンジ色の固体；Rf=0.5 (1:1、石油エーテル/酢酸エチル)。

【0912】

ステップ B. tert-ブチル 4-ブromo-5-tert-ブトキシカルボニルオキシ-インダゾール-1-カルボキシレート。THF (150 mL) 中の 4-ブromo-1H-インダゾール-5-オール (20 g、93.9 mmol、1 当量) および DMAP (2.3 g、18.8 mmol、0.2 当量) の溶液に、Boc₂O (22.8 g、104 mmol、1.1 当量) を滴下で添加した。混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=25/1) によって精製して、表題化合物 (13 g、収率 31%) を得た。淡い黄色の固体；Rf=0.65 (3:1、石油エーテル/酢酸エチル)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=8.44 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J

40

50

= 9.2 Hz, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.52 (s, 9H). [ESI, M-55]: 357.0.

【0913】

ステップC. tert-ブチル4-ブロモ-5-ヒドロキシーインダゾール-1-カルボキシレート。THF (100 mL) および H₂O (100 mL) 中の tert-ブチル4-ブロモ-5-tert-ブトキシカルボニルオキシインダゾール-1-カルボキシレート (13 g, 29.5 mmol, 1.0 当量) の溶液に、NaOH (3.15 g, 78.8 mmol, 2.7 当量) を、5℃未満で少しずつ添加した。混合物を 20℃で 40 時間攪拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈した。混合物の pH を 10℃未満で、2N HCl で 7~8 に調節した。有機層を分離した。水相を、EA (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 8/1) によって精製して、表題化合物 (4.2 g、収率 37%) を得た。淡い黄色の固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H). [ESI, M-55+2]: 259.0.

【0914】

ステップD. tert-ブチル4-ブロモ-5-[ブロモ(ジフルオロ)メトキシ]インダゾール-1-カルボキシレート。DMF (20 mL) 中の tert-ブチル4-ブロモ-5-ヒドロキシーインダゾール-1-カルボキシレート (1.1 g, 3.51 mmol, 1.0 当量) の溶液に、NaH (310 mg, 7.75 mmol, 純度 60%, 2.2 当量) を、0℃で少しずつ添加した。0℃で 5 分間攪拌した後、ジブロモ(ジフルオロ)メタン (2.27 g, 10.8 mmol, 1 mL, 3 当量) を 0℃で添加し、混合物を、0~25℃で 17 時間 55 分攪拌した。完了後、反応混合物を注ぎ入れ、H₂O (400 mL) および EA (60 mL) で希釈した。混合物を EA (50 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA, 0.1%) / アセトニトリル = 3/17] によって精製して、表題化合物 (0.6 g、収率 38%) を得た。茶色の固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.66 (s, 9H). [ESI, M-55+2]: 386.8.

【0915】

ステップE. 4-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール。DC E (50 mL) 中の tert-ブチル-4-ブロモ-5-[ブロモ(ジフルオロ)メトキシ]インダゾール-1-カルボキシレート (2.4 g, 5.37 mmol, 1 当量) の溶液に、AgBF₄ (7.40 g, 38.0 mmol, 7 当量) を、N₂ 雰囲気下で、15℃未満で添加した。混合物を 65℃で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷水 (300 mL) に注ぎ入れ、EA (300 mL) で希釈した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過した。有機層を分離した。水層を EA (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA, 0.1%) / アセトニトリル = 1/9] によって精製して、表題化合物 (1.2 g、収率 77%) を得た。茶色の固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.69 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H); [ESI, M+H]: 281.0.

【0916】

ステップF. 4-ブロモ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-5-(トリフルオロメトキシ)インダゾール。THF (10 mL) 中の 4-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール (0.6 g, 2.09 mmol, 1 当量) および TsOH · H₂O

O (41 mg、216 μmol 、0.1当量)の溶液に、DHP (540 mg、6.42 mmol、3当量)を、0℃で、滴下で添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。完了後、反応混合物を、H₂O (30 mL)およびEA (10 mL)でクエンチした。混合物のpHを、10℃未満で、NaHCO₃固体で8~9に調節した。混合物をEA (15 mL×4)で希釈した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル=3 / 17] によって精製して、表題化合物 (0.64 g、収率80%)を得た。茶色の固体；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.51 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 5.78–5.75 (m, 1H), 4.15–4.10 (m, 1H), 3.86–3.80 (m, 1H), 2.24–2.15 (m, 2H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.87–1.64 (m, 3H) ;

【0917】

ステップG. 1-テトラヒドロピラン-2-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)5-(トリフルオロメトキシ)インダゾール。ジオキサン (15 mL) 中の4-ブromo-1-テトラヒドロピラン-2-イル-5-(トリフルオロメトキシ)インダゾール (640 mg、1.69 mmol、1当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (890 mg、3.50 mmol、2当量)、KOAc (517 mg、5.27 mmol、3当量)、およびPd (dppf) Cl₂ (130 mg、178 μmol 、0.1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、100℃で1.5時間攪拌した。完了後、反応混合物をH₂O (30 mL)で希釈し、EA (15 mL×4)で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル=1 / 9] によって精製して、表題化合物 (0.19 g、収率21%)を得た。灰色の固体；[ESI, M+1] : 413.1.

【0918】

ステップ：H. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-4-イル)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (2.5 mL) およびK₃PO₄ (H₂O中1.5 M、0.5 mL、4.00当量)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、188 μmol 、1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム (1+) ; ビス (1-アダマンチル) -ブチル-ホスファン ; メタンスルホネート (21 mg、28.8 μmol 、0.15当量)を添加し、続いて、1-テトラヒドロピラン-2-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)5-(トリフルオロメトキシ)インダゾール (170 mg、326 μmol 、1.7当量)を添加した。混合物を60℃で3時間攪拌した。完了後、反応混合物をH₂O (5 mL)で希釈し、EA (10 mL×4)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル=3 / 2] によって精製して、表題化合物 (62.5 mg、収率37%)を得た。淡い黄色のガム；[ESI, M+1] : 783.3.

【0919】

ステップI. 4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン

10

20

30

40

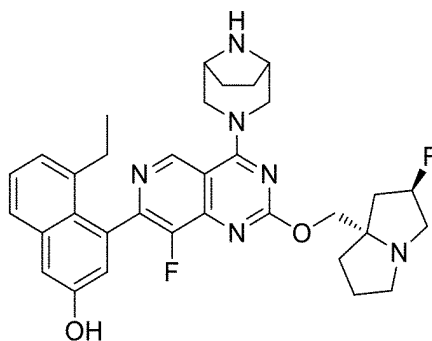
50

-3-イル) -8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン。ACN(2mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(70mg、79.6μmol、1当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、6mL)を、15℃未満で、滴下で添加した。混合物を15℃で0.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を15℃で得た(加熱なし)。残留物を、DCM(5mL)およびH₂O(5mL)中に溶解した。混合物のpHを、5℃未満で、NaHCO₃固体で8~9に調節した。混合物をDCM(5mL×5)で希釈した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: Shim-pack C18 150×25×10μm、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 9%~29%、9分)によって精製して、表題化合物(5.37mg、収率10%、1.8FA)を得た。灰色がかった白色の固体; ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ=9.26(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.82(d, J=9.2Hz, 1H), 7.54(dd, J=1.2, 9.2Hz, 1H), 4.77(d, J=12.4Hz, 2H), 4.67(s, 2H), 3.93(s, 2H), 3.84(br d, J=12.8Hz, 2H), 3.73-3.67(m, 2H), 3.29-3.26(m, 2H), 2.38-2.32(m, 2H), 2.26-2.08(m, 6H), 2.00-1.91(m, 4H). ¹⁹F NMR(377MHz, メタノール-d₄) δ=-59.1, -138. [ESI, M+1]: 599.2.

【0920】

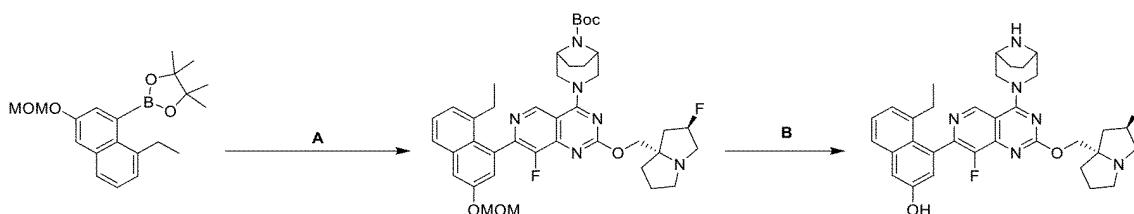
実施例259

【化445】



4-(4-((1R,5S)-3-(8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール

【化446】



ステップA. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-エチル-3-(メト

キシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(18mL)中の混合物2-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(547mg、1.60mmol、1.1当量)、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(800mg、1.45mmol、1当量)、K₃PO₄(H₂O中1.5M、2.90mL、3当量)、および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+);ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン;メタンスルホネート(106mg、145μmol、0.1当量)を、N₂下で、60℃で2時間撹拌した。完了後、混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA、0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(650mg、収率60%)を得た。黄色の固体。LCMS[ESI, M+1]: 731.4.

【0921】

ステップB. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール。HCl/ジオキサン(4M、3.79mL、12.3当量)およびアセトニトリル(10mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(900mg、1.23mmol、1当量)の混合物を、20℃で0.5時間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150×40mm×15μm、移動相: [水(0.225% FA)-ACN]、B%: 3%~33%、10分)によって精製して、表題化合物(450mgのギ酸塩、収率57%)を得た。灰色がかった白色の固体。SFC: 「カラム: Chiralpak IC-3 50×4.6mm ID、3μm、移動相: CO₂については相A、およびMeOH+ACNについては相B(0.05% DEA)、勾配溶出: CO₂中60% MeOH+ACN(0.05% DEA)。流量: 3mL/分、検出器: PDA、カラム温度: 35℃、背圧: 100バール」¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ = 9.11(s, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37(t, J=7.6Hz, 1H), 7.30(d, J=2.4Hz, 1H), 7.17(d, J=7.2Hz, 1H), 7.00(d, J=2.4Hz, 1H), 5.54(d, J=8.4Hz, 1H), 4.80-4.68(m, 2H), 4.61-4.49(m, 2H), 4.13-4.01(m, 2H), 3.98-3.61(m, 5H), 3.37-3.33(m, 1H), 2.68-2.17(m, 7H), 2.04(br d, J=13.2Hz, 5H), 0.89(dt, J=1.6, 7.6Hz, 3H). [ESI, M+1]: 587.2.

【0922】

実施例260

10

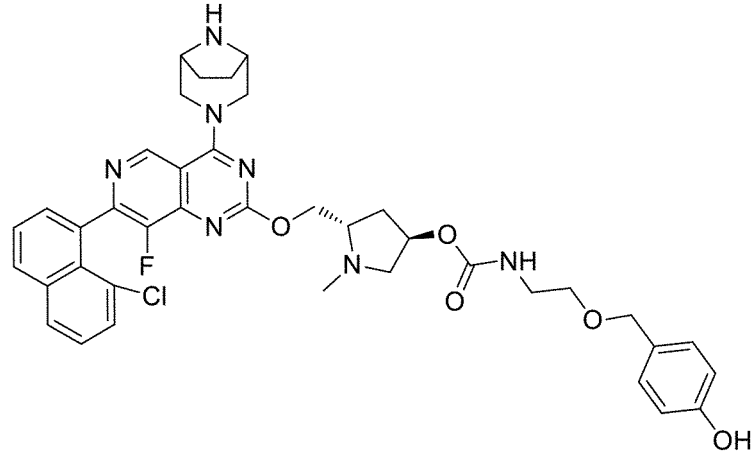
20

30

40

50

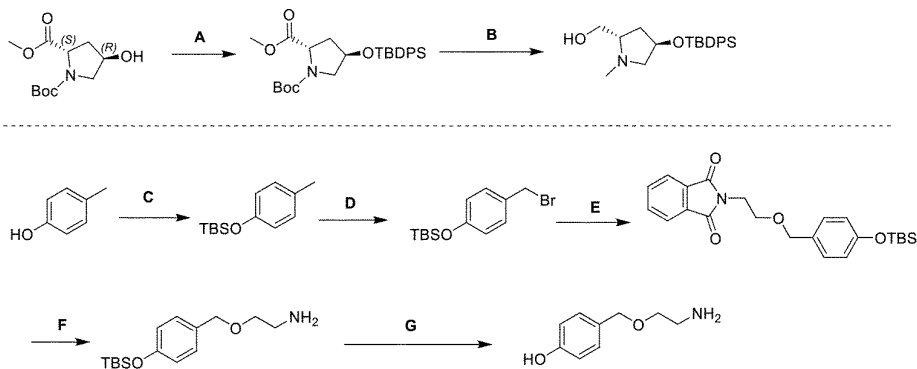
【化 4 4 7】



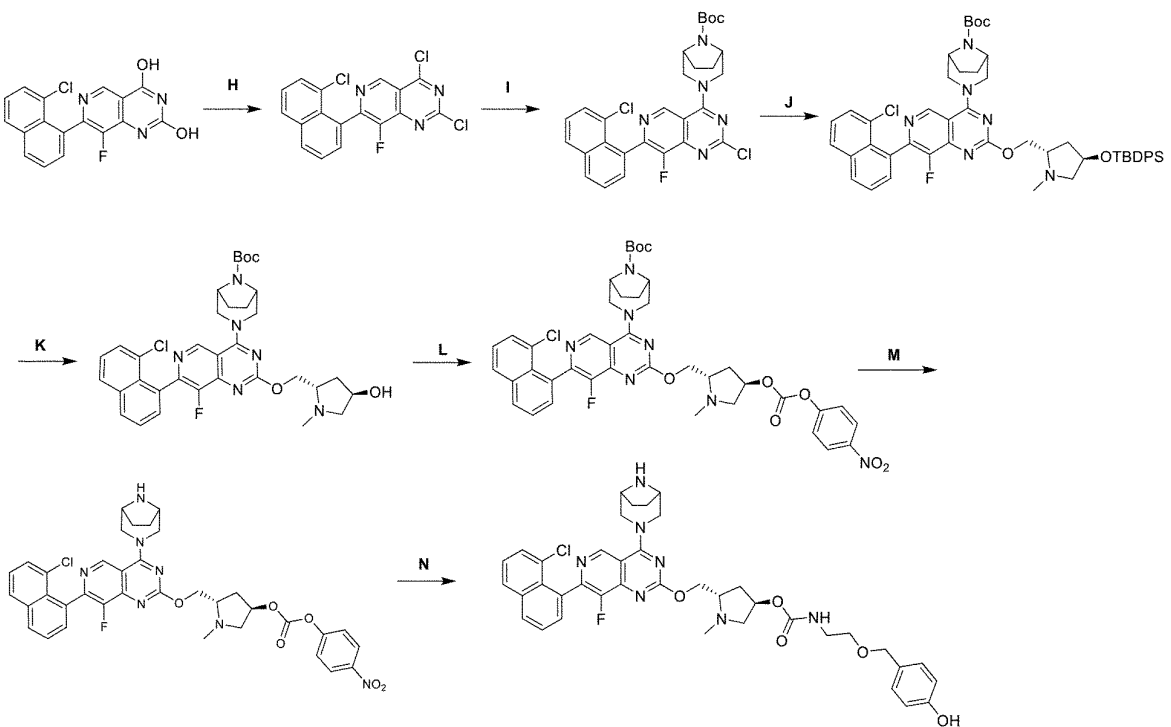
10

(3R, 5S) - 5 - ((4 - ((1R, 5S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル (2 - ((4 - ヒドロキシベンジル) オキシ) エチル) カルバメート

【化 4 4 8】



20



30

40

50

ステップA. (2S, 4R)-1-tert-ブチル2-メチル4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート。DCM (100 mL) 中の (2S, 4R)-1-tert-ブチル2-メチル4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (10.0 g、40.8 mmol、1当量) およびイミダゾール (8.33 g、122.3 mmol、3.0当量) の混合物に、TBDPS-Cl (16.8 g、61.2 mmol、15.7 mL、1.5当量) を、N₂下で、0℃で一度に添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、水中0.1% FA、0~100% MeCN) によって精製して、表題化合物 (13.5 g、収率62%) を得た。白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.58 (br s, 4H), 7.52-7.41 (m, 6H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.33 (s, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.41-1.29 (m, 9H), 1.00 (s, 9H). [ESI, M-99]: 384.1. [0923]

ステップB. ((2S, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール。THF (30 mL) 中の (2S, 4R)-1-tert-ブチル2-メチル4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (3.00 g、6.20 mmol、1.0当量) の混合物に、LiAlH₄ (1.41 g、37.2 mmol、6.0当量) を、N₂下で、-40℃で一度に添加した。混合物を-40℃で1時間攪拌し、次いで、40℃まで加熱し、1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、水 (1.4 mL)、15%水酸化ナトリウム溶液 (1.4 mL)、水 (5.2 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、水中0.1% FA、0~100% MeCN) によって精製して、表題化合物 (650 mg、収率28%) を得た。白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.61 (ddd, J = 1.6, 5.0, 7.7 Hz, 4H), 7.54-7.42 (m, 6H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.71 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.07 (br s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.04-1.83 (m, 2H), 1.04 (s, 9H). [ESI, M+1]: 370.1. [0924]

ステップC. tert-ブチルジメチル(p-トリルオキシ)シラン。DCM (100 mL) 中のp-クレゾール (10.0 g、92.5 mmol、9.71 mL、1.0当量) およびイミダゾール (18.9 g、277.4 mmol、3.0当量) の混合物に、TBDMSCl (20.9 g、138.7 mmol、17.0 mL、1.5当量) を、N₂下で、0℃で一度に添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル) によって精製して、表題化合物 (17.6 g、収率86%) を得た。無色の油; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.82-0.74 (m, 9H), 0.00 (s, 6H). [0925]

ステップD. (4-(ブロモメチル)フェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン。CCl₄ (50.0 mL) 中の tert-ブチルジメチル(p-トリルオキシ)シラン (5.00 g、22.5 mmol、1.0当量) の混合物に、NBS (4.40 g、24.7 mmol、1.1当量)、および過酸化ベンゾイル (54.46 mg、224.8 μmol、0.01当量) を、N₂下で、一度に添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、溶液を真空下で濃縮して、表題化合物 (8.5 g

10

20

30

40

50

、粗製)を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。赤色の油。

【0926】

ステップE. 2-(2-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンジル)オキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン。THF(30mL)中の2-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1,3-ジオン(2.64g、13.8mmol、1.0当量)の溶液に、NaH(1.11g、27.7mmol、純度60%、2.0当量)を、N₂下で、0℃で30分間の期間にわたって添加した。次いで、(4-(ブromoメチル)フェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(5.00g、16.6mmol、1.2当量)を、N₂下で、0℃でさらに30分間にわたって混合物に添加した。反応混合物を20℃まで1時間温めた。完了後、反応混合物を水(120mL)によってクエンチし、EtOAc(120mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン(120mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~5/1)によって精製して、表題化合物(650mg、2つのステップで収率11%)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=7.75-7.66(m, 4H), 6.96(d, J=8.6Hz, 2H), 6.56(d, J=8.4Hz, 2H), 4.23(s, 2H), 3.68-3.59(m, 2H), 3.52-3.41(m, 2H), 0.78(s, 9H), 0.00(s, 6H)。

10

【0927】

ステップF: 2-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンジル)オキシ)エタンアミン。EtOH(2mL)中の2-(2-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンジル)オキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(100mg、243.0μmol、1.0当量)の混合物に、ヒドラジン水和物(57.2mg、971.9μmol、55.8μL、純度85%、4.0当量)を、N₂下で一度に添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、表題化合物(70mg、粗製)を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。黄色の固体；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=7.03(d, J=8.5Hz, 2H), 6.66-6.61(m, 2H), 4.20(s, 2H), 3.21-3.18(m, 2H), 2.52-2.48(m, 2H), 0.77(s, 9H), 0.00(s, 6H)；[ESI, M+1]: 282.2。

20

30

【0928】

ステップG. 4-(2-アミノエトキシ)メチル)フェノール。THF(1.0mL)中の2-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンジル)オキシ)エタンアミン(60mg、213.2μmol、1.0当量)の混合物に、TBAF(THF中1M、213.17μL、1.0当量)を、N₂下で一度に添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[C18、水中0.1%FA、0~100%MeCN]によって精製して、表題化合物(30mg、粗製)を得た。白色の油；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=8.44(br s, 1H), 7.14(br d, J=7.2Hz, 2H), 6.73(br d, J=7.6Hz, 2H), 4.35(br s, 2H), 3.45(br s, 2H), 3.15(br s, 2H)。[ESI, M+1]: 168.1。

40

【0929】

ステップH. 2,4-ジクロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン。POCl₃(23.6g、154mmol、14.3mL、35当量)中の7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4-ジオール(1.50g、4.39mmol、1.0当量)の混合物に、DIEA(2.84g、21.9mmol、3.82mL、5.0当量)を、N₂下で、20℃で一度に添加した。混合物を110℃で1時間攪拌した。完

50

了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物（2.00g、粗製）を得た。茶色の油。粗生成物を、さらに精製することなく次にステップで使用した。

【0930】

ステップI. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DCM (15 mL) 中の2, 4-ジクロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン (1.6g、4.23mmol、1当量) およびDIEA (819.26mg、6.34mmol、1.10mL、1.5当量) の溶液に、DCM (15mL) 中のtert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (807.4mg、3.80mmol、0.9当量) の溶液を、N₂下で、-40℃で5分間の期間にわたって滴下で添加し、混合物を-40℃で25分間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [C18、水中0.1%FA、0~100%MeCN] によって精製して、表題化合物 (750mg、2つのステップで収率30%) を得た。黄色の固体；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.30 (s, 1H), 8.25 (dd, J=1.0, 8.3Hz, 1H), 8.14 (dd, J=1.0, 8.2Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 3H), 4.56 (br d, J=9.7Hz, 2H), 4.39-4.27 (m, 2H), 3.85-3.67 (m, 2H), 1.85 (br d, J=3.4Hz, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). [ESI, M+1]: 554.1.

【0931】

ステップJ. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(2-((2S, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (8.0mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (500mg、902μmol、1.0当量) および((2S, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール (500mg、1.35mmol、1.5当量) の混合物に、tBuONa (260mg、2.71mmol、3.0当量) を、N₂下で、一度に添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [C18、水中0.1%FA、0~100%MeCN] によって精製して、表題化合物 (600mg、収率60%) を得た。黄色の固体；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.14 (s, 1H), 8.21 (dd, J=1.0, 8.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 6H), 7.49-7.38 (m, 6H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.44-4.23 (m, 5H), 3.64 (br t, J=14.2Hz, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.67 (br d, J=7.7Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.01 (s, 9H). [ESI, M+1]: 887.3.

【0932】

ステップK. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4R)-4-ヒドロキシー-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (2.0mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(2-((2S, 4R)-4-((tert

t-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -1-メチルピロリジン -2-イル) メトキシ) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (450 mg、507 μmol 、1 当量) の混合物に、TBAF (THF 中 1 M、507 μL 、1.0 当量) を、 N_2 下で一度に添加した。混合物を 20°C で 1 時間撹拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 、ジクロロメタン/メタノール=10/1) によって精製して、表題化合物 (580 mg、粗製) を得た。黄色の油; [ESI, M+1]: 649. 2. [0933]

ステップ L. (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((2S, 4R) -1-メチル-4-((4-ニトロフェノキシ) カルボニル) オキシ) ピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。THF (1 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、77.0 μmol 、1.0 当量) および (4-ニトロフェニル) カルボノクロリデート (46.6 mg、231. μmol 、3.0 当量) の混合物に、tBuOK (1 M、154 μL 、2.0 当量) を、 N_2 下で、20°C で一度に添加した。混合物を 20°C で 1 時間撹拌した。完了後、反応混合物を、20°C で、水 (5.0 mL) によってクエンチし、水 (5.0 mL) で希釈し、EtOA (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [C18、水中 0.1% FA、0~100% MeCN] によって精製して、表題化合物 (50 mg、収率 78%) を得た。黄色の固体; [ESI, M+1]: 814. 2.

[0934]

ステップ M. (3R, 5S) -5-((4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) -1-メチルピロリジン-3-イル (4-ニトロフェニル) カーボネート。MeCN (0.5 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((2S, 4R) -1-メチル-4-((4-ニトロフェノキシ) カルボニル) オキシ) ピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、61.4 μmol 、1.0 当量) の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M、0.25 mL、16.3 当量) を N_2 下で添加した。混合物を 0°C で 0.5 時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (30 mg、粗製) を得た。茶色の油。[ESI, M+1]: 714. 2. 粗生成物を、さらに精製することなく次にステップで使用した。

[0935]

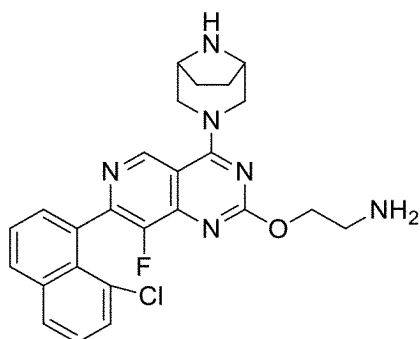
ステップ N. (3R, 5S) -5-((4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) -1-メチルピロリジン-3-イル (2-((4-ヒドロキシベンジル) オキシ) エチル) カルバメート。DMF (1 mL) 中の (3R, 5S) -5-((4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) -1-メチルピロリジン-3-イル (4-ニトロフェニル) カーボネート (30 mg、42.0 μmol 、1.0 当量) および 4-((2-アミノエトキシ) メチル) フェノー

ル (17.6 mg、105 μmol 、2.5 当量) の混合物に、DIEA (27.1 mg、210 μmol 、36.6 μL 、5.0 当量) を、 N_2 下で一度に添加した。混合物を 20°C で 12 時間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) – ACN]、B%: 13% ~ 43%、8.5 分) によって精製して、表題化合物 (2.27 mg、2つのステップで収率 6.5%) を得た。白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20–8.15 (m, 1H), 8.09–8.04 (m, 1H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.60–7.52 (m, 2H), 7.10 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.73–6.67 (m, 2H), 4.94–4.85 (m, 1H), 4.57 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.47–4.39 (m, 1H), 4.38–4.26 (m, 3H), 3.99 (br s, 2H), 3.78 (br t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.41–3.31 (m, 3H), 3.16–3.06 (m, 2H), 2.88 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (br dd, J = 5.0, 10.4 Hz, 1H), 2.04–1.76 (m, 6H). [ESI, $M+1$]: 742.3.

【0936】

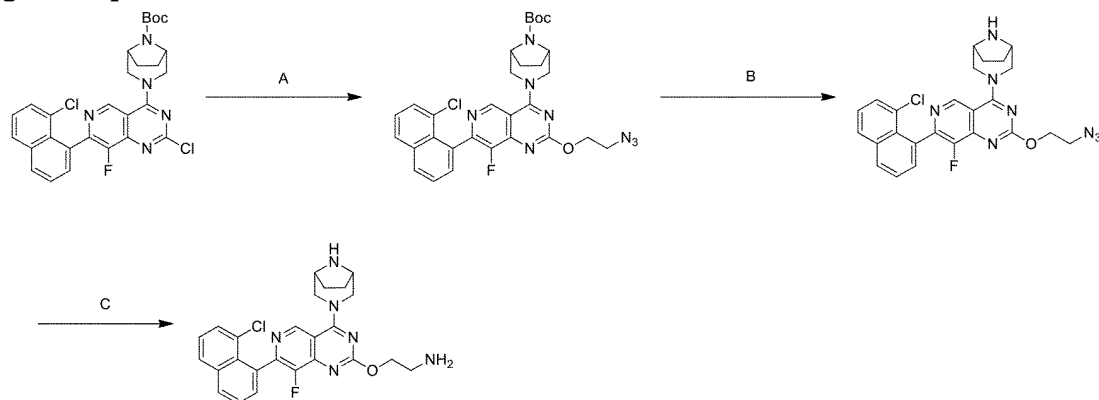
実施例 261

【化 449】



2-((4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)エタンアミン

【化 450】



ステップ A. tert-ブチル 3-[2-(2-アジドエトキシ)-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。アセトニトリル (

2.0 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (120 mg、216 μmol 、1.0 当量)、2-アジドエタノール (37.7 mg、433 μmol 、2.0 当量)、 Cs_2CO_3 (211 mg、649 μmol 、3.0 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 で 3 回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下で、60℃で 3 時間撹拌した。反応混合物を水 (3.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×2.0 mL) を抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% 酢酸) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (120 mg、収率 91%) を得た。黄色の油; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.04 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 2H), 3.78 – 3.63 (m, 4H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). [ESI, M+1]: 605.2.

【0937】

ステップ B. 2-(2-アジドエトキシ)-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン。アセトニトリル (1.0 mL) 中の tert-ブチル 3-[2-(2-アジドエトキシ)-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (90 mg、149 μmol 、1.0 当量) の溶液に、 $\text{HCl} \cdot \text{ジオキサン}$ (4M, 0.5 mL) を添加した。混合物を 0℃で 30 分間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、反応混合物を水 (1.0 mL) で希釈した。次いで、混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液で pH 約 8 に調節し、ジクロロメタン (3×2.0 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (60 mg、粗製) を得た。黄色の固体。

【0938】

ステップ C. 2-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル] オキシエタンアミン。 H_2O (1.0 mL) および THF (3.0 mL) 中の 2-(2-アジドエトキシ)-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (60 mg、119 μmol 、1.0 当量) の溶液に、 PPh_3 (156 mg、594 μmol 、5.0 当量) を添加した。混合物を 25℃で 12 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters X bridge C18 150×50 mm×10 μm 、移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]、B%: 18%~48%、10 分) によって精製して、表題化合物 (6.83 mg、収率 11%) を得た。白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.93 – 8.78 (m, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 8.06 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 4.69 – 4.55 (m, 1H), 4.42 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 2H), 3.81 – 3.62 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 3.51 – 3.40 (m, 2H), 2.09 – 1.82 (m, 4H). [ESI, M+1]: 479.2.

【0939】

実施例 262

10

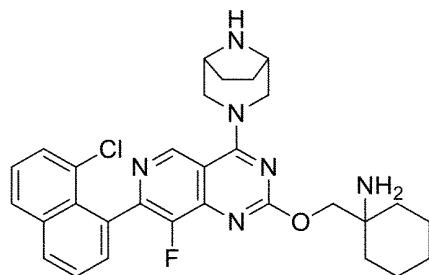
20

30

40

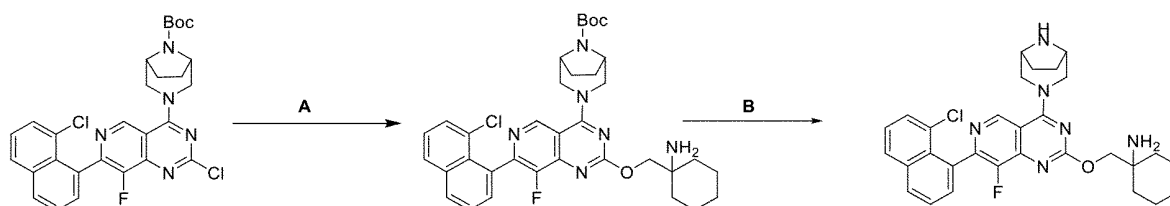
50

【化 4 5 1】



1-((4-((1R,5S)-3-(2-((1-aminocyclohexyl)methoxy)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)carboxylate)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)cyclohexan-1-amine

【化 4 5 2】



ステップA. (1R,5S)-tert-ブチル3-(2-((1-アミノシクロヘキシル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(4mL)中の(1-アミノシクロヘキシル)メタノール(51.3mg、397 μ mol、1.1当量)の溶液に、NaH(43.3mg、1.08mmol、純度60%、3.0当量)を、N₂下で、-10℃で5分間の期間にわたって添加した。次いで、(1R,5S)-tert-ブチル3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(200mg、361 μ mol、1.0当量)を、N₂下で、-10℃で混合物に添加した。反応混合物を0℃で1時間55分撹拌した。完了後、反応混合物を水(10mL)によってクエンチし、水(10mL)で希釈し、EtOA(20mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム溶液(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[C18、水中0.1%FA、0~80%MeCN]によって精製して、表題化合物(70mg、収率29%)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =8.87(s, 1H), 8.24-8.15(m, 1H), 8.13-8.06(m, 1H), 7.75-7.63(m, 2H), 7.63-7.53(m, 2H), 4.52-4.20(m, 4H), 3.71-3.49(m, 4H), 1.90-1.69(m, 5H), 1.46(s, 14H), 1.32-1.22(m, 4H)；LCMS[ESI, M+1]: 647.3.

【0940】

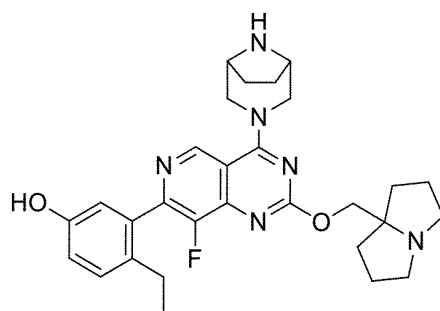
ステップB. 1-((4-((1R,5S)-3-(2-((1-アミノシクロヘキシル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(52.0mg、80.3 μ mol、1.0当量)の混合物に、

2, 6-ジメチルピリジン (103 mg、963 μmol 、112.2 μL 、1.2 当量)、トリメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート (107 mg、482 μmol 、87.1 μL 、6.0 当量) を、 N_2 下で、 -40°C で一度に添加した。混合物を 20°C で1時間攪拌した。完了後、残留物を、減圧下で濃縮し、残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [C18、水中0.1% FA、0~100% MeCN] によって精製して、表題化合物 (6.08 mg、収率13%) を得た。黄色の固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.84 (br s, 1H), 8.20–8.15 (m, 1H), 8.11–8.05 (m, 1H), 7.74–7.68 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 0.9, 7.3 Hz, 1H), 7.61–7.52 (m, 2H), 6.77–6.57 (m, 1H), 5.54–5.39 (m, 1H), 4.70–4.40 (m, 1H), 4.29 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.58 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.25 (br s, 2H), 1.78 (br s, 4H), 1.46 (br s, 7H), 1.35–1.19 (m, 1H); LCMS [ESI, M+1]: 547.2.

【0941】

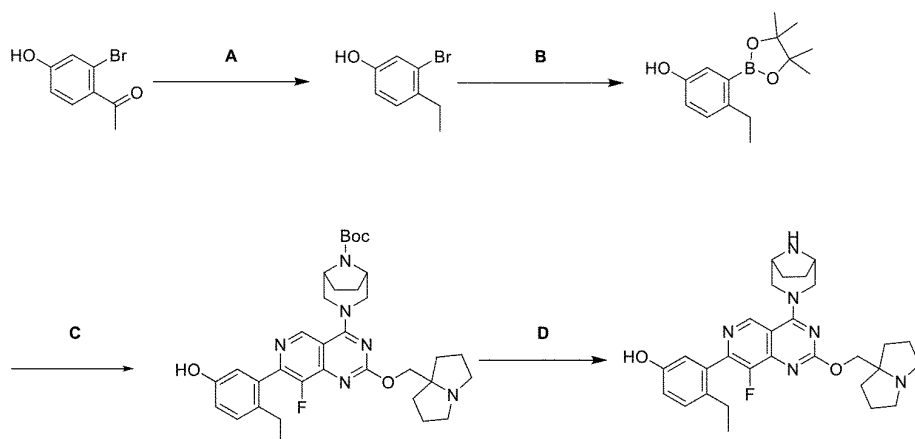
実施例 263

【化453】



3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-エチルフェノール

【化454】



ステップA. 3-ブromo-4-エチルフェノール。DCM (40 mL) 中の1-(2-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)エタノン (2 g、9.30 mmol、1.0 当量) の溶液に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.64 g、18.6 mmol、2.30 mL、2.0 当量) およびトリエチルシラン (3.24 g、27.9 mmol、4.46 mL、3.0 当量) を 0°C で添加した。反応混合物を 30°C で12時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (3×30 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。

残留物を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～5／1）によって精製して、表題化合物（1.8 g、収率96%）を得た。黄色の油； ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ） δ ＝7.13－7.04（m，2H），6.75（dd， J ＝2.8，8.4 Hz，1H），2.69（q， J ＝7.6 Hz，2H），1.20（t， J ＝7.6 Hz，3H）。

【0942】

ステップB．4-エチル-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）フェノール。DMF（2 mL）中の3-ブロモ-4-エチルフェノール（100 mg、497 μmol 、1.0当量）、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）（315 mg、1.24 mmol、2.5当量）、Pd（dppf） Cl_2 （36.4 mg、49.7 μmol 、0.1当量）、KOAc（146 mg、1.49 mmol、3.0当量）の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下で、90℃で8時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、水（3×30 mL）で洗浄した。合わせた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～5／1）によって精製して、表題化合物（60 mg、収率49%）を得た。白色の固体； ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ） δ ＝7.22（d， J ＝2.8 Hz，1H），7.08（d， J ＝8.0 Hz，1H），6.85（dd， J ＝2.8，8.4 Hz，1H），4.74（s，1H），2.84（q， J ＝7.6 Hz，2H），1.35（s，12H），1.17（t， J ＝7.6 Hz，3H）。

【0943】

ステップC．（1R，5S）-tert-ブチル3-（7-（2-エチル-5-（メトキシメトキシ）フェニル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。 H_2O （1 mL）およびジオキサン（4 mL）中のtert-ブチル（1R，5S）-tert-ブチル3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（200 mg、375 μmol 、1.0当量）、4-エチル-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）フェノール（186 mg、750 μmol 、2.0当量）、Pd（dppf） Cl_2 （27.4 mg、37.5 μmol 、0.1当量）、 Cs_2CO_3 （366 mg、1.13 mmol、3.0当量）の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで、混合物を、 N_2 雰囲気下で、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）を抽出した。合わせた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水（0.1%ギ酸）／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物（130 mg、収率53%）を得た。黄色の固体；LCMS[ESI， $M+1$]：619.4。

【0944】

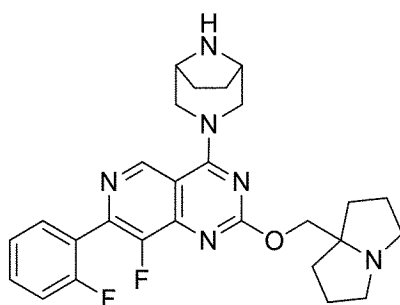
ステップD．3-（4-（（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-7-イル）-4-エチルフェノール。ACN（1 mL）中の（1R，5S）-tert-ブチル3-（7-（2-エチル-5-（メトキシメトキシ）フェニル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（70 mg、113 μmol 、1.0当量）の溶液に、HCl・ジオキサン（4 M、1 mL）を添加した。混

化合物を20℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm、移動相：[水（10mM NH₄HCO₃）-ACN]、B%：22%～52%、10分）によって精製して、表題化合物（11.5mg、収率19%）を得た。白色の固体；¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ=9.03（s，1H），7.21（d，J=8.4Hz，1H），6.87（dd，J=2.4，8.4Hz，1H），6.75（d，J=2.4Hz，1H），4.61（br d，J=12.4Hz，2H），4.28（s，2H），3.74-3.60（m，4H），3.17-3.06（m，2H），2.79-2.68（m，2H），2.47（q，J=7.6Hz，2H），2.14-2.02（m，2H），2.01-1.72（m，10H），1.02（t，J=7.6Hz，3H）。LCMS [ESI，M+1]：519.3。

【0945】

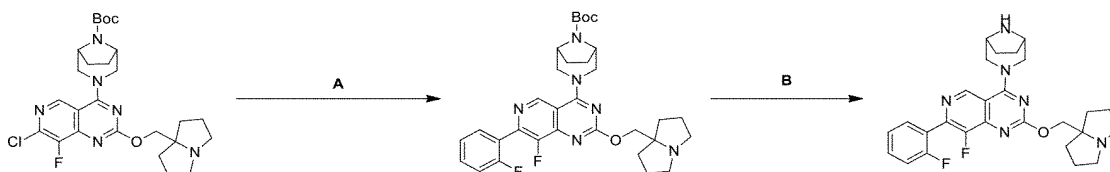
実施例264

【化455】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化456】



ステップA. (1R,5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン（3mL）およびH₂O（1mL）中の（1R,5S）-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（100mg、188μmol、1.0当量）、（2-フルオロフェニル）ボロン酸（78.7mg、563μmol、3.0当量）、Pd(dppf)Cl₂（27.4mg、37.5μmol、0.2当量）、およびCs₂CO₃（183mg、563μmol、3.0当量）の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、90℃で2時間攪拌した。完了すると、反応混合物をH₂O（10mL）で希釈し、酢酸エチル（3×10mL）を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（30mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[C18、水中0.1%FA、0～60%MeCN]によって精製して、表題化合物（50mg、収率40%）を得た。黄色の油；LCMS [ESI，

M+1] : 593.4.

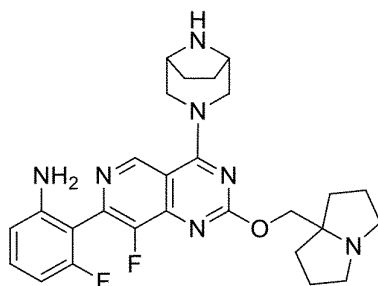
【0946】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。MeCN (0.5mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(45mg、75.9μmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、1mL)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了すると、反応混合物を飽和Na₂CO₃水溶液(5mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10mL)を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5μm、移動相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 12%~42%、10分)によって精製し、凍結乾燥させて、表題化合物(7.36mg、収率19%)を得た。灰色がかった白色の固体; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ 9.02(s, 1H), 7.67(td, J=1.6, 7.6Hz, 1H), 7.49-7.43(m, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 7.21(t, J=9.2Hz, 1H), 4.56(br d, J=11.6Hz, 2H), 4.19(s, 2H), 3.68-3.58(m, 4H), 3.15-3.08(m, 2H), 2.68-2.61(m, 2H), 2.14-2.05(m, 2H), 1.91-1.84(m, 4H), 1.81-1.75(m, 4H), 1.71-1.63(m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 493.3.

【0947】

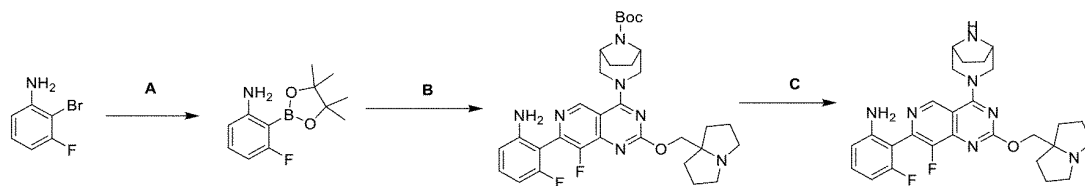
実施例265

【化457】



2-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-3-フルオロアニリン

【化458】



ステップA. 3-フルオロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン。DMF(15mL)中の2-ブromo-3-フルオロアニリン(1.20g、6.32mmol、1.0当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)

ー1, 3, 2-ジオキサボロラン (3.21 g、12.6 mmol、2.0 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (924 mg、1.26 mmol、0.2 当量)、および KOAc (3.10 g、31.6 mmol、5.0 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で3回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下で、80℃で12時間攪拌した。完了すると、反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1：0~10：1) によって精製して、表題化合物 (1.2 g、収率80%) を得た。白色の固体；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.15–7.08 (m, 1H), 6.37–6.27 (m, 2H), 4.96 (br s, 2H), 1.36 (s, 12H)。

10

【0948】

ステップB. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (4 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (300 mg、563 μmol、1.0 当量)、3-フルオロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (400 mg、1.69 mmol、3.0 当量)、K₃PO₄ (1.5 M、1.13 mL、3.0 当量)、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+)；ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート (61.5 mg、84.4 μmol、0.15 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で3回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下で、60℃で3時間攪拌した。完了すると、反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×10 mL) を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [C18、水中0.1% FA、0~70% MeCN] によって精製して、表題化合物 (320 mg、収率84%) を得た。黄色の固体；LCMS [ESI, M+1]：608.4。

20

30

【0949】

ステップC. 2-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-3-フルオロアニリン。MeCN (1 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、165 μmol、1.00 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、2 mL) を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了すると、反応混合物を飽和Na₂CO₃水溶液 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×10 mL) を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC (カラム：Phenomenex luna C18 150×40 mm×15 μm、移動相：[水(0.225% FA)-ACN]、B%：1%~30%、10分) によって精製し、凍結乾燥させて、表題化合物 (29.2 mg、収率33%、2 FA) を得た。黄色の固体；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.17 (s, 1H), 7.24–7.16 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53–6.46 (m, 1H), 4.83–4.76 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.92 (br d, J = 13

40

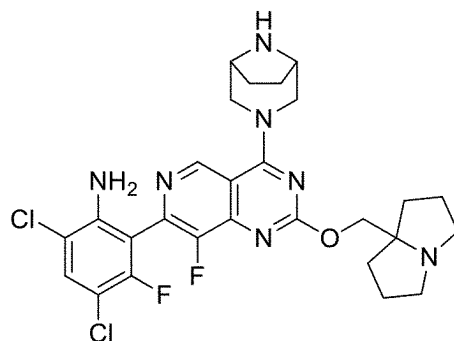
50

. 6 Hz, 2H), 3.76–3.67 (m, 2H), 3.31–3.26 (m, 2H), 2.41–2.29 (m, 2H), 2.28–2.16 (m, 4H), 2.15–2.04 (m, 4H), 2.01–1.93 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 508.3.

【0950】

実施例 266

【化 459】

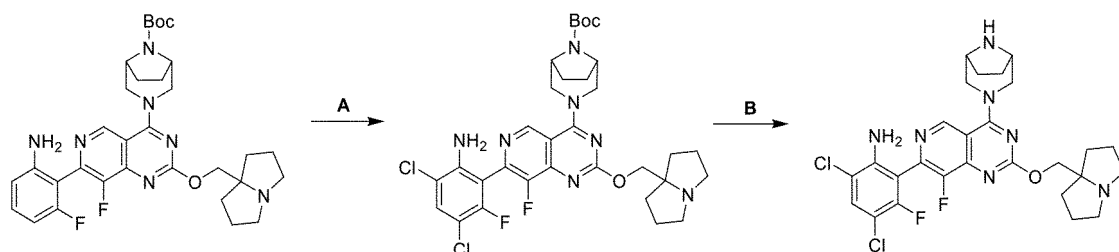


10

2-(4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-4,6-ジクロロ-3-フルオロアニリン

20

【化 460】



30

ステップ A. (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(2-アミノ-3,5-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ACN (2 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (90 mg、148 μmol、1.0 当量) の溶液に、NC S (59.3 mg、444 μmol、3.0 当量) を添加した。混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。完了すると、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、水中 0.1% FA、0~40% ACN) によって精製して、表題化合物 (10 mg、収率 9.0%) を得た。茶色の固体; LCMS [ESI, M+1]: 676.2.

40

【0951】

ステップ B. 2-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-4,6-ジクロロ-3-フルオロアニリン。MeCN (1 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(2-アミノ-3,5-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリ

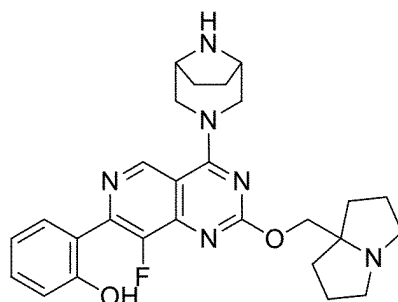
50

ミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(20mg、29.6 μ mol、1.00当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、0.5mL)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間撹拌した。完了すると、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μ m、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:10%~50%、8分)によって精製し、凍結乾燥させて、表題化合物(11.2mg、収率56%、2FA)を得た。黄色の固体;¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 9.18(s,1H),7.51(d,J=7.2Hz,1H),4.76(br d,J=13.2Hz,2H),4.66(s,2H),4.04-3.93(m,2H),3.88(br d,J=13.2Hz,2H),3.75-3.64(m,2H),3.30-3.23(m,2H),2.39-2.29(m,2H),2.26-2.07(m,6H),2.04-1.86(m,4H);LCMS[ESI,M+1]:576.2.

【0952】

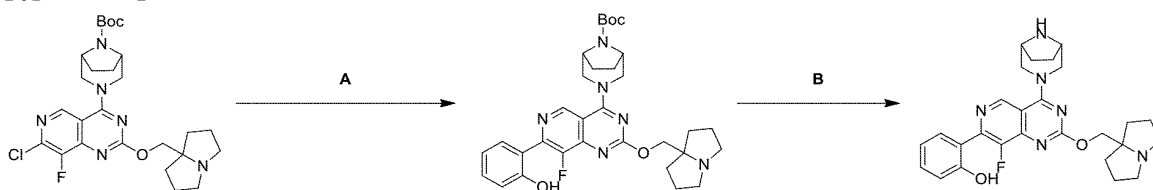
実施例267

【化461】



2-(4-(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)フェノール

【化462】



ステップA. (1R,5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-ヒドロキシフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(2mL)およびH₂O(0.5mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150mg、281 μ mol、1.0当量)および2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(186mg、844 μ mol、3.0当量)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(30.9mg、42.2 μ mol、0.15当量)およびCs₂CO₃(275mg、844 μ mol、3.0当量)を添加した。混合物を90℃で2時間撹拌した。完了後、反応混合物を、H₂O(10mL)で希釈し、酢酸エチル(3 $\times$ 10mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18、水中0.1%FA、0~40%ACN)によって精製して、表題化

合物（60mg、収率27%）を得た。灰色がかった白色の固体；LCMS [ESI, M+1] : 591.2.

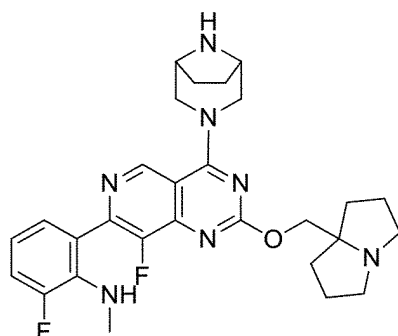
【0953】

ステップB. 2-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)フェノール。アセトニトリル(0.5mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(2-ヒドロキシフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50mg、64.3μmol、1.0当量)の混合物に、HCl・ジオキサン(4M、1.5mL)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、MeOH(10mL)で希釈し、NaHCO₃固体でpH7に調節し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm、移動相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 25%~55%、10分)によって精製して、表題化合物(17.6mg、収率55%)を得た。灰色がかった白色の固体；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 13.34 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.18 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.06 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 4.56 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.74-3.58 (m, 4H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 6H), 1.76-1.64 (m, 4H)；LCMS [ESI, M+1] : 491.2.

【0954】

実施例268

【化463】



2-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-6-フルオロ-N-メチルアニリン

10

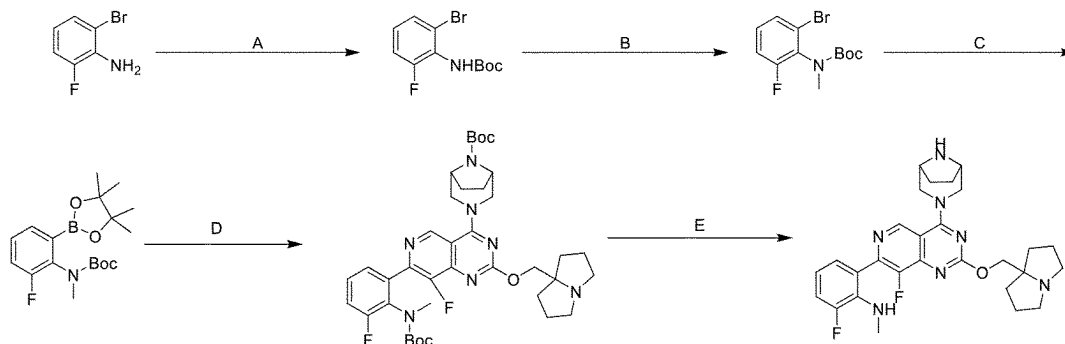
20

30

40

50

【化 4 6 4】



10

ステップA. *tert*-ブチル (2-ブロモ-6-フルオロフェニル) カルバメート。THF (30 mL) 中の2-ブロモ-6-フルオロアニリン (5 g、26.3 mmol、2.99 mL、1.0当量) の溶液に、LiHMDS (1M、27.1 mL、1.03当量) を、 -40°C で、滴下で添加した。添加後、混合物をこの温度で20分間攪拌し、次いで、(Boc)₂O (5.17 g、23.7 mmol、5.44 mL、0.9当量) を、 -40°C で、滴下で添加した。得られた混合物を -40°C で30分間攪拌した。完了すると、反応混合物をH₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) を抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [C18、水中0.1% FA、0~100% MeCN] によって精製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1:0~10:1) によってさらに精製して、表題化合物 (1.6 g、収率21%) を得た。白色の固体；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.40–7.37 (m, 1H), 7.12–7.06 (m, 2H), 6.06 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H)。

20

【0955】

ステップB. *tert*-ブチル (2-ブロモ-6-フルオロフェニル) (メチル) カルバメート。THF (15 mL) 中の*tert*-ブチル (2-ブロモ-6-フルオロフェニル) カルバメート (1.60 g、5.51 mmol、1.0当量) の溶液に、LiHMDS (1M、8.27 mL、1.5当量) を、 0°C で、滴下で添加した。添加後、混合物をこの温度で0.5時間攪拌し、次いで、CH₃I (3.91 g、27.6 mmol、1.72 mL、5.0当量) を、 0°C で、滴下で添加した。得られた混合物を 0°C で1.5時間攪拌した。完了すると、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1:0~10:1) によって精製して、表題化合物 (1.6 g、収率94%) を得た。無色の油；[ESI, M-55]: 250.1。

30

【0956】

ステップC. *tert*-ブチル (2-フルオロ-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)フェニル) (メチル) カルバメート。DMF (10 mL) 中の*tert*-ブチル (2-ブロモ-6-フルオロフェニル) (メチル) カルバメート (800 mg、2.63 mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.00 g、3.95 mmol、1.5当量)、KOAc (1.29 g、13.1 mmol、5.0当量)、およびPd(dppf)Cl₂ (289 mg、394 μmol 、0.15当量) の混合物を、脱気し、N₂で3回ページした。混合物を、N₂雰囲気下で、 80°C で12時間攪拌した。完了すると、反応混合物をH₂O (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×15 mL) を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で

40

50

濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～20：1）によって精製して、表題化合物（750mg、収率81%）を得た。白色の固体； ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 -d） δ ＝7.53－7.50（m，1H），7.24－7.21（m，1H），7.19－7.15（m，1H），3.12（s，3H），1.32（s，12H），1.29（s，9H）。

【0957】

ステップD. (1R, 5S) -tert-ブチル3-（7-（2-（（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）-3-フルオロフェニル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。THF（6mL）中の(1R, 5S) -tert-ブチル3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート（350mg、657 μmol 、1.0当量）、tert-ブチル（2-フルオロ-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル）フェニル）（メチル）カルバメート（692mg、1.97mmol、3.0当量）、[2-（2-アミノフェニル）フェニル]パラジウム（1+）；ビス（1-アダマンチル）-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート（71.7mg、98.5 μmol 、0.15当量）、および K_3PO_4 （1.5M、1.5mL、3.43当量）の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで、混合物を、 N_2 雰囲気下で、60℃で3時間攪拌した。完了すると、反応混合物を H_2O （10mL）で希釈し、酢酸エチル（3×10mL）を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（20mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[C18、水中0.1%FA、0～50%MeCN]によって精製して、表題化合物（260mg、収率54%）を得た。黄色の固体；[ESI, M+1]：722.4。

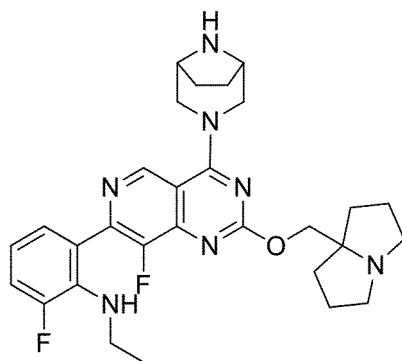
【0958】

ステップE. 2-（4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル）-6-フルオロ-N-メチルアニリン。アセトニトリル（2mL）中の(1R, 5S) -tert-ブチル3-（7-（2-（（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）-3-フルオロフェニル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート（240mg、332 μmol 、1.0当量）の溶液に、 HCl ・ジオキササン（4M、2mL）を添加した。混合物を0℃で20分間攪拌した。完了すると、反応混合物を H_2O （10mL）で希釈し、酢酸エチル（3×10mL）を抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（20mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC（カラム：Unisil 3-100 C18 ultra 150×50mm×3 μm 、移動相：[水（0.225%FA）-ACN]、B%：1%～30%、10分）によって精製し、凍結乾燥させて、表題化合物（99.9mg、収率48%、2FA）を得た。黄色の固体； ^1H NMR（400MHz，メタノール-d₄） δ ＝9.13（s，1H），7.17－7.10（m，2H），6.87－6.80（m，1H），4.79（d，J＝13.2Hz，2H），4.67（s，2H），4.13－4.06（m，2H），3.92（d，J＝13.2Hz，2H），3.76－3.65（m，2H），3.31－3.25（m，2H），2.74（d，J＝3.2Hz，3H），2.39－2.29（m，2H），2.27－2.17（m，4H），2.15－2.04（m，4H），2.01－1.94（m，2H）。[ESI, M+1]：522.4。

【0959】

実施例 269

【化 465】



10

2-(4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((hexahydro-1H-pyridin-7a-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-ethyl-6-fluoroaniline

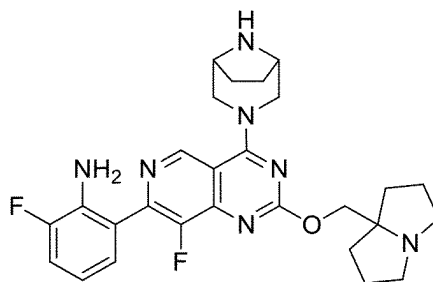
ステップBでヨードエタンを、ヨードメタンの代わりに用いて、反応温度を20℃まで上昇させて、実施例268に従って合成した。黄色の固体(12.5mg、1.7当量HCOOH)；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.03(s, 1H), 7.19(br d, J=7.6Hz, 1H), 7.12-7.03(m, 1H), 6.84-6.76(m, 1H), 4.72-4.54(m, 4H), 4.10-3.69(m, 6H), 3.24-3.09(m, 2H), 3.04-2.84(m, 2H), 2.44-2.30(m, 2H), 2.27-2.15(m, 2H), 2.12-1.85(m, 8H), 1.09(t, J=7.2Hz, 3H). [ESI, M+1]: 536.3.

20

【0960】

実施例 270

【化 466】

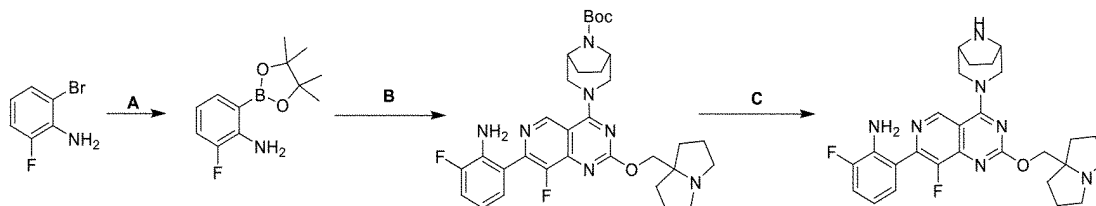


30

2-(4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((hexahydro-1H-pyridin-7a-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-6-fluoroaniline

【化 467】

40



ステップA. 2-フルオロ-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)アニリン。DMF(10mL)中の2-ブromo-6-フルオロアニリン(1.0g、5.26mmol、599μL、1.0当量)、4,4,5,5-

50

テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(2.67g、10.5mmol、2.0当量)、およびKOAc(2.58g、26.3mmol、5.0当量)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(385mg、526μmol、0.10当量)を添加した。混合物を80℃で12時間撹拌した。完了後、反応混合物に水(10mL)を添加し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100:1~20:1)によって精製して、表題化合物(610mg、収率49%)を得た。白色の固体；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=7.39(dd, J=0.8, 7.6Hz, 1H), 7.08-7.00(m, 1H), 6.65-6.55(m, 1H), 4.83(br s, 2H), 1.36(s, 12H)。

10

【0961】

ステップB. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(3mL)およびH₂O(1mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(200mg、375μmol、1.0当量)およびCs₂CO₃(367mg、1.13mmol、3.0当量)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(54.9mg、75.0μmol、0.2当量)を添加した。次いで、2-フルオロ-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)アニリン(178mg、750μmol、2.0当量)を、混合物に添加した。懸濁液を真空下で脱気し、N₂で数回パージした。混合物を90℃で3時間撹拌した。完了後、混合物を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18、0.1%ギ酸条件)によって精製して、表題化合物(120mg、収率49%)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=8.96(s, 1H), 7.38(dd, J=2.8, 7.6Hz, 1H), 7.12-7.03(m, 1H), 6.81-6.72(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.55(br d, J=12.4Hz, 2H), 4.46-4.26(m, 2H), 4.19(s, 2H), 3.81-3.54(m, 2H), 3.17-3.06(m, 2H), 2.71-2.59(m, 2H), 2.14-2.06(m, 2H), 2.00-1.93(m, 2H), 1.92-1.82(m, 4H), 1.79-1.60(m, 8H), 1.53(s, 9H)。[ESI, M+1]: 608.3。

20

30

【0962】

ステップC. 2-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-6-フルオロアニリン。MeCN(0.5mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(90mg、148μmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、13.5mL、365当量)を添加した。混合物を0℃で0.5時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Unisil 3-100 C18 ultra 150×50mm×3μm、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 1%~30%、10分)によって精製して、表題化合物(14.8mg、収率19%)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ=9.18(br s, 1H), 7.2

40

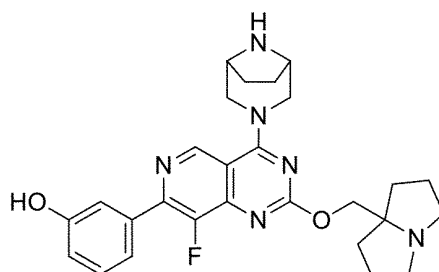
50

7 (b r d, J=7.2 Hz, 1H), 7.20-7.06 (m, 1H), 6.71 (b r s, 1H), 4.76 (b r d, J=12.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.00 (b r s, 2H), 3.87 (b r d, J=13.2 Hz, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 4H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H). [ESI, M+1]: 508.3.

【0963】

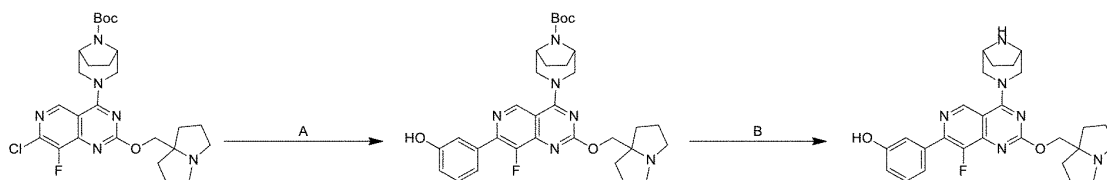
実施例 271

【化 468】



3-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)フェノール

【化 469】



ステップ A. (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (3 mL)、H₂O (1 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (150 mg、282 μmol、1.0 当量) および (3-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (77.7 mg、563 μmol、2.0 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (20.6 mg、28.2 μmol、0.1 当量)、Cs₂CO₃ (275 mg、845 μmol、3.0 当量) を、N₂ 下で一度に添加した。混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% FA) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (90.0 mg、収率 53%) を得た。灰色がかった白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.68 (b r s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.35 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.96-6.84 (m, 1H), 4.51 (b r d, J=12.3 Hz, 2H), 4.27 (b r s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.62 (b r d, J=12.2 Hz, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). (ESI, M+1): 591

． 2 ．

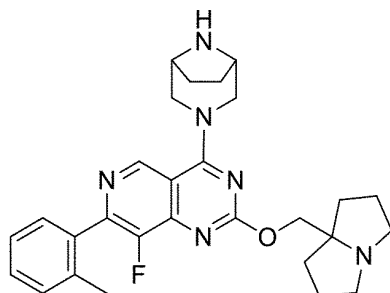
【 0 9 6 4 】

ステップ B. 3- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) フェノール。 MeCN (2 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル 3- (8-フルオロ-2- ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) -7- (3-ヒドロキシフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (40 mg、67. 7 μ mol、1. 0 当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4 M、320 μ L、18. 9 当量) を、N₂ 下で一度に添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。完了後、残留物を減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μ m、移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]、B% : 30% ~ 60%、10 分) によって精製して、表題化合物 (13. 35 mg、収率 39%) を得た。白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9. 66 (br s, 1H), 9. 09 (s, 1H), 7. 49 - 7. 42 (m, 2H), 7. 34 (t, J = 8. 1 Hz, 1H), 6. 93 - 6. 86 (m, 1H), 4. 40 (br d, J = 12. 0 Hz, 2H), 4. 05 (s, 2H), 3. 62 - 3. 48 (m, 4H), 2. 99 - 2. 90 (m, 2H), 2. 59 - 2. 53 (m, 3H), 1. 93 - 1. 85 (m, 2H), 1. 85 - 1. 71 (m, 4H), 1. 66 - 1. 53 (m, 6H). [ESI, M + 1] : 491. 2.

【 0 9 6 5 】

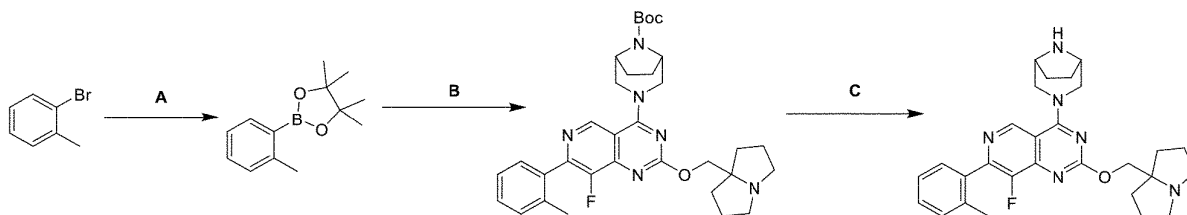
実施例 272

【 化 4 7 0 】



4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) -7- (o-トリル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン

【 化 4 7 1 】



ステップ A. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (o-トリル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン (25 mL) 中の 1-ブromo-2-メチルベンゼン (2. 0 g、11. 7 mmol、1. 41 mL、1. 0 当量) および 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (5. 94 g、23. 4 mmol、2. 0 当量) の混合物に、KOAc (3. 44 g、35. 1 mmol、3. 0 当量) を添加した。混合物を脱気

し、次いで、Pd (dppf) Cl₂ (855 mg、1.17 mmol、0.10 当量) を、N₂ 下で、上記の混合物に添加した。混合物を、N₂ 下で、100℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) で希釈した。有機層を分離した。水相を酢酸エチル (15 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 50 / 1 ~ 30 / 1) によって2回精製して、表題化合物 (1.7 g、収率67%) を得た。無色の油；R_f = 0.25 (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.80–7.76 (m, 1H), 7.31 (td, J = 1.2, 12.6 Hz, 1H), 7.21–7.15 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

10

【0966】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(オトリル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (3 mL) およびH₂O (1 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (120 mg、225 μmol、1.0 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(オトリル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (147 mg、675 μmol、3.0 当量)、およびCs₂CO₃ (220 mg、675 μmol、3.0 当量) の混合物に、Pd (dppf) Cl₂ (16.5 mg、22.5 μmol、0.10 当量) をN₂ 下で添加した。混合物を90℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (8 mL) および水 (8 mL) で希釈した。有機層を分離した。水相を酢酸エチル (8 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (8 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (91 mg、収率67%) を得た。黄色の油；LCMS [ESI, M+1] : 589.3。

20

【0967】

ステップC. 4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(オトリル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。アセトニトリル (1 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(オトリル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (109 mg、185 μmol、1.0 当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4 M、2 mL、43 当量) を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム：3-Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm、移動相：[水 (0.225% FA) -ACN]、B% : 3%~23%、7分) によって精製して、表題化合物 (6.95 mg、収率7.6%、2 FA) を得た。灰色がかった白色の固体；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.14 (s, 1H), 7.44–7.31 (m, 4H), 4.78 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.89 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.75–3.66 (m, 2H), 3.30–3.26 (m, 2H), 2.38–2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.14–2.08 (m, 2H), 2.07–2.00 (m, 2H), 1.99–1.92 (m, 2H)；LCMS [ESI, M+1] : 489.3。

30

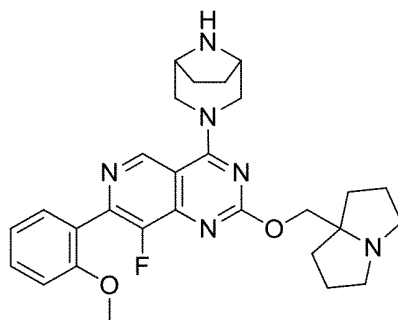
40

【0968】

50

実施例 273

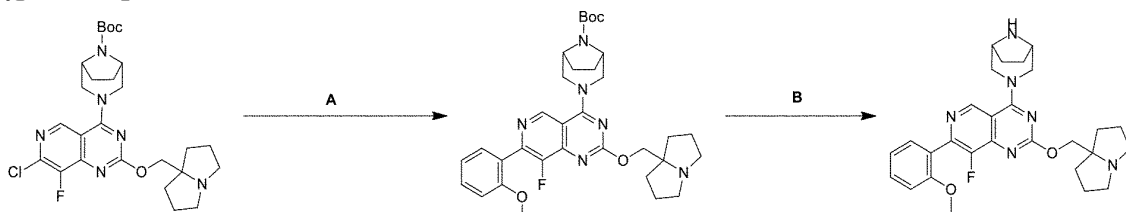
【化 472】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 473】



20

ステップA. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(3mL)およびH₂O(1mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(120mg、225μmol、1当量)、(2-メトキシフェニル)ボロン酸(103mg、675μmol、3当量)、Cs₂CO₃(293mg、900μmol、4当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(16.5mg、22.5μmol、0.1当量)をN₂下で添加し、混合物を脱気し、90℃で3時間撹拌した。完了後、反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(2×40mL)を抽出した。合わせた有機相を、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(44.6mg、収率33%)を得た。無色の油；LCMS[ESI, M+1]: 605.4。

30

【0969】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。ACN(0.5mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50mg、82.7μmol、1当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、1mL、48.4当量)を0℃で添加し、混合物を0℃で0.5時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮した。次いで、残留物を、飽和NaHCO₃でpH約8に調節し、溶媒(DCM: MeOH=10:1)(2×20mL)で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残

40

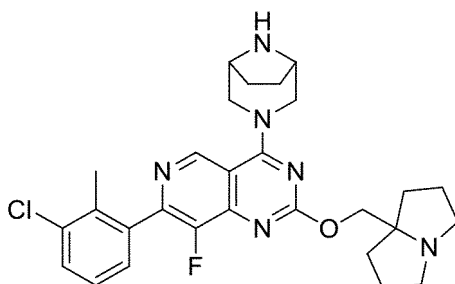
50

留物を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm、移動相：[水（10mM NH₄HCO₃）-ACN]、B%：18%～48%、10分）によって精製して、表題化合物（16.3mg、収率38%）を得た。灰色がかった白色の固体；¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ=9.02（s，1H），7.51（dd，J=1.6，7.6Hz，1H），7.48-7.42（m，1H），7.10（td，J=0.8，7.6Hz，1H），7.04（d，J=8.0Hz，1H），4.57（br d，J=11.6Hz，2H），4.18（s，2H），3.85（s，3H），3.69-3.55（m，4H），3.17-3.02（m，2H），2.68-2.61（m，2H），2.16-2.04（m，2H），1.91-1.83（m，4H），1.70-1.64（m，6H）；LCMS [ESI，M+1]：505.4。

【0970】

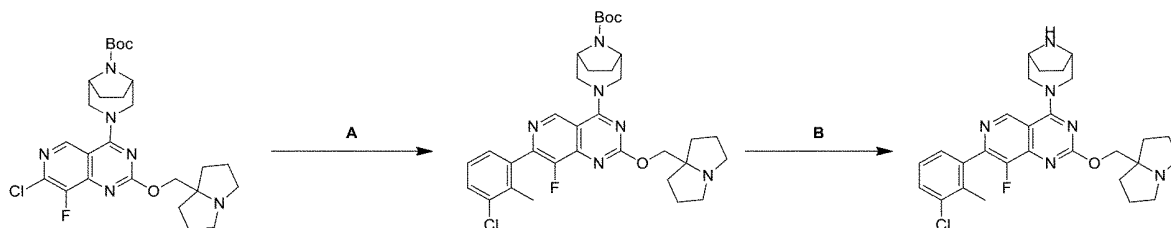
実施例274

【化474】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化475】



ステップA. (1R,5S)-tert-ブチル3-(7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン（2mL）およびH₂O（0.6mL）中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（100mg、188μmol、1.0当量）、(3-クロロ-2-メチルフェニル)ボロン酸（160mg、938μmol、5.0当量）、Cs₂CO₃（306mg、938μmol、5.0当量）の混合物に、ジtert-ブチル（シクロペンチル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（12.2mg、18.8μmol、0.1当量）をN₂下で添加し、混合物を65℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を水（10mL）でクエンチし、濾過し、酢酸エチル（30mL×2）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン30mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水（FA 0.1%）／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物（70.0mg、収率60%）を得た。黄色の油。

LCMS [ESI, M+1] : 623.3.

【0971】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。ACN(0.5mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(70.0mg、112μmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、1mL、36当量)を0℃で添加し、次いで、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を25℃で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 6%~26%、8分)によって精製して、表題化合物(10.0mg、収率14%)を得た。黄色の固体。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ=9.15(s, 1H), 7.56(t, J=4.8Hz, 1H), 7.35(d, J=4.4Hz, 2H), 4.78(br d, J=13.2Hz, 2H), 4.67(s, 2H), 4.02(br s, 2H), 3.88(br d, J=13.2Hz, 2H), 3.75-3.65(m, 2H), 3.30-3.26(m, 2H), 2.33(dd, J=6.8, 12.4Hz, 2H), 2.29-2.25(m, 3H), 2.25-1.87(m, 10H). LCMS [ESI, M+1] : 523.3.

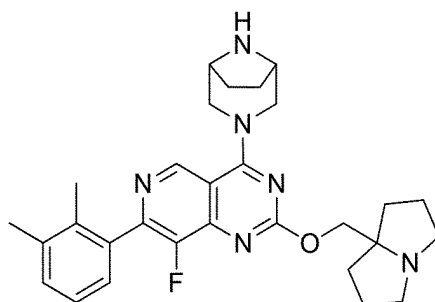
10

20

【0972】

実施例275

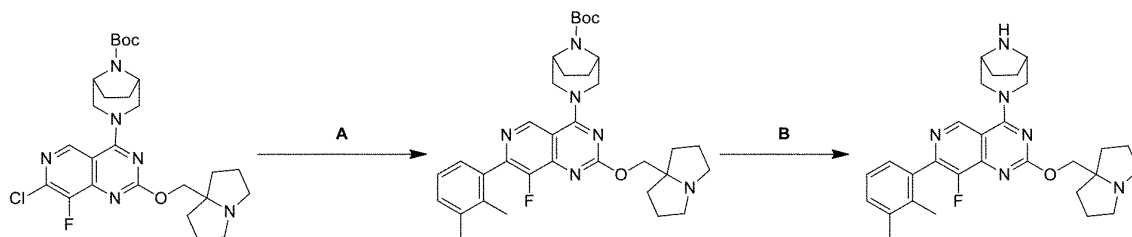
【化476】



30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2, 3-ジメチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化477】



40

ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2, 3-ジメチルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(3mL)およびH₂O(1mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((

50

ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(120mg、225 μ mol、1.0当量)、(2,3-ジメチルフェニル)ボロン酸(101mg、675 μ mol、3.0当量)、およびCs₂CO₃(220mg、675 μ mol、3.0当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(16.5mg、22.5 μ mol、0.10当量)を、N₂下添加した。混合物を90℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(6mL)および水(6mL)で希釈した。有機層を分離した。水相を酢酸エチル(8mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(120mg、収率60%)を得た。黄色の固体。LCMS[ESI, M+1, M/2+1]: 603.4, 302.4.

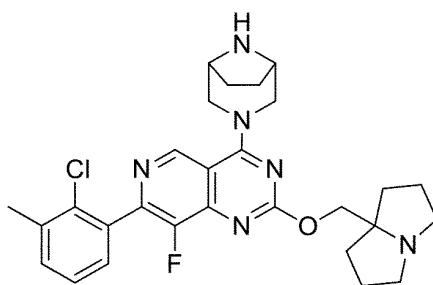
【0973】

ステップB.4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2,3-ジメチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。アセトニトリル(1mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-(2,3-ジメチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(140mg、158 μ mol、1.0当量)の混合物に、HCl・ジオキサン(4M、2mL、51当量)を0℃で添加した。混合物0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75×30mm×3 μ m、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 6%~26%、8分)によって精製して、表題化合物(21.3mg、収率22%、2FA)を得た。白色の固体。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ =9.13(s, 1H), 7.32(d, J=7.2Hz, 1H), 7.27-7.18(m, 2H), 4.80(br d, J=13.2Hz, 2H), 4.67(s, 2H), 4.08(br s, 2H), 3.91(br d, J=13.2Hz, 2H), 3.74-3.67(m, 2H), 3.30-3.26(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.37-2.30(m, 2H), 2.27-2.18(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.12-1.97(m, 6H). LCMS[ESI, M+1, M/2+1]: 252.4, 503.3.

【0974】

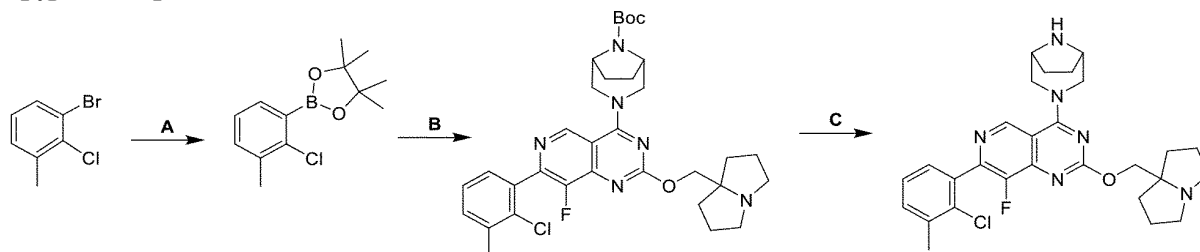
実施例276

【化478】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化 4 7 9】



ステップA. 2-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン(20mL)中の1-ブromo-2-クロロ-3-メチルベンゼン(1g、4.87mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.85g、7.30mmol、1.5当量)、AcOK(1g、10.2mmol、2.1当量)、およびPd(dppf)Cl₂(356mg、486μmol、0.1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、100℃で2時間撹拌した。反応混合物を、H₂O(100mL)で希釈し、酢酸エチル(25mL×4)で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA、0.1%)／アセトニトリル=0／1]によって精製して、表題化合物(0.9g、収率73%)を得た。赤茶色の油；¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δ=7.44-7.43(m,1H),7.35-7.34(m,1H),7.18-7.14(m,1H),2.36(s,3H),1.36(s,12H)。

【0975】

ステップB. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(4mL)およびH₂O(0.8mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-(2-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150mg、281μmol、1.0当量)、2-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(360mg、1.43mmol、5.1当量)およびCs₂CO₃(459mg、1.41mmol、5.0当量)およびPd(dtbpf)Cl₂(19mg、29.15μmol、0.1当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、65℃で2時間撹拌した。反応混合物を、H₂O(5mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%)／アセトニトリル=7／13]によって精製して、表題化合物(140mg、収率78%)を得た。淡い黄色の発泡体；LCMS[ESI,M+1]:623。

【0976】

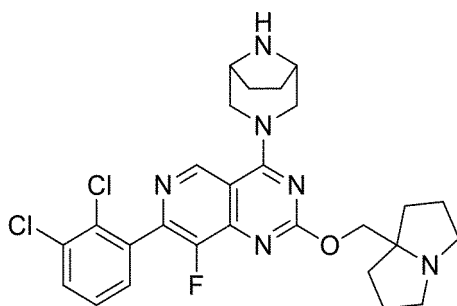
ステップC. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。MeCN(3mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシ

クロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (75 mg、118 μmol 、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、0.7 mL、24 当量) を、5℃未満で、滴下で添加した。混合物を 5~15℃で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で加熱することなく濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 9%~29%、8 分) によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物 (29.4 mg、収率 39%、2 FA) を得た。灰色がかった白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.39 (dd, J = 7.6, 1.22 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.68 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 8H), 1.94-1.84 (m, 4H); LCMS [ESI, $M+1$]: 523.

【0977】

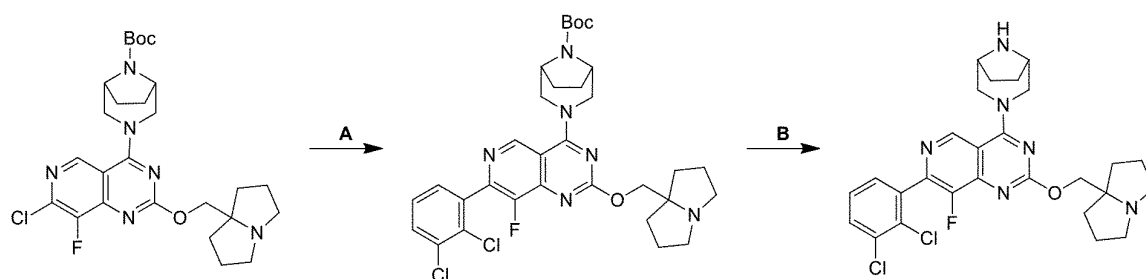
実施例 277

【化 480】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -7-(2, 3-ジクロロフェニル) -8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン

【化 481】



ステップ A. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(2, 3-ジクロロフェニル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (5 mL) および H_2O (1 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-yl) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (200 mg、375 μmol 、1.0 当量)、(2, 3-ジクロロフェニル) ボロン酸 (358 mg、1.88 mmol、5.0 当量)、および Cs_2CO_3 (612 mg、1.88 mmol、5.0 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 で 4 回パージした。Pd (

dtbpf) Cl₂ (26.0 mg、39.9 μmol、0.11 当量) を添加した。混合物を脱気し、N₂ で4回パージした。反応物を、N₂ 雰囲気下で、65℃で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を、H₂O (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル = 7 / 13] によって精製して、表題化合物 (80 mg、収率 32%) を得た。淡い黄色の発泡体; LCMS [ESI, M+1]: 643.

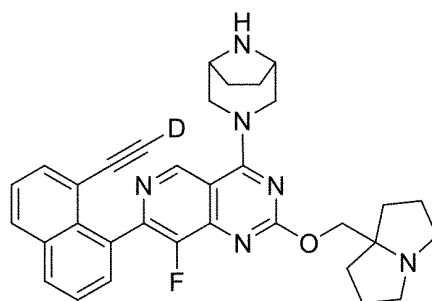
【0978】

ステップ B. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。MeCN (3.6 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(2, 3-ジクロロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (72 mg、110 μmol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、0.9 mL) を10℃未満で添加した。混合物を5~15℃で0.5時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で加熱することなく濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: 3 Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 8%~28%、8分) によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物 (12.91 mg、収率 18%、2 FA) を得た。灰色がかった白色の固体; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.15 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.79-7.67 (m, 1H), 7.49 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.73 (br d, J = 12.96 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.83 (br d, J = 13.20 Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.35-2.07 (m, 8H), 1.98-1.89 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 543.

【0979】

実施例 278

【化 482】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-7-(8-(エチル-d) ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン

10

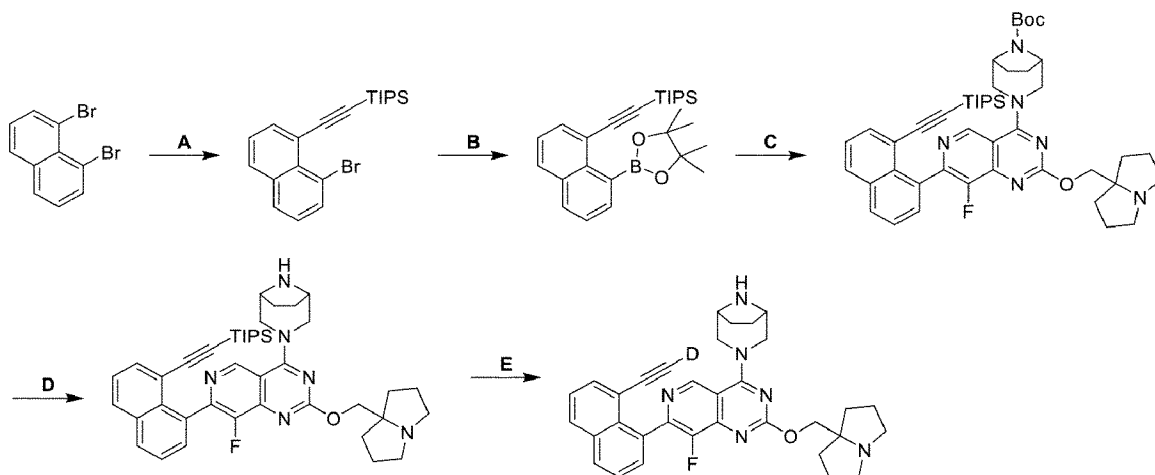
20

30

40

50

【化 4 8 3】



ステップA. ((8-ブロモナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシラン。TEA (60.0 mL) 中の1, 8-ジブロモナフタレン (5.00 g、17.5 mmol、1.00当量) and エチニル (トリイソプロピル) シラン (3.19 g、17.5 mmol、3.92 mL、1.00当量) の混合物に、CuI (333 mg、1.75 mmol、0.10当量)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (614 mg、874 μmol、0.05当量) およびPPh₃ (459 mg、1.75 mmol、0.10当量) を、N₂雰囲気下で添加し、次いで、混合物を80℃で3時間撹拌した。完了すると、反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (3×100 mL) で洗浄した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EA=1/0) によって精製して、表題化合物 (5.50 g、14.2 mmol、収率81%) を得た。淡い黄色の油。

【0980】

ステップB. トリイソプロピル ((8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) シラン。トルエン (20 mL) 中の ((8-ブロモナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシラン (2.00 g、5.16 mmol、1.00当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.62 g、10.3 mmol、2.00当量)、およびKOAc (2.53 g、25.8 mmol、5.00当量) の混合物に、Pd (dppf) Cl₂ (378 mg、516 μmol、0.10当量) を、N₂雰囲気下で添加し、次いで、混合物を80℃で12時間撹拌した。完了すると、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EA=1/0~5/1) によって精製して、表題化合物 (1.60 g、3.31 mmol、収率64%) を得た。淡い黄色の固体；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.77 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 2H), 1.44 (s, 12H), 1.23-1.12 (m, 21H)。

【0981】

ステップC. tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -7- (8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。THF (5 mL) 中のトリイソプロピル ((8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) シラン (543 mg、1.13 mmol、2.00当量) および (1R, 5S) -tert-ブチル 3- (7-クロロ-8-フルオロ-2- ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル

メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(300mg、563 μ mol、1.00当量)の溶液に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+);ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン;メタンスルホネート(61.5mg、84.4 μ mol、0.15当量)、K₃PO₄(1.50M、1.13mL、3.00当量)を添加し、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、60℃で12時間攪拌した。完了すると、混合物をH₂O(40mL)によってクエンチし、次いで、EA(60mL)で抽出した。有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取TLC(SiO₂、DCM:MeOH=10:1)によって精製して、表題化合物(300mg、354 μ mol、収率63%)を得た。淡い黄色の固体;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.06(s, 1H), 7.98-7.90(m, 2H), 7.80(d, J=7.2Hz, 1H), 7.59-7.53(m, 2H), 7.45(t, J=7.6Hz, 1H), 4.87-4.82(m, 1H), 4.43-4.18(m, 5H), 3.84-3.80(m, 1H), 3.45-3.41(m, 1H), 3.22-3.17(m, 1H), 2.74-2.68(m, 1H), 2.16-1.68(m, 14H), 1.53(s, 9H), 0.91-0.83(m, 18H), 0.58-0.49(m, 3H); LCMS[ESI, M+1]: 805.8.

【0982】

ステップD. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。EtOAc(0.2mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(50.0mg、59.0 μ mol、1.00当量)の溶液に、HCl·EtOAc(1mL)を添加し、混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチし、次いで、EA(60mL)で抽出し、有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(40.0mg、56.2 μ mol、収率95%)を得た。淡い黄色の固体; LCMS[ESI, M+1]: 705.6.

【0983】

ステップE. 74-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-(エチニル-d)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。DMAc(1mL)中の4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(40.0mg、56.2 μ mol、1.00当量)の溶液に、CH₃OD(1mL)およびCsF(76.8mg、505 μ mol、18.6 μ L、9当量)を添加し、混合物を40℃で12時間を攪拌した。完了すると、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 25mm $\times$ 5 μ m、移動相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 25%~70%、10分)によって精製して、表題化合物(5.14mg、8.90 μ mol、収率16%、純度95.2%)を得た。淡い黄色の固体;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 9.02(s, 1H), 8.11-8.05(m, 2H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.66(t, J=8.0Hz, 1H), 7.59(dd, J=0.8, 6.8Hz, 1H), 7.52(t, J=8.0Hz, 1H), 4.65-4.58(m, 2H), 4.

10

20

30

40

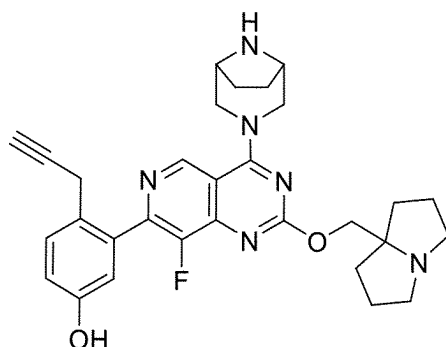
50

2.9 (s, 2H), 3.72 (br dd, $J=4.4, 12.4$ Hz, 2H), 3.68–3.63 (m, 2H), 3.17–3.11 (m, 2H), 2.79–2.73 (m, 2H), 2.12–2.06 (m, 2H), 1.99–1.75 (m, 10H); LCMS [ESI, $M+1$]: 550.3.

【0984】

実施例 279

【化 484】

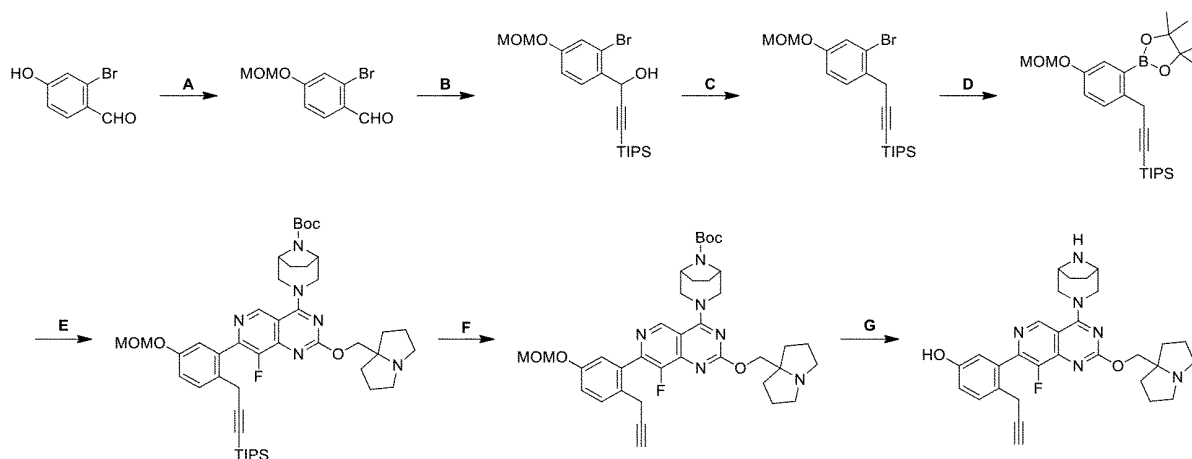


10

3-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(プロプ-2-イン-1-イル)フェノール

20

【化 485】



30

ステップ A. 2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド。THF (60 mL) 中の 2-ブromo-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (5 g、24.9 mmol、1 当量) の溶液を 0℃ まで冷却し、NaH (2.49 g、62.2 mmol、純度 60%、2.5 当量) を添加した。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、次いで、クロロ(メトキシ)メタン (5.01 g、62.2 mmol、4.72 mL、2.5 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 20℃ で 1.5 時間攪拌した。完了すると、反応混合物を、0℃ で飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) によってクエンチした。混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EA=1/0~100/1) によって精製して、表題化合物 (3.80 g、収率 62%) を得た。黄色の油; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.17–7.21 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)。

40

【0985】

50

ステップB. 1-(2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-3-(トリイソプロピルシリル)プロプ-2-イン-1-オール。THF (35 mL) 中のエチニル (トリイソプロピル) シラン (2.95 g, 16.2 mmol, 3.63 mL, 1.1 当量) の溶液を0℃まで冷却し、n-BuLi (2.5 M, 6.46 mL, 1.1 当量) を、N₂下で、滴下で添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (3.60 g, 14.7 mmol, 1 当量) を、0℃で、滴下で添加した。混合物を、N₂下で、20℃で4時間攪拌した。完了すると、反応混合物を0℃でNH₄Cl (100 mL) 水溶液によってクエンチした。混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EA=1/0~5/1) によって精製して、表題化合物 (4.50 g、収率72%) を得た。黄色の油; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.12 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.00-1.02 (m, 21H)。

[0986]

ステップC. (3-(2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)プロプ-1-イン-1-イル)トリイソプロピルシラン。DCM (50 mL) 中の1-(2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-3-(トリイソプロピルシリル)プロプ-2-イン-1-オールの溶液に、トリエチルシラン (2.47 g, 21.3 mmol, 3.39 mL, 2.02 当量) を添加し、次いで、TFA (4.82 g, 42.3 mmol, 3.13 mL, 4.02 当量) を滴下で添加した。混合物を20℃で20分間攪拌した。完了すると、反応混合物を0℃でNH₄Cl (120 mL) 水溶液によってクエンチした。混合物をDCM (3×60 mL) で抽出した。有機層をブライン (70 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EA=1/0~0/1) によって精製して、表題化合物 (3.50 g、収率81%) を得た。黄色の油; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.01-1.07 (m, 21H)。

[0987]

ステップD. トリイソプロピル (3-(4-(メトキシメトキシ)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロプ-1-イン-1-イル)シラン。DMF (15 mL)、KOAc (1.79 g, 18.2 mmol, 5 当量)、およびPd(dppf)Cl₂ (267 mg, 365 μmol, 0.1 当量) 中の (3-(2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)プロプ-1-イン-1-イル)トリイソプロピルシラン (1.5 g, 3.65 mmol, 1 当量), 4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.85 g, 7.29 mmol, 2 当量) の溶液を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂下で、80℃で12時間攪拌した。完了すると、反応混合物をH₂O (100 mL) で希釈した。混合物をEA (4×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EA=1/0~5/1) によって精製して、表題化合物 (1.32 g、収率79%) を得た。黄色の油; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 1.07-1.12 (m, 21H)。

[0988]

ステップE. (1R, 5S) -tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(5-(メトキシメトキシ)-2-(3-(トリイソプロピルシリル)プロプ-2-イン-1-イル)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (2mL) 中の(1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (80mg、150 μ mol、1当量) およびトリイソプロピル(3-(4-(メトキシメトキシ)-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロプ-1-イン-1-イル)シラン (138mg、300 μ mol、2当量) の溶液に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+); ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (21.8mg、30.0 μ mol、0.2当量)、および K_3PO_4 (1.5M、400 μ L、4当量) を添加した。混合物を脱気し、 N_2 で3回パージした。混合物を、 N_2 下で、60℃で12時間撹拌した。完了すると、反応混合物を H_2O (30mL) で希釈し、EA (3×20mL) で抽出した。有機層をブライン (30mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、分取TLC (EA : NH_4OH = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (55.0mg、収率44%) を得た。黄色の油; LCMS [ESI, M+1] : 829.5.

【0989】

ステップF. (1R, 5S) -tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(5-(メトキシメトキシ)-2-(プロプ-2-イン-1-イル)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DMF (1mL) 中の(1R, 5S) -tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(5-(メトキシメトキシ)-2-(3-(トリイソプロピルシリル)プロプ-2-イン-1-イル)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (50mg、60.3 μ mol、1当量) の溶液に、 CsF (82.4mg、543 μ mol、20.0 μ L、9当量) を添加した。混合物を30℃で5時間撹拌した。完了すると、反応混合物を H_2O (20mL) で希釈した。混合物をEtOAc (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、分取TLC (EA : NH_4OH = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (20.0mg、収率49%) を得た。黄色の油; LCMS [ESI, M+1] : 673.3.

【0990】

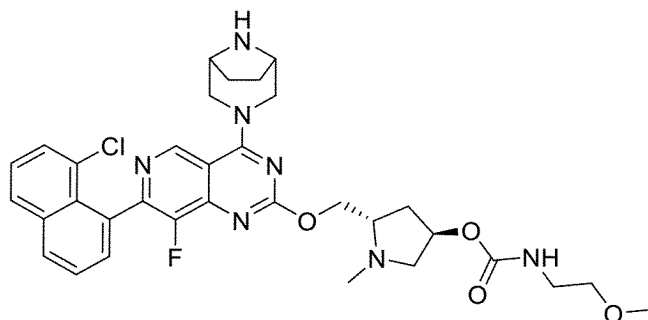
ステップG. 3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(プロプ-2-イン-1-イル)フェノール。EtOAc (1mL) 中の(1R, 5S) -tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(5-(メトキシメトキシ)-2-(プロプ-2-イン-1-イル)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (20mg、29.7 μ mol、1当量) の溶液に、 $HCl \cdot EtOAc$ (4M、1mL、134当量) を滴下で添加した。混合物を25℃で10分間撹拌した。完了すると、反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。次いで、残留物を、MeCN (1mL) 中に溶解し、 $NH_3 \cdot H_2O$ (7M) をpH約9まで滴下で添加した。残留物を、分取HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100×25mm×5 μ m、移動相: [水 (10mM NH_4HCO_3) - ACN]、B% : 15%~55%、10分) によって精製して、表題化合物 (6.34mg、収

率 37%) を得た。白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.04 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=2.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.63–4.59 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.73–3.66 (m, 2H), 3.65–3.59 (m, 2H), 3.46 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.17–3.09 (m, 2H), 2.80–2.70 (m, 2H), 2.26 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.13–2.04 (m, 2H), 1.99–1.75 (m, 10H); LCMS [ESI, $M+1$]: 529.3.

【0991】

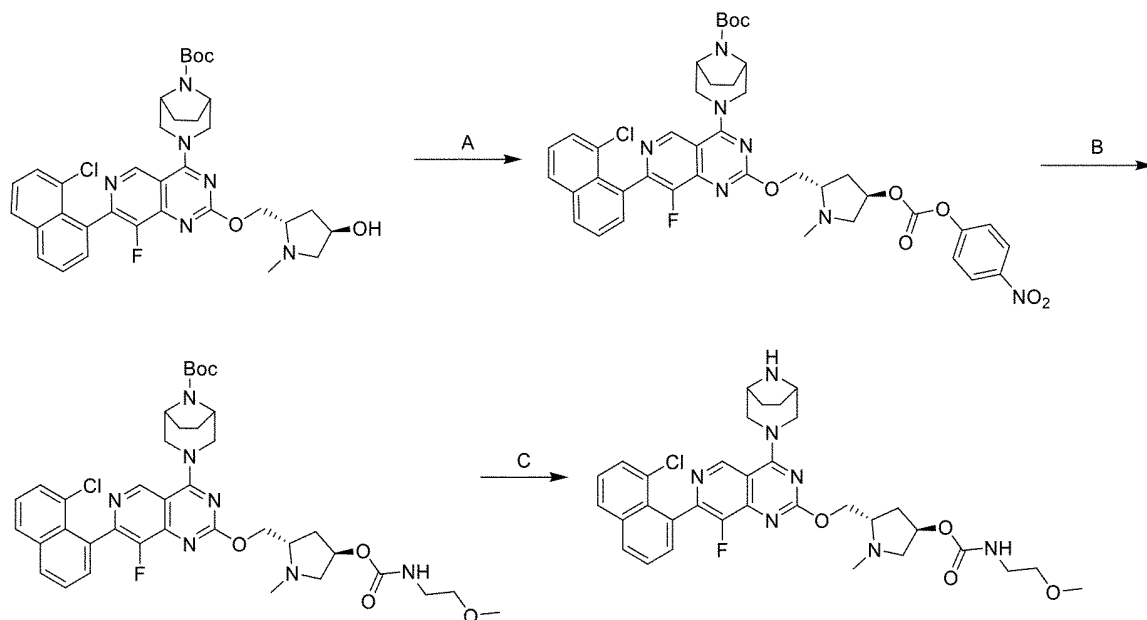
実施例 280

【化 486】



(3R, 5S)-5-(((4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methylpyrrolidine-3-carboxylate (2-methoxyethyl) carbamate

【化 487】



ステップ A. (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 4R)-1-メチル-4-(((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (2.0 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリ

ミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(実施例260のステップH~Kに従って合成、100mg、154 μ mol、1.0当量)および(4-ニトロフェニル)カルボノクロリデート(93.1mg、462 μ mol、3.0当量)の混合物に、*t*-BuOK(1M、308 μ L、2.0当量)を、N₂下で、20℃で一度に添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、20℃で水(10mL)によってクエンチし、次いで、水(10mL)で希釈し、EtOA(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18、水中0.1%FA、0~100%MeCN)によって精製して、表題化合物(70.0mg、収率54%)を得た。黄色の固体; LCMS[ESI, M+1]: 814.2.

【0992】

ステップB. *tert*-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4R)-4-((2-メトキシエチル)カルバモイル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DMF(1.0mL)中の(1R, 5S)-*tert*-ブチル3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4R)-1-メチル-4-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(70.0mg、86.0 μ mol、1.0当量)および2-メトキシエタンアミン(16.1mg、215 μ mol、18.7 μ L、2.5当量)の混合物に、DIEA(55.5mg、430 μ mol、74.9 μ L、5.0当量)を、N₂下で一度に添加した。混合物を20℃で8時間攪拌した。完了後、混合物を、減圧下で濃縮し、残留物を得ると、残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18、水中0.1%FA、0~100%MeCN)によって精製して、表題化合物(45.0mg、収率57%)を得た。黄色の固体; LCMS[ESI, M+1]: 750.2.

【0993】

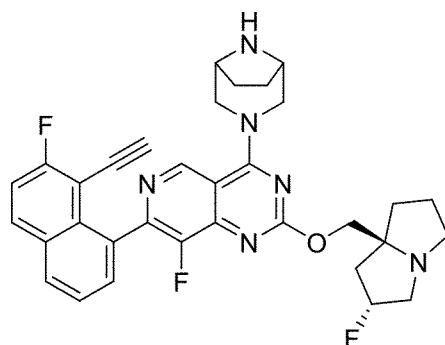
ステップC. (3R, 5S)-5-(((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル(2-メトキシエチル)カルバメート。MeCN(1.0mL)中の*tert*-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 4R)-4-((2-メトキシエチル)カルバモイル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(40.0mg、53.3 μ mol、1.0当量)の混合物に、HCl・ジオキサン(4.0M、0.2mL、15.0当量)を、N₂下で、一度に添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得ると、残留物を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150×50mm×10 μ m、移動相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 30%~60%、10分)によって精製して、表題化合物(2.21mg、収率6.2%)を得た。白色の固体; ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ =9.06(s, 1H), 8.15(dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 8.03(dd, J=1.0, 8.2Hz, 1H), 7.73-7.68(m, 1H), 7.65-7.60(m, 2H), 7.56-7.49(m, 1H), 5.14-5.04(m, 1H), 4.66-4.57(m, 2H), 4.53-4.47(m, 2H), 3.79-3.65(m, 4H), 3.56-3.49(m, 1H), 3.47-3.42(m, 2H), 3.35(s, 3H), 3.30-3.26(m, 2H), 3.12-3.02(m,

1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.48 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1 H), 2.20 – 2.09 (m, 2 H), 1.93 – 1.77 (m, 4 H); LCMS [ESI, M+1]: 650.4.

【0994】

実施例 281

【化488】

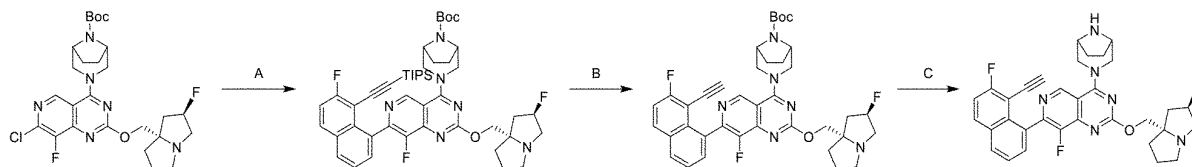


10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

20

【化489】



ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(20mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1g、1.81mmol、1当量)およびK₃PO₄(H₂O中1.5M、4.00mL、3.31当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。次いで、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+);ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン;メタンスルホネート(140mg、192μmol、1.06e-1当量)を添加し、続いて、((2-フルオロ-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン(1.00g、2.21mmol、1.22当量)を添加した。混合物を、N₂雰囲気下で、60℃で2.5時間撹拌した。反応混合物を、H₂O(15mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA、0.1%) / アセトニトリル=11 / 9]によって精製して、表題化合物(1.45g、収率93%)を得た。淡い赤色の発泡体; LCMS [ESI, M+1]: 841.4.

30

40

【0995】

ステップB. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フル

50

オロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DMF(10mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.60g、1.86mmol、1.0当量、純度98%)の溶液に、CsF(2.90g、19.1mmol、704μL、10.2当量)を添加した。混合物を25℃で1.25時間攪拌した。反応混合物を、アセトニトリル(2mL)で希釈し、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA、0.1%)／アセトニトリル=2／3]によって精製して、表題化合物(1.20g、収率93%)を得た。淡い黄色の発泡体；LCMS[ESI, M+1]: 685.3.

【0996】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。MeCN(15mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.20g、1.73mmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4.0M、15mL、34.6当量)を、5℃未満で、滴下で添加した。混合物を15℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を、室温で、減圧下で濃縮して(加熱なし)、残留物を得た。残留物を、DCM(30mL)およびH₂O(10mL)中に溶解した。混合物のpHを、5℃未満で、少しずつNaHCO₃固体で8~9に調節した。混合物をDCM(20mL×4)で希釈した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(Phenomenex Luna C18 150×40mm×15μm、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:3%~33%、10分)によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物(986mg、収率68%、2FA)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ=9.10(s, 1H), 8.15-8.11(m, 2H), 7.69-7.63(m, 2H), 7.48-7.43(m, 1H), 5.57-5.43(m, 1H), 4.83-4.76(m, 2H), 4.62-4.54(m, 2H), 4.10(s, 2H), 3.96-3.88(m, 2H), 3.84-3.61(m, 3H), 3.44(s, 1H), 3.36-3.32(m, 1H), 2.65-2.00(m, 10H)；¹⁹F NMR(376MHz, メタノール-d₄) δ=-106.77, -139.32, -173.93；LCMS[ESI, M+1]: 585.3.

【0997】

実施例282

10

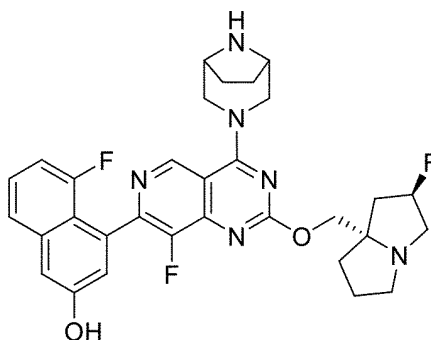
20

30

40

50

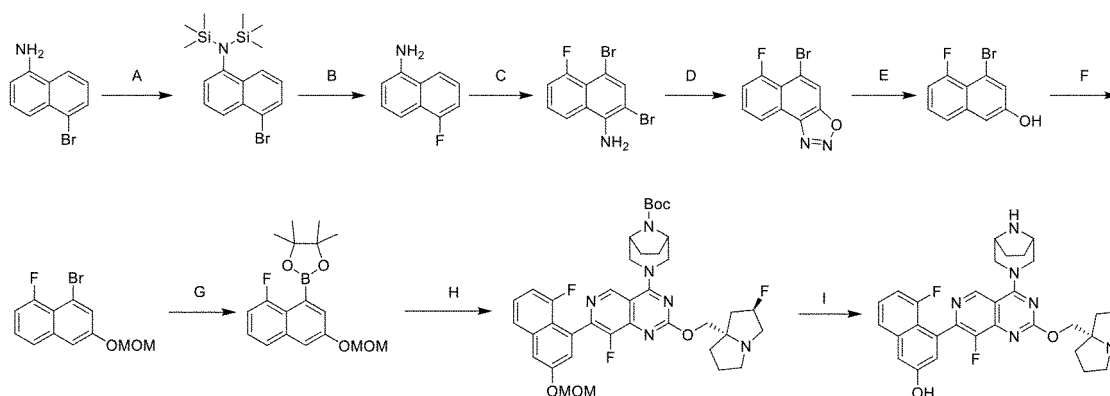
【化 4 9 0】



10

4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - フルオロナフタレン - 2 - オール

【化 4 9 1】



20

ステップA. N-(5-ブロモナフタレン-1-イル)-1,1,1-トリメチル-N-(トリメチルシリル)シランアミン。N₂下で、-78℃でのTHF(150mL)中の5-ブロモナフタレン-1-アミン(10.0g、45.0mmol、1.0当量)の溶液に、LiHMDS(THF中1M、99.1mL、2.2当量)を添加した。混合物は直ちに暗い赤色の溶液になった。添加後、混合物を20℃まで温めた。混合物は最初に濁った茶色になり、次いで、20℃まで温めると暗い赤色の溶液になった。攪拌を20℃で5分間続けた。次いで、溶液を-78℃まで再度冷却し、TMSCl(10.3g、94.6mmol、12.0mL、2.1当量)を滴下で添加した。添加後、得られた混合物を20℃までゆっくりと温め、20℃で1時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物をヘキサンで抽出した。固体を濾過し、ヘキサンでさらに抽出した。合わせた抽出物を濃縮して、表題化合物(16.5g、粗製)を赤色の油として得た。

30

【 0 9 9 8 】

ステップB．5-フルオロナフタレン-1-アミン。N-(5-ブロモナフタレン-1-イル)-1,1,1-トリメチル-N-(トリメチルシリル)シランアミン(57.8g、157mmol、1.0当量)を、N₂下でTHF(700mL)中に溶解し、-78℃まで冷却し、n-BuLi(2.5M、94.7mL、1.5当量)を滴下で添加した。添加後、混合物を15分間攪拌し、N-フルオロ-N-(フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド(79.5g、252mmol、1.6当量)を添加した。得られた混合物を、20℃まで1時間ゆっくりと温めた。反応混合物を水(200mL)で希釈し、酢酸エチル(3×300mL)を抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮した。次いで、残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油)によって精製した。所望の生成物を含むすべての画分を合わせ、真空中で濃縮した。残留物を、MeOH(200mL)およびHCl(30mL、1.0M)で3分間処理し

40

50

た。次いで、混合物を濃縮し、 NaHCO_3 で塩基性化した。混合物を酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、水中の MeCN を使用する逆相精製（ 0.1 TFA を用いる $0\sim 95\%$ ）に晒して、表題化合物（ 10 g 、収率 39% ）を茶色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ，クロロホルム- d ） $\delta = 7.59$ （ t ， $J = 8.4\text{ Hz}$ ， 2 H ）， $7.43\text{--}7.31$ （ m ， 2 H ）， $7.21\text{--}7.08$ （ m ， 1 H ）， 6.84 （ dd ， $J = 0.8$ ， 7.6 Hz ， 1 H ）， 4.17 （ s ， 2 H ）。
【0999】

ステップC．2，4-ジブロモ-5-フルオロナフタレン-1-アミン。 AcOH （ 80 mL ）中の5-フルオロナフタレン-1-アミン（ 8.55 g 、 53.0 mmol 、 1.0 当量）の溶液に、 AcOH （ 80 mL ）中の Br_2 （ 18.5 g 、 115 mmol 、 5.96 mL 、 2.18 当量）の溶液を 0°C で添加した。混合物を 70°C で1時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを AcOH （ 200 mL ）で洗浄した。次いで、残留物を、 $15\%\text{ NaOH}$ 水溶液（ 100 mL ）に添加した。混合物を20分間撹拌し、濾過した。固体を水（ 200 mL ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物（ 15.5 g 、収率 81% ）を黒色の固体として得ると、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ，クロロホルム- d ） $\delta = 7.84$ （ s ， 1 H ）， $7.65\text{--}7.58$ （ m ， 1 H ）， $7.49\text{--}4.41$ （ m ， 1 H ）， $7.26\text{--}7.21$ （ m ， 1 H ）， 4.66 （ $br\ s$ ， 2 H ）。
【1000】

ステップD．5-ブロモ-6-フルオロナフト[1，2- d] [1，2，3] オキサジアゾール。2，4-ジブロモ-5-フルオロナフタレン-1-アミン（ 15.5 g 、 48.6 mmol 、 1.0 当量）を、 AcOH （ 325 g 、 5.42 mol 、 310 mL 、 111 当量）およびプロピオン酸（ 38.5 g 、 519 mmol 、 38.7 mL 、 10.7 当量）中に溶解し、 0°C まで冷却した。次いで、 NaNO_2 （ 5.03 g 、 72.9 mmol 、 1.5 当量）を添加した。混合物を 0°C で30分間撹拌し、最大 20°C まで1時間温めた。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを水（ 200 mL ）で洗浄した。表題化合物（ 9 g 、収率 69% ）を黄色の固体として得ると、精製することなく次のステップで使用した。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ，クロロホルム- d ） $\delta = 7.53$ （ td ， $J = 4.8$ ， 8.0 Hz ， 1 H ）， 7.19 （ s ， 1 H ）， 7.09 （ d ， $J = 8.0\text{ Hz}$ ， 1 H ）， 7.03 （ ddd ， $J = 0.8$ ， 8.0 ， 12.4 Hz ， 1 H ）。
【1001】

ステップE．4-ブロモ-5-フルオロナフタレン-2-オール。 0°C での EtOH （ 120 mL ）および THF （ 60 mL ）中の5-ブロモ-6-フルオロナフト[1，2- d] [1，2，3] オキサジアゾール（ 9.0 g 、 33.70 mmol 、 1.0 当量）の懸濁液に、 NaBH_4 （ 2.6 g 、 68.7 mmol 、 2.0 当量）を添加した。気泡が直ちに発生した。混合物を 0°C で0.5時間撹拌した。混合物を NaHSO_4 （ 10% 、 100 mL ）でクエンチし、真空下で濃縮して、 EtOH を除去した。次いで、混合物を、酢酸エチル（ $3\times 100\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（ 50 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル $= 20/1\sim 3/1$ ）によって精製して、表題化合物（ 5.2 g 、収率 52% ）を黒い固体として得た。 LCMS [ESI，M-1]：238.9。
【1002】

ステップF．ブロモ-8-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン。 DCM （ 100 mL ）中の4-ブロモ-5-フルオロナフタレン-2-オール（ 5.2 g 、 21.6 mmol 、 1.0 当量）の溶液に、 DIEA （ 6.97 g 、 53.9 mmol 、 9.39 mL 、 2.5 当量）および MOMCl （ 3.1 g 、 38.5 mmol 、 2.92 mL 、 1.78 当量）を添加した。混合物を 0°C で0.5時間撹拌した。反応混合物を水（ 100 mL ）で希釈し、 DCM （ $3\times 100\text{ mL}$ ）を抽出した。合わせた有機層をブライン（ 100 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を

10

20

30

40

50

得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～5／1）によって精製して、表題化合物（4.2 g、収率65%）を黄色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz、クロロホルム- d ） δ ＝7.58（d， J ＝2.4 Hz，1H），7.53（d， J ＝8.4 Hz，1H），7.42－7.34（m，2H），7.09（ddd， J ＝1.2，7.6，13.2 Hz，1H），5.28（s，2H），3.52（s，3H）。

【1003】

ステップG. 2-（8-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン。ジオキサン（20 mL）中のブromo-8-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン（1.0 g、3.51 mmol、1.0当量）、 Pin_2B_2 （2.23 g、8.77 mmol、2.5当量）、 KOAc （1.03 g、10.5 mmol、3当量）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （256 mg、350 μmol 、0.1当量）の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージした。次いで、混合物を、 N_2 雰囲気下で、110℃で1時間攪拌した。反応混合物を水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）を抽出した。合わせた有機層を、ブライン（50 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～5／1）によって精製して、表題化合物（1.4 g、収率103%）を白色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz、クロロホルム- d ） δ ＝7.51（d， J ＝8.0 Hz，1H），7.42（t， J ＝2.0 Hz，1H），7.39－7.30（m，2H），7.02（ddd， J ＝1.2，7.6，11.6 Hz，1H），5.30（s，2H），3.51（s，3H），1.45（s，12H）。

【1004】

ステップH. （1R，5S）-tert-ブチル3-（8-フルオロ-7-（8-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF（10 mL）中の（1R，5S）-tert-ブチル3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（500 mg、907 μmol 、1.0当量）、2-（8-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（421 mg、1.27 mmol、1.4当量）、 K_3PO_4 （1.5 M、1.81 mL、3.0当量）、[2-（2-アミノフェニル）フェニル]パラジウム（1+）；ビス（1-アダマンチル）-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート（66.1 mg、90.7 μmol 、0.1当量）の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下で、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）を抽出した。合わせた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水（0.1%ギ酸）／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物（650 mg、収率98%）を黄色の固体として得た。LCMS [ESI，M+1]：721.3。

【1005】

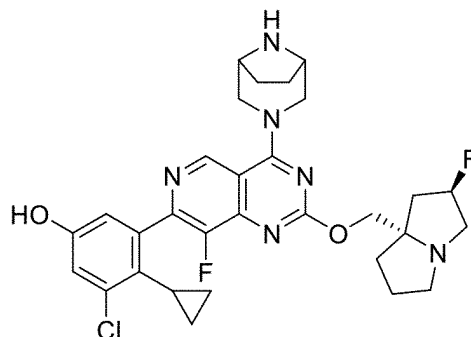
ステップI. 4-（4-（（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-7-イル）-5-フルオロナフタレン-2-オール。ACN（7 mL）中の（1R，5S）-tert-ブチル3-（8-フルオロ-7-（8-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロヘキサヒドロ-1

H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(630mg、874 μ mol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、7mL)を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex luna C18 150×40mm×15 μ m、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:1%~30%、11分)によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物(400.1mg、収率68%、1.7FA)を灰色がかった白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ =9.11(s,1H),8.43(s,2H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.40(td,J=5.2,8.0Hz,1H),7.34(t,J=2.0Hz,1H),7.19-7.14(m,1H),6.92(dd,J=7.6,13.2Hz,1H),5.53(dt,J=3.2,52.4Hz,1H),4.84-4.76(m,2H),4.67-4.52(m,2H),4.13(brs,2H),4.01-3.89(m,2H),3.86-3.64(m,3H),3.41-3.32(m,1H),2.71-2.43(m,2H),2.42-2.19(m,3H),2.17-1.95(m,5H).LCMS[ESI,M+1]:577.3.

【1006】

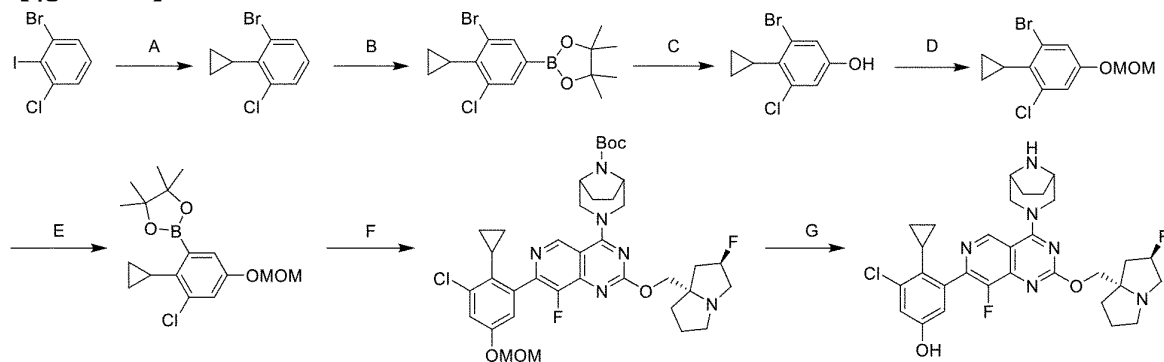
実施例283

【化492】



3-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール

【化493】



ステップA. 1-ブromo-3-クロロ-2-シクロプロピルベンゼン。ジオキサン(9mL)およびH₂O(3mL)中の1-ブromo-3-クロロ-2-ヨードベンゼン(5.0g、15.8mmol、1.0当量)およびK₃PO₄(12.0g、56.7mmol、3.60当量)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂(576mg、788 μ mol、0.05当量)を添加した。次いで、シクロプロピルボロン酸(1.76g、20.5m

mol、1.30当量)を、混合物に添加した。混合物を100℃で18時間撹拌した。完了すると、反応混合物を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~20：1)によって精製して、表題化合物(3.30g、収率72%)を得た。白色の固体；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=7.47(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.31(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.00(td, J=0.8, 8.0Hz, 1H), 1.83-1.73(m, 1H), 1.24-1.16(m, 2H), 0.81-0.76(m, 2H)。

【1007】

ステップB. 2-(3-ブromo-5-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ヘキサン(40mL)中の1-ブromo-3-クロロ-2-シクロプロピルベンゼン(2.30g、9.93mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(3.81g、29.8mmol、4.32mL、3.0当量)、(Ir(OMe)(cod))₂(329mg、497μmol、0.05当量)、および4-tert-ブチル-2-(4-tert-ブチル-2-ピリジル)ピリジン(160mg、596μmol、0.06当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、60℃で2時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮して、表題化合物(4.0g、粗製)を得た。茶色の油。

【1008】

ステップC. 3-ブromo-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール。THF(30mL)およびH₂O(15mL)中の2-(3-ブromo-5-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(3.6g、10.1mmol、1.0当量)の溶液に、AcOH(38.8g、647mmol、37.0mL、64.2当量)およびH₂O₂(21.8g、192mmol、18.5mL、19.1当量)を得た。混合物を0℃で1時間撹拌した。完了すると、反応混合物をH₂O(5mL)で希釈し、酢酸エチル(3×5mL)を抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18、0.1%ギ酸条件)によって精製して、表題化合物(1.7g、2つのステップで収率68%)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=7.00(d, J=2.0Hz, 1H), 6.84(d, J=2.4Hz, 1H), 5.31(br s, 1H), 1.72-1.62(m, 1H), 1.18-1.07(m, 2H), 0.77-0.68(m, 2H)。

【1009】

ステップD. 1-ブromo-3-クロロ-2-シクロプロピル-5-(メトキシメトキシ)ベンゼン。ジクロロメタン(20mL)中の3-ブromo-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール(1.70g、6.87mmol、1.0当量)およびDIEA(2.66g、20.6mmol、3.59mL、3.0当量)の溶液に、クロロ(メトキシ)メタン(1.11g、13.7mmol、1.04mL、2.0当量)を0℃で添加した。混合物を20℃で1時間撹拌した。完了すると、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~30：1)によって精製して、表題化合物(1.3g、収率65%)を得た。無色の油；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.20(d, J=2.8Hz, 1H), 7.04(d, J=2.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 3.47(s, 3H), 1.76-1.65(m, 1H), 1.19-1.11(m, 2H), 0.76-0.67(m, 2H)。

【1010】

ステップE. 2-(3-クロロ-2-シクロプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサ(

10

20

30

40

50

3 mL) 中の 1-ブromo-3-クロロ-2-シクロプロピル-5-(メトキシメトキシ)ベンゼン (200 mg、686 μmol 、1.0 当量)、KOAc (202 mg、2.06 mmol、3.0 当量)、および 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (348 mg、1.37 mmol、2.0 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (50.2 mg、68.6 μmol 、0.1 当量) を添加した。混合物を 100 °C で 4 時間撹拌した。完了すると、反応混合物に水 (5 mL) を添加し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1 ~ 50 : 1) によって精製して、表題化合物 (160 mg、収率 69%) を得た；無色の油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12–7.09 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.38 (s, 12H), 1.02–0.95 (m, 2H), 0.56–0.50 (m, 2H).

[1011]

ステップ F. (1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-(3-クロロ-2-シクロプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。THF (2 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、181 μmol 、1.0 当量)、2-(3-クロロ-2-シクロプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (120 mg、354 μmol 、1.95 当量)、および K₃PO₄ (1.5 M、363 μL 、3.0 当量) の混合物に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル] パラジウム (1+)；ビス (1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート (13.2 mg、18.2 μmol 、0.10 当量) を添加した。混合物を 60 °C で 2 時間撹拌した。完了すると、反応混合物に水 (5 mL) を添加し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、0.1% 酢酸条件) によって精製して、表題化合物 (60 mg、収率 45%) を得た；黄色の固体。

[1012]

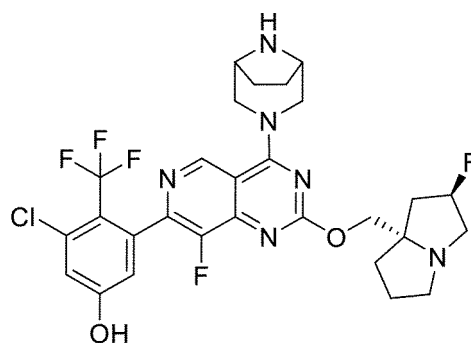
ステップ G. 3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール。MeCN (1 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-(3-クロロ-2-シクロプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (55 mg、75.6 μmol 、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、2 mL、106 当量) を添加した。混合物を 20 °C で 0.5 時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム：Shim-pack C18 150 × 25 × 10 μm 、移動相：[水 (0.225% FA) - ACN]、B% : 12% ~ 32%、9 分) によって精製して、表題化合物 (9.71 mg、収率 22%、1.7 HCOOH) を得た。黄色の固体；SFC 分析：カラム：Chiralpak IC-3 50 × 4.6 mm ID、3 μm 、移動相：CO₂ については相 A、および MeOH + CAN については相 B (0.05% DEA)、勾配溶出：CO₂ 中 50% MeOH + CAN (0.05% DEA)、流量：3 mL / 分、検出器：PDA、カラム温度：35 °C、背圧：100

パール; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.12 (s, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.62–5.40 (m, 1H), 4.85–4.75 (m, 2H), 4.63–4.52 (m, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.89 (br dd, $J=5.2, 13.6$ Hz, 2H), 3.85–3.74 (m, 1H), 3.73–3.62 (m, 2H), 3.39–3.32 (m, 1H), 2.68–2.42 (m, 2H), 2.40–2.31 (m, 1H), 2.30–2.19 (m, 2H), 2.16–1.96 (m, 5H), 1.89–1.79 (m, 1H), 0.62 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 0.07 (br d, $J=3.6$ Hz, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 583.3.

【1013】

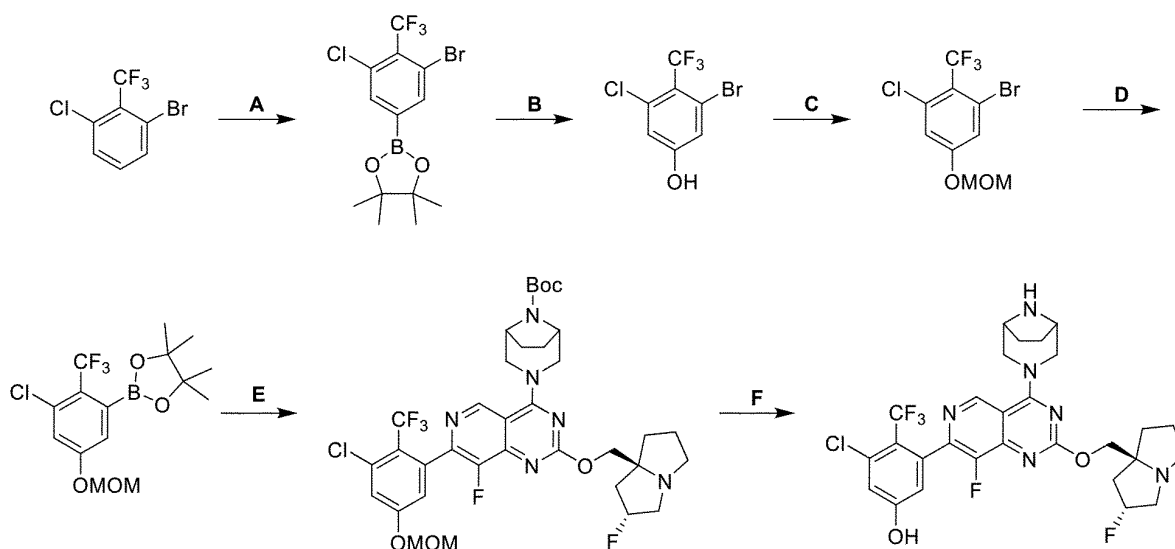
実施例 284

【化 494】



3-(4-(1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール

【化 495】



ステップ A. 2-(3-ブromo-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。THF (60 mL) 中の 1-ブromo-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (5.00 g、19.3 mmol、1.0 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (4.93 g、38.5 mmol、2.0 当量) の溶液に、dtbbpy (621 mg、2.31 mmol、0.12 当量) および $(\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod}))_2$ (1.28 g、1.93 mmol、0.1 当量) を、 N_2 下で添加し、混合物を 60°C で 2 時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮して、表題化合物 (12.0 g、粗製) を得ると、そ

れをさらに精製することなく次のステップで使用した。黒色の油。

【1014】

ステップB. 3-ブromo-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール。THF (100 mL) および H₂O (50 mL) 中の 2-(3-ブromo-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (12.0 g、31.1 mmol、1.0 当量) の溶液に、AcOH (74.8 g、1.25 mol、40.0 当量) および H₂O₂ (70.6 g、623 mmol、純度 30%、20.0 当量) を 10℃ で添加した。混合物を 10℃ で 1 時間攪拌した。完了後、混合物に水 (200 mL) および EtOAc (200 mL) を添加した。有機相を分離し、飽和 Na₂SO₃ (200 mL × 2) および次いで、ブライン (100 mL) で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (5.20 g、2 つのステップで収率 83%) を得た。黒色の油。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

10

【1015】

ステップC. 1-ブromo-3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン。DCM (70 mL) 中の 3-ブromo-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール (5.20 g、18.9 mmol、1.0 当量)、DIEA (7.33 g、56.7 mmol、3.0 当量) の混合物に、MOMCl (3.05 g、37.9 mmol、2.0 当量) を 0℃ で添加し、混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を水 (50 mL) でクエンチし、DCM (50 mL) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン (50 mL) で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 5 / 1) によって精製して、表題化合物 (4.05 g、収率 84%) を得た。白色の固体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)。

20

【1016】

ステップD. 2-(3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (10 mL) 中の 1-ブromo-3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.00 g、3.13 mmol、1.0 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.59 g、6.26 mmol、2.0 当量)、AcOK (923 mg、9.40 mmol、3.0 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (233 mg、318 μmol、0.1 当量) を、N₂ 下で添加し、混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和ブライン (20 mL) で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (600 mg、収率 52%) を得た。黒色の固体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

30

40

【1017】

ステップE. (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (2 mL) 中の (1R, 5S)-tert-

50

ブチル 3- (7-クロロ-8-フルオロ-2- (((2R, 7aS) -2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (25.0mg、45.4 μmol 、1.0当量)、2- (3-クロロ-5- (メトキシメトキシ) -2- (トリフルオロメチル) フェニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (20.0mg、54.6 μmol 、1.2当量)、および K_3PO_4 (1.5M、90.8 μL 、3.0当量) の混合物に、[2- (2-アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1+) ; ビス (1-アダマンチル) -ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (3.31mg、4.55 μmol 、0.1当量) を、 N_2 下で添加し、次いで、混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (10mL) で希釈し、次いで、酢酸エチル (2×15mL) を抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (14.0mg、収率 37%) を得た。黄色の油。LCMS [ESI, M+1] : 755.2.

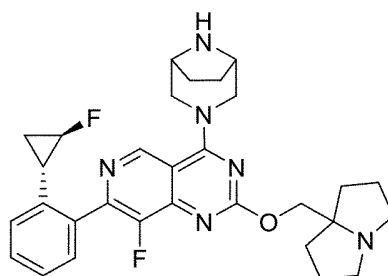
【1018】

ステップ F. 3- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- (((2R, 7aS) -2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) -5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノール。ACN (0.8mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル 3- (7- (3-クロロ-5- (メトキシメトキシ) -2- (トリフルオロメチル) フェニル) -8-フルオロ-2- (((2R, 7aS) -2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (40.0mg、53.0 μmol 、1.0当量) の溶液に、 $\text{HCl} \cdot \text{ジオキサン}$ (4M、1.6mL、121当量) を 0℃ で添加し、混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。混合物を 20℃ で濃縮して、残留物を得ると、次いで、飽和 NaHCO_3 を添加して、pH を 8 に調節した。混合物を MeOH (2mL) で希釈し、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge C18 150×50mm×10 μm 、移動相: [水 (10mM NH_4HCO_3) -ACN]、B% : 25% ~ 55%、10 分) によって精製して、表題化合物 (9.72mg、収率 29%) を得た。白色の固体。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ = 9.01 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.43-5.18 (m, 1H), 4.67-4.51 (m, 2H), 4.37-4.14 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.30-3.16 (m, 3H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.93-1.73 (m, 5H). LCMS [ESI, M+1] : 611.1.

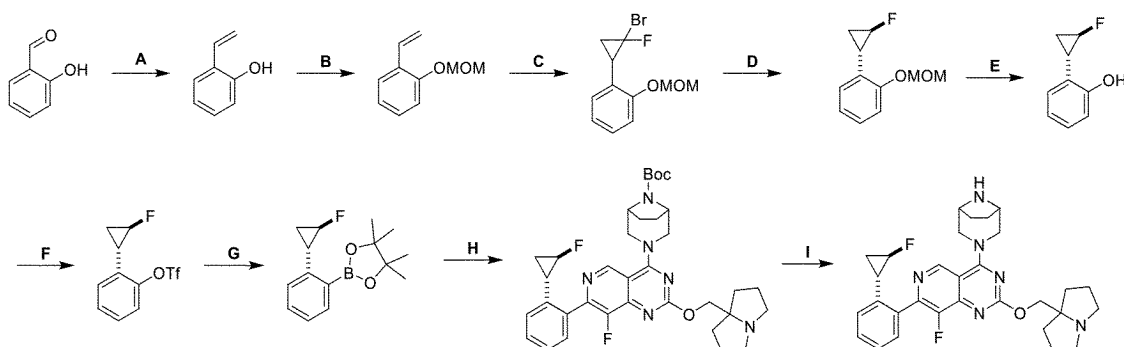
【1019】

実施例 285

【化 496】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(2-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)フェニル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン
【化497】



ステップA. 2-ビニルフェノール。THF (300 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (121 g、338 mmol、1.38 当量) の溶液に、*t*-BuOK (38.0 g、339 mmol、1.38 当量) を少しずつ添加した。混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。混合物を -70℃ まで冷却し、2-ヒドロキシベンズアルデヒド (30 g、246 mmol、26.1 mL、1.0 当量) を混合物に少しずつ添加した。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。完了すると、反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3×300 mL) で抽出した。有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=300：1~50：1) によって精製して、表題化合物 (71 g、粗製) を得た。黄色の固体；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.41 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.82 (td, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J=1.6, 18.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, J=1.6, 11.2 Hz, 1H)。【1020】

ステップB. 1-(メトキシメトキシ)-2-ビニルベンゼン。ジクロロメタン (500 mL) 中の 2-ビニルフェノール (60 g、499 mmol、1.0 当量) および DIEA (193 g、1.50 mol、261 mL、3.0 当量) の溶液に、MOMCl (40.2 g、499 mmol、37.9 mL、1.0 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 0~20℃ で 1 時間攪拌した。完了すると、反応混合物を水 (400 mL) でクエンチし、分離した。水層を酢酸エチル (3×400 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~20：1) によって精製して、表題化合物 (15 g、収率 18%) を得た。無色の油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.52 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.76 (dd, J=1.6, 18.0 Hz, 1H), 5.30 (dd, J=1.2, 11.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。【1021】

ステップC. 1-(2-ブromo-2-フルオロシクロプロピル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン。ジクロロメタン (140 mL) 中の 1-(メトキシメトキシ)-2-ビニルベンゼン (14.0 g、85.3 mmol、1.0 当量)、ジブromo (フルオロ)メタン (40.9 g、213 mmol、2.50 当量)、および TEBAc (971 mg、4.26 mmol、0.05 当量) の溶液に、H₂O (10.5 mL) 中の NaOH (20.5 g、512 mmol、6.0 当量) の溶液を、0℃ で、少しずつ添加した。混合

物を20℃で72時間撹拌した。完了後、水(200mL)を添加し、有機相を分離した。水層を酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 250mm×100mm×10μm、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:55ACN%~85ACN%、16分)によって精製して、表題化合物(13g、収率55%)を得た。茶色の固体;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=7.30-7.22(m, 1H), 7.17-7.07(m, 2H), 7.01-6.93(m, 1H), 5.33-5.23(m, 2H), 3.56-3.53(m, 3H), 2.97-2.82(m, 1H), 2.07-1.62(m, 2H); LCMS[ESI, M-31]:243.1.
【1022】

10

ステップD. 1-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン。THF(130mL)中の1-(2-ブromo-2-フルオロシクロプロピル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン(13g、47.3mmol、1.0当量)の溶液に、LiAlH₄(5.38g、142mmol、3.0当量)を0℃で添加した。混合物を0~20℃で2時間撹拌した。完了すると、反応混合物を飽和Na₂SO₄水溶液(16.2mL)でクエンチし、濾過した。フィルターケーキをTHF(3×30mL)で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Synergi Max-RP 250×50mm×10μm、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:38%~66%、20分)によって精製して、シス異性体(4g、収率41%)を得た。無色の油;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=7.25-7.18(m, 2H), 7.12(d, J=7.6Hz, 1H), 7.02-6.96(m, 1H), 5.26(s, 2H), 4.97-4.73(m, 1H), 3.53(s, 3H), 2.33-2.19(m, 1H), 1.36-1.12(m, 2H); LCMS[ESI, M-31]:165.2. および表題化合物2(2.6g、収率27%)。無色の油;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=7.22-7.14(m, 1H), 7.12-7.06(m, 1H), 6.93(td, J=1.2, 7.6Hz, 1H), 6.78(dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.77-4.51(m, 1H), 3.53(s, 3H), 2.73-2.58(m, 1H), 1.55-1.42(m, 1H), 1.16-1.05(m, 1H); LCMS[ESI, M-31]:165.2.
【1023】

20

30

ステップE. 2-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)フェノール。MeCN(2.5mL)中の1-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン(500mg、2.55mmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、5mL、7.85当量)を添加した。混合物を0℃で0.5時間撹拌した。完了すると、反応混合物を濃縮した。残留物のpHを、飽和NaHCO₃水溶液で約7に調節した。混合物を、酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(360mg、粗製)を得た。黄色の油。

40

【1024】

ステップF. 2-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)フェニル トリフルオロメタンスルホネート。ジクロロメタン(4mL)中の2-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)フェノール(350.00mg、2.30mmol、1.0当量)、4Å分子篩(100mg)、およびDIEA(1.19g、9.20mmol、1.60mL、4.0当量)の溶液に、Tf₂O(1.30g、4.60mmol、759μL、2.0当量)を-40℃で添加した。混合物を-40℃で0.5時間撹拌した。完了すると、反応混合物に水(5mL)を添加し、分離した。水層を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=20:1~3:1)によ

50

って精製して、表題化合物（450mg、収率68%）を得た。黄色の油；¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ=7.34–7.27（m，3H），7.01–6.93（m，1H），4.81–4.52（m，1H），2.67–2.51（m，1H），1.74–1.58（m，1H），1.19–1.09（m，1H）。

【1025】

ステップG. 2-（2-（トランス-2-フルオロシクロプロピル）フェニル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン。ジオキサン（3mL）中の2-（トランス-2-フルオロシクロプロピル）フェニル トリフルオロメタンスルホネート（200mg、704μmol、1.0当量）、4，4，5，5-テトラメチル-2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン（357mg、1.41mmol、2.0当量）、およびKOAc（276mg、2.81mmol、4.0当量）の溶液に、Pd（dppf）Cl₂（51.5mg、70.4μmol、0.1当量）を添加した。混合物を110℃で1時間攪拌した。完了すると、反応混合物に水（5mL）を添加し、酢酸エチル（3×5mL）で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18、0.1%ギ酸条件）によって精製して、表題化合物（160mg、収率87%）を得た。黄色の固体；¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ=7.78（dd，J=1.2，7.6Hz，1H），7.34（dt，J=1.6，7.6Hz，1H），7.20（dt，J=1.2，7.2Hz，1H），6.75（d，J=8.0Hz，1H），4.73–4.44（m，1H），3.27–3.09（m，1H），1.55–1.43（m，1H），1.13–1.02（m，1H）。

【1026】

ステップH. tert-ブチル3-（8-フルオロ-7-（2-（トランス-2-フルオロシクロプロピル）フェニル）-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン（3mL）中の（1R，5S）-tert-ブチル3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（220mg、413μmol、1.0当量）およびK₃PO₄（1.5M、825μL、3.0当量）の溶液に、Ad2nBuP-Pd-G3（cataCXium（登録商標）APdG3）（60.1mg、82.6μmol、0.2当量）および2-（2-（（1S，2R）-2-フルオロシクロプロピル）フェニル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（200mg、763μmol、1.85当量）を添加した。混合物を90℃で1時間攪拌した。完了すると、反応混合物を水（8mL）で希釈し、酢酸エチル（3×8mL）で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18、0.1%ギ酸条件）によって精製して、表題化合物（160mg、収率60%）を得た。黄色の固体；¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ=9.03（s，1H），7.46（d，J=7.6Hz，1H），7.42–7.31（m，2H），7.02（d，J=7.6Hz，1H），4.65–4.26（m，5H），4.24–4.15（m，2H），3.80–3.55（m，2H），3.19–3.05（m，2H），2.73–2.59（m，2H），2.58–2.45（m，1H），2.17–2.06（m，2H），2.00–1.93（m，2H），1.93–1.83（m，4H），1.81–1.75（m，2H），1.72–1.64（m，2H），1.53（s，9H），1.42–1.30（m，1H），1.06–0.96（m，1H）；LCMS [ESI，M+1]：633.5。

【1027】

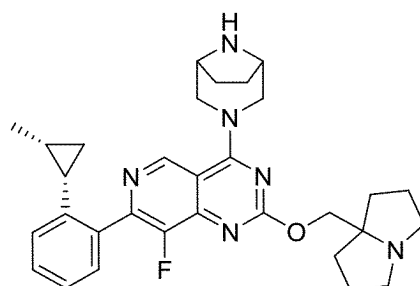
ステップI. 4-（（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-7-（2-（トランス-2-フルオロシクロプロピル）フ

エニル) - 2 - ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。MeCN(1mL)中のtert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(2-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)フェニル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150mg、237 μ mol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、3mL、50.6当量)を添加した。混合物を10℃で0.5時間攪拌した。完了すると、反応混合物を濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Unisil 3-100 C18 ultra 150 $\times$ 50mm $\times$ 3 μ m、移動相:[水(0.225%FA)-ACN]、B%:1%~30%、10分)によって精製して、表題化合物(5.44mg、収率4.2%)を得た。黄色の固体;¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ =9.18(s,1H),7.48-7.34(m,3H),7.09(d,J=7.6Hz,1H),4.83-4.76(m,2H),4.68(s,2H),4.66-4.45(m,1H),4.07(br s,2H),3.96-3.87(m,2H),3.76-3.65(m,2H),3.31-3.25(m,2H),2.40-2.28(m,3H),2.28-2.16(m,4H),2.15-2.03(m,4H),2.01-1.94(m,2H),1.38-1.25(m,1H),1.15-1.06(m,1H);LCMS[ESI,M+1]:533.3.

【1028】

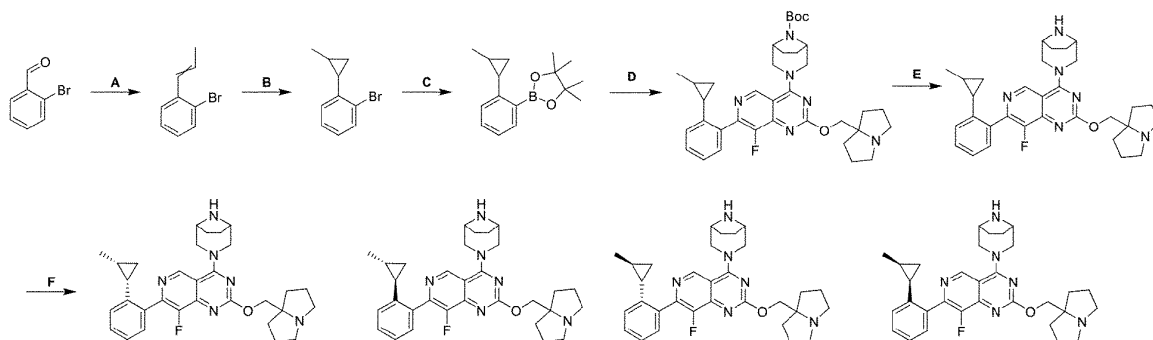
実施例286

【化498】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-((1S,2R)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化499】



ステップA. 1-ブロモ-2-(プロプ-1-エン-1-イル)ベンゼン。THF(200mL)中のエチルトリフェニルホスホニウムブロミド(55.4g、149mmol、1.38当量)の溶液に、t-BuOK(16.7g、149mmol、1.38当量)を添加した。反応混合物を25℃で30分間攪拌した。次いで、2-ブロモベンズアルデヒド(20g、108mmol、12.5mL、1当量)を、反応混合物に添加した。

溶液を25℃で3時間攪拌した。反応物を、減圧下で濃縮して、THFを除去した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（カラム高さ：250mm、直径：100mm、200～300メッシュシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0）によって精製して、表題化合物（12g、粗製）を得た。白色の油。¹H NMR（400MHz，CDCl₃-d） δ ＝7.62－7.52（m，1H），7.52－7.25（m，2H），7.14－7.04（m，1H），6.78－6.47（m，1H），6.25－5.86（m，1H），1.94（dd，J＝1.6，6.8Hz，1H），1.80（dd，J＝1.6，7.2Hz，2H）。

【1029】

ステップB．1-ブromo-2-（2-メチルシクロプロピル）ベンゼン。新鮮に蒸留したDCM（100mL）に、ZnEt₂（1M、96.4mL、2当量）をN₂下で添加し、溶液を0℃まで冷却した。次いで、TFA（11.0g、96.4mmol、7.14mL、2当量）を、シリンジを介して反応物に非常にゆっくりと添加した。混合物を20分間攪拌した後、CH₂I₂（25.8g、96.4mmol、7.78mL、2当量）を添加した。さらに20分間攪拌した後、1-ブromo-2-（プロプ-1-エン-1-イル）ベンゼン（9.50g、48.2mmol、1当量）を添加し、25℃で16時間攪拌した。混合物を水（20mL）に注ぎ入れ、10分間攪拌した。水相を酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（3×20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（カラム高さ：250mm、直径：100mm、200～300メッシュシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0）によって精製して、残留物を得た。次いで、残留物を、分取HPLC（TFA条件）によって精製して、表題化合物（1g、4.60mmol、収率10%）を得た。黄色の油。

【1030】

ステップC．4，4，5，5-テトラメチル-2-（2-（2-メチルシクロプロピル）フェニル）-1，3，2-ジオキサボロラン。ジオキサン（10mL）中の1-ブromo-2-（2-メチルシクロプロピル）ベンゼン（950mg、4.50mmol、1当量）および4，4，5-トリメチル-2-（4，4，5-トリメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン（1.52g、6.75mmol、1.5当量）の混合物に、AcOK（884mg、9.00mmol、2当量）およびPd（dppf）Cl₂（330mg、450μmol、0.1当量）を、N₂下で一度に添加した。混合物を100℃まで加熱し、3時間攪拌した。完了後、混合物を25℃まで冷却し、40℃で、減圧下で濃縮した。残留物を水（20mL）に注ぎ入れた。水相を酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、分取HPLC（FA条件）によって精製して、表題化合物（580mg、粗製）を得た。茶色の油；LCMS [ESI，M+3]：259.2。

【1031】

ステップD．（1R，5S）-tert-ブチル3-（8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル）メトキシ）-7-（2-（2-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。（1R，5S）-tert-ブチル3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル）メトキシ）ピリド[4，3-d]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（454mg、852μmol、1当量）、ジオキサン（10mL）、およびH₂O（2mL）の混合物に、Pd（dppf）Cl₂（62.4mg、85.2μmol、0.1当量）およびCs₂CO₃（555mg、1.70mmol、2当量）を、N₂下で、25℃で一度に添加した。次いで、4，4，5，5-テトラメチル-2-〔2-（2-メチルシクロプロピル）フェニル〕-1，3，2-ジオキサボロラン（330mg、1.28mmol、1.5当量）を添加した。反

応物を 90℃まで加熱し、2時間攪拌した。混合物を 25℃まで冷却し、40℃で、減圧下で濃縮した。残留物を水 (20 mL) に注ぎ入れた。水相を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (FA 条件) によって精製して、表題化合物 (270 mg、収率 46%) を得た。茶色の固体; LCMS [ESI, M-100]: 629.3

【1032】

ステップ E. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-(2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。MeCN (5 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-(2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (270 mg、429 μmol、1 当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4 M、5 mL、46.6 当量) を 0℃で添加し、20℃で 1 時間攪拌した。混合物を、20℃で、減圧で濃縮して、粗表題化合物を得た。

【1033】

ステップ F. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-((1S, 2R)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (実施例 286)。4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-((1R, 2R)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (実施例 288)。4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-((1S, 2S)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (実施例 289)。4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-((1R, 2S)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (実施例 287)。立体異性体の混合物を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm×30 mm, 10 μm)、移動相: [0.1% NH₃H₂O IPA]、B%: 55%~55%、50 分; 180 分) によって精製して、ピーク 3 (R_t=6.440) およびピーク 4 (R_t=7.435) を得、ピーク 3 を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm、移動相: [水 (0.225% FA)-ACN]、B%: 8%~38%、8.5 分) によって精製して、実施例 289 (14.8 mg、23.2 μmol、収率 5%) を得た。灰色がかった白色のガム; LCMS [ESI, M+1]: 529.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=9.08 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.71-4.57 (m, 5H), 3.96-3.74 (m, 7H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 1H), 0.93 (m, 4H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.61-0.53 (m, 1H)。ピーク 4 を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm、移動相: [水 (0.225% FA)-ACN]、B%: 8%~38%、8.5 分) によって精製して、実施例 287 (5.39 mg、8.61 μmol、収率 2%) を得た。灰色がかった白色のガム; ¹H NMR (400

10

20

30

40

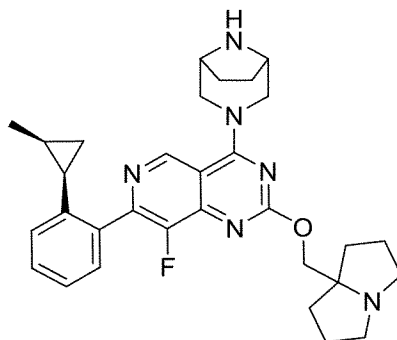
50

MHz, CDCl₃-d) δ =9.05 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.38 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 4H), 3.91-3.66 (m, 6H), 2.89 (td, J=6.4, 11.2 Hz, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 6H), 0.94-0.79 (m, 2H), 0.65 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.39 (q, J=5.2 Hz, 1H). LCMS [ESI, M+1]: 529.2. 他の2つのピークを、SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm×30mm、10 μ m)、移動相: [0.1% NH₃·H₂O IPA]、B%: 25%~25%、14.2分; 241分) によって精製して、ピーク1 (R_t=3.964) およびピーク2 (R_t=5.402) を得た。次いで、ピーク1を、分取HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μ m、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 10%~40%、8.5分) によって精製して、実施例286 (4.22mg、6.65 μ mol、収率2%) を得た。黄色のガム; LCMS [ESI, M+1]: 529.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ =9.07 (s, 1H), 8.38 (br s, 2H), 7.46-7.31 (m, 3H), 7.29 (br s, 1H), 4.69-4.57 (m, 4H), 3.88-3.78 (m, 6H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 6H), 0.93-0.82 (m, 2H), 0.65 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.44-0.36 (m, 1H). ピーク2を、分取HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μ m、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 10%~40%、8.5分) によって精製して、実施例288 (11.4mg、19.8 μ mol、収率5%) を得た。白色の固体; LCMS [ESI, M+1]: 529.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ =9.05 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.65-4.36 (m, 4H), 3.74-3.36 (m, 6H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.81 (br s, 6H), 0.92 (d, J=1.6 Hz, 3H), 0.92-0.81 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 1H).

【1034】

実施例287

【化500】



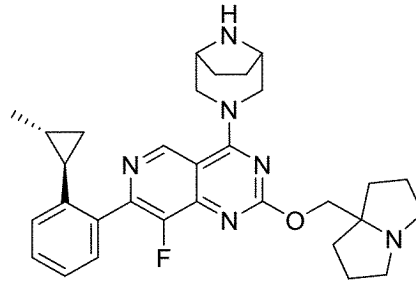
4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7 α -イル)メトキシ)-7-(2-((1R, 2S)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン。

実施例286の合成を参照されたい。

【1035】

実施例288

【化501】



10

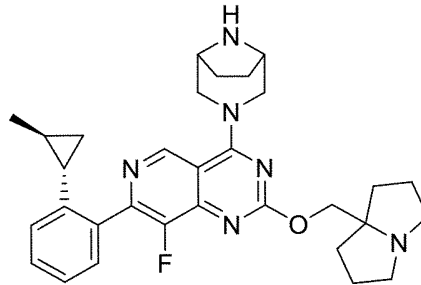
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-
8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-
-(2-((1R, 2R)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド[4, 3-d
]ピリミジン

実施例286の合成を参照されたい。

【1036】

実施例289

【化502】



20

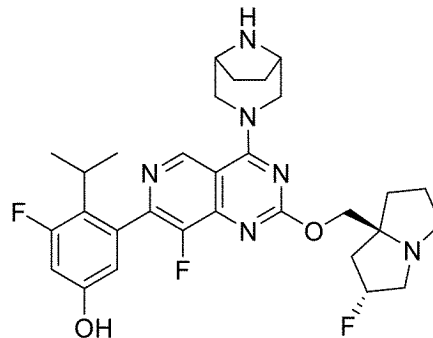
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-
8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-
-(2-((1S, 2S)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド[4, 3-d
]ピリミジン

実施例286の合成を参照されたい。

【1037】

実施例290

【化503】



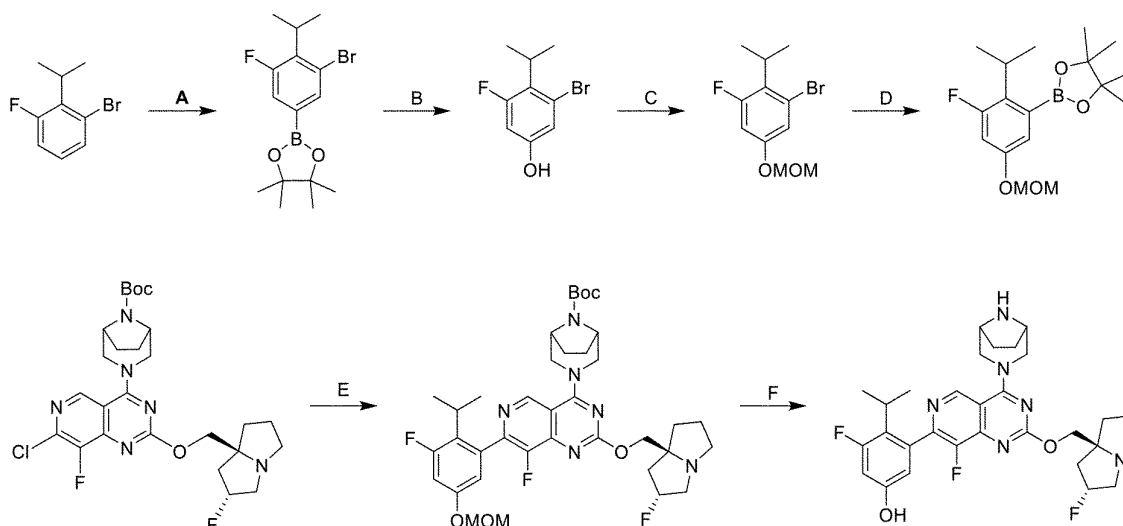
40

3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-
8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピ

50

ロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)
)-5-フルオロ-4-イソプロピルフェノール

【化504】



ステップA. 2-(3-ブromo-5-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ヘキサン(20mL)中の1-ブromo-3-フルオロ-2-イソプロピルベンゼン(1.83g、8.43mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(3.24g、25.3mmol、3.67mL、3.0当量)、(Ir(OMe)(cod))₂(559mg、843μmol、0.10当量)、および4-tert-ブチル-2-(4-tert-ブチル-2-ピリジル)ピリジン(271mg、1.01mmol、0.12当量)の混合物を、N₂下で、60℃で2時間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮して、表題化合物(14.77g、粗製)を得た。茶色の油。

【1038】

ステップB. 3-ブromo-5-フルオロ-4-イソプロピルフェノール。H₂O(74mL)およびTHF(148mL)中の2-(3-ブromo-5-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(14.8g、粗製)の混合物に、AcOH(77.7g、1.29mol、74mL)およびH₂O₂(46.4g、409mmol、39.3mL、純度30%)を0℃で添加した。混合物を15℃で0.5時間撹拌した。完了後、混合物を、飽和Na₂SO₃溶液(200mL)によってクエンチし、酢酸エチル(150mL)で希釈した。有機層を分離した。水相を酢酸エチル(100mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=20:1~10:1)によって精製して、表題化合物(2.67g、粗製)を得た。黄色の油；LCMS[ESI, M+1]:233.1。

【1039】

ステップC. 1-ブromo-3-フルオロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)ベンゼン。ジクロロメタン(30mL)中の3-ブromo-5-フルオロ-4-イソプロピルフェノール(2.67g、粗製)の混合物に、DIEA(4.44g、34.4mmol、5.99mL)およびMOMCl(1.63g、20.2mmol、1.54mL)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間撹拌した。完了後、混合物を、水(10mL)でクエンチし、次いで、分離した。水相をジクロロメタン(20mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(1.15g、3つのステップ

で収率16%)を得た。黄色の油; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.06 (br t, J = 2.0, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.46–3.40 (m, 1H), 1.32 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

【1040】

ステップD. 2-[3-フルオロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン(12 mL)中の1-ブromo-3-フルオロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)ベンゼン(600 mg、2.17 mmol、1.0当量)および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.10 g、4.33 mmol、2.0当量)の混合物に、KOAc(637 mg、6.50 mmol、3.0当量)を添加した。混合物を脱気し、次いで、Pd(dppf) Cl_2 (158 mg、216 μmol 、0.10当量)を N_2 下で添加した。混合物を、 N_2 下で、110°Cで1時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(10 mL)および水(15 mL)で希釈し、有機層を分離した。水相を酢酸エチル(10 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(15 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA、0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(413 mg、収率34%)を得た。茶色の固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 13.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.62–3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.35 (s, 12H), 1.32–1.31 (m, 3H), 1.31–1.29 (m, 3H).

【1041】

ステップE. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン(3 mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150 mg、272 μmol 、1.0当量)、2-[3-フルオロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(176 mg、544 μmol 、2当量)、および K_3PO_4 (H_2O 中1.5 M、544 μL 、3.0当量)の混合物に、 $\text{Ad}_2\text{nBuP-Pd-G3}$ (19.7 mg、27.2 μmol 、0.10当量)を N_2 下で添加した。混合物を、 N_2 下で、90°Cで1時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(6 mL)および水(8 mL)で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル(8 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(8 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(59 mg、収率30%)を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M / 2+1, M+1]: 357.4, 713.3.

【1042】

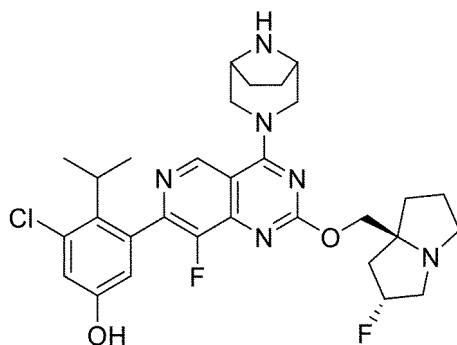
ステップF. 3-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロ-4-イソプロピルフェノール。MeCN(0.5 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-((2R, 7aS)-2

ーフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(45.0mg、63.1 μ mol、1.0当量)の混合物に、HCl・ジオキサン(4M、1mL、63当量)を10℃で添加した。混合物を10℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。次いで、pH値を、飽和Na₂CO₃溶液で9に調節し、混合物を濾過して(固体をメタノールで洗浄した)、真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Waters Xbridge C18 150×50mm×10 μ m、移動相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%:40%~70%、10分)によって精製して、表題化合物(19.5mg、収率54%)を得た。白色の固体;¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ =9.03(d,J=3.2Hz,1H),6.61(dt,J=2.8,13.6Hz,1H),6.55-6.50(m,1H),5.30(d,J=54.8Hz,1H),4.64-4.57(m,2H),4.31-4.20(m,2H),3.72-3.61(m,4H),3.29-3.18(m,3H),3.06-2.97(m,1H),2.68-2.60(m,1H),2.33-2.13(m,3H),1.99(br s,2H),1.91-1.74(m,5H),1.31-1.20(m,6H).¹⁹F NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ =-113.963,-140.053,-173.647.SFC条件:「カラム:Chiralcel OD-3 50×4.6mm ID、3 μ m、移動相:CO₂については相A、およびMeOH+ACNについては相B(0.05%DEA)、勾配溶出:CO₂中50%MeOH+ACN(0.05%DEA)、流量:3mL/分、検出器:PDA、カラム温度:35℃、背圧:100バール」LCMS[ESI,M/2+1,M+1]:285.4,569.2.

【1043】

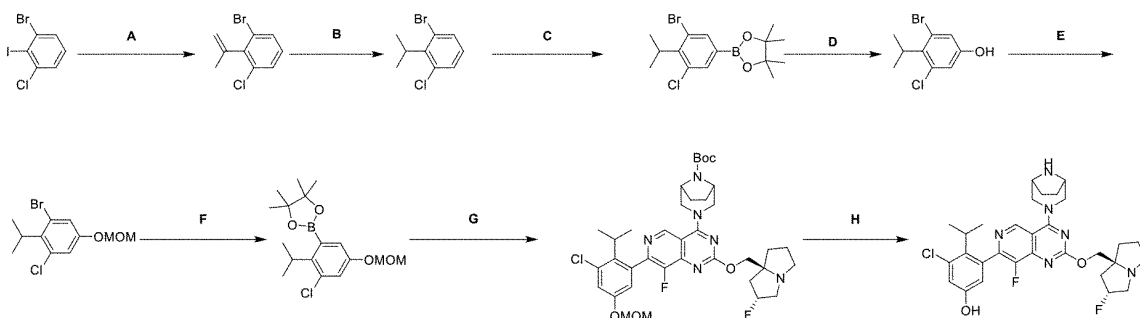
実施例291

【化505】



3-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロ-4-イソプロピルフェノール

【化506】



ステップA. 1-ブロモ-3-クロロ-2-(プロプ-1-エン-2-イル)ベンゼン。ジオキサン(90 mL)およびH₂O(30 mL)中の1-ブロモ-3-クロロ-2-ヨードベンゼン(5 g、15.7 mmol、1.0当量)、2-イソプロピル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.91 g、17.3 mmol、1.1当量)、Pd(dppf)Cl₂(576 mg、787 μmol、0.05当量)、K₃PO₄(10.0 g、47.2 mmol、3.0当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、90℃で5時間撹拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル)によって精製して、表題化合物(2.7 g、収率74%)を得た。無色の油、¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ=7.50(dd, J=0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.35(dd, J=0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.05(t, J=8.0 Hz, 1H), 5.40-5.34(m, 1H), 4.92(s, 1H), 2.07-2.02(m, 3H)。

【1044】

ステップB. 1-ブロモ-3-クロロ-2-イソプロピルベンゼン。酢酸エチル(20 mL)中の1-ブロモ-3-クロロ-2-(プロプ-1-エン-2-イル)ベンゼン(1 g、4.32 mmol、1.0当量)の溶液に、PtO₂(200 mg)をN₂下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物を、H₂(15 psi)下で、20℃で0.5時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル)によって精製して、表題化合物(760 mg、収率75%)を得た。無色の油；¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ=7.57-7.49(m, 1H), 7.39-7.29(m, 1H), 7.03(t, J=8.0 Hz, 1H), 3.92(br s, 1H), 1.42(d, J=7.2 Hz, 6H)。

【1045】

ステップC. 2-(3-ブロモ-5-クロロ-4-イソプロピルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ヘキサン(20 mL)中の1-ブロモ-3-クロロ-2-イソプロピルベンゼン(1 g、4.28 mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.64 g、12.8 mmol、1.86 mL、3.0当量)、(Ir(OMe)(cod))₂(170 mg、256 μmol、0.06当量)、4-tert-ブチル-2-(4-tert-ブチル-2-ピリジル)ピリジン(80.4 mg、299 μmol、0.07当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、70℃で10時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、表題化合物(1.54 g、粗製)を得た。茶色の固体。

【1046】

ステップD. 3-ブロモ-5-クロロ-4-イソプロピルフェノール。THF(24 mL)およびH₂O(12 mL)中の2-(3-ブロモ-5-クロロ-4-イソプロピルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.4 g、6.68 mmol、1.0当量)の溶液に、AcOH(25.2 g、419 mmol、24 mL、62.8当量)およびH₂O₂(5.90 g、52.0 mmol、5 mL、7.79当量)を添加した。混合物を0℃で0.5時間撹拌した。反応混合物を、飽和NaHSO₃溶液(30 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~5/1)によって精製して、表題化合物(1 g、収率60%)を得た。無色の油；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ=7.02(d, J=2.4 Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 3.78(br s, 1H),

1. 39 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

【1047】

ステップE. 1-ブロモ-3-クロロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)ベンゼン。DCM (20 mL) 中の3-ブロモ-5-クロロ-4-イソプロピルフェノール (1 g, 4.01 mmol, 1.0 当量) の溶液に、DIEA (1.29 g, 10.0 mmol, 1.75 mL, 2.5 当量) およびMOMCl (0.87 g, 10.8 mmol, 820 μ L, 2.70 当量) を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (3×30 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~5/1) によって精製して、表題化合物 (800 mg、収率68%) を得た。無色の油; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

10

【1048】

ステップF. 2-(3-クロロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (2 mL) 中の1-ブロモ-3-クロロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)ベンゼン (200 mg, 681 μ mol, 1.0 当量)、Pin2B2 (432 mg, 1.70 mmol, 2.5 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (49.8 mg, 68.1 μ mol, 0.1 当量)、KOAc (200 mg, 2.04 mmol, 3.0 当量) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、110℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取TLC (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1) によって精製して、表題化合物 (130 mg、収率56%) を得た。無色の油; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 12H), 1.36 (s, 3H).

20

30

【1049】

ステップG. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(3-クロロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (2 mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (40 mg, 72.5 μ mol, 1.0 当量)、2-(3-クロロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (37.1 mg, 108 μ mol, 1.5 当量)、K₃PO₄ (H₂O中1.5 M、145 μ L, 3.0 当量)、APhos Pd G3 (4.61 mg, 7.26 μ mol, 0.1 当量) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×10 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1%ギ酸) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (40 mg、収率74%) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M

40

50

+1] : 729.5.

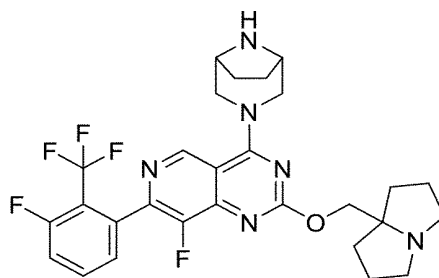
【1050】

ステップH. 3-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロ-4-イソプロピルフェノール。ACN(0.5mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(3-クロロ-2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(35mg、47.9μmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、700μL)を添加した。混合物を20℃で0.5時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、飽和NaHCO₃水溶液(0.5mL)で希釈し、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm、移動相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 30%~60%、10分)によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物(11.8mg、収率40%)を得た。白色の固体; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=8.93(s, 1H), 6.87(d, J=2.4Hz, 1H), 6.54(d, J=2.4Hz, 1H), 5.40-5.13(m, 1H), 4.52(br d, J=12.0Hz, 2H), 4.20(d, J=10.4Hz, 1H), 4.14(d, J=10.0Hz, 1H), 3.72-3.52(m, 4H), 3.31-3.10(m, 3H), 3.04-2.86(m, 2H), 2.27-2.09(m, 3H), 2.00-1.74(m, 7H), 1.24(br d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS[ESI, M+1]: 585.2.

【1051】

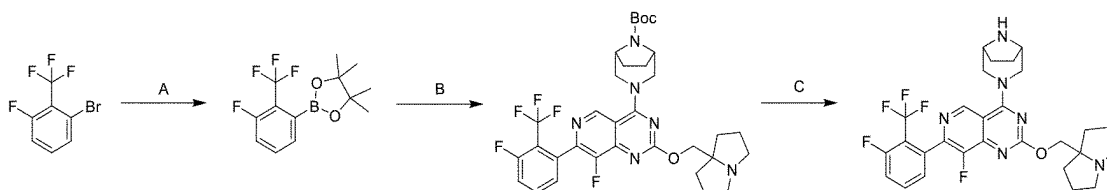
実施例292

【化507】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化508】



ステップA. 2-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン(10mL)中の1-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1g、4.12mmo

l、1当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(2.62 g、10.3 mmol、2.5当量)、KOAc(1.21 g、12.4 mmol、3当量)、およびPd(dppf)Cl₂(301 mg、412 μmol、0.1当量)の混合物を、110℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×10 mL)、合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1、R_f=0.42)によって精製して、表題化合物(0.7 g、収率59%)を得た。黄色の油;¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ=7.43 (dt, J=5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 1.30 (s, 12H)。
【1052】

ステップB. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(2 mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(100 mg、188 μmol、1当量)、2-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(109 mg、375 μmol、2当量)、K₃PO₄(H₂O中1.5 M、375 μL、3当量)および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+);ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン;メタンスルホネート(13.7 mg、18.8 μmol、0.1当量)の混合物を、60℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を水(5.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×5.0 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA、0.1%)/アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(110 mg、収率88%)を得た。黄色の油;LCMS[ESI, M+1]:661.3。
【1053】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。HCl・ジオキサン(4 M、2 mL、55.6当量)およびアセトニトリル(1 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(95 mg、144 μmol、1当量)の混合物を、25℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:3-Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm、移動相:[水(0.225% FA)-ACN]、B%:9%~29%、8分)によって精製して、表題化合物(25.6 mg、収率27%、2 FA)を得た。白色の固体;¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ=9.14 (s, 1H), 7.82 (dt, J=5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.36 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.77 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.05 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.27-1.94 (m, 10H);LCMS[ESI, M+1]:561.3。

10

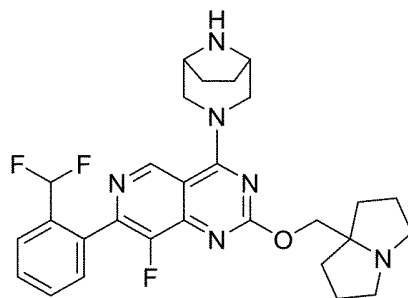
20

30

40

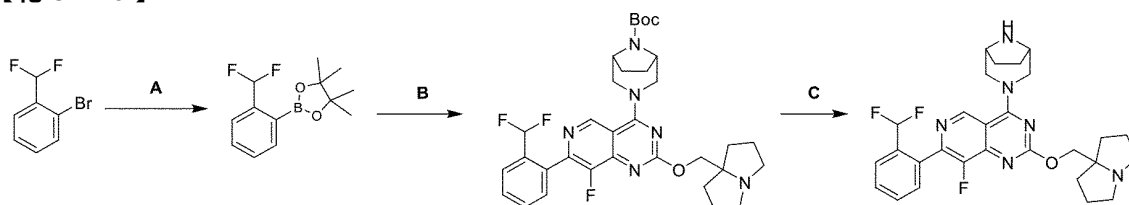
50

【1054】
 実施例293
 【化509】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン
 【化510】



20

ステップA. 2-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン(4 mL)中の1-ブromo-2-(ジフルオロメチル)ベンゼン(500 mg、2.42 mmol、1.0当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(920 mg、3.62 mmol、1.5当量)、AcOK(711 mg、7.24 mmol、3.0当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(177 mg、242 μmol、0.1当量)をN₂下で添加し、混合物を100℃で3時間撹拌した。完了後、反応溶液を酢酸エチル8 mLで希釈し、濾過し、ブライン8 mLで洗浄し、酢酸エチル5 mLで抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(450 mg、収率69%)を得た。黄色の油；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d)
 δ = 7.78 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 1.25 (s, 12H)。

30

【1055】

ステップB. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(1.5 mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(100 mg、188 μmol、1.0当量)、2-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(95.3 mg、375 μmol、2.0当量)、K₃PO₄(1.5 M、374 μL、3.0当量)の溶液に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+)；ビス(1-アダマンチル)-ブチル-

40

50

ホスファン；メタンスルホネート（13.7mg、18.8 μ mol、0.1当量）をN₂下で添加し、混合物を60℃で2時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル5mLで希釈し、飽和ブライン5mLで洗浄した。水層を酢酸エチル5mLで抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（FA 0.1%）／アセトニトリル〕によって精製して、表題化合物（75.0mg、収率64%）を得た。黄色の固体；LCMS〔ESI, M+1〕：625。

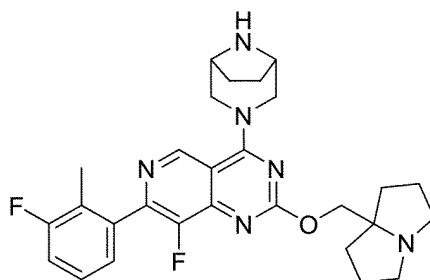
【1056】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。ACN(1mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(65.0mg、104 μ mol、1.0当量)の溶液に、HCl／ジオキサン(4M、2mL、76.9当量)を0℃で添加し、混合物を0℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を25℃で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム：Unisil 3-100 C18 ultra 150×50mm×3 μ m、移動相：〔水(0.225%FA)-ACN〕、B%：1%~30%、10分)によって精製して、表題化合物(31.45mg、収率49%、2FA)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ =9.05(s, 1H), 7.87-7.82(m, 1H), 7.60(d, J=3.2Hz, 3H), 7.15-6.86(m, 1H), 4.67(s, 2H), 4.61(br d, J=12.4Hz, 2H), 3.98-3.87(m, 4H), 3.84-3.76(m, 2H), 3.00-2.88(m, 2H), 2.42-2.31(m, 2H), 2.26-2.16(m, 2H), 2.14-1.84(m, 8H)。LCMS〔ESI, M+1〕：525。

【1057】

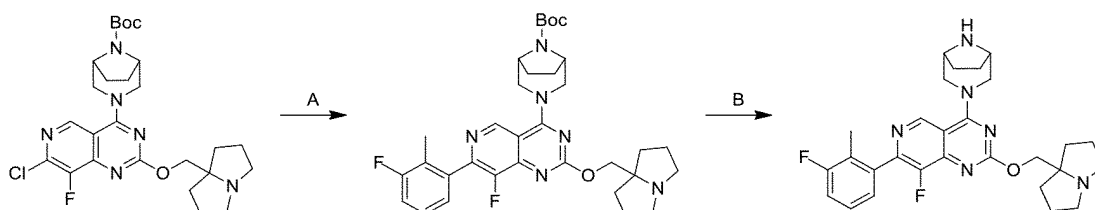
実施例294

【化511】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化512】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-*tert*-ブチル 3-(8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(ヘキサヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (2 mL) 中の (1*R*, 5*S*)-*tert*-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、187 μ mol、1.0 当量)、(3-フルオロ-2-メチルフェニル)ボロン酸 (43.3 mg、281 μ mol、1.5 当量)、 K_3PO_4 (H_2O 中の 1.5 M、375 μ L、3.0 当量)、および [2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム (1+); ビス(1-アダマンチル)-ブチルホスファン; メタンスルホネート (13.7 mg、18.8 μ mol、0.1 当量) の混合物を、60°C で 2 時間撹拌した。完了後、混合物を水 (5.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (105 mg、収率 91%) を得た。黄色の油; LCMS [ESI, $M+1$]: 607.4.

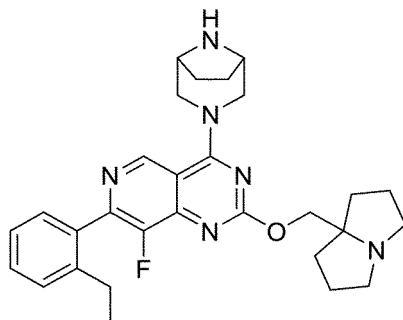
【1058】

ステップB. 4-((1*R*, 5*S*)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(ヘキサヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン。(1*R*, 5*S*)-*tert*-ブチル 3-(8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(ヘキサヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (95 mg、157 μ mol、1.0 当量)、HCl・ジオキサン (4 M、2 mL、51.1 当量)、およびアセトニトリル (1 mL) の混合物を、25°C で 0.5 時間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μ m、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 6%~26%、8 分) によって精製して、表題化合物 (15.1 mg、収率 16%、2 FA) を得た。白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 9.15 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.80 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.92 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.26 - 2.05 (m, 11H), 2.02 - 1.95 (m, 2H); LCMS [ESI, $M+1$]: 507.3.

【1059】

実施例 295

【化 513】



10

20

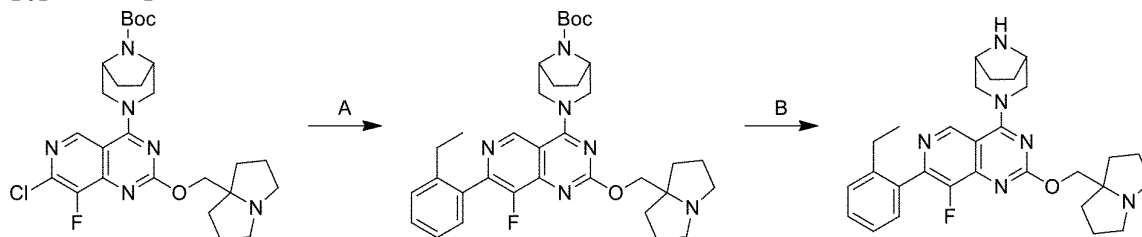
30

40

50

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-エチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化514】



10

ステップA. (tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2-エチルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(2.28mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(100mg、188μmol、1.0当量)、(2-エチルフェニル)ボロン酸(56.3mg、375μmol、2.0当量)、およびK₃PO₄(1.5M、375μL、3.0当量)の混合物に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+)；ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート(13.7mg、18.8μmol、0.10当量)をN₂下で添加した。混合物を60℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(2mL)および水(3mL)で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル(3mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(4mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%)／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(70mg、収率61%)を得た。茶色の固体。LCMS[ESI, M/2+1, M+1]: 302.4, 603.4.

20

【1060】

30

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-エチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。MeCN(1mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2-エチルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(65mg、108μmol、1.0当量)の混合物に、HCl・ジオキサン(4M、2mL、74当量)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: 3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 7%~27%、8分)によって精製して、表題化合物(23.0mg、収率37%、1.5FA)を得た。灰色がかった白色の固体。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ=9.14(s, 1H), 7.49-7.41(m, 2H), 7.37-7.31(m, 2H), 4.84-4.78(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.13(br s, 2H), 3.95(br d, J=13.6Hz, 2H), 3.76-3.68(m, 2H), 3.31-3.25(m, 2H), 2.60(q, J=7.6Hz, 2H), 2.39-2.31(m, 2H), 2.28-2.16(m, 4H), 2.15-2.07(m, 4H), 2.05-1.98(m, 2H), 1.08(t, J=7.6Hz, 3H). LCMS[ESI, M/2+1, M+1]: 252.3, 503.3.

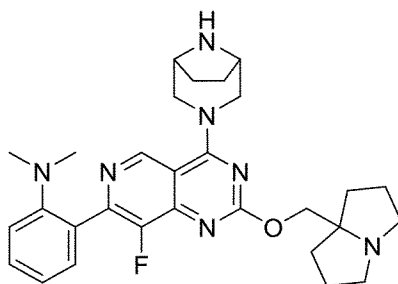
40

50

【1061】

実施例296

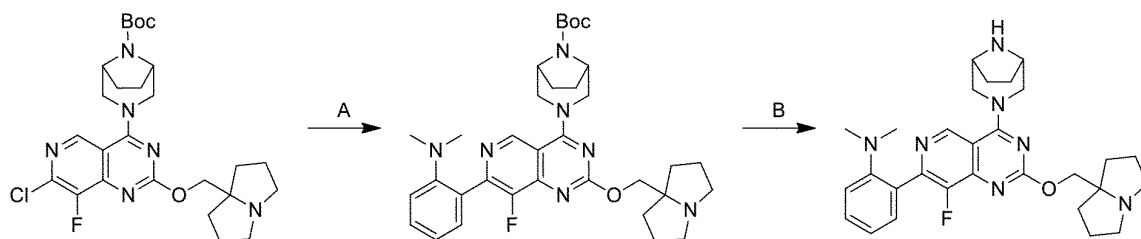
【化515】



10

2-(4-(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoropyridin-4-yl)-N,N-dimethylaniline

【化516】



20

ステップA. (1R,5S)-tert-butyl 3-(7-(2-(dimethylamino)phenyl)-8-fluoropyridin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate. THF (2.28 mL) 中の (1R,5S)-tert-butyl 3-(7-(2-(dimethylamino)phenyl)-8-fluoropyridin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate (100 mg, 188 μmol, 1.0 当量)、N,N-dimethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)aniline (92.7 mg, 375 μmol, 2.0 当量)、および K₃PO₄ (1.5 M, 375 μL, 3.0 当量) の混合物に、[2-(2-aminophenyl)phenyl]パラジウム(1+)；ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート (13.7 mg, 18.8 μmol, 0.1 当量) を N₂ 下で添加した。混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (2 mL) および水 (3 mL) で希釈し、有機層を分離した。水相を酢酸エチル (3 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (4 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (96 mg、収率 82%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M/2+1, M+1] : 309.9, 618.4.

30

40

【1062】

ステップB. 2-(4-(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoropyridin-4-yl)-N,N-dimethylaniline. MeCN (1 mL) 中の (1R,5S)-tert-butyl 3-(7-(2-(dimethylamino)phenyl)-8-fluoropyridin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate (100 mg, 188 μmol, 1.0 当量)、N,N-dimethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)aniline (92.7 mg, 375 μmol, 2.0 当量)、および K₃PO₄ (1.5 M, 375 μL, 3.0 当量) の混合物に、[2-(2-aminophenyl)phenyl]パラジウム(1+)；ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート (13.7 mg, 18.8 μmol, 0.1 当量) を N₂ 下で添加した。混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (2 mL) および水 (3 mL) で希釈し、有機層を分離した。水相を酢酸エチル (3 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (4 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (96 mg、収率 82%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M/2+1, M+1] : 309.9, 618.4.

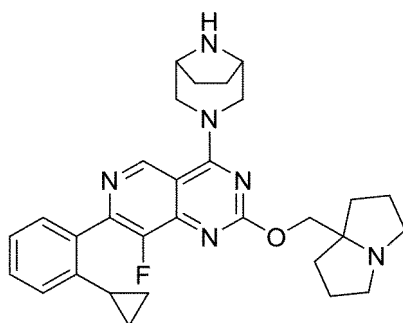
50

ビスクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (91.0 mg、147 μ mol、1.0 当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4 M、2 mL、54.0 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 0% ~ 20%、8 分) によって精製して、表題化合物 (19.4 mg、収率 21%、2 FA) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.14 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 4.80 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.94 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H). LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 259.9, 518.3.

【1063】

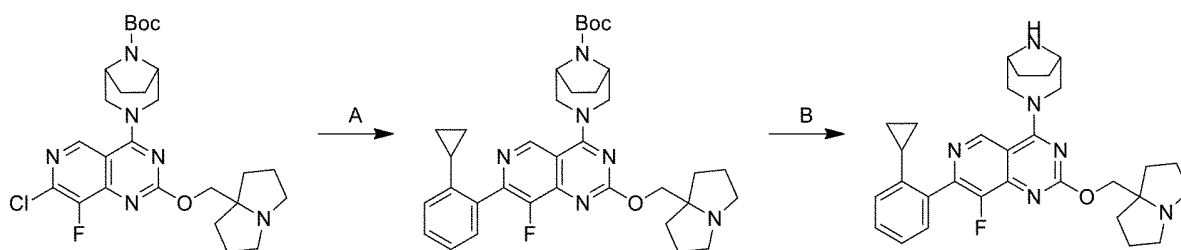
実施例 297

【化 517】



4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビスクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 7-(2-シクロプロピルフェニル) - 8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン

【化 518】



ステップ A. (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(2-シクロプロピルフェニル) - 8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3,8-ジアザビスクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。THF (1.5 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3,8-ジアザビスクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、188 μ mol、1.0 当量)、(2-シクロプロピルフェニル) ボロン酸 (61.0 mg、377 μ mol、2.01 当量) の混合物に、K₃PO₄ (1.5 M、374 μ L、2.99 当量) および [2-(2-アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1+); ビス(1-アダマンチル) -ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (13.7 mg、18.8 μ m

ol、0.1当量)をN₂下で添加し、混合物を60℃で2時間攪拌した。完了後、反応溶液を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(5mL×2)で抽出した。合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(70.0mg、収率61%)を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 615.4.

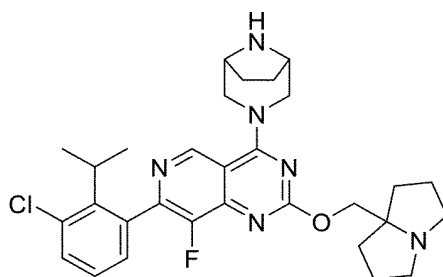
【1064】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。ACN(1mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(60.0mg、97.6μmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、2.0mL、82.0当量)を0℃で添加し、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を20℃で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: Unisil 3-100 C18 ultra 150×50mm×3μm、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 3%~33%、10分)によって精製して、表題化合物(29.45mg、収率51%)を得た。白色の固体。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.08(s, 1H), 8.43(br s, 2H), 7.42-7.34(m, 2H), 7.29(d, J=7.6Hz, 1H), 7.06(d, J=8.0Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 4.61(br d, J=12.4Hz, 2H), 3.94-3.70(m, 6H), 2.98-2.83(m, 2H), 2.43-2.28(m, 2H), 2.26-2.14(m, 2H), 2.14-2.04(m, 2H), 1.92-1.84(m, 2H), 2.02-1.84(m, 5H), 0.87-0.73(m, 2H), 0.69-0.57(m, 2H). LCMS [ESI, M+1] : 515.3.

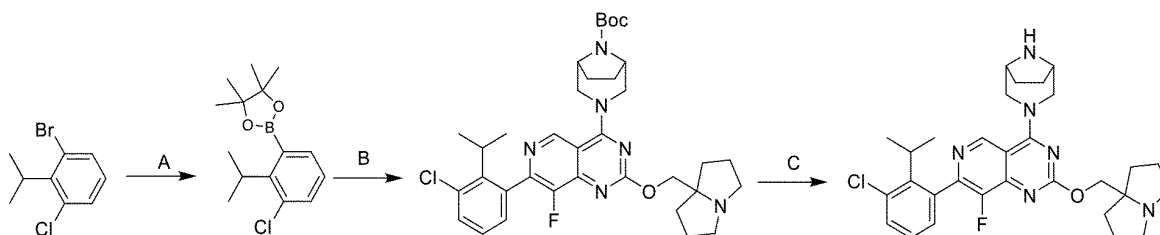
【1065】

実施例298

【化519】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-イソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン
【化520】



10

20

30

40

50

ステップA. 2-(3-クロロ-2-イソプロピルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン(10 mL)中の1-ブロモ-3-クロロ-2-イソプロピルベンゼン(500 mg、2.14 mmol、1.0当量)、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)(1.36 g、5.35 mmol、2.5当量)、およびKOAc(630 mg、6.42 mmol、3.0当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(156 mg、214 μmol、0.1当量)を、N₂下で、20℃で一度に添加した。混合物を100℃で2時間撹拌した。完了すると、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(60 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、PE/EA=1/0~50/1)によって精製して、表題化合物(300 mg、収率50%)によって精製した；黄色の油。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.50-7.45 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.09 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 1.40 (d, J=7.2 Hz, 6H), 1.37 (s, 12H)。

【1066】

ステップB. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-クロロ-2-イソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(4 mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(200 mg、375 μmol、1.0当量)および2-(3-クロロ-2-イソプロピルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(158 mg、563 μmol、1.5当量)の混合物に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+)；ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート(54.7 mg、75 μmol、0.2当量)およびリン酸三カリウム(1.5 M、750 μL、3.0当量)を、N₂下で、25℃で一度に添加した。混合物を60℃で2時間撹拌した。完了すると、反応混合物をH₂O(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(40 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(180 mg、収率74%)を得た；黄色の固体；LCMS[ESI, M+1]: 651.3。

【1067】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-イソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。ACN(0.5 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-クロロ-2-イソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(80 mg、123 μmol、1.0当量)の混合物に、HCl・ジオキサン(4 M、0.5 mL、1.6当量)を、N₂下で、0℃で一度に添加した。混合物を20℃で0.5時間撹拌した。完了すると、混合物を濃縮した。次いで、残留物を、飽和NaHCO₃水溶液でpH約8に塩基性化し、DCM(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Phenomenex Gemini NX-C18(75×30 mm×3 μm)、移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 24%~54%、8

10

20

30

40

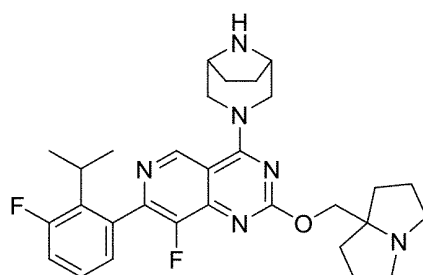
50

分) によって精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。混合物を凍結乾燥させて、表題化合物 (17.3 mg、収率 25%) によって精製した; 白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 8.99 (s, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.25–7.18 (m, 1H), 7.18–7.13 (m, 1H), 4.58 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.72–3.58 (m, 4H), 3.19–3.07 (m, 3H), 2.71–2.60 (m, 2H), 2.16–2.06 (m, 2H), 1.99–1.81 (m, 7H), 1.75–1.60 (m, 3H), 1.33 (br d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS [ESI, M+1]: 551.3.

【1068】

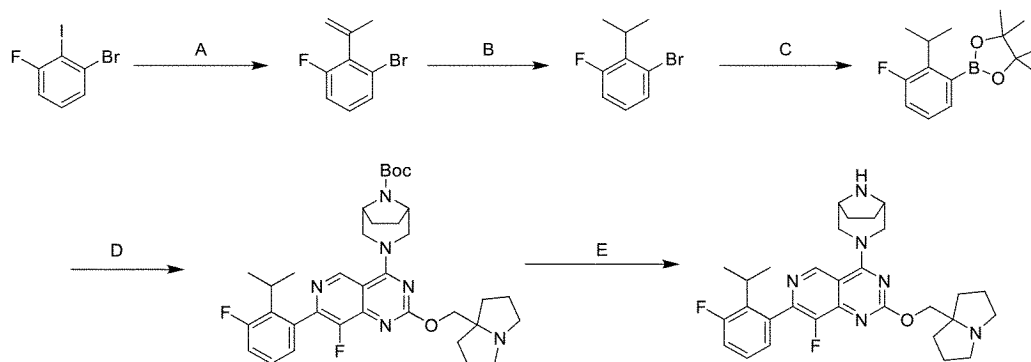
実施例 299

【化521】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-イソプロピルフェニル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化522】



ステップ A. 1-ブromo-3-フルオロ-2-イソプロピルフェニル-ベンゼン。ジオキサン (60 mL) および H_2O (15 mL) 中の 1-ブromo-3-フルオロ-2-ヨードベンゼン (4.5 g、14.96 mmol、1 当量)、2-イソプロピル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.77 g、16.5 mmol、1.1 当量)、 K_3PO_4 (9.53 g、44.9 mmol、3 当量)、および Pd(dppf) Cl_2 (1.09 g、1.50 mmol、0.1 当量) の混合物を、 N_2 下で、100°C で 2 時間撹拌した。完了後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、酢酸エチル/石油エーテル = 0/1) によって精製して、表題化合物 (2.6 g、収率 81%) を得た。黄色の油。Rf = 0.77 (0:1、酢酸エチル/石油エーテル)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.41–7.35 (m, 1H), 7.11 (dt, J = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.06–7.00 (m, 1H), 5.43–5.37 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.05 (s, 3H).

【1069】

ステップB. 1-ブromo-3-フルオロ-2-イソプロピル-ベンゼン。酢酸エチル (60 mL) 中の1-ブromo-3-フルオロ-2-イソプロピル-ベンゼン (2.60 g、12.1 mmol、1.0 当量) の混合物に、PtO₂ (260 mg) をN₂下で添加した。混合物を、15 psiのH₂下で、25℃で3.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (2.43 g、収率92%) を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。黄色の油。R_f=0.9 (0:1、酢酸エチル/石油エーテル)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.35-7.32 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 1.36 (d, J=1.6 Hz, 3H), 1.34 (d, J=1.6 Hz, 3H)。

10

【1070】

ステップC. 2-(3-フルオロ-2-イソプロピル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (10 mL) 中の1-ブromo-3-フルオロ-2-イソプロピル-ベンゼン (500 mg、2.30 mmol、1.0 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.17 g、4.61 mmol、2.0 当量)、およびKOAc (678 mg、6.91 mmol、3.0 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (168 mg、230 μmol、0.10 当量) を、N₂下で添加した。混合物を、N₂下で、110℃で1.5時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (8 mL) および水 (10 mL) で希釈し、次いで、有機層を分離した。水相を酢酸エチル (2×8 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=30:1~20:1) によって精製して、表題化合物 (240 mg、収率37%) を得た。黄色の油。R_f=0.7 (10:1、石油エーテル/酢酸エチル)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.46-7.43 (m, 1H), 7.14 (dt, J=5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J=1.2, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 15H), 1.33 (d, J=1.6 Hz, 3H)。

20

30

【1071】

ステップD. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-イソプロピルフェニル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (4 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (260 mg、488 μmol、1.0 当量)、2-(3-フルオロ-2-イソプロピル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (193 mg、732 μmol、1.5 当量)、K₃PO₄ (1.5 M、975 μL、3.0 当量)、および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム (1+) ;ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン;メタンスルホネート (35.5 mg、48.8 μmol、0.10 当量) の混合物を、N₂下で、60℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を真空中で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) /アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (256 mg、収率83%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 635.3。

40

【1072】

ステップE. 4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(3-フルオロ-2-イソプロピルフェニル)-2-

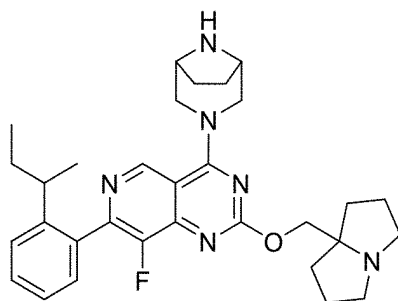
50

((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン。MeCN (1mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (3-フルオロ-2-イソプロピルフェニル) -2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (100mg、157 μmol、1. 0当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4M、2mL、51当量) を0℃で添加した。混合物を0℃で0. 5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: Shim-pack C18 150×25×10 μm、移動相: [水 (0. 225% FA) -ACN]、B%: 12% ~32%、9分) によって精製して、表題化合物 (53. 0mg、収率55%、FA) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ=9. 14 (s, 1H), 7. 36 (td, J=5. 2, 8. 0Hz, 1H), 7. 24-7. 18 (m, 1H), 7. 13 (d, J=7. 6Hz, 1H), 4. 82 (br d, J=13. 2Hz, 2H), 4. 68 (s, 2H), 4. 12 (br s, 2H), 3. 95 (br d, J=13. 6Hz, 2H), 3. 72 (m, 2H), 3. 34-3. 26 (m, 2H), 2. 79 (m, 1H), 2. 39-2. 30 (m, 2H), 2. 28-2. 17 (m, 4H), 2. 16-2. 05 (m, 4H), 2. 04-1. 97 (m, 2H), 1. 31 (s, 3H), 1. 29 (s, 3H)。LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 268. 4, 535. 3。

【 1 0 7 3 】

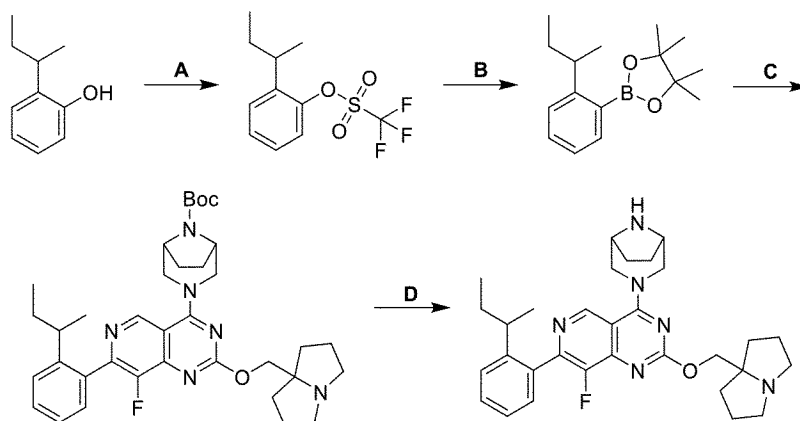
实施例 300

【化 5 2 3】



4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (2 - (s e c - ブチル) フェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【化 5 2 4】



ステップA. 2-(sec-ブチル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート。ジクロロメタン(30mL)中の2-(sec-ブチル)フェノール(1.0g、6.66mmol、1.0当量)の混合物に、DIEA(3.44g、26.6mmol、4.64

mL、4.0当量) および TF_2O (2.82 g、9.99 mmol、1.65 mL、1.5当量) を -40°C で添加した。混合物を -40°C で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を H_2O (10 mL) によってクエンチし、分離した。水相をジクロロメタン (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) によって精製して、表題化合物 (1.78 g、収率95%) を得た。無色の油。Rf = 0.7 (5:1、石油エーテル/酢酸エチル)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.39–7.31 (m, 2H), 7.29–7.22 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1074】

ステップB. 2-(2-(sec-ブチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (16 mL) 中の2-(sec-ブチル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (1.78 g、6.31 mmol、1.0当量) および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (3.20 g、12.6 mmol、2.0当量) の混合物に、KOAc (1.86 g、18.9 mmol、3.0当量) を添加した。混合物を脱気し、次いで、Pd(dppf) Cl_2 (461 mg、631 μmol 、0.10当量) を N_2 下で添加した。混合物を、 N_2 下で、 110°C で1時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (10 mL) および水 (15 mL) で希釈し、次いで、有機層を分離した。水相を酢酸エチル (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (1.23 g、収率75%) を得た。茶色の油。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.74 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.42–7.36 (td, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.17 (td, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 1.67–1.59 (m, 1H), 1.56–1.48 (m, 1H), 1.36 (s, 12H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1075】

ステップC. (1R,5S)-tert-ブチル3-(7-(2-(sec-ブチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (2.28 mL) 中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ) π ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、188 μmol 、1.0当量)、2-(2-(sec-ブチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (97.6 mg、375 μmol 、2.0当量)、および K_3PO_4 水溶液 (1.5 M、375 μL 、3.0当量) の混合物に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム (1+) ; ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (13.66 mg、18.76 μmol 、0.1当量) を N_2 下で添加した。混合物を 60°C で1時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (2 mL) および水 (4 mL) で希釈し、次いで、有機層を分離した。水相を酢酸エチル (5 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (110 mg、収率90%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 631.4。

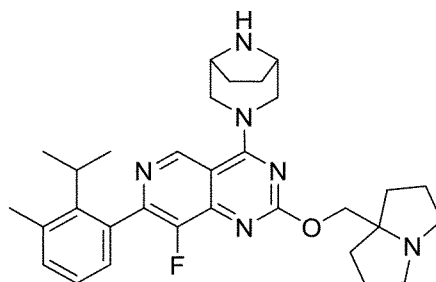
【1076】

ステップD. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-(sec-ブチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。MeCN(1mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-(sec-ブチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(105mg、166 μ mol、1.0当量)の混合物に、HCl・ジオキサン(4M、2mL、48当量)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Shim-pack C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μ m、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 15%~35%、8分)によって精製して、表題化合物(51.4mg、収率58%)を得た。黄色の固体。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ =9.14(s, 1H), 7.53-7.45(m, 2H), 7.36-7.28(m, 2H), 4.84-4.79(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.13(br s, 2H), 3.94(br d, J=14.4Hz, 2H), 3.76-3.67(m, 2H), 3.34-3.32(m, 1H), 3.30-3.26(m, 1H), 2.61-2.51(m, 1H), 2.39-2.31(m, 2H), 2.28-2.16(m, 4H), 2.14-1.99(m, 6H), 1.68-1.47(m, 2H), 1.21(d, J=6.8Hz, 3H), 0.68(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS[ESI, M/2+1, M+1]: 266.4, 531.4。

【1077】

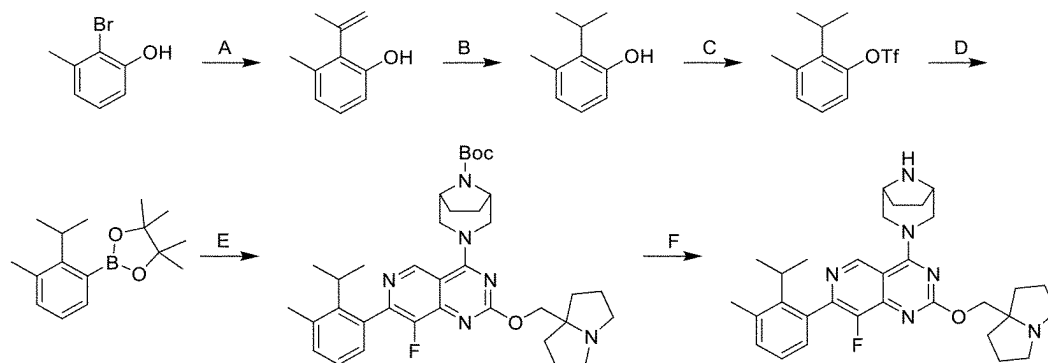
実施例301

【化525】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-イソプロピル-3-メチルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化526】



ステップA. 3-メチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)フェノール。ジオキサン(42mL)およびH₂O(14mL)中の2-ブロモ-3-メチルフェノール(5

g、26.7 mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(8.98 g、53.4 mmol、2.0当量)、 K_3PO_4 (17.0 g、80.2 mmol、3.0当量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.96 g、2.67 mmol、0.1当量)の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで、混合物を、 N_2 雰囲気下で、90℃で12時間攪拌した。反応混合物を水(60 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~30/1)によって精製して、この表題化合物(3 g、収率76%)を得た。黄色の油。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ =7.08 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.78 (t, J=8.0 Hz, 2H), 5.54-5.51 (m, 1H), 5.39-5.31 (m, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (d, J=0.8 Hz, 3H).

【1078】

ステップB. 2-イソプロピル-3-メチルフェノール。酢酸エチル(30 mL)中の3-メチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)フェノール(3 g、20.2 mmol、1.0当量)の溶液に、 PtO_2 (460 mg、2.02 mmol、0.1当量)を、 N_2 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を、 H_2 (15 psi)下で、10℃で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(3 g、収率98%)を得た。白色の固体。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ =6.95 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

【1079】

ステップC. 2-イソプロピル-3-メチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート。DCM(60 mL)中の2-イソプロピル-3-メチルフェノール(2.9 g、19.3 mmol、1.0当量)の溶液に、DIEA(7.49 g、57.9 mmol、10.1 mL、3.0当量)および Tf_2O (8.17 g、28.9 mmol、4.78 mL、1.5当量)を-40℃で添加した。混合物を-40℃で3時間攪拌した。反応混合物を水(60 mL)で希釈し、有機層を分離した。水相を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~50/1)によって精製して、表題化合物(3 g、収率55%)を得た。無色の油。

【1080】

ステップD. 2-(2-イソプロピル-3-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン(25 mL)中の2-イソプロピル-3-メチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート(3 g、10.6 mmol、1.0当量)、 Pin_2B_2 (5.40 g、21.3 mmol、2.0当量)、 $KOAc$ (3.13 g、31.9 mmol、3.0当量)、および $Pd(dppf)Cl_2$ (778 mg、1.06 mmol、0.1当量)の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで、混合物を、 N_2 雰囲気下で、110℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、PE/EA=1/0~50/1)によって精製して、表題化合物(2.1 g、収率76%)を得た。黄色の油。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ =7.43 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.38 (s, 12H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s

, 3 H) .

【1081】

ステップE. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-7 - (2-イソプロピル-3-メチルフェニル) - 2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (4.0 mL) 中の (1R, 5S) - tert-ブチル 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (200 mg、375 μ mol、1.0 当量)、2 - (2-イソプロピル-3-メチルフェニル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (195 mg、750 μ mol、2.0 当量)、K₃PO₄ (水中1.5 M、750 μ L、3.0 当量)、および [2 - (2-アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1+) ; ビス (1-アダマンチル) -ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (27.3 mg、37.5 μ mol、0.1 当量) の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。混合物を、N₂雰囲気下で、90℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×5 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% 酢酸) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (130 mg、収率54%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 631.5.

【1082】

ステップF. 4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) - 7 - (2-イソプロピル-3-メチルフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン。MeCN (0.5 mL) 中の (1R, 5S) - tert-ブチル 3 - (8-フルオロ-2 - ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) - 7 - (2-イソプロピル-3-メチルフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (60 mg、95.1 μ mol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、1.0 mL) を添加した。混合物を0℃で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで、反応混合物を水 (0.5 mL) で希釈した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でpH約8に塩基性化した。残留物を、分取HPLC (カラム: Waters X bridge C18 150×50 mm×10 μ m、移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]、B% : 30% ~ 60%、10分) によって精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。混合物を凍結乾燥させて、表題化合物 (25.66 mg、収率51%) を得た。白色の固体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 8.99 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.58 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.69-3.56 (m, 4H), 3.15-3.04 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 7H), 1.76-1.56 (m, 3H), 1.23 (br d, J=6.0 Hz, 6H); LCMS [ESI, M+1] : 531.4.

【1083】

実施例302

10

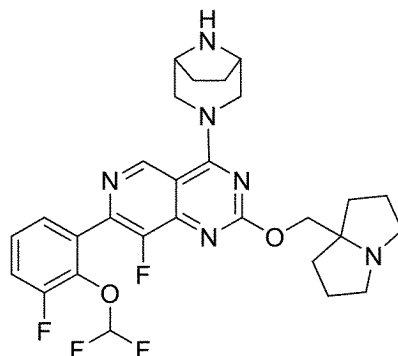
20

30

40

50

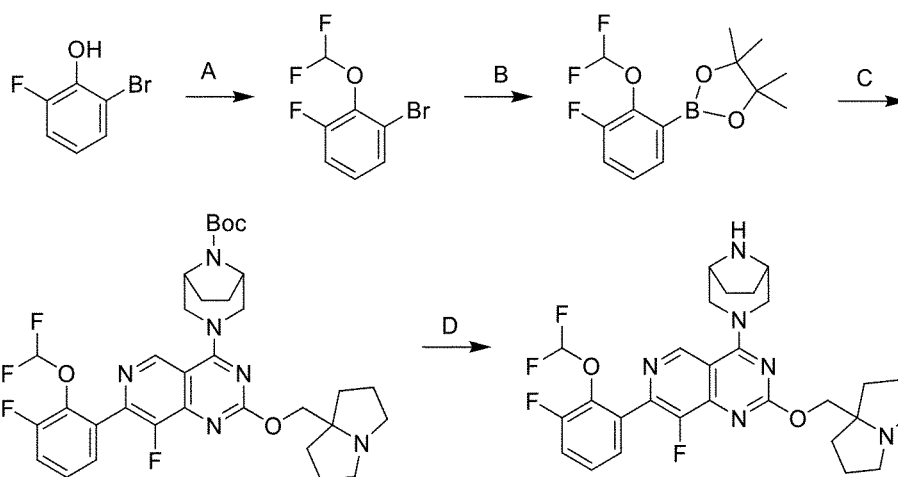
【化 5 2 7】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 5 2 8】



20

30

ステップA. 1-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロベンゼン。DMF (50 mL) および H₂O (7 mL) 中の2-ブromo-6-フルオロフェノール (2 g、10.5 mmol、1当量) の混合物に、Cs₂CO₃ (6.82 g、20.9 mmol、2当量) およびナトリウム2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセテート (3.99 g、26.2 mmol、2.5当量) を添加した。混合物を、N₂下で、100℃で6時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、ブライン (3×100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (2.4 g、収率95%) を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使した。無色の油。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.33 (td, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11–7.01 (m, 2H), 6.73–6.30 (m, 1H)。

40

【1084】

ステップB. 2-(2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン (10 mL) 中の1-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロベンゼン (700 mg、2.90 mmol、1当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.48 g、5.81 mmol、2当量)、Pd(dppf)Cl₂ (213 mg、290 μmol、0.1当量)、および KOAc (855 mg、8.71 mmol、3当量) の混合物を、110℃で1時間を攪拌した。完了後、混合物を水 (20 mL) で希釈し

50

、酢酸エチル（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ 20 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（FA、 0.1% ）／アセトニトリル〕によって精製して、表題化合物（ 400 mg 、収率 48% ）を得た。黄色の油。 ^1H NMR（ 400 MHz ，クロロホルム- d ） $\delta = 7.54 - 7.47$ （m， 1H ）， $7.29 - 7.19$ （m， 2H ）， $6.79 - 6.37$ （m， 1H ）， 1.36 （s， 12H ）。

【1085】

ステップC．（ 1R ， 5S ）-tert-ブチル3-（7-（2-（ジフルオロメトキシ）-3-フルオロフェニル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド〔4，3-d〕ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレート。THF（ 2 mL ）中の（ 1R ， 5S ）-tert-ブチル3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド〔4，3-d〕ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレート（ 100 mg 、 $188 \mu\text{mol}$ 、1当量）、2-（2-（ジフルオロメトキシ）-3-フルオロフェニル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（ 108 mg 、 $375 \mu\text{mol}$ 、2当量）、〔2-（2-アミノフェニル）フェニル〕パラジウム（ $1+$ ）；ビス（1-アダマンチル）-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート（ 13.7 mg 、 $18.7 \mu\text{mol}$ 、 0.1 当量）、および K_3PO_4 （THF中の 1.5 M 、 $375 \mu\text{L}$ 、3当量）の混合物を、 60°C で2時間攪拌した。完了後、混合物を水（ 5.0 mL ）で希釈し、酢酸エチル（ $2 \times 5.0 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ 5.0 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（FA、 0.1% ）／アセトニトリル〕によって精製して、表題化合物（ 110 mg 、収率 89% ）を得た。黄色の油。LCMS〔ESI， $\text{M}+1$ 〕：659.3。

ステップD．4-（（ 1R ， 5S ）-3，8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル）-7-（2-（ジフルオロメトキシ）-3-フルオロフェニル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド〔4，3-d〕ピリミジン。（ 1R ， 5S ）-tert-ブチル3-（7-（2-（ジフルオロメトキシ）-3-フルオロフェニル）-8-フルオロ-2-（（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド〔4，3-d〕ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレート（ 100 mg 、 $152 \mu\text{mol}$ 、1当量）およびHCl／ジオキサン（ 4 M 、 1 mL 、 26.4 当量）およびアセトニトリル（ 0.5 mL ）の混合物を、 15°C で 0.5 時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC（カラム：Shim-pack C18 $150 \times 25 \times 10 \mu\text{m}$ 、移動相：〔水（ 0.225% FA）-ACN〕、B%： $9\% \sim 29\%$ 、8分）によって精製して、表題化合物（ 57.39 mg 、収率 60% 、 1.4 FA ）を得た。灰色がかった白色の固体。 ^1H NMR（ 400 MHz ，メタノール- d_4 ） $\delta = 9.17$ （s， 1H ）， 8.45 （br s， 1H ）， $7.54 - 7.39$ （m， 3H ）， $6.95 - 6.55$ （m， 1H ）， 4.82 （br d， $J = 13.2 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 4.69 （s， 2H ）， 4.16 （br s， 2H ）， 3.97 （br d， $J = 13.6 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 3.72 （td， $J = 6.8$ ， 11.6 Hz ， 2H ）， $3.33 - 3.26$ （m， 2H ）， $2.40 - 2.30$ （m， 2H ）， $2.30 - 1.99$ （m， 10H ）。FNMR：-83.170，-130.150，-139.040。LCMS〔ESI， $\text{M}+1$ 〕：559.3。

【1086】

実施例303

10

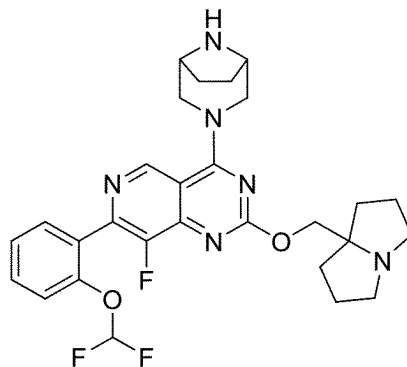
20

30

40

50

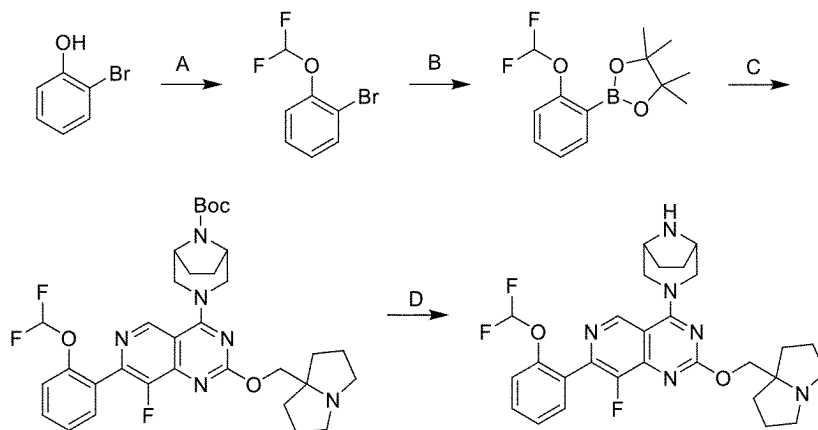
【化 5 2 9】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 5 3 0】



20

ステップA. 1-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン。DMF (25 mL) 中の2-ブromoフェノール (2 g、11.6 mmol、1当量)、ナトリウム2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセテート (3.08 g、20.2 mmol、1.75当量)、Cs₂CO₃ (7.53 g、23.1 mmol、2当量)の混合物を、N₂雰囲気下で、105℃で3時間撹拌した。反応混合物を、氷水 (1 L) に注ぎ入れ、EA (30 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (25 mL×4)、ブライン (25 mL×5) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (6 g、粗製) を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。白色のガム; R_f = 0.47 (10/1 石油エーテル/酢酸エチル); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.62 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.71-6.71 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ = -81.3.

30

【1087】

ステップB. 2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン (25 mL) 中の1-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン (1.2 g、粗製、実質量を3 gであった)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.05 g、8.07 mmol、1.5当量)、AcOK (1.06 g、10.8 mmol、2当量)、およびPd(dppf)Cl₂ (400 mg、546 μmol、1.02e-1当量)の混合物を、脱気し

40

50

、 N_2 で3回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下で、 100°C で1.5時間攪拌した。反応混合物を、 H_2O (100 mL) で希釈し、EA (25 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル = 3 / 17] によって精製して、表題化合物 (0.55 g、2つのステップで収率27%) を得た。赤茶色の油; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.66 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.27–6.80 (m, 1H), 1.29 (s, 12H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ = -81.5; RT = 1.05分。

10

【1088】

ステップC. (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。THF (2.5 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (120 mg、225 μmol 、1当量) および K_3PO_4 (H_2O 中1.5 M、0.5 mL、3.33当量) の混合物を、脱気し、 N_2 で3回パージした。[2-(2-アミノフェニル)フェニル] パラジウム (1+); ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (17 mg、23.3 μmol 、1.04 e-1当量) を添加し、続いて、2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (100 mg、270 μmol 、1.20当量、純度73%) を添加した。混合物を 60°C で2.5時間攪拌した。反応混合物を、 H_2O (10 mL) で希釈し、EA (15 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュ [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル = 1 / 1] によって精製して、表題化合物 (130 mg、収率89%) を得た。淡い黄色のガム; LCMS [ESI, M+1]: 641.3。

20

30

【1089】

ステップD. 4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン。MeCN (2 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (90 mg、139 μmol 、1当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、0.5 mL) を 15°C 未満で添加した。混合物を 15°C で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、室温で残留物を得た (加熱なし)。残留物を、DCM (20 mL) および H_2O (5 mL) 中に溶解した。混合物のpHを、 10°C 未満で、 $NaHCO_3$ 固体で8に調節した。混合物をDCM (10 mL $\times$ 4) で希釈した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC (カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 5%~25%、8分) によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物 (30.5 mg、収率34%、1.8 FA) を得た。灰色がかった白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 9.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1.8H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.44–

40

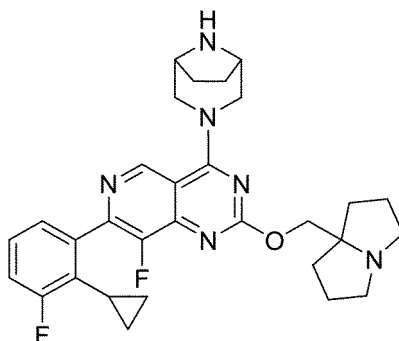
50

7.34 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 4.79 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.74–3.68 (m, 2H), 3.30–3.26 (m, 2H), 2.38–2.32 (m, 2H), 2.26–2.16 (m, 4H), 2.14–1.94 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4) $\delta = -82.7, -139$; LCMS [ESI, $M+1$]: 541.2.

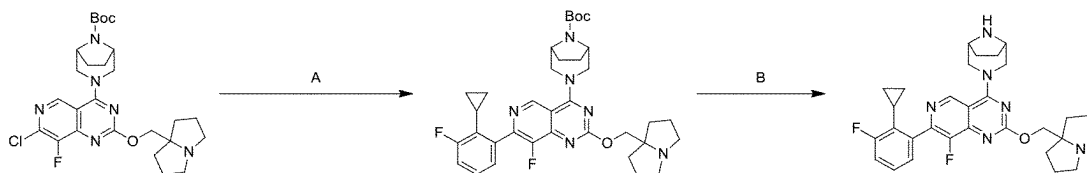
【1090】

実施例304

【化531】



4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン
【化532】



ステップA. tert-ブチル 3-(7-(2-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (3 mL) 中の tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、187 μmol 、1.0 当量)、(2-シクロプロピル-3-フルオロフェニル) ボロン酸 (67.5 mg、375 μmol 、2.0 当量)、[2-(2-アミノフェニル)フェニル] パラジウム (1+) ; ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (13.6 mg、18.7 μmol 、0.1 当量)、および K_3PO_4 (1.5 M、375 μL 、3.0 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 で3分間パージし、次いで、混合物を、 N_2 雰囲気下で、60 $^\circ\text{C}$ で3時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) を抽出した。合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (40 mg、収率 28%) を黄色の油として得た。LCMS [ESI, $M+1$]: 633.4.
【1091】

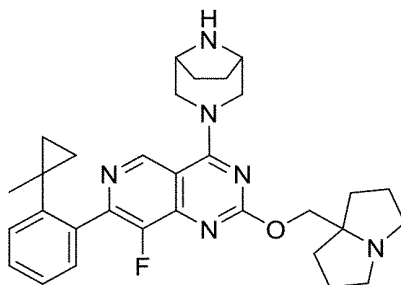
ステップB. 4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。AC

N (0.1 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(7-(2-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (35 mg、55.3 μ mol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、1.75 mL) を添加した。混合物を 20℃で 0.5 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150×25 mm×10 μ m、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 3%~33%、10 分) によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物 (13.7 mg、収率 39%、1.9 FA) を灰色がかった白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.15 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 4.79 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.90 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.27 - 1.94 (m, 10H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 2H), 0.43 - 0.31 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 533.3.

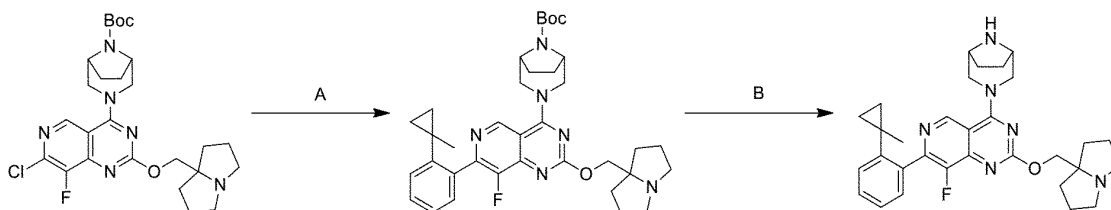
【1092】

実施例 305

【化 533】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン
【化 534】



ステップ A. *tert*-ブチル 3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (4 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (150 mg、281 μ mol、1.0 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-[2-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]-1,3,2-ジオキサボロラン (145 mg、563 μ mol、2.0 当量)、および K₃PO₄ (1.5 M、563 μ L、3.0 当量) の混合物に、[2-(2-アミノフェニル

）フェニル] パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（２０．５ｍｇ、２８．１μｍｏｌ、０．１０当量）をＮ₂下で添加した。混合物を、Ｎ₂下で、６０℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水（ＦＡ ０．１％）／アセトニトリル〕によって精製して、表題化合物（１６５ｍｇ、収率９３％）を得た。黄色の固体。ＬＣＭＳ〔ＥＳＩ，Ｍ＋１〕：６２９．４。

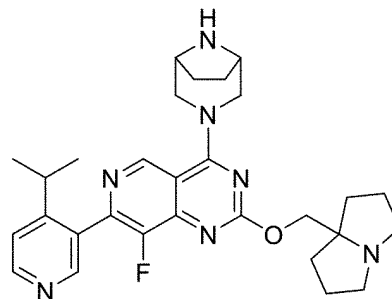
【１０９３】

ステップＢ．４－（３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７α－イル）メトキシ）－７－（２－（１－メチルシクロプロピル）フェニル）ピリド〔４，３－ｄ〕ピリミジン。tert－ブチル３－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７α－イル）メトキシ）－７－（２－（１－メチルシクロプロピル）フェニル）ピリド〔４，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（１００ｍｇ、１５９μｍｏｌ、１．０当量）およびアセトニトリル（１ｍＬ）の混合物に、ＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ、５０当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ Ｃ１８ １５０×２５×１０μｍ、移動相：〔水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ〕、Ｂ％：１０％～３０％、９分）によって精製して、表題化合物（６７．１ｍｇ、収率７３％、ＦＡ）を得た。灰色がかった白色。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ₄）δ＝９．１５（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，*J*＝０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔｄ，*J*＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｔ，*J*＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，*J*＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｂｒ ｄ，*J*＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．９２（ｂｒ ｄ，*J*＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｍ，４Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），０．６１－０．５６（ｍ，２Ｈ），０．４０－０．３４（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ〔ＥＳＩ，Ｍ／２＋１，Ｍ＋１〕：２６５．４，５２９．３。

【１０９４】

実施例３０６

【化５３５】



４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７α－イル）メトキシ）－７－（４－イソプロピルピリジン－３－イル）ピリド〔４，３－ｄ〕ピリミジン

10

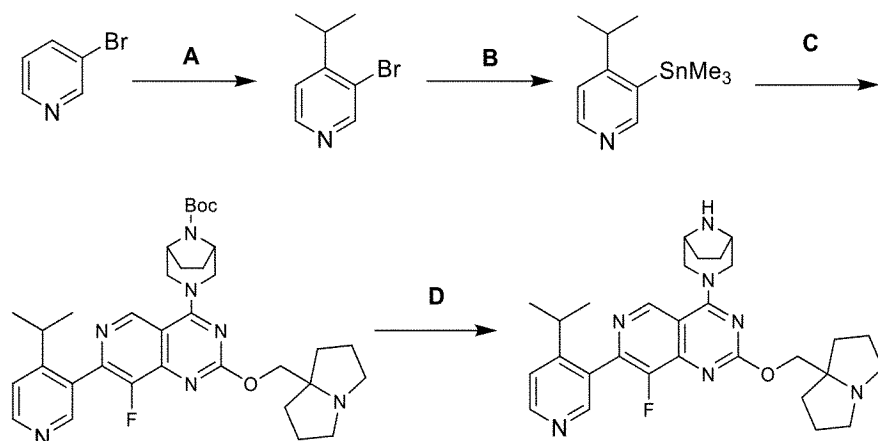
20

30

40

50

【化 5 3 6】



ステップA．3-ブromo-4-イソプロピルピリジン。THF（200mL）中の3-ブromoピリジン（10g、63.3mmol、6.10mL、1.0当量）の溶液を0℃まで冷却した。次いで、BF₃・Et₂O（9.88g、69.6mmol、8.59mL、1.1当量）を、滴下で添加し、0℃で15分間攪拌した。反応混合物を-50℃まで冷却し、続いて、リチウム；クロロ（イソプロピル）マグネシウム；クロリド（58.4mL、1.3M、1.2当量）を滴下で添加し、反応混合物を-50℃で30分間攪拌した。次いで、2,3,5,6-テトラクロロ-1,4-ベンゾキノン（31.1g、126mmol、2.0当量）を滴下で添加し、混合物を最大20℃まで温め、2時間攪拌した。完了すると、混合物を濃縮し、次いで、反応混合物を水（200mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（3×200mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（300mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1/0～20:1）によって精製して、表題化合物（5.1g、収率37%）を得た；赤色の油；LCMS [ESI, M+1] : 200.1.

【1095】

ステップB．4-イソプロピル-3-(トリメチルスタニル)ピリジン。トルエン（20mL）中の3-ブromo-4-イソプロピルピリジン（1g、5.00mmol、1.0当量）およびトリメチル（トリメチルスタニル）スタナン（4.09g、12.5mmol、2.59mL、2.5当量）の混合物に、Pd(PPh₃)₄（578mg、500μmol、0.1当量）を得た。反応物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで、110℃まで加熱し、10時間攪拌した。完了すると、反応混合物を水（50mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30mL）を抽出した。合わせた有機層を、ブライン（30mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=1/0～15:1）によって精製して、表題化合物（0.66g、収率47%）を得た。黄色の油；¹H NMR（400MHz, クロロホルム-d）δ=8.52-8.47（m, 2H）, 7.20（d, J=5.6Hz, 1H）, 2.81-2.68（m, 1H）, 1.26（d, J=6.6Hz, 6H）, 0.48-0.26（m, 9H）.

【1096】

ステップC．tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン（8mL）中のtert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（375mg、704μmol、1.0当量）および4

ーイソプロピル-3-(トリメチルスタニル)ピリジン(400mg、1.41mmol、2.0当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(51.5mg、70.4μmol、0.1当量)およびBINAP(87.7mg、141μmol、0.2当量)およびCuI(40.2mg、211μmol、0.3当量)を添加した。次いで、それを脱気し、N₂で3回パージした。反応物を105℃で10時間攪拌した。完了すると、反応混合物をH₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)を抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(100mg、収率23%)を得た。赤色の油；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.03(s, 1H), 8.67-8.53(m, 2H), 7.37(d, J=5.2Hz, 1H), 4.58(br d, J=12.4Hz, 2H), 4.48-4.30(m, 2H), 4.21(br s, 2H), 3.79-3.61(m, 2H), 3.21-3.06(m, 2H), 3.04-2.94(m, 1H), 2.70-2.60(m, 2H), 2.16-2.06(m, 2H), 2.01-1.68(m, 10H), 1.53(s, 9H), 1.21(d, J=6.8Hz, 6H) LCMS [ESI, M+1]: 618.3. [1097]

10

ステップD. 4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(90mg、146μmol、1.0当量)およびACN(2mL)の混合物に、HCl・ジオキサン(4M、2mL、54.9当量)を0℃で添加した。次いで、それを脱気し、N₂下で3回パージした。反応物を15℃で20分間攪拌した。完了すると、混合物を濃縮した。残留物を、飽和NaHCO₃水溶液でpH=8に調節した。混合物をMeOHによって希釈し、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm、移動相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]、B%: 16%~46%、10分)によって精製した。所望の画分を収集し、真空下で濃縮して、ACNを除去した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、表題化合物(25.3mg、収率33%)を得た。灰色がかった白色の固体；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.03(s, 1H), 8.62(d, J=5.6Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 7.36(d, J=5.6Hz, 1H), 4.64-4.55(m, 2H), 4.17(s, 2H), 3.72-3.59(m, 4H), 3.15-3.06(m, 2H), 3.05-2.96(m, 1H), 2.69-2.59(m, 2H), 2.16-2.05(m, 2H), 1.95-1.79(m, 8H), 1.71-1.62(m, 2H), 1.20(d, J=6.8Hz, 6H). LCMS [ESI, M+1]: 518.3.

20

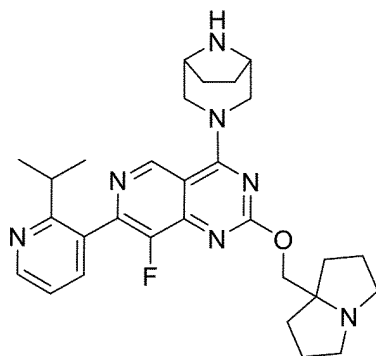
30

[1098]

40

実施例307

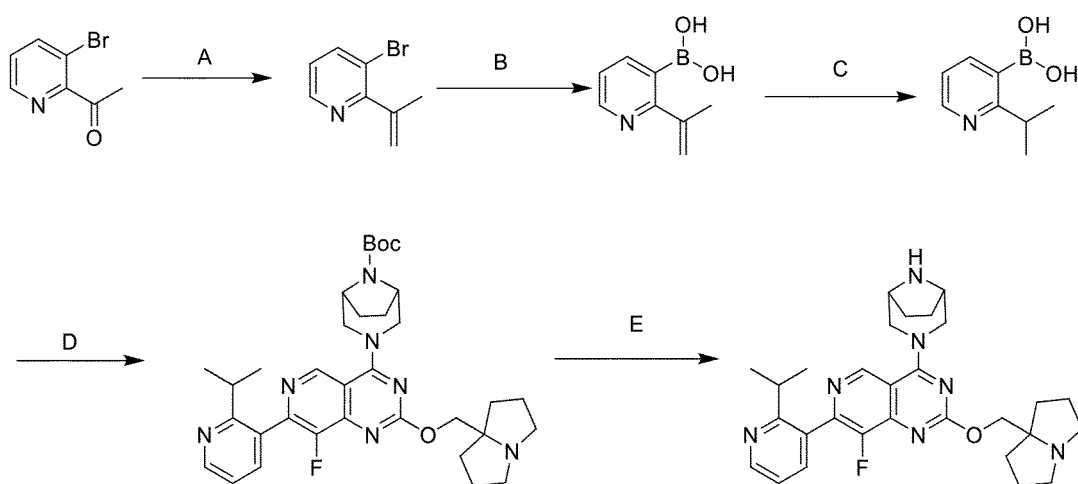
【化 5 3 7】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-
8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-
-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 5 3 8】



20

ステップA. 3-ブromo-2-(プロプ-1-エン-2-イル)ピリジン。メチル(トリフェニル)ホスホニウム; プロミド(2.68g、7.50mmol、1.5当量)、THF(15mL)、およびDMF(15mL)の混合物に、t-BuOK(842mg、7.50mmol、1.5当量)を0℃で添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。THF(3mL)中の1-(3-ブromoピリジン-2-イル)エタンオン(1g、5.0mmol、1.0当量)を0℃で添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。完了後、反応物を氷水(500mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(150mL×6)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=15/1)によって精製して、表題化合物(0.6g、収率60%)を得た。無色の油; R_f=0.57(10:1、石油エーテル/酢酸エチル); ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=8.52(dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H), 7.90(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.07(dd, J=4.4, 8.4Hz, 1H), 5.47-5.38(m, 1H), 5.30-5.23(m, 1H), 2.22-2.17(m, 3H)。

30

【1099】

ステップB. (2-(プロプ-1-エン-2-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸。THF(5mL)中の3-ブromo-2-(プロプ-1-エン-2-イル)ピリジン(200mg、1.01mmol、1.0当量)の溶液を、脱気し、N₂で3回パージした。n-BuLi(2.5M、0.5mL、1.24当量)を、-70℃で、滴下で添加し、混合物を、N₂雰囲気下で、-70℃で0.5時間攪拌した。2-イソプロポキシ-4, 6

40

50

ージメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン (208 mg、1.21 mmol、1.2 当量) を、-70℃で添加し、混合物を-70℃で0.5時間攪拌した。次いで、混合物を-70~15℃で1時間攪拌した。HCl (H₂O中2M) を、0℃で、滴下で添加し (混合物のpHを2に調節した)、混合物を0~15℃で0.5時間攪拌した。完了後、反応混合物のpHを、5℃未満で、25% NH₃・H₂Oで8~9に調節し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル=1/0] で精製して、表題化合物 (250 mg、粗製) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M+1]: 164.1.

【1100】

ステップC. (2-イソプロピルピリジン-3-イル) ボロン酸。MeOH (10 mL) 中の (2- (プロプ-1-エン-2-イル) ピリジン-3-イル) ボロン酸 (250 mg、粗製) の溶液に、PtO₂ (50 mg) を添加した。混合物を、H₂ 雰囲気下 (15 psi) で、15℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (210 mg、粗製) を得た。淡い黄色の固体; LCMS [ESI, M+1]: 166.1.

【1101】

ステップD. tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (1.2 mL) および H₂O (0.3 mL) 中の tert-ブチル 3- (7-クロロ-8-フルオロ-2- ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (110 mg、206 μmol、1.0 当量)、(2-イソプロピルピリジン-3-イル) ボロン酸 (70 mg、粗製)、K₂CO₃ (86 mg、622 μmol、3.0 当量)、ジシクロヘキシル [2- (2, 6-ジイソプロポキシフェニル) フェニル] ホスファン (10 mg、21.4 μmol、0.1 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で3回パージした。[2- (2-アミノフェニル) フェニル] -メチルスルホニルオキシーパラジウム; ジシクロヘキシル [2- (2, 6-ジイソプロポキシフェニル) フェニル] ホスファン (18 mg、21.5 μmol、0.1 当量) を添加し、混合物を、N₂ 下で、110℃で4時間攪拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチル (1 mL) および H₂O (3 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル=13/7] によって精製して、表題化合物 (23 mg、収率17%) を得た。淡い黄色のガム; LCMS [ESI, M+1]: 618.3.

【1102】

ステップE. 4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル) メトキシ) -7- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン。ACN (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (23 mg、37.2 μmol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4M、1 mL) を、10℃未満で滴下で添加した。混合物を10℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、10℃で残留物を得た (加熱なし)。残留物を、MeOH (0.5 mL) および MeCN (1 mL) 中に溶解した。混合物のpHを、MeCN (3 mL) 中に溶解した25% NH₃・H₂O (0.1 mL) で、7~8に調節した。残留物を、分取HPLC (カラム: Shim-pack C18 150×25×10 μm、移動相: [水 (0.225

10

20

30

40

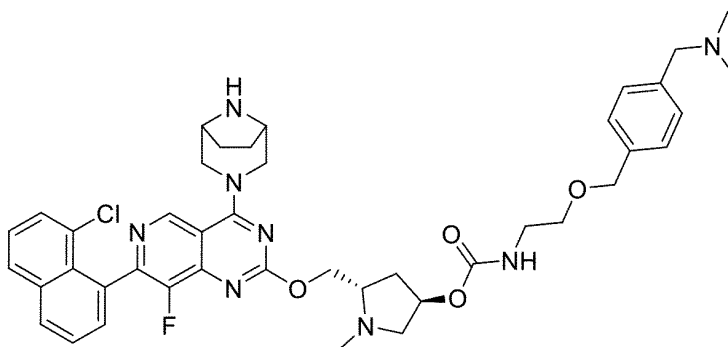
50

% F A) - A C N]、B%：0%～20%、10分)によって精製して、表題化合物(7.36mg、収率31%、1.8FA)を得た。黄色の固体；¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ=9.19(s, 1H), 8.68(dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 7.43(dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 4.79(d, J=13.2Hz, 2H), 4.69(s, 2H), 4.02(s, 2H), 3.90(d, J=12.8Hz, 2H), 3.75-3.69(m, 2H), 3.32-3.28(m, 2H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.40-2.33(m, 2H), 2.28-2.20(m, 4H), 2.16-2.09(m, 2H), 2.06-1.95(m, 4H), 1.25(d, J=6.8Hz, 6H)；LCMS[ESI, M+1]：518.3。

【1103】

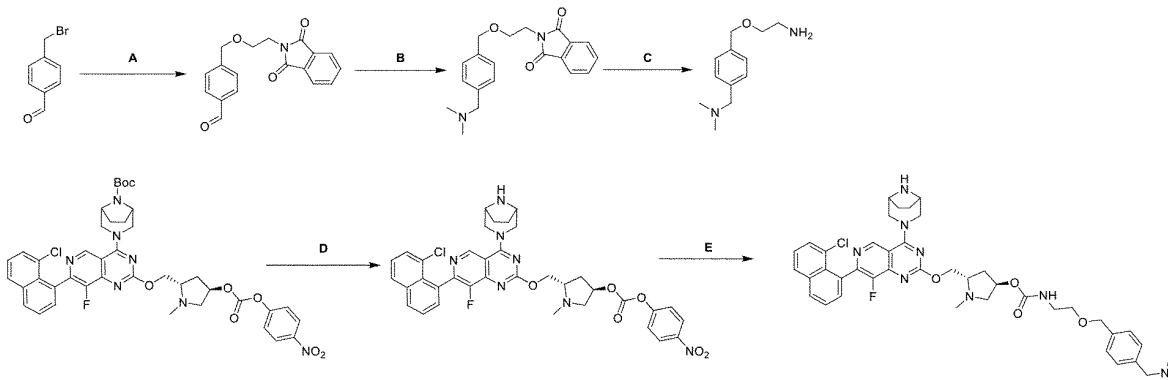
実施例308

【化539】



(3R, 5S)-5-(((4-((1R, 5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル(2-((4-((ジメチルアミノ)メチル)ベンジル)オキシ)エチル)カルバメート

【化540】



ステップA. 4-((2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)メチル)ベンズアルデヒド。THF(40mL)中の2-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1,3-ジオン(2.0g、10.5mmol、1.0当量)の溶液に、NaH(836mg、20.9mmol、純度60%、2.0当量)を0℃で添加し、混合物を20℃で0.5時間攪拌した。次いで、4-(ブロモメチル)ベンズアルデヒド(2.5g、12.5mmol、1.2当量)を0℃で添加し、反応物を20℃まで12時間温めた。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=6：1)によって精製して、表題化合物(1.31g、収率40%)を得た。白色の固体；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ=9.96(s, 1H), 7.89-7.82

(m, 2H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 2H).

【1104】

ステップB. 2-(2-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンジル)オキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン。THF (20 mL) 中の4-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)メチル)ベンズアルデヒド (1.31 g、4.24 mmol、1.0 当量) の溶液に、N-メチルメタンアミン (THF 中 2 M、3.18 mL、1.5 当量) を 0℃ で添加し、混合物を 20℃ で 3 時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.80 g、8.47 mmol、2.0 当量) を 0℃ で添加した。混合物を最大 20℃ まで温め、3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル) によって精製して、表題化合物 (0.63 g、収率 43%) を得た。無色の油。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.85 (dd, J = 2.8, 5.2 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 3.2, 5.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). LCMS [ESI, M+1]: 339.1.

【1105】

ステップC. 2-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンジル)オキシ)エタンアミン。エチルアルコール (15 mL) 中の2-(2-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンジル)オキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (0.63 g、1.86 mmol、1.0 当量) の溶液に、ヒドラジン; 水和物 (1.10 g、18.6 mmol、1.07 mL、純度 85%、10.0 当量) を添加した。混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (575 mg、粗製) を得た。白色の固体。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 7.36 – 7.27 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 3.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.89 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H).

【1106】

ステップD. (3R, 5S)-5-(((4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル(4-ニトロフェニル)カーボネート。CH₃CN (1 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2S, 4R)-1-メチル-4-(((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (実施例 280 のステップ A に従って合成、50.0 mg、61.4 μmol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、500 μL、32.5 当量) を添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を減圧下で直接濃縮して、表題化合物 (57 mg、粗製) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1]: 714.3.

【1107】

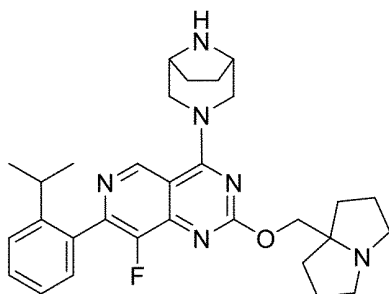
ステップE. (3R, 5S)-5-(((4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル(2-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンジル)オキシ)エチル)カルバメート。DMF (1 mL) 中の(3R, 5S)-5-(((4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8

ークロロナフタレンー1ーイル)ー8ーフルオロピリド[4,3-d]ピリミジンー2ーイル)オキシ)メチル)ー1ーメチルピロリジンー3ーイル(4ーニトロフェニル)カーボネート(57mg、79.8 μ mol、1.0当量)および2ー((4ー((ジメチルアミノ)メチル)ベンジル)オキシ)エタンアミン(49.9mg、239 μ mol、3.0当量)の溶液に、DIEA(51.6mg、399 μ mol、69.5 μ L、5.0当量)を添加した。混合物を20℃で12時間撹拌した。完了後、混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(カラム:Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m、移動相:[水(0.1%TFA)ーACN]、B%:20%~30%、7分)によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物(10.5mg、収率10%、3TFA)を得た。黄色の固体;¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ =9.14(s, 1H), 8.16(dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 8.03(dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 7.74ー7.66(m, 1H), 7.64ー7.57(m, 2H), 7.56ー7.44(m, 5H), 5.35(br s, 1H), 5.03ー4.89(m, 3H), 4.80ー4.72(m, 1H), 4.59(s, 2H), 4.33ー4.24(m, 4H), 4.23ー4.02(m, 2H), 4.02ー3.93(m, 2H), 3.58(t, J=5.2Hz, 2H), 3.51ー3.34(m, 3H), 3.18(br s, 3H), 2.84(s, 6H), 2.56ー2.35(m, 2H), 2.24ー2.06(m, 4H); LCMS[ESI, M+1]:783.0.

【1108】

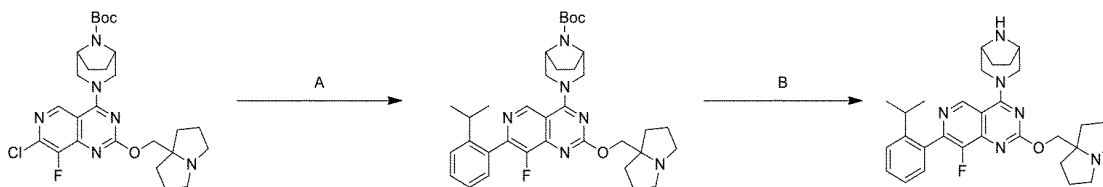
実施例309

【化541】



4ー((1R,5S)ー3,8ージアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーイル)ー8ーフルオロー7ー(2ーイソプロピルフェニル)ー2ー((テトラヒドロー1Hーピロリジンー7a(5H)ーイル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化542】



ステップA. tertーブチル(1R,5S)ー3ー(8ーフルオロー7ー(2ーイソプロピルフェニル)ー2ー((テトラヒドロー1Hーピロリジンー7a(5H)ーイル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンー4ーイル)ー3,8ージアザビシクロ[3.2.1]オクタンー8ーカルボキシレート. THF(1.5mL)中の(1R,5S)ーtertーブチル3ー(7ークロロー8ーフルオロー2ー((ヘキサヒドロー1Hーピロリジンー7aーイル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンー4ーイル)ー3,8ージアザビシクロ[3.2.1]オクタンー8ーカルボキシレート(110mg、206 μ mol、1当量)およびK₃PO₄(H₂O中1.5M、0.5mL、3.6当量)の溶液を、脱気し、N₂で3回パージし、2ー(2ーイソプロピルフェニル)ー4,4,5

、5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (51 mg、310 μmol 、1.5当量) および [2-(2-アミノフェニル)フェニル] パラジウム (1+) ; ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (15 mg、20.6 μmol 、0.1当量) を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で、60°Cで2時間攪拌した。完了後、反応混合物を H_2O (2 mL) およびブライン (1 mL) で希釈し、EtOAc (2 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル = 2 / 3] によって精製して、表題化合物 (120 mg、収率93%) を得た。淡い黄色のガム; LCMS [ESI, M+1] : 617.3.

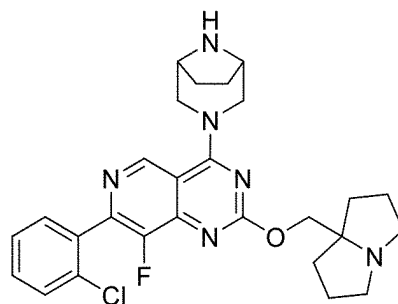
【1109】

ステップB. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(2-イソプロピルフェニル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。MeCN (4 mL) 中のtert-ブチル (1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(2-イソプロピルフェニル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (120 mg、194 μmol 、1当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、1 mL) を0°Cで添加した。混合物を0~15°Cで0.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を、室温で、減圧下で濃縮して (加熱なし)、残留物を得た。残留物を、EtOAc (5 mL) および H_2O (2 mL) 中に溶解した。混合物のpHを、10°C未満で、 NaHCO_3 固体で7~8に調節した。混合物をEtOAc (5 mL $\times$ 4) で希釈した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC (カラム: Shim-pack C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B% : 11%~31%、9分) によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物 (74.2 mg、収率62%、2FA) を得た。灰色がかった白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 9.14 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.26-1.95 (m, 10H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS [ESI, M+1] : 517.3.

【1110】

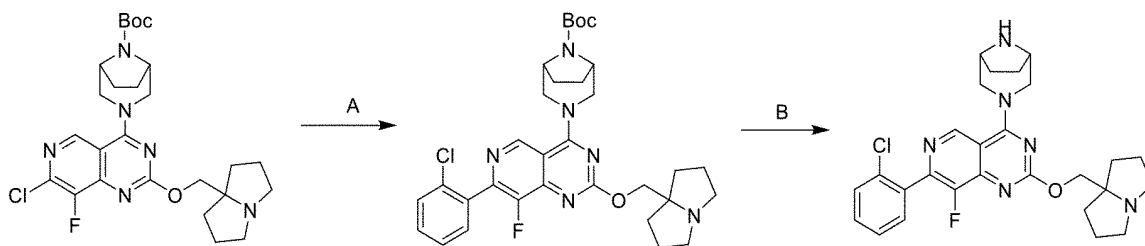
実施例310

【化543】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-クロロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化 5 4 4】



ステップ A. (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(7-(2-クロロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。(1R, 5S) -tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (300 mg、562 μmol 、1.0 当量) およびトルエン (5 mL) の混合物に、 K_3PO_4 (1.5 M、1.13 mL、3 当量) を、 N_2 下で、25 $^\circ\text{C}$ で一度に添加した。次いで、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム (1+) ; ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (61.4 mg、84.4 μmol 、0.15 当量) および (2-クロロフェニル) ボロン酸 (440 mg、2.81 μmol 、5.0 当量) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 N_2 で数回パージした。混合物を 80 $^\circ\text{C}$ まで加熱し、1 時間攪拌した。完了すると、混合物を濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。粗生成物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (0.1% FA 条件) によって精製して、表題化合物 (180 mg、収率 49%、純度 93%) を得た。黄色の固体; LCMS [ESI, M+1] : 609.1.

【1111】

ステップ B. 4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-クロロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。(1R, 5S) -tert-ブチル 3-(7-(2-クロロフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (180 mg、295 μmol 、1 当量) および ACN (0.5 mL) の混合物に、 $\text{HCl} \cdot \text{ジオキサン}$ (0.5 mL) を添加し、反応混合物を 25 $^\circ\text{C}$ で 10 分間攪拌した。完了すると、混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B% : 1% ~ 30%、10 分) によって精製して、表題化合物 (70.1 mg、収率 43%、1.9 FA) を得た。灰色がかった白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 9.15 (s, 1 H), 7.62 - 7.47 (m, 4 H), 4.80 (br d, J = 13.2 Hz, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 4.11 - 4.06 (m, 2 H), 3.92 (br d, J = 13.2 Hz, 2 H), 3.76 - 3.65 (m, 2 H), 3.30 - 3.26 (m, 2 H), 2.40 - 2.30 (m, 2 H), 2.25 - 1.96 (m, 10 H); LCMS [ESI, M+1] : 509.

【1112】

実施例 311

10

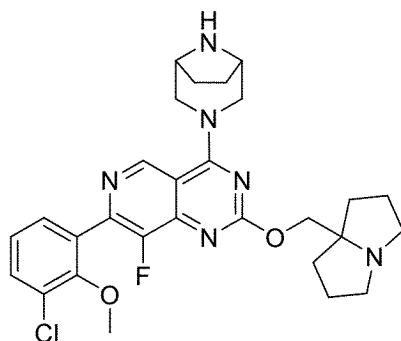
20

30

40

50

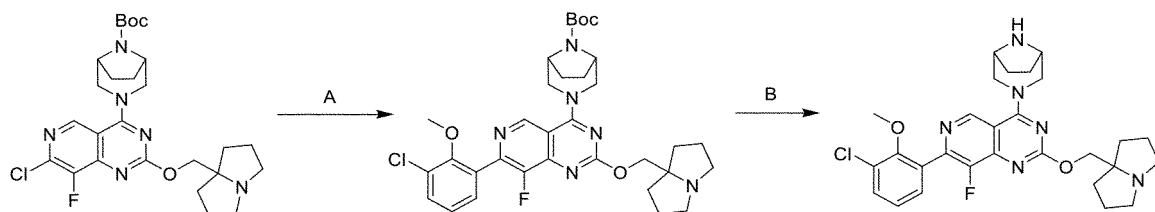
【化 5 4 5】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 5 4 6】



20

ステップA. tert-ブチル-3-(7-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (2 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (100 mg、188 μ mol、1.0 当量) および K_3PO_4 (H_2O 中 1.5 M、375 μ L、3.6 当量) の溶液を、脱気し、 N_2 で 3 回パージし、(3-クロロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸 (52.4 mg、281.4 μ mol、1.5 当量) および [2-(2-アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1+) ; ビス (1-アダマンチル) -ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (13.6 mg、18.7 μ mol、0.1 当量) を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で、60℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、EA (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュ [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル = 2 / 3] によって精製して、表題化合物 (60 mg、収率 49%) を得た。淡い黄色のガム; LCMS [ESI, $M+1$] : 639.2.

30

【1113】

ステップB. 4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。MeCN (1 mL) 中のtert-ブチル-3-(7-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、78.2 μ mol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、1 mL) を20℃で添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、室温で、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、MeOH

40

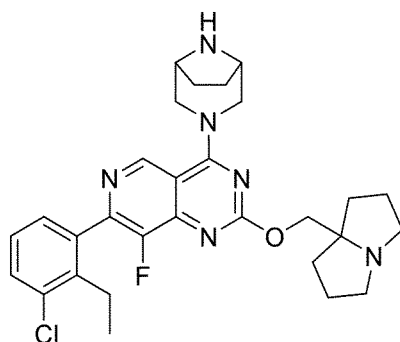
50

(1 mL) 中に溶解した。混合物の pH を、飽和 Na_2CO_3 溶液で 7~8 に調節した。混合物を、分取 HPLC (カラム: Shim-pack C18 150×25×10 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 7%~27%、9 分) によって精製した。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物 (23.8 mg、収率 49%、1.7 FA) を得た。灰色がかった白色の固体; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 9.16 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.33–7.23 (m, 1H), 4.79 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.05 (br s, 2H), 3.90 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.76–3.64 (m, 5H), 3.31–3.26 (m, 2H), 2.38–1.94 (m, 12H); LCMS [ESI, $M+1$]: 539.2.

【1114】

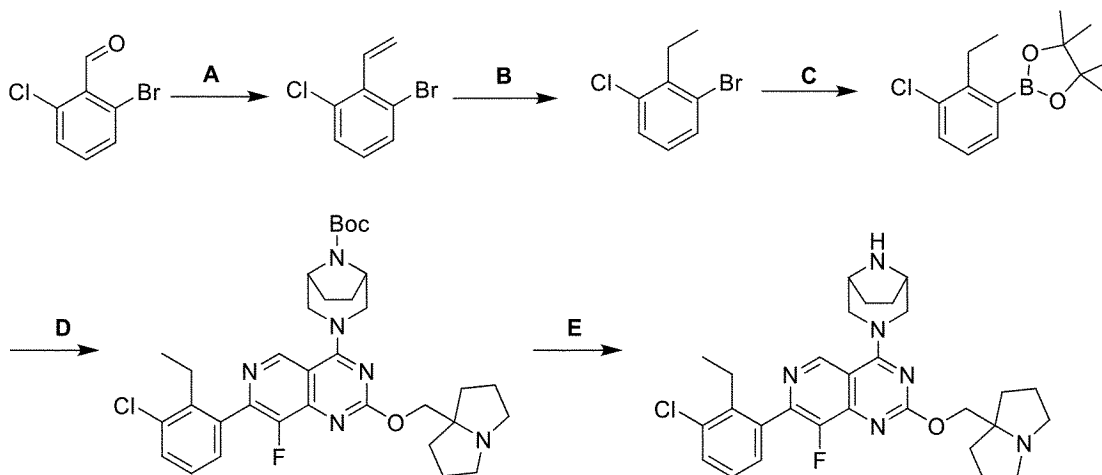
実施例 312

【化 547】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-エチルフェニル)-8-フルオロ-2-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化 548】



ステップ A. 1-ブromo-3-クロロ-2-ビニル-ベンゼン。THF (5 mL) 中のメチル (トリフェニル) ホスホニウム; プロミド (895 mg、2.51 mmol、1.1 当量) の混合物に、*t*-BuOK (THF 中 1 M、2.73 mL、1.2 当量) を、0 °C で、滴下で添加した。混合物を 0 °C で 0.5 時間および 10 °C で 10 分間攪拌した後、THF (5 mL) 中の 2-ブromo-6-クロロ-ベンズアルデヒド (500 mg、2.28 mmol、1.0 当量) を添加し、混合物を 10 °C で 21 時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (10 mL) および水 (10 mL) で希釈し、有機層を分離した。水相を酢酸エチル (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (15 mL) で洗浄

し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1) によって精製して、表題化合物 (308 mg、収率59%) を得た。無色の油。Rf＝0.8 (5:1、石油エーテル／酢酸エチル)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ＝7.52 (dd, J＝0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J＝0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, J＝8.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J＝11.6, 18.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, J＝1.2, 9.2 Hz, 1H), 5.71－5.68 (m, 1H)。

【1115】

ステップB. 1-ブromo-3-クロロ-2-エチル-ベンゼン。酢酸エチル (10 mL) 中の1-ブromo-3-クロロ-2-ビニルベンゼン (308 mg、1.42 mmol、1.0当量) の溶液に、 PtO_2 (40 mg) を N_2 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を、 H_2 (15 psi) 下で、10℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (240 mg、収率65%) を得ると、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。緑色の油。Rf＝0.95 (0:1、酢酸エチル／石油エーテル)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ＝7.46 (dd, J＝0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.33－7.29 (m, 1H), 6.98 (t, J＝8.0 Hz, 1H), 3.00 (q, J＝7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J＝7.2 Hz, 3H)。

【1116】

ステップC. 2-(3-クロロ-2-エチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン (5 mL) 中の1-ブromo-3-クロロ-2-エチルベンゼン (240 mg、1.09 mmol、1.0当量) および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (553 mg、2.18 mmol、2.0当量) の混合物に、 KOAc (321 mg、3.27 mmol、3.0当量) を添加した。混合物を脱気し、次いで、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (79.8 mg、109 μmol 、0.10当量) を N_2 下で添加した。混合物を、 N_2 下で、110℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (8 mL) および水 (8 mL) で希釈し、次いで、分離した。水相を酢酸エチル (8 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (175 mg、収率58%) を得た。茶色の油。Rf＝0.6 (10:1、石油エーテル／酢酸エチル)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ＝7.68－7.64 (m, 1H), 7.41 (dd, J＝1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 3.08 (q, J＝7.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.17 (t, J＝7.6 Hz, 3H)。

【1117】

ステップD. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(3-クロロ-2-エチルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (3 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (120 mg、225 μmol 、1.0当量) および2-(3-クロロ-2-エチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (120 mg、450 μmol 、2.0当量) の混合物に、 K_3PO_4 (水中1.5 M、450 μL 、3.0当量) を添加した。混合物を脱気し、次いで、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム (1+); ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (16

10

20

30

40

50

・40mg、22.51 μ mol、0.1当量)を添加した。混合物を、N₂下で、60℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー〔水(FA 0.1%)／アセトニトリル〕によって精製して、表題化合物(96mg、収率66%)を得た。黄色の固体。LCMS〔ESI, M+1〕: 637.2.

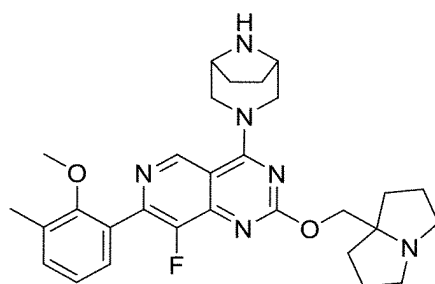
【1118】

ステップE. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-エチルフェニル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-クロロ-2-エチルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(60.0mg、94.2 μ mol、1.0当量)およびMeCN(0.5mL)の混合物に、HCl・ジオキサン(4M、1mL、42当量)を10℃で添加した。混合物を10℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Shim-pack C18 150×25×10 μ m、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 13%~33%、9分)によって精製して、表題化合物(12.5mg、収率22%、1.5FA)を得た。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ =9.15(s, 1H), 7.55(dd, J=0.8, 7.6Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.29-7.24(m, 1H), 4.81(br d, J=13.6Hz, 2H), 4.68(s, 2H), 4.12(br s, 2H), 3.94(br d, J=13.6Hz, 2H), 3.76-3.67(m, 2H), 3.34-3.25(m, 2H), 2.74-2.66(m, 2H), 2.39-2.31(m, 2H), 2.28-2.16(m, 4H), 2.14-1.97(m, 6H), 1.05(t, J=7.2Hz, 3H). LCMS〔ESI, M/2+1, M+1〕: 269.4, 537.1.

【1119】

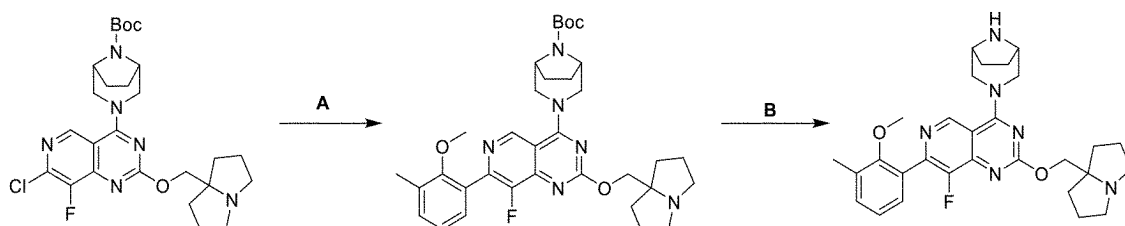
実施例313

【化549】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化550】



ステップA. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサ

ヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(2.0mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150mg、281μmol、1.00当量)、(2-メトキシ-3-メチルフェニル)ボロン酸(142mg、855μmol、3.04当量)、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+);ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン;メタンスルホネート(41.0mg、56.3μmol、0.20当量)、およびK₃PO₄(1.50M、500μL、2.67当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下で、60℃で2時間撹拌した。完了後、反応混合物を、H₂O(5.0mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[C18、水中0.1%FA、0~50%MeCN]によって精製して、表題化合物(120mg、収率69%)を得た。白色の固体;¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ=9.02(s, 1H), 7.32-7.27(m, 2H), 7.16-7.11(m, 1H), 4.56(br d, J=12.4Hz, 2H), 4.39-4.36(m, 2H), 4.19(s, 2H), 3.77-3.58(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.15-3.07(m, 2H), 2.68-2.60(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.13-2.04(m, 2H), 1.99-1.93(m, 2H), 1.90-1.83(m, 4H), 1.81-1.73(m, 2H), 1.71-1.62(m, 2H), 1.53(s, 9H); LCMS[ESI, M+1]: 619.3.

【1120】

ステップB. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン。MeCN(2.0mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(100mg、162μmol、1.00当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M、1.0mL)を添加した。混合物を0℃で15分間撹拌した。完了後、反応混合物を、H₂O(5mL)で希釈し、酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: Shim-pack C18 150×25×10μm、移動相: [水(0.225%FA)-ACN]、B%: 7%~27%、9分)によって精製し、凍結乾燥させて、表題化合物(53.4mg、収率54%、1.9FA)を得た。灰色がかった白色の固体;¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ=9.14(s, 1H), 7.38(d, J=7.2Hz, 1H), 7.32-7.25(m, 1H), 7.19(t, J=7.6Hz, 1H), 4.83-4.75(m, 2H), 4.67(s, 2H), 4.11-4.05(m, 2H), 3.91(d, J=13.2Hz, 2H), 3.76-3.66(m, 2H), 3.50(s, 3H), 3.30-3.25(m, 2H), 2.41-2.37(m, 3H), 2.36-2.31(m, 2H), 2.30-2.15(m, 4H), 2.14-1.96(m, 6H); LCMS[ESI, M+1]: 519.2.

【1121】

実施例314

10

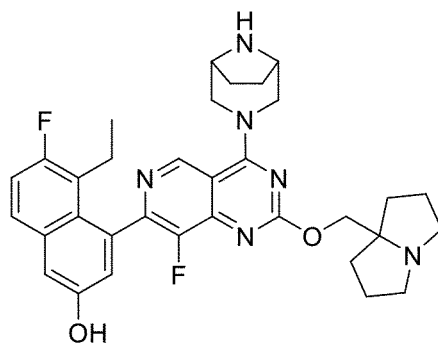
20

30

40

50

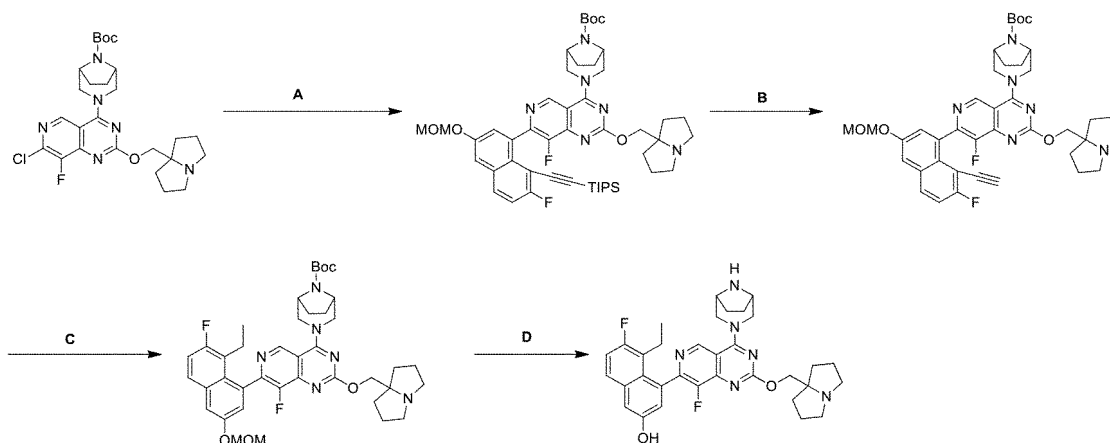
【化 5 5 1】



10

4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール

【化 5 5 2】



20

30

ステップA. (1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (2mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (150mg、281μmol、1.0当量)、((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (188mg、367μmol、1.3当量)、およびK₃PO₄ (水中1.5M、563μL、3.0当量)の混合物に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+);ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン;メタンスルホネート(20.5mg、28.1μmol、0.1当量)を添加し、混合物を脱気し、60℃で2時間攪拌した。完了後、混合物をEA(10mL)および水(5mL)で希釈し、EA(10mL)で抽出した。合わせた有機相を、ブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA, 0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(185mg、収率74%)を得た。黄色の固体;LCMS [ESI, M+1]: 883.5.

40

50

【1122】

ステップB. (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。DMF (3mL) 中の(1R, 5S) -tert-ブチル3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (185mg、209μmol、1.0当量) の溶液に、CsF (318mg、2.09mmol、10当量) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA 0.1%) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物 (135mg、収率88%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 727.4.

10

【1123】

ステップC. (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。MeOH (3mL) 中の(1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (130mg、179μmol、1.0当量) の溶液に、Pd/C (26.0mg、純度10%) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物を、H₂ (15psi) 下で、15℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物 (110mg、収率82%) を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 731.4.

20

【1124】

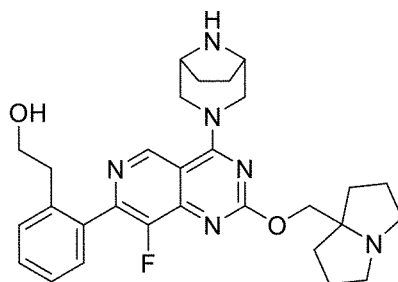
ステップD. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール。ACN (1mL) 中の(1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (105mg、144μmol、1.0当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4M、2mL) を0℃で添加し、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を20℃で濃縮して、残留物を得た。残留物のpHを、飽和NaHCO₃水溶液で約8に調節した。混合物を、分取HPLC (カラム: Shim-pack C18 150×25×10μm、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B% : 13%~33%、10分) によって精製して、表題化合物 (47.65mg、収率51%) を得た。灰色がかった白色の固体。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ = 9.14 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.6Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8Hz, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (br d, J = 7.6Hz, 2H), 4.00 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 1.95 (m, 11H), 0.79 (t, J = 7.6Hz, 3H). LCMS [ESI, M+1] : 587.4.

30

40

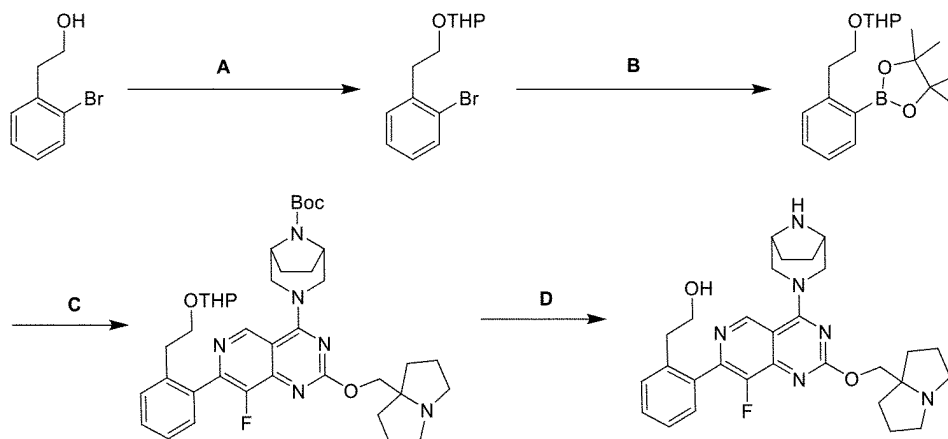
50

【1 1 2 5】
 实施例 3 1 5
 【化 5 5 3】



10

2-(2-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)エタノール
【化554】



20

ステップA. 2- (2-ブロモフェネトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン。ジクロロメタン (40 mL) 中の2- (2-ブロモフェニル) エタノール (2 g、9.95 mmol、1当量)、TsOH・H₂O (94.6 mg、497 μmol、0.05当量) の溶液に、DHP (1.26 g、14.9 mmol、1.5当量) を0℃で添加した。混合物を15℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を、H₂O (30 mL) および飽和NaHCO₃水溶液 (5 mL) で希釈した。ジクロロメタン層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=10／1) によって精製して、表題化合物 (2.4 g、収率84%) を得た。無色の油；R_f=0.71 (3：1、石油エーテル／酢酸エチル)；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ=7.54 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.24 (dt, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J=3.2 Hz, 1H), 3.96 (dt, J=7.2, 9.8 Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.66 (dt, J=7.2, 9.8 Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.07 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.86-1.62 (m, 3H), 1.57-1.49 (m, 3H)。

30

【 1 1 2 6 】

ステップB. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)フェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン(25 mL)中の2-(2-ブromoフェネトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(1 g、3.51 mmol、1.0当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4

50

、4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.34 g、5.26 mmol、1.5当量)、およびAcOK (860 mg、8.76 mmol、2.5当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。Pd(dppf)Cl₂ (154 mg、210 μmol、0.06当量)を添加した。混合物を、N₂下で、105℃で3時間撹拌した。完了後、反応混合物を、H₂O (100 mL)で希釈し、酢酸エチル (15 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル=1 / 9] によって精製して、表題化合物 (1 g、収率85%)を得た。黒茶色の液体；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 4.63 – 4.59 (m, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 1.84 – 1.60 (m, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 3H), 1.35 (s, 12H)。

【1127】

ステップC. (1R, 5R)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)フェニル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。THF (2.4 mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (150 mg、281 μmol、1.0当量)、およびK₃PO₄ (H₂O中1.5 M、0.6 mL、3.20当量)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+)；ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン；メタンスルホネート (21 mg、28.8 μmol、0.1当量)および4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)フェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (150 mg、451 μmol、1.60当量)を添加した。混合物を、N₂下で、65℃で2.5時間撹拌した。完了後、反応混合物を、H₂O (2 mL)で希釈し、酢酸エチル (2 mL×4)で抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル=1 / 1] によって精製して、表題化合物 (140 mg、収率65%)を得た。淡い黄色の発泡体；LCMS [ESI, M+1] : 703.4。

【1128】

ステップD. 2-(2-(4-((1R, 5R)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)フェニル)エタノール。MeCN (2 mL)中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イル)メトキシ)-7-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)フェニル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (80 mg、114 μmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、4 mL、140当量)を、10℃未満で、滴下で添加した。混合物を10℃で0.5時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を10℃で得た(加熱なし)。残留物を、MeOH (0.5 mL)およびMeCN (1 mL)中に溶解した。混合物のpHを、25%NH₃・H₂O (MeCN (3 mL)中に溶解した0.1 mL)で、7~8に調節した。混合物を、分取HPLC (カラム：Shim-pack C18 150×25×10 μm、移動相：[水 (0.225% FA) - ACN]、B%

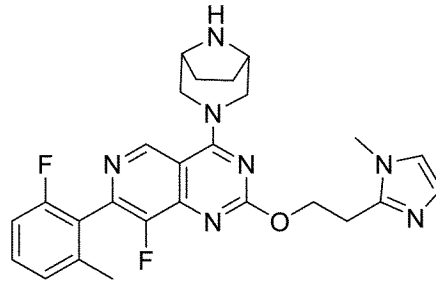
: 2% ~ 22%、10分) によって精製して、表題化合物 (13.3 mg、収率 19%、1.8 FA) を得た。黄色の固体; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 9.14 (s, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 4H), 4.79 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.90 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 4H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.36 – 1.89 (m, 14H); LCMS [ESI, $M+1$]: 519.3.

【1129】

実施例 316

【化 555】

10



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

20

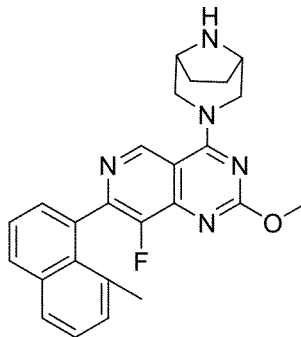
ステップHで(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ボロン酸を、4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール)の代わりに用いて、実施例3のステップH~Iに従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン (12 mg、71%) を得た。LCMS (MM-ESI+APCI, Pos): m/z 492.2 ($M+H$).

【1130】

実施例 317

【化 556】

30

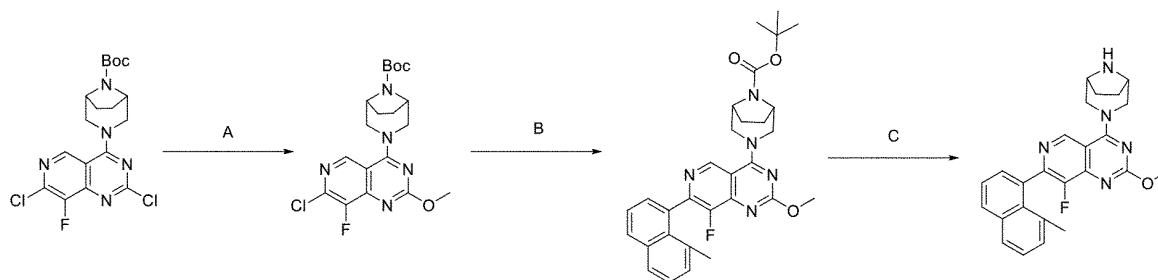


40

4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-メトキシ-7-(8-メチルナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン

50

【化 5 5 7】



ステップA. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。室温での無水THF (20mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0. 20g、0. 47mmol) の溶液に、NaOMe (0. 20mL、0. 47mmol) を添加した。30分間攪拌した後、混合物を、飽和NH₄Cl (75mL) とEtOAc (30mL) とに分配し、水層をEtOAc (2×30mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、10～60% EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0. 18g、90%) を白色の粉末として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 424. 1 (M+H) .

【1131】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-2-メトキシ-7-(8-メチルナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (0. 17g、0. 62mmol) 、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0. 18g、0. 42mmol) 、および水 (0. 65mL、1. 3mmol) 中の2M K₂CO₃、およびジオキササン (4mL) 中のPd (PPh₃)₄ (48mg、0. 042mmol) の溶液を、アルゴンでスパージし、85℃で一晩加熱した。さらなる4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (50mg) およびPd (PPh₃)₄ (15 mg) を添加し、反応物を85℃まで3時間加熱した。混合物を水 (60mL) で希釈し、EtOAc (3×30mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0～35% EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-2-メトキシ-7-(8-メチルナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (44mg、20%) を黄色の発泡体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 530. 2 (M+H) .

【1132】

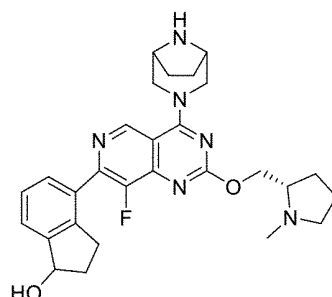
ステップC. 4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2-メトキシ-7-(8-メチルナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン。DCM (2mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-2-メトキシ-7-(8-メチルナフタレン-1-イル) ピリ

ド〔４，３‐d〕ピリミジン‐４‐イル〕‐３，８‐ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン‐８‐カルボキシレート（４４ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＴＦＡ（０．１５ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で４．５時間撹拌した。溶液を、飽和重炭酸塩（２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）の混合物に注ぎ入れた。水層をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸塩（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、４‐（（１Ｒ，５Ｓ）‐３，８‐ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン‐３‐イル）‐８‐フルオロ‐２‐メトキシ‐７‐（８‐メチルナフタレン‐１‐イル）ピリド〔４，３‐d〕ピリミジン（３３ｍｇ、９０％）を黄色の発泡体として得た。ＬＣＭＳ（ＭＭ‐ＥＳ＋ＡＰＣＩ，Ｐｏｓ）：ｍ／ｚ ４３０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１３３】

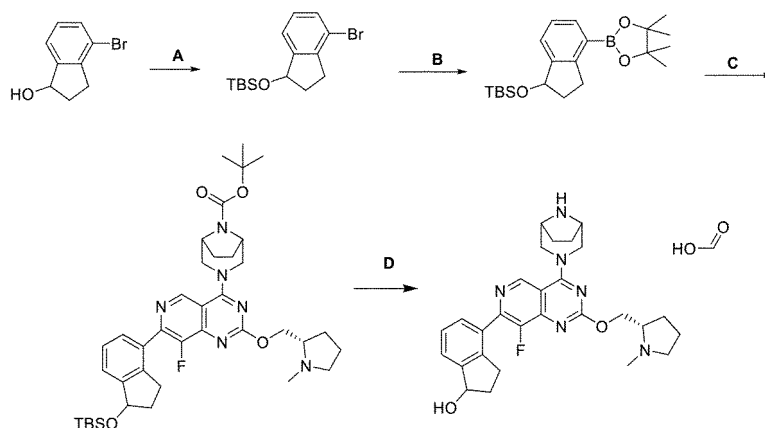
実施例３１８

【化５５８】



４‐（４‐（（１Ｒ，５Ｓ）‐３，８‐ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン‐３‐イル）‐８‐フルオロ‐２‐（（（Ｓ）‐１‐メチルピロリジン‐２‐イル）メトキシ）ピリド〔４，３‐d〕ピリミジン‐７‐イル）‐２，３‐ジヒドロ‐１Ｈ‐インデン‐１‐オール

【化５５９】



ステップＡ．（（４‐ブromo‐２，３‐ジヒドロ‐１Ｈ‐インデン‐１‐イル）オキシ）（ｔｅｒｔ‐ブチル）ジメチルシラン。Ｎ₂下で、ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の４‐ブromo‐２，３‐ジヒドロ‐１Ｈ‐インデン‐１‐オール（１．０ｇ、４．７ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（０．４２ｇ、６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＳ‐Ｃｌ（０．８５ｇ、５．６ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で２時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）でクエンチし、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、（Ｎａ₂ＳＯ₄）で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残留物を、酢酸エチル／ヘキサン（０～２０％）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．５ｇ、９５％）を無色の油として得た。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（ＣＤＣｌ₃）：δ ７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，

1 H), 5.30 (m, 1H), 3.13 (m, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

【1134】

ステップB. tert-ブチルジメチル((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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)シラン。-70℃でのTHF(20mL)中の((4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(0.28g、0.86mmol)の溶液に、n-ブチルリチウム(0.51mL、1.3mmol)を添加した。反応物を-70℃で0.5時間攪拌し、続いて、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.26mL、1.3mmol)を添加した。反応混合物を室温まで温め、NH₄Cl(飽和)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、酢酸エチル／ヘキサン(0~30%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.23g、72%)を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz, (CDCl₃): δ 7.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1 H), 5.30-5.16 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2=3.00-2.72 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.32 (s, 12 H), 0.94 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H).

【1135】

ステップC. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。攪拌棒を有するバイアルに、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート((S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール)の代わりに用いて、実施例3のステップA~Gに従って合成)(50mg、0.10mmol)、tert-ブチルジメチル((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)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)シラン(55mg、0.15mmol)、およびPd(PPh₃)₄(11mg、0.010mmol)を添加した。バイアルをN₂でフラッシュし、セプタムで密閉した。バイアルに、Na₂CO₃(2.0M、0.15mL、0.30mmol)およびジオキサン(1mL)をN₂下で添加した。混合物を100℃で15時間加熱し、室温まで冷却し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶液を濃縮して、表題化合物(17mg、24%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 719.3 (M+H).

【1136】

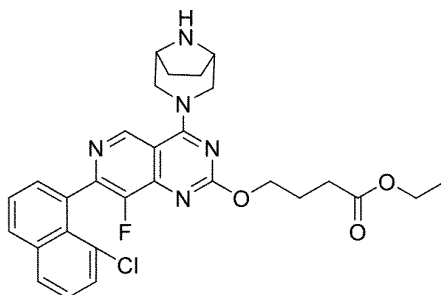
ステップD. 4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールホルメート。DCM(1.2mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロ

リジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(17mg、0.024mmol)の溶液に、TFA(0.3mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、ジオキサン(1mL)中に溶解し、水酸化アンモニウム(0.5mL)で、室温で15分間処理した。混合物を乾燥するまで濃縮し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%ギ酸を用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、乾燥するまで濃縮して、表題生成物(10mg、84%)をビスギ酸塩を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 505.3(M+H)。

【1137】

実施例319

【化560】



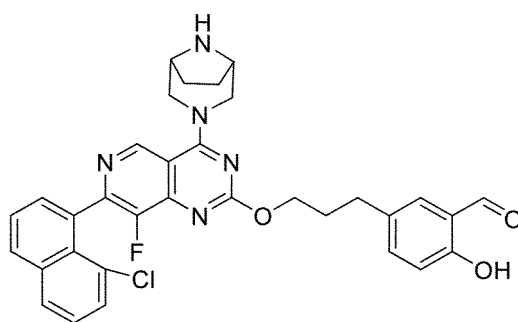
エチル4-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)ブタノエート

ステップHでエチル4-ヒドロキシブタノエートを、(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップHおよびIに従って合成して、表題生成物(2.2mg、14%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 550.2(M+H)。

【1138】

実施例320

【化561】



5-(3-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

2-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシプロピル)ベンズアルデヒドを、2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアルデヒドの代わりに用いて、実施例62に従って合成して、表題生成物(4.6mg、15%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 598.2(M+H)。

【1139】

実施例321

10

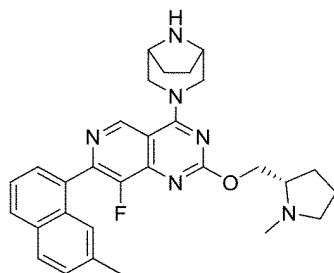
20

30

40

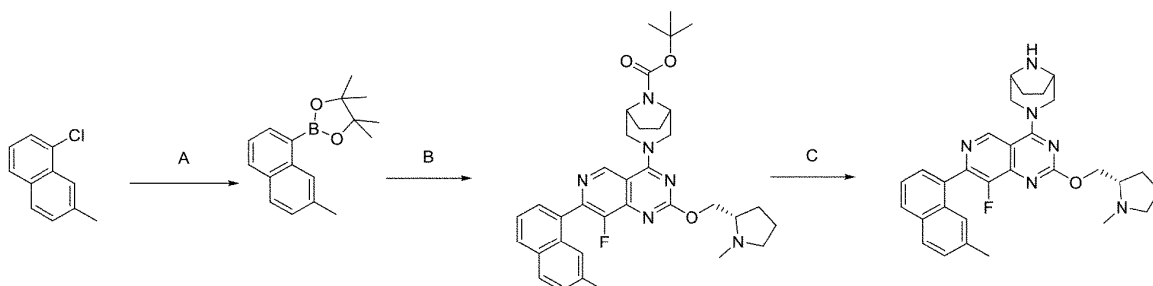
50

【化562】



4-((1R, 5S)-3, 8-giazabicyclo[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(7-メチルナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化563】



ステップA. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(7-メチルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。N₂下で、Pd₂(dba)₃ (23mg、0.025mmol) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル (31mg、0.076mmol) を含むバイアルに、トルエン (0.50mL) を添加した。混合物をN₂下で3分間攪拌し、トルエン (1mL) 中の1-クロロ-7-メチルナフタレン (89mg、0.50mmol) および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) (0.21g、0.81mmol) の溶液を添加した。バイアルをキャップで密閉し、110℃で20時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル/ヘキサンでクエンチし、濾過した。濾液を濾過し、酢酸エチル/ヘキサン (0~20%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (94mg、70%) を淡い黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, (CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.43 (s, 12H)。

【1140】

ステップB. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(7-メチルナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-giazabicyclo[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂下でのバイアル中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-giazabicyclo[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート((S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールに代わって、実施例3のステップA~Gに従って合成) (30mg、0.059mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(7-メチルナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (24mg、0.089mmol)、Na₂CO₃ (2.0M、0.90mL、0.18mmol)、およびジオキサン (2mL)

の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14 mg、0.012 mmol) を添加した。混合物を N_2 でスパージし、95℃で20時間加熱した。混合物を、室温まで冷却し、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製した。所望の画分を合わせ、塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、表題化合物 (19 mg、52%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 613.4 (M+H)。

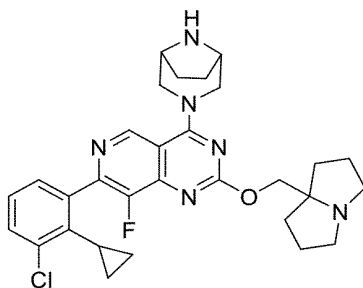
【1141】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(7-メチルナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。DCM (1 mL) 中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(7-メチルナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (19 mg、0.031 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ で中和し、分取C18 HPLC (Gilson、0.2% $\text{NH}_4 \cdot \text{HCO}_3$ を用いる0~90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (15 mg、94%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 513.3 (M+H)。

【1142】

実施例322

【化564】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン
ステップBで2-(3-クロロ-2-シクロプロピルフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを、2, 2-ジフルオロベンゾ[1, 3]ジオキサール-4-ボロン酸の代わりに用いて、実施例196に従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-クロロ-2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン (3.8 mg、21%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 549.3 (M+H)。

【1143】

実施例323

10

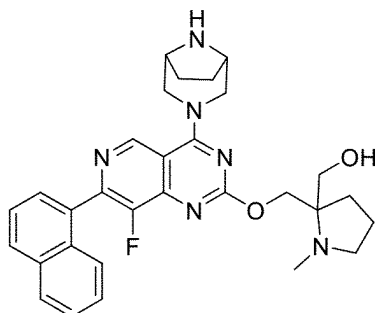
20

30

40

50

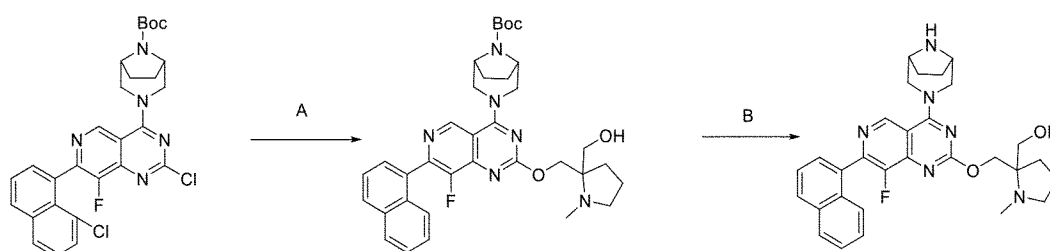
【化 5 6 5】



10

(2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール

【化 5 6 6】



20

ステップA. tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート:トルエン(1.5mL)中の(1-メチルピロリジン-2,2-ジイル)ジメタノールヒドロクロリド(0.25g、1.4mmol)、tert-ブチル(1R,5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.17g、0.308mmol)、およびBINAP(38mg、0.061mmol)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃(300mg、0.93mmol)を、窒素下で、室温で添加した。反応混合物を5分間アルゴンでスパージした。酢酸パラジウム(II)(7mg、0.03mmol)を添加し、反応物を110℃で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、水を添加し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。プールした有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(0~100%MeOH/DCM)によって精製して、粗生成物(37mg、19%)を得た。

30

【1144】

ステップB. (2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート):tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを、tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例2のステップIに従って合成

40

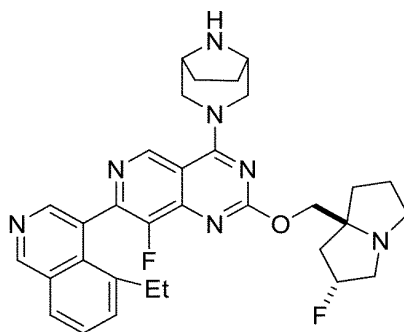
50

して、表題生成物（1.1mg、3%）をビスTFA塩として得た。LCMS（MM-E S+APCI, Pos）： m/z 529.3（M+H）。

【1145】

実施例324

【化567】

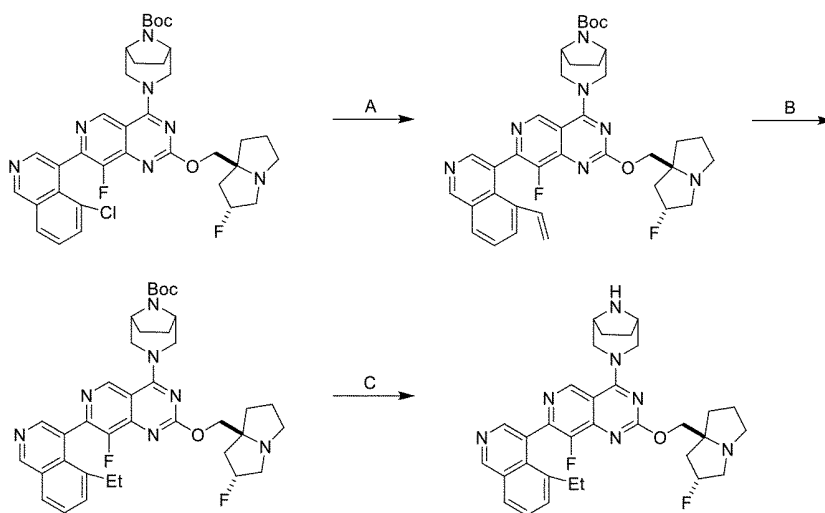


10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(5-エチルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

【化568】

20



30

ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-ビニルイソキノリン-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス) : tert-ブチル3-(7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(実施例203のステップAに従って合成、65mg、0.096mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(39mg、0.290mmol)、CsF(66mg、0.430mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(11mg、0.010mmol)を、1, 4-ジオキサン(4mL)および水(0.7mL)の混合物中に懸濁した。アルゴンで脱気した後、密封されたバイアルを95℃まで18時間加熱した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を濃縮し、残留物を、分取HPLC(15分間で5~95%MeCN/H₂O+0.1%TFA)によって精製した。所望の画分を、DCMと飽和

40

50

NaHCO₃水溶液とに分配した。有機物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-ビニルイソキノリン-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(26mg、41%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 670.3 (M+H)。

【1146】

ステップB. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(5-エチルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス): tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-vinylイソキノリン-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(26mg、0.039mmol)を、エタノール(1mL)中に溶解した。溶液アルゴンで脱気し、10%Pd(OH)₂/C(10mg、0.007mmol)を添加し、バイアルを水素でフラッシュした。反応物を、水素雰囲気下で1時間攪拌し、混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(5-エチルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(26mg、100%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 672.3 (M+H)。

【1147】

ステップC. 4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-エチルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンジヒドロクロリド(ラセミ、トランス): tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(5-エチルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)を、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例229のステップBに従って合成して、4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-エチルイソキノリン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)(5mg、24%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 572.3 (M+H)。

【1148】

実施例325

10

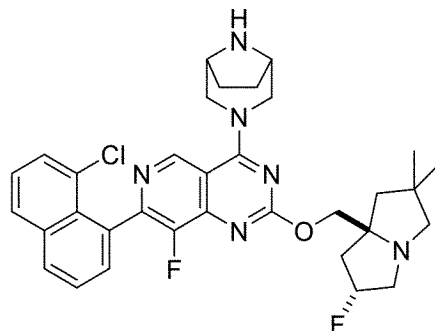
20

30

40

50

【化 5 6 9】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((6-フルオロ-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

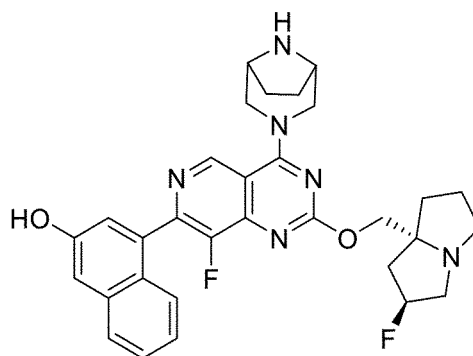
((6S, 7aR)-6-フルオロ-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールヒドロクロリド(トランスラセミ体)を、(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(トランスラセミ体)の代わりに用いて、実施例219のステップEおよびFに従って合成して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((6-フルオロ-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス-塩酸塩(ラセミ、トランス)(25mg、0.037mmol、100%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 605.2(M+H).

20

【1149】

実施例326

【化 5 7 0】



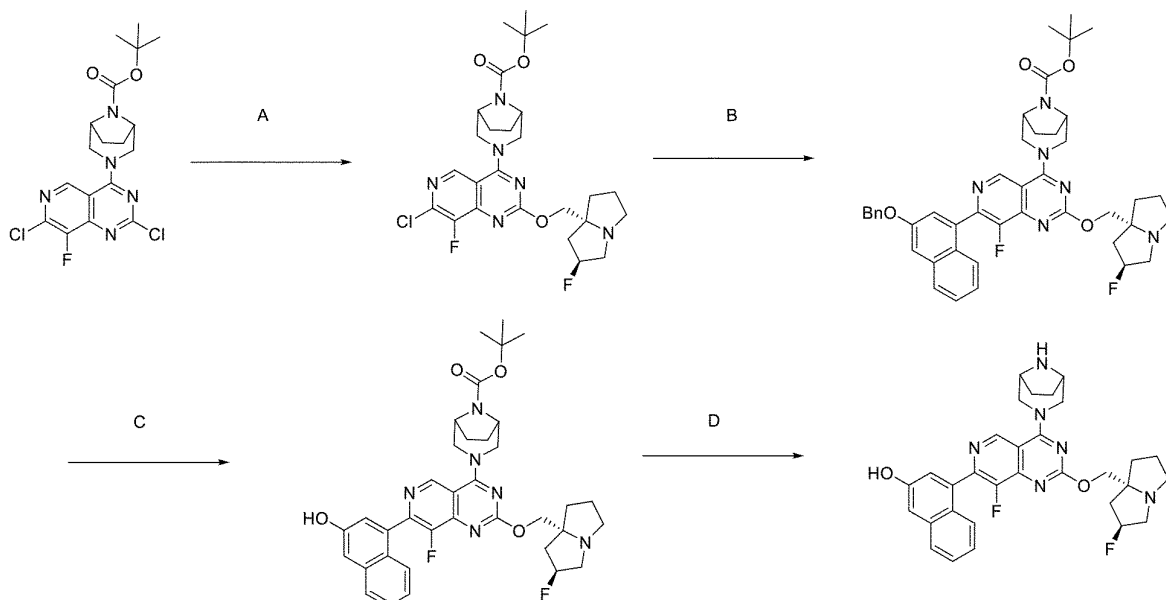
30

4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2S, 7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール

40

50

【化 5 7 1】



10

ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。1, 4-ジオキサン (3 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0. 10 g、0. 23 mmol) の混合物を、((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メタノール (74 mg、0. 47 mmol) および炭酸セシウム (0. 23 g、0. 70 mmol) で、室温で処理した。混合物を 95 °C で一晩攪拌した。混合物を水 (60 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、10 ~ 100 % EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (67 mg、52 %) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 551. 2 (M+H) .

20

30

【1150】

ステップB. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2*S*, 7*aR*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (67 mg、0. 122 mmol)、2-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0. 13 g、0. 37 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (3. 2 mg、0. 012 mmol)、および K₂CO₃ (0. 19 mL、0. 36 mmol) を、ジオキサン (1. 5 mL) 中で合わせ、アルゴンでパージした。混合物を密封されたチューブ中で 100 °C まで一晩加熱した。冷却した混合物を水 (30 mL) と Et

40

50

OAc (20 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、50 ~ 100% EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (3 - (ベンジルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2S, 7aR) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (72 mg, 79%) をオレンジ色の発泡体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 749.3 (M+H) .

【1151】

ステップC. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - ((2S, 7aR) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート。メタノール (0.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (3 - (ベンジルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2S, 7aR) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (72 mg, 0.097 mmol)、およびパラジウム炭素、5%、Degussa タイプ (40 mg, 0.38 mmol) の攪拌混合物を、脱気し、H₂ 雰囲気下で5時間攪拌した。さらなるパラジウム炭素、5%、Degussa タイプ (40 mg, 0.38 mmol) および THF (0.5 mL) を添加し、反応物を H₂ 雰囲気下で2時間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過し、セライトを MeOH で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。残留物を、5 ~ 95% MeCN / 水で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - ((2S, 7aR) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (19 mg, 30%) を黄色のフレークとして得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 659.3 (M+H) .

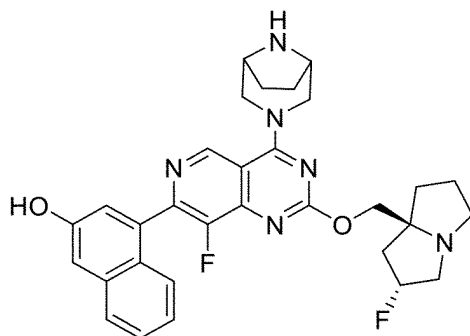
【1152】

ステップD. 4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2S, 7aR) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オールジヒドロクロリド。DCM (0.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - ((2S, 7aR) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (0.19 g, 0.029 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4M HCl (0.5 mL, 2.00 mmol) を添加した。さらなる HCl (100 μ l) を、1時間後に反応物に添加した。室温で90分間攪拌した後、反応物を真空中で濃縮した。固体を、エーテルを用いて粉碎し、濾過して、4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2S, 7aR) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オールジヒドロクロリド (10 mg, 58%) を黄色の粉末として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 559.2 (M+H) .

【1153】

実施例 327

【化 5 7 2】



10

4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-(4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-7-yl)methoxy)pyridin-4-yl)pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

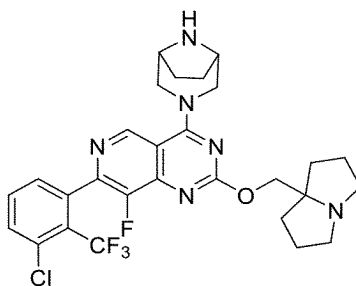
ステップAで((2R,7aS)-2-(4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-7-yl)methoxy)メタノールを、((2S,7aR)-2-(4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-7-yl)methoxy)メタノール(ラセミ、トランス)の代わりに用いて、実施例326のステップA~Dに従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-(4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-7-yl)methoxy)pyridin-4-yl)pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol ジヒドロクロリド(18mg、69%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 559.3 (M+H).

20

【1154】

実施例328

【化 5 7 3】



30

4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(3-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-8-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-(4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-7-yl)methoxy)pyridin-4-yl)pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol

40

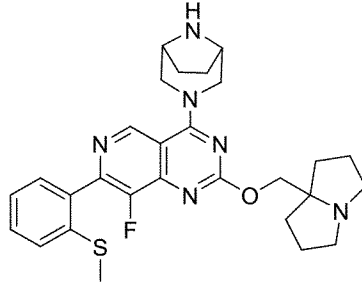
ステップBで2-(3-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasaborolanを、2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキサソール-4-ボロン酸の代わりに用いて、実施例196に従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(3-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-8-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-(4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-7-yl)methoxy)pyridin-4-yl)pyrimidin-7-yl)naphthalen-2-ol ジヒドロクロリド(12mg、68%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.2 (M+H).

【1155】

実施例329

50

【化 5 7 4】



10

4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-((2-(methylthio)phenyl)-2-((tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-chloronaphthalen-2-ol (racemic, trans)

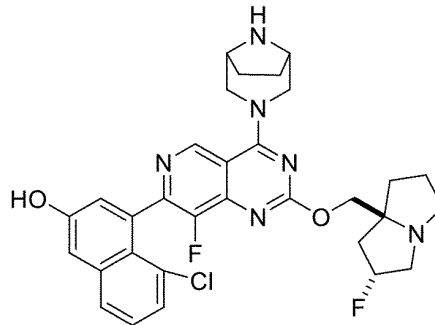
ステップBで2-(methylthio)フェニルボロン酸を、2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール4-ボロン酸の代わりに用いて、実施例196に従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-((2-(methylthio)phenyl)-2-((tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-chloronaphthalen-2-ol (22 mg, 24%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 521.3 (M+H)。

20

【1156】

実施例330

【化 5 7 5】



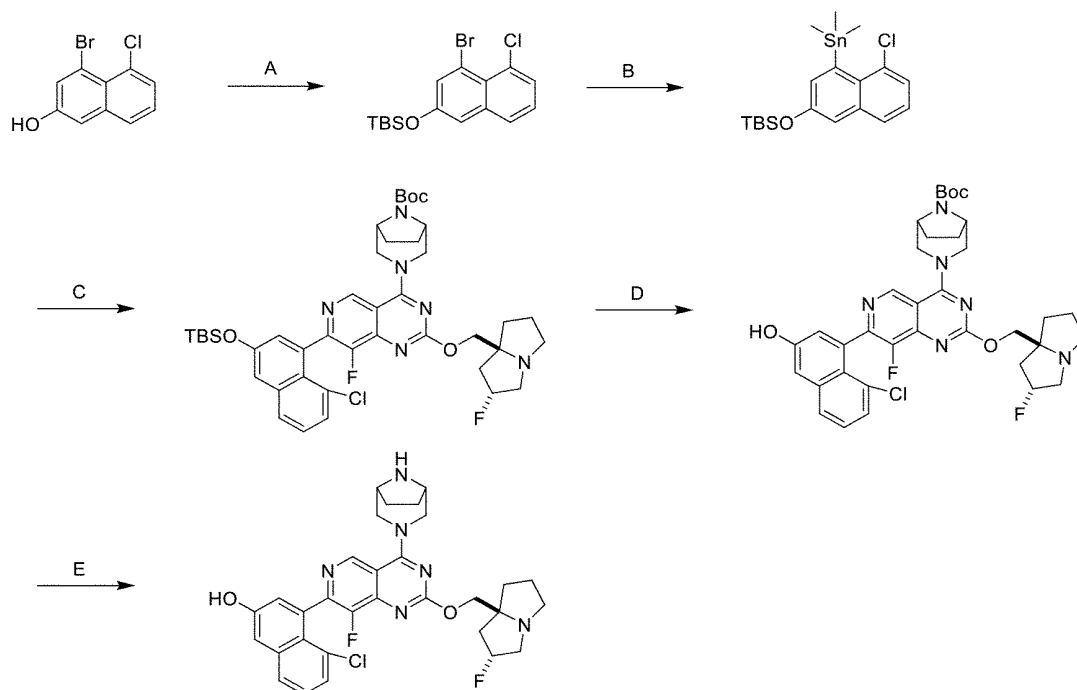
30

4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-((2-(methylthio)phenyl)-2-((tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-chloronaphthalen-2-ol (racemic, trans)

40

50

【化 5 7 6】



ステップA. ((4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン。イミダゾール(271mg、3.98mmol)およびtert-ブチルジメチルクロロシラン(0.24g、1.6mmol)を、DCM(10mL)中の4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-オール溶液(実施例36のステップA~Cに従って合成、0.41g、1.6mmol)に添加した。反応物を30分間攪拌し、水でクエンチした。有機物を分離し、1N HCl水溶液および飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(Red i Sep Gold 24gカラム、0~5% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、((4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(0.48g、82%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.60(d, J=7.9Hz, 1H), 7.54(d, J=2.6Hz, 1H), 7.48(dd, J=1.2, 7.5Hz, 1H), 7.28(t, J=7.8Hz, 1H), 7.15(d, J=2.4Hz, 1H), 1.01(s, 9H), 0.26(s, 6H)。

【1157】

ステップB. tert-ブチル((5-クロロ-4-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-2-イル)オキシ)ジメチルシラン。((4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(0.48g、1.3mmol)およびヘキサメチルジチン(1.4mL、6.5mmol)を、トルエン(8mL)に入れた。混合物を脱気し、アルゴンでパージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd(0)(0.15g、0.13mmol)を添加し、混合物を脱気し、アルゴンでパージした。反応物を密封し、110℃まで16時間加熱した。冷却した混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(Red i Sep Gold 40gカラム、0~5% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル((5-クロロ-4-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-2-イル)オキシ)ジメチルシラン(0.50mg、84%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.62(d, J=8.5Hz, 1H), 7.45-7.43(m, 2H), 7.29(t, J=7.8Hz, 1H), 7.17(d, J=2.7Hz, 1H), 1.03(s, 9H), 0.48-0.34(m, 9H), 0.26(s, 6H)。

【1158】

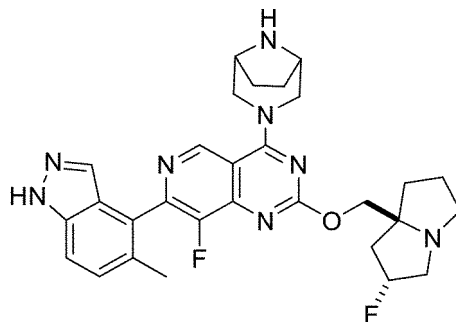
ステップC. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (3 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス)。 *tert*-ブチル ((5 - クロロ - 4 - (トリメチルスタンニル) ナフタレン - 2 - イル) オキシ) ジメチルシランを、5 - クロロ - 4 - (トリメチルスタンニル) イソキノリンの代わりに用いて、実施例 33 のステップBに従って合成して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (3 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (26 mg、35%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 808.3 (M+H).
【1159】

ステップD. *tert*-ブチル 3 - (7 - (8 - クロロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス)。 *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (3 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (20 mg、0.025 mmol) を、THF (1.5 mL) 中に溶解した。テトラ - *n* - フッ化テトラブチルアンモニウム (0.12 mL、0.12 mmol) の 1*N* THF 溶液を添加し、反応物を 30 分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (RediSep Gold 4 g カラム、0 ~ 10% MeOH / DCM) による精製によって、*tert*-ブチル 3 - (7 - (8 - クロロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (9.0 mg、52%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 693.3 (M+H).
【1160】

ステップE. 4 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - クロロナフタレン - 2 - オール (ラセミ、トランス)。 *tert*-ブチル 3 - (7 - (8 - クロロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) を、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) - 7 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートの代わりに用いて、実施例 229 のステップBに従って合成して、表題化合物 (4.0 mg、46%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 593.2 (M+H).
【1161】

実施例 331

【化 5 7 7】



10

4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((2-fluoro-4-(1H-indazol-3-yl)-6-(2-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-methoxy)pyridin-4-yl)メトキシ)-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

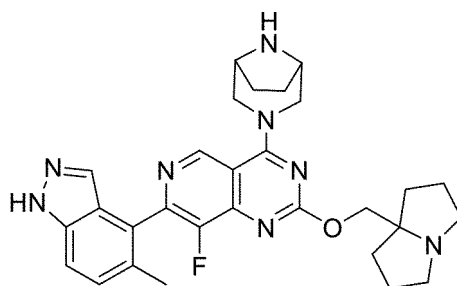
ステップGで(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(ラセミ、トランス)を、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、およびステップHで(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ボロン酸を、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((2-fluoro-4-(1H-indazol-3-yl)-6-(2-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-methoxy)pyridin-4-yl)メトキシ)-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(ラセミ、トランス)(27mg、68%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 547.3(M+H)。

20

【1162】

実施例332

【化 5 7 8】



30

4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

40

ステップGで(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール(ラセミ、トランス)の代わりに、およびステップHで(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ボロン酸を、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)ナフタレン-2-オール(ラセミ、トランス)の代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(14mg、45%)を得た。LCMS(MM

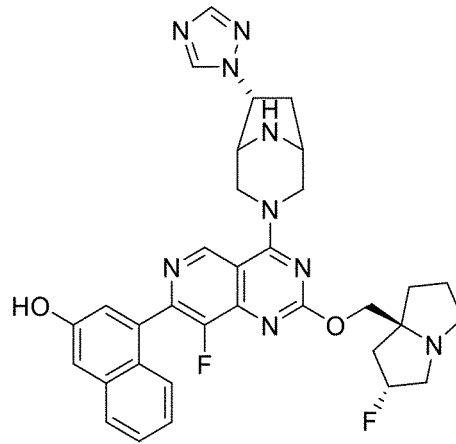
50

−ES+APCI, Pos): m/z 529.3 (M+H).

【1163】

実施例333

【化579】

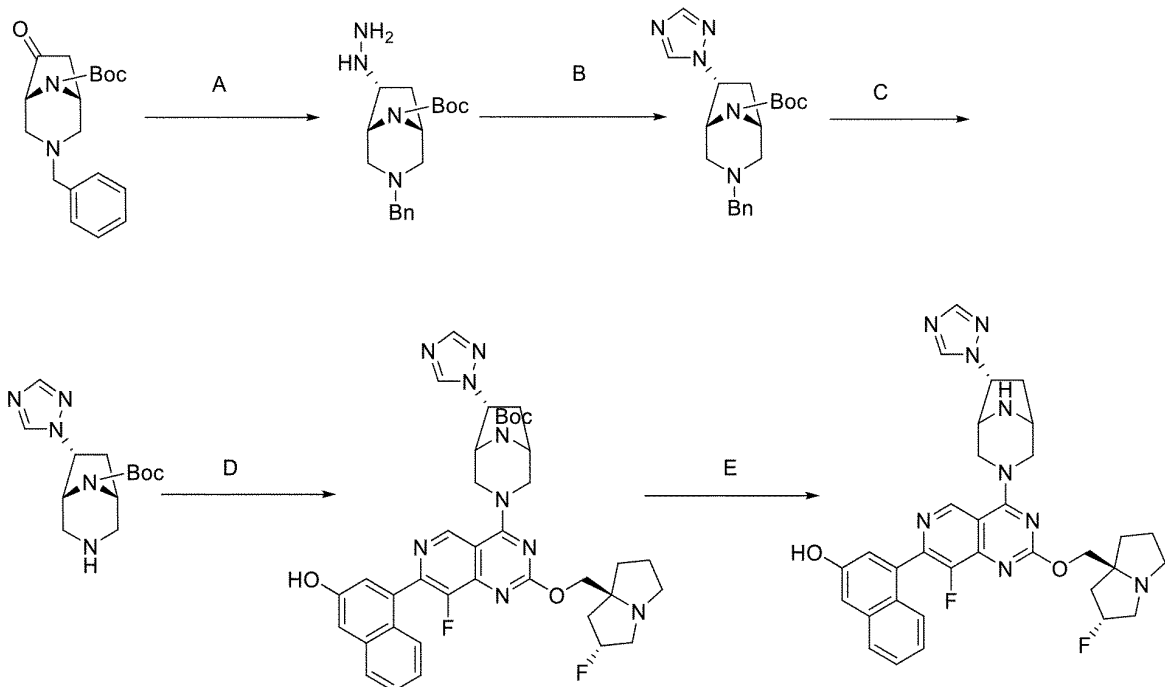


10

4-(4-((6R)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール(ラセミ、トランス)

20

【化580】



30

40

ステップA. tert-ブチル(1R,5R,6R)-3-ベンジル-6-ヒドラジニル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂で、THF(3mL)中のtert-ブチル(1R,5R)-3-ベンジル-6-オキソ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.10g、0.32mmol)および1Mヒドラジンの攪拌混合物を、6時間還流させた。反応混合物を、N₂流下で蒸発させ、高真空下で一晩乾燥させた。残留物を、THF(2mL)中に溶解し、氷塩浴で冷却した。THF(y0.32mL、0.32mmol)中の1Mボランを滴下で添加した。溶液を還流するまで1時間加熱し、THFをN₂下で蒸発させ、トルエン(2mL)を添加した。反応混合物を、N₂下で90℃まで1時間加熱し、室温で

50

冷却し、蒸発させ、2～20% MeOH / DCMのシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物を無色の固体 (47 mg、28%) として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 333.3 (M+H) .

【1164】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5R) -3-ベンジル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。N₂下で、絶対エタノール (0.2 mL) 中の粗 tert-ブチル (1R, 5R) -3-ベンジル-6-ヒドラジニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (47 mg、0.085 mmol) の攪拌溶液を、-78℃まで冷却し、ジオキサン中の4M塩化水素 (21 μL、0.085 mmol) を滴下で添加した。溶液を室温まで温め、1, 3, 5-トリアジン (14 mg、0.17 mmol) を一度添加した。反応混合物を還流するまで3時間加熱し、室温まで冷却し、N₂ 流下で濃縮し、EtOAc (20 mL) と0.5 M NaHCO₃ (10 mL) とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂CO₃で乾燥させ、真空中で蒸発させ、20～100% EtOAc / ヘキサンのシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物を無色の粘性油 (15 mg、43%) として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 370.3 (M+H) .

【1165】

ステップC. tert-ブチル (1R, 5R, 6R) -6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル (1R, 5R, 6R) -3-ベンジル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートを、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-2-(フルオロメチル)-1H-イミダゾールの代わりに用いて、実施例168のステップDに従って合成した。粗生成物をMTBE (2 mL) 中に溶解し、コットンプラグを通して濾過し、蒸発させた。材料を、次の反応で粗製で使用した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 280.2 (M+H) .

【1166】

ステップD. tert-ブチル (6R) -3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。tert-ブチル (1R, 5R, 6R) -6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートを、tert-ブチル 6-((トリエチルシリル)オキシ)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの代わりに、および8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オールを、(S)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オールの代わりに用いて、実施例31のステップFに従って合成した。逆相、C18、5～95% MeCN-H₂O+0.1% TFAでのクロマトグラフィーに付して、所望の化合物をTFA塩 (15 mg、45%) として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 726.3 (M+H) .

【1167】

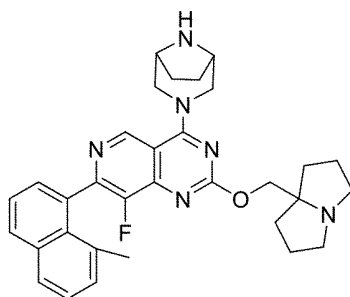
ステップE. 4-(4-((6R) -6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール (ラセミ、トラン

ス)。tert-ブチル(6R)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)を、tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例3のステップIに従って合成した(4.5mg、41%)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 626.4(M+H)。

【1168】

実施例334

【化581】



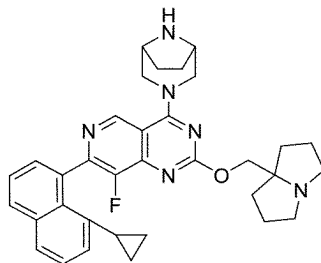
4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-メチルナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

ステップBで4,4,5,5-テトラメチル-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロランを、2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-ボロン酸の代わりに用いて、実施例196に従って合成して、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-メチルナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(13mg、29%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 539.3(M+H)。

【1169】

実施例335

【化582】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-シクロプロピルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

10

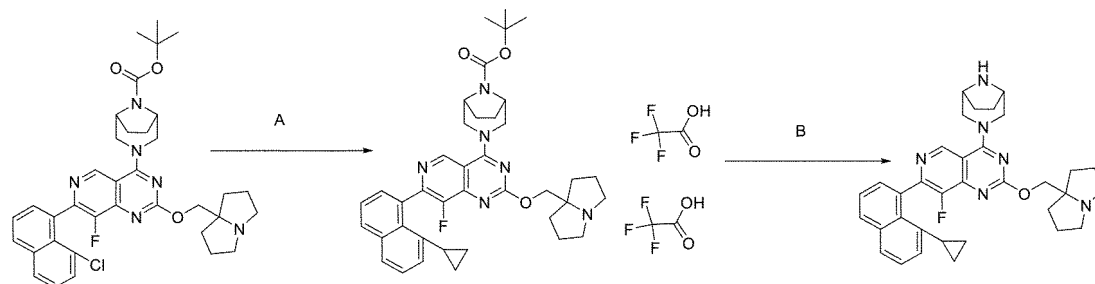
20

30

40

50

【化 5 8 3】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート ビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート)。バイアル中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (実施例 241 のステップAに従って合成、33 mg、0.050 mmol)、シクロプロピルボロン酸ピナコールエステル (42 mg、0.25 mmol)、および炭酸セシウム (49 mg、0.15 mmol) の混合物に、DMF (0.50 mL) および水 (0.10 mL) を添加し、続いて、ブチルジ - 1 - アダマンチルホスフィン (7.2 mg、0.020 mmol) および Pd (OAc)₂ (2.2 mg、0.010 mmol) を N₂ 下で添加した。バイアルを密閉し、100℃で15時間加熱した。混合物を、室温まで冷却し、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、粗表題化合物 (4 mg、5%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 665.3 (M+H)。

【1170】

ステップB. 4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジントリス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート)。DCM (0.4 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - シクロプロピルナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート ビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート) (4 mg、0.002 mmol) の溶液に、TFA (0.2 mL) を添加した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、表題化合物 (0.5 mg、28%) をビスTFA塩として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 565.2 (M+H)。

【1171】

実施例 336

10

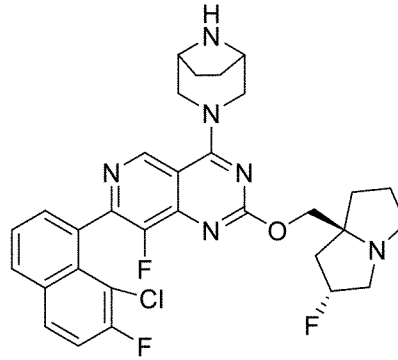
20

30

40

50

【化 5 8 4】



10

4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloro-7-fluoronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((2-fluoro-4-methoxy-1H-pyridin-3-yl)methyl)pyrimidin-5-yl naphthalene-1-carboxylate (ラセミ、トランス)

ステップCで2-(8-chloro-7-fluoronaphthalen-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (実施例44のステップA～Cに従って合成)を、2-(8-chloro-7-fluoronaphthalen-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolaneの代わりに、およびステップHで(2-fluoro-4-methoxy-1H-pyridin-3-yl)methylメタノール(ラセミ、トランス)を、(S)-(1-isopropylpyrrolidin-2-yl)methylメタノールの代わりに用いて、実施例29のステップC～Hに従って合成し、続いて、実施例391のステップAを使用して脱保護して、4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloro-7-fluoronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((2-fluoro-4-methoxy-1H-pyridin-3-yl)methyl)pyrimidin-5-yl naphthalene-1-carboxylate (ラセミ、トランス) (11 mg、56%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595.2 (M+H).

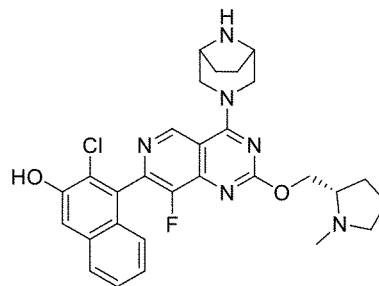
20

【1172】

30

実施例337

【化 5 8 5】

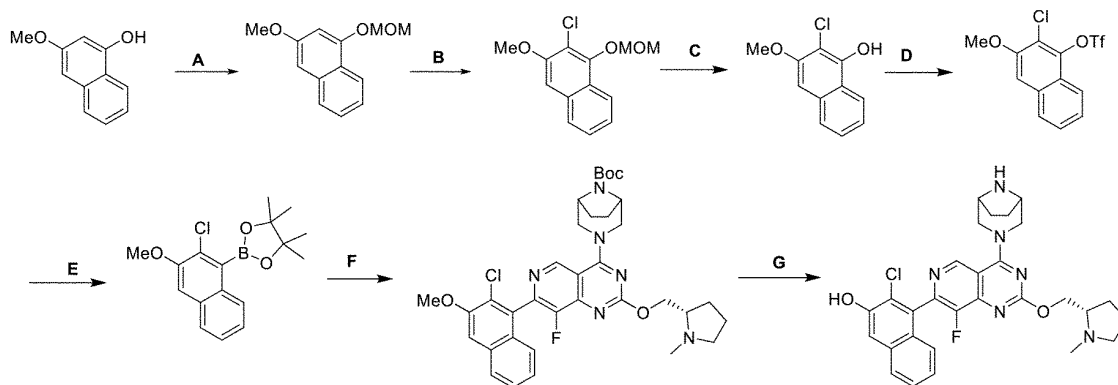


40

4-(4-(3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-5-yl naphthalene-1-carboxylate

50

【化 5 8 6】



10

ステップA. 3-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)ナフタレン。0℃でのテトラヒドロフラン (15 mL) 中の3-メトキシナフタレン-1-オール (0.52 g、3.0 mmol) の溶液に、NaH (60%、0.14 g、3.6 mmol) を添加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、続いて、MOM-Cl (0.25 mL、3.3 mmol) を滴下で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、室温まで温めた。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン (0~10%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.42 g、64%) を淡い黄色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 219.2 (M+H)。

20

【1173】

ステップB. 2-クロロ-3-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)ナフタレン。0℃でのTHF (3 mL) 中の3-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)ナフタレン (0.10 mg、0.48 mmol) の溶液に、n-BuLi (ヘキサン中2.5 M、0.38 mL、0.95 mmol) を添加した。溶液0℃で1時間攪拌し、続いて、ヘキサクロエタン (0.22 g、0.95 mmol) を添加した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、室温まで温めた。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、酢酸エチル/ヘキサン (0~10%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (98 mg、81%) を無色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 253.1 (M+H)。

30

【1174】

ステップC. 2-クロロ-3-メトキシナフタレン-1-オール。メタノール (1.2 mL) 中の2-クロロ-3-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)ナフタレン (90 mg、0.36 mmol) の溶液に、HCl (6.0 M、0.24 mL、1.44 mmol) を添加した。溶液を室温で2時間攪拌し、50℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。得られた溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗表題化合物 (70 mg、94%) をピンク色がかった固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃)) δ 8.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)。

40

【1175】

ステップD. 2-クロロ-3-メトキシナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホン酸。0℃でのDCM (4 mL) 中の2-クロロ-3-メトキシナフタレン-1-オール (70 mg、0.34 mmol) の溶液に、Et₃N (61 μL、0.44 mmol)、続いて、Tf₂O (74 μL、0.44 mmol) を添加した。混合物を0℃で15分間攪拌し、濃縮した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン (0~10%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.11 g、97%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃)) δ 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H),

50

7.23 (s, 1H), 4.10 (s, 3H).

【1176】

ステップE. 2-(2-クロロ-3-メトキシナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。N₂下で、2-クロロ-3-メトキシナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート (0.10mg、0.29mmol)、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) (0.15mg、0.59mmol)、PdCl₂(dppf) (21mg、0.029mmol)、およびKOAc (58mg、0.59mmol)の混合物を含むバイアルに、1,4-ジオキサン (2mL)を添加した。バイアルを密閉し、混合物を90℃で18時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、PdCl₂(dppf) (21mg、0.029mmol)、KOAc (58mg、0.59mmol)、および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) (0.15mg、0.59mmol)を、N₂下で添加した。混合物を90℃で15時間加熱し、室温まで冷却し、濾過し、酢酸エチルで抽出した。濾液を濾過し、酢酸エチル/ヘキサン (0~10%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (80mg、86%)を淡い緑色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, (CDCl₃) δ 7.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).

【1177】

ステップF. tert-ブチル3-(7-(2-クロロ-3-メトキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂下で、2-(2-クロロ-3-メトキシナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (32mg、0.10mmol)、tert-ブチル (1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート ((S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールを、2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに用いて、実施例3のステップA~Gに従って合成、17mg、0.034mmol)、Pd(OAc)₂ (1.5mg、0.0067mmol)、および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル (5.5mg、0.013mmol)を含むバイアルに、CH₃CN (0.5mL)、続いて、K₂CO₃ (2.0M、40μL、0.080mmol)を添加した。バイアルを密閉し、80℃で2.5時間加熱した。混合物を、室温まで冷却し、分取C18 HPLC (Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和)で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶液を濃縮して、表題化合物 (10mg、44%)を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 663.3 (M+H).

【1178】

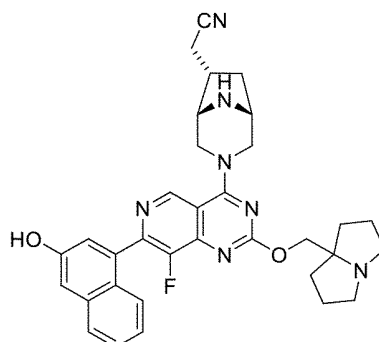
ステップG. 4-(4-(3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-7-イル)-3-クロロナフタレン-2-オールトリス (2,2,2-トリフルオロアセテート)。0℃でのDCM (0.50mL)中のtert-ブチル (1R,5S)-3-(7-(2-クロロ-3-メトキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (10mg、0.0151mmol)の溶液に、BCl₃ (

DCM中1.0M、75 μ L、0.075mmol)の溶液を滴下で添加した。混合物を0℃で15時間および室温で1時間撹拌した。混合物を0℃まで冷却し、BBr₃ (DCM中1.0M、0.1mL、0.10mmol)を添加した。混合物を室温で0.5時間撹拌した。追加のBBr₃ (DCM中1.0M、0.1mL、0.10mmol)を添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。反応物をNa₂CO₃ (2.0M、0.5mL、1.0mmol)でクエンチした。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、表題化合物 (6mg、39%)を、TFA塩として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.2 (M+H).

【1179】

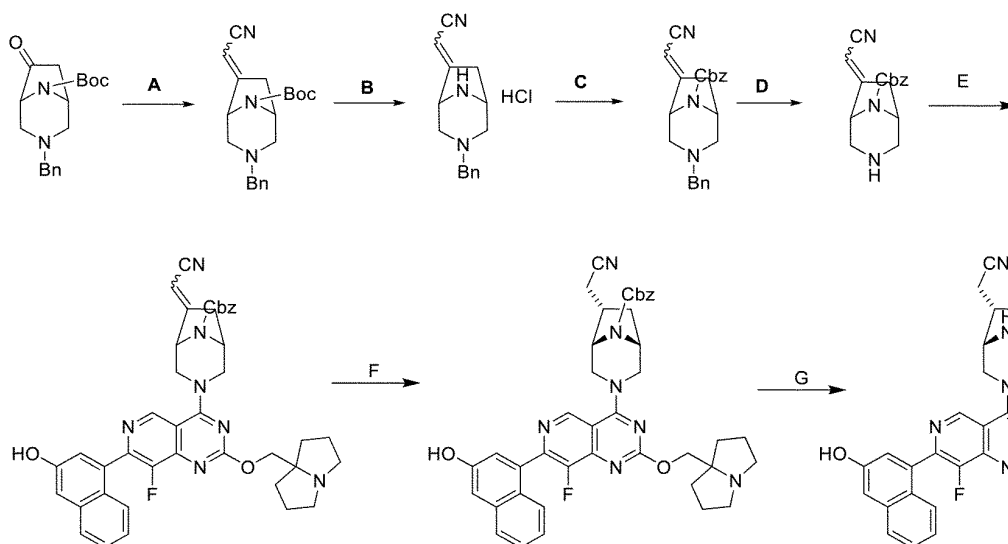
実施例338

【化587】



2-((1R,5S,6S)-3-(8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)アセトニトリル

【化588】



ステップA. tert-ブチル3-ベンジル-6-(シアノメチレン)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂下でのテトラヒドロフラン(11mL)中の(シアノメチル)トリメチルホスファニウムヨード(0.41mg、1.7mmol)の撹拌懸濁液に、NaH(60%、70mg、1.8mmol)を一度に添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物に、tert-ブチル(1R,5R)-3-ベンジル-6-オキソ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.36g、1.1mmol)を添加した。混合物を室温で1時

間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl （飽和）でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、酢酸エチル／ヘキサン（0～30％）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.38 g、98％）を無色の油として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 340.3（M+H）。

【1180】

ステップB. 2-（3-ベンジル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イリデン）アセトニトリルヒドロクロリド。バイアル中の1, 2-ジクロロエタン（7 mL）中のtert-ブチル（1R, 5S）-3-ベンジル-6-（シアノメチレン）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（0.24 g、0.71 mmol）の溶液に、1-クロロエチルクロロホルメート（0.31 mL、2.8 mmol）を添加した。バイアルを密閉し、溶液を80℃で18時間加熱した。溶液を冷却し、乾燥するまで濃縮した。残留物を50℃で2時間MeOH（10 mL）で処理し、乾燥するまで濃縮して、粗表題化合物を黒色の固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 240.2（M+H）。

【1181】

ステップC. ベンジル3-ベンジル-6-（シアノメチレン）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのDCM（7.0 mL）中の2-（（1R, 5S）-3-ベンジル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イリデン）アセトニトリルヒドロクロリドの懸濁液に、 Et_3N （0.29 mL、2.1 mmol）、続いてベンジルクロロホルメート（0.12 mL、0.84 mmol）を添加した。混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物を濃縮して、酢酸エチル／ヘキサン（0～30％）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.17 g、2つのステップにわたって66％）を黄色の油として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 374.2（M+H）。

【1182】

ステップD. ベンジル6-（シアノメチレン）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートヒドロクロリド。バイアル中のベンジル（1R, 5S, E）-3-ベンジル-6-（シアノメチレン）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（98 mg、0.26 mmol）の溶液に、1-クロロエチルクロロホルメート（0.11 mL、1.0 mmol）を添加した。バイアルを密閉し、混合物を80℃で2日間、90℃で18時間加熱した。混合物を冷却し、乾燥するまで濃縮し、メタノール（2 mL）でクエンチした。溶液を50℃で2時間加熱し、乾燥するまで濃縮した。残留物をヘキサンで粉碎し、乾燥させて、粗表題化合物を白色の固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 284.2（M+H）。

【1183】

ステップE. ベンジル6-（シアノメチレン）-3-（8-フルオロ-7-（3-ヒドロキシナフタレン-1-イル）-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。フラスコ中の8-フルオロ-7-（3-ヒドロキシナフタレン-1-イル）-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オール（25 mg、0.056 mmol）、ベンジル6-（シアノメチレン）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートヒドロクロリド（38 mg、0.12 mmol）、2-（3H-[1, 2, 3]トリアゾール[4, 5-b]ピリジン-3-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（V）（64 mg、0.17 mmol）の混合物に、DMA（1 mL）、続いてDIPEA（68 μL 、0.39 mmol）を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、60℃で10分間加熱した。溶液を室温まで冷却し、2滴の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （28％）でクエン

10

20

30

40

50

チした。混合物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、濃縮し、CH₃CNを除去した。残りの溶液をNaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物 (17 mg、43%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 712.3 (M+H)。

【1184】

ステップF. ベンジル (1R, 5S, 6S) -6- (シアノメチル) -3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。-20℃でのTHF (0.80 mL) 中のベンジル (1R, 5S, E) -6- (シアノメチレン) -3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (17 mg、0.024 mmol) の溶液に、L-セレクトリド (THF中1.0 M、72 µL、0.072 mmol) を滴下で添加した。溶液を-20℃で0.5時間攪拌し、NH₄Cl (飽和、0.2 mL) でクエンチし、室温まで温めた。混合物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、濃縮し、CH₃CNを除去した。残りの溶液をNaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせたDCM抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物 (12 mg、70%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 714.3 (M+H)。

【1185】

ステップG. 2- ((1R, 5S, 6S) -3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-6-イル) アセトニトリルトリヒドロクロリド。室温でのDCM (0.80 mL) 中のベンジル (1R, 5S, 6S) -6- (シアノメチル) -3- (8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (12 mg、0.017 mmol) の溶液に、BCl₃ (ヘキサン中1.0 M、84 µL、0.084 mmol) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌した。混合物に追加のBCl₃ (ヘキサン中1.0 M、0.10 mL、0.10 mmol) を添加し、反応物を室温で0.5時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、表題化合物 (8 mg、67%) をピストンTFA塩として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 580.3 (M+H)。

【1186】

実施例339

10

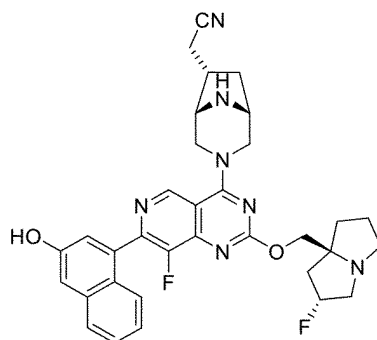
20

30

40

50

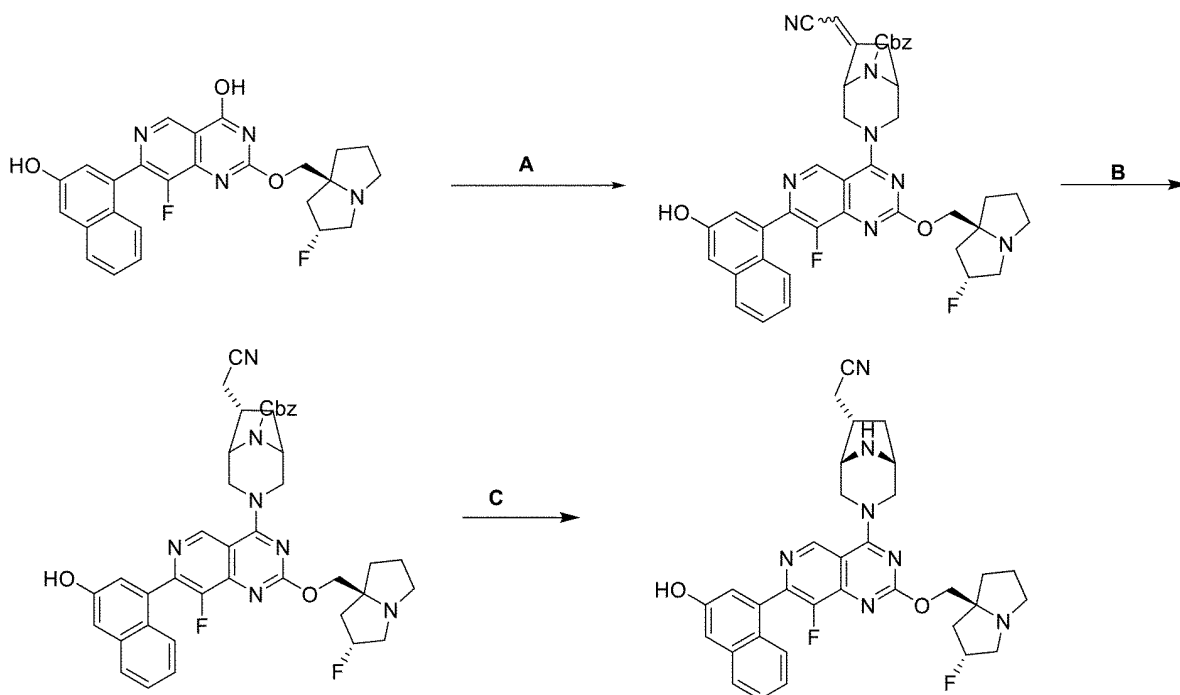
【化589】



10

2-((1R, 5S, 6S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)アセトニトリル(ラセミ、トランス)

【化590】



20

30

ステップA. ベンジル6-(シアノメチレン)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。DMA(1mL)中の8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オール(ラセミ、トランス)(25mg、0.054mmol)および2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(45mg、0.12mmol)の溶液に、DIPEA(47μL、0.27mmol)を添加した。溶液を室温で3分間攪拌し、続いてベンジル(1R, 5S, Z)-6-(シアノメチレン)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートヒドロクロリド(34mg、0.11mmol)を2分間にわたって添加した。溶液を室温で5分間攪拌し、2滴のNH₃・H₂O(28%)でクエンチした。混合物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH

40

50

【 1 1 8 7 】

10

【 1 1 8 8 】

20

【 1 1 8 9 】

实施例 340

【化 5 9 1】



50

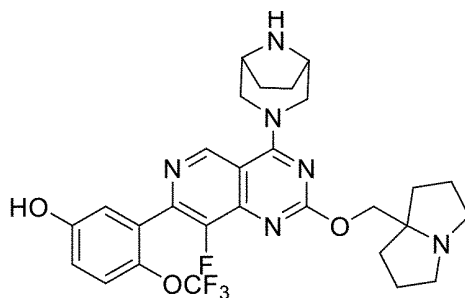
ル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノール (ラセミ、トランス)

ステップ G において、(2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メタノール (ラセミ、トランス) を 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに、ステップ H において、(5 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を 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) ナフトール - 2 - オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G ~ I に従って合成し、3 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノールビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート) (ラセミ、トランス) (20 mg、32%) を得た。LCMS (MM - ES + API , Pos) : m / z 593.2 (M + H) .

【1190】

実施例 341

【化 592】



3 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノール

ステップ G において、(テトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メタノールを 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに、ステップ H において、(5 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を 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) ナフトール - 2 - オールの代わりに用いて、実施例 3 のステップ G ~ I に従って合成し 3 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノールビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート) (17 mg、32%) を得た。LCMS (MM - ES + API , Pos) : m / z 575.2 (M + H) .

【1191】

実施例 342

10

20

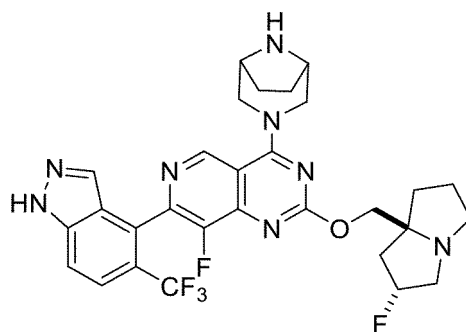
30

40

50

Clc1ccc2c(c1)c3ccccc3c2C4=CN5C(=N6C(=N5)N(C6)OCC78C9CCN(C9)CC8C7)F

【化 5 9 4】



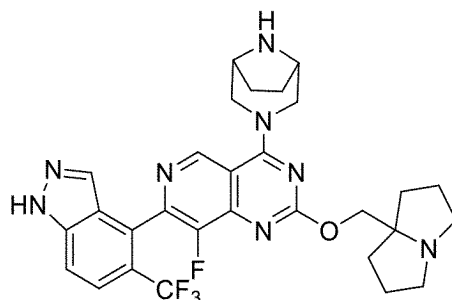
ステップGにおいて、(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール(ラセミ、トランス)を2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール代わりに、ステップHにおいて、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールを4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフトール-2-オール代わりに用いて、実施例3のステップG~Hに従って合成し、続いて実施例391のステップAを使用して脱保護して、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラ

ヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)(28mg、84%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 601.2 (M+H)。

【1193】

実施例344

【化595】



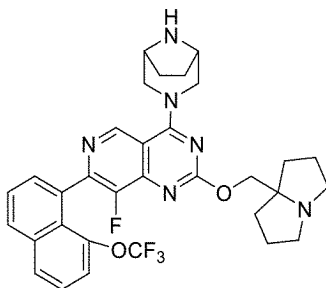
4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)-7-(5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン

ステップGにおいて、(テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノールを2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール代わりに、ステップHにおいて、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-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)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールを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)ナフトール-2-オール代わりに用いて、実施例3のステップG~Hに従って合成し、続いて実施例391のステップAを使用して脱保護して、4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)-7-(5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン(9.8mg、63%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 583.3 (M+H)。

【1194】

実施例345

【化596】



4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)-7-(8-(トリフルオロメトキシ)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン

10

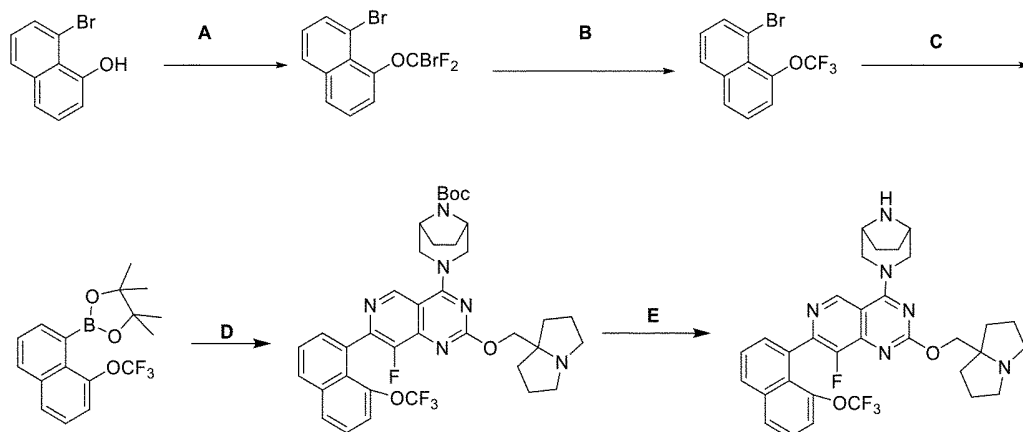
20

30

40

50

【化 5 9 7】



ステップ A. 1-ブromo-8- (ブromジフルオロメトキシ) ナフタレンおよび1-ブromo-8- (ジフルオロメトキシ) ナフタレン。0℃でのN₂下のDMF (2.6 mL) 中の8-ブromoナフタレン-1-オール (0.23 g、1.0 mmol) の溶液に、NaH (60%、0.12 g、3.1 mmol) を添加した。混合物を0℃で10分間攪拌した。KOtBu (0.13 g、1.1 mmol) を添加し、続いてジフルオロジブromメタン (0.38 mL、4.1 mmol) をゆっくりと添加した。バイアルを密閉し、70℃で16時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、酢酸エチル/ヘキサン (0~20%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1-ブromo-8- (ブromジフルオロメトキシ) ナフタレン (0.20 g、0.58 mmol、57%) およびブromo-8- (ジフルオロメトキシ) ナフタレン (23 mg、8%) を得た。1-ブromo-8- (ブromジフルオロメトキシ) ナフタレン ¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃)) δ 7.90 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.33 (m, 1H). ¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃)): δ 7.86 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.62 (t, J=7.4 Hz, 1H).

【1195】

ステップ B. 1-ブromo-8- (トリフルオロメトキシ) ナフタレン。-78℃でのDCM (4 mL) 中の1-ブromo-8- (ブromジフルオロメトキシ) ナフタレン (0.20 mg、0.56 mmol) の溶液に、N₂下でテトラフルオロホウ酸銀 (0.21 g、1.1 mmol) を添加した。混合物をゆっくりと室温まで温め、週末にわたって攪拌した。混合物をNaHCO₃ (飽和) およびDCMでクエンチした。懸濁液を濾過し、2層を分離した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.14 g、85%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃)): δ 7.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (t, J=7.8 Hz, 1H).

【1196】

ステップ C. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (8- (トリフルオロメトキシ) ナフタレン-1-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン。N₂下の1-ブromo-8- (トリフルオロメトキシ) ナフタレン (0.13 g、0.45 mmol)、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) (0.28 g、1.1 mmol)、PdCl₂ (dppf) (33 mg、0.045 mmol)、およびKOAc (0.11 g、1.1 mmol) の混合物に、1, 4-ジオキササン

(3 mL) を添加した。混合物を 90℃ で 18 時間加熱した。混合物を室温にまで却し、酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、酢酸エチル／ヘキサン (0～20%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (87 mg、58%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃)): δ 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 1.43 (s, 12H)。

【1197】

ステップ D. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 7 - (8 - (トリフルオロメトキシ) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。N₂ 下の 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2 - (8 - (トリフルオロメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 1, 3, 2-ジオキサボロラン (23 mg、0.068 mmol)、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (20 mg、0.038 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.7 mg、0.008 mmol)、および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル (6.2 mg、0.015 mmol) を含むバイアルに、1, 4-ジオキサン (1 mL)、続いて K₂CO₃ (2.0 M、50 μL、0.10 mmol) を添加した。バイアルを密閉し、混合物を 80℃ で 3 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、分取 C18 HPLC (Gilson、0.1% TFA を用いる 0～95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶液を濃縮して、表題化合物 (14 mg、53%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 709.3 (M+H)。

【1198】

ステップ E. 4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 7 - (8 - (トリフルオロメトキシ) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジントリス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。室温での DCM (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 7 - (8 - (トリフルオロメトキシ) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (14 mg、0.020 mmol) の溶液に、TFA (0.50 mL) を添加した。溶液を室温で 2 時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取 C18 HPLC (Gilson、0.1% TFA を用いる 0～95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、表題化合物 (13 mg、69%) をビス TFA 塩として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 609.3 (M+H)。

【1199】

実施例 346

10

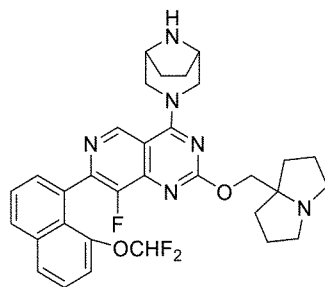
20

30

40

50

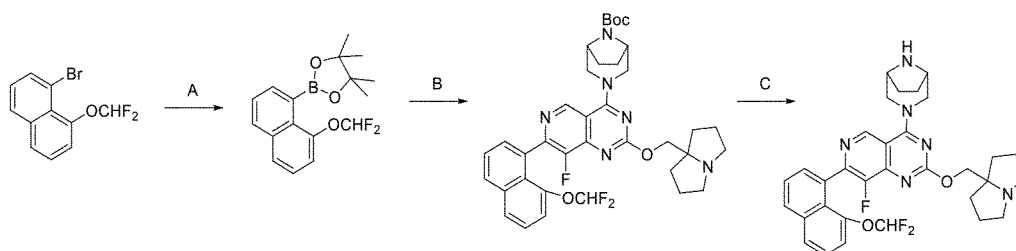
【化 5 9 8】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 5 9 9】



20

ステップA. 2-(8-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。N₂下の1-ブromo-8-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン(実施例345のステップAに従って合成した、23mg、0.084mmol)、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)(64mg、0.25mmol)、PdCl₂(dppf)(6.2mg、0.0084mmol)、およびKOAc(25mg、0.25mmol)の混合物に、1, 4-ジオキサン(1mL)を添加した。混合物を90℃で18時間加熱し、室温まで冷却し、N₂でPdCl₂(dppf)(6.2mg、0.0084mmol)、KOAc(25mg、0.25mmol)、および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)(64mg、0.25mmol)を充填した。混合物を90℃で15時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、濾過した。フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチル/ヘキサン(0~20%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(17mg、63%)を無色の油として得た。¹H NMR 400MHz, (CDCl₃): δ 7.85(d, J=8.2Hz, 1H), 7.67(m, 2H), 7.51(t, J=7.5Hz, 1H), 7.39(t, J=7.9Hz, 1H), 7.18(d, J=7.6Hz, 1H), 6.66(t, J=7.4Hz, 1H), 1.44(s, 12H).

30

40

【1200】

ステップB. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂下の2-(8-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(16mg、0.051mmol)、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)

50

−3, 8−ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン−8−カルボキシレート(27mg、0.051mmol)、Pd(OAc)₂(2.3mg、0.010mmol)、および2−ジシクロヘキシルホスフィノ−2′, 6′−ジメトキシ−1, 1′−ビフェニル(8.3mg、0.020mmol)を含むバイアルに、アセトニトリル(0.50mL)、続いてK₂CO₃(2.0M、60μL、0.12mmol)を添加した。バイアルを密閉し、混合物を80℃で4時間および90℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、CH₃CNを除去し、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物(5mg、14%)を黄色の固体として得た。LCMS(MM−ES+APCI, Pos):m/z 691.3(M+H)。

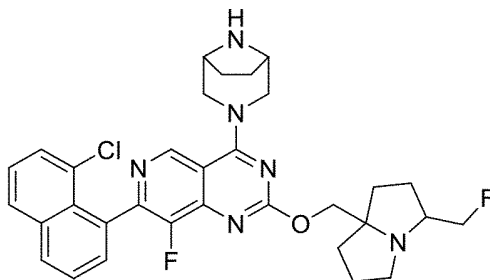
【1201】

ステップC. 4−((1R, 5S)−3, 8−ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン−3−イル)−7−(8−(ジフルオロメトキシ)ナフタレン−1−イル)−8−フルオロ−2−((テトラヒドロ−1H−ピロリジジン−7a(5H)−イル)メトキシ)ピリド[4, 3−d]ピリミジントリス(2, 2, 2−トリフルオロアセテート)。室温でのDCM(1mL)中のtert−ブチル(1R, 5S)−3−(7−(8−(ジフルオロメトキシ)ナフタレン−1−イル)−8−フルオロ−2−((テトラヒドロ−1H−ピロリジジン−7a(5H)−イル)メトキシ)ピリド[4, 3−d]ピリミジン−4−イル)−3, 8−ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン−8−カルボキシレート(5mg、0.007mmol)の溶液に、TFA(0.50mL)を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、表題化合物(3mg、44%)をビスTFA塩として得た。LCMS(MM−ES+APCI, Pos):m/z 591.3(M+H)。

【1202】

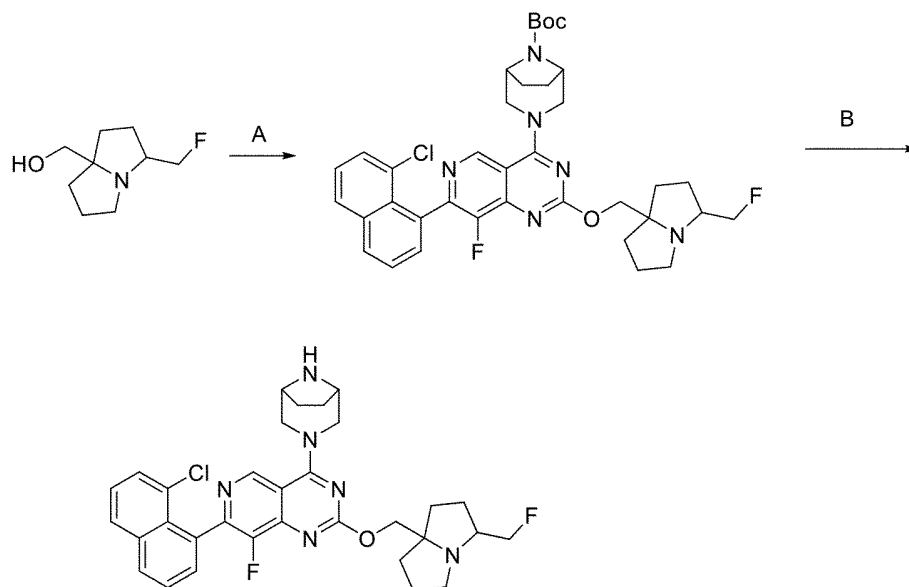
実施例347

【化600】



4−((1R, 5S)−3, 8−ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン−3−イル)−7−(8−クロロナフタレン−1−イル)−8−フルオロ−2−((3−(フルオロメチル)テトラヒドロ−1H−ピロリジジン−7a(5H)−イル)メトキシ)ピリド[4, 3−d]ピリミジン(異性体の混合物)

【化 6 0 1】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3 - (フルオロメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (混合物異性体)。1, 4 - ジオキサン (0. 6 mL) 中の (3 - (フルオロメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メタノール (異性体の混合物、実施例 400 のステップ A ~ I に従って合成した、10 mg、0. 06 mmol)、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 - クロロ - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (48 mg、0. 087 mmol)、RuPhos Pd Gen3 プレ触媒 (5 mg、0. 006 mmol)、および Cs₂CO₃ (75 mg、0. 23 mmol) の溶液を、アルゴンで 5 分間スパージし、密封されたバイアル内で 90 °C まで一晩加熱した。溶液をシリカゲルクロマトグラフィー (修飾剤として 1% NH₄OH 用いた 1 ~ 20% MeOH / DCM) によって精製した。生成物を含む画分を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (修飾剤として 0. 1% TFA を用いた 5 ~ 95% MeCN / 水) によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、ジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ とに分配した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3 - (フルオロメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (16 mg、40%) を得た。LCMS (MM-ES + APCI, Pos) : *m/z* 691. 3 (*M* + *H*) .

【1203】

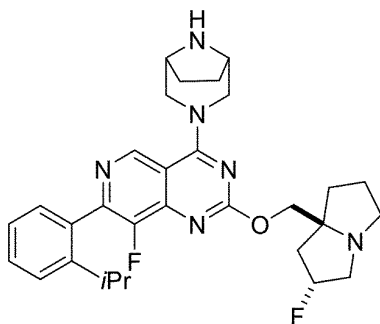
ステップB. 4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3*R*, 7*aR*) - 3 - (フルオロメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン。4*M* HCl / ジオキサン (0. 1 mL) および DCM (0. 1 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3*S*, 7*aR*) - 3 - (フルオロメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (16 mg、40%) を得た。LCMS (MM-ES + APCI, Pos) : *m/z* 691. 3 (*M* + *H*) .

1] オクタン-8-カルボキシレート (16 mg、0.023 mmol) の溶液を、45 分間攪拌した。ジエチルエーテル (0.3 mL) を添加し、スラリーを濾過した。固体を真空中で乾燥させて粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィー (修飾剤として 0.1 % TFA を用いた 5 ~ 95 % MeCN / 水) によって精製した。プールした生成物画分を凍結乾燥させ、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aR)-3-(フルオロメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン (1.5 mg、11%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 591.2 (M+H)。

【1204】

実施例 348

【化602】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-7-(2-イソプロピルフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン (ラセミ、トランス)

ステップ A. tert-ブチル (1R, 5S)-3-((8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-7-(2-イソプロピルフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。 (2-イソプロピルフェニル) ボロン酸を 2-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例 424 のステップ A に従って合成し、tert-ブチル (1R, 5S)-3-((8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-7-(2-イソプロピルフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (57 mg、89%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 635.3 (M+H)。

【1205】

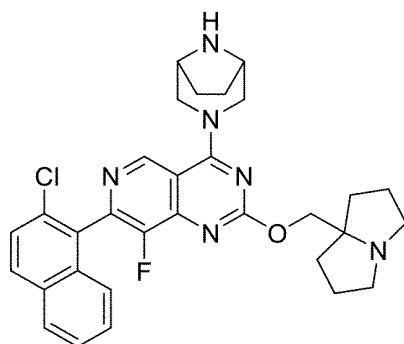
ステップ B. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-7-(2-イソプロピルフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジンジヒドロクロリド (ラセミ、トランス)。tert-ブチル (1R, 5S)-3-((8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-7-(2-イソプロピルフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) を tert-ブチル (1R, 5S)-3-((8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの代

わりに用いて、実施例 229 のステップ B に従って合成し、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-イソプロピルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジンジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)(1mg、2%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 535.3(M+H)。

【1206】

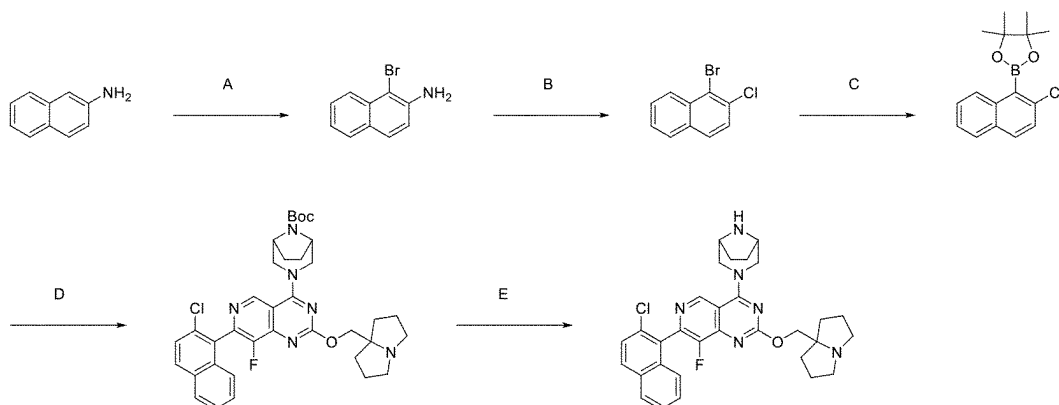
実施例 349

【化603】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン
【化604】



20

30

ステップ A. 1-ブロモナフタレン-2-アミン。N-ブロモスクシンイミド(934 mg、5.25 mmol)を、0℃で、DMF(14 mL)中のナフタレン-2-アミン(0.72 g、5.0 mmol)の溶液に添加した。反応物を室温まで温め、1時間攪拌した。反応物を飽和Na₂CO₃で希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン)によって精製して、1-ブロモナフタレン-2-アミン(0.87 g、79%)を紫色の固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.04(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.69(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.29(dd, J=8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.01(d, J=8.7 Hz, 1H)。

【1207】

ステップ B. 1-ブロモ-2-クロロナフタレン。水中(5 mL)のNaNO₂(0.72 g、10 mmol)の溶液を、0℃で12.5 M HCl(4.2 mL、52 mmol)および水(5.2 mL)中の1-ブロモナフタレン-2-アミン(0.92 g、4.2 mmol)の溶液に添加した。12.5 M HCl(4.2 mL、52 mmol)中の

40

50

CuCl (2.9 g、29 mmol) の溶液を、0℃で反応混合物に添加した。反応物を室温まで温め、65℃で1時間加熱し、室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、水で3回洗浄した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン）によって精製して、1-ブromo-2-クロロナフタレン (0.51 g、51%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 6.9 Hz, 1H), 7.56–7.49 (m, 2H).

【1208】

ステップC. 2-(2-クロロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。1-ブromo-2-クロロナフタレン (0.24 g、1.0 mmol)、酢酸カリウム (0.29 g、3.0 mmol)、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) (0.76 g、3.0 mmol)、およびジオキサン (5.0 mL) を、攪拌棒を備えたバイアルに添加した。Pd(dppf)Cl₂ (73 mg、0.10 mmol) を添加する前に、バイアルをN₂で15分間パージした。反応物を95℃まで14時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで2回抽出した。EtOAc層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン中0~10% EtOAc）により精製して、2-(2-クロロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.11 g、38%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.90 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81–7.74 (m, 2H), 7.53–7.42 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H) 1.51 (s, 12H).

【1209】

ステップD. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(2-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (27 mg、0.05 mmol)、2-(2-クロロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (22 mg、0.075 mmol)、およびXPhos Pd G2 (8 mg、0.01 mmol) を、攪拌棒を備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、脱気したTHF (0.1 mL) および脱気した0.5 Mの水性K₃PO₄ (0.2 mL、0.1 mmol) を添加する前に、N₂で3回パージした。反応物を40℃まで1時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、DCM中の0~20% MeOH）により精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(2-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (10 mg、30%) を無色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 659.3 (M+H).

【1210】

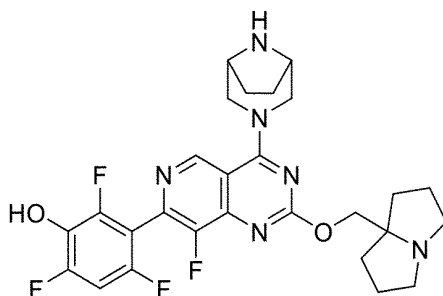
ステップE. 4-((1R, 5S) -3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(2-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-

イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ
 口 [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (10 mg、0. 015 mmol) を
 、攪拌棒を備えたバイアルに添加した。DCM (0. 5 mL) および TFA (0. 15 mL)
 を添加した。反応物を、飽和 NaHCO₃ で希釈し、DCM で3回抽出する前に、室
 温で30分間攪拌した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し
 て、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)
) -7-(2-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-
 1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン
 (9. 3 mg、100%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z
 559. 2 (M+H) .

【1211】

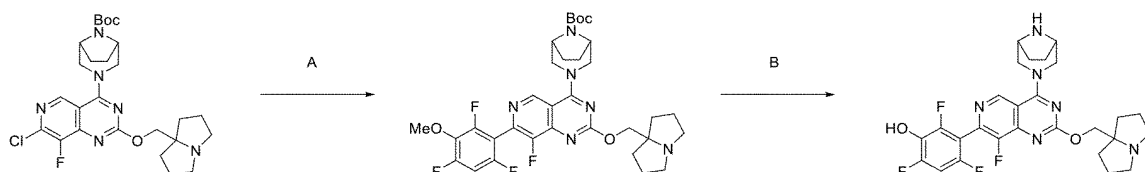
実施例 350

【化605】



3-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)
) -8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル)
) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) -2, 4, 6-トリフルオロ
 フェノール

【化606】



ステップA. tert-ブチル (1R, 5S)-3-((8-フルオロ-2-((テトラ
 ヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) -7-(2, 4, 6-トリ
 フルオロ-3-メトキシフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3,
 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。Tert-ブチ
 ル (1R, 5S)-3-((7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピ
 ロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)
) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (53 mg、
 0. 1 mmol)、3-メトキシ-2, 4, 6-トリフルオロフェニルボロン酸 (3
 1 mg、0. 15 mmol)、および XPhos Pd G2 (8 mg、0. 01 mmol)
) を、攪拌棒を備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、脱気した THF (0. 2
 mL) および脱気した 0. 5 M の水性 K₃PO₄ (0. 4 mL、0. 2 mmol) を添加
 する前に、N₂ で3回パージした。反応物を 40 °C まで2時間加熱した。反応物を、水で
 希釈し、DCM で3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し
 、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中の 0 ~ 20 % MeOH)
 により精製して、29 mg の tert-ブチル (1R, 5S)-3-((8-フル
 オロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) -
 7-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-メトキシフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミ

ジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートおよびtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを2:1の混合物として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 659.3 (M+H)。

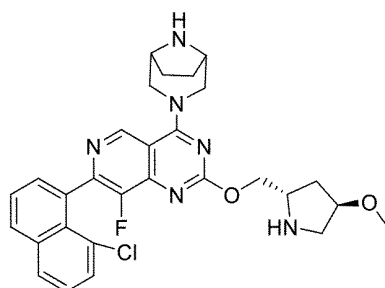
【1212】

ステップB. 3-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 4, 6-トリフルオロフェノールトリス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-メトキシフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートおよびtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの2:1混合物(29mg)を、攪拌棒およびセプタムを備えた丸底フラスコに添加した。丸底フラスコを、乾燥DCMを添加する前に、脱気しN₂で3回パージした。丸底フラスコを0℃まで冷却し、1Mトリクロロボラン(0.10mL、0.10mmol)を滴下で添加した。反応物を0℃で30分間攪拌した。1M BBr₃(0.10mL、0.10mmol)を室温で添加し、反応物を1時間攪拌した。追加のBBr₃(0.10mL、0.10mmol)を添加し、反応物を30分間攪拌した。1M NaOH(1.5mL)を添加し、反応物をクエンチした。水層をBiotage(0.1% TFAを用いる水中の0~100% MeCN)によって精製する前に、DCMで6回洗浄した。生成物を含む画分を合わせて、凍結し、凍結乾燥させて、3-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 4, 6-トリフルオロフェノールトリス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(7.7mg、39%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.3 (M+H)。

【1213】

実施例351

【化607】



4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(2S, 4R)-4-メトキシピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

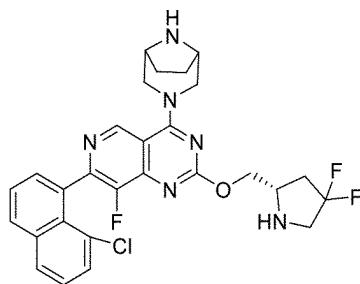
tert-ブチル(2S, 4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシピロリジン-1-カルボキシレートを(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップHに従って合成し、続いて実施例2のステップIを使用して脱保護した(21mg、10%)。LCMS(MM-ES+APCI,

Pos) : m/z 549.3 (M+H).

【1214】

実施例352

【化608】



10

4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((S)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジンビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

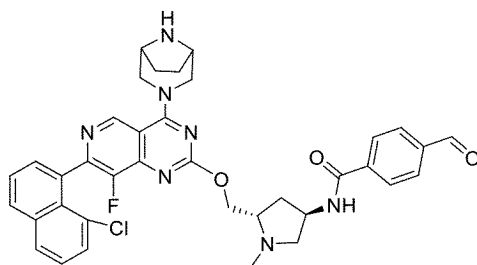
(S)-tert-ブチル 4,4-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップHに従って合成し、続いて実施例2のステップIを使用して脱保護した (29mg、15%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 555.2 (M+H).

20

【1215】

実施例353

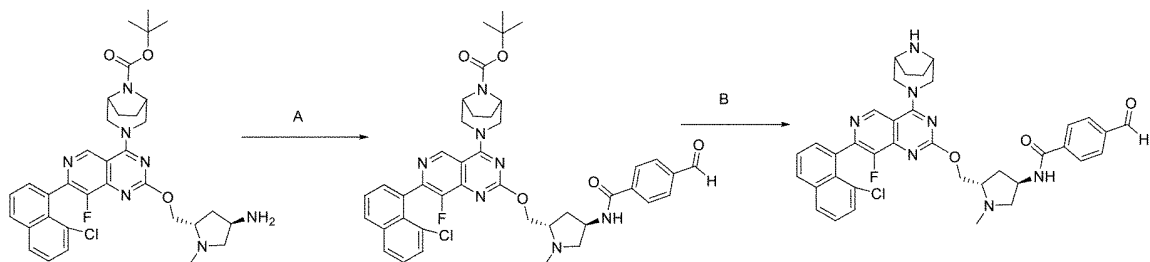
【化609】



30

N-((3R,5S)-5-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)-4-ホルミルベンズアミド

【化610】



40

ステップA. tert-ブチル (1R,5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2S,4R)-4-(4-ホルミルベンズアミド)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート. t

50

tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - アミノ - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (実施例 165 のステップ A に従って合成した、20 mg、0.031 mmol、実施例 165 で合成した)、4 - ホルミル安息香酸 (9.3 mg、0.062 mmol)、HOBT (8.3 mg、0.062 mmol)、および EDC (12 mg、0.062 mmol) の混合物を含むバイアルに、DMF (0.6 mL)、続いて DIPEA (22 μ L、0.12 mmol) を添加した。溶液を室温で 3 時間攪拌した。混合物を、分取 C18 HPLC (Gilson、0.1% TFA を用いる 0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物 (14 mg、58%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 780.3 (M+H)。

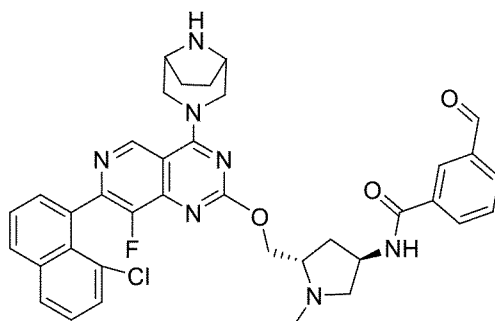
【1216】

ステップ B. N - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 4 - ホルミルベンズアミドトリス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート)。DCM (0.60 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2S, 4R) - 4 - (4 - ホルミルベンズアミド) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートの溶液に、TFA (0.30 mL) を添加した。溶液を室温で 45 分間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取 C18 HPLC (Gilson、0.1% TFA を用いる 0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、ビス TFA 塩として表題生成物 (7.0 mg、38%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 680.3 (M+H)。

【1217】

実施例 354

【化 611】



N - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 3 - ホルミルベンズアミド

ステップ A において、3 - ホルミル安息香酸を 4 - ホルミル安息香酸の代わりに用いて実施例 353 に従って合成し、生成物 (11 mg、66%) をビス TFA 塩として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 680.3 (M+H)。

【1218】

10

20

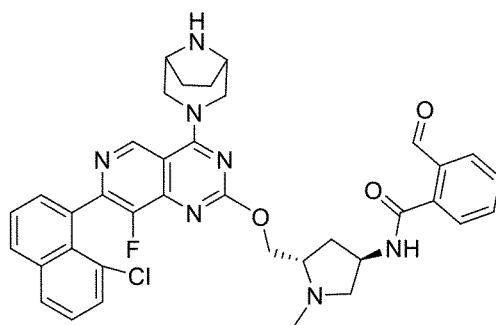
30

40

50

実施例 355

【化 612】



10

N-((3R, 5S)-5-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)-2-ホルミルベンズアミド

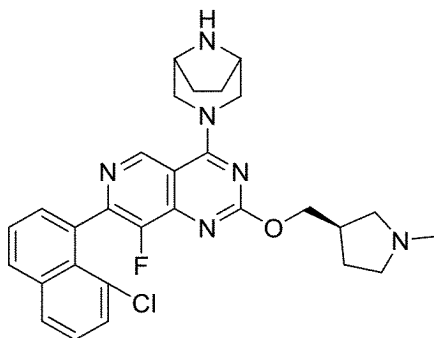
ステップAにおいて、2-ホルミル安息香酸を4-ホルミル安息香酸の代わりに用いて実施例353に従って合成し、生成物(4.5mg、37%)をビスTFA塩として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 680.3 (M+H)。

【1219】

20

実施例 356

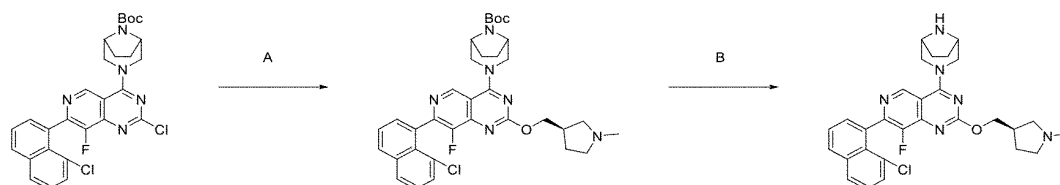
【化 613】



30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化 614】



40

ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。(R)-1-メチルピロリジン-3-イル)メタノール(16mg、0.14mmol)を、THF(0.2mL)中の60%NaH(6mg、0.15mmol)の溶液に0℃で添加した。反応物を、THF(0.3mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジ

50

アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (55 mg、0.1 mmol) の溶液を添加する前に、0℃で30分間撹拌した。反応物を室温まで温める前に、0℃で30分間撹拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、DCM中の0~20% MeOH) により精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (36 mg、56%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 633.3 (M+H).

10

【1220】

ステップB. 4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジンビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-3-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (36 mg、0.056 mmol) を、撹拌棒を備えた丸底フラスコに添加した。DCM (1 mL) および TFA (0.5 mL) を室温で添加し、反応物を2時間撹拌した。反応物を乾燥するまで濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (C18、0.1% TFAを用いる水中の0~60% MeCN) により精製した。生成物を含む画分を合わせて、凍結し、凍結乾燥させて、4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジンビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (42 mg、98%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.3 (M+H).

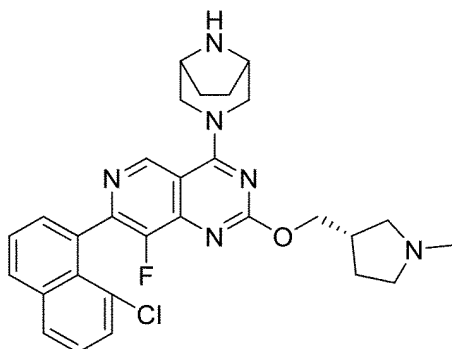
20

【1221】

実施例 357

【化615】

30



40

4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-3-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン

ステップAにおいて、(S)-1-メチルピロリドン-3-イル) メタノールを (R)-1-メチルピロリジン-3-イル) メタノールの代わりに用いて実施例 356 に従って合成し、4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-3-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン (54 mg、85%) をビスTFA塩として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos)

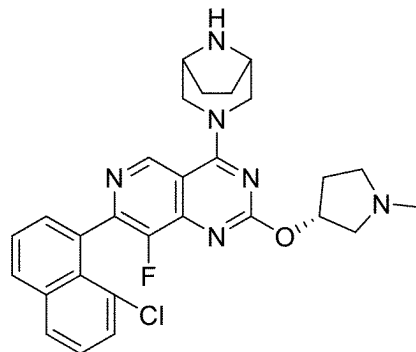
50

: m/z 533.2 (M+H).

【1222】

実施例358

【化616】



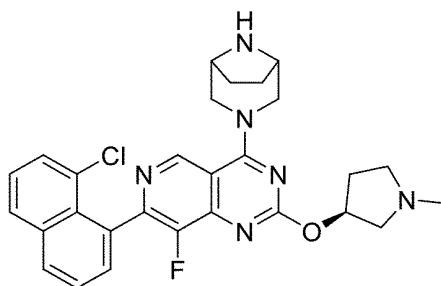
4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((R)-1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)pyrido[4,3-d]pyrimidine

ステップAにおいて、(R)-1-メチルピロリジン-3-オールを(R)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メタノールの代わりに用いて実施例356に従って合成し、4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((R)-1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)pyrido[4,3-d]pyrimidine (30mg、56%)をビスTFA塩として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 519.2 (M+H).

【1223】

実施例359

【化617】



4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((S)-1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)pyrido[4,3-d]pyrimidine

ステップAにおいて、(S)-1-メチルピロリジン-3-オールを(R)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メタノールの代わりに用いて実施例356に従って合成し、4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-8-fluoro-2-((S)-1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)pyrido[4,3-d]pyrimidine (27mg、62%)をビスTFA塩として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 519.2 (M+H).

【1224】

実施例360

10

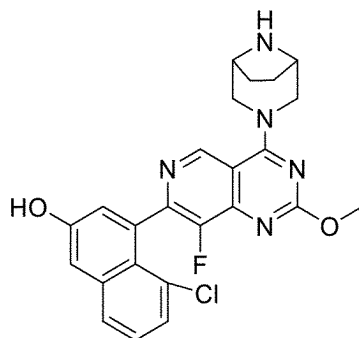
20

30

40

50

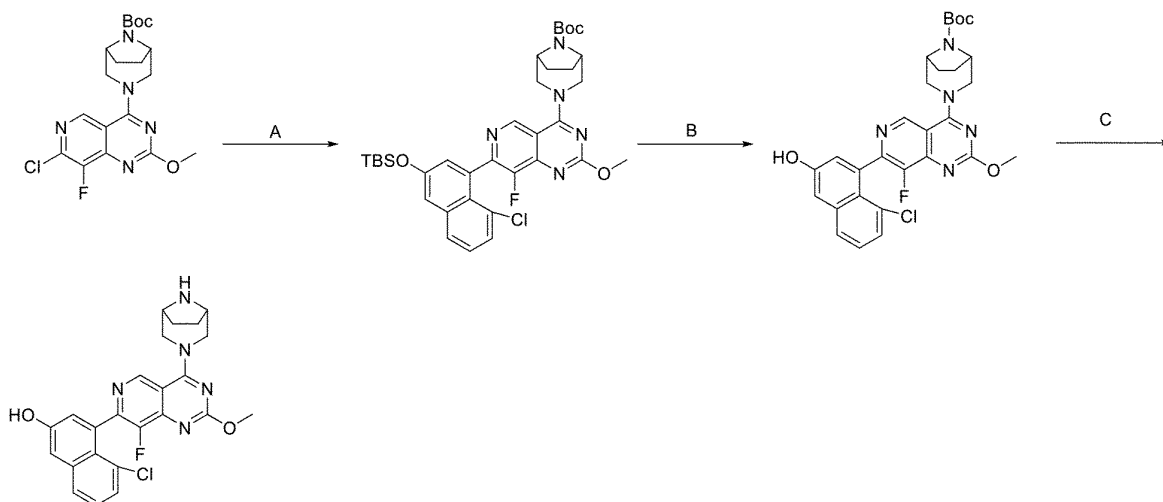
【化 6 1 8】



10

4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-メトキシピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール

【化 6 1 9】



20

30

ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メトキシピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート: Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-メトキシピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50mg、0.12mmol、実施例317のステップAに従って合成した)、tert-ブチル((5-クロロ-4-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-2-イル)オキシ)ジメチルシラン(81mg、0.18mmol、実施例330のステップA~Bに従って合成した)、BINAP(15mg、0.024mmol)、およびCuI(7mg、0.035mmol)を、トルエン(1mL)中で合わせて、Arで5分間脱気した。Pd(dppf)2Cl2(10mg、0.012mmol)を添加し、混合物を密封されたチューブ内で、95℃で16時間攪拌した。混合物を水(10mL)とEtOAc(10mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~30% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-メトキシピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ

40

50

ン-8-カルボキシレート (21 mg、26%) を得た。LCMS (MM-ESI, Pos): m/z 680.3 [M+H].

【1225】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート: THF (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (21 mg、0.031 mmol) の溶液に、TBAF (150 μ L、1.0 M、0.15 mmol) を添加した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ (10 mL) および EtOAc (10 mL) とに分配した。水層を EtOAc (2 $\times$ 10 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~60% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (6.1 mg、35%) を得た。LCMS (MM-ESI, Pos): m/z 566.2 [M+H].

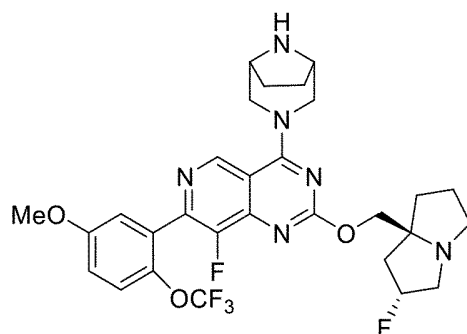
【1226】

ステップC. 4-(4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) -5-クロロナフタレン-2-オール: DCM (0.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (6.1 mg、0.011 mmol) の溶液に、4N HCl/ジオキサン (0.5 mL) を添加した。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、濃縮して、真空中で乾燥させた。残留物を Et₂O で粉砕し、濾過して、真空中で乾燥させて、4-(4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) -5-クロロナフタレン-2-オールを HCl 塩として得た。LCMS (MM-ESI, Pos): m/z 466.1 [M+H].

【1227】

実施例 361

【化620】



4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -7-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン (ラセミ、トランス)

ステップA. *Tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ) - 7 - (5-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。 (5-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例424のステップAに従って合成し、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ) - 7 - (5-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (39mg、61%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 707. 3 (M+H) .

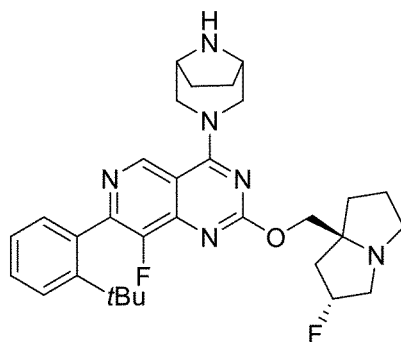
【1228】

ステップB. 4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ) - 7 - (5-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジンジヒドロクロリド (ラセミ、トランス)。*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ) - 7 - (5-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)を*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ) - 7 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例229のステップBに従って合成し、4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ) - 7 - (5-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジンジヒドロクロリド (ラセミ、トランス) (15mg、40%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 607. 2 (M+H) .

【1229】

実施例362

【化621】



4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 7 - (2 - (*tert*-ブチル)フェニル) - 8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン (ラセミ、トランス)

ステップA. *Tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (2 - (*tert*-ブチル

フェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) 。 (2 - (t e r t - ブチル) フェニル) ボロン酸を 2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例 4 2 4 のステップ A に従って合成し、t e r t - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (7 - (2 - (t e r t - ブチル) フェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (2 4 m g 、 4 1 %) を得た。L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 6 4 9 . 4 (M + H) .

10

【 1 2 3 0 】

ステップ B . 4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (2 - (t e r t - ブチル) フェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンジヒドロクロリド (ラセミ、トランス) 。 t e r t - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (7 - (2 - (t e r t - ブチル) フェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) を t e r t - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 7 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレートの代わりに用いて、実施例 2 2 9 のステップ B に従って合成し、4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (2 - (t e r t - ブチル) フェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジンジヒドロクロリド (ラセミ、トランス) (1 5 m g 、 6 5 %) を得た。L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 5 4 9 . 3 (M + H) .

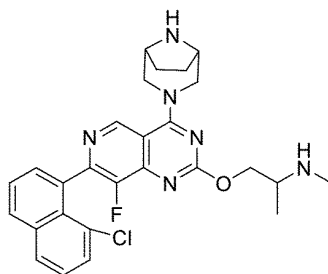
20

30

【 1 2 3 1 】

実施例 3 6 3

【 化 6 2 2 】



40

4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 2 - (((S) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート)

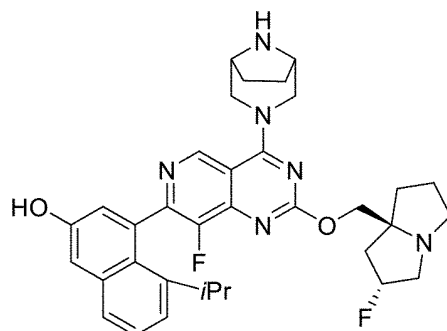
2 - (メチルアミノ) - 1 - プロパノールを (S) - (1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 2 9 のステップ H に従って合成し、続いて実施例 2 のステップ I を使用して脱保護した (1 9 m g 、 2 1 %) 。 L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 5 0 7 . 2 (M + H) .

50

【1232】

実施例364

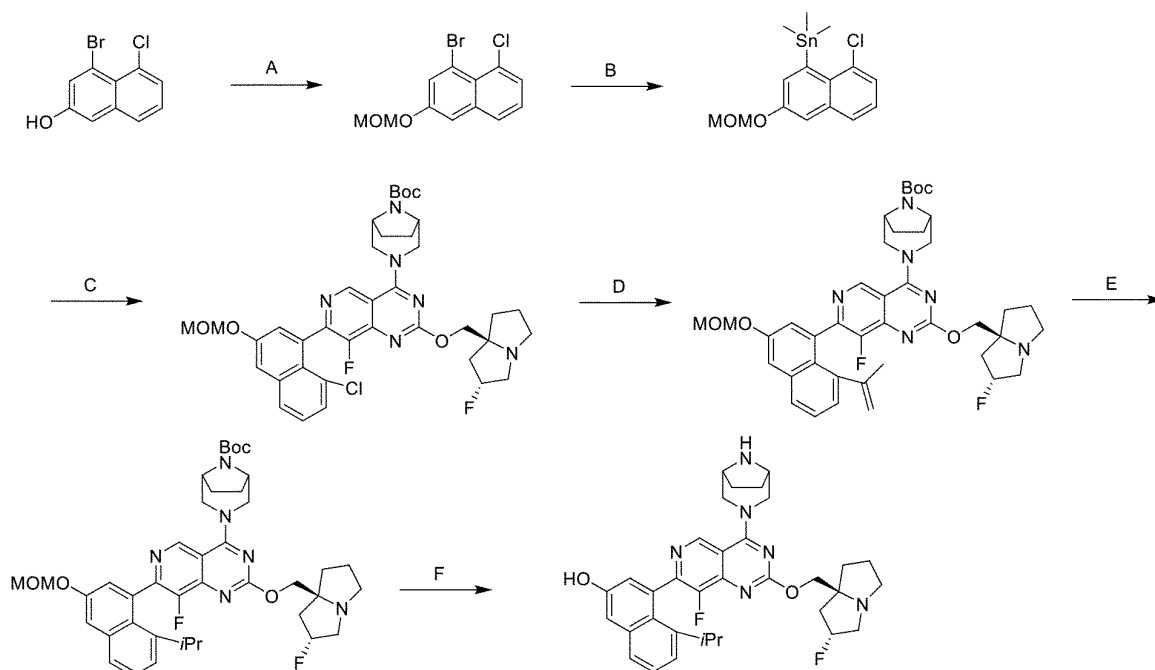
【化623】



10

4-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-イソプロピルナフタレン-2-オール(ラセミ、トランス)

【化624】



20

30

ステップA. 1-ブromo-8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン。THF (8 mL) 中の4-ブromo-5-クロロナフタレン-2-オール (0.40 g、1.6 mmol) の溶液を、0℃まで冷却した。NaH (鉱油中60%、93 mg、2.3 mmol) を一度に添加し、混合物を0℃で30分間攪拌した。クロロメチルメチルエーテル (0.15 mL、2 mmol) を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Redi Sep Gold 24 g カラム、0~10% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、1-ブromo-8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン (0.34 g、73%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。

40

【1233】

50

ステップB. (8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン。1-ブロモ-8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレンを((4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランの代わりに用いて、実施例330のステップBに従って合成し、(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナン(0.35g、80%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.67(d, J=8.3Hz, 1H), 7.56(d, J=2.6Hz, 1H), 7.46(d, J=7.4Hz, 1H), 7.38(d, J=2.4Hz, 1H), 7.31(t, J=7.6Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.53(s, 3H), 0.49-0.36(m, 9H)。

10

【1234】

ステップC. Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタンナンをtert-ブチル((5-クロロ-4-(トリメチルスタンニル)ナフタレン-2-イル)オキシ)ジメチルシランの代わりに用いて、実施例330のステップCに従って合成し、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(30mg、45%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 737.3(M+H)。

20

【1235】

ステップD. Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-(メトキシメトキシ)-8-(プロプ-1-エン-2-イル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(50mg、0.068mmol)および4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(0.051mL、0.271mmol)を、1, 4-ジオキサン(1mL)に溶解した。水性K₂CO₃(2N、0.10mL、0.20mmol)を添加した。アルゴンで脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(7.8mg、0.007mmol)を添加した。バイアルをアルゴンで脱気し、密封して、100℃で16時間加熱した。混合物をMgSO₄を通して濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC(15分で5~95%MeCN/H₂O/0.1%TFA)によって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-(メトキシメトキシ)-8-(プロプ-1-エン-2-イル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(26mg、52%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 743.4(M+H)。

30

40

【1236】

ステップE. Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フ

50

ルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-イソプロピル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-(メトキシメトキシ)-8-(プロプ-1-エン-2-イル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)を、MeOH(0.5mL)およびEtOAc(0.5mL)の混合物に溶解した。溶液を脱気し、アルゴンでパージし、10%パラジウム炭素(4mg、0.004mmol)を添加した。反応混合物を水素でフラッシュし、水素雰囲気下で2時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、分取HPLC(15分で50~95%MeCN/H₂O/0.1%TFA)によって精製して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-イソプロピル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(8mg、53%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 745.4(M+H)。

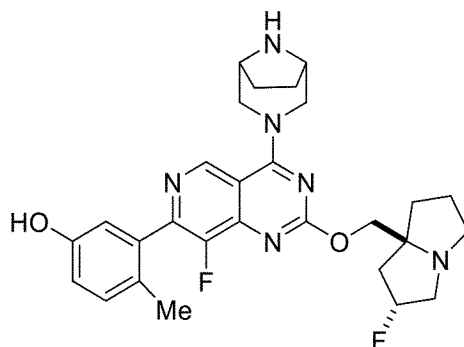
【1237】

ステップF. 4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-イソプロピルナフタレン-2-オールジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)。tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-イソプロピル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)をtert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例229のステップBに従って合成し、4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-イソプロピルナフタレン-2-オールジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)(4.0mg、55%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 601.3(M+H)。

【1238】

実施例365

【化625】



3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メチルフェノール(ラセミ、トランス)

ステップA. *tert*-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)ボロン酸を2-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例424のステップAに従って合成し、*tert*-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(31mg、55%)を得た。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos): m/z 623.3 (M+H)。

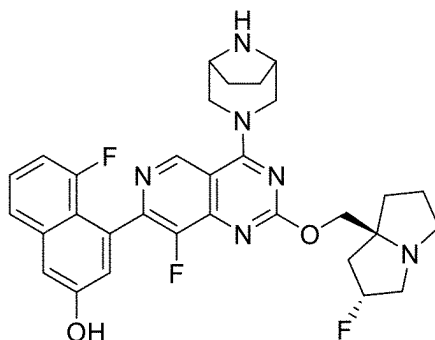
【1239】

ステップB. 3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メチルフェノールジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)。*tert*-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)を*tert*-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例229のステップBに従って合成し、3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メチルフェノールジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)(34mg、100%)を得た。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos): m/z 523.2 (M+H)。

【1240】

実施例366

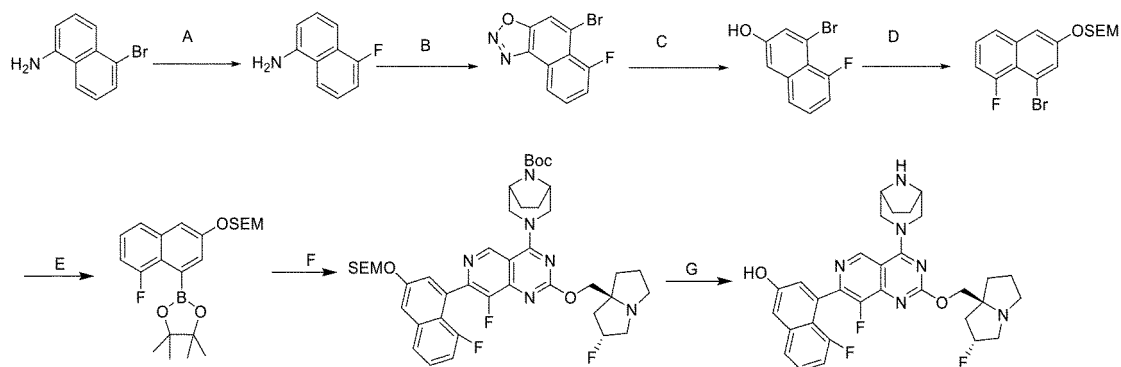
【化626】



4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(

5 H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) -5-フルオロ
ナフタレン-2-オール (ラセミ、トランス)

【化 6 2 7】



ステップ A. 5-フルオロナフタレン-1-アミン。-78 °CでのN₂下のTHF (33 mL) 中の5-ブロモナフタレン-1-アミン (2.2 g、10 mmol) の溶液に、LHMDS (1.0 M、22.0 mL、22.0 mmol) を添加した。混合物を室温まで温め、5分間攪拌した。溶液を-78 °Cまで冷却した。TMS-Cl (2.7 mL、21 mmol) を滴下で添加し、混合物をゆっくりと室温まで温め、2日間攪拌した。溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物をヘキサンで抽出し、固体を濾過した。濾液を濃縮して、赤い油とした。油をN₂下でTHF (40.0 mL) に溶解し、溶液を-78 °Cまで冷却した。n-BuLi (ヘキサン中2.5 M、5.6 mL、14 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を15分間攪拌し、N-フルオロ-N-(フェニルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド (4.7 g、15 mmol) を一度に添加した。混合物を室温までゆっくりと温めた。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をMeOH (10 mL) に溶解し、HCl (1.0 M、2.0 mL) を添加し、反応物を室温で3分間攪拌した。混合物を濃縮し、NaHCO₃で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を濃縮し、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、濃縮して、CH₃CNを除去した。残りの混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物 (0.50 g、3%) を黒色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 162.2 (M+H)。

【1 2 4 1】

ステップ B. 5-ブロモ-6-フルオロナフト [1, 2-d] [1, 2, 3] オキサジアゾール。0 °CでのCH₃CN (13 mL) 中の5-フルオロナフタレン-1-アミン (0.42 g、2.6 mmol) の溶液に、NBS (0.92 g、5.2 mmol) を添加した。混合物を0 °Cで0.5時間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。懸濁液を超音波処理して濾過し、フィルターケーキを水ですすぎ、風乾して褐色の固体を得た。固体を酢酸 (13 mL) およびプロピオン酸 (2.6 mL) に溶解し、混合物を0 °Cに冷却した。亜硝酸ナトリウム (0.22 g、3.1 mmol) を添加した。混合物を0 °Cで30分間および室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、酢酸エチル/ヘキサン (0~100%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.63 g、91%) を暗い茶色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 267.0 (M+H)。

【1 2 4 2】

ステップ C. 4-ブロモ-5-フルオロナフタレン-2-オール。0 °CでのEtOH (23 mL) およびTHF (11 mL) 中の5-ブロモ-6-フルオロナフト [1, 2-d] [1, 2, 3] オキサジアゾール (0.60 g、2.3 mmol) の懸濁液に、Na

BH₄ (0.17 g、4.5 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌し、NaHSO₄ (2.5%、40 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、酢酸エチル／ヘキサン (0～50%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.30 g、55%) を淡い茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.46 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.18 (s, 1H)。

【1243】

ステップ D. (2-((4-ブロモ-5-フルオロナフタレン-2-イル)オキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン。0℃での THF (12 mL) 中の 4-ブロモ-5-フルオロナフタレン-2-オール (0.30 g、1.2 mmol) の溶液に、NaH (60%、60 mg、1.5 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 5 分間攪拌し、続いて SEM-Cl (0.27 mL、1.5 mmol) を添加した。混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、酢酸エチル／ヘキサン (0～10%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題の化合物 (0.29 g、62%) を赤色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) : δ 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.78 (t, J=8.3 Hz, 2H), 0.97 (t, J=8.3 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【1244】

ステップ E. (2-((5-フルオロ-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)ナフタレン-2-イル)オキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン。1,4-ジオキサン (4.7 mL) を、N₂ 下で (2-((4-ブロモ-5-フルオロナフタレン-2-イル)オキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン (0.18 g、0.47 mmol)、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) (0.30 g、1.2 mmol)、PdCl₂(dppf) (38 mg、0.047 mmol)、および KOAc (0.14 g、1.4 mmol) の混合物を含むフラスコに添加した。混合物を 90℃ で 2 時間加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルでクエンチした。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチル／ヘキサン (0～30%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.11 g、55%) を黄色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 301.2 (M-TMSCH₂CH₂O)。

【1245】

ステップ F. tert-ブチル (1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。N₂ 下の (2-((5-フルオロ-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)ナフタレン-2-イル)オキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン (49 mg、0.12 mmol)、tert-ブチル (1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (40 mg、0.073 mmol)、Pd(OAc)₂ (3.3 mg、0.015 mmol)、および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル (12 mg、0.029 mmol) を含むバイアルに、CH₃CN (0.73 mL)、続いて K₂CO₃ (2.0 M、0.11 mL、0.22 mmol) を添加した。バイアルを密閉し、混合物を 80℃ で 3 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、分取 C18 HPLC (Gilson, 0.1% TFA を用いる 0～95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の

画分を合わせ、 NaHCO_3 （飽和）で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、表題化合物（26mg、44%）を白色の固体として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 807.3（M+H）。

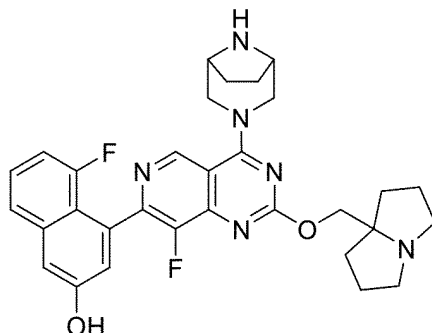
【1246】

ステップG. 4-（4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル）-5-フルオロナフタレン-2-オールトリス（2, 2, 2-トリフルオロアセテート）（ラセミ、トランス）。tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-7-（8-フルオロ-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ナフタレン-1-イル）-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（ラセミ、トランス）（20mg、0.025mmol）を含むバイアルに、DCM（0.5mL）およびTFA（1mL）を添加した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC（Gilson、0.1%TFAを用いる0~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ）によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、表題化合物（23mg、101%）をビスTFA塩として得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）： m/z 577.3（M+H）。

【1247】

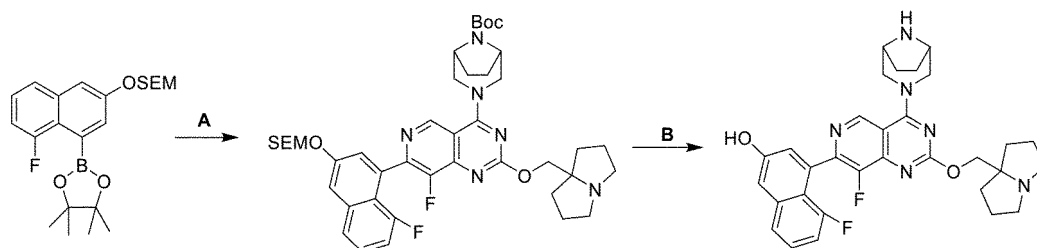
実施例367

【化628】



4-（4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル）-5-フルオロナフタレン-2-オールトリス（2, 2, 2-トリフルオロアセテート）

【化629】



ステップA. tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-7-（8-フルオロ-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ナフタレン-1-イル）-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ

ン-8-カルボキシレート。N₂下の(2-((5-フルオロ-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)ナフタレン-2-イル)オキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(38mg、0.090mmol)、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(30mg、0.056mmol)、Pd(OAc)₂(2.5mg、0.011mmol)、および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(9.2mg、0.023mmol)を含むバイアルに、CH₃CN(0.6mL)、続いてK₂CO₃(2.0M、85μL、0.17mmol)を添加した。バイアルを密閉し、混合物を90℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物(20mg、45%)を黄色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 789.3(M+H)。

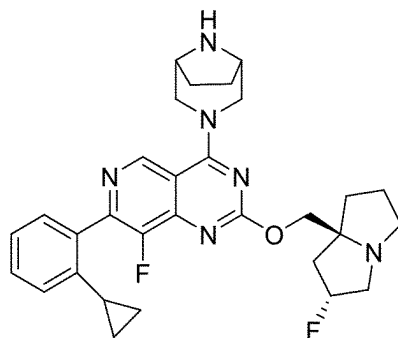
【1248】

ステップB. 4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オールトリス(2,2,2-トリフルオロアセテート)。tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(20mg、0.025mmol)を含むバイアルに、TFA(1mL)を添加した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、表題化合物(23mg、101%)をビスTFA塩として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 559.3(M+H)。

【1249】

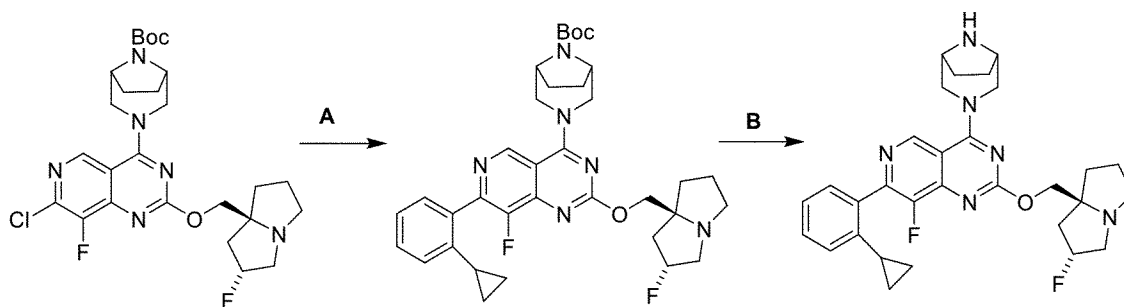
実施例368

【化630】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

【化 6 3 1】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス)。 *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (50 mg、0. 091 mmol)、(2 - シクロプロピルフェニル) ボロン酸 (30 mg、0. 18 mmol)、(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 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 (30 mg、0. 036 mmol)、および K_2CO_3 の 2 M 水溶液 (0. 13 mL、0. 27 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (1 mL) に懸濁した。バイアルをアルゴンで脱気し、密封して、100℃で20時間加熱した。混合物を冷却し、黒色の油に濃縮した。残留物を分取HPLC (15分で5~95% MeCN/H₂O/0. 1% TFA) によって精製した。反応物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液とに分配した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (48 mg、83%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 633. 3 (M+H) .

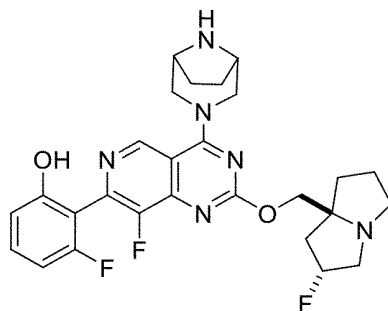
【1250】

ステップB. 4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジンジヒドロクロリド (ラセミ、トランス)。 *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) を *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) - 7 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートの代わりに用いて、実施例229のステップBに従って合成し、4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジンジヒドロクロリド (ラセミ、トランス) (25 mg、55%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 533. 3 (M+H) .

【 1 2 5 1 】

実施例 3 6 9

【 化 6 3 2 】



10

2-((4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((2-fluoro-4-((2R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-methoxyphenyl)pyridine-4,3-d)pyrimidin-7-yl)-3-fluorophenol (racemic, trans)

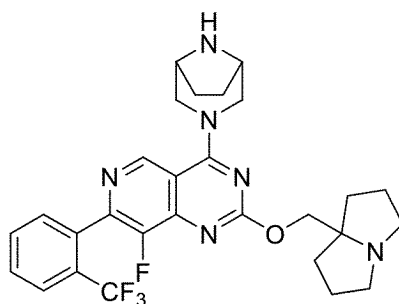
ステップGにおいて、(2-fluoro-4-((2R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-methoxyphenyl)boronic acidを4-((4, 4, 5, 5-tetramethyl-1, 3, 2-giazabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)naphthol-2-yl)の代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成し、2-((4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((2-fluoro-4-((2R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-methoxyphenyl)pyridine-4,3-d)pyrimidin-7-yl)-3-fluorophenol bis(2, 2, 2-trifluoroacetate) (racemic, trans) (31 mg, 83%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 527.2 (M+H).

20

【 1 2 5 2 】

実施例 3 7 0

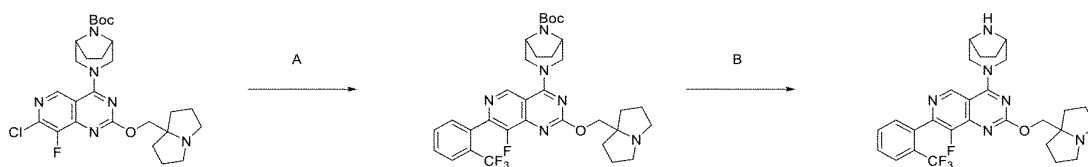
【 化 6 3 3 】



30

4-((1R, 5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridine-4,3-d)pyrimidin-7-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl (racemic, trans)

40



ステップA. tert-ブチル (1R, 5S)-3-((8-fluoro-2-((tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)-7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridine-4,3-d)pyrimidin-7-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl (racemic, trans)

50

ヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。Tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(53mg、0.1mmol)、(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(38mg、0.2mmol)、およびXPhos Pd G2(8mg、0.01mmol)を、攪拌棒を備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、脱気したTHF(0.2mL)および脱気した0.5Mの水性K₃PO₄(0.4mL、0.2mmol)を添加する前に、N₂で3回パージした。反応物を40℃まで2時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、DCM中の0~20%MeOH)により精製して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(36mg、56%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 643.3(M+H)。

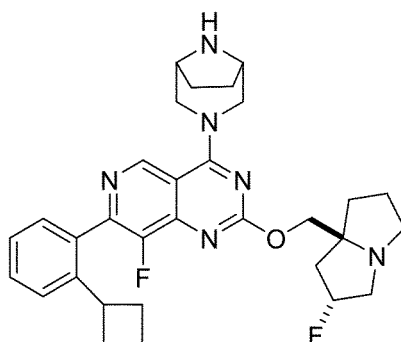
【1253】

ステップB. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)。Tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(36mg、0.056mmol)を、攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加した。DCM(1mL)およびTFA(0.5mL)を室温で添加し、反応物を1時間攪拌した。反応物を乾燥するまで濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー(C18、0.1%TFAを用いる水中の0~80%MeCN)により精製した。生成物を含む画分を合わせて、凍結し、凍結乾燥させて、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(35mg、82%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 543.3(M+H)。

【1254】

実施例371

【化635】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-

7-(2-シクロブチルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

ステップA. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(2-シクロブチルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。(2-シクロブチルフェニル)ボロン酸を(2-シクロプロピルフェニル)ボロン酸の代わりに用いて、実施例368のステップAに従って合成し、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(2-シクロブチルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(30mg、51%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 647.3(M+H).

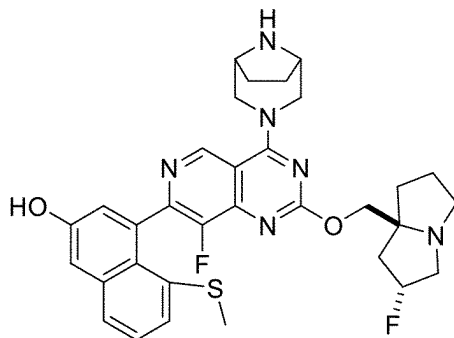
【1255】

ステップB. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-シクロブチルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)。tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(2-シクロブチルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)をtert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例229のステップBに従って合成し、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-シクロブチルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)(9.0mg、31%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 547.3(M+H).

【1256】

実施例372

【化636】



4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(メチルチオ)ナフタレン-2-オール(ラセミ、トランス)

10

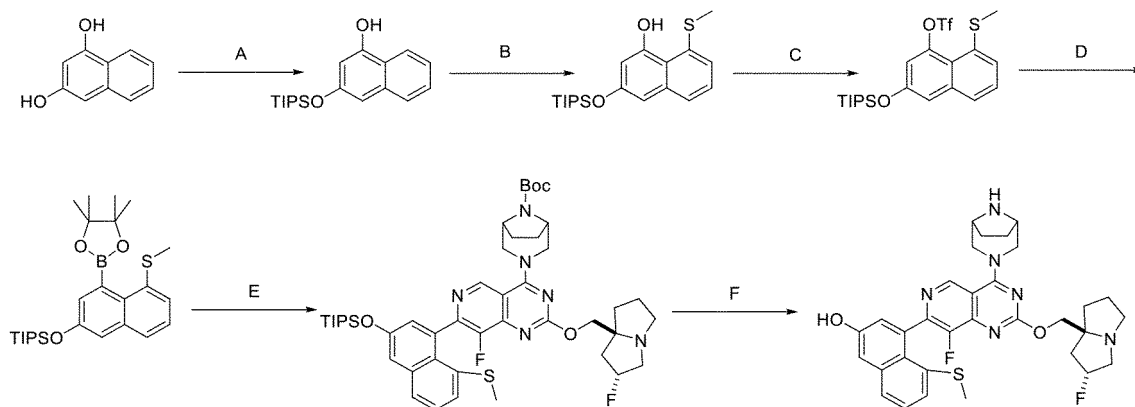
20

30

40

50

【化 6 3 7】



ステップA．3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ナフタレン-1-オール。1, 3-ジヒドロキシナフタレン (2.0 g、13 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (13 mL)、1H-イミダゾール (1.3 g、19 mmol)、およびクロロトリイソプロピルシラン (2.9 mL、14 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) と MTBE (50 mL) とに分配した。有機層を水 (15 mL) で洗浄し、ブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、5~20% EtOAc / ヘキサンのシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、生成物 (1.0 g、26%) を無色の油として得た。最初に溶出された異性体が目的の生成物である。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 8.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J=8.0, 6.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J=8.0, 6.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 1.31 (sept, $J=7.7$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J=7.4$ Hz, 18H) .

【1257】

ステップB．8-(メチルチオ)-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ナフトール-1-オール。ヘキサン中の 2.5 M n-ブチルリチウム (2.7 mL、6.7 mmol) の攪拌溶液に、N1, N1, N2, N2-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン (0.29 mL、1.9 mmol) を滴下で添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を-20℃まで冷却し、テトラヒドロフラン (1 mL) 中の 3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ナフトール-1-オール (0.61 g、1.9 mmol) の溶液を、10分間にわたって滴下で添加した。反応混合物を室温まで温め、24時間攪拌した。混合物を-10℃まで冷却し、1, 2-ジメチルジスルファン (0.51 mL、5.8 mmol) を滴下で添加した。混合物を10分間にわたって室温まで温め、MTBE (3 mL) で希釈し、1M HCl でクエンチした。混合物を水 (10 mL) と MTBE (10 mL) とに分配し、層を分離した。有機層を水 (5 mL) で洗浄し、ブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を N_2 流下で蒸発させ、2% EtOAc / ヘキサンのシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物 (0.32 g、45%) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 10.75 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.32 (sept, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J=7.4$ Hz, 18H) .

【1258】

ステップC．8-(メチルチオ)-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート。ジクロロメタン (9 mL) 中の 8-(メチルチオ)-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ナフトール-1-オール (0

．32 g、0.87 mmol）およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（0.23 mL、1.3 mmol）の攪拌溶液を-78 °Cまで冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（0.18 mL、1.0 mmol）を滴下で添加した。反応混合物を一晩室温に温めながら攪拌し、0.5 M NaHCO₃（10 mL）とヘキサン（10 mL）とに分配した。有機相を水（5 mL）およびブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、N₂流下で蒸発させ、2 % EtOAc／ヘキサンのシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物（0.31 g、72 %）を黄色の油として得た。

【1259】

ステップD．トリイソプロピル（（5-（メチルチオ）-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）ナフタレン-2-イル）オキシ）シラン。8-（メチルチオ）-3-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート（0.10 g、0.20 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（0.15 g、0.61 mmol）、酢酸カリウム（60 mg、0.61 mmol）、Pd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂（16 mg、0.020 mmol）、および1,4-ジオキサン（0.5 mL）の混合物を脱気し、N₂下で3時間攪拌して80 °Cまで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、0.5 M NaHCO₃（10 mL）とMTBE（15 mL）とに分配した。有機相を水（5 mL）およびブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させ、2 % EtOAc／ヘキサンのシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物（64 mg、67 %）を無色の結晶性固体として得た。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）：7.65-7.57（m, 2H）, 7.33（t, J=7.7 Hz, 1H）, 7.23（d, J=2.4 Hz, 1H）, 7.18（t, J=2.4 Hz, 1H）, 2.41（s, 3H）, 1.44（s, 12H）, 1.32（sept, J=7.6 Hz, 3H）, 1.13（d, J=7.4 Hz, 18H）。

【1260】

ステップE．tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-（メチルチオ）-3-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ナフタレン-1-イル）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（ラセミ、トランス）。tert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（ラセミ、トランス）（35 mg、0.064 mmol）、トリイソプロピル（（5-（メチルチオ）-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）ナフタレン-2-イル）オキシ）シラン（64 mg、0.14 mmol）、Pd（PPh₃）₄（7.3 mg、0.0064 mmol）、1,4-ジオキサン（0.6 mL）、および2 M Na₂CO₃（95 μL、0.19 mmol）の攪拌混合物を脱気し、N₂下で16時間80 °Cまで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水（10 mL）とEtOAc（10 mL）とに分配した。有機相をブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。物質を5~99 % MeCN-H₂O+0.1 % TFAで溶出する逆相でのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物（12 mg、22 %）を黄色の固体として得た。

【1261】

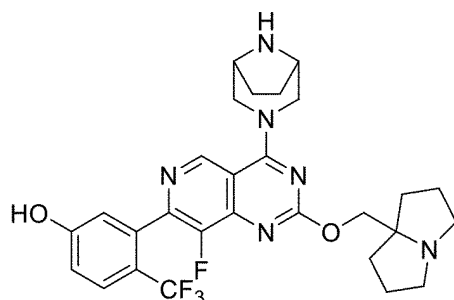
ステップF．4-（4-（（1R, 5S）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル）-5-（メチルチオ）ナフタレン-2-オール（ラセミ、トランス）。DCM中のtert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-（メチルチオ）-3

ー（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ナフタレンー１ーイル）ピリド〔４，３－ｄ〕ピリミジンー４ーイル）ー３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタンー８ーカルボキシレート（ラセミ、トランス）（１２ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液を－２０℃まで冷却し、ジオキサン中の４Ｍ塩化水素（０．３５ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１．５時間攪拌し、クロロホルムで希釈し、－７０℃まで冷却し、高真空下で蒸発させた。残留物をＴＨＦ中の１Ｍテトラブチルアンモニウムフルオリド（０．１４ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）に溶解し、室温で１５分間攪拌した。溶液をｐＨ約８の水性緩衝液（３ｍＬ）で希釈し、ＮａＣｌで飽和させた。溶液をＤＣＭ（５×７ｍＬ）および１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、５～９５％ＭｅＣＮ／Ｈ₂O＋０．１％ＴＦＡを使用する逆相カラムＣ１８でのクロマトグラフィーに付し、遊離塩基化し（Ａｇｉｌｅｎｔ ＰＬ－ＨＣＯ₃ ＭＰ ＳＰＥチューブ）、所望の生成物（６．０ｍｇ、６５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＭＭ－ＥＳ＋ＡＰＣＩ，Ｐｏｓ）：ｍ／ｚ ６０５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１２６２】

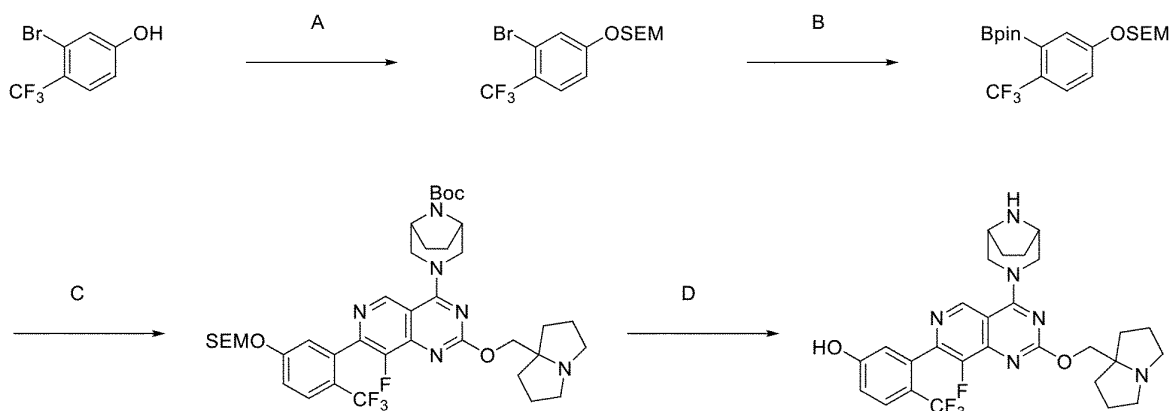
実施例３７３

【化６３８】



３－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタンー３ーイル）ー８ーフルオロー２－（（テトラヒドロー１Ｈーピロリジジンー７ａ（５Ｈ）ーイル）メトキシ）ピリド〔４，３－ｄ〕ピリミジンー７ーイル）ー４－（トリフルオロメチル）フェノール

【化６３９】



ステップＡ．（２－（（３－ブロモー４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メトキシ）エチル）トリメチルシラン。３－ブロモー４－（トリフルオロメチル）フェノール（０．５０ｇ、２．１ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２１ｍＬ）を、攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加した。丸底フラスコを０℃まで冷却した後、６０％水素化ナトリウム（６０ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応物を０℃で１５分間攪拌した後、ＳＥＭ－Ｃｌ（０．４４ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を滴下で添加した。反応物を室温まで温め、４５分間攪拌した。反応物を、Ｈ₂Oで希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。ＤＣＭ層を合わせて、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー

(シリカ、ヘキサン)により精製して、(2-((3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(0.45 g、58%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.76 (t, J=8.2 Hz, 2H), 0.96 (t, J=8.2 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H).

【1263】

ステップB. トリメチル(2-((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)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メトキシ)エチル)シラン。(2-((3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(0.45 g、1.2 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル Okutamechiru-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(0.92 g、3.6 mmol)、酢酸カリウム(0.36 mg、3.6 mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物(0.20 g、0.24 mmol)、およびジオキサン(6.0 mL)を、攪拌棒を備えたバイアルに添加した。バイアルを15分間N₂でスパージし、反応物を95℃まで5時間加熱した。反応物を、H₂Oで希釈し、ヘキサンで2回抽出した。ヘキサン層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン)により精製して、トリメチル(2-((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)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メトキシ)エチル)シラン(0.29 g、58%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.75 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H), 0.94 (t, J=7.8 Hz, 2H), 0.00 (s, 9 H).

【1264】

ステップC. tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(53 mg、0.1 mmol)、トリメチル(2-((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)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メトキシ)エチル)シラン(63 mg、0.15 mmol)、およびXPhos Pd G2(16 mg、0.02 mmol)を、攪拌棒を備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、脱気したTHF(0.2 mL)および脱気した0.5 Mの水性K₃PO₄(0.4 mL、0.2 mmol)を添加する前に、N₂で3回パージした。反応物を40℃まで2時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、DCM中の0~20% MeOH)により精製して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(41 mg、53%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 789.4 (M+H).

【1265】

ステップD. 3-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オ

3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-yl)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノール(ラセミ、トランス)

ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。トリメチル(2-((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)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メトキシ)エチル)シランを2-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例424のステップAに従って合成し、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(43mg、59%)を得た。LCMS(MM-ESI, Pos): m/z 807.3 (M+H). [1268]

ステップB. 3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノールビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(ラセミ、トランス)。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメチル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)をtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-イソブチルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)の代わりに用いて、実施例417のステップBに従って合成し、3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノールビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(ラセミ、トランス)(30mg、59%)を得た。LCMS(MM-ESI, Pos): m/z 577.3 (M+H). [1269]

実施例376

10

20

30

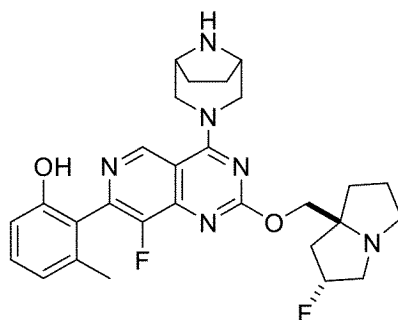
40

50

Cc1cc2c(c3c1nn3)cc(Cl)c(F)c2c4nc5c(nc6nc(OC7CCN8CC7CC8)nc65)nn4C9=CC=CC=C9

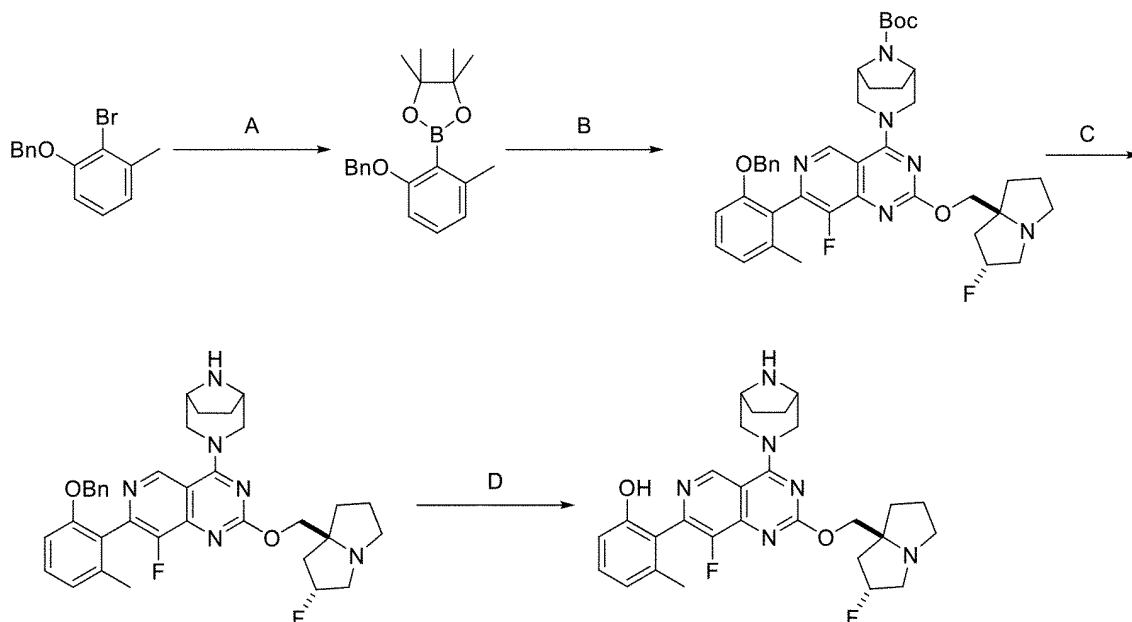
ステップGにおいて、(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール(ラセミ、トランス)を2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール代わりに、ステップHにおいて、5-クロロ-6-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールを4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフトール-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Iに従って合成し、4-(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロ-6-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)(18mg、59%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 581.3(M+H)。

【化 6 4 3】



50

【化 6 4 4】



ステップA. 2-(2-(ベンジルオキシ)-6-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。N₂下の丸底フラスコで、テトラヒドロフラン(7mL)を-78℃まで冷却した。n-ブチルリチウム(0.35mL、0.87mmol)を2分間にわたって、続いてTHF(0.5mL)中の1-(ベンジルオキシ)-2-ブromo-3-メチルベンゼン(0.20g、0.72mmol)の溶液を滴下で添加した。溶液を1時間攪拌し、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.16g、0.87mmol)を滴下で添加した。反応混合物を一晩室温に温めながら攪拌した。反応物を0.5MのNaHCO₃(10mL)でクエンチし、MTBE(15mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空で蒸発させ、2%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物(0.14g、59%)を無色の結晶性固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.50-7.43(m, 2H), 7.38-7.31(m, 2H), 7.29(d, J=7.2Hz, 1H), 7.17(t, J=7.9Hz, 1H), 6.75(d, J=7.6Hz, 1H), 6.69(d, J=8.3Hz, 1H), 5.02(s, 2H), 2.36(s, 3H), 1.30(s, 12H)。

【1271】

ステップB. Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2-(ベンジルオキシ)-6-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(50mg、0.091mmol)、2-(2-(ベンジルオキシ)-6-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(64mg、0.20mmol)、Pd(PPh₃)₄(10mg、0.0091mmol)、1,4-ジオキサン(1mL)、および2M Na₂CO₃(0.14mL、0.27mmol)の混合物を脱気し、N₂下で、80℃で3日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水(10mL)とEtOAc(10mL)とに分配し、層を分離した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真

空で蒸発させ、2～4% MeOH / DCMで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物(30mg、46%)を無色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 713.4 (M+H)。

【1272】

ステップC. 7-(2-(ベンジルオキシ)-6-メチルフェニル)-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)。DCM中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2-(ベンジルオキシ)-6-メチルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(30mg、0.042mmol)の攪拌溶液を氷塩浴で冷却し、ジオキサン中の4M塩化水素(0.53mL、2.1mmol)を添加した。反応混合物を2時間室温に温めながら攪拌した。混合物を真空下で蒸発させ、2M Na₂CO₃で塩基性化し、DCM(3x 5mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄乾燥させ、濾過し、N₂下で一晩蒸発させた。材料を次の反応における粗製で使用した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 613.3 (M+H)。

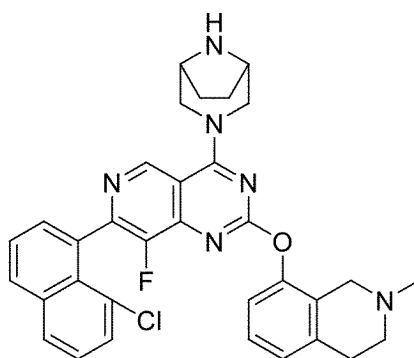
【1273】

ステップD. 2-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-3-メチルフェノール(ラセミ、トランス)。7-(2-(ベンジルオキシ)-6-メチルフェニル)-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)(26mg、0.042mmol)、メタノール(4mL)、炭素上の10%パラジウム(20mg)の混合物を脱気し、5時間水素雰囲気下で攪拌した。反応混合物をセラライトを通して濾過し、濾液を真空で蒸発させ、逆相カラム、C18、Gilsonのクロマトグラフィーに付して、5～95% MeCN / H₂O + 0.1% TFAで溶出した。生成物を含む画分を真空で濃縮し、リン酸緩衝液でpH 10に塩基性化し、DCMで2回抽出して、生成物(4.0mg、18%)を無色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 523.3 (M+H)。

【1274】

実施例378

【化645】



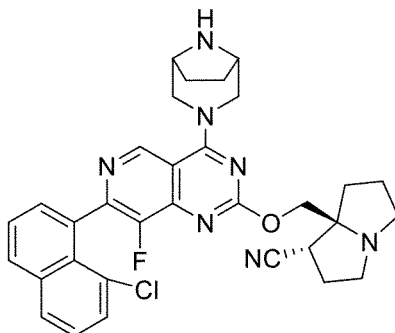
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)オキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

ステップ Aにおいて、2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-オールを(R)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メタノールの代わりに用いて実施例 356 に従って合成し、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)オキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボニトリル(トランスジアステレオマーの混合物)

【1275】

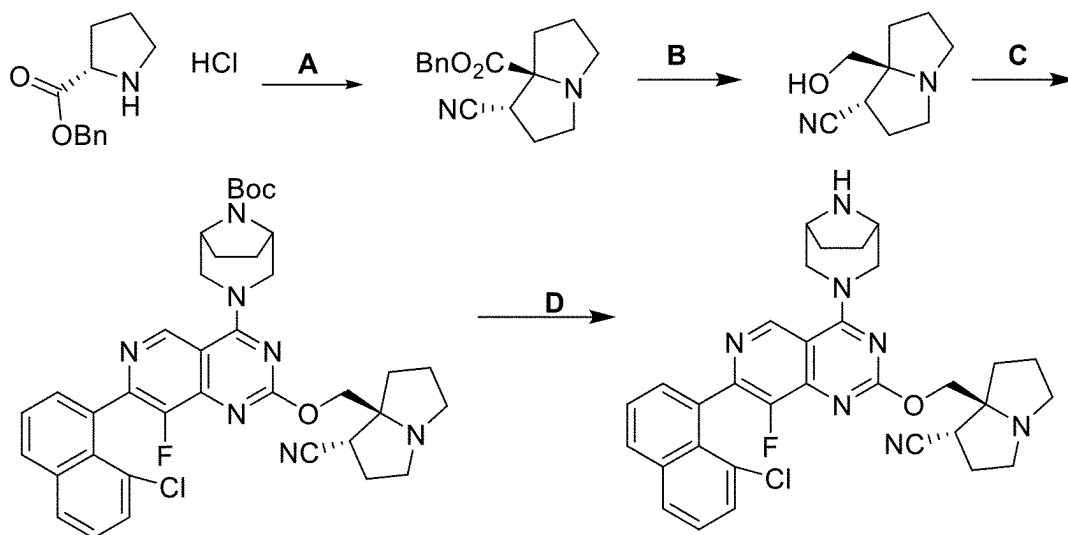
実施例 379

【化646】



7a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボニトリル(トランスジアステレオマーの混合物)

【化647】



ステップ A. ベンジル 1-シアノテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)。Et₃N (0.14 mL、1.02 mmol) およびトルエン (4 mL) 中のベンジル L-プロリネートヒドロクロリド (0.24 g、1.0 mmol)、パラホルムアルデヒド (30 mg、1.0 mmol)、およびアクリロニトリル (0.10 mL、1.5 mmol) の混合物に、AgOAc (0.17 g、1.0 mmol) を添加した。混合物を暗所で 50℃ で 15 時間攪拌し、室温まで冷却し、濾過して、フィルターケーキを MTBE で洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチル/ヘキサン (0~35%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.22 g、80%) を無色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 271.2 (M+H)。

【1276】

ステップB. 7a-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボニトリル(トランスジアステレオマーの混合物)。0℃でのTHF(3mL)中のベンジル1-シアノテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)の溶液に、LiBH₄(1.0M、0.49mL、0.49mmol)を添加した。溶液を室温で5時間攪拌した。混合物をロッシェル塩(1.0M、1.0mL)でクエンチし、室温で10分間攪拌した。混合物を酢酸エチル(2mL×5)で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残留物を酢酸エチル/ヘキサン(0~50%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(41mg、51%)を無色の油として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 167.2(M+H)。

10

【1277】

ステップC. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((1-シアノテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(27mg、0.049mmol)、Cs₂CO₃(64mg、0.19mmol)、7a-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボニトリル(トランスジアステレオマーの混合物)(16mg、0.10mmol)、およびDMA(0.4mL)の混合物を、110℃で5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶液を濃縮して、表題化合物(4.0mg、12%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 684.3(M+H)。

20

【1278】

ステップD. 7a-(((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボニトリル(トランスジアステレオマーの混合物)室温でのDCM(0.5mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((1-シアノテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)(4.0mg、0.0058mmol)の溶液に、TFA(0.25mL)を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物(3.0mg、88%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 584.2(M+H)。

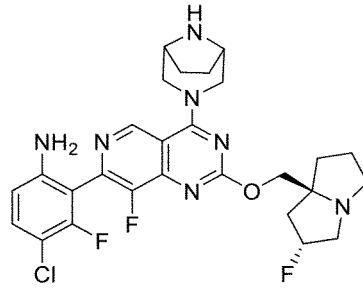
30

40

【1279】

実施例380

【化 6 4 8】



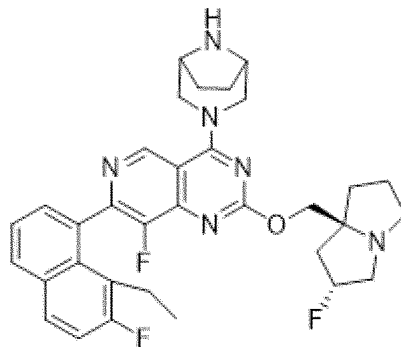
2 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - クロロ - 3 - フルオロアニリンビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート) (ラセミ、トランス)

ステップAにおいて、(2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メタノール (ラセミ、トランス) を (テトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メタノールの代わりに用いて、ステップBにおいて、(6 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ボロン酸を 2, 2 - ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール - 4 - ボロン酸の代わりに用いて、実施例 196 に従って合成し、2 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - クロロ - 3 - フルオロアニリンビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート) (ラセミ、トランス) (5.6 mg、39%) を得た。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 560.2 (M + H).

【1280】

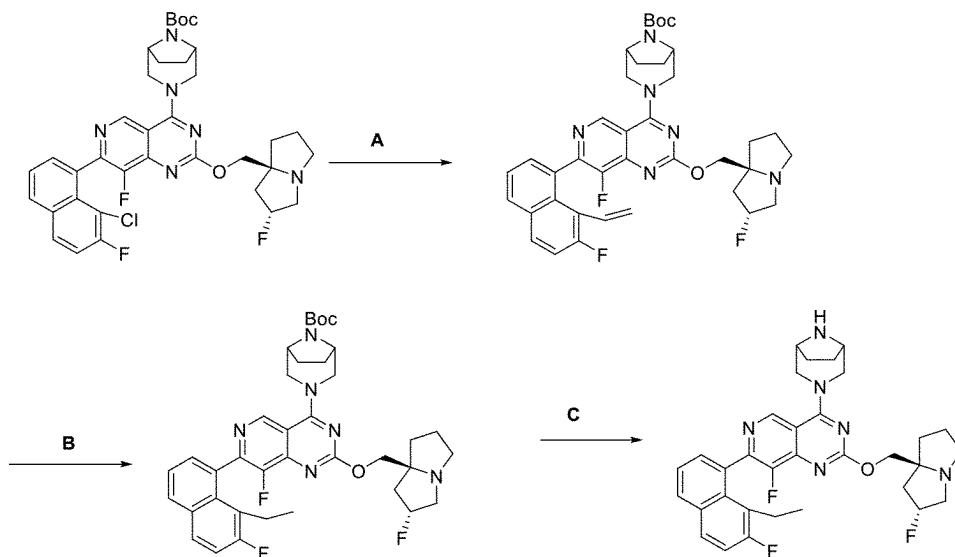
実施例 381

【化 6 4 9】



4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン

【化 6 5 0】



tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロ - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。ステップCにおいて、2 - (8 - クロロ - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (実施例 4 4 のステップA ~ C に従って合成した) を 2 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランの代わりに、ステップHにおいて、(2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メタノール (ラセミ、トランス) を (S) - (1 - イソプロピルピロリジジン - 2 - イル) メタノールの代わりに用いて、実施例 2 9 のステップA ~ H に従って合成した (49mg、40%)。LCMS (MM - ES + APC I, Pos) : m/z 695. 2 [M+H] .

【1281】

ステップA. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 8 - ビニルナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート : ジオキササン (2. 8mL) および水 (0. 54mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロ - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (49mg、0. 07mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (0. 028 g、0. 21 mmol)、フッ化セシウム (0. 048 g、0. 32 mmol)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0. 008 g、0. 007mmol) の混合物をArでパージし、密封されたバイアル内で、95 ° Cで18時間加熱した。混合物を水 (10mL) と EtOAc (10mL) とに分配した。水層をEtOAc (2×10mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 8 - ビニルナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) を得、それを次の反応で粗製物として使用した。LCMS (MM - ES + APC

I, Pos) : m/z 687.3 [M+H].

【1282】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート : EtOH (2mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 8 - ビニルナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (48mg、0.07mmol) の溶液を、20% Pd (OH) 2 / C (5mg) で処理し、H₂ 雰囲気下で16時間撹拌した。混合物をメタノール (2mL)、追加の Pd (OH) 2 / C (10mg) で処理し、H₂ 雰囲気下で16時間撹拌した。追加の Pd (OH) 2 / C (10mg) を添加し、スラリーをH₂ 雰囲気下でさらに16時間撹拌した。混合物をGF紙を通して濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、0 ~ 7.5% MeOH / DCMで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (19mg、39%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 689.3 [M+H].

【1283】

ステップC. 4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (ラセミ、トランス) : DCM (0.5mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) (18.5mg、0.03mmol) の溶液を、ジオキサン (0.5mL) 中の4N HClで処理した。反応物を周囲温度で1時間撹拌し、濃縮した。残留物をGilsen分取HPLC (修飾剤として5 ~ 95% ACN / 水 + 0.1% TFA) によって精製した。凍結乾燥により、4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - TFA塩 (ラセミ、トランス) (11mg、51%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 589.3 [M+H].

【1284】

実施例382

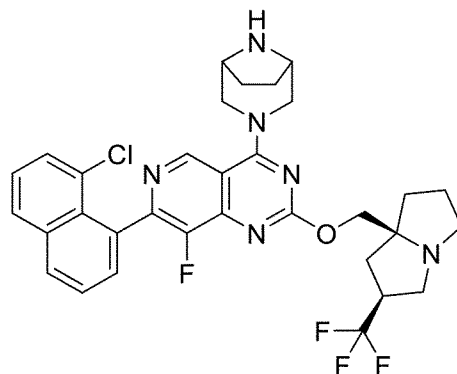
10

20

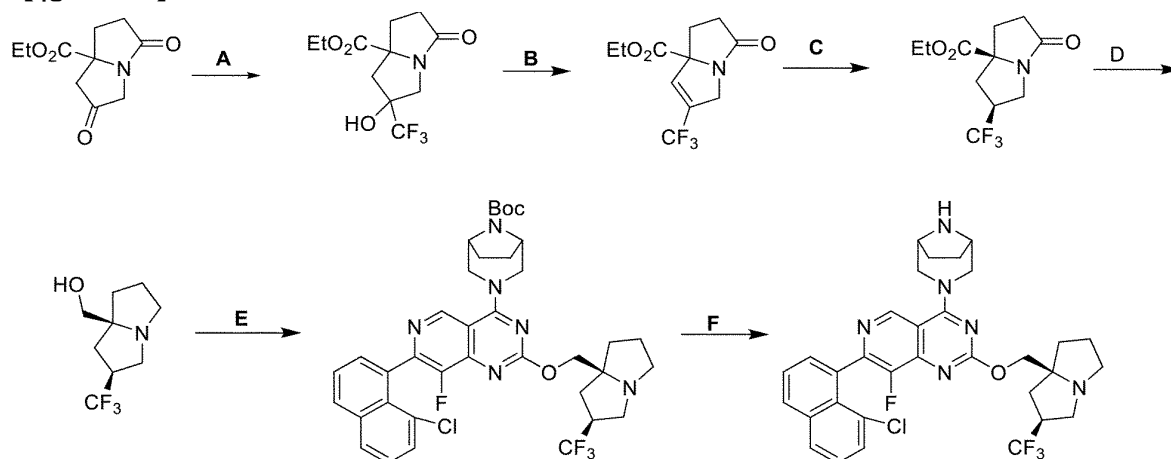
30

40

50



【化 6 5 2】



ステップB．エチル3-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート。N₂下で室温のピリジン(12mL)中のエチル2-ヒドロキシ-5-オキソ-2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート(0.50g、1.8mmol)の溶液に、チオニルクロリド(1.3mL、18mmol)を添加した。混合物を80℃で1時間加熱し、室温まで冷却し、乾燥するまで濃縮した。残留物をHCl(1M、80mL)で処理し、水を加えて抽出した。有機相を蒸留して、白色固体を得た。

L) で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物をHCl (1M、30mL) およびNaHCO₃ (飽和) で洗浄した。EtOAc層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、残留物を酢酸エチル/ヘキサン (0~50%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.17g、37%) を黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 264.2 (M+H)。

【1286】

ステップC. エチル5-オキソ-2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (シスジアステレオマーの混合物)。エチル3-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (0.16g、0.59mmol)、Pd-C (10%、31mg、0.029mmol)、およびエタノール (6mL) の混合物を、H₂ のバルーン下で、室温で2時間攪拌した。混合物を通してセライトで濾過し、濾液を濃縮して、粗表題化合物 (0.16g、101%) を無色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 266.1 (M+H)。

【1287】

ステップD. (2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メタノール (シスジアステレオマーの混合物)。0℃でのTHF (3mL) 中のエチル5-オキソ-2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (シスジアステレオマーの混合物) (0.15g、0.57mmol) の溶液に、LAH (2.4M、THF中、0.47mL、1.13mmol) を滴下して添加した。溶液を60℃で3時間加熱した。混合物を0℃まで冷却し、ロッシェル塩 (1M、0.5mL) を添加した。混合物を0℃で10分間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体をTHFで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、粗表題化合物 (80mg、68%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 210.3 (M+H)。

【1288】

ステップE. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (シスジアステレオマーの混合物)。0℃でのTHF (0.50mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (27mg、0.049mmol) および (2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メタノール (シスジアステレオマーの混合物) (15mg、0.073mmol) の溶液に、NaH (60%、3.9mg、0.097mmol) を添加した。溶液を0℃で30分間および室温で6時間攪拌した。溶液を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、濃縮し、CH₃CNを除去した。溶液をNaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物 (22mg、62%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 727.2 (M+H)。

【1289】

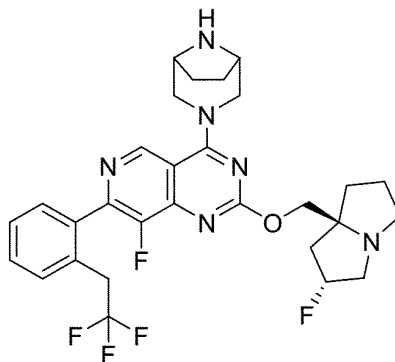
ステップF. 4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジンビス (2,2,2-トリフルオロアセテート) (シスジアステレオマーの混合物)。DCM (1mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-(ト

リフルオロメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル) メトキシ) ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(シスジアステレオマーの混合物)(22mg、0.030mmol)の溶液に、TFA(0.50mL)を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、ビスTFA塩として表題化合物(22mg、73%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 627.2(M+H)。

【1290】

実施例383

【化653】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

ステップA. tert-ブチル(1R,5S)-3-((8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロランを2-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例424のステップAに従って合成し、tert-ブチル(1R,5S)-3-((8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(40mg、65%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 675.3(M+H)。

【1291】

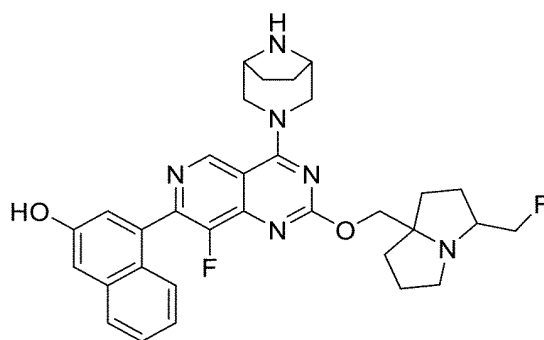
ステップB. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジンジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)。tert-ブチル(1R,5S)-3-((8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)をtert-ブチル(1R,5S)-3-((8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-

ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(の代わりに用いて、実施例229のステップBに従って合成し、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジンジヒドロクロリド(ラセミ、トランス)(26mg、67%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 575.3(M+H)。

【1292】

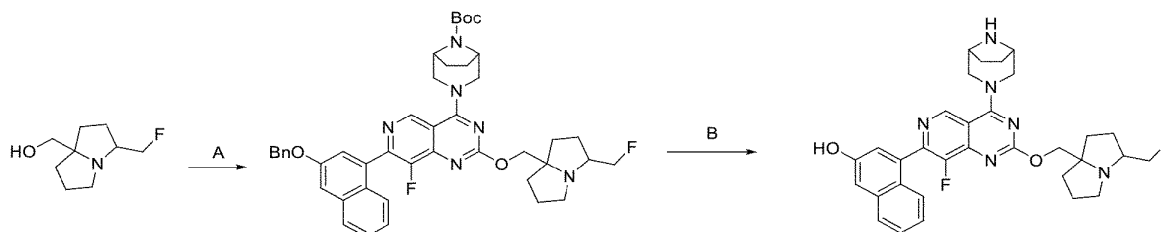
実施例384

【化654】



4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール(異性体の混合物)

【化655】



ステップA. Tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(異性体の混合物)。1,4-ジオキサン(0.5mL)中の(3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール(異性体の混合物、実施例400のステップA~Iに従って合成した、10mg、0.06mmol)、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-2-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(54mg、0.087mmol)、RuPhos Pd Gen3プレ触媒(5mg、0.006mmol)、およびCs₂CO₃(75mg、0.23mmol)の溶液を、アルゴンで5分間スパージし、密封されたバイアル内で90°Cまで一晩加熱した。溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(修飾剤として1%NH₄OH用いた1~20%MeOH/DCM)によって精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮して、tert-ブチル(1R,5S)

－3－（7－（3－（ベンジルオキシ）ナフタレン－1－イル）－8－フルオロ－2－（3－（フルオロメチル）テトラヒドロ－1H－ピロリジジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン－4－イル）－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－8－カルボキシレート（異性体の混合物）（19mg、43%）を得た。LCMS（MM－ES＋APCI, Pos）： m/z 763.4（M＋H）。

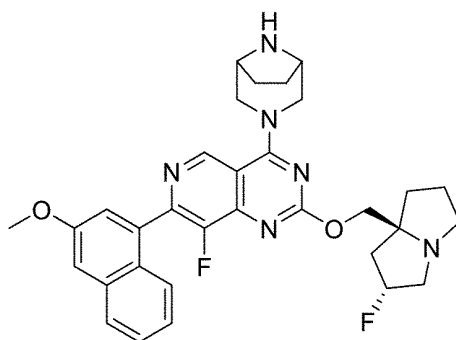
【1293】

ステップB. 4－（4－（（1R, 5S）－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－3－イル）－8－フルオロ－2－（（3－（フルオロメチル）テトラヒドロ－1H－ピロリジジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン－7－イル）ナフタレン－2－オール（異性体の混合物）。－78℃でのジクロロメタン（0.5mL）中のtert－ブチル（1R, 5S）－3－（7－（3－（ベンジルオキシ）ナフタレン－1－イル）－8－フルオロ－2－（（3－（フルオロメチル）テトラヒドロ－1H－ピロリジジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン－4－イル）－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－8－カルボキシレート（異性体の混合物）（18mg、0.12mmol）の溶液に、1, 2, 3, 4, 5－ペンタメチルベンゼン（18mg、0.12mmol）およびトリクロロボラン（130μL、0.12mmol）を添加した。溶液を－78℃で30分間および0℃で1時間攪拌した。溶液をNaHCO₃でクエンチし、4：1 DCM：IPAで分配した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、逆相カラム（修飾剤として0.1% TFAを用いた5～95% MeCN／水）により精製した。生成物を含む画分をプールし、ジクロロメタンと飽和NaHCO₃とに分配した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4－（4－（（1R, 5S）－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－3－イル）－8－フルオロ－2－（（3－（フルオロメチル）テトラヒドロ－1H－ピロリジジン－7a（5H）－イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン－7－イル）ナフタレン－2－オール（異性体の混合物）（3.5mg、25%）を得た。LCMS（MM－ES＋APCI, Pos）： m/z 573.3（M＋H）。

【1294】

実施例385

【化656】



4－（（1R, 5S）－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－3－イル）－8－フルオロ－2－（（2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジジン－7a（5H）－イル）メトキシ）－7－（3－メトキシナフタレン－1－イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン（ラセミ、トランス）

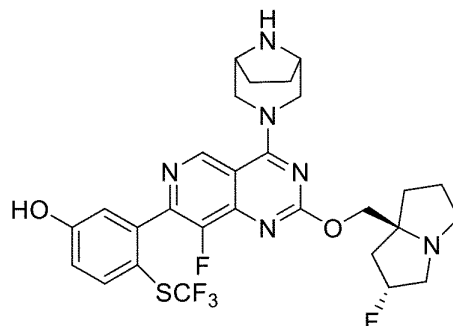
ステップGにおいて、（2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジジン－7a（5H）－イル）メタノール（ラセミ、トランス）を2－（1－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）エタン－1－オールの代わりに、ステップHにおいて、（3－メトキシナフタレン－1－イル）ボロン酸を4－（4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン－2－イル）ナフトール－2－オールの代わりに用いて、実施例3のステップG～Hに従って合成し、続いて実施例391のステップAを使用して脱保護して、4－（

(1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (3 - メトキシナフタレン - 1 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (ラセミ、トランス) (38 mg、85%) を得た。LCMS (MM - ES + APC I, Pos) : m/z 573. 3 (M + H) .

【1295】

実施例 386

【化 657】

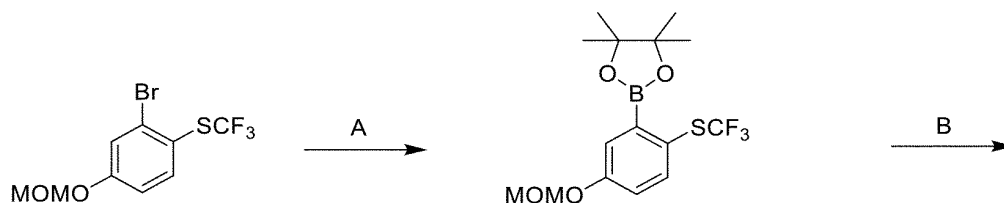


10

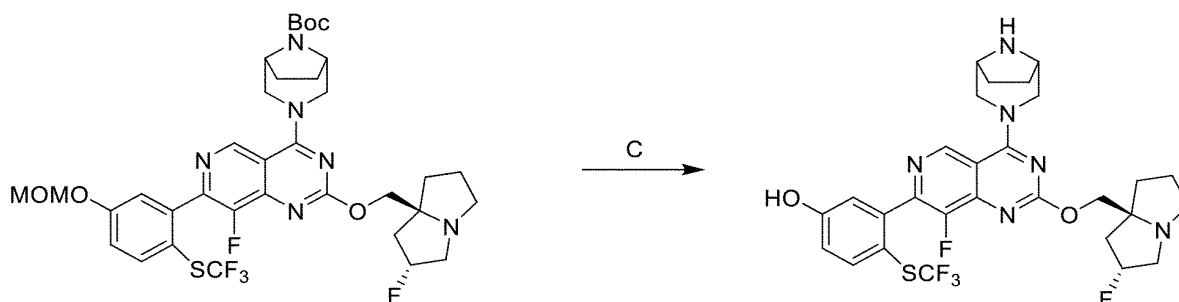
3 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェノール (ラセミ、トランス)

20

【化 658】



30



40

ステップ A. 2 - (5 - (メトキシメトキシ) - 2 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン。 (2 - ブロモ - 4 - (メトキシメトキシ) フェニル) (トリフルオロメチル) スルファンを 2 - イソプロピル - 5 - (メトキシメトキシ) フェニルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに用いて、実施例 399 のステップ E に従って合成し 2 - (5 - (メトキシメトキシ) - 2 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (50 mg、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7. 60 (d, J = 8. 9 Hz, 1H), 7. 35 (s, 1H), 7. 10 (d, J = 8. 8 Hz, 1H), 5. 21 (s, 2H), 3. 47 (s, 3H), 1. 37 (s, 12H) .

50

【1296】

ステップB. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) - 7 - (5 - (メトキシメトキシ) - 2 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。2 - (5 - (メトキシメトキシ) - 2 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例424のステップAに従って合成し、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) - 7 - (5 - (メトキシメトキシ) - 2 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (49mg、72%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 753. 3 (M+H) .

10

【1297】

ステップC. 3 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-7-イル) - 4 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェノール (ラセミ、トランス)。*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) - 7 - (5 - (メトキシメトキシ) - 2 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) を *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) - 7 - (8 - (トリフルオロメチル) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例422のステップBに従って合成し、3 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-7-イル) - 4 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェノール (ラセミ、トランス) (29mg、73%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 609. 2 (M+H) .

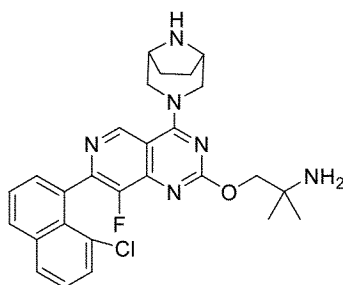
20

30

【1298】

実施例387

【化659】



40

(*S*) - 1 - ((4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-yl) - 7 - (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-2-イル) オキシ) プロパン-2-アミンビス (2, 2, 2-トリ

50

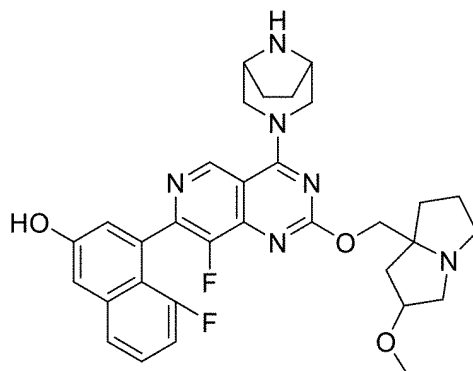
フルオロアセテート)

N-Boc-2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを(S)-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)メタノールの代わりに用いて、実施例29のステップHに従って合成し、続いて実施例2のステップIを使用して脱保護した(28mg、30%)。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 507.2 (M+H)。

【1299】

実施例388

【化660】

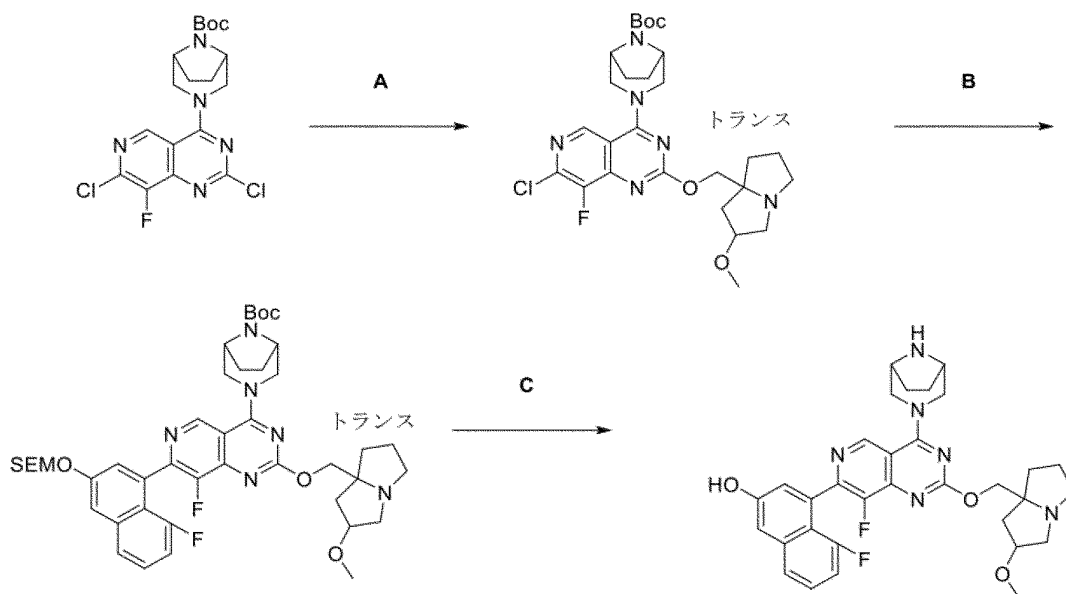


10

4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オール(トランスジアステレオマーの混合物)

20

【化661】



30

40

ステップA. tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)。tert-ブチル(1R,5S)-3-(2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.18g、0.41mmol)、(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(トランスジアステレオマーの混合物、実施例219のステップA~Cに従って合成した、70mg、0.41mmol)、および炭

50

酸セシウム (0.40 g、1.2 mmol) を、攪拌棒およびセブタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを、ジオキサン (4.1 mL) を添加する前に脱気し、N₂ で3回バージした。反応物を95℃まで18時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、DCM中の0~20% MeOH) により精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (99 mg、43%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 563.3 (M+H)。

【1300】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物)。tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (42 mg、0.075 mmol)、(2-(5-フルオロ-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)ナフタレン-2-イル)オキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン (46 mg、0.11 mmol、実施例366のステップA~Fに従って合成した)、およびXPhos Pd G2 (12 mg、0.015 mmol) を、攪拌棒を備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、脱気したTHF (0.15 mL) および脱気した0.5 Mの水性K₃PO₄ (0.3 mL、0.15 mmol) を添加する前に、N₂ で3回バージした。反応物を40℃まで1.5時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、DCM中の0~20% MeOH) により精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (29 mg、47%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 819.4 (M+H)。

【1301】

ステップC. 4-(4-(1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート) (トランスジアステレオマーの混合物)。tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (29 mg、0.035 mmol) を、攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加した。DCM (1 mL) およびTFA (0.5 mL) を室温で添加し、反応物を1時間攪拌した。反応物を乾燥するまで濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (C18、0

10

20

30

40

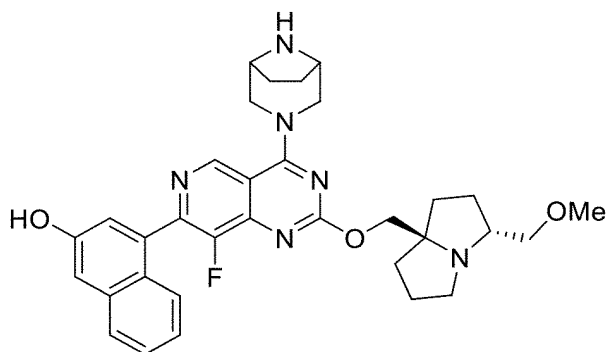
50

． 1 % T F A を用いる水中の 0 ～ 8 0 % M e C N) により精製した。生成物を含む画分を合わせて、凍結し、凍結乾燥させて、4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - フルオロナフタレン - 2 - オールビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート) (トランスジアステレオマーの混合物) (2 1 m g 、 7 1 %) を得た。LCMS (MM - E S + A P C I , P o s) : m / z 5 8 9 . 3 (M + H) .

【 1 3 0 2 】

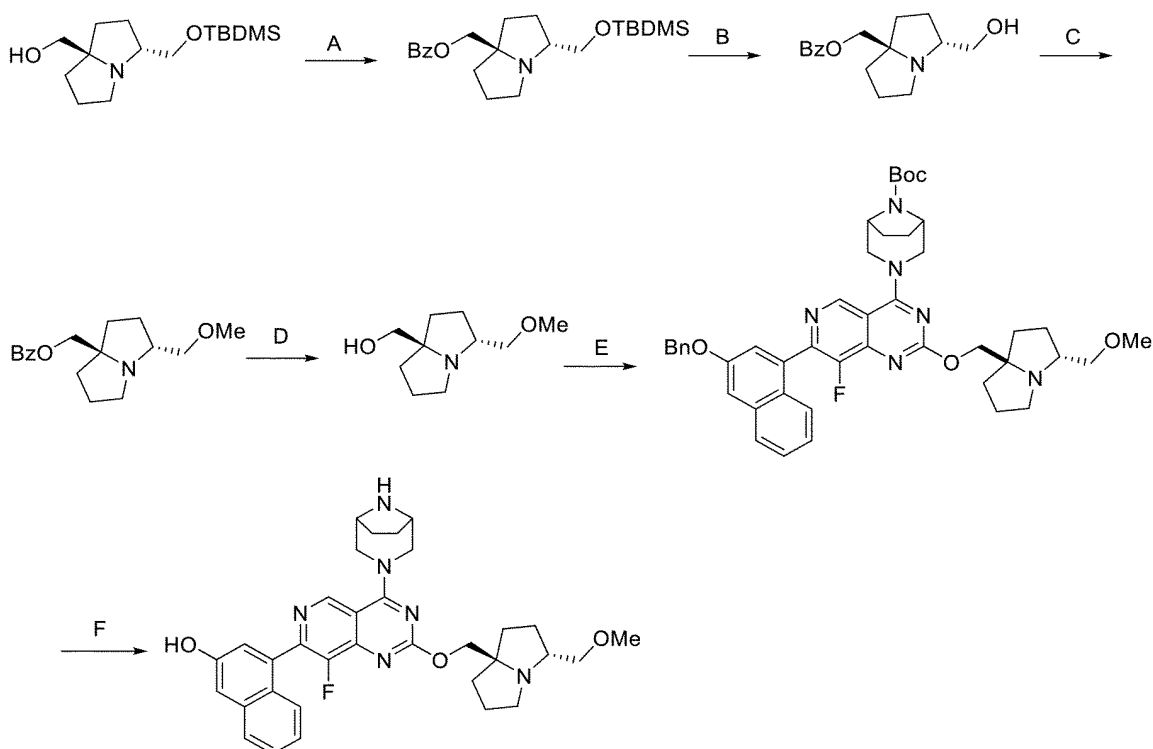
実施例 3 8 9

【 化 6 6 2 】



4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3 - (メトキシメチル) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ナフトール - 2 - オール (トランスジアステレオマーの混合物)

【 化 6 6 3 】



ステップ A . (3 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メチルベンゾエート (トランスジアステレオマーの混合物) 。 0 ° C でのジクロロメタン (5 m l) 中の (3 - (((t e r t

ーブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メタノール (トランスジアステレオマーの混合物) (0.30 g、1.1 mmol) およびトリエチルアミン (0.59 mL、4.2 mmol) の溶液に、塩化ベンゾイル (0.24 mL、2.1 mmol) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。溶液を、ジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ とに分配した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (修飾剤として1% NH₄OHを用いた1~10% MeOH/DCM) で精製し、(3-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メチルベンゾエート (トランスジアステレオマーの混合物) (0.23 g、56%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 390.2 (M+H).

10

【1303】

ステップB. (3-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メチルベンゾエート (トランスジアステレオマーの混合物)。THF (3 mL) 中の (3-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メチルベンゾエート (ラセミ、トランス) (0.23 g、0.59 mmol) の溶液に、1Mフッ化テトラブチルアンモニウム (1.2 mL、1.2 mmol) を添加し、反応物を1時間攪拌した。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (修飾剤として1% NH₄OHを用いた1~20% MeOH/DCM) によって精製して、(3-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メチルベンゾエート (トランスジアステレオマーの混合物) (147 mg、90%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 276.2 (M+H).

20

【1304】

ステップC. (3-(メトキシメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メチルベンゾエート (トランスジアステレオマーの混合物)。0℃でのテトラヒドロフラン (1 mL) 中の (3-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メチルベンゾエート (トランスジアステレオマーの混合物) (44 mg、0.16 mmol) の溶液に、鉱油中の60%水素化ナトリウム (13 mg、0.32 mmol) を添加した。反応物を0℃で10分間攪拌した。ヨードメタン (10 μL、0.16 mmol) を添加し、溶液を室温で30分間攪拌した。溶液を、ジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ とに分配した。有機物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (修飾剤として1% NH₄OHを用いた1~20% MeOH/DCM) によって精製して、(3-(メトキシメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メチルベンゾエート (トランスジアステレオマーの混合物) (3.2 mg、7%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 290.2 (M+H).

30

【1305】

ステップD. (3-(メトキシメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メタノール (トランスジアステレオマーの混合物)。0℃でのテトラヒドロフラン (0.1 mL) 中の (3-(メトキシメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メチルベンゾエート (トランスジアステレオマーの混合物) (3.2 mg、0.011 mmol) の溶液に、1M LiAlH₄ (44 μL、0.044 mmol) を添加し、反応物を0℃で30分間攪拌した。反応物をジエチルエーテル (0.1 mL) で希釈し、0℃まで冷却した。水 (10 μL)、15% NaOH (15 μL)、および水 (30 μL) を添加し、スラリーを室温で15分間攪拌した。MgSO₄ を添加し、スラリーを15分間攪拌した。スラリーを濾過し、濾液を窒素流下で蒸発させて、(3-(メトキシメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メタノール (トランスジアステレオマーの混合物) (2.0 mg、98%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 186.2 (M+H).

40

【1306】

50

ステップE. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(メトキシメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物)。1, 4-ジオキサン (0. 5 mL) 中の (3-(メトキシメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メタノール (トランスジアステレオマーの混合物) (5. 8 mg、0. 031 mmol)、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-2-クロロ-8-フルオロピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (59 mg、0. 094 mmol)、RuPhos Pd Gen3 プレ触媒 (2. 6 mg、0. 0031 mmol)、および Cs₂CO₃ (41 mg、0. 13 mmol) の溶液を、アルゴンで5分間スパージし、密封されたバイアル内で90 °Cまで一晩加熱した。溶液を、シリカゲルクロマトグラフィー (修飾剤として1% NH₄OH 用いた1~10% MeOH / DCM) によって精製して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(メトキシメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (13 mg、54%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 775. 4 (M+H) .

【1307】

ステップF. 4-(4-((1*R*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((3-(メトキシメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフトール-2-オール (トランスジアステレオマーの混合物)。-78 °Cでのジクロロメタン (0. 5 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(メトキシメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (13 mg、0. 017 mmol) の溶液に、1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (12 mg、0. 084 mmol) およびトリクロロボラン (84 μL、0. 084 mmol) を添加した。溶液を-78 °Cで30分間および0 °Cで1時間攪拌した。溶液をNaHCO₃でクエンチし、4:1 DCM / IPAで分配した。有機物をブラインで洗浄し、N₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、逆相カラム (修飾剤として0. 1% TFA を用いた5~95% MeCN / 水) により精製した。生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、4-(4-((1*R*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((3-(メトキシメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフトール-2-オール (トランスジアステレオマーの混合物) (7. 7 mg、79%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 585. 3 (M+H) .

【1308】

実施例390

10

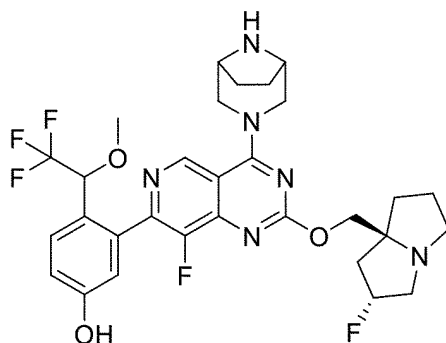
20

30

40

50

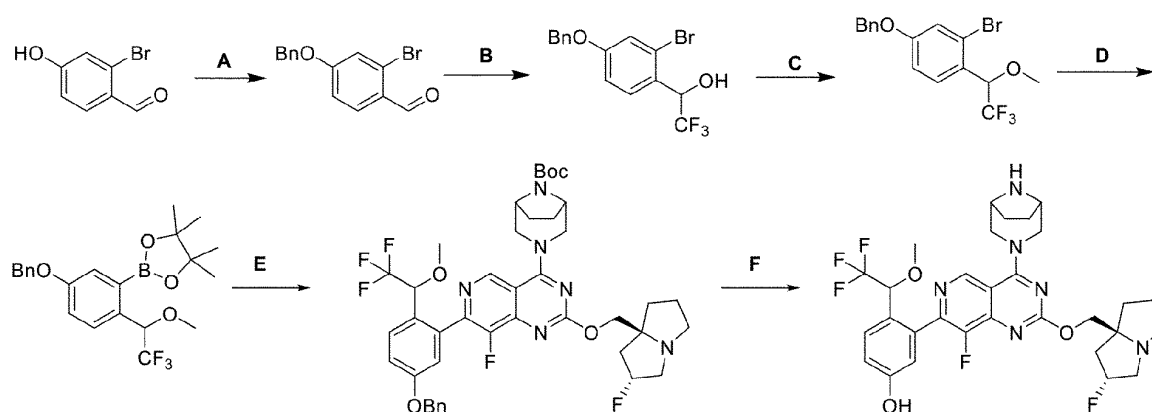
【化 6 6 4】



10

3-((4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-((1R,5S)-3,8-giazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)-5H-pyridin-7-yl)methoxy)pyrimidin-7-yl)-4-(2,2,2-trifluoro-1-methoxyethyl)phenol (ラセミ、トランス)

【化 6 6 5】



20

ステップ A. 4-ベンジルオキシ-2-ブロモベンズアルデヒド。DMF (250 mL) 中の 2-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (25 g、124 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (51.6 g、373 mmol) を添加した。混合物を 25℃で 0.5 時間攪拌し、 $BnBr$ (25.5 g、149 mmol) を添加した。混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを EtOAc (200 mL) で洗浄した。濾液を水 (750 mL) で希釈した。混合物を分液漏斗に移し、水層混合物を酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、3→10% 酢酸エチル／石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (30 g、83% 収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.23 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.48–7.33 (m, 5H), 7.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H)

30

【1309】

ステップ B. 1-((4-ベンジルオキシ-2-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール。THF (300 mL) 中の 4-ベンジルオキシ-2-ブロモベンズアルデヒド (30 g、103 mmol) の溶液に、25℃で TBAF (1M、155 mL) を添加した。混合物を 0℃まで冷却し、 $TMSCF_3$ (43.0 g、309 mmol) を、0℃で、滴下で添加した。混合物を 25℃まで温め、1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを EtOAc (200 mL) で洗浄した。濾液を水 (500 mL)

40

50

L)で希釈した。混合物を分液漏斗に移し、水層を酢酸エチル(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、3→10%酢酸エチル/石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(25 g、67%収率)を黄色の固体として得た。

【1310】

ステップC. 4-ベンジルオキシ-2-ブromo-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル)ベンゼン。THF(30 mL)中の1-(4-ベンジルオキシ-2-ブromoフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール(3.3 g、9.14 mmol)の溶液に、0℃でNaH(548 mg、鉱油中60%分散液、13.7 mmol)を添加した。混合物を25℃まで温め、0.5時間攪拌した。CH₃I(2.59 g、18.3 mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を添加することによってクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、水層を酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、3→10%酢酸エチル/石油エーテルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ベンジルオキシ-2-ブromo-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル)ベンゼン(2.1 g、61%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.50(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46-7.34(m, 5H), 7.24(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02(dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.13-5.04(m, 3H), 3.40(s, 3H).

【1311】

ステップD. 2-[5-ベンジルオキシ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。磁気攪拌棒を備えた100 mL丸底フラスコに、4-ベンジルオキシ-2-ブromo-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル)ベンゼン(4.7 g、12.53 mmol)および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(3.82 g、15.0 mmol)、続けて追加の1,4-ジオキサン(50 mL)を添加した。KOAc(3.69 g、37.6 mmol)およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン;ジクロロパラジウム;鉄(917 mg、1.25 mmol)を添加した。フラスコを排気し、窒素を3回裏込した。混合物を窒素雰囲気下、95℃で12時間攪拌した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル(20 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、0→2%酢酸エチル/石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-[5-ベンジルオキシ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.15 g、21%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.58(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.48-7.44(m, 2H), 7.43-7.32(m, 3H), 7.12(dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.64(q, J=6.8 Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 3.42(s, 3H), 1.36(s, 12H).

【1312】

ステップE. Tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。2-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシエチル)フェニル)-4,4,5

， 5-テトラメチル-1， 3， 2-ジオキサボロランを 2-（ 5-（ベンジルオキシ）-2-（ 2， 2， 2-トリフルオロエチル）フェニル）-4， 4， 5， 5-テトラメチル-1， 3， 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例 424 のステップ A に従って合成し、tert-ブチル（ 1R， 5S）-3-（ 7-（ 5-（ベンジルオキシ）-2-（ 2， 2， 2-トリフルオロ-1-メトキシエチル）フェニル）-8-フルオロ-2-（（ 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（ 5H）-イル）メトキシ）ピリド[4， 3-d]ピリミジン-4-イル）-3， 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（ラセミ、トランス）（ 40mg、 54%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI， Pos）：m/z 811.3（M+H）。

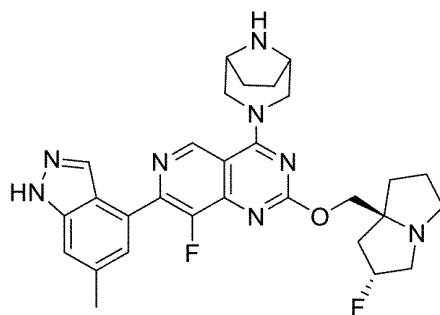
【1313】

ステップ F. 3-（ 4-（（ 1R， 5S）-3， 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（ 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（ 5H）-イル）メトキシ）ピリド[4， 3-d]ピリミジン-7-イル）-4-（ 2， 2， 2-トリフルオロ-1-メトキシエチル）フェノール（ラセミ、トランス）。tert-ブチル（ 1R， 5S）-3-（ 7-（ 5-（ベンジルオキシ）-2-（ 2， 2， 2-トリフルオロ-1-メトキシエチル）フェニル）-8-フルオロ-2-（（ 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（ 5H）-イル）メトキシ）ピリド[4， 3-d]ピリミジン-4-イル）-3， 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（ラセミ、トランス）を tert-ブチル（ 1R， 5S）-3-（ 7-（ 5-（ベンジルオキシ）-2-（ 2， 2， 2-トリフルオロエチル）フェニル）-8-フルオロ-2-（（ 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（ 5H）-イル）メトキシ）ピリド[4， 3-d]ピリミジン-4-イル）-3， 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（ラセミ、トランス）の代わりに用いて、実施例 424 のステップ B に従って合成し、3-（ 4-（（ 1R， 5S）-3， 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（ 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（ 5H）-イル）メトキシ）ピリド[4， 3-d]ピリミジン-7-イル）-4-（ 2， 2， 2-トリフルオロ-1-メトキシエチル）フェノール（ラセミ、トランス）（ 10mg、 26%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI， Pos）：m/z 621.3（M+H）。

【1314】

実施例 391

【化 666】



4-（（ 1R， 5S）-3， 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（ 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a（ 5H）-イル）メトキシ）-7-（ 6-メチル-1H-インダゾール-4-イル）ピリド[4， 3-d]ピリミジン（ラセミ、トランス）

10

ステップGにおいて、(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール(ラセミ、トランス)を2-(1-メチル-1H-インダゾール-2-イル)エタン-1-オール代わりに、ステップHにおいて、6-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-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)-1H-インダゾールを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)ナフトール-2-オール代わりに用いて、実施例3のステップG~Hに従って合成し、tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(6-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(34mg、52%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 731.4(M+H)。

20

【 1 3 1 5 】

ステップA. 4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(6-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)。DCM(1mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(6-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(34mg、0.048mmol)の溶液に、ジオキサン中の4M HCl(1ml、4mmol)を添加した。室温で2.5時間攪拌した後、さらにジオキサン中の4M HCl(1ml、4mmol)を添加した。7時間後、反応物を真空中で濃縮した。残留物を、5~95%MeCN/水で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製し、4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(6-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)(13mg、51%)を黄色の発泡体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 547.3(M+H)。

30

40

【 1 3 1 6 】

实施例 392

Oc1ccc2c(c1)c3c(c2)c4nc5c(ncn5OC67CCN(CC6)CC7)c8ccccc8F3

10

20

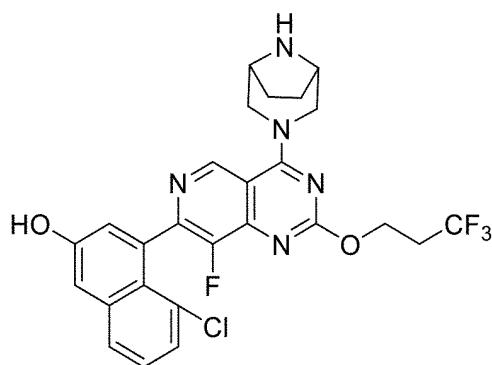
30

40

50

実施例 393

【化 669】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール

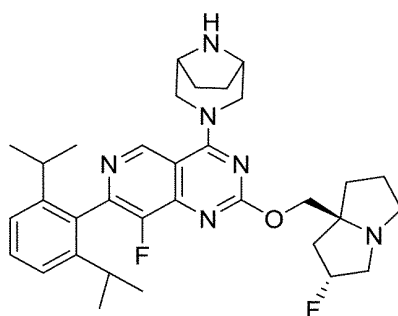
4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-クロロ-8-フルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンをtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートに代わって用いて、実施例36に従って合成し、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール(10mg、74%)を得た。
LCMS(MM-ESI+APCI, Pos): m/z 548.2 [M+H].

20

【1319】

実施例 394

【化 670】



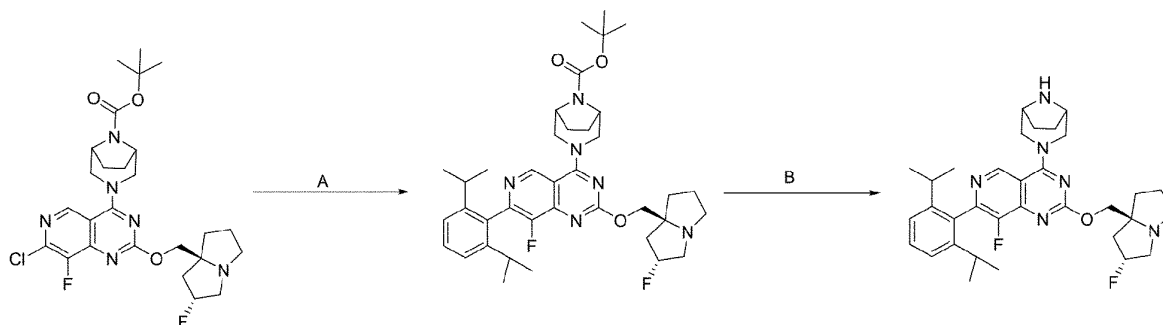
30

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

40

50

【化 6 7 1】



10

ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) : ジオキサン (1*mL*) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (50*mg*, 0.09*mmol*)、(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ボロン酸 (37*mg*, 0.18*mmol*)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (6.4*mg*, 0.009*mmol*)、および Cs₂CO₃ (89*mg*, 0.27*mmol*) の混合物を、Ar で 5 分間脱気した。反応物を密封し、80℃で 16 時間攪拌した。混合物を水 (10*mL*) と EtOAc (10*mL*) とに分配し、水層を EtOAc (2×10*mL*) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10*mL*) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0~10% MeOH / DCM で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (38*mg*, 62%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 677.4 [M+H] .

20

30

【1320】

ステップB. 4-((1*R*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-7-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン (ラセミ、トランス) : DCM (1*mL*) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(7-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (38*mg*, 0.056*mmol*) の溶液に、4*N* HCl (1*mL*) を添加した。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物をメタノール (0.5*mL*) 中に溶解し、Agilent MP カーボネートフリットを通して濾過して遊離塩基にし、メタノールで 3 回濯いだ。濾液を濃縮して、4-((1*R*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-7-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン (ラセミ、トランス) (31*mg*, 96%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 577.3 [M+H] .

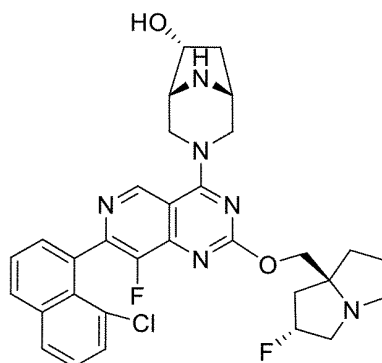
40

【1321】

50

実施例 395

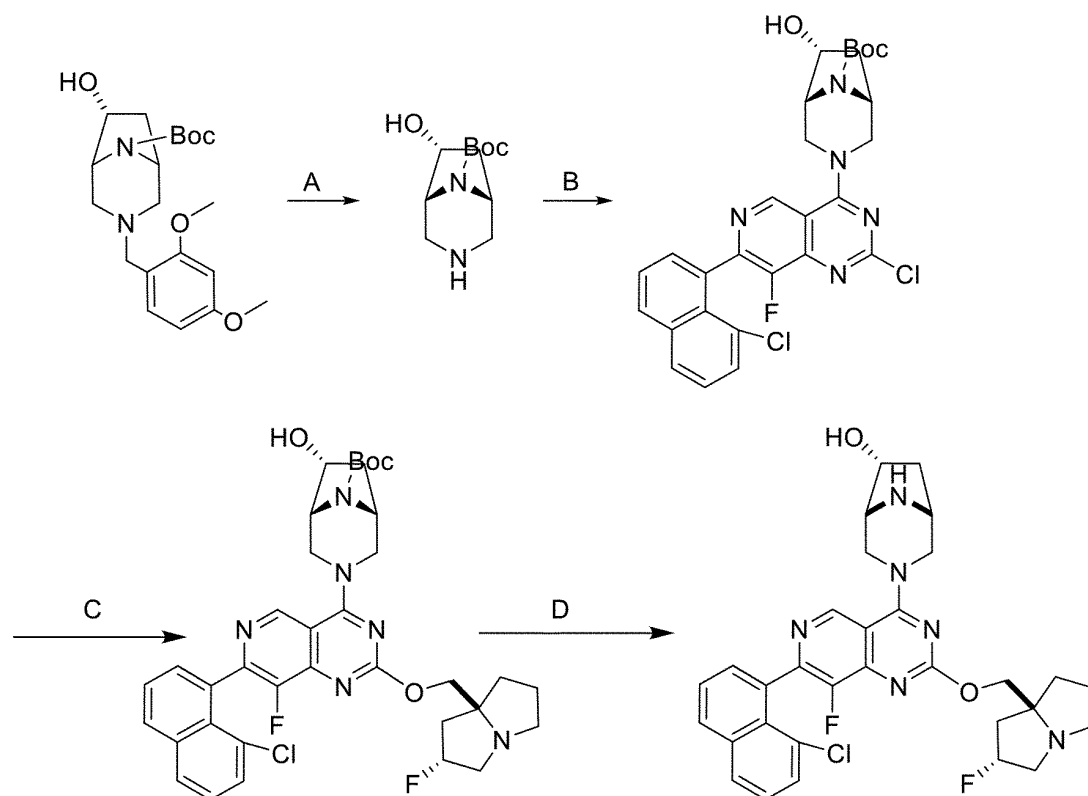
【化 672】



10

(1R, 5R, 6R) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - オール (ラセミ、トランス)

【化 673】



20

30

40

ステップ A. tert-ブチル (1R, 5R, 6R) - 6 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート : メタノール (8 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5R, 6R) - 3 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (0.30 g, 0.79 mmol、実施例 31 のステップ A ~ D に従って合成した) 攪拌溶液に、20% 水酸化パラジウム炭素 (0.10 g, 0.14 mmol) を添加した。反応混合物を N₂ で脱気し、水素雰囲気 (バルーンから) を導入した。反応物を H₂ 下で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、セライトを MeOH (3 × 2 mL) で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させた。残留物を MTBE に溶解し、コットンプラグを通して濾過した。濾液を窒素流下で蒸発させて、tert-ブチル (1R, 5R, 6R) -

50

6-ヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを得、これを次の反応で粗製物として使用した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 229.3 (M+H).

【1322】

ステップB. tert-ブチル (1R, 5R, 6R) -3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。室温でのDCM (30 mL) 中の2, 4-ジクロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (0.16 g、0.42 mmol) の溶液に、tert-ブチル (1R, 5R, 6R) -6-ヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (80 mg、0.35 mmol)、続いてEt₃N (59 μ L、0.42 mmol) を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル/ヘキサン (0~100%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.17 g、86%) を淡い黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 570.2 (M+H).

【1323】

ステップC. tert-ブチル (1R, 5R, 6R) -3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。0℃でのTHF (6 mL) 中のtert-ブチル (1R, 5R, 6R) -3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0.17 g、0.29 mmol) および (2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メタノール (ラセミ、トランス) (0.14 g、0.87 mmol) の溶液に、NaH (60%、29 mg、0.72 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、約1 mLまで濃縮した。混合物を、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、濃縮し、CH₃CNを除去した。溶液をNaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物 (0.10 g、52%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 693.2 (M+H).

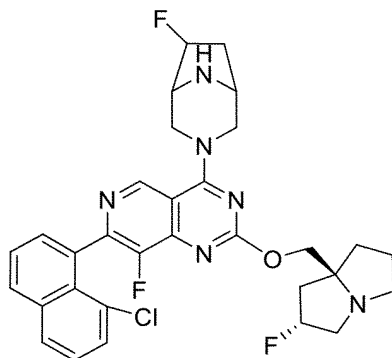
【1324】

ステップD. (1R, 5R, 6R) -3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-オールビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (ラセミ、トランス)。DCM (0.50 mL) 中のtert-ブチル (1R, 5R, 6R) -3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (7.0 mg、0.010 mmol) の溶液に、TFA (0.25 mL) を添加した。混合物を、室温で20分間攪拌し、濃縮して、分取C18 HPLC (Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、ビスTFA塩として表題化合物 (7.0 mg、84%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 593.2 (M+H).

【1325】

実施例396

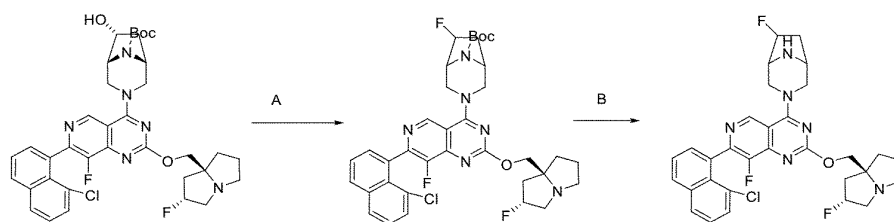
【化 6 7 4】



10

7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-4-(6-フルオロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

【化 6 7 5】



20

ステップA. tert-ブチル3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。室温でのDCM(1mL)中のtert-ブチル(1R,5R,6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(36mg、0.21mmol)の溶液に、DAST(27μL、0.21mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮して、残留物を分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、不純な表題化合物(14mg、39%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 695.3(M+H)。

30

【1326】

ステップB. 7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-4-(6-フルオロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(ラセミ、トランス)。DCM(1mL)中のtert-ブチル3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(5mg、0.007mmol)の溶液に、TFA(0.5mL)を添加した。溶液を室温で15分間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取C18 HPLC

40

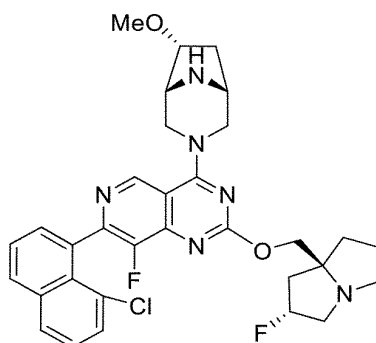
50

(Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、ビスTFA塩として表題化合物 (2.0 mg、34%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 595.2 (M+H) .

【1327】

実施例397

【化676】

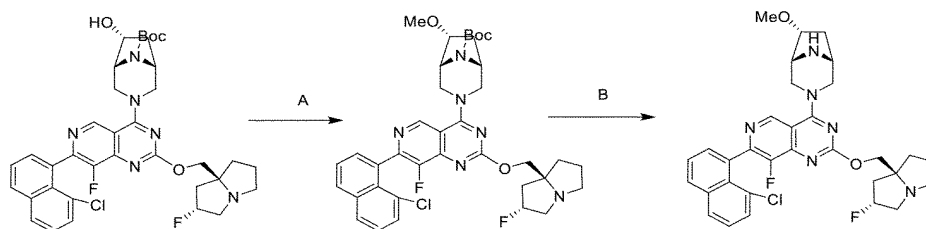


10

7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((1R,5R,6R)-6-メトキシ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

20

【化677】



ステップA. tert-ブチル(1R,5R,6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-6-メトキシ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。室温でのTHF(0.7mL)中のtert-ブチル(1R,5R,6R)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(24mg、0.035mmol)の溶液に、MeI(13μL、0.20mmol)、続いてNaH(60%、4.2mg、0.10mmol)を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、濃縮して、分取C18 HPLC(Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物(5.0mg、20%)を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 707.2 (M+H) .

30

40

【1328】

ステップB. 7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((1R,5R,6R)-6-メトキシ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジンビス(2,2,2-トリフルオロアセテ-

50

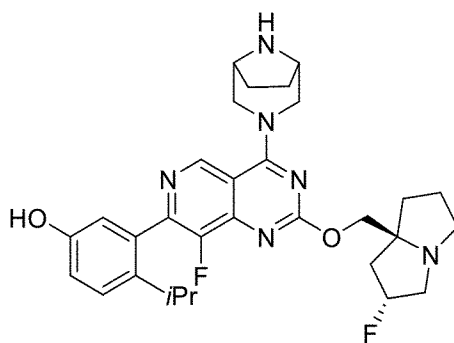
【1330】

ステップB. 4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 7 - (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ) ピリド[4, 3-d] ピリミジン。ジクロロメタン(0.5 mL)中のtert-ブチル((1R, 5S) - 3 - (7 - (8-クロロナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ) ピリド[4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(37 mg、0.056 mmol)の攪拌溶液を-20°Cまで冷却し、ジオキサン中の4M塩化水素(1 mL、4.0 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物を、飽和NaHCO₃とDCMとに分配することにより遊離基にし、標的化合物(28 mg、89%)を黄色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 565.2 (M+H)。

【1331】

実施例399

【化680】



3 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル) メトキシ) ピリド[4, 3-d] ピリミジン-7-イル) - 4-イソプロピルフェノール(ラセミ、トランス)

10

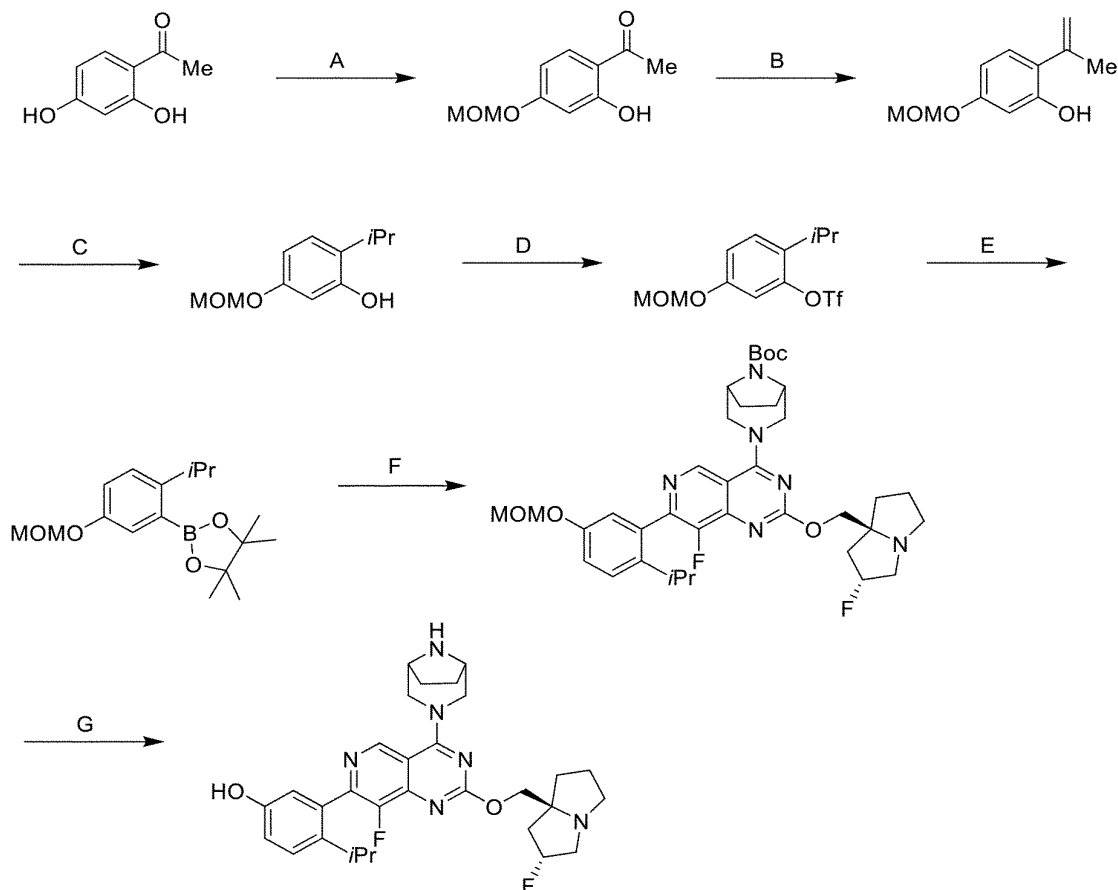
20

30

40

50

【化 6 8 1】



ステップA. 1-(2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)エタン-1-オン。1-(2,4-ジヒドロキシフェニル)エタン-1-オン(1.0g、6.6mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.9mL、16mmol)を、DCM(20mL)に溶解した。混合物を0℃まで冷却し、クロロメチルメチルエーテル(0.75mL、9.9mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をH₂OおよびEtOAcで希釈した。有機物を分離し、水性物をEtOAcで抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(24g Redi Sep Goldカラム、0~10% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、1-(2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)エタン-1-オン(1.2g、89%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 12.62(s, 1H), 7.66(d, J=9.0Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.55(d, J=8.9Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 3.48(s, 3H), 2.58(s, 3H)。

【1332】

ステップB. 5-(メトキシメトキシ)-2-(プロプ-1-エン-2-イル)フェノール。メチルトリフェニルホスホニウムプロミド(2.2g、6.2mmol)をジエチルエーテル(40.0mL)に懸濁し、0℃まで冷却した。カリウムtert-ブトキシド(1.4g、12mmol)を一度に添加した。混合物を15分間攪拌した後、1-(2-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)エタン-1-オン(1.2g、5.9mmol)をジエチルエーテル(20mL)中の溶液として添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。材料をフラッシュクロマトグラフィー(24g Redi Sep Goldカラム、0~15% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、5-(メトキシメトキシ)-2-(プロプ-1-エン-2-イル)フェノール(0.2

6 g、23%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=2.6, 8.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (br s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

【1333】

ステップC. 2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェノール。5-(メトキシメトキシ)-2-(プロプ-1-エン-2-イル)フェノール (270 mg、1.4 mmol) を MeOH (20 mL) に溶解し、溶液をアルゴンでパージした。10%パラジウム炭素 (0.15 g、0.14 mmol) を添加し、混合物を水素でパージし、反応物を水素雰囲気下で16時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濃縮して、2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェノール (0.20 g、74%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.9 Hz, 6H).

【1334】

ステップD. 2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネート。DCM (5 mL) 中の2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェノール (0.20 g、1 mmol) および2,6-ルチジン (0.15 mL、1.3 mmol) の溶液を-78℃まで冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.20 mL、1.2 mmol) を滴下で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。有機物を分離し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (24 g Redi Sep Gold カラム、0~15% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (0.18 g、54%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.9 Hz, 6H).

【1335】

ステップE. 2-(2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (50 mg、0.15 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (58 mg、0.23 mmol)、およびK₂CO₃ (45 mg、0.46 mmol) を、1,4-ジオキササン (1 mL) に懸濁した。アルゴンで脱気した後、[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 (12 mg、0.015 mmol) を添加した。バイアルを密封し、90℃まで2時間加熱した。混合物を冷却し、セライトを通して濾過して、濃縮し、精製して (Redi Sep Gold 12 g カラム、0~10% EtOAc / ヘキサン)、2-(2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (32 mg、69%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=3.0, 8.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.27 (s, 12H), 1.13 (d, J=6.9 Hz, 6H).

【1336】

ステップF. Tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン

10

20

30

40

50

－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（ラセミ、トランス）。２－（２－イソプロピル－５－（メトキシメトキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを２－（５－（ベンジルオキシ）－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例４２４のステップＡに従って合成し、*tert*-ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（８－フルオロ－２－（（２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－イソプロピル－５－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（ラセミ、トランス）（３０ｍｇ、５３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＭＭ－ＥＳ＋ＡＰＣＩ，*Pos*）： m/z ６９５．４（*M*＋*H*）。

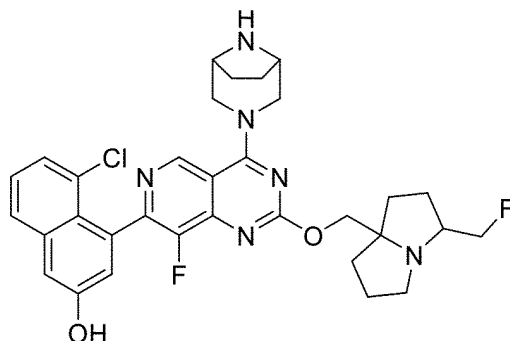
【１３３７】

ステップＧ．３－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－７－イル）－４－イソプロピルフェノールジヒドロクロリド（ラセミ、トランス）。*tert*-ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（８－フルオロ－２－（（２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－イソプロピル－５－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（ラセミ、トランス）を *tert*-ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（８－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレートの代わりに用いて、実施例２２９のステップＢに従って合成し、３－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－７－イル）－４－イソプロピルフェノールジヒドロクロリド（ラセミ、トランス）（１０ｍｇ、３７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＭＭ－ＥＳ＋ＡＰＣＩ，*Pos*）： m/z ５５１．３（*M*＋*H*）。

【１３３８】

実施例４００

【化６８２】



４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（３－（フルオロメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－７－イル）－５－クロロナフタレン－２－オール（異性体の混合物）

10

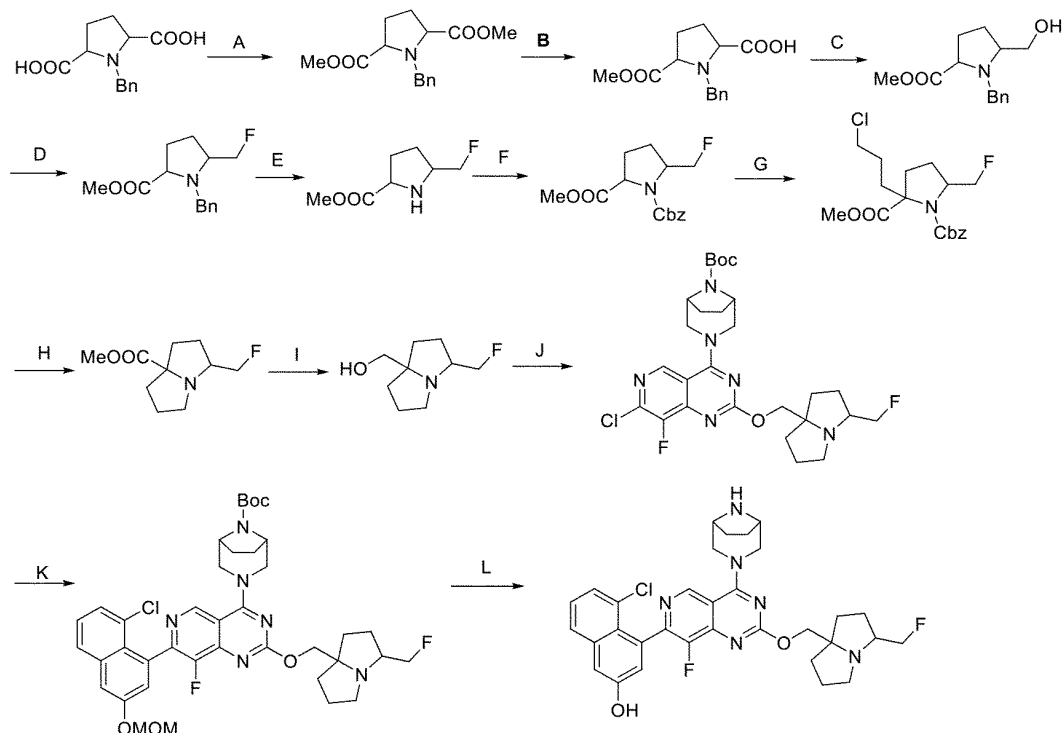
20

30

40

50

【化 6 8 3】



ステップ A. ジメチル 1-ベンジルピロリジン-2, 5-ジカルボキシレート (異性体の混合物)。0℃でのテトラヒドロフラン (21 mL) およびメタノール (5 mL) 中の 1-ベンジルピロリジン-2, 5-ジカルボン酸ヒドロクロリド (1.5 g、5.2 mmol) の溶液に、(ジアゾメチル) トリメチルシラン (13 mL、26 mmol) を添加し、反応物を室温で 45 分間攪拌した。溶液を、ジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ とに分配した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (5~95% MeOH/ヘキサン) によって精製し、ジメチル 1-ベンジルピロリジン-2, 5-ジカルボキシレート (異性体の混合物) (0.9 g、62%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 278.1 (M+H)。

【1339】

ステップ B. 1-ベンジル-5-(メトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (異性体の混合物)。メタノール (4 mL) および水 (4 mL) 中のジメチル 1-ベンジルピロリジン-2, 5-ジカルボキシレート (異性体の混合物) (0.73 g、2.6 mmol) の溶液に、2M NaOH (1.3 mL、2.6 mmol) を添加し、反応物を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して、MeOH を除去し、水溶液を EtOAc で洗浄した。水層の pH を 4.0 M HCl で 5 に調整し、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-ベンジル-5-(メトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (異性体の混合物) (0.19 g、28%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 264.1 (M+H)。

【1340】

ステップ C. メチル 1-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (異性体の混合物)。0℃でのテトラヒドロフラン (7 mL) 中の 1-ベンジル-5-(メトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (異性体の混合物) (190 mg、0.73 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.11 mL、0.80 mmol) およびエチルクロロホルメート (76 μL、0.80 mmol) を添加し、90 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水 (0.4 mL) 中の水素化ホウ素ナトリウム (110 mg、2.9 mmol) の懸濁液に添加した。反応物を 0℃で 1 時間攪拌した。溶液を EtOAc で分配した。有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メ

チル 1-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (異性体の混合物) (0.17 g、92%) を得た。LCMS (MM-ESI, POS) : m/z 250.1 (M+H) .

【1341】

ステップ D. メチル 1-ベンジル-5-(フルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (異性体の混合物)。0℃でのジクロロメタン (1.5 mL) 中の 4-(トリフルオロ- λ 4-スルファニル)モルホリン (37 μ L、0.31 mmol) の溶液に、メチル 1-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (0.97 g、3.9 mmol) を添加した。反応物を 2 時間にわたってゆっくりと室温まで温めた。溶液を、ジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ とに分配した。有機物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (5~15% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、メチル 1-ベンジル-5-フルオロピペリジン-2-カルボキシレート (23 mg、0.092 mmol、44%) およびメチル 1-ベンジル-5-(フルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (異性体の混合物) (24 mg、46%) を得た。LCMS (MM-ESI, POS) : m/z 251.3 (M+H) .

【1342】

ステップ E. メチル 5-(フルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (異性体の混合物)。メタノール (0.4 mL) 中のメチル 1-ベンジル-5-(フルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (異性体の混合物) (15 mg、0.060 mmol) および Pd/C Degussa タイプ (6.4 mg、0.006 mmol) の溶液を、水素のバルーン下で 4 時間攪拌した。溶液を濾過し、濃縮して、メチル 5-(フルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (異性体の混合物) (9 mg、94%) を得た。LCMS (MM-ESI, POS) : m/z 161.2 (M+H) .

【1343】

ステップ F. 1-ベンジル 2-メチル 5-(フルオロメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (異性体の混合物)。ジクロロメタン (1 mL) 中のメチル 5-(フルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (異性体の混合物) (35 mg、0.217 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 mL、0.869 mmol) の溶液に、ベンジルカルボノクロリデート (61 μ L、0.43 mmol) を添加した。反応物を 1 時間攪拌した。溶液を、ジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ とに分配した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (5~95% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、1-ベンジル 2-メチル 5-(フルオロメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (異性体の混合物) (61 mg、95%) を得た。LCMS (MM-ESI, POS) : m/z 296.2 (M+H) .

【1344】

ステップ G. 1-ベンジル 2-メチル 2-(3-クロロプロピル)-5-(フルオロメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (異性体の混合物)。-70℃でのテトラヒドロフラン (2 mL) 中の 1-ベンジル 2-メチル 5-(フルオロメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (異性体の混合物) (0.11 g、0.38 mmol) の溶液に、LDA (1 mL、1.9 mmol) を添加し、反応物を -75℃で 1 時間攪拌した。1-クロロ-3-ヨードプロパン (0.29 mL、2.7 mmol) を添加し、溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶液を、ジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ とに分配した。有機物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (5~95% EtOAc/ヘキサ) によって精製して、1-ベンジル 2-メチル 2-(3-クロロプロピル)-5-(フルオロメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (異性体の混合物) (55 mg、39%) を得た。LCMS (MM-ESI, POS) : m/z 372.2 (M+H) .

【1345】

ステップ H. メチル 3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (

5 H) -カルボキシレート (異性体の混合物)。メタノール (0.1 mL) 中の 1-ベンジル 2-メチル 2-(3-クロロプロピル)-5-(フルオロメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (異性体の混合物) (3.6 mg, 0.0097 mmol) および Pd/C Degussa (1 mg, 0.001 mmol) の溶液を、水素のバルーン下で 3 時間攪拌した。反応物を濾過し、濃縮して、メチル 3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5 H) -カルボキシレート (異性体の混合物) (1.8 mg, 92%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 202.1 (M+H)

【1346】

ステップ I. (3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5 H) -イル)メタノール (異性体の混合物)。0℃でのテトラヒドロフラン (0.4 mL) 中のメチル 3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5 H) -カルボキシレート (異性体の混合物) (29 mg, 0.14 mmol) の溶液に、1 M LiAlH₄ (0.58 mL, 0.58 mmol) を添加した。反応物を 0℃で 30 分間攪拌し、エーテル (0.3 mL) で希釈した。混合物を 0℃に冷却し、水 (30 μL)、続いて 15% NaOH (30 μL)、および追加の水 (90 μL) を添加した。スラリーを室温で 15 分間攪拌した。MgSO₄ を添加し、溶液を 15 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を N₂ 流下で蒸発させて、(3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5 H) -イル)メタノール (異性体の混合物) (23 mg, 92%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 174.1 (M+H)

【1347】

ステップ J. Tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5 H) -イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (異性体の混合物)。1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (59 mg, 0.14 mmol)、(3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5 H) -イル)メタノール (異性体の混合物) (12 mg, 0.069 mmol)、および炭酸セシウム (68 mg, 0.21 mmol) を、密封されたバイアル中で 95℃まで 3 日間加熱した。溶液を、ジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ とに分配した。有機物を N₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN/水, 0.1% TFA) により精製した。生成物を、ジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ とに分配した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5 H) -イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (異性体の混合物) (2.2 mg, 6%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 565.3 (M+H)。

【1348】

ステップ K. Tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5 H) -イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (異性体の混合物)。トルエン (0.1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5 H) -イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (異性体の混合物) (2.2 mg, 0.0039 mmol)、(8-クロロ-

3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)トリメチルスタナン(3.0mg、0.0078mmol)、BINAP(0.48mg、0.00078mmol)、PdCl₂(dppf)-DCM(0.32mg、0.00039mmol)、およびヨウ化銅(I)(0.22mg、0.0012mmol)の溶液を、アルゴンで5分間スパージし、密封し、95℃で一晩加熱した。溶液を濾過して、濃縮し、逆相クロマトグラフィー(修飾剤として0.1%TFAを用いた5~95%MeCN/水)によって精製した。生成物を含む画分をプールし、ジクロロメタンと飽和NaHCO₃とに分配した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(異性体の混合物)(1.2mg、41%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 751.1(M+H)。

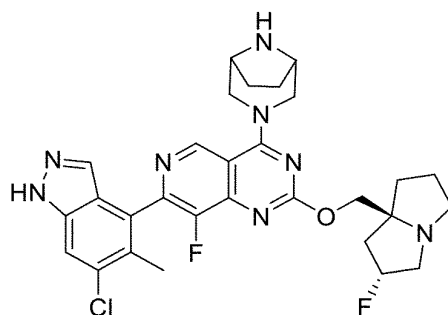
【1349】

ステップL. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール(異性体の混合物)。TFA(0.1mL)およびDCM(0.1mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.2mg、0.0016mmol)の溶液を、1時間攪拌した。溶液を濃縮して、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オールビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(異性体の混合物)(0.7mg、52%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 607.2(M+H)。

【1350】

実施例401

【化684】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(6-クロロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

ステップGにおいて、(2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール(ラセミ、トランス)を2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オールの代わりに、ステップHにおいて、6-クロロ-5-メチ

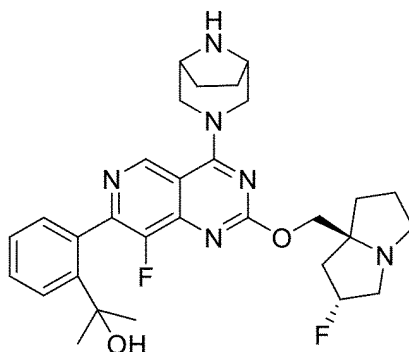
ル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールを4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフトール-2-オールの代わりに用いて、実施例3のステップG~Hに従って合成し、続いて実施例391のステップAを使用して脱保護して、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(6-クロロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)(6.9mg、28%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 581.3(M+H)。

10

【1351】

実施例402

【化685】



20

2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)プロパン-2-オール(ラセミ、トランス)

ステップA. tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。3,3-ジメチルベンゾ[c][1,2]オキサボロル-1(3H)-オールを2-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例424のステップAに従って合成し、tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(59mg、99%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 651.3(M+H)。

30

【1352】

ステップB. 2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)プロパン-2-オール(ラセミ、トランス)tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)をtert-ブチル(

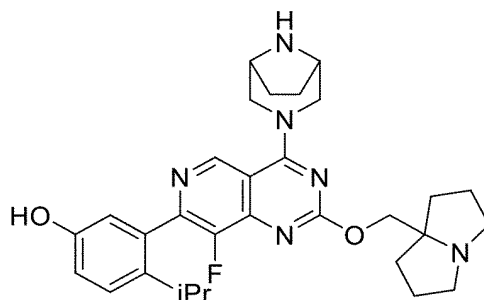
40

50

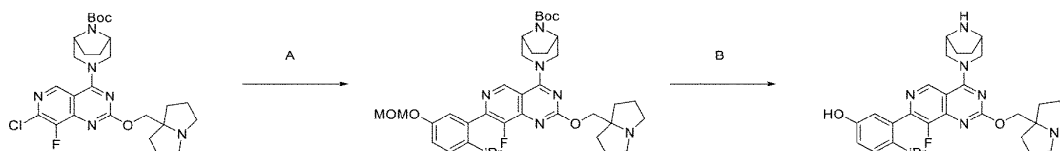
1 R, 5 S) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 7 - (2 - イソブチルフェニル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) の代わりに用いて、実施例 4 1 7 のステップ B に従って合成し、2 - (2 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール (ラセミ、トランス) (5 . 0 m g 、 1 0 %) を得た。LCMS (MM - ES + APC I , P os) : m / z 551 . 3 (M + H) . [1353]

实施例 403

【化 6 8 6】



3-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-イソプロピルフェノール
【化687】



ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(53mg、0.10mmol)、2-(2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(43mg、0.14mmol)、およびXPhos Pd G2(16mg、0.02mmol)を、攪拌棒およびセブタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、脱気したTHF(0.2mL)および脱気した0.5Mの水性K₃PO₄(0.4mL、0.2mmol)を添加する前に、N₂で3回パージした。反応物を40℃まで1時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、DCM中の0~20% MeOH)により精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カル

10

20

30

40

50

ボキシレート (33 mg、49%) を無色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 677.3 (M+H)。

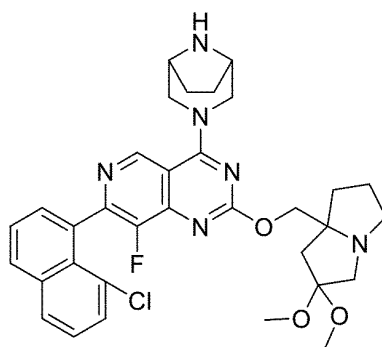
【1354】

ステップB. 3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-イソプロピルフェノール。Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(2-イソプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (33 mg、0.049 mmol) を、攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加した。DCM (1.5 mL) およびジオキサン中の4M HCl (1.5 mL) を室温で添加し、反応物を40分間攪拌した。反応物を乾燥するまで濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (C18、0.1% TFAを用いる水中の0~80% MeCN) により精製した。生成物を含む画分を合わせて、凍結し、凍結乾燥させた。酸性塩をメタノールで2つのPL-HCO3ME樹脂プラグに通し、濃縮して固体を得た。固体をエーテルで粉碎し、乾燥させて、3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-イソプロピルフェノール (9.2 mg、34%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.3 (M+H)。

【1355】

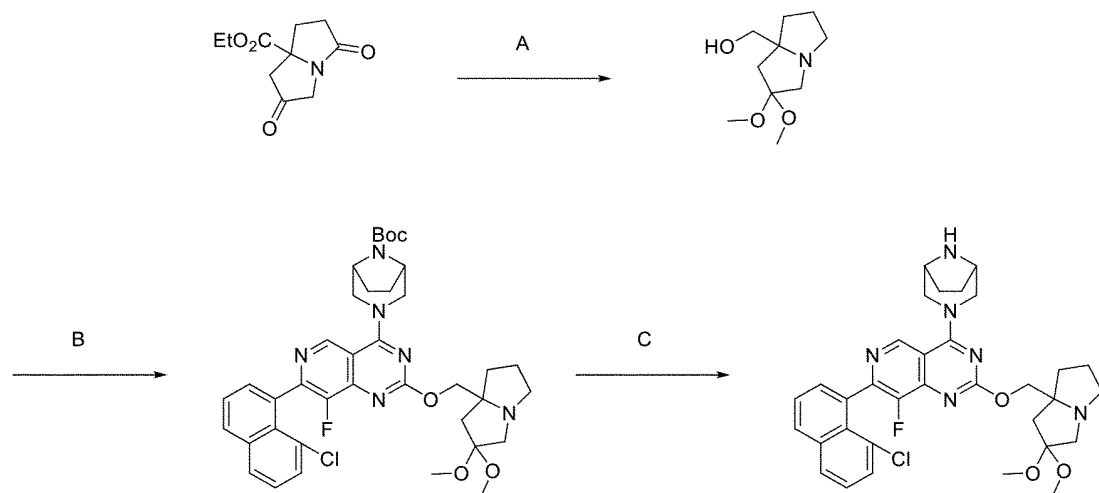
実施例404

【化688】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジメトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン (異性体の混合物)

【化 6 8 9】



ステップ A. (2, 2-ジメトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノール (異性体の混合物)。チオニルクロリド (0.50 mL、6.91 mmol) を、エチル 2, 5-ジオキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (異性体の混合物) (0.29 g、1.4 mmol) のメタノール (7 mL) 溶液に 0℃ で添加した。反応物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和 NaHCO₃ と DCM とに分配した。DCM 層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、黄色の油を得た。油を THF (3.5 mL) に溶解し、2.4 M LAH (1.2 mL、2.8 mmol) を、0℃ で、滴下で添加した。反応物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応物を 45℃ で 1 時間および 50℃ で 10 時間加熱した。反応物を、氷および 2 M NaOH (10 mL) でクエンチした。混合物を 4 回 DCM で抽出した。DCM 層を合わせて、濃縮し、(2, 2-ジメトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノール (異性体の混合物) (0.17 g、60%) を黄色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 202.3 (M+H)。

【1356】

ステップ B. tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジメトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (異性体の混合物)。(2, 2-ジメトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メタノール (異性体の混合物) (0.13 g、0.65 mmol) を、攪拌棒およびセブタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを、THF (4 mL) を添加する前に脱気し、N₂ で 3 回パージした。バイアルを 0℃ まで冷却し、60% NaH (26 mg、0.66 mmol) を一度に添加した。反応物を 0℃ で 30 分間攪拌した後、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (0.28 g、0.50 mmol) を、固体として少しずつ添加した。反応物を 0℃ で 15 分間および室温で 4.5 時間攪拌した。反応物を、水で希釈し、DCM で 3 回抽出した。DCM 層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中の 0~20% MeOH) により精製して、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジメトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (異性体の混合物) (0.26 g、73%) を灰色がかった白色の固体とし

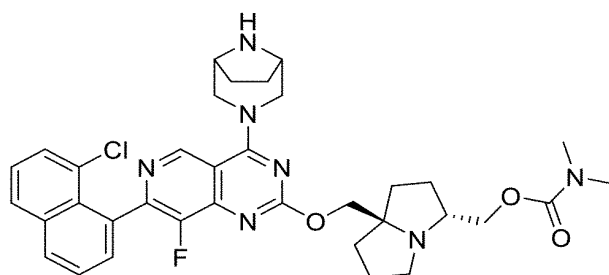
て得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 719.3 (M+H).
【1357】

ステップC. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジメトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン(異性体の混合物)。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジメトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(異性体の混合物)(10mg、0.014mmol)を、攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加した。DCM(1mL)を添加し、続いてTFA(0.5mL)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した後、乾燥するまで濃縮した。TFA塩をメタノールで3つのPL-HCO₃ME樹脂プラグに通し、濃縮して固体を得た。固体をエーテルで粉砕し、乾燥させて、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 2-ジメトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン(異性体の混合物)(1.8mg、21%)をワックス状の白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 619.3 (M+H).

【1358】

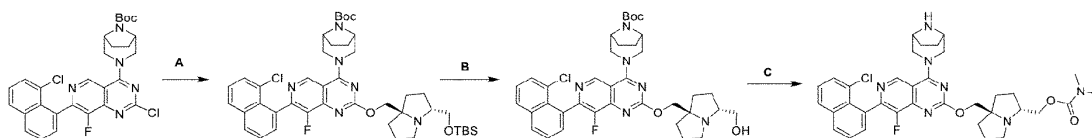
実施例405

【化690】



(7a-((4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルジメチルカルバメート(トランスジアステレオマーの混合物)

【化691】



ステップA. tert-ブチル3-(2-((3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)。0℃でのTHF(10mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(554mg、1.00mmol

）および（３－（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（トランスジアステレオマーの混合物）（０．３４ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、 NaH （６０％、４８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温に温め、４時間攪拌した。混合物を、０～２０％ MeOH （５％ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を用いた）／ DCM で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（０．６５ｇ、８０％）を灰色がかった白色の固体として得た。 LCMS （ MM-ES+APCI ， Pos ）： m/z ８０３．２（ $\text{M}+\text{H}$ ）．
【１３５９】

ステップＢ．*tert*-ブチル３－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（３－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（トランスジアステレオマーの混合物）。室温での THF （４ｍｌ）中の*tert*-ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－（（３－（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（トランスジアステレオマーの混合物）（０．６４ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、 TBAF （ THF 中１．０Ｍ、１．５ｍｌ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間攪拌し、 NaHCO_3 （飽和）でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水（５０ｍｌ×２）で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させた（ Na_2SO_4 ）。溶液を乾固するまで濃縮して固体を得、これをヘキサンで粉碎し、乾燥させ、粗表題化合物（０．６１ｇ、１１２％）を淡い黄色の固体として得た。 LCMS （ MM-ES+APCI ， Pos ）： m/z ６８９．３（ $\text{M}+\text{H}$ ）．
【１３６０】

ステップＣ．（７ａ－（（（４－（３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－２－イル）オキシ）メチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－３－イル）メチルジメチルカルバメート（トランスジアステレオマーの混合物）。 THF （０．７ｍｌ）中の粗*tert*-ブチル３－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（３－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド〔４，３－*d*〕ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（トランスジアステレオマーの混合物）（２５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）および Et_3N （０．０１０ｍｌ、０．０７３ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ニトロフェニルメチルククロホルメート（８．８ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間攪拌し、ジメチルアミン（２．０Ｍ、０．０７３ｍｌ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物を DCM （１ｍｌ）に溶解し、 TFA （０．５０ｍｌ）を室温で添加し、反応物を３０分間攪拌した。溶液を乾燥するまで濃縮して、残留物を分取 C18 HPLC （ Gilson ，０．１％ TFA を用いる０～９５％ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ）によって精製した。所望の画分を合わせ、 NaHCO_3 （飽和）で塩基性化し、 DCM/IPA （５：１）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、表題化合物（１１ｍｇ、４６％）を黄色の固体として得た。 LCMS （ MM-ES+APCI ， Pos ）： m/z ６６０．３（ $\text{M}+\text{H}$ ）．
【１３６１】

実施例４０６

10

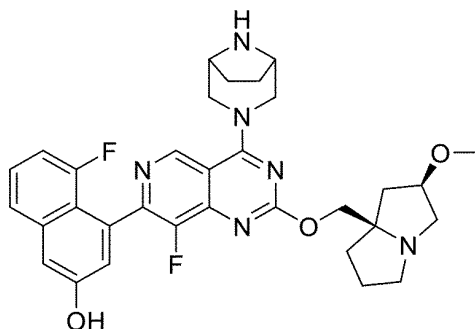
20

30

40

50

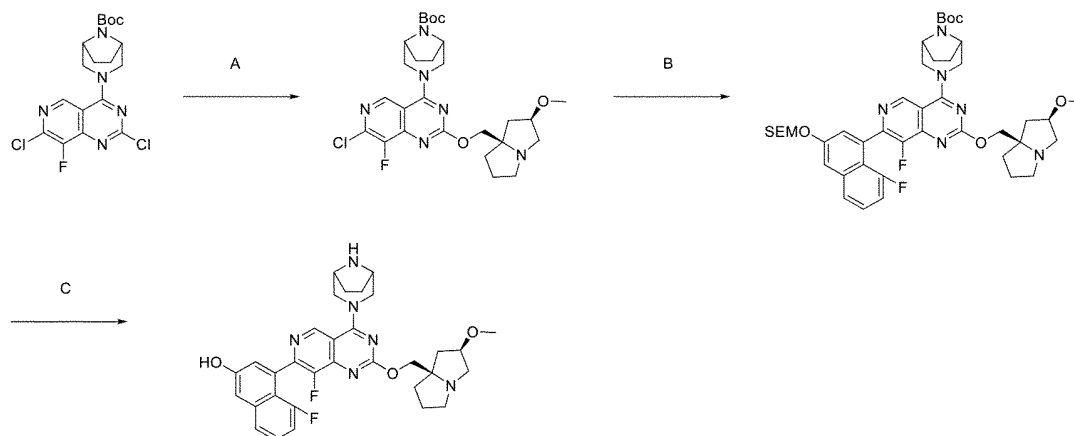
【化 6 9 2】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オール(シスジアステレオマーの混合物)

【化 6 9 3】



20

ステップA. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(シスジアステレオマーの混合物)。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.32g、0.76mmol)、(2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール(シスジアステレオマーの混合物、実施例225のステップA~Cに従って合成した)(0.13g、0.76mmol)、およびCs₂CO₃(0.74g、2.3mmol)を、攪拌棒およびセプタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを、ジオキサン(8mL)を添加する前に脱気し、N₂で3回パージした。反応物を95℃まで19時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、DCM中の0~20% MeOH)により精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(シスジアステレオマーの混合物)(0.24g、57%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 563.3(M+H)。

30

40

【1362】

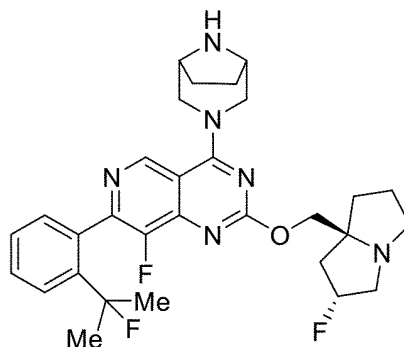
ステップB. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-フル

50

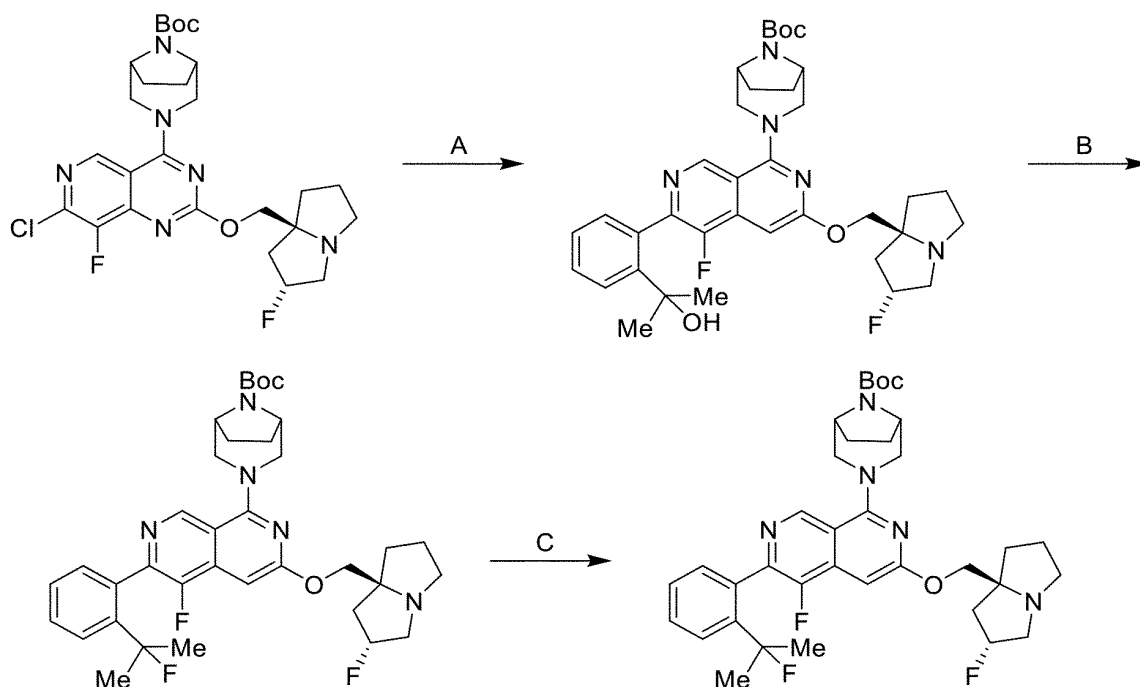
オロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(シスジアステレオマーの混合物)。tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(シスジアステレオマーの混合物)(25mg、0.044mmol)、(2-((5-フルオロ-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)ナフタレン-2-イル)オキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(18mg、0.044mmol、実施例366のステップA~Fに従って合成した)、およびXPhos Pd G2(7mg、0.009mmol)を、攪拌棒およびセプタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、脱気したTHF(88μL)および脱気した0.5Mの水性K₃PO₄(0.18mL、0.088mmol)を添加する前に、N₂で3回パージした。反応物を40℃まで1時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、DCM中の0~16%MeOH)によって精製して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(シスジアステレオマーの混合物)およびtert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(シスジアステレオマーの混合物)の7.8mgの8:1混合物を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 819.4(M+H). [1363]

ステップC. 4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オール(シスジアステレオマーの混合物)。ステップBからのtert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(シスジアステレオマーの混合物)およびtert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(シスジアステレオマーの混合物)の混合物、攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加した。DCM(1mL)およびTFA(0.5mL)を室温で添加し、反応物を1時間攪拌した。反応物を乾燥するまで濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー(C18、0.1%TFAを用いる水中の0~80%MeCN)により精製した。生成物を含む画分を合わせて、凍結し、凍結乾燥させた。TFA塩をメタノールで2つのPL-HCO₃ME樹脂プラグに通し、濃縮して、4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オール(シスジアステレオマーの混合物)(2.8mg、51%)を淡い黄色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI

【化 6 9 4】



【化 6 9 5】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリド [4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。3, 3-ジメチルベンゾ [c] [1, 2] オキサボロル-1 (3*H*)-オールを2-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例424のステップAに従って合成し、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル

) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (39 mg、66%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 651.3 (M+H).

【1365】

ステップB. Tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (2- (2-フルオロプロパン-2-イル) フェニル) -2- ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。Tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-2- ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -7- (2- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) を、DCM (2 mL) に溶解した。-78℃に冷却した後、ビス (2-メトキシエチル) アミノ硫黄トリフルオリド (0.033 mL、0.180 mmol) を添加した。90分後、反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。有機物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (4 g Redi Sep Goldカラム、0~10% MeOH/DCM) で精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (2- (2-フルオロプロパン-2-イル) フェニル) -2- ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (22 mg、56%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 653.3 (M+H).

【1366】

ステップC. 4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-7- (2- (2-フルオロプロパン-2-イル) フェニル) -2- ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジンビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (ラセミ、トランス)。tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (2- (2-フルオロプロパン-2-イル) フェニル) -2- ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) を tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-2- ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -7- (2-イソブチルフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) の代わりに用いて、実施例417のステップBに従って合成し、4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-7- (2- (2-フルオロプロパン-2-イル) フェニル) -2- ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジンビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (ラセミ、トランス) (1.2 mg、5%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 553.3 (M+H).

【1367】

実施例408

10

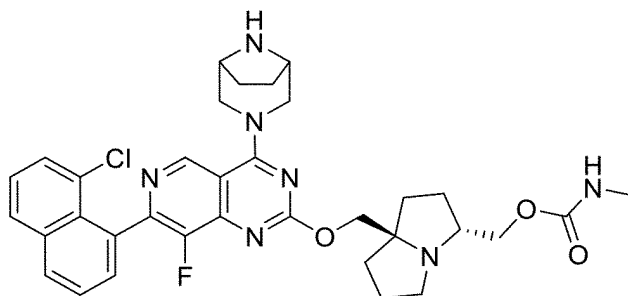
20

30

40

50

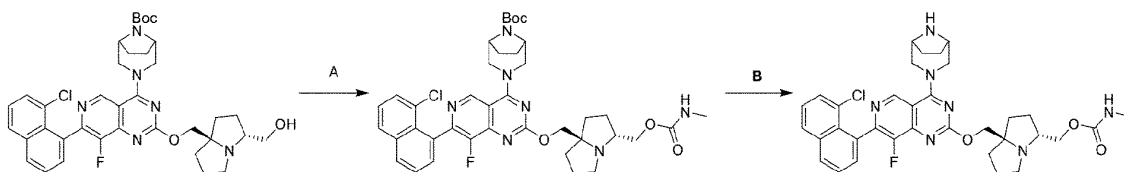
【化 6 9 6】



10

(7a-((4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルメチルカルバメート(トランスジアステレオマーの混合物)。

【化 6 9 7】



20

ステップA. tert-ブチル3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-((メチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)。テトラヒドロフラン(0.83mL)中のtert-ブチル3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-((ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)(28mg、0.041mmol、実施例405のステップA~Bに従って合成した)の溶液に、4-ニトロフェニルメチルクロロホルメート(12mg、0.061mmol)、続いてEt₃N(11μL、0.081mmol)を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、メチルアミン(2.0M、0.16mL、0.32mmol)を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物(16mg、53%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 746.3(M+H)。

30

【1368】

ステップB. (7a-((4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルメチルカルバメート(トランスジアステレオマーの混合物)DCM(1mL)中のtert-ブチル3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-((メチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)(15mg、0.020mmol)の溶液に、TFA(0.

40

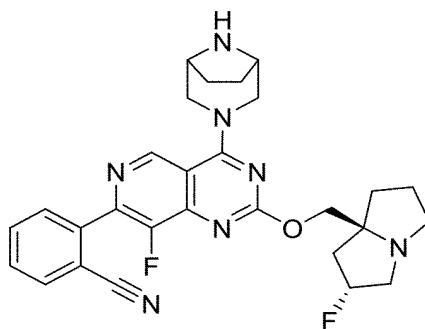
50

5 mL) を添加した。溶液を室温で 0.5 時間攪拌した。溶液を乾燥するまで濃縮し、 NaHCO_3 (飽和) で塩基性化し、 DCM/IPA (5:1) で抽出した。抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、表題化合物 (12 mg、92%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 646.3 (M+H).

【1369】

実施例 409

【化 698】

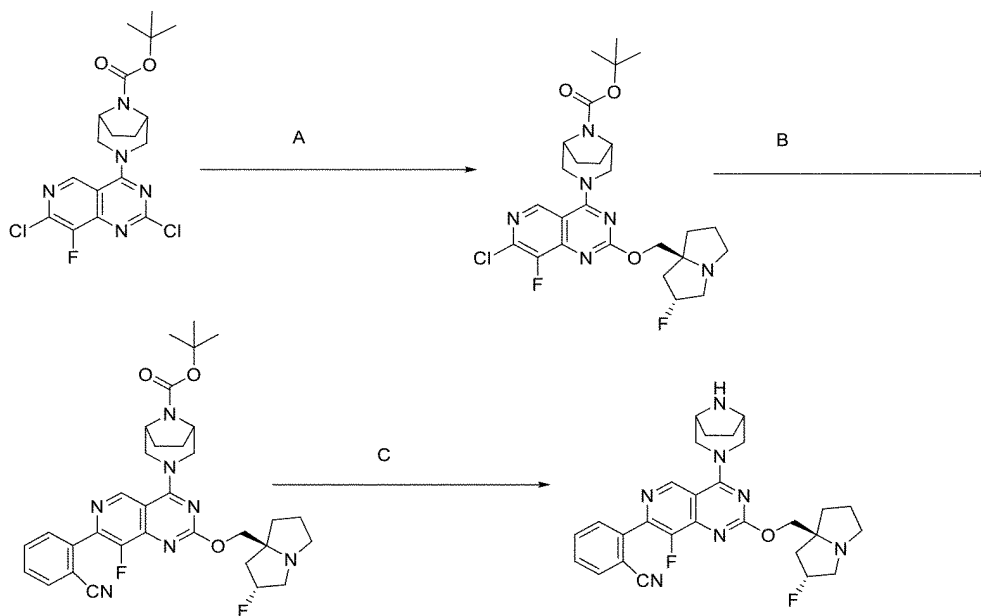


10

2-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル (ラセミ、トランス)

20

【化 699】



30

ステップ A: tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル (1R, 5S)-3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (2.0 g、4.7 mmol) および 1, 4-ジオキサン (45 mL) を、((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール (1.5 g、9.3 mmol) および炭酸セシウム (4.5 g、14 mmol) で、室温で処理した。3A 粉末モレキュラーシーブ (1.5 g) を添加し、混合物を 95℃ で 3 日間攪拌した。冷却した混合物を EtOAc で希釈し、濾過した。濾液を水で洗浄し、水層を Et

40

50

OAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。濃縮物を、0%~10%DCM/MeOH+2%NH₄OHで溶出する順相クロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.98g、38%収率)を得た。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos): m/z 551.3 (M+H)。

【1370】

ステップB: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2-シアノフェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(2mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.10g、0.18mmol)、2-シアノフェニルボロン酸(40mg、0.27mmol)、および炭酸カリウム(0.18mL、0.36mmol)(2M、水性)の混合物を、アルゴンで15分間スパージした。これにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(21mg、0.02mmol)を添加し、反応物を90℃で1.5時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水とEtOAcとに分配した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。濃縮物を、0%~10%DCM/MeOH+2%NH₄OH修飾剤で溶出する順相クロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2-シアノフェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(30mg、27%収率)を得た。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos): m/z 618.3 (M+H)。

【1371】

ステップC 2-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2-シアノフェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(30mg、0.05mmol)を、DCM(0.5mL)に溶解し、TFA(15μL、0.19mmol)で処理した。反応物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。濃縮物を分取HPLC(Gilson、修飾剤として5~95%ACN/水+0.1%TFA)で精製して、一晩凍結乾燥させた。固体を1mLのメタノールに再懸濁し、PL-HCO₃ MP SPEカートリッジで遊離塩基にした。有機物を真空中で濃縮して、2-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル(9.4mg、37%収率)を得た。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos): m/z 518.2 (M+H)。

【1372】

実施例410

10

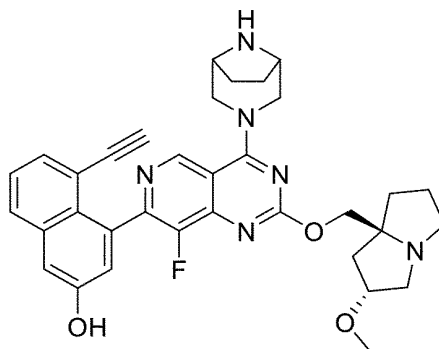
20

30

40

50

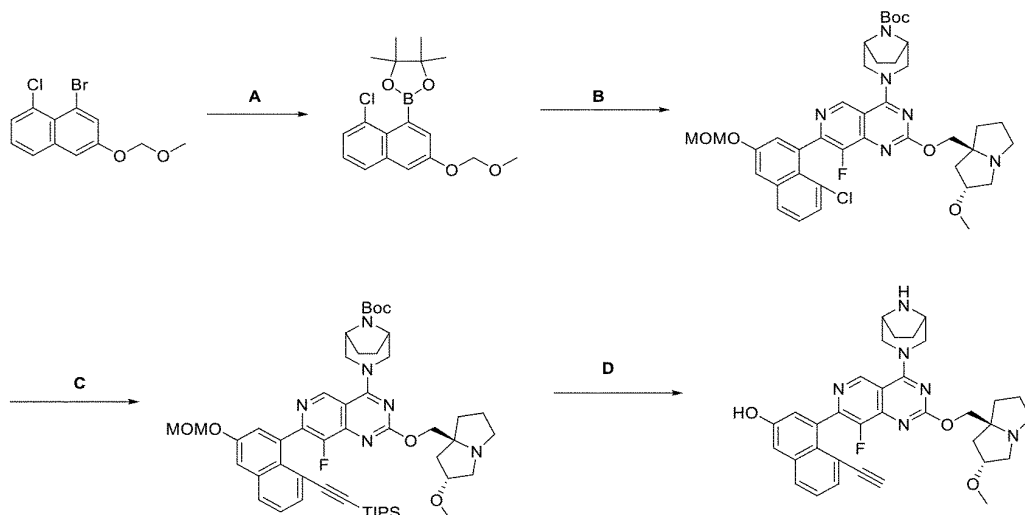
【化 7 0 0】



10

4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシテトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - エチニルナフタレン - 2 - オール (トランスジアステレオマーの混合物)

【化 7 0 1】



20

30

ステップ A. 2 - (8 - クロロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン。1 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン (0 . 2 5 g , 0 . 8 2 m m o l) 、 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) (0 . 6 2 g , 2 . 4 m m o l) 、 $PdCl_2(dppf)$ (6 0 m g , 0 . 0 8 2 m m o l) 、 および $KOAc$ (0 . 2 4 g , 2 . 4 m m o l) を、攪拌棒およびセプタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを、ジオキサン (4 m L) を添加する前に脱気し、 N_2 で 3 回パージした。バイアルを 1 5 分間 N_2 でスパージし、反応物を 9 5 °C まで 1 8 時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCM で 2 回抽出した。DCM 層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 0 ~ 2 0 % $EtOAc$) で 4 回精製した。2 - (8 - クロロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを、無色の油 (0 . 1 7 g , 5 9 %) として単離した。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) : δ 7 . 6 4 (d d , $J = 8 . 2 , 0 . 7$ H z , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 8 (m , 2 H) , 7 . 3 5 (d , $J = 2 . 5$ H z , 1 H) , 7 . 3 0 (t , $J = 7 . 8$ H z , 1 H) , 5 . 2 8 (s , 2 H) , 3 . 5 0 (s , 3 H) , 1 . 4 3 (s , 1 2 H) .

40

【1 3 7 3】

50

ステップB. *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物)。 *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (トランスジアステレオマー、実施例 388 のステップAに従って合成した、39 mg、0.068 mmol)、2 - (8 - クロロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (36 mg、0.10 mmol)、および XPhos Pd G2 (5.4 mg、0.007 mmol) を、攪拌棒およびセプタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、脱気した THF (0.2 mL) および脱気した 0.5 M の水性 K_3PO_4 (0.3 mL、0.14 mmol) を添加する前に、 N_2 で 3 回パージした。反応物を 40 °C まで 2 時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCM で 3 回抽出した。DCM 層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (C18、0.1% TFA を用いる水中の 0 ~ 80% MeCN) により精製した。生成物を含む画分を合わせて、DCM で希釈し、飽和 Na_2CO_3 で洗浄した。DCM 層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、*tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (10 mg、20%) を得た。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 749.4 (M+H)。

【1374】

ステップC. *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - メトキシテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物)。 *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8 - クロロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 - メトキシテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (10 mg、0.014 mmol)、ジクロロピス (アセトニトリル) パラジウム (II) (3.6 mg、0.014 mmol)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2, 4, 6 - トリイソプロピルピフェニル (6.7 mg、0.014 mmol)、および Cs_2CO_3 (14 mg、0.042 mmol) を、攪拌棒およびセプタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、エチニルトリイソプロピルシラン (31 μ L、0.14 mmol) および MeCN (0.5 mL) を添加する前に、 N_2 で 3 回パージした。反応物を 80 °C まで 2 時間加熱する前に、バイアルを N_2 で 10 回パージした。反応物を、水で希釈し、DCM で 3 回抽出した。DCM 層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中の 0 ~ 15% MeOH) により精製して、*tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - メトキシテトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (9 mg、72%) を得た。LCMS (MM - E

10

20

30

40

50

S + A P C I, P o s) : m / z 895.4 (M + H) .

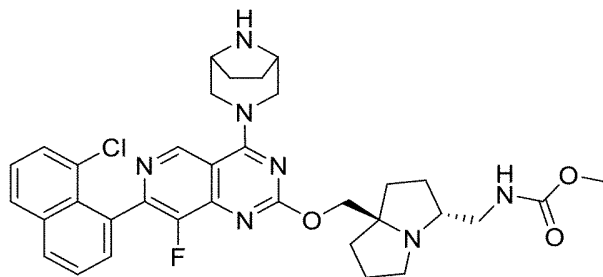
【1375】

ステップD. 4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) -5-エチルナフタレン-2-オール (トランスジアステレオマーの混合物) 。 T e r t-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-7- (3- (メトキシメトキシ) -8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -2- ((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) (9mg、0.01mmol) を、攪拌棒およびセプタムを備えたバイアルに添加した。THF (0.2mL) を添加し、続いてTHF (60μL、0.06mmol) 中の1.0M TBAFを添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物に、DCM (1mL) およびジオキサン中の4M HCl (1mL) を添加した。反応物を濃縮する前に室温で1時間攪拌した。残留物を逆相カラム (C18、0.1% TFAを用いる水中の0~80% MeCN) を使用して精製した。生成物を含む画分を合わせて、凍結し、凍結乾燥させた。酸性塩をメタノールでPL-HCO₃ ME樹脂プラグに通し、濃縮して、4- (4- ((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2- ((2-メトキシテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) -5-エチルナフタレン-2-オール (トランスジアステレオマーの混合物) (1.1mg、18%) を茶色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, P o s) : m / z 595.2 (M + H) .

【1376】

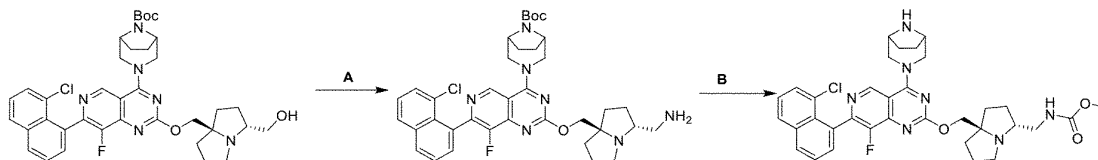
実施例411

【化702】



メチル ((7a- ((4- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -7- (8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル) メチル) カルバメート (トランスジアステレオマーの混合物)

【化703】



ステップA. tert-ブチル 3- (2- ((3- (アミノメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -7- (8-クロロナフタレン-1

－イル)－8－フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン－4－イル)－3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－カルボキシレートビス (2, 2, 2－トリフルオロアセテート) (トランスジアステレオマーの混合物)。0℃でのTHF (1mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S)－3－(7－(8－クロロナフタレン－1－イル)－8－フルオロ－2－(3－(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ－1H－ピロリジジン－7a (5H)－イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン－4－イル)－3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物、実施例405のステップA～Bに従って合成した、69mg、0.10mmol) の溶液に、Et₃N (0.021mL、0.15mmol)、続いてMs-Cl (0.012mL、0.15mmol) を添加した。溶液を室温まで温め、濃縮して、MeOH (1mL) に溶解し、NH₃・H₂O (28%、1mL) で処理した。バイアルを密閉し、溶液を50℃で36時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、分取C18 HPLC (Gilson、0.1%TFAを用いる0～95%CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、表題化合物 (25mg、27%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 688.3 (M+H)。

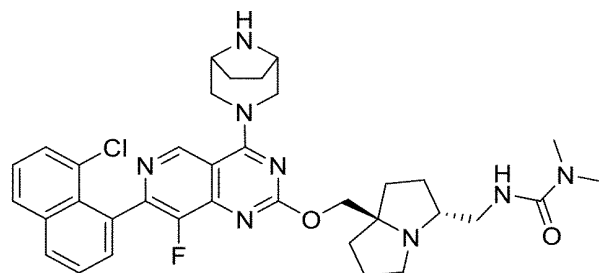
【1377】

ステップB. メチル ((7a-(4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル)－7-(8-クロロナフタレン－1－イル)－8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン－2－イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ－1H－ピロリジジン－3－イル) メチル) カルバメートビス (2, 2, 2－トリフルオロアセテート) (トランスジアステレオマーの混合物) 室温でのDCM (0.5mL) 中のtert-ブチル (1R, 5S)－3－(2-(3-(アミノメチル) テトラヒドロ－1H－ピロリジジン－7a (5H)－イル) メトキシ)－7-(8-クロロナフタレン－1－イル)－8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン－4－イル)－3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－カルボキシレートビス (2, 2, 2－トリフルオロアセテート) (トランスジアステレオマーの混合物) (8mg、0.009mmol) の溶液に、Et₃N (5μL、0.035mmol) を添加し、続いてメチルクロロホルメート (3μL、0.03mmol) を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、続いてTFA (0.44mL) を添加した。混合物を、室温で0.5時間攪拌し、濃縮して、分取C18 HPLC (Gilson、0.1%TFAを用いる0～95%CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、ビスTFA塩として表題化合物 (5.0mg、66%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 646.3 (M+H)。

【1378】

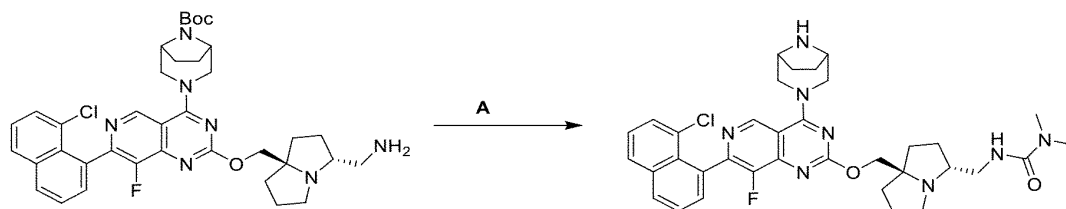
実施例412

【化704】



3-(7a-(4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル)－7-(8-クロロナフタレン－1－イル)－8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン－2－イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ－1H－ピロリジジン－3－イル) メチル)－1, 1－ジメチルウレア (トランスジアステレオマーの混合物)

【化 705】

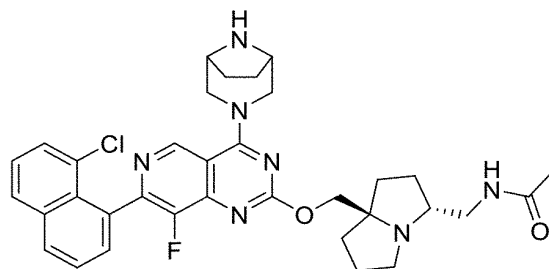


ステップ A. 3-((7a-((4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチル)-1,1-ジメチルウレアビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(トランスジアステレオマーの混合物)。室温での DCM (0.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S)-3-(2-((3-(アミノメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(トランスジアステレオマーの混合物)(8.0 mg、0.0087 mmol) の溶液に、Et₃N (5 μL、0.04 mmol) を添加し、続いてジメチルカルバミルクロリド (3 μL、0.04 mmol) を添加した。溶液を室温で 15 時間攪拌し、続いて TFA (0.44 mL) を添加した。混合物を、室温で 0.5 時間攪拌し、濃縮して、分取 C18 HPLC (Gilson、0.1% TFA を用いる 0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、ビス TFA 塩として表題化合物 (6 mg、77%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 659.3 (M+H)。

【1379】

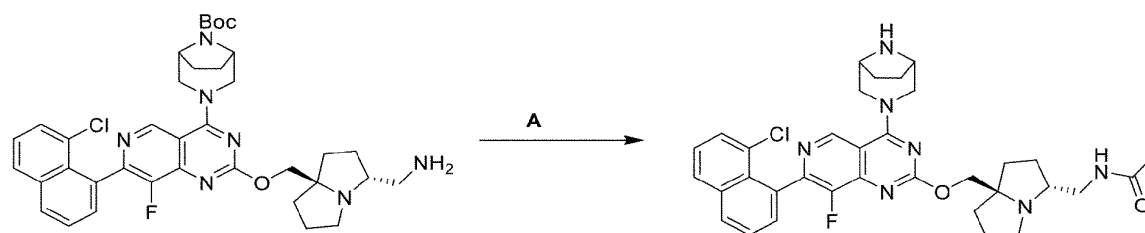
実施例 413

【化 706】



N-((7a-((4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチル)アセトアミド(トランスジアステレオマーの混合物)

【化 707】



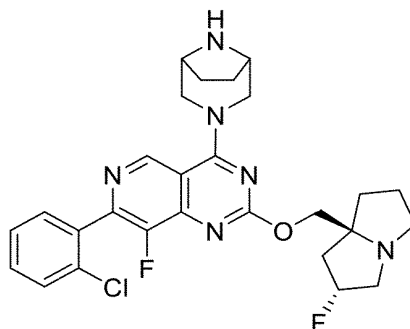
ステップ A. N-((7a-((4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オク

タン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチル)アセトアミドビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(トランスジアステレオマーの混合物)。DCM(0.5 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-(3-(アミノメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(トランスジアステレオマーの混合物)(8 mg、0.009 mmol)の溶液に、室温でEt₃N(5 μL、0.04 mmol)を添加し、続いて無水酢酸(3 μL、0.03 mmol)を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、TFA(0.5 mL)を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、濃縮して、分取C18 HPLC(Gilson、0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、ビスTFA塩として表題化合物(4 mg、53%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 630.4 (M+H)。

【1380】

実施例414

【化708】



4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-クロロフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

(2-クロロフェニル)ボロン酸を2-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて、実施例409に従って合成し、4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-クロロフェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)(29 mg、39%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 527.2 (M+H)。

【1381】

実施例415

10

20

30

40

50

Fc1nc2c(nc(=O)O2)c3cc(C(F)(F)F)cc3n1C45CCN(CC4)CC5

ステップBにおいて、(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸を2-シアノフェニルボロン酸の代わりに用いて、実施例409に従って合成し、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)(20mg、67%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 562.2 (M+H).

实施例 4 1 6

CC(C)Oc1ccccc1-c2nc3c(nc(=O)O[C@H]4CCN(CC4)c5ccccc5)cnc3c2F

ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-(2-イソプロポキシフェニル)ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。(2-イソプロポキシフェニル) ボロン酸を 2-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例 424 のステップAに従って合成し、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-(2-イソプロポキシフェ

ニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (45 mg、76%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 651.3 (M+H) .

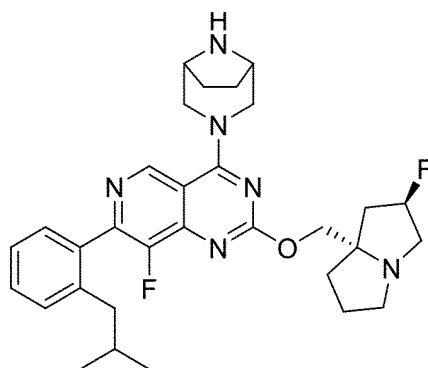
【1383】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) -7-(2-イソプロポキシフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン (ラセミ、トランス)。tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) -7-(2-イソプロポキシフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) の代わりに用いて、実施例 417 のステップBに従って合成し、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) -7-(2-イソプロポキシフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン (ラセミ、トランス) (22 mg、58%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 551.3 (M+H) .

【1384】

実施例 417

【化 711】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) -7-(2-イソプロポキシフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン (ラセミ、トランス)

ステップA. Tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) -7-(2-イソプロポキシフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。2-((2-イソプロポキシフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを2-(5-(ベンジルオキシ)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例 424 のステップAに従って合成し、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H)-イル) メトキシ) -7-(2-イソプロポキシフェニル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート

(ラセミ、トランス) (41 mg、70%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 649.3 (M+H)。

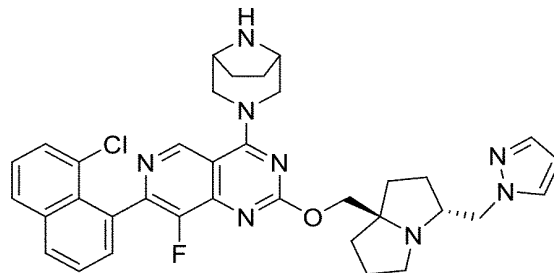
【1385】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-イソブチルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(ラセミ、トランス)。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-イソブチルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)をtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例426のステップDに従って合成した。二塩酸塩を分取HPLC(0~95% MeCN/H₂O+0.1% TFA)により精製し、凍結乾燥させて、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-イソブチルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(ラセミ、トランス) (29 mg、68%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.3 (M+H)。

【1386】

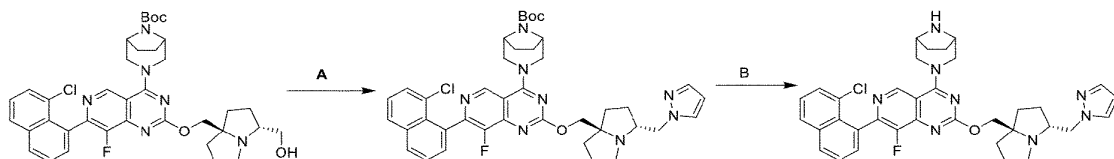
実施例418

【化712】



2-((3R, 7aR)-3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン(トランスジアステレオマーの混合物)

【化713】



ステップA. tert-ブチル3-(2-((3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ト

ランスジアステレオマーの混合物)。0℃でのDCM(0.3mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物、実施例405のステップA~Bに従って合成した、20mg、0.029mmol)の溶液に、Et₃N(12μL、0.087mmol)、続いてMs-Cl(7μL、0.09mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、DCMで希釈し、NaHCO₃(飽和)で洗浄した。溶液を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、油を得た。油をDMF(0.6mL)に溶解し、1H-ピラゾール(9.9mg、0.15mmol)およびNaH(60%、5.8mg、0.15mmol)で処理した。混合物を室温で15時間および50℃で5時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、DCM/IPA(5:1)で抽出した。抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、粗表題化合物(7.0mg、33%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 739.3(M+H)。

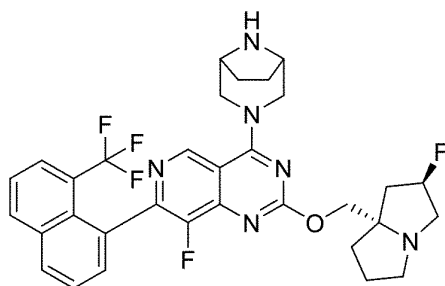
【1387】

ステップB. 2-((3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(トランスジアステレオマーの混合物)。DCM(0.50mL)中のtert-ブチル3-(2-((3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(トランスジアステレオマーの混合物)(7mg、0.009mmol)の溶液に、TFA(0.25mL)を添加した。溶液を、室温で0.5時間攪拌し、濃縮して、分取C18 HPLC(Gilson、0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、ビスTFA塩として表題化合物(4.0mg、49%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 639.3(M+H)。

【1388】

実施例419

【化714】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

ステップA. Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8

- (トリフルオロメチル) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7-クロロ-8-フルオロ-2- ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) を tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7-クロロ-8-フルオロ-2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの代わりに、および 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (8- (トリフルオロメチル) ナフタレン-1-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロランを ((2-フルオロ-8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシランの代わりに用いて、実施例 426 のステップ A に従って合成し、tert-ブチル (1R, 5S) -3- (8-フルオロ-2- ((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -7- (8- (トリフルオロメチル) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (42 mg、65%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 711.3 (M+H) .

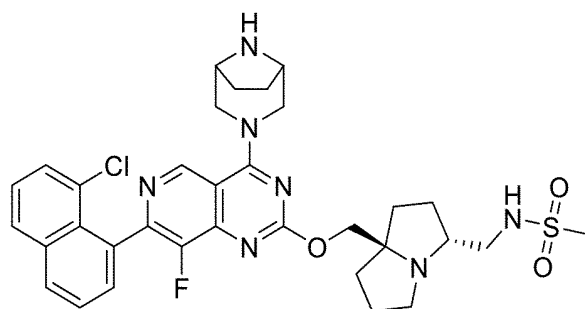
【 1 3 8 9 】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)。tert-ブチル(1R, 5S)-3-((8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-((8-((トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)をtert-ブチル(1R, 5S)-3-((8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-((8-((トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート)の代わりに用いて、実施例422のステップBに従って合成し、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)(20mg、55%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 611.2(M+H)。

【 1 3 9 0 】

实施例 420

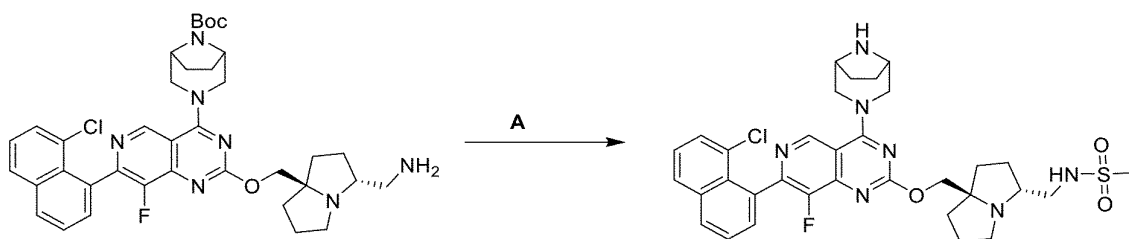
【化 7 1 5】



N - ((3 R, 7 a R) - 7 a - ((4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシク
ロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8

－フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル) メチル) メタンスルホンアミド (トランスジアステレオマーの混合物)

【化 7 1 6】



10

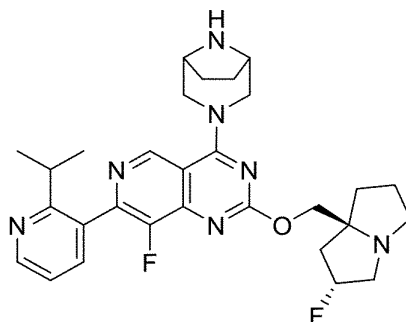
ステップ A. N-((7a-((4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル) メチル) メタンスルホンアミドビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (トランスジアステレオマーの混合物)。DCM (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(2-((3-(アミノメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (トランスジアステレオマーの混合物) の溶液に、Et₃N (0.013 mL、0.092 mmol)、続いて Ms-Cl (0.0051 mL、0.065 mmol) を添加した。混合物を室温で 15 分間攪拌した。MeOH (1 滴) を添加し、混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物を DCM (1 mL) および TFA (0.50 mL) に溶解し、反応物を 30 分間攪拌した。溶液を濃縮し、残留物を分取 C18 HPLC (Gilson、0.1% TFA を用いる 0~95% CH₃CN/H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、ビス TFA 塩として表題化合物 (6 mg、51%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 666.2 (M+H)。

20

【1391】

実施例 421

【化 7 1 7】



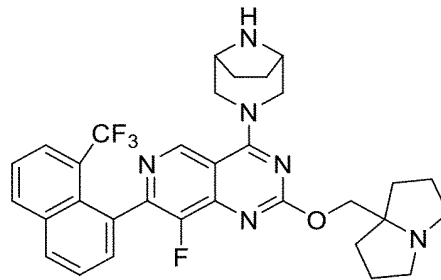
40

4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -8-フルオロ-2-((2R, 7aS) -2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル) メトキシ) -7-(2-イソプロピルピリミジン-3-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン

ステップ A において、(2-イソプロピルピリミジン-3-イル) ボロン酸を (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ボロン酸の代わりに用いて、実施例 394 に従って合成した (7.3 mg、16%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 536.

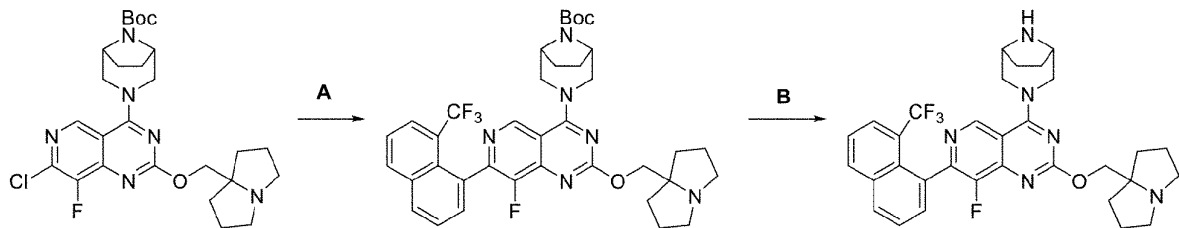
50

3 [M+H] .
 【1392】
 実施例422
 【化718】



10

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)-7-(8-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン
 【化719】



20

ステップA. Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(8-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを((2-フルオロ-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシランの代わりに用いて、実施例426のステップAに従って合成し、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(47mg、72%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 693.3 (M+H)。

30

【1393】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(47mg、0.068mmol)を、DCM(1.5mL)に溶解した。この溶液にHCl(1, 4-ジオキサン中の4N)を添加した。懸濁液を室温で30分間攪拌し、濃縮して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル

40

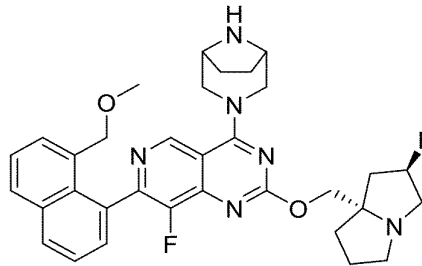
50

)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジンジヒドロクロリドを得た。遊離塩基を、材料を最小量のMeOHに溶解し、炭酸樹脂のカラムを通して溶出することによって得た。濃縮して、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(トリフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジンジヒドロクロリド(20mg、50%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 593.3(M+H)。

【1394】

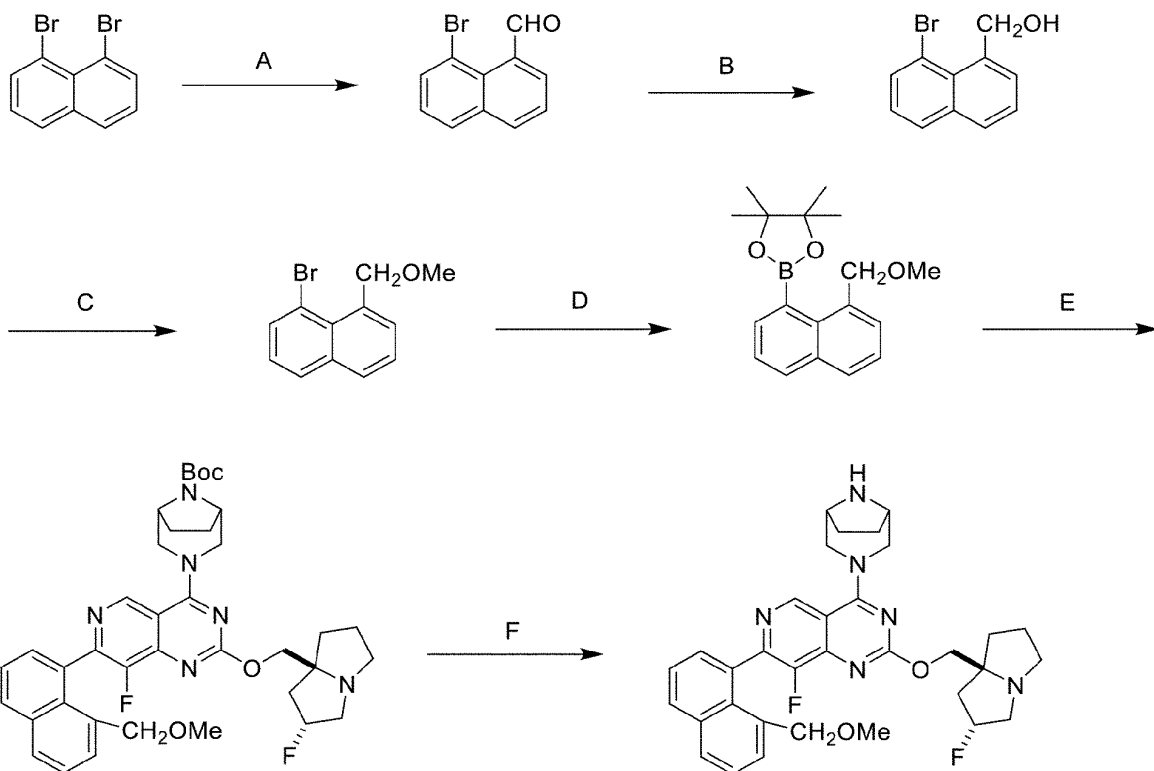
実施例423

【化720】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(8-(メトキシメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

【化721】



ステップA. 8-ブromo-1-ナフトアルデヒド。THF(18mL)中の1,8-ジブromoナフタレン(1.0g、3.5mmol)の溶液を-70℃まで冷却した。この溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.1N、2.0mL、4.2mmol)を滴下

で添加した。混合物を -70°C で30分間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド(0.6 mL)を滴下で添加した。溶液を1時間にわたって室温まで温めた。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、有機物を分離し、水相をDCMで2回抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。この物質をフラッシュクロマトグラフィー(Red i Sep Gold 24 gカラム、0~10% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、8-ブロモ-1-ナフトアルデヒド(0.44 g、53%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 11.44 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.91 (q, $J=7.6$ Hz, 3H), 7.57 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.7$ Hz, 1H)。

【1395】

ステップB. (8-ブロモナフタレン-1-イル)メタノール。8-ブロモ-1-ナフトアルデヒド(0.24 g、1.0 mmol)をエタノール(5 mL)に懸濁した。混合物を 0°C まで冷却した後、 NaBH_4 (57 mg、1.5 mmol)を添加した。混合物を室温まで温め、EtOAcで希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。有機物を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、(8-ブロモナフタレン-1-イル)メタノール(0.24 g、99%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.89–7.83 (m, 3H), 7.71 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J=7.0$ Hz, 2H)。

【1396】

ステップC. 1-ブロモ-8-(メトキシメチル)ナフタレン。(8-ブロモナフタレン-1-イル)メタノール(0.24 g、0.99 mmol)を、THF(5 mL)に溶解し、 0°C まで冷却した。 NaH (鉱油中60%、79 mg、2.0 mmol)を添加し、反応物を30分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.093 mL、1.5 mmol)を添加し、溶液をゆっくりと室温まで温め、反応物を16時間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。有機物を分離し、水相をEtOAcで抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(Red i Sep Gold 12 gカラム、0~10% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、1-ブロモ-8-(メトキシメチル)ナフタレン(0.18 g、71%)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.87–7.79 (m, 3H), 7.74 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

【1397】

ステップD. 2-(8-(メトキシメチル)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。1-ブロモ-8-(メトキシメチル)ナフタレンを1-ブロモ-8-エチルナフタレンの代わりに用いて、実施例187のステップBに従って合成し、2-(8-(メトキシメチル)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(46 mg、39%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=7.5, 14.5$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.40–7.33 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.42 (s, 12H)。

【1398】

ステップE. Tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-(メトキシメチル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)。tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]

10

20

30

40

50

〕オクタン-8-カルボキシレート（ラセミ、トランス）をtert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-クロロ-8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに、および2-（8-（メトキシメチル）ナフタレン-1-イル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを（（2-フルオロ-8-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシランの代わりに用いて、実施例426のステップAに従って合成し、tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-（メトキシメチル）ナフタレン-1-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート（ラセミ、トランス）（9mg、14%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 687.4（M+H）。

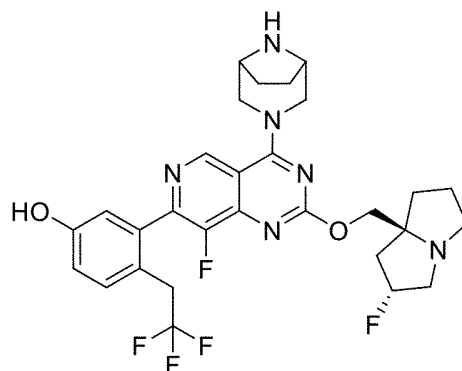
【1399】

ステップF. 4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-（メトキシメチル）ナフタレン-1-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジンジヒドロクロリド（ラセミ、トランス）。tert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-（メトキシメチル）ナフタレン-1-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート（ラセミ、トランス）をtert-ブチル（1R, 5S）-3-（8-フルオロ-2-（（テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（2-（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例229のステップBに従って合成し、4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（8-（メトキシメチル）ナフタレン-1-イル）ピリド[4, 3-d]ピリミジンジヒドロクロリド（ラセミ、トランス）（5mg、58%）を得た。LCMS（MM-ES+APCI, Pos）：m/z 587.3（M+H）。

【1400】

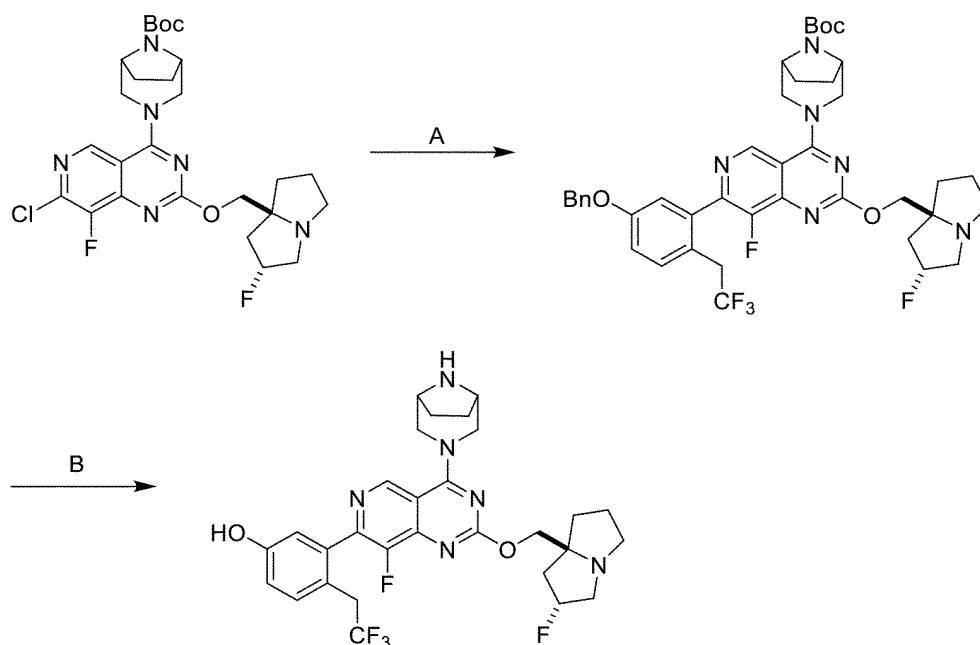
実施例424

【化722】



3-（4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル）-4

－ (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェノール (ラセミ、トランス)
【化 7 2 3】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル) - 8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス)。 *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7-クロロ-8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (50 mg、0. 091 mmol)、2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (53 mg、0. 14 mmol)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (10 mg、0. 0090 mmol) を、1, 4-ジオキサン (1 mL) に懸濁した。 K_2CO_3 (0. 14 mL、0. 28 mmol) の 2 M 水溶液を添加した。バイアルをアルゴンで脱気し、密封して、95℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機物を分離し、赤い油に濃縮した。油を分取HPLC (5~95% MeCN/H₂O + 0. 1% TFA) によって精製した。所望の画分を合わせて、DCMと飽和NaHCO₃水溶液とに分配した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル) - 8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (ラセミ、トランス) (42 mg、59%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : *m/z* 780. 9 (M+H)。
【1401】

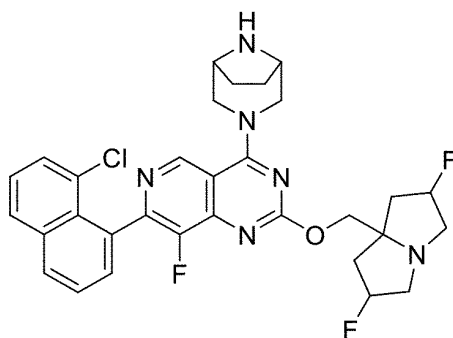
ステップB. 3 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-7-イル) - 4 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェノールビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート) (ラセミ、トランス)。 *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル) - 8-フル

オロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(ラセミ、トランス)(42mg、0.054mmol)およびペンタメチルベンゼン(24mg、0.16mmol)を、DCM(2mL)に溶解した。溶液を-78℃まで冷却し、DCM中の1M三塩化ホウ素(0.3mL)を滴下で添加した。混合物を30分間にわたって0℃まで温めた。反応物を1:1のMeCN:MeOH(5mL)でクエンチし、濃縮した。残留物を精製し(分取HPLC、5~95%MeCN/H₂O/0.1%TFA)、凍結乾燥させて、3-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノールビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(ラセミ、トランス)(10mg、27%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 591(M+H)。

【1402】

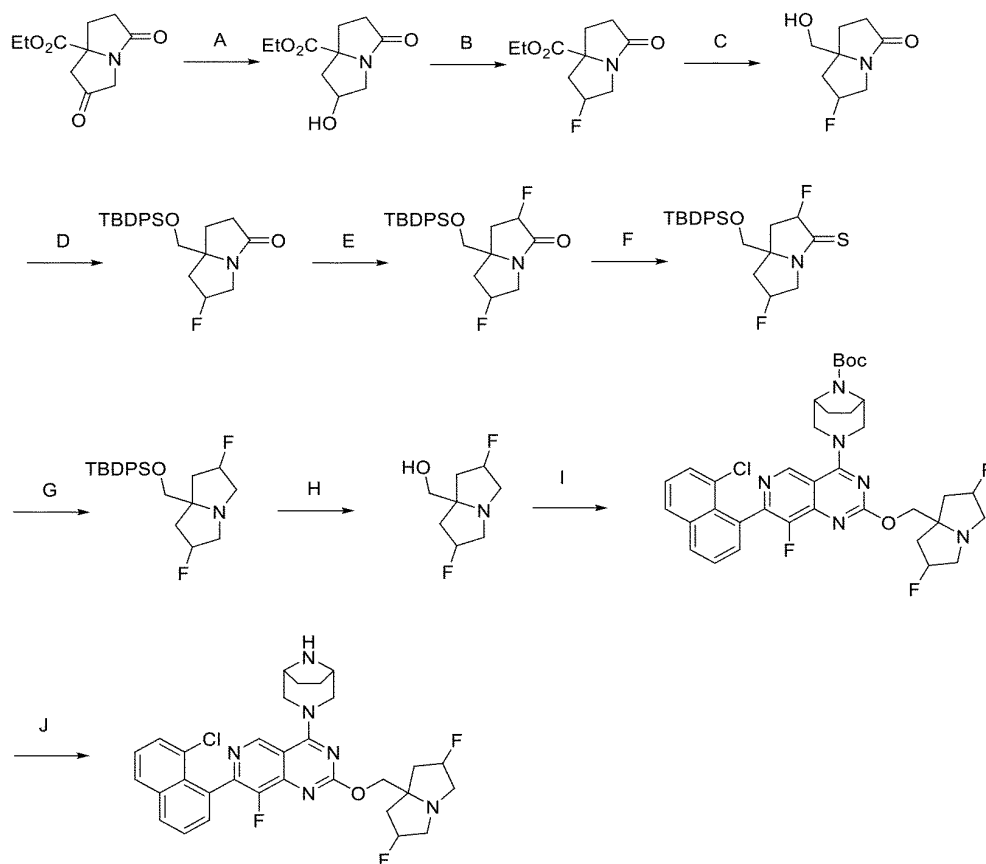
実施例425

【化724】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2,6-ジフルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(異性体の混合物)

【化 7 2 5】



10

20

ステップ A. エチル 2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (異性体の混合物)。メタノール (46 mL) 中のエチル 2, 5-ジオキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (2.9 g、14 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.13 g、3.4 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (1~20% MeOH / DCM、1% NH₄OH) によって精製して、エチル 2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (異性体の混合物) (2.4 g、81%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 214.1 (M+H) .

30

【1403】

ステップ B. エチル 2-フルオロ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (異性体の混合物)。-78 °C でのジクロロメタン (37 mL) 中のエチル 2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (異性体の混合物) (2.4 g、11.2 mmol) の溶液に、デオキソフルオール (2.5 mL、13 mmol) を添加した。溶液をゆっくりと室温まで温め、5 時間攪拌した。溶液をメタノールでクエンチし、DCM で希釈し、NaHCO₃ で洗浄した。有機物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を用いた 5~95% MeCN / 水) によって精製した。生成物を DCM で希釈し、NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 2-フルオロ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-カルボキシレート (異性体の混合物) (1.1 g、46%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 216.1 (M+H)

40

【1404】

ステップ C. 6-フルオロ-7a- (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン (異性体の混合物)。0 °C での THF (26 mL) 中のエチル 2-フル

50

オロ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート(異性体の混合物)(1.1g、5.2mmol)の溶液に、水素化ホウ素リチウム(THF中2.0M)(5.2mL、10mmol)を添加した。反応物を室温まで温め、1時間攪拌した。水素化ホウ素リチウム(2.5mL、5.0mmol)を添加し、反応物を45分間攪拌した。反応混合物をメタノールでクエンチし、濃縮して、ジクロロメタンと飽和NaHCO₃とに分配した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。水層を濾過し、凍結して、凍結乾燥させた。2つの物質を組み合わせ、6-フルオロ-7a-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(異性体の混合物)(0.89g、100%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 174.1(M+H) [1405]

10

ステップD. 7a-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-6-フルオロヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(異性体の混合物)。0℃でのDCM(8mL)中の6-フルオロ-7a-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(異性体の混合物)(0.71g、4.1mmol)および1H-イミダゾール(0.42g、6.2mmol)の溶液に、tert-ブチルクロロジフェニルシラン(1.4mL、5.3mmol)を添加した。反応物を室温で90分間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、7a-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-6-フルオロヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(異性体の混合物)(1.1g、66%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 412.2(M+H)。

20

[1406]

ステップE. 7a-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,6-ジフルオロヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(異性体の混合物)。-78℃でのテトラヒドロフラン(11mL)中の7a-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-6-フルオロヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(異性体の混合物)(1.1g、2.7mmol)の溶液に、2MLDA(4.1mL、8.2mmol)を添加した。反応物を-40℃で10分間攪拌した。反応物を-78℃まで冷却し、THF(3mL)中のNFSI(1.7g、5.4mmol)の溶液を添加した。反応物を室温まで温め、1時間攪拌した。溶液をNH₄Clでクエンチした。溶液をDCMで希釈し、NaHCO₃で洗浄した。有機物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、7a-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,6-ジフルオロヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(異性体の混合物)(520mg、44%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 430.2(M+H)。

30

[1407]

ステップF. 7a-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,6-ジフルオロヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-チオン(異性体の混合物)。ベンゼン(8mL)中の7a-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,6-ジフルオロヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン(異性体の混合物)(0.52g、1.2mmol)およびローソン試薬(0.64g、1.6mmol)の溶液を、窒素下で45分間70℃まで加熱した。溶液を室温まで冷却し、DCMで希釈し、NaHCO₃で洗浄した。有機物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、7a-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,6-ジフルオロヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-チオン(異性体の混合物)(0.43g、80%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 446.2(M+H)。

40

[1408]

50

ステップG. 7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2, 6-ジフルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン(異性体の混合物)。エタノール(10 mL)中の7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2, 6-ジフルオロヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-チオン(異性体の混合物)(0.43 g、0.96 mmol)の溶液に、ラネーNi(0.10 mL、0.96 mmol)を添加した。反応物を一晩70℃まで加熱した。反応物を濾過し、DCMで希釈して、NaHCO₃で洗浄した。有機物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(修飾剤として0.1% TFAを用いた5~95% MeCN/水)によって精製した。生成物を凍結乾燥させて、7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2, 6-ジフルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン(異性体の混合物)(25 mg、6%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 416.2 (M+H).

10

【1409】

ステップH. (2, 6-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール(異性体の混合物)。0℃でのテトラヒドロフラン(0.3 mL)中の7a-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2, 6-ジフルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン(異性体の混合物)(25 mg、0.060 mmol)の溶液に、1M TBAF(0.3 mL、0.30 mmol)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。溶液を45℃まで温め、1時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、濃縮して、DCMで希釈し、水で洗浄した。水層を凍結乾燥させて、粗(2, 6-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール(異性体の混合物)(11 mg、103%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 178.1 (M+H).

20

【1410】

ステップI. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル))-2-((2, 6-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(異性体の混合物)。1, 4-ジオキサン(0.2 mL)中の4A分子篩(30 mg)、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-クロロ-7-(8-クロロナフタレン-1-イル))-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(14 mg、0.025 mmol)、(2, 6-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メタノール(異性体の混合物)(3 mg、0.017 mmol)、RuPhos Pd Gen3プレ触媒(1.4 mg、0.0017 mmol)、およびCs₂CO₃(22 mg、0.068 mmol)の混合物を、アルゴンで5分間スパージし、密封されたバイアル内で90℃まで一晩攪拌した。溶液を濾過して、逆相クロマトグラフィー(修飾剤として0.1% TFAを用いた5~95% MeCN/水)によって精製した。生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル))-2-((2, 6-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(異性体の混合物)(3 mg、25%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 695.2 (M+H).

30

40

【1411】

ステップJ. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2, 6-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジンビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(異性体の混合物)。TFA(0.1 mL)およびDCM(0.1 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル))-2-((2, 6-ジフル

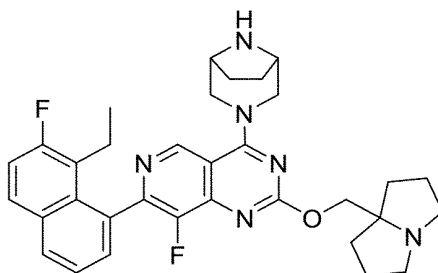
50

オロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート2,2,2-トリフルオロアセテート(異性体の混合物)(3mg、0.004mmol)の溶液を、30分間攪拌した。溶液を濃縮して、逆相クロマトグラフィー(修飾剤として0.1%TFAを用いた5~95%MeCN/水)によって精製した。生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((2,6-ジフルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジンビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)(異性体の混合物)(1.3mg、43%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 595.2(M+H)。

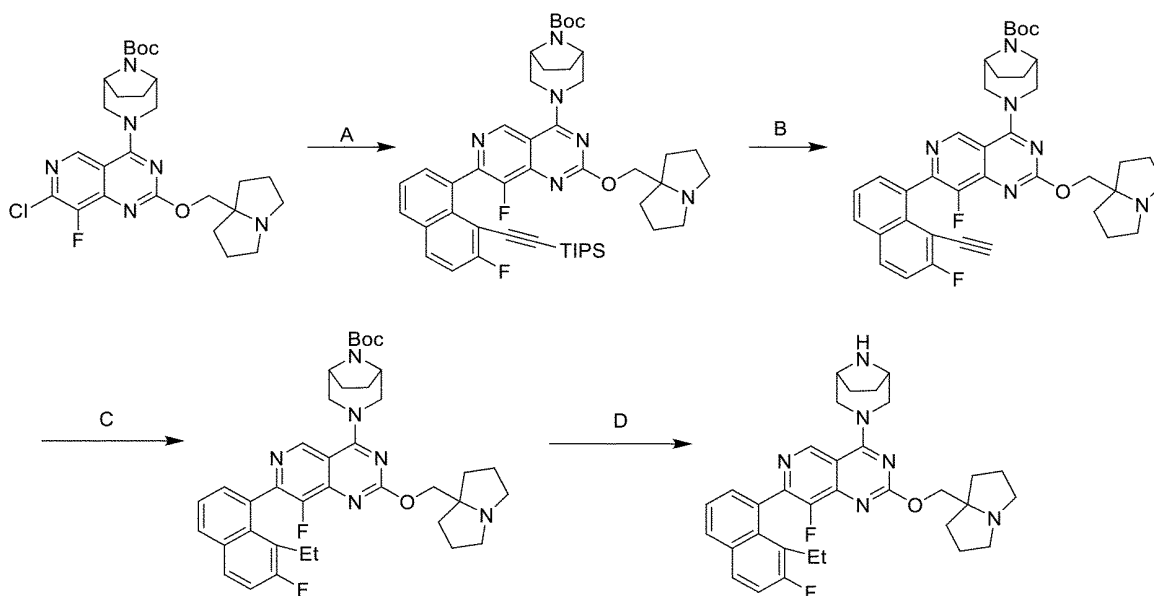
【1412】

実施例426

【化726】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン
【化727】



ステップA. Tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート:((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシリラン(51mg、0.11mmol)、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-ク

ロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50mg、0.094mmol)、およびメシレート[(ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(14mg、0.019mmol)をTHF(1mL)に懸濁し、K₃PO₄(0.28mL、水中1M)を添加した。バイアルをアルゴンで脱気し、密封して、60℃で16時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、茶色の油に濃縮した。残留物を精製し(分取HPLC、15分で5~95%MeCN/H₂O/0.1%TFA)、飽和NaHCO₃水溶液とDCMとに分配することにより遊離塩基として単離した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(51mg、66%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 823.9(M+H)。

【1413】

ステップB. Tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートをtert-ブチル(1R,5S)-3-(8-フルオロ-2-((2S,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(5-(トリイソプロピルシリル)エチニル)イソキノリン-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例204のステップBに従って合成し、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(28mg、68%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 666.9(M+H)。

【1414】

ステップC. Tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。MeOH(2mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(28mg、0.042mmol)の溶液を、アルゴンで脱気した。この溶液に水酸化パラジウム(20%炭素)を添加した。溶液を水素でパージし、懸濁液をH₂雰囲気下で2時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濃縮して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(28mg、9

9%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 670.9 (M+H)。

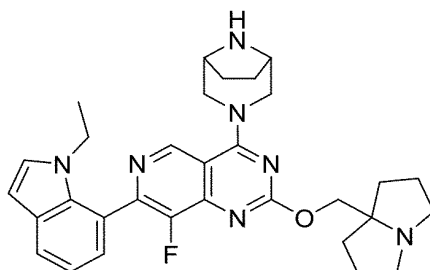
【1415】

ステップD. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンジヒドロクロリド。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートをtert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例229のステップBに従って合成し、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジンジヒドロクロリド(15mg、56%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 571.0 (M+H)。

【1416】

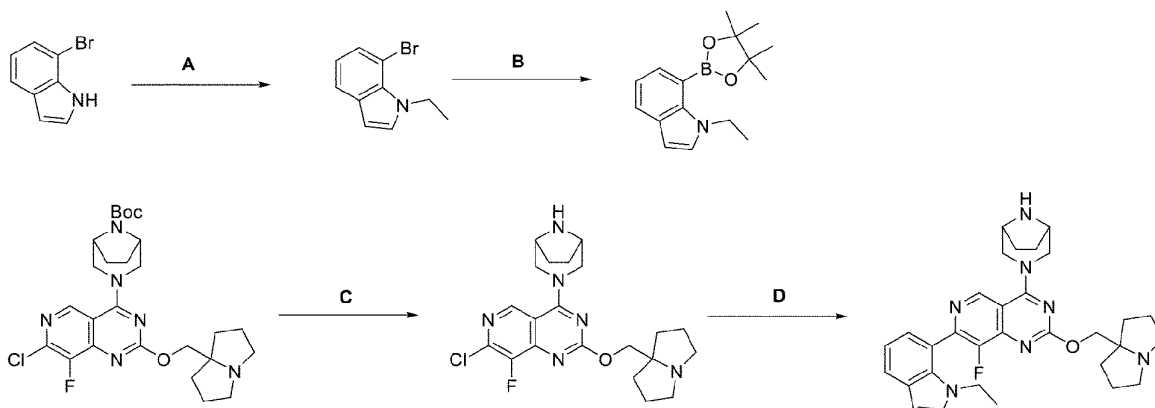
実施例427

【化728】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(1-エチル-1H-インドール-7-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

【化729】



ステップA. 7-ブロモ-1-エチル-1H-インドール。7-ブロモ-1H-インドール(500mg、2.55mmol)を、攪拌棒およびセプタムを備えた丸底フラスコ

に添加した。丸底フラスコを、乾燥THF (9 mL) を添加する前に、脱気しN₂で3回パージした。丸底フラスコを0℃まで冷却し、60% NaH (0.15 g、3.8 mmol) を少しずつ添加した。反応物を室温まで温め、30分間攪拌した。丸底フラスコを0℃まで冷却し、ヨードエタン (0.27 mL、3.32 mmol) を滴下で添加した。反応物を室温まで温めた。追加のヨードエタン (0.27 mL、3.3 mmol) を添加し、反応物を65℃まで1時間加熱した。丸底フラスコを0℃まで冷却し、水をゆっくりと添加した。反応物をDCMで抽出した。DCM層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (C18、0.1% TFAを用いる水中の0~100% MeCN) により精製した。生成物を含む画分を合わせて、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、続いて水で洗浄した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、7-ブromo-1-エチル-1H-インドール (0.41 g、72%) を淡い黄色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 272.2 (M+H) .

【1417】

ステップB. 1-エチル-7-(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-インドール。7-ブromo-1-エチル-1H-インドール (0.20 g、0.89 mmol)、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) (0.68 g、2.7 mmol)、PdCl₂(dppf) (65 mg、0.089 mmol)、およびKOAc (0.26 g、2.7 mmol) を、攪拌棒およびセブタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを、ジオキサン (5 mL) を添加する前に脱気し、N₂で3回パージした。バイアルを15分間N₂でスパージし、反応物を95℃まで2時間加熱した。反応物をDCMで希釈し、セライトプラグを通して濾過し、濾液を濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (C18、0.1% TFAを用いる水中の0~100% MeCN) により精製した。生成物を含む画分を合わせて、Et₂Oで希釈し、飽和NaHCO₃、続いて水で洗浄した。Et₂O層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-エチル-7-(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-インドール (0.14 g、59%) を茶色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 272.3 (M+H) .

【1418】

ステップC. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。Tert-ブチル(1R,5S)-3-((7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (0.10 g、0.19 mmol) を、攪拌棒を備えたバイアルに添加した。DCM (1 mL) を添加し、続いてTFA (0.5 mL) を添加した。反応物を、濃縮する前に、室温で30分間攪拌した。残留物を、修飾剤として0.1% TFAを用いる0~80% MeCN/水で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を合わせて、凍結し、凍結乾燥させた。TFA塩をメタノールでPL-HCO₃ ME樹脂プラグに通し、濃縮して、4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン (76 mg、91%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 433.3 (M+H) .

【1419】

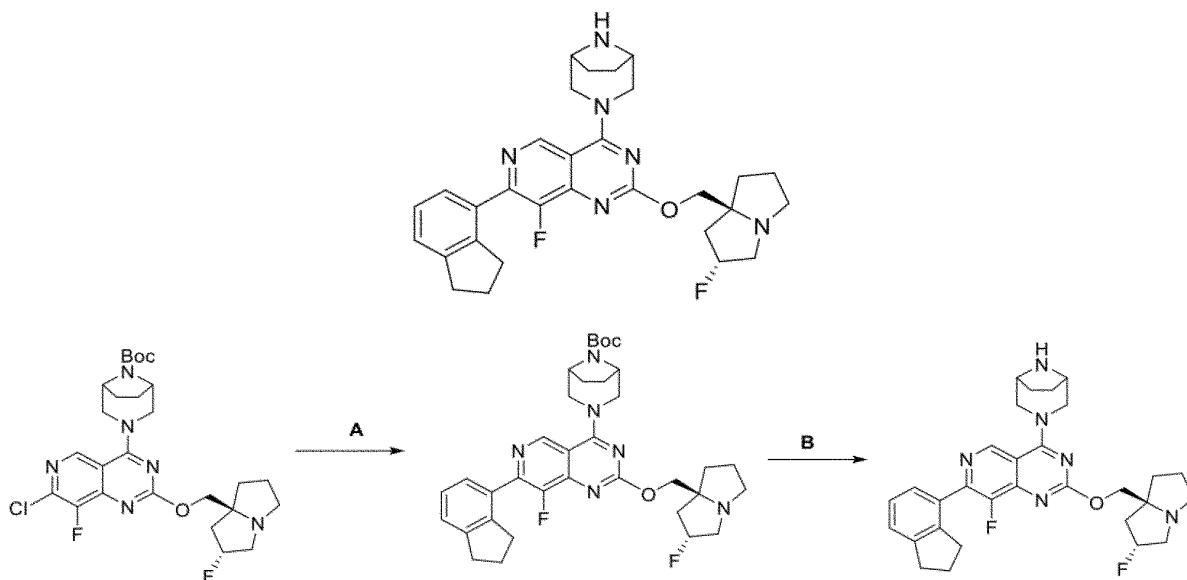
ステップD. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(1-エチル-1H-インドール-7-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,

3-d] ピリミジン。4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(21mg、0.05mmol)、1-エチル-7-(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-インドール(20mg、0.075mmol)、およびXPhos Pd G2(8mg、0.01mmol)を、攪拌棒およびセブタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを脱気し、脱気したTHF(0.25mL)および脱気した0.5Mの水性K₃PO₄(0.2mL、0.10mmol)を添加する前に、N₂で3回パージした。反応物を40℃まで1時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、修飾剤として0.1%TFAを用いる0~80%MeCN/水で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を合わせて、凍結し、凍結乾燥させた。TFA塩をメタノールでPL-HCO₃ME樹脂プラグに通し、濃縮して、4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(1-エチル-1H-インドール-7-イル)-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(10mg、35%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 542.4(M+H)。

【1420】

実施例428

【化730】



4-((3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

ステップA. tert-ブチル3-((7-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂下のtert-ブチル3-((7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(40mg、0.073mmol)、2-((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサ

ボロラン (35 mg、0.15 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (8.4 mg、0.0073 mmol) を含むバイアルに、K₂CO₃ (1.0 M、0.11 ml、0.22 mmol)、続いて1,4-ジオキサン (0.7 ml) を添加した。バイアルを密閉し、混合物を80℃で4時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、水で希釈して、EtOAcで抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗表題化合物を茶色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 633.4 (M+H)。

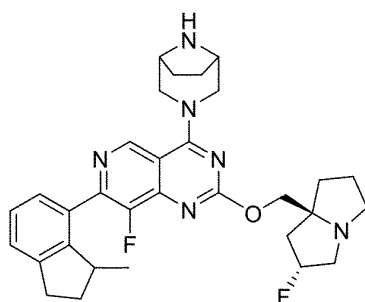
【1421】

ステップB. 4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。DCM (1.0 ml) 中の上記の粗tert-ブチル3-(7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートに、TFA (0.50 ml) を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、濃縮して、残留物を、修飾剤として0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を白色の固体 (6.0 mg、2つのステップにわたって15%) として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.4 (M+H)。

【1422】

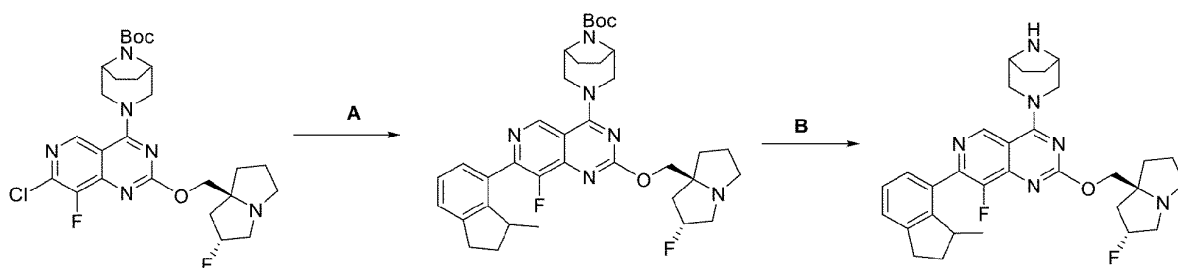
実施例429

【化731】



4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン (ラセミ、トランス)。

【化732】



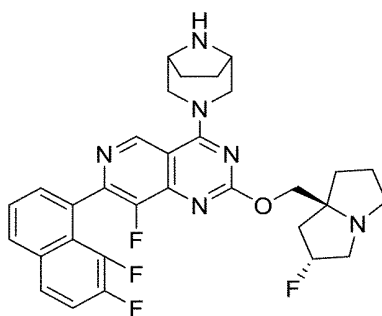
ステップA. tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリ

ミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂下のtert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(55mg、0.10mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(52mg、0.20mmol)、Pd(PPh₃)₄(12mg、0.0010mmol)を含むバイアルに、K₂CO₃(2.0M、0.30mmol)、続いて1, 4-ジオキサン(1.0ml)を添加した。バイアルを密閉し、混合物を80℃で15時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、水で希釈して、EtOAcで抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗表題化合物を茶色の油として得た。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos):m/z 647.3(M+H).
【1423】

ステップB. 4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。DCM(1.0ml)中のtert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの溶液に、TFA(0.50ml)を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、濃縮した。残留物を、修飾剤として0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を白色の固体(40mg、2つのステップにわたって73%)として得た。LCMS(MM-ESI+APCI, Pos):m/z 547.3(M+H).
【1424】

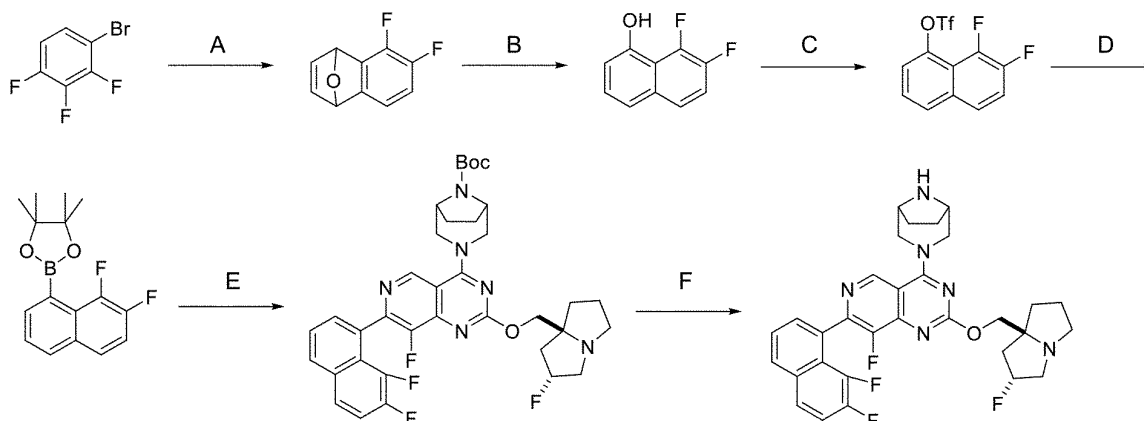
実施例430

【化733】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(7, 8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

【化 7 3 4】



ステップA. 5, 6-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-1, 4-エポキシナフタレン。
 N_2 雰囲気下のテトラヒドロフラン (20 mL、10 mmol)、フラン (3.6 mL、50 mmol)、およびマグネシウム (0.31 g、13 mmol) の攪拌混合物を還流させ、THF (3 mL) 中の1-ブロモ-2, 3, 4-トリフルオロベンゼン (2.1 g、10 mmol) の溶液を、1時間にわたって滴下で添加した。反応混合物を攪拌し、24時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水でクエンチした。懸濁液をMTBE (50 mL) と水 (20 mL) とに分配した。有機相を水およびブライン (各15 mL) で洗浄し Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させ、2~10% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物 (0.90 g、50%) を得た。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : 7.07 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=7.5, 3.7$ Hz), 6.75 (1H, ddd, $J=10.7, 7.6, 6.9$ Hz), 5.97 (1H, s), 5.71 (1H, m).

【1425】

ステップB. 7, 8-ジフルオロナフタレン-1-オール。5, 6-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-1, 4-エポキシナフタレン (0.90 g、5.0 mmol)、ヘキサン (3 mL)、メタノール (5 mL)、および12 M塩酸 (1.2 mL、15 mmol) の攪拌混合物を、 N_2 下で1時間還流させた。追加のHClを添加し (1.2 mL、15 mmol)、反応混合物を2時間還流した。混合物を冷却し、水とDCM (各20 mL) とに分配した。層を分離した。水層をDCM (10 mL) で抽出した。合わせた有機相をリン酸緩衝液 (pH 6~7) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物を10~20% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物 (0.59 g、66%) を得た。 ^1H NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz) : 7.53 (1H, ddd, $J=8.1, 5.0, 2.2$ Hz), 7.36-7.19 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.46 (1H, d, $J=20.1$ Hz).

【1426】

ステップC. 7, 8-ジフルオロナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート。ジクロロメタン (16 mL) 中の7, 8-ジフルオロナフタレン-1-オール (0.58 g、3.22 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.84 mL、4.8 mmol) の攪拌溶液を-78まで冷却し、無水トリフリン (0.60 mL、3.5 mmol) を滴下で添加した。反応混合物を室温まで温め、飽和 $NaHCO_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させた。固体を2~20% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付して、生成物 (0.80 g、80%) を得た。

【1427】

10

20

30

40

50

ステップD. 2-(7,8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。7,8-ジフルオロナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.80g、2.5mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.9g、7.7mmol)、酢酸カリウム(0.75g、7.7mmol)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(0.21g、0.26mmol)、および1,4-ジオキサン(5mL)の攪拌混合物を脱気し、80℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、MTBEと水(各20mL)とに分配した。層を分離した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させ、5%EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーに付して、生成物(0.62g、83%)を得た。¹H NMR(CD₂Cl₂, 400MHz): 7.80 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=9.0, 4.9, 2.2 Hz), 7.40 (1H, t, J ~ 7.6 Hz), 7.32 - 7.23 (1H, m), 1.33 (12H, s).

【1428】

ステップE. Tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(7,8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50mg、0.091mmol)、2-(7,8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(53mg、0.18mmol)、Pd(PPh₃)₄(10mg、0.0091mmol)、1,4-ジオキサン(0.9mL)、および2M Na₂CO₃(0.14mL、0.27mmol)の混合物を脱気し、バイアルにキャップをし、反応物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水とEtOAc(各15mL)とに分配した。層を分離した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させ、修飾剤として1%NH₄OHを用いる4%MeOH/DCMで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。残留物を、修飾剤として0.1%TFAを用いる5~95%MeCN/水で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製した。標的画分を合わせ、真空中で濃縮し、Na₂CO₃で塩基性化し、DCM(2×15mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、生成物(23mg、37%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 679.3 (M+H)⁺.

【1429】

ステップF. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(7,8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(7,8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(23mg、0.034mmol)およびDCM(0.8mL)の混合物を、攪拌して0℃まで冷却し、ジオキサン中の4M塩化水素(0.84mL、3.4mmol)を一度に添加した。反応混合物を室温で2時間維持した。ジオキサン-HCl相をデカンテーションして、廃棄した。沈殿物を窒素流下で乾燥させ、2滴の水で湿らせ、DCM(10mL)および2M Na₂CO₃(0.5mL)と混合し、超音波処理した。有機相をNa₂CO₃で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、標的化合物(20mg、97%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Po

10

20

30

40

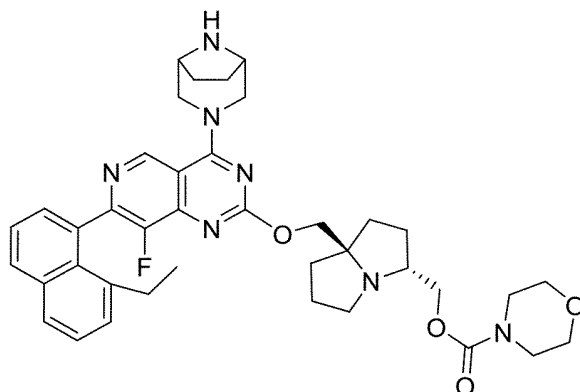
50

s) : m/z 579.3 (M+H)⁺.

【1430】

実施例431

【化735】

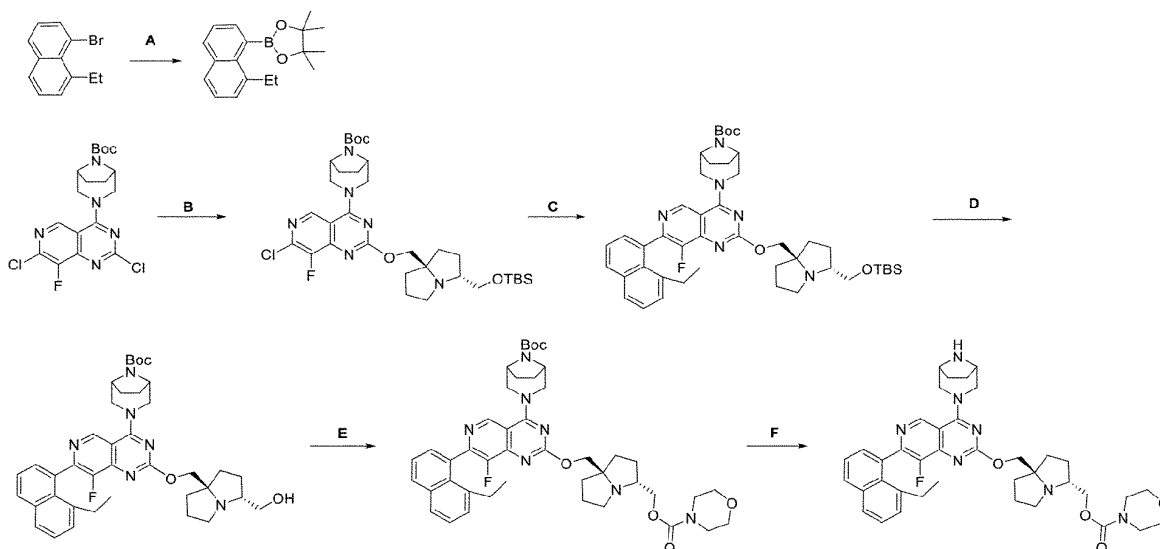


10

((3R, 7aR) - 7a - ((4 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 7 - (8 - エチルナフタレン-1-イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル) メチルモルホリン-4-カルボキシレート (トランスエナンチオマー)

20

【化736】



30

ステップA. 2 - (8 - エチルナフタレン-1-イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル-1, 3, 2 - ジオキサボロラン。1, 4 - ジオキサン (67 ml) 中の1-ブロモ-8-エチルナフタレン (4.7 g、20 mmol) の溶液に、KOAc (3.9 g、40 mmol)、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) (10 g、40 mmol)、およびPdCl₂(dppf)。DCM (0.73 g、1.00 mmol) を添加した。混合物をN₂下で、90℃で15時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ヘキサンでクエンチした。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、0~5% EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (2.5 g、45%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 3.23 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 12H), 1.37 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

40

50

【1431】

ステップB. *tert*-ブチル3-(2-((3*R*, 7*aR*)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)-7-クロロ-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのTHF(9mL)中の*tert*-ブチル3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(0.92g、2.2mmol)および((3*R*, 7*aR*)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a*(5*H*)-イル)メタノール(0.54g、1.9mmol)の溶液に、NaH(90mg、2.3mmol)を添加した。混合物を室温まで温め、室温で18時間攪拌した。混合物を、溶出液として5%NH₃・H₂Oを用いる0~10%MeOH/EtOAcで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.82g、64%)を黄色の固体として得た。LCMS(MM-ESI, Pos): *m/z* 677.4(100%), 679.4(40%)(M+H, M+3)。

10

【1432】

ステップC. *tert*-ブチル3-(2-((3*R*, 7*aR*)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。*tert*-ブチル3-(2-((3*R*, 7*aR*)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)-7-クロロ-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(68mg、0.10mmol)、2-(8-エチルナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(57mg、0.20mmol)、Catamount(登録商標)APdG3(22mg、0.030mmol)を含むバイアルに、THF(1.0mL)およびK₃PO₄(0.20mL、0.20mmol)を添加した。バイアルをArでパージし、セプタムで密閉した。混合物を70℃で6時間加熱し、室温まで冷却し、5%NH₃・H₂Oを用いる0~10%MeOH/EtOAcで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(64mg、80%)を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS(MM-ESI, Pos): *m/z* 797.5(M+H)。

20

30

【1433】

ステップD. *tert*-ブチル3-(7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3*R*, 7*aR*)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(0.40mL)中の*tert*-ブチル3-(2-((3*R*, 7*aR*)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレートの溶液に、TBAF(0.16mL、0.16mmol)を添加した。溶液を室温で2時間攪拌し、修飾剤として0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物(58mg、106%)を黄色の油として得た。LCMS(MM-ESI, Pos): *m/z* 683.4(M+H)。

40

50

【1434】

ステップE. *tert*-ブチル3-(7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3*R*, 7*aR*)-3-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのTHF(1.7mL)中の*tert*-ブチル3-(7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3*R*, 7*aR*)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(58mg、0.085mmol)およびEt₃N(24μL、0.17mmol)の溶液に、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(26mg、0.13mmol)を添加した。溶液を0℃で1時間攪拌した。0℃の懸濁液にモルホリン(17μL、0.20mmol)を滴下で添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、修飾剤として0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物(10mg、2つのステップにわたって31%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 796.3(M+H)。

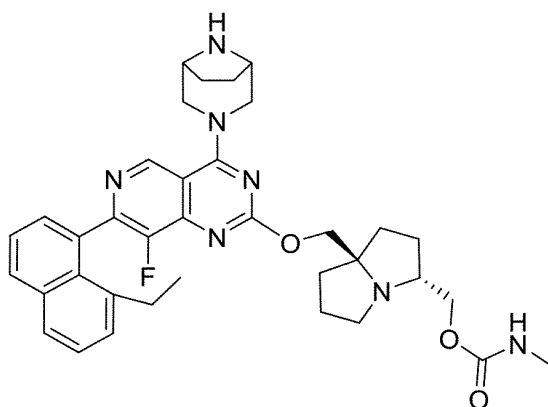
【1435】

ステップF. ((3*R*, 7*aR*)-7*a*-((4-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1*H*-ピロリジジン-3-イル)メチルモルホリン-4-カルボキシレート。DCM(1.0mL)中の((3*R*, 7*aR*)-7*a*-((4-(8-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1*H*-ピロリジジン-3-イル)メチルモルホリン-4-カルボキシレート(10mg、0.013mmol)の溶液に、TFA(0.50mL)を添加した。溶液を室温で45分間攪拌し、濃縮した。残留物を、修飾剤として0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃で塩基性化し、DCM/IPA(10:1)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物(5mg、57%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 696.4(M+H)。

【1436】

実施例432

【化737】



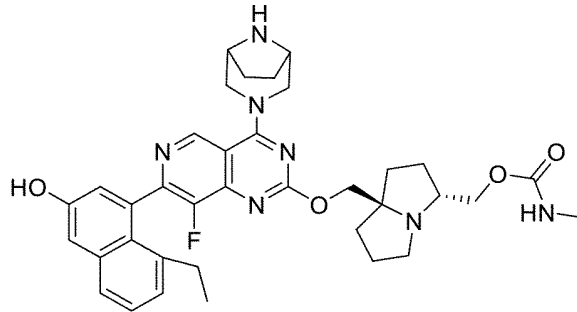
((3 R , 7 a R) - 7 a - (((4 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3-イル) - 7 - (8 - エチルナフタレン-1-イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1 H-ピロリジジン-3-イル) メチルメチルカルバメート (トランスエナンチオマー)

ステップ E において、メチルアミンをモルホリンの代わりに用いて、実施例 431 に従って合成した。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 640.4 (M+H) .

【1437】

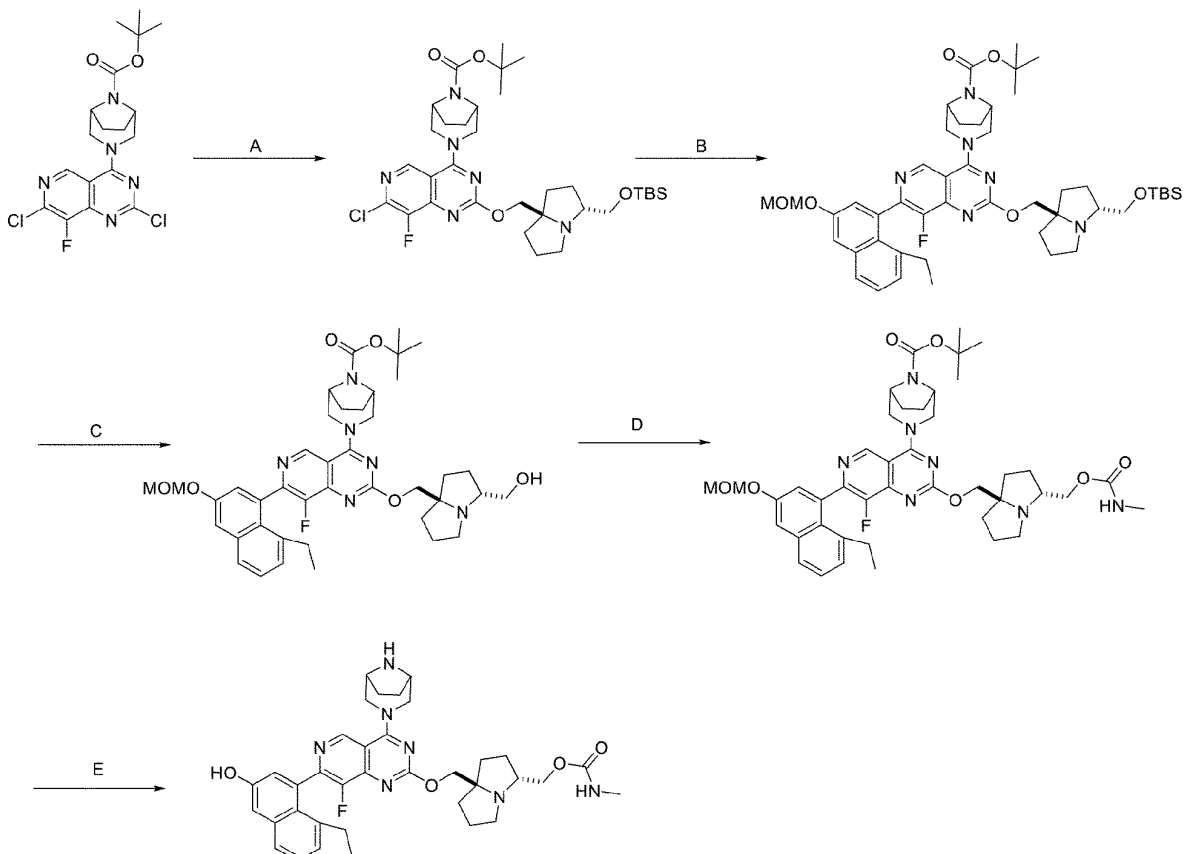
実施例 433

【化738】



((3 R , 7 a R) - 7 a - (((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3-イル) - 7 - (8 - エチル-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1 H-ピロリジジン-3-イル) メチルメチルカルバメート (トランスラセミ)

【化739】



10

20

30

40

50

ステップA. *tert*-ブチル3-(2-((3*R*, 7*aR*)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-クロロ-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのTHF (50 mL) 中の*tert*-ブチル(1*R*, 5*S*)-3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (1. 04 g、2. 42 mmol) および3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メタノール (0. 60 g、2. 1 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (93 mg、2. 3 mmol) を添加した。混合物を周囲温度まで温め、16時間攪拌し、飽和NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~20% MeOH/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0. 71 g、50%) を淡い黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 678. 3 (M+H)。

【1438】

ステップB. *tert*-ブチル3-(2-((3*R*, 7*aR*)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。*tert*-ブチル3-(2-((-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-クロロ-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (0. 10 g、0. 15 mmol)、2-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (61 mg、0. 18 mmol)、およびメシレート [(ジ(1-アダマンチル)-*n*-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム(II) (22 mg、0. 03 mmol) を、THF (2 mL) 中で混合し、リン酸カリウム (0. 44 mL、1. 0 M、0. 44 mmol) で処理した。混合物をArでパージし、次いで密封したバイアル内で、60℃で16時間加熱した。冷却した混合物を水 (10 mL) とEtOAc (10 mL) とに分配し、水層をEtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を0~16% MeOH/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (89 mg、70%) を淡い黄色の発泡体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 858. 4 (M+H)。

【1439】

ステップC. *tert*-ブチル3-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3*R*, 7*aR*)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (5 mL) 中の*tert*-ブチル(1*R*, 5*S*)-3-(2-((-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (89 mg、0. 10 mmol) の溶液に、TBAF (0. 30 mL、0. 30 mmol) を添加した。溶液を周囲温度で30分間攪拌し、水 (10 mL) とEtOAc (10

mL) とに分配し、層を分離した。水層を EtOAc (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、次の反応で直接使用する表題化合物を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 743.4 (M+H)。

【1440】

ステップD. tert-ブチル 3-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3R, 7aR)-3-((メチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (38 mg、0.050 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (21 μL、0.15 mmol)、続いて p-ニトロフェニルクロロホルメート (15 mg、0.08 mmol) を添加した。混合物を 10 分間攪拌し、メチルアミン (0.25 mL、0.50 mmol) を添加した。10 分間攪拌した後、混合物を飽和 NaHCO₃ (10 mL) と EtOAc (10 mL) とに分配して、層を分離した。水層を EtOAc (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を 0~20% MeOH/DCM で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (15 mg、36%) を無色のガラスとして得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 800.4 (M+H)。

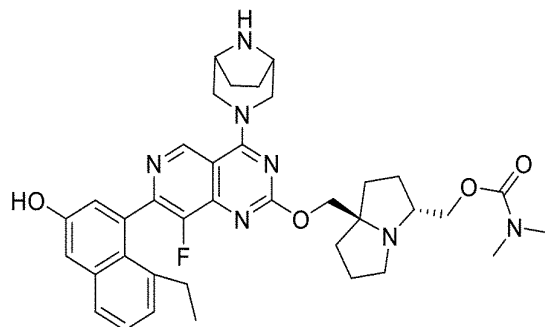
【1441】

ステップE. ((3R, 7aR)-7a-(((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルメチルカルバメート。DCM (0.5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((-3-((メチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (15 mg、0.018 mmol) の溶液に、4N HCl/ジオキサン (0.5 mL) を添加した。混合物を 1 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残留物を Et₂O で粉碎し、濾過して、真空中で乾燥させて、表題化合物 (10 mg、72%) を HCl 塩として黄色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 656.4 (M+H)。

【1442】

実施例 434

【化 740】



10

20

30

40

50

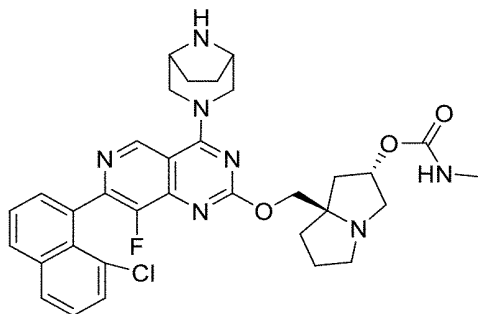
7a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルジメチルカルバメート(トランスラセミ)

ステップDにおいて、ジメチルアミンをメチルアミンの代わりに用いて、実施例433に従って合成し、表題生成物(18mg、77%)をHCl塩として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 670.4 (M+H)。

【1443】

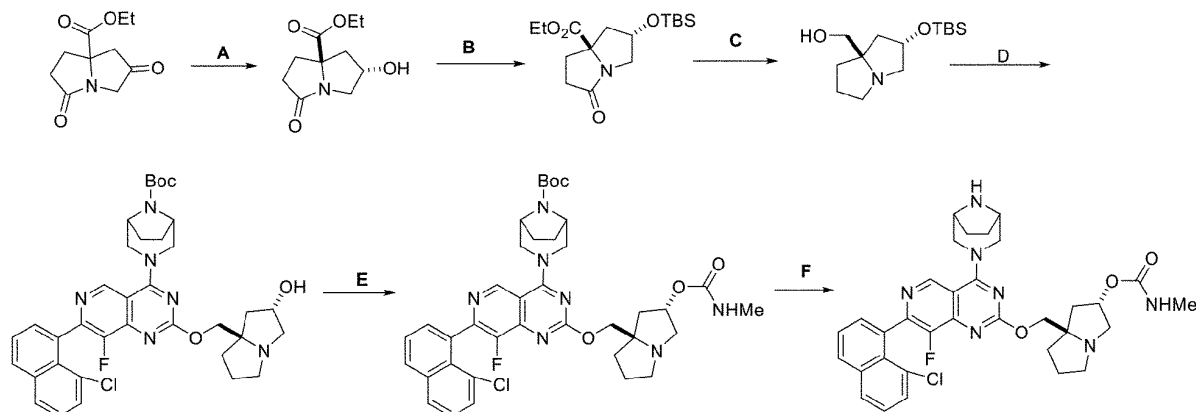
実施例435

【化741】



(2S, 7aR)-7a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-2-イル)メチルカルバメート(ラセミ、トランス)

【化742】



ステップA. エチル(2S, 7aR)-2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート。0℃でのEtOH(29ml)中のエチル2, 5-ジオキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート(2.4g、11mmol)の溶液に、NaBH₄(0.12g、3.1mmol)を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、NH₄Cl(飽和、30ml)および水(5ml)でクエンチした。混合物をクロロホルム/IPA(4:1)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を、0~100%EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.44g、2.1mmol、18%)を白色の固体として、シス異性体(1.22g、50%)を白色の固体として得た。両異性体について、LCMS(MM-ES+APCI, Pos): m/z 214.3 (M+H)。

【1444】

ステップB. エチル(2S, 7aR)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オ

キシ) - 5 - オキソテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - カルボキシレート。DMF (10 ml) 中のエチル (2 S, 7 a R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - オキソテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - カルボキシレート (0.43 g, 2.0 mmol) の溶液に、イミダゾール (0.34 g, 5.0 mmol) および TBS - Cl (0.61 g, 4.0 mmol) を添加した。混合物を室温で 15 時間攪拌し、EtOAc でクエンチした。溶液を水およびブラインで洗浄した。溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、0 ~ 80 % EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.52 g, 79 %) を無色の油として得た。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 328.2 (M + H)。

【1445】

ステップ C. ((2 S, 7 a R) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メタノール。0 °C で LAH (2.4 M THF, 0.84 ml, 2.0 mmol) を含むフラスコに、THF (2.5 ml) を添加し、続いて THF (2.5 ml) 中のエチル (2 S, 7 a R) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - オキソテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - カルボキシレート (0.16 g, 0.50 mmol) の溶液をゆっくりとした添加した。混合物を室温まで温め、次いで、50 °C で 3 時間および 70 °C で 3 時間加熱した。溶液を 0 °C まで冷却し、ブライン (0.50 ml) でクエンチした。混合物を濾過し、フィルターケーキを DCM / MeOH (9 : 1) でさらに洗浄した。合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗表題化合物 (33 mg, 24 %) を無色の油として得た。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 372.3 (M + H)。

【1446】

ステップ D. tert - ブチル (1 R, 5 S) - 3 - (2 - ((2 S, 7 a R) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート。室温での THF (1.0 ml) 中の tert - ブチル (1 R, 5 S) - 3 - (2 - クロロ - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (55 mg, 0.10 mmol) および ((2 S, 7 a R) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メタノール (30 mg, 0.11 mmol) の溶液に、NaH (4.8 mg, 0.20 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、水でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。物質を THF (1.0 ml) に入れ、TBAF (0.10 ml, 0.20 mmol) を添加した。溶液を室温で 3.5 時間攪拌し、修飾剤として 0.1 % TFA を用いる 0 ~ 95 % CH₃CN / H₂O で溶出する分取 C18 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で中和し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 (29 mg, 43 %) を白色の固体として得た。LCMS (MM - ES + APCI, Pos) : m/z 675.3 (M + H)。

【1447】

ステップ E. tert - ブチル (1 R, 5 S) - 3 - (2 - ((2 S, 7 a R) - 2 - ((1 H - イミダゾール - 1 - カルボニル) オキシ) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート。N₂ 下の tert - ブチル (1 R, 5 S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 S, 7 a R) - 2 - ヒドロキシテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキ

10

20

30

40

50

シ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (29 mg、0.043 mmol) および C D I (14 mg、0.086 mmol) を含むフラスコに、T H F (0.9 ml) を添加した。溶液を室温で15時間攪拌した。0℃の溶液に、M e N H 2 (T H F 中 2.0 M、0.050 ml、0.10 mmol) を添加した。溶液を0℃で1時間攪拌し、室温まで温め、修飾剤として0.1% T F A を用いる0~95% C H 3 C N / H 2 O で溶出する分取 C 1 8 H P L C によって精製した。所望の画分を合わせ、N a H C O 3 (飽和) で中和し、E t O A c で抽出した。合わせた抽出物を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 (8.0 mg、55%) を白色の固体として得た。L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 732.3 (M+H) .

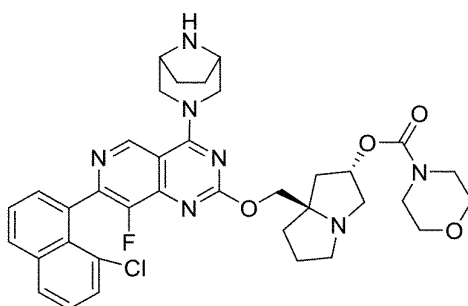
【1448】

ステップF. (2S, 7aR) -7a-(((4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-2-イルメチルカルバメート。D C M (0.60 ml) 中の t e r t -ブチル (1R, 5S) -3-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2-(((2S, 7aR) -2-(メチルカルバモイル) オキシ) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (8.0 mg、0.011 mmol) の溶液に、T F A (0.30 ml) を添加した。溶液を室温で0.5時間攪拌し、濃縮した。残留物を、修飾剤として0.1% T F A を用いる0~95% C H 3 C N / H 2 O で溶出する分取 C 1 8 H P L C によって精製した。所望の画分を合わせ、N a H C O 3 (飽和) で塩基性化し、C H C l 3 / I P A (5:1) で抽出した。合わせた抽出物を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 (5.0 mg、72%) を淡い黄色の固体として得た。L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 632.4 (100%) (M+H) .

【1449】

実施例436

【化743】



(2S, 7aR) -7a-(((4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7-(8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート (ラセミ、トランス)

ステップEにおいて、モルホリンをメチルアミンの代わりに用いて、実施例435に従って合成して、生成物 (7.0 mg、80%) を淡い黄色の固体として得た。L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 688.5 (M+H) .

【1450】

実施例437

10

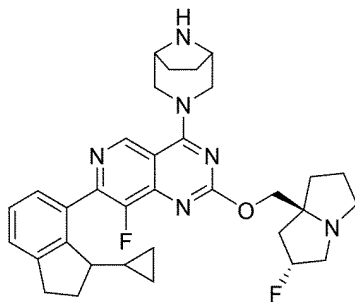
20

30

40

50

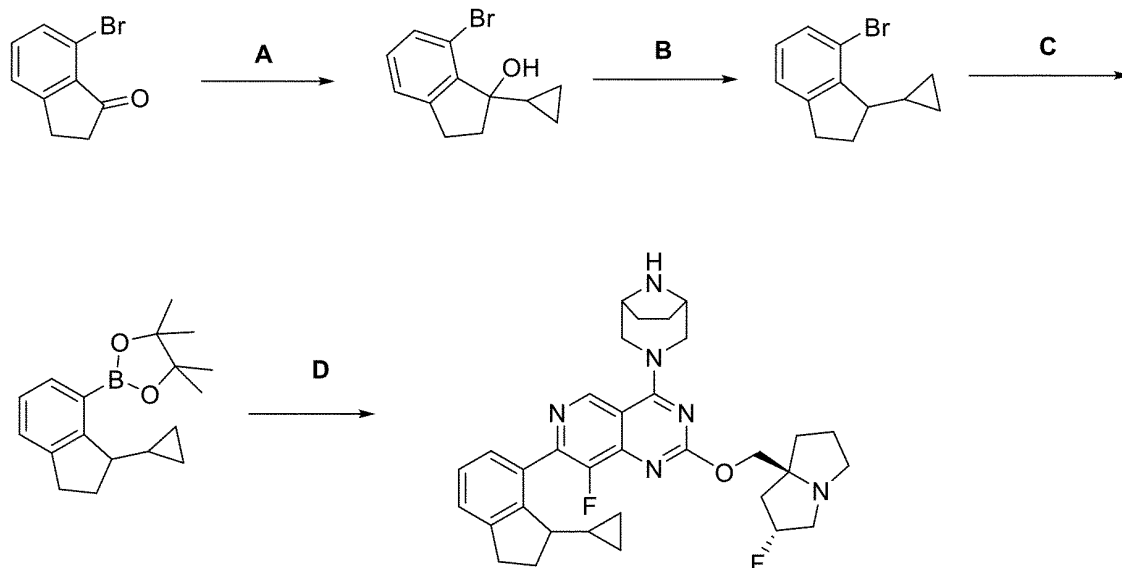
【化 7 4 4】



10

4-((3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

【化 7 4 5】



20

30

ステップA. 7-ブロモ-1-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール。室温でのTHF(5.0ml)中の7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(0.21g、1.0mmol)の懸濁液に、N₂下でシクロプロピルマグネシウムブロミド(4.0ml、2.0mmol)を添加した。溶液を60℃で3時間加熱し、室温まで冷却した。混合物を、0~25%EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(116mg、46%)を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.34(d, J=7.8Hz, 1H), 7.16(d, J=7.4Hz, 1H), 7.10-7.05(m, 1H), 2.90-2.70(m, 1H), 2.30-2.05(m, 2H), 1.50-1.35(m, 1H), 0.60-0.50(m, 1H), 0.50-0.35(m, 4H)。

40

【1451】

ステップB. 7-ブロモ-1-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン。0℃でのDCM(2ml)中の7-ブロモ-1-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール(0.11g、0.43mmol)の溶液に、BF₃·Et₂O(0.16ml、1.3mmol)を添加した。溶液を0℃で1時間攪拌し、NaHCO₃(飽和)でクエンチした。2層を分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(91mg、89%)を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz,

50

(CDCl₃) δ 7.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.05–6.95 (m, 1H), 3.20–3.05 (m, 1H), 2.95–2.75 (m, 2H), 2.25–2.10 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 1H), 1.05–0.90 (m, 1H), 0.65–0.50 (m, 2H), 0.45–0.35 (m, 1H), 0.25–0.15 (m, 1H).

【1452】

ステップC. 2-(3-シクロプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。1, 4-ジオキサン (2.2 mL) 中の7-ブロモ-1-シクロプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (53 mg、0.22 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビー-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.11 g、0.45 mmol)、KOAc (66 mg、0.67 mmol) の混合物に、N₂下でPdCl₂(dppf)・DCM (18 mg、0.022 mmol) を添加した。混合物をArで5分間スパージし、100℃で15時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、EtOAcでクエンチして、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を0~30% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (48 mg、76%) を黄色の油として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 285.3 (M+H).

【1453】

ステップD. tert-ブチル 3-(7-(3-シクロプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂下のtert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (43 mg、0.15 mmol)、2-(3-シクロプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (55 mg、0.10 mmol)、Pd(Ph₃)₄ (12 mg、0.010 mmol) を含むバイアルに、K₂CO₃ (2.0 M、0.15 mL、0.30 mmol)、続いて1, 4-ジオキサン (1.0 mL) を添加した。バイアルを密閉し、混合物を80℃で15時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈して、EtOAcで抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗表題化合物を黄色の油として得た。物質をDCM (1.0 mL) に入れ、TFA (0.50 mL) を添加した。溶液を室温で2時間攪拌し、濃縮して、残留物を、修飾剤として0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 (32 mg、52%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.3 (M+H).

【1454】

実施例 438

10

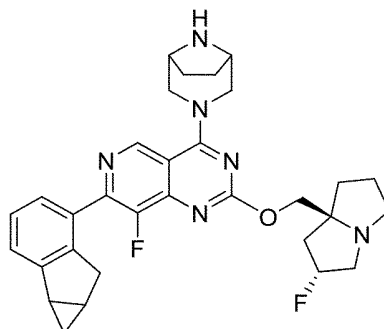
20

30

40

50

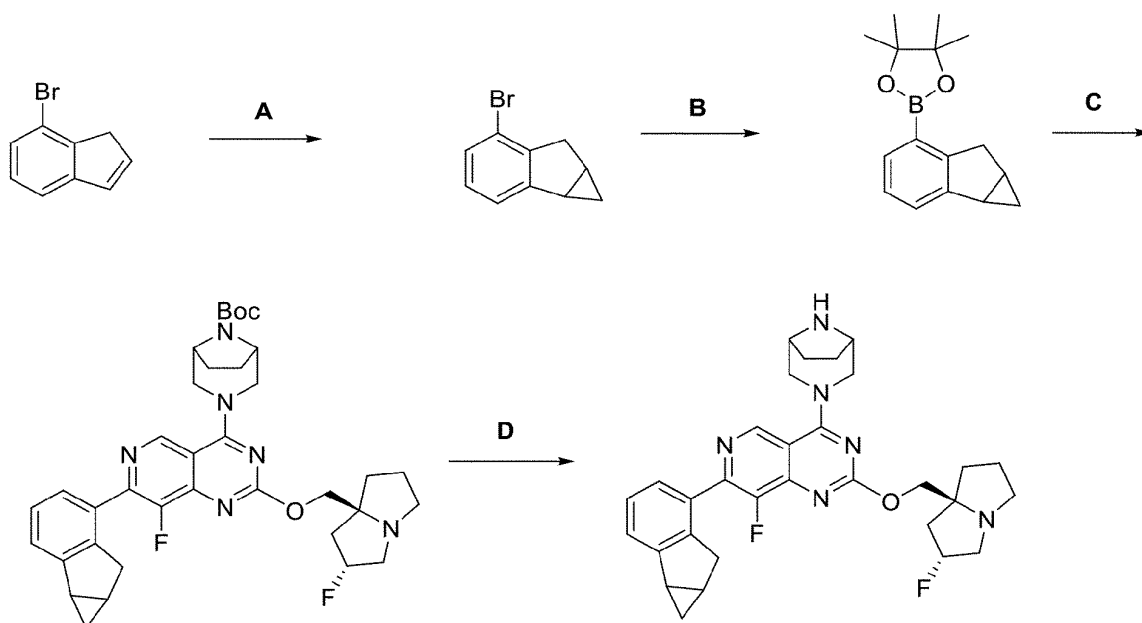
【化 7 4 6】



10

4-((3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(1,1a,6,6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン-5-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン(ラセミ、トランス)

【化 7 4 7】



20

30

ステップA. 5-ブromo-1,1a,6,6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン。Et₂Zn(4.0ml、4.0mmol)の溶液に、N₂下でDCM(4.0ml)を添加した。溶液を0℃まで冷却し、続いてDCM(2.0ml)中のTFA(0.31ml、4.0mmol)の溶液を滴下で添加した。20分間攪拌した後、DCM(2.0ml、2.0mmol)中のCH₂I₂(0.32ml、4.0mmol)の溶液を添加した。さらに20分間攪拌した後、DCM(2.0ml)中の5-ブromo-1,1a,6,6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン(0.42g、2.0mmol)の溶液を添加した。混合物を室温まで温め、室温で2時間攪拌し続けた。反応混合物をNaHCO₃(5ml)でクエンチした。室温で5分間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)を添加した。2層を分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.42g、100%)を無色の油として得た。1H NMR(400MHz, (CDCl₃) δ 7.23-7.17(m, 2H), 7.00-6.93(m, 1H), 3.12(dd, J=6.7Hz, 17.6Hz, 1H), 2.96(d, J=17.6Hz, 1H), 2.47-2.37(m, 1H), 1.92-1.82(m, 1H), 1.13-0.92(m, 2H)。

40

【1455】

50

ステップB. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(1, 1a, 6, 6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン-5-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。5-ブromo-1, 1a, 6, 6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン(84mg、0.40mmol)、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(0.20g、0.80mmol)、KOAc(0.12g、1.2mmol)、および1, 4-ジオキサン(4.0ml)を含むバイアルに、PdCl₂(dppf)*DCM(33mg、0.040mmol)を添加した。バイアルを密閉し、105℃で6時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、EtOAcでクエンチして、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、不純な表題化合物(48mg、46%)を黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz, (CDCl₃) δ 7.52(d, J=7.9Hz, 1H), 7.37(d, J=7.3Hz, 1H), 7.13-7.07(m, 1H), 3.28(dd, J=6.7Hz, 17.6Hz, 1H), 3.18(d, J=17.6Hz, 1H), 2.40-2.25(m, 1H), 1.90-1.78(m, 1H), 1.26(s, 12H), 1.10-0.95(m, 1H), 0.06-0.01(m, 1H)。

【1456】

ステップC. tert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(1, 1a, 6, 6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン-5-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。N₂下の4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(1, 1a, 6, 6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン-5-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(10mg、0.041mmol)、tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(15mg、0.027mmol)、Pd(Ph₃)₄(6.3mg、0.0054mmol)を含むバイアルに、K₂CO₃(54μl、0.11mmol)、続いて1, 4-ジオキサン(0.50ml)を添加した。バイアルを密閉し、混合物を90℃で7時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、修飾剤として0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、不純な表題化合物(15mg、85%)を黄色の油として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 645.3(M+H)。

【1457】

ステップD. 4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(1, 1a, 6, 6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン-5-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。DCM(1.0ml)中のtert-ブチル3-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(1, 1a, 6, 6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン-5-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(15mg、0.023mmol)の溶液に、TFA(0.50ml)を添加した。溶液を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物を、修飾剤として0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、DCM/IPA(5:1)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物(7.0mg、55%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos

10

20

30

40

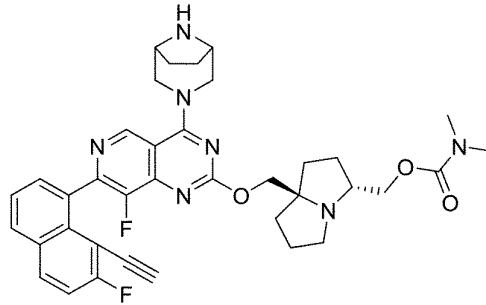
50

) : m/z 545.2 ($M+H$).

【1458】

実施例439

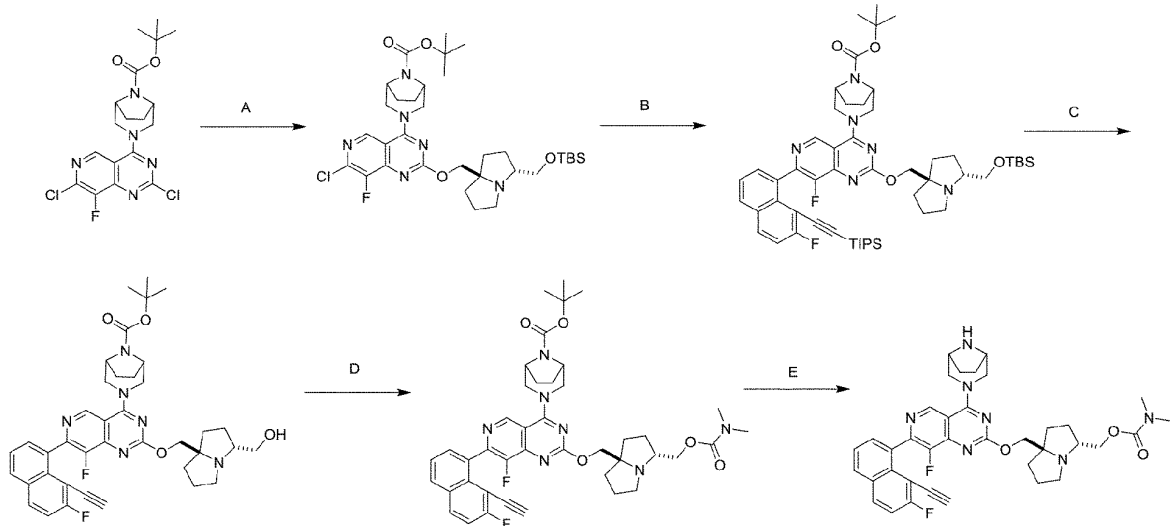
【化748】



10

((3R, 7aR) - 7a - ((4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチニル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ - 1H - ピロリジジン - 3 - イル) メチルジメチルカルバメート (トランスラセミ)

【化749】



20

30

ステップA. *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - ((3R, 7aR) - 3 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メトキシ - 7 - クロロ - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。0℃でのTHF (50mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2, 7 - ジクロロ - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (1.04g、2.42mmol) および ((3R, 7aR) - 3 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジジン - 7a (5H) - イル) メタノール (0.60g、2.1mmol) の溶液に、60%水素化ナトリウム (0.93g、2.3mmol) を添加した。混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl (50mL) でクエンチし、EtOAc (3×30mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~20%MeOH/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - ((3R, 7aR) - 3 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1H

40

50

ーピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.71g、50%収率)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 677.3(M+H)。

【1459】

ステップB.tert-ブチル(1R,5S)-3-(2-((3R,7aR)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(4mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(2-((3R,7aR)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.20g、0.29mmol)、(2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン(0.16g、0.35mmol)、メシレート[(ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(43mg、0.059mmol)、および1MK₃PO₄(0.9mL、0.9mmol)の溶液を、キャップ付きバイアルにTHF(4mL)を添加した。反応物をアルゴンでパージし、60℃まで一晩加熱した。反応を水(35mL)でクエンチし、EtOAc(3x15mL)で洗浄した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~100%EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(2-((3R,7aR)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.21g、0.21mmol、74%収率)を得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 968.5(M+H)。

【1460】

ステップC.tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3R,7aR)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(1mL)中のtert-ブチル(1R,5S)-3-(2-((3R,7aR)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロ-7-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.21g、0.21mmol)を、0℃まで冷却した。THF中の1MTBAF(0.32mL、0.32mmol)を添加した。反応物を室温まで温め、3.5時間攪拌した。溶液を水(40mL)で希釈し、DCM(3x15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0~75%(20%MeOH/DCM)/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3R,7aR)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-

d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.15g、97%収率)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 697.3(M+H)。

【1461】

ステップD. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((3R, 7aR)-3-((ジメチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(1.5mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3R, 7aR)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50mg、0.072mmol)の溶液に、トリエチルアミン(30μL、0.22mmol)を添加し、続いて4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(22mg、0.11mmol)を添加した。反応物を室温で75分間攪拌し、THF中の2Mジメチルアミン(0.22mL、0.43mmol)を添加した。反応物を室温で75分間攪拌した。溶液を水(35mL)で希釈し、EtOAc(3x15mL)で洗浄した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、0~50%(20%MeOH/DCM)/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((3R, 7aR)-3-((ジメチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(7.1mg、13%収率)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 768.3(M+H)。

【1462】

ステップE. ((3R, 7aR)-7a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルジメチルカルバメートジヒドロクロリド。DCM(1mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((3R, 7aR)-3-((ジメチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(7.1mg、0.009mmol)の溶液に、ジオキサン(1mL)中の4M HClを添加した。室温で30分間攪拌した後、溶液を真空中で濃縮した。固体をエーテルで粉砕し、乾燥させて、((3R, 7aR)-7a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルジメチルカルバメート(6.8mg、79%)をHCl塩として得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 668.3(M+H)。

【1463】

実施例440

10

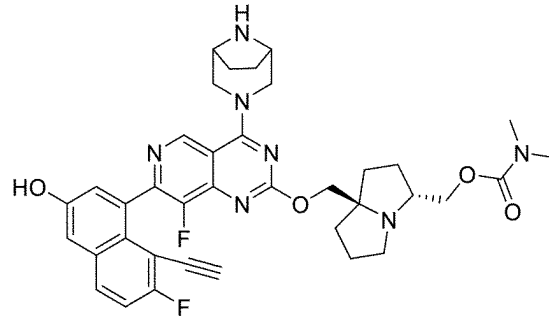
20

30

40

50

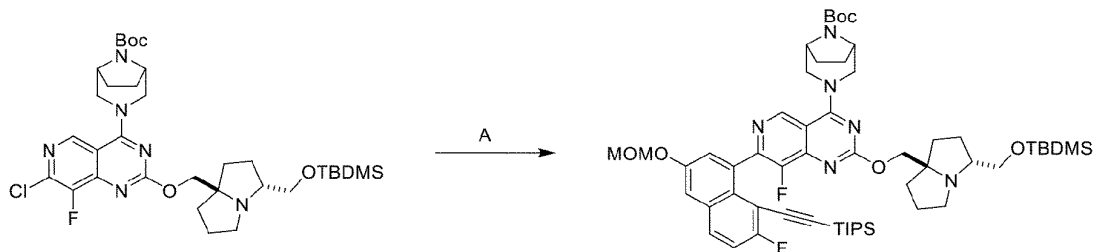
【化 7 5 0】



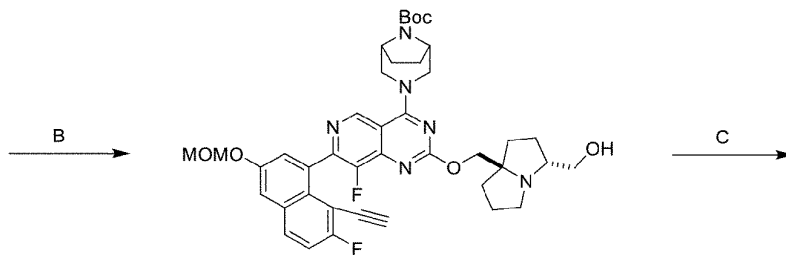
10

((3 R , 7 a R) - 7 a - ((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチニル - 7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 3 - イル) メチルジメチルカルバメート (トランスラセミ)

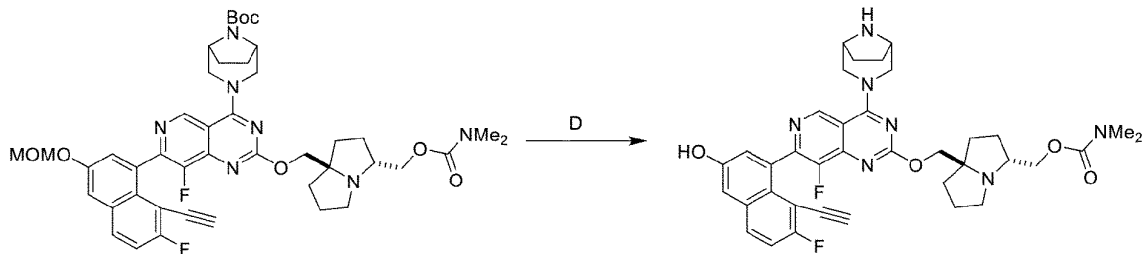
【化 7 5 1】



20



30



40

ステップA. Tert-ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (2 - ((3 R , 7 a R) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 8 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (トランスラセミ) 。 ((2 - フルオロ - 6 - (メトキシメトキシ) - 8 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボラン - 2 - イル) ナフタレン - 1 - イル) エチニル) トリイソプロピルシランを 2 - (8 - エチル - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラ

50

メチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに用いて、実施例433のステップBに従って合成し、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((3R, 7aR)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.18g, 77%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 1028.6(M+H).

【1464】

ステップB. Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3R, 7aR)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(3.0mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((3R, 7aR)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.18g, 0.17mmol)の溶液に、THF中の1Nテトラ-ブチルアンモニウムフルオリド(0.51mL, 0.51mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮して、残留物をEtOAcに入れた。水で洗浄した後、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、0~20%MeOH/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3R, 7aR)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(96mg, 74%)を得た。LCMS(MM-ES+APCI, Pos):m/z 757.3(M+H).

【1465】

ステップC. Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((3R, 7aR)-3-((ジメチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((3R, 7aR)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートおよびジメチルアミンをtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートおよびメチルアミンの代わりに用いて、実施例433のステップDに従って合成し、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((3R, 7aR)-3-((ジメチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ

10

20

30

40

50

【3.2.1】オクタン-8-カルボキシレート (28mg、56%)を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 828.4 (M+H).

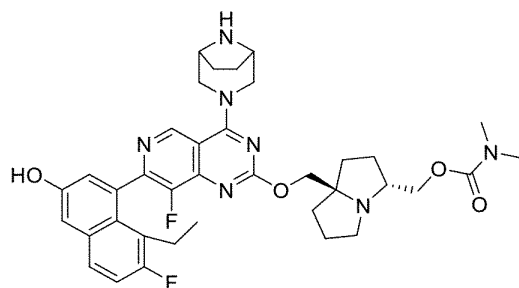
【1466】

ステップD. ((3R, 7aR)-7a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルジメチルカルバメート。Tert-ブチル(1R, 5S)-3-(2-((3R, 7aR)-3-((ジメチルカルバモイル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (28mg、0.034mmol)を、DCM (1.0mL)に溶解した。HCl (1.0mL、ジオキサン中4N)を添加し、懸濁液を室温で30分間攪拌した。真空中で濃縮した後、残留物を、修飾剤として0.1% TFAを用いる5~50% MeCN/H₂Oで溶出する分取HPLCによって精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥させ、((3R, 7aR)-7a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルジメチルカルバメート (17mg、55%)をTFA塩として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 684.3 (M+H).

【1467】

実施例441

【化752】



((3R, 7aR)-7a-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルジメチルカルバメート (トランスラセミ)

10

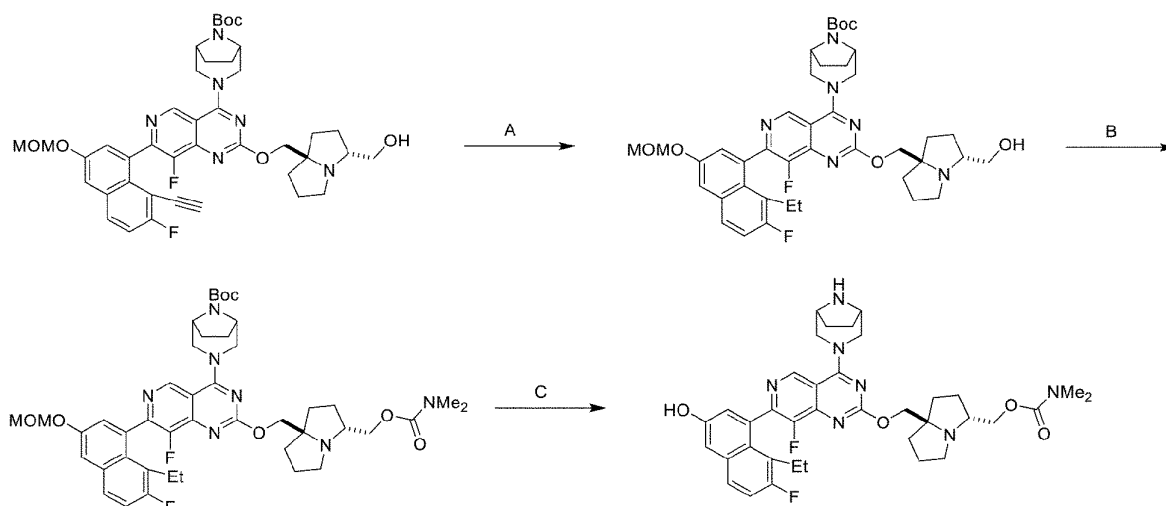
20

30

40

50

【化 7 5 3】



ステップA. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3*R*, 7*aR*) - 3 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。 *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3*R*, 7*aR*) - 3 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (実施例 4 4 0 のステップ A ~ B に従って合成した、67 mg、0.089 mmol) を、MeOH (3.0 mL) に溶解した。混合物をアルゴンで脱気した。10% Pd(OH)₂/カーボンを添加した。懸濁液を水素でパージし、混合物を2時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3*R*, 7*aR*) - 3 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (67 mg、100%) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 761.4 (M+H)。

【1468】

ステップB. *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 - ((3*R*, 7*aR*) - 3 - ((ジメチルカルバモイル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) - 7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3*R*, 7*aR*) - 3 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートを *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチル - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((3 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1*H* - ピロリジジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3 - *d*] ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートおよびジメチルアミンの代わりに用いて、実施例 4 3 3 のステップ D に従って合成し、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (2 -

(((3 R , 7 a R) - 3 - (((ジメチルカルバモイル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1 H-ピロリジジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) - 7 - (8 -エチル-7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 8 -フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン-4-イル) - 3 , 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-8 -カルボキシレート (3 4 m g 、 4 6 %) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 832.4 (M+H) .

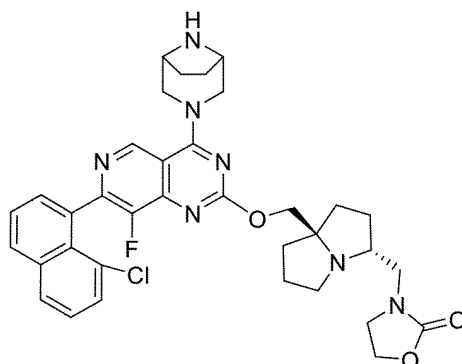
【1469】

ステップC. ((3 R , 7 a R) - 7 a - (((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3-イル) - 7 - (8 -エチル-7-フルオロ-3 -ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 8 -フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1 H-ピロリジジン-3-イル) メチルジメチルカルバメートビス (2 , 2 , 2 -トリフルオロアセテート) 。tert-ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (2 - (((3 R , 7 a R) - 3 - (((ジメチルカルバモイル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1 H-ピロリジジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) - 7 - (8 -エチル-7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 8 -フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン-4-イル) - 3 , 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-8 -カルボキシレートをtert-ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (2 - (((3 R , 7 a R) - 3 - (((ジメチルカルバモイル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1 H-ピロリジジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) - 7 - (8 -エチル-7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 8 -フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン-4-イル) - 3 , 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-8 -カルボキシレートの代わりに用いて、実施例440のステップDに従って合成し、((3 R , 7 a R) - 7 a - (((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3-イル) - 7 - (8 -エチル-7-フルオロ-3 -ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 8 -フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1 H-ピロリジジン-3-イル) メチルジメチルカルバメート (1 8 m g 、 4 8 %) を得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 688.3 (M+H) .

【1470】

実施例442

【化754】



3 - (((3 R , 7 a R) - 7 a - (((4 - (3 , 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3-イル) - 7 - (8 -クロロナフタレン-1-イル) - 8 -フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1 H-ピロリジジン-3-イル) メチル) オキサゾリジン-2-オン (トランスラセミ)

10

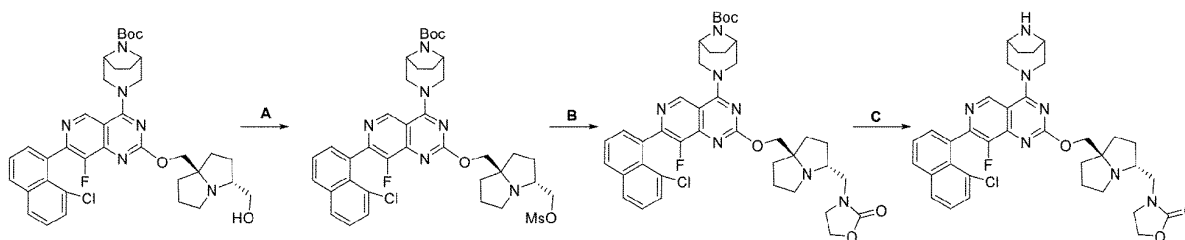
20

30

40

50

【化 7 5 5】



ステップA. *tert*-ブチル 3- (7- (8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2- (((3R, 7aR) -3- ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのDCM (1. 6mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2- (((3R, 7aR) -3- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (0. 11g、0. 16mmol、実施例405のステップA~Bに従って合成した) の溶液に、Et₃N (33μL、0. 24mmol)、続いて塩化メシル (19μL、0. 24mmol) を添加した。溶液を室温まで温め、室温で15分間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃ (飽和) で洗浄した。溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗表題化合物 (116mg、95%) を白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 767. 3 (M+H)。

【1471】

ステップB. *tert*-ブチル 3- (7- (8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2- (((3R, 7aR) -3- ((2-オキソオキサゾリジン-3-イル) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。DMA (0. 40mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 5S) -3- (7- (8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2- (((3R, 7aR) -3- ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (30mg、0. 039mmol) およびオキサゾリジン-2-オン (17mg、0. 20mmol) の溶液に、NaH (7. 8mg、0. 20mmol) を添加した。混合物を80℃で15時間攪拌し、室温まで冷却し、修飾剤として0. 1% TFAを用いる0~95% CH₃CN / H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃ (飽和) で中和し、DCMで抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 (6. 0mg、20%) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos) : m/z 758. 3 (M+H)。

【1472】

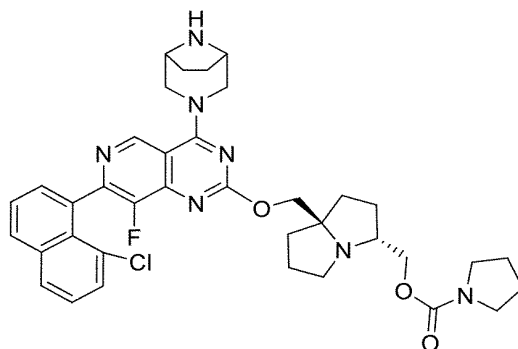
ステップC. 3- (((3R, 7aR) -7a- ((4- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -7- (8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル) メチル) オキサゾリジン-2-オンビス (2, 2, 2-トリフルオロアセテート)。DCM (1. 0mL) 中の *tert*-ブチル 3- (7- (8-クロロナフタレン-1-イル) -8-フルオロ-2- (((3R, 7aR) -3- ((2-オキソオキサゾリジン-3-イル) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a (5H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-

ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (6 mg、0.0079 mmol) の溶液に、TFA (0.50 ml) を添加した。溶液を室温で35分間攪拌し、濃縮して、残留物を、修飾剤として0.1% TFAを用いる0~95% CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせて、凍結乾燥させ、TFA塩として表題化合物 (2.0 mg、29%) を得た。LCMS (MM-ES + API, Pos) : m/z 658.3 (M+H) .

【1473】

実施例443

【化756】



10

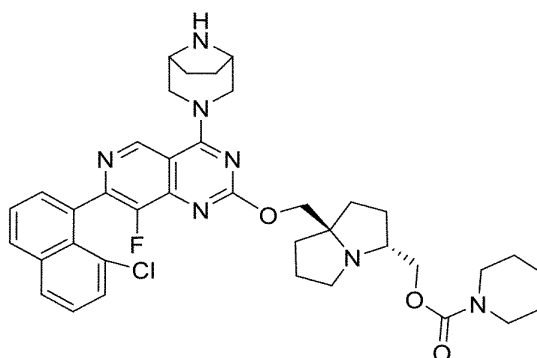
((3R, 7aR) - 7a - ((4 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン-1-イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル) メチルピロリジン-1-カルボキシレート (トランスラセミ)

ステップAにおいて、ピロリジンをモルホリンの代わりに用いて実施例445に従って合成し、表題化合物 (6.0 mg、53%) を白色固体として得た。LCMS (MM-ES + API, Pos) : m/z 686.3 (M+H) .

【1474】

実施例444

【化757】



20

30

((3R, 7aR) - 7a - ((4 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン-1-イル) - 8 - フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル) メチルピペリジン-1-カルボキシレート (トランスラセミ)

ステップAにおいて、ピペリジンをモルホリンの代わりに用いて実施例445に従って合成し、表題化合物 (8.0 mg、44%) を白色固体として得た。LCMS (MM-ES + API, Pos) : m/z 700.3 (M+H) .

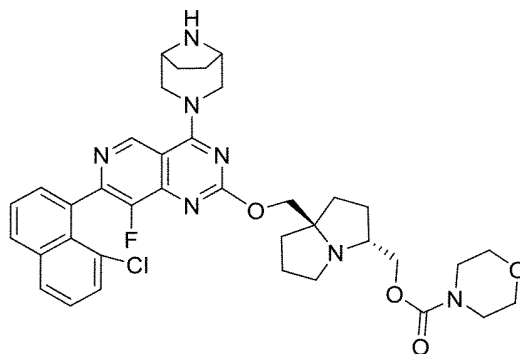
【1475】

実施例445

40

50

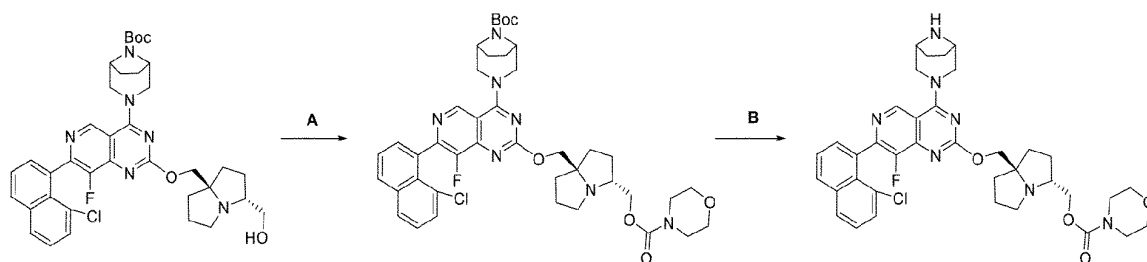
【化 7 5 8】



10

((3 R , 7 a R) - 7 a - (((4 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ
ン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 ,
3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジジン -
3 - イル) メチルモルホリン - 4 - カルボキシレート

【化 7 5 9】



20

ステップ A . ((3 R , 7 a R) - 7 a - (((4 - (8 - (t e r t - ブトキシカル
ボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - ク
ロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル
) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 3 - イル) メチルモルホリン -
4 - カルボキシレート。室温での T H F (2 . 0 m l) 中の t e r t - ブチル (1 R , 5
S) - 3 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((3 R
, 7 a R) - 3 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジジン - 7 a (5 H
) - イル) メトキシ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビ
シクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (6 9 m g 、 0 . 1 0 m m o l 、
実施例 4 0 5 のステップ A ~ B に従って合成した) および E t 3 N (5 6 μ l 、 0 . 4 0
m m o l) の溶液に、4 - ニトロフェニルカルボノクロリデート (4 0 m g 、 0 . 2 0 m
m o l) を添加した。溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 3 つの等しい部分に分割し
た。1 部分をモルホリン (0 . 0 2 6 m l 、 0 . 0 3 0 m m o l) で、室温で 1 時間処理
した。混合物を、修飾剤として 0 . 1 % T F A を用いる 0 ~ 9 5 % C H 3 C N / H 2 O で
溶出する分取 C 1 8 H P L C によって精製した。所望の画分を合わせ、N a H C O 3 (飽和) で塩基性化し、E t O A c で抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、
N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 (1 0 m g 、 4 2 %) を白色の固体とし
て得た。L C M S (M M - E S + A P C I , P o s) : m / z 8 0 2 . 3 (M + H) .
【 1 4 7 6 】

30

40

ステップ B . ((3 R , 7 a R) - 7 a - (((4 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 .
2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオ
ロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ - 1 H -
ピロリジジン - 3 - イル) メチルモルホリン - 4 - カルボキシレート。D C M (1 . 0 m
l) 中の ((3 R , 7 a R) - 7 a - (((4 - (8 - (t e r t - ブトキシカルボニル)
) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - クロロナ

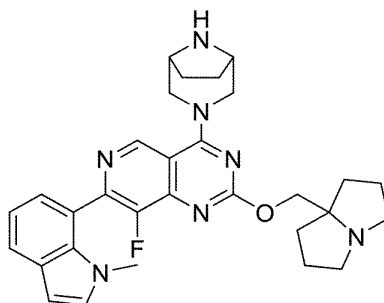
50

フタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-3-イル)メチルモルホリン-4-カルボキシレート(10mg、0.012mmol)の溶液に、TFA(0.50ml)を添加した。溶液を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物を、修飾剤として0.1%TFAを用いる0~95%CH₃CN/H₂Oで溶出する分取C18 HPLCによって精製した。所望の画分を合わせ、NaHCO₃(飽和)で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物(8.0mg、91%)を白色の固体として得た。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 702.3(M+H)。

【1477】

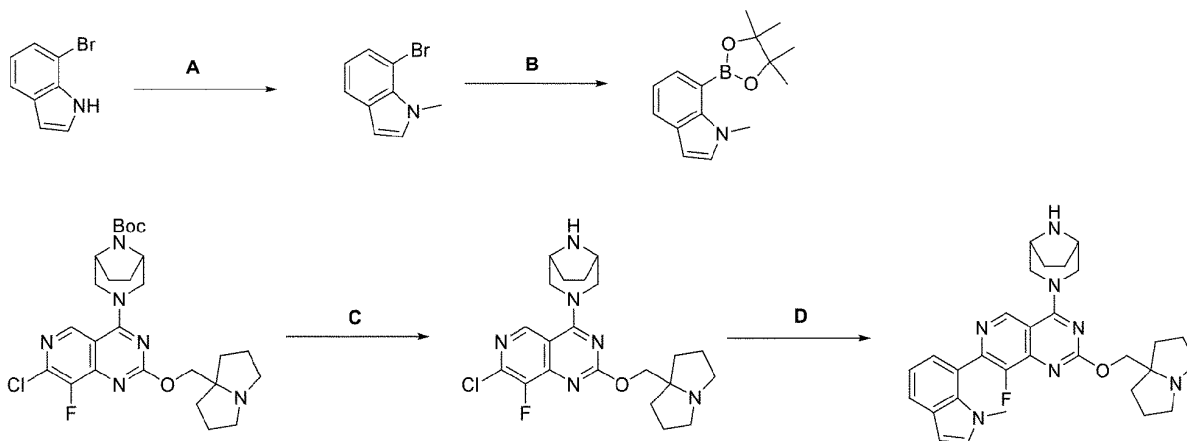
実施例446

【化760】



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(1-メチル-1H-インドール-7-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化761】



ステップA. 7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール。7-ブロモ-1H-インドール(0.50g、2.6mmol)を、攪拌棒およびセプタムを備えた丸底フラスコに添加した。丸底フラスコを、乾燥THF(9mL)を添加する前に、脱気しN₂で3回パージした。丸底フラスコを0℃まで冷却し、60%NaH(0.15g、3.8mmol)を少しずつ添加した。反応物を室温まで温め、30分間攪拌した。丸底フラスコを0℃まで冷却し、ヨードメタン(0.21mL、3.3mmol)を滴下で添加した。反応物を室温まで温めた。水を0℃で添加し、反応混合物をDCMで抽出した。DCM層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中0~10%EtOAc)により精製して、7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール(0.41g、72%)を白色の固体として得た。1H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.54(dd, J=7.8, 0.9Hz, 1H), 7.35(d

d, $J=7.6, 0.7\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.17 (s, 3H).

【1478】

ステップB. 1-メチル-7-(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-インドール. 7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール (0.11 g, 0.50 mmol)、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) (0.38 g, 1.5 mmol)、PdCl₂(dppf) (37 mg, 0.05 mmol)、およびKOAc (0.15 g, 1.5 mmol)を、攪拌棒およびセプタムキャップを備えたバイアルに添加した。バイアルを、ジオキサン (3 mL) を添加する前に脱気し、N₂で3回パージした。バイアルを15分間N₂でスパージし、反応物を95℃まで2時間加熱した。反応物をDCMで希釈し、セライトプラグを通して濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、修飾剤として0.1% TFAを用いる0~100% MeCN/水で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を合わせて、Et₂Oで希釈し、飽和NaHCO₃、続いて水で洗浄した。Et₂O層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-メチル-7-(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-インドール (75 mg, 59%) を淡い茶色の固体として得た。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 258.3 (M+H).

10

【1479】

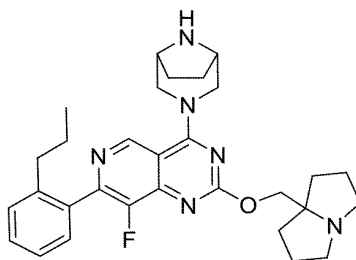
ステップCおよびD. 1-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールを1-エチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの代わりに用いて、実施例427のステップC~Dに従って合成した。(9.5 mg, 32%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 528.3 (M+H).

20

【1480】

実施例447

【化762】



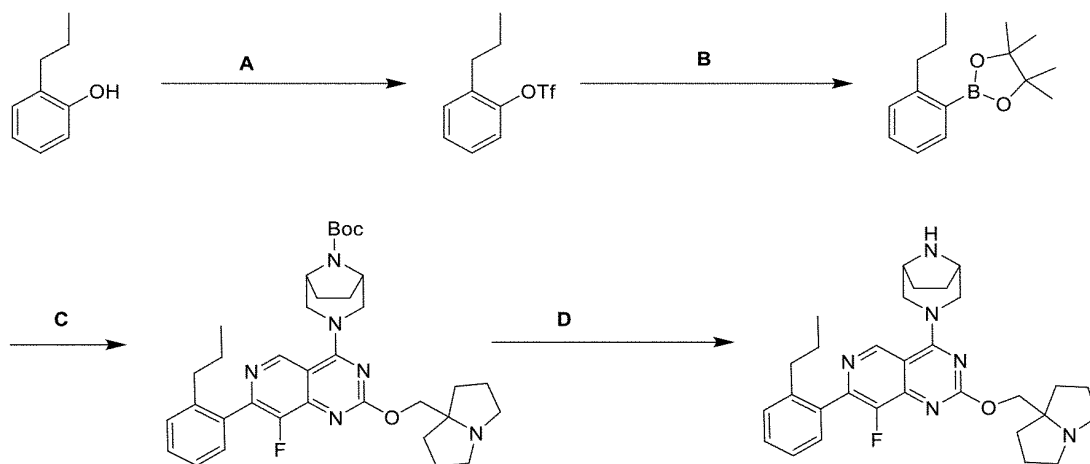
30

4-((1R,5S)-3,8-giaza[3.2.1]octan-3-yl)-8-fluoro-7-(2-propylphenyl)-2-((tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl

40

50

【化 7 6 3】



ステップ A. 2-プロピルフェニルトリフルオロメタンスルホネート。DCM (40 mL) 中の 2-プロピルフェノール (2 g、14.7 mmol、1.0 当量) の溶液に、DIEA (5.69 g、44.1 mmol、7.67 mL、3.0 当量) および Trf_2O (6.21 g、22.0 mmol、3.63 mL、1.5 当量) を添加した。混合物を -40°C で 2 時間撹拌した。完了後、混合物を H_2O (50 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 1 ~ 40 / 1) によって精製して、表題化合物 (2.8 g、71% 収率) を得た。無色の油; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.53 – 7.26 (m, 4H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1481】

ステップ B. 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-プロピルフェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン。ジオキサン (5 mL) 中の 2-プロピルフェニルトリフルオロメタンスルホネート (300 mg、1.12 mmol、1.0 当量)、 Pin_2B_2 (567 mg、2.24 mmol、2.0 当量)、KOAc (329 mg、3.36 mmol、3.0 当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (81.8 mg、111 μmol 、0.1 当量) の混合物を脱気し、 N_2 で 3 回パージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下で、 110°C で 1 時間撹拌した。完了後、反応物を H_2O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル) によって精製して、表題化合物 (198 mg、72% 収率) を得た。茶色の油。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ = 7.77 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1482】

ステップ C. tert-ブチル 3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-プロピルフェニル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。トルエン (1 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ

〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレート (60 mg、113 μmol 、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-プロピルフェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン (55.4 mg、225 μmol 、2.0当量)、 K_3PO_4 (H_2O 中1.5 M、225 μL 、3.0当量)、 A Phos Pd G3 (7.15 mg、11.3 μmol 、0.1当量)の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下で、90℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を H_2O (5 mL)に添加し、次いで、酢酸エチル (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (水 (0.1%ギ酸) / アセトニトリル) によって精製して、表題化合物 (54 mg、67%収率)を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 617.4.

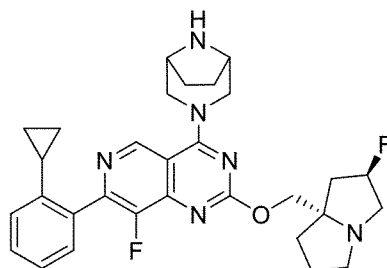
〔1483〕

ステップD. 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(2-プロピルフェニル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン。CH₃CN (1 mL)中の3-(8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)-7-(2-プロピルフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (54 mg、87.5 μmol 、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、1 mL、45.7当量)を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を減圧下で直接濃縮した。次いで、残留物をMeOH (1 mL)で希釈し、pHを飽和 Na_2CO_3 溶液で約8に調整した。混合物を、分取HPLC (カラム: Shim-pack C18 150×25×10 μm 、移動相: [水 (0.225%FA) - ACN]、B%: 12%~32%、10分)によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させ、表題化合物 (23.4 mg、44%収率、1.8 FA)を得た。黄色の固体; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.14 (s, 1H), 7.53 - 7.25 (m, 4H), 4.78 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.88 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.57 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.41 - 1.89 (m, 12H), 1.56 - 1.40 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1] : 517.3.

〔1484〕

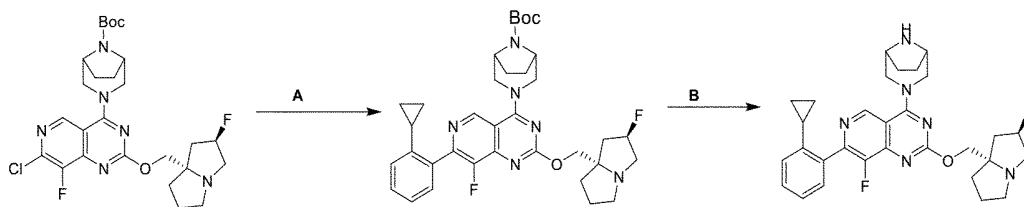
実施例448

〔化764〕



4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化 7 6 5】



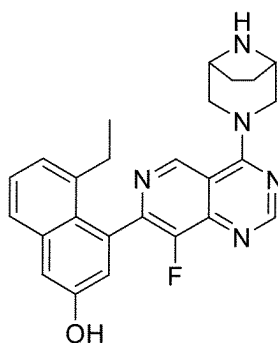
ステップA. (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (2 mL) 中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (170 mg、309 μmol、1.0 当量)、K₃PO₄ (1.5 M、617 μL、3.0 当量)、および(2-シクロプロピルフェニル)ボロン酸 (90.0 mg、556 μmol、1.80 当量) の溶液に、Ad2nBuP Pd G3 (cataCXium (登録商標) APd G3) (22.5 mg、30.9 μmol、0.10 当量) を添加した。混合物を60℃で2時間攪拌した。完了したら、反応混合物を水 (5 mL) に添加し、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、0.1%ギ酸条件) によって精製して、表題化合物 (150 mg、76%収率) を得た。黄色の固体；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.04 (s, 1H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.40–5.18 (m, 1H), 4.62–4.50 (m, 2H), 4.47–4.32 (m, 2H), 4.27 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.80–3.53 (m, 2H), 3.32–3.11 (m, 3H), 3.03–2.94 (m, 1H), 2.37–2.15 (m, 3H), 1.91–1.82 (m, 2H), 1.81–1.67 (m, 6H), 1.53 (s, 9H), 0.82–0.75 (m, 2H), 0.67–0.59 (m, 2H)；LCMS [ESI, M+1, M+23] : 633.2, 655.2.

【1485】

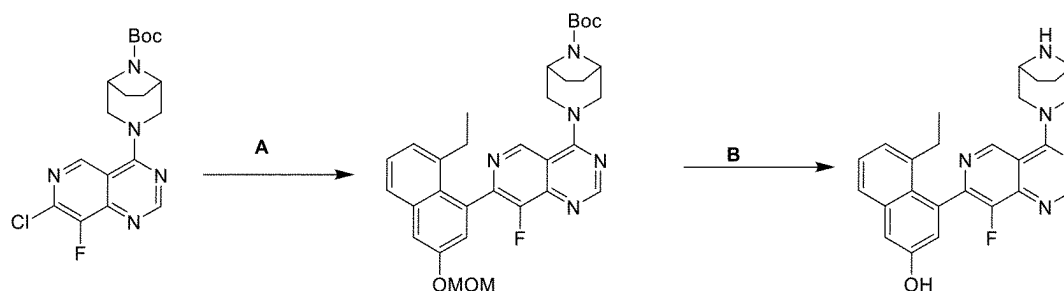
ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-7-(2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン。MeCN (1 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-シクロプロピルフェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (130 mg、205 μmol、1.0 当量) の溶液に、HCl・ジオキサン (4 M、3.0 mL、58.4 当量) を添加した。混合物を15℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を水 (5 mL) に添加し、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム：Waters Xbridge 150×25 mm× 5 μm、移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]、B% : 28%~58%、8分) によって精製し、表題化合物 (48.9 mg、45%収率) を得た。白い固体；SFC分析：カラム：Chiralcel OD-3 50×4.6 mm ID、3 μm、移動相：CO₂については相A、およびMeOH+CANについては相B (0.05% DEA)；勾配溶出：CO₂中60% MeOH+ACN (0.05% DEA)、流量：3 mL/分；検出器：PD

【 1 4 8 6 】

【化 7 6 6】



【化 7 6 7】



ステップA. (1R, 5S) -tert-ブチル3-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン(3.00mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(100mg、254μmol、1当量)、2-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(113mg、330μmol、1.3当量)、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+) ;ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン;メタンスルホネート(18.5mg、25.4μmol、0.1当量)、およびK₃PO₄(1.5M、508μL、3当量)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下で、100℃で1.5時間攪拌した。混合物を水(20.0mL)で希釈し、酢酸エチル(3×5.00mL)で抽

出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮し、分取-TLC（酢酸エチル／石油エーテル＝2：1）によって精製して、表題化合物（110mg、60%収率）を得た。黄色の固体。LCMS [ESI, M+1] : 574.3.

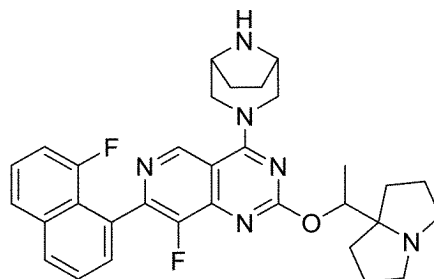
【1487】

ステップB. 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン。HCl/EtOAc (4M, 1.00mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(100mg、174 μmol 、1当量)の溶液を、20℃で1時間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NaHCO_3 (20.0mL)でpH約8に調整し、酢酸エチル(3×10.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。混合物を真空下で濃縮して、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge BEH C18 100×25mm×5 μm 、移動相：[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]、B%：25%～55%、10分)により精製して、表題化合物(20.7mg、27%収率)を得た；白色の固体； ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =9.90 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.53 (d, J=10.4Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 0.79 (t, J=7.2Hz, 3H)； ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 9.16 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.01Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.26-2.04 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.2Hz, 3H). LCMS [ESI, M+1] : 430.3.

【1488】

実施例450

【化768】



4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(1-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)エトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン

10

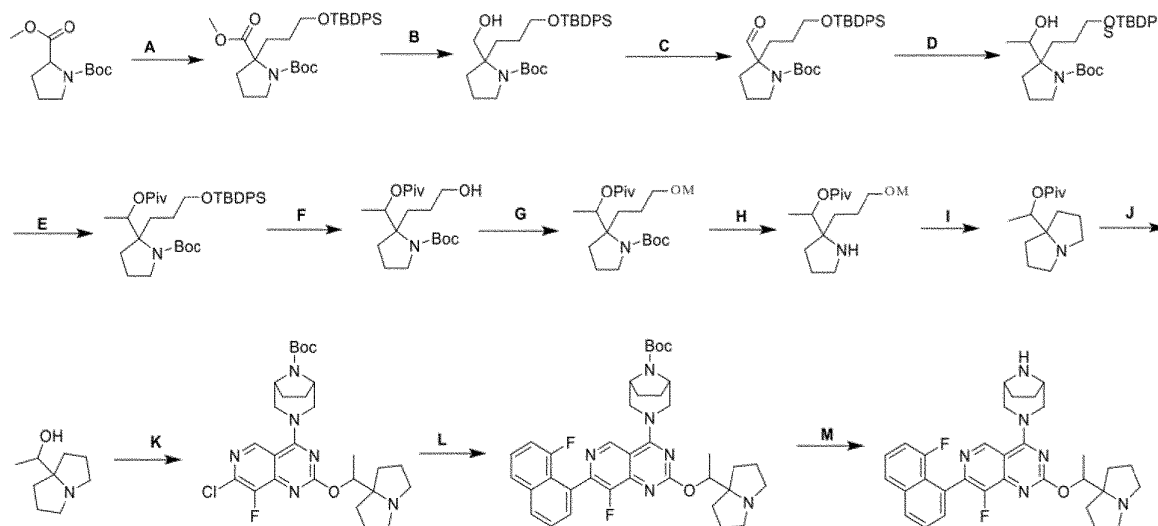
20

30

40

50

【化 7 6 9】



ステップA. 1-tert-ブチル2-メチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート。THF (200 mL) 中の1-(tert-ブチル)2-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (10.0 g、43.6 mmol、1.0 当量) の溶液に、LDA (2.0 M、26.2 mL、1.20 当量) を添加した。混合物を-70℃で1時間攪拌した。反応混合物に、(3-ブロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジフェニルシラン (16.5 g、43.6 mmol、1.0 当量) を-70℃で添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物をH₂O (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル1/0~1/1) によって精製して、表題化合物 (9.50 g、41% 収率) を得た。黄色の油；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.71-7.62 (m, 4H), 7.48-7.33 (m, 6H), 3.78-3.57 (m, 6H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.34-2.05 (m, 2H), 2.03-1.69 (m, 4H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 9H), 1.11-1.02 (m, 9H)。LCMS [ESI, M-99]: 426.1。

【1489】

ステップB. tert-ブチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート。THF (100 mL) 中の1-tert-ブチル2-メチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (5.0 g、9.51 mmol、1.0 当量) の溶液に、LiAlH₄ (1.08 g、28.5 mmol、3.0 当量) をN₂ 雰囲気下で、-40℃で30分間少しずつ添加し、混合物を-40℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を飽和Na₂SO₄ 水溶液 (10 mL) により0℃でクエンチした。混合物をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (4.2 g、88% の収率) を得た。白い固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.65-7.55 (m, 4H), 7.49-7.38 (m, 6H), 4.78-4.63 (m, 1H), 3.71-3.47 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.42 (m, 7H), 1.34 (d, J=7.6 Hz, 9H), 0.98 (d, J=3.2 Hz, 9H)。LCMS [ESI, M-99, M+1]: 398.4, 498.3。

【1490】

ステップC. tert-ブチル2-(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オ

10

20

30

40

50

キシ) プロピル) - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート。DCM (20 mL) 中のtert-ブチル2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g、2.01 mmol、1.0 当量) の溶液に、(1, 1-ジアセトキシ-3-オキソ-1, 2-ベンズヨードキソール-1-イル) アセテート (1.28 g、3.01 mmol、1.5 当量) を0℃で添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 20/1~8/1) によって精製して、表題化合物 (0.85 g、85% 収率) を得た。無色の油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (br d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.48-7.39 (m, 6H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.86-1.41 (m, 7H), 1.39-1.27 (m, 9H), 0.99 (d, J = 4.8 Hz, 9H)。LCMS [ESI, M-99] : 396.1.

[1491]

ステップD. tert-ブチル2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - (1-ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート。THF (10 mL) 中のtert-ブチル2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.8 g、1.61 mmol、1.0 当量) の混合物に、ブromo (メチル) マグネシウム (3 M、5.38 mL、10 当量) を-60℃で添加し、混合物を1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 50/1~3/1) によって精製して、表題化合物 (0.8 g、97% 収率) を得た。無色の油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.63-7.57 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 6H), 4.71-4.59 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.96-1.39 (m, 7H), 1.36-1.30 (m, 9H), 0.99 (d, J = 4.4 Hz, 9H), 0.94-0.86 (m, 3H)。

[1492]

ステップE. tert-ブチル2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - (1-(ピバロイルオキシ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート。DCM (7 mL) 中のtert-ブチル2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - (1-ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.7 g、1.37 mmol、1.0 当量)、TEA (277 mg、2.74 mmol、380 μL、2.0 当量) の混合物に、DMAP (334 mg、2.74 mmol、2.0 当量) および2, 2-ジメチルプロパノイルクロリド (247 mg、2.05 mmol、1.5 当量) をN₂雰囲気下で、0℃で添加した。次いで、混合物を15℃まで温め、12時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル] によって精製して、表題化合物を (530 mg、65% 収率) を得た。黄色の油；LCMS [ESI, M-99] : 496.5。

[1493]

ステップF. tert-ブチル2-(3-ヒドロキシプロピル) - 2 - (1-(ピバロイルオキシ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート。THF (20 mL) 中のtert-ブチル2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル) - 2 - (1-(ピバロイルオキシ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.9 g、3.19 mmol、1.0 当量) の溶液に、TBAF (THF中1 M、9.57 mL、

3.0当量)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20 mL)を抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1)によって精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル]によってさらに精製して、表題化合物(800 mg、70%収率)を得た。黄色い油。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ=5.62–5.45 (m, 1H), 3.72–3.32 (m, 4H), 2.41–2.13 (m, 1H), 2.03–1.91 (m, 1H), 1.88–1.71 (m, 3H), 1.61–1.41 (m, 12H), 1.22–1.15 (m, 9H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

10

【1494】

ステップG. tert-ブチル2-(3-((メチルスルホニル)オキシ)プロピル)-2-(1-(ピバロイルオキシ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシレート。DCM(10 mL)中のtert-ブチル2-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(1-(ピバロイルオキシ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(800 mg、2.24 mmol、1.0当量)の溶液に、TEA(452 mg、4.48 mmol、622 μL、2.0当量)およびMsCl(307 mg、2.69 mmol、207 μL、1.2当量)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、DCM(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~3/1)によって精製して、表題化合物(900 mg、92%収率)を得た。黄色い油。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ=5.64–5.47 (m, 1H), 4.30–4.15 (m, 2H), 3.62–3.34 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.41–2.06 (m, 2H), 1.90–1.64 (m, 6H), 1.55–1.41 (m, 9H), 1.22–1.16 (m, 9H), 1.11 (dd, J=2.0, 6.4 Hz, 3H)。

20

【1495】

ステップH. 1-(2-(3-((メチルスルホニル)オキシ)プロピル)ピロリジン-2-イル)エチルピバレート。MeCN(5 mL)中のtert-ブチル2-(3-((メチルスルホニル)オキシ)プロピル)-2-(1-(ピバロイルオキシ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(900 mg、2.07 mmol、1.0当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4 M、5.17 mL、10当量)を添加した。混合物を10℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、表題化合物(760 mg、HCl)を得、これを精製せずに次のステップで使用した。白い固体。

30

【1496】

ステップI. 1-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)エチルピバレート。MeCN(10 mL)中の1-(2-(3-((メチルスルホニル)オキシ)プロピル)ピロリジン-2-イル)エチルピバレート(760 mg、2.27 mmol、1.0当量)の溶液に、K₂CO₃(1.57 g、11.3 mmol、5.0当量)を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(400 mg、74%収率)を得、これを精製せずに次のステップで使用した。黄色い油。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ=4.73 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.06–2.88 (m, 2H), 2.72–2.52 (m, 2H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.86–1.64 (m, 5H), 1.57–1.43 (m, 2H), 1.24–1.14 (m, 12H)。

40

【1497】

ステップJ. 1-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)エタノール。MeOH(4.2 mL)およびH₂O(1.4 mL)中の1-(ヘキサヒドロ-1H-ピロ

50

リジジン-7a-イル) エチルピバレートに、NaOH (58.5 mg、1.46 mmol、1.0 当量) を添加した。混合物を 60 °C で 12 時間攪拌した。完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を DCM (1 mL) で希釈した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物 (163 mg、72 % 収率) を得た。淡い黄色の油。

【1498】

ステップ K. (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(1-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。ジオキサン (15 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) -3-(2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (844 mg、1.97 mmol、2.0 当量) および 1-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル) エタノール ((153 mg、985 μmol、1.0 当量) の溶液に、4

【数 4】

Å

分子篩 (844 mg) および DIPEA (637 mg、4.93 mmol、858 μL、5.0 当量) を 20 °C で添加し、懸濁液を 95 °C で 16 時間攪拌した。完了後、懸濁液を濾過した。濾液を逆相フラッシュクロマトグラフィー (0.1 % FA 条件) によって精製して、表題化合物 (285 mg、52 % 収率) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.84 (s, 1H), 5.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.66-4.48 (m, 2H), 4.37 (br d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.70 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 5H), 1.81-1.59 (m, 5H), 1.58-1.43 (m, 9H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS [ESI, M+1]: 547.2.

【1499】

ステップ L. (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(8-フルオロ-7-(8-フルオロナフタレン-1-イル) -2-(1-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。THF (1 mL) 中の (1R, 5S) -tert-ブチル 3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-(1-(ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル) エトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (80 mg、146 μmol、1.0 当量)、2-(8-フルオロ-1-ナフチル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (59.7 mg、219 μmol、1.5 当量)、K₃PO₄ (1.5 M、292 μL、3.0 当量)、[2-(2-アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1+) ; ビス (1-アダマンチル) -ブチル-ホスファン; メタンスルホネート (10.6 mg、14.6 μmol、0.1 当量) の混合物を脱気し、N₂ で 3 回パージし、次いで、混合物を N₂ 雰囲気下で、60 °C で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を 20 °C で水 (2 mL) によりクエンチし、次いで酢酸エチル (3 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (0.1 % FA 条件) によって精製して、表題化合物 (63 mg、63 % 収率) を得た。黄色の固体。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.01 (s, 1H), 7.99 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.44 (dt, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 5.26 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.69-4.27 (m

, 4 H), 3.81–3.49 (m, 2 H), 3.16–2.96 (m, 2 H), 2.73–2.59 (m, 2 H), 2.19–2.06 (m, 2 H), 2.00–1.93 (m, 2 H), 1.90–1.73 (m, 6 H), 1.70–1.56 (m, 2 H), 1.53 (s, 9 H), 1.44–1.36 (m, 3 H).

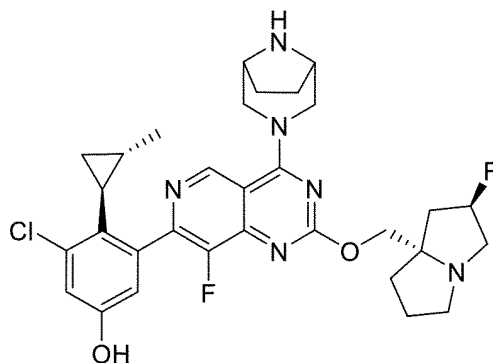
【1500】

ステップM. 4 – ((1R, 5S) – 3, 8 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 3 – イル) – 8 – フルオロ – 7 – (8 – フルオロナフタレン – 1 – イル) – 2 – (1 – (ヘキサヒドロ – 1H – ピロリジジン – 7a – イル) エトキシ) ピリド [4, 3 – d] ピリミジン。CH₃CN (2 mL) 中の (1R, 5S) – tert – ブチル 3 – (8 – フルオロ – 7 – (8 – フルオロナフタレン – 1 – イル) – 2 – (1 – (ヘキサヒドロ – 1H – ピロリジジン – 7a – イル) エトキシ) ピリド [4, 3 – d] ピリミジン – 4 – イル) – 3, 8 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 8 – カルボキシレート (63 mg、95.9 μmol、1.0 当量) の溶液に、HCl · ジオキサン (4 M、1 mL、41.7 当量) を 0 °C で添加し、混合物を N₂ 下で、0 °C で 30 分間攪拌した。完了後、反応混合物を 30 °C 未満の減圧下で濃縮し、次いで飽和 NaHCO₃ 溶液で pH 約 8 に塩基性化した。混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini – NX C18 75 × 30 mm × 3 μm、移動相: [水 (0.225 % FA) – ACN]、B% : 15 % ~ 25 %、9 分) によって精製した。画分を収集し、飽和 NaHCO₃ 溶液で pH 約 8 に塩基性化し、次いで DCM (3 × 5 mL) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、凍結乾燥させて、表題化合物 (12.0 mg、22 % 収率) を得た。白い固体。¹H NMR (400 MHz, メタノール – d₄) δ = 9.05 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.57–7.48 (m, 1 H), 7.20 (dd, J = 7.2, 13.2 Hz, 1 H), 5.21 (dd, J = 4.8, 6.0 Hz, 1 H), 4.70–4.53 (m, 2 H), 3.75–3.64 (m, 4 H), 3.19–2.98 (m, 2 H), 2.79–2.68 (m, 2 H), 2.30–2.19 (m, 1 H), 2.12–2.00 (m, 1 H), 1.97–1.62 (m, 10 H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). ¹⁹F NMR (400 MHz, メタノール – d₄) δ = –115.18, –141.14. LCMS [ESI, M+1] : 557.2.

【1501】

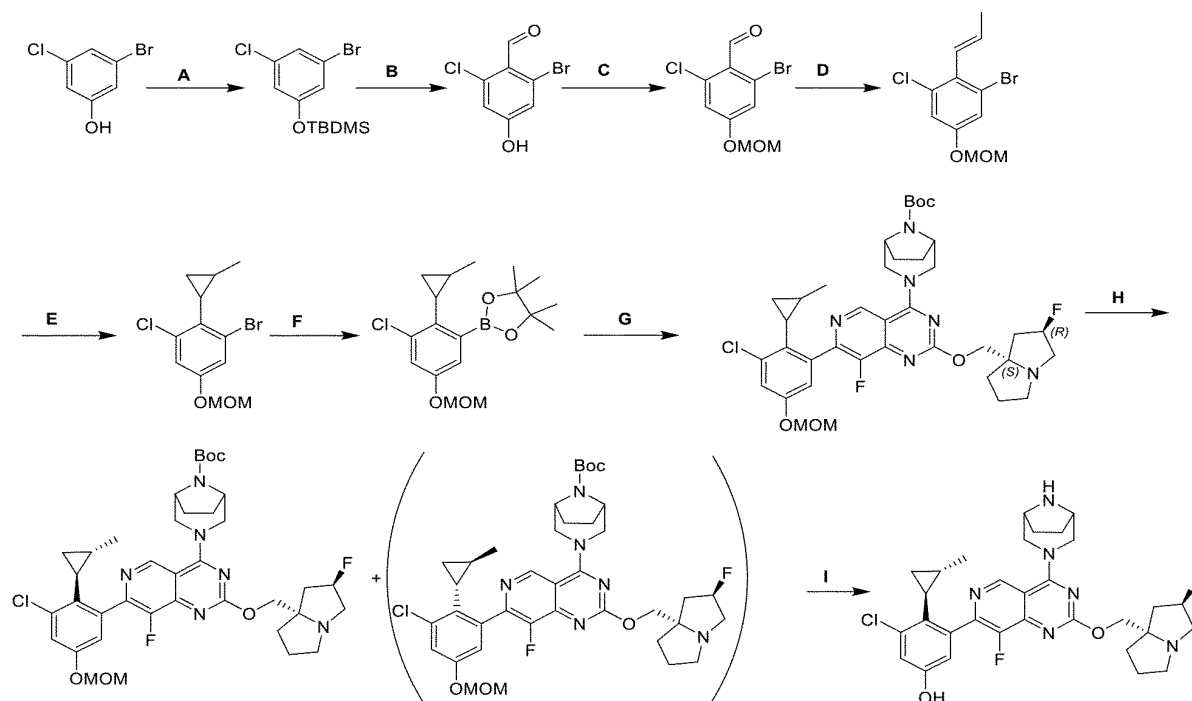
実施例 451

【化 770】



3 – (4 – ((1R, 5S) – 3, 8 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 3 – イル) – 8 – フルオロ – 2 – ((2R, 7aS) – 2 – フルオロテトラヒドロ – 1H – ピロリジジン – 7a (5H) – イル) メトキシ) ピリド [4, 3 – d] ピリミジン – 7 – イル) – 5 – クロロ – 4 – ((1S, 2S) – 2 – メチルシクロプロピル) フェノール

【化 7 7 1】



ステップA. (3-ブロモ-5-クロロフェノキシ)-tert-ブチルジメチルシラン。DMF (100 mL) 中の3-ブロモ-5-クロロフェノール (10.0 g、48.2 mmol、1.0 当量) およびイミダゾール (7.22 g、106 mmol、2.2 当量) の混合物に、TBDMSCl (7.99 g、53.0 mmol、6.50 mL、1.1 当量) を0 °Cで添加した。混合物を25 °Cで15時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル (110 mL) で希釈し、水 (110 mL) で洗浄し、次いで分離した。水相を酢酸エチル (80 mL) で抽出し、有機層を飽和ブライン (3×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/石油エーテル=0/1) によって精製して、表題化合物 (14.24 g、92%収率) を得た。無色の油。R_f=0.9 (5:1、石油エーテル/酢酸エチル)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.13 (t, J=1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J=1.6 Hz, 1H), 6.78 (t, J=2.0 Hz, 1H), 0.98 (s, 8H), 0.23-0.21 (m, 6H)。

【1502】

ステップB. 2-ブロモ-6-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド。THF (15 mL) 中のLDA (ヘキサン中2M、8.57 mL、1.3 当量) を-65 °Cまで冷却した。次いで、THF (43 mL) 中の(3-ブロモ-5-クロロフェノキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (4.24 g、13.2 mmol、1.0 当量) を、上記の混合物に添加し、混合物を-65 °Cで1時間攪拌した。THF (8 mL) 中のDMF (1.93 g、26.4 mmol、2.03 mL、2.0 当量) を、-65 °Cで上記の混合物に添加し、混合物を-65 °Cで1時間攪拌した。完了後、pH値を1M HClで2に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、分離した。水相を酢酸エチル (40 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=3/1~1/1) によって精製して、表題化合物 (2.40 g、74%収率) を得た。黄色の固体。R_f=0.2 (5:1、石油エーテル/酢酸エチル)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=10.24 (s, 1H), 7.10 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H)。LCMS [ESI, M+1]: 237.0。

【1503】

ステップC. 2-ブロモ-6-クロロ-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド。ジクロロメタン(30 mL)中の2-ブロモ-6-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.40 g、10.2 mmol、1.0当量)の混合物に、DIEA(3.95 g、30.6 mmol、5.33 mL、3.0当量)およびMOMCl(1.23 g、15.3 mmol、1.16 mL、1.5当量)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完了後、混合物を水(5 mL)でクエンチし、水(10 mL)で希釈し、次いで分離した。水相をジクロロメタン(10 mL)で抽出した。有機層を飽和ブライン(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1)によって精製して、表題化合物(2.09 g、72%収率)を得た。白い固体。R_f=0.5(5:1、石油エーテル/酢酸エチル)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) δ=10.33(s, 1H), 7.29(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.12(d, J=2.4 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 3.50(s, 3H)。LCMS [ESI, M+1]: 280.9。

10

【1504】

ステップD. 1-ブロモ-3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-[(E)-プロプ-1-エニル]ベンゼン。THF(180 mL)中のエチル(トリフェニル)ホスホニウム;プロミド(35.9 g、96.6 mmol、1.5当量)の混合物に、t-BuOK(THF中1M、83.72 mL、1.3当量)を0℃で、滴下で添加した。混合物を10℃で1時間攪拌した。THF(90 mL)中の2-ブロモ-6-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(18 g、64.4 mmol、1.0当量)をTHF(90 mL)に溶解し、上記の混合物に添加し、混合物を10℃で40分間攪拌した。完了後、混合物をH₂O(220 mL)でクエンチし、真空下で濃縮した。次に、混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、次いで分離した。水相を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(150 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1)によって精製して、表題化合物(18.0 g、95%収率)を得た。黄色い油。R_f=0.6(10:1、石油エーテル/酢酸エチル)。黄色い油。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.25-7.22(m, 1H), 7.11-7.07(m, 1H), 6.30-6.17(m, 1H), 6.13-5.90(m, 1H), 5.16-5.13(m, 2H), 3.50-3.47(m, 3H), 1.95-1.56(m, 3H)。

20

30

【1505】

ステップE. 1-ブロモ-3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-(2-メチルシクロプロピル)ベンゼン。ジクロロメタン(100 mL)中のZnEt₂(1M、103 mL、6.0当量)の混合物に、ジクロロメタン(10 mL)中のTFA(11.7 g、103 mmol、7.62 mL、6.0当量)を、N₂下で、-40℃でゆっくりと滴下で添加した。0.5時間攪拌した後、ジヨードメタン(27.6 g、103 mmol、8.30 mL、6.0当量)を上記の混合物に-40℃で添加した。混合物を-40℃で0.5時間攪拌し、次いで、ジクロロメタン(20 mL)中の1-ブロモ-3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-[(E)-プロプ-1-エニル]ベンゼン(5.0 g、17.1 mmol、1.0当量)を上記の混合物に-40℃で添加した。混合物を20℃で18時間攪拌した。完了後、混合物を水(150 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(20 mL)で希釈し、次いで濾過した。混合物を分離し、水相をジクロロメタン(30 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を逆相フラッシュ[水(FA、0.1%) / アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(1.58 g、29%収率)を得た。黄色い油。R_f=0.55(10:1、石油エーテル/酢酸エチル)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.23-7.18(m, 1H), 7.06-7.

40

50

0.2 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.48–3.46 (m, 3H), 1.38–1.32 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.08–0.98 (m, 1H), 0.94–0.85 (m, 2H).

【1506】

ステップF. 2-[3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-(2-メチルシクロプロピル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。ジオキサン(20 mL)中の1-ブロモ-3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-(2-メチルシクロプロピル)ベンゼン(1.7 g、5.56 mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(2.83 g、11.1 mmol、2.0当量)、およびKOAc(1.91 g、19.5 mmol、3.5当量)の混合物に、N₂下でPd(dppf)Cl₂(407 mg、556 μmol、0.10当量)を添加した。混合物を脱気し、次いで、N₂下で5時間80℃まで加熱した。完了後、混合物を酢酸エチル(20 mL)および水(20 mL)で希釈し、次いで分離した。水相を酢酸エチル(15 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を逆相フラッシュ[水(FA、0.1%)／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(1.15 g、56%収率)を得た。黄色い油。R_f=0.5(10:1、石油エーテル／酢酸エチル)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.12–7.10 (m, 1H), 7.10–7.09 (m, 1H), 5.14–5.11 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.65 (dt, $J=5.2, 8.4$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J=2.4$ Hz, 12H), 1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.86–0.80 (m, 1H), 0.75–0.67 (m, 2H).

【1507】

ステップG. tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-(2-メチルシクロプロピル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(15 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.30 g、2.36 mmol、1.0当量)、2-[3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-(2-メチルシクロプロピル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.08 g、3.07 mmol、1.3当量)、K₃PO₄(1.5 M、4.72 mL、3.0当量)、および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]パラジウム(1+);ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン;メタンスルホネート(172 mg、236 μmol、0.1当量)の混合物をN₂下で、60℃で4.5時間攪拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(10 mL)および水(15 mL)で希釈し、次いで分離した。水相を酢酸エチル(10 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を逆相フラッシュ[水(FA、0.1%)／アセトニトリル]によって精製して、表題化合物(1.03 g、58%収率)を得た。黄色の固体。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) δ=9.01 (s, 1H), 7.19 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.37–5.33 (m, 1H), 5.23–5.20 (m, 1H), 5.20–5.15 (m, 2H), 4.60–4.51 (m, 2H), 4.46–4.33 (m, 2H), 4.30–4.15 (m, 2H), 3.79–3.61 (m, 2H), 3.49–3.47 (m, 3H), 3.29–3.11 (m, 3H), 3.02–2.95 (m, 1H), 2.34–2.15 (m, 3H), 2.03–1.61 (m, 11H), 1.53 (s, 9

10

20

30

40

50

H), 0.57–0.20 (m, 3H). LCMS [ESI, M+1]: 741.2.
[1508]

ステップH. tert-ブチル (1R, 5S)–3–(7–(3–クロロ–5–(メトキシメトキシ)–2–((1S, 2S)–2–メチルシクロプロピル)フェニル)–8–フルオロ–2–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジジン–7a (5H)–イル)メトキシ)ピリド [4, 3–d] ピリミジン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン–8–カルボキシレートおよび tert-ブチル (1R, 5S)–3–(7–(3–クロロ–5–(メトキシメトキシ)–2–((1R, 2R)–2–メチルシクロプロピル)フェニル)–8–フルオロ–2–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジジン–7a (5H)–イル)メトキシ)ピリド [4, 3–d] ピリミジン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン–8–カルボキシレート。tert-ブチル (1R, 5S)–3–(7–(3–クロロ–5–(メトキシメトキシ)–2–(2–メチルシクロプロピル)フェニル)–8–フルオロ–2–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジジン–7a (5H)–イル)メトキシ)ピリド [4, 3–d] ピリミジン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン–8–カルボキシレート (1.23 g) を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm×3.0mm, 10μm)、移動相: [0.1% NH₃H₂O / MeOH]、B%: 50%~50%、9分、120分) によって精製して、tert-ブチル (1R, 5S)–3–(7–(3–クロロ–5–(メトキシメトキシ)–2–((1S, 2S)–2–メチルシクロプロピル)フェニル)–8–フルオロ–2–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジジン–7a (5H)–イル)メトキシ)ピリド [4, 3–d] ピリミジン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン–8–カルボキシレート (540mg, 44%) および tert-ブチル (1R, 5S)–3–(7–(3–クロロ–5–(メトキシメトキシ)–2–((1R, 2R)–2–メチルシクロプロピル)フェニル)–8–フルオロ–2–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジジン–7a (5H)–イル)メトキシ)ピリド [4, 3–d] ピリミジン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン–8–カルボキシレート (527mg, 43%) を得た (メチルアリアルシクロプロピル基の絶対立体化学は任意に割り当てられる)。

[1509]

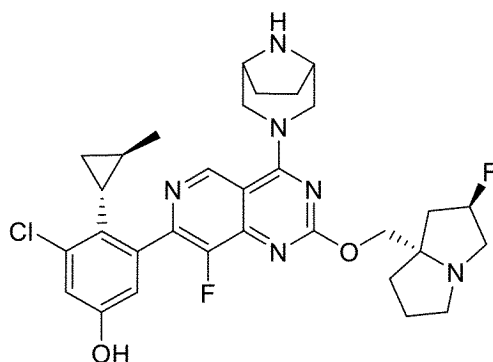
ステップI. 3–(4–((1R, 5S)–3, 8–ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン–3–イル)–8–フルオロ–2–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジジン–7a (5H)–イル)メトキシ)ピリド [4, 3–d] ピリミジン–7–イル)–5–クロロ–4–((1S, 2S)–2–メチルシクロプロピル)フェノール。MeCN (1.5mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S)–3–(7–(3–クロロ–5–(メトキシメトキシ)–2–((1S, 2S)–2–メチルシクロプロピル)フェニル)–8–フルオロ–2–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジジン–7a (5H)–イル)メトキシ)ピリド [4, 3–d] ピリミジン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン–8–カルボキシレート (200mg, 2701μmol, 1.0当量) の混合物に、HCl・ジオキサン (4M, 3mL, 44当量) を 0℃ で添加し、混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。次いで、pH 値を飽和 Na₂CO₃ 溶液で 8 に調整し、混合物をメタノール (2×20mL) で洗浄し、濾過して、真空下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Shim-pack C18 150×25×10μm、移動相: [水 (0.225% FA)–ACN]、B%: 12%~32%、10分) によって精製して、表題化合物 (100mg, 57% 収率、FA) を得た。白い固体。¹H NMR (400MHz, メタノール–d₄) δ = 9.13 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.58–5.42 (m, 1H), 4.79 (br dd, J = 5.6, 13.2Hz, 2H), 4.61–4.5

5 (m, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.92 (br dd, J=5.6, 13.2 Hz, 2H), 3.86-3.62 (m, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.67-2.33 (m, 3H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 5H), 1.55-1.48 (m, 1H), 0.83 (br s, 3H), 0.49-0.19 (m, 3H). LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 299.5, 597.2.

【1510】

実施例 452

【化 772】



3-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロ-4-((1R, 2R)-2-メチルシクロプロピル)フェノール

tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-((1S, 2S)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1R, 5S)-3-(7-(3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-2-((1S, 2S)-2-メチルシクロプロピル)フェニル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの代わりに用いて、実施例 451 のステップ I に従って合成し、表題の化合物 (100 mg、57% 収率、FA) を得た。白い固体。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ=9.13 (s, 1H), 6.97 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.59-5.43 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.92 (br dd, J=6.4, 13.6 Hz, 2H), 3.88-3.64 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.68-2.34 (m, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 5H), 1.55-1.49 (m, 1H), 0.83 (br s, 3H), 0.48-0.20 (m, 3H). LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 299.4, 597.1.

【1511】

実施例 453

10

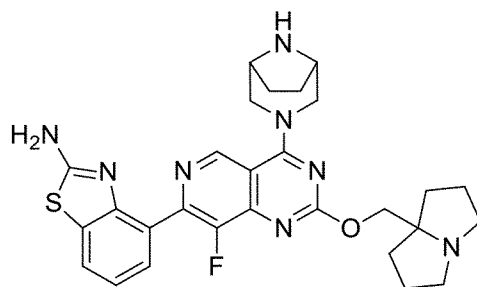
20

30

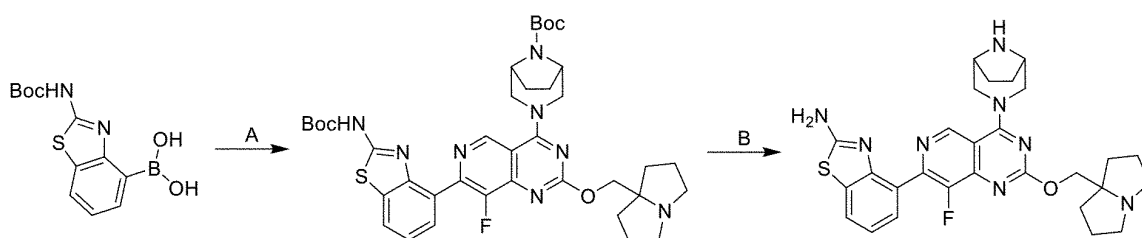
40

50

【化 7 7 3】



4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
【化 7 7 4】



ステップA：(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (5.0 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (500 mg、938 μmol、1.0 当量) の溶液に、K₃PO₄ (1.5 M、1.88 mL、3.0 当量) および(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸 (386 mg、1.31 mmol、1.40 当量) を添加した。反応物を Ar で 15 分間脱気し、続いて Brett Phos Pd G3 (85.0 mg、93.8 μmol、0.10 当量) を添加した。混合物を 60℃ で 12 時間攪拌した。水 (10.0 mL) を添加し、反応混合物を EtOAc (2×10.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18、0.1%ギ酸条件) によって精製して、生成物 (440 mg、59% 収率) を黄色の固体として得た；LCMS [ESI, M+1] : 747.3。

【1512】

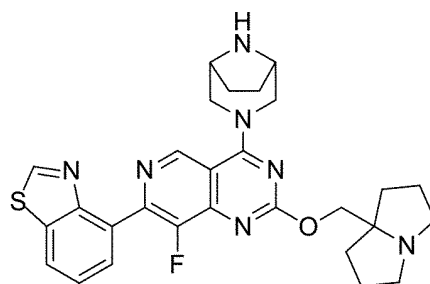
ステップB：4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン。DCM (4.0 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (400 mg、536 μmol、1.0 当量) の溶液に、TFA (6.16 g、54.0 mmol、4.0 mL、10.1 当量) を添加した。反応混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20℃ で濃縮して残留物を得た。残

留物のpHを飽和 Na_2CO_3 水溶液で約7に調整し、混合物を EtOAc ($2 \times 5\text{ mL}$)で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 6% ~ 36%、10分)、続いて分取-HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm 、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 6% ~ 36%、10分) によって精製して、生成物 (107 mg、36%収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ = 9.12 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (br d, J = 13.2 Hz, 4H), 4.07 (br s, 2H), 3.90 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.28-2.02 (m, 8H), 2.01-1.93 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 547.1.

【1513】

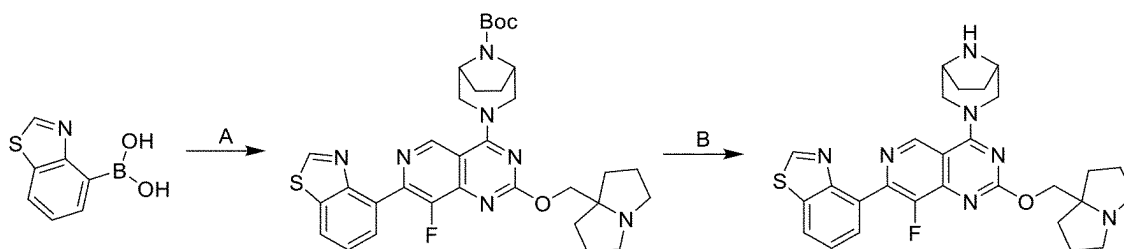
実施例454

【化775】



4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール

【化776】



ステップA: (1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (4.0 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (107 mg、201 μmol 、0.8当量) およびベンゾ[d]チアゾール-4-イルボロン酸 (45 mg、251 μmol 、1.0当量) の混合物に、 K_3PO_4 (1.5 M、675 μL 、4.0当量) を添加した。反応混合物をArで15分間脱気し、続いて $\text{Ad}_2\text{nBuPd G3}$ (cataCXium (登録商標) A Pd G3) (27.5 mg、37.7

μmol 、 0.15 当量)を添加した。反応混合物を 60°C まで加熱し、 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー($0.1\% \text{FA}$ 条件)によって精製して、生成物(80mg 、 50% 収率)を白色の固体として得た。LCMS [ESI, $M+1$] : 632.1 。

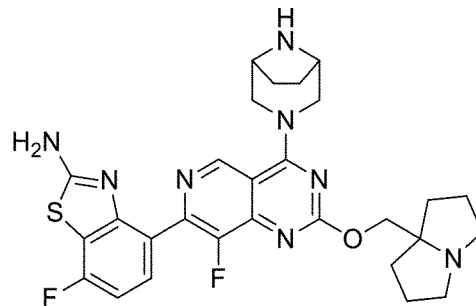
【1514】

ステップB: $4-(4-((1R, 5S)-3, 8\text{-ジアザビシクロ}[3.2.1]\text{オクタン-3-イル})-8\text{-フルオロ-2-}((\text{ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7-イル})\text{メトキシ})\text{ピリド}[4, 3-d]\text{ピリミジン-7-イル})\text{-ベンゾ}[d]\text{チアゾール}$ 。ACN(0.2mL)中の $(1R, 5S)\text{-tert-ブチル-}3-(7-(\text{ベンゾ}[d]\text{チアゾール-4-イル})-8\text{-フルオロ-2-}((\text{ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7-イル})\text{メトキシ})\text{ピリド}[4, 3-d]\text{ピリミジン-4-イル})-3, 8\text{-ジアザビシクロ}[3.2.1]\text{オクタン-8-カルボキシレート}$ (70mg 、 $111\mu\text{mol}$ 、 1.0 当量)の溶液に、HCl・ジオキサン(4M 、 27.7mL 、 1.0 当量)を添加した。反応混合物を 25°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 $150\times 25\text{mm}\times 10\mu\text{m}$ 、移動相: [水($0.225\% \text{FA}$)-ACN]、B%: $1\%\sim 30\%$ 、 10 分)によって精製して、生成物(4.34mg 、 7% 収率)を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz , メタノール- d_4) δ 9.30 (s, 1H) 9.18 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.29 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, 8.0Hz , 1H), 7.79 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, 7.6Hz , 1H), 7.70 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.80 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), $3.74\text{--}3.66$ (m, 2H), $3.30\text{--}3.26$ (m, 2H), $2.40\text{--}2.30$ (m, 2H), $2.29\text{--}2.09$ (m, 6H), $2.06\text{--}1.91$ (m, 4H); LCMS [ESI, $M+1$] : 532.3

【1515】

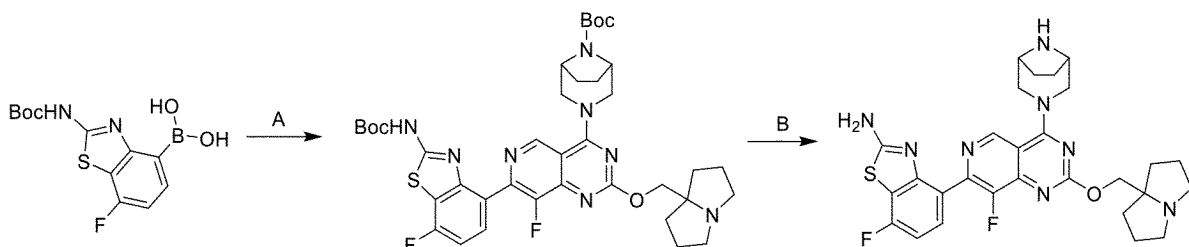
実施例455

【化777】



$4-(4-((1R, 5S)-3, 8\text{-ジアザビシクロ}[3.2.1]\text{オクタン-3-イル})-8\text{-フルオロ-2-}((\text{ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7-イル})\text{メトキシ})\text{ピリド}[4, 3-d]\text{ピリミジン-7-イル})\text{-7-フルオロベンゾ}[d]\text{チアゾール-2-アミン}$

【化778】



ステップA：(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (1.0 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (91.1 mg、171 μ mol、1.0 当量) および(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸 (80 mg、256.31 μ mol、1.5 当量) の混合物に、 K_3PO_4 (1.5 M、342 μ L、3.0 当量) を添加した。反応混合物を N_2 で15分間脱気し、続いてBrettPhos Pd G3 (31.0 mg、34.2 μ mol、0.2 当量) を添加した。反応混合物を60℃まで加熱し、2時間攪拌した。水 (5.0 mL) を添加し、反応混合物を酢酸エチル (5.0 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5.0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。次いで、混合物を濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (0.1% FA 条件) によって精製して、生成物 (65 mg、47% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1] : 765.3

【1516】

ステップB：4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン。DCM (0.1 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、65.4 μ mol、1.0 当量) の混合物に、TFA (1.54 g、13.5 mmol、100.0 μ L、207 当量) を N_2 下で、0℃で添加した。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL) を添加し、反応混合物を酢酸エチル (5.0 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5.0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。混合物を濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC (カラム：Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m、移動相：[水 (0.225% FA) - ACN]、B% : 8%~38%、10分) によって精製して、生成物 (9.59 mg、26% 収率) を黄色のガムとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 9.12 (s, 1H) 7.49 (dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 2H), 4.70-4.68 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.30-1.95 (m, 10H); LCMS [ESI, M+1] : 565.3

【1517】

実施例 456

10

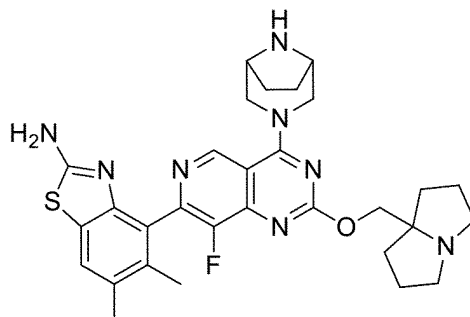
20

30

40

50

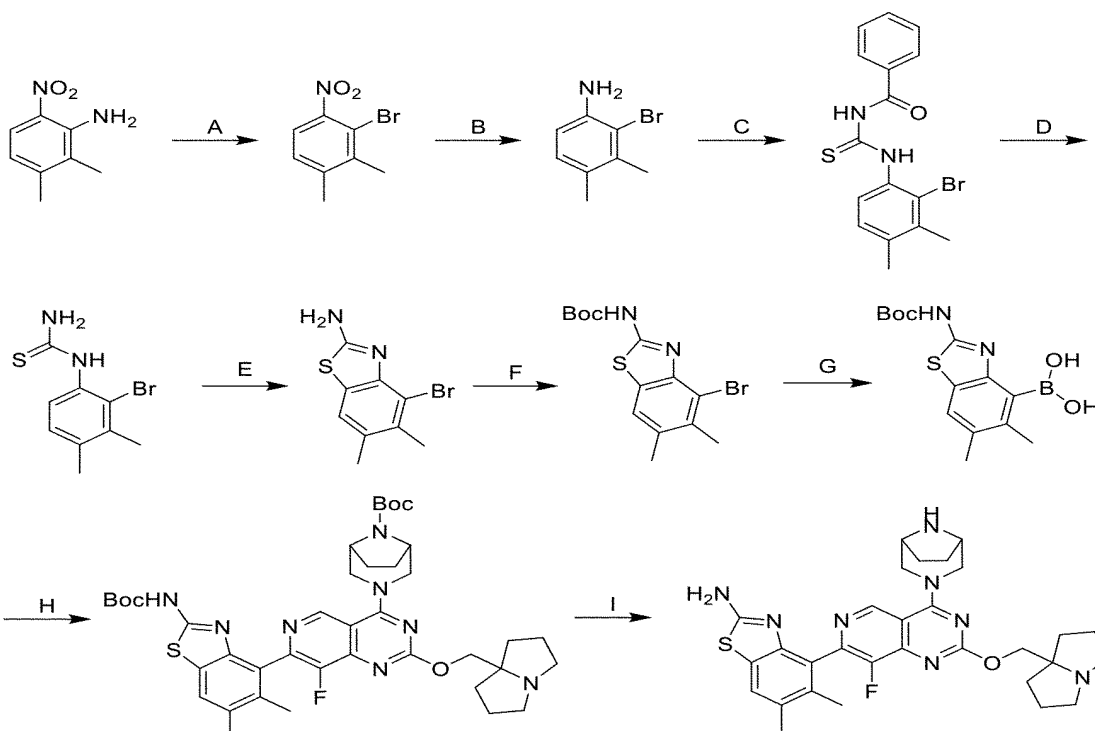
【化 7 7 9】



10

4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 7 8 0】



20

30

ステップA：2-ブromo-3, 4-ジメチル-1-ニトロベンゼン。MeCN (200 mL) 中の2, 3-ジメチル-6-ニトロアニリン (10 g、60.2 mmol、1.0 当量) の溶液に、tert-亜硝酸ブチル (13.0 g、126 mmol、2.1 当量) を0℃で、滴下で添加し、反応物を0℃で1時間攪拌した。次いで、CuBr₂ (20 g、89.5 mmol、1.5 当量) を0℃で添加し、混合物を25℃で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、次いで飽和NaHCO₃水溶液 (500 mL) に注ぎ入れた。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過した。混合物を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル) および逆相フラッシュ [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル = 1 / 9] によって精製して、2-ブromo-3, 4-ジメチル-1-ニトロベンゼン (8.5 g、61% 収率) を淡い黄色の固体として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.

40

50

4 H z , 1 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) .

【1518】

ステップB：2-ブロモ-3,4-ジメチルアニリン。EtOH (30 mL) および H₂O (10 mL) 中の2-ブロモ-3,4-ジメチル-1-ニトロベンゼン (3.0 g、13.0 mmol、1.0 当量)、Fe (2.2 g、39.4 mmol、3.0 当量)、および NH₄Cl (4.2 g、78.5 mmol、6.0 当量) の混合物を、N₂ 雰囲気下で、80℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過した。フィルターケーキをEtOH (20.0 mL) および酢酸エチル (90.0 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40.0 mL) および酢酸エチル (30.0 mL) に溶解した。混合物を酢酸エチル (20.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー [水 (FA、0.1%) / アセトニトリル = 1 / 4] によって精製して、2-ブロモ-3,4-ジメチルアニリン (2.17 g、81% 収率) を赤色の油として得た；LCMS [ESI, M+H] : 200.0.

10

【1519】

ステップC：N-((2-ブロモ-3,4-ジメチルフェニル)カルバモチオイル)ベンズアミド。アセトン (30.0 mL) 中の2-ブロモ-3,4-ジメチルアニリン (2.17 g、10.9 mmol、1.0 当量) の溶液に、アセトン (10 mL) 中のベンゾイルイソチオシアナート (1.9 g、11.6 mmol、1.05 当量) を 25℃ で添加した。混合物を 25℃ で5分間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を石油エーテル/酢酸エチル = 20 / 1 (40.0 mL) に分散させ、0.5時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を減圧下で乾燥させて、N-((2-ブロモ-3,4-ジメチルフェニル)カルバモチオイル)ベンズアミド (3.56 g、90% 収率) を淡い黄色の固体として得た；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 12.45 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 7.95–7.92 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67–7.59 (m, 1H), 7.58–7.56 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

20

【1520】

ステップD：1-(2-ブロモ-3,4-ジメチルフェニル)チオ尿素。NaOH (50 mL、10% 水溶液、1.38 当量) 中の N-((2-ブロモ-3,4-ジメチルフェニル)カルバモチオイル)ベンズアミド (3.3 g、9.08 mmol、1.0 当量) の混合物を、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を 10℃ まで冷却し、濾過した。フィルターケーキを H₂O および石油エーテル (10.0 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、1-(2-ブロモ-3,4-ジメチルフェニル)チオ尿素 (2.2 g、90% 収率) を白色の固体として得た；LCMS [ESI, M+H+2] : 261.0.

30

【1521】

ステップE：4-ブロモ-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン。CHCl₃ (30.0 mL) 中の 1-(2-ブロモ-3,4-ジメチルフェニル)チオ尿素 (2.2 g、8.49 mmol、1.0 当量) の溶液に、CHCl₃ (2 mL) 中の Br₂ (1.36 g、8.49 mmol、1.0 当量) を 0℃ で、滴下で添加した。混合物を 70℃ で1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た。残留物を酢酸エチル (200 mL)、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (50 mL)、および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50.0 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (50.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-ブロモ-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン (2 g、8% 収率) を白色の固体として得た；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.66 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LCM S [ESI, M+H+2] : 259.0.

40

50

【1522】

ステップF: *tert*-ブチル(4-ブロモ-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート。THF(40.0mL)中の4-ブロモ-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(2.0g、7.78mmol、1.0当量)、(Boc)₂O(2.1g、9.62mmol、1.25当量)、DIPEA(3.04g、23.5mmol、3.0当量)、およびDMAP(96mg、786μmol、0.1当量)の混合物を、25℃で16時間撹拌した。反応混合物をH₂O(50.0mL)および酢酸エチル(200mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20.0mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA、0.1%) / アセトニトリル=1 / 19]によって精製して、*tert*-ブチル(4-ブロモ-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート(2.6g、91%収率)を淡い黄色の固体として得た; LCMS [ESI, M+H+2]: 359.0.

10

【1523】

ステップG: (2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸。ジオキサン(15.0mL)中の*tert*-ブチル(4-ブロモ-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート(1.0g、2.80mmol、1.0当量)、2-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン(1.58g、7.00mmol、2.5当量)、およびKOAc(1.00g、10.2mmol、3.6当量)の混合物を脱気し、N₂で3回パージした。[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム; トリシクロヘキシルホスファン(100mg、169μmol、0.06当量)を添加し、混合物をN₂雰囲気下で、80℃で40時間撹拌した。反応混合物をH₂O(1.0mL)および飽和ブライン(1mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(2.0mL×4)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA、0.1%) / アセトニトリル=1 / 9]によって精製して、(2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸(0.73g、65%収率)を淡い黄色の固体として得た; LCMS [ESI, M+H]: 323.1.

20

30

【1524】

ステップH: (1R,5S)-*tert*-ブチル3-(7-(2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(3.0mL)中の(2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸(150mg、465μmol、1.65当量)、(1R,5S)-*tert*-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150mg、281μmol、1.0当量)、およびK₃PO₄(1.5M、0.6mL、3.2当量、水性)の混合物を脱気し、N₂で3回パージした。[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-メチルスルホニルオキシ-パラジウム; ジシクロヘキシル-[3,6-ジメトキシ-2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン(26mg、28.7μmol、0.1当量)を添加し、混合物をN₂雰囲気下で、60℃で13時間撹拌した。反応混合物をH₂O(1.0mL)およびブライン(1.0mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(1.0mL×6)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー[水(FA

40

50

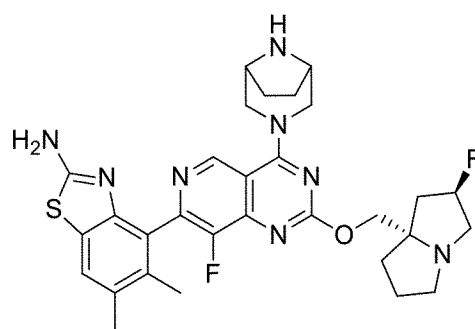
A、0.1%) / アセトニトリル = 1 / 1] によって精製して、生成物 (170 mg、76% 収率) を淡い黄色の発泡体として得た。LCMS [ESI, M+H]: 775.4. [1525]

ステップ I: 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン。DCM (1.2 mL) 中の (1R, 5S)-tert-ブチル 3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5, 6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (80 mg、103 μmol、1.0 当量) の溶液に、TFA (1.85 g、16.2 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を 0~15 °C で 1 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た。残留物を酢酸エチル (20.0 mL) および H₂O (5.0 mL) に溶解した。混合物の pH を、NaHCO₃ 固体で 8~9 に調整した。混合物を酢酸エチル (15.0 mL × 4) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm、移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]、B%: 7%~37%、10 分) によって精製して、凍結乾燥させ、生成物 (41.50 mg、65% 収率、0.7 FA) を灰色がかった白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 9.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 13H). LCMS [ESI, M+1]: 575.3.

[1526]

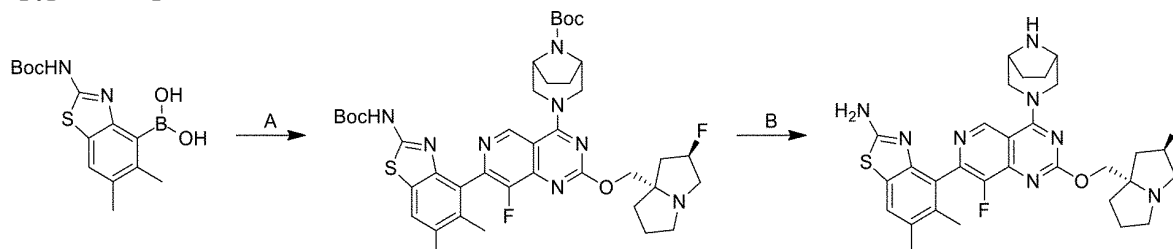
実施例 457

[化 781]



4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 7 8 2】

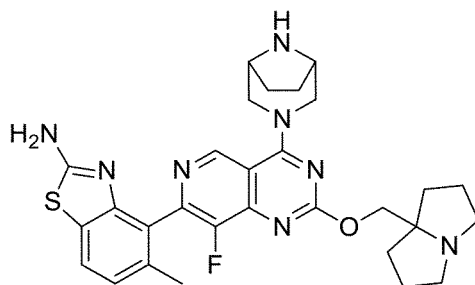


ステップA：(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7a S)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF (3.0 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7a S)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(150 mg、272 μmol 、1.0当量)および(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸(150 mg、466 μmol 、1.71当量)の混合物に、K₃PO₄(1.5 M、544 μL 、3.0当量)を添加した。反応混合物をN₂で15分間脱気し、続いてN₂下でBrett Phos Pd G3(24.7 mg、27.2 μmol 、0.1当量)を添加した。混合物を50℃に加熱し、12時間攪拌した。水(5.0 mL)を添加し、反応混合物を酢酸エチル(5.0 mL×4)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5.0 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(0.1% FA条件)によって精製して、生成物(120 mg、54%収率)を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1]: 793.4.

【1527】

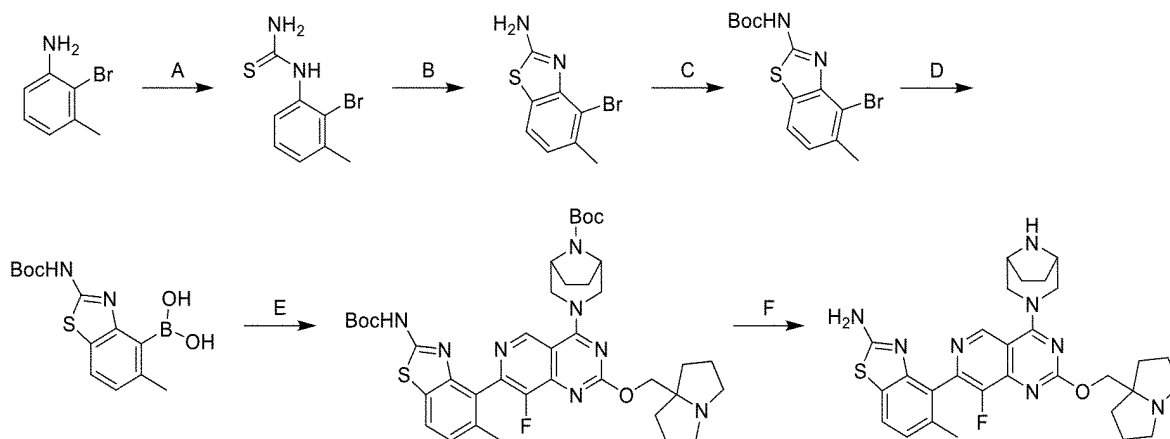
ステップB：4-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7a S)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン。DCM (0.1 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7a S)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(110 mg、139 μmol 、1.0当量)の混合物にN₂下で、0℃でTFA(1.69 g、14.9 mmol、1.10 mL、107当量)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで、混合物のpHを飽和Na₂CO₃水溶液で8に調整し、混合物を酢酸エチル(3.0 mL×5)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5.0 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。混合物を濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: Phenomenex luna C18 150×25 mm×10 μm 、移動相: [水(0.225% FA)-ACN]、B%: 8%~38%、10分)によって精製して、生成物(28.5 mg、34%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.12(s, 1H), 7.56(s, 1H), 5.50(d, J=52.4 Hz, 1H), 4.78-4.72(m, 1H), 4.65-4.55(m, 1H), 4.10(s, 2H), 4.01-3.92(m, 1H), 3.90-3.68(m, 4H), 3.40-3.32(m, 2H), 2.68-2.47(m, 2H), 2.41-2.32(m, 4H), 2.30-2.20(m, 2H), 2.17-1

. 92 (m, 8H) ; LCMS [ESI, M+1] : 593.3.
 【1528】
 実施例458
 【化783】



10

4-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
 【化784】



20

30

ステップA. 1-(2-ブロモ-3-メチルフェニル)チオ尿素。アセトン(5.0 mL)中のNH₄SCN(532 mg、6.99 mmol、532 μ L、1.30当量)の溶液に、ベンジルクロリド(907 mg、6.45 mmol、749 μ L、1.20当量)を滴下で添加した。混合物を60℃で0.5時間攪拌した。混合物を25℃まで冷却し、アセトン(5.0 mL)中の2-ブロモ-3-メチルアニリン(1.0 g、5.37 mmol、1.0当量)の溶液を滴下で添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を水(20.0 mL)に添加し、次いで濾過した。沈殿物を水(3×10.0 mL)、次いで50% MeOH(10.0 mL)で洗浄し、乾燥させて、残留物を得た。残留物を10% NaOH水溶液(20.0 mL)に添加し、反応物を80℃で1時間攪拌した。混合物を25℃まで冷却し、pHをHCl(12 M)で約8に調整した。混合物を濾過した。沈殿物を水(3×10.0 mL)で洗浄し、乾燥させて、表題化合物(930 mg、68%収率)を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, M+1] : 247.0.
 【1529】

40

ステップB. 4-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン。CHCl₃(5.0 mL)中の1-(2-ブロモ-3-メチルフェニル)チオ尿素(500 mg、2.04 mmol、1.0当量)の溶液に、CHCl₃(2.0 mL)中の臭素(326 mg、2.04 mmol、105 μ L、1.0当量)の溶液を0℃で、滴下で添加した。反応混合物を65℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(15 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(2×15.0 mL

50

)、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(2×15.0 mL)、およびブライン(2×15.0 mL)で洗浄した。有機層を濃縮して、表題化合物(440 mg、86%収率)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ =7.40(d, J =7.6 Hz, 1H), 7.01(d, J =8.0 Hz, 1H), 5.97(br s, 2H), 2.49(s, 3H); LCMS [ESI, $M+1$]: 244.9.

【1530】

ステップC. tert-ブチル(4-ブromo-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート。THF(40.0 mL)中の4-ブromo-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(3.70 g、15.2 mmol、1.0当量)、DIEA(3.93 g、30.4 mmol、5.30 mL、2.0当量)、およびDMAP(37.2 mg、304 μmol 、0.02当量)の溶液に、(Boc) $_2$ O(3.99 g、18.3 mmol、4.20 mL、1.20当量)を添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(50.0 mL)で希釈し、EtOAc(2×50.0 mL)で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18、0.1%ギ酸条件)によって精製して、表題化合物(2.70 g、51%収率)を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, $M+1$]: 288.9.

【1531】

ステップD. (2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸。ジオキサン(10 mL)中のtert-ブチル(4-ブromo-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート(1.0 g、2.91 mmol、1.0当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.48 g、5.83 mmol、2.0当量)、およびKOAc(858 mg、8.74 mmol、3.0当量)の溶液に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]クロロパラジウム;トリシクロヘキシルホスファン(172 mg、291 μmol 、0.10当量)を添加した。混合物を脱気し、80℃で24時間攪拌した。反応混合物を水(10.0 mL)で希釈し、EtOAc(2×10.0 mL)で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18、0.1%ギ酸条件)によって精製して、表題化合物(440 mg、49%収率)を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, $M-55$, $M-100$]: 253.0, 209.1.

【1532】

ステップE. (1R,5S)-tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。THF(4.0 mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル3-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(320 mg、600 μmol 、1.0当量)および K_3PO_4 (1.5 M、1.20 mL、3.0当量)の溶液に、Brett Phos Pd G3(54.4 mg、60.0 μmol 、0.10当量)および(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸(370 mg、1.20 mmol、2.0当量)を添加した。混合物を脱気し、60℃で12時間攪拌した。反応混合物を水(10.0 mL)で希釈し、EtOAc(2×10.0 mL)で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18、0.1%ギ酸条件)によって精製して、表題化合物(110 mg、24%収率)を黄色の固体として得た。LCMS [ESI, $M+1$]: 761.4

【1533】

ステップF. 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン: DCM (1.50 mL) 中の(1R, 5S)-tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((ヘキサヒドロ-1H-ピロリジジン-7-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (81.5 mg、107 μ mol、1.0 当量) の溶液に、TFA (2.31 g、20.3 mmol、1.50 mL、189 当量) を添加した。反応混合物を20°Cで0.5時間攪拌した。次いで、混合物を水(10.0 mL)で希釈し、EtOAc (2×10.0 mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物を、分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150×25 mm×10 μ m、移動相: [水(0.225% FA)-ACN]、B%: 7%~37%、10分)によって精製して、表題化合物(26.3 mg、42%収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ =9.14 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.77 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.99 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 3.89 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 7H), 2.15-2.04 (m, 5H), 2.04-1.95 (m, 1H); LCMS [ESI, M+1]: 561.2.

【1534】

実施例A

KRas G12D表面プラズモン共鳴 (SPR) 結合アッセイ

この実施例は、本発明の例示的な化合物が、表面プラズモン共鳴 (SPR) によって測定したように、KRas G12Dと結合することを示す。

【1535】

簡単には、1 Lの1.05X HBS-Mg緩衝液 (262.5 mM Bioultra Hepes, pH 7.5, 157.5 mM NaCl, 105 mM MgCl₂, 0.525 mM TCEP, 0.0305% Brij-35) を調製し、0.22 μ mポルトトプフィルターを使用してフィルター滅菌した。約50 mLの1.05X HBS-Mg緩衝液を除去し、後の希釈のために保存した。DMSO (Sigma Aldrich DMSO、ロット番号SHBK2079) の50 mLアリコートを追加し、10分間攪拌を続けて、最終的な1.0X HBS-Mg (250 mM Bioultra Hepes pH 7.5, 150 mM NaCl, 100 mM MgCl₂, 0.5 mM TCEP, 0.03% Brij-35) を作製した。

【1536】

Biacore T200機器は、GEストレプトアビジン (SA) チップをドッキングする前に、1.0X HBS-Mg緩衝液を使用してプライミングし、次いで固定化ステップを開始する前にさらに2回プライミングした。すべての固定化タンパク質混合物は、以下の固定化設定を使用して、3~5 mg/mLのビオチン化アビジンタグ付きKRASタンパク質を使用して作製した: SAチップ型、1サイクルあたり1フローセル、720秒接触時間、5 μ L/分流量。検出器の正規化は、GE BiaNormalize溶液を使用した固定化ステップ中にも実行した。

【1537】

すべての化合物を、1.05X緩衝液で20倍に希釈する前に、100% DMSOで10 mMに希釈した。別の10X希釈を、以下のアッセイ設定を使用して化合物濃度曲線を

作製するために一連の3 X希釈を実行する前に、1.0 X緩衝液を使用して作製した：20°C分析温度、一般設定=10 Hzデータ収集レートおよびマルチ検出；アッセイステップ=すべてをLMW動態に設定；サイクルタイプ=LMW動態（60秒接触時間、120秒解離時間、100 μ l/分流量、50% DMSOによる注入後の追加洗浄、流路1、2、3、4）；流路検出=2~1、4~3）。データ評価は、Biacore T200 Evaluationソフトウェアを使用して実行し、データは、1：1結合モデルに適合した。

【1538】

式（I）の例示的な化合物の結果を表1に示す。ND=決定されていない。

【表1-1】

表1

式（I）の例示的な化合物のKRas G12D KDの決定

実施例番号	K _D (nM)	実施例番号	K _D (nM)
1	97.7	86	527559.5
2	2.4	87	195.8
3	8.3	88	15593.2
4	155.7	89	4308.7
5	294.8	90	7805.4
6	442.2	91	25.9
7	463.5	92	2303.5
8	2143.7	94	7462.4
9	258.9	95	1129.0
10	33.8	96	709.6
11	4.9	97	5916.9
12	11.0	99	896.6
13	510.7	100	1089.4
14	5.1	101	11958.2
15	208.5	102	259.1
16	31.3	103	271.2
17	2209.6	104	362.0
18	3.1	105	2264.8
19	664.8	106	53.5
20	967.0	107	1437.0
21	447.5	108	63516.8
22	19.6	109	>500000
23	807.2	110	42.3
24	5.0	111	275.8
25	269.7	112	983.3
26	27.9	113	2503.9
27	25.9	114	383.7
28	58.7	115	333377.0
29	169.6	116	3628.8
30	179.5	117	1004.8
33	71.7	118	1061.5
34	119.3	119	511.4
35	1381.8	120	42.1
37	494.5	121	197.0
38	750.3	122	3417.4
39	67770.0	123	785.7

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

40	1.7	124	22.7
41	180.8	126	16.1
42	5.6	127	864.1
43	188.0	131	1553.0
44	31.7	132	64.7
45	5.1	133	112.6
46	797.8	134	6.9
47	509.9	139	25.4
48	930.8	140	5591.7
49	0.4	142	13834.0
50	2.1	143	14933.6
51	611.1	147	18778.9
52	507.4	151	448.0
53	4369.4	153	70.5
54	117.5	156	500006.0
55	22441.7	157	22.9
56	5168.9	158	329.9
57	>1000000	160	0.3
58	4733.6	161	403.2
59	1118.3	162	554.6
60	>1000000	173	116.7
61	115.5	174	186.1
67	1151.1	179	0.1
68	292.8	185	0.0
69	521.6	190	76.1
70	416.7	214	283.6
71	137.6	215	70.4
72	507.2	216	1.7
73	666744.3	217	2977.0
74	140.6	219	8.1
75	303.7	316	157480.3
76	196.9	317	91269.8
77	3065.8	318	367549.7
78	367.5	319	255881.2
79	>1000000	320	71584.2
80	>500000	339	21.6
81	320.6	395	2.6
82	214.8	396	34.8
84	14.4	397	183.2

10

20

30

40

【表 1 - 3】

85	147.8		

【1 5 3 9】

実施例 B

K R a s G 1 2 D 結合アッセイ

この実施例は、本発明の例示的な化合物が、K R a s G 1 2 D に結合し、K R a s G

50

12D結合部位を占める標識されたトレーサーリガンドを置換することができることを示す。

【1540】

化合物がKRAS G12Dに結合する能力を、TR-FRET置換アッセイを使用して測定した。ビオチン化GDP充填組換えヒトKRAS G12D（アミノ酸1:169に対応、Array BioPharmaで製造）を、カスタムメイドのCy5標識トレーサー、ユーロピウム標識ストレプトアビジン、および化合物（最終2%DMSO）とともに緩衝液（50mM HEPES [pH7.5]、5mM MgCl₂、0.005% Tween-20、および1mM DTT）中でインキュベートした。22℃で60分間インキュベートした後、PerkinElmer EnVisionマルチモードプレートリーダーを使用して、TR-FRETデュアル波長検出を介して反応を測定し、対照に対するパーセント（POC）をレシオメトリック発光係数を使用して計算した。100POCは、試験化合物を使用せずに決定され、0POCは、トレーサーのKRASへの結合を完全に阻害する対照化合物の濃度を使用して決定される。POC値は、4パラメータのロジスティック曲線に適合し、IC₅₀値は、曲線が50POCと交差する濃度として決定した。

【1541】

式（I）の例示的な化合物の結果を表2に示す。NDは「決定されていない」を表す。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

式 (I) の例示的な化合物による K R a s G 1 2 D への結合

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	124.7	235	1.2
2	2.7	236	25.0
3	9.5	237	500.3
4	496.2	238	16.1
5	722.9	239	2.0
6	434.1	240	314.8
7	1867.3	241	79.2
8	1522.0	242	82.2
9	820.7	243	0.4
14	73.9	244	4.2
15	260.3	245	0.5
16	54.1	246	0.6
17	666.2	247	12.6
18	76.8	248	3.2
19	122.0	249	3.5
20	691.8	250	28.2
21	262.9	251	0.2
22	50.3	252	0.4
24	7.9	253	0.8
25	338.4	254	6.1
26	42.1	255	8.7
29	160.4	256	13.2
30	417.6	257	5.1
31	1.6	258	6.5
32	2145.0	259	0.8
33	21.1	260	107.1
34	135.4	261	8304.2
35	475.0	262	2255.6
36	0.4	263	1.5
37	404.8	264	4698.9
38	174.2	265	794.0
39	>10000	266	278.0
40	4.0	267	3261.6
41	76.7	268	1546.3
42	3.1	269	4037.9
43	72.2	270	4492.4

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

44	33.7	271	1621.9
45	5.5	272	1178.7
46	720.8	273	1340.8
47	264.6	274	35.9
48	433.9	275	53.8
49	5.9	276	16.2
50	2.5	277	35.2
51	291.7	278	0.7
52	318.3	279	1.6
53	1881.4	280	99.8
54	68.7	281	0.9
55	6131.3	282	0.7
56	5916.7	283	0.7
57	7285.9	284	0.1
58	2326.7	285	279.0
59	946.3	286	17.2
60	1660.7	287	90.7
61	4081.0	288	589.5
62	8407.4	289	218.4
63	0.4	290	2.1
64	3.3	291	1.6
65	3.2	292	13.1
66	544.4	293	692.3
67	1245.6	294	620.4
68	256.6	295	191.5
69	529.9	296	111.5
70	356.2	297	88.9
71	125.7	298	8.3
72	512.9	299	131.7
73	572.7	300	767.8
74	188.2	301	35.1
75	240.4	302	43.6
76	131.2	303	357.3
77	3137.6	304	29.2
78	358.3	305	366.8
79	336.5	306	260.4
80	646.9	307	3164.3
81	152.9	308	117.4
82	226.8	309	204.7

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

83	8694.9	310	558.7
84	31.7	311	135.3
85	453.7	312	9.0
86	7919.9	313	231.3
87	535.6	314	0.6
88	7021.4	315	2537.4
89	679.3	316	>10000
90	4494.9	317	>10000
91	32.7	318	>10000
92	1348.4	319	>10000
93	104.6	320	>10000
94	3652.5	321	612.8
95	561.0	322	4.9
96	2221.0	323	1689.3
97	934.1	324	10.2
98	1.0	325	140.9
99	623.8	326	1.9
100	1949.7	327	1.9
101	8081.6	328	9.4
102	95.8	329	202.5
103	371.0	330	2.5
104	1675.8	331	114.4
105	867.1	332	163.9
106	155.9	333	450.5
107	2118.1	334	10.0
108	4841.5	335	25.8
109	0.5	336	3.1
110	57.5	337	2.2
111	281.0	338	33.1
112	718.4	339	21.0
113	2866.1	340	0.4
114	482.1	341	0.7
115	174.3	342	3.4
116	1437.7	343	10.4
117	731.5	344	10.9
118	476.6	345	10.6
119	684.3	346	10.5
120	28.8	347	2.1
121	204.2	348	15.5

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

122	3265.3	349	560.7
123	754.4	350	3822.1
124	8.6	351	94.8
125	667.5	352	844.8
126	9.9	353	333.4
127	250.9	354	368.1
128	500.6	355	869.9
129	4092.5	356	87.2
130	1647.0	357	438.0
131	423.9	358	1980.6
132	60.5	359	1637.1
133	48.8	360	50.8
134	3.7	361	2700.3
135	2.1	362	105.8
136	5150.6	363	3932.5
137	2633.4	364	2.3
138	8067.8	365	34.9
139	113.3	366	0.5
140	5161.4	367	0.7
141	891.1	368	207.6
142	8846.4	369	221.4
143	4563.2	370	86.1
144	1702.3	371	394.2
145	5002.5	372	0.7
146	2285.7	373	1.6
147	5876.2	374	347.9
148	5180.0	375	1.7
149	869.5	376	2.6
150	1981.1	377	416.9
151	387.5	378	6250.0
152	2647.1	379	248.7
153	50.8	380	65.7
154	6533.8	381	0.7
155	3417.0	382	21.1
156	9.1	383	585.9
157	26.6	384	2.4
158	73.7	385	3083.3
159	331.0	386	2.0
160	120.3	387	532.8

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

161	273.2	388	0.6
162	677.3	389	1.4
163	5552.5	390	36.8
164	4046.0	391	661.7
165	97.8	392	208.2
166	1286.1	393	76.3
167	226.2	394	2500.0
168	583.0	395	6.9
169	656.9	396	206.8
170	841.7	397	886.9
171	757.4	398	593.2
172	689.1	399	2.7
173	99.2	400	4.2
174	63.9	401	2.8
175	63.8	402	8017.6
176	235.1	403	1.9
177	187.1	404	60.8
178	105.0	405	2.2
179	1.1	406	0.9
180	76.1	407	560.0
181	572.5	408	3.1
182	269.1	409	2231.4
183	393.3	410	1.0
184	1990.6	411	17.0
185	0.3	412	17.7
186	29.2	413	9.2
187	1.7	414	873.2
188	1919.7	415	2578.3
189	0.5	416	1946.5
190	64.1	417	594.7
191	69.1	418	7.5
192	224.9	419	50.9
193	12.5	420	20.0
194	150.8	421	7746.7
195	20.7	422	11.4
196	467.0	423	238.0
197	99.9	424	5.0
198	20.3	425	90.2
199	2.0	426	0.9

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

200	229.7	427	35.3
201	70.2	428	92.1
202	94.0	429	18.5
203	28.1	430	1.0
204	4.4	431	1.4
205	1.2	432	1.9
206	5.1	433	0.9
207	4906.8	434	0.7
208	1836.7	435	28.2
209	2746.7	436	48.3
210	5464.7	437	233.7
211	211.5	438	20.1
212	1218.4	439	0.4
213	7529.0	440	0.8
216	0.9	441	0.5
218	1600	442	25.0
219	8.1	443	3.2
220	8.7	444	5.5
221	15.7	445	2.7
222	1126.7	446	357.0
223	7.1	447	297.0
224	27.0	448	130.0
225	9.2	449	71.0
226	25.9	450	37.0
227	6.4	451	1.0
228	87.7	452	1.0
229	121.0	453	27
230	1433.1	454	295
231	19.8	455	17
232	0.6	456	966
233	387.2	457	475
234	5.9	458	143

【1542】

実施例 C

式 (I) の例示的な化合物による ERK の K R a s G 1 2 D 媒介性リン酸化の阻害

この実施例は、本発明の例示的な化合物が、K R A S G 1 2 D の下流の ERK のリン酸化を阻害することを示す。

【1543】

G 1 2 D を発現する A G S 細胞 (A T C C C R L - 1 7 3 9) は、10% ウシ胎児血清、10mM H E P E S、およびペニシリン／ストレプトマイシンを補充した D M E M 培地で増殖した。細胞を、組織培養処理した 96 ウェルプレートに 40,000 細胞／ウ

10

20

30

40

50

エルの密度で播種し、12～14時間付着させた。次いで、希釈した化合物を0.5% DMSOの最終濃度で添加した。3時間後、培地を除去し、150 μ Lの4.0%ホルムアルデヒドを添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをPBSで洗浄し、150 μ Lの氷冷100%メタノールで10分間透過処理した。プレートへの非特異的抗体の結合は、100 μ LのLicorブロッキング緩衝液(Li-Cor Biotechnology、Lincoln NE)を使用して室温で1時間ブロックした。

【1544】

ホスホ-ERKの量は、ERKのリン酸化形態に特異的な抗体を使用して決定し、GAPDHの量と比較した。検出に使用した一次抗体は次の通りに添加した。Licorブロック+0.05% Tween 20で1:500に希釈したホスホ-ERK (Cell Signaling cs-9101) および1:5000に希釈したGAPDH (Millipore MAB374)。プレートを室温で2時間インキュベートした。プレートをPBS+0.05% Tween 20で洗浄した。

【1545】

一次抗体を視覚化するために使用される二次抗体は、次の通りに添加した。両方ともにLicorブロック+0.05% Tween 20で1:1000に希釈した抗ウサギ680および1:1000に希釈した抗マウス800を、室温で1時間インキュベートした。プレートをPBS+0.05% Tween 20で洗浄した。PBSの100 μ Lのアリコート各ウェルに添加し、プレートをLi-Cor Odyssey CLXプレートリーダーで読み取った。

【1546】

ホスホ-ERK (Thr202/Tyr204シグナルは各ウェルのGAPDHシグナルに正規化され、DMSO対照値のパーセントを計算した。IC50値は、用量応答曲線の4パラメータ適合を使用して生成された。

【1547】

式(I)の例示的な化合物の結果を表3に示す。NDは決定されていない。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

式 (I) の例示的な化合物による ERK の K R a s G 1 2 D 媒介性リン酸化の阻害

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	3159.1	234	409.0
2	721.4	235	338.6
3	10283.1	236	2626.3
4	8530.0	238	4656.9
5	8193.8	239	2951.1
6	11518.2	240	>16666.7
10	8115.5	241	>16666.7
11	1078.2	242	>16666.7
12	4905.2	243	0.8
14	4843.5	244	763.0
15	>16666.7	245	23.4
16	3834.5	246	1.0
18	3742.5	247	4310.5
19	>16666.7	248	1082.8
22	1888.7	249	7705.6
24	2890.0	250	7477.7
26	4282.7	251	10.3
27	1275.8	252	0.8
28	11736.0	253	2.0
29	13630.9	254	2428.8
30	9600.4	255	673.4
31	2425.6	256	>16666.7
32	>50000	257	530.7
33	2052.1	258	1460.4
34	4207.8	259	3.9
35	11332.1	260	>16666.7
36	107.8	263	7641.0
40	4241.8	274	4706.4
41	6647.2	275	7058.7
42	637.6	276	3789.2
43	6204.1	277	3675.0
44	2290.1	278	104.4
45	840.0	279	7401.8
47	4445.6	280	6115.7
48	4875.6	281	97.8
49	2123.1	282	4.9

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

50	15404.5	283	7.0
51	12066.6	284	17.4
52	8380.0	286	1733.1
54	>16666.7	287	8067.4
60	>16666.7	290	110.5
63	186.7	291	46.5
64	3971.0	292	1696.0
65	1332.6	296	8472.0
68	7530.9	297	6562.0
69	>16666.7	298	1228.7
71	>16666.7	299	>5555.6
72	7260.8	301	3173.2
73	>5555.6	302	1993.3
74	5465.1	304	1415.1
75	>16666.7	308	>5555.6
76	7412.9	312	1877.6
78	>16666.7	314	3.7
81	8288.3	321	>16666.7
82	>16666.7	322	664.8
84	5722.3	324	863.9
85	>16666.7	325	>16666.7
87	10553.8	326	121.6
91	5514.1	327	31.4
93	>16666.7	328	896.9
98	388.6	330	11.8
102	7955.9	331	10826.0
103	>16666.7	332	>16666.7
104	>16666.7	334	2909.3
106	3096.3	335	10440.5
109	330.5	336	1057.2
110	>16666.7	337	1620.7
114	10259.6	338	>16666.7
115	9514.0	339	8659.5
118	>16666.7	340	51.5
119	3700.2	341	837.3
120	2092.9	342	1001.2
121	4077.1	343	1616.5
122	>16666.7	344	8069.6
124	11087.4	345	1468.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

126	3470.6	346	1351.5
127	>16666.7	347	458.9
131	>16666.7	348	778.6
132	2558.7	351	>16666.7
133	2048.8	356	11920.1
134	895.4	360	8353.4
135	4820.9	362	10457.0
139	5245.1	364	322.0
141	>16666.7	365	3949.0
152	>50000	366	7.0
153	2369.2	367	111.8
156	1786.9	370	10730.6
157	7998.7	372	10.5
158	4222.3	373	>16666.7
159	>16666.7	375	1310.3
160	6930.7	376	582.3
161	>16666.7	380	>16666.7
162	>16666.7	381	708.4
163	>16666.7	382	>16666.7
164	>16666.7	384	398.2
165	11068.5	385	>16666.7
167	16142.4	386	320.3
168	>16666.7	388	40.2
173	10504.3	389	780.7
174	12816.8	390	6108.7
175	>5555.6	393	7579.3
178	>16666.7	395	1089.1
179	71.2	396	8173.3
180	>16666.7	397	>16666.7
181	12839.1	399	509.9
182	13549.2	400	260.6
183	5252.5	401	603.5
185	7.1	403	2881.0
186	3383.1	404	8331.6
187	450.1	405	297.0
189	24.1	406	440.3
190	16314.3	408	238.0
191	5047.0	410	8.0
193	8517.9	411	745.3

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

195	2461.5	412	4779.3
197	>16666.7	413	2156.3
198	2425.5	418	2741.5
199	464.8	419	2776.1
201	13915.2	420	7816.4
202	10186.8	422	2357.8
203	2183.2	424	680.9
204	306.7	425	5414.1
205	242.1	426	228.0
206	899.6	427	1981.7
208	>16666.7	428	6964.4
209	>16666.7	429	1696.0
210	>16666.7	430	141.0
211	13506.7	431	74.3
214	>16666.7	432	106.3
215	>16666.7	433	43.2
216	51.0	434	6.7
219	2032.0	435	1822.4
220	1344.9	436	3989.5
221	15840.8	438	1630.8
223	4272.7	439	12.8
224	6375.8	440	8.4
225	3058.3	441	4.1
226	6745.4	442	1162.0
227	2976.0	443	160.0
228	13718.5	444	365.0
229	11330.3	445	130.0
231	2806.1	451	78.3
232	15.2	452	13.7
233	15568.1		

【1548】

本発明は、その特定の実施形態に関連して説明されてきたが、それはさらなる修正が可能であり、本出願は、一般に、本発明の原理に従い、本発明が関係する当該技術分野内の既知のまたは慣習的な慣行の範囲内であり、前述の本質的な特徴に適用され得、添付の特許請求の範囲において以下のような本開示からの逸脱を含む、本発明のいかなる変型、使用、または適応も網羅することを意図することが理解されるであろう。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
C 0 7 D 519/00 3 0 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/893,604

(32)優先日 令和1年8月29日(2019.8.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ワン, シャオルン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、タウン・センター・ドライブ・9393・スイート・200、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 バーンズ, アーロン・クレイグ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、タウン・センター・ドライブ・9393・スイート・200、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 クリステンセン, ジェームズ・ゲイル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、タウン・センター・ドライブ・9393・スイート・200、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ケッチャム, ジョン・マイケル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、タウン・センター・ドライブ・9393・スイート・200、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ローソン, ジョン・デビッド

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、タウン・センター・ドライブ・9393・スイート・200、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 マークス, マシュー・アーノルド

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、タウン・センター・ドライブ・9393・スイート・200、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 スミス, クリストファー・ロナルド

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、タウン・センター・ドライブ・9393・スイート・200、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 アレン, シェリー

アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、アレイ・バイオフィーマ・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ブレイク, ジェームズ・フランシス

アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、アレイ・バイオフィーマ・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 チカレリ, マーク・ジョゼフ

アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、アレイ・バイオフィーマ・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ダールケ, ジョシュア・ライアン

アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、アレイ・バイオフィーマ・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ダイ, ドンファ

アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、アレイ・バイオフィーマ・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 フェル, ジェイ・ブラッドフォード

アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、アレイ・バイオフィーマ・インコーポレイテッド気付

(72)発明者 フィッシャー, ジョン・ピーター

アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、

- アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
(72)発明者 メヒア, マセドニオ・ジェイ
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ニューハウス, ブラッド
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 グエン, フォン
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 オリリー, ジェイコブ・マシュー
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ペイジック, スペンサー
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ロドリゲス, マーサ・イー
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 サベチェンコフ, パベル
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 タン, トニー・ピー
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ビジャーズ, ガイ・ピー・エイ
アメリカ合衆国、コロラド・80304、ボールダー、マックスウェル・アベニュー・510
- (72)発明者 ジャオ, チエン
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 カーン, ディーン・ラッセル
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ガウディーノ, ジョン
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- (72)発明者 ヒルトン, マイケル・クリストファー
アメリカ合衆国、コロラド・80301、ボールダー、ウォールナット・ストリート・3200、
アレイ・バイオフーマ・インコーポレイテッド気付
- 審査官 土橋 敬介
- (56)参考文献 特表2015-520180 (JP, A)
特表2017-528488 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)